

本文引用:唐蔚,潘博,杨晓,曾再蓉,宋程.益肾活血止痛方联合盐酸羟考酮缓释片治疗肾虚血瘀型骨转移癌痛临床观察[J].湖南中医药大学学报,2018,38(7):806-810.

益肾活血止痛方联合盐酸羟考酮缓释片治疗 肾虚血瘀型骨转移癌痛临床观察

唐蔚¹,潘博¹,杨晓²,曾再蓉³,宋程^{3*}

(1.湖南省中医药研究院附属医院,湖南长沙 410006;2.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;

3.湖南省肿瘤医院,湖南长沙 410013)

[摘要] **目的** 观察益肾活血止痛方联合盐酸羟考酮缓释片治疗肾虚血瘀型骨转移癌痛的临床疗效。**方法** 选取本院肿瘤科骨转移癌痛患者 60 例按随机数字表法分为观察组和对照组,每组各 30 例。对照组单纯予盐酸羟考酮缓释片治疗;观察组在对照组基础上联合益肾活血止痛方治疗,2 组均治疗 14 d。观察患者疼痛数字评分(numerical rating scale,NRS)、疼痛缓解度、盐酸羟考酮缓释片服用情况(药物维持剂量,滴定达维持剂量时间)、生存质量评分(kamofsky,KPS),并记录不良反应情况。**结果** 与本组治疗前比较,两组 NRS 评分均呈进行性下降($P<0.05$),观察组用药 14 d 后 NRS 评分低于对照组($P<0.05$);用药 14 d 后,与治疗 3 天(d3)比较,两组疼痛控制有效率显著提高($P<0.05$),与同时段对照组比较,在服药第 7、14 d 后,观察组疼痛控制有效率明显提高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与对照组比较,观察组患者持续服用盐酸羟考酮缓释片剂量明显减少($P<0.05$),且服用盐酸羟考酮缓释片滴定达维持剂量时间缩短($P<0.05$);与治疗前相比,两组 KPS 评分均明显升高($P<0.05$),且观察组 KPS 评分高于对照组($P<0.05$)。**结论** 益肾活血止痛方联合盐酸羟考酮缓释片治疗肾虚血瘀型骨转移癌痛具有较好的临床疗效。

[关键词] 益肾活血止痛方;肾虚血瘀证;骨转移癌痛;临床疗效

[中图分类号]R289.5;R273

[文献标志码]B

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.07.021

Clinical Effect of Yishen Huoxue Zhitong Prescription Combined with Oxycodone Hydrochloride Sustained-release Tablets in Treatment of Bone Metastatic Cancer Pain with Kidney Deficiency and Blood Stasis Syndrome

TANG Wei¹, PAN Bo¹, YANG Xiao², ZENG Zairong³, SONG Cheng^{3*}

(1. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Hunan Cancer Hospital, Changsha, Hunan 410013, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect of Yishen Huoxue Zhitong Prescription combined with oxycodone hydrochloride sustained-release tablets in the treatment of bone metastatic cancer pain with kidney deficiency and blood stasis syndrome. **Methods** A total of 60 patients with bone metastatic cancer pain who were treated in Department of Oncology in our hospital were divided into observation group and control group using a random number table, with 30 patients in each group. The patients in the observation group were given Yishen Huoxue Zhitong Prescription combined with oxycodone hydrochloride sustained-release tablets, and those in the control group were given oxycodone hydrochloride sustained-release tablets alone. The course of treatment was 14 days for both groups. Numerical Rating Scale (NRS) score, pain relief, administration of oxycodone hydrochloride sustained-release tablets (maintenance dose and time to reach maintenance dose), and Karnofsky

[收稿日期]2017-11-22

[基金项目]湖南省中医药科技计划重点项目(201750);湖南省中医药研究院科技计划重点项目(201402)。

[作者简介]唐蔚,女,硕士,主治医师,研究方向:中医药防治恶性肿瘤。

[通讯作者]*宋程,男,博士,主治医师,E-mail:77083182@qq.com。

Performance Scale (KPS) score were observed for both groups, and adverse events were recorded. **Results** Both groups had a progressive reduction in NRS score after treatment ($P<0.05$), and after 14 days of medication, the observation group had a significantly lower NRS score than the control group ($P<0.05$). After 14 days of medication, both groups had a significant increase in pain control rate ($P<0.05$), and on days 7 and 14 of medication, the observation group had a significant increase in pain control rate compared with the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with the control group, the observation group had a significant reduction in the maintenance dose of oxycodone hydrochloride sustained-release tablets ($P<0.05$) and a significantly shortened time to reach maintenance dose ($P<0.05$). Both groups had a significant increase in KPS score after treatment ($P<0.05$), and the observation group had a significantly higher KPS score than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Yishen Huoxue Zhitong Prescription combined with oxycodone hydrochloride sustained-release tablets has a good clinical effect in the treatment of bone metastatic cancer pain with kidney deficiency and blood stasis syndrome.

[**Keywords**] Yishen Huoxue Zhitong Prescription; bone metastatic cancer pain; kidney deficiency and blood stasis syndrome; clinical effect

骨转移癌痛属于慢性疼痛的一种,大多因原发性或者转移性骨肿瘤引起。临床多种常见恶性肿瘤均存在骨转移,如原发性支气管肺癌、各型乳腺癌、晚期前列腺癌等。在癌症临床并发症中,由肿瘤骨转移导致的疼痛约占40%。疼痛源于肿瘤在骨内生长所致,加之合并感染、贫血等情况,进而发生骨折、脊髓压迫、椎体失稳等,均可影响患者体质、降低运动功能,导致患者生活质量下降,甚者生命垂危。由此可见,骨转移癌痛属于一类慢性复杂型综合性疼痛。西医治疗骨转移癌痛多采用放化疗、手术切除、药物镇痛等手段,而临床患者使用镇痛药物易产生成瘾性,且毒副作用较大,同时经济负担的加重也导致患者依从性差,影响治疗效果。研究发现^[1],中西医结合治疗肺癌重度疼痛,具有副作用小、疗效确切、经济实惠的特点,同时能达到止痛抑瘤的功效,临床应用优势明显。因此,笔者采用中西医结合的治疗方式,临床使用益肾活血止痛方联合盐酸羟考酮缓释片治疗骨转移癌痛,观察其疼痛控制的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2014年11月-2015年12月在湖南省中医药研究院附属医院肿瘤科住院病人共60例,用随机数字表法分为观察组和对照组两组,每组各30例。观察组男性18例,女性12例;年龄48~74岁,平均年龄65.20岁;病程11~46周,平均36.70周。对照组男性16例,女性14例;年龄42~73岁,平均年龄62.30岁;病程10~51周,平均33.70周。2组患

者在性别、年龄、病程等一般资料上比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。此项研究已经湖南省中医药研究院附属医院医学伦理委员会批准执行。

1.2 病例选择标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《临床诊疗指南肿瘤分册》^[2]诊断标准:(1)细胞学诊断:痰液、胸腹水等细胞学标本,镜下所见符合恶性肿瘤诊断标准。(2)病理学诊断:①手术标本经病理、组织学证实者;②经纤维支气管镜、胃镜、结肠镜等采得活检组织标本,经组织学诊断为恶性肿瘤者;③颈和腋下淋巴结、胸壁、胸膜、皮下结节及骨等转移灶活检,组织学表现符合恶性肿瘤者。(3)临床诊断:X线、CT、MRI或ECT等证实有骨转移,有中度以上骨转移癌痛(NRS疼痛评分大于3分)。

1.2.2 中医辨证标准 肾虚血瘀证型辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]及《中医诊断学》^[4]中相关内容:(1)主症:骨疼痛有定处,伴腰酸膝软。(2)次症:神疲乏力、精神不振,伴腰背冷痛、筋骨痿软;小便余沥不尽、尿少或夜尿频多;耳鸣、听力下降;记忆力减退、疲倦易睡、多梦、盗汗;肌肤晦暗、指甲枯槁无华,肢体麻木或偏瘫。舌质呈淡白、紫暗或有瘀斑、瘀点,舌苔白,脉涩或弦迟。需主症具备2项,次症至少具备3项,同时参考舌象脉象,方可纳入此型标准。

1.2.3 纳入标准 (1)患者需符合上述西医诊断标准及中医辨证标准;(2)男女均可,年龄大于18岁,小于75岁;(3)预计病人生存期需大于3个月;(4)NRS疼痛评分 >3 分,属于中-重度骨转移癌痛病人;(5)无智力及精神方面障碍,语言表达正常,可判断

自身疼痛程度及一般状况,可评价骨癌痛及其生活质量等内容;(6)病人自愿加入本项目,并签署研究相关知情同意书。

1.2.4 排除标准 (1)不符合纳入标准的病人;(2)存在重要脏器功能异常或骨髓损伤的病人;(3)处于哺乳期的妇女、孕妇或存在精神异常的病人;(4)研究开始前4周内肿瘤或疼痛部位使用过放化疗或神经阻断治疗的病人;(5)属于非癌性疼痛,如肿瘤急症引起的身体疼痛或其他神经痛(肿瘤切除术后伤口疼痛、带状疱疹后遗神经痛等);(6)曾有过药物滥用史、成瘾史病人;(7)生存质量(KPS)评分<30分者;(8)研究期间依从性差者。

1.3 治疗方法

对照组服用盐酸羟考酮缓释片(中国萌蒂制药有限公司,国药准字:J20140125)口服,10 mg/次,1次/12 h,治疗14 d。观察组予益肾活血止痛方(淫羊藿15 g,桃仁10 g,红花10 g,当归10 g,香附6 g,川芎6 g,牛膝10 g,补骨脂15 g,骨碎补10 g,半枝莲15 g,白花蛇舌草15 g,甘草6 g)合盐酸羟考酮缓释片进行治疗,中药由湖南省中医药研究院附属医院中药房煎煮,每剂2袋,每袋150 mL,早晚各1袋,口服;盐酸羟考酮缓释片用法同对照组,治疗14 d。

1.4 观察指标

1.4.1 疼痛控制情况 (1)疼痛强度(pain intensity, PI)^[5]:由受试者实施疼痛评价。采用疼痛数字评分法(numerical rating scale, NRS)将疼痛程度分为0~10分。0分:无痛;1~3分:轻度疼痛,即虽有疼痛感仍能正常工作,睡眠不受干扰;4~6分:中度疼痛,疼痛明显不能忍受,要求服用止痛剂,睡眠受干扰;7~10分:重度疼痛,疼痛剧烈,可伴植物神经功能紊乱,睡眠受到严重干扰,须服用止痛剂。(2)疼痛缓解度^[6]:分6个时段进行观察[分别在d0(用药前)、d1、d2、d3、d7、d14用记录的NRS分值来计算]并选取d3、d7、d14三个时段进行统计学分析。依据NRS法,疼痛减轻程度百分数=(用药前评分-用药后评分)/用药前评分×100%,可分为:无效(NR):疼痛与治疗前比较无缓解,疼痛减轻程度≤24%;轻微缓解(MR):疼痛较给药前减轻,但仍有明显疼痛,睡眠受干扰,疼痛减轻25%~49%;部分缓解(PR):疼痛较给药前明显减

轻,睡眠基本不受干扰,能正常生活,疼痛减轻50%~99%;完全缓解(CR):疼痛消失,即疼痛减轻100%。有效率(%)=[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)]/n×100%。

1.4.2 盐酸羟考酮缓释片服用情况 (1)药物维持剂量:NRS评分≤3分,持续48 h,1次/12 h,爆发痛<3次,辅助用药的剂量无需增加,未出现不能耐受的不良反应的剂量;(2)滴定达维持剂量时间:即从起始剂量滴定开始,至达到稳定维持剂量的时间。

1.4.3 生存质量评价 按卡式体力状况评分法(kamofsky, KPS)^[7]计分,于治疗前、后各观测并记录1次。按KPS评分标准评价生存质量改善情况,显效为评分提高≥20分,有效为评分提高≥10分,无效为评分提高<10分。

1.4.4 不良反应 观察并记录包括便秘、恶心、尿潴留、头晕、呕吐、瘙痒、谵妄、嗜睡、认知障碍、运动和呼吸抑制等内容。同时,记录两组在d0、d7、d14三个时段的不良反应发生情况及严重程度。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,多时点比较用重复测量的方差分析,两两比较采用LSD-t检验;计数资料用(%)表示,比较行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后NRS评分比较

2组治疗前NRS评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$);用药后,与治疗前比较,两组NRS评分均呈进行性下降($P < 0.05$),且观察组用药14天后NRS评分低于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组肾虚血瘀型骨转移癌痛患者治疗前后

组别	NRS评分比较 (n=30, $\bar{x} \pm s$, 分)					
	d0	d1	d2	d3	d7	d14
观察组	6.88±0.93	4.44±1.04	3.96±0.73	3.76±0.66	2.28±0.94	1.92±0.95* [△]
对照组	6.80±0.87	4.44±1.19	4.32±1.21	4.16±1.14	3.44±0.87	3.24±1.09*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.2 2组患者治疗后疼痛缓解度比较

用药14天后,与治疗3天(d3)比较,两组疼痛控制有效率显著提高($P < 0.05$);与同时段对照组比较,服药第7、14天后,观察组疼痛控制有效率显著提高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表2。

表2 2组肾虚血瘀型骨转移癌痛患者治疗后疼痛缓解度比较

(例)

组别	n	时间	完全缓解(CR)	部分缓解(PR)	轻微缓解(MR)	无效(NR)	有效率/例(%)
观察组	30	d3	2	10	16	2	12(40.0)
		d7	6	20	3	1	26(86.7) [△]
		d14	11	16	3	0	27(90.0) ^{#△△}
对照组	30	d3	1	8	14	7	9(30.0)
		d7	4	12	9	5	16(53.3)
		d14	7	12	8	3	19(63.3) [#]

注:同组内与d3比较,# $P<0.05$;与同时段对照组比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$ 。

2.3 2组患者盐酸羟考酮缓释片服用情况比较

与对照组比较,观察组患者服用盐酸羟考酮缓释片维持剂量显著减少,且盐酸羟考酮缓释片滴定达维持剂量时间显著缩短($P<0.05$)。见表3。

表3 2组肾虚血瘀型骨转移癌痛患者盐酸羟考酮缓释片

服用情况比较

($\bar{x}\pm s$)

组别	n	药物维持剂量/mg·d ⁻¹	滴定达维持剂量时间/d
观察组	30	14.40±5.83 [△]	1.52±0.65 [△]
对照组	30	19.60±7.34	2.08±0.81

注:与对照组比较,△ $P<0.05$ 。

2.4 2组患者治疗前后 KPS 评分比较

与治疗前比较,2组患者治疗后 KPS 评分明显升高($P<0.05$),且治疗后观察组 KPS 评分高于对照组($P<0.05$)。见表4。

表4 2组肾虚血瘀型骨转移癌痛患者治疗前后

KPS 评分比较

($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	30	58.80±8.33	75.60±13.56 ^{*△}
对照组	30	59.20±9.54	67.20±14.58 [*]

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,△ $P<0.05$ 。

2.5 2组患者不良反应比较

观察组眩晕4例,便秘6例,恶心呕吐2例,皮肤瘙痒1例;对照组眩晕5例,便秘7例,恶心呕吐3例,两组不良反应的发生考虑与盐酸羟考酮缓释片有关,均对症处理后缓解。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

骨转移瘤在中医学可归于“骨蚀”“骨瘤”等内容。《灵枢·刺节真邪论》有云:“骨疼而肉枯,内伤骨为骨蚀,为昔瘤,以手按之坚,有所结。”这是古代最早对骨转移瘤的描述。从病因考究,历代学者发现

骨瘤多与肝脏、肾脏联系紧密。《素问·阴阳应象大论》认为肾主骨,主藏精化髓,骨骼强壮依赖于肾精充足,肾虚则髓不生。临床发现,骨转移者多伴肾精亏虚,易为癌毒所袭,容易骨转移。故治疗以扶正祛邪为原则^[8-11]。骨转移癌痛具有疼痛剧烈、位置固定、夜甚的特点,同时患者出现舌质暗紫,脉象艰涩。《格致余论·阳有余阴不足论》记载:“主闭藏者肾也,司疏泄者肝也。”肝主筋、主疏泄,具有使气机通畅、调畅情志的作用。久病、疼痛可导致情志不舒,肝失疏泄则气滞;气为血帅,气滞则血凝;疼痛部位固定、舌紫暗、脉涩均为瘀血之象,瘀血停留,导致筋脉痹阻,不通则痛。可见,骨转移瘤的病位在骨骼经筋,病因以肾虚、肝郁、血瘀为主,属于本虚标实。临床多采用补肝肾、祛瘀毒、通经络、壮骨止痛方法治疗骨转移癌痛^[12-13]。

益肾活血止痛方源于清代医家王清任《医林改错》中“身痛逐瘀汤”加减,拟方包括淫羊藿、桃仁、红花、当归、补骨脂、牛膝、香附、骨碎补、白花蛇舌草、川芎、半枝莲、甘草共12味中药,治法为益肾活血、行气止痛、祛瘀解毒。方中君药为淫羊藿,可补肾强骨、益精填髓;臣药为桃仁、红花,可活血化瘀止痛;补骨脂和骨碎补能温肾助阳;当归滋肝阴、养血调经;祛瘀解毒、抗癌选用半枝莲和白花蛇舌草;佐药为牛膝与香附、川芎,可共奏活血行气止痛之功;甘草为使药,调和诸药。组方特色为:(1)遵“肾虚”“血瘀”的病机,重培补肾气、温肾阳,兼顾活血、祛瘀解毒作用,攻补兼施,祛邪而不伤正;(2)循“不荣则痛”“不通则痛”的病机,佐以牛膝、香附等药物活血行气止痛,加强活血之功,使补而不滞。

采取中、西医结合方法止痛,在增强西药的止痛疗效同时,中药又能减少药物副作用,使患者用药依从性增加。临床表明^[14-18],中医药内服、外用在治疗骨转移癌痛上已取得一定疗效。笔者通过益肾活血止痛方联合盐酸羟考酮缓释片治疗骨转移癌痛的研

究发现:西药配合益肾活血止痛方止痛可明显降低患者 NRS 疼痛评分,提高患者疼痛缓解率,说明中西结合用药能达到更好的止痛疗效;益肾活血止痛方能缩短盐酸羟考酮缓释片滴定达到维持剂量的时间,使盐酸羟考酮缓释片较快达到稳定水平,并可减少其维持剂量;益肾活血止痛方联合盐酸羟考酮缓释片治疗骨转移癌痛可以提高患者 KPS 评分,改善生存质量,且未增加不良反应。

《素问遗篇·刺法论》曰:“正气存内,邪不可干”,故在中医治疗骨转移癌痛时应攻补兼施,不可攻邪太过损伤机体。因此,从中医骨转移癌痛的病因病机入手,中西医结合,将止痛类西药加配益肾活血止痛类中药,更好地控制癌痛,从而达到减毒增效的目的,值得进一步研究及推广。

参考文献:

- [1] 桂万弟,宋香清,李怡,等.复方万年青胶囊联合美施康定治疗 97 例肺癌重度疼痛患者的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2017,37(12):1408-1413.
- [2] 中华医学会.临床诊疗指南肿瘤分册[M].北京:人民卫生出版社,2005:78-80.
- [3] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:69-70.
- [4] 李灿东,吴承玉.中医诊断学[M].北京:中国中医药出版社,2012:145-147.
- [5] CLOHISY D R, MANTYH P W. Bone cancer pain[J]. Cancer, 2003,97(3):866-873.
- [6] GOBLIRSCH M J, ZWOLAK P, CLOHISY D R. Advances in understanding bone cancer pain[J]. J Cell Biochem, 2005, 96(4): 682-688.
- [7] 周际昌.实用肿瘤内科治疗[M].2版.北京:北京科学技术出版社,2016:540.
- [8] 刘婷,吕靖,李新权,等.复方苦参注射液联合奥施康定治疗老年骨转移癌痛临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2017,19(9):195-197.
- [9] 于海燕.中西医结合治疗骨转移癌痛的疗效比较[J].中西医结合心血管病电子杂志,2014,2(17):17-18.
- [10] 冯宇,崔艺馨,徐睿鑫,等.中医药治疗骨转移癌研究进展[J].环球中医药,2014,7(8):652-655.
- [11] 陈州华,黄立中,肖玉洁,等.补肾活血法联合西药治疗骨转移癌疼痛 25 例[J].安徽中医药大学学报,2016,35(6):22-26.
- [12] 宋程,唐蔚.蒋益兰教授治疗中晚期恶性肿瘤经验[J].湖南中医药大学学报,2015,35(6):39-40,50.
- [13] 于珊珊.美施康定结合益肾化浊汤治疗骨转移癌痛的临床观察[J].湖北中医药大学学报,2015,17(3):85-86.
- [14] 王芳,冯利,张平,等.补肾化瘀中药外敷联合帕米膦酸二钠改善骨转移癌痛[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(17):327-329.
- [15] 李应宏,杨旭才,张宇杰,等.身痛逐瘀汤联合盐酸羟考酮缓释片治疗骨转移癌痛 45 例[J].中医研究,2016,29(12):21-23.
- [16] 康凤河.针刺联合自拟消瘤止痛汤治疗中晚期恶性肿瘤癌性疼痛的疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2013,33(8):31-32.
- [17] 孟云,曾柏荣,王理槐.白马散外敷治疗骨转移癌痛的临床观察[J].中医药导报,2017,23(7):72-73,76.
- [18] 陈显,张海波,刘译鸿,等.护骨消积方联合唑来膦酸治疗骨转移癌痛疗效及 NTx 水平与中医肾虚证候的相关性研究[J].新中医,2017,49(10):117-120.

(本文编辑 李杰)