

本文引用:赖桂花,袁晶,闫钰婷,程雄涛,曹建雄.骨转移癌痛的中西医治疗进展[J].湖南中医药大学学报,2019,39(9):1166-1170.

骨转移癌痛的中西医治疗进展

赖桂花,袁晶,闫钰婷,程雄涛,曹建雄*

(湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙 410007)

〔摘要〕 骨转移癌痛是由晚期恶性肿瘤转移到骨引起的顽固性疼痛,痛势剧烈,严重影响癌症患者生活质量,其治疗成为临床研究的重点。西医治疗以三阶梯止痛药物治疗为主,疗效肯定且见效迅速,但是患者长期大剂量服用会产生多种毒副作用,而中医治疗能够缓解西医治疗带来的毒副作用,提高患者机体免疫力且有一定的止痛、抗肿瘤作用,临床上与西医联合使用则可以优势互补,达到增效减毒、痛瘤同治的目的。本文对近年来骨转移癌痛的中西医治疗进行综述,以期为今后临床诊疗提供有益参考。

〔关键词〕 骨转移癌痛;中医药;西医;中西医结合

〔中图分类号〕R2;R730

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.09.025

Advances of the Treatment of Bone Metastatic Cancer Pain by Traditional Chinese and Western Medicine

LAI Guihua, YUAN Jing, YAN Yuting, CHENG Xiongtao, CAO Jianxiang*

(The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

〔Abstract〕 Bone metastatic cancer pain is an intractable pain caused by the metastasis of advanced malignant tumors to bones. The pain is severe and affects the quality of life of cancer patients. Its treatment has become the focus of clinical research. The bone metastatic cancer pain is mainly treated with three-step analgesic drugs. The curative effect is positive and rapid, but long-term high-dose administration will produce a variety of toxic and side effects. Traditional Chinese medicine treatment of bone metastatic cancer pain can alleviate the toxic and side effects caused by Western medicine treatment, improve the patient's immunity and have certain analgesic and anti-tumor effects. Clinically, traditional Chinese medicine and Western medicine combined use can complement each other's advantages, to achieve the purpose of synergism, pain and tumor treatment. This paper reviewed the treatment of bone metastatic cancer pain by Chinese and Western medicine in recent years in order to provide useful reference for future clinical diagnosis and treatment.

〔Keywords〕 bone metastatic cancer pain; traditional Chinese medicine; Western medicine; integrative Chinese and western medicine

根据 WHO 统计,全球每天至少有 500 万以上的癌症患者受到疼痛的折磨,其中有 25% 患者初诊时出现疼痛,晚期癌症患者的疼痛发生率可高达 60%~90%,其中 1/3 的患者为重度疼痛,骨转移癌痛是癌痛中最为剧烈和难以控制的疼痛,也是一种临床常见的顽固性疼痛,常见于乳腺癌、前列腺癌、肺

癌等^[1-2]。现代医学治疗主要是病因治疗与对症治疗,对症治疗以止痛药物为主,止痛效果明确,但长期使用存在一定的不良反应^[3-4]。近年来中医药治疗骨转移癌痛广泛应用于临床,包括辨证论治、专方专药、外治法、针灸及配合西医多种治疗方法,临床上应用取得满意疗效。

〔收稿日期〕2019-01-23

〔基金项目〕湖南省自然科学基金项目(201946);湖南省重点研发计划(2018SK2127)。

〔作者简介〕赖桂花,女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治恶性肿瘤。

〔通讯作者〕*曹建雄,男,教授,主任医师,Email:2570088917@qq.com。

1 骨转移癌痛机制

1.1 西医机制

1.1.1 骨组织的变化 正常骨代谢通过成骨细胞的成骨作用与破骨细胞的骨吸收作用保持着动态平衡,其中骨保护素(osteoprotegerin,OPG)、核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B Ligand,RANKL)和核因子 κ B受体活化因子(receptor activator of NF- κ B,RANK)系统是调节骨稳态的主要机制之一^[5]。OPG-RANKL-RANK系统的激活是破骨细胞活化诱发骨癌痛的重要原因,肿瘤在骨转移的过程中,肿瘤细胞也同样表达RANK蛋白,并与RANKL结合后刺激破骨前体细胞成熟为破骨细胞,激活RANKL-RANK通路,骨质的吸收与形成平衡被打破。分泌于成骨细胞的OPG本身与破骨细胞产生竞争性抑制作用,但肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体则与OPG结合并诱导其凋亡。因此,OPG-RANKL-RANK系统的平衡被破坏,骨稳态失衡,骨质得到破坏,引发骨癌痛。另外,组成破骨细胞的单核细胞通过维持细胞外的酸性环境来吸收骨组织,而酸性环境可通过酸敏感危害感受器的刺激引发骨癌痛^[6-8]。

1.1.2 神经性与炎症成分的参与 中枢神经系统的神经炎症反应,在骨癌痛的发生、发展中十分重要,肿瘤破坏支配骨和骨膜的感觉神经和感觉神经末梢,引起痛觉的增加,另外肿瘤细胞释放一系列的炎症因子,如前列腺素、内皮素、白细胞介素-1、白细胞介素-6、缓激肽、肿瘤坏死因子- α 等,激活支配骨组织的伤害性感受器,均可以导致骨转移癌痛的产生^[9]。中枢敏化(即脊髓发生神经化学变化和细胞重塑)则是骨转移癌痛持续疼痛的重要原因,当癌痛产生的时候,骨质的破坏引起初级传入神经元敏化,在一定程度上维持着骨转移癌痛状态^[10]。有研究表明P2X(一种三磷酸腺苷的门控离子通道)受体介导的嘌呤信号在癌症发生、肿瘤生长及其诱发痛觉敏化,最终介导骨癌痛产生这一过程中起着重要的作用^[11]。

1.2 中医病因病机

骨转移癌痛属于中医学“骨瘤”“骨蚀”“骨痹”“骨疽”等范畴^[12]。肾主骨生髓,骨髓滋养濡润骨骼,若肾气充沛,肾精旺盛,骨髓生化有源,则骨有所养。中医理论对骨转移癌痛的基本认识为虚实两方面,病人久病及肾,肾虚不能养髓生骨,不荣则痛;久病

入络,经络传变,脉络瘀阻,癌毒留滞,痰、瘀、毒互结,不通则痛。中医学认为心理情志也是骨转移癌痛的重要发生因素,正如《素问·至真要大论》曰:“诸痛痒疮,皆属于心。”这种情志变化与疼痛的发生密切相关,在癌痛中表现尤为突出。现代研究根据癌痛多因素概念提出,患者对痛的认识,对“死”的恐惧,情绪的忧伤,心理上的忧郁和绝望,都会影响癌痛的感觉,肿瘤病人因紧张、焦虑、忧郁、愤怒等而发生疼痛^[13]。总的来说,中医学认为骨转移癌痛的发生不外乎六淫邪毒、七情内伤、饮食失调、正气亏虚,以脏腑气血虚弱为本,湿、热、痰、瘀、毒凝结于骨为标。因此正气亏虚、气滞血瘀、热毒痰凝、癌毒互结为其基本病机,而这些病机在骨转移癌痛的发生发展中常相互为因,相互影响,相互转化,在临床上常以虚实夹杂、本虚标实多见。

2 骨转移癌痛的中西医治疗

2.1 现代医学治疗骨转移癌痛

癌症疼痛诊疗规范(2018年版)^[3]指出,癌痛的西医治疗分为3个方面:病因治疗、药物治疗与非药物治疗。临床上需要评估患者的病情和身体状况采取综合治疗,有效控制疼痛,提高患者生活质量。骨转移癌痛是由恶性肿瘤转移到骨引起的疼痛,其主要病因是肿瘤本身、并发症因此针对病因的抗肿瘤治疗是治疗骨转移癌痛的重要治疗方法,包括外科手术治疗、放射治疗、化疗、分子靶向治疗、内分泌治疗等。在药物治疗方面,WHO提出的“三阶梯药物止痛法”仍然是现代医学骨转移癌痛的主要治疗方法之一,治疗原则为首选口服药物治疗,按阶梯、按时给药,个体化给药。止痛药物包括非甾体类抗炎止痛药物、阿片类止痛药物和辅助用药。其中最具有特色和优势的就是按阶梯给药,轻度疼痛使用非阿片类镇痛药治疗,随着疼痛加重可使用中效阿片类药物,如疼痛进一步加重建议使用强效阿片类药物并按照患者疼痛性质、程度及伴随症状合理调节止痛药物剂量及辅助药物^[14]。值得注意的是,骨转移癌痛患者遵循三步“阶梯治疗”的方法后仍有患者未得到有效的控制,另外阿片类止痛药物长期大剂量使用可产生如便秘、恶心、运动和认知障碍、呼吸抑制、依赖性等毒副作用^[15],并且使用非甾体类抗炎药时发生消化道溃疡、血小板功能障碍、肾毒性的危险性大大增加^[14]。

骨调节药物可以有效减少骨痛的发生率,主要包括双膦酸盐类药物与降钙素。除此之外,介入治疗、物理治疗、认知-行为训练以及社会心理支持治疗等多种非药物治疗方法也是骨转移癌痛的有效治疗方式^[16]。骨转移癌痛作为晚期恶性肿瘤严重的并发症,临床上治疗常需综合评估患者的病情、身体状况等情况,采取多学科综合治疗方法,使患者仅受最低的副作用,从而达到有效控制骨转移癌痛的目的。

2.2 中医药治疗骨转移癌痛

2.2.1 辨证论治

中医学对骨转移癌痛的治疗上积累了丰富的临床经验,辨证施治仍然是中医治疗骨转移癌痛的关键,也是其特色所在。虽在中医理论上对这一病证并没有统一的诊疗标准,但临床医家大多都遵循“不荣则痛”“不通则痛”的基本病机,以扶正祛邪、攻补兼施为基本治疗原则。如名老中医朱良春^[17]将骨转移癌痛病因病机概况为肾虚为本,痰瘀为标,故用药原则多为补肾壮骨、填精益髓、活血化瘀、舒经通络。邓天好^[18]认为骨转移癌痛主要为气虚血瘀所致,属于正虚标实、虚实夹杂之候,故治疗以益气养血、活血化瘀、通络止痛、解毒抑癌为主要治法。针对瘀血阻滞型的骨转移癌痛患者,冯宇等^[19]以活血止痛为法进行治疗,方用桃红四物汤加减[当归 15 g,赤芍 15 g,川芎 15 g,熟地黄 12 g,丹参 15 g,延胡索 15 g,三七粉(冲服)3 g,乳香 12 g,没药 12 g,桃仁 10 g,红花 10 g,补骨脂 15 g,骨碎补 15 g]治疗,每日 1 剂,结果显示观察组在止痛、提高睡眠质量和生活质量等方面明显优于西医对照组。

2.2.2 专方专药与辨证论治相结合

在注重辨证论治的同时也可以采取一些特殊的治疗方法,如临床上采取专方专药的治疗方法疗效颇佳,所谓专方专药,就是针对各个不同疾病特殊本质的方药^[20]。对于骨转移癌痛的治疗可以在辨证论治的基础上采用一些中药特殊止痛药物,不仅可以有效镇痛,还能从整体上改善患者的机体状态。中药常用的止痛药物绝大多数为辛温有毒之品,如川乌、草乌、附子、马钱子等,所以大部分医家临床上加减使用时在剂量上都强调中病即止,不过量使用。但是以乌附类药物治痹闻名于世的代云波习用制乌附各 30~120 g 治疗寒湿痹阻的痹症,镇痛效果颇佳。“乌附为良将,重用效始彰”,在骨转移癌痛的治疗上,同样可以在辨

证论治的基础上根据患者疼痛的程度加大乌附的剂量来达到有效镇痛的效果^[21]。生南星、生半夏均属有毒中药,两者均能够消痰散结。现代研究表明中药天南星不仅具有镇痛、镇静的作用,还可抑制肿瘤细胞的活性,半夏的有效成分生半夏水提物有多靶点抗击肿瘤的作用。早在古代就有着半夏、南星抗肿瘤的记载,生南星有《药性本草》:“主癥瘕”,《开宝本草》:“破坚积、消痈肿”。生半夏有《药性本草》:“生用摩痈肿”;《珍珠囊》:“消肿散结”;《罗氏会约医镜》:“治反胃吐食,散痞除瘕”。《中国药典》2010 年版记载胆南星的口服剂量为 3~6 g,有研究用南星治疗癌痛患者 80 例,其中 10 g 用量南星疼痛缓解率为 7.5%,而 20~40 g 用量南星止痛有效率达到 70%^[22-24]。因此针对骨转移癌痛患者,在传统辨证论治基础上加入南星、半夏,并酌情把握两者的剂量,以期达到专方专药、效专力宏的目的。贾立群教授^[25]运用三骨汤来研究骨转移癌 OPG 和 RANKL 表达的调节作用,三骨汤由透骨草、骨碎补、补骨脂 3 味中药组成,实验用三骨汤治疗乳腺癌骨转移模型组,用唑来膦酸作为阳性对照,结果显示破骨细胞数量显著性减少($P<0.05$),OPG 表达显著性增高($P<0.01$),RANKL/OPG 比值呈降低趋势。故表明三骨汤通过促进 OPG 的表达,可有效抑制破骨细胞激活,减轻骨转移所致的溶骨性骨质破坏。

2.2.3 外治法

中医外治是祖国医学的一大特色,《理渝骈文》中提到:“外治之理,即内治之理;外治之药,即内治之药。所异者,法耳!医理药性无二,而法则神奇变化。”《医学源流论》中提到:“使药性从皮肤入腠理,通经贯络,较之服药尤有力,此致妙之法也。”外敷药治疗骨转移癌痛疗效确切,是常用的治疗方法,有多种剂型可供选择,常用的有膏剂、贴剂、滴鼻剂、熏洗剂、巴布剂和注射剂等。外敷操作简便,根据疼痛的部位和性质敷贴于皮肤表面,可以避免口服带来的胃肠道反应,尤其适用于晚期危重者或者胃肠功能不适者。孟云等^[26]观察白马散外敷治疗骨转移癌痛 60 例,将患者随机分为治疗组 30 例给予白马散外敷及穴位敷贴治疗,对照组 30 例给予盐酸曲马多缓释片口服,治疗 14 d 后治疗组缓解率明显高于对照组。陈宏等^[27]认为骨转移癌痛患者以阴证多见,故治疗以温阳通络、行气止痛为原则,运用丁香骨痛方外敷联合阿片类药物治骨转移癌痛

阴证 80 例,7 d 后对比观察显示中重度骨转移癌痛患者在阿片类药物基础上,加用丁香骨痛方穴位贴敷可进一步减轻疼痛,降低血浆内皮素-1 浓度,缓解患者便秘症状,改善患者的生活质量。

2.2.4 针刺治疗 针灸疗法在治疗骨转移癌痛方面,也有着一定的优势,实验研究表明针灸镇痛过程中能够产生内源性阿片样物质(β -内啡肽、亮脑啡肽、强啡肽、内吗啡肽)、皮质醇等镇痛物质,并且促使前列腺素 E2、组织胺、血清素等炎症局部致痛物质减少^[28]。卢殿荣等^[29]用针刺补肾祛瘀法治疗骨转移疼痛 60 例,针刺组予针刺加奥施康定止痛,西药组予奥施康定止痛治疗,用药 7 d 后结果显示治疗组患者疼痛评分明显减少,体力评分增加,且治疗组治疗后爆发痛次数、呕吐次数和便秘次数均减少,表明针刺补肾祛瘀法联合奥施康定更能有效缓解骨转移疼痛,而且针刺疗法可有效缓解奥施康定呕吐、便秘等副作用。

2.3 中西医结合治疗

近年来中西医结合在骨转移癌痛治疗方面起着重要的作用,一方面中医药能够具有明显止痛疗效,刘鲁明等^[30]人提出中西医综合“四步止痛梯级治疗”,中医疗法作为一阶梯治疗,用于轻度癌痛,止痛效果颇佳,在 WHO 三阶梯用药中同样联合中医治疗,中医疗法始终贯穿在癌痛的治疗中。运用于临床观察后结果显示“四步止痛梯级治疗”副作用少、麻醉性止痛药物成瘾性小、疼痛缓解率高。另一方面中医与止痛药物联合使用能够逐渐减少其用量,减轻毒副作用和成瘾性。如唐蔚等^[31]学者应用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患者 30 例,治疗 14 d 后,与单纯应用西药对照组 30 例患者进行对比,观察组疼痛数字评分明显低于对照组,而生存质量评分高于对照组($P<0.05$);观察组持续服用盐酸羟考酮缓释片剂量明显减少,且服用盐酸羟考酮缓释片滴定达维持剂量时间缩短($P<0.05$)。故表明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可明显增加止痛疗效且可以减少止痛药物的使用剂量。双膦酸盐类药物可以通过对抗高钙血症有效缓解骨转移癌痛,但容易发生便秘或者腹泻等消化道症状,联合中医疗法则可以减少胃肠道反应的发生^[32]。此外,骨转移癌痛患者经过放疗、化疗后,难以耐受其带来的不良

反应,而中医具有治病求本和标本兼治的理念,从扶正固本、散结止痛等方法入手,缓解疼痛的同时可以提高机体免疫力。如陈桂明等^[33]用西黄丸联合三维适形放疗治疗骨转移癌痛 47 例,将患者随机分为观察组用西黄丸联合三维适形放疗和对照组单用三维适形放疗治疗,结果显示观察组患者疼痛缓解率、白细胞减少发生率及生活质量改善情况明显优于对照组。

3 总结和展望

综上所述,骨转移癌痛的治疗以现代医学三阶梯止痛药物为主,其优势在于疗效肯定且见效迅速,但是患者长期大剂量服用会产生多种毒副反应,依从性差,远期疗效不甚理想,而对于不能耐受其不良反应的患者,现代医学显然没有更好的治疗手段。中医治疗骨转移癌痛强调整体观念及辨证论治,运用中医内治法与外治法,具有安全性高、药效持久的优势,并能提高患者机体免疫力,有一定的抗癌作用,且能够缓解西医治疗带来的毒副反应,近年来广泛应用于骨转移癌痛的治疗且获得满意疗效。但由于中药作用较温和,止痛效果较缓慢,临床上与西医联合使用则可以优势互补,达到增效减毒、痛瘤同治的目的。总而言之,中西医治疗骨转移癌痛各有优劣,在临床上使用需要综合评估患者的疼痛程度以及机体状态,采取多学科治疗,有效控制骨转移癌痛的发生发展,改善患者的生活质量。

参考文献

- [1] 闫晓倩,赵君慧,王森舟.癌痛规范化诊治的研究现状及影响因素分析[J].中国现代医药杂志,2015,17(10):104-106.
- [2] WOOD HELEN, DICKMAN ANDREW, STAR ANGELA, et al. Updates in palliative care—review and recent advancements in the pharmacological management of cancer pain[J]. Clinical Medicine, 2018,18(1):17-22.
- [3] 中华人民共和国卫生部.癌痛疼痛诊疗规范(2018 年版)[J].临床肿瘤学杂志,2018,23(10):937-944.
- [4] HUANG Y. Expression of BDNF in dorsal root ganglion of rats with bone cancer pain and its effect on pain behavior[J]. Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions,2018,18(1):42-46.
- [5] 邢晓东.成骨细胞和破骨细胞在骨组织工程学的作用[J].科技视界,2014(13):332.
- [6] GONZALEZ-SUAREZE, SANZ-MORENO A. RANK as a therapeutic target in cancer[J]. FEBS Journal, 2016,283(8):663-665.
- [7] LACEY D L, BOYLE W J, SIMONET W S, et al. Bench to

- bedside:elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2012,11(5):401-419.
- [8] 邓宇琳,王菊勇,蔡婷婷.OPG-RANKL-RANK系统与骨癌痛的研究进展[J].现代肿瘤医学,2017,25(24):4079-4082.
- [9] SABINO M C, GHILARDI R, FEIA K J, et al. The involvement of prostaglandins in tumorigenesis, tumor-induced osteolysis and bone cancer pain[J]. Journal of musculoskeletal & neuronal interactions, 2003,2(6):561-562.
- [10] FOX A, MEDHURST S, COURADE J P, et al. Anti-hyperalgesic activity of the cox-2 inhibitor lumiracoxib in a model of bone cancer pain in the rat[J]. Pain, 2004,107(1):33-40.
- [11] 施任怡,蔡杨乾,杜俊英,等.P2X受体在骨癌痛发生和维持中的作用及其机制探讨[J].中国疼痛医学杂志,2018,24(8):623-627.
- [12] 贾立群,姜彦妮.癌性疼痛中医外治诊疗规范专家共识意见[J].北京中医药,2014,33(4):305-307.
- [13] 李忠,王沛.浅述癌性疼痛的中医论治八大法[J].中国临床医生,2000,28(9):40-42.
- [14] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)[J].中国癌症杂志,2017,27(9):760.
- [15] 褚连凯.麻醉镇痛药在癌痛治疗中的合理应用[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(12):62-63.
- [16] 田建辉,阙祖俊,董昌盛.试论“伏毒蚀骨扰神”为骨癌痛的核心病机[J].湖北中医药大学学报,2018,20(2):54-57.
- [17] 罗海英,徐凯,陈达灿.朱良春教授治疗骨转移癌痛32例分析[J].中医药学刊,2004,22(6):975-976.
- [18] 邓天好.中药内服外用治疗骨转移癌痛的经验[J].广西中医药,2016,39(2):57-59.
- [19] 冯宇,李绍旦,林明雄,等.桃红四物汤加味治疗骨转移癌痛的临床研究[J].科学技术与工程,2011,11(28):6940-6943.
- [20] 申子龙.辨证论治当与专病专方专药相结合[N].中国中医药报,2015-02-05(004).
- [21] 黄小龙,陈明.川乌、草乌和附子治疗痹证探讨[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(1):113-114,121.
- [22] 王庆才.生南星半夏在肿瘤临床中的应用[J].辽宁中医杂志,1993(3):37-38.
- [23] 潘玉真,殷东风,邢玉庆,等.胆南星治疗癌性疼痛的临床研究[J].中国中医基础医学杂志,2016,22(9):1251-1254.
- [24] 刘文亚,顾媛媛,巩颖.半夏抗肿瘤作用初探[J].临床合理用药杂志,2016,9(20):93-94.
- [25] 邓博,贾立群,高福云,等.三骨汤对骨转移癌 OPG 和 RANKL 表达的调节作用[J].中华中医药杂志,2010,25(9):1390-1392.
- [26] 孟云.白马散外敷治疗骨转移中度癌痛的临床研究[D].长沙:湖南中医药大学,2017:4.
- [27] 陈宏,张双双,杨科.丁香骨痛方外敷联合阿片类药物治骨转移癌痛阴证的临床研究.中国中医基础医学杂志.2018.24(1):108-110.
- [28] 朱初良,曾均.针灸镇痛机理研究概况[J].河北中医药学报,2005,20(2):38-40.
- [29] 芦殿荣,何生奇,冯利.针刺补肾祛瘀法治疗中重度骨转移癌痛的临床研究.[J]世界中西医结合杂志.2018,13(1):116-120.
- [30] 刘鲁明,于尔辛,吴良村,等.中西医结合四步止痛梯级疗法治疗癌性疼痛的临床观察-附486例临床分析[J].中国中西医结合杂志,1992,9(10):584-587,579.
- [31] 唐蔚,潘博,杨晓,等.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.
- [32] 包晓玲,潘云燕.中西医结合对恶性肿瘤骨转移患者疼痛干预效果的研究[J].甘肃中医药大学学报.2016,33(2):77-79.
- [33] 陈桂明,彭冰,朱江,等.西黄丸联合三维适形放疗治疗骨转移癌痛的临床观察[J].中医临床研究,2017,9(32):120-121.

(本文编辑 匡静之)