

止痛散结贴外用联合奥施康定治疗骨转移中 重度疼痛临床研究^{*}

蒋林 赵参军 焦静 党媛媛 苏甲林 郑瑾^{**}

(空军军医大学唐都医院, 陕西 西安 710038)

摘要: **目的** 观察止痛散结贴外用联合奥施康定治疗骨转移中重度疼痛的临床观察, 以期为临床治疗骨转移中重度疼痛提供有效治法。 **方法** 将 60 例骨转移中重度疼痛根据随机数字表法分为治疗组 30 例和对照组 30 例, 对照组给与癌痛三阶梯治疗进行奥施康定滴定与治疗, 治疗组在对照组基础上给止痛散结贴外用, 连续治疗 5 天, 观察两组疼痛缓解率、NRS(疼痛评分)、血清炎性因子(前列腺素 E_2 、 β -内啡肽、缓激肽)、不良反应等。 **结果** ①两组治疗后治疗组总有效率为 90.0%, 显效率为 66.7%, 对照组有效率为 83.3%, 显效率为 46.6%, 两组治疗在总缓解率方面对比具有统计学意义($P < 0.05$); ②两组治疗后两组治疗前后前列腺素 E_2 (PGE_2)、 β -内啡肽(β -EP)、缓激肽水平、NRS 变化比较, 两组对比具有统计学意义($P < 0.05$); ③两组在治疗后不良反应方面, 两组对比具有统计学意义($P < 0.05$)。 **结论** 止痛散结贴外用联合奥施康定治疗骨转移中重度疼痛确有良好的疗效, 值得临床应用推广与研究探讨。

关键词: 止痛散结贴; 外用; 骨转移; 奥施康定; 临床研究

中图分类号: R244 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-1340(2021)05-0102-04

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2021.05.021

恶性肿瘤骨转移引起疼痛又称骨癌痛(Bone cancer Pain)主要是指肿瘤进一步发展通过血液转移或直接浸润骨组织, 进而形成骨病灶, 所引起的慢性、难以忍受的疼痛, 其临床特点: 痛处固定、压痛明显, 疼痛剧烈。据 2016 年 CA Cancer J Clin 杂志统计的中国癌症数据统计, 2015 年中国有 429 万新发癌症病例, 以及 281 万人死亡; 其中大约 35% ~ 79% 癌症患者忍受中度到重度疼痛并严重影响他们生存质量及心理状态(焦虑与抑郁)。目前西医对于骨癌痛有以下治疗途径: 三阶梯止痛法、化疗、深部热疗、放疗、放射性核素治疗、降钙素、分子靶向、内分泌治疗、双膦酸盐等治疗手段^[1-2]。以上手段均能不同程度地缓解骨癌痛, 但均存在不良反应, 一种手段在疗效方面欠佳, 往往需要两种或两种以上联合使用, 治疗效果较明显。止痛散结贴外为唐都医院中医科治疗骨转移疼痛的经验方, 通过采用止痛散结贴外用联合奥施康定治

疗骨转移中重度疼痛取得良好的疗效, 现将病例报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 12 月—2019 年 12 月在唐都医院中西医结合肿瘤科住院骨转移并中重度疼痛患者 60 例, 采用随机数字分组法分为治疗组和对照组, 治疗组 30 例, 对照组 30 例。入选年龄为 40 ~ 70 岁, 其中治疗组男 20 例, 女 10 例, 平均年龄(51.11 ± 10.33)岁; 对照组男 19 例, 女 11 例, 平均年龄(50.17 ± 10.66)岁; 两组患者病程对比, 治疗组病程为(1.93 ± 0.74)年, 对照组为(1.89 ± 0.69)年; 两组原发病治疗组肺癌 13 例、肝癌 10 例、结肠癌 7 例; 对照组肺癌 14 例、肝癌 11 例、结肠癌 5 例; 其中两组在性别、年龄、病程、原发病、病理分型等基本方面无统计学差异($P > 0.05$)。本研究经唐都医院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准 ①参照《新编常见恶性肿瘤诊治

* 基金项目: 陕西省科技统筹创新工程计划项目(2016KTCL03-16)

** 通讯作者: 郑瑾, 副主任医师。E-mail: zjddln@163.com

规范》^[3]和《肿瘤学》^[4]相关标准,经影像学、细胞学或病理学确诊为骨转移癌;②诊断为中重度骨转移疼痛的患者,NRS≥4;③疼痛部位少于等于3处;④年龄≥18岁的住院患者,预计存活期≥3月;⑤能够自我认知和准确判断、记录试验中各评价项目如疼痛强度;⑥签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①骨转移以外引起的广泛性疼痛;②Karnofsky(KPS)体力状态评分<40分者^[5];③患有严重心脏、肝脏、肾脏、造血系统疾病以及多脏器功能衰竭或精神病患者;④近1个月内参加其他止痛的临床研究者;⑤过敏体质,有药物过敏史,已知对药物成分或其他辅料过敏者;⑥研究者判断不适宜本项试验者。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组 给予奥施康定口服^[6-8],滴定方法参考《成人癌痛全程管理临床实践指南(NC-CN2.2016)》诊疗规范进行三阶梯止痛奥施康定(盐酸羟考酮缓释片)(生产厂家:萌蒂(中国)制药有限公司,国药准字:J20110014,J20110016)。

1.4.2 治疗组 在对照组的基础上同时给予阿是穴贴敷止痛散结贴(唐都医院中医制备,成份:乳香、没药、冰片、马钱子等),规格:每片6cm×10cm,贴剂外用方法:以气雾酒精清洁局部皮肤,贴敷疼痛部位,每日每个部位1贴,疗程为5d。合并用药规定:试验期间不允许使用与试验无关或影响试验的药物。

1.5 评价标准

1.5.1 疼痛数字评分法(NRS) 本研究采用数字评分法作为疼痛评价标准(NRS)^[9],患者自己判断:0分为无痛;1~3分为轻度疼痛:有痛感且能耐受,常规生活不受疼痛影响,不影响睡眠;4~6分为中度疼痛:存在明确痛感,无法耐受,需给予止痛药物,疼痛症状影响睡眠;7~10分为重度疼痛:疼痛感十分强烈,无法耐受,严重影响睡眠并出现被动体位或伴发自主神经官能紊乱。治疗前与治疗后进行疼痛评分统计。评估标准:①显著有效(PR):经用药后完全无痛感、患者十分满意或痛感减少>2个级差,疼痛症状明显减轻,耐受,不影响睡眠,生活正常;②轻度缓解(MR,部分有效):疼痛程度减轻>1个级差,疼痛症状有所缓解,但痛觉依然明显,不能耐受,干扰睡眠;③无效

(NR):疼痛程度减轻<1个级差或未变或更痛,与治疗前比较加剧或未见减轻,同时还可表现出强迫体位、植物神经功能紊乱相关症状,严重影响睡眠情况,须给予临床止痛治疗,生活受到干扰。有效率(%)=(PR+MR)/n×100%。

1.5.2 患者疼痛满意度评价标准 治疗后分别询问并记录两组患者对疼痛满意度用0~10这11个数字表示,0代表不满意,10代表非常满意,设置0≤分值<4为不满意,4≤分值≤6为一般,6<分值<10为满意,分为4级,即非常满意、满意、一般、不满意。

1.5.3 观察两组患者化疗前后前列腺素E₂、β-内啡肽、缓激肽水平 分别在治疗前与治疗后晨起采集患者外周无抗凝静脉血4~5mL,于转速3000r/min,离心半径15cm,离心10min取血清,-80℃冰箱低温密封保存,采用ELISA检测试剂盒进行测量前列腺素E₂、β-内啡肽、缓激肽。

1.6 统计学方法 本研究采用SPSS 22.0进行统计软件分析;计量资料组间采用均数±标准差比较($\bar{x} \pm s$),非正态分布采用秩和检验(校正)分析,计数资料采用 χ^2 检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后疼痛缓冲程度比较 在本研究60例病例中,治疗疼痛缓解率结果后采用秩和检验,治疗组总有效率为90.0%,显效率为66.7%,对照组有效率为83.3%,显效率为46.6%,两组治疗在总缓解率经秩和检验Z=-2.171,P=0.03,P<0.05。见表1。

表1 两组治疗后疼痛缓解程度(n)						
组别	n	显效	有效	无效	显效率(%)	总有效率(%)
治疗组	30	20	7	3	66.7	90.0
对照组	30	12	13	5	40.0	83.3

2.2 治疗后患者疼痛满意度 在本研究60例病例中,治疗后患者满意度结果后采用秩和检验,两组治疗在总缓解率经秩和检验Z=-2.435,P=0.015,P<0.05。见表2。

表2 治疗后患者疼痛满意度(n)					
组别	n	非常满意	满意	一般	不满意
试验组	30	20	8	1	1
对照组	30	11	12	5	2

注:两组经独立样本t检验,t=-2.435,P=0.015,两组对比P<0.05。

2.3 两组治疗前后前列腺素 E₂ (PGE₂)、β-内啡肽(β-EP)、缓激肽水平、NRS 变化 两组患者治疗 5 天后,PGE₂及 β-EP、缓激肽水平、NRS 明显改善,

表 3 两组治疗前后前列腺素 E₂、β-内啡肽、缓激肽、NRS 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	PGE ₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	β-EP($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	缓激肽($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	NRS 评分
治疗组	30	治疗前	207.44 ± 30.55	16.25 ± 4.21	60.77 ± 8.81	5.56 ± 1.38
		治疗后	125.93 ± 19.01 ^{#*}	27.55 ± 5.77 ^{#*}	21.44 ± 3.44 ^{#*}	2.23 ± 1.63 ^{#*}
对照组	30	治疗前	208.79 ± 30.156	16.33 ± 4.41	60.29 ± 8.79	5.26 ± 1.14
		治疗后	165.62 ± 21.14 [#]	19.44 ± 4.21 [#]	30.55 ± 3.14 [#]	3.33 ± 1.83 [#]

注:[#]与本组治疗前比较, $P < 0.05$,^{*}与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗后不良反应 两组患者治疗 5 天后,恶心及呕吐、便秘、嗜睡未见变化,与对照组前比较无显著差异($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗后不良反应对比(n)

组别	n	恶心	呕吐	便秘	嗜睡
治疗组	30	6	5	15	3
对照组	30	8	7	16	4

注:两组在用秩和检验分析,治疗后恶心、呕吐、嗜睡、便秘对比,均没有统计学意义。

3 讨论

癌性疼痛是肿瘤细胞直接、间接浸润人体组织或放疗、化疗等治疗引起的一种症状,其中骨癌痛为肿瘤细胞侵及骨细胞引起的,现代医学对其治疗主要以放疗为主,配合口服药物,但是由于中晚期骨癌痛患者行动不便、放疗昂贵、治疗周期延长等导致其治疗效果不甚理想;而单纯的口服阿片类药物所导致的副作用,如恶心、呕吐、便秘等消化道反应及嗜睡均影响患者对治疗的满意度,因此寻求一种治疗中晚期患者骨癌痛的方法尤为重要。中医学对骨癌痛的治疗主要以中药口服、针刺治疗、阿是穴穴位贴敷、膏方贴敷等为主,其中中药口服限于医者水平不能广泛应用;针刺治疗由于晚期患者脏腑本虚,精气激发不利而受限;因此阿是穴膏方贴敷成为研究热点,其治疗机理在于晚期骨癌痛患者气滞血瘀,经络痹阻,脏腑气机不利,采用穴位敷贴膏方,其中阿是穴为痛点,骨癌痛疾病的反应点,具有直达病所的作用;膏方药物通过渗透作用,具有活血行气,通络止痛;两者相合,共奏活血行瘀止痛的作用。

膏方敷贴治疗痛症即膏方药物敷贴于疼痛部位从而产生止痛作用。膏方药物主要为乳香、没

与治疗前比较均有显著差异($P < 0.05$)。治疗后治疗组跟对照组比较比较($P < 0.05$)。见表 3。

药、冰片、马钱子等。郑瑾教授认为治疗癌痛应当采取活血、通络、逐瘀、止痛为基本大法,因此采用膏方治疗骨癌痛有良好的作用。止痛散结贴主要由乳香、没药、冰片、马钱子等药物组成,其中乳香有活血理气止痛,消肿生肌的功效。现代研究^[10-13]发现乳香的成分乙酸辛酯通过抑制神经末梢传导达止痛目的,又可以能抑制毛细血管通透性,改善局部血液循环,促进病灶单位内血量循环,吸收病灶渗出液从而达到止痛的目的。临床上主要用于抗炎、抗菌、抗肿瘤、镇痛、抗溃疡等作用。没药有活血祛瘀镇痛,消肿生肌之功效。《日华子本草》云“破症结宿血,消肿毒云”认为没药具有破血化瘀的作用,治疗瘀血日久引起的疾病;现代研究^[14]通过动物镇痛试验发现没药中的倍半萜成分是中枢神经系统阿片受体,具有明显镇痛活性,相当于阿片类药物,临床上主要有镇痛、凝血、神经保护等作用。冰片具有开窍醒神、清热止痛、生肌的作用;目前药理学试验研究总结龙脑与异龙脑为冰片的主要有效成分,作为镇痛剂以及辅助促吸收剂,对众多外用皮肤药的吸收具有明显的促进作用,动物试验研究^[15-17]发现冰片能明显延长小鼠镇痛、镇静时间,目前研究多种外敷药物中含有冰片,多应用于肿瘤侵犯组织引起的躯体性疼痛。马钱子具有消肿毒,凉血的作用。现代研究发现马钱子所包含生物碱成分能延长中枢神经系统的传导从而具有明显的镇痛与抗肿瘤作用。临床研究多应用于镇痛、抗炎、抗感染等。

总而言之,膏方外治是将药物敷于皮肤外,透过肌肤腠理抵达机体作用于病灶处,既可以避免消化道对药物的减效灭活作用也可避免口服药物带来毒副作用,疗效明确,且没有西药的成瘾性、

依赖性、戒断性等缺点。诸多医家^[18-20]认为骨癌痛的病机属于“不通则痛”,因此采用膏方外用多使用活血化瘀、行气止痛、通络散结等治法,如药物从皮肤黏膜渗入腠理,通经活络,直达病所,针对病邪或拔而出之,或攻而散之,从而止痛;总的来说,中医膏方^[16-17]治疗癌性疼痛应该以“不通则痛”为基本病机,以辨证论治为核心,以“通则不痛”为治疗原则,以活血化瘀、行气止痛、散结祛瘀、清热解毒、通络止痛为治疗方法,才能达到疗效。

总体来说,根据治疗结果及临床经验分析,止痛散结贴外用联合奥施康定比单纯三阶梯止痛治疗骨转移中重度疼痛具有良好的疗效,并且在疼痛缓解率、NRS(疼痛评分)、血清炎症因子(前列腺素 E_2 、 β -内啡肽、缓激肽)、不良反应方面优于对照组,可以作为骨转移中重度疼痛的治疗方法之一,值得临床应用推广。

参考文献

- [1] 张天博,张培彤. 癌痛中医外治法研究进展[J]. 长春中医药大学学报,2016,32(2):430-431.
- [2] 吴昊,郑瑾,任秦有. 论阳虚与肿瘤形成[J]. 中华中医药杂志,2017,32(3):969-971.
- [3] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,1999:844-845.
- [4] 蒋国梁,杜祥. 肿瘤学[M]. 上海:复旦大学出版社,2005:101-108.
- [5] 柏和. 基层医生肿瘤诊治手册[M]. 北京:北京大学医学出版社,2008:356.
- [6] 周际昌. 实用内科肿瘤学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2010:47.
- [7] 赵继军,沈峰平. 2016版NCCN成人癌痛指南更新解读

- [J]. 上海护理,2017,17(4):9-12.
- [8] 陈州华,周胜涟. 盐酸羟考酮缓释片治疗中重度癌痛60例临床观察[J]. 现代肿瘤医学,2014,22(11):2715-2717.
- [9] 严广斌. NRS疼痛数字评价量表 numerical rating scale [J]. 中华关节外科杂志(电子版),2014,8(3):410.
- [10] 李苗,李伟. 乳香研究进展[J]. 齐鲁药事,2012,31(11):667-668.
- [11] 韩璐,孙甲友. 没药化学成分和药理作用研究进展 [J]. 亚太传统医药,2015,11(3):38-39.
- [12] 魏楚蓉. 冰片的药理作用及其机制研究进展[J]. 中草药,2010,30(4):447-448.
- [13] 解宝仙,马钱子的化学成分和药理作用研究进展[J]. 药学研究,2014,33(10):603-604.
- [14] 程尧,奚胜艳,王彦晖,等. 癌性疼痛的中医再认识及临证用药规律探析[J]. 中华中医药杂志,2015,30(11):3960-3964.
- [15] 邵惠敏,宋洁玉,林芙蓉. 中药止痛散穴位贴敷、中药足浴配合耳穴压豆辅助治疗癌痛的临床观察[J]. 中国民间疗法,2019,27(21):40-42.
- [16] 张晓晨,郑清阁,杨菁华. 冰片生物碱结构及活性研究进展[J]. 中草药,2020,51(2):531-541.
- [17] 张竿晦,童永清,黄广智. 冰片化学成分及药理作用研究进展[J]. 广州化工,2019,47(1):20-22.
- [18] 刘丽荣,张海波,刘译鸿,等. 癌痛和血瘀证的相关性研究[J]. 四川中医,2016,34(9):62-64.
- [19] 郭王玉,翟笑枫. 中医外治法治疗癌性疼痛的研究进展[J]. 中医药导报,2019,25(21):90-93,99.
- [20] 吴昭利,祝云鹤. 冰硼散加减外用联合穴位注射治疗原发性肝癌中重度疼痛[J]. 中医学报,2019,34(10):2249-2253.

(收稿日期:2020-05-26 编辑:巩振东)