

# 癌痛平胶囊治疗癌性疼痛的临床研究

吴勉华<sup>1</sup> 周学平<sup>1</sup> 程海波<sup>1</sup> 周红光<sup>1</sup> 周仲瑛<sup>1</sup> 王瑞平<sup>2</sup> 许尤琪<sup>3</sup> 葛信国<sup>4</sup>

**摘要** 目的 探讨癌痛平胶囊治疗癌性疼痛的疗效和作用机理。方法 60 例患者随机分为两组,治疗组(30 例,口服癌痛平胶囊)对照组(30 例,口服舒尔芬片),治疗 1 周,观察两组患者疼痛相关情况,血浆  $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -EP)、环核苷酸(cAMP)水平,血液流变学指标、生活质量的改善以及药物不良反应发生率等情况。结果 总有效率治疗组为 90.0%,对照组为 83.3%,两组临床疗效比较差异无显著性。在减轻疼痛强度、减少疼痛次数、缩短疼痛持续时间和止痛作用起效时间,延长止痛作用维持时间,减少压痛、叩痛积分,提高血浆  $\beta$ -EP、降低 cAMP 水平等方面,两组治疗前后比较差异均有显著性( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),治疗组在改善生活质量、改善血液流变学指标及不良反应发生等方面明显均优于对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论 癌痛平胶囊治疗癌性疼痛疗效肯定,其镇痛作用可能与提高血浆  $\beta$ -EP 含量、降低 cAMP 水平、改善血液流变学指标有关。

**关键词** 癌痛平胶囊;癌性疼痛; $\beta$ -内啡肽;环核苷酸;血液流变学

**Clinical Study on Aitongping Capsule in Treating Cancerous Pain** WU Mian-hua, ZHOU Xue-ping, CHENG Hai-bo, et al *Nanjing TCM University, Nanjing (210029)*

**Objective** To explore the therapeutic effect and mechanism of Aitongping capsule(ATP) in treating cancerous pain. **Methods** Sixty cancer patients were randomly divided into two groups, 30 patients in the treated group took ATP and 30 patients in the control group took diclofenac, 1 week of treatment was applied. The relevant clinical conditions of cancerous pain, the content of plasma  $\beta$ -endorphin( $\beta$ -EP) and c-AMP, hemorheological index, improvement of life quality of patients, occurrence rate of adverse reaction were observed before and after treatment. **Results** The total effective rate in the treated group and in the control group was 90.0% and 83.3%, respectively, difference between them showed no significance. However, there were significant difference between the two groups in such aspects as the degree of pain relieving, the decrease of pain episodes, the shortening persistent time of pain and the initiation time of analgesic action and prolonged analgesic duration, the decrease of tenderness and percussion pain, the increase of plasma  $\beta$ -EP content and the decrease of cAMP( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The evidences also showed that it was better in improving quality of life, ameliorating hemorheologic indexes and reducing incidence of adverse reaction in the treated group than in the control group( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** ATP has affirmative effect on cancerous pain, its analgesic effect may be associated with the increasing of plasma  $\beta$ -EP content, decreasing of cAMP level and ameliorating of hemorheologic indexes.

**Key words** Aitongping capsule; cancerous pain;  $\beta$ -endorphin; cAMP; hemorheology

癌性疼痛是癌症患者最常见、且最难控制的症状,也是影响患者生活质量的重要因素。我们遵循中医辨证论治的原则,在总结多年临床实践经验的基础上,确立解毒祛瘀、化痰通络为癌性疼痛的治疗大法,并据此法选药组方,研制了中药复方新制剂——癌痛平胶囊。

于 2001 年 3 月—2003 年 12 月用于治疗癌性疼痛 30 例,取得了比较满意的疗效,现将结果报告如下。

## 临床资料

### 1 病例选择

1.1 诊断标准 (1)西医诊断:确诊为原发或继发转移的癌症患者,并以疼痛为主要症状或伴有疼痛症状。(2)中医辨证为癌毒内郁、痰瘀互结证:精神萎靡,面色黧黑,疼痛时轻时重,多为胀痛、刺痛,痛有定处,或可触及包块,按之则甚,夜寐困难,食纳无味,舌

基金项目 江苏省中医管理局中西医结合资助项目(No. 97004)

作者单位:1. 南京中医药大学(南京 210029) 2. 南京中医药大学附属医院 3. 江苏省中西医结合医院 4. 南京中医药大学常州附属医院

通讯作者:吴勉华;Tel:025-85811218, E-mail: mhwu@njutcm.

edu. cn 万方数据

质暗红、紫暗或有瘀斑(点),苔腻或少苔有裂纹,脉弦、滑数或涩。

1.2 入选条件 (1)确诊为原发或继发转移的癌症患者,以疼痛为主要症状或伴有疼痛症状 (2)符合中医癌毒内郁、痰瘀互结证的辨证标准 (3)Karnofsky (KPS)评分>60分 (4)预计生存期>2个月 (5)年龄18~65岁 (6)能够随访。

1.3 排除病例 (1)合并心血管、肝脏、肾脏和造血系统等严重原发性疾病患者 (2)精神病患者 (3)妊娠或哺乳期妇女 (4)过敏体质者。

2 一般资料 病例来源于南京中医药大学附属医院、江苏省中西医结合医院和南京中医药大学常州附属医院就医的住院患者60例。采用数字表法随机分为两组。治疗组30例,男17例,女13例,年龄50~65岁,平均(58.23±7.32)岁;病程1~9个月,平均(4.67±3.61)个月;肺癌6例,肝癌5例,胃癌6例,胰腺癌3例,肠癌5例,其他5例;疼痛强度:轻度7例,中度17例,重度6例。对照组30例,男18例,女12例,年龄51~64岁,平均(58.90±5.18)岁;病程1~8个月,平均(5.53±4.11)个月;肺癌8例,肝癌4例,胃癌5例,胰腺癌5例,肠癌4例,其他4例;疼痛强度:轻度6例,中度16例,重度8例。其中上述3家医院的患者均为治疗、对照各10例。两组患者资料比较,差异无显著性,具有可比性。

## 方 法

1 治疗方法 治疗组口服癌痛平胶囊(药物组成:蚤休、鼠妇、制南星、制白附子、制乳香、荜茇、延胡索等,经新制剂工艺提取,制成胶囊,每粒胶囊0.4g,含生药4.65g,由南京中医药大学中医药研究院提供),每次4粒,每天3次,7天为1个疗程。对照组口服舒尔芬片(每片40mg,含磷酸可待因15mg、双氯芬酸钠25mg,山西省太原晋阳制药厂生产)每次40mg,每天3次,7天为1个疗程。两组患者治疗期间停止使用其它镇痛药物或镇痛疗法,放、化疗等抗癌治疗、支持疗法根据病情需要使用。

2 观察指标 (1)临床症状与体征(每24h记录1次):疼痛的部位、强度、性质、次数和持续时间;止痛起效时间及维持时间;全身症状、睡眠、饮食、二便等;舌苔、脉象。(2)血浆 $\beta$ -EP含量、cAMP水平和血液流变学指标测定: $\beta$ -EP测定用放射免疫法(药盒由上海第二军医大学神经生物学教研室提供),cAMP测定用放射免疫法(药盒由上海中医药大学同位素室提供),均采用上海核福光电仪器有限公司生产的SN-682型

放射免疫 $\gamma$ 计数器检测,全部检测程序按药盒说明书进行。血液流变学指标采用北京普利生公司生产的LBY-N6A自清洗旋转式黏度计测定。(3)安全性观察:血、尿、粪便常规,肝、肾功能检测。

3 统计学方法 采用SPSS 10.0统计软件处理,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计量资料采用 $t$ 检验,等级资料采用Ridit分析。

## 结 果

### 1 疗效评定标准

1.1 临床疗效标准 临床控制:疼痛和其他症状消失,生活质量明显提高。显效:疼痛强度减轻1级以上,发作次数或疼痛持续时间减少1/2以上,其他症状基本消失,生活质量提高或稳定。有效:疼痛强度减轻不足1级,发作次数或疼痛持续时间减少不足1/2,其他症状改善,生活质量稳定。无效:疼痛强度未减轻,发作次数或疼痛持续时间未减少,其他症状无改善,生活质量降低。

1.2 疼痛程度评估标准 以主诉疼痛程度分级法(VRS)和数字分级法(NRS)综合判定。VRS:根据患者主诉疼痛的程度分为4级:0级:无痛,I级:轻度疼痛,II级:中度疼痛,III级:重度疼痛;NRS:用0~10的数字代表不同程度的疼痛,0为无痛,10为最剧烈疼痛,让患者自己圈出一个最能代表其疼痛程度的数字。两种疼痛程度分级法的相互关系为:0~4为轻度疼痛,5~6为中度疼痛,7~10为重度疼痛。

1.3 生活质量改善标准 根据KPS标准进行判定:凡在疗程结束后较治疗前增加大于或等于20分者为提高,减少大于或等于20分者为降低,增加或减少不足20分者为稳定。

1.4 压痛与叩痛积分 计算方法:“-”记0分,“±”记0.5分,“+”记1分,“++”记2分,“+++”记3分。

2 两组疗效比较 治疗组30例,临床控制4例(13.3%),显效12例(40.0%),有效11例(36.7%),无效3例(10.0%),控显率为53.3%,总有效率为90.0%;对照组30例,临床控制3例(10.0%),显效11例(36.7%),有效11例(36.7%),无效5例(16.7%),控显率为46.7%,总有效率为83.3%。两组总有效率比较差异无显著性,疗效相当。

3 两组患者治疗前后(治疗前/治疗后)疼痛强度比较 治疗组:无痛0/4例,轻度7/15例,中度17/6例,重度6/5例。对照组:无痛0/3例,轻度6/14例,中度16/6例,重度8/7例。治疗后两组患者疼痛强度均

有明显下降,治疗前后比较差异有显著性( $P<0.05$ )。

4 两组患者治疗前后疼痛情况比较 见表 1。疼痛次数、疼痛持续时间、压痛积分、叩痛积分治疗前两组比较差异无显著性,治疗后两组均比治疗前显著改善( $P<0.01$ )。两组治疗后比较差异亦无显著性。

表 1 两组患者治疗前后疼痛情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	疼痛次数	疼痛持续时间	压痛积分	叩痛积分
			(次/d)	(h)		(分)
治疗	30	治疗前	3.60±1.35	2.79±1.48	0.80±0.71	1.13±0.64
		治疗后	1.43±1.01*	0.95±0.94*	0.37±0.52*	0.58±0.49*
对照	30	治疗前	3.20±1.03	3.45±1.35	0.85±0.51	0.95±0.46
		治疗后	1.60±1.22*	1.65±1.58*	0.45±0.51*	0.53±0.37*

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.01$

5 两组患者止痛起效时间及维持时间比较 起效时间(h):治疗组为 $0.58 \pm 0.33$ ,对照组为 $0.53 \pm 0.28$ 。维持时间(h):治疗组为 $3.66 \pm 1.82$ ,对照组为 $3.83 \pm 2.13$ 。两组止痛作用起效时间及维持时间的比较差异无显著性。

6 两组患者治疗前后生活质量改善情况(按照 KPS 评分) 治疗组治疗后生活质量提高 15 例,稳定 12 例,降低 3 例;对照组提高 7 例,稳定 18 例,降低 5 例。治疗组治疗后生活质量的改善例数明显优于对照组( $P<0.05$ )。

7 两组部分患者治疗前后血浆  $\beta$ -EP、cAMP 测定结果 见表 2。两组治疗后与治疗前比较,血浆  $\beta$ -EP 含量均显著提高( $P<0.01$ ),血浆 cAMP 含量均显著降低( $P<0.01$ )。

表 2 两组患者治疗前后血浆  $\beta$ -EP、cAMP 含量测定结果比较 (nmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	$\beta$ -EP	cAMP
治疗	10	治疗前	3.66±0.11	20.34±0.88
		治疗后	6.48±0.43*	15.47±0.62*
对照	10	治疗前	3.62±0.15	20.23±0.97
		治疗后	6.53±0.49*	16.34±0.68*

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.01$

8 两组部分患者治疗前后血液流变学指标变化 见表 3。两组治疗前血液流变学指标比较差异无显著性,治疗组治疗后比治疗前显著改善( $P<0.01$ ),对照组治疗前后比较差异无显著性。

9 不良反应情况 根据镇痛药常见的不良反应,主要表现为恶心、呕吐、便秘、腹痛、头晕、皮疹、注意力不集中等方面监测,治疗组未出现任何不良反应,对照

组有 3 例患者出现恶心、呕吐和便秘。两组治疗前后血、尿、粪便常规,肝、肾功能检查皆在正常范围内,随访无异常。

讨 论

癌性疼痛主要是指肿瘤细胞浸润、转移、扩散或压迫有关组织引起的疼痛,是肿瘤患者常见症状,多见于癌症的晚期,是影响患者生存质量的重要因素。为了提高癌症患者生存质量,减轻乃至解除疼痛,世界各国学者都在努力寻找治疗癌性疼痛的新方法。对癌痛进行积极治疗是 WHO 癌症综合规划中的 4 项重点之一<sup>[1]</sup>。目前应用 WHO 大力推广的“三阶梯药物止痛法”控制癌痛的方案,疗效虽然比较确切,但长期使用镇痛剂毒副作用大,成瘾性、依赖性强,并受患者耐受性的限制,致使部分患者止痛效果欠佳。近年来,中医学以其独特的理论体系,采用中药内服、外用、针灸等方法,开展对癌性疼痛的治疗研究,取得了满意的进展。我们针对癌性疼痛的根本病机为“癌毒内郁、痰瘀互结、经络壅塞”,研制了癌痛平胶囊。癌痛平胶囊由蚤休、鼠妇、制南星、制白附子、制乳香、荜茇、延胡索组成,具有解毒祛瘀、化痰通络的作用。方中蚤休抗癌解毒、消肿止痛,功在祛邪,为全方君药;鼠妇破瘀消、解毒止痛;制南星消肿散结、化痰止痛;制白附子化痰通络止痛;3 药合而为臣,以助君药之效。制乳香、荜茇、延胡索活血行气止痛,3 药共为佐、使药。全方配伍,共奏解毒祛瘀、化痰通络之功。

临床研究结果表明,癌痛平胶囊与西药止痛药舒尔芬片镇痛疗效相当,药理实验研究亦证实,癌痛平胶囊具有一定的镇痛、抗癌作用<sup>[2,3]</sup>,是治疗癌性疼痛的有效中药新制剂,充分体现了中医辨证论治的特色和优势。实验室检查结果表明,癌痛平胶囊能明显提高血浆  $\beta$ -EP 含量,降低 cAMP 水平,并能改善血液流变学指标。 $\beta$ -EP 是内源性阿片肽之一,其在中枢神经系统的镇痛作用已被公认。 $\beta$ -EP 可影响脑内腺苷酸环化酶与鸟苷酸环化酶的活性,从而使脑内 cAMP 含量降低或 cGMP 含量升高,并被认为是实现镇痛作用的机制之一<sup>[4]</sup>。本研究结果初步表明,癌痛平胶囊通过提高血浆  $\beta$ -EP 含量、降低 cAMP 水平,从而发挥中

表 3 两组患者治疗前后血液流变学指标测定结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	全血黏度(mPa·s)		血浆黏度(cp)	红细胞压积(%)	血沉(mm/h)
			高切(150 s <sup>-1</sup> )	低切(10 s <sup>-1</sup> )			
治疗	10	治疗前	4.73±0.12	8.63±0.18	1.56±0.05	45.94±1.00	28.70±3.33
		治疗后	4.02±0.14*	7.70±0.38*	1.34±0.06*	41.30±1.90*	22.30±3.68*
对照	10	治疗前	4.75±0.12	8.60±0.15	1.54±0.04	45.67±0.84	27.70±2.71
		治疗后	4.73±0.11	8.58±0.15	1.53±0.05	45.59±0.84	27.30±2.16

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.01$

枢性镇痛作用。近年来有研究发现癌痛患者多有不同程度的高凝状态,认为与恶性肿瘤的生理病理变化密切相关,本组病例中患者均有“痰瘀互结”的病理表现,癌痛平胶囊能改善血液流变学指标。诚如前人所言“痰瘀不去,则络脉不通,络脉不通则疼痛不止。由此,我们推论癌痛平胶囊改善血液流变性,降低高凝状态,起到了减轻癌性疼痛的作用。

参 考 文 献

1 李同度. 癌症疼痛的药物治疗. 中华肿瘤杂志 1999 21(5):395.  
Li TD. Drug treatment of cancer pain. Chin J Oncol 1999 21(5):395.

2 吴勉华,尚文斌,尹 标,等. 癌痛平镇痛作用的实验研究.

中国中医药信息杂志 1999 14(4):28.

Wu MH,Shang WB,Yin B,et al. Experimental research on analgesia effect of Aitongping capsule. Chin J Inform TCM 1999 14(4):28.

3 吴勉华,许惠琴,周红光. 癌痛平胶囊抗癌作用的实验研究. 南京中医药大学学报 2004 20(3):162.

Wu MH,Xu HQ,Zhou HG. Experimental research on anti-cancer effect of Aitongping capsule. J Nanjing TCM Univ 2004 20(3):162.

4 张天锡,印其章. 疼痛机制与疼痛治疗. 外科理论与实践 2003 8(1):21.

Zhang TX,Yin QZ. Mechanism and therapy of pain. J Surg Concepts Pract 2003 8(1):21.

(收稿 2004-09-06 修回 2004-11-26)

复方薄荷脑止痛剂注射用于肛肠病术后镇痛的疗效观察

宋 铎<sup>1</sup> 郑 伟<sup>2</sup>

肛肠病术后肛门部疼痛临床较为常见,笔者于 2001 年 3 月—2004 年 3 月,对肛肠病术后患者采用复方薄荷脑止痛剂行肛周局部封闭治疗,取得较满意疗效,现将结果报告如下。

临床资料 选择肛肠病术后患者 520 例,按数字表法随机分为两组,治疗组 260 例,男 150 例,女 110 例,年龄 18~60 岁,平均 42 岁,肛肠病病程 1~20 年,平均 10.5 年;其中混合痔 125 例,内痔 25 例,外痔 20 例,肛裂 35 例,肛瘘 55 例;对照组 260 例,男 135 例,女 125 例,年龄 20~70 岁,平均 45 岁,肛肠病病程 1~18 年,平均 12 年;其中混合痔 113 例,内痔 27 例,外痔 25 例,肛裂 45 例,肛瘘 50 例。两组患者性别、年龄、病种、病程等一般情况比较差异无显著性,具有可比性。

治疗方法 两组术中均采用骶管麻醉,术后当日均进半流质饮食,第 2 日进普通饮食,第 2 日起用中药熏洗坐浴及换药。治疗组:在手术操作完成后,取复方薄荷脑止痛剂(每毫升含利多卡因 0.01 g,薄荷脑 0.0013 g)10~20 ml,沿长强穴垂直进针 2 cm,抽无回血,缓慢注射 2~3 ml,再将针头向肛周方向距切口 1 cm,行皮下呈扇形缓慢注入药液,拔针轻揉长强穴少许。创面置油纱引流,塔形纱布加压包扎。对照组:除不注射复方薄荷脑止痛剂外,其它处理同治疗组。统计学方法:采用 *t* 检验及  $\chi^2$  检验。

结 果

- 1 疗效评价标准 I 级:静息、活动时无疼痛;II 级:静息时无疼痛,但排便、换药、活动时疼痛加剧,不需止痛药物;III 级:静息、活动时均明显疼痛,需口服镇痛药缓解;IV 级:静息、活动时均剧烈疼痛,需用杜冷丁肌肉注射才能缓解。
- 2 两组患者疗效比较 见表 1。治疗组止痛效果明显优于对照组( $P<0.01$ )。
- 3 不良反应情况 两组患者随诊 1~2 年,未见不良反应

及并发症发生。

表 1 两组患者术后镇痛效果比较 [例(%)]

组别	例数	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗	260	15(60.0)*	5(20.0)	4(15.4)	1(4.6)
对照	260	4(15.4)	7(30.0)	11(44.6)	2(10.0)

注:与对照组比较,\* $P<0.01$

讨 论 长期以来肛肠病术后疼痛一直是个棘手的问题。目前肛肠科常用的术后镇痛法有以下 3 类:(1)使用一般镇痛药物,如口服或肌肉注射强痛定、杜冷丁等,作用时间短而疗效差,且某些药物如杜冷丁多次应用易成瘾;(2)使用镇痛泵,此方法需住院观察治疗,术后患者须卧床,使患者活动受限,且镇痛泵价格昂贵;(3)创面局部用药,我们采用的复方薄荷脑止痛剂多为创面皮缘的皮内或皮下注射。局部用药时,药物直接作用于创面,效果确切,且操作简便,患者易于接受。同时局部用药术前无需特殊准备,术后无需住院观察,费用低廉。

使用复方薄荷脑止痛剂后疼痛明显缓解,药典记载薄荷具有清凉止痒、消炎止痛等功效,薄荷的主要药理成分薄荷脑是一种与神经组织有较强亲和力的药物,可直接阻滞疼痛的传导,参与糖代谢,促进丙酮酸继续氧化,改变神经末梢的酸碱平衡和膜电位,影响兴奋性和神经的传导,同时有可逆性的损害神经髓质作用。被破坏的末梢神经髓质,大约于 20 天后恢复,故其镇痛作用明显,它使创面局部感觉消失或迟钝,或有局部麻木感,并配有长强穴封闭,起到止痛作用。长强穴为督脉之穴,并与足少阳、足少阴经穴交会,位于尾骨端下,在尾骨端与肛门连线的中点处,从局部解剖上看,该穴神经分布较为密集。本组术后镇痛效果 I 级、II 级(无疼痛或可忍受疼痛)达 80%,镇痛效果明显优于对照组。手术过程中操作轻柔,避免长时间扩肛,防止钳夹正常的肛管皮肤等,为手术创面愈合创造了良好的条件。

(收稿 2004-11-29 修回 2005-01-04)

作者单位:辽宁省中医院肛肠医院(沈阳 110003);2. 辽宁抚顺市第三人民医院