

化癥镇痛方联合氯化锶治疗骨转移性癌痛临床研究

黄杰^{1,2}, 秦刚¹, 柯辉雄¹, 黄肖华¹

1. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530000; 2. 广西骨伤医院, 广西 南宁 530000

[摘要] 目的: 观察化癥镇痛方联合氯化锶治疗骨转移癌患者癌性疼痛的临床疗效及安全性。方法: 选取 68 例骨转移性癌痛患者, 按随机数字表法分为观察组及对照组各 34 例。对照组在口服镇痛药物的基础上给予氯化锶治疗, 观察组在对照组基础上加用化癥镇痛方治疗, 2 组疗程均为 14 d。比较 2 组治疗前后疼痛程度[疼痛数字评分法(NRS)评分]、生活质量[卡氏(KPS)评分]、疼痛标志物[内皮素-1(ET-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平]变化, 观察 2 组临床疗效及不良反应发生率。结果: 治疗后, 2 组 NRS 评分均较治疗前降低, 观察组 NRS 评分低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 KPS 评分均较治疗前上升, 观察组 KPS 评分高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 观察组临床疗效总有效率为 88.24%, 高于对照组 73.53%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 ET-1、TNF- α 水平均较治疗前降低, 观察组上述 2 项水平均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率为 20.59%, 对照组不良反应发生率为 17.65%, 2 组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 化癥镇痛方联合氯化锶治疗骨转移性癌痛临床疗效较好, 可缓解患者疼痛, 改善生活质量, 用药安全性较高。

[关键词] 骨转移性癌痛; 化癥镇痛方; 氯化锶

[中图分类号] R738 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2022) 03-0147-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2022.03.034

Clinical Study on Huayu Zhentong Prescription Combined with Strontium Chloride for Bone Metastasis with Cancer Pain

HUANG Jie, QIN Gang, KE Huixiong, HUANG Xiaohua

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect and safety of the therapy of Huayu Zhentong prescription combined with strontium chloride on cancer pain in patients with bone metastases. **Methods:** A total of 68 bone metastases patients with cancer pain were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 34 cases in each group. The control group was additionally treated with strontium chloride based on the treatment of oral administration of analgesic medicines, and the observation group was additionally treated with Huayu Zhentong prescription based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 14 days. Before and after treatment, the degrees of pain in the two groups were compared by Numerical rating scale(NRS) score, quality of life by karnofsky(KPS) score, and pain markers by levels of endothelin-1 (ET-1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). The clinical effects and incidences of adverse reactions were observed. **Results:** After treatment, the NRS scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the NRS score in the observation group was lower than that in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the KPS scores in the two groups were increased when compared with those before treatment, and the KPS score in the observation group was higher than that in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). After treatment, the total clinical effective rate was 88.24% in the observation group, higher than that of 73.53% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ET-1 and TNF- α in both groups were decreased when compared with those before treatment, and the above two levels in the observation group were lower than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 20.59% in the observation group, and 17.65% in the control group, there

[收稿日期] 2020-10-09

[修回日期] 2021-11-25

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81860793)

[作者简介] 黄杰(1992-), 男, 住院医师, 医学硕士, E-mail: 513625326@qq.com。

[通信作者] 秦刚(1976-), 男, 主任医师, 医学博士, E-mail: hj513625326@163.com。

being no significance in the difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** The therapy of Huayu Zhentong prescription combined with strontium chloride for bone metastasis with cancer pain has a good clinical effect, which can relieve the pain of patients and improve the quality of life, with high administration safety.

Keywords: Bone metastasis with cancer pain; Huayu Zhentong prescription; Strontium chloride

世界经济快速发展,科学力量日益强盛的21世纪,人们的生活方式也有了很大的变化,加上心理因素、环境因素的共同影响,以至于癌症的发病率日益上升。各类癌症患者晚期均易发生骨转移,作为嗜骨性肿瘤的肺癌、乳腺癌最为常见^[1-2]。恶性肿瘤细胞经淋巴、血液等转移至骨骼时,则会破坏转移部位的骨质,从而导致各种剧烈性的骨痛,使患者的身体健康及生活质量均受到严重的影响。疼痛作为恶性肿瘤骨转移的首要症状,其出现最早、痛苦程度也最高,但迄今为止,临床上仍很难有效控制疼痛^[3-4]。通过查阅以往的文献发现,临床中癌痛的治疗大多以口服镇痛药物为主^[5]。世界卫生组织(WHO)推行的三阶梯止痛方案的确存在一定的疗效,但不良反应明显,且具有一定的耐药性及成瘾性。近年来,不少研究显示中医药治疗骨转移性癌痛疗效显著^[6-7]。本研究对68例骨转移性癌痛患者进行化瘀镇痛方联合氯化锶治疗,观察对控制骨转移性癌痛的临床疗效及其安全性,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 均经病理学及影像学检查,明确诊断恶性肿瘤骨转移^[8]符合WHO疼痛强度分级标准的中、重度疼痛^[9];予三阶梯镇痛药物干预疼痛未获得明显疗效;预计生存期大于2个月;血常规及肝肾功能正常。

1.2 纳入标准 符合以上诊断标准;患者及家属均签署知情同意书。

1.3 排除标准 对本研究所用药物及其成分过敏;伴有心、肝、肾等脏器损害;有精神及意识障碍、依从性差;非癌性疼痛及妊娠期、哺乳期妇女。

1.4 一般资料 选取2017年9月—2019年9月期间于广西中医药大学第一附属医院骨病创伤骨科收治的68例骨转移性癌痛患者,按随机数字表法分为观察组、对照组各34例。观察组男19例,女15例;年龄50~75岁,平均(62.71±7.53)岁;癌症分类:肺癌8例,肝癌7例,胃癌6例,乳腺癌

7例,前列腺癌6例;疼痛程度分级:轻度4例,中度19例,重度11例。对照组男18例,女16例;年龄50~78岁,平均(62.59±8.18)岁;癌症分类:肺癌7例,肝癌8例,胃癌7例,乳腺癌7例,前列腺癌5例;疼痛程度分级:轻度5例,中度20例,重度9例。2组性别、年龄、癌症分类、疼痛程度分级等一般临床资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 在口服镇痛药物的基础上,给予氯化锶[⁸⁹Sr]注射液(上海原子科兴药业有限公司,国药准字H20041312),按体质量给药,1.48~2.0 MBq/kg静脉推注,每月1次。

2.2 观察组 在对照组基础上加用化瘀镇痛方,处方:桃仁、红花各20g,川芎、延胡索各15g,乳香、没药各9g,人参、熟地黄、甘草各10g。以上药物均由广西中医药大学第一附属医院药剂科提供,每天1剂,早晚分服各150mL。

2组疗程均为14d。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 治疗结束后比较2组疼痛程度变化、生活质量、临床疗效以及治疗前后的相关疼痛标志物水平,并观察2组患者用药后不良反应情况。①疼痛程度:参照疼痛数字评分法(NRS)评分^[10],0分为无疼痛;1~3分为轻度疼痛(睡眠不受影响);4~6分为中度疼痛;7~10分为重度疼痛(无法入睡或睡中痛醒)。②生活质量:参照卡氏(KPS)评分^[11]进行评价:正常,无症状为100分;能进行正常活动,有轻微症状为90分;勉强进行正常活动,有一些症状为80分;能自理生活,但不能持正常工作为70分;生活尚可自理,但偶尔需要别人帮助为60分;常需要人照料为50分;生活不能自理,完全需要照顾为40分;生活完全不能自理为30分;病重,需要住院治疗为20分;重危,临近死亡为10分。得分越低代表健康状况越差,若低于

60分,许多有效的抗治疗则无法实施。③比较2组临床疗效。④疼痛标志物水平变化:分别于治疗前后采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测2组患者血清中的肿瘤细胞坏死因子- α (TNF- α)水平,采用放射免疫技术测定内皮素-1(ET-1)水平,试剂盒由南京卡米洛生物工程有限公司提供。⑤2组不良反应发生率。

3.2 统计学方法 应用SPSS20.0统计学软件进行数据处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 完全缓解:疼痛完全消失;部分缓解:疼痛较治疗前明显减轻,睡眠不受干扰;轻度缓解:治疗后疼痛有所减轻,但仍会干扰睡眠;无缓解:疼痛没有任何减轻。总有效率=(完全缓解+部分缓解)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组治疗前后NRS评分比较 见表1。治疗后,2组NRS评分均较治疗前降低,观察组NRS评分低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	34	6.94 \pm 0.69	2.56 \pm 0.75 ^①
对照组	34	6.97 \pm 0.67	4.06 \pm 0.60 ^①
t 值		0.177	9.133
P 值		0.860	0.000

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后KPS评分比较 见表2。治疗后,2组KPS评分均较治疗前上升,观察组KPS评分高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	34	64.15 \pm 7.74	74.50 \pm 6.13 ^①
对照组	34	62.47 \pm 10.27	70.47 \pm 6.08 ^①
t 值		0.760	2.721
P 值		0.450	0.008

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.4 2组临床疗效比较 见表3。治疗后,观察组临床疗效总有效率为88.24%,高于对照组73.53%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4.5 2组治疗前后ET-1、TNF- α 水平比较 见表

4。治疗后,2组ET-1、TNF- α 水平均较治疗前降低,观察组上述2项水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

组别	例数	完全缓解	部分缓解	轻度缓解	无缓解	总有效率
观察组	34	21(61.76)	9(26.47)	3(8.82)	1(2.94)	30(88.24)
对照组	34	19(55.88)	6(17.65)	7(20.59)	2(5.88)	25(73.53)
χ^2 值						6.368
P 值						0.012

组别	例数	ET-1 (pg/mL)		TNF- α (μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	34	4.21 \pm 1.02	2.08 \pm 0.59 ^①	2.51 \pm 0.79	1.49 \pm 0.41 ^①
对照组	34	4.28 \pm 1.01	3.57 \pm 0.91 ^①	2.61 \pm 0.80	2.03 \pm 0.51 ^①
t 值		0.396	2.362	0.603	3.329
P 值		0.701	0.023	0.617	0.036

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.6 2组不良反应发生率比较 观察组不良反应发生率为20.59%,其中恶心呕吐2例,腹痛2例,便秘2例,皮肤过敏1例。对照组不良反应发生率为17.65%,其中恶心呕吐3例,腹痛1例,便秘2例,皮肤过敏0例。2组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 结论

现代医学认为,骨转移性癌痛的发病机制为病变部位的肿瘤细胞产生一种细胞元素,该细胞元素通过刺激破骨细胞,从而使骨形成与骨吸收的平衡状态受到破坏,使骨质受到损伤,导致疼痛不适^[12-13]。同样也有研究报道,癌性疼痛的产生也与肿瘤组织释放的一系列细胞因子有关,例如TNF- α 、ET-1等。研究表明,将TNF- α 受体拮抗剂注射至小鼠骨癌痛的模型中,可有效地阻断肿瘤引发的痛觉^[14]。肿瘤细胞在向骨骼转移的同时会合成与分泌大量ET-1,而研究表明,ET-1与骨转移性癌痛也有密切的联系^[15]。

在中医学中,癌毒内侵、瘀血阻络则是骨转移性癌痛的关键病机。癌毒发生的根本原因在于癌毒,其同样也是癌痛发生的主要因素^[16-17]。癌毒形成后,影响脏腑经络功能,从而使人体气血运行不畅,气血不畅则瘀血丛生,瘀血阻络,不通则痛^[18]。

同时癌毒还可以耗伤人体正气,导致人体气血不足,气血不足则无力推动瘀血运行,则疼痛越甚,此为不荣则痛。笔者通过临床的观察发现,癌痛的发生主要为以上不通则痛与不荣则痛2个方面。其病机多为本虚标实,虚实夹杂,以邪实为主,瘀血则贯穿该病的整个过程^[19]。

目前临床根据现代医学的发病机制,制定的主要治疗方案仍为氯化铯内照射治疗,氯化铯注射液是一种纯 β 放射液,亲骨性很强,其发射的纯 β 射线可杀灭肿瘤细胞,缩小瘤体,从而使骨皮质的张力降低,有效减轻骨转移引起的疼痛,不可否认,其具有一定的临床疗效^[20],但随着该治疗方案的普遍使用,在临床疗效逐渐降低的同时也发现了一系列的不良反应。为此,相关学者通过研究发现中医药治疗对骨转移性癌痛具有一定的效果^[21-22]。

笔者秉承古代医家治疗瘀证的学术理念,以活血通络、祛瘀止痛为治则,自拟方剂化瘀镇痛方。本方中桃仁、红花等药功善活血散瘀、通络止痛,选自王氏《医林改错》之身痛逐瘀汤;《神农本草经》中指出桃仁能够治疗“瘀血血闭,癥瘕邪气”;《本草纲目》载红花主活血,通经,散肿,止痛;且这两味药皆归心、肝二经,配伍后具强劲的活血通络止痛之效^[23]。川芎具“血中气药”之称,性温燥味辛香;上至巅顶,下达血海,具走而不守之性;其可广泛用于瘀血阻滞的各种病症^[24]。《本草纲目》中有云,乳香活血,没药散血,两者相伍,活血行气、化瘀止痛力强。且具消肿、生肌之效,故而常相兼为用^[25]。《济生方》中记载延胡索善法一切血气疼痛,由于本病的患者皆为中重度疼痛,故而重用此药,以增镇痛之效^[26-27]。同时考虑到癌症患者,病程较长,癌毒日久耗伤人体正气,因而本病患者多具阳气虚损、营血亏耗等表现。故而加用人参、熟地黄以及甘草,人参、熟地黄2药选自《正体类要》中的八珍汤,其性味皆甘温,人参补气、熟地黄养血,为治疗气血两虚之常用药。同时佐以甘草,防补药滋腻,御泻药伤正;以上配伍,能够在有效祛邪的基础上兼顾扶正治疗。

本研究发现,化瘀镇痛方联合氯化铯相比单一使用氯化铯,更能有效地减低癌痛患者的疼痛评分,观察组临床总有效率亦高于对照组。经治疗后,虽然2组生活质量都有一定的提升,但观察组

仍优于对照组,考虑是因为化瘀镇痛方联合氯化铯止痛效果较好,减轻了疼痛对患者日常生活的影响,进而改善了患者的生活质量。有研究表明,TNF- α 、ET-1等细胞因子也与癌性疼痛的发生有关^[28-29],本研究治疗后,观察组与对照组TNF- α 、ET-1均较治疗前降低,且观察组指标变化较对照组更为明显。以上结论均表明,化瘀镇痛方联合氯化铯的止痛效果优于单一使用氯化铯治疗,也不难看出,血瘀证是造成癌痛的主要因素之一。同时,2组发生的不良反应皆不严重,在对症治疗后均缓解,表明化瘀镇痛方联合氯化铯治疗骨转移性癌痛具有一定的安全性。

综上所述,化瘀镇痛方联合氯化铯治疗骨转移性癌痛临床疗效较好,可缓解患者疼痛的同时也改善了生活质量,用药安全性较高。

[参考文献]

- [1] HAGUE C, LOGUE J P. Clinical experience with radium-223 in the treatment of patients with advanced castrate-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases[J]. Ther Adv Urol, 2016, 8(3): 175-180.
- [2] 梁研, 郭进华. 唑来膦酸联合化疗治疗非小细胞肺癌骨转移效果观察[J]. 肿瘤研究与临床, 2016, 28(5): 345-347.
- [3] 莫艳芳, 黄显实, 梁丹, 等. 外敷瑶药止痛贴联合雷火灸治疗骨转移癌痛的临床研究[J]. 中国医药导报, 2016, 13(16): 108-111.
- [4] 霍志刚, 马小莉, 李建设, 等. 消痛酊联合奥施康定治疗癌痛临床疗效及安全性[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(8): 1113-1115, 1118.
- [5] 刘伏嫦. 羟考酮缓释片联合塞来昔布治疗骨转移性癌痛的疗效分析[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(8): 1391-1392.
- [6] 林建光, 许天文, 解方为, 等. 静脉自控镇痛治疗顽固性癌痛的临床疗效分析[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(12): 586-589.
- [7] 苏新平, 邓天好, 谭达全. 中医内外兼治气虚血瘀型骨转移癌痛56例临床观察[J]. 中医药导报, 2016, 22(1): 33-35.
- [8] 刘恒超, 李卫鹏, 申勇, 等. $^{89}\text{SrCl}_2$ 联合 $^{99\text{Tc}}\text{-MDP}$ 对乳腺癌骨转移骨痛治疗疗效[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(5): 297-301.
- [9] 张惠玲, 张宏伟, 徐黎明. ^{90}Sr 内照射治疗骨转移癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2016, 23(10): 1217-1219.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 癌症疼痛诊疗规范(2018年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(10): 937-944.
- [11] 周磊, 冯利. 益肾骨康方联合热疗辅助西药治疗骨转移癌痛患者90例临床研究[J]. 中医杂志, 2015, 56(12): 1047-1050.
- [12] 曾少容, 凌钦杰, 曾维亮. 唑来膦酸联合放射治疗对非小细胞肺癌骨转移患者癌痛的疗效观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017,

- 22(2): 152-156.
- [13] YANG X, LI L, HUANG Q, et al. Wnt signaling through Snail1 and Zeb1 regulates bone metastasis in lung cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(2): 748-755.
- [14] 高勤, 顾小萍, 张娟, 等. 脊髓TNF- α 在小鼠骨癌痛发生中的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2010, 30(3): 331-333.
- [15] 曹启旺, 徐慧巧, 吴礼平, 等. 血浆内皮素-1水平与骨转移癌爆发疼痛强度相关性的研究[J]. *湖北民族学院学报(医学版)* 2014, 31(1): 12-14.
- [16] 李小梅, 刘端祺. 癌痛治疗指南解析[J]. *医学与哲学(临床决策论坛版)*, 2009, 30(2): 15-17, 50.
- [17] 杨霖, 王笑民, 杨国旺, 等. “虚、痰、瘀、毒”在卵巢癌发生发展及转移过程中的理论探讨[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(8): 1951-1952.
- [18] 蒋梅, 陈露, 柯晓斌, 等. 盐酸羟考酮缓释片联合中医活血化瘀法治疗中重度癌痛的临床研究[J]. *肿瘤药学*, 2014, 4(5): 359-365.
- [19] 李帅, 刘云霞. 中医药防治骨肉瘤肺转移的研究进展[J]. *新中医*, 2017, 49(11): 137-141.
- [20] 全红艳, 李东辉, 郝建峰, 等. 化疗联合唑来膦酸对肺癌骨转移的疗效及炎性因子的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(31): 6080-6083.
- [21] 杨雅珊, 谢刚, 张智敏, 等. 补骨定痛汤治疗恶性肿瘤骨转移疼痛的临床研究[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(3): 158-160.
- [22] ZHOU T, ZHANG X, DONG Y, et al. High-dose Oxycodone to treat pain associated with bone metastasis in patients with small-cell lung cancer: a case study report[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10(1): 383-387.
- [23] 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.
- [24] 陈健苗, 魏妙华, 张利平. 临床药师参与癌痛规范化治疗的典型病例分析[J]. *中国临床药学杂志*, 2015, 24(5): 320-323.
- [25] 巫桁棵, 蒋参, 蒋唯, 等. 攻癌镇痛散外敷治疗癌性疼痛的临床研究[J]. *中国中医急症*, 2015, 24(2): 215-216, 268.
- [26] WATANABE T, SAKAMOTO N, NAKAGAWA M, et al. Inhibitory effect of a triterpenoid compound, with or without alpha interferon, on hepatitis C virus infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(6): 2537-2545.
- [27] TIAN L, WANG Z, WU H, et al. Evaluation of the antineuraminidase activity of the traditional Chinese medicines and determination of the anti-influenza A virus effects of the neuraminidase inhibitory TCMs in vitro and in vivo[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1): 534-537.
- [28] SETFART C, PLAGENS A, DEMPFLER A, et al. Tnf-alpha, Tnf-beta, IL-6, and IL-10 polymorphisms in patients with lung cancer[J]. *Disease Markers*, 2005, 21(3): 157-165.
- [29] 王昆. 骨转移癌痛的机制和治疗[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(12): 706-710.

(责任编辑: 吴凌, 郭雨驰)