

· 论著 ·

复方苦参注射液联合奥施康定在伴中重度癌痛的晚期姑息性治疗患者中的应用效果分析*

王慧娜* 杨彦伟 张 静 李 月

河南大学第一附属医院药学部静配中心 (河南 开封 475000)

【摘要】目的 探讨复方苦参注射液联合奥施康定治疗晚期癌症姑息性治疗伴重度癌痛的临床效果。**方法** 选取62例伴中重度癌痛的晚期姑息性治疗患者为受试对象,按照随机数字表法将其分为研究组和对照组各31例。观察治疗1周后两组患者镇痛疗效差异,比较治疗前及治疗1周后,两组患者疼痛度[视觉模拟法疼痛评分标准(VAS)]、躯体及心理症状[中国版记忆症状评估量表(MSAS-SF)]、血清疼痛因子[5-羟色胺(5-HT)、前列腺素E₂(PGE₂)和β-内啡肽(β-EP)]变化。**结果** 治疗后,研究组镇痛疗效高于对照组($P<0.05$);两组患者VAS评分、MSAS-SF评分、5-HT、PGE₂、均较治疗前明显降低,且研究组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);两组β-EP水平均较治疗前升高,且研究组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组不良反应发生率多于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 在使用奥施康定治疗伴有中重度癌痛的晚期姑息性治疗患者时,加用复方苦参注射液利于增进疗效,改善患者躯体及心理症状,减少疼痛对机体的影响,且药物方案安全性良好。

【关键词】 癌症疼痛; 中晚期; 复方苦参注射液; 奥施康定

【中图分类号】 R730.5

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南省医学科技攻关联合共建项目(LHGJ20220657)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.12.035

Application Effect Analysis of Compound Sophora Flavescens Injection Combined with OxyContin in Advanced Palliative Treatment Patients with Moderate and Severe Cancer Pain*

WANG Hui-na*, YANG Yan-wei, ZHANG Jing, LI Yue.

Pharmacy Intravenous Admixture Services, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of compound Sophora flavescens injection combined with OxyContin in the palliative treatment of advanced cancer with severe cancer pain. **Methods** A total of 62 patients with moderate and severe cancer pain in advanced palliative treatment were selected as subjects, and were divided into study group and control group with 31 patients in each group according to random number table method. Observe the difference of analgesic efficacy between the two groups after 1 week of treatment, compare before and after 1 week of treatment, Changes of pain degree [visual analogue pain Scale (VAS)], physical and psychological symptoms [Chinese version of Memory Symptom Assessment Form (MSAS-SF)], serum pain factors [5-hydroxytryptamine (5-HT), prostaglandin E₂(PGE₂) and β-endorphin (β-EP)] in 2 groups. **Results** After treatment, the analgesic effect of the study group was higher than that of the control group ($P<0.05$). VAS score, MSAS-SF score, 5-HT, PGE₂ in 2 groups were significantly lower than before treatment, and the study group was lower than the control group, the differences were statistically significant (all $P<0.05$). β-EP levels in both groups were higher than before treatment, and the study group was higher than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was higher than that in the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** When oxyContin was used in the treatment of advanced palliative treatment patients with moderate and severe cancer pain, the addition of compound Flavescens injection was beneficial to improve the curative effect, improve the physical and psychological symptoms of patients, reduce the impact of pain on the body, and the drug regimen was safe.

Keywords: Cancer Pain; Middle and Late Stage; Compound Sophora Flavescens Injection; OxyContin

晚期癌症患者在治疗过程中不仅对家属生活产生严重影响,且其病灶以及抗癌治疗所致疼痛也将对患者自身造成焦虑、沮丧等负性情绪^[1],使其精神与身体均遭受着巨大折磨。因此,在伴有中重度癌痛的晚期癌症患者中,采用三阶梯药物进行有效的镇痛是姑息性治疗的重要措施之一^[2]。奥施康定是一种半合成Opioids类镇痛药,其不良反应众多且部分癌症患者不耐受^[3],临床研究需找寻联用疗法来达到有效缓解患者疼痛的目的。复方苦参注射液作为中成抗癌药物,其抗肿瘤效果已获得临床共识^[4],但在缓解晚期癌症患者癌痛方面尚无定论。基于此,本文旨在探讨复方苦参注射液联合奥施康定治疗晚期癌症患者中重度癌痛的疗效,已取得较好效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2022年5月本院收治的晚期恶性

肿瘤患者62例为受试对象,按照随机数字表法将其分为研究组和对照组各31例。

纳入标准:经病理及影像学确诊为晚期恶性肿瘤^[5];此前3个月未接受放疗或化疗;遵循癌痛三阶梯用药原则,对Opioids类药物无过敏症状;预计生存期在3个月以上;认识清晰,可以配合治疗及各项量表评估。排除标准:非癌变重要脏器功能不全;患有感染性疾病;不能进行口服和肠梗阻患者。研究组患者男20例,女11例;平均年龄为(62.14±6.12)岁;肿瘤类型:肺癌6例,乳腺癌5例,宫颈癌4例,胃癌6例,肝癌4例,结肠癌3例,其他3例。对照组患者男18例,女13例;年龄(62.31±6.24)岁;肿瘤类型:肺癌5例,乳腺癌6例,宫颈癌6例,胃癌4例,肝癌4例,结肠癌3例,其他3例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组患者均自愿签署知情同意书。

1.2 方法 两组患者均接受姑息性治疗,常见的姑息性治疗方

【第一作者】王慧娜,女,中级主管,主要研究方向:西药方面。E-mail: pkkhyrwa@163.com

【通讯作者】王慧娜

案有疼痛控制、营养指导、睡眠干预、心理干预、新发症状处理等^[6]。对照组给予奥施康定(通用名:盐酸羟考酮缓释片,生产企业:萌蒂制药有限公司,规格:10mg,国药准字:J20140125)20mg片吞服,不得掰开或嚼碎,1次/12h,疗程为1周。研究组给予奥施康定(奥施康定用法同对照组)联合复方苦参注射液(生产企业:山西振东制药股份有限公司,规格:5mL*4,国药准字:Z14021231)20mL以250mL生理盐水稀释后进行滴注,1次/天,滴入速度每分钟40~60滴,全身用药以总量200mL为一个疗程合治疗前后及治疗中检测血常规,肝肾功能及心电图。两组均可连续使用2~4个疗程,视具体情况而定,统一于治疗3d及1周后观察各项指标。

1.3 观察指标 ①评估两组患者镇痛疗效,记录治疗期间每日爆发痛的次数和爆发痛感强度^[7]以一周内每日用药后,爆发痛次数为0,无痛感为完全缓解(complete remission, CR);以爆发痛次数和痛感明显降低,不影响生活质量为部分缓解(partial remission, PR);以爆发痛次数和痛感降低,影响睡眠时为轻度缓解(many remission, MP);以痛感没有改变为无效(no remission, NR);疼痛控制总有效率=(CR+PR+MP)/总例数×100%。②采用视觉模拟法疼痛评分标准(VAS)评估^[8]:0分为不痛,1~3分为轻度疼痛,4~6分为中度疼痛,7~10分为重度疼痛。③记录两组患者治疗前后躯体及心理症状,采用中国版记忆症状评估简表(MSAS-SF)评估,该量表从患者躯体及心理症状痛苦得分、症状数量等5个维度做出评价:该量表中文版的Cronbach's α 系数为0.84~0.91,是我国癌症患者评价躯体及心理症状的重要参考之一^[9]。评价患者躯体和心理症状,进行综合评估,赋值方法:根据困扰程度及发生频率计为1~4,数值越大,困扰程度越重,频率越高。躯体症状评分为躯体症状(眩晕、食欲不振等12个维度)的平均分;心理症状评为心理症状(神经紧张、烦躁等4个维度)和躯体症状(难以入睡、难以集中精神)的平均分,评分越低,躯体及心理症状越不明显。④记录两组患者血清疼痛因子水平,于治疗前及治疗1周后,嘱患者至少空腹8小时后清晨抽取其静脉血5mL,于低温环境下充分凝血后,置于3000r/min速率离心机处理10min,分离上清液;采用BK-400全自动生化分析仪检测下列指标在血清的浓度:5-羟色胺(5-HT),前列腺素E2(PGE2)和 β -内啡肽(β -EP)。⑤观察两组患者治疗期间用药安全性,记录1周内出现的药物不良反应。

2 结果

2.1 两组患者镇痛疗效比较 治疗3d时,研究组中有3例CR,8例PR,14例MR,6例NR,总有效率为80.65%(25/31);对照组中有3例CR,7例PR,9例MR,12例NR,总有效率为61.29%(19/31);差异无统计学意义($\chi^2=2.047$, $P=0.153$)。治疗7d时,研究组中有7例CR,14例PR,8例MR,2例NR,总有效率为93.55%(29/31);对照组中有3例CR,7例PR,12例MR,9例NR,总有效率为70.97%(21/31);研究组疗效高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.391$, $P=0.036$)。

2.2 两组患者疼痛程度、躯体及心理症状比较 治疗前,两组VAS评分、MSAS-SF评分比较均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者VAS评分、MSAS-SF评分均较治疗前明显降低,且研究组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表1。

2.3 两组患者血清疼痛因子比较 治疗前,两组患者5-HT、PGE2、 β -EP比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗一周后,研究组5-HT、PGE2水平平均低于对照组, β -EP水平高于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表2。

2.4 两组患者不良反应比较 治疗1周内,研究组出现恶心呕吐3例、便秘2例、排尿困难3,其他1例,总发生率29.03%(9/31)。对照组出现恶心呕吐2例、便秘2例、排尿困难2例,其他1例,总发生率为22.58%(7/30)。研究组不良反应多于对照组,差异无统计学意义($\chi^2=0.084$, $P=0.772$)。

表1 两组患者VAS、MSAS-SF评分比较(分)

组别	n	时间	VAS		MSAS-SF
			躯体症状评分		心理症状评分
研究组	31	治疗前	7.2±1.8	1.13±0.24	1.37±0.56
		治疗后	2.1±1.3*	0.61±0.22*	0.75±0.43*
对照组	31	治疗前	7.1±1.9	1.09±0.31	1.36±0.61
		治疗后	3.9±1.6*	0.82±0.31*	1.05±0.41*
t组间值			4.861	3.076	2.811
P组间值			<0.001	0.003	0.006

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表2 两组患者临床镇痛指标比较

组别	n	时间	5-HT(μmol/L)	PGE2(μg/L)	β-EP(pg/mL)
研究组	31	治疗前	0.91±1.80	39.23±3.74	42.66±3.75
		治疗后	0.32±0.31*	15.32±4.35*	75.31±5.11*
对照组	31	治疗前	0.92±0.31	38.97±3.69	42.78±3.56
		治疗后	0.54±0.12*	25.23±4.21*	61.98±5.31*
t组间值			3.685	9.115	10.071
P组间值			<0.001	<0.001	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

晚期恶性肿瘤病人的主要临床表现之一是疼痛,发生癌性疼痛者可达所有晚期癌症患者的八成及以上,且癌性爆发痛(break-throughcancerpain, BTcP)在癌痛患者中占比极大^[10]。BTcP不仅对癌痛患者生活产生严重负面影响,还将降低其生活品质并增加医疗费用,使患者产生抑郁,沮丧等不良情绪,有研究显示,八成左右的晚期癌痛患者可能发生抑郁^[11],且疼痛临界值受到不良情绪影响将进一步降低,相同强度的疼痛可产生更强的不适感,从而造成恶性循环。

临床已针对晚期癌症患者癌痛治疗用药获得共识,当非甾体抗炎药与其他镇痛药无法缓解晚期癌症患者癌痛时,Opioids类药物可有效缓解重度癌痛,其中奥施康定是常用的Opioids类药物,根据奥施康定药代动力学研究,该药品经口服可获得高达87%的有效利用率,由于其代谢半衰期较长,血药浓度维持在有效范围更持久^[12],且个体差异小,但其不良反应也较为明显如便秘,恶心,呕吐,排尿困难,多汗,嗜睡、食欲不振等。有研究显示奥施康定可以改善严重抑郁症,治疗前87.8%的癌痛患者存在抑郁状态,且73.2%的患者有不同程度焦虑状态,但在治疗后抑郁发生率仍然高达63.4%,焦虑发生率为51.2%^[13]。可见Opioids类制剂治疗后仍未能改善其抑郁/焦虑状态。近年来,在临床上有研究证实,从中药苦参中提取出来的苦参碱所制成的复方苦参注射液具有多项抗肿瘤作用,其可以介导线粒体凋亡通路达到杀灭肿瘤细胞的目的,细胞周期阻滞于G1期从而抑制细胞增殖,诱导细胞自噬和抑制致癌因子的表达^[14-15]。;同时苦参碱可提高细胞免疫功能,具有良好免疫调节作用,对提高患者身体各项机能、缓解疼痛、改善造血功能、局部止血及改善营养不良等症状均可产生突出疗效,可以显著提高晚期癌症患者身体素质^[16-18]。本研究中,两组患者的镇痛疗效在3d时,研究组低于对照组,差异无统计学意义($P>0.05$);7d时,研究组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。这表明在治疗初期,奥施康定起主要作用,而复方苦参注射液有良好的长效镇痛作用,可以协同奥施康定改善患者身心症状。究其原因,有研究显示,将复方苦参注射液与其他抗癌药物联合使用时,表现出良好的协同作用。两种药物联用时对癌细胞的增殖抑制率提高2倍以上,虽抑制了骨髓增殖期的造血细胞,但不损伤静止期的骨髓干细胞^[19],可以持续

改善患者身体状况。本研究中两组患者VAS评分、MSAS-SF评分均明显下降,且研究组低于对照组,此外研究组镇痛总有效率为96.77%,明显高于对照组的77.42%。提示复方苦参注射液联合奥施康定治疗晚期癌症伴中重度癌痛相较于单用奥施康定可取得更好疗效,对改善其疼痛程度、躯体及心理症状有积极意义。究其原因,有研究显示,抗癌活性成分苦参碱可减少中枢NO的产生和抑制 Ca^{2+} 内流,从而抑制中枢对疼痛的反应^[20]。在药物治疗,清除其毒副反应主要靠肝细胞代谢,亏神剑在患者体内逐渐形成高血药浓度,增强解毒作用,保护肝细胞,从而提高患者身体素质^[21]。5-HT和PGE2主要在中枢神经传递伤害性信息,以调节痛觉神经敏化; β -EP可特异性结合吗啡受体,同吗啡协同发挥镇痛效果^[22],三者作为疼痛因子均可反映癌痛患者疼痛机制。本研究中,研究组治疗后5-HT、PGE2水平均低于对照组, β -EP水平高于对照组。这表明复方苦参注射液联合奥施康定的治疗方式可提高晚期癌症伴中重度癌痛患者主观神经痛阈值,降低痛觉神经敏化。推测其原因,肿瘤引起疼痛的原因与疼痛因子有关,复方苦参注射液可抑制肿瘤生长和转移所产生的疼痛因子,从而产生镇痛作用^[23]。此外,本研究显示两组患者不良反应差异不大,表明复方苦参注射液副作用少,安全性高。究其原因,苦参碱通过切断脂多糖途径,对小胶质细胞表达致炎物质进程起到阻碍作用,进而降低炎症反应和自由基,还可以诱生人白细胞产生的 α -干扰素,发挥抗菌抗炎扩血管等多项作用^[24]。

综上所述,对于患有中重度癌痛的晚期癌症患者,复方苦参注射液联用奥施康定可取得良好疗效,可有效减少患者疼痛感、躯体及心理症状,调节疼痛因子表达与神经痛阈值,降低痛觉神经敏化,对改善患者预后具有重要意义。

参考文献

- [1]李德晖,黎玉辉,叶小卫,等.盐酸羟考酮控释片改善中重度癌性疼痛患者不良情绪状态的临床研究[J].中国疼痛医学杂志,2013,19(7):387-391.
- [2]覃旺军,任夏洋,李然,等.癌症疼痛管理药学专家共识[J].中国疼痛医学杂志,2019,25(11):801-807.
- [3]中华医学会疼痛学分会.复方阿片类镇痛药临床应用中国专家共识[J].中华医学杂志,2018,98(38):3060-3063.
- [4]王正慧,张辉.复方苦参注射液在晚期恶性肿瘤患者姑息治疗中的作用[J].肿瘤预防与治疗,2008(4):401-402.

- [5]Brunelli C.Pain,闫伟东.识别癌痛病人中的神经病理性疼痛:关于癌性神经病理性疼痛的专家共识和诊断标准的建立[J].中国疼痛医学杂志,2019,25(2):81-82.
- [6]佟春雨,杨玲.姑息治疗对晚期癌症患者癌性疼痛、食欲、睡眠质量及焦虑抑郁的影响[J].国际精神病学杂志,2021,48(4):718-722.
- [7]王松.复方苦参注射液联合盐酸羟考酮缓释片治疗晚期癌痛疗效观察[J].辽宁中医杂志,2022,49(1):126-128.
- [8]李小伟,安明华,张伏生.中西医结合止痛对下肢静脉曲张术后镇痛的疗效分析[J].中国中西医结合外科杂志,2022,28(1):93-96.
- [9]杨璞,朱建华,肖文华,等.34条目标症患者支持性需求简问中文版的信效度分析[J].医学研究生学报,2016,29(6):610-615.
- [10]郑华,王昆,张成伟.《癌性爆发痛专家共识》(2019年版)解读[J].医药导报,2021,40(1):20-23.
- [11]吴燕,郑秀.癌症志愿者参与晚期癌症患者安宁疗护的效果研究[J].中华护理杂志,2019,54(12):1782-1787.
- [12]张明慧,王跃蓉,付小明,等.奥施康定联合唑来膦酸治疗骨转移性癌痛的临床研究[J].现代肿瘤医学,2018,26(18):2953-2955.
- [13]陈州华,黄立中,肖玉洁,等.盐酸羟考酮缓释片联合加巴喷丁胶囊治疗癌性疼痛的临床观察[J].广东医学,2017,38(1):136-138.
- [14]刘伟志,刘旭.复方苦参注射液联合FOLFOLX4治疗78例晚期结直肠癌患者的临床疗效以及生存分析[J].肿瘤药学,2022,12(3):391-395.
- [15]刘蕊,范宁建,王英曼,等.复方苦参注射液对多发性骨髓瘤RPM18226细胞增殖和凋亡的影响[J].中国医院用药评价与分析,2022,22(3):300-303.
- [16]倪峰,徐健,邵国梅,等.复方苦参注射液联合放疗治疗老年中晚期食管癌临床疗效及对患者血清CEA、CA199及CA50水平的影响[J].湖北中医药大学学报,2022,24(1):38-41.
- [17]范琦琦,折改梅,魏静,等.复方苦参注射液抗肿瘤、镇痛活性评价及机制研究[J].中国中药杂志,2022,47(10):2712-2720.
- [18]刘伟志,刘旭.复方苦参注射液联合FOLFOLX4治疗78例晚期结直肠癌患者的临床疗效以及生存分析[J].肿瘤药学,2022,12(3):391-395.
- [19]刘晶晶,牟艳玲.苦参碱抗肿瘤作用机制的研究进展[J].中国药房,2017,28(19):2707-2711.
- [20]李德晖,孙春霞,范焕芳.复方苦参注射液联合盐酸羟考酮缓释片治疗癌痛的系统评价[J].中国疼痛医学杂志,2017,23(5):384-388.
- [21]王艳,达春和,胡杰亮,等.苦参碱对胃癌化疗后不良反应及炎症标志物PLA2、SAA的影响[J].西部中医药,2022,35(4):117-119.
- [22]张生茂,李娜,包娜日素,等.盐酸氢吗啡酮治疗骨癌痛患者的临床效果及对疼痛相关介质和激素水平的影响[J].中国医药导报,2022,19(1):119-122,127.
- [23]黄奕雪,郭玉明,桑秀秀,等.复方苦参注射液治疗癌性疼痛的系统评价[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(2):172-179.
- [24]史艳平,陈涛,李丹,等.氧化苦参碱药理作用研究进展[J].陕西医学杂志,2018,47(2):271-273.

(收稿日期:2023-02-25)

(校对编辑:韩敏求)

(上接第80页)

应答作用,当其计数升高代表有感染发生。而本研究中患者均为间歇期痛风患者,患者存在炎症状态。进一步ROC分析发现,中性粒细胞/淋巴细胞比值对不同FEUA分期的间歇期痛风患者均有较高的评估价值。另一方面本次研究也存在不足之处:①本次研究为单中心研究,受我院医疗资源影响,涉及的样本量太少,研究结果可能具有偶然性,后续应扩大样本量进一步深入研究;②炎症指标是反应痛风患者FEUA分期和病情的重要指标,但本研究仅适用中性粒细胞/淋巴细胞比值,后续应增加C反应蛋白等其他严重指标的分析;③本研究考察指标仅涉及患者就诊前后的指标考察,未涉及患者远期指标考察,后续应增加随访结果调查分析。

综上所述,中性粒细胞、淋巴细胞及其比值检测简单,可以反映患者炎症状态,临床使用价值较高,对间歇期痛风患者FEUA分期具有一定评估价值。

参考文献

- [1]刘鑫琦,马利丹,高千惠,等.痛风频发危险因素分析[J].中华内分泌代谢杂志,2020,36(2):95-99.
- [2]马利丹,刘甜,陈颖,等.青年痛风石患者临床特点及相关危险因素的研究[J].中华风湿病学杂志,2021,25(9):590-596.

- [3]中国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会.痛风及高尿酸血症中西医结合诊疗指南[J].中医杂志,2023,64(1):98-106.
- [4]冯文文,崔岱,杨涛.《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》要点解读[J].临床内科杂志,2020,37(7):528-531.
- [5]陈玉雅,刘赞,邱剑梅,等.中性粒细胞/淋巴细胞、血小板/淋巴细胞对原发性痛风患者病情的评估价值[J].临床与病理杂志,2022,42(6):1310-1315.
- [6]Neogi T,Jansen TL,Dalbeth N,et al.2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative[J].Ann Rheum Dis,2015,74(10):1789-98.
- [7]赵东宝,韩星海,陈梅,等.高尿酸血症患者尿酸排泄分数评估及其意义[J].中华风湿病学杂志,2003,7(7):437-438.
- [8]李志军.痛风及高尿酸血症的诊断与治疗[J].中华全科医学,2020,18(1):5-6.
- [9]中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会.高尿酸血症和痛风病证结合诊疗指南(2021-01-20)[J].世界中医药,2021,16(2):183-189.
- [10]杨颜瑜,柳涛红,王琳,等.间歇期痛风患者中性粒细胞/淋巴细胞比值的变化及其临床意义研究[J].中国全科医学,2021,24(14):1820-1827.

(收稿日期:2023-09-25)

(校对编辑:韩敏求)