

复方苦参注射液治疗Ⅲ~Ⅳ期癌症患者癌性疼痛临床疗效

郭 帅

山东省胸科医院 肿瘤内科, 山东 济南 250013

摘要: **目的** 探讨复方苦参注射液治疗Ⅲ~Ⅳ期癌症患者癌性疼痛的临床效果。**方法** 2010年1月至2014年1月山东省胸科医院肿瘤内科收治的122例恶性肿瘤患者,随机分为治疗组和对照组,每组61例。对照组采用常规治疗,治疗组在常规治疗的基础上加用复方苦参注射液25 mL溶于250 mL生理盐水中静滴,1次/d,两周为1个疗程。对两组患者治疗后的疼痛评分、疼痛缓解的有效率及不良反应情况进行评价。**结果** 治疗后治疗组患者疼痛评分降低显著,两组间差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗组和对照组患者疼痛缓解的有效率分别为81.97%和52.45%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 复方苦参注射液可有效缓解Ⅲ~Ⅳ期癌症患者癌性疼痛,无明显不良反应,值得深入研究。

关键词: 复方苦参注射液; 癌性疼痛; 疼痛缓解; 临床效果

中图分类号: R286.91 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)03-0306-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.03.016

Clinical effects of Compound Sophorae Injection on cancer pain of III-IV stage cancer patients

GUO Shuai

Department of Medicine-Oncology, Shandong Chest Hospital, Jinan 250013, China

Abstract: Objective To study the clinical analysis of therapeutic effects of Compound Sophorae Injection on the cancer pain of III-IV stage cancer patients. **Methods** The clinical information of 122 cases of metastatic bone cancer patients suffered with pains was collected retrospectively from January 2010 to January 2014, these patients were selected and randomly divided into observation group (based on the conventional treatment, Compound Sophorae Injection 25 mL was added into 250 mL normal saline solution for iv drip once daily) and the control group (conventional treatment), and there were 61 patients in each group. The pain score, effective rate of pain relief, and adverse reactions were compared after treatment between the two groups. **Results** After the treatment, the pain scores of the patients in the two groups decreased, and the pain score of the patients in the observation group was significantly lower than that of the patients in the control group ($P<0.05$). The effective rates of pain relief of the patients in the observation group and the control group were respectively 81.97% and 52.45% ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was lower in the observation group than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Compound Sophorae Injection could effectively relieve the cancer pain of III-IV stage cancer patients, and it is worth the further research in clinic.

Key words: Compound Sophorae Injection; cancer pain; pain relief; clinical effect

疼痛是癌症患者最常见的症状之一,晚期癌症患者的疼痛发生率为60%~80%^[1]。晚期癌症患者因癌致痛,严重影响其生活质量,多伴发焦虑、抑郁、失眠、绝望等精神、神经症状,可能导致肿瘤治疗的中断、甚至出现痛不欲生、癌痛难忍而自杀等极端事件。传统的止痛药如吗啡等阿片类药物对于缓解癌性疼痛有效,但是随着用药时间延长、所需药量也愈来愈大,且存在呼吸抑制、便秘等严重不良反应,患者依从性较差。基于此,2011年原卫

生部启动了“癌痛规范化治疗示范病房”活动,在全国范围内分批分期开展了活动。山东省卫生厅也颁布了“鲁卫医字[2011]93号”文件,笔者结合创建活动,遵循《癌症疼痛诊疗规范》(2011年版)^[1],对于住院的Ⅲ~Ⅳ期癌症患者在常规治疗基础上,加用较大剂量的复方苦参注射液,探讨在癌症晚期通过中西医结合积极的姑息治疗持续、有效地消除癌痛、提高患者治疗信心和依从性方面取得较好效果,且无明显不良反应。

收稿日期: 2015-01-14

作者简介: 郭帅,研究方向为肿瘤的放疗治疗。Tel:13964182881 E-mail: 308722847@qq.com

1 临床资料

1.1 一般资料

选择 2010 年 1 月—2014 年 1 月在山东省胸科医院肿瘤内科住院治疗的 122 例晚期恶性肿瘤伴癌性疼痛患者, 其中男 78 例、女 44 例, 年龄 41~85 岁, 平均年龄 (59.3±10.2) 岁, 均经病理或细胞学证实。随机分为治疗组和对照组, 各 61 例, 两组患者的年龄、性别、肿瘤类型、疼痛评分等一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。共计肺癌 92 例 (腺癌 48 例、鳞癌 24 例、腺鳞癌 2 例、小细胞肺癌 18 例)、恶性胸膜间皮瘤 8 例, 乳腺癌 7 例, 肝癌 6 例, 胃癌 5 例, 食管癌 4 例。按国际 TNM 分期^[2-5], 均属于 III~IV 期患者, 均按“癌症三阶梯止痛疗法”^[6]使用止痛药。

治疗组男 38 例、女 23 例, 平均年龄 (49.5±6.4) 岁, 其中肺癌 46 例、恶性胸膜间皮瘤 3 例、乳腺癌 4 例、肝癌 3 例、胃癌 3 例、食管癌 2 例、NRS 评分 1~3 分 10 例、4~6 分 31 例、7~10 分 20 例; 对照组男 40 例、女 21 例, 平均年龄 (49.9±6.8) 岁, 其中肺癌 46 例、恶性胸膜间皮瘤 5 例、乳腺癌 3 例、肝癌 3 例、胃癌 2 例、食管癌 2 例, 数字分级法 (NRS) 评分 1~3 分 12 例、4~6 分 32 例、7~10 分 17 例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: 年龄大于 18 岁; 体质量, 男性 45 kg 以上, 女性 40 kg 以上; KPS 评分 >60 分; 患者和授权委托人签署癌痛治疗知情同意书, 且配合良好。

排除标准: 对该药过敏者; 自主或授权委托人不能签署癌痛治疗知情同意书者; 存在严重心、肝、肾功能损害的病人; 接受局部放疗减轻疼痛者。

1.3 治疗方法

两组患者均给予常规治疗, 包括全身诱导化疗及对症治疗, 治疗组患者在基础治疗上给予较大剂量复方苦参注射液 (商品名岩舒, 山西振东制药股份有限公司产品, 5 mL/支, 批准文号 Z14021231, 产品批号分别为 20091020、20111108), 将 25 mL 复方苦参注射液加入到 250 mL 0.9% 氯化钠注射液中, 以 40~60 滴/min 速度静滴, 1 次/d, 两周为 1 个疗程。

1.4 评价标准

疼痛程度判断采用数字分级法, 使用《疼痛程度数字评估量表》^[1]进行评估。将疼痛程度用 0~10 个数字表示, 0 表示无疼痛, 10 表示最剧烈的疼

痛。按照疼痛对应的数字将其分为: 轻度疼痛 (1~3 分), 中度疼痛 (4~6 分), 重度疼痛 (7~10 分)。对两组疼痛缓解情况进行评价^[6]: (1) 显效: 疼痛消失, 活动能力明显改善, 无需再用止痛药。(2) 有效: 疼痛缓解, 活动能力有所改善, 止痛药剂量减小。(3) 无效: 止痛效果不明显, 活动能力明显受影响, 止痛药仍需维持原量或需加量。最后根据疼痛缓解情况, 计算总有效率。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{入组总例数}$$

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用 χ^2 检验, 组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后疼痛评分的比较

治疗前, 两组患者的疼痛评分比较, 无统计学差异 ($P>0.05$); 治疗后, 两组患者的疼痛评分均显著降低, 同组治疗前后疼痛评分比较差异有显著性 ($P<0.05$), 且治疗组患者的疼痛评分显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者的疼痛评分比较

Table 1 Comparison of pain scores of patients between two groups

组别	n/例	疼痛评分/分	
		治疗前	治疗后
对照	61	7.7±0.9	5.2±1.1 [#]
治疗	61	7.8±0.6	3.0±0.8 ^{#*}

与同组治疗前比较: [#] $P<0.05$, 与对照组治疗后比较: ^{*} $P<0.05$, 下同
[#] $P<0.05$ vs same group before treatment, ^{*} $P<0.05$ vs control group after treatment, same as below

2.2 两组患者治疗后疼痛缓解程度的比较

治疗后的疼痛缓解程度, 治疗组显效 10 例、有效 40 例、无效 11 例, 总有效率 81.97%; 对照组显效 7 例; 有效 25 例; 无效 30 例; 总有效率 52.45%。治疗组疼痛缓解程度明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者不良反应发生率比较

在不良反应方面, 治疗组有 4 例恶心、6 例嗜睡、10 例便秘, 2 例患者在注射部位出现疼痛; 对照组有 7 例恶心、15 例嗜睡, 19 例便秘。治疗组不良反应发生率少于对照组, 两组间差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 2 两组患者疼痛缓解程度比较

Table 2 Comparison of effective rates of pain relief of patients between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	61	7	25	29	52.45
治疗	61	10	40*	11*	81.97*

表 3 两组患者不良反应比较

Table 3 Comparison of effective rates of pain relief of patients between two groups

组别	n/例	恶心/例	嗜睡/例	便秘/例	血管刺激/例	不良反应率/%
对照	61	7	15	19	0	67.21
治疗	61	4*	6*	10*	2*	36.06*

3 讨论

癌性疼痛是癌症患者中晚期、终末期的主要症状之一，其中 1/3 为重度疼痛^[1]。主要是由于肿瘤浸润侵犯到邻近及周围的血管、神经、淋巴管、软组织、内脏和骨组织，对其产生压迫或刺激，同时肿瘤本身也可以产生一些化学致痛物质、肿瘤的代谢产物、坏死组织分解等产物刺激痛觉感受器而致痛^[7-9]。目前的化疗、内分泌治疗等病因治疗起效较慢，以非甾体的抗炎药、羟考酮为代表的止疼药物胃肠道反应明显、容易耐药，患者难以坚持，而中药制剂作用温和、毒副作用小，患者容易接受^[9]。寻找低毒、有效的药物或方法，合理地应用中西医结合的方法对于改善我国晚期癌症患者的生活质量具有重要的临床意义^[10]。

复方苦参注射液源自山西名老中医杜敏先生的经验方，主要药物是苦参和白土苓。现代药理表明苦参总碱具有扩张血管、抗炎、升高白细胞、中枢系统抑制等多种作用，通过影响端粒酶，阻断肿瘤细胞与内皮细胞的黏附，对恶性肿瘤细胞有直接杀灭作用，抑制肿瘤细胞的转移^[11]。在抑制肿瘤生长的同时，能够扩张血管，改善脏器的缺血、淤血进而降低中枢对于疼痛的反应，特别是影响 Ca^{2+} 内流和减少 NO 生成，达到止痛的目的^[12-13]；白土苓还能预防化疗药物引起的细胞损伤，通过多种途径减轻癌症患者的疼痛。复方苦参注射液对 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的免疫功能有增强作用，不仅能直接杀伤肿瘤细胞，同时也可对其产生诱导作用，使其向正常细胞分化，抑制肿瘤诱导血管内皮细胞的增殖作用^[14]，促使肿瘤细胞凋亡。动物实验证明复方苦参注射液对小鼠因理化刺激引起的疼痛，其止痛效果在一定剂量下与盐酸布桂嗪相似，但又后者的

成瘾性^[15]，多项实验证明其明显抑制肺癌细胞 LAC、Lewis、A549 细胞系，肝癌 SMMC7721、Hep、H22 细胞系的增殖和转移，并诱导 HepG2 和 SGC-7901 细胞凋亡^[16-18]。

本研究观察复方苦参注射液对晚期肺癌、乳腺癌、食管癌、胃癌疼痛止痛疗效满意，协同化疗和止痛药物的使用，癌痛评分在治疗后明显下降，疼痛缓解的总有效率达 81.94%，显著高于常规治疗的对照组，而不良反应率较低，结果与报道一致^[19]。

本研究将 25 mL 的复方苦参注射液加入到 0.9%氯化钠注射液中，以 40~60 滴/min 速度静滴，与其说明书中规定“本品 12~20 mL 加入 200 mL 生理盐水中滴入”不尽相符。近年来中国中医科学院广安门医院肿瘤科使用大剂量复方苦参注射液治疗晚期肿瘤取得显著效果^[20]，全军肿瘤中心华海清教授等通过不同药物浓度实验证明，复方苦参浓度的增加和作用时间的延长与对 SMMC-7721 细胞的抑制率存在剂量和时间依赖性，结果显示 50~100 μ L/mL 的高浓度复方苦参液与化疗药物联合作用 24、72 h，其抑制增殖的效果较单药作用增强，表现为相加作用，作用 48 h 时表现为协同作用^[21]。该药品说明书推荐剂量是 1995 年上市时所定用量，已难以适应目前临床需求，多项 Meta 分析提示采用 20~40 mL/d 剂量抑制肿瘤与镇痛疗效更显著^[22-23]。因此，本研究根据药品说明书并结合相关文献^[11,24]，治疗方法既遵循说明书要求的药物浓度确保安全，又突破常规使用较大剂量，同时考虑药品包装（5 mL/支，5 支/盒）以便配置快捷，结果显示缓解癌痛效果明显，安全性良好，为下一步研究不同药物浓度复方苦参注射液治疗癌痛、探索最佳止痛浓度以及剂量奠定了基础。

但因条件所限,本研究设计和执行尚有局限与不足,如病例数较少,两组治疗方法包括化疗和止痛药物的常规治疗,治疗结果的干扰因素较多,选取观察指标较单一,包括患者生存质量、用药后1、2、3、5年生存期的影响、疼痛缓解时间、阿片类药物剂量减少比例等指标均有待于后续深入研究。

总之,复方苦参注射液作为新型中药制剂,对于晚期肺癌、肝癌、胃癌等具有良好的止痛效果,且能提高患者的生活质量,尤其适用于不能承受放疗、化疗或手术的患者,其与非甾体类、阿片类止痛药合用时,可以减少阿片类止痛药的剂量和不良反应,值得临床推广和深入研究。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部办公厅. 癌症疼痛诊疗规范(2011年版)[EB/OL]. (2011-12-21) [2014-12-17]. <http://www.nhfpc.gov.cn/zhuzhan/wsbmgz/201304/58a55d159bca4fc3b366b9baa310d067.shtml>.
- [2] 支修益, 陈东红. 肺癌新TNM分期系统解析[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2010, 2(3): 32-35.
- [3] 陈龙奇. 食管癌国际TNM分期第7版解读与评价[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(3): 237-240.
- [4] 薛卫成. 介绍乳腺癌TNM分期系统(第7版)[J]. 诊断病理学杂志, 2010, 17(4): 241-244.
- [5] 曲强, 苟静安, 王少斌. 肝细胞肝癌临床分期系统的比较[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(2): 155-158.
- [6] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 255-287.
- [7] 海丽娜, 张志伟, 王金华, 等. 复方苦参注射液对小鼠的镇痛止血和抗应激作用[J]. 中国实验方剂杂志, 2012, 18(2): 199-202.
- [8] 叶能坤, 严江, 张亦弛, 等. 复方苦参注射液治疗癌性疼痛的临床效果评价[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 2: 153-154.
- [9] 张立平, 雷君, 张洪亮, 等. 复方苦参注射液治疗癌症疼痛患者90例疗效观察[J]. 肿瘤研究与临床, 2011, 23(7): 474-476.
- [10] 罗健, 储大同. 评价生活质量在中医药治疗恶性肿瘤中的作用[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(4): 411-413.
- [11] 叶进科, 吴亚丛, 付静, 等. 复方苦参注射液联合帕米麟酸二钠治疗恶性肿瘤骨转移疼痛的效果观察[J]. 中国综合临床, 2012, 28(6): 579-581.
- [12] Xu W, Lin H, Zhang Y, et al. Compound Kushen Injection suppresses human breast cancer stem-like cells by down-regulating the canonical Wnt/ β -catenin pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30: 103.
- [13] 王双伟, 司玉玲. 帕米麟酸二钠联合复方苦参注射液治疗恶性肿瘤骨转移所致疼痛的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(4): 397-400.
- [14] 王英. 复方苦参注射液缓解晚期肺癌疼痛的疗效观察[J]. 中外医学研究, 2010, 8(23): 1-2.
- [15] 陶焜, 王静, 夏令杰, 等. 苦参碱抑制SNL大鼠背根神经节TNF- α 的表达[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(7): 414-419.
- [16] Zhang Y, Zhang H, Yu P, et al. Effects of matrine against the growth of human lung cancer and hepatoma cells as well as lung cancer cell migration [J]. *Cytotechnology*, 2009, 59(3): 191-200.
- [17] Ostuki T, Kanno T, Fujita Y, et al. Adenosine receptor-mediated p53-dependent apoptosis in Lu-65 human lung cancer cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(1): 210.
- [18] 邵明坤, 范青. 苦参碱抗肿瘤作用研究的新进展[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(6): 756-759.
- [19] 陈衍智, 李元青, 王薇, 等. 复方苦参注射液治疗轻中度癌性疼痛的临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(1): 65-68.
- [20] 李道睿, 林洪生. 大剂量复方苦参注射液治疗中晚期恶性肿瘤的有效性和安全性[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(4): 291-294.
- [21] 华海清, 姜子瑜, 杨爱珍, 等. 复方苦参注射液联合奥沙利铂对人肝癌细胞株SMMC-7721增殖与凋亡的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(1): 10-15.
- [22] 邢国臣. 复方苦参注射液联合化疗治疗进展期非小细胞肺癌近期疗效和生存质量的Meta分析[J]. 中国新药杂志, 2011, 10(10): 889-894.
- [23] 范祯祯, 王雪, 王永锦, 等. 岩舒注射液联合化疗治疗乳腺癌Meta分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(3): 42-44.
- [24] Fan C X, Lin C L, Liang L, et al. Enhancing effect of Compound Kushen Injection in combination with chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Oncol*, 2010, 32(4): 294-297.