

天蟾胶囊联合羟考酮治疗中度癌痛的疗效观察

高 娴¹, 梅家转², 李洪智^{1*}

1. 郑州市第六人民医院 呼吸内科, 河南 郑州 450005

2. 郑州人民医院 肿瘤科, 河南 郑州 450003

摘要: **目的** 探讨天蟾胶囊联合盐酸羟考酮缓释片治疗中度癌痛的临床疗效。**方法** 选取2015年6月—2017年12月在郑州市第六人民医院呼吸内科由于各种类型的癌症出现中度疼痛的167例住院患者, 入组患者按照随机表法随机分为对照组(83例)和治疗组(84例)。对照组口服盐酸羟考酮缓释片, 按患者疼痛程度调整每次服用量, 2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服天蟾胶囊, 1粒/次, 3次/d。患者在服药前用VSA评分评价其疼痛强度, 作为基线的疼痛强度, 给药5d后评价其疼痛强度。比较两组患者止痛起效时间、盐酸羟考酮日均服用量、疼痛强度、生活质量改善情况和镇痛效果。**结果** 治疗组止痛起效时间明显短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗第2天时, 治疗组患者服用羟考酮的量比对照组略少, 但二者不存在统计学差异。治疗第5天时, 治疗组患者服用羟考酮少于对照组, 二者存在统计学差异($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者VAS评分均有明显下降($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者的VAS评分与对照组相比更低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组、对照组KPS评分增加大于10分例数比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组、治疗组的疼痛缓解率分别为79.52%、94.05%, 治疗组疼痛缓解率与对照组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组、治疗组的不良事件发生率分别为21.7%、20.2%, 治疗组和对照组相比, 不良反应差异没有统计学意义。**结论** 天蟾胶囊联合盐酸羟考酮缓释片治疗中度癌痛具有良好的临床效果, 可以改善患者生活质量, 降低疼痛强度, 同时安全性良好。

关键词: 天蟾胶囊; 盐酸羟考酮缓释片; 中度癌痛; 止痛起效时间; 生活质量; 镇痛效果

中图分类号: R978 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)11-2201-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.11.018

Clinical observation of Tianchan Capsules combined with oxycodone in treatment of moderate cancer pain

GAO Xian¹, MEI Jia-zhuan², LI Hong-zhi¹

1. Department of Respiratory Medicine, Zhengzhou Sixth People's Hospital, Zhengzhou 450005, China

2. Department of Oncology, People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Tianchan Capsules combined with Oxycodone Hydrochloride Prolonged-release Tablets in treatment of moderate cancer pain. **Methods** Patients (167 cases) with moderate cancer pain in Department of Respiratory Medicine of Zhengzhou Sixth People's Hospital from June 2015 to December 2017 were randomly divided into control group (83 cases) and treatment group (84 cases) according to random table method. Patients in the control group were *po* administered with Oxycodone Hydrochloride Prolonged-release Tablets, the dosage adjusted according to the degree of pain, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Tianchan Capsules on the basis of the control group, 1 grain/time, three times daily. The pain intensity was evaluated by VSA score before medication as the baseline pain intensity. The pain intensity was evaluated 5 d after administration. The onset time of pain relief, daily dosage of oxycodone hydrochloride, pain intensity, improvement of quality of life and analgesic effect were compared between the two groups. **Results** The onset time of pain relief in the treatment group was significantly shorter than that in the control group with statistical significance ($P < 0.05$). On the second day of treatment, the amount of oxycodone in the treatment group was slightly less than that in the control group, but there was no statistical difference between the two groups. On the 5th day of treatment, the dosage of patients in the treatment group was less than

收稿日期: 2020-06-20

基金项目: 郑州市科技计划项目(141PPTGG315)

作者简介: 高 娴(1986—), 女, 河南新郑人, 主治医师, 硕士, 研究方向为中西医结合治疗结核病。E-mail: 404805905@qq.com

*通信作者 李洪智(1977—), 女, 主任医师, 硕士。E-mail: lhz39390@163.com

that in the control group with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the VAS score of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the VAS score of the treatment group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). Patients of KPS score increased more than 10 points in the treatment group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The pain relief rates of the control group and the treatment group were 79.52% and 94.05%, respectively, and there was statistically significant between two groups ($P < 0.05$). The incidences of adverse reaction in two groups were 21.7% and 20.2%, respectively, but there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups. **Conclusion** Tianchan Capsules combined with Oxycodone Hydrochloride Prolonged-release Tablets has good clinical effect in treatment of moderate cancer pain, can improve the quality of life of patients, reduce the intensity of pain, and has good safety.

Key words: Tianchan Capsules; Oxycodone Hydrochloride Prolonged-release Tablets; moderate pain; onset time of pain relief; quality of life; analgesic effect

作为肿瘤患者常见的症状,癌痛严重影响着患者的生活质量。研究表明晚期癌症患者的疼痛发生率为 60%~80%^[1]。关于癌痛的治疗,WHO 推荐的主要方法是三阶梯的止痛法,对于中度癌痛患者,推荐弱阿片类药物单用或联合其他的镇痛药物^[2]。但该方法对部分患者的镇痛效果并不理想,对患者的日常活动和整体生活质量会产生严重影响^[3]。羟考酮是一种中枢性镇痛药,与吗啡和其他阿片类药物相比,其成瘾性、耐药倾向较低,作用谱广,常用于术后镇痛、分娩镇痛的治疗,近年来在晚期肿瘤患者的癌痛控制方面发挥着重要作用^[4-5]。然而随着临床使用剂量累积,患者的成瘾性逐渐升高,恶心呕吐等不良反应的发生率也较高^[6]。对于癌痛,中医认为“不通则痛,不荣则痛”是主要的病理机制^[7]。天蟾胶囊由夏天无、制首乌、蟾酥、祖师麻、白芷、川芎、白芍等 10 多种中药组成,具有行气活血、温经通络、补脾益气的功效。临床研究发现天蟾胶囊对于肺癌、肝癌、胃癌等引起的中度癌痛具有显著的治疗效果^[8-9]。本研究选取在郑州市第六人民医院呼吸内科由于各种类型的癌症出现中度疼痛的 167 例住院患者,探讨了天蟾胶囊联合盐酸羟考酮缓释片治疗中度癌痛患者的临床疗效和安全性。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 6 月—2017 年 12 月在郑州市第六人民医院呼吸内科由于各种类型的癌症出现中度疼痛的 167 例住院患者作为研究对象,所有入组患者均经相关检测后确定。入组的 167 例中度疼痛患者中男性 108 例,女性 59 例;年龄范围为 18~75 岁,中位年龄为 56 岁;癌症类型中肺癌 128 例,食管癌 28 例,其他类型 11 例;初始的中位疼痛评

分为 5 分,范围为 4~6 分。研究得到医院医学伦理委员会的批准,所有入组的患者均签订了知情同意书。

纳入标准:年龄 18~75 岁患者;诊断为肿瘤合并出现中度疼痛(视觉模拟评分法 VSA 4~6 分)持续时间小于 3 个月者;需要进行治疗的癌痛患者。

排除标准:严重心、肝、肺、肾、脑功能障碍;对阿片类药物过敏者;孕妇及哺乳期患者;已经接受过羟考酮或天蟾胶囊治疗的癌痛患者;已经接受过其他镇痛药物治疗的癌痛患者。

1.2 分组方法

入组患者按照随机表法随机分为对照组(83 例)和治疗组(84 例)。其中对照组男性 53 例,女性 30 例;年龄范围为 18~74 岁,中位年龄 55 岁,肺癌类型 62 例,食管癌 15 例,其他癌症类型 6 例,初诊疼痛评分中位为 5 分(范围 4~6 分);治疗组男性 55 例,女性 29 例;年龄范围为 19~75 岁,中位年龄 56 岁,肺癌类型 66 例,食管癌 13 例,其他癌症类型 5 例,初诊疼痛评分中位为 5 分(范围 4~6 分)。两组患者在年龄、性别、癌症类型、初诊疼痛评分方面分布均衡,无显著差异,具有临床可比性。

1.3 治疗方法

对照组口服盐酸羟考酮缓释片(萌蒂制药有限公司,规格 10 mg/片,批号 169098、188959),按患者疼痛程度调整每次服用量,2 次/d。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服天蟾胶囊(北京锐业制药有限公司,规格 500 mg/粒,批号 20000118、20000437),1 粒/次,3 次/d。患者在服药前用 VSA 评分评价其疼痛强度,作为基线的疼痛强度,给药 5 d 后评价其疼痛强度。

1.4 观察指标

1.4.1 止痛起效时间 记录用药开始至疼痛缓解的时间，作为止痛起效时间。

1.4.2 盐酸羟考酮日均服用量 记录患者的盐酸羟考酮日均服用量。

1.4.3 疼痛强度 采用 VAS 进行评估。0 分为无痛，10 分为最剧烈的疼痛^[10]。

1.4.4 生活质量改善情况 采用卡氏功能状态评分 (KPS) 进行评估。KPS 评分增加大于 10 分为有效，低于 10 分为无效^[11]。

1.4.5 镇痛效果 以疼痛缓解率表示^[12]。记录自身对照治疗前后的 VAS 变化，分级分别为轻度缓解 (缓解 1/4)、中度缓解 (缓解 1/2)、明显缓解 (缓解 3/4)、完全缓解 (疼痛消失)。

疼痛缓解率 = (中度缓解 + 明显缓解 + 完全缓解) / 总例数

1.5 不良反应情况

治疗前后对患者各进行一次血常规、肝肾功能检查，记录治疗过程中出现的所有不良反应情况，对比各种不良事件的发生率。

1.6 统计分析方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析，连续型的基线临床资料的比较用非参数检验方法，离散型基线临床资料的比较用 χ^2 检验分析方法。组间分析采用配对 *t* 检验，所有检验均为双侧检验并具有 95% 的置信区间。

2 结果

2.1 两组止痛起效时间比较

治疗组止痛起效时间明显短于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组患者止痛起效时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on analgesic onset time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 止痛起效时间/min |
|----|-----|---------------|
| 对照 | 83 | 121.2 ± 13.3 |
| 治疗 | 84 | 110.3 ± 10.2* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组羟考酮日均服用量比较

治疗第 2 天时，治疗组患者服用羟考酮的量比对照组略少，但二者不存在统计学差异。治疗第 5 天时，治疗组患者的服用量少于对照组，二者存在

统计学差异 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者疼痛强度比较

治疗后，两组患者的 VAS 评分均有明显的下降 ($P < 0.05$)。治疗后，治疗组患者的 VAS 评分与对照组相比更低，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 2 两组患者羟考酮日均服用量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on oxycodone daily consumption between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 羟考酮日均服用量/mg | |
|----|-----|-------------|-------------|
| | | 第 2 天 | 第 5 天 |
| 对照 | 83 | 25.7 ± 5.7 | 30.2 ± 6.6 |
| 治疗 | 84 | 24.6 ± 5.0 | 28.2 ± 6.0* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on VAS score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | VAS 评分 | |
|----|-----|-----------|-------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 83 | 5.1 ± 0.8 | 5.0 ± 1.1* |
| 治疗 | 84 | 1.9 ± 1.3 | 1.0 ± 0.7*▲ |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组患者生活质量评分比较

治疗组、对照组 KPS 评分增加大于 10 分例数分别为 78、65 例，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 4 两组患者生活质量比较

Table 4 Comparison on clinical efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | KPS 评分增加大于 10 分/例 |
|----|-----|-------------------|
| 对照 | 83 | 65 |
| 治疗 | 84 | 78* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 两组患者镇痛效果比较

对照组出现中度及以上程度缓解的患者 66 例，疼痛缓解率为 79.52%，治疗组出现中度及以上缓解的患者 79 例，疼痛缓解率为 94.05%。治疗组疼痛缓解率与对照组相比，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 5。

表 5 两组患者疼痛缓解率比较

Table 5 Comparison on pain relief between two groups

| 组别 | n/例 | 中度及以上程度缓解/例 | 疼痛缓解率/% |
|----|-----|-------------|---------|
| 对照 | 83 | 66 | 79.52 |
| 治疗 | 84 | 79 | 94.05* |

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.6 两组不良反应比较

治疗前后, 两组患者血常规、肝肾功能均未出现异常。对照组中出现恶心呕吐 8 例, 头晕 6 例, 便秘 2 例, 轻度腹痛 1 例, 呼吸抑制 1 例, 不良事件发生率为 21.7%。治疗组中出现恶心呕吐 7 例, 头晕 6 例, 便秘 2 例, 轻度腹痛 1 例, 呼吸抑制 1 例, 不良事件发生率为 20.2%。治疗组和对照组相比, 不良反应差异没有统计学意义。两组患者不良反应程度均为轻度, 停药后消失。

3 讨论

疼痛是由体内外伤害性刺激引起的一种复杂的心理生物学过程, 1995 年, 国际疼痛研究协会 (IASP) 将疼痛列为第 5 大生命体征 (与血压、脉搏、呼吸、体温并列)^[13], 这也充分说明对于疼痛管理的重要性。肿瘤科常见的中度急性疼痛主要特点为发生快、程度剧烈, 发作时往往需要方便迅速的止痛药进行处理。临床上常将作用机制不同的、小剂量的镇痛药物联合使用, 既能达到较好的镇痛效果, 又能显著降低相应的副作用。

羟考酮作为一种具有中枢活性的人工合成的镇痛药物, 主要用于治疗中重度急性疼痛, 其起效慢, 作用时间较长, 达峰时间约为 2.6 h, 半衰期为 3.8 h^[14]。在本研究中, 对照组的疼痛缓解率达到 79.52%, 这也是较高的一个疼痛缓解度, 不过在临床上疼痛作用机制复杂, 规范化的 WHO 三阶梯药物无论是非甾体抗炎药还是阿片类药物都不能作用到所有的位点, 而且羟考酮的镇痛作用、副作用均与剂量相关, 在增加剂量的同时相应的恶心呕吐、头晕等副作用也相应地出现^[15]。天蟾胶囊组方包括了多种名贵中药, 其中的蟾酥、川乌、川芎、祖师麻已被现代医学证实含有镇痛活性成分, 部分药物已经作为镇痛药的组成成分进入临床。研究表明, 天蟾胶囊的给药起效时间约为 30 min, 作用峰值在 2 h 左右^[16]。II 期临床研究结果表明, 天蟾胶囊对于中度癌痛患者的镇痛总有效率为 83%^[8]。在本研究中, 天蟾胶囊联合羟考酮的疼痛缓解率达到

了 94.05%, 这要高于 II 期临床研究结果的镇痛有效率, 也优于其他单用天蟾胶囊的治疗效果^[9]。同时止痛起效时间也明显提前, 说明天蟾胶囊和羟考酮片具有协同增效作用。镇痛机制互补的两种药物可以在降低剂量的同时减少副作用, 从而便于晚期癌痛患者长期用药。本研究中, 使用天蟾胶囊联合羟考酮治疗后, 虽然两组患者的不良反应发生情况无统计学差异, 但减少了羟考酮的使用量, 同时镇痛效果明显提高。

中医学认为, 癌症虽然是局部病变, 但“壮人无积, 虚人则有之”, 也即是脏腑虚弱、气血瘀滞是肿瘤的重要病理基础。气滞血瘀, 脉络受阻, 不通则痛。因此, 中医疗法对癌痛的治疗宜理气活血、通络止痛^[17]。天蟾胶囊作为复方制剂, 具有行气活血、温经通络、清热解毒的功效, 符合中医治疗癌痛的理念, 同时与癌痛的经典药物羟考酮联合使用发挥了对于癌痛控制的重要作用, 这在研究中也得到了验证, 94.05% 的中度癌痛疼痛缓解率和 20.2% 的不良事件发生率。

综上所述, 天蟾胶囊联合盐酸羟考酮缓释片治疗中度癌痛具有良好的临床效果, 可以改善患者生活质量, 降低疼痛强度, 同时安全性良好。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Watanabe Y S, Miura T, Okizaki A, *et al.* Comparison of indicators for achievement of pain control with a personalized pain goal in a comprehensive cancer center [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2018, 55(4): 1159-1164.
- [3] 田琳, 李戈, 王佛有. 中医结合三阶梯止痛法综合治疗癌性疼痛的临床研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(1): 68-71.
- [4] 刘颖, 朱丽洁, 张中军. 羟考酮术后镇痛的研究进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(9): 1819-1822.
- [5] 陈淑华. 羟考酮控释片与吗啡缓释片治疗中重度癌痛的疗效比较 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(S1): 230-231.
- [6] Tsukuura H, Miyazaki M, Morita T, *et al.* Efficacy of prophylactic treatment for oxycodone-induced nausea and vomiting among patients with cancer pain (POINT): A randomized, placebo-controlled, double-blind trial [J]. *Oncologist*, 2018, 23(3): 367-374.
- [7] 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): 430-432.

- [8] 魏琳, 杨晨光, 苗文红. 天蟾胶囊治疗癌性疼痛II期临床研究 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12(8): 663-665.
- [9] 赵怡, 罗皓, 王春雷. 天蟾胶囊治疗轻、中度癌性疼痛241例有效性与安全性的临床观察 [J]. 黑龙江医药, 2015, 28(5): 1040-1042.
- [10] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(2): 34.
- [11] Friendler A H, Ettinger R L. Karnofsky performance status scale [J]. *Spec Care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148.
- [12] 胡振华, 郭建, 任群. 酒石酸二氢可待因控释片治疗中重度癌痛的临床观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2001, 8(1): 77.
- [13] Noori S, Mehta N. Management of medically refractory central poststroke pain using high-frequency spinal cord stimulation at 10 kHz [J]. *Neuromodulation*, 2018, 21(8): 823-825.
- [14] 翟蒙蒙, 杨娜, 李志刚, 等. 氨酚氢可酮与羟考酮治疗急诊科中重度疼痛的效果对比研究 [J]. 河南医学研究, 2017, 26(24): 4429-4431.
- [15] 陈桂明, 付艳雯, 彭冰, 等. 长短效阿片类药物滴定治疗中重度癌痛患者的对比研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(11): 1026-1030.
- [16] 颜博, 王尊荣, 张永斌, 等. 天蟾胶囊镇痛作用的实验研究 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12(8): 660-663.
- [17] 黄志峰, 李得堂. 补气类中药抗肿瘤的研究现状 [J]. 中医肿瘤学杂志, 2019, 1(4): 78-81.