

临床 研究

癌痛宁巴布剂治疗癌性疼痛的临床与实验研究

陶 策¹ 刘永年¹ 李俊松¹ 章仲懿¹ 吴焰林¹ 谈宣中¹ 方明治¹
钱 垠¹ 黄 欣¹ 毛瑛涛² 欧阳强² 杨 彬² 吴晓兰²

摘要 目的:探讨癌痛宁巴布剂对癌症疼痛的镇痛效果、安全性与不良反应、作用机理等。方法:进行临床一次性镇痛试验和连续性 7 天镇痛试验。临床研究以蟾酥膏和吗啡缓释片为对照,观察镇痛效果;实验研究采用热板法和扭体法,研究癌痛宁巴布剂对正常小鼠和荷瘤小鼠痛阈的影响。结果:癌痛宁巴布剂的镇痛总有效率为 81.0%,显效率 60.0%;吗啡缓释片分别为 96.0% 和 71.0%;蟾酥膏分别为 60% 和 36.6%。临床研究显示,癌痛宁巴布剂对癌症疼痛的总有效率、治疗前后疼痛强度差、疼痛缓解百分率等指标均优于蟾酥膏组($P<0.05$),但较吗啡缓释片组差($P<0.05$)。同时观察到本品能够提高癌痛患者血浆 β -内啡肽含量,减低 P 物质含量。结论:实验研究显示癌痛宁巴布剂对正常小鼠及荷瘤小鼠有明显的镇痛作用。临床和实验研究均提示本品具有良好的安全性。

主题词 疼痛,顽固性/中医药疗法

癌症患者初、中期大约 50%,晚期大约有 75% 经历过疼痛^[1],因此有效控制癌性疼痛有重大意义。我们经过 4 年研制成功纯中药外用制剂——癌痛宁巴布剂,并且对其进行了临床和实验观察,现将结果总结如下。

1 临床研究

1.1 临床资料:所有入选病例均符合以下标准^[2,3]:(1)符合国际抗癌联盟(UICC)的肿瘤诊断标准,经病理学和/或细胞学诊断,或影像学结合特异性肿瘤标记诊断为恶性肿瘤且伴有疼痛的住院患者;(2)年龄 18~65 岁,性别不限;(3)患者意识清晰,对自身疼痛有判断能力,且能合作评价疼痛;(4)试验前 48 小时未用过其他镇痛药;(5)心、肝、肾功能正常;(6)无药物滥用史和过敏史。除外孕妇和哺乳期妇女。

治疗组 105 例,蟾酥膏对照组 30 例,吗啡缓释片对照组 50 例,各组病例资料情况见表 1。表 1 可见各组病例年龄、性别、肿瘤类型等情况差异无显著性($P>0.05$)。

1 南京中医药大学附属南京市中医院,江苏省南京市金陵路 1 号(210001)

2 江苏省药物研究所

收稿日期:2001-06-30;修回日期:2002-01-30

表 1 3 组患者一般资料比较

项目	治疗组	蟾酥膏组	吗啡片组
例数	105	30	50
年龄	29~65	32~65	34~65
平均年龄	56.3±6.2	57.7±6.4	55.4±8.6
中位年龄	56	58	61
男	71	21	41
女	34	9	19
肺癌	17	5	9
胃癌	19	7	8
结肠癌	10	3	6
肝癌	10	2	5
食道癌	9	1	4
胰腺癌	2	1	1
胆囊癌	2	1	1
肾癌	5	2	1
前列腺癌	5	1	2
膀胱癌	2	0	1
乳腺癌	8	3	4
卵巢癌	4	1	2
子宫癌	2	0	1
头颈癌	4	1	2
其它	6	2	3

1.2 治疗方法:本试验采用 3 种药物,治疗组用癌痛宁巴布剂,两个阳性对照组分别用蟾酥膏和吗啡缓释片。癌痛宁巴布剂由南京市中医院中药研究室提供。药物组成:川乌头 9g,魔芋 10g,山豆根 15g,丹参 10g,莪术 10g,红花 5g,麝香 0.5g,冰片 3g。规格每张 8cm×12cm;蟾酥膏由上海中药三厂生产,规格每张 8cm×12cm;吗啡缓释片由美国路坦公司生产,商品名“路泰”,规格每片 30mg。

采用随机平行对照试验,使组间肿瘤类型、性别、年龄、疼痛程度等具有可比性。部分患者进行自身交叉对照试验,病人随机先用蟾酥膏,后用癌痛宁巴布剂,或反之先用癌痛宁巴布剂,后用蟾酥膏,比较观察两药对同一患者的镇痛效果。癌痛宁巴布剂组:一次性治疗者,一次性给予癌痛宁巴布剂 1 剂,观察治疗前后各时间点的疼痛强度值,以 T_0 、 $T_{0.5}$ 、 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 、 T_5 、 T_6 、 T_8 、 T_{12} 、 T_{18} 、 T_{24} 、 T_{48} 、 T_{72} 表示。连续性 7 天治疗者,每

天给予癌痛宁巴布剂 1 剂,连续用药 7 天,贴敷于病痛部位和特殊腧穴(如期门、肺俞等),观察治疗前后每天的平均疼痛强度值,分别以 D_0 、 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 、 D_6 、 D_7 表示,同时记录伴随症状和体征的改变,以及可能出现的副作用情况等。蟾酥膏组:方法、用量及观察项目等均与治疗组相同。吗啡缓释片:一次性治疗者,一次性口服吗啡缓释片 30mg。连续性 7 天治疗者,每 12 小时口服吗啡缓释片 30mg,连续服用 7 天,观察内容与方法同癌痛宁巴布剂。

1.3 观察及评价方法:用药前后疼痛的评估采用以下两种方法。(1)主诉疼痛分级法(VRS):由医生根据患者的主诉等情况,按 WHO 4 级疼痛分级法^[4],分为 0~Ⅲ级。(2)数字疼痛分级法(NVS):由患者在医务人员指导下,采用 0~10 数字疼痛分级法,进行自身判断,即在横线上标以数字 0~10,0 为不痛,10 为极度疼痛,1~3 表示轻度疼痛,4~6 表示中度疼痛,7~9 表示重度疼痛。

参照有关镇痛药临床评价方法与标准^[1],选用如下指标对镇痛疗效进行记录和评定。(1)疼痛强度(PI):以 0~10 疼痛分级法详细记录用药前和用药后第 1~7 天的疼痛记分。然后对比治疗前后疼痛记分的差异,并比较组间的统计学差异。(2)疼痛强度差(PID):患者服药前后每次测定的疼痛记分差值。(3)疼痛缓解百分数:按以下公式计算治疗前后的疼痛缓解百分数。(治疗前疼痛记分-治疗后疼痛记分)/治疗前疼痛记分 $\times 100\%$ 。(4)疼痛缓解度:由医生询问患者治疗前后疼痛情况,按 WHO 4 级标准判断疼痛缓解度。(5)总有效率:根据 WHO 标准^[4]判定。显效:达到明显缓解或完全缓解,即达到 CR 和/或 PR;有效:达到中度以上缓解,即达到 MR 以上;无效:疼痛未减轻或减轻未达 1/4 者。(6)镇痛前后血浆 β -内啡肽和 P 物质的改变:以放射免疫法分别测定镇痛前后癌痛患者血浆 β -内啡肽和 P 物质的水平,并与健康人做比较。

参照国家新药评审标准^[5]制定如下安全评价标准。1 级:安全、无任何不良反应;2 级:比较安全,如有不良反应,不需做任何处理,可继续给药;3 级:有安全性问题,有中等程度的不良反应,做处理后可继续给药;4 级:因有不良反应而中止试验。

资料分析及结果处理:所有上交合格的资料再次审查后输入计算机,以 SPSS 软件进行统计学处理,得出最终统计结果并进行评价。

1.4 结果

1.4.1 各组起效、达峰及维持时间比较:在一次性镇

表 2 3 种药物起效时间比较(例(%))

组别	例数	0.25 小时	0.5 小时	1 小时	2 小时
治疗组	36	2(5.6%)	24(66.6%)	8(22.2%)	2(5.6%)
蟾酥膏组	17	1(5.9%)	9(52.9%)	5(29.4%)	2(11.8%)
吗啡片组	29	1(3.4%)	11(37.9%)	12(41.4%)	5(17.3%)

表 3 治疗组和对照组疼痛强度差比较($\bar{x} \pm s$)

时间	治疗组(45 例)	蟾酥膏组(30 例)	吗啡片组(30 例)	
PI	0	6.89±2.32	6.76±2.41	6.99±2.36
PID	0.5	1.87±0.92	0.64±0.43	2.93±1.16
	1	3.01±1.28*	1.34±0.89	3.45±1.58*
	2	3.87±2.03*	1.55±0.92	4.12±1.67*
	3	4.02±2.12*	2.33±1.36	5.37±2.31*
	4	4.33±2.25*	2.73±1.86	5.22±2.18*
	6	3.95±2.17*	2.10±1.23	5.07±2.69*
	8	3.63±1.89*	1.63±1.04	4.66±2.54*
	12	2.58±1.88*	1.17±0.87	3.4±2.31*
	18	1.78±1.13*	0.54±0.43	0.98±0.74
	24	1.00±0.94	0.35±0.32	0.32±0.41
	48	0.78±0.65	0.36±0.31	0.21±0.23
	72	0.45±0.35	0.14±0.21	0.24±0.21

与蟾酥膏组比较,* $P<0.05$;与吗啡片组比较, $\Delta P<0.05$

痛试验中分别对临床试验中的治疗组 45 例、两对照组各 30 例进行试验,观察治疗前后和治疗后各时间点癌痛患者的疼痛强度差值,记录 3 种药物的起效、达峰和维持时间。从表 2、3 中可见癌痛宁巴布剂的起效时间在 0.5~1 小时,达峰时间在 3.6 $\pm$ 0.8 小时,维持 18.4 $\pm$ 4.5 小时。在 1、2、3、4、6、8、12、18 小时时,治疗组、吗啡片组 PID 值与蟾酥膏组比较差异有显著性($P<0.05$)。治疗组与吗啡片组比较,除 3 小时外,组间比较 PID 值差异无显著性($P>0.05$)。

1.4.2 3 组治疗前后疼痛强度记分情况比较:癌痛宁巴布剂组、蟾酥膏组和吗啡片组用药前的疼痛分值分别为 6.71 $\pm$ 1.73、6.58 $\pm$ 1.59 及 6.82 $\pm$ 1.67,组间两两比较差异无显著性($P>0.05$),均属于中度以上疼痛。用药后各组分别降为 2.64 $\pm$ 1.89、3.96 $\pm$ 2.14 和 2.17 $\pm$ 1.87,与自身用药前比较,均表现出明显的镇痛效果($P<0.01$)。组间两两比较则显示出差异性,其中癌痛宁巴布剂的镇痛效果强于蟾酥膏($P<0.05$),但弱于吗啡缓释片($P<0.05$)。

1.4.3 3 组不同程度疼痛的镇痛效果比较:从表 4 可以看出,癌痛宁巴布剂对轻、中、重度疼痛的显效率分别为 55.6%、69.2%及 41.9%,总有效率依次为 88.9%、86.2%及 67.7%。蟾酥膏对轻、中、重度疼痛的显效率分别为 33.3%、50.0%及 33.3%;总有效率依次为 66.6%、61.1%及 55.5%。吗啡缓释片对轻、中、重度疼痛的显效率分别为 75.0%、72.4%及

表 4 3 组患者不同程度疼痛的镇痛效果比较

疼痛程度	例数	疼痛缓解				显效率(%)	总有效率(%)
		CR	PR	MR	NR		
治疗组							
轻度	9	2	3	3	1	55.6	88.9
中度	65	11	34	11	9	69.2	86.2
重度	31	3	10	8	10	41.9	67.7
总数	105	16	47	22	20	60.0	81.0
蟾酥膏组							
轻度	3	0	1	1	1	33.3	66.6
中度	18	3	6	2	7	50.0	61.1
重度	9	1	2	2	4	33.3	55.5
总数	30	4	9	5	12	36.6	60.0
吗啡片组							
轻度	4	1	2	1	0	75.0	100
中度	29	9	12	7	1	72.4	96.6
重度	17	4	10	3	1	76.7	94.1
总数	50	13	24	11	2	74.0	96.0

表 5 两组自身交叉镇痛试验结果比较

疼痛程度	例数	疼痛缓解				显效率(%)	总有效率(%)
		CR	PR	MR	NR		
治疗组							
轻度	3	0	1	1	1	33.3	66.7
中度	11	2	5	2	2	63.6	81.8
重度	7	1	2	2	2	42.9	71.4
总数	21	3	8	5	5	52.4	76.2
蟾酥膏组							
轻度	3	1	0	1	1	33.3	66.7
中度	11	1	3	2	5	36.4	54.5
重度	7	0	2	1	4	28.6	42.8
总数	21	2	5	4	10	33.3	52.4

表 6 各组小鼠镇痛时间比较(s)

组别	剂量 (g/kg)	给药量 (g)	给药前痛阈 (s)	给药后痛阈(s) 5 分钟	给药后痛阈(s) 15 分钟
正常对照组	1	12.5±12.69	13.01±5.11	13.26±5.28	
硫酸吗啡组	0.016	10	13.0±7.32	16.64±2.86*	17.89±2.17**
大剂量组	21.000	10	11.76±2.41	15.56±3.81**	17.35±2.96*
小剂量组	12.000	10	12.17±3.14	16.22±2.72*	17.45±2.31**

与用药前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

76.5%, 总有效率依次为 100%、96.6% 及 94.1%。表明 3 种药物对不同程度的癌性疼痛均有明显的镇痛作用。癌痛宁巴布剂对中度疼痛的 CR+PR 为 69.2%, 而对重度疼痛的 CR+PR 则为 51.6%, 两组 CR+PR 比较差异有显著性($P<0.05$), 提示癌痛宁巴布剂对中度疼痛的镇痛效果较佳。与蟾酥膏相比, 癌痛宁巴布剂对中度及重度疼痛的显效率及总有效率均较强($P<0.05$), 同一患者两药自身交叉试验亦表明其镇痛效果具有差异, 见表 5, 但癌痛宁巴布剂与吗啡缓释片相比则作用较弱($P<0.05$)。

1.4.4 治疗组与健康人组镇痛前后血浆 β -内啡肽

和 P 物质变化比较: 治疗组 16 例, 治疗前后 β -内啡肽指标分别为 7.52 ± 2.08 、 10.01 ± 2.96 pmol/L, 治疗前与 10 例健康人组 (9.64 ± 2.65 pmol/L) 比较, 差异有显著性($P<0.01$); 治疗后与治疗前比较其值明显提高, 差异有显著性($P<0.05$), 治疗后其值与健康人组比较差异已无显著性($P>0.05$)。治疗组 16 例, 治疗前后 P 物质含量分别为 4.27 ± 2.68 、 2.93 ± 1.32 pmol/L, 治疗前与 10 例健康人组 (1.97 ± 0.86 pmol/L) 比较, 差异有显著性($P<0.01$), 明显高于健康人组; 治疗后与治疗前比较, 其值明显降低, 差异有显著性($P<0.05$), 治疗后其值与健康人组比较, 差异已无显著性($P>0.05$)。

1.4.5 不良反应

局部不良反应: 应用癌痛宁巴布剂者共 105 例, 未发现局部皮肤破损、过敏、水肿、皮疹等不良反应。使用蟾酥膏的 30 例病人情况相似。未对皮肤有破损者使用癌痛宁巴布剂及蟾酥膏。

全身不良反应: 癌痛宁巴布剂组和蟾酥膏组所有病例均未发现明显的全身性不良反应。吗啡缓释片组 50 例中主要的不良反应为恶心、呕吐 16 例 (32.0%)、便秘 33 例 (66.0%)、头晕 8 例 (16.0%)、上腹不适 9 例 (18.0%)、尿潴留 5 例 (10.0%)、嗜睡 3 例 (6.0%)、呼吸困难 2 例 (4.0%)。

实验室检查: 癌痛宁巴布剂组共有 63 例、蟾酥膏组 28 例、吗啡片组 32 例治疗前后进行了血常规、肝肾功能及心电图检查, 结果 3 组药物治疗前后患者的血红蛋白、白细胞、血小板、肝肾功能及心电图等均无统计学差异。对血液、心、肝、肾未见明显的不良作用。

2 实验研究

采用热板法用癌痛宁巴布剂和硫酸吗啡片对荷瘤小鼠进行镇痛作用的实验研究, 癌痛宁巴布剂组设大小剂量两组。由表 6 可见, 试验品癌痛宁巴布剂及硫酸吗啡片对荷瘤小鼠有明显的镇痛作用, 给药后较给药前痛阈显著上升, 差异有显著性 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3 讨论

本试验采用自身交叉试验和平行对照试验比较了 3 种药物的镇痛效果。自身交叉试验可减少由于病人分配不均所造成的偏差及试验误差, 且可在少数病例中得到较为准确的比较, 但其缺点是试验结果优势会受到前一次给药所带来的心理性和药理性的延期效应的影响。平行试验的设计可以避免上述延期效应的影响。两种设计相结合可以更好地阐明试验品与对照品的比较, 从而能得到更具有说服力的结果。

临床试验显示癌痛宁巴布剂对癌症疼痛的总有效率为 81.0%，显效率为 60.0%，对癌症的伴随症状，如食欲不振、活动减少、情绪低落等有明显的改善作用，较中药对照组差异有显著性，提高了外用中药对癌症疼痛的镇痛效果。动物实验也显示本品对荷瘤小鼠有镇痛作用，并能提高癌痛患者血浆 β -内啡肽浓度及降低 P 物质浓度，均说明本品镇痛作用确切。

用中医学理论可以将癌痛宁巴布剂的作用机理概括为“截”、“拔”、“提”、“攻”四个字，即“凡病所积聚之处，拔之则病自出，无深入内陷之患；病所经由之处，截之则邪自断，无妄行传变之虞”（吴尚先《理渝骈文》）；“外治法，用膏贴之，闭塞其气，使药性从毛孔而入其腠理，通经贯络，在皮肤筋骨之间，或提而出之，或攻而散之，较服药尤捷”（徐大椿《医学源流论》）。全方以温经散寒、活血通络、化痰散结、解毒止痛为法则，所选药物辛香走窜、气味厚重、药力强峻，止痛与抗癌并举。其中以川乌头、莪术为主药，共奏祛风散寒、活血化瘀、温经止痛之效，辅以蟾皮、山豆根清解邪毒；并以麝香为佐使，芳香渗透而能载药以利透皮吸收，同时也是止痛上品。全方能够通经贯脉、祛邪拔毒、攻提散积、温经止痛。从现代医学角度来说，本品具有局部和全身双重作

用。局部作用包含局部的麻醉作用和对神经末梢与疼痛有关的有害刺激物质（如 P 物质、前列腺素）的抑制作用^[6]，从而阻止痛觉刺激传入脑内。本品经皮吸收后可发挥全身性作用，产生中枢性镇痛作用。我们的研究发现，本品能抑制癌痛患者血浆 P 物质浓度及提高 β -内啡肽含量，揭示了本品作用机理的一个方面。

临床和实验均未见本品有明显的毒副作用，具有良好的安全性。但动物实验提示本品对破损皮肤有轻度刺激作用，临床应尽量避免用于破损皮肤。

参考文献

- 1 Twycross R 著，贾延珍主译. 晚期癌症止痛. 沈阳：辽宁教育出版社，1999；2.
- 2 中华人民共和国卫生部药政管理局. 癌症病人三阶梯止痛疗法的指导原则. 1993；8-12.
- 3 徐国柱，蔡志基. 镇痛药临床评价方法研究. 中国新药杂志，1995，（4）：20-23.
- 4 World Health Organization. Cancer pain relief, Geneva; World Health Organization, 1986；4-10.
- 5 中华人民共和国卫生部药政管理局. 中药新药研究指南，1998；5-16.
- 6 周远鹤，江京莉. 乌头（附子）的研究 IV——乌头（附子）中乌头碱及化合物的药理作用. 中药药理与临床，1992，8（5）：45-48.

请按医生处方使用 and 购买，注意事项详见说明

批准文号：【国药准字】XF20001196 京药广审（文）第2001080272号

发明专利号：ZL94103359

提高免疫力，心服口不服

外

乙肝病毒携带者治疗新方案

——左旋咪唑搽剂三联疗法

新型外用的免疫调节剂——盐酸左旋咪唑搽剂（原名涂布剂）

三联疗法指：左旋咪唑搽剂 + 抗病毒药物 + 特异性免疫调节剂（如乙肝疫苗）^①

有效

三药协同打破HBV免疫耐受，抑制病毒。

经济

携带者非常便宜的治疗方案，每月不到100元。

主治

乙型肝炎病毒携带者、慢性乙型肝炎等疾病的免疫治疗。

招聘

一市一地区一位医药代表
条件：在当地有良好的医院关系。
待遇：从优
年龄：45岁以下
请将简历寄往北京。

福建省福州凯华药业有限公司

通讯地址：北京市三源里邮局3号信箱 邮编：100027

联系电话：010-84514123、84514125、84514126、0591-3714940、020-83868687

网址：www.kaihua.com

全国总经销商：中国医药集团上海公司（华东区：021-63234489、63233924，华北区：021-63233968，中南区：021-63219815）。

①参考文献 传染病信息 2001年6月 14（2）63-84

（广告编号：200207-14）