

癌痛灵透皮贴治疗癌痛 24 例临床研究

周 宜 强*

摘要 目的:观察癌痛灵透皮贴剂对伴中度疼痛癌症患者的镇痛效果及其不良反应。方法:共纳入中度疼痛患者 49 例,随机分为癌痛灵透皮贴剂组(治疗组)24 例和强痛定片组(对照组)25 例。用药前及用药后记录疼痛强度,疗程前后记录疼痛干扰度,并观察记录相关不良反应。镇痛疗效评定指标为疼痛强度差(PID)、总疼痛强度差(SPID)、疼痛缓解度(PAR)、总疼痛缓解度(TPAR)、中度以上疼痛缓解率(2~4PAR)、镇痛分(ANS)、总镇痛分(TANS)。结果:两组 PID、PAR、2~4PAR 第 8 小时差异有统计学意义。两组 SPID、TPAR、ANS 与 TANS 差异无统计学意义。总有效率治疗组为 75%,对照组为 76%。两组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:癌痛灵透皮贴剂可有效地控制中度癌痛,与强痛定片相比,疗效无明显差异,而作用时间比强痛定片长,不良反应低。

关键词 疼痛,顽固性/中医药疗法 中药外敷 @ 癌痛灵透皮贴

癌痛是中晚期癌症患者最常见的症状,亦是影响晚期肿瘤病人生存质量的一个重要问题^[1]。我们在以往癌痛灵喷雾剂的基础上改制成透皮贴,从 2001 年 4 月~2002 年 2 月观察伴中度疼痛癌症患者 24 例,并与强痛定片作对照,现总结如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准:经病理学/细胞学和临床证实为癌症并经临床分级(VRS 法)属于中度疼痛(2 级),需药物治疗的住院患者;预计生存期超过 2 个月;停用放、化疗 1 个月以上疼痛无缓解者。临床分级标准:0 级:无痛;1 级(轻度疼痛):虽疼痛但尚可忍受,正常生活、睡眠未受干扰;2 级(中度疼痛):疼痛明显,不能忍受,要求使用镇痛药,正常生活、睡眠受干扰;3 级(重度疼痛):疼痛剧烈难以忍受,必须使用镇痛药,正常生活、睡眠受严重干扰,可伴有植物神经功能紊乱表现或被动体位^[2]。

1.2 排除标准:有智力障碍者或精神病人,自身判断疼痛程度有困难者;严重心、肺、肝、肾功能障碍者;妊娠及哺乳期妇女;用药局部损伤及皮肤病患者^[2]。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:癌痛灵透皮贴由郑州豫州保健品有限公司制造。主要药物组成为生川乌、洋金花、细辛、川芎、红花、乳香、没药、重楼、冰片、甘草等。将以上药物

粉碎成粗粉,用 95%乙醇渗漉,浸出液浓缩成比重 1:15 浸膏,该浸膏与冰片、薄荷脑混合,按总量加 4 倍的橡胶、松香、氧化锌等基质原料制成涂料,进行涂膏、切段、盖衬、剪裁即得。对照药用强痛定片剂。洗净疼痛部位后,用癌痛灵透皮贴疼痛部位外贴,每日 2 贴,7 日为 1 个疗程,使用该药前 4h 不使用镇痛药或 12h 内未用口服或外用过缓释镇痛药。记录其病种、辨证分型。治疗期间禁止使用与疼痛有关的其他中西药物。对照组给强痛定片,每次 60mg,每日 3 次,口服。7 日为 1 个疗程。

2.2 观察指标:疼痛强度(PI)采用 0~10 数字疼痛强度分级法(NRS)记录。0 为无痛,10 为剧烈疼痛,1~3 为轻度疼痛,4~6 为中度疼痛,7~10 为重度疼痛。由患者记录,记录时间为首次用药前和用药后 0.5、1、2、4、8 小时。

2.3 镇痛疗效评定^[2,3]:疼痛强度差(PID),总疼痛强度差(SPID),疼痛缓解度(PAR),总疼痛缓解度

表 1 两组总疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	部分有效	无效
治疗组	24	7(29.2)	11(45.8)	3(12.5)	3(12.5)
对照组	25	8(32)	11(44)	4(16)	2(8)

表 2 两组用药后不同时间 PID 与 SPID 比较($\bar{x} \pm s$)

	时间(h)	项目	治疗组(24 例)	对照组(25 例)
第 1 日	0	PI	5.75±1.07	5.96±0.89
	0.5	PID	2.21±0.88	2.60±0.71
	1	PID	2.50±0.59	2.68±0.67
	2	PID	2.88±0.68	3.20±0.71
	4	PID	3.29±0.91	3.52±0.87
	8	PID	3.32±0.87*	1.72±1.37
第 3 日		SPID	9.59±2.35	10.78±2.38
	0.5	PID	2.58±0.50	2.68±0.48
	1	PID	2.79±0.59	2.96±0.68
	2	PID	3.13±0.54	3.12±0.78
	4	PID	3.32±0.71	3.48±0.96
	8	PID	3.33±0.70*	1.84±1.11
第 7 日		SPID	10.77±1.59	10.98±2.03
	0.5	PID	2.71±0.69	2.76±0.60
	1	PID	2.88±0.61	3.08±0.91
	2	PID	3.08±0.65	3.44±1.04
	4	PID	3.25±0.68	3.48±1.05
	8	PID	3.38±0.49*	1.96±0.93
		SPID	11.07±2.12	11.44±2.73

* 与对照组比较, $P<0.01$

* 河南省中医院,郑州市东风路中段 6 号(450002)

收稿日期:2002-05 14

表3 两组 PAR 及 2~4PAR 结果比较[例(%)]

	时间(h)	分组	例数	PAR						
				0	1	2	3	4	2~4	
第 1 日	0	治疗组	24	24(100.0)	0	0	0	0	0	
		对照组	25	25(100.0)	0	0	0	0	0	
	0.5	治疗组	24	6(25.0)	5(20.8)	13(54.2)	0	0	13(54.2)	
		对照组	25	4(16.0)	6(24)	13(52)	2(8)	0	15(60)	
	1	治疗组	24	5(20.8)	5(20.8)	13(54.2)	1(4.2)	0	14(58.3)	
		对照组	25	4(16)	6(24)	11(44)	3(12)	1(4)	15(60)	
	2	治疗组	24	5(20.8)	3(12.5)	13(54.2)	2(8.3)	1(4.2)	16(66.7)	
		对照组	25	3(12)	5(20)	12(48)	4(16)	1(4)	17(68)	
	4	治疗组	24	4(16.7)	4(16.7)	10(41.7)	4(16.7)	2(8.3)	16(66.7)	
		对照组	25	3(12)	4(16)	10(40)	5(20)	3(12)	18(72)	
	8	治疗组	24	3(12.5)	6(25)	11(45.9)	3(12.5)	1(4.2)	15(62.5)	
		对照组	25	11(44)	3(12)	10(40)	1(4)	0	11(44)	
第 3 日	0.5	治疗组	24	4(16.7)	6(25)	13(54.2)	1(4.2)	0	14(58.3)	
		对照组	25	4(16)	6(24)	13(52)	2(8)	0	15(60)	
	1	治疗组	24	4(16.7)	5(20.8)	12(50)	2(8.3)	1(4.2)	15(62.5)	
		对照组	25	3(12)	6(24)	12(48)	3(12)	1(4)	16(64)	
	2	治疗组	24	4(16.7)	3(12.5)	14(58.3)	2(8.3)	1(4.2)	17(71)	
		对照组	25	3(12)	5(20)	10(40)	5(20)	2(8)	17(68)	
	4	治疗组	24	3(12.5)	4(16.7)	11(45.9)	4(16.7)	2(8.3)	17(71)	
		对照组	25	3(12)	3(12)	11(44)	5(20)	3(12)	19(76)	
	8	治疗组	24	3(12.5)	4(16.7)	11(45.9)	4(16.7)	2(8.3)	17(71)	
		对照组	25	11(44)	2(8)	11(44)	1(4)	0	12(48)	
	第 7 日	0.5	治疗组	24	4(16.7)	6(25)	13(54.2)	1(4.2)	1(4.2)	15(62.5)
			对照组	25	3(12)	7(20)	13(52)	2(8)	0	15(60)
1		治疗组	24	3(12.5)	6(25)	12(50)	2(8.3)	1(4.2)	15(62.5)	
		对照组	25	3(12)	6(24)	11(44)	3(12)	2(8)	16(64)	
2		治疗组	24	2(8.3)	4(16.7)	14(58.3)	2(8.3)	2(8.3)	18(75)	
		对照组	25	3(12)	4(16)	10(40)	5(20)	3(12)	18(72)	
4		治疗组	24	2(8.3)	5(20.8)	12(50)	3(12.5)	2(8.3)	17(71)	
		对照组	25	3(12)	3(12)	12(48)	5(20)	2(8)	19(76)	
8		治疗组	24	2(8.3)	5(20.8)	12(50)	3(12.5)	2(8.3)	17(71)	
		对照组	25	10(40)	3(12)	11(44)	1(4)	0	12(48)	

(TPAR), 中度以上疼痛缓解率(2~4PAR), 镇痛(ANS), 总镇痛分(TANS)。当日各时点镇痛分之总和即为当天的 TANS。

2.4 综合疗效: 出现完全缓解和明显缓解为显效; 中度缓解为有效; 轻度缓解为部分有效; 未缓解为无效; 总有效率为显效率加有效率。

2.5 不良反应观察与判定: 观察临床出现的不良反应, 如头晕、恶心、呕吐、便秘或皮肤反应等。

2.6 统计学处理: 应用 SPSS 统计分析软件处理, 计量资料用 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验。

3 治疗结果

3.1 两组总疗效比较: 表1示, 治疗组总有效率为75%, 对照组总有效率为76%。两组总疗效比较差异无显著性($P>0.05$)。

3.2 两组 PID 及 SPID 比较: 表2示, 用药前治疗组与对照组的 PI 分别为 5.75 ± 1.07 和 5.96 ± 0.89 , 临

床客观评价为中度疼痛。各时点 PI、PID 及 SPID 数据资料经用单样本 K-S 检验, 符合正态分布。用药后第1~7日 PID 总体呈上升趋势, 但无明显波动。组间各时点疼痛强度差均数差异经 t 检验, 第8小时差异有显著统计学意义($P<0.01$), 其余各时点差异无统计学意义($P>0.05$)。两组总疼痛强度差经 t 检验, 差异无显著性($P>0.05$)。

3.3 两组 PAR 与 2~4PAR 结果比较: 表3示, 治疗组与对照组的各种 PAR 经检验, 第8小时中度以上疼痛缓解率差异有显著统计学意义($P<0.01$), 其余各时点差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.4 两组 TPAR 比较: 表4示, 各时点 PAR 及 TPAR 数据资料经用单样本 K-S 检验, 符合正态分布。治疗组与对照组的 TPAR 均数差异经 t 检验, 差异无显著性($P>0.05$)。

3.5 两组 TANS 比较: 表5所示, 各时点 ANS 及

表 4 两组 TPAR 比较($\bar{x} \pm s$)

	治疗组(24 例)	对照组(25 例)
第 1 日	29.79 $\pm$ 3.65	9.20 $\pm$ 3.79
第 3 日	10.50 $\pm$ 3.40	9.20 $\pm$ 3.71
第 7 日	10.29 $\pm$ 3.94	9.24 $\pm$ 3.53

表 5 两组 TANS 比较($\bar{x} \pm s$)

	治疗组(24 例)	对照组(25 例)
第 1 日	23.96 $\pm$ 6.03	23.12 $\pm$ 7.00
第 3 日	25.67 $\pm$ 5.01	23.28 $\pm$ 6.70
第 7 日	25.58 $\pm$ 5.76	23.96 $\pm$ 8.24

TANS 数据资料经用单样本 K-S 检查,符合正态分布。治疗组与对照组的 TANS 均数差异经 t 检验,差异无显著性($P>0.05$)。

3.6 不良反应:癌痛灵透皮贴主要不良反应是局部不适感,少数出现皮肤瘙痒、皮疹。强痛定片的主要不良反应是眩晕、恶心。反应不重,患者均可耐受。

4 讨论

瘀血是癌瘤的重要病理因素之一。“痛则不通”,不通之因,认为主要是瘀血。临床常见癌瘤为病持久难解,病程较长。“久痛入络”,多种病理因素最后都可导致瘀血之变,其他病理变化也可由瘀血所致,如瘀血阻滞日久,郁而化热,热邪煎熬津液成痰,而成痰、瘀、热互结之变。癌痛灵透皮贴方由生川乌、细辛、川芎、乳香、没药、洋金花、红花、重楼、冰片、甘草等中药组成。

(上接第 494 页)

胸闷,严重者出现呼吸加速,气促,或明显呼吸窘迫。肺部体征不明显,部分患者可闻少许湿罗音,或有肺实变体征。血常规检查白细胞计数一般不升高,或降低;常有淋巴细胞计数减少。胸部 X 线检查有不同程度的片状、斑片状浸润性阴影或呈网状改变,部分患者进展迅速,呈大片状阴影;常为多叶或双侧改变,阴影吸收消散较慢;肺部阴影与症状体征可不一致。抗菌药物治疗无明显效果。根据患者的临床表现多相类似,且有很强的传染性,一般经呼吸道传播,受自口鼻,并形成流行趋势,因此,我们认为本病当属于中医“疫病”范畴。

疫病之气与六淫邪气不同,非寒非暑,是天地间一种别有的致病邪气。在临床表现相似的同时,根据病人体质的不同,又表现出不同的症状和舌脉,如吴又可所说:“众人有触之者,各随其气而发为诸病”。从 4 例患者的临床表现分析,邪气虽受自口鼻,初起却无咽痛、鼻塞等卫表症状,恶寒少见,并未见营分及血分症状。因此,我们认为本病与温热病不同,不能完全按卫气营血进行辨证。疫病与伤寒的区别,吴又可《温疫论》中言

取急则治其标,以麻醉止痛为主,活血化瘀药针对癌痛病机,并配以辛香走窜之渗透剂以促进药物透皮吸收。方中以生川乌、洋金花、细辛麻醉止痛为主,取药辛温以开之,助疏通气血之力。以乳香、没药、川芎、红花活血化瘀,针对癌痛的病机用药。重楼清热解毒、消肿止痛为辅,冰片辛香走窜,为大通之品,具有通经开窍透肉,消肿止痛之功,性善走窜开窍,促进诸药透皮吸收,且具止痛之功。甘草用以调和诸药。诸药配合,共奏麻醉止痛、活血化瘀、解毒消肿之功。敷贴部位应尽可能以穴位为中心,敷贴面积应尽可能大一些,以加强药力。

癌痛灵透皮贴能够有效缓解癌症疼痛,提高癌痛患者的生活质量。对中度癌痛的总有效率为 75%,与强痛定片相似,但缓解时间较强痛定片长,不良反应轻微。限于条件,本研究观察病例有限,未设空白模拟对照组,故未能排除精神因素干扰,也未能揭示癌痛灵透皮贴的作用机理,这有待于在今后的研究中进一步完善。

参考文献

- 1 孙燕. 癌症三阶梯止痛指导原则(修订版). 北京:北京医科大学出版社,1999:6.
- 2 徐国庆,段砾瑕,蔡志基,等. 芬太尼透皮贴剂用于癌症止痛临床效果评价. 中国新药杂志,1999,8(7):487.
- 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(4):20.

之详明,因此,也不宜全按六经分治。仅从舌象看,有舌质淡红、苔白润者,有舌苔黄腻者,有薄黄者,而以舌苔厚腻者病情重,故在治疗时,有宜清解者,有宜和解者,有宜清热化痰者,还有用苓桂术甘汤温化者。我们认为,中医治疗本病,在探求发病规律的同时,尤其应该发挥中医辨证论治和个体化治疗的优势,仔细分析患者的症状、舌脉,以“观其脉证,知犯何逆,随证治之”为辨证原则,才能取得好的临床疗效。

至于本病的病位,若从卫气营血言之,高热、无汗,而不甚恶寒,伴咳嗽、胸闷疼痛、甚或气短等,邪气主要在气分,兼有肌表卫分证。若从六经言之,在少阳、阳明间,病位应在胸膈、半表半里之间。总结 4 例患者的治疗情况,前期以发热为主,伴干呕、口苦、胸闷者,治以小柴胡加石膏汤;发热、无汗伴咳嗽、舌黄者治疗麻杏石甘汤;舌苔腻的则治以藿香清胆汤、三仁汤等。应用中药后,平均退热时间为 3.5 天。中期热退后以咳嗽、胸痛胸闷为主要表现的治以小陷胸汤、香附旋覆花汤、加味栀子豉汤等;胸闷气短者治以苓桂术甘汤。后期余热未清,气阴不足者治以竹叶石膏汤。