

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.24.010

消癥止痛凝胶外敷治疗恶性肿瘤骨转移疼痛的随机对照研究

李要远, 鲍艳举, 郑红刚, 花宝金✉

中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁5号, 100053

[摘要] **目的** 观察消癥止痛凝胶治疗恶性肿瘤骨转移疼痛的临床疗效及安全性。**方法** 采用随机对照试验, 将所纳入患者分为治疗组52例和对照组51例。对照组在常规抗肿瘤治疗的基础上, 根据患者主观需求规范应用或放弃三阶梯止痛治疗; 治疗组在对照组治疗的基础上联合应用消癥止痛凝胶, 每个疼痛部位约2 g, 每日3次。两组均用药1周。主要疗效指标为最严重疼痛及平均疼痛的有效性, 并从是否联合三阶梯止痛、中医证型、骨转移部位、性别、年龄因素进行亚组分析; 次要指标包括采用数字疼痛评分系统(NRS)评价治疗前后最严重疼痛、平均疼痛、最轻疼痛的变化, 采用简明疼痛评估量表(BPI)评价治疗前后疼痛对患者日常生活功能的影响变化, 同时观察三阶梯止痛药的需求变化以及消癥止痛凝胶的局部不良反应。**结果** 治疗组49例、对照组48例纳入分析。治疗组骨转移最严重疼痛疗效总有效率为61.22% (30/52), 对照组为4.17% (2/51), 治疗组总有效率高于对照组 ($P<0.05$)。治疗组骨转移平均疼痛疗效总有效率为34.69% (17/52), 对照组为0 (0/51), 治疗组总有效率高于对照组 ($P<0.05$)。无论是否联合三阶梯止痛, 消癥止痛凝胶对骨转移最严重疼痛、平均疼痛的有效性均明显优于对照组 ($P<0.05$), 且治疗组不同中医证型、骨转移部位、性别和年龄最严重疼痛疗效均优于对照组 (均 $P<0.05$)。在治疗组中, 不同疼痛程度、中医证型、转移部位、性别间差异无统计学意义 (均 $P>0.05$), 而在不同年龄间显示 ≥ 65 岁者疗效更佳, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗组治疗后最严重疼痛、平均疼痛、最轻疼痛NRS评分及疼痛对日常生活功能影响评分明显低于治疗前 ($P<0.05$); 对照组治疗前后各评分差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗组治疗前后各评分差值显著高于对照组 ($P<0.05$)。两组三阶梯止痛药的需求比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组5例出现轻度刺激性皮炎, 未影响治疗, 治疗结束即愈。**结论** 消癥止痛凝胶单独应用或联合三阶梯止痛药治疗恶性肿瘤骨转移疼痛具有良好镇痛效果, 不受疼痛程度、转移部位、性别、年龄或中医证型的限制, 且安全性较好。

[关键词] 骨转移疼痛; 恶性肿瘤; 消癥止痛凝胶; 随机对照试验

疼痛是癌症患者的最常见症状之一, 严重影响患者的生活质量^[1], 而骨转移所致疼痛是晚期癌症患者疼痛的最主要原因^[2]。虽然放疗、骨保护治疗及三阶梯止痛治疗取得了一定的临床效果, 但仍有相当一部分患者的骨转移疼痛没有得到有效缓解, 并且治疗中常伴随着一系列的问题, 如阿片耐药、阿片类药物导致的身体及心理依赖、呼吸抑制、呕吐、便秘及非甾体抗炎药导致的消化道溃疡等^[3]。

中国中医科学院广安门医院肿瘤科名老中医段凤舞教授经过长期临床实践研制出治疗癌性疼痛的外用中药复方制剂消癥止痛方, 作为广安门医院院内制剂应用至今。既往研究显示, 消癥止痛方联合三阶梯止痛药在治疗各类癌性疼痛中显示出良好的临床效果, 且副作用小^[4-5], 在联合放疗治疗骨转移疼痛中发挥了减毒增效的作用^[6]。但消癥止痛方的传统剂型是散剂, 在使用过程中存在着操作繁琐、药物不易固定、患者舒适度差、应用部位与频次有限制、不易保存、有效成分透皮率低等问题。为克服

基金项目: 国家自然科学基金(81973890)

✉ 通讯作者: huabaojinxs@126.com, (010)88001192

以上缺点,将消癥止痛方改为凝胶剂型后其良好的经皮渗透特性已得到实验验证^[7-8]。本研究观察消癥止痛凝胶单独应用或与三阶梯止痛药联合应用治疗各种程度骨转移疼痛的疗效,以明确其对骨转移疼痛的有效性和不良反应。本研究通过了中国中医科学院广安门医院伦理委员会审查(批件号:2021-079-KY-01)。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

恶性肿瘤骨转移疼痛西医诊断标准:经细胞学或病理学诊断为恶性肿瘤,X线、CT、MRI或骨显像等影像学证实且由病房三级医师(主任医师、主治医师、住院医师)确认发生了骨转移,并伴有转移部位疼痛^[9]。中医辨证标准参照《中医诊断学》^[10]、《中医外科学》^[11],结合相关文献^[12]及课题组专家讨论,将骨转移疼痛分为七种类型。分别为气痛:以胀痛、攻冲痛为主,时感抽掣,喜缓怒甚;瘀痛:以刺痛、锐痛为主,可伴有牵拉痛、胀痛、夜间加重等特点,或伴舌紫暗有瘀斑;痰湿痛:以酸痛,重着感为主,可伴有闷痛、钝痛、肌肤麻木等,或舌苔腻;寒痛:以冷痛、酸痛为主,遇寒加重,得温则舒;热痛:以灼痛为主,遇热加重,遇冷痛缓;虚痛:以隐痛、空痛为主,可伴有捂按则舒,劳累加重,全身乏力,腰酸软等表现;风痛:以放射样、走窜样痛为主,可伴有攻冲样痛,痛无定处。若出现兼夹证型者,以患者最主要疼痛特点和体征作为辨证依据,纳入研究。

1.2 纳入标准

1)符合以上恶性肿瘤骨转移疼痛诊断标准及中医辨证标准者;2)年龄 ≥ 18 岁;3)预计生存期 ≥ 2 个月;4)无药物过敏史;5)无智力及精神障碍,语言表达能力正常,对自身疼痛具有判断能力;6)对骨转移疼痛有治疗意愿,签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)在研究期间进行放疗治疗者;2)试验期间改变抗肿瘤方案(包括化疗、免疫治疗、靶向治疗等)及骨保护治疗方案(如双磷酸盐、地舒单抗等)者。

1.4 脱落标准

研究者决定退出:1)出现严重过敏反应等不良事件;2)受试者发生其他严重并发症和特殊生理变化,不宜继续接受试验者;3)受试者依从性

差,或自行中途更换相类似止痛药物,影响有效性和安全性判断者。

受试者自行退出:1)无论何种原因,受试者不愿意或不可能继续进行此次临床试验,向研究者提出退出试验要求而中止试验者;2)受试者虽未明确提出退出试验,但不再接受试验用药或调查用药效果而失访者;3)各种原因死亡者。

2 方法

2.1 样本量计算及分组方法

采用开放标签的随机对照临床研究设计。样本量估算参考既往研究数据^[6],假设对照组和治疗组样本比例为1:1,采用优效性检验,显著性水平 α 为0.025,检验效能 $1-\beta$ 为80%,用PASS 15软件中“两样本率比较”的样本量估计,两组约各需要48例患者。由于用药时间较短,考虑脱落率为5%。实际需要试验组51例,对照组51例,两组共需要102例。

患者进入最长1周的磨合期,在此阶段,患者的三阶梯止痛方案得到优化或尊重患者自我意愿放弃西药止痛,达到稳定的疼痛状态再随机化分组,以确保尽可能在随机分配后原止痛方案变化最小,以便对消癥止痛凝胶的干预效果进行单独评估。

根据患者磨合期后是否应用三阶梯止痛药采用分层随机分组。用SPSS 25软件随机数发生器生成随机序列数,记录好产生的随机数的种子,进行随机分组。

2.2 治疗方案

对照组在常规化疗、靶向治疗、免疫治疗、非观察部位放疗的抗肿瘤治疗基础上,根据患者主观需求规范应用或放弃三阶梯止痛药治疗^[13]。第一阶梯止痛药为非甾体类的抗炎药,第二阶梯为弱阿片类的药物,第三阶梯为强效的阿片类药物,根据疼痛的程度逐级应用。治疗1周。

治疗组在对照组治疗的基础上联合应用消癥止痛凝胶(组成:血竭50g、延胡索50g、乳香30g、没药30g、青黛30g、冰片10g,委托中国中医科学院中药研究所将上药按比例经过醇提加冰片后制成浸膏,再加基质制备成凝胶,并进行了样品含量和透皮性能的检测)。使用时将凝胶均匀平涂于疼痛部位,可以适当按揉以促进吸收。每手掌大范围(约7cm $\times$ 7cm)约使用2g,根据疼痛范围及疼痛部位的数量调整药量,每日3次。如果出现爆发痛允许增加用药频次,每次发作加用1次。治疗1周。

合并治疗：试验干预期间可以合并使用与既往方案相同的抗肿瘤治疗及骨保护治疗，也可以使用针对高血压病、糖尿病、骨髓抑制、恶心呕吐、腹泻、肝肾功能异常、感染等对症治疗的药物。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 主要疗效指标 分别评价两组患者最严重疼痛及平均疼痛的有效性。参考骨转移临床试验终点指南^[14]，根据数字疼痛评分系统（NRS）^[15]评分变化进行评价：治疗1周后，三阶梯止痛药不增加剂量且未升级，并且NRS评分下降 ≥ 2 分或达到疼痛完全缓解为有效；否则为无效。并从是否联合三阶梯止痛，中医证型、骨转移部位、性别、年龄等亚组进行疗效分析。

2.3.2 次要指标 1) 采用NRS评分系统评价治疗前后最严重疼痛、平均疼痛、最轻疼痛的变化。2) 采用简明疼痛评估量表（BPI）^[16]第9条目的7个项目评价治疗前后疼痛对患者日常生活功能影响，包括生理、心理、工作、社交等日常生活功能的影响变化，每个项目包括0~10分，0分代表无影响，10分代表完全影响，7个项目得分相加求和。3) 治疗前后依据三阶梯止痛药物应用原则^[13]比较两组患者三阶梯止痛药需求变化，即药物增加剂量与升级、未变化、减少剂量与降级例数；4) 依据《皮肤外用局部不良反应评价专家共识》^[17]相关内容，评价消癥止痛凝胶的局部不良反应，包括主观感受和皮损表现，各分为4级，分别计为0、1、2、3分，积分之和 ≤ 2 分的为轻度刺激性皮炎，积分 ≥ 3 分的刺激性皮炎为中重度。

2.4 统计学方法

采用SPSS 25统计分析软件。计量资料满足正态性用均值 $\pm$ 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，方差齐采用独立样本 t 检验，方差不齐采用校正 t 检验。计数资料用频数、百分比表示，一般采用Pearson卡方检验；若四格表数据中期望频数（ T ） < 5 但 ≥ 1 ，采用连续校正的卡方检验； $T < 1$ 或总样本量 ≤ 40 ，则用Fisher精确检验；行 $\times$ 列表数据中，若1/5以上格子 $T < 5$ ，或有一个 $T < 1$ ，则用Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

纳入2021年1月至2022年1月在中国中医科学院广安门医院肿瘤科住院的恶性肿瘤伴转移性骨痛的患者103例，在磨合期随机分为治疗组52例，对照组51例。治疗组中有3例患者脱落（1例用药1

天后因个人原因出院并失访，1例观察期新增加了骨保护药，另外1例由于涂擦不方便用药1天后停用）。对照组中有3例患者脱落（其中2例观察期合并了新的化疗方案，1例观察期合并了放疗）。最终治疗组完成49例，对照组完成48例。

3.1 两组患者基线资料比较

考虑个体对药物敏感性的不同，选取多发骨转移疼痛患者的NRS分值最高的一个部位进入基线统计分析。参照既往骨转移疼痛研究文献^[18]，将本研究患者的年龄分为三类： ≤ 44 岁， > 44 岁且 < 65 岁， ≥ 65 岁。两组纳入患者中医证型中寒痛（共3例）、热痛（共3例）、虚痛（共12例）、风痛（共10例）证的骨转移疼痛患者纳入病例较少，故合并统计为其他证型。并从是否联合三阶梯止痛、中医证型、骨转移部位、性别、年龄等亚组进行疗效分析。表1示，两组患者的基线年龄、性别、原发肿瘤部位、骨转移部位分布、中医证型、NRS分值、爆发痛以及疼痛对生活功能影响评分差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），提示两组基线资料分布均衡，具有可比性。

3.2 两组患者骨转移最严重疼痛疗效比较

治疗组有效30例，无效19例，有效率为61.22%。对照组有效2例，无效46例，有效率为4.17%。两组最严重疼痛的有效率差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），治疗组高于对照组。

3.3 两组患者骨转移平均疼痛疗效比较

治疗组有效17例，无效32例，总有效率为34.69%。对照组有效0例，无效48例，总有效率为0。两组患者平均疼痛的有效率差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），治疗组高于对照组。

3.4 两组患者骨转移最严重疼痛疗效的亚组分析

由于两组纳入 ≤ 44 岁的病例较少（共4例），将 < 65 岁的两组病例合并为一组。表2示，联合三阶梯止痛药物与否及不同中医证型、骨转移部位、性别、年龄层，治疗组骨转移最严重疼痛的有效性均优于对照组（ $P < 0.05$ ）。

表3示，治疗组中无论是否联合三阶梯止痛药物，消癥止痛凝胶对骨转移最严重疼痛的轻度（NRS评分1~3分）、中度（NRS评分4~7分）及重度（NRS评分8~10分）^[15]患者的有效性差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。治疗组在不同中医证型、骨转移部位、性别间最严重疼痛的有效性差异也无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。但在不同年龄间差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），提示消癥止痛凝胶对 $\geq$

表 1 两组骨转移疼痛患者基线资料比较

项目	治疗组 (52 例)	对照组 (51 例)	P 值
年龄/例 (%)			
≤44 岁	2 (3.85)	2 (3.92)	0.939
>44 岁且 <65 岁	23 (44.23)	24 (47.06)	
≥65 岁	27 (51.92)	25 (49.02)	
性别/例 (%)			
男	18 (34.62)	23 (45.10)	0.277
女	34 (65.38)	28 (54.90)	
原发肿瘤/例 (%)			
肺癌	25 (48.08)	23 (43.10)	0.617
乳腺癌	14 (26.92)	11 (21.57)	
其他癌症	13 (25.00)	17 (33.33)	
转移部位/例 (%)			
脊柱	22 (42.31)	23 (45.10)	0.775
非脊柱	30 (57.69)	28 (54.90)	
中医证型/例 (%)			
气痛	11 (21.15)	23 (45.10)	0.042
瘀痛	9 (17.31)	10 (19.61)	
痰湿痛	14 (26.92)	8 (15.69)	
其他证型	18 (34.62)	10 (19.61)	
联合三阶梯止痛药/例 (%)			
是	26 (50.00)	26 (50.98)	0.921
否	26 (50.00)	25 (49.02)	
爆发痛/例 (%)			
有	29 (55.77)	22 (43.14)	0.200
无	23 (44.23)	29 (56.86)	
NRS 评分/分, $\bar{x} \pm s$			
最严重疼痛	5.62±1.93	4.90±1.95	0.058
最轻疼痛	1.90±1.55	1.47±1.54	0.122
平均疼痛	3.75±1.55	3.24±1.44	0.075
疼痛对生活功能影响评分/分, $\bar{x} \pm s$	30.83±16.73	25.14±14.98	0.072

注: NRS, 数字疼痛评分系统。

表 2 两组骨转移疼痛患者最严重疼痛有效性的亚组分析

[例(%)]

亚组		有效性	治疗组 (49 例)	对照组 (48 例)	P 值
是否联合三阶梯止痛药	否	有效	19 (76.00)	2 (8.33)	<0.001
		无效	6 (24.00)	22 (91.67)	
中医证型	是	有效	11 (45.83)	0	<0.001
		无效	13 (54.17)	24 (100.00)	
	气痛	有效	4 (40.00)	1 (5.00)	0.031
		无效	6 (60.00)	19 (95.00)	
	瘀痛	有效	8 (88.89)	0	<0.001
		无效	1 (11.11)	10 (100.00)	
	痰湿痛	有效	8 (61.54)	0	0.007
		无效	5 (38.46)	8 (100.00)	
其他证型	有效	10 (58.82)	1 (10.00)	0.037	
	无效	7 (41.18)	9 (90.00)		
骨转移部位	非脊柱	有效	16 (55.17)	2 (7.69)	<0.001
		无效	13 (44.83)	24 (92.31)	
	脊柱	有效	14 (70.00)	0	<0.001
		无效	6 (30.00)	22 (100.00)	
年龄	<65 岁	有效	10 (41.67)	2 (8.70)	0.010
		无效	14 (58.33)	21 (91.30)	
	≥65 岁	有效	20 (80.00)	0	<0.001
		无效	5 (20.00)	25 (100.00)	
性别	男性	有效	7 (43.75)	0	0.001
		无效	9 (56.25)	22 (100.00)	
	女性	有效	23 (69.70)	2 (7.69)	<0.001
		无效	10 (30.30)	24 (92.31)	

表 3 治疗组骨转移疼痛患者最严重疼痛有效性的亚组分析					[例(%)]
亚组		例数	有效	无效	P 值
单独应用消癥止痛凝胶者	轻度疼痛	6	4 (66.67)	2 (33.33)	0.710
	中度疼痛	18	14 (77.78)	4 (22.22)	
	重度疼痛	1	1 (100)	0	
消癥止痛凝胶联合三阶梯止痛药者	轻度疼痛	1	0	1 (100)	0.390
	中度疼痛	15	6 (40.00)	9 (60.00)	
	重度疼痛	8	5 (62.50)	3 (37.50)	
中医证型	气痛	10	4 (40.00)	6 (60.00)	0.197
	瘀痛	9	8 (88.89)	1 (11.11)	
	痰湿痛	13	8 (61.54)	5 (38.46)	
	其他证型	17	10 (58.82)	7 (41.18)	
骨转移部位	非脊柱	29	16 (55.17)	13 (44.83)	0.295
	脊柱	20	14 (70.00)	6 (30.00)	
年龄	<65 岁	24	10 (41.67)	14 (58.33)	0.006
	≥65 岁	25	20 (80.00)	5 (20.00)	
性别	男性	16	7 (43.75)	9 (56.25)	0.080
	女性	33	23 (69.70)	10 (30.30)	

65 岁患者最严重疼痛的有效性可能更具优势。

3.5 两组患者骨转移平均疼痛疗效的亚组分析

表 4 示，无论是否联合三阶梯止痛药物，治疗组骨转移疼痛患者平均疼痛的有效性均明显优于对照组，差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 4 两组骨转移疼痛患者平均疼痛有效性的亚组分析					[例(%)]
亚组	疗效	治疗组 (49 例)	对照组 (48 例)	P 值	
单独应用消癥止痛凝胶者	有效	9 (36.00)	0	0.004	
	无效	16 (64.00)	24 (100.00)		
消癥止痛凝胶联合三阶梯止痛药者	有效	8 (33.33)	0	0.007	
	无效	16 (66.67)	24 (100.00)		

表 5 治疗组骨转移疼痛患者平均疼痛有效性的亚组分析					[例(%)]
亚组	疼痛程度	例数	有效	无效	P 值
单独应用消癥止痛凝胶者	轻度疼痛	19	6 (31.58)	13 (68.42)	0.740
	中度疼痛	6	3 (50.00)	3 (50.00)	
消癥止痛凝胶联合三阶梯止痛药者	轻度疼痛	5	2 (40.00)	3 (60.00)	1.000
	中度疼痛	19	6 (31.58)	13 (68.42)	

表 6 两组骨转移疼痛患者 NRS 评分相关指标及疼痛对日常生活功能影响评分比较							(分, $\bar{x}\pm s$)
组别	时间	例数	最严重疼痛 NRS 评分	平均疼痛 NRS 评分	最轻疼痛 NRS 评分	疼痛对日常生活功能影响评分	
治疗组	治疗前	49	5.59±1.98	3.69±1.56	1.86±1.50	30.84±16.42	
	治疗后	49	3.86±2.25 ^{a)}	2.61±1.66 ^{a)}	1.29±1.37 ^{a)}	21.78±15.78 ^{a)}	
	治疗前后差值	49	1.73±1.60 ^{b)}	1.08±1.22 ^{b)}	0.57±1.00 ^{b)}	9.06±11.04 ^{b)}	
对照组	治疗前	48	4.83±1.96	3.21±1.46	1.50±1.57	25.33±15.32	
	治疗后	48	4.65±2.10	3.17±1.52	1.73±1.44	25.33±15.18	
	治疗前后差值	48	0.19±1.20	0.04±0.85	-0.23±0.91	0.00±6.06	

注：NRS，数字疼痛评分系统。

a) 与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；b) 与对照组治疗前后差值比较， $P<0.05$ 。

治疗组患者平均疼痛未达到重度疼痛者。表 5 示，治疗组患者无论是否联合三阶梯止痛药物，消癥止痛凝胶对骨转移平均疼痛的轻度、中度患者的有效性差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.6 两组患者 NRS 评分相关指标及疼痛对日常生活功能影响评分比较

表 6 示，两组治疗前严重疼痛、平均疼痛、最轻疼痛 NRS 评分及疼痛对日常生活功能影响评分比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后治疗组最严重疼痛、平均疼痛、最轻疼痛 NRS 评分及疼痛对日常生活功能影响评分均显著低于治疗前 ($P<0.05$)，对照组治疗前后各评分差异无统计学

意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗前后各评分差值显著高于对照组 ($P<0.05$)。

3.7 两组患者三阶梯止痛药需求的变化

治疗组 24 例消癥止痛凝胶联合三阶梯止痛的患者中, 治疗结束后有 7 例患者的三阶梯止痛药减量, 其中第一阶梯药物停用 1 例, 第二阶梯药物停用 1 例、减量 3 例, 第三阶梯药物减量 2 例。5 例患者的止痛药剂量增加或升级, 其中第三阶梯药物增量 3 例, 由第一阶梯升级为第二阶梯药物 1 例, 由第二阶梯升级为第三阶梯药物 1 例, 12 例患者维持原三阶梯止痛药物。治疗组中单独应用消癥止痛凝胶的 25 例患者治疗后没有新增三阶梯止痛药者。

对照组 24 例消癥止痛凝胶联合三阶梯止痛的患者中, 有 1 例患者的第三阶梯止痛药减量。3 例患者的止痛药升级, 其中由第一阶梯升级为第二阶梯药物 1 例, 由第二阶梯升级为第三阶梯药物 2 例。20 例患者维持原三阶梯止痛药物。对照组单独应用消癥止痛凝胶的 24 例患者中治疗后新增第二阶梯止痛药者 1 例。

两组三阶梯止痛药的需求比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.8 消癥止痛凝胶的不良反应

治疗组有 4 例患者出现轻度的瘙痒等主观感受 (1 分), 1 例出现轻度瘙痒伴轻度红斑 (2 分), 均属于轻度刺激性皮炎 (主观症状及皮损表现积分之和 ≤ 2 分)。5 例患者均未特殊干预, 评估病情后继续用药, 试验结束后药止即愈。本研究过程未发生严重过敏反应等不良事件, 未发生严重并发症或死亡。

4 讨论

骨转移疼痛是一种慢性疼痛形式, 具有独特而复杂的病理生理学特征, 兼有炎性和神经病理性成分, 以高发病率、治疗难度大为主要临床特点, 是影响癌症患者生活质量的重要因素^[19]。除了疼痛, 患者还常伴有高钙血症、病理性骨折、脊髓或其他神经结构受压、活动能力下降和增加死亡等^[19]。目前临床实践中主要依赖于姑息放疗、三阶梯止痛、抑制破骨细胞的骨保护以及一些神经阻断疗法等治疗骨转移疼痛^[20], 虽取得了一定的效果, 但仍然不能完全满足临床需求。本研究所采用的消癥止痛凝胶对骨转移疼痛显示出良好的止痛作用, 并且不良反应少, 为骨转移疼痛的治疗提供了一个选择。

中医学认为, 包括骨转移疼痛在内的各类癌痛的局部病理因素主要为癌毒、气滞、痰凝、血瘀, 毒、气、痰、血相互胶结必将阻滞经络气血的运行^[21], “不通则痛”, 导致癌痛的发生。由于气血的郁结最终表现为血液的运行不畅、瘀滞脉道。津凝成痰, 痰阻脉中会直接加重血瘀状态; 痰滞脉外影响津液、血液的正常代谢, 间接加重血瘀状态。而癌毒往往依附于瘀血等有形病邪^[22], 与瘀血共存。因此, 毒、气、痰、血的胶滞不行, 瘀毒互结阻滞经络脉道, 形成局部的瘀毒证, 可以说癌痛的局部病理基础即为瘀毒内阻, 其中以瘀血内停为核心, 鉴于此我们提出了以“瘀”为核心辨治癌痛。消癥止痛凝胶方中延胡索活血、行气、止痛之功显著, 为治疗包括癌痛在内的各类疼痛的常用药^[23]。血竭具有活血定痛、生肌敛疮的功效, 研究显示其还具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、诱导 DNA 损伤和细胞周期阻滞的抗肿瘤作用^[24], 可通过抑瘤间接地减轻骨转移疼痛。乳香、没药具有活血行气、消肿止痛之功, 常相须为用治疗癌性疼痛。青黛清热解毒。冰片具有散郁结之气火、开窍定痛的作用, 并且是良好的透皮剂, 引诸药入内, 是治疗癌痛外用中药制剂的常用药。诸药合用, 以祛瘀止痛为根本, 合并理气散郁、解毒抗癌之功。

本研究结果显示, 消癥止痛凝胶对各种证型的骨转移疼痛都具有较好的治疗效果, 尤其对瘀痛的疗效更加突出, 并最终降低了疼痛对生活功能的影响, 提高了患者的生活质量, 证明了局部使用消癥止痛凝胶治疗各类骨转移疼痛的可行性。研究中消癥止痛凝胶在老年患者中的显著优势, 可能与老年患者更容易出现瘀血内阻的病理变化有一定的相关性。在本研究中, 治疗组虽然在止痛有效率方面优势明显, 但并没有显著减低三阶梯止痛药物的使用。这可能主要因为本次试验的观察期为 1 周, 疼痛的降低还没有达到减少止痛药的时间窗。观察期的设计主要是考虑疼痛调查的特殊性, 尽量保证入组病例在住院期间完成试验, 故将除了磨合期之外的观察期设定为 1 周。另外, 本研究虽按照预估样本量完成了病例纳入, 但中医证型亚组中各证型的样本量过小, 后续可以开展更大样本量的研究, 以完善具有中医特色的研究成果。总之, 消癥止痛凝胶单独应用或联合三阶梯止痛药治疗骨转移疼痛的良好镇痛效果。在临床应用中不必限制疼痛程度、转移部位、性别、年龄或中医证型, 均能达到较好的临床效果。

参考文献

- [1] SAMALA RV, LAGMAN RL, NAJAFI S, et al. Frequently asked questions about managing cancer pain: an update [J]. Cleve Clin J Med, 2021, 88(3):183-191.
- [2] GADEPALLI A, AKHILESH, UNİYAL A, et al. Multifarious targets and recent developments in the therapeutics for the management of bone cancer pain [J]. ACS Chem Neurosci, 2021, 12(22): 4195-4208.
- [3] ZHANG HJ. Cancer pain management-new therapies [J]. Curr Oncol Rep, 2022, 24(2): 223-226.
- [4] 杜欣颖. 段氏消癥止痛方治疗癌性疼痛的临床及作用机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2012.
- [5] 鲍艳举, 花宝金, 侯炜, 等. 消癥止痛外用方治疗癌性疼痛的临床作用特点分析[J]. 北京中医药, 2010, 29(2): 112-115.
- [6] 赵兴杰. 消癥止痛外用方联合放疗对骨转移疼痛的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2010.
- [7] 鲍艳举, 杜茂波, 刘淑芝, 等. 消癥止痛凝胶膏剂经皮渗透性研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22):3907-3909.
- [8] 杜茂波, 徐君, 李要远, 等. 消癥止痛凝胶贴膏指纹图谱及体外释放度研究[J]. 国际中医中药杂志, 2021, 43(6):575-579.
- [9] 中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组. 骨转移瘤外科治疗专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2010, 2(2):65-73.
- [10] 陈家旭, 邹小娟. 中医诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2016:105-141.
- [11] 李曰庆. 中医外科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2002:23-24.
- [12] 毛昀, 陈峥, 褚雪镭, 等. 国医大师朱良春治疗骨转移临证经验[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(9): 1101-1105.
- [13] 国家中医药办公室, 国家卫生健康委办公厅. 癌症疼痛诊疗规范(2018年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(1):4-8.
- [14] CHOW E, HOSKIN P, MITERA G, et al. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(5):1730-1737.
- [15] HJERMSTAD MJ, FAYERS PM, HAUGEN DF, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review [J]. J Pain Symptom Manage, 2011, 41(6):1073-1093.
- [16] CLEELAND CS, RYAN KM. Pain assessment: global use of the brief pain inventory [J]. Ann Acad Med Singap, 1994, 23(2): 129-138.
- [17] 李邻峰, 刘玲玲, 董福慧, 等. 皮肤外用药局部不良反应评价专家共识[J]. 中国全科医学, 2015, 18(4): 483-484.
- [18] FALLON M, HOSKIN PJ, LACOLVIN, et al. Randomized double-blind trial of pregabalin versus placebo in conjunction with palliative radiotherapy for cancer-induced bone pain [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(6): 550-556.
- [19] ZAJĄCZKOWSKA R, KOCOT-KĘPSKA M, LEPPERT W, et al. Bone pain in cancer patients: mechanisms and current treatment [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 6047.
- [20] ZAPOROWSKA-STACHOWIAK I, ŁUCZAK J, HOFFMANN K, et al. Managing metastatic bone pain: new perspectives, different solutions [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93: 1277-1284. doi: 10.1016/j.biopha. 2017. 07. 023.
- [21] 李要远, 郑红刚, 鲍艳举, 等. 以瘀为核心辨治癌痛 [J]. 中医学报, 2021, 36(11):2281-2284.
- [22] 李柳, 程海波. 中医肿瘤毒证候特征探讨[J]. 中医杂志, 2022, 63(2):106-110.
- [23] 邬晓东, 邹莹, 吴迪, 等. 大剂量延胡索配合三阶梯治疗癌痛的临床研究[J]. 光明中医, 2021, 36(2): 217-218.
- [24] 田颖颖, 杨爱琳, 陈孝男, 等. 龙血竭抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(8):2037-2044.

External Application of *Xiaozheng Zhitong Gel* (消癥止痛凝胶) in the Treatment of Pain from Bone Metastasis: A Randomized Controlled Trial

LI Yaoyuan, BAO Yanju, ZHENG Honggang, HUA Baojin

Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy and safety of *Xiaozheng Zhitong Gel* (消癥止痛凝胶) in the treatment of pain from bone metastasis. **Methods** The included patients were randomized into treatment group (52 cases) and control group (51 cases). On the basis of routine anti-tumor treatment, the patients in the control group were administered with standardized or abandoned the three-step analgesic treatment according to the subjective

needs of patients. The patients in the treatment group were additionally given *Xiaozheng Zhitong Gel*, 2 g for each pain site, three times daily, on the basis of the treatment given in the control group. Both groups were treated for one week. The primary outcomes were the effectiveness on the most severe pain and the average pain, for which subgroup analyses could be performed regarding whether three-step analgesic treatment is combined or not, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome type, site of bone metastases, gender, and age. The secondary outcomes included the changes of the most severe pain, the average pain and the lightest pain measured by the numerical rating scale (NRS), the impact of pain on activities of daily living measured by brief pain inventory (BPI), the changes in the demand for three-step analgesics, and the local adverse reactions of the *Xiaozheng Zhitong Gel*.

Results Totally, 49 cases were included in the treatment group and 48 cases in the control group for analysis. The total effective rate of *Xiaozheng Zhitong Gel* on the most severe pain was 61.22% (30/52) in the treatment group, significantly higher than 4.17% (2/51) of the control group ($P < 0.05$). The total effective rate on average pain of bone metastasis was 34.69% (17/52) in the treatment group, significantly better than 0 (0/51) in the control group ($P < 0.05$). Regarding whether three-step analgesic treatment was combined with, the treatment group with *Xiaozheng Zhitong Gel* had better effects on the most severe pain and average pain than the control group ($P < 0.05$), and the significant advantages on the most severe pain in favor of the treatment group were not associated with different TCM syndromes, site of bone metastases, gender and age (all $P < 0.05$). In the treatment group, there was no significant difference among the subgroups with different pain severity, TCM syndromes, sites of bone metastases and gender (all $P > 0.05$), except for age indicating best effect in people ≥ 65 years old ($P < 0.05$). The NRS scores of the worst pain, average pain, and lightest pain, and the impact score of pain on activities of daily life function in the treatment group were significantly lower after treatment ($P < 0.05$); the scores before and after treatment in the control group were not significantly different ($P > 0.05$); and the changes of the scores were larger in the treatment group than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between groups in the demand for three-step analgesics ($P > 0.05$). There were five cases of mild irritant dermatitis in the treatment group, which not interrupted the treatment and disappeared after treatment.

Conclusion *Xiaozheng Zhitong Gel* alone or in combination with three-step analgesics has a good analgesic effect in the treatment of bone metastasis pain, which are not associated to the pain severity, the site of bone metastasis, gender, age or TCM syndromes, and is safe.

Keywords pain from bone metastasis; malignant tumors; *Xiaozheng Zhitong Gel* (消癥止痛凝胶); randomized controlled trials

(收稿日期: 2022-06-09; 修回日期: 2022-07-30)

[编辑: 叶晨]