

出版社, 2011: 123.

- [2] 孙红, 周湘明. 浅谈抑郁症之病因病机[J]. 贵阳中医学院学报, 2006, 28(2): 1-3.
- [3] Lisa C, Ling S, Creasey DE, et al. Antidepressants and breast and ovarian cancer risk: a review of the literature and researchers' financial associations with industry[J]. Plos One, 2011, 6(4): e18210.
- [4] Cronin-Fenton DP, Riis AH, Lash TL, et al. Antidepressant use and colorectal cancer risk: a Danish population-based case-control study[J]. British Journal of Cancer, 2010, 104(1): 188-92.
- [5] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-77.
- [6] 朱文锋, 张华敏. “证素”的基本特征[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(1): 17-18.
- [7] 原晓娜, 隋凤翔, 刘宁. 肺癌患者抑郁情绪原因分析及

护理[J]. 医药前沿, 2015(34): 284.

- [8] 曹翠萍. 肺癌患者抑郁症发生因素的 logistic 回归分析[J]. 大家健康: 学术版, 2016, 10(3): 78.
- [9] 张令晖, 于旭红, 邓美玉. 晚期肺癌患者生活质量及负性情绪的调查分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(24): 2468-2470.
- [10] 杨淑华. 从痰瘀阻络论治抑郁症[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(21): 155.
- [11] 陈秋帆, 洪文扬. 抑郁症的治疗需调肺[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(9): 12-13.
- [12] 王小青, 胡永年. 抑郁症的中医研究[J]. 湖北中医杂志, 2012, 34(5): 35-37.
- [13] 宋婷. 从久病入络浅析难治性抑郁症[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(4): 457-458.

(责任编辑: 冯天保)

加味芍药附子汤治疗阳虚寒凝型癌痛临床观察

叶慧青, 杨劲松, 钟妙文, 潘萍

广州中医药大学附属新会中医院, 广东 江门 529100

[摘要] 目的: 观察加味芍药附子汤联合奥施康定治疗阳虚寒凝型癌痛的临床疗效。方法: 将 78 例阳虚寒凝型癌痛患者随机分为 2 组, 对照组 38 例采用奥施康定止痛治疗, 治疗组 40 例在对照组治疗方案的基础上服用加味芍药附子汤, 比较 2 组患者临床疗效及生活质量改善等情况。结果: 治疗组平均镇痛维持时间长于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗组奥施康定日均用量少于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组疗效总有效率 92.5%, 优于对照组 81.6%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组 Karnofsky 评分总有效率 90.0%, 优于对照组 65.8%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组发生便秘和恶心呕吐的毒副反应比对照组少, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。结论: 加味芍药附子汤联合奥施康定在阳虚寒凝型癌痛患者治疗中能明显提高疗效和改善生存质量, 减轻奥施康定的毒副反应。

[关键词] 癌痛; 阳虚寒凝型; 奥施康定; 加味芍药附子汤; 镇痛时间; 镇痛维持时间; Karnofsky 评分

[中图分类号] R730.6 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2017) 01-0059-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.01.019

Clinical Observation on Modified Shaogan Fuzi Tang for Yang Deficiency and Cold Stagnation Type of Cancer Pain

YE Huiqing, YANG Jinsong, ZHONG Miaowen, PAN Ping

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of modified Shaogan Fuzi tang combined with oxycontin in treating patients with yang deficiency and cold stagnation type of cancer pain. Methods: Divided 78 patients with yang deficiency and

[收稿日期] 2016-08-08

[作者简介] 叶慧青 (1981-), 女, 主治医师, 主要从事肿瘤内科临床工作。

cold stagnation type of cancer pain into two groups randomly. Thirty-eight cases in the control group received oxycontin for pain management, and 40 cases in the treatment group were additionally given modified Shaogan Fuzi tang. Compared the clinical effect and the improvement of quality of life between two groups. Results: The average duration of analgesia in the treatment group was longer than that in the control group ($P < 0.01$). Daily average requirement of oxycontin in the treatment group was less than that in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the treatment group was 92.5%, being superior to 81.6% of the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of Karnofsky score in the treatment group was 90.0%, being superior to 65.8% of the control group ($P < 0.05$). The treatment group had less toxic side effect such as constipation as well as nausea and vomiting than the control group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Conclusion: In the treatment for patients with yang deficiency and cold stagnation type of cancer pain, modified Shaogan Fuzi tang combined with oxycontin can significantly enhance the curative effect, improve quality of life and relieve toxic side effect of oxycontin.

Keywords: Cancer pain; Yang deficiency and cold stagnation type; Oxycontin; Modified Shaogan Fuzi tang; Analgesia time; Duration of analgesia; Karnofsky score

癌痛是中晚期癌症常见的并发症,是患者最常见和最难忍受的症状之一,比癌症引起死亡更令人恐惧^[1]。目前,我们常规遵循WHO提出的“三阶梯止痛疗法”,可以使大多数的癌痛达到基本控制,但是碍于其中阿片类药物具有成瘾性、耐受性和不良反应等缺点,或者是患者对该类药物无反应,仍有约40%的癌痛患者得不到有效控制^[2]。本研究采用中药加味芍甘附子汤联合奥施康定治疗阳虚寒凝型癌痛患者。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《癌症疼痛诊疗规范(2011年版)》^[3]制定。癌症疼痛患者诊断均符合如下条件:①肿瘤相关性疼痛;②抗肿瘤治疗相关性疼痛;③疼痛数字评分法(NRS)≥4分。

1.2 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]和《中医病证诊断疗效标准》^[5]拟定阳虚寒凝型辨证标准。主症:肢体关节疼痛,昼轻夜重,遇寒痛增,腰膝酸软;次症:精神萎靡,肢体关节重着,屈伸不利,天气变化加重,得热稍减,下肢浮肿,舌淡,苔白,脉沉细缓。具备主症2项加次症2项,即可诊断。

1.3 疼痛程度评估 采用NRS对患者疼痛程度进行评估,将疼痛程度分为0~10分。0为无痛;1~3分为轻度疼痛,即虽有疼痛的感觉但仍能正常工作,睡眠基本不受干扰;4~6分为中度疼痛,疼痛明显不能忍受,睡眠受干扰;7~10分为重度疼痛,即疼痛剧烈,可伴自主神经功能紊乱,睡眠受到严重干扰^[6]。

1.4 纳入标准 晚期肿瘤不适合或拒绝进行放化疗的患者;具有肿瘤相关性疼痛的患者;阿片类药物耐受的患者;NRS评分≥4分;预计生存期≥3月;具有1~2个可测量的客观性病灶指标;KPS评分≥40分;血常规、肝肾功能、心电图能达到常规治疗要求的标准;签署知情同意书。

1.5 排除标准 合并重要脏器功能障碍、颅内高压;预计生存期<3月;血常规、肝肾功能、心电图不能达到常规治疗要求的标准;正在参加其他临床实验或合并使用其他实验性药物。

1.6 一般资料 观察病例为2013年3月—2016年3月本院肿瘤专科收治的78例曾使用过阿片类药物并辨证为阳虚寒凝型的肿瘤相关性疼痛患者。其中肺癌23例,乳腺癌18例,结直肠癌13例,胰腺癌5例,多发性骨髓瘤3例,肝癌10例,前列腺癌6例。采用随机数字表法分为治疗组40例与对照组38例。治疗组男19例,女21例;年龄50~75岁,平均(60.3±14.6)岁;对照组男18例,女20例;年龄47~77岁,平均(59.2±15.1)岁。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2 治疗方法

2.1 对照组 使用奥施康定(盐酸羟考酮缓释片,北京萌蒂制药)止痛治疗。入组患者服用奥施康定每天2次,早、晚各1次(每12h治疗1次)。对于NRS疼痛评分4~6分的患者,起始剂量为原剂量的半量/12h;对于NRS疼痛评分≥7分的患者,起始剂量为原剂量增加25%~100%后取半量/12h,出现突

发性疼痛用即释吗啡片解救,每次用药剂量相当于12 h 奥施康定用量的1/4~1/3。如果每天处理突发性疼痛次数超过2次,应考虑增加下次的给药剂量。每次增加剂量在原有剂量的基础上增加25%~50%。当患者不再需要使用奥施康定治疗时,在1~2周内逐渐减少剂量至停药以防止戒断症状的发生^[7]。在治疗过程中出现不良反应则对症处理,连续治疗4周。

2.2 治疗组 在对照组治疗方案的基础上服用加味芍药甘草汤。处方:芍药60 g,炙甘草、党参、菟丝子各20 g,制附子、延胡索、仙鹤草、火麻仁各15 g,当归、郁金各10 g。水煎200 mL,每天2次,每次100 mL,服用方法为口服或鼻饲(注:方中各药用量可根据病人病情、体质等情况随证加减),连续治疗4周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①疼痛疗效评价:疼痛改变百分率=疼痛强度计分改变值/治疗前疼痛强度计分值×100%。可分为:未缓解(疼痛减轻≤24%)、轻度缓解(疼痛减轻25%~49%)、中度缓解(疼痛减轻50%~74%)及明显缓解(疼痛减轻75%~99%)和完全缓解(治疗后无疼痛,疼痛减轻100%)。依据疼痛缓解度计算疼痛缓解率,总有效率=(完全缓解+明显缓解+中度缓解)/总例数。另外,观察2组患者的镇痛起效时间和镇痛维持时间,记录2组患者每天奥施康定的需用量以评价疗效。②生存质量评价:按Karnofsky评分标准^[8]于治疗前后进行评分,提高:Karnofsky评分增加≥10分;稳定:Karnofsky评分增加或减少<10分;降低:Karnofsky评分减少≥10分。总有效率=(提高+稳定)/总例数。③毒副反应观察:按NCI-CTC毒性反应表现及分级标准^[9],本研究主要观察患者的便秘、恶心呕吐、尿频和嗜睡情况。

3.2 统计学方法 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用成组 t 检验;等级资料和计数资料以例数(n)与百分率(%)表示,采用Ridit分析和 χ^2 检验。统计软件为SPSS17.0统计包。

4 治疗结果

4.1 2组平均镇痛时间与奥施康定日剂量比较 见表1。治疗后,2组平均镇痛起效时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组平均镇痛维持时间长于对照组,2组比较,差异有统计学意义($P<0.01$);治疗组奥施康定日均需用量少于对照组,2组比较差

异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组平均镇痛时间与奥施康定日剂量比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	镇痛起效时间(min)	镇痛维持时间(h)	奥施康定日剂量(mg)
治疗组	40	46.6±20.5	13.39±2.47 ^②	39.22±19.51 ^①
对照组	38	47.1±22.6	10.84±2.13	63.71±28.04

与对照组比较,① $P<0.05$,② $P<0.01$

4.2 2组疗效比较 见表2。2组均无未缓解病例,总有效率治疗组92.5%,对照组81.6%,2组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 2组疗效比较 例(%)

组别	n	完全缓解	明显缓解	中度缓解	轻度缓解	未缓解	总有效
治疗组	40	3(7.5)	15(37.5)	19(47.5)	3(7.5)	0	37(92.5) ^①
对照组	38	0	10(26.3)	21(55.3)	7(18.4)	0	31(81.6)

与对照组比较,① $P<0.05$

4.3 2组Karnofsky评分情况比较 见表3。总有效率治疗组90.0%,对照组65.8%,2组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表3 2组Karnofsky评分情况比较 例(%)

组别	n	提高	稳定	降低	总有效
治疗组	40	17(42.5)	19(47.5)	4(10.0)	36(90.0) ^①
对照组	38	8(21.1)	17(44.7)	13(34.2)	25(65.8)

与对照组比较,① $P<0.05$

4.4 2组发生毒副反应情况比较 见表4。治疗组发生尿频和嗜睡比对照组少,但2组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组发生便秘和恶心呕吐比对照组少,2组比较,差异均有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$)。

表4 2组发生毒副反应情况比较 例(%)

组别	n	便秘	恶心呕吐	尿频	嗜睡
治疗组	40	9(22.5) ^①	2(5.0) ^②	1(2.5)	0
对照组	38	21(55.3)	8(21.1)	4(10.5)	2(5.3)

与对照组比较,① $P<0.01$,② $P<0.05$

5 讨论

癌痛的病机主要有癌毒蕴结、气血不通、阳虚寒凝、阴虚津亏等。笔者临床工作中常见一些晚期肿瘤患者在经历化疗、放疗等攻邪手段后,元气大虚,神疲乏力,畏寒肢冷,疼痛时轻时重,遇冷痛增,得温痛减,夜间痛甚,纳谷不运,已不能耐受积极抗肿瘤治疗,仅能予最佳支持治疗,其辨证多为阳虚寒凝证。

芍药甘草附子汤出自张仲景《伤寒论》第 68 条：“发汗，病不解，反恶寒者，虚故也，芍药甘草附子汤主之”。由芍药、炙甘草、炮附子组成，功在复阳益阴，主治阴阳两虚、肌肤失温、筋脉失养之证，症见脚挛急，恶寒，脉微细者。笔者在此方基础上加用延胡索、党参、当归、仙鹤草、郁金、菟丝子、火麻仁等药物，增强其健脾补肾、散寒除结之功。方中白芍味苦酸，性微寒，有养血敛阴、止痛之功。《本经》曰：“主邪气腹痛，除血痹，破坚积，治寒热疝瘕，止痛，利小便，益气。”炙甘草，《注解伤寒论》认为，其“益虚补血气而复脉”，方中芍药酸寒，养血敛阴，柔肝止痛；甘草甘温，健脾益气，缓急止痛。衡立君等^[10]研究表明，伏核注射合适剂量的 TRPV₁ 拮抗剂能够减少吗啡持续渴求而不影响正常运动行为。李从越等^[11]研究则认为，芍药甘草汤能下调 TRPV₁ 的基因和蛋白表达。附子大辛大热，补火助阳，散寒止痛，《本经》言其：“破癥坚，积聚血瘕，寒湿痿痹，拘挛膝痛，不能行步”。董兰凤等^[12]研究揭示，附子粗多糖和酸性多糖可以诱导肿瘤细胞凋亡，使肿瘤细胞凋亡率明显提高。李睿明等^[13]研究证实，附子汤合芍药甘草汤能明显降低血清及脊髓中前列腺素 E₂(PGE₂) 的浓度，也可降低疼痛模型动物血清和脊髓中 NO 的含量，揭示附子汤合芍药甘草汤既可抑制外周神经末梢传导而镇痛，也能抑制炎症反应引起的疼痛。奥施康定为阿片受体纯激动剂，根据 WHO 癌痛治疗标准，其能使癌痛患者有效平稳持续镇痛^[14]。

本研究在应用奥施康定止痛治疗方案的基础上加用加味芍药甘草附子汤，旨在提高患者的临床疗效和生存质量。结果提示，治疗组平均镇痛维持时间长于对照组($P < 0.01$)，揭示加味芍药甘草附子汤对癌痛患者有较好的散寒止痛作用，也因此使治疗组的奥施康定日均需用量少于对照组($P < 0.05$)。由于加味芍药甘草附子汤可明显提高癌痛患者的临床疗效，故使得治疗组总有效率达到 92.5%，与对照组的 81.6% 比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组癌痛患者 Karnofsky 评分比较，治疗组总有效率 90.0%，而对照组仅 65.8%，2 组比较，差异有统计学意义($P < 0.01$)，提示癌痛患者服用加味芍药甘草附子汤后的生存质量明显提高。2 组患者发生的尿频和嗜睡的副作用均不多，但治疗组比对照组更少；且治疗组发生的便秘和恶心呕吐比对

照组少，差异均有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)，提示加味芍药甘草附子汤可明显减轻癌痛患者服用奥施康定所产生的毒副反应。所以，加味芍药甘草附子汤联合奥施康定治疗阳虚寒凝型癌痛能提高疗效，且能改善患者的生存质量、减轻奥施康定的毒副反应。

[参考文献]

- [1] 吴登斌, 高晶晶, 刘静, 等. 癌痛患者中医辨证 60 例分析[J]. 环球中医药, 2009, 2(4): 276-278.
- [2] Wang JJ. A survey of cancer pain status in Shanghai[J]. Oncology, 2008, 74 (Suppl 1): 13-18.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 癌症疼痛诊疗规范(2011 年版)[J/CD]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2012, 5(1): 31-38.
- [4] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 361-364.
- [5] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 46-51.
- [6] 吴家虹, 刘惠君. 骨转移癌疼痛的诊断和治疗进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2007, 13(2): 114-116.
- [7] 黄蕾, 吴海鹰, 刘俊玲, 等. 羟考酮控释片(奥施康定)缓解癌痛及改善肺癌患者生活质量的观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2007, 13(2): 88-91.
- [8] 中华医学会. 临床诊疗指南: 肿瘤分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 136.
- [9] 渋谷昌彦. 新的药物不良反应评价标准: NCI-CTC2.0 版本[J]. 日本医学介绍, 2001, 22(11): 483-486.
- [10] 衡立君, 郭恒, 高国栋. 阻断伏核 TRPV₁ 抑制条件性位置偏爱模型中吗啡持续渴求[J]. 中国药物依赖性杂志, 2010, 19(5): 413-438.
- [11] 李从越, 隋峰, 霍海如, 等. TRPV₁ 通道蛋白介导的芍药甘草汤止痛配伍机制研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(3): 2-5.
- [12] 董兰凤, 刘京生, 苗智慧, 等. 附子多糖对 H22 和 S180 荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(9): 654-657.
- [13] 李睿明, 李卫平, 雷朝霞, 等. 附子汤与芍药甘草汤合用的镇痛作用及机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2002, 11(23): 2323-2325.
- [14] Gallego AO, Baron MG, Arranz EE. Oxycodone: a pharmacological and clinical review [J]. Clin Transl Oncol, 2007, 9(5): 298-307.

(责任编辑: 刘淑婷)