

非镇痛药物完全缓解晚期恶性肿瘤疼痛研究

韩祖良

(三亚海棠湾韩祖良诊所, 海南三亚 410079)

摘要: 目的: 应用化疗药物、生物制剂及中药, 观察晚期恶性肿瘤疼痛获得完全缓解的疗效。方法: 将63例晚期恶性肿瘤患者随机分成两组; 治疗组32例患者应用化疗药物、生物制剂及中药, 对照组31例患者应用化疗药物和中枢镇痛药物, 观察两组患者疼痛完全缓解情况, 包括有效止痛的疗效、停药后疼痛的反弹率以及不良反应的发生率。疗程6周, 停药观察4周。结果: 1) 治疗组27例/32例(84.38%)患者, 对照组26例/31例(83.87%)患者获得有效止痛的疗效, $\chi^2 = 0.0841$, $P > 0.05$, 无显著差异, 但治疗组有25例/32例(78.13%)患者, 对照组仅有7例/31例(22.58%)患者获得疼痛完全缓解的疗效, $\chi^2 = 19.4766$, $P < 0.01$, 有非常显著差异; 2) 治疗组25例获得疼痛完全缓解的患者, 在观察期内无一例出现疼痛反弹, 而对照组12例中有5例患者, 在观察期内发生疼痛反弹, 最终仅有7例患者获得疼痛完全缓解的疗效; 3) 治疗组除个别患者偶有出现发烧及疲乏症状外, 无其他任何不良反应, 而对照组全部患者分别显示有不同程度的便秘、嗜睡、眩晕、恶心及呕吐等不良反应。结论: 化疗药物、生物制剂及中药适用于晚期恶性肿瘤患者癌性疼痛的治疗, 并有疗效显著、安全、无不良反应及疼痛不反弹等优势。

关键词: 肿瘤学; 晚期恶性肿瘤; 非镇痛药物; 疼痛; 完全缓解; 无毒副作用

中图分类号: R73-36 文献标识码: A 文章编号: 1674-2850(2019)01-0149-07

Study of non-analgesic drugs to completely relieve the pain of advanced malignant tumors

HAN Zuliang

(Sanya Haitang Bay Han Zuliang Medical Clinic, Sanya, Hainan 410079, China)

Abstract: Objective: Application of chemotherapeutic drugs, biological agents and traditional Chinese medicine to observe the efficacy of complete pain relief in advanced malignant tumors. Methods: Sixty-three patients with advanced malignant tumors were randomly divided into two groups. Thirty-two patients in treatment group received chemotherapeutic drugs, biological agents and traditional Chinese medicine. Thirty-one patients in control group received only chemotherapeutic drugs and central analgesic drugs. Complete pain relief was observed in both groups, including the efficacy of effective pain relief, the rate of pain rebound after withdrawal, and the incidence of adverse reactions. The course of treatment was 6 weeks, and drug withdrawal was observed for 4 weeks. Results: 1) Both treatment and control groups reported effective analgesic results. Effectiveness between treatment and control groups were 84.38% (27/32) vs 83.87% (26/31). χ^2 was 0.0841, $P > 0.05$. There was no significant difference. However, there was a very significant difference between the two groups in the efficacy of complete pain relief: 78.13% (25/32) in the treatment group vs 22.58% (7/31) in the control group, $\chi^2 = 19.4766$, $P < 0.01$. 2) Among the 25 patients who had complete pain relief, there was no a single case of pain rebound during the observation period, while 5 of the 12 patients had pain rebounded in the control group. In all, only 7 patients reported complete pain relief. 3) The treatment group had no obviously adverse effects except for occasional fever and fatigue symptoms in individual patients, while in the control group, all patients presented with varying degrees of constipation, sleepiness, dizziness, nauseous and vomiting. Conclusion: Chemotherapeutic drugs, biological agents and

traditional Chinese medicine were suitable for the treatment of cancer pain in patients with advanced malignant tumors, which had the advantages of obvious efficacy, safety, no adverse reactions and no pain rebound.

Key words: oncology; advanced malignant tumor; non-analgesic drug; pain; complete relief; non-toxic side effects

0 引言

癌性疼痛是晚期恶性肿瘤患者最常见、最难控制,也是患者最难以忍受的症状之一。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计,约70%的晚期恶性肿瘤患者有明显疼痛,但只有部分患者得到了合理的疼痛治疗^[1-2]。我国的情况更为严重,仅有41%的恶性肿瘤患者得到了合理的止痛治疗,晚期恶性肿瘤患者中更是仅有25%得到了疼痛的有效缓解^[3],这一现状不仅严重降低了癌症患者的生存质量,同时也严重影响了患者的食欲、睡眠、心理状况和治疗效果,更有为此而失去治疗信心及生存欲望的可能^[4]。尽管WHO大力推广的“三阶梯法”控制癌性疼痛的方案已被世人接受并得到了广泛应用,疗效也比较确切,但长期使用镇痛剂有药物耐受、躯体依赖及毒副反应大等问题,限制了镇痛药的应用,致使部分患者止痛效果欠佳,不得不放弃继续应用^[5]。因此,寻找既能消除癌性疼痛,又无毒副作用的止痛方法,是当今医学界最为重要的研究课题之一。

为探究某类产物或某些因子与晚期恶性肿瘤引发疼痛的关系,本研究运用化疗药物、生物制剂及中药进行观察,研究结果有望为晚期恶性肿瘤患者获得完全缓解疼痛的疗效提供参考。

1 临床资料

1.1 纳入标准

- 1) 经病理学或细胞学检查确诊为晚期恶性肿瘤患者;
- 2) 预计生存期在3个月以上,卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分 ≥ 50 分;
- 3) 年龄、性别不限;
- 4) 中、重度疼痛,口述分级评分法(verbal rating scales, VRS)评分0~III度;
- 5) 有过化疗及止痛治疗经历;
- 6) 自愿接受非镇痛药物治疗疼痛。

1.2 排除标准

- 1) 非恶性肿瘤相关性疼痛的患者;
- 2) 合并有严重心脑血管疾病、肝肾功能及胃肠功能显著异常,有腹水、胸水及双下肢明显水肿的患者;
- 3) 血常规显示有感染迹象,以及持续发烧的患者;
- 4) 有过敏史的患者;
- 5) 对自身判断疼痛强度有困难的患者。

1.3 一般资料

2009年3月至2012年9月某院门诊收治的63例晚期肿瘤癌性疼痛患者,病期1~4个月,年龄31~71岁,平均年龄(56.28 \pm 8.87)岁。将患者随机分成两组,治疗组32例,男27例,女5例;年龄35~71岁,

平均年龄(57.18±8.20)岁; KPS 评分为 50~70 分; 其中, 肝癌 11 例、胃癌 6 例、肺癌 6 例、胰腺癌 2 例、宫颈癌 1 例、肾癌 1 例、前列腺癌 1 例、转移癌 4 例; II 度疼痛 13 例、III 度疼痛 19 例; 瘤体最小 3.9 cm, 最大 14.2 cm, 8 例瘤体 > 10 cm, 24 例瘤体 < 10 cm, 瘤体平均为(8.82±2.30) cm. 对照组 31 例, 男 26 例, 女 5 例; 年龄 31~70 岁, 平均年龄(55.35±8.21)岁; KPS 评分为 50~70 分; 其中, 肝癌 10 例、胃癌 6 例、肺癌 4 例、胰腺癌 2 例、宫颈癌 3 例、肾癌 2 例、前列腺癌 1 例、转移癌 3 例; II 度疼痛 13 例、III 度疼痛 18 例; 瘤体最小 4.7 cm, 最大 13.3 cm, 10 例瘤体 > 10 cm, 21 例瘤体 < 10 cm, 瘤体平均为(9.46±2.00) cm. 两组资料分别经统计学分析, 患者所有资料的比较, 差异无显著意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗组

丝裂霉素注射液 6~8 mg, 或环磷酰胺注射液 0.6~0.8 g, 静脉滴注, 每周 1 次; 乌体林斯注射液 1.72 μ g, 肌肉注射, 每日或隔日 1 次; 0.9% 盐水 500 mL 加白介素-2 注射液 60~80 万 IU, 静脉滴注, 每日 1 次; 中药 (由当归、赤芍、丹参、金钱草、白花蛇舌草、枳壳、厚朴、白芍、熟大黄、甘草、陈皮、葛根、茜草、茵陈组成, 专利申请号: CN201110139809), 每日一剂, 每日 2 次, 6 周为一个疗程, 观察 4 周。

开始治疗的第 1 周分别加用曲马多缓释片 0.1 g 或吗啡缓释片 20 mg, 每 12 h 给药 1 次, 第 7 天撤除镇痛药物。

2.2 对照组

按 WHO “三阶梯法” 止痛方案治疗: 1) II 度疼痛, 曲马多缓释片, 起始剂量 0.1 g, 每 12 h 给药 1 次, 每日剂量不超过 0.6 g; 2) III 度疼痛, 吗啡缓释片 20 mg, 每 12 h 给药 1 次, 每日剂量不超过 60 mg; 3) 患者在外院进行多种化疗药物联合应用, 仅在本院进行止痛治疗; 4) 依据疼痛程度的变化, 随时调整药物的剂量及给药次数。6 周为一个疗程, 观察 4 周。

3 观察指标

3.1 疼痛程度分级

采用 VRS 标准, 将疼痛程度分为: 0 度为无痛, I 度为轻度疼痛, II 度为中度疼痛, III 度为重度疼痛。

3.2 止痛疗效评价

治疗后完全不痛为完全缓解 (CR); 疼痛较前明显减轻, 基本不干扰睡眠, 能正常生活为部分缓解 (PR); 疼痛较治疗前减轻, 但仍感觉疼痛, 睡眠仍受干扰的为轻度缓解 (MR); 与治疗前比较疼痛无减轻或加重为无效 (NC)。每周记录并比较治疗前后疼痛对睡眠的影响。

3.3 肿块大小评估

应用计算机断层 (computed tomography, CT) 或核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 比较治疗前后和观察期内瘤体的大小, 缩小或不再增大为显效或有效。

3.4 生活质量评价

采用 KPS 评分法分别在治疗前后进行生活质量的评价, 以不降低为有效, 提高 20 分为显效。

3.5 感染评估

每周测定1次血常规,单纯白细胞增高为轻度感染,白细胞和中性粒细胞百分比均增高为中、重度感染,淋巴细胞百分比增高为病毒感染。

3.6 不良反应

除便秘、嗜睡、眩晕、恶心、呕吐、过敏、发热和疲乏感外,其他反应的发生率均较低,并不影响继续治疗,以及未发生严重不良事件。

4 统计学处理

应用SPSS 17.1统计软件包进行数据的统计分析,计量资料用均数±标准差($\bar{X} \pm S$)表示,计数资料用率或构成比表示,组间比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

5 结果

如表1所示,两组前2周各有28例/32例和27例/31例患者获得止痛的有效结果, $\chi^2 = 0.1092$, $P > 0.05$,无显著差异,两组的差异在于对照组在第1周就有接近一半的患者获得疼痛完全缓解的疗效,而治疗组则无一例患者达到疼痛完全缓解的疗效, $\chi^2 = 20.3226$, $P < 0.01$,有非常显著差异。但是从第2周开始,在疼痛完全缓解的疗效上,治疗组则由第1周的0/32例上升到了15例/32例(46.88%)患者,与对照组18例/31例(58.06%)患者呈现疼痛完全缓解的疗效相比, $\chi^2 = 0.7904$, $P > 0.05$,无显著差异,说明药物止痛作用的方式不同,疼痛完全缓解疗效的产生时间也略有不同。

表1 第1周和第2周两组止痛疗效情况的统计(例)

Tab. 1 Statistics of analgesic efficacy in the two groups at week 1 and week 2 (case)

周数	治疗组					对照组				
	CR	PR	MR	NC	合计	CR	PR	MR	NC	合计
第1周	0	12	16	4	32	15	8	4	4	31
第2周	15	8	5	4	32	18	6	3	4	31

如表2所示,第3周两组患者止痛的有效率、疼痛完全缓解的疗效均处在相对稳定的状态,各有近一半的患者获得疼痛完全缓解的疗效,仅是对照组比第2周少了2例疼痛完全缓解的患者。但到了第6周,即疗程结束时,两组患者的止痛有效率虽依然保持稳定的状态, $\chi^2 = 0.1596$, $P > 0.05$,无显著差异,但在疼痛完全缓解的疗效上两组出现了很大的变化,治疗组由之前的16例上升到了25例患者,而对照组则由16例降低到了12例患者,两组疼痛完全缓解的疗效, $\chi^2 = 19.4366$, $P < 0.01$,有非常显著的差异,显示治疗组随着治疗时间的延长,疗效作用呈上升的势态,而对照组则随着治疗时间的延长,疼痛完全缓解的疗效呈下降趋势。

表2 第3周和第6周两组止痛疗效的统计(例)

Tab. 2 Statistics of analgesic efficacy in the two groups at week 3 and week 6 (case)

周数	治疗组					对照组				
	CR	PR	MR	NC	合计	CR	PR	MR	NC	合计
第3周	16	8	2	6	32	16	5	5	5	31
第6周	25	1	2	4	32	12	6	7	6	31

如表3所示,1)第10周即在观察期内,治疗组25例患者仍维持在疼痛完全缓解的疗效状态,无一例出现疼痛反弹,而对照组疗程结束后12例获得疼痛完全缓解疗效的患者,在观察期内减少至7例患者,

5 例患者呈现疼痛反弹, $\chi^2=19.4766$, $P<0.01$, 两组有非常显著差异, 显示在疗效的稳定性上治疗组远高于对照组; 2) 对照组维持止痛的疗效, 尚需继续应用小剂量的镇痛药物; 3) 两组未获得止痛疗效的患者, 治疗组的 5 例患者分别为骨和颅内转移患者 2 例, 治疗前有过一个疗程以上的化疗患者 2 例, 以及感染患者 1 例, 而对照组的 10 例患者主要见于恶性肿瘤病情进展、镇痛药物的毒副作用。

表 3 第 10 周两组止痛疗效的统计 (例)

Tab. 3 Statistics of analgesic efficacy in the two groups at week 10 (case)

周数	治疗组					对照组				
	CR	PR	MR	NC	合计	CR	PR	MR	NC	合计
第 10 周	25	0	2	5	32	7	2	12	10	31

如表 4~表 5 所示, 1) 两组患者治疗前后瘤体增长未见明显变化, $P>0.05$, 无显著差异; 2) 治疗组瘤体与治疗前相比无明显变化, 依然保持在原有的状态, 而对照组瘤体 $>10\text{ cm}$ 的患者则由治疗前的 10 例增加到了 17 例, 但增长的幅度不大; 3) 两组瘤体 $>10\text{ cm}$ 和瘤体 $<10\text{ cm}$ 的患者, 治疗组中分别有 5 例和 20 例患者、对照组中分别有 2 例和 5 例患者获得疼痛完全缓解的疗效, 比较两组的疗效, 显示瘤体大小对治疗组的止痛疗效并无明显的影响作用, 但对照组疼痛完全缓解疗效不高的原因, 看似与瘤体大小有一定的相关性。

表 4 两组治疗前后瘤体变化情况 (例)

Tab. 4 Tumor changes before and after treatment in two groups (case)

组别	治疗前		观察期	
	$>10\text{ cm}$	$<10\text{ cm}$	$>10\text{ cm}$	$<10\text{ cm}$
治疗组	8	24	8	24
对照组	10	21	17	14

表 5 瘤体对疼痛完全缓解疗效的影响 (例)

Tab. 5 Effect of tumor on the efficacy of complete pain relief (case)

组别		治疗前			观察期		
		II 度疼痛	III 度疼痛	0 度疼痛	II 度疼痛	III 度疼痛	0 度疼痛
治疗组	$>10\text{ cm}$	3	5	0	0	3	5
	$<10\text{ cm}$	10	14	0	1	3	20
对照组	$>10\text{ cm}$	2	8	0	12	3	2
	$<10\text{ cm}$	11	10	0	7	2	5

如表 6 所示, 两组患者治疗前 KPS 评分为 50~70 分, 无一例 ≥ 80 分, 但是患者一旦获得疼痛完全缓解的疗效, 不论是治疗组还是对照组的患者, KPS 评分都 ≥ 80 分, 显示疼痛完全缓解的疗效对提升抗肿瘤的疗效有促进作用, 或抗肿瘤的有效性有助于消除癌性疼痛。

表 6 疼痛完全缓解对 KPS 评分的影响 (例)

Tab. 6 Effect of complete pain relief on KPS assessment (case)

组别	治疗前			观察期				
	50 分	60 分	70 分	50 分	60 分	70 分	80 分	90 分
治疗组	9	15	8	4	2	1	5	20
对照组	10	12	9	6	8	10	2	5

如表 7 所示, 治疗组有 5 例出现疲乏感和 1 例发烧的患者, 通过自行消除及对症处理, 继续治疗没有影响到止痛疗效, 但有 1 例伴有感染的患者最终呈现无止痛疗效。而对照组所有患者均出现 1~2 种不良反应。

如图 1 所示, 对照组获取疼痛完全缓解疗效的起步早且快, 但维持疗效的时间则较短, 第 2 周达到疼痛完全缓解的峰值后, 即开始缓慢下降, 至第 10 周仅有 7 例/31 例 (22.58%) 患者获得疼痛完全缓解的疗效。纵观治疗组, 虽获得疼痛完全缓解疗效的起步时间比对照组晚约 1 周, 但从第 2 周开始, 疼痛

完全缓解的疗效一直处于上升势态, 至疗程结束时, 有 25 例/32 例 (78.13%) 患者获得疼痛完全缓解的疗效, 并在终止治疗后的观察期内, 未见一例患者出现疼痛反弹, 说明间接止痛要比直接止痛疗效更高、更稳定、更可靠。

表 7 两组药物的不良反应统计 (例)

Tab. 7 Statistics of adverse reactions in the two groups (case)

级别	便秘	嗜睡	眩晕	恶心	呕吐	感染	发烧	过敏	疲乏
治疗组	0	0	0	0	0	1	1	0	5
对照组	15	6	2	10	4	2	0	0	2

6 讨论与结论

癌性疼痛作为晚期恶性肿瘤最普遍的问题, 与患者的生存质量及生命的延长息息相关, 因此在肿瘤姑息治疗中止痛治疗的地位要远高于抗肿瘤治疗^[4], 这也是为什么早在 1986 年 WHO 就推荐“三阶梯法”止痛疗法的原因。但这种治疗方式到目前为止并未能实现在本世纪初消除癌性疼痛的目标, 癌痛仍然是全球性的问题^[6-8]。导致这一尴尬局面的背景, 除了晚期恶性肿瘤引发疼痛的机制多而复杂外^[9], 更多的是将引发疼痛的机制集中在了原发或转移的肿瘤病灶迅速生长, 压迫、侵犯内脏包膜, 侵蚀或牵拉神经组织上^[10-12], 并认为缓解癌性疼痛的唯一途径依赖于中枢镇痛药物及药物的个体化应用^[13-14], 并与化疗等联合应用。但本研究中的临床实践发现了一些现象, 诸如: 1) 癌性疼痛的发生与瘤体直接作用的某些行为结果, 如肿块压迫及牵拉等似乎没有明显的相关性; 2) 癌性疼痛的发生可能与肿瘤病情进展中形成的某些产物或某些反应有一定的关系; 3) 不适当或不合时宜的化疗或感染, 可能加速或促进病情进展, 从而引发或加重疼痛的程度; 4) 镇痛药物应用的目的, 仅仅是为协助提高抗肿瘤治疗的有效性, 而不是镇痛药物的持续应用, 更不是主要用来消除疼痛等。

此外, 在治疗上也发现并获得了一些相关的证据, 例如: 1) 不应用镇痛药物, 甚至对镇痛药物已无明显疗效作用的患者, 只要有效控制了肿瘤病情的进展, 也能产生完全缓解疼痛的疗效; 2) 获得疼痛完全缓解的疗效可能需要建立在中西医结合、疗效互补的基础上等, 这些与传统的观念包括治疗的理念并不完全一致。

综上所述, 从治疗组获得疼痛完全缓解的 5 个疗效特点, 即起步较晚、1 周后疗效稳固上升、KPS 评分 ≥ 80 分、治疗前后瘤体未见增大或缩小以及停药后未见有疼痛反弹的过程, 推测晚期恶性肿瘤引发的癌性疼痛机制可能是: 随着肿瘤病情进展, 肿瘤局部的坏死及炎症, 所形成的产物及毒物等不能被处在异常状态的免疫系统有效地清除或处理, 致使某类产物或某些因子累积并成为了致痛物, 最终导致了癌性疼痛的发生。但要使这种推测成立, 尚需要获得实验室的相关数据支持, 以期找到晚期恶性肿瘤引发癌性疼痛的相关物质和疼痛完全缓解的机制。

[参考文献] (References)

- [1] TREEDE R D, RIEF W, BARKE A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11[J]. Pain, 2015, 156(6): 1003-1007.
- [2] SCHIM J D, STANG P. Overview of pain management[J]. Pain Practice, 2004, 4(Suppl.): S4-S18.
- [3] LYNCH M E, WARE M A. Cannabinoids for the treatment of chronic non-cancer pain: an updated systematic review of

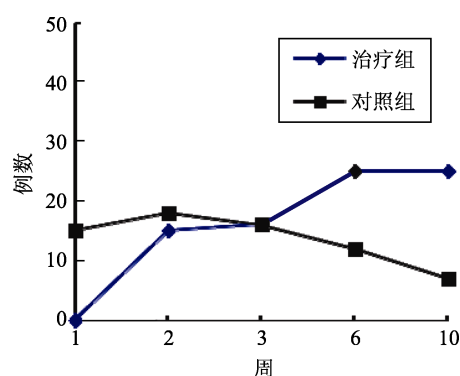


图 1 两组疼痛完全缓解疗效的曲线图

Fig. 1 Curves chart of the efficacy of complete pain relief in two groups

- randomized controlled trials[J]. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2015, 10(2): 293-301.
- [4] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 2版. 上海: 上海医科大学出版社, 2000.
TANG Z Y. *Modern oncology*[M]. 2nd ed. Shanghai: Shanghai Medical University Press, 2000. (in Chinese)
- [5] 吴勉华. 癌性疼痛的中医研究现状与对策[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12 (5): 105-108.
WU M H. TCM research situation and countermeasure of cancer pain[J]. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine*, 2005, 12(5): 105-108. (in Chinese)
- [6] McREANDANTE S. Cancer pain under-treatment and prognostic factors[J]. *Pain*, 2012, 153(8): 1770-1772.
- [7] JACOBSEN R, SAMSANAVICIENE J, LIUBARSKIENE Z, et al. Barriers to cancer pain management in Danish and Lithuanian patients treated in pain and palliative care units[J]. *Pain Manag. Nurs.*, 2014, 15(1): 51-58.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 癌性疼痛诊疗规范(2011版)[J]. 世界疼痛快讯, 2013, 5 (1): 20-23.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of cancer pain (2011 edition)[J]. *World Pain Express*, 2013, 5(1): 20-23. (in Chinese)
- [9] 刘倡峰. 癌症疼痛机制的相关研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2011, 33 (9): 80-81.
LIU L F. Research progress on pain mechanism of cancer[J]. *Hubei Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2011, 33(9): 80-81. (in Chinese)
- [10] 徐建国. 疼痛药物治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
XU J G. *Pharmacotherapy of pain*[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007. (in Chinese)
- [11] 张瑛, 韩济生, 王韵. 癌症痛的神经生理学机制研究进展[J]. 生理科学进展, 2004, 35 (3): 224-228.
ZHANG Y, HAN J S, WANG Y. Progress in the basic research on neurobiological mechanisms of cancer pain[J]. *Progress in Physiological Sciences*, 2004, 35(3): 224-228. (in Chinese)
- [12] 童晔玲, 何国浓, 严继贵, 等. 癌痛动物模型及病理机制研究进展[J]. 中国肿瘤, 2007, 16 (5): 338-339.
TONG Y L, HE G N, YAN J G, et al. Research progress on animal model and pathological mechanisms of cancer pain[J]. *China Cancer*, 2007, 16(5): 338-339. (in Chinese)
- [13] MANTYH P W, CLOHISY D R, KOLTZENBURG M, et al. Molecular mechanisms of cancer pain[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2(3): 201-209.
- [14] SMITH H S. Opioids and neuropathic pain[J]. *Pain Physician*, 2012, 15(Suppl. 3): 93-110.

(责任编辑: 肖书笑)