

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.12.016

益肾骨康方联合热疗辅助西药治疗骨转移癌疼痛患者 90 例临床研究

周 磊, 冯 利*

(中国中医科学院望京医院, 北京市朝阳区望京中环南路 6 号, 100102)

[摘要] 目的 观察益肾骨康方联合热疗辅助西药对骨转移癌疼痛患者的临床疗效。方法 采用多中心随机对照研究, 收集 3 个研究中心 182 例骨转移癌疼痛患者, 随机分为治疗组 90 例, 对照组 92 例。对照组给予氨酚羟考酮片每次 1 片, 每 6 小时 1 次, 口服, 可根据疼痛情况调整剂量。治疗组在对照组基础上加用益肾骨康方每日 1 剂, 并给予疼痛部位射频热疗 2 次/周。两组均治疗 14 天后观察临床疗效, 并于治疗前后评价两组患者体力状况及疼痛影响(日常活动、情绪、步行能力、正常工作、与他人关系、睡眠、生活享受)评分。结果 治疗组临床疗效总有效率为 77.8%, 对照组为 53.3%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.01$); 治疗组治疗后日常活动、情绪、睡眠及生活享受疼痛影响评分均较治疗前降低 ($P < 0.01$), 且优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗组体力状况稳定提高率为 95.6%, 对照组为 88.0%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 益肾骨康方联合热疗辅助西药治疗骨转移癌疼痛患者, 较单纯应用西药治疗具有更好的止痛、改善临床症状的作用。

[关键词] 肿瘤骨转移; 癌性疼痛; 益肾骨康方; 热疗

人体各系统的恶性肿瘤发展至晚期有 20% ~ 70% 发生骨转移, 骨骼是恶性肿瘤最常见转移部位之一, 仅次于肺和肝, 肿瘤患者的疼痛 70% 由骨转移癌引起^[1]。骨转移患者仍然有相对较长的生存时间, 合理有效的治疗方法具有积极意义^[2]。近年来中医药在骨转移癌治疗方面取得了较大进展^[3], 但骨转移癌中医临床诊疗尚不规范, 规范设计的临床研究报道较少^[4]。热疗作为一种重要的辅助治疗方法以其起效快、无创性、协同性好的特点已被广泛应用于骨转移癌疼痛的治疗中^[5]。本研究采用益肾骨康方与热疗联用辅助西药治疗骨转移癌疼痛, 观察其对患者生活质量的影响, 报道如下。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准

参照《简明中西医结合肿瘤病学》^[6]制定: 1) 细胞学诊断: 痰液、胸腹水等细胞学标本, 镜下所

见符合恶性肿瘤诊断标准。2) 病理学诊断: a. 手术标本经病理、组织学证实者; b. 经纤维支气管镜、胃镜、结肠镜等采得活检组织标本, 经组织学诊断为恶性肿瘤者; c. 颈和腋下淋巴结、胸壁、胸膜、皮下结节及骨等转移灶活检, 组织学表现符合恶性肿瘤诊断标准。3) 临床诊断: X 线、CT、MRI 或 ECT 等证实有骨转移。

1.2 中医辨证标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]拟定, 肾阴亏虚证: 腰膝酸软而痛, 五心烦热, 眩晕耳鸣, 潮热盗汗, 舌红少苔或无苔, 脉细数; 瘀血阻滞证: 刺痛、痛有定处、拒按, 脉络瘀血, 皮下瘀斑, 舌质紫暗或有瘀斑、瘀点, 舌脉粗张, 脉涩、无脉或沉弦、弦迟; 阴寒内阻证: 痛处固定, 遇寒痛重、得温则缓, 皮色如常, 舌淡白而润或紫暗。

1.3 纳入标准

符合上述诊断标准及中医辨证标准; 预计生存期 > 3 个月, 可以完成全程治疗者; 肿瘤患者生存质量 (KPS) 评分^[8] > 30 分; 签署知情同意书。

1.4 排除标准

观察期开始前的 1 个月内对肿瘤患部或疼痛部

基金项目: 2011 年度北京市中医药管理局科技提升专项 (KJTS2011-13)

* 通讯作者: fengli663@126.com (010) 84739192

位使用了放疗、化疗或神经阻断治疗; 非癌性疼痛, 如同时伴有肿瘤急症相关的疼痛、肿瘤相关的其他神经痛, 如肺癌手术后切口痛、带状疱疹后神经痛; 曾有药物滥用或成瘾史者; 有热疗禁忌症的患者, 如植入心脏起搏器或心脏电极者; 严重心脑血管疾病、肺功能障碍; 癫痫患者; 高热、恶液质或有出血倾向者; 病灶区有金属异物者; 大脑部位骨转移癌疼痛者。

1.5 一般资料

收集 2012 年 1 月至 2013 年 12 月在中国中医科学院望京医院、首都医科大学附属北京中医医院及房山中医院的骨转移癌疼痛患者 182 例, 采用随机数字表法分为治疗组 90 例和对照组 92 例。治疗组中男 50 例, 女 40 例; 年龄 32 ~ 86 岁, 平均 (62.93 ± 11.65) 岁; 肺癌 46 例, 乳腺癌 10 例, 前列腺癌 5 例, 子宫癌 4 例, 直肠癌 3 例, 肝癌 3 例, 食道癌 2 例, 肾癌 2 例, 其他 15 例; 骨转移部位脊柱 63 例, 胸肋骨 37 例, 骨盆 15 例, 四肢骨 24 例, 其他 13 例。对照组中男 49 例, 女 43 例; 年龄 39 ~ 90 岁, 平均 (63.57 ± 10.68) 岁; 肺癌 47 例, 乳腺癌 12 例, 前列腺癌 8 例, 子宫癌 5 例, 直肠癌 2 例, 肝癌 2 例, 食道癌 2 例, 肾癌 2 例, 其他 12 例; 骨转移部位脊柱 52 例, 胸肋骨 43 例, 骨盆 18 例, 四肢骨 22 例, 其他 15 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 (P > 0.05), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组口服氨酚羟考酮片 (美国马林克罗制药公司, 国药准字 J20100119, 每片含盐酸羟考酮片 5mg 和对乙酰氨基酚 325mg) 口服, 每次 1 片, 每 6h 1 次, 或根据疼痛数字分级 (NRS) 评分增加剂量^[9] (NRS 评分 7 ~ 10 分, 剂量增加 50% ~ 100%; NRS 评分 4 ~ 6 分, 剂量增加 25% ~ 49%; NRS 评分 2 ~ 3 分, 剂量增加 <25%), 治疗 14 天。

治疗组在对照组治疗基础上加用益肾骨康方 (熟地黄 25g, 山药 15g, 山萸肉 15g, 牡丹皮 10g, 泽泻 10g, 茯苓 10g, 桑寄生 10g, 骨碎补 10g, 威灵仙 10g, 全蝎 5g, 白僵蚕 10g, 水蛭 6g, 白屈菜 5g, 半枝莲 10g, 白花蛇舌草 10g, 山慈菇 10g, 焦三仙各 10g) 每日 1 剂, 水煎分早晚两次口服; 热疗: 第 3、6、9、12 天对疼痛部位进行热疗, 热疗机 (SR1000 II 射频热疗机, 北京先

科创业科技有限公司生产) 辐射器距疼痛部位 5 ~ 7cm, 治疗温度 42.5 ~ 43.5℃, 持续 60min。治疗 14 天。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 疼痛影响评分^[10-12] 记录两组患者治疗前后疼痛对日常活动、情绪、步行能力、正常工作、与他人关系、睡眠及生活享受方面的影响, 以 0 ~ 10 分为 11 个等级 (0 分为无影响, 10 分为完全影响, 分值越高影响越严重), 患者根据自身情况进行评分。

2.2.2 体力状况 治疗前后采用 KPS 评分^[8] 评价患者体力状况, 治疗后较治疗前评分增加 ≥ 10 分者为提高, 减少 ≥ 10 分者为降低, 增加或减少不到 10 分者为稳定, 稳定提高率 = (提高例数 + 稳定例数) / 总例数 × 100%。

2.3 疗效判定标准

采用世界卫生组织 (WHO) 疼痛疗效标准结合 NRS 法双重判定^[13], 完全缓解: 完全无疼痛, NRS 评分减少到 0 分; 部分缓解: 疼痛较前明显减轻, 睡眠不受影响, NRS 评分减少 1/2 ~ 3/4; 轻度缓解: 疼痛较给药前减轻, 但是仍明显疼痛, NRS 评分减少 < 1/2; 无效: 疼痛与给药前比无减轻, NRS 评分无减少。完全缓解 + 部分缓解 = 总有效。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件进行数据分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 符合正态分布者, 组间比较采用 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验; 不符合正态分布者或等级资料, 则采用秩和检验进行比较。计数资料以百分比表示, 采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示, 治疗组临床疗效总有效率为 77.8%, 对照组为 53.3%, 治疗组优于对照组 (P < 0.01)。

表 1 两组骨转移癌疼痛患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	轻度缓解	无效	总有效
治疗组	90	6(6.6)	64(71.1)	17(18.9)	3(3.3)	70(77.8)
对照组	92	1(1.1)	48(52.2)	30(32.6)	13(14.1)	49(53.3)

3.2 两组患者治疗前后疼痛影响评分比较

表 2 示, 治疗组治疗后日常活动、情绪、睡眠及生活享受评分均较治疗前降低 (P < 0.01)。对照组治疗后日常活动、情绪及睡眠评分较治疗前降低 (P < 0.05 或 P < 0.01)。治疗组治疗后日常活

表 2 两组骨转移癌疼痛患者疼痛影响评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	日常活动	情绪	步行能力	正常工作	与他人关系	睡眠	生活享受
治疗组	治疗前	90	4.96 ± 1.79	5.14 ± 1.89	4.43 ± 2.26	6.16 ± 1.84	5.04 ± 1.95	5.08 ± 1.71	5.77 ± 2.03
	治疗后	90	3.18 ± 1.89 ^{**△}	2.94 ± 1.86 ^{**△}	4.13 ± 2.16	5.61 ± 2.22	4.92 ± 2.42	3.43 ± 1.76 ^{**△△}	3.86 ± 2.29 ^{**△△}
对照组	治疗前	92	4.86 ± 2.16	5.04 ± 2.25	4.71 ± 2.26	5.65 ± 2.38	4.47 ± 2.17	5.15 ± 2.12	5.67 ± 2.43
	治疗后	92	4.00 ± 2.41 [*]	3.80 ± 2.55 ^{**}	4.28 ± 2.64	5.45 ± 2.51	4.70 ± 2.79	4.47 ± 2.53 [*]	5.11 ± 2.72

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

动、情绪、睡眠及生活享受评分较对照组明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.3 两组患者体力状况比较

表 3 示,治疗组体力状况稳定提高率为 95.56%,对照组为 88.04%,治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。

表 3 两组骨转移癌疼痛患者体力状况比较 [例 (%)]

组别	例数	提高	稳定	下降	稳定提高
治疗组	90	47 (52.2)	39 (43.3)	4 (4.4)	86 (95.6)
对照组	92	20 (21.7)	61 (66.3)	11 (12.0)	81 (88.0)

4 讨论

对于晚期恶性肿瘤骨转移疼痛患者,多无条件行手术、放疗等积极治疗,目前临床以口服止痛药为主,多遵循癌症三阶梯止痛原则,但其副作用(包括恶心呕吐、便秘、腹胀、厌食、口干、困倦、认知障碍、幻觉等,甚至形成依赖、成瘾)限制了此治疗长期应用,长期应用可能产生耐受而需要增加用量或寻求其他止痛方法^[14]。既往研究显示,中医药在减缓疾病进展及改善症状等领域具有显著的疗效^[4,15],中药的辅助治疗可以改善患者的生活质量。

骨转移癌以肾阴亏虚(45.5%)、热毒蕴结(30.8%)、瘀血阻滞(13.5%)证型所占比例较大^[16]。我们在前期研究中已证实益肾骨康方外敷对减轻骨转移癌疼痛具有明显疗效^[4,17]。益肾骨康方中重用熟地黄,滋阴补肾,填精益髓,为君药;山药、山萸肉补脾养肝、涩精固肾,白花蛇舌草、半枝莲解毒祛瘀、活血消肿止痛、抗癌,白僵蚕化痰、通络、止痛,共为臣药;茯苓、泽泻利水渗湿、消肿,牡丹皮化痰止痛,为佐药;骨碎补补肾强骨,活血止痛,引诸药至病所,为使药;共奏补肾生髓、化痰解毒止痛之效。此外,各种骨转移癌疼痛治疗手段中,以热疗的短期效果最为突出,单纯局部热疗起效快、短期效果明显,可有效弥补其他治疗方式的缺陷,使患者短期内疼痛即可得到明显改善。在联合应用中更具优势,除了自身作用外

还可与其他治疗产生明显的协同作用,使得各自止痛效果都得到放大^[5]。

本研究采用多中心、前瞻性、随机对照的研究设计,观察中药联合热疗辅助西药对骨转移疼痛的影响,结果显示,益肾骨康方联合热疗辅助西药能够有效缓解疼痛、改善患者生活质量、提高行为能力。但是本研究观察时间偏短,益肾骨康方联合热疗辅助西药对骨转移癌患者的生存期等长期影响还需进一步研究。

参考文献

- [1] 赵元华,罗燕,臧爱华. 骨转移癌的治疗进展[J]. 药品评价 2012 9(12):13-16.
- [2] 于世英. 恶性肿瘤骨转移的诊断与治疗[M]. 北京:中国协和医科大学出版社 2006:33-35.
- [3] 王芳,冯利. 中医药治疗肿瘤骨转移癌疼痛的研究概况[J]. 中医杂志 2011 52(1):72-74.
- [4] 王芳,冯利,张平,等. 补肾化痰中药外敷联合帕米膦酸二钠改善骨转移癌痛[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013 19(17):327-329.
- [5] 高音,勾涛,冯利,等. 热疗对骨转移癌疼痛治疗的研究现状[J]. 中国骨伤 2013 26(4):354-356.
- [6] 冯利. 简明中西医结合肿瘤病学[M]. 北京:科学技术文献出版社 2008:393.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社 2002:383-388.
- [8] 郝希山,魏于全. 肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010:357-358.
- [9] 于世英,刘瑞祺,李小梅,等. 癌症疼痛诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肿瘤学杂志 2012 17(2):153-156.
- [10] Cleeland CS, Cleeland LM, Dar R, et al. Factors influencing physician management of cancer pain[J]. Cancer, 1986 58(3):796-800.
- [11] Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer[J]. New Engl J Med 1994 330(9):592-596.
- [12] Jang GS, Kim MJ, Ha HI, et al. Comparison of RECIST version 1.0 and 1.1 in assessment of tumor response by computed tomography in advanced gastric cancer[J]. Chin J Cancer Res 2013 25(6):689-694.
- [13] 中国中医药研究促进会肿瘤专业委员会. 癌性疼痛

中医外治诊疗规范专家共识意见[J]. 北京中医药, 2014, 33(4): 305-307.

[14] Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain[J]. J Nucl Med 2001, 42(6): 895-906.

[15] 芦殿荣, 芦殿香, 冯利. 中药治疗恶性肿瘤骨转移疼痛临床应用概述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18

(2): 251-253.

[16] 周红, 胡炳杰. 骨髓转移瘤与中医证型相关分析[J]. 实用中西医结合杂志, 1996, 9(9): 535-536.

[17] 何生奇, 张媛, 冯利. 益肾骨康汤联合卡培他滨治疗乳腺癌骨转移性贫血 2 例[J]. 世界中医药, 2011, 6(2): 128-129.

Clinical Study on *Yishen Gukang Fang* (益肾骨康方) Combined with Hyperthermia Auxiliary with Western Medicine for 90 Patients with Bone Metastatic Cancer Pain

ZHOU Lei , FENG Li

(Wangjing Hospital , China Academy of Chinese Medical Sciences , Beijing , 100102)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy of *Yishen Gukang Fang* (YGF) combined with hyperthermia auxiliary with western medicine on painful bone metastatic cancer. **Methods** A multicenter randomized controlled study was conducted , and 182 patients with painful bone metastatic cancer were recruited from three research centers. The patients were randomly divided into a treatment group with 90 cases and a control group with 92 cases. Both groups were given oral Oxycodone & Acetaminophen tablets , one tablet per time , once every 6 hours. The dose could be adjusted according to the pain degrees. The treatment group was added with YGF one agent daily and radiofrequency hyperthermia on the pain locations twice per week. After treatments for 14 days , the clinical efficacies in the two groups were observed. The scores of Physical condition and pain effects (including daily activities , emotions , walking ability , proper functioning , relationship with others , sleeping , and amenity of life) were evaluated before and after treatments. **Results** The total effective rate of clinical efficacy was 77. 8% in the treatment group , and 53. 3% in the control group. The treatment group was significantly superior to the control group ($P < 0. 01$) . In the treatment group , the pain effects scores of daily activities , emotions , sleeping , and amenity of life were obviously lower after treatments ($P < 0. 01$) , and also lower than that in the control group after treatment ($P < 0. 05$ or $P < 0. 01$) . The Physical condition stable increase rate was 95. 6% in the treatment group , and 88. 0% in the control group. The treatment group was much superior to the control group ($P < 0. 05$) . **Conclusion** YGF combined with hyperthermia auxiliary with western medicine shows better analgesics and improving clinical symptoms functions than single western medicine treatment on patients with painful bone metastatic cancer.

Keywords tumor bone metastatic; cancer pain; *Yishen Gukang Fang*; hyperthermia

(收稿日期: 2014 - 09 - 20; 修回日期: 2015 - 03 - 15)

[编辑: 侯建春]

欢迎邮购《中医杂志》

2000 年合订本 85 元, 2001 年合订本 95 元, 2002 年合订本 105 元, 2003 年合订本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007 - 2010 年合订本每年 140 元。2011 年 (缺 5、6 期) —2013 年每册 9. 80 元, 2011 - 2013 年合订本 (每年 4 本), 每年 280 元, 2014 年合订本 (共 4 本) 400 元, 《中医杂志》2006 - 2008 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街 16 号中医杂志社读者服务部 邮编: 100700 电话: (010) 64014411 - 3036

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951 - 1986 年 (4 张光盘) 480 元; 1987 - 1994 年 (1 张光盘) 260 元; 1995 - 2004 年 (1 张光盘) 280 元; 2005 - 2013 年 (1 张光盘) 300 元。

光盘合订本为计算机用数据光盘, 收入了同期出版的全部《中医杂志》的内容, 可对所有文章进行任意字检索, 方便实用。

汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社北京医海林音像书店 邮政编码: 100700

电话: (010) 64035632; 网址: <http://www.jtcm.net.cn>