

“白乳散”穴位贴敷辅助治疗寒凝血瘀型中重度癌性疼痛 48 例临床研究

王小龙 孙波 周东亚 周雷

(南京中医药大学沭阳附属医院, 江苏沭阳 223600)

摘要 目的:观察在使用三阶梯止痛法的基础上加用白乳散穴位贴敷治疗寒凝血瘀型中重度癌性疼痛(简称癌痛)患者的临床疗效。方法:将96例寒凝血瘀型中重度癌痛患者按随机数字表法随机分为治疗组与对照组,每组48例。对照组予三阶梯止痛法治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用白乳散穴位贴敷。2组均以治疗1周为1个疗程,共治疗2个疗程。观察并比较2组患者治疗前后中医证候评分、疼痛数字评价量表(NRS)评分、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分、卡氏评分(KPS评分)以及血清5-羟色胺(5-HT)、 β -内啡肽(β -EP)水平变化情况,治疗后比较2组患者止痛临床疗效,并观察2组患者治疗期间与治疗相关的不良反应发生情况。结果:治疗后治疗组患者止痛总有效率为91.67%,明显高于对照组的81.25% ($P < 0.05$)。治疗后治疗组局部冷痛、形寒畏冷、舌质紫暗证候评分及总分均明显低于本组治疗前 ($P < 0.05$),对照组除形寒畏冷外,其余各项评分及总分均明显低于本组治疗前 ($P < 0.05$);治疗组除形寒畏冷外,其余各项评分及总分均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后2组患者疼痛NRS、PSQI评分均明显低于本组治疗前 ($P < 0.05$),治疗组上述评分均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后2组患者KPS评分均明显高于本组治疗前 ($P < 0.05$),治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后2组患者血清5-HT水平均较本组治疗前明显降低 ($P < 0.05$), β -EP水平明显高于本组治疗前 ($P < 0.05$),治疗组上述指标改善明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗过程中,治疗组不良反应发生率为10.42%,明显低于对照组的22.92% ($P < 0.05$)。结论:在使用三阶梯止痛法的基础上加用白乳散穴位贴敷可显著改善寒凝血瘀型中重度癌痛患者的中医证候、睡眠质量、生存质量,调节血清5-HT、 β -EP等疼痛相关细胞因子水平,且穴位贴敷使用安全,并可减轻三阶梯止痛法的不良反应,值得进一步推广。

关键词 白乳散;癌性疼痛;穴位贴敷;三阶梯止痛法;寒凝血瘀;5-羟色胺; β -内啡肽

基金项目 国家中医药管理局开放课题(202134)

癌性疼痛(简称癌痛)是指肿瘤组织压迫、转移、扩散或抗肿瘤相关治疗所诱发的疼痛,是癌症患者最常见的症状之一^[1]。据报道,癌症晚期患者疼痛发生率高达60%~80%,且1/3的患者为难以忍受的重度疼痛^[2]。若癌痛得不到有效控制,会给患者带来巨大痛苦,诱发焦虑、抑郁、失眠等症状,严重影响患者的生存质量。目前,西医多采用世界卫生组织(WHO)推荐的三阶梯止痛药物来治疗癌痛,疗效确切,但长期使用此类药物会诱发恶心、呕吐、认知障碍、消化道出血、便秘等不良反应,患者难以耐受,故临床应用具有一定的局限性^[3]。因此,寻找安全、有效的癌痛补充替代疗法具有重要的临床价值。

中药穴位贴敷作为中医外治法之一,能将穴位的调节作用和中药的功效巧妙结合,发挥局部或整体治疗作用。该法临床适应证广泛且安全有效,运用于癌痛患者,可增加患者对疼痛的耐受性,有效缓

解镇痛西药的不良反应等,可作为癌痛的补充替代疗法。白乳散由《伤寒论》中甘草干姜汤、芍药甘草汤加减而成,具有温经散寒、活血化瘀止痛之效,笔者临床将此方制成穴位敷贴剂治疗癌痛患者,疗效较好。基于此,本研究观察了在三阶梯止痛法治疗的基础上加用白乳散穴位贴敷对寒凝血瘀型中重度癌痛患者中医证候、疼痛程度、睡眠质量、生存质量以及疼痛相关细胞因子等的影响,并与单用三阶梯止痛法治疗的对照组进行比较,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2022年6月至2023年6月南京中医药大学沭阳附属医院收治的寒凝血瘀型中重度癌痛患者96例,采用随机数字表法随机分为治疗组与对照组,每组48例。2组患者性别、年龄、癌症类型(按发生部位)、疼痛程度等一般资料比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

本研究经南京中医药大学沭阳附属医院伦理委员会批准(2023009)。

表1 治疗组与对照组患者一般资料比较

一般资料	治疗组(n=48)	对照组(n=48)	χ^2/t	P
性别/例(%)				
男	25 (52.08)	22 (45.83)	0.375	0.540
女	23 (47.92)	26 (54.17)		
平均年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	58.35 $\pm$ 4.81	59.08 $\pm$ 4.23	-5.499	0.261
癌症类型/例(%)				
胃癌	18 (37.50)	16 (33.33)	0.182	0.670
肺癌	10 (20.83)	9 (18.75)	0.066	0.798
肝癌	8 (16.67)	9 (18.75)	0.071	0.789
乳腺癌	4 (8.33)	8 (16.67)	1.524	0.271
其他	8 (16.67)	6 (12.50)	0.334	0.563
疼痛程度/例(%)				
中度疼痛	28 (58.33)	31 (64.58)	0.396	0.529
重度疼痛	20 (41.67)	17 (35.42)		

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 经病理学检查确诊为恶性肿瘤,符合《癌症疼痛诊疗规范(2018年版)》^[2]中3类病因引起之癌痛。癌痛程度分级标准根据数字评价量表(NRS)^[4]评分进行分级:4~6分为中度疼痛,7~10分为重度疼痛。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中医临床诊疗术语:证候部分》^[5]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[6]383}拟定寒凝血瘀证辨证标准。主症:局部冷痛,痛处固定。次症:形寒畏冷。舌脉:舌质紫暗,苔白,脉沉迟而涩。具备全部主症及次症,结合舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准 符合中重度癌痛西医诊断标准和寒凝血瘀证中医辨证标准;年龄18~70岁;近3个月未接受放疗或化疗、手术;预计生存期 $\geq$ 3个月;患者知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 皮肤过敏或皮肤严重感染者;合并心、肝、肾等严重脏器功能损害者;智力及认知功能障碍,无法正常交流沟通者;其他疼痛类型患者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予三阶梯止痛法:中度癌痛患者予第二阶梯疗法,口服盐酸曲马多缓释片(山东新华制药股份有限公司,国药准字H19990062,0.1 g/片)0.1 g/次,1次/12 h;重度癌痛患者予第三阶梯疗法,口服盐酸羟考酮缓释片[萌蒂(中国)制药有限公司,国药准字J20140124,10 mg/片]10 mg/次,1次/12 h。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用白乳散穴位贴敷。白乳散处方:白芍、乳香、没药、干姜、桂枝、吴茱萸、全蝎、炙甘草、冰片。由南京中医药大学沭阳附属医院制剂室按4:3:3:2:2:2:2:2:1的剂量比例取上述中药饮片,制备成散剂,密封贮存备用。取穴:主穴取阿是穴及双侧足三里、三阴交、关元、血海;配穴根据癌症类型的不同配以相应的双侧背俞穴。具体操作方法:使用时取适量甘油将药物粉末调成糊状,对局部皮肤进行清洁后敷于相应穴位,每次贴敷8 h,每日1次。

2组均以治疗1周为1个疗程,连续治疗2个疗程。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 止痛临床疗效判定标准 参照WHO疼痛疗效评价标准^[7]并结合NRS评分^[4]判定。完全缓解(CR):无疼痛,NRS评分=0分。部分缓解(PR):疼痛较前明显减轻,NRS评分较前减少 $\geq 1/2$ 、 $\leq 3/4$ 。轻度缓解(MR):疼痛较前减轻,NRS评分较前减少 $< 1/2$ 。无效(NR):疼痛无缓解,NRS评分未减少。总有效率(%)=[(CR例数+PR例数+MR例数)/总例数] $\times 100\%$ 。

3.1.2 中医证候评分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^{[6]384}拟定。于治疗前后对2组患者进行中医证候评分,将主症(局部冷痛)按严重程度无、轻、中、重分别计0、2、4、6分,将次症(形寒畏冷)、舌质紫暗按严重程度无、轻、中、重分别计0、1、2、3分,脉象不计分。中医证候总分为各单项评分之和。

3.1.3 疼痛程度评分 治疗前后应用NRS对2组患者疼痛程度进行评分。将疼痛程度用数字0~10依次表示,0分为无痛,10分为最剧烈的疼痛,由患者标出一个最能代表自身疼痛程度的数字。

3.1.4 睡眠质量评分 治疗前后采用匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)^[8]对2组患者的睡眠质量进行评分。PSQI评分总分为21分,分值越高说明睡眠质量越差。

3.1.5 生存质量评分 治疗前后运用卡氏评分(KPS评分)^[9]评价2组患者的生存质量。KPS评分总分为100分,分值越高说明生存质量越好。

3.1.6 疼痛相关细胞因子 治疗前后分别抽取2组患者空腹静脉血5 mL作为检测样本,待15 min自然凝固后进行离心,取上清液,采用全自动生化分析仪(日本奥林巴斯,型号:AU2700)以酶联免疫吸附法检测血清5-羟色胺(5-HT)、 β -内啡肽(β -EP)水平。

3.1.7 不良反应发生情况 治疗期间观察2组患者有无皮肤红肿、皮肤破溃、恶心呕吐、便秘、肝功能异常等不良事件发生。

3.2 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件对数据进行分析。本研究计量资料均符合正态分布,用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者止痛临床疗效比较 治疗后治疗组患者止痛总有效率为91.67%,明显高于对照组的81.25% ($P < 0.05$)。见表2。

表2 治疗组与对照组患者止痛临床疗效比较						
组别	例数	CR/例	PR/例	MR/例	NR/例	总有效率/%
治疗组	48	2	35	7	4	91.67 [#]
对照组	48	1	26	12	9	81.25

注:与对照组比较, $\#P < 0.05$ 。

3.3.2 2组患者治疗前后中医证候评分比较 治疗前2组患者局部冷痛、形寒畏冷、舌质紫暗中医证候评分及总分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后治疗组上述评分均明显低于治疗前($P < 0.05$),对照组除形寒畏冷外,其余各项评分及总分均明显低于本组治疗前($P < 0.05$);治疗后治疗组除形寒畏冷外,其余各项评分及总分均明显低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

3.3.3 2组患者治疗前后NRS、PSQI、KPS评分比较 治疗前2组患者NRS、PSQI、KPS评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后2组患者NRS、PSQI评分均明显低于本组治疗前($P < 0.05$),治疗组上述评分均明显低于对照组($P < 0.05$);治疗后2组患者KPS评分均明显高于治疗前,治疗组明显高于本组对照组($P < 0.05$)。见表4。

3.3.4 2组患者治疗前后血清5-HT、 β -EP水平比较 治疗前2组患者血清5-HT、 β -EP水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后2组患者血清5-HT水平均较本组治疗前明显降低($P < 0.05$),治疗组明显低于对照组($P < 0.05$);治疗后2组患者血清 β -EP水平明显高于本组治疗前($P < 0.05$),治疗组明显高于对照组($P < 0.05$)。见表5。

3.4 2组患者不良反应发生情况比较 治疗过程中,2组患者均出现轻微的与治疗方式相关的不良反应,未做特殊处理,可自行消失。治疗组的不良反应发生率为10.42%,明显低于对照组的22.92% ($P < 0.05$)。见表6。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后中医证候评分比较($\bar{x} \pm s$) 单位:分						
组别	例数	时间	局部冷痛	形寒畏冷	舌质紫暗	总分
治疗组	48	治疗前	4.08±1.30	2.17±0.60	2.02±0.70	8.27±2.34
		治疗后	1.83±0.91 [#]	0.83±0.63 [*]	0.92±0.61 [#]	3.60±1.68 [#]
对照组	48	治疗前	4.13±1.27	2.29±0.68	2.17±0.63	8.58±2.09
		治疗后	3.08±1.37 [*]	1.83±0.69	1.60±0.61 [*]	6.52±1.84 [*]

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

表4 治疗组与对照组患者治疗前后NRS、PSQI、KPS评分比较($\bar{x} \pm s$) 单位:分				
组别	例数	时间	NRS评分	PSQI评分
治疗组	48	治疗前	6.42±1.03	17.25±2.03
		治疗后	3.17±1.04 [#]	7.79±1.89 [#]
对照组	48	治疗前	6.03±1.12	16.92±2.13
		治疗后	4.25±1.33 [*]	12.52±2.19 [*]

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

表5 治疗组与对照组患者治疗前后血清5-HT、 β -EP水平比较($\bar{x} \pm s$) 单位:ng/mL				
组别	例数	时间	5-HT	β -EP
治疗组	48	治疗前	201.06±6.41	134.53±6.98
		治疗后	130.63±5.34 [#]	190.45±6.72 [#]
对照组	48	治疗前	200.73±6.14	133.72±6.23
		治疗后	161.02±6.05 [*]	161.28±6.46 [*]

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

表6 治疗组与对照组患者不良反应发生情况比较						
组别	例数	皮肤红肿/例(%)	皮肤破溃/例(%)	恶心呕吐/例(%)	便秘/例(%)	肝功能异常/例(%)
治疗组	48	3(6.25)	0(0.00)	1(2.08)	1(2.08)	0(0.00)
对照组	48	1(2.08)	0(0.00)	5(10.42)	4(8.33)	1(2.08)

注:与对照组比较, $\#P < 0.05$ 。

4 讨论

癌痛是癌症患者常见症状,初起多表现为间歇性钝痛,随着疾病的进展则表现为持续性钝痛或刀割样疼痛,严重影响患者的生存质量。目前,三阶梯止痛药物临床运用广泛,但此类药物的成瘾性与毒副作用不容忽视。美国胸科医师学会(ACCP)指南建议,当疼痛治疗效果不佳或需减少疼痛药物剂量时,强烈推荐针灸疗法作为治疗疼痛的补充方式^[10]。穴位贴敷是在中医经络腧穴理论的指导下,将中药与腧穴的功效相结合,通过刺激穴位,促使药物吸收,发挥疏通经络、调节脏腑的作用,达到内外同治的效果。

中医学认为,外感邪毒、素体内虚、七情内伤均可导致脏腑功能失调,邪毒内积,久而形成有形之肿块,影响气血运行而出现疼痛症状,此为不通则痛;若不及时干预,邪毒久留体内,耗伤人之气血,筋肉关节失于濡养,亦可出现疼痛症状,此为不荣则通^[11]。《素问·举痛论》曰:“寒气客于脉外则脉寒,脉寒则缩蜷,

缩蜷则脉绌急,绌急则外引小络,故卒然而痛。”癌症患者正气亏虚,若寒客机体,收引凝滞,导致体内气血运行失畅,阻滞经络,筋肉关节失于濡养,则易诱发疼痛。当以温经散寒、活血化瘀止痛为主要治则。白乳散由《伤寒论》中甘草干姜汤、芍药甘草汤加减而成。方中白芍、炙甘草养血敛阴、舒缓止痛;干姜、炙甘草辛甘化阳、散寒止痛;乳香、没药辛温性善走窜,能活血化瘀、消肿止痛;桂枝、吴茱萸温经通络、散寒止痛;全蝎性善走窜,攻毒散结、活血通络止痛;冰片可促进药物吸收。诸药合用,共奏温经散寒、活血化瘀止痛之效。穴位选取阿是穴、足三里、三阴交可疏通经络、调和气血;关元为足三阴与任脉之会,有补肾培元、温阳散寒之功;血海为脾经之要穴,有行血祛瘀之效;再依癌症类型不同,选取相应的背俞穴,可调理脏腑,提高治疗效果。本研究结果表明,三阶梯止痛药物联合白乳散穴位贴敷可显著改善中重度癌痛患者的中医证候评分、疼痛程度评分、睡眠质量及生存质量,且疗效明显优于单纯使用三阶梯止痛药物。

5-HT是一种神经介质,可作用于痛觉感受神经,介导痛觉的产生及加重,癌痛患者血清5-HT浓度水平一般与疼痛程度呈正相关^[12-13]。 β -EP是内源性阿片肽物质,其通过与细胞膜上的特异性受体结合,抑制伤害性感受器兴奋来介导痛觉的传递,其外周血血清浓度与疼痛呈负相关^[14-15]。本研究结果提示,三阶梯止痛药物联合白乳散穴位贴敷对癌痛患者血清5-HT、 β -EP含量有明显调节作用,且其作用效果明显优于单用三阶梯止痛法,初步推断中药穴位贴敷可能通过抑制5-HT的分泌、促进 β -EP的生成,从而使患者痛阈升高,提高了镇痛效应。

在对不良反应的观察发现:治疗组出现3例皮肤红肿,但均不严重,未做干预;对照组恶心呕吐、便秘等不良反应发生率明显高于治疗组。说明白乳散穴位贴敷安全性高,且可能对三阶梯止痛药物的不良反应有一定的干预作用,需做进一步研究进行证实。

综上,在使用三阶梯止痛法的基础上加用白乳散穴位贴敷可显著改善中重度癌痛患者的中医证候、疼痛程度、睡眠质量和生存质量,有效抑制5-HT的分泌、促进 β -EP的生成,从而发挥镇痛效应,且无明显不良反应,安全性高。但本研究也存在一定的局限性,所纳入的样本量较少,未来可通过大样本、多中心临床试验来观察该疗法的有效性及其安全性。同时将进一步开展动物实验,深入探讨其作用机制,为临床应用白乳散穴位贴敷治疗中重度癌痛提供更多依据。

参考文献

[1] MAO J J, ISMAILA N, BAO T, et al. Integrative medicine

for pain management in oncology: society for integrative oncology-ASCO guideline[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(34): 3998.

- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 癌症疼痛诊疗规范(2018年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(10): 937.
- [3] 北京市疼痛治疗质量控制和改进中心. 癌症疼痛管理药学专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(11): 801.
- [4] 严广斌, 整理. NRS疼痛数字评价量表 numerical rating scale[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2014, 8(3): 410.
- [5] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语: 证候部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 2021: 36.
- [6] 郑筱萸. 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.
- [7] ORGANIZATION W H. WHO handbook for reporting results of cancer treatment[J]. WHO offset publication, 1979, 48: 22.
- [8] MANZAR M D, BAHAMMAM A S, HAMEED U A, et al. Dimensionality of the Pittsburgh Sleep Quality Index: a systematic review[J]. Health Qual Life Outcomes, 2018, 16(1): 89.
- [9] YATES J W, CHALMER B, MCKEGNEY F P. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status[J]. Cancer, 1980, 45(8): 2220.
- [10] CASSILETH B R, DENG G E, GOMEZ J E, et al. Complementary therapies and integrative oncology in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)[J]. Chest, 2007, 132(3 Suppl): 340S. doi: 10.1378/chest.07-1389.
- [11] 段雯, 彭杨梅, 岳仁宋. 基于《金匱要略》“痛证”探讨癌症疼痛的治疗[J]. 江苏中医药, 2022, 54(3): 9.
- [12] 曹东波, 宋洋, 黄雷. 加味芍药甘草汤联合硫酸吗啡缓释片治疗气血两虚证癌性疼痛疗效及对患者疼痛介质、炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(24): 184.
- [13] YOHN C N, GERGUES M M, SAMUELS B A. The role of 5-HT receptors in depression[J]. Mol Brain, 2017, 10(1): 28.
- [14] BERLIOCCI L, RUSSO R, MAIARÙ M, et al. Autophagy impairment in a mouse model of neuropathic pain[J]. Mol Pain, 2011, 7: 83.
- [15] CHONG D Q, SHAO L L, YANG Y, et al. Correlations of cancer pain degree with levels of β -EP, CGRP and PGE2 and the effects of oxycontin on them[J]. J BUON, 2018, 23(5): 1552.

第一作者: 王小龙(1979—), 男, 医学硕士, 副主任中医师, 研究方向为中医药治疗肿瘤、脾胃病及临床杂病。

通讯作者: 周雷, 本科学历, 主任医师。
zhou71lei@sina.com

收稿日期: 2023-09-02

编辑: 张硕秋