doi:10.11659/jjssx.07E019136

·临床研究·

元胡止痛片联合强阿片类药物治疗肺癌术后中重度疼痛的临床观察

谭 丹[1],曾小琴[2],鲍全伟[1],陈 戬[3] (1.陆军军医大学第二附属医院急诊部,重庆 400037;2.陆军军医大学第二附属医院呼吸与危重症医学科,重庆 400037;3.陆军军医大学全军免疫学研究所,重庆 400037)

[摘 要] **目的** 观察元胡止痛片联合强阿片类药物治疗肺癌术后中重度疼痛的临床疗效。**方法** 选取2015年1月至2017年12月在我院接受肺癌手术并采用数字评估量表(NRS)法评估疼痛程度为中重度的患者100例,将其随机分为对照组和治疗组。对照组口服给予盐酸羟考酮缓释片治疗,治疗组则在口服盐酸羟考酮缓释片的基础上,口服元胡止痛片,观察2组患者的临床疗效。**结果** 2组镇痛效果相当,差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组相比,治疗组可减少滴定结束时所需要的盐酸羟考酮缓释片的剂量,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗组的恶心、呕吐及便秘的总发生率和Ⅱ度+Ⅲ度的不良反应总发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 元胡止痛片联合强阿片类药物在缓解肺癌术后中重度疼痛中镇痛效果显著且不良反应更少。

[关键词] 元胡止痛片;盐酸羟考酮缓释片;镇痛管理;三阶梯原则;中重度疼痛;肺癌;术后疼痛

[中图分类号] R734.2;R971 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-07-23

Clinical observation of Yuanhu Zhitong tablets combined with strong opioids in treatment of patients with moderate to severe pain after lung cancer surgery

TAN Dan[1],ZENG Xiao-qin[2],BAO Quan-wei[1],CHEN Jian[3] (1.Emergency Department,Second Affiliated Hospital of Army Medical University,Chongqing 400037,China;2.Department of Respiratory and Critical Care Medicine,Second Affiliated Hospital of Army Medical University,Chongqing 400037,China;3.Military Institute of Immunology,Army Medical University,Chongqing 400037,China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Yuanhu Zhitong tablets combined with strong opioids in the treatment of patients with moderate to severe pain after lung cancer surgery. **Methods** Totally 100 patients who underwent lung cancer surgery in our hospital from January 2015 to December 2017 evaluated by digital assessment scale (NRS) for moderate to severe pain were randomly divided into

[基金项目] 基础医学院青年教师支持计划;陆军军医大学基础医学院科研课题(2019JCEX03)

[通信作者] 陈 戬,E-mail:Chenjian2016km@126.com

[11] Binning MJ,Gottfried ON,Osborn AG,et al. Rathke cleft cyst intracystic nodule: a characteristic magnetic resonance imaging finding[J]. J Neurosurg,2005,103(5):837-840. doi:10.3171/jns.2005.103.5.0837.

[12] Park M,Lee SK,Choi J,et al. Differentiation between cystic pituitary adenomas and rathke cleft cysts:a diagnostic model using MRI[J]. AJNR Am J Neuroradiol,2015,36(10):1866-1873. doi:10.3174/ajnr.A4387.

[13] 淦 超,李朝曦,刘胜文,等. 垂体Rathke's囊肿性质与患者临床表现和预后的相关性分析[J]. 中国临床神经外科杂志,2015,20(10):580-583. doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.10.002.

[14] Trifanescu R,Stavrinides V,Plaha P,et al. Outcome in surgically treated Rathke's cleft cysts: long-term monitoring needed[J]. Eur J Endocrinol,2011,165(1):33-37. doi:10.1530/EJE-11-0142.

[15] Morinaga Y,Nii K,Sakamoto K,et al. A surgical case of aseptic meningitis and secondary hypophysitis due to rupture of a Rathke's cleft cyst[J]. No Shinkei Geka,2019,47(6):637-645. doi:10.11477/mf.1436203998.

[16] 廖 宇,陈炳宏,胡耀敏,等. Rathke's裂囊肿手术前后血泌乳素水平的变化分析[J]. 临床神经外科杂志,2019,16(5):439-442.

[17] Barkhoudarian G,Palejwala SK,Ansari S,et al. Rathke's cleft cysts:a 6-year experience of surgery vs. observation with comparative volumetric analysis[J]. Pituitary,2019,22(4):372. doi:10.1007/s11102-019-00975-7.

[18] Solari D,Cavallo LM,Somma T,et al. Endoscopic endonasal approach in the management of Rathke's cleft cysts[J]. PloS One,2015,10(10):e0139609. doi:10.1371/journal.pone.0139609.

[19] Ung TH,Yang M,Wang M,et al. Benefit of intracystic bleomycin for symptomatic recurrent rathke cleft cyst[J]. Oper Neurosurg (Hagerstown),2019,17(3):268-272. doi:10.1093/ons/opy361.

[20] Wong AK,Raviv J,Ciric I,et al. Novel use of biodissolvable stent in treatment of recurrent rathke's cleft cyst[J]. World Neurosurg,2019,131:186-190. doi:10.1016/j.wneu.2019.08.035.

[21] West JL,Soike MH,Renfrow JJ,et al. Successful application of stereotactic radiosurgery for multiply recurrent Rathke's cleft cysts[J]. J Neurosurg,2019,1:1-5. doi:10.3171/2018.9.JNS181703.

(编辑:左艳芳)

control group and treatment group. The control group was given oral OxyContin. The treatment group was given oral Yuanhu Zhitong tablets on the basis of oral administration. The clinical efficacy of the two groups were observed. **Results** There was no significant difference in analgesic effect between two groups($P>0.05$). The dose of oxycodone hydrochloride sustained release tablets in the treatment group was less than that in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). The total incidence of nausea, vomiting and constipation, Ⅱ + Ⅲ degrees of the adverse reaction in the treatment group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** The combination of Yuanhu Zhitong tablets and strong opioids has a certain analgesic effect in the treatment of patients with moderate to severe pain after lung cancer surgery.

Keywords: Yuanhu Zhitong tablets; OxyContin; pain management; three-step principle; moderate to severe pain; lung cancer; postoperative pain

癌症疼痛是指和实际或者潜在组织的损伤具有相关性的不愉快感觉及情感体验,大多为慢性疼痛,这也是癌症患者,特别是中晚期癌症患者主要症状之一。癌症疼痛严重影响患者的身心健康,使患者及家人的生活质量直线下降[1]。肺癌作为我国发病率、病死率最高的恶性肿瘤,大部分患者会伴随疼痛,肺癌的治疗主要以手术为主,而术后疼痛也是患者外科手术后的常见症状,较为严重的疼痛反应直接影响患者术后恢复及身心健康,同时还可引起术后肺不张等比较严重的并发症。缓解肺癌患者术后的疼痛,改善其生活质量刻不容缓。盐酸羟考酮缓释片是阿片受体的一种纯激动剂,其生物利用度较高、镇痛效果不错,临床上常用来缓解癌痛,但存在恶心、呕吐等不良反应[2]。元胡止痛片是一种临床使用较多的口服止痛药,包含白芷、延胡索两种具有止痛功效的中药。其中白芷的主要有效镇痛成分为香豆素类和挥发油,香豆素类能够有效地减少一氧化氮的合成,而挥发油又可以促进前阿黑皮(β-内啡肽前体物质)苏醒时相关核糖核酸表达,两种成分联合,从而使白芷具有通窍止痛之功效;而延胡索的主要有效镇痛成分为延胡索甲素,该成分对多巴胺受体有较强的抑制作用,还可进一步增强脑啡肽、内啡肽神经元作用,使延胡索发挥较强的镇痛功效[3-4]。寻求一种既能有效缓解癌症疼痛又安全可靠、不良反应少的治疗方案尤为重要,故本课题采用临床常用的元胡止痛片联合强阿片类药物治疗肺癌术后中重度疼痛并进行疗效观察与分析,以期为临床选择缓解癌症疼痛的药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入我院 2015 年 1 月至 2017 年 12 月呼吸与危重症医学科收治的 100 例接受肺癌手术并采用数字评估量表(NRS)法评估为中重度疼痛的患者。将其随机分为对照组及治疗组,每组 50 例。对照组中度疼痛 28 例,重度疼痛 22 例,术前 KPS 评分(62.67 ±5.2)分;治疗组中度疼痛 30 例,重度疼痛 20 例,术前 KPS 评分(67.11 ±6.3)分。2 组患者的年龄、性别、肿瘤分期、手术时间、手术方式、术中出血量及疼痛类型比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

纳入标准:①符合《癌症疼痛诊疗规范(2011 年版)》中相应的诊断标准[5];②顺利完成手术且经病理组织学或者细胞学诊断为肺癌;③年龄不小于 18 岁;④意识清楚,能与医务人员正常交流疼痛程度;⑤无阿片类药物滥用史;⑥经 NRS 法评估为中重度疼痛。排除标准:①患有心、肝等脏器的器质性疾病;②孕妇、哺乳期、儿童;③临床资料缺乏。

表 1 2 组患者临床资料比较($\bar{x}\pm s$, $n=50$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	肿瘤分期(例)			手术时间	手术方式(例)			术中出血量	疼痛类型(例)			
			Ⅰ期	Ⅱ期	Ⅲ期	(min)	肺叶	双叶	全肺	(mL)	内脏痛	躯体痛	神经痛	混合痛
对照组	32/18	51.4 ±4.1	20	22	8	98.75 ±10.84	18	26	6	280.82 ±10.99	19	20	6	5
治疗组	29/21	62.7 ±5.9	19	22	9	95.42 ±12.33	17	24	9	279.19 ±11.92	17	18	8	7

1.2 治疗方法

对照组患者采用口服盐酸羟考酮控释片。中度疼痛起始剂量为 10 mg/12 h,重度疼痛起始剂量为 20 mg/12 h。随后,按照 TIME 的原则[6]进行滴定,并每日进行疼痛评分以调整剂量,疼痛评分≥7 分,剂量增加 50% ~100%;疼痛评分 4 ~6 分,剂量增加 25% ~50%;疼痛评分≤3 分,增加剂量 25%;疼痛评分持续≤3 分,不继续加量,滴定时间 7 d。治疗组患者在对照组的基础上,口服元胡止痛片,一次 4 ~6 片,每日 3 次,持续治疗 7 d。

1.3 评价指标

评估疼痛程度采用 NRS 法,分值为 1 ~10 分,其中 0 分为无痛,1 ~3 分为轻度疼痛,4 ~6 分为中度疼痛,7 ~10 分为重度疼痛。评估治疗效果:疼痛减轻

2度及以上为显效,疼痛减轻1度为有效,没有达到显性及有效的患者均为无效[6]。分别统计2组患者治疗前后爆发痛的发作次数。采用美国东部肿瘤协作组(ECOG)的KPS评分法对患者生活质量进行评分,治疗后,若增加10分视为改善,减少10分则视为恶化,在10分之内即为稳定。滴定结束后,统计分析各组需要的盐酸羟考酮控释片剂量,并进行比较。记录2组患者治疗后7 d发生恶心、呕吐、便秘等消化不良反应以及嗜睡、头晕等其他不良反应的情况,并根据文献[7-8]对消化系统不良反应进行分级。恶心、呕吐分级标准:无恶心、呕吐为0度,恶心为Ⅰ度,暂时性呕吐为Ⅱ度,呕吐且需要治疗为Ⅲ度,呕吐难以控制为Ⅳ度。便秘分级标准:无便秘为0度,轻度便秘为Ⅰ度,中度便秘为Ⅱ度,腹胀为Ⅲ度,腹胀及呕吐为Ⅳ度。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验。计数资料以率(%)表示,采用χ^2检验,$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 镇痛疗效观察

采用NRS法评估镇痛疗效,2组镇痛效果相当,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.2 疼痛爆发次数

对照组和治疗组治疗后爆发痛发作的次数分别为(2.51±1.01)次和(2.19±0.78)次,均较治疗前的(7.35±0.91)次和(8.33±0.47)次减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);2组治疗后爆发痛次数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 2组患者镇痛疗效观察[例(%)]

组别	疼痛程度	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	中度	28	26(92.86)	1(3.57)	1(3.57)	27(90.00)
	重度	22	17(77.27)	3(13.64)	2(9.09)	20(90.91)
治疗组	中度	30	27(90.00)	1(3.33)	2(6.67)	28(93.33)
	重度	20	17(85.00)	2(10.00)	1(5.00)	19(95.00)

2.3 患者生活质量评分

治疗后,对照组KPS评分为(86.67±7.2)分,治疗组为(89.21±5.7)分,2组患者的KPS评分较治疗前均有升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);2组患者治疗后KPS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组患者治疗后改善、稳定及恶化情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 2组患者治疗后KPS评分情况[n=50,例(%)]

组别	改善	稳定	恶化
对照组	35(70.00)	12(24.00)	3(6.00)
治疗组	37(74.00)	11(22.00)	2(4.00)

2.4 镇痛剂量分析

对照组中度疼痛患者28例,使用盐酸羟考酮控释片剂量为(15.27±3.19)mg/12 h,重度疼痛患者22例,使用盐酸羟考酮控释片剂量为(37.21±11.98)mg/12 h;治疗组中度疼痛患者30例,使用盐酸羟考酮控释片剂量为(12.18±2.31)mg/12 h,重度疼痛患者20例,使用盐酸羟考酮控释片剂量为(26.11±4.79)mg/12 h,2组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 不良反应观察

治疗组的恶心、呕吐、便秘总发生率低于对照组,且治疗组Ⅱ度及Ⅲ度的消化系统不良反应总发生率也低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表4。除上述不良反应外,对照组还出现2例嗜睡、2例头晕,治疗组出现1例嗜睡、2例头晕。经过对症处理后均缓解,未出现呼吸抑制等严重不良反应。

表4 2组患者恶心、呕吐及便秘情况观察[n=50,例(%)]

组别	恶心、呕吐				便秘			
	0度	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	0度	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度
对照组	15(30.00)	15(30.00)	16(32.00)	4(8.00)	10(20.00)	6(12.00)	5(10.00)	29(58.00)
治疗组	25(50.00)	11(22.00)	11(22.00)	3(6.00)	23(46.00)	15(30.00)	9(18.00)	3(6.00)

3 讨论

肺癌的治疗主要以手术为主,但因肺癌易发生浸润,发生淋巴结、内脏及骨转移、神经组织遭受压迫等,其术后往往也伴随着一定的疼痛,如若术后疼痛控制欠佳,将严重影响患者术后康复及日常生活[9-17]。疼痛管理,目前主要依据WHO提出的"三阶梯"原则给药,其主要强调以口服给药为主,进行综合、动态评估的个体化给药。目前常用的药物为阿片类镇痛药,其在临床有着相当重要的地位,按照WHO的"三阶梯"原则进行个体化镇痛后,确实在一定程度上可以缓解患者的疼痛,但仍然有10%~30%的患者治疗效果不理想[18-19]。相关资料也显示,给予阿片类药物口服治疗的慢性癌痛患者中,大约67%的患者会发生恶心、呕吐,便秘的发生率更是高达70%[20-21]。对于用阿片类药物镇痛所引起的恶心、呕吐等消化系统不良反应,临床一般常规用氯丙嗪、甲氧氯普胺等止吐药,但这些药物存在较大毒副作用。故寻找既能镇痛,毒副作用

又小的治疗方案是临床研究的方向。

元胡止痛片是一种临床常用的口服止痛药,包含白芷、延胡索两种具有止痛功效的中药,虽然镇痛作用比阿片类弱,但使用方便,且据相关研究报道显示,其不良反应少、安全可靠[3]。故笔者所在课题组预想可否将其和阿片类联合使用,一方面,产生协同镇痛作用,另一方面,减少阿片类药物滴定剂量;从而进一步增加镇痛疗效,减少相关不良反应。本研究以此为思路,以接受肺癌手术并采用 NRS 法评估为中重度疼痛的患者作为研究对象,采用随机对照研究方法,对联合使用相关疗效进行分析评估。结果显示,治疗组和对照组镇痛效果相当,无显著性差异,但与对照组相比,治疗组可减少滴定结束时所需的盐酸羟考酮控释片的剂量,且治疗组的恶心、呕吐及便秘的总发生率低于对照组,治疗组Ⅱ度及Ⅲ度的消化系统不良反应总发生率也低于对照组,与相关文献报道一致[3]。联合使用可保证在有效性不变的情况下,减少阿片类药物滴定剂量,降低不良反应发生率,提高镇痛安全性,使患者更易耐受,也提高了患者依从性。

综上,元胡止痛片联合强阿片类药物在缓解肺癌术后中重度疼痛中镇痛效果显著且不良反应少,值得在临床上推广应用。

[参考文献]

[1] 朱士合,王晓丽,李 平,等. 强阿片类药物对不同胃肠功能状态的晚期中-重度癌痛患者的镇痛效果观察[J]. 消化肿瘤杂志(电子版),2015,7(2):86-89. doi:10.3969/j.issn.1674-7402.2015.02.009.

[2] 王 娴,李海燕,杨 波,等. 盐酸羟考酮控释片联合塞来昔布治疗中重度癌性疼痛的疗效观察[J]. 中国社区医师,2015(1):70-71. doi:10.3969/j.issn.1007-614x.2015.1.42.

[3] 李方帅. 元胡止痛片联合芬太尼在骨科老年患者术后镇痛中的应用[J]. 亚太传统医药,2016,12(3):125-126. doi:10.11954/ytctyy.201603060.

[4] 俞晓艳, 原永芳. 元胡止痛片联合布洛芬和维生素 B_1 治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2015,30(10):1251-1254. doi:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.10.016.

[5] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药局办公室. 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. doi:10.13558/j.c 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.01.002.

[6] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,2005:23-24.

[7] 殷蔚伯. 肿瘤放射治疗手册[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2009:323.

[8] 孙 燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社,2007:259-274.

[9] Häuser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management: an overview of systematic reviews[J]. Eur J Pain, 2018, 22(3): 455-470. doi: 10.1002/ejp.1118.

[10] Hauser W, Fitzcharles MA. The Perilsof overestimating the efficacy of cannabis-based medicines for chronic pain management[J]. Pain Physician, 2018, 21(1): E79-E80.

[11] Mücke M, Phillips T, Radbruch L, et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 3: CD012182. doi: 10.1002/14651858.CD012182.pub2.

[12] Häuuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, et al. Cannabinoids in pain management and palliative medicine[J]. Deutsch Arztebl Internat, 2017, 114(38): 627-634. doi: 10.3238/arztebl.2017.0627.

[13] Nunes MDR, Nascimento LC, Fernandes AM, et al. Pain, sleep patterns and health-related quality of life in paediatric patients with cancer[J]. Eur J Cancer Care, 2019, 28(6): e13029. doi: 10.1111/ecc.13029.

[14] Yokoyama T, Takahashi M, Kido T, et al. Relation between pain and health-related quality of life in cancer patients[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2014, 41(8): 987-993.

[15] Grady KL, Wissman S, Naftel DC, et al. Age and gender differences and factors related to change in health-related quality of life from before to 6 months after lvad implantation: findings from INTERMACS[J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(6): 777. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.1222.

[16] Agboola SO. The effect of technology-based interventions on pain, depression, and quality of life in patients with cancer: a systematic review of randomized controlled trials[J]. J Med Internet Res, 2015, 17(3): e65. doi: 10.2196/jmir.4009.

[17] Fernández-Muñoz JJ, Cigarán-Méndez M, Navarro-Pardo E, et al. Is the association between health-related quality of life and fatigue mediated by depression in patients with multiple sclerosis? A Spanish cross-sectional study[J]. BMJ Open, 2018, 8: e016297. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016297.

[18] 韩 琼. 复方阿片类镇痛药在急慢性中重度疼痛治疗中的应用观察[J]. 中国现代药物应用,2019,13(7):139-141.

[19] 王乃堃, 陈雯奕, 张晓燕,等. 复方阿片类镇痛药在疼痛治疗中的应用[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(7):725-727. doi:10.14053/j.cnki.ppcr.201807001.

[20] 闫晴宇. 阿片类药物联合加巴喷丁治疗癌痛的临床研究及真实世界癌痛诊疗分析[D]. 石家庄:河北医科大学,2018.

[21] 赵文菊. 用阿片类镇痛药对老年恶性肿瘤伴癌痛患者进行镇痛治疗的效果及安全性分析[J]. 当代医药论丛, 2019,17(1):33-34. doi:10.3969/j.issn.2095-7629.2019.01.019.

(编辑:杨 颖)