

温阳活血汤联合阿片类止痛药治疗骨转移疼痛的临床观察

周 磊 薛 鹏 芦殿荣 朱世杰 王宁军 苏红梅*

中国中医科学院望京医院 北京 100102

【摘要】目的：评价温阳活血汤治疗阳虚寒凝血瘀型中重度骨转移癌性躯体痛的有效性。方法：将纳入的 66 例病例按照随机数字表法分为对照组（33 例）和治疗组（33 例），治疗组给予阿片类止痛药+温阳活血汤治疗，对照组予阿片类止痛药物口服。本研究以 7 天为 1 疗程。观察疗程结束后，比较两组治疗前后骨转移疼痛的有效缓解率、KPS 评分、中医症候积分的情况等指标，并作统计分析。结果：治疗后，两组在一定程度上均能缓解骨转移疼痛，对照组疼痛有效率为 81.82%，治疗组疼痛有效率为 96.97%，两组的疼痛缓解率有明显差异（ $P < 0.001$ ）。②治疗后，两组疼痛评分较均降低，但治疗组较对照组明显，两组间有显著差异（ $P < 0.05$ ）。③治疗后，两组一定程度上均能改善寒凝血瘀证的症状，对照组中医症候缓解有效率为 54.55%，治疗组有效率为 87.88%，两组间比较有明显差异（ $P < 0.05$ ）。结论：温阳活血汤联合阿片类止痛药能提阳虚寒凝血瘀型中重度骨转移癌性躯体痛的缓解率，改善患者的中医症候。

【关键词】温阳活血汤；阳虚寒凝血瘀；骨转移；疼痛；临床观察

Clinical Observation on the Treatment of Bone Metastatic Pain with Wenyang Huoxue Decoction Combined with Opioid Analgesics

Zhou Lei, Yu Chengfeng, Liang Min, Lu Dianrong, Zhu Shijie, Wang Ningjun, Suhongmei. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China.

【Abstract】Objective: Evaluate the effectiveness of Wen Yang Huo Xue Decoction in treating moderate to severe bone metastasis cancer related somatic pain of Yang deficiency, cold coagulation, and stasis type. Methods: The 66 included cases were randomly divided into a control group (33 cases) and a treatment group (33 cases) using a random number table method. The treatment group was treated with opioid analgesics and Wenyang Huoxue Decoction, while the control group was treated with opioid analgesics orally. This study takes 7 days as a course of treatment. After the end of the observation course, compare the effective relief rate of bone metastasis pain, KPS score, and traditional Chinese medicine symptom score between the two groups before and after treatment, and conduct statistical analysis. Results: After treatment, both groups were able to alleviate bone metastasis pain to a certain extent, with a pain response rate of 81.82% in the control group and 96.97% in the treatment group. There was a significant difference in pain relief rates between the two groups ($P < 0.001$). After treatment, both groups showed a decrease in pain scores, but the treatment group showed a significant difference compared to the control group ($P < 0.05$). After treatment, both groups were able to improve the symptoms of cold coagulation and blood stasis syndrome to a certain extent. The effective rate of TCM symptom relief in the control group was 54.55%, while the effective rate in the treatment group was 87.88%. There was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). Conclusion: The combination of Wenyang Huoxue Decoction and opioid analgesics can improve the relief rate of moderate to severe bone metastasis cancer related somatic pain in patients with yang deficiency, high cold, and blood stasis, and improve their traditional Chinese medicine symptoms.

【Key words】Wenyang Huoxue Decoction; Yang deficiency, cold coagulation, blood stasis; Bone metastasis; Pain; clinical observation.

目前癌症的发病率逐年升高，且随着其诊疗技术的持续提升，癌症患者的生存期也得到了明显的延长，更多的患者合并了远处转移，其中骨转移较为常见，仅次于肺脏和肝脏^[1]。统计显示，癌症患者疼痛的发生率为 40%~70%^[2]。癌症患者生存时间延长以后，那么癌性疼痛困扰患者的时间也得到延长，并变得越来越普遍^[3]。尽管目前各种癌痛管理指南不断推出，但仍有 50% 的患者未得到充分的疼痛缓解，45% 的晚期患者会经历中到重度的疼痛，并且癌痛发生率在过去 40 年中并未降低^[4]。

骨转移疼痛呈持续性，顽固性并进行性加重的特点，在治疗上，阿片类药物作为三阶梯止痛核心内容，其长期大量使用会使患者产生耐药性和各种各样的毒副作用^[5]。中医药治疗癌痛副作用少，还能改善患者生存质量，对不耐受西药治疗的虚弱患者更有优势^[6]。王沛教授^[7]认为骨转移疼痛多以阴证、寒凝血瘀为主，治疗上多以温阳活血温经散寒，活血化瘀，或内服或外用，使骨转移癌痛有效控制。本研究采用温阳活血汤内

服联合阿片类止痛药治疗骨转移疼痛，取得较好疗效，现报告如下。

1. 资料和方法

1.1 西医诊断标准：经组织病理学或细胞学检查诊断为恶性肿瘤。X 线、CT、核磁、PET-CT、骨扫描等影像学检查诊断为骨转移。

1.2 中医诊断标准：参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]以及《中医诊断学（第二版）》^[9]，符合阳虚寒凝血瘀证的证型标准，至少具备主症 2 项，或主症 1 项及次症 2 项。

主症：畏寒肢凉，局部固定刺痛，舌淡胖或有瘀点、瘀斑，脉沉迟而涩。次症：疼痛遇寒加重、得温则缓，夜尿频多。

1.3 纳入标准①符合以上中西医诊断标准；②NRS 评分 > 3 分；③KPS 评分 ≥ 60 分；④预期生存期 > 3 个月；⑤年龄在 18~75 岁之间；⑥自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准：①合并严重心、脑、肝、肾以及免疫和造血系统严重

疾病；②已确诊的抑郁症、焦虑症、精神病患者及认知障碍患者；③已知对温阳活血汤单味中药成分过敏者；④拒绝口服中药者；⑤其他诸如孕妇、哺乳期妇女、合并脓毒症或菌血症的患者。

1.5 研究对象：2021 年 1 月至 2022 年 6 月，就诊于望京医院医院肿瘤科住院患者，共 66 例。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组：止痛药：第 1 天至第 7 天根据疼痛评分给予相应的阿片类止痛药：盐酸羟考酮缓释片（萌蒂中国制药有限公司生产，批准文号为：国药准字 J20140127）10mg/片或者 40mg/片，口服，每 12 小时 1 次；芬太尼透皮贴剂（西安杨森制药有限公司分装，批准文号为：国药准字 J20160062）：4.2mg/贴，外用，每 72 小时 1 次；盐酸吗啡片：5mg/片（为青海制药有限公司生产，批准文号为：国药准字 H63020014），口服，必要时。以上药物均购自医院住院部中心药房。

1.6.2 治疗组：第 1 天至第 7 天在对照组治疗的基础上口服中药汤剂（温阳活血汤），由

望京医院煎药室统一煎制，每日 1 剂，2 次/日，80ml/次。中药汤剂温阳活血汤组成：

延胡索 10g，红花 10g，补骨脂 10g，山慈菇 9g，炙黄芪 30g 干姜 9g，党参 30g，肉桂 10g。7 剂，每日一剂，水煎服，2 次/日，100ml/次。

1.7 观察指标及疗效标准：

（1）疼痛缓解率：由患者、家属及研究人员共同完成，用数字评估法（numerical rating scale, NRS）^[10]结合问诊进行评估：0 为无痛，1~3 轻度疼痛，4~6 中度疼痛，7~10 重度疼痛；共采集 8 次，分别为中药口服前 1 天，中药口服第 1~7 天。疼痛程度疗效评价标准：疼痛缓解率（RR）：采用 WHO 疼痛疗效标准结合 NRS 法双重判定：完全缓解（CR）：完全无疼痛，NRS 减少到 0 分；部分缓解（PR）：疼痛较前明显减轻，NRS 评分减少 1/2—3/4；轻度缓解（MR）：疼痛较给药前减轻，NRS 评分减少小于 1/2；无效（NP）：疼痛较治疗前无减轻，NRS 评分无减少；有效率=完全缓解病例数+部分缓解病例数+轻度缓解病例数/总病例数×100%。

（2）疼痛评分：采用数字分级法（NRS）使用《疼痛程度数字评估量表》，分数越高表明疼痛越严重，让患者根据自身感受选择，每日记录疼痛评分情况。

（3）中医证候的监测与疗效评价：中医辨证标准：参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]以及《中医诊断学（第 2 版）》^[9]，并结合既往经验制定寒凝血瘀证候积分表。中医证候的疗效评价：采用国家中医药管理局医政司 24 个专业 105 个病种中医诊疗方案结合项目组既往经验制定：显效：症状消失，或症状积分减少≥2/3；有效：症状减轻，或症状积分减少≥1/3，小于 2/3；无效：症状加重或无减轻，或症状积分减少<1/3。有效率=（显效病例数+有效病例数）/总病例数×100%。

1.8 统计学方法：采用 SPSS 26 统计软件对数据进行处理。计数资料组间比较采用 χ^2 检验；等级资料比较采用秩和检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2. 结果：

2.1 基线资料：对照组年龄（63.64±8.739）岁，男 15 例，女 18 例，治疗组年龄（61.52±9.988）岁，男 16 例，女 17 例，两组性别、年龄、癌肿分布、骨转移部位，比较差异无统计学意义，具有可比性。

2.2 两组患者疼痛缓解率比较：两组治疗 7 天结束后，对照组疼痛缓解有效率为 81.82%，其中部分缓解 8 例，轻度缓解 19 例，无效 6 例；治疗组有效率为 96.97%，其中完全缓解 4 例，部分缓解 24 例，轻度缓解 4 例，无效 1 例，相较于对照组，治疗组疼痛有效率高，两组间比较差异明显（P<0.001）。结果见表 1。

表1 疼痛缓解率比较（例）

分组	例数	完全缓解	部分缓解	轻度缓解	无效	有效率
对照组	33	0	8	19	6	81.82%
治疗组	33	4	24	4	1	96.97%

注：Z = -4.869, P < 0.001

2.3 两组患者疼痛评分比较：治疗前两组 NRS 评分主要分布于 4~7 分之间，其中主要以中度疼痛为主；治疗后对照组 NRS 评分主要分布于 2~4 分之间，治疗组则分布于 1~3 分之间。两组间治疗前比较无统计学意义。治疗后两组间差异显著。详情见表 2。

表2 治疗前后疼痛评分比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

分组	治疗前	治疗后
对照组	5.00 ± 1.173	3.18 ± 1.044
治疗组	5.15 ± 1.372	1.88 ± 1.166
t	-0.482	-4.781
P	0.631*	< 0.001**

注：*P > 0.05, **P < 0.001

2.4 两组患者中医证候疗效比较：经治疗后，治疗组显效 5 例，有效 24 例，无效 4 例，总有效率 87.88%；对照组显效 2 例，有效 16 例，无效 15 例，总有效率为 54.55%。经统计分析，P=0.004（P<0.05），说明温阳活血汤联合阿片类止痛药物比单纯使用阿片类止痛药物更能明显改善寒凝血瘀型中医证候。具体结果见表 3。

表3 中医证候疗效评价

分组	例数	显效	有效	无效	有效率
对照组	33	2	16	15	54.55%
治疗组	33	5	24	4	87.88%

注：Z = -2.920, P = 0.004.

3. 讨论

骨骼是肿瘤最主要的转移器官之一，其中乳腺癌、肺癌、前列腺癌、甲状腺癌、肾癌、肝癌等是最常见发生骨转移的恶性肿瘤^[11]。疼痛是骨转移癌症患者最早出现、最常见以及痛苦的症状之一。大多数患者最初经历间歇性的钝痛，但随着病情的进展，疼痛逐步转化为持续性的钝痛或刀割样痛，活动时加剧^[12]。这严重影响患者的日常活动、自理能力、情感活动等，给患者带来了极大的痛苦。骨转移疼痛的机制较为复杂，目前尚未完全阐明。其形成原因主要与肿瘤直接引起疼痛、肿瘤侵犯或压迫神经、肿瘤局部坏死炎症等因素有关^[13]。那么，如何缓解癌痛成为当今世界公共卫生一大难题。WHO 推广的“三阶梯”镇痛原则在控制癌痛及提高患者生命质量方面起到了很大的作用。但癌症疼痛治疗的复杂程度远远超过了该项原则，经过西医止痛药物治疗仍有部分患者疼痛得不到良好控制，且长期应用不良反应大，依赖性、成瘾性强，不能耐受等，会进一步加重病情，增加临床治疗难度，也增加了治疗的负担^[14]。

理想化的治疗应当在控制疾病同时，减少治疗带来的副作用^[15]。而中医在增效减毒方面往往有着不错的疗效。那么，回顾中医典籍，并没有

发现骨转移疼痛的记载，但是能找到与骨转移类似的描述，像“骨瘤”“石瘤”“胫阴疽”“肉瘤”等疾病。如《灵枢·刺节真邪》记载“虚邪之入于身也深，寒与热相搏，久而内着，寒胜其热，则骨痛肉枯，热胜其寒，则烂肉腐肌为脓，内伤骨，为骨蚀。”“以手按之坚，有所结，深中骨，气因于骨，骨与气并，日以益大，则为骨疽。《难经·第五十五难》中有“积者，阴气也，其始发有常处，其痛不离其部，上下有所始终，左右有所穷处”。《外台秘要》指出：“若劳伤肾水，不能荣骨而为肿瘤”。而近年来中医药辅助治疗骨转移癌痛在临床上得到了广泛应用，取得了满意疗效，且具有不良反应少、依赖性弱、可减毒增效、稳定癌灶、减轻止痛药用量、改善生活质量、延长生存期等优点，在骨转移癌痛治疗中有重要作用^[6]。朱良春教授认为^[17]骨转移癌痛病因病机有不荣则痛和不通则痛两方面：脏腑虚损，气血亏虚，久病肾虚，不能养髓生，致骨不生，不强，不坚，不荣则痛；痰瘀邪毒乘虚侵袭并留置深入于经筋骨骱之中，胶着不去，致脉络凝滞不通，发为以骨痛为主要症状的骨转移。现代医家认为骨转移癌疼痛的病机以“正虚”和“瘤阻”为特征，肾主骨生髓，由于机体气血俱伤，肝肾亏虚，肾精不充，骨髓失养，癌瘤乘虚循经入骨，而成骨瘤；邪积于筋骨，气滞血瘀，痰浊瘀血内生，客邪留滞，阻滞经络；癌瘤阻滞，与痰瘀搏结，侵犯经络，耗伤正气，肌腠肿胀，络脉受压，可致剧烈持久的癌痛。临床中癌症晚期疼痛患者以阳虚体质最为常见，肿瘤的本质在于“阴成形”，癌瘤是产生癌性疼痛的病理基础，故癌痛的发生亦多与阴寒之邪有关^[18]。寒邪凝滞，阳气不达，气血不畅，经气闭阻则致疼痛的发生或加重疼痛。这类患者临床多表现为疼痛伴有冷感，痛有定处，得温痛减，或喜按，遇寒加剧，兼有面色苍白、形寒神怯、四肢不温、大便溏薄、小便清长等全身症状。中医理论治以温阳散寒、通络止痛法。正如《仙传外科集方》所云“骨者肾之余，肾虚则骨冷，骨冷所以痛。所谓骨疽，皆起肾者，亦以其根于此也……肾实则骨有生气，疽不附骨矣。”

故本研究以温阳活血法治疗阳虚寒凝血瘀型骨转移疼痛，主要针对临床表现有：畏寒肢凉、局部固定刺痛、脉沉迟而涩、舌淡紫或有瘀点、瘀斑、疼痛遇寒加重得暖则缓、夜尿频多的患者，组方中肉桂补火助阳，温通经脉，散寒止痛，红花活血通经、散瘀止痛为君药；干姜，温中散寒，辅温阳，延胡索活血行气止痛，山慈菇消肿散结，为臣药；炙黄芪补气以助活血，补骨脂温肾助阳，归脾肾经，为佐药；党参健脾益肺，养血生津以缓温阳活血之药攻伐燥热太过，为使药。全方共温阳活血，通络止痛之效。结果可以看到，单纯采用阿片类药物治疗的对照组与温阳活血方联合阿片类药物治疗的治疗组均能减轻骨转移导致的中重度癌性躯体痛，减少阿片类药物剂量，但治疗组效果更突出，在改善患者中医证候上亦有较好疗效，且不良反应较少。

综上，三阶梯止痛法在临床实践中可缓解大部分癌痛，但患者容易产生耐受性，且常常合并各种不良反应，对提高患者的生活质量没有达到满意的效果，针对阳虚寒凝血瘀型的骨转移癌痛患者，联用温阳活血中药可提高三阶梯止痛法的镇痛效果，显著改善生活质量，值得在临床上推广使用。

参考文献：

[1]Zajackowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, et al. Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment[J]. International Journal

of Molecular Sciences, 2019, 20 (23) : 6047.

[2]Bouhassira D, Luporsi E, Krakowski I. Prevalence and incidence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in patients with cancer.[J]. Pain, 2017, 158 (6) : 1118-1125.

[3]Brian L. Schmidt. The Neurobiology of Cancer Pain[J]. The Neuroscientist, 2014, 20 (5) : 546-562

[4]Bennett Michael I. Mechanism-based cancer-pain therapy.[J]. Pain, 2017, 158 (Suppl 1) : S74-S78

[5]宋鑫,黄佩茹,凌婉雯,等.癌性疼痛中医内治法研究探析[J].亚太传统医药,2021,17(05):213-216.

[6]WANG N, XU L, WANG J, et al Traditional Chinese medicine on treating pain caused by prostate cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2019, 98 (44) : e17624.

[7]沈洋,孙韬,杨捷.王沛教授温阳攻毒化痰法治疗晚期恶性肿瘤骨转移疼痛经验[J].环球中医药,2020,13(12):2138-2140.

[8]郑筱萸主编.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,2002.05.

[9]陈家旭,邬小娟主编.中医诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2012.06.

[10]中华人民共和国国家卫生健康委员会.癌性疼痛诊疗规范(2018年版)[J].临床肿瘤学杂志,2018,23(10):937-944.

[11]Dai J, Ding Z, Zhang J, et al. Minocycline Relieves Depressive-Like Behaviors in Rats With Bone Cancer Pain by Inhibiting Microglia Activation in Hippocampus[J]. Anesth Analg, 2019, 129 (6) : 1733-1741.

[12]Fornetti J, Welm A L, Stewart S A. Understanding the Bone in Cancer metastasis[J]. J Bone Miner Res, 2018, 33 (12) : 2099-2113.

[13]宋莉,刘慧,卢帆.癌性神经病理性疼痛在中国癌症患者中的现状:基于医院临床调查的流行病学、病因学、评估及治疗措施的报告[C].全国疼痛科建设高峰论坛,2015.

[14]孙延沙,许允琪.中医外治癌性疼痛研究进展[J].山东中医杂志,2014,33(2):154-157.

[15]SENKUS E, TACKO A. Over-treatment in metastatic breast cancer[J].Breast, 2017, 31: 309-317.

[16]杨梦霞,毛昀,朱世杰,芦殿荣,曹文.中医药治疗骨转移癌痛的研究进展[J].中国中医急症,2022,31(11):2053-2056.

[17]罗海英,徐凯,陈达灿.朱良春教授治疗骨转移癌痛32例分析[J].中医药学刊,2004,22(6):975-975,989.

[18]赵希忠,杨向东,贾英田.“阳化气,阴成形”理论对直肠癌治疗的指导意义[J].现代中西医结合杂志,2012,21(21):2359-2360.

作者简介:周磊(1987-)男,汉族,河南省郑州市,在职博士研究生,中国中医科学院望京医院,主治医师,无职位,中西医结合肿瘤防治。

基金项目:中国中医科学院望京医院院级课题(WJYY2020-26);发明专利:一种治疗骨转移癌性躯体痛的中药组物及其制备方法和应用(202110174580.6)。