

复方苦参注射液联合阿片类镇痛药对结直肠癌晚期患者疼痛、生活质量及凝血功能的改善效果观察[△]

王春花*, 祝永福#(安徽中医药大学第一附属医院肿瘤科, 合肥 230000)

中图分类号 R932;R971 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)08-0937-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.08.010



摘要 目的:探讨复方苦参注射液联合阿片类镇痛药对结直肠癌(CRC)晚期患者疼痛、生活质量及凝血功能的改善效果,并查阅文献初步探讨相关作用机制。方法:选取2019年1月至2024年3月该院收治的CRC晚期患者106例,根据随机数字表法分为单药组($n=53$,给予盐酸曲马多或盐酸羟考酮治疗)、联合用药组($n=53$,给予复方苦参注射液联合盐酸曲马多或盐酸羟考酮治疗)。比较两组患者治疗前后的视觉模拟评分(VAS)和疼痛缓解程度、生活质量[卡诺夫斯凯计分(KPS)]及凝血功能状况(D-二聚体和纤维蛋白原表达水平)。结果:治疗前,两组患者VAS评分、KPS评分、D-二聚体和纤维蛋白原表达水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,联合用药组患者的VAS评分为(1.28 ± 1.08)分,明显低于单药组的(2.72 ± 0.72)分;联合用药组患者的疼痛缓解程度显著优于单药组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,联合用药组患者的KPS评分为(85.28 ± 11.23)分,高于单药组的(78.87 ± 12.81)分,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,单药组患者凝血功能指标(D-二聚体和纤维蛋白原)表达水平较治疗前轻度升高,但差异无统计学意义($P>0.05$);联合用药组患者凝血功能指标表达水平较治疗前显著降低,且低于同期对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:复方苦参注射液联合盐酸阿片类镇痛药用于CRC晚期患者,在缓解疼痛、提升生活质量及改善凝血功能方面的治疗效果满意。

关键词 复方苦参注射液;阿片类镇痛药;结直肠癌;生活质量;疼痛;凝血功能

Improvement Effects of Compound Kushen Injection Combined with Opioid Analgesics on Pain, Quality of Life, and Coagulation Function in Patients with Advanced Colorectal Cancer[△]

WANG Chunhua, ZHU Yongfu (Dept. of Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the improvement effects of compound Kushen injection combined with opioid analgesics on pain, quality of life, and coagulation function in patients with advanced colorectal cancer (CRC), and to explore the relevant mechanism of action by reviewing literature. **METHODS:** Totally 106 patients with advanced CRC admitted into the hospital from Jan. 2019 to Mar. 2024 were extracted to be divided into the monotherapy group ($n=53$, treated with tramadol hydrochloride or oxycodone hydrochloride) and combination therapy group ($n=53$, treated with compound Kushen injection combined with tramadol hydrochloride or oxycodone hydrochloride) via the random number table method. Visual Analogue Scale (VAS) scores, pain relief, quality of life (KPS score) and coagulation function (D-dimer and fibrinogen expression levels) were compared between two groups before and after treatment. **RESULTS:** Before treatment, there was no significant difference in VAS score, KPS score, D-dimer and fibrinogen expression levels between two groups ($P>0.05$). After treatment, the VAS score in the monotherapy group was (1.28 ± 1.08) points, lower than (2.72 ± 0.72) points in the combination therapy group; the degree of pain relief in the combination therapy group was significantly better than that in the monotherapy group, with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, the KPS score of combination therapy group was (85.28 ± 11.23) points, higher than (78.87 ± 12.81) points of monotherapy group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the expression levels of coagulation function indicators (D-dimer and fibrinogen) in monotherapy group were slightly higher than those before treatment, the difference was not statistically significant ($P>0.05$); the expression levels of coagulation function indicators of patients in the combination group was significantly lower than those before treatment, and lower than those of the control group in the same period, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** The combination of compound Kushen injection and opioid analgesics is effective in relieving pain, improving quality of life and coagulation function in patients with advanced CRC.

[△] 基金项目:2022年安徽省高等学校科学研究项目(No. 2022AH050415)

* 主治医师,硕士。研究方向:中西医结合肿瘤的防治。E-mail:515975831@qq.com

通信作者:副主任医师,博士,硕士生导师。研究方向:中西医结合肿瘤的防治。E-mail:zyf240@ahcm.edu.cn

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是临床最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 好发部位在直肠和直肠与乙状结肠交界处^[1]。数据统计显示, CRC 的发病率在全球恶性肿瘤中居第 3 位, 其中 2020 年因 CRC 死亡的人数居全球恶性肿瘤的第 2 位, 且 CRC 转移后 5 年生存率仅为 14.7%^[2-3]。除了疾病带来的躯体痛苦之外, CRC 晚期患者还要承受极大的精神压力, 故其生活质量极低。因此, 对于 CRC 晚期患者来说, 寻找一种能够缓解疼痛、改善生活质量的药物尤为必要。近年来, 部分中药制剂在治疗恶性肿瘤方面取得了显著成效, 特别是复方苦参注射液因具有安全性高、效果显著、可减少麻醉性镇痛药的使用频次和剂量等诸多优势被广泛应用于多种恶性肿瘤的治疗^[4]。基于此, 本研究将复方苦参注射液应用于 CRC 晚期患者的临床治疗中, 旨在观察该药是否有助于缓解疼痛、提升生活质量及改善凝血功能障碍, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2019 年 1 月至 2024 年 3 月我院肿瘤科收治的 CRC 晚期患者 106 例作为研究对象。纳入标准: 符合 CRC 晚期诊断标准, 且预期生存期 ≥ 3 个月^[5]; TNM 分期为 III—IV 期; 无手术治疗指征; 意识清晰并积极配合本研究; 无明显肝肾功能异常; 存有中重疼痛。排除标准: 合并其他恶性肿瘤者; CRC 已发生脑转移者; 合并血液系统疾病或影响凝血功能的其他疾病者; 合并精神异常、意识模糊者; 合并严重感染者; 正在进行其他研究者。采用随机数字表法分为单药组 ($n=53$)、联合用药组 ($n=53$), 两组患者的基线资料具有可比性, 不影响后续正常研究, 见表 1。本研究经我院伦理委员会批准 (伦理批号: 2024MCZQ04), 患者均签字同意参与。

表 1 两组患者基线资料比较

项目	单药组 ($n=53$)	联合用药组 ($n=53$)	χ^2/t	P
性别(男性/女性)/例	30/23	34/19	3.002	0.083
体重($\bar{x} \pm s$, kg)	47.87 \pm 5.06	48.23 \pm 5.13	0.362	0.718
年龄/岁	43~85	50~83	—	—
平均年龄/ $(\bar{x} \pm s)$, 岁	68.08 \pm 10.74	66.96 \pm 9.22	0.573	0.568
转移/例	34	39	1.100	0.294
原发病灶部位/例				
左半结肠	20	14	1.559	0.212
右半结肠	15	17	0.179	0.672
直肠	18	22	0.642	0.423
TNM 分期/例				
III 期	12	10	0.229	0.632
IV 期	41	43	0.229	0.632

注: “—”表示无数据。

1.2 方法

(1) 单药组: 口服盐酸曲马多缓释片 (规格: 0.1 g), 1 次 0.1 g, 每 12 h 给药 1 次; 或口服盐酸羟考酮缓释片 (规格: 10 mg), 1 次 10 mg, 每 12 h 给药 1 次。中度疼痛患者使用盐酸曲马多缓释片治疗; 重度疼痛患者使用盐酸羟考酮缓释片治疗, 每用药 24 h 后根据实际情况重新评估盐酸羟考酮缓释片用量。(2) 联合用药组: 在单药组的基础上加用复方苦参注射液 (规格: 每支装 5 mL), 1 次 20 mL, 静脉滴注, 1 日 1 次, 连

用 7 d。两组患者的总干预时间为 1 周。

1.3 观察指标

(1) 采用视觉模拟评分法 (VAS) 比较两组患者治疗前后的疼痛改善情况。具体方法: 在纸上面划一条 10 cm 的横线, 左端为 0 分, 提示无痛; 右端为 10 分, 提示剧痛; 中间部分表示不同程度的疼痛, 然后让患者自我感觉疼痛程度并在横线上划下记号^[6]。VAS 分数越高, 提示疼痛越剧烈。(2) 比较两组患者疼痛缓解的程度。治疗后的疼痛缓解程度分为完全缓解、高度缓解、中度缓解、轻度缓解和无缓解 5 个层次。完全缓解: VAS 评分治疗前后减少 100%; 高度缓解: VAS 评分治疗前后减少 $\geq 75\%$, $< 100\%$; 中度缓解: VAS 评分治疗前后减少 $\geq 50\%$, $< 75\%$; 轻度缓解: VAS 评分治疗前后减少 $\geq 25\%$, $< 50\%$; 无缓解: VAS 评分治疗前后减少 $< 25\%$ 。(3) 采用卡诺夫斯凯计分 (KPS) 评价两组患者治疗前后的生活质量。评价标准: $> 80 \sim 100$ 分, 生活自理, 无症状或可见轻微症状; $50 \sim 80$ 分, 生活半自理, 无法维持正常生活和工作, 偶尔需要他人照料; < 50 分, 生活不能自理, 需要他人照料; 分数高低与生活质量呈正相关。(4) 检测 D-二聚体 (D-D) 和纤维蛋白原 (FIB) 表达水平, 评估两组患者治疗前后的凝血功能改善状况。

1.4 统计学方法

由 2 名作者利用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析, 计量资料如 VAS 评分、KPS 评分等以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料如疼痛缓解程度等以率 (%) 表示, 采用秩和检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后疼痛改善情况比较

2.1.1 VAS 评分: 治疗前, 单药组、联合用药组患者的 VAS 评分分别为 (6.02 ± 1.31) 、 (6.06 ± 1.10) 分, 两组的差异无统计学意义 ($t=0.161, P=0.873$); 治疗后, 单药组、联合用药组患者的 VAS 评分分别为 (2.72 ± 0.72) 、 (1.28 ± 1.08) 分, 联合用药组患者低于单药组, 差异有统计学意义 ($t=2.776, P=0.007$)。

2.1.2 疼痛缓解程度: 治疗后, 联合用药组患者疼痛缓解程度优于单药组, 差异有统计学意义 ($Z=2.897, P=0.004$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后疼痛缓解程度比较 [例 (%)]

组别	完全缓解	高度缓解	中度缓解	轻度缓解	无缓解
联合用药组 ($n=53$)	14 (26.42)	25 (47.17)	11 (20.75)	3 (5.66)	0 (0)
单药组 ($n=53$)	8 (15.09)	22 (41.51)	15 (28.30)	8 (15.09)	0 (0)

2.2 两组患者治疗前后 KPS 评分比较

治疗前, 单药组、联合用药组患者的 KPS 评分分别为 (59.43 ± 12.77) 、 (60.19 ± 11.52) 分, 两组的差异无统计学意义 ($t=0.320, P=0.750$); 治疗后, 单药组、联合用药组患者的 KPS 评分分别为 (78.87 ± 12.81) 、 (85.28 ± 11.23) 分, 联合用药组患者高于单药组, 差异有统计学意义 ($t=2.763, P=0.007$)。

2.3 两组患者治疗前后凝血功能状况比较

治疗前, 两组患者 D-D 和 FIB 表达水平的差异均无统计

学意义($P>0.05$),处于相对高凝状态。治疗后,单药组患者D-D和FIB表达水平较治疗前有轻度升高,但差异无统计学意义($P>0.05$);联合用药组患者D-D和FIB表达水平较治疗前明显降低,且低于同期对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者治疗前后凝血功能状况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	D-D/(mg/L)		FIB/(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合用药组($n=53$)	1.06±0.34	0.95±0.32 ^a	3.04±0.50	2.87±0.47 ^a
单药组($n=53$)	1.11±0.37	1.13±0.38 ^a	3.14±0.56	3.22±0.54 ^a
t	0.218	3.279	0.078	3.496
P	0.828	0.001	0.938	0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

研究发现,超过80%的晚期恶性肿瘤患者伴有疼痛,而消化系统恶性肿瘤发生疼痛的概率在所有恶性肿瘤中最高^[7-8]。疼痛会给患者带来严重的身心伤害,对患者生活质量影响巨大,临床上常使用阿片类镇痛药予以缓解。盐酸曲马多和盐酸羟考酮是较为常用的阿片类镇痛药,但因具有呼吸抑制、便秘、恶心、呕吐及易产生依赖性不足,在一定程度上限制了其临床广泛应用。复方苦参注射液由苦参和白土苓组成,自从被国家药品监督管理局批准用于治疗恶性肿瘤以来,在胃癌^[9]、食管癌^[10]及胰腺癌^[11]等消化系统恶性肿瘤的治疗中均取得了较为满意的效果,这也正是本研究将其应用于结肠癌治疗的主要原因。

复方苦参注射液的主要有效成分包含苦参碱和氧化苦参碱等。苦参碱的镇痛作用机制较为复杂,目前尚未完全清楚,可能机制如下:(1)苦参碱通过减少中枢一氧化氮的产生并抑制Ca²⁺的内流,进而降低了中枢对疼痛的敏感性^[12];而复方苦参注射液中的白茯苓则有加强苦参碱镇痛强度及延长镇痛作用时间的效用^[13];(2)苦参碱通过刺激下行强啡肽能神经细胞,激动位于脊髓神经的κ阿片受体来发挥镇痛效用^[14]。马成龙^[15]的动物实验结果证实,氧化苦参碱能够调控大鼠脊髓背根神经节内炎症免疫反应来缓解疼痛,且该机制可能与其抑制Toll样受体4/核因子κB信号通路活性有关。吕晓强^[16]的动物实验结果显示,氧化苦参碱的镇痛作用机制可能与神经递质相关,通过提升肿瘤转移性疼痛、神经病理性疼痛等多种类型疼痛的阈值来缓解疼痛,且其镇痛作用不能被阿片受体拮抗剂如纳洛酮所拮抗,故其镇痛作用与阿片受体激动无关。基于上述分析发现,苦参碱和氧化苦参碱均具有较好的镇痛作用。本研究结果表明,联合用药组患者治疗后的VAS评分明显低于单药组,疼痛缓解程度优于单药组,说明复方苦参注射液的镇痛作用显著。进一步查阅文献发现,复方苦参注射液可降低炎症因子肿瘤坏死因子α、癌胚抗原和血管内皮生长因子表达水平,减轻炎症反应,并且通过提升γ干扰素的表达水平、加强患者免疫功能来抑制肿瘤生长^[17]。因此,对于CRC晚期患者,使用复方苦参注射液既能缓解疼痛,又能降低炎症反应。本研究结果显示,联合用药组患者治疗后的KPS评分明显高于单药组,说明复方苦参注射液可改善患者的生活质量。

有研究结果显示,恶性肿瘤发生、发展过程中会不同程度地引起患者血液高凝状态,其发生机制可能与恶性肿瘤细胞

通过分泌组织因子、促凝物质及乙酰肝素酶等促凝物质来激活凝血系统有关^[18]。另有研究发现,恶性肿瘤细胞能够激活宿主血小板、白细胞及血管内皮细胞的促凝潜能,通过产生大量带有组织因子的促凝微粒,促使恶性肿瘤细胞微环境局部出现高凝^[19];且凝血功能障碍也会通过多种机制反向促进恶性肿瘤细胞的生长,因此,高凝状态不利于恶性肿瘤患者的预后康复。交联纤维蛋白是血栓的主要结构之一,D-D是交联纤维蛋白的最终降解产物,因此,D-D表达水平升高表明血液存在高凝状态及体内存在活动性血栓形成的可能^[20]。FIB能够反映凝血因子活性及凝血状态,也是临床常用的凝血功能指标^[21]。D-D、FIB表达水平被证实对结直肠癌病理分期具有较好的预测效果^[22]。故本研究评估CRC晚期患者凝血功能时选择了D-D、FIB表达水平作为评价指标。本研究结果显示,两组患者治疗前D-D、FIB表达水平较高,处于相对高凝状态;治疗后,单药组患者D-D、FIB表达水平与治疗前比较无明显变化,而联合用药组患者D-D、FIB表达水平较治疗前的降低幅度较大,表明复方苦参注射液具有抗凝作用。其抗凝作用机制可能为:(1)动物实验结果表明,氧化苦参碱能够延长凝血时间、血栓形成时间,降低大鼠血液黏滞度和血小板聚集率,改善血液流变学指标,进而发挥抗凝作用^[23];(2)临床研究结果表明,复方苦参注射液能通过抗血管生成或影响凝血酶、凝血酶原,来改变凝血状态^[24-25]。但上述作用机制仍需进一步研究证实。

综上所述,复方苦参注射液联合阿片类镇痛药在缓解CRC晚期患者疼痛、提升生活质量及改善凝血功能方面效果满意。本研究的优势在于探讨了复方苦参注射液止痛、抗凝的作用机制,不足之处有样本量偏少、干预时间相对较短、未能从分子生物学深入探讨作用机制等。

(利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突)

参考文献

- THANIKACHALAM K, KHAN G. Colorectal cancer and nutrition [J]. *Nutrients*, 2019, 11(1): 164.
- BAIDOUN F, ELSHIWY K, ELKERAIE Y, et al. Colorectal cancer epidemiology: recent trends and impact on outcomes [J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(9): 998-1009.
- 胡茜玥, 刘正, 王锡山. 结直肠癌筛查策略的研究现状与思考 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24(33): 4165-4171.
- 刘涛. 复方苦参注射液治疗恶性肿瘤癌性疼痛的临床效果 [J]. *临床合理用药杂志*, 2023, 16(1): 85-87.
- 国家卫生健康委员会医政司, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2023版) [J]. *协和医学杂志*, 2023, 14(4): 706-733.
- 高万露, 汪小海. 视觉模拟疼痛评分研究的进展 [J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(12): 144-146.
- 郑华, 王昆, 张威伟. 《癌性爆发痛专家共识》(2019年版)解读 [J]. *医药导报*, 2021, 40(1): 20-23.
- HAUMANN J, JOOSTEN E B A, EVERDINGEN M H J V D B V. Pain prevalence in cancer patients: status quo or opportunities for improvement? [J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2017, 11(2): 99-104.
- 郝娜娜, 贺新爱, 马馨. 复方苦参注射液联合化疗药对胃癌患者术后免疫功能及血清癌胚抗原、糖类抗原水平的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2023, 40(5): 1104-1109.

(下转第943页)