

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.03.006

草乌甲素片治疗轻中度癌痛多中心、随机对照、非劣效性研究 *

王 薇¹ 李 杰² 刘 航³ 孙 红¹ 李宝兰² 吴晓明⁴ 李萍萍^{1△}

(¹北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所中西医结合科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142; ²首都医科大学附属医院胸科医院综合科, 北京 101149; ³北京市朝阳区桓兴肿瘤医院麻醉科, 北京 100005; ⁴中国医学科学院肿瘤医院综合科, 北京 100021)

摘 要 目的: 通过多中心、随机、对照、非劣效性临床研究, 证实草乌甲素的疗效。**方法:** 随机数字表法区组随机筛选病例。病人 1:1 分入对照组和试验组。三家研究中心共筛选入组轻度癌痛 32 例 (对照组 16 例, 试验组 16 例), 中度癌痛 63 例 (对照组 29 例, 试验组 34 例)。对照组口服布洛芬缓释胶囊或曲马多缓释片、试验组口服草乌甲素片。观察时间 7 天。**结果:** 每日平均疼痛数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分, 轻度癌痛病人对照组与试验组之间无差异; 中度癌痛病人对照组在第 4 天低于试验组。中度癌痛病人对照组发生 14 例次不良反应, 试验组发生 2 例次, 有显著性差异。中度癌痛病人生活质量评估试验组情绪功能更佳。**结论:** 轻中度癌痛病人在第一阶梯、第二阶梯药物无效或者不耐受情况下, 可以考虑选择草乌甲素片镇痛治疗。

关键词 癌性疼痛; 草乌甲素; 镇痛; 中医药; RCT 研究

A multi-center, randomized, controlled, non-inferiority clinical study of bulleyaconitine A in the treatment of mild and moderate cancer pain *

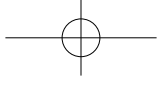
WANG Wei¹, LI Jie², LIU Hang³, SUN Hong¹, LI Bao-Lan², WU Xiao-Ming⁴, LI Ping-Ping^{1△}

(¹ Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; ² General Department, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China; ³ Department of Anesthesiology, Beijing Chaoyang Huanxing Cancer Hospital, Beijing 100005, China; ⁴ General Department, Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

Abstract Objective: The efficacy of bulleyaconitine A in the treatment of mild and moderate cancer pain was confirmed by multicenter, randomized, controlled and non-inferior clinical research. **Methods:** The cases were randomly screened with random-number table, and all patients registrated at the general centre. Patients were divided into the control group and the experimental group (1:1). A total of 32 cases of mild cancer pain (16 cases in the control group and 16 cases in the experimental group) and 63 cases of moderate cancer pain (29 cases in the control group and 34 cases in the experimental group) were screened in the three centers. The age, sex, body mass index (BMI), nature of pain, and ID-pain scale were not statistically different between the control group and the experimental group. The control group took Ibuprofen sustained-release capsules (mild) or tramadol sustained-release tablets (moderate), and the experimental group took Bulleyaconitine A tablets. They were observed for 7 days. **Results:** Mean daily pain numerical rating scale (NRS) score showed no difference between the control group and the experimental group in the patients with mild cancer pain. The control group of patients with moderate cancer pain was lower than the experimental group on the 4th day, and there was no difference between the two groups in the rest

* 基金项目: CSCO-丽珠中药肿瘤研究基金 (Y-L2012-002); 北京市属医院科研培育计划 (PZ2016024)

△ 通讯作者 李萍萍 lppma123@sina.com



time points. There were 14 cases with adverse reactions in the control group and 2 cases in the experimental group, with significant difference. The assessment of life quality of patients with moderate cancer pain showed better emotional function and lower pain and diarrhea symptom scores. **Conclusion:** Patients with mild to moderate cancer pain can be considered to choose Bulleyaconitine A if the drugs in the first step and the second step are ineffective or intolerant.

Key words Cancer pain; Bulleyaconitine A; Analgesia; TCM; RCT research

癌性疼痛 (cancer pain) 是癌症病人最常见的症状之一, 约有 1/4 新诊断恶性肿瘤的病人、1/3 正在接受治疗的病人以及 3/4 晚期肿瘤病人合并疼痛。目前镇痛治疗仍然遵循 WHO 三阶梯镇痛原则。在推广癌痛规范化治疗中, 我们发现临床中存在过渡使用非甾体消炎镇痛药 (NSAIDs) 及 NSAIDs 药物滥用的问题, NSAIDs 药物镇痛疗效具有“天花板效应”, 并且具有明显的不良反应, 临床应用存在很多限制。以弱阿片类为代表的第二阶梯药物由于其类似阿片类药物的不良反应, 病人对其耐受性、依从性较差, 在临床使用中一直难以推广。这些都是推行癌痛规范化治疗面临的困境, 因此迫切需要提供疗效确切、不良反应少的镇痛药物, 丰富三阶梯药物的选择, 以满足病人舒适镇痛的需求。中医中药在我国有着悠久的历史, 深受广大病人的认可, 现实中癌痛病人使用中医中药控制疼痛是普遍现象, 中药具有不良反应少的优势, 但是临床实际应用不规范, 缺少循证医学依据^[1]。尽管中医药治疗轻中度癌痛相关报道已经较多, 但大多数设计不够严谨, 难以提供高级别的循证医学证据。草乌甲素用于治疗关节炎相关慢性疼痛, 对于轻中度疼痛的镇痛作用确切, 不良反应较少。本研究是首次进行的草乌甲素 (bulleyaconitine A) 单药治疗轻中度癌痛的随机、对照、非劣效性临床研究, 目的是证实草乌甲素与第一阶梯、第二阶梯镇痛药物比较, 疗效相等、不良反应更少, 为癌痛病人提供更多舒适镇痛的药物选择, 惠及更多癌痛病人。

方 法

1. 一般资料

本研究经北京大学肿瘤医院医学伦理委员会批准, 从 2016 年 3 月至 2019 年 10 月在北京三家研究中心筛选符合纳入标准的入组病例: 轻度癌痛共 36 例, 去除出组病例 (3 例)、脱落病例 (1 例) 后, 实际完成研究病例共 32 例 (对照组 16 例, 试验组 16 例); 中度癌痛共 68 例, 去除出组病例 (3 例)、脱落病例 (2 例) 后, 实际完成研究病例共 63 例 (对

照组 29 例, 试验组 34 例)。脱落率轻度组 2.78%, 中度组 2.94%。所有病人均签署知情同意书, 各参与中心入组情况见表 1。

纳入标准: ①病理诊断明确的恶性肿瘤病人 (原发性肝癌可以临床诊断), 预计生存期 ≥ 3 个月; ②年龄 ≥ 18 岁, 性别不限; ③疼痛数字评分法 (numeric rating scales, NRS) 评分 1~6 分、未使用阿片类药物; ④入组前 1 周内至观察期结束, 未进行新方案化疗或新方案靶向治疗以及疼痛部位的放疗。既往周期性化疗无明显不良反应干扰本研究结果; ⑤血小板、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸氨基转移酶、肌酐在正常值范围内, 心电图正常或大致正常; ⑥病人神志清楚, 阅读、理解能力正常, 同意入组, 并签署知情同意书。

排除标准: ①有活动性消化道出血的病人; ②正在使用华法林或肝素抗凝治疗的病人; ③已知对乌头碱、非甾体消炎镇痛药过敏的病人; ④妊娠及哺乳期妇女; ⑤与手术、操作、治疗相关的急性疼痛。

剔除标准: ①研究过程中出现不可耐受的不良反应, 终止用药, 判定为提前出组; ②研究过程中出现严重脏器功能损害, 终止用药, 判定为提前出组; ③病人拒绝继续用药或失访, 判定为脱落; ④经研究者判断病人病情不适于继续参加本研究, 终止用药, 判定为提前出组。

基线调查结果显示 (见表 2), 在轻度癌痛病人以及中度癌痛病人两组中, 对照组和试验组在病人年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI) 等方面的分布均匀, 两组间无统计学差异; 两组在疼痛性质、ID-PAIN 量表评估中也基本一致, 轻度癌痛病人中对照组“牵拉痛”比例高于试验组 ($P < 0.05$), 中度癌痛病人中试验组“胀痛”的比例高于对照组 ($P < 0.05$)。

2. 治疗方法

(1) 随机方法: 使用随机数字表进行区组随机, 区组长度为 4, 为轻度和中度癌痛病人分别设计随机分组表, 由总中心登记入组。轻度癌痛病人、中度癌痛病人均是 1:1 分入对照组和试验组。

(2) 镇痛治疗方案: 轻度癌痛病人, 对照组口服布洛芬缓释胶囊(芬必得, 中美天津史克制药有限公司生产) 每粒 0.3 g、每日 2 次、每次 1 粒治疗; 试验组口服草乌甲素片(赛福美, 云南昊邦制药有限公司生产) 每片 0.4 mg、每日 2 次、每次 1 片治疗, 两次之间的间隔至少 6 h。

中度癌痛病人, 对照组口服曲马多缓释片(奇曼丁, 萌蒂(中国)制药有限公司生产) 每片 0.1 g、每 12 h 1 次、每次 1 片治疗; 试验组口服草乌甲素片(赛福美, 云南昊邦制药有限公司生产) 每片 0.4 mg、每日 3 次、每次 1 片治疗, 两次之间的间隔至少 6 h。

观察期间若病人出现 NRS ≥ 4 分的爆发痛时可以考虑给予短效药物解救治疗。若病人每日需要处理的爆发痛的次数超过 3 次, 由研究者评估是否由于镇痛治疗无效所致。若考虑镇痛治疗效果不足以控制疼痛, 则该病人判定为无效出组, 进行重新评估、调整镇痛治疗方案。

(3) 不良反应处理: 不预期处理镇痛药物的不

良反应(包括便秘), 若病人出现不良反应, 详细记录, 再给予对症治疗。

(4) 观察时间: 连续服药 7 天, 每日观察。

3. 疗效评定

(1) 一般资料: 记录病人性别、年龄、诊断、分期、疼痛性质等一般资料。

(2) 疼痛指标: 在观察期每日疼痛采用 NRS 评估并记录平均疼痛评分, 将处理的爆发痛次数记录。中度癌痛病人在基线和观察结束后使用简明疼痛量表(brief pain inventory, BPI) 全面评估疼痛情况。以 BPI 中病人的最重疼痛、最轻疼痛、平均疼痛评分(NRS) 为指标, 对比对照组与试验组是否疗效相当。

(3) 不良反应: 记录病人治疗期间出现的不良反应并判断是否与本研究用药有关。对比对照组与试验组是否存在差异。

(4) 生活质量指标: 中度癌痛病人在基线和观察结束后使用 EORTC 生命质量测定量表 QLQ-C30 (qual-

表 1 参与中心入组情况
Table1 Participation in the investigation site

参与中心 Investigation Site	轻度癌痛 Mild	中度癌痛 Moderate	总计 Total
北京大学肿瘤医院 Beijing Cancer Hospital, Peking University	28	49	77
首都医科大学附属北京胸科医院 Beijing Chest Hospital, Capital Medical University	2	9	11
北京市朝阳区恒兴肿瘤医院(原医科院肿瘤医院恒兴医院) Beijing Chaoyang Huanxing Cancer Hospital	2	5	7
总计 Total	32	63	95

表 2 两组的基线一般情况比较 ($\bar{x} \pm SD$)
Table 2 General conditions were compared between the control group and the experimental group ($\bar{x} \pm SD$)

	轻度癌痛 Mild (n = 32)			中度癌痛 Moderate (n = 63)		
	对照组 Control group (n = 16)	试验组 Experimental group (n = 16)	P	对照组 Control group (n = 29)	试验组 Experimental group (n = 34)	P
一般资料 General data of responders						
性别(男/女) Sex (Male/Female)	9/7	11/5	0.716	19/10	24/10	0.788
年龄(岁) Age (years)	63.0 $\pm$ 7.1	52.6 $\pm$ 14.5	0.015	61.8 $\pm$ 10.3	63.1 $\pm$ 11.6	0.643
身高(cm) Height (cm)	163.8 $\pm$ 7.8	164.4 $\pm$ 8.1	0.822	164.6 $\pm$ 6.2	165.9 $\pm$ 6.7	0.462
体重(kg) Weight (kg)	62.8 $\pm$ 9.5	59.2 $\pm$ 12.1	0.36	59.1 $\pm$ 7.5	61.9 $\pm$ 12.1	0.288
体重指数(kg/m ²) BMI (kg/m ²)	23.5 $\pm$ 3.5	21.9 $\pm$ 3.9	0.235	21.8 $\pm$ 2.7	22.4 $\pm$ 3.8	0.482
文化程度 n (%) Education, n (%)	0.331			1		
大学 University	0 (0.0)	2 (12.5)		7 (24.1)	8 (23.5)	
中学 Middle school	9 (56.3)	9 (56.3)		12 (41.4)	16 (47.1)	
小学 Primary school	3 (18.8)	1 (6.3)		4 (13.8)	5 (14.7)	
文盲 Illiteracy	0 (0.0)	0 (0.0)		1 (3.4)	1 (2.9)	
未明 Unknown	4 (25.0)	4 (25.0)		5 (17.2)	4 (11.8)	

	轻度癌痛 Mild (<i>n</i> = 32)			中度癌痛 Moderate (<i>n</i> = 63)		
	对照组 Control group (<i>n</i> = 16)	试验组 Experimental group (<i>n</i> = 16)	<i>P</i>	对照组 Control group (<i>n</i> = 29)	试验组 Experimental group (<i>n</i> = 34)	<i>P</i>
疾病诊断 Diagnosis	<i>P</i> = 0.528			<i>P</i> = 0.701		
肺癌 Lung cancer	9	6		7	12	
胃癌 Gastric cancer	1	3		5	8	
结直肠癌 Colorectal cancer	1	4		4	4	
食管癌 Esophageal cancer	1	0		3	2	
胰腺癌 Pancreatic cancer	0	0		3	2	
乳腺癌 Breast cancer	1	1		1	0	
肝癌 Liver cancer	0	0		0	2	
其他 Others	3	2		6	4	
疾病分期 Stage	<i>P</i> = 0.342			<i>P</i> = 1.000		
I 期 Stage I	0	0		0	1	
II 期 Stage II	1	0		0	1	
III 期 Stage III	0	2		4	4	
IV 期 Stage IV	12	14		25	26	
未明 Unknown	3	0		0	2	
骨转移情况 Bone metastasis	<i>P</i> = 0.310			<i>P</i> = 1.000		
有骨转移 With bone metastasis	7	5		7	10	
单发 Single	3	0		1	2	
多发 Multiple	4	5		5	6	
未明 Unknown	0	0		1	2	
无骨转移 Without bone metastasis	9	11		22	24	
疼痛性质 <i>n</i> (%) Nature of the pain, <i>n</i> (%)						
酸痛 Aching pain	5 (31.3)	2 (12.5)	0.394	5 (17.2)	5 (14.7)	1
胀痛 Distending pain	4 (25.0)	4 (25.0)	1	6 (20.7)	18 (52.9)	0.01
麻刺痛 Tingling pain	0 (0.0)	3 (18.8)	0.226	1 (3.4)	3 (8.8)	0.618
刺痛 Stabbing pain	2 (12.5)	6 (37.5)	0.22	7 (24.1)	11 (32.4)	0.58
痉挛痛 Spasmodic pain	0 (0.0)	0 (0.0)	-	3 (10.3)	1 (2.9)	0.326
烧灼样痛 Burning pain	1 (6.3)	2 (12.5)	1	2 (6.9)	2 (5.9)	1
搏动性疼痛 Pulsatile pain	1 (6.3)	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0 (0.0)	-
钝痛 Dull pain	1 (6.3)	2 (12.5)	1	10 (34.5)	5 (14.7)	0.081
电击样痛 Electroconvulsive pain	1 (6.3)	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1 (2.9)	1
压迫性痛 Oppressive pain	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	1 (2.9)	1
刀割样痛 Knife-like pain	1 (6.3)	0 (0.0)	1	3 (10.3)	0 (0.0)	0.092
牵拉痛 Dragging pain	8 (50)	1 (6.3)	0.015	3 (10.3)	5 (14.7)	0.716
ID-PAIN 量表 <i>n</i> (%) ID-PAIN scale, <i>n</i> (%)	<i>P</i> = 0.127			<i>P</i> = 0.483		
基本排除神经病理性疼痛 (0 分) Basically exclude neuropathic pain (0 points)	12 (75.0)	7 (43.8)		16 (55.2)	16 (47.1)	
不完全排除神经病理性疼痛 (1 分) Neuropathic pain is not completely excluded (1 point)	4 (25.0)	7 (43.8)		12 (41.4)	13 (38.2)	
考虑患神经病理性疼痛 (2 分) Consider neuropathic pain (2 points)	0 (0.0)	2 (12.5)		1 (3.4)	4 (11.8)	
高度考虑患神经病理性疼痛 (4 分) Highly considered neuropathic pain (4 points)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	1 (2.9)	

ity of life questionnaire-core 30, QOL-C30)(V3.0) 进行生活质量评估。QOL-C30 包括 5 个功能领域(躯体、角色、认知、情绪和社会功能)、3 个症状领域(疲劳、疼痛、恶心呕吐)、1 个总体健康状况/生命质量领域和 6 个单一条目, 转化为标准化得分进行比较。对于功能领域和总体健康状况领域, 得分越高表示功能或健康水平越好; 对于症状领域得分, 得分越高表示症状或问题越多(生命质量越差)。

4. 统计学分析

使用 SPSS 16.0 进行统计学分析, 以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示。计量资料 t 检验, 计数资料使用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 疼痛指标

(1) 观察期间每日平均疼痛评分变化: 观察期间每日于固定时间记录平均疼痛评分(见表 3), 轻度癌痛病人对照组与试验组的评分两组之间无差异。中度癌痛病人每日平均疼痛评分对照组与试验组在第 4 天有差异, 对照组低于试验组, 两者之间的差异有统计学意义 ($P = 0.032$), 其余时间两组之间无差异。

(2) 中度癌痛病人治疗前后 BPI 量表评估结果的对比: 通过 BPI 量表对中度癌痛病人进行疼痛评估(见表 4), 在基线调查时和研究结束后, 病人 BPI 量表对照组和试验组之间无差异。

2. 不良反应

轻度癌痛病人中未记录到与治疗相关的不良反应。中度癌痛病人对照组共记录不良反应 35 人次,

其中 14 人次与服药有关(便秘 13 例次、排尿困难 1 例次); 试验组共记录不良反应 18 人次, 其中 2 人次与服药有关(口唇发麻 2 例次)。试验组不良反应发生人次明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

3. 生活质量指标

中度癌痛病人的生活质量评估结果见表 5。基线评估时, 对照组和试验组功能领域得分没有差异。治疗结束时再次评估并, 试验组情绪功能得分 83.1 ± 20.5 , 显著优于对照组的 70.5 ± 19.8 ($P < 0.05$)。从症状领域来看, 在基线评估时两组无差异。治疗结束时再次评估, 试验组的疼痛症状、腹泻症状得分(分别为 8.3 ± 19.9 , 19.8 ± 32.6) 显著低于对照组得分(分别为 25 ± 32.1 , 39.7 ± 34) ($P < 0.05$), 即症状更轻。但是总体健康状况方面, 在治疗后对照组反而优于试验组 ($P < 0.05$), 这可能与在基线评估时对照组得分明显高于试验组有关。

讨 论

癌痛的药物治疗可选择的药物种类一直比较有限, 在 WHO 三阶梯原则指导下, 通常以 NSAIDs、阿片类药物(包括弱阿片类药物和强阿片类药物)两大类为主, 以抗抑郁药物、抗惊厥药物等为辅助。NSAIDs 药物不良反应与滥用问题一直存在。而阿片类药物临床使用面临更多问题, 许多病人使用时有顾虑, 或由于其不良反应比较大而拒绝用药^[2], 这些是我国癌痛控制水平难以提高的原因之一。在资源丰富的中医药中寻找疗效确切、不良反应更少的药物, 提高病人用药的依从性, 可以解决部分临床

表 3 每日平均 NRS 评分 ($\bar{x} \pm SD$)

Table 3 Daily average NRS score ($\bar{x} \pm SD$)

前 24 h 内平均 NRS 评分 Average NRS score in the first 24 hours	轻度癌痛 Mild			中度癌痛 Moderate		
	对照组 Control group (n = 16)	试验组 Experimental group (n = 16)	P	对照组 Control group (n = 29)	试验组 Experimental group (n = 34)	P
基线 Baseline	1.9 $\pm$ 1.0	2.1 $\pm$ 0.9	0.449	3.1 $\pm$ 1.4	3.3 $\pm$ 1.2	0.549
第 1 天 Day 1	1.9 $\pm$ 1.1	2.1 $\pm$ 0.9	0.734	2.6 $\pm$ 1.3	2.7 $\pm$ 1.4	0.853
第 2 天 Day 2	1.8 $\pm$ 1.0	1.9 $\pm$ 1.0	0.857	1.9 $\pm$ 1.2	2.5 $\pm$ 1.3	0.078
第 3 天 Day 3	1.4 $\pm$ 1.1	1.9 $\pm$ 1.0	0.203	1.8 $\pm$ 1.2	2.1 $\pm$ 1.2	0.264
第 4 天 Day 4	1.4 $\pm$ 1.1	1.6 $\pm$ 0.9	0.478	1.5 $\pm$ 1.2	2.2 $\pm$ 1.3	0.032
第 5 天 Day 5	1.5 $\pm$ 1.2	1.7 $\pm$ 0.8	0.523	1.6 $\pm$ 1.0	1.9 $\pm$ 1.6	0.499
第 6 天 Day 6	1.3 $\pm$ 1.4	1.6 $\pm$ 0.8	0.48	1.5 $\pm$ 1.1	1.9 $\pm$ 1.2	0.194
第 7 天 Day 7	1.4 $\pm$ 1.1	1.8 $\pm$ 1.1	0.333	1.7 $\pm$ 0.9	1.8 $\pm$ 1.1	0.600
结束后 After the treatment	1.1 $\pm$ 1.1	1.7 $\pm$ 1.1	0.166	2.0 $\pm$ 1.3	2.2 $\pm$ 1.3	0.451

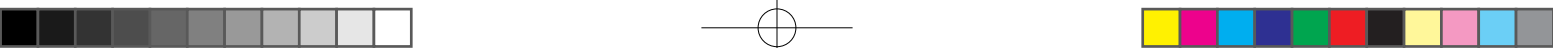


表 4 中度癌痛病人治疗前后的 BPI 量表比较 ($\bar{x} \pm SD$)
Table 4 Comparison of BPI scale of patients with moderate cancer pain before and after treatment ($\bar{x} \pm SD$)

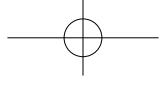
BPI 量表评分 BPI scale score	基线 Baseline			结束后 After the treatment		
	对照组 Control group (n = 29)	试验组 Experimental group (n = 34)	P	对照组 Control group (n = 29)	试验组 Experimental group (n = 34)	P
疼痛强度 Pain intensity						
24 h 内最重程度 Maximum degree within 24 h	4.8 ± 1.8	5.1 ± 1.4	0.433	3.2 ± 2	3.7 ± 2.3	0.392
24 h 内最轻程度 Minimum degree within 24 h	1.6 ± 1.5	1.7 ± 1.4	0.806	1.2 ± 1.1	1.0 ± 1.2	0.431
24 h 内平均程度 Average degree within 24 h	3.1 ± 1.4	3.3 ± 1.2	0.549	2.0 ± 1.3	2.2 ± 1.3	0.451
现在的疼痛程度 The current degree	2.7 ± 1.8	2.7 ± 1.8	0.921	1.7 ± 1.3	1.7 ± 1.5	0.995
24 h 内缓解程度 Degree of remission within 24 h	0.41 ± 0.35	0.44 ± 0.34	0.795	0.72 ± 0.2	0.62 ± 0.29	0.187
疼痛影响 Effects of pain						
日常生活 Daily life	3.5 ± 2.7	3.6 ± 2.4	0.877	2.9 ± 2.3	3.2 ± 2.1	0.565
情绪状态 Emotional state	2.9 ± 2.3	3.3 ± 2.7	0.568	2.2 ± 2.0	2.8 ± 2.2	0.252
行走能力 Ability to walk	2.5 ± 2.7	3.5 ± 2.5	0.132	1.7 ± 1.8	2.8 ± 2.4	0.058
日常工作 Daily work	3.7 ± 3.4	3.3 ± 2.3	0.62	2.4 ± 2.8	2.8 ± 2.5	0.599
与他人的关系 Relationships with others	1.8 ± 2.7	1.4 ± 2.0	0.527	1.7 ± 2.2	1.8 ± 2.2	0.829
睡眠 Sleep	4.1 ± 2.9	4.3 ± 2.3	0.774	2.3 ± 2.0	2.7 ± 2.2	0.468
生活乐趣 Life fun	4.0 ± 3.1	2.8 ± 2.3	0.085	2.8 ± 2.7	2.2 ± 2.0	0.339

表 5 中度癌痛病人治疗前后的生活质量量表比较 ($\bar{x} \pm SD$)
Table 5 Comparison of life quality scales of patients with moderate cancer before and after treatment pain ($\bar{x} \pm SD$)

QOL-C30	基线评估 Baseline			结束后评估 After the treatment		
	对照组 Control group (n = 29)	试验组 Experimental group (n = 34)	P	对照组 Control group (n = 29)	试验组 Experimental group (n = 34)	P
功能 Functional						
躯体功能 Body function	64.4 ± 26.2	67.3 ± 22.1	0.637	64.3 ± 26.6	68.5 ± 22.4	0.513
角色功能 Role function	69.5 ± 29.2	69.9 ± 25.6	0.961	70 ± 24.5	67.2 ± 25.6	0.677
情绪功能 Emotional function	79.5 ± 16.2	81.6 ± 22.6	0.694	70.5 ± 19.8	83.1 ± 20.5	0.022
认知功能 Cognitive function	81.6 ± 19.6	78.4 ± 22.7	0.557	75 ± 21.7	84.4 ± 20.3	0.095
社会功能 Social function	71.8 ± 24.8	64.2 ± 27.3	0.254	62.2 ± 25.2	65.1 ± 23.3	0.649
症状 Symptoms						
疲乏 Fatigue	107.5 ± 47.3	96.6 ± 45.1	0.353	107.7 ± 42.7	103.1 ± 48.7	0.709
恶心与呕吐 Nausea and vomiting	44.0 ± 27.5	45.1 ± 27.4	0.877	45.8 ± 30.0	38.5 ± 22.6	0.303
疼痛 Pain	10.7 ± 18.8	9.8 ± 16.5	0.840	25 ± 32.1	8.3 ± 19.9	0.019
气促 Shortness of breath	37.9 ± 20.8	41.9 ± 20.9	0.456	37.3 ± 26.9	36.6 ± 20.4	0.903
失眠 Insomnia	23.8 ± 28.5	28.3 ± 31.3	0.565	17.9 ± 25.4	26.0 ± 27.7	0.256
食欲丧失 Loss of appetite	39.1 ± 32.2	44.4 ± 33.0	0.521	21.8 ± 26.6	28.1 ± 25.6	0.361
便秘 Constipation	34.5 ± 31.5	35.4 ± 34.8	0.913	40 ± 33.3	36.5 ± 28.5	0.668
腹泻 Diarrhea	18.4 ± 27.6	18.6 ± 28.7	0.974	39.7 ± 34.0	19.8 ± 32.6	0.027
经济困难 Economic difficulties	4.6 ± 14.7	4.9 ± 14.5	0.935	1.3 ± 6.5	4.3 ± 11.4	0.236
总体健康状况 General health status	34.5 ± 30.2	20.6 ± 28.4	0.065	38.5 ± 33.6	20.8 ± 26.4	0.029

用药的困境，进一步改善癌痛控制水平^[3]。

乌头碱作为中药乌头的主要活性成分镇痛药理研究有大量报道^[4]，其中的草乌甲素是我国自行研发的 I 类新药，最早 1981 年从乌头根中分离出来的新生物碱^[5]，1986 年从同属植物、云南特有的滇西喇叭中分离出来相同物质（重新命名为滇西喇叭甲），并开发成非成瘾性镇痛药物应用^[6,7]，临床上广泛用于治疗多种慢性疼痛，镇痛疗效确切、不良反应小。其早期的药理机制研究表明具有抗炎、镇痛及免疫调节作用，临床多用于治疗风湿类风湿性关节炎等轻度、中度的慢性疼痛病人。近年来又发现草乌甲素可作用于离子通道，是电压门控钠通道的阻滞剂^[8]，同时可以调节脊髓背角神经元、小胶质细胞的功能^[9,10]，临床可应用于神经病理性疼痛



(如带状疱疹引起的疼痛)的治疗。

已经发表的研究均提示草乌甲素在炎性疼痛、慢性疼痛、神经病理性疼痛中有效^[11-14]，而癌性疼痛常见的疼痛类型为混合性疼痛，草乌甲素是否可以用于癌痛的治疗尚无定论。李芳等^[15]报道草乌甲素胶丸辅助硫酸吗啡缓释片治疗中重度癌痛病人，4周之后可以减少病人服用吗啡的剂量及不良反应发生率。郑兴华^[16]报道一项观察性研究，草乌甲素注射液联合使用大剂量丹参注射液治疗晚期剧烈癌痛16例，有效率95.3%。已经报道的少量研究关注草乌甲素治疗癌性疼痛，但是整体文献质量都不高，很难提供证据支持草乌甲素治疗癌性疼痛。

轻度癌痛对病人的影响较小，可以不用药物治疗，或仅使用NSAIDs治疗。NSAIDs药物不良反应是其临床应用最主要的问题^[17]。本研究显示轻度癌痛病人每日平均NRS评分在对照组和试验组之间无差异，即草乌甲素片与布洛芬缓释胶囊疗效相等，同时两组不良反应发生比例相同。但是，本研究轻度癌痛病人入组例数较少，还需要扩大样本量进一步证实这一结论。

中度癌痛影响病人睡眠，对病人的生活质量会产生比较明显的影响。以曲马多为代表的弱阿片类药物由于其不良反应与强阿片类药物类似而镇痛效果明显弱于强阿片类药物，在临床使用中备受限制，近年来一直有“弱化二阶梯”的建议^[18]。本研究显示中度癌痛病人每日平均NRS评分在治疗第4天时，对照组优于试验组，其他时间两组均无差异。在第4天之后，两组无差异。这与我们在临床中实际观察到的比较一致，草乌甲素片治疗癌痛病人时起效比较缓慢，最佳疗效出现在第3~4天，这可能是原因之一。另外这一现象在治疗关节炎等慢性疼痛的文献中未见报道，所以这也可能与癌痛多为混合型疼痛、与癌痛的机制不同于其他慢性疼痛有关。是否可以通过增加草乌甲素剂量来提高治疗的效果，这也是值得进一步研究的问题。在不良反应方面，草乌甲素片治疗的病人出现不良反应例次18例次、其中可能与治疗相关的为2例次，而对照组出现不良反应例次35次、其中与治疗相关18例次，两者有显著差异，草乌甲素片不良反应比例明显低于曲马多缓释片。

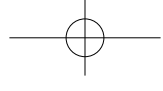
表5显示了中度癌痛病人治疗前后生活质量量表的评分比较，在治疗前对照组和试验组之间无差异。在治疗后，试验组情绪功能评分优于对照组。病人情绪受多种因素影响，躯体的疼痛、对药物不良反应的担心、药物不良反应对身体的影响等等均

会干扰病人的情绪。症状项目里疼痛评分试验组更轻，两组之间差异有统计学意义。值得注意的是每日平均疼痛NRS评分显示结束时使用对照药物与使用草乌甲素片治疗并无差异，都在治疗后有下降，但是生活质量量表的前后对比显示使用对照药物在治疗后疼痛症状评分比治疗前还高。出现这种结果的原因主要是由于疼痛是一种主观感受，症状对病人的影响（即症状负担）不仅仅与症状的严重程度有关，而是对病人功能、能力的综合影响^[19]。对照组在治疗后情绪功能、认知功能、社会功能3个功能领域的评分均比治疗前降低，而试验组3个功能领域的评分在治疗后升高。控制疼痛不仅需要降低疼痛程度，也要考虑病人心理、社会、灵性，考虑生活质量改善，这也与NCCN提出的癌痛控制目标5A原则相一致。对照组29例病人中出现腹泻13例，比例为44.83%，按照研究要求全部给予相应通便治疗，试验组没有出现腹泻病例，所以对对照组腹泻评分高可能与对照组出现更多药物相关性便秘、使用通便药物治疗有关。最终总体健康状况对照组更好，这可能与在治疗前试验组评分明显低于对照组，试验组在治疗前后并无明显变化。

本研究不足之处是样本量仍偏小，中心数比较少，并且各中心平衡性不佳。仍然需要进一步多中心、大样本的临床研究，以提供更有力的证据。综上所述，轻中度癌痛病人在使用第一阶梯、第二阶梯镇痛药物无效或者不耐受情况下，可以考虑选择草乌甲素片镇痛治疗。

参 考 文 献

- [1] 杜志华,王菊勇,董昌盛,等. 中西医结合治疗癌痛临床疗效及安全性 Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(12):2290-2296.
- [2] 王薇,曹邦伟,宁晓红,等. 北京市癌痛控制20年进步与挑战——北京市多中心癌痛状况调查(FEN-PAI4090)[J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(1):5-12.
- [3] 北京市疼痛治疗质量控制和改进中心癌痛专家组. 癌痛规范化治疗中成药合理使用专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(1):9-17.
- [4] 王艳宏,孙雪晴,樊建,等. 生物碱单体镇痛制剂研究进展[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14):2980-2986.
- [5] Wang FP, Fang QC. Alkaloids from roots of aconitum crassicaule[J]. Planta Medica, 1981, 4:375-379.
- [6] 罗士德,陈维新. 木里都拉的生物碱研究[J]. 化学学报, 1981, 39(8):808-810.
- [7] 唐希灿(Tang XC). 镇痛抗炎新药滇西喇叭碱甲[J]. 新药与临床(J.New Drugs and Clinical Remedies), 1986, 5(2):120-121.



- [8] 黄春霞, 程志军, 季晓燕, 等. 草乌甲素对钠离子通道 Nav 1.8 的调控作用 [J]. 世界临床药物, 2017, 38(2):94-98.
- [9] Xie MX, Yang J, Pang RP, *et al.* Bulleyaconitine A attenuates hyperexcitability of dorsal root ganglion neurons induced by spared nerve injury: The role of preferably blocking Nav 1.7 and Nav 1.3 channels[J]. Molecular Pain, 2018, 14:1-13.
- [10] Li TF, Wu HY, Wang YR, *et al.* Molecular signaling underlying bulleyaconitine A (BAA)-induced microglial expression of prodynorphin[J]. Rep, 2017, 7:45056.
- [11] 陈筱云, 夏晓玲, 熊济民, 等. 草乌甲素片镇痛抗炎作用 134 例临床观察 [J]. 云南中医中药杂志, 1996, 17(3):54-55.
- [12] 张源潮, 杨清锐, 尹宏恩, 等. 草乌甲素治疗骨关节炎及类风湿关节炎临床观察 [J]. 中药药理与临床, 2000, 16(2):43-45.
- [13] 刘延青, 丁晓宁, 王应德. 草乌甲素片治疗常见慢性疼痛的临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(5):314-315.
- [14] 黄媛馨, 张忠杰, 沃春新, 等. 草乌甲素对带状疱疹性疼痛的疗效观察 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(2):112-116.
- [15] 李芳, 倪家骧, 武百山, 等. 草乌甲素胶丸辅助硫酸吗啡缓释片治疗中晚期癌痛 [J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(3):460-462.
- [16] 郑兴华. 草乌甲素和大剂量丹参注射液缓解晚期癌性疼痛 16 例初探 [J]. 临床医学, 2005, 25(2):65-66.
- [17] 杨慧帆, 冯艺. 非甾体抗炎药在癌痛治疗中的进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(6):49-52.
- [18] 黄俊生. 盐酸羟考酮缓释片弱化二阶梯治疗轻中度癌痛的疗效观察 [J]. 中国医药科学, 2020, 10(10):83-85, 117.
- [19] 郝雅楠, 鲍雨婷, 田丽. 灵性健康在晚期癌症患者症状负担与生活质量间的中介作用研究 [J]. 重庆医学, 2020, (13):2158-2163.

• 国际译文 •

Nogo-A 新功能域通过与 NgR1 结合促进炎症痛和抑制神经突生长

Nogo-A 蛋白作为细胞骨架的关键调控蛋白, 可以通过影响细胞骨架的动态平衡而参与调控多种细胞功能。Nogo-A 蛋白在成年动物背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 的神经元中具有很高的表达水平, 提示 DRG 组织中的 Nogo-A 蛋白很可能参与痛觉信息的传导和调控过程。本研究采用足底注射完全弗氏佐剂 (complete Freund's adjuvant, CFA) 的炎症痛大鼠模型, 对 DRG 组织中的 Nogo-A 蛋白及其新的功能区 Nogo-A aa 846-861 参与炎症痛的发生过程及其具体分子机制进行探讨。结果: (1) 通过生物信息学分析, 发现了 Nogo-A 蛋白两个新的潜在功能域 Nogo-A aa 846-861 和 Nogo-A aa 415-430。行为学结果证明, 只有功能域 Nogo-A aa 846-861 参与炎症痛。因此, Nogo-A aa 846-861 作为 Nogo-A 蛋白的新功能域促进了 CFA 诱发的炎症热痛敏。

(2) Western Blot、活细胞钙成像和行为学实验证实, 蛛网膜下腔注射 Nogo-A aa 846-861 的拮抗肽 (846-861 PE) 阻断 Nogo-A aa 846-861/NgR1 信号通路, 明显减弱炎症痛大鼠 DRG 组织中 TRPV1 蛋白的表达和功能, 并且可明显缓解 CFA 诱发的炎症热痛敏。(3) GST pull-down 和 FRET 实验进一步证实 Nogo-A aa 846-861 可以和 NgR1 直接结合, 并且新功能域 Nogo-A aa 846-861 通过其下游的 LIMK/cofilin/actin 信号通路促进了微丝的聚合作用, 进而促进炎症热痛觉敏化过程。(4) 通过 DRG 组织和皮层神经元原代培养实验证实, Nogo-A aa 846-861 活性肽可以显著抑制 DRG 组织和皮层神经元轴突的生长, 并且该抑制作用可以被 Nogo-A aa 846-861 特异性抗体阻断。综上所述, DRG 组织中的 Nogo-A 蛋白及其新的功能域 Nogo-A aa 846-861 参与 CFA 诱发的炎症热痛觉敏化的调控, 可通过与其受体 NgR1 结合激活下游的 LIMK/cofilin/actin 信号通路, 并上调 TRPV1 蛋白的表达和功能来实现; 其拮抗肽 846-861 PE 和 Nogo-A aa 846-861 特异性抗体, 可通过阻断 Nogo-A aa 846-861/NgR1 信号通路发挥镇痛作用, 为镇痛药物的开发提供了新的靶点; Nogo-A aa 846-861 作为 Nogo-A 蛋白的新功能域, 还具有抑制神经元轴突生长的作用; 而 Nogo-A aa 846-861 特异性抗体可以阻断这一抑制作用, 为神经损伤后的修复和再生提供了新的研究思路。

(Liu HC, *et al.* Identification of a new functional domain of Nogo-A that promotes inflammatory pain and inhibits neurite growth through binding to NgR1. FASEB J, 2020, 34(8):10948-10965. 北京大学神经科学研究所, 刘怀存 译, 刘风雨 校)