

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.23.017

奥施康定联合加巴喷丁治疗癌性神经病理性疼痛的临床疗效及对免疫功能的影响

高 宏 殷东风 邢向荣 周立江 潘 琳

(辽宁中医药大学附属医院肿瘤科 辽宁 沈阳 110032)

摘要 目的:探讨奥施康定联合加巴喷丁治疗癌性神经病理性疼痛的临床疗效及其对免疫功能的影响。**方法:**选择 2015 年 6 月至 2016 年 7 月在我院治疗的癌性神经病理性疼痛患者 80 例,随机分为两组,每组 40 例。A 组患者接受奥施康定镇痛治疗,B 组患者在 A 组基础上联合加巴喷丁治疗。比较两组患者治疗前后 VAS 疼痛评分以及癌痛缓解的临床疗效,评价两组患者治疗后的生活质量评分和各项免疫指标的变化情况。**结果:**两组患者治疗后 VAS 评分均较治疗前显著降低($P<0.05$),且 B 组患者的 VAS 评分明显低于 A 组($P<0.05$),B 组患者治疗后疼痛总缓解率显著高于 A 组($P<0.05$)。两组患者治疗后的食欲、精神状态、睡眠、日常生活以及人际交往等评分均较治疗前显著降低($P<0.05$),且 B 组患者降低的程度显著高于 A 组($P<0.05$)。两组患者的免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 以及循环免疫复合物(CIC)水平均较治疗前显著上升($P<0.05$),且 B 组患者以上指标升高的程度显著高于 A 组($P<0.05$)。**结论:**奥施康定联合加巴喷丁缓解神经病理性癌痛临床疗效显著,并可改善患者的免疫功能,提高其生活质量。

关键词:奥施康定;加巴喷丁;神经病理性癌痛;疗效;免疫功能

中图分类号:R730.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)23-4479-04

Clinical Efficacy of Oxycontin Combined with Gabapentin in the Treatment of Neuropathic Cancer Pain and the Effect on the Immune Function of Patients*

GAO Hong, YIN Dong-feng, XING Xiang-rong, ZHOU Li-jiang, PAN Lin

(Department of Oncology, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning, 110032, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of oxycontin combined with gabapentin on the clinical cure and immunity for patients with neuropathic cancer pain. **Methods:** 80 patients with neuropathic cancer pain were enrolled in our hospital from June to 2016 July, of which patients divided into two groups randomly, Group A($n=40$) accepted oxycontin treatment, and Group B ($n=40$) adopted gabapentin based on the patients in Group A. The VAS score and curative effect of the patients were compared between two groups; The quality of life of all patients were evaluated post-treatment, and the change of immunity indexes were compared and analyzed. **Results:** The VAS score of all patients was decreased significantly compared with pre-treatment ($P<0.05$), and the score of Group B was lower than those patients in Group A ($P<0.05$); The total remission rate of Group B was significantly higher than those of Group A ($P<0.05$); after treatment, the score of appetite, emotion, sleep, daily activities, social communications of all patients decreased significantly compared with pre-treatment ($P<0.05$), and the change of Group B was decrease significantly higher than those patients in Group A ($P<0.05$); the immune index of two groups was significantly increased ($P<0.05$), and the level of the indexes including IgG, IgA, IgM, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and circulating immune complex (CIC) increased compared with pre-treatment remarkably ($P<0.05$), and which change in Group B was significantly higher than Group A ($P<0.05$). **Conclusions:** Oxycontin combined with gabapentin for patients with neuropathic cancer pain deserved popularization in clinical, and which not only possessed well clinical effect, but also increased the quality of life.

Key words: Oxycontin; Gabapentin; Neuropathic cancer pain; Curative effect; Immune function

Chinese Library Classification(CLC): R730.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)23-4479-04

前言

近几年,随着社会节奏的加快和生活环境潜移默化的改变,癌症的发病率逐年升高,由此引发的疼痛成为影响患者生

活质量的重要因素。据 WHO 统计,全球每天约 550 多万的患者遭受癌痛的折磨^[1]。癌痛根据神经生理学现象可以分为伤害性疼痛和神经病理性疼痛,后者属于神经系统损伤引起的慢性疼痛,所有癌痛患者中至少 20-40% 的患者表现为神经性病理性疼痛^[2]。目前,临床上癌性疼痛的缓解率较低,是国内外临床科研工作者关注的焦点之一。临床上治疗神经性病理性疼痛的方式包括药物治疗和非药物治疗,后者是临床医务工作者和患者首选的治疗方法。奥施康定是用于治疗癌痛的新型半合成纯

作者简介:高宏(1973-),女,博士,主任医师,研究方向:中西医结合肿瘤内科,电话:13386892796,

E-mail: gaohong_1973@msarticleonline.cn

(收稿日期:2017-02-07 接受日期:2017-02-28)

阿片受体激动剂,具有作用时间长、生物利用度高等特点,但是患者服用时常常伴发阿片类镇痛剂诱发的不良反应,比如恶心呕吐、便秘、瘙痒等,甚至引发精神错乱、昏厥、支气管痉挛等^[4,5]。加巴喷丁是一种新型的抗惊厥药,可通过抑制神经系统钙通道阻止疼痛因子的传导,从而缓解疼痛^[6]。研究表明癌痛患者的免疫功能相对低下^[9]。因此,本研究主要探讨了奥施康定联合加巴喷丁缓解癌痛的临床疗效及其对患者机体免疫功能的影响,现将研究结果报道如下:

1 资料和方法

表 1 两组患者的一般资料的比较

Table 1 The comparison of the general conditions of patients between two groups

Groups	Number	Gender (F/M)	Age (year)	Cancer(n)						
				Lung	Cervical	Breast	gastric	Rectal	Liver	Other
Group A	40	26/14	58.3± 4.2	9	6	4	7	4	5	5
Group B	40	15/1	57.6± 5.1	8	5	3	10	5	6	3

1.2 治疗方法

A 组患者接受奥施康定(萌蒂(中国)制药有限公司生产,国药准字 J20140125)治疗:初始剂量 10 mg/次,2 次/d,依据癌痛治疗原则逐渐增加剂量,直至 40 mg。B 组患者在 A 组基础上,口服加巴喷丁(江苏恩华药业股份有限公司生产,国药准字 H20051067),根据患者病情确定服用剂量,在 300-900 mg/d,分 3 次服用。所有患者治疗 2 个月。

1.3 观察指标及评价标准

比较两组患者治疗前后 VAS 疼痛评分以及 5 周后缓解癌痛的临床疗效,评价两组患者治疗 5 周后的生活质量评分;检测两组患者治疗前后各项免疫指标的变化情况并进行统计学分析。VAS 评分标准^[7]:无痛:0 分;轻度疼痛:0-3 分;中度疼痛:4-6 分;重度疼痛:7-10 分。癌痛缓解临床疗效评价标准^[8]:完全缓解(CR):疼痛完全消失;部分缓解(PR):疼痛较治疗前明显减轻,睡眠良好,能正常生活;轻度缓解(MR):疼痛较治疗前有所减轻,但是仍然明显疼痛,影响睡眠;无效(NR):治疗前后疼痛

1.1 临床资料

选择 2015 年 6 月至 2016 年 7 月在我院进行治疗的神经病理性癌痛患者 80 例并将其随机分为 A 组和 B 组,每组 40 例患者。所有患者 VAS 评分均在 4 分以上。排除标准:患有肝肾等器官功能疾病患者;有阿片类药物滥用史;患有精神障碍患者。所有患者均对本研究知情同意,且经医院伦理委员会同意。两组患者的年龄、性别以及患病种类等情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

无明显缓解,总有效率(TRR)=完全缓解率±部分缓解率。采用全自动速率散射比浊法检测 IgG、IgA、IgM 以及循环免疫复合物(CIC)等的含量水平,通过细胞流式术检测患者血清中 CD4⁺以及 CD8⁺的含量。

1.4 统计学分析

采用 SPSS17.0 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,组内比较采用重复测定数据的方差分析,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 VAS 评分的比较

由表 2 可见,两组患者治疗后 1、3、5 周 VAS 评分均较治疗前显著降低($P<0.05$),且 B 组患者的 VAS 评分均明显低于 A 组($P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后 VAS 评分的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The comparison of VAS score of the patients between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Number	Pre-treatment	After-treatment		
			1 w	3 w	5 w
Group A	40	5.3± 1.1	4.5± 1.3 [#]	3.4± 1.0 [#]	2.2± 1.1 [#]
Group B	40	5.2± 0.9	3.9± 1.2 ^{#*}	2.3± 1.3 ^{#*}	1.1± 0.9 ^{#*}

Note: * $P<0.05$: compared with Group A; [#] $P<0.05$: compared with pre-treatment of the same group.

2.2 两组患者疼痛缓解疗效的比较

如表 3 所示,B 组患者治疗后疼痛总缓解率为 85%,显著

高于 A 组($P<0.05$)。

表 3 两组患者疼痛缓解疗效的比较[例(%)]

Table 3 The comparison the efficacy of curative pain relief between two groups [n(%)]

Groups	Number	CR	PR	MR	NR	TRR
Group A	40	13(32.5)	9(22.5)	10(25.0)	8(20.0)	22(55.0)
Group B	40	21(52.5)	13(32.5)	4(10.0)	2(5.0)	34(85.0)*

Note: * $P<0.05$: compared with Group A.

2.3 两组治疗前后生活质量评分的比较

睡眠、日常生活以及人际交往等评分均较治疗前显著降低($P<0.05$),且 B 组患者降低的程度显著高于 A 组($P<0.05$)。

由表 4 可见,两组患者治疗后 1、3、5 周的食欲、精神状态、

表 4 两组患者治疗前后生活质量评分的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 The comparison of quality of life score of patients between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Group	Group	Pre-treatment	After-treatment		
			1 w	3 w	5 w
Appetite	Group A	6.7 $\pm$ 1.2	5.4 $\pm$ 1.1 [#]	3.9 $\pm$ 1.3 [#]	2.6 $\pm$ 1.2 [#]
	Group B	6.9 $\pm$ 1.0	4.5 $\pm$ 1.2 ^{#*}	2.5 $\pm$ 1.0 ^{#*}	1.9 $\pm$ 1.0 ^{#*}
Emotion	Group A	6.7 $\pm$ 1.0	5.7 $\pm$ 1.0 [#]	3.8 $\pm$ 1.1 [#]	2.5 $\pm$ 1.3 [#]
	Group B	6.8 $\pm$ 1.1	4.6 $\pm$ 1.3 ^{#*}	2.8 $\pm$ 0.9 ^{#*}	1.7 $\pm$ 1.0 ^{#*}
Sleeping	Group A	7.2 $\pm$ 1.1	5.5 $\pm$ 1.1 [#]	3.6 $\pm$ 1.2 [#]	2.9 $\pm$ 1.2 [#]
	Group B	7.4 $\pm$ 1.3	4.3 $\pm$ 0.9 ^{#*}	2.5 $\pm$ 1.1 ^{#*}	1.8 $\pm$ 0.8 ^{#*}
Daily activities	Group A	6.8 $\pm$ 1.1	5.5 $\pm$ 1.3 [#]	3.7 $\pm$ 1.2 [#]	2.5 $\pm$ 0.9 [#]
	Group B	6.9 $\pm$ 1.0	4.1 $\pm$ 1.0 ^{#*}	2.8 $\pm$ 1.2 ^{#*}	1.8 $\pm$ 0.7 ^{#*}
Social communications	Group A	7.1 $\pm$ 1.3	5.6 $\pm$ 1.0 [#]	3.9 $\pm$ 1.2 [#]	3.9 $\pm$ 1.1 [#]
	Group B	7.3 $\pm$ 1.2	4.0 $\pm$ 0.9 ^{#*}	2.5 $\pm$ 1.1 ^{#*}	2.0 $\pm$ 0.8 ^{#*}

Note: * $P<0.05$: compared with Group A; [#] $P<0.05$: compared with pre-treatment of the same group.

2.4 两组治疗前后免疫功能的比较

治疗前明显下降,且 B 组患者 IgG、IgA、IgM、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺

由表 5 可见,两组患者治疗后的 IgG、IgA、IgM、CD4⁺、以及 CIC 等升高的程度显著高于 A 组($P<0.05$)。

CD4⁺/CD8⁺ 以及 CIC 水平均较治疗前显著上升,CD8⁺ 水平较

表 5 两组患者治疗前后免疫指标变化情况的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 The comparison of immune index of patients between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

	Group A(n=40)		Group B(n=40)	
	Pre-treatment	After-treatment	Pre-treatment	After-treatment
IgG(g/L)	9.3 $\pm$ 3.2	11.0 $\pm$ 4.1 [#]	9.4 $\pm$ 2.4	13.2 $\pm$ 4.2 ^{#*}
IgA(g/L)	1.6 $\pm$ 0.3	2.1 $\pm$ 0.4 [#]	1.5 $\pm$ 0.2	2.6 $\pm$ 0.3 ^{#*}
IgM(g/L)	1.3 $\pm$ 0.2	1.8 $\pm$ 0.6 [#]	1.3 $\pm$ 0.3	2.3 $\pm$ 0.9 ^{#*}
CD4 ⁺ (%)	24.3 $\pm$ 2.8	42.8 $\pm$ 2.5 [#]	25.1 $\pm$ 2.2	45.9 $\pm$ 3.4 ^{#*}
CD8 ⁺ (%)	18.5 $\pm$ 2.3	25.4 $\pm$ 2.1 [#]	18.6 $\pm$ 2.5	25.6 $\pm$ 2.2 [#]
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.2 $\pm$ 0.2	1.4 $\pm$ 0.3 [#]	1.3 $\pm$ 0.3	1.7 $\pm$ 0.2 ^{#*}
CIC	0.08 $\pm$ 0.03	0.22 $\pm$ 0.06 [#]	0.09 $\pm$ 0.05	0.31 $\pm$ 0.04 ^{#*}

Note: * $P<0.05$: compared with Group A; [#] $P<0.05$: compared with pre-treatment of the same group.

3 讨论

癌痛是恶性肿瘤患者较常见的并发症之一,临床普遍认为这是肿瘤生长侵入疼痛敏感组织所诱发的现象,治疗中的手术、化疗等外界因素亦会引起患者疼痛。癌痛患者大多数表现为神经病理性疼痛,2008 年国际疼痛研究协会将其定义为 " 作为影响躯体感觉的疾病或损害的直接后果所致的疼痛 ", 属于慢性疼痛的一种,临床表现为自发性疼痛、痛觉过敏、异常疼痛和感觉异常等^[9]。临床治疗神经病理性癌痛的临床疗效有限,被认为是难以控制的癌痛类型,严重影响患者的生活质量和抗肿瘤治疗,因此如何缓解癌症患者慢性疼痛一直以来都是医务人员关注的热点和难点之一。

目前,临床上治疗癌痛主要以药物治疗为主,包括抗癫痫药、抗抑郁药、阿片类镇痛剂或者局麻药,但是其临床效果不理想,给药方式、给药剂量都密切影响患者止痛疗效^[10]。阿片类药

物是临床治疗中、重度癌痛的首选药物之一,其中以奥施康定为主,其可用于癌痛第二、三阶段止痛治疗,通过作用 μ 受体和 κ 受体抑制痛觉相关神经递质的释放,发挥镇痛作用^[11]。患者服用奥施康定起效迅速,生物利用度高,有研究表明口服奥施康定的生物利用度高达 87%,与血浆蛋白结合率约 45%^[12],且奥施康定在体内代谢中无毒性代谢物生成^[13]。然而, μ 受体激动可以引发比如呕吐、头晕、嗜睡等一系列的生理反应,阿片类通过激动受体易引起患者发生以上不良反应,甚至产生精神障碍、昏厥等现象^[14]。

加巴喷丁是一种新型抗癫痫药,属于 γ -氨基丁酸(GABA)类似物,起初用于治疗痉挛,后来经临床研究证实其在治疗慢性疼痛方面疗效显著^[15],目前关于加巴喷丁缓解神经性疼痛的机制并不清楚。大多数学者认为加巴喷丁一方面通过与 NM-DA 受体结合发挥抗痛作用,另一方面其良好的血脑屏障穿透能力进一步提高加巴喷丁 GABA 样抑制效应^[16],从而产生镇

痛、镇静作用。更多学者认为加巴喷丁通过结合依赖钙离子通道亚型蛋白,调节钙通道,抑制神经递质传递信息的作用^[6]。

目前,神经病理性癌痛的发生机制并不清楚,近几年有文章报道神经病理性癌痛的发生与患者免疫炎症功能相关,多数患者表现为外周神经感染、炎症及免疫系统激活^[17]。目前临床探讨奥施康定联合加巴喷丁治疗神经病理性癌痛的研究很多^[18],但国内关于癌痛与免疫功能相关的研究局限于动物实验,临床研究鲜有。本研究选择在我院进行治疗的癌痛患者为研究对象,探讨奥施康定联合加巴喷丁缓解神经病理性癌痛的临床疗效及其对患者机体免疫功能的影响。结果显示接受奥施康定联合加巴喷丁治疗的癌痛患者 VAS 评分显著低于单用奥施康定治疗,而疼痛总缓解率明显高于奥施康定治疗,表明奥施康定联合加巴喷丁对癌痛的缓解效果显著优于单用奥施康定治疗。进一步比较两组患者治疗前后的生活质量,结果显示奥施康定联合加巴喷丁治疗的癌痛患者的食欲、睡眠、日常生活、精神状态以及人际交往等评分显著低于单用奥施康定治疗,表明联合用药在显著缓解患者疼痛的前提下,明显提高患者的生活质量。有研究报道,镇痛治疗可以通过改善患者免疫功能,提高患者的生活质量^[19]。也有学者认为,癌痛作为强烈的应激源,一定程度可以降低患者的免疫功能,当癌痛有所缓解是,刺激源消失,患者的机体免疫功能则有所提高,利于患者进一步抗痛^[20]。本研究结果显示接受奥施康定联合加巴喷丁治疗的癌痛患者治疗后免疫指标 IgG、IgA、IgM、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 以及 CIC 均显著高于单用奥施康定治疗,表明奥施康定联合加巴喷丁治疗有助于改善癌痛患者的免疫功能。

综上所述,奥施康定联合加巴喷丁缓解神经病理性癌痛临床疗效显著,可改善患者的免疫功能,提高其生活质量。

参考文献(References)

- [1] Andrew R, Derry S, Taylor R S, et al. The costs and consequences of adequately managed chronic non-cancer pain and chronic neuropathic pain[J]. Pain Practice, 2014, 14(1): 79-94
- [2] Esin E, Yalcin S. Neuropathic cancer pain: What we are dealing with? How to manage it?[J]. Oncotargets & Therapy, 2014, 7(7): 599
- [3] Cao F L, Xu M, Wang Y, et al. Tanshinone IIA attenuates neuropathic pain via inhibiting glial activation and immune response [J]. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 2015, 128: 1-7
- [4] Santis S D, Borghesi C, Ricciardi S, et al. Analgesic effectiveness and tolerability of oral oxycodone/naloxone and pregabalin in patients with lung cancer and neuropathic pain: an observational analysis[J]. Oncotargets & Therapy, 2016, Volume 9(Issue 1): 4043-4052
- [5] Zhou T, Zhang X, Dong Y, et al. High-dose OxyContin to treat pain associated with bone metastasis in patients with small-cell lung cancer: a case study report [J]. Drug Design Development & Therapy, 2016, 10(1): 383-387
- [6] Milazzo-Kiedaisch C A, Itano J, Dutta P R. Role of Gabapentin in Managing Mucositis Pain in Patients Undergoing Radiation Therapy to the Head and Neck[J]. Clinical Journal of Oncology Nursing, 2016, 20(6): 623-628
- [7] Fan Lu, Li Song, Tian X M, et al. Current Status of Malignant Neuropathic Pain in Chinese Patients with Cancer: Report of a Hospital-based Investigation of Prevalence, Etiology, Assessment, and Treatment[J]. Pain Practice, 2017, 17(1): 88-98
- [8] 孙媛媛, 彭丽娟, 谢军. 奥施康定治疗老年晚期中重度慢性癌痛临床疗效及安全性的探讨[J]. 安徽医药, 2008, 12(11): 1079-1080
Sun Yuan-yuan, Peng Li-juan, Xie Juan. Discussion on Oxycontin treatment of elderly patients with moderate to severe chronic pain of clinical efficacy and safety [J]. Anhui medicine, 2008, 12 (11): 1079-1080
- [9] 燕兰云, 万琪. 神经病理性疼痛的临床诊断技术[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10(6): 604-607
Yan Lan-yun, Wan Qi. The clinical diagnosis of neuropathic pain[J]. Chinese Journal of modern nervous diseases, 2010, 10(6): 604-607
- [10] 邵月娟, 王昆. 辅助镇痛药物在癌痛治疗中的应用进展[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(10): 530-534
Shao Yue-juan, Wang Kun. Application of auxiliary analgesic drugs in the treatment of cancer pain[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2015, 42(10): 530-534
- [11] Jr P J, Seow-Choen F, Wexner S D, et al. Perspectives on Intravenous Oxycodone for Control of Postoperative Pain [J]. Pain Practice, 2015, 16(7): 924-934
- [12] Leppert W. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management [J]. Pharmacological Reports Pr, 2010, 62 (4): 578-591
- [13] Leppert W, Woron J. The role of naloxegol in the management of opioid-induced bowel dysfunction [J]. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 2016, 9(5): 736-746
- [14] Mehić-Basara N, Oruč L, Kapur-Pojski L, et al. Association of dopamine receptor gene polymorphism and psychological personality traits in liability for opioid addiction [J]. Bosnian journal of basic medical sciences, 2013, 13(3): 158-162
- [15] Mardani-Kivi M, Karimi M M, Keyhani S, et al. Arthroscopic bankart surgery: Does gabapentin reduce postoperative pain and opioid consumption? A triple-blinded randomized clinical trial[J]. Orthopaedics & Traumatology Surgery & Research, 2016, 102(5): 549-553
- [16] Bryans, Justin S, Wustrow, David J. 3-Substituted GABA analogs with central nervous system activity: A review[J]. Medicinal Research Reviews, 2015, 19(2): 149-177
- [17] Zhang H, Li Y, De C M, et al. Dorsal root ganglion infiltration by macrophages contributes to paclitaxel chemotherapy induced peripheral neuropathy[J]. Journal of Pain, 2016, 17(7): 775-786
- [18] 王抒, 乔田奎, 袁素娟, 等. 奥施康定联合加巴喷丁对癌性神经病理性疼痛患者的效果观察[J]. 中国综合临床, 2015, 31(12): 1107-1111
Wang Shu, Qiao Tian-kui, Yuan Su-juan, et al. To observe the effect of oxycontin combined with gabapentin on the patients with neuropathic pain[J]. Clinical Medicine of China, 2015, 31(12): 1107-1111
- [19] Doyle H H, Murphy A Z. Sex differences in innate immunity and its impact on opioid pharmacology[J]. Journal of Neuroscience Research, 2017, 95(1-2): 487-499
- [20] Sacerdote P, Franchi S, Panerai A E. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression[J]. Current Pharmaceutical Design, 2012, 18(37): 6034-6042