# 加味芍药甘草汤联合普瑞巴林治疗癌性神经病理性疼痛的疗效研究

解晓芳，李艳孔，张　光，刘泽生，李　鑫*
（张家口市中医院肿瘤科，河北张家口 075000）

**摘要：目的** 探讨加味芍药甘草汤联合普瑞巴林治疗癌性神经病理性疼痛（malignant neuropathic pain，MNP）的疗效。**方法** 选择 2022 年 9 月至 2023 年 9 月本院收治的 140 例 MNP 患者，随机分为西药组（普瑞巴林）、中西药联用组（普瑞巴林联合加味芍药甘草汤），每组 70 例。比较两组临床疗效、疼痛介质水平、生活质量水平以及不良反应情况。**结果** 中西药联用组总有效率（91.43%）高于西药组（75.71%，$P < 0.05$）；治疗后，中西药联用组 5- 羟色胺、P 物质、前列腺素 $E_2$ 以及内皮素 -1 水平较西药组明显更低（$P < 0.05$）；中西药联用组生活质量量表（quality of life，QOL）分值下降更显著（$P < 0.05$）；两组不良反应发生率比较无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 加味芍药甘草汤联合普瑞巴林可有效减轻 MNP 患者疼痛，提高临床疗效和生活质量，安全性良好。

**关键词：** 加味芍药甘草汤；普瑞巴林；癌性神经病理性疼痛；临床疗效
**中图分类号：** R730.52；R741　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1672-9188（2024）10-1041-005
**引用：** 解晓芳，李艳孔，张光，等. 加味芍药甘草汤联合普瑞巴林治疗癌性神经病理性疼痛的疗效研究[J]. 世界临床药物，2024，45（10）：1041-1045. DOI：10.13683/j.wph.2024.10.007



# Effect of modified Shaoyao Gancao decoction combined with pregabalin in the treatment of malignant neuropathic pain

XIE Xiaofang, LI Yankong, ZHANG Guang, LIU Zesheng, LI Xin*
（*Department of Oncology, Zhangjiakou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China*）

**Abstract:** ***Objective*** To investigate the curative effect of modified Shaoyao and Gancao decoction combined with pregabalin in the treatment of malignant neuropathic pain（MNP）. ***Methods*** A total of 140 MNP patients admitted to our hospital from September 2022 to September 2023 were randomly divided into western medicine group（pregabalin）and Chinese and western medicine combined group（pregabalin combined with modified Shaoyao Gancao decoction），with 70 cases in each group. The clinical efficacy, pain mediator levels, quality of life and adverse reactions were compared between two groups. ***Results*** The total effective rate of the combined treatment group（91.43%）was higher than that of the western medicine group（75.71%, $P<0.05$）. After treatment, the levels of 5-hydroxytryptamine, Substance P, prostaglandin E2 and endothelin-1 in the combined group were significantly lower than those in the western medicine group（$P<0.05$）. The score of quality of life（QOL）in the combined medicine group was significantly decreased（$P<0.05$）. There was no statistical significance in the incidence of adverse reactions between the two groups（$P>0.05$）. ***Conclusion*** Modified Shaoyao Gancao decoction combined with pregabalin can effectively relieve pain in MNP patients, improve clinical efficacy and quality of life, and have good safety.

**Key words:** modified Shaoyao Gancao decoction; pregabalin; malignant neuropathic pain; clinical efficacy

**收稿日期：** 2024-04-11
**作者简介：** 解晓芳，主治中医师，研究方向：中医内科诊治。
**通信作者：** 李鑫，中西医结合副主任医师，研究方向：中西医结合方面。
**基金项目：** 张家口市重点研发计划项目（2121051D）

癌性疼痛是恶性肿瘤常见症状，其具有发生率高、部位不明、持续时间久的特点[1]。神经病理性疼痛（neuropathic pain，NP）是一种由疾病直接形成或躯体神经受损、被侵犯所引起的疼痛[2—3]。癌性NP（malignant NP，MNP）常出现于恶性肿瘤晚期阶段，相关报道指出约30%的恶性肿瘤患者存在MNP，对患者的身心健康和生活质量均产生较大影响[4—5]。由于MNP病因复杂，治疗较困难，因此目前仍为临床医师、学者关注的重点问题之一[6]。普瑞巴林作为抗惊厥药物，是国际疼痛协会推荐使用的MNP一线用药，虽能够一定程度上减轻患者疼痛，但长期使用易出现多种不良反应[7—8]。随着中医药事业是快速发展，中医治疗手段得到了广泛应用。加味芍药甘草汤具有缓急止痛、调和肝脾的作用，在缓解癌性疼痛的治疗中有良好效果[9]。本研究通过加味芍药甘草汤联合普瑞巴林，探究其在MNP患者中的疗效。见下文。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

样本量计算方法：

$$n=\frac{\pi_1(100-\pi_1)+\pi_2(100-\pi_2)}{(\pi_1-\pi_2)^2}f(\alpha,\beta)$$

进行样本量计算，其中$n$表示单组样本数量，$\pi_1$和$\pi_2$分别表示西药组和中西药联用组预期有效率，参考预试验结果为92%、70%，$\alpha$、$\beta$代表Ⅰ、Ⅱ类错误，本研究中选0.05和0.10，查表得到$f(\alpha,\beta)=10.5$. 计算得到$n=61$，考虑10%脱落情况，故每组所需68例，最终共纳入140例。本院伦理委员会已批准通过本研究（KY202207-0062）。

### 1.2 纳排标准

参考《癌症疼痛诊疗规范》[10]和《神经病理性疼痛诊疗专家共识》[11]对MNP西医诊断标准；参考《中医诊断学》[12]中痛证气血两虚证相关标准进行诊断。主证：①疼证绵绵不绝。②肌肤腠理肿胀。③头晕目眩。④面色苍白。次证：①心悸失眠。②少气懒言。③纳差。④便溏。舌脉象：①舌淡红。②舌苔薄白。③濡脉或细弱脉。

纳入标准：①符合上述西医及中医诊断标准。②经临床病理学及相关检查确诊为恶性肿瘤，且TNM分期为Ⅲ～Ⅳ期。③患者的疼痛数字分级评分法（numerical rating scale，NRS）≥4分[13]。④患者信息完整，且预计生存时间在3个月以上。⑤患者及家属均同意签署相关责任书。

排除标准：①存在严重脏器（心、肝、肾等）功能不全或合并存在其他原因导致的疼痛。②存在药物滥用史或接受治疗前1个月内有相关药物治疗史。③对研究使用药物过敏。④患者精神、认知异常。

### 1.3 分组与方法

选择2022年9月至2023年9月本院收治的140例MNP患者，通过简单排序法随机将其分为西药组和中西药联用组，每组各70例。

西药组予以普瑞巴林胶囊（75 mg/粒，2022819301，华润双鹤药业股份有限公司）口服治疗，起始剂量75 mg/次，一日2次，于治疗1周内观察患者疗效和耐受性增加药量至150 mg/次，每日不超过600 mg。

中西药联用组在西药组基础上加用加味芍药甘草汤，组成：生白芍15 g、丹参15 g、炙甘草10 g、延胡索10 g。若兼见肿块，加用莪术10 g、三棱10 g；若合并心悸气短、眩晕，加用当归15 g、阿胶12 g；若大便秘结不下，加用枳实12 g、大黄10 g。其中药物均来源于张家口市张垣中药饮片有限公司。将上述药物交由医院煎药房代为制作300 ml/剂的汤剂，一日1剂，早饭前和晚饭后各分服150 ml。两组患者均治疗4周。

### 1.4 主要观察指标

参考NRS评分对患者进行治疗前后临床疗效评估。其中NRS评分通过数字0～10表示疼痛程度从无痛到剧烈难以忍受的疼痛。1～3分表示轻度、4～6分表示中度、7～10分表示重度。当患

者 NRS 评分降低且下降分数≥ 3，患者自觉与治疗前相比疼痛有明显减轻，表示明显缓解；当患者 NRS 评分降低且下降分数≥ 1 且＜ 3，患者自觉与治疗前相比疼痛有所减轻但仍较剧烈，表示有所缓解；当患者 NRS 评分下降＜ 1 或无下降，疼痛感与治疗前相比均无明显变化，表示无效。总有效率＝（完全缓解例数＋明显缓解例数＋有所缓解例数）/ 总例数 ×100%。

**1.5** 次要观察指标

**1.5.1** 疼痛介质水平

治疗前后取两组患者空腹静脉血 4 ml，离心后取上层血清，使用酶联免疫吸附法和放射免疫法（2023516，南京森贝伽生物科技有限公司）分别对 5- 羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）、P 物质（substance P，SP）、前列腺素（prostaglandin，PG）$E_2$ 以及内皮素（endothelin，ET）-1 进行检测。

**1.5.2** 生活质量水平

使用生活质量量表（quality of life，QOL）对患者进行评估，量表共计 12 项 60 分 [14]，得分与患者的生活质量呈负相关。

**1.6** 不良反应情况

观察两组患者治疗过程中出现的不良反应发生情况，并进行记录，主要包括头晕、嗜睡、便秘以及恶心呕吐等方面。

**1.7** 统计学分析

所有临床数据使用 SPSS26.0 统计软件处理分析，计量资料均符合正态分布，用（$\bar{x}\pm s$）表示，采用独立、配对样本 $t$ 检验分别进行组间和治疗前后的同组比较；计数资料用 $n$(%) 表示，采用 $\chi^2$ 检验进行组间比较，等级资料比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** 一般资料比较

两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

**表 1 一般资料比较**

**Table 1 Comparison of baseline characteristics**

| 项目 | | 中西药联用组（$n$=70） | 西药组（$n$=70） | $t/\chi^2$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 性别/% | 男 | 44（62.86） | 40（57.14） | 0.476 | 0.490 |
| | 女 | 26（37.14） | 30（42.86） | | |
| 年龄 | | 58.49±10.12 | 58.16±10.45 | 0.190 | 0.850 |
| 体质量指数 | | 20.04±1.16 | 9.89±1.24 | 0.739 | 0.461 |
| 恶性肿瘤种类 | 肝癌 | 11（15.71） | 8（11.43） | 1.495 | 0.683 |
| | 胃癌 | 16（22.86） | 19（27.14） | | |
| | 肺癌 | 20（28.57） | 16（22.86） | | |
| | 其他 | 23（32.86） | 27（38.57） | | |
| 疼痛程度 | 中度 | 46（65.71） | 41（58.57） | 0.759 | 0.384 |
| | 重度 | 24（34.29） | 29（41.43） | | |

**2.2** 临床疗效比较

中西药联用组的临床总有效率（92.85 %）高于西药组（72.86 %，$P<0.05$），见表 2。

**2.3** 疼痛介质水平比较

治疗前，两组疼痛介质水平比较，均无统计学差异（$P>0.05$）。治疗后，两组 5-HT、SP、$PGE_2$ 以及 ET-1 水平均有下降，且中西药联用组降低更明显（$P<0.05$），见表 3。

**2.4** 生活质量水平比较

治疗后，两组 QOL 量表分值均有降低，且中西药联用组下降更显著（$P<0.05$），见表 4。

**表 2 临床疗效比较［$n$(%)］**

**Table 2 Comparison of clinical efficacy［$n$(%)］**

| 组别 | 完全缓解 | 明显缓解 | 有所缓解 | 无效 | 临床总有效率 |
|---|---|---|---|---|---|
| 中西药联用组（$n$=70） | 16（22.86） | 36（51.43） | 13（18.57） | 5（7.14） | 65（92.85） |
| 西药组（$n$=70） | 9（12.86） | 27（38.57） | 15（21.43） | 19（27.14） | 51（72.86） |
| $Z$值 | | | | | 2.417 |
| $P$值 | | | | | 0.016 |

**表 3 疼痛介质水平比较（$\bar{x}\pm s$，单位：ng/L）**

**Table 3 Comparison of pain mediators**

($\bar{x}\pm s$, unit: ng/L)

| 项目 | | 中西药联用组（$n$=70） | 西药组（$n$=70） | $t$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 5-HT | 治疗前 | 0.71±0.10 | 0.68±0.11 | 1.688 | 0.094 |
| | 治疗后 | 0.32±0.05* | 0.49±0.08* | 15.077 | <0.001 |
| | 差值 | 0.39±0.07 | 0.19±0.04 | 20.755 | <0.001 |
| SP | 治疗前 | 76.48±8.75 | 75.96±8.93 | 0.348 | 0.728 |
| | 治疗后 | 53.46±4.38* | 61.72±6.10* | 9.203 | <0.001 |
| | 差值 | 23.02±3.75 | 14.24±2.62 | 16.058 | <0.001 |
| $PGE_2$ | 治疗前 | 135.76±17.89 | 133.98±18.54 | 0.578 | 0.564 |
| | 治疗后 | 55.68±15.23* | 81.44±17.36* | 9.333 | <0.001 |
| | 差值 | 80.08±10.71 | 52.54±8.66 | 16.729 | <0.001 |
| ET-1 | 治疗前 | 189.75±21.47 | 188.91±22.32 | 0.227 | 0.821 |
| | 治疗后 | 87.97±16.34* | 132.55±17.86* | 15.408 | <0.001 |
| | 差值 | 101.78±17.33 | 56.36±9.48 | 19.238 | <0.001 |

注：与治疗前相比，*$P$<0.05。

Note: *vs* before treatment, *$P$<0.05.

**表 4 生活质量水平比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）**

**Table 4 Comparison of quality of life ($\bar{x}\pm s$, unit: score)**

| 项目 | | 中西药联用组（$n$=70） | 西药组（$n$=70） | $t$值 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|
| QOL | 治疗前 | 52.39±2.16 | 52.87±2.04 | 1.352 | 0.179 |
| | 治疗后 | 18.76±1.34* | 26.81±1.83* | 29.694 | <0.001 |
| | 差值 | 33.63±2.36 | 26.06±2.21 | 19.589 | <0.001 |

注：与治疗前相比，*$P$<0.05。

Note: *vs* before treatment, *$P$<0.05.

### 2.5 不良反应发生情况

治疗期间中西药联用组不良发生率 7.14%，头晕 1 例、便秘 1 例、恶心呕吐 3 例；西药组不良发生率 15.71%，头晕 1 例、嗜睡 2 例、便秘 3 例、恶心呕吐 5 例。两组比较无统计学意义（$P$ > 0.05）。

## 3 讨论

疼痛作为恶性肿瘤患者常见症状表现之一，存在于疾病确诊至姑息治疗的全阶段过程中 [15]。相关研究显示，我国约有 60% 的恶性肿瘤患者存在癌性疼痛，其中 1/2 患者能达到中、重度程度，约 1/3 患者的疼痛程度可达到难以忍受的重度疼痛级别 [16]。NP 为目前临床上恶性肿瘤患者出现的主要疼痛类型，患者常伴麻木、刺痛、灼烧等多种感觉的持续或间断症状，临床治疗较为困难 [17—18]。药物治疗是目前 MNP 的主要治疗方式，其中抗抑郁、抗惊厥和局麻药物均有良好疗效 [19]。普瑞巴林作为一种 γ- 氨基丁酸受体激动剂，能够通过阻断电压依赖性钙通道抑制神经递质释放，进而达到降低疼痛的目的，但单一应用疗效有限 [20]。中医认为主要发病原因与恶性肿瘤日久、脏腑亏虚、气血失调、瘀血阻络等相关。治当益气养阴、活血通络止痛 [21]。加味芍药甘草汤有良好的补益气血、柔肝止痛功效。本研究通过加味芍药甘草汤联合普瑞巴林，探究其在 MNP 患者中的治疗效果。

疼痛介质是影响 MNP 患者疼痛水平的重要物质，其中 5-HT 可提高降钙素基因相关肽免疫反应活性，加重机体疼痛程度；SP 可诱导肥大细胞癌痛易化；$PGE_2$ 可延长并增强致痛效果；ET-1 可与外周神经相互作用，增强机体痛觉敏感性。由本研究结果得到，中西药联用组治疗后 5-HT、SP、$PGE_2$、ET-1 水平降低幅度明显超过西药组，QOL 量表分值较西药组更低，中西药联用组临床总有效率（91.43%）明显高于西药组（75.71%）。提示加味芍药甘草汤联合普瑞巴林能有效降低 MNP 患者机体内疼痛介质水平，提高临床疗效，改善患者生活质量。究其原因，加味芍药甘草汤中白芍能够养血敛阴、缓急止痛；甘草能够益气复脉、止痛；丹参能够活血养血、祛瘀止痛；延胡索能够活血散瘀、行气止痛。诸药联合并随证加减能够有效改善 MNP 患者症状，提高临床治疗效果。结合现代药理学研究得到，白芍中的芍药苷和芍药内酯能够提高 β 内啡肽水平，抑制生成 $PGE_2$、释放，减轻患者疼痛。此外还可起到一定的抗抑郁作用，白芍总苷还可增强机体免疫，从而促使患者症状改善，提高生活质量；甘草与白芍合用，有着更好的抗炎镇痛活性，可起到镇痛协同增效的作用，此外，甘草酸和甘草多糖还能通过促进干扰素产生和 T 淋巴细胞增殖达

到增强机体免疫的效果；延胡索总生物碱和延胡索乙素均具有较强的镇痛效果。此外，甘草查尔酮 A、丹参酮、延胡索生物碱成分均有抗肿瘤作用，能有效改善 MNP 患者疼痛症状，提高临床疗效和生活质量。由研究中不良反应发生率可知，两组不良反应发生率（中西药联用组 7.14%、西药组 15.71%）差异比较中无统计学意义。提示加味芍药甘草汤联合普瑞巴林，不增加 MNP 患者的不良反应发生率，安全性较高，可推广使用。

## 4 结论

综上所述，加味芍药甘草汤联合普瑞巴林能够有效降低 MNP 患者的疼痛介质水平，减轻患者疼痛，提高患者生活质量和临床疗效，且在治疗过程中不增加不良反应发生率，具有较高的应用安全性。

## 参考文献：


[1] 张超月, 孙鲁源, 刘鑫, 等. 体针治疗癌性疼痛疗效及安全性meta分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(5): 1538-1547.

[2] 景宏舒, 汪权, 王丽婷, 等. 基于癌性疼痛治疗中纳米递送系统的应用研究进展[J]. 肿瘤, 2022, 42(10): 692-699.

[3] 崔健, 侯军君, 黄丽, 等. 初治癌性神经病理性疼痛滴定策略的临床研究[J]. 中国医学创新, 2021, 18(1): 73-77.

[4] 杨敏. 基于文献计量和可视化技术分析普瑞巴林对癌性神经病理性疼痛全球研究现状及趋势[J]. 海峡药学, 2022, 34(6): 95-99.

[5] 董超, 李荣昌. 羟考酮联合加巴喷丁在癌性神经病理性疼痛患者中的应用效果评估[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(4): 604-607.

[6] 周宗寿, 杨昌来. 加巴喷丁联合奥施康定治疗癌性神经病理性疼痛的疗效评价[J]. 世界复合医学, 2021, 7(1): 184-186.

[7] Essmat N, Galambos AR, Lakatos PP, *et al*. Pregabalin-tolperisone combination to treat neuropathic pain: improved analgesia and reduced side effects in rats[J]. Pharmaceuticals(Basel), 2023, 16(8): 1115.

[8] 杜超群, 陈丽萍, 刘忠诚, 等. 氨酚曲马多片联合普瑞巴林胶囊治疗癌性神经病理性疼痛的疗效及对患者睡眠质量的影响[J]. 当代医学, 2022, 28(6): 49-52.

[9] 屠仁枫, 李旭霞, 吴风云, 等. 加味芍药甘草汤联合阿片类止痛药物治疗中重度癌性疼痛临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(23): 154-158.

[10] 中华人民共和国卫生部. 癌症疼痛诊疗规范(2011年版)[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2012, 5(1): 31-38.

[11] 神经病理性疼痛诊疗专家组. 神经病理性疼痛诊疗专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(12): 705-710.

[12] 张家锡. 中医诊断学[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2007: 263.

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

[14] 黎嘉雅, 凌地洋, 王哲银. 普瑞巴林联合羟考酮治疗癌性神经病理性疼痛的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(10): 91-93.

[15] 陈慧, 吴文宇, 潘定举, 等. 苗医芴药针疗法联合盐酸羟考酮缓释片治疗癌性疼痛67例随机对照研究[J]. 中医杂志, 2022, 63(24): 2346-2352.

[16] 许小芬, 朱晓, 马伟, 等. 123例癌症患者癌性疼痛管理障碍的影响因素[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(9): 119-124.

[17] 耿连华, 曹汉忠. 度洛西汀联合盐酸羟考酮对晚期癌性疼痛患者的疗效及焦虑抑郁情绪的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(2): 60-65.

[18] 周丽, 王伟. 普瑞巴林联合盐酸羟考酮缓释片、复方苦参注射液治疗神经病理性癌症疼痛患者临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(1): 69-72.

[19] 何金莲. 普瑞巴林联合吗啡对癌性神经病理性疼痛的治疗效果探究[J]. 中国实用医药, 2021, 16(35): 145-147.

[20] 高鸿兴, 徐雪莲, 吴伟锋, 等. 益肾填髓汤联合普瑞巴林对脊髓损伤后神经病理性疼痛免疫功能的影响[J]. 新中医, 2021, 53(17): 106-109.

[21] 曹迪, 张亚密. 加味芍药甘草汤辅助治疗对癌性疼痛患者疼痛介质及炎性因子的影响[J]. 中国医药导报, 2020, 17(7): 143-146.


（编辑：沈佳婕）