

PainVision系统量化评估癌痛及化疗神经毒性的应用分析

赵瑜¹, 杨森¹, 余怡¹, 王辉¹, 赵昆¹, 赵华新², 许青^{1,2}

1. 同济大学附属第十人民医院肿瘤科, 上海 200072

2. 上海市皮肤病医院肿瘤科, 上海 200443

[摘要] 背景与目的: 癌症相关性疼痛是晚期肿瘤患者的重要临床症状, 而化疗常导致周围神经病变, 引发疼痛, 严重影响患者的生活质量。目前癌痛的评估大都通过患者主观量表来实现, 缺乏客观评价手段。本研究借助PainVision系统(PV法)从神经电生理角度定量地进行癌痛评估, 检测分析化疗导致的神经病变程度。**方法:** 癌痛患者通过数字疼痛强度量表(numerical rating scale, NRS)主观量表和PV法同时进行疼痛评估, 将PV法所得检测值与NRS评分进行相关性分析; 对化疗患者进行电流知觉阈值(current perception threshold, CPT)检测, 了解化疗对患者CPT水平的影响, 尝试PV法进行化疗神经毒性的检测。**结果:** 癌痛患者所测得疼痛比(PainRatio)和患者NRS评分线性相关(Pearson系数为0.849, $P < 0.001$); 伴有神经毒性临床症状的患者CPT水平升高, 但接受奥沙利铂、紫杉醇和其他药物化疗后的患者CPT水平未见明显差异。**结论:** PV法可以定量地进行癌痛评估, 有助于相对客观地进行癌痛分析。化疗后有明显神经病变的患者出现CPT升高, 提示PV法具有潜在检测与评估化疗导致神经毒性的临床应用价值。

[关键词] 癌痛评估, PainVision系统, 化疗后神经病变

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.12.010

中图分类号: R730.6 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)12-1025-06

Initial analysis of PainVision system in quantitative assessment of cancer pain and chemotherapy-induced neuropathy ZHAO Yu¹, YANG Sen¹, YU Yi¹, WANG Hui¹, ZHAO Kun¹, ZHAO Huaxin², XU Qing^{1,2} (1. Department of Medical Oncology, Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China; 2. Department of Medical Oncology, Dermatology Hospital of Shanghai, Shanghai 200443, China)

Correspondence to: XU Qing E-mail: xuqingmd@aliyun.com

[Abstract] Background and purpose: Cancer-related pain is one of the most important symptoms of patients with advanced cancer. Chemotherapy sometimes induces peripheral neuropathy and pain. These symptoms seriously affect patients' quality of life. Cancer pain assessment is now achieved by the subjective scales of patients, but lacking objective measurement. In this study, we used the neurotic electrophysiological method by way of PainVision system (PV system) to evaluate cancer pain quantitatively to detect and analyze degree of chemotherapy-induced neuropathy. **Methods:** We obtained numerical rating scale (NRS) scores from patients receiving analgesics and calculated the PainRatio from PV system at the same time. Then we analyzed the relationship between NRS and PainRatio scores. We detected current perception threshold (CPT) levels of patients receiving chemotherapy to find the correlation between chemotherapy and CPT level, and attempt to evaluate chemotherapy-induced neuropathy. **Results:** PainRatio scores were linearly associated with NRS scores (Pearson correlation coefficient=0.849, $P < 0.001$). Patients with neuropathy symptoms got higher CPTs. However, no statistically significant difference was observed between patients treated with oxaliplatin, paclitaxel and other agents. **Conclusion:** PainVision system can be used in cancer pain assessment quantitatively, and be helpful in cancer pain assessment objectively. Patients with defined neuropathy showed higher CPTs, indicating the potential clinical value of PV system in detecting and evaluating chemotherapy-induced neuropathy.

[Key words] Cancer pain assessment; PainVision system; Chemotherapy-induced neuropathy

疼痛是一种常见的临床症状,是一种不愉快的感觉和情绪上的感受,最终体现为主观感受。癌症相关性疼痛是晚期肿瘤患者的重要临床症状,严重影响患者的生活质量。癌痛强度的评估,临床中常用的方法是视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)法、数字疼痛强度量表(numerical rating scale, NRS)法和Wong Baker面部表情量表法等^[1-2],均为主观感受量表。化疗常导致外周神经病变,具体表现为四肢麻木与疼痛,目前亦缺乏早期定量检测与评估分析的稳定性临床技术与方法。日本Nipro公司生产的体感诱发电位刺激仪(PainVision PS-2100,简称PV系统)可以对人体电流知觉阈值进行测量^[3]。受试者最初在电极片位置感觉到轻微刺激时的电流强度即为电流知觉阈值(current perception threshold, CPT);随着电流刺激的强度逐渐增加,受试者将自身痛觉与感受到的电流刺激作对比,当疼痛部位与电流刺激部位疼痛强度相当,出现“疼痛转移”或“痛觉消失”时的电流强度,即为痛觉等效电流(pain equivalent current, PEC)。本研究试图评估PV系统测试癌痛患者疼痛比(PainRatio)与主观疼痛量表的一致性;并探索PV法用于化疗药物导致的外周神经毒性的检测、评估和分析的可行性。

1 资料和方法

1.1 研究对象

1.1.1 疼痛评估主客观一致性分析

随机选取2014年10月—2015年5月在同济大学附属第十人民医院肿瘤科住院接受镇痛治疗的67例癌痛患者。要求受试者神志清楚,能理解并配合PV法的操作过程,并同时完成NRS疼痛评分。

1.1.2 化疗神经毒性程度检测

随机选取2014年11月—2015年12月在同济大学附属第十人民医院肿瘤科住院的235例患者,要求神志清楚,能够表述自身疾病症状的变化,并配合完成PV法的操作过程。

1.1.3 患者一般信息记录

记录受试患者的性别、身高、体重、年龄、肿瘤类型、镇痛药物使用情况及是否存在颅内病变(脑卒中、颅内占位等)。

1.2 研究方法

1.2.1 疼痛评估主客观一致性分析

受试者在完成疼痛评估NRS分析的同时,进行PV测试。

NRS法:以“0”表示“完全无痛”,“10”表示“最剧烈的疼痛”,要求患者用0~10的数字表达出目前感受到的疼痛强度。

PV法:连接PS-2100型PainVision知觉痛觉定量分析仪(购自日本Nipro公司),将电极片贴在患者左前臂(如为左利手则贴于右前臂),点击开始后仪器开始释放脉冲刺激尺神经。当受试者电极片黏贴处刚开始感觉到轻微电流刺激出现时,按动手动开关,停止电流刺激。如此反复3次,取平均值即为患者的CPT。然后进行疼痛等效电流测试。测试时电流强度增加后开始出现肢端针刺、麻木样感觉,此时无需停止电流刺激,待电流增加过程中疼痛部位与电流刺激部位疼痛强度相当,出现“疼痛转移”或“痛觉消失”时,按动手动开关,停止电流刺激。同前反复测量3次,平均值即为患者的PEC值。将所得数据换算为PainRatio来表示患者疼痛程度,计算公式为: $\text{PainRatio} = \text{PEC} / \text{CPT}$ 。

1.2.2 化疗神经毒性检测

1.2.2.1 患者分组说明

按照肿瘤患者接受抗肿瘤治疗病史,分为“未化疗组”、“奥沙利铂化疗组”、“紫杉醇化疗组”和“其他药物化疗组”(本研究中无同时接受奥沙利铂和紫杉醇化疗的患者)。其中“奥沙利铂化疗组”根据其接受奥沙利铂治疗疗程至施行检测时间分为“正在使用奥沙利铂组”、“停用奥沙利铂不超过半年组”和“停用奥沙利铂半年以上组”。同时记录患者镇痛药物使用情况,分为癌痛患者和非癌痛患者;根据患者是否存在颅内病变(包括脑卒中、颅内占位等)分为颅内病变患者和非颅内病变患者。

1.2.2.2 电流知觉阈值检测

选择235例肿瘤患者，均神志清楚，并能够理解PV法的操作方法。同样按上述方法进行检测。

1.2.2.3 化疗患者神经毒性临床评估

对曾经接受化疗的患者，参照美国癌症研究所常规毒性判定标准(NCI-CTCAE 3.0)对化疗后神经毒性进行评定，具体评定标准如下：1级为深腱反射丧失或感觉异常，但不影响功能；2级为感觉改变或异常影响功能但不妨碍日常生活；3级为感觉改变或异常妨碍日常生活；4级为致残。

1.3 统计学处理

1.3.1 疼痛主客观评估评分相关性分析

根据PV法测量患者的PainRatio和NRS评分绘制散点图，了解两者是否存在线性相关，并进一步进行统计学分析，了解两种方法进行疼痛评估所得数据的相关系数及统计学差异。

1.3.2 镇痛治疗、颅内病变和化疗治疗对感觉阈值电流的影响

汇总受试患者的电流知觉阈值检测结果，了解不同方案化疗后患者是否存在电流知觉阈值的差异，分析镇痛治疗、颅内病变和化疗药物种类等因素是否影响PV法检测电流知觉阈值基线值。

2 结果

2.1 NRS评分与PainRatio相关性分析

采用一元线性回归方法，分析PainRatio和NRS疼痛评分间的关系，结果显示，两者间相关系数为0.849($P < 0.001$)，图1)。两者一元线性方程的关系为： $PainRatio = 1.112 * NRS + 0.161$ 。

2.2 癌痛患者(使用镇痛药物)与非癌痛患者(未使用镇痛药物)CPT均值比较

选择受试患者中未经化疗、且无颅内病变的肿瘤患者，根据其是否使用镇痛药物治疗，分为癌痛患者和非癌痛患者两组，比较两组患者CPT均值的差异。结果显示，非癌痛患者的CPT均值为26.12，癌痛患者的CPT均值为

17.36，低于非癌痛患者，差异有统计学意义(表1)。

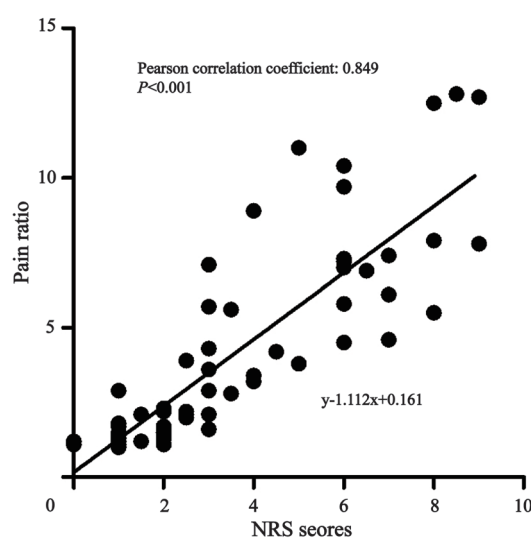


图1 PainVision系统测得疼痛比和NRS疼痛评分线性相关

Fig. 1 PainRatio from PainVision System were linearly associated with NRS scores

表1 癌痛患者与非癌痛患者CPT均值比较(无颅内病变，未化疗)

Tab. 1 Comparison of mean CPT values of patients with or without cancer-related pain (without intracranial lesions or chemotherapy)

		($\bar{x} \pm s$)	
Patients with cancer-related pain	N	CPT/ μA	P value
Yes	17	17.36 \pm 6.41	
No	15	26.12 \pm 12.38	<0.05

2.3 颅内病变与无颅内病变肿瘤患者CPT均值的关系

在受试患者中，将未经化疗治疗的患者，根据其有无颅内病变进行分组，分析两组患者CPT均值的差异。结果显示，无颅内病变的患者CPT均值为20.85，有颅内病变的肿瘤患者CPT均值为30.74，差异有统计学意义($P < 0.05$)，表2)。

2.4 神经毒性药物使用患者电流知觉阈值均值比较

受试患者按照接受化疗药物的种类进行分组，分析每组患者电流知觉阈值的差别。结果显示，使用紫杉醇的患者电流知觉阈值平均

水平最低, 其次是使用奥沙利铂和未化疗的患者, 使用其他药物化疗的患者电流知觉阈值的平均水平最高, 但差异无统计学意义(P 均 >0.05 , 表3)。

表 2 无颅内病变患者和颅内病变患者CPT均值比较(未化疗, 无癌痛)

Tab. 2 Comparison of mean CPT values of cancer patients with or without intracranial lesions (without chemotherapy or cancer pain)

($\bar{x}\pm s$)			
Cancer patients with intracranial lesions	<i>N</i>	CPT/ μ A	<i>P</i> value
No	15	20.85 \pm 9.40	
Yes	4	30.74 \pm 15.14	<0.05

表 3 神经毒性药物使用情况及CPT均值比较

Tab. 3 Comparison of mean CPT values of patients with different neurotoxic chemotherapy agents

($\bar{x}\pm s$)			
Chemotherapy regimens	<i>N</i>	CPT/ μ A	
Without chemotherapy	37	21.86 \pm 10.76	
Oxaliplatin treated	73	20.75 \pm 10.07	
Paclitaxel treated	38	19.25 \pm 10.01	
Other agents treated	87	22.76 \pm 17.78	

使用含奥沙利铂方案化疗的患者进行亚组分析。3组患者的电流知觉阈值均值比较结果显示, 曾经使用奥沙利铂, 并停用时间不超过半年的患者电流知觉阈值平均水平最高, 其次是正在接受含奥沙利铂方案化疗的患者; 停用奥沙利铂超过半年的患者均值水平最低, 但三者间差异无统计学意义(P 均 >0.05 , 表4)。

表 4 经奥沙利铂化疗患者CPT均值比较

Tab. 4 Comparison of mean CPT values of patients with oxaliplatin treatment

($\bar{x}\pm s$)			
Oxaliplatin treatment	<i>N</i>	CPT/ μ A	<i>P</i> value
On-going	22	21.60 \pm 10.03	
Ended within 6 months	17	22.86 \pm 13.92	0.878
Ended 6 months before	34	18.92 \pm 7.62	0.293

2.5 电流知觉阈值水平与神经毒性临床症状相关性分析

除外颅内病变和癌痛的患者进行分析, 根据患者是否出现明显神经毒性临床症状进行分组, 出现手足麻木、甚至感觉和活动障碍的患者, 电流知觉阈值均值较没有症状的患者高, 差异有统计学意义($P<0.01$, 表5)。

表 5 有明显神经毒性临床症状患者与症状不明显患者CPT均值比较(无颅内病变, 无癌痛)

Tab. 5 Comparison of mean CPT values of patients with or without clinical symptoms of neurotoxicity (without intracranial lesions or cancer pain)

($\bar{x}\pm s$)			
Patients with neurotoxicity symptoms	<i>N</i>	CPT/ μ A	<i>P</i> value
No	45	19.42 \pm 9.52	
Yes	8	31.45 \pm 10.24	<0.01

2.6 电流知觉阈值水平与奥沙利铂总剂量相关性分析

对曾经使用奥沙利铂的患者, 我们对奥沙利铂使用的总剂量进行了统计, 受试患者使用奥沙利铂的中位剂量为900 mg(400~1 200 mg), 且使用奥沙利铂的总剂量和电流知觉阈值无明显相关性(Pearson相关系数为-0.016, $P=0.892$, 图2)。

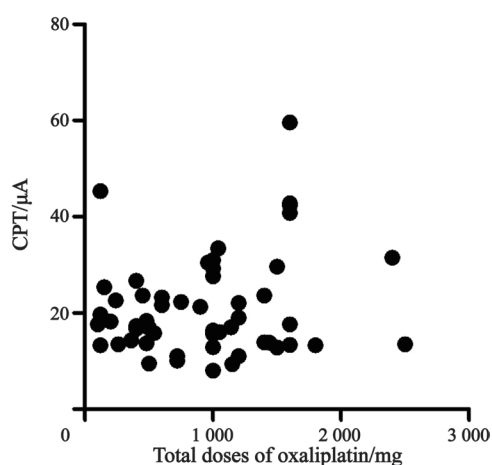


图 2 奥沙利铂化疗患者CPT值与药物剂量关系(无颅内病变, 无癌痛)

Fig. 2 Relationship of CPT values and total oxaliplatin doses of patients with oxaliplatin treatment (without intracranial lesions or cancer pain)

3 讨 论

PV法提供了疼痛客观量化评估的新方法。该方法通过神经电生理途径获得相对客观的疼痛量化评分,可辅助现有的临床疼痛评估手段。PV仪器产生的电流脉冲主要刺激感觉神经中的A β 和A δ 纤维,在检测过程中不会诱发痛觉的产生^[4]。既往研究表明,PV法不但可以用于不同原因导致的慢性腰背部疼痛(扭伤、椎管狭窄、退行性脊椎病和腰部神经根病变等)的评估^[5-6],也可用于急性疼痛(手术致创口疼痛)的测定^[7-8],甚至对于短暂的瞬间疼痛(外科敷贴撕除瞬间产生的疼痛)^[9]也可以进行测量。该方法具有广泛适用性,通过电生理将抽象的痛觉感知转化为客观量化电流强度,尤其给抽象理解力较差和不典型疼痛的患者带来很大帮助。已有临床研究引入PV法配合进行疼痛评估^[10],但目前尚没有该方法用于癌痛患者疼痛评估的文献报道。

PV法在同济大学附属第十人民医院肿瘤科应用于癌症相关性疼痛的患者,所得结果与NRS评分具有良好的相关性,证明PV法用于疼痛评估的可靠性。因此在今后的工作中,我们可以逐步开展PV法,更加准确地指导我们调整临床镇痛药物的使用。

肿瘤科存在癌症相关性疼痛的患者比例偏高,且镇痛药物多通过神经中枢进行作用。因此我们就未行化疗且无颅内病变的患者进一步进行亚组分析,结果显示,使用镇痛药物的肿瘤患者比非癌痛肿瘤患者具有更低的电流知觉阈值。既往有研究表明,阿片类药物可能诱发痛觉过敏,因此长期使用阿片类药物进行镇痛治疗可能提高患者对外界刺激的感知,这可能是造成本研究结果的原因^[11-15]。

颅内病变影响中枢神经系统,影响神经信息的传导与接收,导致患者运动、感觉功能障碍。本研究结果显示,存在颅内病变的患者电流知觉阈值水平明显高于普通患者。目前此类患者感觉、运动功能的辅助检查大都依靠肌电

图来完成,目前尚无文献报道PV法用于该患者群末梢神经感觉功能检测。PV法不但可以进行量化检测,相较于肌电图,更加方便、快捷,且不会给患者增加痛苦,可以在临床工作中进一步研究该方法用于中枢神经系统病变患者检测的意义。

奥沙利铂是最典型的神经毒性化疗药物,患者可能出现肢端麻木的症状,严重者甚至出现感觉、运动功能的障碍。本研究初步探索PV法用于化疗神经毒性评估的可能性,分析未化疗、奥沙利铂、紫杉醇和其他药物化疗后患者电流知觉阈值的差别(在本研究纳入的受试者中,没有同时接受奥沙利铂和紫杉醇化疗的患者),未见不同方案化疗患者电流知觉阈值的差别。奥沙利铂用药累积剂量与患者电流知觉阈值亦未见明显相关性。该项研究结果不理想可能是由多方面原因导致的:① 电流知觉阈值高低本身具有个体差异;② 受试患者大部分都曾经接受两种或更多化疗方案的治疗,使用的药物错杂,不能除外多种药物相互作用对检查结果造成影响;③ 未经化疗的患者正在或曾经接受内分泌治疗、靶向治疗、骨修复治疗或介入治疗,上述治疗是否会对阈值电流检测的结果造成影响,目前尚不明确。

接受奥沙利铂化疗患者的亚组分析结果差异无统计学意义,但结果可观察到停用奥沙利铂不超过半年的患者电流知觉阈值水平偏高的趋势。奥沙利铂所致的神经毒性主要累及外周神经,通常表现为急性神经毒性和慢性神经毒性^[16],严重者甚至出现躯体功能障碍,甚至影响患者日常生活^[17]。本研究提示,电流知觉阈值的变化趋势可能与慢性神经病变相关。慢性神经病变在短期内不可逆,但随着用药的中止,经过较长时间症状有所好转。因此停用奥沙利铂超过半年的患者慢性神经病变好转,电流知觉阈值均值最低。停用奥沙利铂不超过半年的患者,大都完成了多次含奥沙利铂方案化疗,并且末次用药时间距离受试时间不超过半年,药物所致神经病变尚未恢复,检测所得感觉神经阈值水平偏高。正在接受奥沙利铂方

案化疗的患者, 用药疗程数和药物累积毒性相较于已经结束用药的患者少, 开始用药的时间与受试时间更接近, 药物所致神经毒性症状仍不明显。本研究还发现, 化疗后出现明显神经毒性临床症状的患者电流知觉阈值水平升高, 提示化疗导致的神经病变与电流知觉阈值水平升高一致。

PV法是新型疼痛测量手段, 但依旧无法取代经典的VAS和NRS法, 因为该方法的应用需要准备仪器和对患者进行沟通指导, 且要求患者本人在场。NRS法可以用于简短的交流和电话随访等情景, 因此该量表仍是不可取代的。但PV法所得检测结果相对客观、量化, 在临床工作中可辅助VAS和NRS法实现包含主、客观的全面疼痛评估。

由于本研究仅为PV法用于化疗神经毒性检测的初步探索, 研究样本量偏少, 期待在后续研究中对用药患者进行跟踪随访, 对每个疗程化疗前后的CPT进行监测, 以进一步明确CPT用于监测与化疗神经毒性的意义。

[参 考 文 献]

- [1] 李树芬. 癌症患者疼痛的评价与评估 [J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(17): 111-112.
- [2] 李 红, 徐玉善. 如何进行疼痛评估 [J]. 糖尿病天地: 临床, 2015, 9(5): 253-254.
- [3] 長谷川丈, 杉山大介, 熊坂美紀子, et al. ペインビジョンによる疼痛治療の評価 [J]. 日本ペインクリニック学会誌, 2008, 15(2): 144-149.
- [4] 有田英子, 小川節郎, 花岡一雄. 痛みの強さの客観的評価—知覚・痛覚定量分析装置 [J]. Anesthesia, 2008, 21: 49-53.
- [5] KIM J, LEE K S, KONG S W, et al. Correlations between electrically quantified pain degree, subjectively assessed visual analogue scale, and the mcgill pain questionnaire: a pilot study [J]. Ann Rehabil Med, 2014, 38(5): 665-672.
- [6] OHTORI S, KAWAGUCHI H, TAKEBAYASHI T, et al. PainVision apparatus is effective for assessing low back pain [J]. Asian Spine J, 2014, 8(6): 793-798.
- [7] HIRAKI M, TAKEMASA I, UEMURA M, et al. Evaluation of invasiveness in single-site laparoscopic colectomy, using “the PainVision™ system” for quantitative analysis of pain sensation [J]. Surgical endoscopy, 2014, 28(11): 3216-3223.
- [8] 梅 莉, 徐金东, 王 刚, 等. PainVision 法评估妇科腹腔镜手术后疼痛程度的可靠性, 与 VAS 评分的比较 [J]. 中华麻醉学杂志, 2013, 33(6): 708-710.
- [9] MATSUMURA H, IMAI R, GONDO M, et al. Evaluation of pain intensity measurement during the removal of wound dressing material using ‘the PainVision system’ for quantitative analysis of perception and pain sensation in healthy subjects [J]. Int Wound J, 2012, 9(4): 451-455.
- [10] SAITO S, ISHII T, KAMOGAWA Y, et al. Extracorporeal shock wave therapy for digital ulcers of systemic sclerosis: a phase 2 pilot study [J]. Tohoku J Exp Med, 2016, 238(1): 39-47.
- [11] ROECKEL L A, LE COZ G M, GAVERIAUX-RUFF C, et al. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms [J]. Neuroscience, 2016. [Epub ahead of print].
- [12] KATZ N P, PAILLARD F C, EDWARDS R R. Review of the performance of quantitative sensory testing methods to detect hyperalgesia in chronic pain patients on long-term opioids [J]. Anesthesiology, 2015, 122(3): 677-685.
- [13] KIM S H, STOICEA N, SOGHOMONYAN S, et al. Intraoperative use of remifentanyl and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance: systematic review [J]. Front Pharmacol, 2014, 5: 108.
- [14] RAFFA R B, PERGOLIZZI J V JR. Opioid-induced hyperalgesia: is it clinically relevant for the treatment of pain patients? [J]. Pain Manag Nurs, 2013, 14(3): e67-e83.
- [15] WANG W, WANG Y, ZHANG W, et al. Opioid-induced redistribution of 6TM and 7TM mu opioid receptors: A hypothesized mechanistic facilitator model of opioid-induced hyperalgesia [J]. Pharmacol Rep, 2016, 68(4): 686-691.
- [16] VENTZEL L, MADSEN C S, JENSEN A B, et al. Assessment of acute oxaliplatin-induced cold allodynia: a pilot study [J]. Acta Neurol Scand, 2016, 133(2): 152-155.
- [17] 刘慧龙, 王 莉, 贾 佳, 等. 奥沙利铂治疗结肠直肠癌相关神经毒性的临床观察及随访 [J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(12): 725-729.

(收稿日期: 2016-07-15 修回日期: 2016-08-26)