

## 重复经颅磁刺激对癌痛患者的镇痛效果研究

唐颖<sup>1</sup>,王春梅<sup>1</sup>,陈兴月<sup>1</sup>,陈翰<sup>2</sup>,谭明亮<sup>2</sup>,周怡<sup>2</sup>,陆松梅<sup>1</sup>,陈文<sup>1</sup>,李咏生<sup>1</sup>

**【摘要】目的:**探讨重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对癌痛患者的镇痛疗效。  
**方法:**本研究采用前瞻性随机对照试验,将50例癌痛患者随机分为rTMS组和对照组各25例。在常规药物治疗的基础上,rTMS组给予高频10Hz、左侧背外侧前额叶(DLPFC)刺激治疗,对照组采用假刺激治疗。采用数字评价量表疼痛评分、口服吗啡等效剂量(OME)、WHO生存质量测定量表简表(WHOQOL-BREF)评定患者的治疗效果。**结果:**经2周治疗后,rTMS组患者的NRS评分均较治疗前及对照组治疗后明显降低( $P<0.05$ ),对照组治疗前后比较差异无统计学意义。治疗后,2组患者的OME均较治疗前有所增加( $P<0.05$ ),但rTMS组的增加剂量要明显低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后,2组患者WHOQOL-BREF总分均较治疗前明显提高( $P<0.05$ ),但rTMS组更高于对照组( $P<0.05$ )。治疗后,rTMS组的治疗有效率及显效率均明显高于对照组( $P<0.05$ )。**结论:**rTMS可明显缓解癌痛患者的疼痛程度,降低止痛药物使用剂量,改善癌痛患者的生活质量,是一种有效的癌痛康复治疗工具。

**【关键词】**癌痛;重复经颅磁刺激;背外侧前额叶;镇痛作用;生活质量

**【中图分类号】**R49;R246.5   **【DOI】**10.3870/zgkf.2022.05.001

**Analgesic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cancer pain patients** Tang Ying, Wang Chunmei, Chen Xingyue, et al. Department of Medical Oncology, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400010, China

**【Abstract】****Objective:** To investigate the analgesic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on patients with cancer pain. **Methods:** In this prospective randomized controlled trial, 50 patients with cancer pain were randomly divided into rTMS group and control group. On the basis of routine drug therapy, the rTMS group was treated with high frequency 10 Hz and left dorsolateral prefrontal cortex stimulation, while the control group was treated with sham stimulation. The therapeutic effect was evaluated by NRS digital score, oral equivalent dose of morphine (OME) and WHO quality of life scale (WHOQOL-BREF). **Results:** After 2 weeks of treatment, the NRS scores in the rTMS group were significantly lower than those before treatment and the control group after treatment ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference in the control group before and after treatment. After treatment, the OME of both groups increased as compared with that before treatment, but the increased dose of rTMS group was significantly lower than that of the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the total scores of WHOQOL-BREF in the two groups were significantly higher than those before treatment, but the total score in the rTMS group was higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the effective rate (NRS improvement  $\geq 30\%$  or  $50\%$ ) in the rTMS group was significantly higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** rTMS can significantly relieve the pain degree of patients with cancer pain, reduce the dosage of analgesics, and improve the quality of life of patients with cancer pain. It may be an effective tool for rehabilitation treatment of cancer pain.

基金项目:国家自然科学基金项目(81902302);重庆市自然科学基金项目(cstc2018jcyjAX0772)

收稿日期:2021-12-10

作者单位:1.重庆大学附属肿瘤医院肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室,重庆 400038;2.重庆市西南医院康复科,重庆 400038  
 作者简介:唐颖(1985-),女,主治医师,主要从事肿瘤康复相关技术研究。

通讯作者:李咏生,lys@cqu.edu.cn

**【Key words】**cancer pain; repetitive transcranial magnetic stimulation; dorsolateral prefrontal cortex; analgesic effect; quality of life

随着肿瘤发病率的增加,癌症已成为我国人群死亡的首要原因和主要公共健康问题。根据国家癌症中

心《2015 中国癌症统计数据》数据显示:我国每年约有 429 万癌症新发患者,其中约 160 万的癌症患者能够存活 5 年以上<sup>[1]</sup>。随着癌症患者生存期的延长,癌症患者的生活质量不得不成为我们广大医生考虑的一大问题。据研究报道,在新确诊的肿瘤患者中,至少有 25%~30% 的患者伴发癌痛,而晚期肿瘤患者疼痛的发生率更是高达 80%<sup>[2]</sup>。癌痛不仅影响患者的睡眠及日常生活,也对其心理、情绪等造成困扰,严重降低了患者的生活质量。目前临幊上通过 WHO 建议的三阶梯药物止痛疗法,虽能一定程度上缓解肿瘤患者的症状,但据 WHO《全球癌症报告 2014》调查显示仍有 45% 的肿瘤病人疼痛未得到有效控制<sup>[3]</sup>。因此,寻找新型癌痛治疗方式已成为当前急需解决的关键科学问题。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation,rTMS)近年来在疼痛方面的应用越来越广泛,如治疗神经病理性疼痛、炎性疼痛、慢性肌骨疼痛等<sup>[4~6]</sup>。由于癌痛是一种混合性疼痛,疼痛性质不同于常见的炎性疼痛或神经病理性疼痛<sup>[7]</sup>,rTMS 是否对癌痛同样有效目前尚未见临床报道。因此,本研究通过随机对照临幊试验,探讨 rTMS 对癌痛患者的止痛效果,以期为 rTMS 在癌痛患者中的应用提供临幊依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 纳入 2020 年 1 月~2021 年 9 月我院诊治的 50 名癌痛患者。纳入标准:经病理或细胞学活检确诊为恶性肿瘤;伴随有疼痛症状,经肿瘤科医生确诊为癌性疼痛;中重度以上疼痛,NRS 评分 $\geq 4$ 分;年龄在 18~70 岁;意识清醒,能配合评估疼痛严重程度;预计生存期超过 3 个月;完成知情同意书,自愿参与本研究者。排除标准:脑肿瘤患者;既往有癫痫发作史;体内植人心脏起搏器、支架及其他金属;其他疾病引起的疼痛;有精神疾病的患者。将患者随机分为 rTMS 组和对照组各 25 名。经 2 周治疗后,rTMS 组 1 名患者、对照组 2 名患者治疗期间因个人原因(病情进展加重、疫情原因无法来院随访等)中途退出本研究,本研究最终纳入 rTMS 组患者 24 名、对照组 23 名。2 组患者在性别、年龄、肿瘤类型、肿瘤分期、疼痛性质等方面无统计学差异,具有可比性,见表 1。

**1.2 方法** 2 组均按照“WHO 疼痛三阶梯”用药原则给予止痛治疗<sup>[8]</sup>。为方便统计癌痛病人服用药物的剂量变化,本研究主要采用吗啡控释片或羟考酮缓释片进行常规止痛治疗。在常规药物止痛的基础上,2 组患者进行 rTMS 治疗。刺激仪器采用 YRDCCY-I 型刺激仪和“8”字形线圈(武汉依瑞德公司)。刺激参数参照以往指南推荐方案,具体如下:刺激部位,左侧背外侧前额叶(Dorsolateral Prefrontal Cortex, DLPFC);刺激频率,10Hz;刺激强度,80%静息运动阈值,15 个脉冲序列(1.5 s),间隔 3 s(共 1500 脉冲)。对照组患者用同样的刺激线圈进行假刺激治疗,但无磁刺激输出(只发出同样的声音,线圈平面与患者头皮垂直放置)。2 组患者每天刺激 1 次,每周 5d,共治疗 2 周。

**1.3 评定标准** 本研究主要评估指标采用数字评价值量表(numberical rating scale, NRS)疼痛评分。参照国际指南标准,将 NRS 疼痛评分较治疗前缓解 30% 以上定义为有效,50% 以上为明显有效<sup>[9]</sup>。统计各组患者 2 周后治疗有效率和疼痛程度的差异。本研究的次要评估指标为患者口服吗啡等效剂量(Oral morphine equivalent, OME)和生活质量的差异。OME 的计算方法参照以往文献报道<sup>[10]</sup>:口服羟可酮转换为 1:1.5,静脉注射吗啡为 1:3 转换为口服吗啡的使用剂量;OME 值越大,代表患者服用的止痛药物剂量越大。生活质量量表采用 WHO 生存质量测定简表(WHO quality of life scale, WHOQOL-BREF)<sup>[11]</sup>,包含躯体生理功能、心理、社会关系和环境功能四个领域,总分 100 分,分值越大,代表生活质量越高。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 21.0 软件进行数据统计学分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本 t 检验和卡方检验探讨 2 组患者基线的差异,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,率的比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

在 47 名参与者中,rTMS 组有 3 名患者自诉在刺激过程中出现短暂的头皮麻木或面部肌肉抽搐,整个治疗过程中均未观察到严重的不良事件,如癫痫、脑卒

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	n	性别(例)		(岁, $\bar{x} \pm s$ )	肿瘤类别(例)			肿瘤分期(例)		疼痛性质(例)			
		男	女		肺癌	结直肠癌	乳腺癌	其他	Ⅲ 期	Ⅳ 期	伤害感受性	神经病理性	混合性
rTMS 组	24	14	10	60.3 ± 9.1	13	5	2	4	5	19	13	5	6
对照组	23	13	10	59.8 ± 8.6	12	6	3	2	4	19	14	4	5

中、肿瘤脑转移等。治疗前,2组患者NRS、OME、WHOQL-BREF总分比较差异均无统计学意义。经2周治疗后,rTMS组患者的NRS评分均较治疗前及对照组治疗后明显降低( $P<0.05$ ),对照组治疗前后比较差异无统计学意义。治疗后,2组患者的OME均较治疗前有所增加( $P<0.05$ ),但rTMS组的增加剂量要明显低于对照组( $P<0.05$ )。治疗后,2组患者WHOQL-BREF总分均较治疗前明显提高( $P<0.05$ ),但rTMS组更高于对照组( $P<0.05$ ),见表2。经2周治疗后,rTMS组的治疗有效率及明显有效率明显高于对照组( $P<0.05$ ),见表3。

### 3 讨论

目前我国肿瘤患者数量日益增多,虽通过规范化的WHO三阶梯止痛治疗可有效缓解癌痛,但仍有一半左右的患者的疼痛没有得到有效治疗。针对癌痛疗效欠佳现象,目前临幊上一般通过提高镇痛药物的使用量,除此之外尚缺乏其他有效辅助手段<sup>[12]</sup>。增加止痛药物剂量又会明显增加药物的毒副作用,如非甾体类药物会导致胃肠道粘膜损伤,阿片类药物存在呕吐、便秘、呼吸抑制等毒副作用,因此寻找癌痛新型辅助治疗方式具有重要的临床意义。本研究通过临床随机对照试验,首次证实了rTMS可以有效缓解癌痛患者的疼痛程度,降低止痛药物的使用剂量以及提高肿瘤的生活质量。本研究的临床发现将对当前癌痛患者的康复治疗提供一定的临床依据。

近年来,rTMS逐渐成为一种安全有效的疼痛治疗工具,用于多种疼痛的康复治疗,如纤维肌痛,脊髓损伤,偏头痛,神经性疼痛和复杂的区域疼痛综合征等<sup>[5-6,13]</sup>。但癌痛相对于其他常见疼痛,有着更复杂的发病机制,如癌细胞侵犯骨组织、压迫周围神经或血管、肿瘤生长导致的器官包膜扩张、癌细胞侵犯周围软组织导致粘连、炎症等<sup>[7]</sup>。从病理生理机制方面来考虑,癌痛是一种包含有伤害感受性疼痛、神经病理性疼痛、慢性精神性疼痛等疼痛种类的混合型疼痛<sup>[7]</sup>。因此,癌痛相较于其他疼痛类型,治疗难度更高,效果更差<sup>[14]</sup>。

目前临幊上尚未见到rTMS治疗癌痛患者的临幊报道,可能原因在于rTMS的禁忌症包括恶性肿瘤

表3 2组治疗后NRS有效率比较  
例, %

组别	n	有效	明显有效
rTMS组	24	12(50.0) <sup>a</sup>	5(20.8) <sup>a</sup>
对照组	23	5(21.7)	0

与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

患者。但恶性肿瘤患者仅为rTMS治疗的相对禁忌症,主要考虑肿瘤患者个体情况较复杂,可能会有增加诱发癫痫发作或肿瘤脑转移的风险,故在患者获益不明确的情况下,被列为了rTMS的相对禁忌症。本研究纳入的患者多为晚期肿瘤患者,已存在多处器官转移,且为放疗或化疗术后,后期可选择的治疗手段非常有限。疼痛作为此类患者的主要功能障碍,常规止痛药物又存在疗效欠佳的问题,采用一些缓和治疗手段对此类患者有着明显益处。目前临幊上,国内康复科电刺激治疗同样为恶性肿瘤患者的治疗相对禁忌症参考文献,但国外已有较多低频电刺激治疗癌痛的报道<sup>[15]</sup>,美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南的成人癌症疼痛潜在非药物干预措施列表中同样包括了经皮神经电刺激治疗<sup>[16]</sup>。因此,在保证安全的前提下,率先探索rTMS是否对癌痛具有镇痛效果具有一定的临床指导意义。本研究的结果发现rTMS组治疗后的疼痛强度比基线降低了2.5分,明显高于对照的1.22分。同时,我们还发现DLPFC-rTMS刺激可以减少癌痛患者阿片类药物的使用量;且在治疗期间,所有患者均未发生明显不良反应(癫痫发作、肿瘤脑转移等)。上述结果揭示了rTMS可能是未来临幊治疗癌痛的一种新型辅助治疗手段。但我们同样认为,rTMS治疗癌痛应严格把握适应症,本研究将肿瘤脑转移的患者作为排除标准,以降低癫痫发生的可能性,未来还需更多的大样本临幊研究来验证rTMS治疗癌痛的安全性。

目前rTMS治疗疼痛的刺激方式主要采用高频刺激、靶点位于M1区或者左侧背外侧前额叶<sup>[13]</sup>。对于疼痛治疗靶点的选择,大多数研究常选用M1区,近年来少部分研究开始探索背外侧前额叶<sup>[13]</sup>。本研究中,我们同样选择了高频刺激(10Hz),刺激部位位于左侧背外侧前额叶,发现背外侧前额叶的镇痛效果在癌痛患者中有着较好的临床疗效。对于癌痛患者,结合本研究结果,我们更倾向于推荐刺激左侧背外侧前

表2 2组疼痛程度、止痛药物剂量及生活质量治疗前后比较

组别	n	NRS(分)		OME(mg/d)		WHOQOL-BREF(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
rTMS组	24	6.42±1.71	3.92±1.36 <sup>ab</sup>	112.5±57.5	120.3±52.5 <sup>ab</sup>	52.6±15.2	67.5±16.9 <sup>ab</sup>
对照组	23	6.33±1.65	5.11±1.29	115.6±63.8	156.6±72.3 <sup>a</sup>	53.8±1.6.1	57.7±15.6 <sup>a</sup>

与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

额叶。因为癌痛患者常合并焦虑和抑郁症状,有文献报道上述情绪问题的发病率高达40%左右<sup>[17]</sup>,而左侧背外侧前额叶是目前指南推荐的治疗重症抑郁的刺激靶点<sup>[18]</sup>。目前尚未见到刺激M1区可以明显改善患者情绪的文献报道。本研究中通过刺激背外侧前额叶,通过WHO-BREF量表中的躯体功能和心理功能评分,可以明显改善患者的心理功能和躯体功能。以上结果,说明DLPFC刺激既可以缓解患者的疼痛,又可以改善患者的情绪障碍,可能是癌痛患者比较理想的刺激靶点。

综上所述,本研究首次采用随机对照研究的方法,对癌痛患者采用rTMS治疗,证实该治疗有助于减轻患者的疼痛强度、降低患者阿片类止痛药物的使用量以及改善生活质量。本研究作为一项探索性试验,试验设计为单中心、非盲法评估,且未对患者的情绪问题与癌痛缓解之间的关系进行进一步分析。未来多中心、大样本的临床研究可进一步就rTMS刺激的靶点、频率、安全性以及合并情绪问题进行详细探讨,为晚期癌痛患者的镇痛治疗提供一种有效的辅助治疗手段。

### 【参考文献】

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Neufeld NJ, Elnahal SM, and Alvarez RH. Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact [J]. Future Oncol, 2017, 13(9): 833-841.
- [3] McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015[J]. Adv Nutr, 2016, 7(2): 418-419.
- [4] 沙娟娟,翟洁敏,姚力,等.重复经颅磁刺激联合加巴喷丁治疗原发性三叉神经痛的疗效及安全性评估[J].中国康复,2020,35(6):321-324.
- [5] 张仁刚,王凤怡,张嘉祺,等.重复经颅磁刺激改善脊髓损伤患者神经病理性疼痛疗效的系统评价[J].中华物理医学与康复杂志,2021,43(7):645-649.
- [6] 裴倩,黄强,郭险峰.重复经颅磁刺激治疗神经病理性疼痛的临床研究进展[J].中华物理医学与康复杂志,2021,43(11):1053-1056.
- [7] Mercadante S, Portenoy RK. Understanding the Chameleonic Breakthrough Cancer Pain[J]. Drugs, 2021, 81(6): 411-418.
- [8] Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. Ann Oncol, 2018, 29(S4): 166-191.
- [9] Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations [J]. Pain, 2005, 113(6): 9-19.
- [10] Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. j clin oncol 2016, 34(5):436-442.
- [11] Nooraie H, Tabibian M. Quality of Life in the Decayed Historic Areas of Isfahan (DHI) Using the World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL-BREF)[J]. Applied Research in Quality of Life, 2012, 7(4):371-390.
- [12] 李琳,冯智英.鞘内药物输注治疗中重度癌痛的研究进展[J].中华医学杂志,2021, 101(43):3604-3608.
- [13] Che X, Cash R, Luo X, et al. High-frequency rTMS over the dorsolateral prefrontal cortex on chronic and provoked pain: A systematic review and meta-analysis [J]. Brain Stimulation, 2021, 14(1): 1135-1146.
- [14] Zhang C, Xiao J, Yu Z, et al. Cancer pain management and the roles of pharmacists in China[J]. International Journal of Clinical Pharmacy, 2021, 43(9):383-385.
- [15] Robb K, Oxberry SG, Bennett MI, et al. A cochrane systematic review of transcutaneous electrical nerve stimulation for cancer pain[J]. J Pain Symptom Manage, 2009, 37(3):746.
- [16] Swarm RA, Dans M. NCCN Frameworks for Resource Stratification of NCCN Guidelines: Adult Cancer Pain and Palliative Care [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(5S): 628-631.
- [17] Scherrer J F, Salas J, Grucza R, et al. Depression and Buprenorphine Treatment in Patients with Non-cancer Pain and Prescription Opioid Dependence without Comorbid Substance Use Disorders[J]. Journal of Affective Disorders, 2021, 278 (Suppl 1): 563-569.
- [18] Tarique P, Mark S, George B, et al. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder[J]. Brain Stimulation, 2016, 9(3):336-346.

## 本刊办刊方向:

立足现实 关注前沿 贴近读者 追求卓越