

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000644

癌症疼痛规范化治疗与睡眠-觉醒节律的相关性研究

潘娟¹, 李玲¹, 李和平², 刘莉莉³

(1. 郑州市第九人民医院姑息治疗暨安宁疗护病区, 郑州 450000; 2. 郑州大学第四附属医院康复医学科, 郑州 450000;
3. 郑州市第九人民医院神经内科病区, 郑州 450000)

【摘要】目的:观察癌痛规范化治疗(good pain management, G.P.M)的临床疗效与治疗前后患者睡眠-觉醒节律变化。**方法:**收集 2012 年 6 月至 2014 年 5 月期间, 在郑州市第九人民医院、河南省人民医院就诊的癌症疼痛病人 264 例, 随机分组, 分别接受癌痛规范化治疗和对症治疗; 在接受癌痛规范化治疗或对症治疗前及治疗 1 周后, 分别采用数字分级法(numeric rating scale, NRS)对其疼痛程度进行评分, 并进行统计学分析。查找随机数列表, 从 2 组中各随机抽取 30 人, 治疗前后进行 24 h 睡眠监测, 并根据脑电图(electroencephalogram, EEG)、肌电图(electromyogram, EMG)及眼动图(electronystagmogram, EOG)进行睡眠-觉醒节律分析, 分析患者睡眠总时间、浅睡眠时间、深睡眠时间和快动眼睡眠时间(rapid eye move sleep, REM), 进行统计学分析。**结果:**癌痛规范化治疗可明显缓解患者疼痛, 降低 NRS 评分, 延长睡眠总时间和快动眼睡眠时间; 增加总睡眠时间中浅睡眠及快动眼睡眠比重, 对症治疗对睡眠影响意义不大。**结论:**癌痛规范化治疗可有效缓解癌痛, 延长睡眠时间, 改善睡眠-觉醒节律, 提高睡眠质量。

【关键词】癌症疼痛; 睡眠-觉醒节律; 癌痛规范化治疗**【中图分类号】**R730.5**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-11-07**作者介绍:**潘娟, Email: panjuan_2006@126.com,

研究方向: 姑息治疗与临终关怀。

通信作者:李玲, Email: isabelle2007@163.com。**基金项目:**河南省科技厅重点攻关资助项目(编号: 142102310140);

郑州市普通科技攻关资助项目(编号: ZPPTSF302)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150519.2137.013.html>

(2015-05-19)

- [5] Wilmes B, Drescher D. Impact of bone quality, implant type, and implantation site preparation on insertion torques of mini-implants used for orthodontic anchorage[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2011, 40(7): 697-703.
- [6] Shah AH, Behrents RG, Kim KB, et al. Effects of screw and host factors on insertion torque and pullout strength[J]. Angle Orthod, 2011, 82(4): 603-610.
- [7] Cha JY, Kil JK, Yoon TM, et al. Miniscrew stability evaluated with computerized tomography scanning[J]. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2010, 137(1): 73-79.
- [8] Reeves TE, Mah P, McDavid WD. Deriving Hounsfield units using grey levels in cone beam CT: a clinical application[J]. Dentomaxillofac Radiol, 2012, 41(6): 500-508.
- [9] Parsa A, Ibrahim N, Hassan B, et al. Bone quality evaluation at dental implant site using multislice CT, micro-CT, and cone beam CT[J]. Clinical Oral Implants, 2015, 26(1): e1-7.
- [10] Markezan M, Lau CT, Mattos, et al. Bone mineral density[J]. Angle Orthod, 2012, 82(1): 62-66.
- [11] Hsu JT, Chen YJ, Tsai MT, et al. Predicting cortical bone strength from DXA and dental cone-beam CT[J]. PloS one, 2012, 7(11): e50008.
- [12] Tehemar SH. Factors affecting heat generation during implant site preparation: a review of biologic observations and future considerations

[J]. Int J Oral Maxillofac Implants, 1999, 14(1): 127-136.

[13] Eriksson AR, Albrektsson T. Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital-microscopic study in the rabbit[J]. J Prosthet Dent, 1983, 50(1): 101-107.

[14] Ozdemir F, Tozlu M, Germec Cakan D. Quantitative evaluation of alveolar cortical bone density in adults with different vertical facial types using cone-beam computed tomography[J]. The Korean Journal of Orthodontics, 2014, 44(1): 36-43.

[15] Han S, Bayome M, Lee J, et al. Evaluation of palatal bone density in adults and adolescents for application of skeletal anchorage devices[J]. Angle Orthod, 2011, 82(4): 625-631.

[16] Moon SH, Park SH, Lim WH, et al. Palatal bone density in adult subjects: implications for mini-implant placement[J]. Angle Orthod, 2010, 80(1): 137-144.

[17] 张光, 李祎, 吕俊峰, 等. 正常人骨密度定量 CT 测量分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2003(1): 112-114.

[18] Knaup B, Yildizhan F, Wehrbein H. Age-related changes in the midpalatal suture. A histomorphometric study[J]. Journal of Orofacial Orthopedics, 2004, 65(6): 467-474.

[19] 邹晖, 赖仁发, 孔卫东, 等. 腭部种植体植入部位骨密度的锥形束 CT 测量研究[J]. 广东牙病防治, 2010(7): 339-341.

(责任编辑: 关蕴良)

Correlation between good pain management and sleep-wake rhythm

Pan Juan¹, Li Ling¹, Li Heping², Liu Lili³

(1. Department of Palliative Care&Hospice Care, the Ninth People's Hospital of Zhengzhou City;

2. Department of Rehabilitation Medicine, the Fourth Affiliated Hospital of Zhengzhou University;

3. Department of Neurology, the Ninth people's Hospital of Zhengzhou City)

[Abstract]**Objective:**To observe the clinical curative effect of good patient management(GPM) and the changes of patients' sleep-wake rhythm before and after treatment. **Methods:**The data of 264 patients who accepted treatment during June 2012 to May 2014 in the Ninth People's Hospital of Zhengzhou city and Henan Province People's Hospital were collected. They were divided into 2 groups randomly, one group accepted GPM while the other received symptomatic treatment. Degree of pain was scored by numeric rating scale(NRS) respectively before and at one week after GPM or symptomatic treatment. The results were analyzed with statistics. The results of 24-hour sleep monitoring of 30 randomly selected cases were recorded before and after treatment respectively. Then the sleep-wake rhythm based on electroencephalogram, electromyogram and electronystagmogram was analyzed. The total sleep time, the time of light sleep, deep sleep and rapid eye move(REM) sleep were recorded and analyzed statistically. **Results:**GPM can significantly relieve pain, reduce the NRS score, prolong total sleep time and REM sleep time, raise the proportion of light sleep and REM sleep in total sleep time, but symptomatic treatment can't. **Conclusion:**GPM could relieve cancer pain, prolong sleep time, improve sleep-wake rhythm and sleep quality.

[Key words]cancer pain; sleep-wake rhythm; good pain management

由国际癌症研究中心(IARC)编撰的《世界癌症报告》^[1]于 2014 年年初发布,数据显示:2012 年全球确诊癌症人数为 1 400 万;报告预测,到 2025 年,全球每年新增癌症病例将达 1 900 万,至 2035 年将达 2 400 万。作为癌症主要症状之一,癌症疼痛若得不到缓解,将严重影响患者的日常活动、自理能力、交往能力及整体生活质量^[2]。对此,我国卫生部发布《癌症疼痛诊疗规范(2011 年版)》,并积极推动癌痛规范化治疗示范病房建设,以规范癌痛诊疗。

研究表明,癌痛规范化治疗可明显缓解癌痛,改善生活质量^[3];癌痛与生活质量呈明显的负相关,癌痛缓解者生活质量有明显改善^[4]。但目前研究多以患者主观评判为主,缺乏客观数据印证。本研究通过对癌痛规范化治疗前后患者睡眠-觉醒节律变化的客观分析,探讨癌痛规范化治疗以及其与睡眠-觉醒节律的相关性。

1 资料与方法

1.1 病例资料

1.1.1 资料来源 本研究病例来自于 2012 年 6 月至 2014 年 5 月期间,在郑州市第九人民医院及河南省人民医院接受治疗的癌症疼痛病例,共计 264 例。

1.1.2 入组标准 ①细胞学或病理组织学确诊的中晚期恶性肿瘤患者;②年龄 1~75 岁之间;③已确诊的癌性疼痛,且

未进行过癌痛规范化治疗;④无精神异常、定向力障碍、免疫系统及内分泌系统异常,能进行正常的交流;⑤知情同意,自愿参与者。⑥治疗前后可自主、及时完成疼痛评分者。其中男 114 例,女 89 例,中位年龄 57 岁;肺癌 63 例,食管癌 51 例,胃癌 42 例,宫颈癌 35 例,结直肠癌 32 例,乳腺癌 27 例,其它肿瘤 14 例。

1.2 治疗方法

癌痛规范化治疗组:按照 WHO 推荐的“三阶梯止痛”规范化治疗 1 周,定时、按需、口服给药,按阶梯用药,剂量个体化。根据止痛效果调整剂量和用药时间^[5]。对症治疗组:以对症处理为主,疼痛时临时给予非甾体类或阿片类药物解救。

1.3 评价标准

在患者接受癌痛规范化治疗/对症治疗前及治疗后 1 周,分别采用 NRS 对所有癌痛进行评分。统计疼痛评分,进行统计学分析。

在进行治疗前,查找随机数列表,2 组分别随机抽取 30 人,在治疗第 1 天及治疗 1 周后分别进行 24 h 睡眠监测^[6]。同时监测 EEG、EMG、EOG(首日 12 时至次日 12 时)。根据国际通用的美国睡眠心理生理学研究协会(association for the psychophysiological study of sleep, APSS)睡眠分期法^[6-7],将睡眠分为觉醒期(stagewake, SW)、非眼球快速运动睡眠(non-rapid eye movement, NREM)和眼球快速运动睡眠(REM),其中 NREM 又分为 I 期、II 期、III 期及 IV 期。按睡眠深度进一步分期:NREM 的 I 期、II 期为浅睡眠期,NREM 的 III、IV 期为深睡眠期,REM 快速动眼睡眠。

综合 EEG、EMG 及 EOG 波形,对各睡眠时相进行数据化处理,进行睡眠状态及睡眠-觉醒节律统计学分析,分析患者

觉醒时间、浅睡眠时间、深睡眠时间等;并绘制 24 h 睡眠-觉醒节律图。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。各组数据均为计量资料,用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用配对资料 t 检验来进行统计分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 癌痛控制效果评分

在疼痛治疗前后,分别针对疼痛程度进行评估。癌痛规范化治疗组治疗前疼痛评分情况为 (5.8 ± 2.1) ,止痛治疗后为 (2.7 ± 1.0) ,差异有统计学意义 ($t=16.285, P=0.000$)。对症治疗组治疗前疼痛评分情况为 (5.6 ± 1.9) ,止痛治疗后疼痛情况为 (5.3 ± 1.8) ,差异无统计学意义 ($t=1.351, P=0.179$)。此结果证实癌痛规范化治疗可有效缓解癌痛。

2.2 各时相睡眠时间变化情况

根据睡眠监测结果,并综合分析 3 种波形,对各睡眠时相进行数据化处理,采用配对资料 t 检验进一步统计学分析。

癌痛规范化治疗组:与治疗前相比,治疗后睡眠总时间增加,深睡眠增加,REM 增加明显,其变化有统计学意义。对症治疗组:与治疗前相比,睡眠时间及比重均无明显改变,数据前后差异无统计学意义。详见表 1。基于以上结果进一步计算两种治疗前后各睡眠时相占睡眠总时间的比例,癌痛规范化治疗组:治疗前后 REM 所占比例明显增加,浅睡眠所占比例明显减少,其变化均具统计学意义;对症治疗组:治疗前后数据虽有增减变化,但均不具统计学意义。结果见表 2。

2.3 癌痛规范化治疗对患者睡眠-觉醒节律的影响。

从癌痛规范化治疗组接受睡眠监测的 30 组数据中,随机选取 3 组绘制睡眠-觉醒节律图,直观表述癌痛规范化治疗对睡眠各时相切换的影响,可使睡眠过程趋向于完整。3 组分别以 A、B、C 指代,详见图 1。

表 1 2 种治疗前后睡眠各时相持续时间变化 (min, $\bar{x} \pm s$)

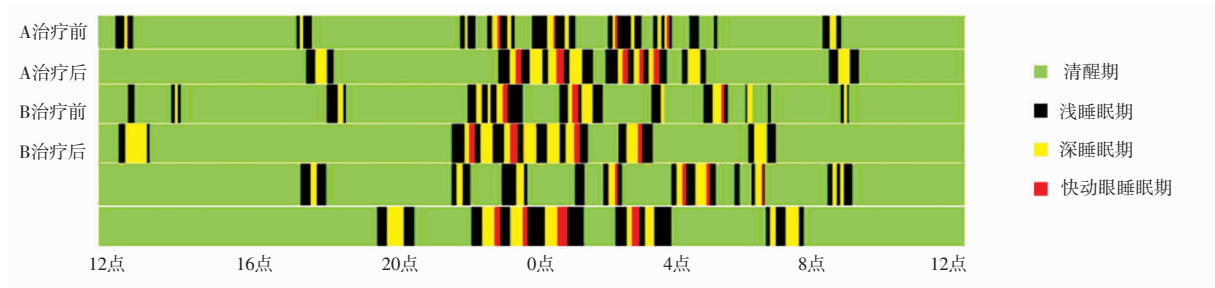
Tab.1 Changes in lasting time of each sleep phase before and after different treatments (min, $\bar{x} \pm s$)

指标	癌痛规范化治疗组				对症治疗组			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
总时间	248.7 $\pm$ 12.1	326.5 $\pm$ 9.3	-4.759	0.000	238.9 $\pm$ 11.0	260.0 $\pm$ 15.5	-1.204	0.239
清醒期	1 099.5 $\pm$ 45.5	977.9 $\pm$ 35.3	1.857	0.073	1 099.0 $\pm$ 44.7	983.4 $\pm$ 38.9	1.793	0.083
浅睡眠	181.5 $\pm$ 15.3	141.5 $\pm$ 17.8	1.623	0.115	184.5 $\pm$ 73.9	149.4 $\pm$ 76.3	1.972	0.058
深睡眠	63.8 $\pm$ 9.5	95.8 $\pm$ 9.4	-2.438	0.021	72.8 $\pm$ 9.3	93.0 $\pm$ 9.0	-1.354	0.186
REM	19.0 $\pm$ 3.1	39.3 $\pm$ 3.0	-5.351	0.000	21.2 $\pm$ 2.9	19.0 $\pm$ 1.3	0.832	0.412

表 2 2 种治疗前后各睡眠时相占睡眠总时间比重的变化 (%, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Changes in the proportion of sleep phase versus total sleep time before and after different treatments (%, $\bar{x} \pm s$)

指标	癌痛规范化治疗组				对症治疗组			
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
浅睡眠	65.3 $\pm$ 2.7	45.1 $\pm$ 2.6	14.967	0.000	64.3 $\pm$ 2.3	59.5 $\pm$ 2.9	1.247	0.223
深睡眠	18.6 $\pm$ 2.0	21.4 $\pm$ 2.1	-1.048	0.303	19.5 $\pm$ 1.5	23.4 $\pm$ 2.0	-1.639	0.112
REM	9.1 $\pm$ 1.0	17.5 $\pm$ 1.6	-4.423	0.000	9.5 $\pm$ 0.9	11.5 $\pm$ 1.1	-1.524	0.138



注:每一横条代表 1 个 24 h 的睡眠-觉醒节律。A、B、C 分别指代 1 名患者。在睡眠节律图中,绿色代表:清醒期。黑色代表:浅睡眠期。黄色代表:深睡眠期。红色代表:快速眼睡眠期 (REM)。其中 NREM 的 I 期、II 期为浅睡眠期,NREM 的 III、IV 期为深睡眠期,REM 快速动眼睡眠。

图 1 癌痛规范化治疗前后患者睡眠-觉醒节律变化 ($n=3$)

Fig.1 Changes in sleep-wake rhythm in patients with GPM ($n=3$)

3 讨论

人口的老齡化、不良生活方式的扩大化以及环境污染的加重等因素,促使癌症的发病率逐年增加,严重威胁人类健康^[1,8]。癌症疼痛作为癌症典型症状,已被世界卫生组织和国际疼痛学会确定为 21 世纪严重威胁人类健康的重大公共卫生问题^[2]。

Gauthie 等^[9]对晚期癌症疼痛患者的专项研究表明,患者面对疼痛时,消极的应对措施,将使患者经受更多痛苦,比如疼痛不缓解,甚至疼痛加剧;疼痛接受度低的患者,更是大多伴有抑郁症状和剧烈疼痛。Aktas 和 Walsh 的研究^[10]显示,疼痛、抑郁和疲劳症状群之间存在相互影响;疼痛控制不佳可引起一系列精神心理症状。相反,一项对 326 例癌症疼痛患者疼痛控制效果的研究^[3]也证实,癌痛规范化治疗疗效确切,总显效率达 90.18%,可明显改善患者焦虑、睡眠等。进一步研究^[11]证实,有效的疼痛控制可使 19.2% 的患者的睡眠状况明显改善,有效止痛对患者体质量、食欲、体力及缓解抑郁、焦虑、睡眠障碍均改善。

目前,针对癌痛规范化治疗进行评估与疗效研究的方法较多,常见工具的有:数字评分法、主诉症状评分法、FACT-G 生活质量自评量表等。由患者根据主观感受评判,在客观证据支持方面较为片面,说服力欠佳。本文以癌痛规范化治疗与睡眠-觉醒节律的相关性研究为出发点,来客观地论证癌症疼痛规范化治疗的临床疗效及对睡眠的改善,论证积极推动规范化癌痛治疗的必要性及积极意义。

国际上公认的经典的睡眠分期法是 APSS 法,由美国睡眠心理生理研究会 (Associathion for the Psychophysiological Study of sleep, APSS) 于 1968 年提出。通过综合分析睡眠过程中 EEG、EMG、EOG 的表现特征,将整个睡眠进程进行分期并数据化处理^[5-7],从而实现对睡眠这一生理过程的客观性、数据性的描述。

本研究在癌痛规范化治疗及对症治疗前后运用 NRS 对患者癌痛控制进行评价和分析,了解不同治疗方法对疼痛的控制效果有无差异,并在此基础上分别随机选取 30 人进行睡眠监测,对睡眠过程进行数据化处理,并统计学分析,以了解睡眠节律与癌痛有效控制二者有无内在联系。本研究结果表明:与对症治疗相比,癌痛规范化治疗后 NRS 较治疗前明显降低,且具统计学意义,证实癌痛规范化治疗可明显缓解癌痛,疗效确切。在睡眠节律与癌

痛有效控制相关性方面,癌痛规范化治疗后,患者的睡眠总时间明显增加,深睡眠时长及 REM 时长均增加明显;而对症治疗组的变化无统计学意义,证实睡眠节律与癌痛控制有积极影响,癌痛规范化治疗对患者整体睡眠时间的增加有“量”的增加。而针对睡眠时相比重的进一步统计学分析可见癌痛规范化治疗组 REM 比例增加明显,浅睡眠时相比例减少;对症治疗组依然无统计学意义。2 组睡眠时相比重的变化进一步证实癌痛规范化治疗后患者睡眠质量有“质”的改善。结合 Gauthie 等^[9]对癌痛患者生活质量的专项研究,进一步证实对患者癌痛的积极有效治疗可明显改善患者睡眠质量。本研究通过绘制睡眠-觉醒节律图,更直观地反映癌痛规范化治疗后,睡眠时相转换较前减少,睡眠过程破碎情况较前改善,整体趋向于完整。本研究结果证实:癌痛规范化治疗临床疗效确切,且其疗效与睡眠-觉醒节律的改善呈正相关;为临床癌痛规范化治疗提供了有力佐证,有助于推动癌痛治疗的药物滴定、疼痛评估等过程趋于规范。但癌痛规范化治疗对生活其他方面,如精神状况、纳差、乏力等的影响仍需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 苗 蔚.第十五个世界癌症日到来及《世界癌症报告》发表[J].中华医学杂志,2014,94(12):888.
- [2] Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain[J]. CA Cancer-J Clin, 2011, 61(3): 157-182.
- [3] 李艳娜,董 杰,韩 磊,等.三阶梯药物治疗癌痛的临床疗效及使用情况分析[J].中国医刊,2014,6(3):97-99.
- [4] 陈 静,刘均娥,王会颖.癌症患者心理痛苦筛查工具评价的研究综述[J].中华护理杂志,2011,46(6):624-626.
- [5] 张文渊.再议有关脑电图描述中睡眠分期的问题[J].癫痫与神经电生理学杂志,2014,23(3):186.
- [6] Silva Niedermeyer FL. Electroencephalography, basic principle, clinical applications and related fields[M]. USA: Urban Schwarzenberg, 1987: 97-129.
- [7] 王菡侨.有关美国睡眠医学学会睡眠分期的最新判读标准指南解析[J].诊断学理论与实践,2009,8(6):575-578.
- [8] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- [9] Gauthier L, Rodin G, Zimmermann C, et al. Acceptance of pain: a study in patients with advanced cancer[J]. Pain, 2009, 143(1-2): 147-154.
- [10] Aktas A, Walsh D, Rybicki L. Symptom clusters: myth or reality? [J]. Palliat Med, 2010, 24(4): 373-385.
- [11] 李 强.规范药物管理对癌痛治疗的临床和社会价值探讨[D]. 天津大学, 2012.

(责任编辑:冉明会)