



慢性癌症治疗后疼痛现状及研究进展*

张 乐 申 乐[△]

(中国医学科学院北京协和医院麻醉科, 北京 100730)

摘 要 除了癌症本身, 癌症治疗也可能引起疼痛。手术、化疗和放疗是癌症病人主要的治疗手段, 随着癌症病人的生存率提高, 慢性癌症治疗后疼痛的病入也越来越多。疼痛不仅影响病人日常活动及整体生活质量, 甚至影响癌症治疗的继续进行。本文旨在综述慢性癌症治疗后疼痛的现状, 为癌症病人慢性疼痛的管理提供参考, 并为相关机制和临床试验的研究提供方向。

关键词 癌症治疗; 慢性疼痛; 神经病变; 疼痛管理

全球范围内癌症发病率持续上升, 世界卫生组织新发表的《全球癌症报告 2020》指出 2018 年全球新发癌症例数为 1810 万, 并预测至 2040 年全球新发癌症病例数将超过 2700 万人^[1]。与此同时, 现代肿瘤学研究的快速发展让许多癌症病人能够接受合理的抗癌治疗并获得长期生存。而癌症病人治疗后最常见的症状之一就是疼痛, 手术、化疗和放疗均可能导致癌症治疗后疼痛。一项较全面的系统评价表明, 治愈性治疗后癌症病人的疼痛发生率高达 39.3%^[2]。国际疼痛学会 (the International Association for the Study of Pain, IASP) 将治疗原发性肿瘤或转移肿瘤的药物或技术所致的慢性疼痛定义为慢性癌症治疗后疼痛 (chronic post-cancer treatment pain, CPCTP)^[3]。虽然现代医学在慢性癌性疼痛的早期诊断和治疗方面已经获得明显的进步, 但有关慢性癌症治疗后疼痛的进展仍然欠缺。这类疼痛如果得不到缓解, 病人将感到极度不适, 可能会引起或加重病人的焦虑、抑郁、乏力、失眠和食欲减退等症状, 严重影响病人日常活动、自理能力、交往能力及整体生活质量, 甚至影响癌症治疗的继续进行。本文将从慢性癌症术后疼痛和慢性癌症非手术治疗后疼痛两个部分介绍慢性癌症治疗后疼痛的现状和最新研究进展, 在了解 CPCTP 现状及相关机制的基础上, 强调优化癌症治疗病人的疼痛管理, 以减少 CPCTP 的发生。

一、慢性癌症术后疼痛

1. 概述

大多数癌症的首选治疗方法是手术切除肿瘤, 而慢性癌症术后疼痛 (chronic postsurgical surgery pain, CPCSP) 作为手术后不良结局之一, 对病人的生活质量产生重大有害影响, 并可能导致医疗成本增加。

IASP 对慢性术后疼痛的定义为: ①在外科手术发生后发展或加剧的疼痛, 并且在愈合后持续存在, 即手术后持续存在至少 3 个月; ②疼痛部位常位于手术区域, 或投射到位于该区域神经的支配区域; ③需要排除其他原因引起的疼痛 (包括感染、恶性肿瘤等) 以及既往已经存在并持续至今的疼痛, 包括截肢手术、脊柱手术、开胸手术、乳腺手术、疝切开术、子宫切除术和关节成形术等手术后的慢性疼痛^[4,5]。其中肺癌和乳腺癌病人接受手术治疗后更常发生慢性癌症术后疼痛。在一项日本人群的多中心观察性研究中, 肺癌术后第 3 个月和第 6 个月慢性疼痛的发生率分别为 18% 和 21%, 考虑到轻度疼痛对病人身体机能的影响程度小于重度疼痛, 胸外科医师可能只记录了中度至重度疼痛, 因此认为该研究低估了肺癌术后慢性疼痛的发生率^[6]。对于接受乳腺癌手术的病人, 一项研究发现术后慢性疼痛的发生率为 35%^[7]。还有研究报告了消化道肿瘤 (如直肠癌) 术后慢性疼痛的发生^[8]。

2. 相关机制

大部分癌症病人会经历急性术后疼痛, 但有时急性疼痛会进展为慢性疼痛, 急性疼痛向慢性疼痛转化的分子机制十分复杂, 尚未完全阐明。这种转变一方面可能继发于手术引起的创伤和炎症反应, 进而导致外周敏化和中枢敏化^[9]。手术导致的组织或神经损伤, 可在损伤周围产生大量坏死物质, 吸引多种免疫细胞聚集活化, 分泌大量细胞因子和趋化因子, 通过神经免疫反应介导外周敏化。外周敏化后, 可向脊髓后角神经元传递大量异常兴奋性电活动。脊髓后角神经元是痛觉传导路径中的二级神经元, 其突触传递的主要兴奋性神经递质是谷氨酸,

* 基金项目: 2020 年国家重点研发计划 (2020YFC2008401-1); 北京协和医学院教学改革项目 (2020zlgc0105)

[△] 通信作者 申乐 pumchshenle@aliyun.com



持续伤害性刺激使突触后去极化电位增强,谷氨酸的NMDA受体被激活,细胞膜对钙离子通透性增加, Ca^{2+} 内流增加,胞内钙离子浓度依赖的级联反应被激活,形成长时程增强,导致神经元的兴奋性增高,神经元痛阈降低,反应更加强烈,神经元结构的重塑使疼痛的持续时间更长^[10]。另一方面,手术期间神经损伤导致的神经病理性疼痛也发挥着重要作用。有研究表明,神经病理性疼痛发病机制不仅限于神经系统活性的变化,还涉及神经元、炎性免疫细胞、免疫样神经胶质细胞、以及免疫细胞衍生的大量炎性细胞因子和趋化因子之间的相互作用,最终导致组织微环境中促炎症细胞因子与抗炎细胞因子、致痛物质与镇痛物质比例失衡^[11]。Chapman等^[12]总结了5个术后疼痛慢性化的病理生理假设:

①外周有害信号持续刺激,这可能与医源性神经损伤或慢性炎症同时发生;②持续的有害信号传递到脊髓背角或更高级中枢神经导致不良的神经可塑性变化;③延髓-脊髓通路中有害信号的抑制性调节受损;④下行易化调制;⑤脑功能、结构和连接的不良重构。慢性癌症术后疼痛还受到心理因素的影响,有研究表明术前焦虑和严重的灾难化心理特质也是慢性术后疼痛发生的相关危险因素^[13]。

3. 疼痛管理

慢性癌症术后疼痛的管理重点在于预防急性疼痛向慢性疼痛的进展。慢性术后疼痛的危险因素可分为6类:遗传、人口、社会心理、疼痛、临床和手术因素^[14]。其中一些危险因素是不能避免的(如基因、年龄和性别等),还有一些危险因素是可以改变的。在社会心理方面,一项纳入12篇文献的系统回顾表明,术前焦虑和心理稳健性是乳腺癌术后急性疼痛的重要预测因素,而抑郁是慢性疼痛最强预测因子^[15]。针对外科病人焦虑抑郁的心理干预可能有助于预防高危个体CPSP的发展。在手术方面,应该尽可能选择损伤小的手术入路及切口,采用精细的操作手法,避免主要神经的损伤。有研究显示,在65岁以上的人群中,肺切除术后阿片类药物依赖性较高,但除其他因素外,在接受微创手术的人群中,阿片类药物依赖性显著降低^[16]。在麻醉方面,使用丙泊酚联合瑞芬太尼的全静脉麻醉而不是标准吸入麻醉有可能对病人是有益的^[9]。在疼痛方面,术前疼痛和控制不良的急性术后疼痛是与慢性术后疼痛相关性最强的两个因素。积极控制急性术后疼痛的方法包括药物治疗和非药物治疗,通常用于控制急性疼痛的药物包括阿片类药物、局部麻醉药、对乙酰氨基酚、非甾体抗炎镇痛药、加巴喷丁类和

抗抑郁药等。有1/5的美国人在2017年至少接受了一种用于治疗急性或慢性疼痛的阿片类药物^[17],最常用的阿片类药物是氢可酮和羟考酮^[18]。但由于耐受性、药物依赖性和过量的风险,许多监管机构和卫生政策专家主张对阿片类药物进行疼痛管理^[19]。至于非阿片类药物,一篇系统综述和荟萃分析纳入了110项评估围手术期全身用药预防慢性术后疼痛的随机对照试验。其中的荟萃分析显示氯胺酮对术后6个月时疼痛的发病率没有影响,荟萃分析显示没有使用加巴喷丁能降低慢性术后疼痛的发病率,而有部分荟萃分析提示,普瑞巴林、静脉注射利多卡因和非甾体抗炎镇痛药治疗对降低慢性术后疼痛发病率有统计学意义。最后得出的结论:根据目前可用的证据,以上药物都没有推荐用于预防慢性术后疼痛的指征^[20]。因此,需要进行更多的试验去探究对慢性术后疼痛有效的非阿片类药物。非药物性管理策略包括神经阻滞、神经刺激、物理治疗、心理治疗等。有研究显示,术前使用前锯肌平面阻滞(serratus anterior plane block, SAPB)联合罗哌卡因可改善术后急性疼痛和恢复质量,并降低乳腺癌改良根治术后3个月和6个月CPSP的发生率^[21]。最新一项荟萃分析提示椎旁神经阻滞(paravertebral block, PVB)虽不能预防乳腺癌术后CPSP的发展,却可能在乳腺癌术后12个月减少神经性疼痛的发生^[22]。越来越多的学者认为多种镇痛药物与镇痛方式联合的围手术期多模式方案对慢性术后疼痛的管理有重要意义。

二、慢性癌症非手术治疗后疼痛

1. 癌症药物治疗后的慢性疼痛

癌症药物治疗后的慢性疼痛(chronic postcancer medicine pain, CPCMP)是指由任何抗癌药物引起的慢性疼痛,包括全身化疗、激素治疗和生物治疗等药物,最常见的为全身化疗药物^[3]。紫杉类、生物碱类、铂类、埃博霉素、硼替佐米、沙利度胺和来那度胺等不仅可导致急性疼痛,还可导致慢性神经病理性疼痛^[23]。此类慢性神经病理性疼痛多与化疗后周围神经病变密切相关,涉及多种不同的机制。紫杉类药物是最有效的化疗药物之一,接受紫杉烷类药物治疗的病人经常出现长期的感觉神经病变,这主要是由轴突变性和二次脱髓鞘引起^[24]。铂类药物通过与DNA形成铂的络合物从而抑制DNA合成与复制,由于背根神经节不受血脑屏障的保护,背根神经节细胞内的DNA同时受到影响,使背根神经节损伤,产生与铂类药物相关的神经毒性作用,继发神经病理性疼痛^[25]。长春新碱引起神经病



理性疼痛可能与内啡肽-2 (endomorphin-2, EM-2) 水平下降相关^[26]。有研究显示接受化疗的病人中约有70%在治疗后的第1个月内发展为化疗诱导的周围神经病变 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN), 而在这些病人中约有20%~30%的CIPN可能会转变为慢性、持续性和高度耐药的形式^[27], 这主要取决于化疗方案和累积治疗剂量。

CIPN常始于远端肢体麻木, 并可能发展为长期触觉、温觉异常以及影响日常功能的严重运动障碍。这种疾病通常伴有刺痛、灼热或电击样神经病理性疼痛^[28]。定量感官测试 (quantitative sensory testing, QST)、皮肤活检、总神经病变评分 (total neuropathy score, TNS) 是临床上评估痛性CIPN的有效方法。由CIPN引起的慢性神经病理性疼痛常难以治疗, 目前尚未发现慢性痛性化疗后神经病变 (Chronic painful chemotherapy-induced neuropathy, CPCIN) 的治愈性治疗方法。阿片类药物经常用于治疗神经病理性疼痛, 但由于药物依赖风险、用药过量相关的死亡率和痛觉过敏, 不作为CPCIN的一线治疗药物^[29]。然而有研究证实, 在紫杉醇诱导的小鼠神经性疼痛模型中, 新型混合 κ 和 δ 阿片受体激动剂MP1104 (3-碘苯甲酰基纳曲胺的类似物) 可以减轻化疗引起的神经病理性疼痛^[30]。在非阿片类药物中, 度洛西汀是美国临床肿瘤学会推荐用于治疗由奥沙利铂或紫杉醇引起的痛性CIPN的唯一药物^[28]。Bailey等^[31]对11篇文献进行了回顾, 最后得出结论: 冷冻疗法是预防接受紫杉类药物化疗病人形成的CIPN的合理选择。

2. 慢性放射治疗后疼痛

近年来放射治疗在癌症病人中的应用显著增加, 未来十年将有超过400万癌症病人接受放射治疗, 大约一半的癌症病人需要放疗作为其治疗方案的一部分^[32]。然而对癌症病人进行放射治疗可能伴随许多严重的不良反应, 慢性放射治疗后疼痛就是其中之一, 世界卫生组织将其定义为对原发肿瘤或转移肿瘤进行放射治疗时, 照射野内神经、骨骼或软组织的延迟性损害所致的慢性疼痛^[3]。诊断时须注意排除癌症进展或复发引起的疼痛。

慢性放射治疗后疼痛有许多特异性表现, 包括皮炎、黏膜炎、放射性肠炎、结缔组织纤维化、淋巴水肿和神经病理性疼痛。辐射特异性周围神经病变 (radiation-specific peripheral neuropathy, RIPN) 是一种不可修复的神经损伤, 也是癌症病人放射治疗后出现神经病理性疼痛的主要原因^[33]。虽然该过程的病理生理机制尚未完全明确, 但是辐射诱导的纤维化的间接压迫性损伤、直接轴突损伤和脱髓鞘以及

微血管损伤引起的神经缺血是三个关键因素^[34,35]。辐射诱导的臂丛神经病变 (radiation-induced brachial plexopathy, RIBP) 和辐射诱导的腰骶丛神经病变 (radiation-induced lumbosacral plexopathy, RILP) 是RIPN的两种主要形式。有研究显示对乳腺和胸壁区域的辐射可引起臂丛神经病变, 可能导致肩部、手臂和手部的麻木、疼痛、虚弱和运动受限^[36]。而对于辐射诱导的腰骶丛神经病变, 疼痛症状较罕见, 通常表现为不对称的双侧下肢无力^[37]。由于放射治疗的剂量是晚期毒性效应的最大影响因素, 使用最小有效辐射剂量仍然是预防RIBP和RILP的最佳方法。缓解疼痛症状的药物包括镇痛药、肌肉松弛剂、苯二氮草类药物、三环类抗抑郁药物和抗惊厥药物, 此外, 还可以尝试神经松解、神经刺激和物理治疗等方法来缓解疼痛^[33]。

三、总结与展望

随着癌症治疗药物和技术的发展, 癌症病人的生存率提高, 生存期延长, 然而也伴随着慢性癌症治疗后疼痛的发病率增加。了解此类慢性疼痛综合征至关重要, 通过早期识别和管理不仅可以预防长期的功能障碍, 还能提高病人的生活质量。

慢性癌症治疗后疼痛将逐渐成为临床肿瘤学和疼痛治疗学的重要研究领域。对于慢性癌症术后疼痛, 未来研究可以更多地着眼于常见癌症以外的其他癌症类型的慢性术后疼痛, 利用多中心、大规模的高质量RCT研究, 获得不同数据并整合分析, 来证实围手术期全身用药预防慢性术后疼痛的疗效, 多模式镇痛也是预防术后疼痛慢性化的努力方向。对于放射治疗和化学治疗后的慢性疼痛, 相关机制尚不明确, 管理策略尚不完善, 未来的研究需要在该领域取得更大的突破。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, *et al.* Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis[J]. J Pain Symptom Manage, 2016, 51(6):1070-1090. e9.
- [3] 李小梅, 宋学军, 万有, 等. 慢性癌症相关性疼痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(3):161-165.
- [4] 冯艺, 宋学军, 万有, 等. 慢性术后或创伤后疼痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(4):241-245.



- [5] 宋学军, 万有, 樊碧发, 等. 慢性疼痛分类目录和定义 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(1):2-8.
- [6] Sugiyama Y, Iida H, Amaya F, *et al.* Prevalence of chronic postsurgical pain after thoracotomy and total knee arthroplasty: a retrospective multicenter study in Japan (Japanese Study Group of Subacute Postoperative Pain)[J]. J Anesth, 2018, 32(3):434-438.
- [7] Wang L, Cohen JC, Devasenapathy N, *et al.* Prevalence and intensity of persistent post-surgical pain following breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Br J Anaesth, 2020, 125(3):346-357.
- [8] Feddern ML, Jensen TS, Laurberg S. Chronic pain in the pelvic area or lower extremities after rectal cancer treatment and its impact on quality of life: a population-based cross-sectional study[J]. Pain, 2015, 156(9):1765-1771.
- [9] Humble SR, Varela N, Jayaweera A, *et al.* Chronic postsurgical pain and cancer: the catch of surviving the unsurvivable[J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2018, 12(2):118-123.
- [10] 万琴, 薛庆生, 于布为. 慢性术后疼痛的机制和围术期防治 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(5):367-372.
- [11] Austin PJ, Moalem-Taylor G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines[J]. J Neuroimmunol, 2010, 229(1-2):26-50.
- [12] Chapman CR, Vierck CJ. The Transition of acute postoperative pain to chronic pain: an integrative overview of research on mechanisms[J]. J Pain, 2017, 18(4):359, e351-359, e338.
- [13] Theunissen M, Peters ML, Bruce J, *et al.* Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain[J]. Clin J Pain, 2012, 28(9):819-841.
- [14] Schug SA, Bruce J. Risk stratification for the development of chronic postsurgical pain[J]. Pain Rep, 2017, 2(6):e627.
- [15] McCowat M, Fleming L, Vibholm J, *et al.* The psychological predictors of acute and chronic pain in women following breast cancer surgery[J]. Clin J Pain, 2019, 35(3):261-271.
- [16] Nelson DB, Niu J, Mitchell KG, *et al.* Persistent opioid use among the elderly after lung resection: a seer-medicare study[J]. Ann Thorac Surg, 2020, 109(1): 194-202.
- [17] Centers for Disease Control and Prevention. Prescription Opioid Data. Atlanta, GA: Services USDoHaH, 2018.
- [18] Nataraj N, Zhang K, Guy Jr GP, *et al.* Identifying opioid prescribing patterns for high-volume prescribers via cluster analysis[J]. Drug Alcohol Depend, 2019, 197:250-254.
- [19] Heins SE, Frey KP, Alexander GC, *et al.* Reducing high-dose opioid pre-scribing: state-level morphine equivalent daily dose policies, 2007-2017[J]. Pain Med, 2019, 21(2):308-316.
- [20] Carley ME, Chaparro LE, Choiniere M, *et al.* Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Anesthesiology, 2021, 135(2): 304-325.
- [21] Qian B, Huang S, Liao X, *et al.* Serratus anterior plane block reduces the prevalence of chronic postsurgical pain after modified radical mastectomy: a randomized controlled trial[J]. J Clin Anesth, 2021, 74:110410.
- [22] Harkouk H, Fletcher D, Martinez V. Paravertebral block for the prevention of chronic postsurgical pain after breast cancer surgery[J]. Reg Anesth Pain Med, 2021, 46(3):251-257.
- [23] Cipta AM, Pietras CJ, Weiss TE, *et al.* Cancer-related pain management in clinical oncology[J]. J Community Support Oncol, 2015, 13(10): 347-355.
- [24] Gornstein EL, Schwarz TL. Neurotoxic mechanisms of paclitaxel are local to the distal axon and independent of transport defects[J]. Exp Neurol, 2017, 288:153-166.
- [25] Kanat O, Ertas H, Caner B. Platinum-induced neurotoxicity: a review of possible mechanisms[J]. World J Clin Oncol, 2017, 8 (4):329-335.
- [26] Yang Y, Zhang YG, Lin GA, *et al.* Spinal changes of a newly isolated neuropeptide endomorphin-2 concomitant with vincristine-induced allodynia[J]. PLoS One, 2014, 9(2):e89583.
- [27] Salat K. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: part 1-current state of knowledge and perspectives for pharmacotherapy[J]. Pharmacol Rep, 2020, 72(3):486-507.
- [28] Brzezinski K. Chemotherapy-induced polyneuropathy. Part I. Pathophysiology[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2012, 16(1):72-78.
- [29] Kanzawa-Lee GA, Knoerl R, Donohoe C, *et al.* Mechanisms, predictors, and challenges in assessing and managing painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. Semin Oncol Nurs, 2019, 35(3):253-260.
- [30] Atigari DV, Paton KF, Uprety R, *et al.* The mixed kappa and delta opioid receptor agonist, MP1104, attenuates chemotherapy-induced neuropathic pain[J]. Neuropharmacology, 2021, 185:108445.
- [31] Bailey AG, Brown JN, Hammond JM. Cryotherapy for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review[J]. J Oncol Pharm Pract, 2021, 27(1):156-164.
- [32] Citrin DE. Recent Developments in Radiotherapy[J]. N Engl J Med, 2017, 377(11):1065-1075.
- [33] Karri J, Lachman L, Hanania A, *et al.* Radiotherapy-specific chronic pain syndromes in the cancer population: an evidence-based narrative review[J]. Adv Ther, 2021, 38(3):1425-1446.
- [34] Delanian S, Lefaix JL, Pradat PF. Radiation-induced

(下转第 790 页)



于玻璃酸钠组, 并且 20% 葡萄糖组症状减轻较快且具有一定的持续性, 治疗效果相对稳定。但本研究样本量较小, 随访观察时间短, 未来需要多中心、大样本、长期随访的研究。

20% 葡萄糖与玻璃酸钠关节内注射均能够缓解疼痛、抑制炎症过程, 但相较于其他常用的关节腔内注射药物, 如玻璃酸钠、糖皮质激素、富集血小板血浆、医用三氧等^[18,19], 高渗葡萄糖具有安全、经济、无特殊禁忌等优点, 能够有效增加适用人群, 降低医疗花费, 提高治疗效果, 且具有改善关节微环境的潜在作用。未来需要进一步大样本量、长期研究来观察高渗葡萄糖治疗 KOA 的远期治疗效果。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 李民仆, 胡佳琦, 温春蕾, 等. 膝关节骨性关节炎射频治疗研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(1):61-65.
- [2] Asheghan M, Hashemi E, Hollisaz MT, *et al.* Dextrose prolotherapy versus radial extracorporeal shock wave therapy in the treatment of chronic plantar fasciitis: a randomized, controlled clinical trial [J]. *Foot Ankle Surg*, 2021, 27(6):643-649.
- [3] Bae G, Kim S, Lee S, *et al.* Prolotherapy for the patients with chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis [J]. *Anesth Pain Med*, 2020, 16(1):81-95.
- [4] De Chellis DM, Cortazzo MH. Regenerative medicine in the field of pain medicine: prolotherapy, platelet-rich plasma therapy, and stem cell therapy-Theory and evidence [J]. *Tech Reg Anesth Pain Manag*, 2011, 15(2):74-80.
- [5] Pedro IAV, Carlos ATZ, Blanca GLR, *et al.* Prolotherapy for knee osteoarthritis using hypertonic dextrose vs other interventional treatments: systematic review of clinical trials [J]. *Adv Rheumatol*, 2019, 59(1):39-47.
- [6] Rabago D, Kansariwala I, Marshall D, *et al.* Dextrose prolotherapy for symptomatic knee osteoarthritis: feasibility, acceptability, and patient-oriented outcomes in a pilot-level quality improvement project [J]. *J Altern Complem Med*, 2019, 25(4):406-412.
- [7] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南 (2018 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12):705-715.
- [8] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of Osteo-Arthrosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 1957, 16(4):494-502.
- [9] Flandry F, Hunt JP, Terry GC, *et al.* Analysis of subjective knee complaints using visual analog scales [J]. *Am J Sports Med*, 1991, 19(2):112-118.
- [10] Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, *et al.* Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee [J]. *J Rheumatol*, 1988, 15(12):1833-1840.
- [11] Tang X, Wang S, Zhan S, *et al.* The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China: results from the China health and retirement longitudinal study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3):648-653.
- [12] 刘朝晖, 马剑雄, 张顺, 等. 膝关节关节炎的现状 & 治疗方法的研究进展 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2020, 13(8):688-693.
- [13] Peyron JG. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joints [J]. *Pathologie Biologie*, 1974, 22(8):731-736.
- [14] 杨俊龙, 王艳娉, 张源, 等. 透明质酸治疗膝关节关节炎相关机制的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(6):451-454.
- [15] Eslamian F, Amouzandeh B. Therapeutic effects of prolotherapy with intra-articular dextrose injection in patients with moderate knee osteoarthritis: a single-arm study with 6 months follow up [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2015, 7(2):35-44.
- [16] Sert AT, Sen EI, Sina E, *et al.* The effects of dextrose prolotherapy in symptomatic knee osteoarthritis: a randomized controlled study [J]. *J Altern Complem Med*, 2020, 26(5):409-417.
- [17] Wee TC, Neo E, Tan YL. Dextrose prolotherapy in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Orthop Trauma*, 2021, 19(9):108-117.
- [18] 王波, 余楠生. 膝关节关节炎阶梯治疗专家共识 (2018 年版) [J]. 中华关节外科杂志 (电子版), 2019, 13(1):124-130.
- [19] 倪高荣, 张小梅. 医用臭氧治疗膝骨性关节炎安全性的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(8):623-625.
- [20] neuropathy in cancer survivors [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 105(3):273-282.
- [21] Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway [J]. *Radiother Oncol*, 2004, 73(2):119-131.
- [22] Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, *et al.* Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study [J]. *J Pain*, 2006, 7(9): 626-634.
- [23] Ashenurst EM, Quartey GR, Starreveld A. Lumbosacral radiculopathy induced by radiation [J]. *Can J Neurol Sci*, 1977, 4(4):259-263.

(上接第 786 页)