

## 癌性疼痛规范化治疗共识解读

周进, 卢俊, 石莉, 姚文秀\* (四川省肿瘤医院 胸部肿瘤内科, 四川 成都 610041)

中图分类号: R441.1 文献标识码: A 文章编号: 1008-1070(2015)09-0018-05

doi: 10.3969/j.issn.1008-1070.2015.09.006

疼痛是组织损伤或潜在的组织损伤引起的不愉快的感觉或情绪的体验,慢性疼痛是一个全球性难题。全球成人中约20%(1.2亿)患有慢性疼痛。并且,每年约有10%(6000万)的新增病例。其中,1/3的老年人因慢性疼痛而不能独立生活<sup>[1]</sup>。慢性疼痛不仅是一种症状,也是一种疾病。世界卫生组织已将疼痛列为第五大生命体征,对慢性疼痛的处理是近年来一个热点<sup>[2]</sup>。采用多学科综合治疗与个体化治疗原则合理应用药物与非药物性治疗手段是处理慢性疼痛的最有效治疗方法<sup>[3]</sup>。

美国国立综合癌症网络是涵盖各种恶性肿瘤(包括头颈部肿瘤、肺癌、食管癌、结直肠癌、鼻咽癌、胃癌、骨肉瘤、软组织肉瘤、淋巴瘤、白血病、宫颈癌、卵巢癌等二十余种肿瘤)的临床实践指南,每年要更新1~3次,得到了全球广大临床医师的认同和推行。美国国立综合癌症网络指南中国版的引入使相关专业的医务工作者有机会了解到目前国际癌症治疗的最新进展,并及时用于临床实践,为广大癌症患者服务。美国国立综合癌症网络指南包括各类恶性肿瘤诊治指南、预防及早期诊断指南和支持治疗指南三大部分。美国国立综合癌症网络成人癌性疼痛治疗指南是支持治疗指南的重要组成部分,每年更新1~2次,2015年美国国立综合癌症网络姑息支持治疗指南第1版现已发布。现将近年美国国立综合癌症网络指南及专家共识中关于癌性疼痛治疗的重要部分的进展进行解读,以方便广大的医务工作者更好更快地了解和应用。

### 1 癌性疼痛的定义和世界卫生组织三阶梯止痛原则的发展

**1.1 癌性疼痛定义及特点** 疼痛是一种主观感受,疼痛是由疼痛感受器、传导神经和疼痛中枢共同参与完成的一种生理防御机制。癌性疼痛指癌症、癌症相关性病变及抗肿瘤治疗引起的疼痛,概括起来由以下三种因素所致:①肿瘤压迫或浸润神经。②抗肿瘤治疗。

③肿瘤并发症或合并症引起的疼痛。与普通疼痛相比,癌性疼痛有以下几个特点:①癌性疼痛比较剧烈。患者常常用“痛不欲生”形容癌性疼痛的程度。②癌性疼痛持续时间比较长,是一个反复发生,持续存在,不断加重的过程。如果癌症没有得到有效治疗,癌性疼痛一旦出现就很难消失。③癌性疼痛常常伴随有患者的心理变化。癌症患者出现焦虑的现象非常普遍,有的患者还可伴随抑郁症状,需要进行及时有效的处理。④癌性疼痛不仅是一种症状,重度癌性疼痛属于肿瘤急症,需要立即治疗<sup>[4]</sup>。

**1.2 世界卫生组织三阶梯止痛原则内涵的发展** 对癌性疼痛的规范治疗需要遵循世界卫生组织确立的三阶梯镇痛原则和美国国立综合癌症网络指南的规定。世界卫生组织的三阶梯镇痛原则是一个经典的癌性疼痛治疗指南,在临床实践中被广泛接受,但是因为癌性疼痛的处理远比三阶梯治疗原则复杂,随着临床实践的不断发展和世界卫生组织三阶梯止痛原则在临床实践中存在诸多不足<sup>[5]</sup>。世界卫生组织三阶梯镇痛强调:按阶梯给药、尽量口服给药、按时给药、给药个体化和注意具体细节等五项基本原则。而美国国立综合癌症网络成人癌性疼痛指南更加丰富了世界卫生组织三阶梯止痛原则的内涵,除了强调上述五项原则以外,更强调以下几方面:①强调全面评估疼痛是合理选择镇痛方案的前提。②把阿片类药物作为癌性疼痛治疗的核心药物,可用于疼痛的各个阶梯,包括第一阶梯,弱化第二阶梯治疗,同时把非甾体消炎止痛药和对乙酰氨基酚从第一阶梯剔除而放入各阶梯作为镇痛辅助药,强调短效阿片类药物在癌性疼痛滴定治疗中的地位,关注阿片类药物使用的主要原则和细节<sup>[6,7]</sup>。③提倡根据疼痛的病因、机制开展有针对性的多模式、多学科联合治疗,必要时采用介入治疗手段止痛,但应首先评估患者的预期生存、脏器功能及经济承受能力。④预防并积极治疗镇痛药物引起的不良反应。⑤重视

\* 通信作者, Email: ywxhlx@sina.com

癌性疼痛患者的随访和疼痛的动态评估。⑥关注影响疼痛的社会、心理因素等。

## 2 强调癌性疼痛全面筛查和评估的重要性

癌性疼痛评估是镇痛治疗的首要步骤,临床医生诊治肿瘤患者时要关注患者有无疼痛。评估癌性疼痛的目的是对疼痛的性质和程度做出诊断,要体现“常规、量化、全面、动态”八字原则<sup>[8-10]</sup>,同时要注意:①评估不仅包括性质、程度,还包括患者对止痛治疗的预期和目标,对舒适度的要求和功能要求。②为全面掌握疼痛程度,评估时不仅要了解患者就诊时的疼痛程度,还应询问过去24小时中的一般疼痛程度以及最严重程度,还需要明确疼痛部位的特性:位置、强度(静息时、运动时)、病理生理学特点(躯体性、内脏性、神经病理性)、时间(持续性、间断性、爆发性)。③强调心理支持、患者及家属宣教在癌性疼痛治疗中的重要性。④疼痛程度评估时要重视语言、文化对评估结果的影响,确保医患之间能有效沟通,确保准确掌握患者的疼痛程度。⑤强调动态评估的重要性,在整个疾病过程中评估和滴定的过程不是疼痛控制初始阶段的一次性工作,是需要贯穿在整个疼痛治疗过程中的。⑥强调疼痛评估应由一维评估发展为多个维度的评估,包括体检、功能、社会心理、精神方面(如癌性疼痛的Edmonton症状评估系统或分类系统),疼痛程度评估是阿片药物治疗的依据<sup>[8]</sup>。

## 3 短效阿片类药物快速和控缓释制剂在临床中的应用

### 3.1 短效阿片类药物快速滴定

癌性疼痛规范治疗的核心就是阿片类药物的正确使用。作为临床医生针对每个癌性疼痛患者要详细了解既往阿片药物治疗史,并据此将患者分为阿片药物未使用者及阿片药物耐受者两类,根据情况给予不同的镇痛方案治疗。美国国立综合癌症网络指南重视短效阿片类药物在未使用阿片药物的未控疼痛患者中的滴定治疗,并且在轻度疼痛(疼痛评分1~3分)的患者中也开始考虑进行短效阿片类药物剂量滴定。指南将重度疼痛(疼痛评分7~10分)的患者视为疼痛急症患者,要求快速使用短效阿片类药物进行滴定。指南强调在不同疼痛程度的患者中,均要求在给予止痛滴定治疗后,尽快予以全面的疼痛再评估,以满足患者对舒适度和功能需求的期望目标。在重度疼痛患者开始快速滴定后,应当在24小时以内完成全面的疼痛再评估,根据再评估结果接受后续的镇痛治疗。对于经过2~3个循环疗效不好的患者可考虑采用皮下或静脉滴注方法进行滴定,同时应当考虑特殊的疼痛状况以及考虑专科会诊。阿片类药物剂量达到稳态后,可改用长效制剂维持用药,同时准

备短效阿片类药物以针对爆发性疼痛进行解救治疗,如24小时爆发性疼痛次数 $\geq 3$ 次,说明疼痛控制不好,需增加控缓释剂基础用量<sup>[11]</sup>。

### 3.2 控缓释制剂滴定在临床中的应用

指南推荐短效阿片类药物作为中重度癌性疼痛快速滴定和首选的治疗方案,在此基础上转换为控缓释阿片类药物。对疼痛程度相对稳定的患者,可考虑使用阿片类药物控缓释剂作为背景给药,在此基础上备用短效阿片类药物,用于滴定。控缓释制剂滴定适应人群:①非严重性疼痛,如NRS评分在3~6分患者。②门诊或家居患者。③依从性差的患者。药物选择:羟考酮缓释片优于吗啡缓释片。滴定原则:低剂量开始,逐步调整。以羟考酮缓释片为例<sup>[12-14]</sup>:对于NRS $\geq 4$ 分患者,给予羟考酮缓释片10mg,每12小时1次,1小时后观察。如NRS $\geq 7$ 分,采用即释吗啡片剂10~15mg,口服。如NRS4~6分,则给予7.5~10mg即释吗啡片口服。如NRS $\leq 3$ 分,不需给药,每2~3小时观察。给予吗啡处理的患者1小时后再次观察,根据疼痛控制情况给予上述处理,然后计算24小时所使用的羟考酮及吗啡剂量,吗啡总量除以1.5或2,再加上羟考酮用量即为24小时羟考酮总剂量,除以2即为第2天的羟考酮缓释片起始剂量。采用控缓释制剂滴定具有方便、减轻工作量的优点。

阿片类药物的滴定应当注意以下几个问题:①滴定的目的是找到一个恰当的止痛剂量即在作用时间内,既能充分镇痛又无不可耐受的不良反应的剂量。②根据前24小时内使用阿片类药物的总剂量(按时给药以及按需给药的剂量)计算增加剂量。③增加按时以及按需给药的剂量,剂量增加的速度应参照症状的严重程度。④如果患者出现难治的不良反应,疼痛评分又 $< 4$ 分,考虑阿片止痛药适当减量(25%),然后再评估止痛效果,并且对患者进行密切随访。

对于需要进行维持治疗的患者可遵循以下原则:

①对于持续性疼痛,最好按时给阿片类药物,同时处方短效药物治疗爆发痛。②当24小时阿片类药物的止痛剂量比较稳定时,考虑将短效阿片类药物更换为缓释阿片类药物来控制慢性持续性疼痛。③对于无法通过缓释阿片类药物缓解的疼痛,包括爆发痛或急性加重的疼痛、与活动或体位相关的疼痛、或在给药间期末出现的疼痛,给予解救剂量(24小时阿片总剂量的10%~20%)的短效阿片类药物进行治疗<sup>[15]</sup>。④如果患者24小时爆发性疼痛发作次数 $\geq 3$ 次,或按时给药的阿片类药物剂量在峰效应或给药结束时无法缓解疼痛,可增加缓释阿片类药物的基础剂量。在阿片类药



物的给药途径方面,推荐选择创伤最低、最简便和最安全的药物和给药途径<sup>[16]</sup>。指南推荐止痛治疗首选途径仍然是口服给药,能口服的患者尽可能选择口服。经胃肠外输注、静脉给药或皮下给药推荐用于无法吞咽或有阿片类药物吸收障碍的患者或口服效果不好、胃肠道反应大不能耐受的患者<sup>[17]</sup>。最佳镇痛药的选择取决于疼痛强度、现行的镇痛治疗、伴随疾病及既往止痛治疗情况。需要明确的是阿片类转换目的是在镇痛和不良反应之间找到更好的平衡:①如果目前使用的阿片类药物不良反应明显,可更换为等效剂量的其他阿片类药物。②口服和肠外途径给药之间转换时,必须考虑相对效能,以免造成过量或剂量不足<sup>[18]</sup>。

阿片类药物转换时应遵循以下原则:①计算出有效控制疼痛所需服用的目前阿片类药物的24小时总量。②计算出新阿片类药物的等效剂量。③如果疼痛得到有效控制,减量25%~50%以减少不同阿片类药物之间的不完全性交叉耐药。第1个24小时内,充分、快速地滴定剂量以达到镇痛效果。如果之前的剂量无效,可给予100%的等效镇痛剂量或加量25%。④将每天需要的新阿片类药物剂量按所需的给药次数平分。如果需要将其他给药途径转换为芬太尼透皮贴剂,应当注意:①在使用贴剂前,需先应用短效阿片类药物控制疼痛到较好的状态。对疼痛不稳定、需频繁调整剂量的患者不推荐使用贴剂。②计算出所需的24小时肠外吗啡的等效剂量。③根据剂量范围换算出等效芬太尼剂量。④贴剂的疗效持续时间为72小时,对于有些患者可能只维持48小时。⑤发热、用热灯或电热毯加热等,会加速药物的释放,从而导致给药剂量变化,应尽量避免。⑥同时根据处方按需给药的吗啡或其他短效阿片类药物,在最初的8~24小时可能尤为需要。根据72小时内阿片类药物的额外平均需要量来增加贴剂的剂量<sup>[19]</sup>。指南提出目前不推荐用于癌性疼痛的药物包括:丙氧氨酚、哌替啶、混合激动拮抗剂、部分激动剂和安慰剂。

#### 4 积极预防及治疗止痛药物引起的不良反应

预防及治疗止痛药物引起的不良反应非常重要,关系到止痛治疗的成败。止痛药物的不良反应表现较多,每个患者表现差异很大,其中便秘是癌性疼痛患者止痛治疗时最常见的不良反应,需要医护人员积极处理,尽可能将不良反应用于患者生活质量的影响降到最低。原则是预防为主、防治结合。

对于便秘患者可考虑使用缓泻剂(刺激性泻剂成分+大便软化剂),阿片类剂量增加,缓泻剂的剂量也要增加。防治便秘要根据患者的个体情况选择药物,

一般先选作用相对柔和的药物,疗效不满意再换作用稍强的药物,避免腹痛、腹泻、脱水及电解质紊乱等新的不良反应<sup>[20]</sup>。指南新增甲基纳曲酮治疗终末期患者的便秘,它可有效治疗便秘,还可治疗阿片药物的外周症状,如瘙痒、多汗等<sup>[21-22]</sup>。2014指南中,增加了呼吸抑制这一阿片类药物不良反应的处理,指南指出应当谨慎使用解救药物,但如果出现呼吸异常或者急性意识障碍,可以考虑纳洛酮处理<sup>[23]</sup>。针对阿片类药物所致的恶心,指南也强调预防的重要性,可以采取的预防措施包括在处方阿片类药物的同时给予止吐药。如果出现恶心或者恶心持续1周以上或更换几种阿片类药物并采取措施后恶心仍然存在,可进行相应的对症处理。

#### 5 癌性神经病理性疼痛的治疗及辅助药物的应用

80%左右的患者采用阿片类药物联合非阿片药物(如非甾体消炎止痛药和对乙酰氨基酚)即可取得较满意的止痛效果,但仍然有15%~20%的患者治疗效果欠佳,这部分难治性疼痛患者多数伴有癌性神经病理性疼痛,临床医生对于难治性神经性疼痛的处理常感觉很棘手。指南建议阿片类药物联合其他辅助药物是有效的治疗模式<sup>[24-25]</sup>。辅助性镇痛药是一类主要功能不是镇痛作用,但是在常见止痛药基础上加上辅助性镇痛药具有明显增强止痛效果的药物。辅助性镇痛药常与传统的止痛药合并使用,因此也被称作是“合并镇痛药”。主要的辅助性镇痛药有抗抑郁药、抗癫痫药、皮质类固醇、 $\alpha_2$ 肾上腺素受体激动剂、N-甲基-D-天冬氨酸受体激动剂、 $\gamma$ -氨基丁酸激动剂、局麻药、苯二氮䓬类药物、镇静安眠药、肌松药、双膦酸盐、大麻类药物、精神兴奋剂、放射性药物及奥曲肽等<sup>[26-27]</sup>。

**5.1 三环类抗抑郁药** 很多抗抑郁药除了抗抑郁作用外,还具有止痛效果,已用于控制某些慢性疼痛,例如神经性疼痛。抗抑郁药的主要优点在于治疗焦虑、失眠和情绪低落。抗抑郁药的止痛效果的优势在于升高血中去甲肾上腺素水平<sup>[28]</sup>。当中断使用抗抑郁药时,应注意缓慢减药,防止发生戒断综合征。阿米替林是三环类抗抑郁药的典型代表药物,治疗神经病理性疼痛的临床研究数据最多。该药应从小剂量起始,根据患者的耐受性逐渐增加剂量,镇痛起效时间比抗抑郁效果出现早,尤其适合伴有睡眠障碍的患者。阿米替林的主要不良反应有镇静、口干、尿潴留、体位性低血压等<sup>[29]</sup>。

**5.2 抗癫痫药** 许多随机试验已证明抗癫痫药对神经性疼痛的患者有效,并成功应用于临床。目前应用的抗癫痫药包括经典的抗癫痫药(卡马西平、奥卡西

平、苯妥英钠和丙戊酸钠)和非经典的抗癫痫药(加巴喷丁、普瑞巴林、拉莫三嗪和氯硝安定)。该类药物之所以能够降低神经性疼痛的原因在于其具有降低神经兴奋性的作用。神经性疼痛的高兴奋状态与脊髓背角或背根疼痛神经元异位放电、阈值下降有关,而该阈值的下降是由钠通道和钙通道上调引起的<sup>[30]</sup>。其中卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠和拉莫三嗪通过抑制钠通道而起作用,加巴喷丁则通过调节钙通道抑制神经元异位放电而起作用。

加巴喷丁和普瑞巴林属于加巴喷丁类抗癫痫药,对治疗神经性疼痛均是有效的。因加巴喷丁的有效性,且很少发生药物间相互作用,因此常用作处理神经性疼痛症状的一线药物<sup>[31]</sup>。联合应用加巴喷丁和阿片类药物治疗癌性疼痛比单独应用任何一种药物,均有明显益处<sup>[32]</sup>。加巴喷丁的缺点是口服生物利用度低,随着剂量的增加呈现非线性药物代谢,因此,使用加巴喷丁时很难预计合适的治疗剂量而需要较长的滴定周期。与加巴喷丁结构相似的普瑞巴林克服了加巴喷丁的低效力和非线性代谢的缺点。在使用加巴喷丁无法耐受时,常常用普瑞巴林代替加巴喷丁用于治疗神经性疼痛。与加巴喷丁不同,普瑞巴林剂量上升可能更快。但是,普瑞巴林会引起体重增加。加巴喷丁是神经病理性疼痛治疗时最常选用的抗惊厥药物,不良反应比卡马西平少而轻,应逐渐增加剂量至有效剂量。

**5.3 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂** 研究证实像度洛西汀和万拉法新这样的5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂药物具有止痛效果。万拉法新具有治疗多发性神经性疼痛、糖尿病性神经病变引起的疼痛的作用<sup>[33]</sup>。万拉法新抑制5-羟色胺再摄取作用较强,但抑制去甲肾上腺素再摄取的能力却较弱。已明确该药的起效时间和维持作用时间,患者对该药接受性较好。万拉法新与三环类抗抑郁药的比较发现,二者均具有镇痛作用,其中万拉法新的镇痛效果相对较好,但是毒性较大<sup>[34,35]</sup>。万拉法新与非甾体消炎药合并使用时,胃肠道出血风险明显增加。如必须联用这两种药物,需考虑使用预防胃肠道出血的药物<sup>[36]</sup>。另外一种5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂药物度洛西汀具有显著抑制5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取的双重作用。度洛西汀能够缓解多发性神经病理性疼痛。度洛西汀在缓解患者活动能力下降、情绪低落及乏力方面是有效的<sup>[27]</sup>。度洛西汀是美国食品药品监督管理局批准首个用于治疗神经性疼痛的抗抑郁药。目前常作为神经性疼痛的首选药物。

**5.4 糖皮质激素** 糖皮质激素能够缓解许多癌性疼痛综合征的症状,包括骨转移引起的疼痛、来自脊髓压迫或肿瘤浸润神经引起的神经性疼痛、淋巴水肿或肠梗阻引起的疼痛、颅内压升高引起的头痛<sup>[27]</sup>。糖皮质激素的镇痛作用是通过减轻疼痛敏感部位水肿或通过假性神经递质释放而发挥作用<sup>[30]</sup>。目前,暂没有关于不同剂量糖皮质激素在镇痛效力、效能和剂量反应关系方面的研究。地塞米松因理论上具有弱盐皮质激素作用的优势,而常被用于临床,此外泼尼松或甲强龙也常在临床使用。对于功能受损而疼痛急剧加重的患者,强烈推荐短时间内使用高剂量糖皮质激素<sup>[28]</sup>。但同时应警惕胃肠道出血、严重消化不良和念珠菌病感染的风险。

**5.5 双膦酸盐类药物、狄诺塞麦** 双膦酸盐最初用于治疗癌症引起的高钙血症。在治疗骨源性疼痛,尤其是伴随骨转移和多发性骨髓瘤时,同样有效<sup>[37,38]</sup>。可有效治疗恶性骨痛的双膦酸盐有唑来膦酸和帕米膦酸。在治疗骨相关性事件中,与其他双膦酸盐相比较,最常用的是唑来膦酸<sup>[39]</sup>。狄诺塞麦是一种新型的人单克隆抗体,通过与核因子 $\kappa$ B配体的激活受体相结合,抑制骨吸收而起作用。狄诺塞麦可预防肿瘤骨转移并缓解骨痛<sup>[40]</sup>。

## 6 多学科协作

癌性疼痛治疗与肿瘤治疗一样应遵循多学科综合治疗及个体化治疗原则。癌性疼痛涉及筛查、评估、诊断、止痛药物治疗、非药物治疗、不良反应处理、介入治疗、患者宣教、心理评估和专科会诊等多个方面。不能把癌性疼痛治疗等同于单纯的止痛药物治疗。止痛治疗的各个阶段都应重视患者及亲属的宣教,为患者提供社会及心理支持,要重视治疗后的随访;对于疼痛控制不满意的难治性疼痛患者要重新评估,必要时还要考虑换用其他阿片类药物并在此基础上加用辅助镇痛药物或采用非药物治疗方法,如鞘内给药、神经刺激、神经阻滞<sup>[41]</sup>。有效的抗肿瘤治疗也是有效的镇痛治疗手段,应针对患者的具体情况施行个体化治疗。难治性疼痛要及早请相关专科(疼痛科、麻醉科、放疗科)会诊,使患者疼痛达到满意控制<sup>[42]</sup>。

## 7 总结

慢性癌性疼痛管理需要临床医生根据患者的疼痛程度、部位、性质、既往疼痛治疗效果等选择个体化治疗方案,对疼痛实施全程管理。正确的全面评估是选择疼痛治疗方案的关键。优化疼痛管理的长期治疗方案,需要综合平衡疗效、不良反应、费用和其他因素<sup>[43]</sup>。对于控制效果不佳的难治性疼痛,除应重点采

取抗肿瘤治疗外还应考虑添加辅助性镇痛药及采用其他控制疼痛的方法,如:静脉使用阿片类药物、尝试神经轴索注射和非药物性治疗(神经刺激或神经阻滞等方法)以最大程度缓解疼痛,提高患者生活质量。

参考文献:

[1] Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority [J]. BMC Public Health 2011 11(11): 770.

[2] Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC [J]. Lancet Oncology 2012 13(2): e58 - e68.

[3] Dworkin RH, Turk DC, Basch E, et al. Considerations for extrapolating evidence of acute and chronic pain analgesic efficacy [J]. Pain 2011 152(8): 1705 - 1708.

[4] Holen JC, Lydersen S, Klepstad P, et al. The Brief Pain Inventory: pain's interference with functions is different in cancer pain compared with noncancer chronic pain [J]. Clin J Pain 2008 24(3): 219 - 225.

[5] Stjernsward J, Colleau SM, Ventafridda V. The World Health Organization Cancer Pain and Palliative Care Program. Past, present, and future [J]. J Pain Symptom Manage 1996 12(2): 65 - 72.

[6] U. S. Food and Drug Administration. Extended-Release (ER) and Long-Acting (LA) Opioid Analgesics Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) [M]. MD: Silver Spring 2013.

[7] Brogan S, Junkins S. Interventional therapies for the management of cancer pain [J]. J Support Oncol 2010 8(2): 52 - 59.

[8] Sheinfeld Gorin S, Krebs P, Badr H, et al. Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer [J]. J Clin Oncol 2012 30(5): 539 - 547.

[9] Amtmann D, Cook KF, Jensen MP, et al. Development of a PROMIS item bank to measure pain interference [J]. Pain 2010 150(1): 173 - 182.

[10] Ware LJ, Epps CD, Herr K, et al. Evaluation of the Revised Faces Pain Scale, Verbal Descriptor Scale, Numeric Rating Scale, and Iowa Pain Thermometer in older minority adults [J]. Pain Manag Nurs 2006 7(3): 117 - 125.

[11] Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients [J]. Cochrane Database Syst Rev 2013 21(10): CD004311.

[12] 葛飞娇, 赵传华, 高亚杰, 等. 盐酸羟考酮片治疗癌性疼痛的 II 期临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志 2013 19(7): 392 - 396.

[13] Riley J, Eisenberg E, Muller-Schwefe G, et al. Oxycodone: a review of its in the management of pain [J]. J Current Medical Research and Opinion 2008(11): 356 - 358.

[14] Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study [J]. Clin Drug Investig 2010 30(8): 489 - 505.

[15] Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain [J]. Drugs 2012 72(2): 181 - 190.

[16] Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain [J]. CA Cancer J Clin 2011 61(3): 157 - 182.

[17] Mercadante S. Intravenous morphine for management of cancer pain [J]. Lancet Oncol 2010 11(5): 484 - 489.

[18] Vissers KC, Besse K, Hans G, et al. Opioid rotation in the management of chronic pain: where is the evidence [J]? Pain Pract 2010 10(2): 85 - 93.

[19] U. S. Food and Drug Administration. Transmucosal Immediate Release Fentanyl (TIRF) Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) [M]. MD: Silver Spring 2013.

[20] Michna E, Blonsky ER, Schulman S, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, nonmalignant pain: a randomized controlled study [J]. J Pain 2011 12(5): 554 - 562.

[21] Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study [J]. J Pain Symptom Manage 2008 35(5): 458 - 468.

[22] Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness [J]. N Engl J Med 2008 358(22): 2332 - 2343.

[23] Chamberlain JM, Klein BL. A comprehensive review of naloxone for the emergency physician [J]. Am J Emerg Med 1994 12(6): 650 - 660.

[24] Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain [J]. Pain 2010 150(3): 573 - 581.

[25] Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review [J]. Palliat Med 2011 25(5): 553 - 559.

[26] Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management [J]. Oncologist 2004 9(5): 571 - 591.

[27] Knotkova H, Pappagallo M. Adjuvant analgesics [J]. Anesthesiol Clin 2007 25(4): 775 - 786.

[28] Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010 81(12): 1372 - 1373.

[29] Mitra R, Jones S. Adjuvant analgesics in cancer pain: a review [J]. Am J Hosp Palliat Care 2012 9(1): 70 - 79.

[30] Han HC, Lee DH, Chun JM, et al. Characteristics of ectopic discharges in a rat neuropathic pain model [J]. Pain 2000 84(2-3): 253 - 261.

[31] Bennett MI, Simpson KH. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain [J]. Palliat Med 2004 18(1): 5 - 11.

[32] Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain [J]. N Engl J Med 2005 352(13): 1324 - 1334.

[33] McDonald AA, Portenoy RK. How to use antidepressants and anti-convulsants as adjuvant analgesics in the treatment of neuropathic cancer pain [J]. J Support Oncol 2006 4(1): 43 - 52.

[34] Hamer M, Batty GD, Seldenrijk A, et al. Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey [J]. Eur Heart J 2011 32(4): 437 - 442.

[35] Koesters M, Zhang Y, Ma YC, et al. What can we learn from Chinese randomized controlled trials? A systematic review and meta-analysis of Chinese venlafaxine studies [J]. J Clin Psychopharmacol 2011 31(2): 194 - 200.

[36] Haanpaa ML, Gourlay GK, Kent JL, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities [J]. Mayo Clin Proc 2010 85(3): 15 - 25.

[37] Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial [J]. Lancet Oncol 2013 14(7): 663 - 670.

[38] Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical Research Council Myeloma IX Trial [J]. Blood 2012 119(23): 5374 - 5383.

[39] Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion [J]. Cancer 2004 100(1): 36 - 43.

[40] Vadhan-Raj S, von Moos R, Fallowfield LJ, et al. Clinical benefit in patients with metastatic bone disease: results of a phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid [J]. Ann Oncol 2012 23(12): 3045 - 3051.

[41] Deer TR, Prager J, Levy R, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinous) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel [J]. Neuromodulation 2012 15(5): 436 - 466.

[42] Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011 79(4): 965 - 976.

[43] Silver JK, Baima J, Mayer RS. Impairment-driven cancer rehabilitation: an essential component of quality care and survivorship [J]. CA Cancer J Clin 2013 63(5): 295 - 317.

(收稿日期: 2015-05-15)

(本文编辑: 盛多)