

阿片类药物静脉应用及多模式镇痛下的癌痛治疗

卢帆 黄鹤 田杰 综述 董击夫 审校

摘要 难治性癌性疼痛是全球肿瘤和疼痛医师所面临的治疗难题。虽然较多癌痛患者在疾病早期能获益于口服镇痛药物,但是对于疾病晚期和已出现难治性癌痛的患者,单纯的阿片类药物口服治疗效果较差,而此时将阿片类药物的给药途径更换为静脉仍然是最常使用的快速镇痛方法。目前,随着阿片类药物经静脉患者自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)的临床实践不断增加,对该方式的适应证、药物选择、滴定等问题均有了更为深入的探讨。此外,在多模式镇痛的快速发展中,癌痛治疗的个体化措施有了更广阔的延伸空间。本文将对上述问题分别进行综述,旨在对难治性癌痛治疗方案的优化提供参考。

关键词 癌性疼痛 阿片类药物转换 经静脉患者自控镇痛 快速滴定 多模式镇痛

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.05.339

The applications of intravenous opioids and multimodal analgesia in cancer pain management

Fan Lu, He Huang, Jie Tian, Jifu Dong

Correspondence to: Jifu Dong; E-mail: jeffdonw719@163.com

Department of Anesthesiology, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610000, China

Abstract The management of refractory cancer pain remains a challenge for oncologists and pain physicians worldwide. Although a large number of patients with cancer pain benefit from oral analgesics in the early stages, single oral opioids tend to be less effective in patients with the advanced disease and refractory cancer pain; for this, intravenous opioid administration is the most commonly used rapid analgesic option. Currently, the increasing clinical use of opioid-patient controlled intravenous analgesia (PCIA) has generated extensive discussion on its indications, drug selection, titration, and other related topics. In addition, with the rapid development of multimodal analgesia, the individualized measures for cancer pain management show a broader exploratory scope. We will review the above topics in this article with the hope of providing some references for treatment optimization in refractory cancer pain management.

Keywords: cancer pain, opioid rotation, PCIA, rapid titration, multimodal analgesia

近年来,癌症的预防和治疗获得了较大进展,然而随着老龄化、全球人口及相关危险因素的增加,癌症所造成的健康负担也逐年加重^[1-2]。据统计,每年新发癌症患者约为900~1 500万例,预计2030年将达到2 220万例^[3-5]。疼痛是癌症患者最常见的症状之一,约20%~50%癌症患者被临床诊断为癌痛,>75%晚期癌症患者曾忍受过疼痛折磨^[6]。癌性疼痛是一类较为特殊的疼痛,其性质受癌症类型、发生部位、疾病阶段以及患者对疼痛的耐受程度等多种因素影响,其疼痛性质通常包括急性疼痛、慢性疼痛和爆发性疼痛。

目前,阿片类药物是用于缓解与肿瘤进展及病因相关的中重度疼痛的一线用药^[7-8]。世界卫生组织(WHO)推荐的癌痛三阶梯治疗指南较大程度上促进了达成上述共识,然而目前仍有约20%患者未能从持续口服阿

片类药物治疗中获益^[9-10]。另外,约1/5患者因无法耐受阿片类药物相关不良反应,如恶心、呕吐、便秘、镇静和呼吸抑制等,被迫中止用药而造成镇痛不足和生存质量下降^[11]。

近年来,阿片类药物的静脉应用已成为处理难治性癌痛重要选择之一。虽然目前已有较多的临床实践,然而尚未见相关的指南规范。随着多模式镇痛理念的发展,根据患者情况而选择个性化的镇痛方案也受到临床医师的关注。本文将从阿片类药物静脉应用和多模式镇痛下疼痛治疗方式的转变等方面进行综述。

1 阿片类药物静脉应用的适应证及优劣势

阿片类药物的肠外途径包括经皮、皮下、肌肉、黏膜、静脉和鞘内等。早期美国一项调查显示,肿瘤患者在接受专业的癌痛诊疗后,阿片类药物静脉输

注的比例从 33% 上升至 55%^[12]。在难治性癌痛患者中,静脉阿片类药物输注具有广泛的适应证和独特的优势。

1.1 静脉途径适应证

阿片类药物静脉输注是一种较为安全、无创的给药方式,一般作为口服的替代性治疗,通常应用于留置了静脉通路的患者或因广泛性水肿、红斑、脓肿、凝血障碍及周围循环不良等而无法应用其他肠外途径的患者^[13]。肿瘤住院患者往往需要留置静脉导管以方便水化和其他治疗性操作,所以此类患者便于将口服镇痛更换为静脉途径。此外,静脉途径也适用于需长期口服大剂量镇痛药物、背景疼痛和爆发性疼痛控制不佳者,或出现疼痛快速加重而需积极镇痛者。静脉给药能减少阿片类药物的总用量与不良反应,因此当口服药物所致顽固性便秘、尿潴留、嗜睡和精神症状时应考虑采用静脉途径。此外,静脉途径也适用于呕吐、吞咽障碍和消化吸收功能障碍患者。当患者上述临床问题与相关合并症在获得妥善治疗后,且患者的疼痛控制情况稳定时,可考虑逐步将镇痛方式更换为非静脉途径。

1.2 静脉途径优劣势

静脉阿片类药物应用有其独特的优势,其中较大的优势在于其稳定的药代动力学,静脉用药使药物直接进入血液循环而不经消化道,从而避免了首过消除效应,镇痛效果确切且便于预测^[14]。此外,静脉用药起效迅速、药物种类及联合方式多样、静脉滴定快速方便、经静脉患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)有利于处理爆发性疼痛、静脉泵注模式灵活,如负荷剂量、持续输注、PCA 等,药物量及不良反应较少、患者满意度较高,医从性较好。有报道,静脉用药还能快速鉴别癌痛对阿片类药物的敏感程度,从而有助于为患者制定完善的镇痛措施^[15]。静脉给药也存在一些劣势和风险,如需要护士长期维护静脉导管、需要医生维护输注系统、实施动态监测以及治疗费用较高等。因此,对于需要长期接受镇痛治疗的非住院患者,在其疼痛获得满意控制后,可根据具体情况将静脉途径转换为其他更为方便的途径。

2 静脉镇痛药物种类

2.1 常用阿片类镇痛药

强阿片类药物应用于癌痛治疗已超过百年历史,早在 19 世纪末 Snow 就报道了阿片类药物能有效缓解晚期癌症患者疼痛状态且延缓疾病进展^[16]。此后, Yang 等^[17]发现中枢神经内的阿片受体能直接介导镇痛作用的产生。至今阿片类药物已成为中重度癌性疼痛治疗的一线药物。阿片类药物通过与中枢

神经上的阿片受体结合而发挥镇痛作用,经典的阿片受体包括 μ 、 δ 、 κ 及各亚型。其中,吗啡主要通过 μ 受体激活 G 蛋白和 κ^+ 离子通道以及调节兴奋/抑制神经元上 Ca^{2+} 离子通道参与镇痛, μ 受体也介导恶心、呕吐、便秘、呼吸抑制以及欣快感的发生^[18-20]。舒芬太尼也为高选择性的 μ 受体激动剂,其时量相关半衰期较短因而较少产生体内蓄积且血药浓度稳定^[21]。舒芬太尼镇痛效价强度约为芬太尼的 5~15 倍,吗啡的 600 倍以上^[22],且脂溶性较高易于透过血脑屏障。因此,舒芬太尼常用于术后静脉镇痛以及癌性疼痛静脉泵注。有研究报道,舒芬太尼静脉持续泵注与吗啡硬膜外镇痛相比,更有效地减少癌症患者爆发性疼痛并提高患者满意度^[23]。氢吗啡酮为一种半合成的 μ 受体与部分 δ 受体激动剂^[24],静脉起效时间约为 5 min,快于吗啡而慢于舒芬太尼^[25]。研究发现,对于难治性癌痛或吗啡不良反应不可耐受的患者,使用氢吗啡酮代替吗啡可使 83% 患者获得满意镇痛且减少不良反应^[26]。然而,有 Meta 分析发现在相同效能剂量下氢吗啡酮与吗啡的不良反应发生率相似,虽然氢吗啡酮可以作为吗啡和羟考酮的替代用药,但目前无充分试验数据支持氢吗啡酮作为治疗中重度癌痛的首选药物^[27-28]。地佐辛和布托啡诺为新型阿片受体的激动-拮抗药物,前者能部分激动 μ 受体,拮抗 κ 受体且抑制去甲肾上腺素再摄取,后者主要通过激动 κ 受体且拮抗 δ 受体介导镇痛^[29-30]。两者的镇痛效能及持续时间均强于吗啡,而呼吸抑制、皮肤瘙痒及欣快感的发生率较低^[31]。国内有研究将此类新型阿片类药物与舒芬太尼联合使用于静脉镇痛以加强镇痛效果和减少不良反应,但仍缺少大样本高质量研究数据的支持。

2.2 其他常用镇痛药物

氟比洛芬酯也为癌痛患者常用静脉药物,是非选择性环氧合酶(cyclooxygenase, COX)抑制剂,半衰期约为 6 h,给药后 15 min 产生镇痛效应且最长持续至 9 h^[32-34]。肿瘤微环境所产生的炎症因子是造成癌痛的重要原因,且恶性肿瘤伴有丰富的血供,而氟比洛芬酯能选择性聚集于炎症和血管损伤部位从而适用于癌痛的治疗^[35-36]。此外,有学者报道,COX-2 选择性抑制剂帕瑞昔布也能有效降低癌痛患者疼痛评分且减少解救阿片类药物用量^[37]。右美托咪定是 α -2 肾上腺素能受体激动剂,其具有镇静、催眠、镇痛、抑制交感活性和抗寒战作用,而无呼吸抑制效应^[38-39]。通过作用于蓝斑处的 α -2 受体,可减少外周 A 纤维和 C 纤维刺激所引发的伤害感受器神经元兴奋,从而产生镇痛作用^[40]。右美托咪定除了能降低术后患者疼痛程度、阿片类药物用量和恶心呕吐的

发生以外,还有研究证实其能减少因大量和长期阿片类药物使用而引起的痛觉过敏^[41-42]。咪达唑仑为苯二氮卓类镇静药物,具有镇静、催眠、抗焦虑和抗惊厥的作用,主要用于围手术期和ICU患者的镇静。虽然其本身不具有镇痛作用,但在与阿片类药物联合使用时能增强镇痛作用,降低阿片类药物用量和焦虑评分^[43]。

2.3 常用辅助药物

消化道反应,如恶心、呕吐和便秘等,在阿片治疗慢性疼痛中的发生率为10%~50%^[44-45],其机制涉及中枢和外周多个部位,如呕吐中枢、化学感受器触发区(chemoreceptor trigger zone, CTZ)、大脑皮层、前庭器官和胃肠道本身等。阿片受体(μ, κ, δ)、五羟色胺受体(5-HT_{3/4})、多巴胺受体(D₂)及组胺受体(H₁)等为参与刺激CTZ和前庭器官以及抑制胃肠道蠕动的重要基础^[46-49]。5-HT受体阻滞剂,如托烷司琼、昂丹司琼、帕诺洛司琼、格拉司琼等为最常联合用于阿片类药物的辅助药物,其作用在于阻断外周神经突触前及中枢5-HT受体而产生止吐作用且耐受性良好^[50]。D₂受体阻滞剂(氟哌利多、氯丙嗪等)、H₁受体阻滞剂(苯海拉明、赛克利嗪等)以及D₂/5-HT受体阻滞剂(甲氧氯普胺)均能有效地缓解阿片相关性恶心呕吐的发生^[51]。此外,低剂量的纳洛酮也可联合阿片类药物以减少术后恶心、呕吐、瘙痒以及呼吸抑制的发生^[52]。研究显示,低剂量的阿片类药

物拮抗剂能增加阿片类药物的镇痛效果,其原理在于高浓度阿片类药物能同时与兴奋性和抑制性阿片受体相结合,而低浓度纳洛酮能减少阿片类药物与兴奋性阿片受体结合从而增强镇痛效果^[53-55]。

3 阿片类药物的转换和快速滴定

3.1 阿片类药物的转换

难治性癌痛患者往往同时经历多种途径、多种类型阿片类药物治疗,而不同途径和类型的药物效价强度并不相同,因此药物转换为阿片类药物静脉应用的第一步。通常转换方法是首先将所有阿片类药物统一计算为每日口服吗啡量(表1),然后按照3:1的比例将口服吗啡总量换算为静脉吗啡总量。如需静脉使用其他阿片药物,也可通过相应的转换比例将口服吗啡总量换算为所需的静脉阿片类药物用量(表2)。美国国立综合癌症网络(NCCN)成人癌痛临床实践指南提出,由于不同阿片类药物存在不完全性耐药,如果换药前患者疼痛控制满意者在更换新阿片药物后可减量25%~50%,如果之前无效者可给予100%~125%等效镇痛剂量^[56]。对于阿片类药物转换系数已有多报道^[57-60],然而也有质疑指出目前使用的转换系数可能证据不充足,且多数研究数据基于急性疼痛模型,因此在慢性疼痛或癌痛中应用上述转换关系可能存在差异^[61-63]。为消除上述药物转换的误差及新建给药途径所造成的个体差异,通常在首个24 h内应充分快速地滴定。

表1 阿片类药物换算表

药物种类	给药途径	比例(约)	等效口服吗啡剂量(约)
可待因	口服	1/6	1 mg=0.17 mg 口服吗啡
双氢可待因	口服	1/3	1 mg=0.33 mg 口服吗啡
曲马多	口服	1/5 ~ 1/6	1 mg=0.20 ~ 0.17 mg 口服吗啡
	静脉	3/10	1 mg=0.3 mg 口服吗啡
哌替啶	口服	1/5	1 mg=0.2 mg 口服吗啡
	静脉/肌肉	2/5	1 mg=0.4 mg 口服吗啡
吗啡	口服	1	1 mg=1 mg 口服吗啡
	静脉/肌肉	3	1 mg=3 mg 口服吗啡
	硬膜外	30	1 mg=30 mg 口服吗啡
	蛛网膜下腔	300	1 mg=300 mg 口服吗啡
羟考酮	口服	2	1 mg=2 mg 口服吗啡
	静脉	3/4	1 mg=3 ~ 4 mg 口服吗啡
氢吗啡酮	口服	7.5	1 mg=7.5 mg 口服吗啡
	静脉	37.5	1 mg=37.5 mg 口服吗啡
芬太尼	静脉	200	1 mg=200 mg 吗啡
	经皮(透皮贴)		4.2 mg/贴=口服吗啡 60 mg/d
舒芬太尼	静脉	2 000	1 mg=2 000 mg 口服吗啡
丁丙诺啡	舌下	30	1 mg= 30 mg 口服吗啡
	经皮(透皮贴)		5 mg/贴=口服吗啡 10 mg/d
纳布啡	皮下	2	1 mg=2 mg 口服吗啡

表 2 口服吗啡与静脉阿片类药物换算表

等效口服吗啡剂量	比例(约)	等效口服吗啡剂量(约)
1 mg 口服吗啡	等于	10/3 mg 静脉曲马多
		1/3 mg 静脉吗啡
		1/3 mg 静脉地佐辛
		1/5 mg 静脉布托啡诺
		1/15 mg 静脉氢吗啡酮
		1/200 mg 静脉芬太尼
		1/2 000 mg 静脉舒芬太尼

3.2 阿片类药物静脉快速滴定

目前,国内外对于阿片类药物静脉滴定的报道较多,然而这些研究中所使用的阿片类药物种类和滴定方式不尽相同。本文在此根据 NCCN 指南对吗啡耐受患者静脉滴定的推荐方法^[64]将阿片类药物 24 h 内静脉滴定的步骤总结如下:1)设置初始计量:将前 24 h 所需的阿片类药物量换算为相应静脉阿片类药物总量,再将此总量的 10%~20%作为 PCA 剂量,并在初始时间点给予首次 PCA;2)如果首个 15 min 后疼痛控制满意:即疼痛评分下降为 0~3 分,则在剩下的 24 h 内根据患者疼痛变化按需给予 PCA;3)如果首个 15 min 后疼痛控制不满意:即疼痛评分为 4~6 分的患者再次给予相同剂量 PCA,若评分无改善或上升,给予增加 50%~100%剂量的 PCA,且每隔 15 min 评估并给予 PCA,直到评分下降至 0~3 分,则在剩下的 24 h 内按需给予 PCA;4)计算 24 h 内静脉使用阿片类药物总量,再根据此剂量设置此后静镇痛泵的背景泵入速度。

4 多模式镇痛下的癌痛治疗

2017 年中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会首次发布《难治性癌痛专家共识》^[65],将难治性癌痛定义为由肿瘤本身或肿瘤治疗相关因素导致的中、重度疼痛,经过规范化药物治疗 1~2 周患者疼痛缓解仍不满意和(或)不良反应不可耐受,对于此类患者单纯药物治疗已不再为最佳的镇痛选择。随着多模式镇痛的发展,以微创介入为主要手段的“第四阶梯”镇痛方式逐渐被应用于难治性癌痛患者。新观念建议根据患者情况选择起始镇痛阶梯,可跳跃阶梯(skip the steps)或选择双向通路(two-way path),即从高阶梯开始,当疼痛控制后再回到低阶梯^[66]。多学科综合治疗(multidisciplinary team, MDT)为实现多模式和“四阶梯”镇痛的重要途径,通过 MDT 讨论能更为有效地让难治性癌痛患者接受相应微创介入治疗,包括鞘内泵、椎体成型以及各种外周神经和内脏神经节阻滞/损毁,如肋间神经阻滞、椎旁阻滞、腹横肌平面阻滞、髂腹下/髂腹股沟神经阻滞、腹腔神经丛毁损、三叉神经半月神经节毁损、奇神经

节毁损等。心理治疗也为多模式镇痛的重要组成部分,一致性有力的证据证实在癌症治疗中使用心理干预能有效缓解疼痛,方式包括认知行为学治疗、催眠、冥想、教育和运动干预等^[67]。在上述多模式镇痛的参与下,不仅能减少患者阿片类药物的使用量,还能使患者获得更为优化的镇痛效果和生存质量。

5 小结

综上所述,阿片类药物静脉应用为中重度难治性癌痛患者常用的镇痛手段,其具有实施方便、药代动力学稳定、减少口服剂量及不良反应等优势。晚期癌痛患者通常接受多种手段和药物的镇痛治疗,因此在使用静脉阿片类药物镇痛时需要根据实施情况对药物剂量进行合理转换。联合使用相关镇静和辅助药物能增强静脉镇痛效果且减少不良反应。对于阿片类药物静脉滴定还存在临床使用方式差异性,临床医师需要根据患者不同情况选择安全合理的滴定方式。随着多模式镇痛手段的发展,对于晚期癌痛患者予以药物、神经阻滞/毁损和心理行为学治疗相结合的方式有助于取得更为满意的镇痛效果。

参考文献

- [1] Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Concord working group global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (concord-2)[J]. Lancet, 2015, 385(9972):977-1010.
- [2] Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer[J]. Cancer, 2014, 120(9):1290-1314.
- [3] Bray F, Jemal A, Grey N, et al. Global cancer transitions according to the human development index (2008-2030): a population-based study [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(8):790-801.
- [4] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5):e359-e386.
- [5] Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The global burden of cancer 2013 [J]. JAMA Oncol, 2015, 1(4):505-527.
- [6] Harris JT, Suresh KK, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain[J]. Palliat Med, 2003, 17(3):248-256.
- [7] 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 Oncol, 2012, (13):e58-e68.
- [8] Dy SM, Asch SM, Naeim A, et al. Evidence-based standards for cancer pain management[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(23):3879-3885.
- [9] Koyyalagunta D, Bruera E, Solanki DR, et al. A systematic review of randomized trials on the effectiveness of opioids for cancer pain[J]. Pain Physician, 2012, 15(3 Suppl):es39-es58.
- [10] World health organization. Cancer pain relief[M]. Second edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996:1-69.
- [11] Ahlbeck K. Opioids: a two-faced Janus[J]. Curr Med Res Opin, 2011, 27(2):439-448.
- [12] Cherny NJ, Chang V, Frager G, et al. Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain: a survey of strategies used by pain

- physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration[J]. *Cancer*, 1995, 76(7):1283-1293.
- [13] Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations[J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(5): 587-593.
- [14] Mercadante S. Intravenous morphine for management of cancer pain [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(5):484-489.
- [15] Hagen NA, Elwood T, Ernst S. Cancer pain emergencies: a protocol for management[J]. *J Pain Symptom Manage*, 1997, 14(1):45-50.
- [16] Snow H. Opium and cocaine in the treatment of cancerous disease[J]. *Br Med J*, 1996, 2(1864):718-719.
- [17] Yang Y, Li Y, Huang XE, et al. Exploration of cancer pain treatment by morphine infusion through an embedded device[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(11):3151-3152.
- [18] Muller W, Hallermann S, Swandulla D. Opioidergic modulation of voltage-activated κ^+ currents in magnocellular neurons of the supraoptic nucleus in rat[J]. *J Neurophysiol*, 1999, 81(4):1617-1625.
- [19] Prado WA. Involvement of calcium in pain and antinociception[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2001, 34(4):449-461.
- [20] Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain[J]. *Clin J Pain*, 2002, 18(4 Suppl):S3-S13.
- [21] Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs[J]. *Anesthesiology*, 1992, 76(3):334-341.
- [22] Monk JP, Beresford R, Ward A. Sufentanil, a review of its pharmacological properties and therapeutic use[J]. *Drugs*, 1988, 36(3):286-313.
- [23] 楼尉, 陈骏萍. 舒芬太尼自控静脉镇痛与吗啡硬膜外镇痛在爆发性癌痛治疗中的比较[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(12):762-763.
- [24] Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, (1):CD003447.
- [25] Coda B, Tanaka A, Jacobson R C, et al. Hydromorphone analgesia after intravenous bolus administration[J]. *Pain*, 1997, 71(1):41-48.
- [26] Oldenmenger WH, Lieveise PJ, Janssen PJ, et al. Efficacy of opioid rotation to continuous parenteral hydromorphone in advanced cancer patients failing on other opioids[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(8): 1639-1647.
- [27] Bao YJ, Hou W, Kong XY, et al. Hydromorphone for cancer pain[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (10):CD011108.
- [28] Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review[J]. *Palliat Med*, 2011, 25(5):471-477.
- [29] Liu R, Huang XP, Yeliseev A, et al. Novel molecular targets of dezocine and their clinical implications[J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(3):714-723.
- [30] Abdelhamid EE, Sultana M, Portoghesi PS, et al. Selective blockage of delta opioid receptors the development of morphine tolerance and dependence in mice[J]. *Pharmacol Exp Ther*, 1991, (258):299-303.
- [31] Vogelsang J, Hayes SR. Butorphanol tartrate (stadol): a review[J]. *J Post Anesth Nurs*, 1991, 6(2):129-135.
- [32] Wu TT, Wang ZG, Ou WL, et al. Intravenous flurbiprofen axetil enhances analgesic effect of opioids in patients with refractory cancer pain by increasing plasma beta-endorphin[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(24):10855-10860.
- [33] Hao J, Wang K, Shao Y, et al. Intravenous flurbiprofen axetil to relieve cancer-related multiple breakthrough pain: a clinical study[J]. *J Palliat Med*, 2013, 16(2):190-192.
- [34] Roszkowski MT, Swift JQ, Hargreaves KM. Effect of NSAID administration on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E₂, leukotriene B₄, and (S)-flurbiprofen following extraction of impacted third molars[J]. *Pain*, 1997, 73(3):339-345.
- [35] Ochroch EA, Mardini IA, Gottschalk A. What is the role of NSAIDs in pre-emptive analgesia[J]? *Drugs*, 2003, 63(24):2709-2723.
- [36] Su C, Su Y, Chou CW, et al. Intravenous flurbiprofen for post-thymectomy pain relief in patients with myasthenia gravis[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2012, (7):98.
- [37] Armstrong P, Wilkinson P, Mccorry NK. Use of parecoxib by continuous subcutaneous infusion for cancer pain in a hospice population[J]. *BMJ Support Palliat Care*, 2017.[Epub ahead of print]
- [38] Gerlach AT, Murphy CV, Dasta JF. An updated focused review of dexmedetomidine in adults[J]. *Ann Pharmacother*, 2009, (43):2064-2074.
- [39] Gerlach AT, Dasta JF. Dexmedetomidine: an updated review[J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(2):245-252.
- [40] Haselman MA. Dexmedetomidine: a useful adjunct to consider in some high-risk situations[J]. *AANA J*, 2008, 76(5):335-339.
- [41] Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Anesthesiology*, 2012, 116(6):1312-1322.
- [42] Belgrade M, Hall S. Dexmedetomidine infusion for the management of opioid-induced hyperalgesia[J]. *Pain Med*, 2010, 11(12):1819-1826.
- [43] Day MA, Rich MA, Thorn BE, et al. A placebo-controlled trial of midazolam as an adjunct to morphine patient-controlled analgesia after spinal surgery[J]. *J Clin Anesth*, 2014, 26(4):300-308.
- [44] Villars P, Dodd M, West C, et al. Differences in the prevalence and severity of side effects based on type of analgesic prescription in patients with chronic cancer pain[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2007, 33(1):67-77.
- [45] Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids[J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(5):r1046-r1051.
- [46] Herndon CM, Jackson KC, Hallin PA. Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care[J]. *Pharmacotherapy*, 2002, 22(2):240-250.
- [47] Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies[J]. *Drugs*, 2003, 63(7):649-671.
- [48] Shukla VK, Turndorf H, Bansinath M. Pertussis and cholera toxins modulate kappa-opioid receptor agonists-induced hypothermia and gut inhibition[J]. *Eur J Pharmacol*, 1995, 292(3-4):293-299.
- [49] Popper P, Cristobal R, Wackym PA. Expression and distribution of mu opioid receptors in the inner ear of the rat[J]. *Neuroscience*, 2004, 129(1):225-233.
- [50] Rung GW, Claybon L, Hord A, et al. Intravenous ondansetron for postsurgical opioid-induced nausea and vomiting. S3A-255 Study Group[J]. *Anesth Analg*, 1997, 84(4):832-838.
- [51] Porreca F, Ossipov MH. Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: mechanisms, implications, and management options[J]. *Pain Med*, 2009, 10(4):654-662.
- [52] Maxwell LG, Kaufmann SC, Bitzer S, et al. The effects of a small-dose naloxone infusion on opioid-induced side effects and analgesia in children and adolescents treated with intravenous patient-controlled analgesia: a double-blind, prospective, randomized, controlled study [J]. *Anesth Analg*, 2005, (100):953-958.
- [53] Abul-Husn NS, Sutak M, Milne B, et al. Augmentation of spinal mor-

- phine analgesia and inhibition of tolerance by low doses of mu- and delta-opioid receptor antagonists[J]. Br J Pharmacol, 2007, 151(6):877-887.
- [54] Lin YS, Tsai R Y, Shen CH, et al. Ultra-low dose naloxone restores the antinociceptive effect of morphine in PTX-treated rats: association of IL-10 upregulation in the spinal cord[J]. Life Sci, 2012, 91(5-6):213-220.
- [55] Movafegh A, Shoeibi G, Ansari M, et al. Naloxone infusion and post-hysterectomy morphine consumption: a double-blind, placebo-controlled study[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2012, 56(10):1241-1249.
- [56] Wood DE. National comprehensive cancer network, NCCN clinical practice guidelines for adult cancer Pain[J]. Thora Surg Clin, 2014, 24(2):185.
- [57] Zeng XH, Li JH, Wan XM, et al. NCCN national comprehensive cancer network. NCCN clinical practice guidelines for adult cancer pain[J]. Pharmaco Economics, 2014, (32):235-243.
- [58] Laroche F, Rostaing S, Aubrun F, et al. Pain management in heroin and cocaine users[J]. Joint Bone Spine, 2012, 79(5):446-450.
- [59] Bruera E, Pereira J, Watanabe S, et al. Opioid rotation in patients with cancer pain. a retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine[J]. Cancer, 1996, 78(4):852-857.
- [60] Pereira J, Lawlor P, Vigano A, et al. Equianalgesic dose ratios for opioids. a critical review and proposals for long-term dosing[J]. J Pain Symptom Manage, 2001, 22(2):672-687.
- [61] 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.
- [62] Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table[J]. J Pain Symptom Manage, 2009, 38(3):426-439.
- [63] Passik SD, Webster L. Opioid analgesics: does potency matter[J]? J Opioid Manag, 2014, 10(4):263-275.
- [64] Engstrom PF, Benson AB 3rd, Cohen A, et al. National comprehensive cancer network. NCCN clinical practice guidelines for Adult Cancer Pain [J]. Oncol, 2014, 10(11 Suppl):140-175.
- [65] 王昆,金毅. 难治性癌痛专家共识(2017年版)[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(16):787-793.
- [66] Candido KD, Kusper TM, Knezevic NN. New cancer pain treatment options[J]. Curr Pain Headache Rep, 2017, 21(2):12.
- [67] Syrjala KL, Jensen MP, Mendoza ME, et al. Psychological and behavioral approaches to cancer pain management[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(16):1703-1711.

(2017-11-30 收稿)

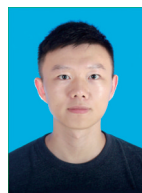
(2018-01-08 修回)

(编辑:孙喜佳 校对:郑莉)

作者简介

卢帆 专业方向为癌性疼痛的诊断与治疗。

E-mail: lifane@aliyun.com



• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国肿瘤临床》文章荐读: 断颧弓扩大翼点入路切除 蝶骨嵴大型脑膜瘤疗效分析

蝶骨嵴内侧大型脑膜瘤由于毗邻重要的血管、神经以及海绵窦, 血供丰富, 随着肿瘤的进一步生长, 蛛网膜间隙逐渐消失, 肿瘤推挤、包裹、侵蚀神经及血管, 手术难度大。一直以来该部位手术多采用翼点入路或改良翼点入路, 但由于该入路对肿瘤暴露范围的限制, 肿瘤全切率低, 并发症发生率高, 也有部分研究对蝶骨嵴内侧脑膜瘤尝试采用额眶颧入路, 但因创伤较大, 费时较长等缺点未能推广, 《中国肿瘤临床》2018 年第 16 期“术式交流”栏目, 来自遵义医学院附属医院神经外科的治疗团队, 在总结现有入路的基础上, 对手术入路进行改良, 通过离断颧弓能获得对该部位肿瘤更大的暴露空间, 对 33 例蝶骨嵴内侧大型脑膜瘤采用该入路获得满意临床效果, 特将术式经验总结刊文, 以供读者参考。

阅读本文请登录网站 www.cjco.cn 或关注本刊微信公告号(扫描文章下方二维码)查看。



——本刊编辑部