

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.18.014

吗啡皮下自控镇痛泵治疗难治性癌痛的前瞻性多中心随机对照研究*

高 宏¹ 王立欣² 杨 君¹ 周立江¹ 殷东风^{1Δ}

(1 辽宁中医药大学附属医院肿瘤科 辽宁 沈阳 110032; 2 抚顺市中医院肿瘤科 辽宁 抚顺 113000)

摘要 目的:观察吗啡皮下自控镇痛泵治疗难治性癌痛的临床疗效。**方法:**采用前瞻性多中心随机对照研究,应用治疗方法分为试验组和对照组,其中试验组使用皮下自控镇痛泵给药,对照组口服吗啡片剂,5 d 为一疗程,共计观察 3 疗程。观察两组患者治疗后疼痛积分改善情况;每疗程吗啡日均用量;疼痛起效时间、最佳缓解时间;镇痛维持时间及剂量稳定天数、爆发痛情况;生活质量改善及不良反应发生率;疗程费用情况。**结果:**两组患者数字疼痛评分法(numerical rating scale, NRS)评分在治疗后均较镇痛前显著降低($P<0.05$);在吗啡用量比较方面,试验组吗啡用量显著低于对照组同期用量;试验组在疼痛缓解时间、疼痛最佳缓解时间方面均显著优于对照组;治疗期间试验组平均镇痛维持时间明显长于对照组($P<0.05$);两组患者治疗后体力状况分析标准(performance status, PS)评分较治疗前显著改善;试验组便秘、嗜睡不良反应发生率显著低于对照组($P<0.05$)。试验组每疗程费用明显低于对照组,具有明显经济优势。**结论:**吗啡皮下自控镇痛泵给药方式控制难治性癌痛临床疗效确切,止痛效果明显。与对照组比较,疼痛起效时间短,疗程较吗啡用量少,不良反应发生率低,改善了患者生活质量,且减轻了患者经济压力。

关键词:吗啡;皮下自控镇痛泵;难治性癌痛;随机对照研究

中图分类号:R730.5;R614 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)18-3467-05

A Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial of Morphine Controlled Subcutaneous Analgesia Pump in the Treatment of Refractory Cancer Pain*

GAO Hong¹, WANG Li-xin², YANG Jun¹, ZHOU Li-jiang¹, YIN Dong-feng^{1Δ}

(1 Department of Oncology, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning, 110032, China;

2 Department of oncology, Fushun Hospital of traditional Chinese Medicine, Fushun, Liaoning, 110000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical efficacy of morphine controlled subcutaneous analgesia pump in the treatment of refractory cancer pain. **Methods:** A prospective multicenter randomized controlled study was conducted. The patients who met the criteria were randomly divided into experimental group and control group, the experimental group was treated with subcutaneous self-control pain pump, and the control group was given morphine tablets orally, 5 days as a course of treatment, a total of 3 courses. The improvement of pain score, the daily average dosage of morphine in each course of treatment, the onset time of pain, the best relief time, the duration of analgesic maintenance, the days of stable dose, the situation of burst pain, the improvement of quality of life and the incidence of adverse reactions, and the cost of each course of treatment were observed. **Results:** The NRS scores of the two groups after treatment were significantly lower than those before analgesia ($P<0.05$). In the comparison of morphine dosage, the dosage of morphine in the experimental group was significantly lower than that in the control group in the same period; the pain relief time and the best pain relief time in the experimental group were significantly better than those in the control group, during the treatment, the average duration of analgesia in the experimental group was significantly longer than that in the control group ($P<0.05$). The PS score of the two groups after treatment was significantly improved compared with that before the treatment ($P<0.05$). The incidence of constipation and drowsiness in the experimental group was lower than the control group, with statistical significance. **Conclusion:** The clinical effect of morphine controlled subcutaneous analgesia pump in the control of cancer pain has exact, and the analgesic effect. compared with the control group, the pain onset time was shorter, the course of treatment was less, the incidence of adverse reactions was lower, the quality of life of patients was improved, and the economic pressure of patients was reduced.

Key words: Morphine; Subcutaneous controlled analgesia pump; Refractory cancer pain; Randomized controlled study

Chinese Library Classification(CLC): R730.5; R614 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)18-3467-05

* 基金项目:辽宁省中医药临床(专)科能力建设项目 - 重大疾病中医药综合治疗方案的示范研究(201806)

作者简介:高宏(1973-),女,博士,主任医师,研究方向:中西医结合治疗肿瘤,电话:18102456323, E-mail: GH13386892796@126.com

Δ 通讯作者:殷东风(1958-),男,博士,研究方向:中医药治疗肿瘤,电话:18102456355, E-mail: 13019383998@163.com

(收稿日期:2020-12-30 接受日期:2021-01-26)

前言

目前,恶性肿瘤发病率逐年增加,统计显示 2018 年全球新发癌症约 1800 万例,死亡病例达 960 万例^[1]。癌痛是肿瘤患者最常见的临床症状之一,中期癌症患者超过半数伴有疼痛症状,晚期患者经历疼痛比例可达 80%左右^[2]。在癌痛患者中,60%以上为中重度疼痛^[3],不仅使患者产生病理生理的不适,还会影响患者心理状态,如引发焦虑、失眠、甚至轻生等,严重影响患者的生活质量^[4]。根据 WHO 提出三阶梯止痛疗法,阿片类药物视为治疗中重度癌痛“无可取代”的药物^[5,6]。吗啡是临床最广泛的阿片类镇痛药物,对于中重度癌痛临床效果显著^[7]。在临床上,吗啡根据其给药方式的不同,达到缓解疼痛的效果及不良反应的发生也有所差异^[8]。因此,本研究通过多中心、前瞻、随机

对照试验观察吗啡皮下自控镇痛泵给药治疗难治性癌痛的临床疗效、安全性及经济优势。以期临床广泛应用提供参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 3 月~2019 年 3 月期间就诊于辽宁中医药大学附属医院、抚顺市中医院 2 个研究中心住院部确诊为恶性肿瘤伴癌性疼痛的患者为研究对象。研究截止时共有 54 例患者完成试验,采用多中心、随机对照试验研究方案。根据治疗方法分为试验组与对照组。试验组 34 例,对照组 20 例。其中,男性 26 例,女性 28 例;平均年龄(62.19±11.16)岁。两组患者一般资料无差异($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of the two groups of patients

Project	Control group	Experimental group
Gender (M/F)	9/11	17/17
Age (years)	59.50±13.01	63.76±9.79
Type of tumor		
Lung cancer	3(15)	5(14.7)
Mammary cancer	1(5)	1(3)
Esophageal cancer	2(10)	4(11.7)
Gastric cancer	1(5)	2(5.9)
Pancreatic cancer	2(10)	3(8.8)
Liver cancer	1(5)	1(3)
Intestinal cancer	4(20)	7(20.6)
Cervical carcinoma	2(10)	4(11.7)
Other	4(20)	7(20.6)

1.1.1 纳入标准 ① 患者均经病理或者影像学检查明确诊断为恶性肿瘤^[9];② 年龄在 18 周岁以上,男女不限;③ 受试者意识清楚,能通过语言准确表达疼痛的程度及性质,并能正确完成评分量表;④ 生命体征平稳,KPS 评分^[10]≥60 分,生存期≥2 个月;⑤ 临床病历、病理资料完整,能正常获得研究所需全部信息。⑥ 患者没有呼吸困难且氧饱和度 96%以上;⑦ 无大面积皮损或皮肤病变,皮肤条件可行皮下泵入治疗;⑧ 受试者均诊断为难治性癌痛^[11]。研究获我院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ① 合并非癌性疼者肿瘤急症诱发的相关疼痛(肠梗阻、肿瘤压迫);② 既往应用阿片类药物出现过敏等不可耐受的不良反应;③ 入组前正在应用盐酸羟考酮类药物(奥施康定、泰勒宁)、芬太尼头皮贴剂等非吗啡类药物止痛及接受神经阻滞、骨水泥、放疗者;④ 合并明显出血,心、肝、肾等功能不全,严重认知障碍者等及无法理解和参与本试验者;⑤ 使用抗焦虑、抗抑郁药物者;⑥ 有大面积皮肤破损或皮肤病,不适合行皮下泵入治疗;⑦ 妊娠或准备妊娠妇女、哺乳期妇女。

1.1.3 终止标准 ① 有严重不良事件发生;② 患者要求退出试验。

1.2 方法

1.2.1 设备及药物 盐酸吗啡片(30 mg/片)、硫酸吗啡缓释片(30 mg/片)、盐酸吗啡注射液(规格:10 mg 1 mL)。自控镇痛给药设备为 Auto Med 3400 型便携式镇痛泵(最低流速 0.1 mL/h,最低单次量 0.1 mL,输液精度误差(±5%)。

1.2.2 研究分组及治疗方式 试验组予吗啡自控镇痛泵给药,皮下注射,初始剂量为 20 mg/d。之前有口服吗啡缓释片的患者,为每日剂量的 1/3。给药后每 60 min 评估疗效和不良反应,进行调整剂量,直到疼痛评分稳定在 0~3 分。得到每日盐酸吗啡注射液的负荷量,计算 120 h 的总用量,0.9%氯化钠注射液稀释为 120 mL 溶液,自动控制镇痛泵,流速调整为 1 mL/h。如出现爆发性疼痛,患者自控追加剂量,每隔 15 min 追加药量 5 mL。患者随身携带自动泵,随时观察遗产情况并给予处理。5 d 为一疗程,连续 3 疗程。

对照组予口服吗啡片或硫酸吗啡缓释片;首次服用阿片类药物止痛的患者进行口服吗啡滴定。视疼痛程度拟定初始剂量为 10~15 mg,每隔 60 min 评估疗效和不良反应,并根据疼痛缓解程度进行剂量调整。逐渐调整剂量,直到疼痛评分维持在

0~3分。一旦表现不可控制的不良反应或疼痛强度<4分,下调滴定剂量25%,并重新评估患者病情。已使用吗啡缓释片止痛的患者继续使用,并按照观察表规范观察3疗程,5d为一疗程。

1.3 观察指标和疗效评定标准

(1)疼痛程度评分:观察并记录两组患者治疗前、每一疗程结束后的疼痛评分变化。采用NRS评分法^[12],0分为无痛;轻度疼痛:1~3分,有疼痛感可以正常工作,睡眠不受干扰;中度疼痛:4~6分,疼痛无法忍受,需要服用止痛剂,睡眠受干扰;重度疼痛:7~10分,疼痛剧烈,须服用止痛剂,伴植物神经功能紊乱,睡眠受到严重干扰。(2)计算两组患者每一疗程的吗啡日均用量;统计治疗结束后两组患者吗啡费用情况。(3)对比两组患者疼痛起效时间、最佳缓解时间;观察期间爆发痛情况。(4)统计两组患者平均镇痛维持时间与剂量稳定天数。(5)生活质量评价:分别于治疗前、每疗程结束后评价两组患者PS,采用5分法,分值越低代表生活质量越好^[13]。(6)观察两组患者不良反应发生情况:主要观察便秘、恶心呕吐、嗜睡、尿储留等。(7)统

计两组患者每疗程治疗费用。

1.4 疗效判定

治疗疗程后进行疗效判定^[14],完全缓解(CR):无痛;部分缓解(PR):疼痛较给药前明显减轻,睡眠不受干扰;轻微缓解(MR):疼痛较给药前减轻,但仍感有明显疼痛,影响睡眠;无效(NR):无明显减轻。其中CR+PR为有效。

1.5 统计学分析

应用SPSS 21.0,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用t检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疼痛评分与吗啡用量

经统计,两组患者治疗后NRS评分均显著降低($P < 0.05$),组间比较无差异($P > 0.05$);在吗啡用量比较方面,试验组治疗D5、D10、D15后吗啡用量显著低于同期对照组($P < 0.05$),见表2。

表2 两组治疗前后NRS评分、吗啡日均用量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of NRS scores and average daily dosage of morphine before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Time	NRS score (score)	Daily morphine consumption (mg/d)
Experimental group	34	Pretherapy	7.03 $\pm$ 0.87	----
		D5 after treatment	2.67 $\pm$ 0.47 [#]	77.62 $\pm$ 27.10*
		D10 after treatment	2.24 $\pm$ 0.70 [#]	91.38 $\pm$ 25.51*
		D15 after treatment	1.82 $\pm$ 0.63 [#]	102.53 $\pm$ 20.63*
Control group	20	Pretherapy	7.05 $\pm$ 0.89	----
		D5 after treatment	2.75 $\pm$ 0.44 [#]	210.65 $\pm$ 28.91
		D10 after treatment	2.30 $\pm$ 0.47 [#]	272.75 $\pm$ 37.22
		D15 after treatment	1.95 $\pm$ 0.51 [#]	324.00 $\pm$ 36.66

Note: #Compared with before treatment, $P < 0.05$; *Compared with the control group in the same period, $P < 0.05$.

2.2 疼痛缓解起效时间及最佳缓解时间

观察并记录不同止痛方式两组患者的疼痛起效时间,结果显示:对照组口服给药患者的平均疼痛缓解起效时间为88.05

min, 试验组吗啡皮下泵入给药组患者疼痛缓解平均起效时间为46.62 min,显著低于对照组($P < 0.05$);试验组的疼痛最佳缓解时间亦显著低于对照组($P < 0.05$),见表3。

表3 两组疼痛起效时间、最佳缓解时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of pain onset time and best relief time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Effective Time (min)	Best mitigation time (min)
Experimental group	34	46.62 $\pm$ 9.67*	63.18 $\pm$ 10.06*
Control group	20	88.05 $\pm$ 5.07	170.10 $\pm$ 31.42

Note: *Compared with the control group, $P < 0.05$.

2.3 每天平均镇痛维持时间与剂量稳定天数

治疗期间平均镇痛维持时间比较上,试验组明显优于对照组($P < 0.05$);对照组剂量稳定天数略短于试验组,经比较,无统计学差异($P > 0.05$),见表4。

2.4 PS评分

结果显示,两组患者治疗前PS均在3分左右,具有可比性。两组治疗后各时段PS评分均较治疗前显著改善($P < 0.05$);同时,在第1疗程治疗结束后试验组患者PS评分亦显

著优于对照组($P < 0.05$),见表5。

2.5 爆发痛次数

经统计,对照组观察期间爆发痛次数为(2.05 $\pm$ 0.69)次,试验组爆发痛次数为(0.82 $\pm$ 0.25)次,明显低于对照组,两组比较具有统计学差异($t = 9.444$, $P < 0.05$)。

2.6 不良反应发生情况

结果显示,试验组患者便秘、嗜睡的不良反应发生率显著低于对照组($P < 0.05$);两组患者恶心呕吐发生率无统计学意

义($P>0.05$)。试验组患者未发生尿储留,对照组 1 例患者出现 尿储留,经对症治疗后缓解,见表 6。

表 4 两组镇痛维持时间与剂量稳定时间($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Analgesia maintenance time and dose stabilization time of two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Average daily labor pain maintenance(H)	Dose stabilization days(D)
Experimental group	34	21.87 $\pm$ 1.58*	3.45 $\pm$ 1.63
Control group	20	19.24 $\pm$ 2.03	3.18 $\pm$ 2.02

Note: *Compared with the control group, $P<0.05$.

表 5 两组治疗前后 PS 评分比较($\bar{x} \pm s$)
Table 5 PS scores of the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Pretherapy	Post-treatment		
		D5	D10	D15
Experimental group	2.97 $\pm$ 0.83	1.53 $\pm$ 0.66**	1.41 $\pm$ 0.66 [#]	1.29 $\pm$ 0.52 [#]
Control group	3.15 $\pm$ 0.75	1.95 $\pm$ 0.69 [#]	1.65 $\pm$ 0.49 [#]	1.40 $\pm$ 0.60 [#]

Note: #Compared with before treatment, $P<0.05$; *Compared with the control group in the same period, $P<0.05$.

表 6 两组不良反应发生情况比较(例,%)
Table 6 Comparison of adverse reactions between the two groups (n, %)

Groups	n	Astiction	Nausea and vomitting	Drowsiness	Urine reserves
Experimental group	34	16(47.06)*	18(52.94)	5(14.71)*	0(0)
Control group	20	15(75)	12(60)	8(40)	1(5)

Note: *Compared with the control group, $P<0.05$.

2.7 两组患者疗程费用

经统计,治疗疗程结束后对照组每疗程的平均费用为 461.5 元,试验组平均费用(盐酸吗啡注射液+设备)为 282.83 元,明显低于对照组治疗费用。具有明显的经济优势,减轻了患者经济压力。

3 讨论

癌痛比癌症引起的死亡更令人畏惧^[15],主要为患者身体内脏器转移扩散造成的压迫或浸润所致^[16],严重影响患者的生活质量,因此控制癌痛是提高患者生活质量的重要手段。阿片类镇痛药是癌症疼痛治疗的主要药物^[17,18]。其中,吗啡属于阿片受体激动剂,有明显的镇痛作用。其不良反应基本可以耐受,但呼吸衰竭的患者则需慎用^[19-21]。虽然指南原则提出口服给药为癌性疼痛治疗的首选方式,但是多途径灵活的给药方式更加利于个体化原则的实施^[22-25]。

随着无痛病房的推广,尽可能减少病人的痛苦,使病人轻松度过治疗过程^[26,27]。晚期癌症患者常常由于恶心呕吐、吞咽困难、衰弱、意识低下等原因,出现止痛药物口服困难的情况。因此,应用合理的镇痛方法,减少患者的疼痛对于提高患者的生活质量具有重要意义。持续皮下注入法,是用小型的携带用皮下注射泵,把微量的药物 24 h 持续皮下注入的方法,适用于不能口服给药的患者。本研究完成试验的 54 例癌痛患者,使用吗啡泵和口服吗啡均有不错的疗效,NRS 疼痛积分均较治疗前显著降低。但使用吗啡皮下泵组患者的疼痛最佳缓解时间显著低于口服吗啡,而且平均镇痛维持时间较长。与曲丕盛^[28]等学者

的研究类似,评价应用自控镇痛微控皮下吗啡给药对晚期癌痛的疗效及安全性,结果显示应用镇痛泵后 VAS 评分显著降低。同时,随访期间内试验组爆发痛次数显著低于对照组,吗啡用量少,不良反应(便秘、嗜睡等)少,未发生呼吸困难。与薛辉^[29]等学者的研究类似,该学者探讨吗啡持续鞘内注射治疗难治性癌痛患者的疗效,观察组行持续鞘内注射吗啡镇痛,对照组则采取吗啡口服镇痛,结果显示与治疗前比较,两组治疗 2 周时 NRS 评分均显著下降,KPS 评分显著上升;观察组镇痛起效时间,疼痛最佳缓解时间均显著早于对照组,吗啡日均量均显著少于对照组;观察组恶心呕吐,便秘发生率明显低于对照组。说明吗啡皮下自控镇痛泵给药具有更高的生物利用度,给药剂量相当于口服剂量的 1/300,使用较小的剂量就能达到病人满意的镇痛强度,从而降低吗啡的用量,减少不良反应^[30,31]。分析其原因为癌症患者大多数伴有消化道疾病,造成口服药物吸收有障碍,副作用显著,因此,通过吗啡皮下自控镇痛泵给药方式不经过消化道,有效降低口服药物效果不佳,同时可以降低药物用量、更精确化用药及调整,避免口服用药在特殊情况下出现意外药物过量、呕吐或漏服,保证稳定的血药浓度及治疗安全性,值得临床应用。

本次研究采用的皮下镇痛泵重量轻、携带方便,注药泵能通过触发控制键释放出预先设置好的止痛剂。尤其对于伴有严重的消化功能障碍,进食困难、大量口服止痛药效果欠佳或出现严重不良反应的患者,吗啡皮下自控镇痛 PCA 泵给药是一种方便、安全、有效的镇痛方法,明显有效地提高了患者生活质量。

综上所述,吗啡皮下自控镇痛泵给药方式控制癌痛临床疗效确切,止痛效果明显。与口服吗啡比较,止痛快,用量少,反应小,费用低,不仅提高了患者的生活质量,而且减轻了患者的经济压力。应在临床上应具有广阔的应用前景。

参考文献(References)

- [1] Freddie, Bray, Jacques, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424
- [2] Korinne, Ashlock. Celiac Plexus Block: Management of Abdominal Pain in Patients With Late-Stage Cancer [J]. Clin J Oncol Nurs, 2018, 22(6): 663-665
- [3] 王雅杰.关注吗啡治疗癌痛的个体化[J].医学研究杂志, 2010, 39(5): 3-5
- [4] Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 6: CD003351
- [5] 朱丽,陈萍.吗啡不同给药方式对癌痛患者的镇痛效果及免疫功能的影响[J].西南国防医药, 2018, 28(11): 1045-1048
- [6] Gabrielle, Campbell, Wayne, et al. Effect of cannabis use in people with chronic non-cancer pain prescribed opioids: findings from a 4-year prospective cohort study [J]. Lancet Public Health, 2018, 3(7): e341-e350
- [7] Guo KK, Deng CQ, Lu GJ, et al. Comparison of analgesic effect of oxycodone and morphine on patients with moderate and advanced cancer pain: a meta-analysis[J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): e132
- [8] Ru-Jun Z, Yan F, Jiang Z, et al. Long-term low-dose morphine for patients with moderate cancer pain is predominant factor effecting clinically meaningful pain reduction [J]. Support Care Cancer, 2018, 26(12): 4115-4120
- [9] 舒仪经. 癌症早期诊断现代技术[M].北京:人民卫生出版社, 2000
- [10] Nassani NA, Ghanem S, Kassouf E, et al. The ability of physical performance test and Karnofsky performance status to identify elderly cancer patients requiring a comprehensive geriatric assessment: A comparative study [J]. Journal of Clinical Oncology, 2013, 31(15): e20534
- [11] Zhang M, Liu B. Progress in the diagnosis and treatment of refractory cancer pain[J]. Chinese J Cancer Prevention Treatment, 2018, 25(21): 1536-1540
- [12] Bijur PE. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department[J]. Academic Emer Med Official J Society Academic Emergency Med, 2014, 10(4): 390-392
- [13] 宋广德,李浩,牛洪欣,等.吗啡皮下持续注射给药治疗[J].中国医科大学学报, 2016, 45(7): 661-663
- [14] Wang C, Tan W, Huang X, et al. Curative effect of Dingqi analgesic patch on cancer pain: a single-blind randomized controlled trail [J]. J Traditional Chinese Med, 2013, 33(2): 176-180
- [15] Konstantis A, Exiara T. Family caregiver beliefs and barriers to effective pain management of cancer patients in home care settings[J]. J B. U.ON, 2019, 23(6): 144-152
- [16] 车宇,梁静,王蓓,等.持续皮下注射吗啡治疗非小细胞肺癌中重度癌痛患者的效果观察[J].癌症进展, 2020, 18(13): 1337-1340
- [17] Michael, Schuster, Oliver, et al. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment[J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(9): 135-142
- [18] 朱广辉,杨琳蔚,高含佳,等.疏肝理气法联合三阶梯镇痛方案在癌痛治疗中的应用[J].辽宁中医杂志, 2020, 514(3): 88-90
- [19] Bruce DJ, Peterson CD, Kitto KF, et al. Combination of a δ -opioid Receptor Agonist and Loperamide Produces Peripherally-mediated Analgesic Synergy in Mice[J]. Anesthesiology, 2019, 131(3): 649-663
- [20] Xiaolin J, Huan Z, Chen Y, et al. The analgesic and adverse reaction of hydromorphone on patient-controlled intravenous analgesia in adult patients[J]. Beijing Medicine, 2019, 41(1): 30-33
- [21] Ruan X, Couch JP, Liu HN, et al. Respiratory failure following delayed intrathecal morphine pump refill: a valuable, but costly lesson [J]. Pain Physician, 2010, 13(4): e337
- [22] 杨振声.吗啡泵治疗重度癌痛的疗效分析[J].临床医学工程, 2013, 20(7): 837-838
- [23] 芮爱菊. 皮下吗啡泵在肿瘤晚期患者癌性疼痛应用中的护理安全管理[J].基层医学论坛, 2019, 23(33): 4856-4857
- [24] 袁燕,李秀珍.留置针置入皮下持续微量泵入吗啡在重度癌痛安宁疗护患者中的应用研究[J].医学食疗与健康, 2019, (15): 114-115
- [25] 佟明亮,陈嘉生,许华.芬太尼透皮贴剂联合吗啡皮下注射在晚期肝癌介入术后疼痛护理中的应用[J].实用心脑血管病杂志, 2019, 27(S1): 164-166
- [26] Ruixia Z. Analysis of clinical application of painless ward nursing in cancer patients' nursing [J]. China Medicine and Pharmacy, 2018, 8(10): 131-134
- [27] Su WC, Chuang CH, Chen FM, et al. Effects of Good Pain Management (GPM) ward program on patterns of care and pain control in patients with cancer pain in Taiwan [J]. Supportive Care Cancer, 2020, 24(9): e5626
- [28] 曲丕盛,黄丽霞,范皓,等.经皮吗啡自控镇痛治疗晚期癌痛临床观察[J].浙江中西医结合杂志, 2014, 24(6): 493-495
- [29] 薛辉,高燕.吗啡持续鞘内注射治疗难治性癌痛患者的疗效[J].医学临床研究, 2018, 35(11): 2242-2244
- [30] Jeleazcov C, Ihmsen H, Saari TI, et al. Patient-controlled Analgesia with Target-controlled Infusion of Hydromorphone in Postoperative Pain Therapy[J]. Anesthesiology, 2016, 124(1): 56-68
- [31] 王伟宁,陈晓彤,陈付强,等.氢吗啡酮鞘内自控镇痛治疗难治性癌痛的临床研究[J].中国疼痛医学杂志, 2018, 24(7): 43-47