

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2020.12.008

鞘内药物输注系统复合用药治疗难治性疼痛 疗效及安全性的 Meta 分析 *

曾永芬¹ 程祝强² 金毅^{2△}(南京大学医学院附属金陵医院东部战区总医院¹麻醉科; ²疼痛科, 南京 210002)

摘要 目的: 系统评价鞘内药物输注系统 (intrathecal drug delivery system, IDDS) 复合用药与单独用药比较治疗难治性疼痛的有效性和安全性。**方法:** 计算机检索 PubMed、Web of Science、Ovid、CBM、CNKI、万方、维普等数据库, 搜索有关 IDDS 复合用药治疗难治性疼痛的随机对照试验 (RCT), 检索时限从建库至 2020 年 4 月。由 2 名研究者独立提取数据、评价质量, 并交叉核对, 采用 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。**结果:** 共纳入 7 项研究, 438 例病人。Meta 分析结果显示: 相较于 IDDS 单独用药, IDDS 复合用药能显著降低疼痛评分及吗啡使用量 ($P < 0.01$)。在不良反应发生率方面, 与 IDDS 单独用药相比, 复合用药能减少恶心呕吐、瘙痒的发生率, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 但在便秘、幻觉、尿储留方面, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 当前证据表明, IDDS 复合用药治疗难治性疼痛的疗效和安全性优于单独用药, 且 IDDS 复合用药可以减少阿片类药物使用量, 进而减少不良反应发生。

关键词 鞘内药物输注系统; 难治性疼痛; 随机对照试验; 复合用药; 疗效; 安全性; Meta 分析

Efficacy and safety of opioid combined with adjuvant drug by IDDS in treatment of refractory pain: A Meta-analysis *

ZENG Yong-Fen¹, CHENG Zhu-Qiang², JIN Yi^{2△}

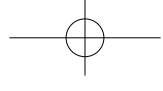
(¹ Department of Anesthesiology; ² Department of Pain, Affiliated Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, China)

Abstract Objective: To systematically review the efficacy and safety of opioid combined with adjuvant drug by intrathecal drug delivery system (IDDS) in treatment of refractory pain. **Method:** PubMed, Web of Science, Ovid, CBM, CNKI, WanFang Data, VIP databases were electronically searched from inception to Apr 2020 to collect randomized controlled trials (RCT) of opioid alone and opioid combined with adjuvant drug by IDDS in treatment of refractory pain. Two reviewers independently extracted data, evaluated the quality and crosschecked it. Then, Meta-analysis was performed by using RevMan 5.1 software. **Results:** A total of 7 RCTs involving 438 patients were included. The Meta-analysis showed that, compared with opioid drug alone by IDDS, opioid combined with adjuvant drug by IDDS could significantly reduce pain score and the usage of morphine ($P < 0.01$). In the incidence of adverse reactions, compared with opioid drug alone by IDDS, opioid combined with adjuvant drug by IDDS could reduce the rate of nausea, vomiting and pruritus, and the difference had statistical significance ($P < 0.05$), but there were no statistical difference regarding the rate of constipation, illusion and urinary retention ($P > 0.05$). **Conclusions:** Current evidence shows that opioid combined with adjuvant drug by IDDS is more effective and safer than opioid using alone by IDDS, and opioid combined with adjuvant drug by IDDS can reduce the usage of opioid drug, thus reducing the incidence of adverse reactions.

Key words Intrathecal drug delivery system (IDDS); Pain intractable; RCT; Drug combination; Efficacy; Safety; Meta-analysis

* 基金项目: 2018 江苏省重点研发计划专项资金 (BE2018669)

△ 通讯作者 kimye@vip.163.com



慢性疼痛是痛苦的主要来源, 会干扰病人日常功能, 并常常伴有抑郁, 难治性疼痛更甚^[1]。既往对难治性疼痛定义通常从以下几个方面考虑: ①足够的药量及持续的治疗时间无法提供足够镇痛; ②量化疼痛缓解不足标准; ③无法耐受不良反应导致药量不足或停止治疗; ④对生活质量的影 响^[2]。

20 世纪 80 年代, 鞘内药物输注系统 (intrathecal drug delivery system, IDDS) 首次用作难治性疼痛的治疗方法。此后, 许多临床研究证实 IDDS 治疗可以减轻难治性疼痛病人的疼痛以及改善其生活质量, 提供一个合理的替代长期口服或皮肤贴片阿片类药物。此外病人对鞘内给药装置治疗报告高度满意^[3], 目前临床上对鞘内药物的选择暂无明确统一指南, 美国食品药品监督管理局^[4] (Food and Drug Administration, FDA) 批准可用于 IDDS 治疗的药物仅限于不含防腐剂的硫酸吗啡、齐考诺肽和巴氯芬, 2017 年多模式镇痛共识会议^[2] (the polyanalgesic consensus conference, PACC) 及难治性癌痛专家共识^[5] 建议吗啡、氢吗啡酮联合布比卡因等用于 IDDS 治疗, 而临床实践对于 FDA 未批准药物用于 IDDS 治疗难治性疼痛病人也获得较为满意效果。IDDS 药物选择为临床用药带来一定困惑, 且目前尚未见 IDDS 复合用药与单独用药治疗难治性疼痛的大样本随机对照分析。因此, 本研究采用 Meta 分析的方法对 IDDS 复合用药对比单独用药治疗难治性疼痛的疗效及安全性的随机对照试验进行系统评价, 以为临床提供循证参考。

方 法

1. 纳入与排除标准

(1) 纳入标准: 研究类型: 随机对照试验。研究对象: 难治性疼痛病人, 年龄、性别、国籍、随访时间不限。

诊断标准: 根据 Deer 团队^[6] 和《难治性癌痛专家共识》^[5] 中定义标准, 将难治性疼痛定义为: 由癌症相关或非癌症相关因素导致的中、重度疼痛, 经过规范化药物治疗 1~2 周病人疼痛缓解仍不满意和 (或) 不良反应不可耐受。

干预措施: IDDS 行复合 (阿片类 + 辅助用药) 镇痛药物; 对照组为 IDDS 行单纯阿片类镇痛药物。

结局指标: ①疗效指标: 疼痛评分; ②阿片类药物用量; ③不良反应发生率、不良事件发生率。

(2) 排除标准: ①非随机对照试验研究, 非中、英文文献; ②以动物为研究对象的试验; ③内容为综述、经验介绍、个案报道、护理性文献; ④干预措施为口服、硬膜外药物输注、短期术后鞘内镇痛、IDDS 术围术期镇痛; ⑤同一研究重复发表研究, 若同一研究数据更新发表, 排除陈旧文献; ⑥全文无法获取或数据不能提取的文献; ⑦统计学方法、研究设计不合理的临床研究。

2. 检索策略

检索范围: PubMed、Web of Science、Ovid 平台医学电子期刊、CBM、中国知网 (CNKI)、万方、维普数据库, 检索时限为建库至 2020 年 4 月。

检索词: 英文检索词包括: "Infusion Pumps"、"Injections, Spinal or Subarachnoid Space"、"Pain, Intractable" 等。中文检索词包括: "输注泵"、"注射、脊髓或蛛网膜下腔"、"顽固性疼痛" 等, 采用布尔逻辑运算符将主题词与自由词进行逻辑组配检索, 同时查阅相关综述进行文献补充。

3. 文献筛选和资料提取

两位研究者独立、交叉进行文献筛选, 首先从题目和摘要中进行初筛, 若题目及摘要不能判断时则进一步获取全文进行鉴别。按照上述文献纳入排除严格筛选后进行资料提取, 若存在分歧则由第三位研究者判断。资料提取内容包括: 纳入研究基本信息; 研究对象基线特征和干预措施; 偏倚风险评估关键要素; 结局指标和结果测量数据。

4. 质量评价方法

采用 Cochrane 协作网偏倚风险评估工具, 包括 6 个方面: 随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源。由两名研究者独立进行文献质量评价, 交叉核对, 若出现分歧则由第三位研究者进行判定。

5. 统计学分析

采用 RevMan 5.1 软件进行分析, 不良反应发生率采用相对危险度 (relative ratio, RR), 疼痛评分和阿片类药物消耗量采用均数差 (mean difference, MD), 必要时用标准均数差 (standardized mean difference, SMD)。以 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 表示总体参数的估计区间。卡方检验进行异质性检验, 检验水准 $P = 0.1$, 如不存在异质性采用固定效应模型分析, 如存在异质性则采用随机效应模型分析, 并进一步对产生异质性的原因进行分析。采用 z 检验对合并统计量进行统计分析, 发表性偏倚采用漏斗图表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 文献检索结果及一般特征

根据检索策略,共检索出文献 984 篇,剔除重复文献、综述、非随机对照及不符合纳入标准的文献,最终共纳入 7 篇 RCT 文献,具体流程见图 1。

根据纳入和排除标准,共纳入 7 篇 RCT 研究,包括 438 例病人,纳入研究基本特征见表 1。文章

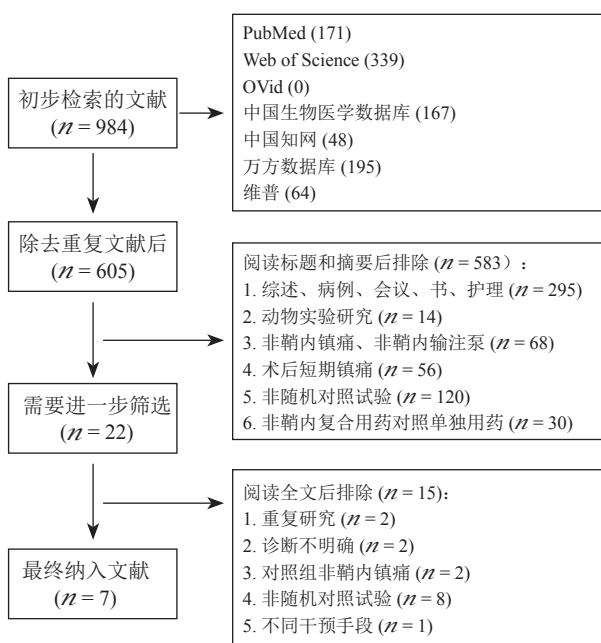


图 1 文献检索流程图

Fig. 1 Flow chart of document retrieval

表 1 纳入研究基本特征

Table 1 Baseline characteristics of included studies

纳入研究 Studies	例数 (T/C) Number of patients	疾病类型 Type of disease	性别 (男/女) Sex (M/F)		平均年龄 Age (years)		镇痛药物及浓度 (mg/ml) Analgesics drugs and concentration (mg/ml)		初始阿片类药物用量 (口服 mg/d) Initial opioid usage (po, mg/d)		结局指标 Outcomes
			T	C	T	C	T	C	T	C	
huang 2015 ^[7]	17/19	癌性疼痛	11/6	14/5	62.6±9.92	64.0±13.4	吗啡+罗哌卡因 (0.375)	吗啡	223.7	200.8	①②③
liu 2014 ^[8]	24/24	癌性疼痛	-	-	58±14	58±14	吗啡 (0.4)+右美托咪定 (1)	吗啡 (0.4)	250±33	250±33	①②③④⑤⑥⑦
张 2015 ^[9]	38/38	癌性疼痛	19/19	20/18	-	-	吗啡+地塞米松 (5)	吗啡	>120	>120	①③④⑥
田 2020 ^[10]	40/40	癌性疼痛	26/14	23/17	44.8±10.5	44.1±10.0	氢吗啡酮 (0.1)+罗哌卡因 (0.5)	氢吗啡酮 (0.1)	>200	>200	①③④⑤
谢 2012 ^[11]	21/21	癌性疼痛	9/12	8/13	54.71±9.32	57.38±9.96	吗啡 (0.2)+布比卡因 (0.75)	吗啡 (0.2)	347.29±9.62	362.86±10.12	①②③⑥⑦
马 2019 ^[12]	48/48	癌性疼痛	31/17	34/14	56.3±6.5	55.5±6.5	吗啡 (0.4)+右美托咪定 (1)	吗啡 (0.4)	>200	>200	①②③④⑥⑦
黄 2016 ^[13]	30/30	癌性疼痛	15/15	15/15	-	-	吗啡 (0.2)+罗哌卡因 (2)	吗啡 (0.2)	>300	>300	①③④⑤

T: 试验组 (复合用药组); C: 对照组 (单独用药组); -: 未提及; ①疗效指标; ②吗啡使用量; ③恶心呕吐; ④便秘; ⑤幻觉; ⑥尿储留; ⑦瘙痒
T: trials group; C: control group; -: not mentioned; ① efficacy index; ② morphine usage; ③ nausea and vomiting; ④ constipation; ⑤ illusion; ⑥ urinary retention; ⑦ pruritus.

方法学质量评价 (见表 2)。

2. Meta 分析结果

疗效评价: 7 个研究^[7-13]都采用疼痛评分对病人进行疗效评价, 3 个研究^[7-9]采用数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 进行评分, 4 个研究^[10-13]采用视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 进行评分。6 个研究^[7-12]对病人进行试验前组间基线比较, 无统计学差异。

IDDS 复合用药对照单独用药第 1 天疼痛评分: 4 个研究^[7,9,10,13]进行评估。随机效应模型 Meta 分析结果显示: IDDS 复合用药组在用药后第 1 天疼痛评分优于单独用药组 [$SMD = -3.16, 95\%CI (-5.89, -0.42), P = 0.02$], 差异有统计学意义 (见图 2)。

IDDS 复合用药对照单独用药第 3 天疼痛评分: 2 个研究^[7,9]进行评估。随机效应模型 Meta 分析结果显示: IDDS 复合用药组在用药后第 3 天疼痛评分与单独用药组差异无统计学意义 [$SMD = -0.36, 95\%CI (-1.75, 1.02), P = 0.61$]。

IDDS 复合用药对照单独用药 1 周疼痛评分: 5 个研究^[7-9,11,12]进行评估。固定效应模型 Meta 分析结果显示: IDDS 复合用药组在用药后 1 周疼痛评分优于单独用药组 [$SMD = -0.67, 95\%CI (-0.91, -0.43), P < 0.00001$], 差异有统计学意义 (见图 3)。

3. 吗啡使用量

4 个研究^[7,8,11,12]进行复合用药对照单独用药后 1 周阿片类药物使用量, 4 个研究单独用药均为吗啡, 复合用药为吗啡+辅助用药, 并进行试验前组间基线比较。

表 2 纳入研究方法学质量评价

Table 2 Quality evaluation of included studies

纳入研究 Studies	随机方法 Random generation	分配隐藏 Allocation concealment	实施偏倚 Performance bias	测量偏倚 Detection bias	随访偏倚 Attrition bias	报告偏倚 Reporting bias	其他偏倚 Others bias
huang 2015 ^[7]	系统	是	否	否	否	否	不清楚
liu 2014 ^[8]	随机两字	不清楚	否	否	有失访(剔除)	否	不清楚
张 2015 ^[9]	随机数字表	不清楚	是	是	否	否	是 病人年龄基线未评估
田 2019 ^[10]	随机两字	不清楚	是	是	否	否	不清楚
谢 2012 ^[11]	随机两字	不清楚	是	是	否	否	不清楚
马 2019 ^[12]	随机数字表	不清楚	是	是	否	否	不清楚
黄 2016 ^[13]	随机数字表	不清楚	是	是	否	否	是 术前疼痛评分基线资料未评估

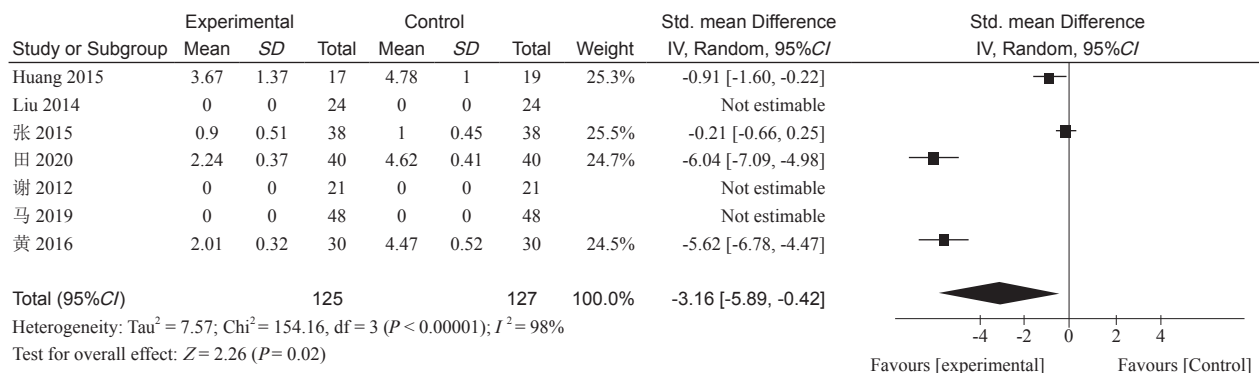


图 2 IDDS 复合用药对照单独用药治疗难治性疼痛用药第 1 天疼痛评分比较的 Meta 分析

Fig. 2 Meta-analysis of the comparison of pain scores on day 1 in the treatment of refractory pain with IDDS combined medication versus single medication

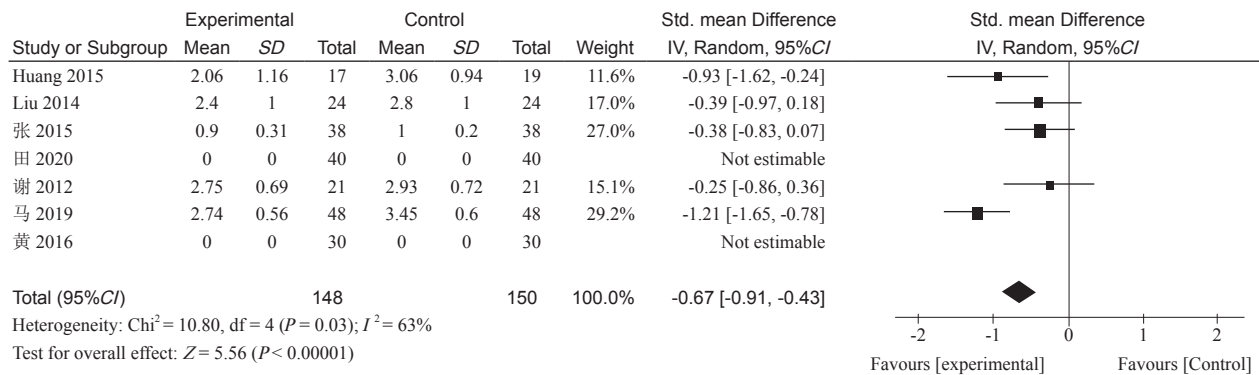


图 3 IDDS 复合用药对照单独用药治疗难治性疼痛用药 1 周疼痛评分比较的 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of the comparison of pain scores on 1 week in the treatment of refractory pain with IDDS combined medication versus single medication

随机效应模型 Meta 分析结果显示: IDDS 复合用药组在用药后 1 周吗啡使用量低于单独用药组 [MD = -2.30, 95%CI (-3.52, -1.07), P = 0.0002], 差异有统计学意义 (见图 4)。

4. 安全性评价

(1) 恶心呕吐: 共纳入 7 个研究^[7-13]。固定效应模型 Meta 分析结果显示: IDDS 复合用药组恶心呕吐发生率低于单独用药组 [RR = 0.65, 95%CI (0.45,

0.92), P = 0.01], 差异有统计学意义 (见表 3)。

(2) 便秘: 共纳入 5 个研究^[8-10,12,13]。固定效应模型 Meta 分析结果显示: IDDS 复合用药组便秘发生率与单独用药组无统计学差异 [RR = 0.86, 95%CI (0.49, 1.53), P = 0.62] (见表 3)。

(3) 幻觉: 共纳入 3 个研究^[8,10,13]。固定效应模型 Meta 分析结果显示: IDDS 复合用药组幻觉发生率与单独用药组无统计学差异 [RR = 0.33, 95%CI

(0.05, 2.07), $P = 0.24$] (见表 3)。

(4) 尿储留: 共纳入 4 个研究^[8,9,12,13]。固定效应模型 Meta 分析结果显示: IDDS 复合用药组尿储留发生率与单独用药组无统计学差异 [$RR = 1.06$, $95\%CI (0.60, 1.86)$, $P = 0.85$] (见表 3)。

(5) 瘙痒: 共纳入 3 个研究^[8,11,12]。固定效应模型 Meta 分析结果显示: IDDS 复合用药组瘙痒发生率低于单独用药组 [$RR = 0.44$, $95\%CI (0.21, 0.96)$, $P = 0.04$], 差异有统计学意义 (见表 3)。

(6) 其他: 2 个研究^[8,12] 报道嗜睡发生率, 复合用药组分别为 5 例 (20.8%)、23 例 (47.9%), 单独用药组 3 例 (12.5%)、6 例 (12.5%); 2 个研究^[10,13] 报道呼吸困难, 复合用药组分别为 1 例 (2.5%)、2 例 (6.7%); 2 个研究^[10,13] 报道血压波动, 复合用药组分别为 2 例 (5.0%)、2 例 (6.7%), 单独用药组分别为 2 例 (5.0%)、1 例 (3.3%); 1 个研究^[10] 报道心动过缓, 两组各出现 1 例 (2.5%); 1 个研究^[11] 报道下肢麻木, 复合用药组 2 例 (9.5%)。

5. 生活质量

1 个研究^[9] 采用生活质量评分表, 1 个研究^[12] 采用 Spitzer 生活质量指数, 复合用药组 ($58.6 \pm 8.3/7.16 \pm 1.32$) 均优于单独用药组 ($45.5 \pm 10.4/5.21 \pm 0.75$), ($P < 0.05$)。

6. 发表偏倚和敏感性分析

由于每个结局指标纳入的 RCT 数量较少, 因此未对异质性大的指标进行敏感性分析。7 个研究^[7-13] 进行恶心呕吐不良反应发生率分析, 并进行发表偏倚分析 (见图 5)。

在合并相对危险度 RR 的左侧有 2 个研究, 右侧有 4 个, 不对称, 提示可能存在一定的发表偏倚。

讨 论

难治性疼痛会导致病人严重睡眠障碍、焦虑、抑郁, 进而影响病人日常生活。IDDS 是难治性疼痛或无法耐受全身性药物不良反应病人的一种治疗

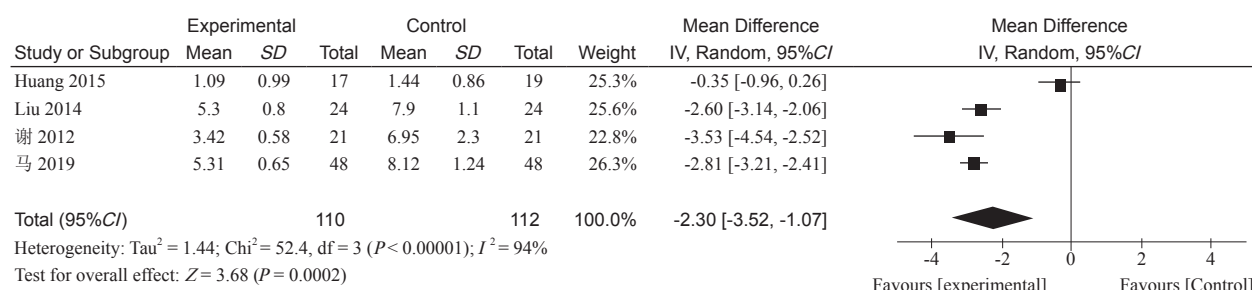


图 4 IDDS 复合用药对照单独用药治疗难治性疼痛用药 1 周吗啡使用量比较的 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of the comparison of morphine usage on 1 week in the treatment of refractory pain with IDDS combined medication versus single medication

表 3 IDDS 复合用药对照单独用药治疗难治性疼痛不良反应发生率的 Meta 分析结果

Table 3 Meta-analysis results of the incidence of adverse reactions in the treatment of refractory pain with IDDS combined medication versus single medication

结局指标 Outcomes	纳入研究数 (个) Number of studies	异质性检验结果 Heterogeneity results		效应模型 Effect model	Meta 分析结果 Results of Meta analysis	
		I^2 (%)	P		效应量 (RR , $95\%CI$) Effect size	P
恶心呕吐 Nausea, vomiting	7 ^[7-13]	0	0.72	固定	0.65 [0.45, 0.92]	0.01
便秘 Constipation	5 ^[8-10,12,13]	0	0.95	固定	0.86 [0.49, 1.53]	0.62
幻觉 Illusion	3 ^[8,10,13]	0	1	固定	0.33 [0.05, 2.07]	0.24
尿储留 Urinary retention	4 ^[8,9,12,13]	0	0.9	固定	1.06 [0.60, 1.86]	0.85
瘙痒 Pruritus	3 ^[8,11,12]	0	0.99	固定	0.44 [0.21, 0.96]	0.04

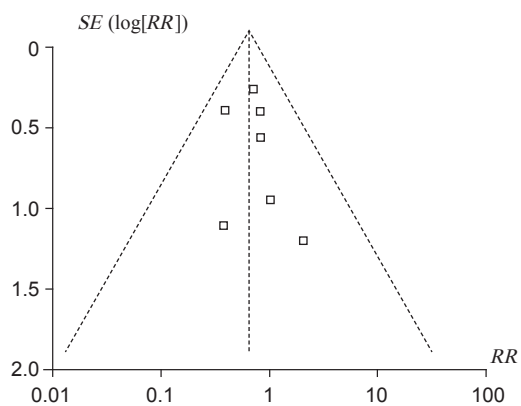
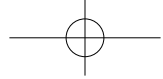


图5 IDDS 复合用药对照单独药物治疗难治性疼痛的恶心呕吐不良反应发生率漏斗图分析

Fig. 5 Funnel plot analysis of the incidence of adverse reactions to nausea and vomiting in the treatment of refractory pain with IDDS combined medication versus single medication

选择。鞘内给药以及其他介入治疗被认为是 WHO 疼痛阶梯的第四步^[14]。它将药物直接送入脑脊液，避免了首过效应和血脑屏障，因此需要更低的药物剂量。IDDS 可能会减少疼痛、降低毒性甚至提高生存率^[15]。吗啡是唯一目前 FDA 批准用于鞘内治疗慢性难治性疼痛的阿片类药物^[4]。吗啡作为阿片类受体激动剂，可阻断脊髓背角胶质细胞活性，减少背角传递的皮肤疼痛和上行通路传递的伤害性冲动^[16,17]。尽管鞘内阿片类药物剂量相对较小，仍可能导致不良反应，如瘙痒、恶心呕吐、便秘、呼吸抑制等。2017 年 PACC 指南建议阿片类联合布比卡因（一线 B 类）、齐考诺肽（二线）、可乐定（三线）用于 IDDS，其他联合用药还有咪达唑仑、氯胺酮等药物^[2]。而我国癌痛专家共识^[5]建议将阿片类药物联合右美托咪定用于 IDDS 治疗。鉴于 IDDS 复合用药与单独阿片类用药比较的疗效和安全性未达到统一共识。本研究系统评价两者治疗难治性疼痛的疗效及安全性。

本研究 Meta 结果显示：IDDS 复合用药在用药后 1 天和 1 周，其疼痛评分是优于单独用药的，从作用机制上来看，局部麻醉药可直接抑制神经元电压门控通道达到镇痛效果，治疗神经性疼痛更有效^[18]。右美托咪定是一种选择性 α_2 -肾上腺能受体激动剂，对 α_2 受体作用比可乐定强 8 倍，具有抑制交感神经、镇静、镇痛作用，其可减弱吗啡镇痛耐受性表达，增强吗啡镇痛作用^[8]。而地塞米松可拮抗前列腺素和激肽，抑制炎症反应，可能减轻中枢神经痛觉敏化程度，降低吗啡耐受性^[9]。辅助用药提供一种独

特且不同于阿片类药物镇痛机制，可协同阿片类药物治疗疼痛。而用药第 3 天的疼痛评分未见差异，考虑只有 2 个 RCT 研究进行第 3 天疼痛评分，纳入样本量较少，可能存在偏倚。安全性评价中，IDDS 复合用药中恶心呕吐和瘙痒发生率低于单独用药，提示 IDDS 复合用药安全性可能优于单独用药，但 1 个研究^[11]报道复合用药组 2 例病人出现下肢麻木，考虑与外加局部麻醉药物有关。因不同研究对不良反应发生率和生活质量的评价指标不同，多为一个指标仅有单个 RCT 纳入，故某些结局指标只进行描述。此外，IDDS 用药 1 周时，复合用药组吗啡消耗量低于单独吗啡用药组，提示 IDDS 复合用药可以减少阿片类药物使用量，进而减少不良反应发生。复合用药有望使更多 IDDS 病人受益。

本研究的局限性：①纳入 RCT 研究地点均在国内，且样本量较小，检验效能可能不足；②纳入研究中相同用药其配伍不完全相同，病人药物输注泵参数设置也不完全相同，可能对结局指标存在一定影响；③纳入研究病人均为癌性相关难治性疼痛，本研究结果对难治性疼痛病人代表性较低；④结局指标比较分散，每个结局指标涉及的研究数较少，组间异质性较高，敏感分析实施较困难，影响结局指标分析及其准确性；⑤纳入研究中联合用药包括罗哌卡因、右美托咪定、地塞米松，这些辅助药物都不在 FDA 及 PACC 指南推荐范围，没有循证学证据支持，故而运用于临床有待进一步考证；⑥纳入 RCT 研究未具体描述分配隐藏、盲法，可能存在实施、测量偏倚。

综上所述，当前证据表明 IDDS 复合用药治疗难治性疼痛病人的疗效优于单独用药，安全性评价中复合用药的恶心呕吐和瘙痒不良反应发生率低于单独用药。且 IDDS 复合用药可以减少病人阿片类药物使用量，进而减少不良反应发生。受纳入研究数量和质量的限制，上述结果有待更高质量 RCT 研究予以验证。

参 考 文 献

- [1] Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11)[J]. Pain, 2019, 160(1):19-27.
- [2] Deer TR, Pope JE, Hayek SM, et al. The polyanalgesic consensus conference (PACC): Recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines[J]. Neuromodulation, 2017, 20(2):96-132.

(下转第 931 页)

- [19] Bingel U, Schoell E, Herken W, *et al.* Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system[J]. *Pain*, 2007, 131(1-2):21-30.
- [20] Zhang Y, Yu T, Qin BY, *et al.* Microstructural abnormalities in gray matter of patients with postherpetic neuralgia: A diffusional kurtosis imaging Study[J]. *Pain Physician*, 2016, 19(4):E601-E611.
- [21] Bogdanov VB, Viganò A, Noirhomme Q, *et al.* Cerebral responses and role of the prefrontal cortex in conditioned pain modulation: An fMRI study in healthy subjects[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 281:187-198.
- [22] Li J, Huang X, Sang K, *et al.* Modulation of prefrontal connectivity in postherpetic neuralgia patients with chronic pain: A resting-state functional magnetic resonance-imaging study[J]. *J Pain Res*, 2018, 11:2131-2144.
- [23] D'Esposito M, Postle BR. The cognitive neuroscience of working memory[J]. *Annu Rev Psychol*, 2015, 66:115-142.
- [24] Liu J, Hao Y, Du MY, *et al.* Quantitative cerebral blood flow mapping and functional connectivity of postherpetic neuralgia pain: A perfusion fMRI study[J]. *Pain*, 2013, 154(1):110-118.
- [25] 廖翔, 陈富勇, 陶蔚, 等. 带状疱疹后遗神经痛病人脑基础活动改变的功能核磁共振研究 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2015, 42(10):947-954.
- [26] 王思丹, 鲁毅, 赵卫, 等. VBM-DARTEL 法观察带状疱疹后遗神经痛病人脑灰质体积的形态学改变 [J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33(9):1337-1340, 1356.
- [27] Gerstner G, Ichesco E, Quintero A, *et al.* Changes in regional gray and white matter volume in patients with myofascial-type temporomandibular disorders: A voxel-based morphometry study[J]. *J Orofac Pain*, 2011, 25(2):99-106.
- [28] 付维亮, 陶蔚, 陈富勇. 带状疱疹后神经痛病人杏仁核的功能连接改变研究 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2018, 45(8):841-852.
- [29] 洪顺达, 顾丽丽, 刘佳琦, 等. 带状疱疹后神经痛病人静息态镜像同伦功能连接研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(1):23-28.

(上接第 926 页)

- [3] Schultz DM, Orhurhu V, Khan F, *et al.* Patient satisfaction following intrathecal targeted drug delivery for benign chronic pain: Results of a single-center survey study[J]. *Neuromodulation*, 2020, 5:32378289.
- [4] 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.
- [5] Deer TR, Caraway DL, Wallace MS. A definition of refractory pain to help determine suitability for device implantation[J]. *Neuromodulation*, 2014, 17(8):711-715.
- [6] Deer TR, Caraway DL, Wallace MS. A definition of refractory pain to help determine suitability for device implantation[J]. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2014, 17(8):711-715.
- [7] Huang Y, Li X, Zhu T, *et al.* Efficacy and safety of ropivacaine addition to intrathecal morphine for pain management in intractable cancer[J]. *Mediat Inflamm*, 2015: 439014.
- [8] Liu HJ, Gao XZ, Liu XM, *et al.* Effect of intrathecal dexmedetomidine on spinal morphine analgesia in patients with refractory cancer pain[J]. *J Palliat Med*, 2014, 17(7):837-840.
- [9] 张先红, 黄东, 杨金凤, 等. 鞘内泵入吗啡联合地塞米松治疗癌性骨痛的随机对照研究 [J]. *肿瘤*, 2015, 35(4):439-445.
- [10] 田凯. 鞘内氢吗啡酮联合用药自控镇痛治疗难治性癌痛价值分析 [J]. *中国实用医药*, 2020, 15(2):142-144.
- [11] 谢文强, 李伟彦, 刘健, 等. 持续鞘内吗啡联合布比卡因用于中重度晚期癌痛病人的疗效和安全性 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(6):585-587.
- [12] 马钰, 陈岩, 咸峰, 等. 鞘内注射右美托咪定联合吗啡对晚期癌症病人癌性疼痛及血清炎性因子的影响 [J]. *癌症进展*, 2019, 17(10):1198-1200, 1236.
- [13] 黄君安, 易仁合, 孙岸灵, 等. 持续鞘内吗啡联合罗哌卡因用于中、重度晚期癌痛病人的疗效观察 [J]. *中国医学创新*, 2016, 13(4):43-46.
- [14] Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: The fourth step in the World Health Organization analgesic ladder?[J]. *Cancer Control*, 2000, 7:149-156.
- [15] McDowell GC, Winchell J. Role of primary care physicians in intrathecal pain management: A narrative review of the literature[J]. *Postgrad Med*, 2018, 130(4): 411-419.
- [16] Nah SY, Saya D, Barg J, Vogel Z. Opiate receptor agonists regulate phosphorylation of synapsin I in cocultures of rat spinal cord and dorsal root ganglion[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993, 90(9):4052-4056.
- [17] 章沿锋, 杨旖欣, 冯智英. 鞘内药物输注系统植入术适应证和药物选择的进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(10):723-728.
- [18] Chen GH, Spiegel MA, Magram YC, *et al.* Evaluation of fixed intrathecal bupivacaine infusion doses in the oncologic population[J]. *Neuromodulation*, 2020, 23(7):984-990.