



氢吗啡酮联合右美托咪定治疗临终期病人重度癌痛的临床疗效观察 *

郭艳汝[△] 袁媛 任晓娟 姬晓亮 刘志静 马婧

(沧州市人民医院疼痛(安宁疗护)科, 沧州 061000)

摘要 目的: 探讨氢吗啡酮联合右美托咪定用于临终期病人重度癌痛的效果和安全性。**方法:** 采用回顾性研究的方法, 选取 2020 年 1 月至 2022 年 11 月沧州市人民医院疼痛(安宁疗护)科癌症临终期病人 53 例, 按有无接受右美托咪定联合治疗分为对照组 30 例, 应用单纯应用氢吗啡酮镇痛治疗; 试验组 23 例, 应用氢吗啡酮联合右美托咪定镇痛治疗。比较两组治疗后 7 天内镇痛效果、焦虑程度及治疗后 15 天内不良反应发生率。**结果:** 两组病人镇痛治疗后疼痛明显缓解 ($P < 0.05$), 试验组焦虑水平较对照组下降明显 ($P < 0.05$), 且不良反应发生率低于对照组。**结论:** 氢吗啡酮联合右美托咪定可以缓解临终期病人重度癌痛, 降低焦虑水平, 且不会增加不良反应的发生, 值得临床推广。

关键词 氢吗啡酮; 右美托咪定; 重度癌痛; 焦虑; 安全性

The clinical observation of hydromorphone combined with dexmedetomidine in the treatment of severe cancer pain in terminal patients *

GUO Yanru[△], YUAN Yuan, REN Xiaojuan, JI Xiaoliang, LIU Zhijing, MA Jing

(The Department of Pain Management (Palliative Care), Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, China)

Abstract Objective: To explore the efficacy and safety of hydromorphone combined with dexmedetomidine (Dex) in the treatment of severe cancer pain in terminal patients. **Methods:** A retrospective study was conducted. From January 2020 to November 2022, 53 patients with Cancer in The Department of Pain Management (Palliative Care) of Cangzhou People's Hospital were selected, and 30 patients in the control group were treated with hydromorphone only, 23 patients in the experimental group were treated with hydromorphone combined with Dex for analgesia. The analgesic effect, anxiety degree and the incidence of adverse reactions within 15 days after treatment were compared between the two groups. **Results:** After analgesic treatment, the pain in the two groups was obviously relieved ($P < 0.05$), the anxiety level in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the incidence of adverse reactions in the experimental group was lower than that in the control group. **Conclusion:** Hydromorphone combined with dexmedetomidine can relieve the severe cancer pain of terminal patients, reduce the anxiety level, and will not increase the occurrence of adverse reactions, which is worthy of clinical promotion.

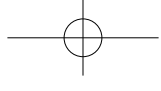
Keywords hydromorphone; dexmedetomidine; severe cancer pain; anxious; security

80%~90% 的癌症病人疼痛症状能够在规范治疗后得以缓解^[1], 但仍有 10%~20%^[2,3] 癌症病人的疼痛属于难治性癌痛, 常规的药物治疗效果欠佳^[4] 和(或)出现不能耐受的不良反应^[5]。难治性癌痛专家共识^[6] 指出, 病人皮下自控镇痛泵技术为难治性癌痛的治疗提供了一种有效的解决方案。氢吗啡酮是一种纯阿片类受体激动剂, 属于半合成的吗啡

类衍生物^[7]。镇痛效价是吗啡的 5~10 倍, 起效迅速, 治疗指数大、安全性高, 给药途径多样、口服、胃肠外(静脉注射、皮下注射、肌肉注射)以及椎管内给药均可^[8], 其皮下途径给药已应用于癌性疼痛的治疗^[9]。右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)的镇痛机制是通过激活脊髓背角神经元突触前的 α_2 受体抑制去甲肾上腺素的释放, 通过突触后 α_2 受体

* 基金项目: 2022 年度河北省医学科学研究课题计划(20220326)

[△] 通信作者 郭艳汝 569008413@qq.com



激活 G 蛋白偶联的内向整流 K^+ 通道, 使细胞发生超极化从而抑制神经系统的活性, 发挥镇痛、镇静、抗焦虑作用^[10]。Dex 与阿片类药物联合应用能发挥协同作用, 增强其镇痛作用, 减轻疼痛强度^[11-13]。本研究对象为癌症临终期病人, 预计生存期不超过 3 个月, 除癌痛外, 焦虑程度较高, 伴有不同程度的生理功能损伤, 如进食困难、活动受限、便秘、恶心、呕吐等。因此, 本研究推测氢吗啡酮联合 Dex 治疗癌症临终期病人的疼痛应该有较好地疗效, 并探索其疗效及安全性, 为临床提供参考。

方 法

1. 一般资料

本研究通过沧州市人民医院伦理委员会审核(伦理批号 K2021-批件-027), 收集 2020 年 1 月至 2022 年 11 月疼痛(安宁疗护)科收治并予以氢吗啡酮皮下镇痛治疗的重度癌痛临终期病人的临床资料, 所有病人均完成疼痛评估和焦虑评定, 治疗前均签署麻精药品、第一类精神药品使用知情同意书和癌痛治疗知情同意书。按有无接受 Dex 联合治疗分为对照组 30 例, 应用氢吗啡酮皮下镇痛泵治疗, 试验组 23 例, 应用氢吗啡酮联合右美托咪定静脉泵治疗。两组病人的年龄、性别、体重、原发肿瘤类型、日常生活能力评定(activity of daily living scale, ADL) 评分、治疗前 24 h 口服等效吗啡总量、疼痛数字分级评分法(numerical rating scale, NRS) 评分、广泛性焦虑量表(generalized anxiety disorder 7, GAD-7) 评分比较差异均无统计学意义(见表 1)。

纳入标准: ①年龄 ≥ 18 周岁, 性别不限; ②临床上明确诊断恶性肿瘤, NRS 评分 ≥ 7 分, 持续 1~2 周; ③胃肠道消化吸收困难, 口服药物不能获益; ④阿片类药物耐受; ⑤预计生存期 ≤ 3 个月; ⑥无严重感染、呼吸功能不全等; ⑦无精神、意识障碍, 具有良好的沟通表达能力; ⑧无麻醉药品过敏史。

排除标准: ①对本研究用药过敏; ②精神异常; ③研究者认为由于其他原因不适合纳入的。

2. 仪器设备

微量镇痛泵(韩国 Ace Medical Co.Ltd 生产的输液泵); 泵盒(规格: 100 ml 韩国 Ace Medical 公司生产的奥美输注装置); 微量注射泵(浙江史密斯仪器有限公司生产的静脉微量输注设备)。

3. 试剂

盐酸氢吗啡酮注射液(规格: 2 ml:2 mg, 国药

准字: H20120100, 宜昌人福药业有限责任公司生产); 盐酸右美托咪定注射液(规格: 2 ml:0.2 mg, 国药准字: H20183219, 扬子江药业有限公司生产)。

4. 治疗方法

病人入院前使用阿片类药物有盐酸羟考酮缓释片、硫酸吗啡缓释片、盐酸吗啡片、硫酸吗啡口服液、芬太尼透皮贴、吗啡注射液等, 记录入院前日均使用量(150 mg 羟考酮缓释片口服 = 300 mg 硫酸吗啡缓释片口服 = 300 mg 盐酸吗啡片口服 = 300 mg 硫酸吗啡口服液口服 = 150 μ g/h 芬太尼透皮贴贴敷 = 150 mg 吗啡注射液皮下注射), 根据 40:1(口服:皮下 = 2:1, 吗啡:氢吗啡酮 = 10:1, 在此基础上氢吗啡酮用量减半作为日起始剂量)换算氢吗啡酮(PCSA 镇痛泵)用量, 设定参数^[14]。以 0.4 mg/ml 浓度配置, 动态评估病人疼痛程度, 调整镇痛泵速度(不超过 2 ml/h), 24 h 内疼痛 NRS 评分控制在 3 分以内, 用药维持 7 天以上。Dex 以 4 μ g/ml 浓度以 0.2 μ g/(kg·h) 为起始标准维持输注, 酌情调节用量, 用药区间为 0.2~0.4 μ g/(kg·h), 用药维持 7 天以上。当天用药前为 D1-t0, 用药后 D1-t1, 入院后第 2 天为 D2, 以此类推。

5. 观察指标

病人入院当天均先行疼痛 NRS 评分、GAD-7 评分, 再行氢吗啡酮微量镇痛泵镇痛治疗, 试验组病人联合应用 Dex 治疗。根据 NRS 评分评估, 以 0~10 分代表不同程度的疼痛, 0 分代表无痛、1~3 分代表轻度疼痛、4~6 分代表中度疼痛、7~10 分代表重度疼痛。GAD-7 评分包含 7 项, 每种程度分别对应得分 0~3 分, 总分 21 分。0~4 分, 无焦虑; 5~9 分, 轻度焦虑; 10~14 分, 中度焦虑; ≥ 15 分, 重度焦虑。观察期内无死亡病人。

(1) 疼痛缓解程度评价: 两组病人均采用 NRS 评分评估疼痛程度, 收集两组病人 D1-t0、D2、D4、D7 的 NRS 评分进行比较。

(2) 焦虑缓解程度评价: 两组病人均采用 GAD-7 评分进行焦虑程度评估, 收集两组病人 D1-t0、D2、D4、D7 的 GAD-7 评分进行比较。

(3) 不良反应记录: 收集两组病人治疗期间 D15 出现的恶心/呕吐、便秘、头晕、嗜睡、尿潴留、皮肤瘙痒、体位性低血压等不良反应进行评价。

6. 统计学分析

应用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计学分析, 正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm SD$) 表示, 组间比较采用 t 检验。计数资料用[例(%)]表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。



结 果

1. 两组病人一般资料比较

共纳入重度癌痛临终期病人 53 例, 男 27 例, 女 26 例, 年龄 29~80 岁, 原发肿瘤主要类型为肺癌和消化道肿瘤, 日常生活能力均不同程度依赖, 焦虑评分为中、重度焦虑。

2. 两组病人镇痛治疗前后疼痛 NRS 评分比较

两组病人治疗后 D2、D4、D7 与治疗前 D1-t0 比较, 疼痛程度均明显缓解 ($P < 0.001$, 见表 2), 治疗后 D2、D4、D7 组间比较 NRS 评分差异无统计学意义。表明两组病人的镇痛治疗均有较好的效果。

3. 两组病人镇痛治疗前后 GAD-7 评分比较

两组病人治疗后 D2、D4、D7 与治疗前 D1-

t0 比较, 焦虑程度均明显缓解 ($P < 0.001$), 治疗后 D2、D4、D7 组间比较焦虑程度有显著性差异 ($P < 0.001$, 见表 3)。提示试验组病人治疗后焦虑程度明显低于对照组。

4. 两组病人氢吗啡酮治疗前后日均用量比较

两组病人治疗后 7 天, 试验组氢吗啡酮日均用量低于对照组 ($P < 0.05$, 见表 4)。表明试验组氢吗啡酮与 Dex 联合使用具有很好的协同作用, 可增强氢吗啡酮的镇痛作用, 减少其用量。

5. 两组病人不良反应发生率比较

两组病人治疗前及治疗后 15 天的恶心/呕吐、便秘、头晕、嗜睡、尿潴留、皮肤瘙痒、体位性低血压等不良反应比较见表 5, 对照组不良反应发生率高于试验组。

表 1 两组病人一般资料 ($\bar{x} \pm SD$)

Table 1 Comparison of count data between the two groups ($\bar{x} \pm SD$)

指标 Index		对照组 ($n = 30$) Control group	试验组 ($n = 23$) Test group
性别 Gender	男 (Male)	15	12
	女 (Female)	15	11
年龄 (岁) Age (Years)		62.9 \pm 11.7	60.0 \pm 11.5
体重 (kg) Weight (kg)		59.5 \pm 11.1	60.6 \pm 11.1
原发肿瘤类型 Primary tumor type	肺癌 Lung cancer	12	9
	消化道肿瘤 Gastrointestinal cancer	11	7
	其他 Other	7	7
	无需依赖 No dependence	0	0
日常生活能力评定 Activity of daily living (ADL)	轻度依赖 Mild dependence	6	4
	中度依赖 Moderate dependence	14	10
	重度依赖 Severe dependence	10	9
广泛性焦虑量表 Generalized anxiety disorder 7 (GAD-7)	无焦虑 No anxiety	0	0
	轻度焦虑 Mild anxiety	0	0
	中度焦虑 Moderate anxiety	14	10
	重度焦虑 Severe anxiety	16	13
治疗前 24 h 口服等效吗啡总量 (mg) The total amount of oral equivalent morphine 24 h before treatment (mg)		259.4 \pm 23.5	261.5 \pm 39.1
治疗前 NRS 评分 NRS scores before treatment		8.2 \pm 0.8	8.2 \pm 0.8

表 2 两组病人治疗前后 NRS 评分比较

Table 2 Comparison of NRS scores between the two groups before and after treatment

组别 Group	治疗前 D1-t0	第 2 天 D2	第 4 天 D4	第 7 天 D7
对照组 ($n = 30$) Control group	8.2 \pm 0.9	1.9 \pm 0.7***	1.8 \pm 0.6***	1.8 \pm 0.6***
试验组 ($n = 23$) Test group	8.3 \pm 0.8	1.8 \pm 0.7***	1.8 \pm 0.7***	1.8 \pm 0.7***

*** $P < 0.001$, 与治疗前相比; *** $P < 0.001$, compared with before treatment.

表 3 两组病人治疗前后 GAD-7 评分比较
Table 3 Comparison of generalized anxiety disorder 7 between the two groups before and after treatment

组别 Group	治疗前 D1-t0	第 2 天 D2	第 4 天 D4	第 7 天 D7
对照组 (n = 30) Control group	14.7±3.1	12.5±3.1***	11.5±2.8***	10.8±2.4***
试验组 (n = 23) Test group	14.9±2.9	8.4±2.2***△△△	7.5±1.6***△△△	6.9±1.3***△△△

***P < 0.001, 与治疗前相比; △△△P < 0.001, 与对照组相比; ***P < 0.001, compared with before treatment; △△△P < 0.001, compared with group control.

表 4 两组病人治疗前后氢吗啡酮日均用量比较
Table 4 Comparison of daily average dosage of hydromorphone between two groups before and after treatment

组别 Group	治疗前日均吗啡用量 The average morphine dosage before treatment	治疗后 7 天内氢吗啡酮日均用量 The average daily dosage of hydromorphone within 7 days after treatment
对照组 (n = 30) Control group	259.4±23.5	11.86±2.15
试验组 (n = 23) Test group	261.5±39.1	8.03±2.08 [#]

[#]P < 0.05, 试验组与治疗组治疗后 7 天内氢吗啡酮日均剂量相比; [#]P < 0.05, compared with the average daily dose of hydromorphone in group test and group control within 7 days after treatment.

表 5 两组病人治疗后不良反应发生率比较
Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups after treatment

组别 Group	恶心/呕吐 Sick/Vomit	便秘 Constipate	头晕 Dizziness	尿潴留 Urinary retention	嗜睡 Lethargy	皮肤瘙痒 Itchy skin	体位性低血压 Orthostatic hypotension	不良反应发生率 (%) The incidence of adverse reactions (%)
对照组 (n = 30) Control group	1	4	2	1	2	3	1	46.67%
试验组 (n = 23) Test group	0	1	0	2	1	1	1	26.09%

讨 论

本研究纳入的两组病人属于癌症临终期病人，伴有胃肠道吸收困难，口服途径难以获益，预计生存期短，重度疼痛（NRS 评分 ≥ 7 分），中、重度焦虑，临床应积极探索治疗手段和方法用于这部分病人。

根据 WHO 三阶梯镇痛治疗原则和《NCCN 成人癌痛指南》^[15]，口服为最常见的给药途径，阶梯给药。癌症疼痛诊疗规范^[16]指出，对不宜口服的病人可用其他给药途径，如静脉、皮下、直肠和经皮给药等。Uigley 等^[17]研究提示，氢吗啡酮皮下给药用于癌痛的治疗效果确切。陈浩飞等^[18]使用 Dex 联合吗啡皮下注射自控镇痛用于难治性癌痛取得了较好的镇痛效果。朱海萌等^[19]研究显示，Dex 联合吗啡皮下注射自控镇痛用于 BTcP 能快速缓解疼痛。潘艳萍等^[20]研究表明 Dex 联合氢吗啡酮对癌性爆发痛也有良好的镇痛效果，且安全性高。因此，本研究尝试以氢吗啡酮自控镇痛技术联合 Dex 进行联合

镇痛，结果显示两组疼痛程度均有所缓解，治疗后试验组自控氢吗啡酮用量小于对照组，提示两者联合应用于癌症临终期病人可有效缓解疼痛，还可减少阿片类药物用量。分析原因，Dex 作用于脊髓背角的 α2 肾上腺素能受体，与阿片类药物联合使用具有很好的协同作用，可增强阿片类药物镇痛作用，减少其用量及不良反应。本研究结果显示试验组便秘、头晕、皮肤瘙痒等不良反应发生率低于对照组，主要考虑是阿片类药物增量引起的不良反应。阿片类药物不良反应不随时间而耐受的耐症状是便秘，建议对于长期需要阿片类药物镇痛的病人，预处方通便药物或增强胃肠蠕动药物，防止便秘的持续加重。试验组和对照组在治疗期间均有病人出现恶心/呕吐症状，但随着用药时间的延长已经耐受，逐渐好转。两组病人出现尿潴留 3 例，对照组 1 例，试验组 2 例，均发生在老年男性病人，考虑除不同于女性生理结构造成的前列腺增大外，阿片类药物能提高输尿管平滑肌的张力和增加其收缩作用，还能提高膀胱括约肌收缩而引起的排尿困难，如同时使用镇静药，



尿潴留的发生率可能性更大。对照组 1 例, 试验组有 2 例病人出现嗜睡, 可唤醒, 未出现呼吸抑制及瞳孔变化, 病人未做特殊处理, 唤醒后能够与家属良好的沟通交流, 家属也能得到充分的休息调整, 病人自诉状态比较“舒适”, 家属对病人的“清醒镇静”状态非常满意, 提升了病人的舒适度和家属的满意度。

本研究结果显示, 试验组病人治疗后焦虑程度低于对照组。癌症临终期病人除躯体疼痛外, 还伴有焦虑、忧郁、恐惧等, 会影响病人的疼痛体验和对疼痛治疗的反应^[21]。Dex 具有镇痛、镇静抗焦虑作用, 低剂量的 Dex 持续给药缓解了病人的焦虑情绪。两种药物联合降低病人代谢率, 减少氧耗, 使机体组织中的耗氧量尽可能地改变以适应受损的氧传递状态, 减少各器官的代谢负担, 避免因高氧耗带来的呼吸窘迫, 器官代谢负担等一系列不良症状, 提升病人的生命质量。癌症临终期病人疼痛的心理治疗部分需要被视为癌症疼痛治疗的补充, 而不是以躯体疼痛治疗替代整个癌症疼痛的治疗。

综上所述, 氢吗啡酮联合 Dex 对于癌症临终期病人的临床疗效优于单纯应用氢吗啡酮治疗, 且安全性更高, 联合使用 Dex 能进一步减少基础镇痛药物剂量的增加, 更有效地改善病人的生命质量和焦虑情绪。根据我科近年的临床实践和积累, 氢吗啡酮皮下给药是治疗口服途径不能获益的癌痛病人可选择的较好治疗方法, 镇痛镇静联合对于临终期病人更能获益。

另外, 本研究中氢吗啡酮治疗量明显低于换算量, 分析其原因可能与我们在首次转换给药途径时充分考虑到了肿瘤终末期病人伴有吞咽困难和/或胃肠道吸收困难, 影响口服药物的吸收及生物利用度, 存在院外口服阿片药无效加量的情况, 结合既往用药经验, 口服与皮下关系按照 2:1, 氢吗啡酮转换吗啡关系按照 1:10, 在此基础上减量 1/2 作为氢吗啡酮起始剂量给予用药, 后根据 NRS 评分调整用量。Dex 配成 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 浓度, 以 0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 剂量输注, 根据病人情况酌情调整, 最大不超过 0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。本研究证实, 对于生存期较短的患有癌痛的临终期病人, 联合用药优势明显, 在充分有效镇痛的基础上, 可以有效改善生命质量。

本研究不足之处: 首先, 本研究为单中心的回顾性研究, 结果数据可能造成偏倚, 今后的研究可开展多中心随机对照研究, 提高证据等级; 其次, 氢吗啡酮联合 Dex 给药途径不同, 管路增多, 病人需要在院治疗, 对于临终期病人, 寻找适合给药途

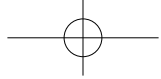
径方便居家镇痛镇静治疗亟待解决; 联合用药是否能够改善肿瘤终末期病人的预后和延长生存期还需完善研究。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Bouhassira D, Luporsi E, Krakowski I. Prevalence and incidence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in patients with cancer[J]. Pain, 2017, 158(6):1118-1125.
- [2] Afsharimani B, Kindl K, Good P, *et al.* Pharmacological options for the management of refractory cancer pain-what is the evidence?[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(5):1473-1481.
- [3] Vayne-Bossert P, Afsharimani B, Good P, *et al.* Interventional options for the management of refractory cancer pain-what is the evidence?[J]. Support Care Cancer, 2016, 24(3):1429-1438.
- [4] Myers J, Chan V, Jarvis V, *et al.* Intraspinal techniques for pain management in cancer patients: a systematic review[J]. Support Care Cancer, 2010, 18(2):137-149.
- [5] Currow DC, Spruyt O, Hardy J. Defining refractory pain in cancer for clinicians and researchers[J]. J Palliat Med, 2012, 15(1):5-6.
- [6] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会 (CRPC) 难治性癌痛学组. 难治性癌痛专家共识 (2017 年版) [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(16):787-793.
- [7] 燕琳, 张传汉. 氢吗啡酮的药理作用及临床研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(9):701-703.
- [8] Murray A, Hagen NA. Hydromorphone[J]. J Pain Symptom Manage, 2005, 29:S57-66.
- [9] 刘小立, 宛春甫, 马柯, 等. 皮下持续输注癌痛治疗中国专家共识 (2020 版) [J]. 中华疼痛学杂志, 2020, 16(2):85-91.
- [10] Huang G, Liu G, Zhou Z, *et al.* Successful treatment of refractory cancer pain and depression with continuous intrathecal administration of dexmedetomidine and morphine: a case report[J]. Pain Ther, 2020, 9(2):797-804.
- [11] 毕磊. 盐酸右美托咪定联合氢吗啡酮静脉自控镇痛在脑瘫患儿术后的临床应用观察 [J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(1):95-98.
- [12] 盛莉, 康延海, 陈邓林, 等. 右美托咪定联合静脉自控镇痛对阿片类药物耐受-口服困难癌痛患者的疗效分析 [J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(2):330-333.
- [13] 李天佐. 右美托咪定的合理使用 [J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(5):280-282.
- [14] 郭艳汝, 任晓娟, 姬晓亮, 等. 氢吗啡酮治疗癌性骨痛临床疗效及对血清 TNF- α 和 IL-6 的影响 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(8):608-613.

(下转第 765 页)



- roscience, 1990, 34(2):341-357.
- [31] Bloomquist JR. Chloride channels as tools for developing selective insecticides[J]. Arch Insect Biochem Physiol, 2003, 54:145-156.
- [32] 郝艳丽, 巨修练. GABA_{AR} 研究进展 [J]. 武汉化工学院学报, 2006, 28(2):12-16, 18.
- [33] Patten D, Foxon GR, Martin KF, *et al.* An electrophysiological study of the effects of propofol on native neuronal ligand-gated ion channels[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2001, 28:451-458.
- [34] Hara M, Kai Y, Ikemoto Y. Enhancement by propofol of the gamma-aminobutyric acid A response in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat[J]. Anesthesiology, 1994, 81:988-994.
- [35] Orser BA, Wang LY, Pennefather PS, *et al.* Propofol modulates activation and desensitization of GABA_A receptors in cultured murine hippocampal neurons[J]. Neurosci, 1994, 7747-7760.
- [36] Fukami S, Uchida I, Takenoshita M, *et al.* The effects of a point mutation of the beta 2 subunit of GABA_A receptor on direct and modulatory actions of general anesthetics[J]. Eur J Pharmacol, 1999, 368:269-276.
- [37] 唐占英, 王拥军, 周重建, 等. 不同大小背根节 (DRG) 神经元在痛觉调制中的作用 [J]. 脊柱外科杂志, 2005, 3(2): 115-117.
- [38] 孙万秋, 王桂芝, 冀玉萍, 等. 神经病理性疼痛大鼠中脑导水管周围灰质腹外侧区 GABA_Aα1 受体的表达变化 [J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(4):332-334, 352.
- [39] Du L, Wang SJ, Cui J, *et al.* The role of HCN channels within the periaqueductal gray in neuropathic pain[J]. Brain Res, 2013, 1500:36-44.
- [40] 冀玉萍, 黄科昌, 李沅君, 等. 神经病理性疼痛大鼠中脑导水管周围灰质腹外侧区 GABA_Aα3 表达的性别差异 [J]. 基础医学与临床, 2019, 39(5):701-704.
- [41] Bridges TM, Lindsley CW. G-protein-coupled receptors: from classical modes of modulation to allosteric mechanisms[J]. ACS Chem Biol, 2008, 3(9):530-541.
- [42] 李华, 左伋. GABA_B 受体及其临床意义 [J]. 中华临床神经科学, 2001, 9(1):96-98.
- [43] Gassmann M, Bettler B. Regulation of neuronal GABA_B receptor functions by subunit composition[J]. Nat Rev Neurosci, 2012, 13(6):380-394.
- [44] Liu ZL, Ma H, Xu RX, *et al.* Potassium channels underlie postsynaptic but not presynaptic GABAB receptor-mediated inhibition on ventrolateral periaqueductal gray neurons[J]. Brain Res Bull, 2012, 88(5):529-533.
- [45] 丛丽娜, 张传林, 陈梦洁, 等. 巴氯芬抑制 CCI 神经病理性疼痛模型大鼠 DRG 神经元上 GABA_A 受体功能 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(12):866-870.
- [46] Li YQ, Zeng SL, Rao ZR, *et al.* Serotonin-, substance P- and tyrosine hydroxylase-like immunoreactive neurons projecting from the midbrain periaqueductal gray to the nucleus tractus solitarius in the rat[J]. Neurosci Lett, 1992, 134(2): 175-179.
- [47] 周东萍, 陆振虞. GABAC 受体/通道的 ρ1 亚单位的研究进展 [J]. 医学分子生物学杂志, 2004, 1(3):182-185.
- [48] Enz R, Cutting GR. Identification of 70 amino acids important for GABA_C receptor rho1 subunit assembly[J]. Brain Res, 1999, 846(2):177-185.
- [49] Ekema GM, Zheng W, Lu L. Interaction of GABA receptor/channel rho (1) and gamma (2) subunit[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43(7): 2326-2333.
- [50] Ataulfo MT, Angelo D, Ricardo M. GABA_{p1}/GABA_{α1} receptor chimeras to study receptor desensitization[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(7):3562-3566.

(上接第 758 页)

- [15] Swann RA, Abemethy AP, Angheliescu DL, *et al.* Adult cancer pain[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(8):992-1022.
- [16] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药局办公室. 癌症疼痛诊疗规范 (2018 年版) [J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(1):4-8.
- [17] Uigley C, Wiffen P. A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain[J]. J Pain Symptom Manage, 2003, 25(2):169-178.
- [18] 陈浩飞, 田蜜, 朱红梅, 等. 吗啡联合右美托咪定静脉自控镇痛用于难治性癌痛的临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(4):286-292, 297.
- [19] 朱海萌, 张洁, 吴一珍, 等. 右美托咪定联合吗啡皮下注射自控镇痛用于癌性爆发痛的疗效观察 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2020, 41(8):753-758.
- [20] 潘燕萍, 王樱, 王振红. 右美托咪定联合氢吗啡酮对癌性爆发痛的镇痛效果及安全性 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(22):100-103.
- [21] 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.