

芬太尼透皮贴剂致胸壁肌肉强直继发呼吸困难的药学监护

李欣宇*,朱深银,邱峰,刘宇*(重庆医科大学附属第一医院药学部,重庆 400016)

中图分类号 R951;R735.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0266-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.34

摘要 目的:探讨临床药师在芬太尼透皮贴剂致胸壁肌肉强直继发呼吸困难患者药物治疗中的作用。方法:临床药师参与1例晚期前列腺癌伴重度疼痛患者的药物治疗,通过分析其用药史,结合相关药物药理作用特点和不良反应,协助医师识别和分析芬太尼透皮贴剂致胸壁肌肉强直继发呼吸困难的风险,并根据其症状先后建议暂不停用芬太尼透皮贴剂,加用肌松药盐酸乙哌立松片50 mg,po,tid缓解肌肉强直,停用劳拉西泮片、氟哌啶醇片和盐酸苯海拉明片以减少诱发谵妄的药物因素。结果:医师采纳临床药师建议,患者胸壁肌肉强直和呼吸困难得到缓解,疼痛得到满意控制,于入院第12天带药出院。结论:芬太尼透皮贴剂使用过程中出现的肌肉强直继发呼吸困难易与呼吸中枢抑制混淆,临床药师和医师应及时识别并正确处理。

关键词 阿片类药物;芬太尼透皮贴剂;肌肉强直;呼吸困难;临床药师;药学监护

Pharmaceutical Care for Muscle Stiffness Followed by Dyspnea Induced by Fentanyl Transdermal Patch

LI Xinyu, ZHU Shenyin, QIU Feng, LIU Yu (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

析其原因可能为:一般处方点评缺乏针对性的标准,不易被医师所接受。因此,临床药师与医师共同协商并建立“CAP专项点评标准”。该标准以相关指南、规范和药品说明书等为依据,细化了各项评价指标的标准,针对性强。通过使用该标准实施合理用药干预后,与一般处方点评的干预效果比较,前者的干预力度更强,总体用药合理性和治疗显效率显著提高,抗菌药物AUD显著下降,提示“CAP专项点评标准”是有力的干预措施,可较好地改善CAP住院患者抗菌药物不合理使用的情况,并降低其住院成本。

综上所述,临床药师通过实施CAP专项点评对我院呼吸内科CAP患者抗菌药物的临床使用进行干预,是针对其用药医嘱点评模式的有益探索,对促进安全、有效、合理使用抗菌药物起到了积极的作用。但由于临床药师的学历、工作经验、工作年限等均会对评价结果造成一定的影响^[7],故该标准是否有助于减少不同层次点评人员评价结果间的差异,还有待于进一步的研究。

参考文献

- [1] 吴晓玲,老昌辉,卢梅生.医院临床药学模式的探讨[J].中国医院,2006,10(2):62-64.
- [2] 吴晓玲,谢奕丹.医院处方点评模式的研究[J].医药导报,2010,29(1):1-4.
- [3] 广东省药学会.广东省处方点评实施规范:试行[J].今日药学,2009,19(4):63-67.
- [4] 吴永佩,颜青.《医院处方点评管理规范:试行》释义与药物临床应用评价[J].中国药房,2010,21(38):3553-3557.
- [5] 彭晓燕,张信平,潘洁,等.《医院处方点评管理规范:试

行》的特点及执行中存在难点的思考[J].实用药物与临床,2010,13(6):471-473.

- [6] 谢奕丹,符子艺,黄光鸿.临床药师对社区获得性肺炎患者抗菌药物使用干预效果分析[J].广东药学院学报,2014,30(5):619-623.
- [7] 谢奕丹,林梅,丁燕,等.不同临床药师对社区获得性肺炎患者抗菌药物专项点评的比较[J].今日药学,2015,25(1):59-61,65.
- [8] 中华医学会呼吸病学会.社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J].中华结核和呼吸杂志,2006,29(10):651-655.
- [9] 卫生部.抗菌药物临床应用管理办法[S].2012-04-24.
- [10] 四川美康医药软件研究开发有限公司.药物临床信息参考[M].2008年版.重庆:重庆出版社,2008:40-280.
- [11] 卫生部,国家中医药管理局,总后卫生部.关于施行《抗菌药物临床应用指导原则》的通知[S].2004-08-19.
- [12] 卫生部,合理用药专家委员会.国家抗微生物治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2012:12-17.
- [13] 王建波.左氧氟沙星序贯疗法治疗社区获得性肺炎的Meta分析[J].中华全科医学,2014,12(10):1642-1644.
- [14] 徐青.抗生素序贯疗法对社区获得性肺炎治疗的临床观察[J].中外医疗,2013,32(12):20-22.
- [15] 陈素卿,高云玲.专项整治前后社区获得性肺炎患者抗菌药物应用分析[J].中国药房,2013,24(30):2803-2806.
- [16] 曾燕.广东基本药物采购新模式分析[J].中国农村卫生,2015(8):38-39.
- [17] 毛小红.抗菌药物临床应用专项整治后呼吸内科抗菌药物使用分析[J].中国医院感染学杂志,2013,23(21):5272-5274.
- [18] 孙克红,王新彬,侯宝林,等.社区获得性肺炎治疗中抗菌药物的药物经济学分析[J].中国医院药学杂志,2012,32(18):1494-1496.

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:023-89012401。E-mail: xing-yu510@163.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:023-89012401。E-mail: cnliuyv@163.com

(收稿日期:2016-03-19 修回日期:2016-09-21)

(编辑:张元媛)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of clinical pharmacists on the treatment for muscle stiffness followed by dyspnea induced by Fentanyl transdermal patch. METHODS: Clinical pharmacists participated in drug treatment for a patient with advanced prostate cancer complicating with severe pain. Through analyzing medication history, combined with the characteristics of pharmacological action and ADR, clinical pharmacists assisted physicians to identify and analyze the risk of muscle stiffness followed by dyspnea induced by Fentanyl transdermal patch. According to symptoms, clinical pharmacists suggested not stopping using Fentanyl transdermal patch, using muscle relaxant Eperisone hydrochloride tablets 50 mg, po, tid to relieve muscle stiffness, and stopping using Lorazepam tablets, Haloperidol tablets and Diphenhydramine hydrochloride tablets so as to reduce the risk factor of delirium. RESULTS: Physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists. The chest wall muscles stiffness and dyspnea were relieved, and the pain could be controlled. The patient was discharged from the hospital with medicine on the 12th day. CONCLUSIONS: The muscle stiffness followed by dyspnea induced by Fentanyl transdermal patch is easily confused with respiratory central inhibition. Clinical pharmacists and physicians should be identify them timely and dispose it properly.

KEYWORDS Opioid drugs; Fentanyl transdermal patch; Muscle stiffness; Dyspnea; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

芬太尼为强阿片类镇痛药,其透皮贴剂广泛应用于中、重度癌痛和慢性疼痛患者。其常见的不良反应包括恶心、呕吐、眩晕、嗜睡等,但导致患者胸壁肌肉强直尚鲜有报道。本文从临床药师角度出发,对1例芬太尼透皮贴剂致晚期前列腺癌伴重度疼痛患者胸壁肌肉强直继发性呼吸困难的药物治疗过程进行分析,探讨临床药师在该过程中的价值和作用,并为及时识别该不良反应、采取正确的处置策略提供参考。

1 病例资料

患者男性,65岁,身高172 cm,体质量60 kg,体质量指数(BMI)20.28 kg/cm²。2013年7月因“尿频、尿急、腰背疼痛2年,加重1月”入外院,确诊为前列腺癌IV期伴L₃椎体转移,先后行内分泌治疗(比卡鲁胺片+醋酸戈舍瑞林缓释植入剂)、抑制骨转移治疗(氯膦酸二钠胶囊)、化疗[多西他赛注射液130 mg+注射用顺铂130 mg(DP化疗方案),q21 d]和盆腔、前列腺放疗。2015年3月,患者开始出现左肩酸胀感和左侧胸背部疼痛,疼痛数字评价量表(NRS)评分7~9分,外院骨扫描提示左肩、胸椎、肋骨多发骨转移。先后使用盐酸曲马多胶囊、氨酚羟考酮片、硫酸吗啡缓释片镇痛。患者首次服用吗啡缓释片后即出现IV度呕吐反应,经止吐治疗后无明显好转,故未再规律使用镇痛药,疼痛控制差。2015年7月,患者于我院门诊调整镇痛方案为普瑞巴林胶囊75 mg, po, bid+芬太尼透皮贴剂12.6 mg, q72 h,疼痛缓解不明显。2015年8月,患者为求镇痛治疗入我院肿瘤科。入院6个月前至入院时,患者恶心、呕吐、便秘明显,精神、食欲、睡眠差,体质量下降7 kg。

入院查体:体温36.3℃,脉搏72次/min,呼吸16次/min,血压110/65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);体型消瘦,卡氏(KPS)评分为60分;浅表淋巴结未扪及肿大,双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音。

入院诊断:(1)前列腺癌IV期伴骨转移(左肩、胸椎、腰椎、肋骨);(2)重度癌痛。

2 治疗过程

入院第1天,对患者进行首次疼痛评估,示左肩、左胸背部酸胀感及放电样疼痛,NRS评分为7分,症状无明显加重或缓解,同时伴恶心、呕吐、便秘(连续7 d未解

大便)。医师给予普瑞巴林胶囊150 mg, po, bid+芬太尼透皮贴剂16.8 mg, q72 h镇痛,期间患者出现爆发痛2次,临时给予盐酸吗啡注射液20 mg, sc后缓解;给予劳拉西泮片0.5 mg, po, bid+氟哌啶醇片2 mg, po, bid+盐酸苯海拉明片25 mg, po, bid+注射用盐酸托烷司琼5 mg, ivgtt, qd止吐;给予肥皂水清洁灌肠缓解便秘。

入院第2~4天,患者诉左肩及左胸背疼痛缓解,NRS评分为3分。患者每日爆发痛次数未超过3次,临时给予盐酸吗啡注射液20 mg, sc后可缓解,呕吐较前好转。

入院第5天,患者诉胸部捆绑感明显,后背出现牵拉痛,NRS评分为5~6分。遂于原镇痛方案基础上加用双氯芬酸钠缓释片75 mg, po, bid。患者后背疼痛略缓解,NRS评分降至4~5分,但胸部捆绑感无明显改善。

入院第6天,家属诉患者嗜睡,同时出现言语不清、烦躁,偶有幻觉及胡言乱语。当日晚间患者突发呼吸困难,持续约10 min后自行缓解。肝功能检查示:天冬氨酸转氨酶(AST)125 U/L,丙氨酸转氨酶(ALT)98 U/L,碱性磷酸酶(ALP)303 U/L, γ -谷氨酰胺转氨酶(γ -GGT)310 U/L;头颅磁共振成像(MRI)检查未见明显异常。医师向病区临床药师进行用药咨询,临床药师结合患者的临床表现及相关文献分析后认为,呼吸困难可能与芬太尼透皮贴剂导致的胸壁肌肉强直有关,但此时立即停药或减量可导致疼痛加重,故建议暂不停用芬太尼透皮贴剂,加用肌松药盐酸乙哌立松片50 mg, po, tid以缓解胸壁肌肉强直;停用劳拉西泮片、氟哌啶醇片和盐酸苯海拉明片,以减少诱发患者谵妄的药物因素。医师采纳临床药师建议。次日患者胸部捆绑感明显减轻,未再出现呼吸困难,亦未再出现嗜睡、谵妄,后背疼痛缓解,NRS评分为2~3分,患者疼痛控制满意,于入院第12天带药出院。出院诊断:(1)前列腺癌IV期;(2)重度癌痛。

3 分析与讨论

3.1 药学监护的重点

患者在入院第6天突发呼吸困难及谵妄,医师认为是由芬太尼透皮贴剂所致的中枢不良反应,准备停用该药,并就后续镇痛方案咨询病区临床药师。临床药师通过分析患者用药史后认为:①阿片类药物所致中枢不良

反应(如兴奋、谵妄、呼吸抑制等)通常出现在首次用药、增加药物剂量初期或连续用药数天至1周,且会因患者对药物产生耐受而逐渐减轻或消失。该患者连续使用芬太尼透皮贴剂已有1月余,且出现嗜睡、谵妄和突发呼吸困难前并未增加剂量,因此该患者的嗜睡、谵妄及呼吸困难与芬太尼致中枢不良反应的特点不符。②患者同时使用了多种具有中枢抑制作用的药物,如芬太尼、劳拉西泮、氟哌啶醇和苯海拉明,其联合应用可能增加中枢抑制,甚至引发胡言乱语、幻觉等精神症状。③患者在突发呼吸困难前,已出现明显的胸部捆绑感,因此药物导致胸壁肌肉强直从而继发呼吸困难的可能性更大。④该患者疼痛病程长,对口服吗啡耐受差,而使用现有镇痛方案后疼痛较前缓解明显,若更换方案可能难以达到理想的镇痛效果。故临床药师建议暂不停用芬太尼透皮贴剂,加用乙哌立松缓解胸壁肌肉强直;停用劳拉西泮、氟哌啶醇片和苯海拉明,以减少诱发患者谵妄的药物因素。

3.2 芬太尼致肌肉强直的机制及影响因素

芬太尼最严重的不良反应是药物过量所致的呼吸中枢抑制;此外,该药物也可引起胸、腹壁肌肉强直,使患者胸廓活动受限从而继发呼吸困难^[1-2]。芬太尼引发肌肉强直首次报道于1953年,随后逐渐被临床工作者认识,尤其是脂溶性的合成阿片类药物(如芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼和瑞芬太尼等)^[9]。其发生机制目前尚不明确,可能与阿片引起的网状结构中的脑桥中缝核和基底节的尾状核神经元紧张有关;也有可能与大脑海纹状体中多巴胺水平的改变相关^[4];也有动物实验表明,芬太尼诱发肌肉强直可能是因其作用于脑桥蓝斑从而激动脊髓运动神经元所致^[5]。中枢神经系统中的去甲肾上腺素主要来源于蓝斑,而蓝斑-脊髓-去甲肾上腺素途径在芬太尼诱导的肌肉强直中起着关键作用。此外,蓝斑-脊髓-谷氨酸途径和脊髓中*N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)受体也可能介导了该不良反应的发生^[6]。若肌肉强直累及胸壁则可导致胸廓活动受限、肺顺应性降低、残气量增加,影响通气而诱发呼吸困难,产生高碳酸血症和低氧血症。

芬太尼导致胸、腹壁肌肉强直继发呼吸困难可发生于成人、儿童和婴幼儿^[7-8],常发生于术中麻醉^[9],与药物滴注速率、药物剂量、年龄(如高龄或婴幼儿)、严重的神经系统及代谢性疾病、联合用药等因素有关^[10]。患者可表现为麻醉过程中出现胸、腹壁肌肉强直,胸廓无明显起伏,无法达到有效通气,氧饱和度进行性下降,且双肺听诊常不能闻及哮鸣音;严重时可能导致辅助通气难以实施,给患者带来致命的危害。尽管目前文献报道的该不良反应几乎都在静脉给药时发生,但也有文献报道表明,即使在较低剂量(1 μg/kg)或采用较低的给药速率(20 μg/h)时也可能发生,进一步提示该不良反应并非只与血浆中药物浓度有关^[11-12]。

该患者在使用芬太尼透皮贴剂期间出现了胸壁肌肉强直,可能与以下因素有关:①该患者芬太尼的用法

用量为16.8 mg, q72 h,根据相关文献报道,在这种剂量和给药速度下出现肌肉强直并非绝无可能^[10-12]。②芬太尼的脂溶性较强,在体内分布广泛。该患者近6个月内体质量下降约7 kg,肌肉和脂肪的大量消耗可影响芬太尼在体内的正常分布,导致其在血浆中的分布增多。③芬太尼经肝脏代谢灭活,若肝功能受损可延迟其代谢和清除^[13]。该患者的AST、ALT水平升高,提示其肝功能可能受损,使药物代谢和清除减慢,导致药物血药浓度升高。④药物相互作用也可能是导致该不良反应发生的原因之一。该患者联合使用了氟哌啶醇,有研究报道芬太尼与氟哌啶醇联用可导致严重的神经阻滞剂恶性综合征(NMS)^[14],典型症状之一便是肌肉强直,这可能与二者均可改变中枢神经系统中多巴胺的水平有关。该患者虽然未出现NMS,但基于文献报道,药物相互作用诱发肌肉强直的可能性并不能排除。

3.3 芬太尼致肌肉强直继发呼吸困难的解救措施

对于芬太尼引起的肌肉强直,通常采用阿片受体拮抗药纳洛酮或苯二氮草类药物进行解救,情况紧急时需要进行气管插管或机械辅助通气^[11]。该患者长期应用阿片类药物,使用纳洛酮会迅速诱发阿片戒断症状,势必增加患者痛苦,给患者及其家属造成恐慌^[5]。苯二氮草类药物具有不确定的精神激动性,不能改善患者的认知能力,亦不能抑制患者的行为失常,尤其对于老年患者,这种作用更为突出^[16]。该患者不仅存在胸壁肌肉强直继发呼吸困难,而且还伴有嗜睡、谵妄等表现,因此使用苯二氮草类药物存在诸多不确定因素,风险较高。对于芬太尼引起的肌肉强直还可通过给予肌松药得到缓解^[9],故临床药师建议继续使用原剂量的芬太尼透皮贴剂,同时联合使用盐酸乙哌立松片50 mg, po, tid。盐酸乙哌立松片是一种中枢性骨骼肌松弛药,根据药品说明书所述,该药可抑制大鼠丘脑间切断引起的去大脑强直(γ -强直)和缺血性去大脑强直(α -强直),抑制刺激脊髓损伤猫脊髓后根引起的单突触和多突触性反射电位,可通过抑制 γ -神经元系统降低肌梭的灵敏度,同时还具有类钙拮抗药和阻滞肌肉交感神经的作用。该患者使用乙哌立松后肌肉强直及呼吸困难均明显缓解,显示乙哌立松对芬太尼所致的胸壁肌肉强直有效。

3.4 该患者继续使用芬太尼的原因及可行性

当考虑肌肉强直与芬太尼有关时,后续治疗通常应首先考虑减少药物剂量或停用。但对于该患者而言,减少芬太尼透皮贴剂的用量势必会造成疼痛控制不佳,因此并不可行。根据欧洲姑息治疗协会(EAPC)制订的《2012年EPAC阿片类药物治疗癌痛指南》推荐,对于接受第三阶梯镇痛药物治疗而疼痛控制不满意和(或)副作用不能耐受的患者,可尝试阿片转换^[17]。阿片转换的理论基础是阿片药物之间存在疗效和副作用的不完全交叉耐受,转换的条件是所用药物疗效与副作用之间不能实现最佳平衡。尽管该患者过去使用口服阿片类药物呕吐反应明显,甚至呕吐反应也是患者放弃继续服药

的主要原因,但考虑到患者规律使用阿片类药物已有一定时间,恶心、呕吐等不良反应可能因耐受而减轻,且阿片类药物所致恶心、呕吐可通过有效的预防性止吐治疗得到控制,同时由于吗啡引起肌肉强直的报道较芬太尼少见,因此将芬太尼透皮贴剂转换为口服吗啡不失为一种选择。但本患者未进行阿片转换,主要基于以下几方面考虑:①芬太尼为透皮贴剂,不仅具有可靠的镇痛作用,而且所引起的便秘、恶心、呕吐、眩晕、嗜睡等不良反应较口服吗啡轻^[18-19];同时,该制剂每72 h仅需给药1次,可减少大量口服镇痛药给患者造成的不良心理暗示,有利于提高其用药依从性^[20]。②有研究认为,对于中、重度肝功能受损患者,芬太尼透皮贴剂较其他阿片类药物更安全,是这类患者的最佳选择^[21];对于慢性肝功能不全和肝硬化患者,仍可继续使用低剂量的芬太尼透皮贴剂^[22]。③患者在使用肌松药及停用其他可能发生相互作用的药物以后,胸壁肌肉强直有所缓解,同时疼痛控制满意。尽管该患者未进行阿片转换,但在以后的治疗中,仍需加强监护,警惕不良反应的发生。

4 结语

虽然芬太尼透皮贴剂镇痛作用确切、临床使用相对安全,但本病例提示:对于恶性肿瘤进展期患者,由于其病理、生理机制的复杂变化和联合用药的增多,可能发生罕见的、严重的不良反应。医务工作者应提高警惕,密切监测,及时识别和正确处置。

在该患者的药物治疗过程中,临床药师通过对患者用药史的仔细研究和分析,及时识别了芬太尼导致胸壁肌肉强直的不良反应;通过查阅文献,结合患者具体情况,提出了个体化的用药建议,在消除不良反应的同时也保证了疼痛治疗的有效性。这说明临床药师参与癌痛管理工作,可充分发挥自身在药理学、药物治疗学等方面的优势,为临床医护人员和患者提供最佳的药学支持,对促进镇痛药物合理应用、保障患者用药安全、提高癌痛治疗水平具有重要意义。

参考文献

[1] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M].16版.北京:人民卫生出版社,2007:1732-1734.

[2] 谢荣. 麻醉学[M].3版.北京:科学出版社,1994:164.

[3] 李永庆,朱民强,马云飞. 瑞芬太尼诱发肌肉强直1例报道[J]. 山东医药,2013,53(19):95-96.

[4] Miller RD. 米勒麻醉学[M]. 邓小明,曾因明,译. 5版.北京:科学出版社,2001:290-293.

[5] Lui PW, Lee Ty, Chan SH. Involvement of locus ceruleus and nonadrenergic neurotransmission in fentanyl-induced muscular rigidity in the rat[J]. *Neurosci Lett*, 1989, 96(1):114-119.

[6] Fu MJ, Tsen LY, Lee TY, et al. Involvement of cerulospinal glutamatergic neurotransmission in fentanyl-induced muscular rigidity in the rat[J]. *Anesthesiology*, 1997, 87

(6):1450-1459.

[7] Eventov-Friedman S, Rozin I, Shinwell ES. Case of chest-wall rigidity in a preterm infant caused by prenatal fentanyl administration[J]. *J Perinatol*, 2010, 30(2):149-150.

[8] Dewhirst E, Naguib A, Tobias JD. Chest wall rigidity in two infants after low-dose fentanyl administration[J]. *Pediatric Emerg Care*, 2012, 28(5):465-468.

[9] 宋哲,柯加荣. 盐酸芬太尼致胸壁肌肉强直1例报告[J]. 临床误诊误治, 2009, 22(5):40.

[10] Coruh B, Tonelli MR, Park DR. Fentanyl-induced chest wall rigidity[J]. *Chest*, 2013, 143(4):1145-1146.

[11] Elakkumanan LB, Punj J, Talwar P, et al. An atypical presentation of fentanyl rigidity following administration of low dose fentanyl in a child during intraoperative period [J]. *Paediatric Anaesth*, 2008, 18(11):1115-1117.

[12] 谢爱凤. PCA泵致腹壁肌肉强直1例[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(17):2404.

[13] 张高勤,王玫,张大明,等. 芬太尼中毒死亡大白兔体内分布研究[J]. 中国法医学杂志, 2010, 25(6):389-392.

[14] Morita T, Shishido H, Tei Y, et al. Neuroleptic malignant syndrome after haloperidol and fentanyl infusion in a patient with cancer with severe mineral imbalance[J]. *J Palliat Med*, 2004, 7(6):861-864.

[15] 刘慧龙,李虹义,刘端祺. 纳络酮在癌痛治疗中的合理应用[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(24):1487-1491.

[16] Watson MS, Lucas CF, Hoy AM, et al. 牛津临床姑息治疗手册[M]. 任军,马力文,译. 北京:人民卫生出版社, 2006:435.

[17] Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendation from EAPC[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2):e58-68.

[18] Yang Q, Xie DR, Jiang ZM, et al. Efficacy and adverse effects of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in treating moderate-severe cancer pain in Chinese population: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, doi: 10.1186/1756-9966-29-67.

[19] 郭静波,魏丽萍,王玉梅. 芬太尼透皮贴剂与口服吗啡控释片治疗国人中重度癌痛临床效果的Meta分析[J]. 中国卫生统计, 2010, 27(4):385-387.

[20] 刘宇,邱峰,朱深银,等. 临床药师参与癌痛管理的实践及作用[J]. 中国药房, 2015, 26(29):4156-4157.

[21] 程熠,于世英. 阿片类药物在肝肾功能不全癌痛患者中的选择应用[J]. 中国肿瘤, 2011, 20(4):278-282.

[22] Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge[J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(5):451-458.

(收稿日期:2016-01-30 修回日期:2016-11-24)

(编辑:张元媛)