

羟考酮联合加巴喷丁治疗中重度癌性疼痛的 Meta-分析

龚 军, 胡美琴*, 李荣峰, 舒 畅*

鄂东医疗集团黄石市中心医院, 湖北 黄石 435001

摘要: **目的** 系统评价羟考酮联合加巴喷丁应用中重度癌性疼痛的有效性和安全性。**方法** 检索 PubMed、Medline、中国期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库 (VIP)、中国生物医学全文数据库 (CBM) 和万方数据库中关于羟考酮联合加巴喷丁治疗癌性疼痛的随机对照研究, 检索时限为 2000 年 1 月至 2017 年 8 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 5.2 软件进行 Meta-分析。**结果** 共纳入 10 项研究, 687 例患者。Meta-分析结果显示: 羟考酮联合加巴喷丁较羟考酮单用能显著提高疼痛缓解率[OR=3.85, 95%CI (2.25~6.60), $P<0.000\ 01$]和降低疼痛评分[MD=-0.83, 95%CI (-0.95~-0.70), $P<0.000\ 01$]; 能显著减少羟考酮的剂量[MD=-17.10, 95%CI (-20.16~-14.04), $P<0.000\ 01$]; 能显著减少便秘[OR=0.58, 95%CI (0.42, 0.82), $P=0.002$]和恶心呕吐[OR=0.55, 95%CI (0.37, 0.82), $P=0.003$]的发生率; 能显著提高细胞免疫 (CD4、CD8、CD4/CD8) 和体液免疫 (IgA、IgG、IgM) 水平, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。**结论** 羟考酮联合加巴喷丁能显著提高疼痛缓解率、降低疼痛评分, 减少羟考酮平均日剂量, 增强免疫功能, 减少便秘和恶心呕吐等不良反应发生率, 但两组头痛头晕、嗜睡和尿潴留的发生率无统计学差异。

关键词: 羟考酮; 加巴喷丁; 癌性疼痛; 免疫功能; 不良反应; Meta-分析

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 07-1323-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.033

Meta-analysis of oxycodone oral preparation combined with gabapentin for treating moderate and severe cancer pain

GONG Jun, HU Meiqin, LI Rongfeng, SHU Chang

Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare Group, Huangshi 435001, China

Abstract: Objective To systematically review oxycodone oral preparation combined with gabapentin for treating moderate and severe cancer pain. **Methods** Databases including PubMed, Medline, CNKI, VIP, CBM, and WanFang Data were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about oxycodone oral preparation combined with gabapentin for moderate and severe cancer pain from January 2000 to August 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data, and assessed the bias risk of included studies. Then meta-analysis was conducted by RevMan 5.2 software. **Results** Total 687 patients of 10 RCTs were included. Meta-analysis showed that, comparison on oxycodone alone, oxycodone combined with gabapentin could significantly improve the rate of pain relief [OR = 3.85, 95%CI(2.25-6.60), $P < 0.000\ 01$] and lower pain score [MD = -0.83, 95%CI(-0.95~-0.70), $P < 0.000\ 01$]; Significant reduction the daily dose of oxycodone [MD = -17.10, 95%CI(-20.16~-14.04), $P < 0.000\ 01$]; Significantly reduced the incidence of constipation [OR = 0.58, 95%CI(0.42, 0.82), $P = 0.002$], nausea and vomiting [OR = 0.55, 95%CI(0.37, 0.82), $P = 0.003$]; Meanwhile it could improve the level of cellular immunity (CD4, CD8, and CD4/CD8) and humoral immunity (IgA, IgG, and IgM), the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** Oxycodone combined with gabapentin can significantly improve the pain relief rate, reduce pain score and average daily dose of oxycodone, enhance immune function, reduce the rate of constipation, nausea and vomiting, but will not significantly affect incidence in headache dizziness, lethargy, and urinary retention.

Key words: oxycodone; gabapentin; cancer pain; immune function; adverse reactions; Meta-analysis

癌性疼痛是恶性肿瘤患者较常见的并发症之一, 65%~85%的癌症患者伴有不同程度的疼痛, 90%以上的晚期癌症患者伴有难以忍受的疼痛^[1]。控制疼痛症状, 提高生活质量是中晚期癌症患者的

收稿日期: 2017-10-06

第一作者: 龚 军, 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向为腹盆腔恶性肿瘤内科综合治疗。Tel: 13329927478 E-mail: kk007gongjun@163.com

*通信作者: 胡美琴, 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向为腹盆腔恶性肿瘤内科综合治疗。Tel: 13581291035 E-mail: 344643962@qq.com

主要治疗方案,阿片类药品是目前世界卫生组织(WHO)推荐的《癌痛三阶梯止痛法》中控制中重度癌性疼痛的首选药物^[2]。羟考酮为半合成的纯阿片受体激动药,其药理作用及作用机制与吗啡相似,但对于中重度癌痛的疗效优于吗啡,且便秘的发生率较少^[3],因此近年来临床上广泛用于中晚期癌症患者癌性疼痛的镇痛。加巴喷丁为新型抗惊厥药,可用于治疗神经病理性疼痛、围手术期疼痛、内窥镜检查镇痛等,其疗效显著、安全性高^[4]。近年来,加巴喷丁联合羟考酮口服制剂治疗中重度癌性疼痛的随机对照研究(RCTs)见诸于多种医学学术期刊,但未检索到相关的系统评价,只有分散的RCT,临床指导价值有限。本文对2017年8月以前国内外学术期刊发表的中晚期癌痛患者在口服羟考酮的基础上联合加巴喷丁的RCTs进行Meta-分析,以期临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准

1.1.1 研究对象 经病理学或细胞学检查确诊为恶性肿瘤,经疼痛评分[平均疼痛视觉评分(VAS)、数字评分法(NRS)]为中重度疼痛的患者,年龄、性别、种族等均不限。

1.1.2 干预措施 对照组给予羟考酮缓释片(控释片)单用,试验组给予羟考酮缓释片(控释片)联合加巴喷丁胶囊,两组的化疗方案完全相同。

1.1.3 结局指标 ①疼痛缓解率、②疼痛缓解程度、③羟考酮日均给药剂量、④不良反应(便秘、恶心呕吐、头痛头晕、嗜睡、尿潴留)、⑤免疫功能影响(CD4、CD8、CD4/CD8、IgA、IgG、IgM)。

1.1.4 文献类型 设盲或不设盲的临床RCT,且一般资料齐全,组间具有可比性,语种限定为中文或英文。

1.1.5 排除标准 回顾性文献分析,实验设计不严谨,数据统计不完整,无有效数据提取,重复发表的研究,综述等。

1.2 文献检索

以“oxycodone, gabapentin, cancerous pain”为检索词检索PubMed、EMbase数据库,以“羟考酮、奥施康定、加巴喷丁、中重度癌性疼痛、口服”为检索词检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学全文数据库(CBM)和万方数据库,并手检部分专业杂志,在参考文献里追踪相关文献。检索时间从2000

年1月至2017年8月。

1.3 数据提取

由两名研究者独立阅读文献题目、摘要及全文,根据纳入及排除标准,提取相关文献数据,并给予质量评价。若遇到分歧两名研究者交叉核对后再入组评价,或由第三方研究者再次进行核对。

1.4 文献质量评价

根据Jadad文献质量标准评价量表进行评判^[5]:

(1)随机方法是否正确;(2)是否做到分配隐藏、方法是否正确;(3)是否采用盲法;(4)有无失访或退出,如果有失访或退出,是否采用意向性(ITT)分析。具体方法评价:随机(仅描述随机为1分,描述具体随机方法为2分),盲法(仅描述采用盲法为1分,描述具体盲法为2分),退出或失访病例(若描述退出或失访及其原因为1分)。总分为5分, ≥ 3 分的为高质量研究。

1.5 统计学方法

应用RevMan 5.2软件进行统计分析。计数资料采用比值比(OR)进行统计,计量资料采用均数差(MD)进行统计,均以95%可信区间(95%CI)表示。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性,同时采用 I^2 对异质性进行定量分析,如果 $I^2 < 50\%$,表明各亚组间具有同质性,各亚组间可以合并分析,采用固定效应模型进行统计学评价;如果 $I^2 \geq 50\%$,表明各亚组间具有异质性,采用随机效应模型分析统计学分析。检验水准为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过检索共获得78篇文献,根据纳入及排除标准阅读题目、摘要和全文后,筛除68篇文献,最终纳入10篇文献,共687例患者,纳入研究的基本信息见表1。

2.2 纳入研究的文献质量评价

6篇文献^[6, 8-9, 12-14]做到数字随机、分配隐藏,其他研究均提到随机分组,但未说明具体分组方法,2篇文献^[8, 14]报道了退出/失访,2篇文献^[13-14]提到“双盲”,其余均未所有提及盲法。3篇^[8, 13-14]的Jadad评分 ≥ 3 分,3篇^[6, 9, 12]为2分,4篇^[7, 10-11, 15]为1分。文献质量评价见表2。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 疼痛缓解率 7项研究^[6, 9-13, 15]报道了羟考酮联用加巴喷丁对比羟考酮单用治疗癌性疼痛的疼痛缓解率。各研究间具有统计学同质性($P=0.95$,

表 1 纳入研究的基本特征
Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	组别	n/例	性别 (男/女)	年龄/岁	给药方案	观察结局 周期 指标
刘宁红 2015 ^[6]	对照	39	19/20	71±5	<i>po</i> 羟考酮缓释片 10 mg, 1 次/12 h, 按 30%~50%增加剂量至 爆发痛<3 次/d、疼痛评分<3 分	14 d ① ② ③④
	治疗	39	21/18	72±7	加服加巴喷丁 0.1 g, 3 次/d, 视止痛效果调整剂量, 最大<1.8 g/d	
崔 哲 2012 ^[7]	对照	60	—	—	<i>po</i> 奥施康定片, 初始剂量 10 mg/次, 1 次/12 h, 依据癌痛治疗 原则滴定给药剂量, 直至 VAS 评分≤3 分	14 d ② ④ ⑤
	治疗	60	—	—	同时加服加巴喷丁 900 mg/d	
李小梅 2010 ^[8]	对照	32	—	—	<i>po</i> 羟考酮缓释片 10 mg, 1 次/12 h, 按 30%~50%增加剂量至 爆发痛<3 次/d、疼痛评分<3 分	22 d ② ③ ④
	治疗	21	—	—	加服加巴喷丁胶囊 0.1 g, 3 次/d, 视止痛效果调整用药剂量, 最大量<1.8 g/d	
王 娟 2010 ^[9]	对照	24	30/18	35~78	<i>po</i> 羟考酮控释片 20 mg/片, 1 次/12 h	14 d ①④
	治疗	24	—	—	加服加巴喷丁胶囊 300 mg/片, 1 次/12 h	
王新林 2012 ^[10]	对照	20	—	—	<i>po</i> 盐酸羟考酮控释片 40 mg, 1 次/12 h	14 d ①④
	治疗	20	—	—	加服加巴喷丁胶囊 600 mg, 1 次/晚	
王秋石 2014 ^[11]	对照	40	25/15	66.8±12.7	<i>po</i> 盐酸羟考酮缓释片, 10 mg 起始, 1 次/12 h, VAS>3 或 24 h 28 d 爆发痛次数>3 次, 增加羟考酮 10 mg, 直至 VAS≤3	① ② ③④
	治疗	43	26/17	65±11.4	加服巴喷丁首次睡前 300 mg, 第 2 天中午和晚上各给药 300 mg/ 次, 从第 3 天开始 300 mg, 1 次/8 h	
陈 勇 2017 ^[12]	对照	35	21/14	20~74	<i>po</i> 盐酸羟考酮缓释片, 1 次/12 h	14 d ①②
	治疗	35	19/16	22~71	加服加巴喷丁 300 mg/片, 1 次/12 h	④
陈州华 2017 ^[13]	对照	27	14/13	54.5±7.4	NRS 评分 4~6 分、7~10 分, <i>po</i> 羟考酮缓释片起始剂量 10、20 mg, 14 d 1 次/12 h, 1 h 后进行评分, 如果 NRS>4 分或≥7 分, 予以硫酸 吗啡片解救, 逐日调整剂量, 直到爆发痛<3 次/d, NRS<3 分	① ② ③④
	治疗	28	15/13	56.3±8.7	加服加巴喷丁胶囊 0.1 g, 3 次/d, 每天递增 0.3 g, 最大量<3.6 g	
陈栋梁 2017 ^[14]	对照	30	19/11	67±6	<i>po</i> 羟考酮缓释片, 控制 VAS≤3 分; VAS>3 分, 用吗啡控制 6 月 爆发痛	③④
	治疗	30	17/13	65±6	加服加巴喷丁胶囊, 首日晚 300 mg, 次日中午、晚各 300 mg, 第 3 日起 300 mg, 3 次/d; VAS>3 分, 按晚-早-中顺序增加 300 mg, 每 3 d 调整剂量	
高 宏 2017 ^[15]	对照	40	26/14	58.3±4.2	<i>po</i> 奥施康定, 初始剂量 10 mg/次, 2 次/d, 依据癌痛治疗原则 2 月 逐渐加剂量至 40 mg	① ② ⑤
	治疗	40	25/15	57.6±4.1	<i>po</i> 加巴喷丁, 根据病情确定剂量, 300~900 mg/d, 分 3 次服用	

— 无数据

— no data

$I^2=0\%$), 因此采用固定效应模型进行分析。结果显示羟考酮联用加巴喷丁的疼痛缓解率显著大于羟考酮单用, 差异具有统计学意义[OR=3.85, 95%CI

(2.25~6.60), $P<0.000\ 01$], 见图 1。

2.3.2 疼痛缓解程度 7 项研究^[6-8, 11-13, 15]报道了治疗前后羟考酮联用加巴喷丁对比羟考酮单用治疗

癌性疼痛的疼痛评分改变情况。各研究间具有统计学同质性 ($P=0.26$, $I^2=22\%$), 因此采用固定效应模型进行分析。结果显示羟考酮联用加巴喷丁的疼痛评分减少值显著大于羟考酮单用, 差异具有统计学意义 [$MD=-0.83$, $95\%CI (-0.95 \sim -0.70)$, $P<$

$0.000\ 01$], 见图 2。

2.3.3 羟考酮平均日剂量 5项研究^[6, 8, 11, 13-14]报道了羟考酮联用加巴喷丁对比羟考酮单用治疗癌性疼痛的羟考酮平均日剂量。各研究间具有统计学同质性 ($P=0.14$, $I^2=42\%$), 因此采用固定效应模型

表 2 纳入研究文献质量评价

Table 2 Quality evaluation of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	退出/失访	组间可比性	Jadad 评分
刘宁红 (2015) ^[6]	随机数字表法	是	不清楚	否	可比	2
崔 哲 (2012) ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	否	可比	1
李小梅 (2010) ^[8]	随机数字表法	是	不清楚	是	可比	3
王 娴 (2010) ^[9]	随机数字表法	是	不清楚	否	可比	2
王新林 (2012) ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	否	可比	1
王秋石 (2014) ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	否	可比	1
陈 勇 (2017) ^[12]	密封抽签法	是	不清楚	否	可比	2
陈州华 (2017) ^[13]	随机数字表法	是	双盲	否	可比	3
陈栋梁 (2017) ^[14]	随机数字表法	是	双盲	是	可比	5
高 宏 (2017) ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	否	可比	1

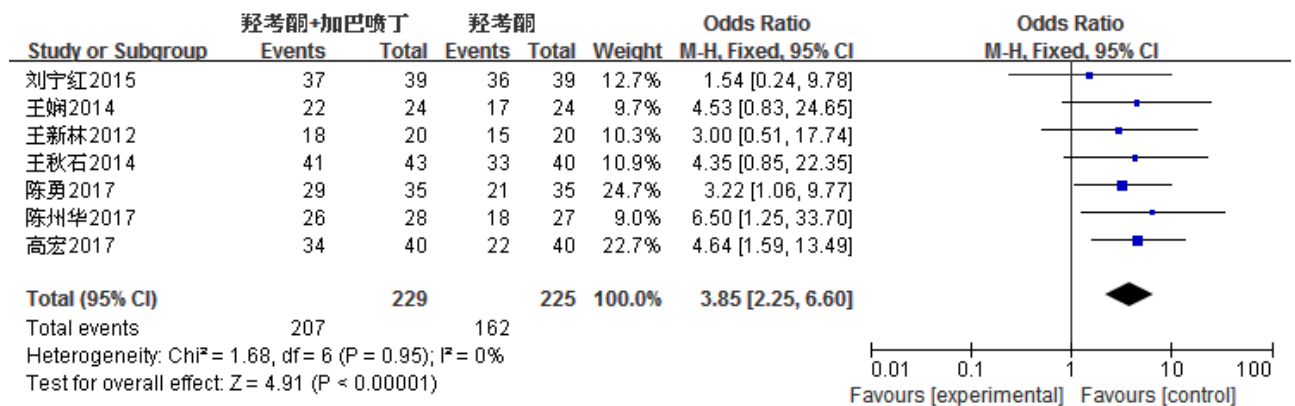


图 1 羟考酮联用加巴喷丁对比羟考酮单用治疗癌性疼痛的疼痛缓解率的 Meta-分析

Fig. 1 Meta-analysis of oxycodone combined with gabapentin vs oxycodone in pain relief rate

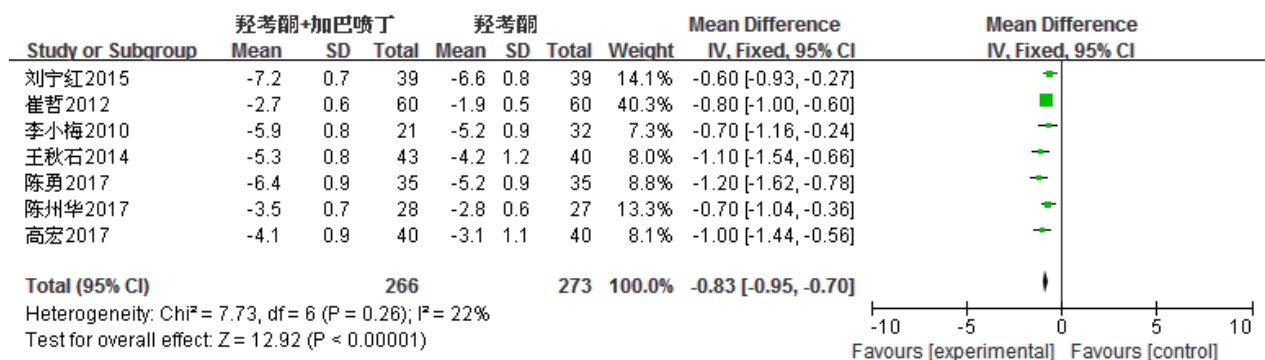


图 2 羟考酮联用加巴喷丁对比羟考酮单用治疗癌性疼痛的疼痛缓解程度的 Meta-分析

Fig. 2 Meta-analysis of oxycodone combined with gabapentin vs oxycodone in degree of pain relief

进行分析。结果显示羟考酮联用加巴喷丁的羟考酮平均日剂量显著小于羟考酮单用, 差异具有统计学意义[MD=-17.10, 95%CI (-20.16~-14.04), $P<0.000\ 01$], 见图3。

2.3.4 不良反应 羟考酮联用加巴喷丁对比单用羟考酮治疗癌性疼痛的主要不良反应为便秘、恶心呕吐、头痛头晕、嗜睡、尿潴留, 两组均未出现呼吸抑制等严重的不良反应。Meta-分析结果显示羟考酮联用加巴喷丁的便秘、恶心呕吐的发生率显著小于羟考酮单用, 差异有统计学意义($P<0.01$), 头痛头晕、嗜睡和尿潴留的发生率差异无统计学意义, 见表3。

2.3.5 免疫功能影响 2项研究报道了羟考酮联用加巴喷丁对比羟考酮单用癌痛患者免疫功能的影响(CD4、CD8、CD4/CD8、IgA、IgG、IgM)。Meta-分析结果显示羟考酮联用加巴喷丁对细胞免疫(CD4、CD8、CD4/CD8)和体液免疫(IgA、IgG、IgM)的增加值均显著大于羟考酮单用, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 见表4。

2.4 发表偏倚性分析

以疼痛缓解率绘制倒漏斗图, 纳入研究的数据点基本分布在对称轴的两侧, 但处于倒漏斗图的中下部, 提示可能存在发表偏移, 见图4。

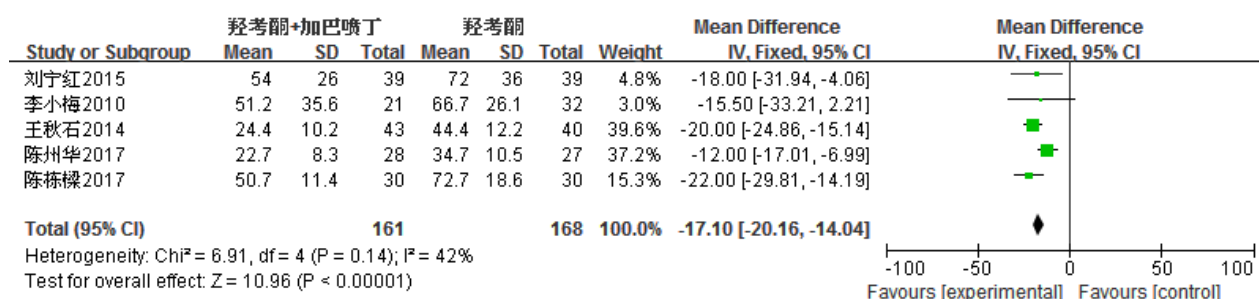


图3 羟考酮联用加巴喷丁对比羟考酮单用治疗癌性疼痛的羟考酮平均日剂量的Meta-分析

Fig. 3 Meta-analysis of oxycodone combined with gabapentin vs oxycodone in oxycodone average daily dose

表3 羟考酮联用加巴喷丁对比羟考酮单用治疗癌性疼痛的不良反应的Meta-分析

Table 3 Meta-analysis of oxycodone combined with gabapentin vs oxycodone in ADR

不良反应	n/□		文献	异质性检验	检验模型	OR (95%CI)	P 值
	治疗	对照					
便秘	128	165	3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14	$P=0.84, I^2=0\%$	固定效应模型	0.58 (0.42, 0.82)	0.002
恶心呕吐	53	83	3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14	$P=0.29, I^2=17\%$	固定效应模型	0.55 (0.37, 0.82)	0.003
头痛头晕	32	30	6, 7, 8, 9, 12, 13, 14	$P=0.16, I^2=35\%$	固定效应模型	1.10 (0.64, 1.88)	0.73
嗜睡	13	11	9, 10, 12, 13, 14	$P=0.22, I^2=30\%$	固定效应模型	1.17 (0.52, 2.62)	0.71
尿潴留	2	3	10, 13	$P=0.23, I^2=30\%$	固定效应模型	0.69 (0.13, 3.63)	0.66

表4 羟考酮联用加巴喷丁对比羟考酮单用治疗癌性疼痛的免疫功能的Meta-分析

Table 4 Meta-Analysis of oxycodone combined with gabapentin vs oxycodone in immune function

免疫指标	文献	异质性检验	检验模型	OR (95%CI)	P 值
细胞免疫	CD4/%	7, 15	$P=0.64, I^2=0\%$	固定效应模型	2.50 (1.66, 3.34)
	CD8/%	7, 15	$P=0.56, I^2=0\%$	固定效应模型	0.87 (0.20, 1.54)
	CD4/CD8	7, 15	$P=0.19, I^2=41\%$	固定效应模型	0.24 (0.17, 0.31)
体液免疫	Ig A	7, 15	$P=0.003, I^2=89\%$	随机效应模型	0.43 (0.36, 0.51)
	Ig G	7, 15	$P=0.98, I^2=30\%$	固定效应模型	2.08 (1.16, 3.00)
	Ig M	7, 15	$P=0.36, I^2=41\%$	固定效应模型	0.33 (0.17, 0.48)

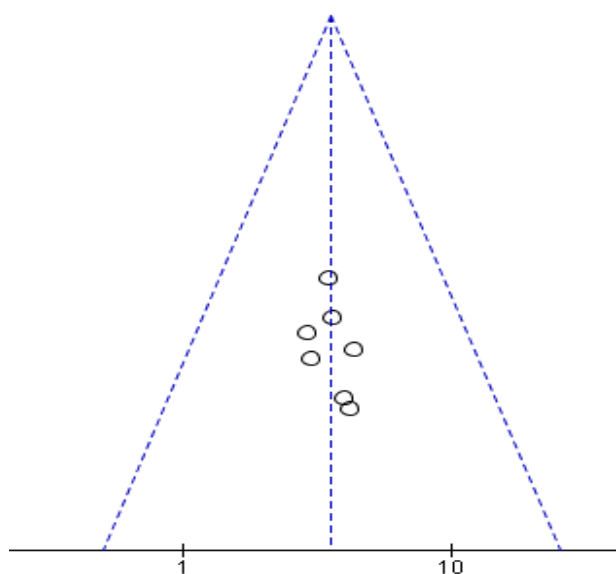


图4 疼痛临床缓解率的倒漏斗图

Fig. 4 Analysis of funnel plots of pain relief rate

3 讨论

WHO 推荐的《癌痛三阶梯止痛法》在任何一阶梯均包括辅助镇痛药物,如抗抑郁药、抗惊厥药、类固醇激素以及非甾体类抗炎药(NSAIDs)等,辅助镇痛药物能够治疗特殊类型的癌痛,改善癌痛爆发痛的症状,增加镇痛效果,减轻不良反应等^[14]。加巴喷丁为新型抗菌惊厥药物,最近的研究显示加巴喷丁可减轻骨痛癌大鼠的疼痛行为学指标,镇痛机制可能与抑制中枢兴奋性氨基酸、痛感调质及周围神经生长因子水平、增强外周的免疫作用有关^[16]。欧阳婉等^[17]报道,加巴喷丁联合吗啡对神经病理性疼痛家兔具有较好的协同镇痛作用,同时能够降低炎症细胞因子肿瘤坏死因子(TNF- α)和白介素-6(IL-6)的表达。还有文献报道,加巴喷丁与吗啡两药合用时,加巴喷丁可以增加吗啡血清药物浓度^[14, 18]。因此,加巴喷丁具有与阿片类药物联用治疗癌性疼痛的理论基础。

疼痛是中晚期癌症患者主要临床体征,由于疼痛引发的患者生理和心理带来的负面影响,使患者产生焦虑、抑郁情绪,对治疗失去信心,生活质量降低,同时对家属产生敌视情绪等^[19]。因此快速有效的控制疼痛症状是评价治疗方案的标准,疼痛强度评分是评价患者疼痛严重程度的重要指标。本研究显示,相对于单用羟考酮,羟考酮联用加巴喷丁能显著提高疼痛缓解率[OR=3.85, 95%CI (2.25~

6.60), $P<0.01$]和降低疼痛强度评分[MD=-0.83, 95%CI (-0.95~-0.70), $P<0.01$]。长期使用阿片类药物,导致患者对其产生耐药性,因此需要增加阿片类药物的剂量才能维持镇痛作用,长期大剂量、以及快速改变药物浓度可能导致痛觉敏感性增加,使现有疼痛加剧,同时不良反应发生率会随着剂量的加大而增加^[19]。本研究结果显示相对于单用羟考酮,羟考酮联用加巴喷丁能减少羟考酮平均日剂量[MD=-17.10, 95%CI (-20.16~-14.04), $P<0.01$]。阿片类药物相关肠道功能障碍是十分常见的不良反应,包括恶心呕吐、腹痛腹胀、便秘等,其中便秘的发生率在41%~81%,持续存在并不断加重的便秘使一些患者不愿接受阿片类药物的使用,从而影响了镇痛治疗的实施^[20]。本研究显示,羟考酮联用加巴喷丁能减少便秘[OR=0.58, 95%CI (0.42, 0.82), $P=0.002$]和恶心呕吐[OR=0.55, 95%CI (0.37, 0.82), $P=0.003$]的发生率。

本研究结果表明,加巴喷丁能显著提高羟考酮的镇痛强度和日平均剂量,从而延缓患者产生耐阿片药物的趋势,同时降低羟考酮致便秘、恶心呕吐的发生,提高患者用药依从性和生活质量,增强患者免疫功能,延长患者生命质量。但本研究仍存在某些局限性,如纳入研究的质量不高、部分随机对照研究样本量较小等。在临床研究中,不可能有完全相同的研究,总会或多或少地存在一些差别,如在药物生产厂家、剂量、研究对象年龄、病情轻重、测量时间、随访时间等方面有所不同;其次,临床中引起癌性疼痛的病因可分3类:①肿瘤直接引起的疼痛,约占88%;②癌症治疗引起的疼痛,约占11%;③肿瘤间接引起的疼痛,约占1%^[21]。临床癌症种类较多,不同的癌症引起的疼痛不完全相同,引起癌性疼痛的病因和种类不同,镇痛药物选择、给药剂量等也不一样。由于本研究纳入研究的文献较少,无法针对癌症种类和癌性疼痛原因进行亚组分析,因此需要更大样本、多中心、高质量的随机对照研究进一步验证。

参考文献

- [1] Thapa D, Rastogi V, Ahuja V. Cancer pain management current status [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2011, 27(2): 162-168.
- [2] Ventafridda V, Stjernsward J. Pain control and the World Health Organization analgesic ladder [J]. J Am Med

- Assoc, 1996, 275(11): 835-836.
- [3] 程凯, 马雪, 周俊翔, 等. 羟考酮缓释片治疗中重度癌痛的系统评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 24(22): 1926-1930.
- [4] 范华何, 杰文. 加巴喷丁的药理作用及临床应用进展 [J]. 海峡药学, 2017, 24(6): 116-119.
- [5] Juni P, Ailtman D G, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials [J]. BMJ, 2001, 323(703): 42-46.
- [6] 刘宁红, 吴海玲. 盐酸羟考酮缓释片联合加巴喷丁治疗老年重度癌痛的临床观察 [J]. 中国药物与临床, 2015, 15(9): 1301-1303.
- [7] 崔哲, 刘金玉, 李翠芳, 等. 奥施康定联合加巴喷丁应用于癌痛的疗效及对免疫功能影响的临床研究 [J]. 吉林医学, 2012, 33(31): 6797-6799.
- [8] 李小梅, 刘端祺, 吴航宇, 等. 羟考酮控释片单药或联合加巴喷丁治疗癌性神经病理性疼痛的临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2010, 16(5): 276-279.
- [9] 王娴, 熊盾, 杨波, 等. 盐酸羟考酮控释片联合加巴喷丁治疗癌性神经性疼痛疗效分析 [J]. 中国医学创新, 2014, 11(31): 117-119.
- [10] 王新林, 彭军瑞, 王湘辉. 盐酸羟考酮控释片联合加巴喷丁治疗晚期癌症神经病理性疼痛疗效分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(9): 1930-1932.
- [11] 王秋石, 崔文瑶, 刘妍, 等. 加巴喷丁联合羟考酮对胰腺癌引发内脏痛的治疗作用 [J]. 宁夏医科大学学报, 2014, 36(3): 331-334.
- [12] 陈勇, 黄红霞. 加巴喷丁联合盐酸羟考酮缓释片对癌性神经痛患者疼痛介质的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(4): 116-118.
- [13] 陈州华, 黄立中, 肖玉洁, 等. 盐酸羟考酮缓释片联合加巴喷丁胶囊治疗癌性疼痛的临床观察 [J]. 广东医学, 2017, 38(1): 136-139.
- [14] 陈栋樑, 李玉红, 王志娟, 等. 羟考酮联合加巴喷丁用于重度癌痛患者的长期疗效及满意度 [J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(4): 221-226.
- [15] 高宏, 殷东风, 邢向荣, 等. 奥施康定联合加巴喷丁治疗癌性神经病理性疼痛的临床疗效及对免疫功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(23): 4479-4482.
- [16] 张莹, 王志国, 孙丹丹, 等. 加巴喷丁对骨癌痛模型大鼠的镇痛作用及机制研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 39(3): 8-11.
- [17] 欧阳婉, 梁锐, 黄冰, 等. 加巴喷丁联合吗啡对神经病理性疼痛家兔影响的实验观察 [J]. 中国癌症防治杂志, 2010, 27(1): 1-4.
- [18] Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, et al. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers [J]. Anesth Analg, 2000, 91(1): 185-191.
- [19] 郭帅. 复方苦参注射液治疗Ⅲ~Ⅳ期癌症患者癌性疼痛临床疗效 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 306-309.
- [20] 丁委, 王茂华, 魏继承, 等. μ 阿片受体在吗啡镇痛耐受中的研究进展 [J]. 西南军医, 2015, 17(2): 215-217.
- [21] 刘慧龙. 阿片类药物相关不良反应便秘的治疗进展 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(18): 2105-2109.
- [22] 李萍萍. 再谈疼痛的充分评估 [J]. 中国肿瘤, 2011, 20(4): 273-274.