【循证研究】

系统评价塞来昔布联用阿片类药物治疗中重度癌性疼痛的有效性和安全性

王 勇1,2,郑立风1,张青正1,朱琳燕2*

- 1. 湖北科技学院附属浠水县人民医院 肿瘤科, 湖北 黄冈 438200
- 2. 湖北省黄石爱康医院 肿瘤科, 湖北 黄石 435000

摘 要:目的系统评价塞来昔布联用阿片类药物(吗啡、羟考酮)治疗中重度癌性疼痛的临床疗效和安全性。方法 检索 Cochrane Library、PubMed、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数 据库(VIP)和万方数据库关于塞来昔布联用阿片药物对比单用阿片类药物治疗中重度癌性疼痛的随机对照试验(RCTs),检索时间为2000年1月—2019年7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 5.3 软件进行 Meta-分析。结果 共纳入12项RCTs,1292例患者。Meta-分析结果显示相对于单用阿片,塞来昔布联用阿片药物能显著提高疼痛缓解率(OR=1.94,95%CI=1.64~2.59)、减少日均阿片药物用量(MD=-10.64,95%CI=-15.03~-6.26)和提高生活质量(MD=3.53,95%CI=1.34~5.72),差异均有统计学意义(P<0.01),按照阿片药物类别进行亚组分析结果与上述 Meta-分析结果一致。在安全性方面,塞来昔布能显著降低吗啡便秘、恶心呕吐、嗜睡、头痛头晕发生率和羟考酮便秘发生率(P<0.01),对阿片药物致排尿困难发生率无影响。结论 塞来昔布联用阿片药物用于中重度癌痛患者镇痛疗效确切,同时可显著降低便秘和恶心呕吐等发生率。

关键词: 塞来昔布; 阿片类药物; 吗啡; 羟考酮; 癌痛; Meta-分析

中图分类号: R971, R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 06-1147-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.032

Meta-analysis of efficacy and safety of celecoxib combined with opioids drugs in treatment of moderate to severe cancer pain

WANG Yong^{1,2,}, ZHENG Lifeng¹, ZHANG Qingzheng¹, ZHU Linyan²

- 1. Department of Medical Oncology, Xishui People's Hospital Affiliated to Hubei University of Science and Technology, Huanggang 438200, China
- 2. Department of Medical Oncology, Aikang Hospital of Huangshi City, Huangshi 435000, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of celecoxib combined with opioid drugs (morphine, oxycodone) for the treatment of moderate to severe cancer pain. **Methods** Databases including Cochrane Library, PubMed, CBM, CNKI, VIP and Wanfang Database were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about celecoxib combined with opioid drugs combined vs opioid drugs alone for moderate to severe cancer pain from January 2000 to July 2019. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Then meta-analysis was conducted by RevMan 5.3 software. **Results** A total of 12 RCTs, 1 292 patients were included. Meta-analysis showed that, compared with opioid drugs alone, celecoxib combined with opioid drugs could significantly improve the rate of pain relief (OR = 1.94, 95%CI = 1.64 ~ 2.59), reduce the daily average opioid dosage (MD = -10.64, 95%CI = -15.03 ~ -6.26) and improve the quality of life (MD = 3.53, 95%CI = 1.34 ~ 5.72), the difference were statistically significant (P < 0.01), Sub-group analysis by opioid category were consistent with Meta-analysis. In terms of safety, celecoxib significantly reduced the incidence of morphine in constipation, nausea and vomiting, drowsiness, headache and dizziness, and oxycodone constipation (P < 0.01), but had no effect on the incidence of

基金项目: 黄石市医药卫生科研项目(2015-47)

第一作者: 王 勇,男,本科,副主任医师,研究方向为肿瘤治疗。Tel: 18120327168 E-mail: 1915187055@qq.com *通信作者: 朱琳燕,女,本科,主任医师,研究方向为肿瘤治疗。Tel: 15997121213 E-mail: 1826309995@qq.com

收稿日期: 2019-12-13

dysuria caused by opiates drugs. The funnel plot suggested that the publication bias was small. **Conclusion** Celecoxib combined with opioid drugs are effective for patients with moderate to severe cancer pain, and can significantly reduce the incidence of constipation, nausea and vomiting.

Key words: celecoxib; opioid drugs; morphine; oxycodone; cancer pain; Meta-analysis

疼痛是中晚期癌症患者的主要症状之一,阿片 类药物(吗啡、羟考酮等)是临床治疗中重度癌性疼 痛的常用药[1],但是长期大剂量使用阿片类药物易 引发便秘、恶心呕吐、头痛头晕、排尿困难、呼吸抑 制等不良反应[2]。《欧洲癌痛阿片类药物镇痛指 南》[3]及《中国癌症疼痛诊疗上海专家共识(2017年 版)》[2]均推荐阿片类药物联用非甾体抗炎药用于治 疗癌性疼痛。塞来昔布是一种特异性环氧合酶-2(COX-2)抑制剂,其与阿片类药物分别作用于疼痛 产生的不同环节,理论上具有协同镇痛作用,已有 临床研究显示塞来昔布与阿片类药物联合应用于 围手术期疼痛的治疗可取得较好的镇痛疗效,并可 减少阿片类药物的剂量及不良反应[4]。目前,国内 外关于塞来昔布联用阿片类药物治疗中重度癌性 疼痛的临床研究已有大量报道,但由于试验样本 小,干预措施、疗程和结局指标不尽统一,研究质量 高低不等,其研究结论临床指导价值有限。为了解 塞来昔布联用阿片类药物治疗中重度癌性疼痛的 疗效和安全性,本文采用 Meta-分析法对现有随机 对照研究进行评价,旨在为临床应用提供决策提供 循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

- **1.1.1** 研究类型 临床随机对照试验(RCTs),仅限中文和英文。
- **1.1.2** 研究对象 经病理学确诊的癌症患者,数字 疼痛分级评分(NRS)≥4分,肿瘤类型不限。
- **1.1.3** 干预措施 分为观察组和对照组,对照组予以口服阿片类药物(吗啡、羟考酮),观察组在对照组的基础上口服塞来昔布。
- 1.1.4 结局指标 疼痛缓解程度分为5个等级,0度(未缓解)、1度(轻度缓解)、2度(中度缓解)、3度(明显缓解)、4度(完全缓解),总缓解率=(明显缓解+完全缓解)/总例数;日均阿片类药物用量;生活质量评分(评分越高,生活质量也越高);不良反应(包括便秘、恶心呕吐、头痛头晕、嗜睡、排尿困难、呼吸抑制)。

1.2 文献排除标准

(1)研究类型不明确或非RCTs,(2)干预措施没

有以阿片类药物,(3)无法获取有效数据或数据存在明显错误,(4)重复发表、个案报道、会议摘要、综述及动物试验等。

1.3 文献检索

检索 Cochrane Library、PubMed、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库,搜集符合纳入标准的RCTs,检索时间均为2000年1月—2019年7月。

采用主题词、自由词相结合的检索方法,英文检索词包括 celecoxib、opiate、morphine、oxycodone、moderate to severe cancer pain、 randomized controlled trials;中文检索词包括塞来昔布、阿片药物、吗啡、羟考酮、美施康定、奥施康定、西乐葆、中重度癌痛、随机对照研究。

1.4 文献筛选及有效数据提取

由2名研究者独立按照文献纳入及排除标准进行筛选,提取数据,并进行交叉核对,如果遇到分歧,则由第3位研究者进行仲裁。

提取文献资料的内容包括:(1)第一作者、发表年份和研究类型等;(2)研究对象各组的样本量、患者年龄、性别、肿瘤类型、癌痛分级等;(3)干预措施、结局指标数据等;(4)包含方法学质量评价的关键因素等。根据改良的Jadad评分标准^[5],纳入文献的方法学质量通过随机序列的产生、分配隐藏、盲法、撤出与退出等4个方面进行评价,满分7分,低质量1~3分为低质量文献,4~7分为高质量。

1.5 统计学方法

采用使用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析。结果指标中,疼痛缓解程度、各类不良反应发生的病例数为计数资料,故采用风险比(RR),日均阿片药物使用量、生活质量评分改善为计数资料,采用均数差(MD),均以及 95% 置信区间(95% CI)作为其效应指标。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性,异质性的判断采用统计值 ℓ 进行定量描述。如果 ℓ < 50%,表明各亚组间无显著异质性,采用固定效应模型进行分析;如果 ℓ >50%,表明各亚组间存在显著异质性,采用随机效应模型进行分析。以 ℓ 0.05为统计学有显著性差异。

2 结果

2.1 文献检索结果及质量评价

按照文献检索策略初步筛选出134篇,通过阅读标题及摘要,部分阅读具体内容,排除不符合纳入标准的文献,最终纳入12篇RCTs^[6-17],其中11篇为中文、1篇为英文,共涉及1292例患者。纳入的12篇文献中,4篇文献^[7,11,13,17]采用随机数字表法,6篇文献^[6-8-9,12,14,17]采用计算机随机抽签法,1篇文献^[6]采用双盲、2篇文献^[12-13]采用单盲,3篇文献^[6-7,15]报道有退出病例,纳入文献的质量较高,纳入文献基本特征及质量评价见表1。

2.2 Meta-分析结果

2.2.1 疼痛缓解率 纳入 12 篇文献 [6-17],各研究间 无明显异质性 (P=0.61, P=0),故采用固定效应模型 进行分析 (图 1)。结果显示观察组疼痛缓解率显著 大于对照组,差异有统计学意义 (OR=1.94, 95% CI=1.94, 95% CI=1

 $1.64 \sim 2.59, P < 0.01$).

按照阿片类药物不同进行亚组分析,分别为吗啡、羟考酮2个亚组。(1)吗啡:纳入7篇文献[6-12],各研究间无明显异质性(P=0.90,f=0),故采用固定效应模型进行分析(图1)。结果显示吗啡组疼痛缓解率显著大于对照组,差异有统计学意义(OR=1.57,95%CI=1.11~2.23,P<0.01);(2)羟考酮:纳入5篇文献[13-17],各研究间无明显异质性(P=0.63,f=0),故采用固定效应模型进行分析(图1)。结果显示羟考酮组疼痛缓解率显著大于对照组,差异有统计学意义(OR=3.06,95%CI=1.82~5.14,P<0.01)。

2.2.2 日均阿片类药物用量 纳入7篇文献^[6-8,1]-12,15,17],各研究间存在异质性(P=0.0002,f=78%),故采用随机效应模型(图2)。结果显示观察组日均阿片药物用量显著小于对照组,差异有统计学意义(MD=-10.64,95%CI=-15.03 \sim -6.26,P<0.01)。

表 1 纳入研究的基本特征及质量评价

Table 1 Basic characteristics and quality evaluation of included studies

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	药物的用法与用量	结局指标	Jadad 评分
Rajesh ^[6]	对照	20	55.7 ± 13.5	吗啡起始剂量10 mg/12 h,按50%递增至维持剂量	12	7
2014	观察	20	56.4 ± 12.7	对照组+塞来昔布 200 mg/12 h,最大剂量 400 mg/12 h		
张 欣[7]	对照	40	43.8 ± 9.2	吗啡起始剂量10 mg/d,根据镇痛效果调整剂量	14	5
2018	观察	45	44.5 ± 8.3	对照组+塞来昔布 200 mg/12 h,最大剂量 400 mg/12 h		
李雪芹[8]	对照	120	60.5 ± 12.3	吗啡起始剂量10 mg/12 h,按50%递增至维持剂量	12	4
2017	观察	127	57.9±11.8	对照组+塞来昔布 200 mg/12 h,最大剂量 400 mg/12 h	34	
杨宏山[9]	对照	42	60.3 ± 10.2	吗啡起始剂量10 mg/12 h,按50%递增至维持剂量	13	2
2017	观察	42	59.4±11.8	对照组+塞来昔布 200 mg/12 h,最大剂量 400 mg/12 h	4	
王 勇[10]	对照	73	60.8 ± 11.4	吗啡 30 mg/次,2次/d	14	1
2017	观察	73	61.3 ± 10.3	对照组+塞来昔布 200 mg/12 h		
胡小松[11]	对照	50	57.3±11.5	吗啡起始剂量10、20 mg/次,12 h/次	12	2
2014	观察	51	57.2±11.6	对照组+塞来昔布 200 mg/12 h	34	
蔡 讯[12]	对照	67	62.7±11.3	吗啡起始剂量20 mg/12 h,按50%递增至维持剂量	12	5
2009	观察	58	64.3 ± 12.4	对照组+塞来昔布 200 mg/12 h,最大剂量 400 mg/12 h	34	
刘伏嫦[13]	对照	41	不清楚	羟考酮起始剂量15mg/12h,50%递增至维持剂量	14	5
2016	观察	39	不清楚	对照组+塞来昔布 200 mg/12 h		
刘代霞[14]	对照	33	64.2±21.2	羟考酮起始剂量10 mg/12 h,50%递增至维持剂量	14	4
2019	观察	46	62.6±22.4	对照组+塞来昔布 200 mg/12 h		
戴玉容[15]	对照	49	70 ± 11.3	羟考酮起始剂量10 mg/12 h, 25%~50%递增至维持剂量	14	2
2014	观察	49	67±9.8	对照组+塞来昔布 200 mg/12 h,最大剂量 400 mg/12 h		
杨 蕾[16]	对照	50	61.2±4.3	羟考酮起始剂量为10mg/d,25%~50%递增至维持剂量	14	1
2017	观察	50	61.3±3.9	对照组+塞来昔布200 mg/12 h,最大剂量400 mg/12 h		
董小芳[17]	对照	57	62.7±7.3	羟考酮起始剂量5 mg/12 h,25%~50% 递增至维持剂量	12	4
2013	观察	53	63.9 ± 6.8	对照组+塞来昔布200 mg/12 h,最大剂量400 mg/12 h	34	

①-疼痛程度缓解率,②-日均阿片药物用量,③-生活质量评分,④-不良反应

①-pain relief rate, ②-daily average opioid dosage, ③-quality of life score, ④-adverse reactions

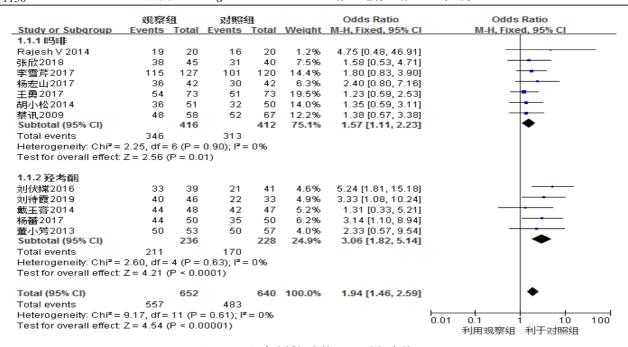


图 1 两组疼痛缓解率的 Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis in pain relief rates between two group

按照阿片类药物不同进行亚组分析,分别为吗啡、羟考酮2个亚组。(1)吗啡:纳入5篇文献^[6-8,11-12],各研究间存在异质性(P=0.000 2,I²=82%),故采用随机效应模型(图2)。结果显示观察组日均阿片用量显著小于对照组,差异有统计学意义(MD=-10.47,95%CI=-16.07~-4.87,P<0.01)。(2)羟考酮:纳入2篇文献^[15,17],各研究间存在异质性(P=0.03,I²=80%),故采用随机效应模型(图2)。结果显示观察组日均羟考酮用量显著小于对照组,差异有统计学意义(MD=-11.35,95%CI=-21.22~-1.48,P<0.01)。

2.2.3 生活质量评分 纳入 5 篇文献(均为吗啡)^[8-12],各研究间存在异质性(P=0.002,f=76%),故采用随机效应模型(图3)。结果显示观察组生活质量评分显著大于对照组,差异有统计学意义(MD=3.53,95%CI=1.34 \sim 5.72,P<0.01)。

2.2.4 不良反应发生率 Meta-分析结果显示观察组便秘(OR=0.48,95%CI=0.37 \sim 0.62)、恶心呕吐发生率(OR=0.65,95%CI=0.48 \sim 0.88)、头痛头晕(OR=0.51,95%CI=0.34 \sim 0.77)、嗜睡(OR=0.62,95%CI=0.43 \sim 0.89)的发生率显著小于对照组(P<0.01);排尿困难发生率(OR=0.37,95%CI=0.31 \sim 1.07)与对

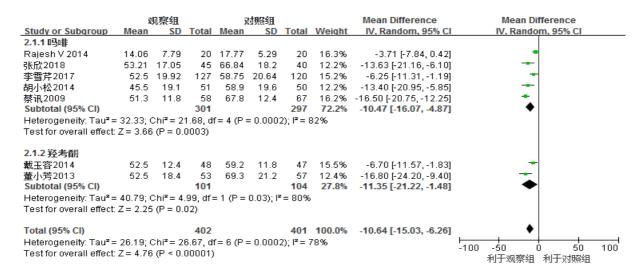


图 2 两组日均阿片类药物用量的 Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis in daily average opioid dosage between two group

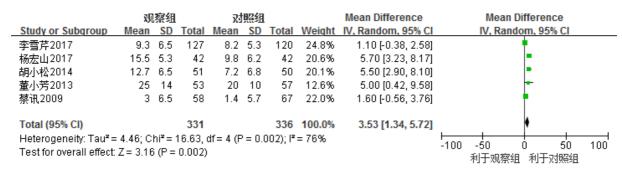


图 3 两组生活质量评分的 Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in quality of life score between two group

照组比较无显著性差异。

亚组分析结果显示,吗啡组便秘、恶心呕吐、头痛头晕、嗜睡发生率均小于对照组(P<0.01);羟考酮组便秘发生率小于对照组(P<0.01),而恶心呕吐、头痛头晕、嗜睡发生率与对照组比较无显著性差异。见表2。

2.3 发表偏倚性分析

以疼痛缓解率绘制倒漏斗图(图4),图中各数据点对称分布于倒漏斗图的对称轴两侧,分布于倒漏斗图中上部,提示发表偏倚性较小。

3 讨论

3.1 塞来昔布在肿瘤治疗领域的应用

非甾体抗炎药(NSAIDs)是中、重度癌性疼痛的常用辅助镇痛药物,文献报道中、重度疼痛选择第二、三阶梯药物联合NSAIDs镇痛治疗,联合用药可

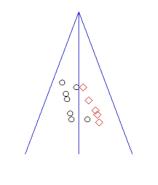


图 4 疼痛缓解率的倒漏斗图 Fig. 4 Inverted funnel chart of pain relief rate

以增强阿片类药物的镇痛效果,并可减少阿片类药

物用量[18-19]。塞来昔布是一种特异性 COX-2 抑制剂,而对 COX-1 的作用极弱,既可以发挥传统

表 2 吗啡和羟考酮不良反应发生率的 Meta-分析

Table 2 Meta-analysis of incidence of adverse reactions between morphine and oxycodone

	************************************	异质性	生检验	- 分析模型 -	Meta-分析结果		
不良反应	文献数	\overline{P}	$I^2/\%$		OR	95%CI	P值
便秘	11 ^[7-17]	0.75	0	固定效应模型	0.48	0.37~0.62	< 0.000 1
吗啡	$6^{[7-12]}$	0.49	0	固定效应模型	0.44	$0.32 \sim 0.61$	< 0.000 1
羟考酮	5 ^[13-17]	0.84	0	固定效应模型	0.57	$0.36 \sim 0.89$	0.01
恶心呕吐	11[7-17]	0.60	0	固定效应模型	0.65	$0.48 \sim 0.88$	0.005
吗啡	$6^{[7-12]}$	0.39	4	固定效应模型	0.54	$0.37 \sim 0.75$	0.001
羟考酮	5 ^[13-17]	1.00	0	固定效应模型	0.94	$0.56 \sim 1.57$	0.80
头痛头晕	$10^{\tiny [7-11,13-17]}$	0.37	7	固定效应模型	0.51	$0.34 \sim 0.77$	0.001
吗啡	5 ^[7-11]	0.38	4	固定效应模型	0.34	$0.20 \sim 0.59$	0.000 1
羟考酮	5 ^[13-17]	0.95	0	固定效应模型	0.90	$0.48 \sim 1.67$	0.74
嗜睡	11[7-17]	0.98	0	固定效应模型	0.62	$0.43 \sim 0.89$	0.01
吗啡	$6^{[7-12]}$	0.90	0	固定效应模型	0.58	$0.38 \sim 0.90$	0.01
羟考酮	5 ^[13-17]	0.83	0	固定效应模型	0.73	$0.37 \sim 1.44$	0.36
排尿困难	$9^{[8-9,11-17]}$	0.99	0	固定效应模型	0.37	$0.31 \sim 1.07$	0.08
吗啡	$4^{[8-9,11-12]}$	0.95	0	固定效应模型	0.56	$0.25 \sim 1.26$	0.16
羟考酮	5 ^[13-17]	0.89	0	固定效应模型	0.60	$0.22 \sim 1.58$	0.30

NSAID的镇痛效果,又对胃肠道及血小板功能影响极小^[20]。何方舟等^[21]对几种NSAIDs对骨关节的镇痛活性和胃肠道不适发生率进行Meta-分析,结果显示塞来昔布的镇痛作用强于洛索洛芬、布洛芬、美洛昔康,胃肠道不适发生率小于美洛昔康、奈普生、双氯芬酸、布洛芬。

研究表明塞来昔布除了通过干预 COX-2 途径影响血管黏附因子的表达、抑制肿瘤血管形成、降低肿瘤迁移和侵袭能力,还能通过诱导细胞周期阻滞、抑制细胞增殖与促进细胞自噬凋亡、增强肿瘤对化疗和放疗的敏感性等多条途径有效地诱导肺癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤细胞的生长[22]。杨春勇等[23]研究发现塞来昔布可通过抑制结肠癌SW480细胞的 Wnt/β-catenin信号通路,从而抑制结肠癌细胞增殖,并促进其凋亡,证实塞来昔布对结肠癌的治疗有利。

3.2 本研究结果分析

阿片类药物治疗中重度癌性疼痛已经有报道,如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。本文共纳入12篇文献,均描述了两组基线资料,发表偏倚风险较小。根据异质性检验选择了合适的统计效应模型,但由于各试验组间肿瘤类型、药物用法用量及观察时点不同等差异,仍不可避免存在不同质的情况;另纳入文献中外文文献仅有1篇,其余均为中文文献,导致异质性较大。Meta-分析结果显示塞来昔布联用阿片药物(吗啡、羟考酮)能显著提高中重度癌性疼痛患者的疼痛缓解程度、降低日均阿片药物(吗啡、羟考酮)使用量和改善生理生活质量,提示塞来昔布与阿片类药物对中重度癌痛患者有协同镇痛活性。

在安全性方面,塞来昔布能显著降低吗啡的便秘、恶心呕吐、嗜睡、头痛头晕发生率,能显著降低羟考酮的便秘发生率,但对恶心呕吐、嗜睡、头痛头晕发生率无显著影响,这可能与羟考酮恶心呕吐、嗜睡、头痛头晕发生率小于吗啡有关^[24]。此外,塞来昔布不能降低阿片药物(吗啡、羟考酮)的排尿困难、呼吸抑制发生率,提示在临床实践中应对患者排尿和呼吸情况予以关注。

3.3 本研究局限性

本研究也存在一定局限性,如纳入绝大部分文献未实施盲法,不排除存在人为发表偏倚性;其次,纳入样本量较少,肿瘤类型等不完全相同。文献报

道临床癌症种类较多,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[25],因此可能造成某些指标存在异质性;再次,肿瘤患者生活质量尽管采用统一的评分标准,但由于各位研究者认知观念上存在差异,可能导致生活质量评分指标存在异质性。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。

综上,尽管本研究存在一定局限性,但现有证据表明,对于中重度癌性疼痛患者,塞来昔布联用阿片药物能显著提高疼痛缓解率、减少阿片药物日均剂量和提高患者生活质量,同时降低吗啡便秘、恶心呕吐、嗜睡、头痛头晕发生率和羟考酮便秘发生率。

参考文献

- [1] 龚 军, 胡美琴, 李荣峰, 等. 羟考酮联合加巴喷丁治疗中重度癌性疼痛的 Meta-分析 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(7):1323-1329.
- [2] 胡夕春, 王杰军, 常建华, 等. 癌症疼痛诊疗上海专家共识(2017年版) [J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(4): 312-319.
- [3] Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use opioid analgesics cancer pain: evidence-based recommend-dations from EAPC [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(2): e58-e68.
- [4] Freedman B M, Balakrishnan T P, Ohara E L. Celecoxib reduces narcotic use and pain following augmentation mammaplasty [J]. Aesthet Surg J, 2006, 26(1): 24-28.
- [5] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary [J]. Control Clin Trail, 1996, 17(1): 1-12.
- [6] Rajesh V, Linda E, Kathleen F, et al. Randomized doubleblind placebo-controlled trial of celecoxib for oral mucositis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer [J]. Oral Oncol, 2014, 50(11): 1098-1103.
- [7] 张 欣, 李 涛, 何 钊. 吗啡控释片、双氯芬酸联合塞来 昔布治疗转移性骨癌痛的临床疗效 [J]. 癌症进展, 2018, 16(14): 1798-1801.
- [8] 李雪芹,陈 曦,龚 泉,等.盐酸吗啡缓释片联合塞来昔布治疗晚期肺癌伴中重度癌痛的临床分析 [J].国际肿瘤学杂志,2017,44(3):165-168.
- [9] 杨宏山,李 俊,陈 飞,等.美施康定联合塞来昔布对晚期恶性肿瘤疼痛疗效及不良反应分析 [J]. 现代肿瘤学, 2017, 25(23): 3865-3868.

- [10] 王 勇. 塞来昔布联合吗啡缓释片治疗中重度癌痛的效果 [J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(4): 765-766.
- [11] 胡小松, 余明刚, 邓国兆. 盐酸吗啡缓释片联合塞来昔 布治疗晚期肺癌伴中重度癌痛的临床效果分析 [J]. 名 医, 2019, 10(6): 212-213.
- [12] 蔡讯, 薛鹏, 宋卫峰, 等. 硫酸吗啡控释片联合塞来昔布 个体化治疗中重度癌痛的临床疗效及安全性 [J]. 中国 癌症杂志, 2009, 19(4): 270-273.
- [13] 刘伏嫦. 羟考酮缓释片联合塞来昔布治疗骨转移性癌痛的 疗效分析 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(8): 1391-1392.
- [14] 刘待霞,徐珂佳. 奥施康定联合塞来昔布治疗妇科恶性肿瘤中重度疼痛的疗效观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(5): 849-852.
- [15] 戴玉容, 郭朝晖. 奥施康定联合塞来昔布治疗中重度癌 痛的疗效及安全性分析 [J]. 吉林医学, 2014, 35(16): 3546-3547.
- [16] 杨 蕾. 奥施康定和塞来昔布治疗重度癌痛的效果研究 [J]. 当代医药论丛, 2017, 15(2): 99-100.
- [17] 董小芳, 胡晓燕, 杜方民, 等. 奥施康定联合塞来昔布治 疗中重度癌痛的疗效分析 [J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19 (8): 654-656.
- [18] Honore P, Luger N M, Sabino M A, et al. Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal

- pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord [J]. Nat Med, 2000, 6(3): 521-528.
- [19] 李泓锡,姚 鹏.非甾体抗炎镇痛药物用于癌痛治疗的最新进展 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(18): 2081-2084.
- [20] 汤玲珺,钱元霞,钱 祯.塞来昔布超前镇痛对人工全髋 膝关节置换术后疼痛疗效的系统评价 [J].中国医院用 药评价与分析, 2019,19(9): 1118-1122.
- [21] 何方舟, 张伟滨. 非甾体类抗炎药对中国骨关节炎患者 疗效及胃肠道不良反应的 Meta-分析 [J]. 中华关节外科 杂志: 电子版, 2018, 12(1): 69-76.
- [22] 汪煜鹏,赵 逵.塞来昔布介导非环氧合酶2依赖的细胞 核因子-кB抗肿瘤途径的研究进展[J].中国全科医学, 2019, 22(37): 1-5.
- [23] 杨春勇, 金若天, 梁庆模. 塞来昔布通过 Wnt/β-catenin 信号通路对人结肠癌细胞 SW480 的影响 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(21): 54-57.
- [24] 程 凯,马 雪,周俊翔,等. 羟考酮缓控释片治疗中重度 癌痛的系统评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(22): 1926-1930.
- [25] 左 蕾, 杨晓秋, 周泽军, 等. 阿片药物联用加巴喷丁治疗中重度癌痛的系统评价 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(7): 504-512.