

Current Research and Advances in Cancer Breakthrough Pain

Lan Shao, Yiping Zhang

Department of Thoracic Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou Zhejiang
Email: shaolan@zjcc.org.cn

Received: Feb. 14th, 2019; accepted: Feb. 28th, 2019; published: Mar. 8th, 2019

Abstract

Cancer patients with relatively stable chronic background pain may experience transient episodes of pain, known as breakthrough cancer pain (BTcP). Common clinical features of a typical BTP episode include a rapid onset peaking within minutes, a severe intensity and a short duration. BTcP affects patients' quality of life and increases pressure on healthcare systems. Firstly, effective assessment is critical. Immediate-release opioids are the mainstay of treatment for BTcP. Mucosal fentanyl has advantages in the treatment of BTcP due to its rapid effect, high bioavailability and convenience. This review presents the latest research advances on the definition, classification, pathological mechanism, evaluation, management and characteristics of different treatment methods of cancer breakthrough pain.

Keywords

Cancer, Breakthrough Pain, Treatment

癌症爆发痛的现状与进展

邵 岚, 张沂平

浙江省肿瘤医院胸部肿瘤内科, 浙江 杭州
Email: shaolan@zjcc.org.cn

收稿日期: 2019年2月14日; 录用日期: 2019年2月28日; 发布日期: 2019年3月8日

摘 要

癌症爆发痛(breakthrough cancer pain, BTcP)是指相对稳定的慢性背景疼痛的癌症患者经历短暂的疼痛加重。典型的BTcP的常见临床特征主要是发作迅速, 强度大, 持续时间短。癌症爆发痛影响患者的生

活质量,加重医疗负担。首先,有效的评估是关键。即释阿片类药物是目前BTcP的主要治疗药物。黏膜型芬太尼因起效迅速、生物利用度高、作用方便等特点,在癌症爆发痛的治疗上具有优势。本文主要从BTcP的定义、分类、病理机制、评估、管理及治疗方面进展进行综述。

关键词

癌症,爆发痛,治疗

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

疼痛是癌症患者最常见的症状之一,不仅影响着癌症患者的生活质量,也极大的打击了癌症患者的治疗信心。一项META分析整理了2005年以来的122篇文章,研究发现,50.7%的癌症患者有疼痛的症状,在晚期癌症患者中可达66.4%。癌痛患者中约40%为中重度疼痛[1]。在我国,初诊癌症患者的疼痛发生率约为25%,晚期癌症患者的疼痛发生率为60%~80% [2],其中,约60%~90%的晚期癌症患者会发生中、重度疼痛[3]。通过规范的治疗后,多数癌痛患者可以有效的控制疼痛,但有部分疼痛控制稳定的患者仍会有爆发痛的发生。爆发痛的发生率约为64.8%,是临床疗效不佳和阿片治疗效果较低的主要指标[4]。爆发痛有发作突然、短时间加剧等特点,对癌症患者的生活质量、功能活动以及心理产生极大的影响。因此,临床中应重视爆发痛的发生及治疗。在临床工作中,通常会碰到患者爆发痛的发生,对爆发痛的性质及治疗的认识不足,可能会导致患者疼痛的治疗不及时,加重患者的痛苦,甚至演变成难治性癌痛。本文对爆发痛的定义、临床特征和治疗进行整理总结,使对爆发痛有更为精准全面的认识理解,便于更好地指导临床。

2. 爆发痛的流行病学、定义及特征

2.1. 流行病学

一项收集了1990年~2012年包含19项研究、6000多例癌痛患者的研究显示:爆发痛的发生率为33%~95%,整体的汇总发生率为59.2%,具有较高的异质性[5]。在2004年的一项针对1095名癌症患者的研究中,18%的爆发痛与肺癌有关,13%与乳腺癌有关,10%与头颈肿瘤有关,9.6%与胃肠道癌有关,6%与前列腺癌有关。意大利一项包含110个研究中心的结果显示:1801例发生爆发痛的患者中,年轻人、发生骨转移以及有神经病理性疼痛者居多[6]。2012年,英国研究者曾对欧洲13个国家的1000例爆发痛患者进行调查,其中44%患者为事件性疼痛,41.5%为自发性疼痛,14.5%为事件性疼痛和自发性疼痛同时存在。事件性疼痛患者疼痛到达峰值较自发性疼痛更迅速,但自发性疼痛持续时间较长,一般超过30分钟[4]。

2.2. 定义

上世纪90年代,美国癌痛研究中心的Portenoy等发表在首次PAIN杂志上提出了爆发痛(Breakthrough Pain, BTP)的定义,认为爆发痛是阿片类药物治疗疼痛稳定基础上出现的疼痛短暂剧烈的发作[7]。但由于定位不精确,常常导致一些争议或困惑。目前最受国际认可的是2009年由英国和爱尔兰保守治疗协作委

员会(Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland, APM)提出的爆发痛的观点[8], 定义癌性爆发痛(Breakthrough Cancer Pain, BTcP)为基础疼痛控制相对稳定和充分的前提下, 自发的或有相关的可知或不可知的触发因素引发的短暂疼痛加重。只要同时达到以下三个条件就可确诊为爆发痛: 存在慢性癌痛的基础; 近1周癌痛得到充分的控制(NRS评分 ≤ 3 分); 疼痛短暂的急性加重。

2016年 Sebastiano 博士(意大利麻醉和重症监护和疼痛缓解和姑息治疗机构)发表在《医疗评估杂志》的关于爆发痛的十戒, 爆发痛更应该被正确地定义为: 在接受充分阿片类药物镇痛治疗且缓解到至少轻度背景疼痛的患者中发生的、达到重度疼痛的事件[9]。

NCCN 成人癌痛指南上对于爆发痛的定义是: 无法缓解的疼痛、或在规律给予长效(缓释)阿片类药物镇痛时出现的爆发性疼痛, 需要给予额外的阿片类药物治疗[10]。

2.3. 特征及分类

爆发痛的临床特点具有异质性, 多发生快速(通常5分钟达峰), 持续时间短(一般30~60分钟), 疼痛强度多为中到重度, 且在疼痛已得到充分控制的情况下仍可发生[11][12]。通常根据爆发痛的触发因素将爆发痛分为事件性疼痛和自发性疼痛两大类, 事件性疼痛可分为意志可控的(如活动、进食等)、意志不可控的(如咳嗽、恶心、打喷嚏、肠痉挛等)和程序性的, 程序性的疼痛是指与病人相关或操作相关的疼痛, 如伤口敷料、体位改变、放疗面罩等[13]。美国 NCCN 成人癌痛指南上将爆发痛分为三类情况[10]: 1) 事件性疼痛(Incident pain): 主要与运动相关, 认为有两种, 一种为可预知因素, 如走路、咳嗽、穿衣等引起的疼痛; 另一种为不可预知的因素, 如膀胱和肠道痉挛等引起的疼痛。2) 剂量末疼痛(End-of-dose failure pain): 主要发生于镇痛药物使用间期, 一方面是由于镇痛药物剂量不足, 另一方面是疼痛管理间隔时间太长。3) 未控的持续疼痛(Uncontrolled persistent pain): 在长效阿片类药物治疗下疼痛持续未控制。后两类是否属于爆发痛目前是有争议的。

爆发痛会影响癌症患者精神、情绪、日常生活、睡眠等各个方面, 影响癌痛治疗的效果, 同时会影响抗肿瘤治疗的完成。

3. 爆发痛的病理机制

爆发性疼痛是一个复杂和动态的问题, 其与痛觉过敏现象密切相关, 涉及伤害性、神经性、混合性等多种因素的相互作用。研究显示[7], 爆发痛中33%为躯体痛, 20%为内脏痛, 27%是神经病理学疼痛, 混合性占20%。

癌性爆发痛的机制主要与肿瘤相关, 外周和/或中枢神经敏化是基础, 诱发因素是触发痛(事件性)疼痛的重要机制。肿瘤化学环境的改变、神经损伤、肿瘤生长因子的释放、痛性递质的释放, 临近敏感结构短暂刺激增加, 伤害感受性神经元尤其是其外周末梢发生超敏化, 引起外周神经的敏化[14]。中枢敏化是指脊髓及脊髓上(如丘脑、脑干、大脑皮层)疼痛传递反应的放大。中枢神经敏化在临床上可以表现为感受疼痛区域超出实际受损区域, 痛觉感受超出起始疼痛传人并且反复模拟疼痛从而增加疼痛。大多数的爆发痛都与肿瘤进展和活性增强相关[15], 因此, 对于爆发痛应该给予足够的重视。

4. 爆发痛的评估和诊断

爆发痛的成功管理依赖于充分的评估、适当的(个性化的)治疗和充分的重新评估。在临床上, 首先要明确诊断爆发痛, 目前爆发痛的诊断国际上常用的是 Davies 推算法[8], 是根据3个简单的问题来快速的筛选出是否为爆发痛。当使用该算法时, 第一个问题的目的是确定患者是否有背景疼痛。在确定了背景疼痛的存在后, 评估者必须确定这种疼痛是否得到了充分的控制。如果疼痛得到控制, 下一步是确定病人是否有短暂的疼痛加剧。见图1。



Figure 1. Breakthrough pain diagnosis process

图 1. 爆发痛诊断方法(Davies 推算法[8])

疼痛的评估主要取决于基本的临床技能, 包括详细的病史和全面的检查。评估工具通常用于研究, 目前也越来越多地用于日常临床实践。因此, 评估工具的合理使用与疼痛控制的改善有关。理想的评估工具应该是能多维度反映疼痛的情况, 有效的、可靠的、动态评估疼痛。爆发痛的评估也是如此。一般的癌症疼痛评估工具不适合于对爆发痛的评估, 因为它们无法评估突破性疼痛特有的时间特征, 例如, 爆发痛发作的持续时间、频率以及诱发因素等。

根据美国疼痛学会阿片类药物治疗指南[16]以及欧洲姑息治疗协会(European Association of Palliative Care, EAPC)癌痛指南[17]推荐的爆发痛评估包括: 发作频率, 每次发作持续时间、强度、诱因, 以前和目前基线(持续性疼痛)的治疗及其疗效。评估还应该包括疼痛的病理生理性质。最早 Portenoy RK 和 Hagen NA 1990 年提出的直接针对爆发痛的测量工具: 爆发痛问卷(Breakthrough Pain Questionnaire, BPQ) [7], 在问卷中详细关注了爆发痛的程度、部位、病理生理学特征、诱因、发作及缓解的因素, 以及目前规律镇痛治疗的情况。该问卷临床应用广泛, 但未经研究验证。随后, Hagen 等人开发了 Alberta 爆发痛评估工具(Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool, ABPAT) [18], 并由国际专家小组进行评估, 并通过了来自 7 个中心的 249 名患者的验证。但该量表问题多, 相对复杂, 一般用于研究, 临床应用不广。因此, 2014 年, 经过专家组的修改及患者的验证, 新的爆发痛评估工具(Breakthrough Pain Assessment Tool, BAT) [19]诞生。BAT 由 14 个问题组成, 其中 9 个问题与疼痛本身相关, 其余 5 个问题与疼痛治疗相关(附录 1)。6 个问题需要数字评估, 3 个问题是范围评估, 4 个问题是主观题, 最后 1 个问题是需要患者在病人人体型图上标注疼痛位置。BAT 旨在促进 BTcP 患者在各种临床环境下的诊断、管理和定期监测。

5. 爆发痛的管理及治疗

最合适的 BTcP 管理基于 3 个方面: 预防、预期和使用合适的药物。

避免疼痛要比治疗疼痛好, 因此需要对基础镇痛药物进行足够剂量的滴定, 这样可以减少发生疼痛的次数, 尽早完成疼痛滴定, 有助于控制爆发痛的发作。因此, BTP 管理的首要目标将是保证对基线慢性疼痛的有效治疗, 预防 BTcP 的发生。

第二个目标将是减少疼痛发作的频率和强度, 需要建立在对患者 BTcP 的充分评估的基础上, 对于

可预期因素可控的事件性爆发痛, 积极采取预防措施, 减少疼痛的发作, 或者减少发作的频率及轻度。

第三个目标是使用合适的药物治疗 BTcP。理想的 BTcP 治疗药物的特点: 高镇痛作用, 亲脂性, 对剧烈疼痛有效, 高生物利用度, 个体变异少, 作用短, 副作用少, 给药方便, 性价比高[20]。

5.1. 治疗原则

NCCN《成人癌痛指南》[10]及我国《癌痛诊疗规范(2011版)》[2]强调在癌痛药物的维持治疗阶段, 对于阿片耐受患者, 如果出现 NRS 评分 ≥ 4 分的爆发痛, 或疼痛强度小于 4 分但未达到疼痛控制和功能活动的目标, 为了使疼痛得到良好控制, 需计算前 24 小时内阿片类药物总量, 通常“解救”剂量为前 24 小时总量的 10%~20%。根据药物达峰时间评估疗效, 例如: 口服吗啡片每 60 分钟评估疗效和不良反应, 静脉用吗啡每 15 分钟评估, 皮下注射吗啡则 30 分钟评估, 以确定后续剂量。如果疼痛评分未变或增加, 为了获得良好的镇痛效果, 建议在前一次阿片类药物解救剂量基础上增加 50%~100%。如果 NRS 评分下降, 但疼痛仍未控制, 那么重复相同剂量, 后再次评估。如果 2~3 个剂量周期后, 中重度疼痛患者的疼痛评分无变化, 那就需要改变给药途径, 由口服改为静脉或皮下给药, 或转换治疗策略。如果 NRS 评分降至 0~3 分, 则继续监测爆发痛, 如再次发生, 则按当前有效解救剂量按需给药。根据爆发痛的情况及次数, 后续治疗中再考虑调整长效阿片类药物。

EAPC《欧洲癌痛阿片类药物镇痛指南》[17]推荐: 1) 如果是因基础性疼痛治疗控制不佳引起的爆发痛, 可给予即释型口服阿片药物治疗, 但要首先对每日按时服用的阿片类镇痛药物剂量进行调整, 而不是一味增加解救治疗的剂量。2) 口服即释阿片类药物、经口腔黏膜和经鼻黏膜吸收的芬太尼都可以有效的控制爆发痛。经口腔黏膜和经鼻黏膜吸收的芬太尼起效快, 作用持续时间短, 因此在爆发痛处理上有与口服即释阿片类药物相比更有优势。此外, EAPC 指南还提出对预期性爆发痛, 可在诱发动作开始前 20~30 分钟给予半衰期较短的即释型阿片类药物, 以预防爆发痛的突发。虽然推荐级别较弱, 但也有一定的临床指导意义。

根据爆发痛的不同情况可采取不同的治疗原则: 突发疼痛通常使用短效阿片类药物治疗, 并根据疼痛程度及处理的次数及时调整长效阿片类药物剂量。而剂量末疼痛可增加长效阿片类药物剂量或频率, 但通常不推荐增加药物频率。对于未控的持续疼痛则需增加长效阿片类药物剂量。

5.2. 药物的选择

阿片类药物是治疗爆发痛的主要镇痛药: 可采用同一种阿片类药物治疗持续性疼痛和爆发痛。目前应用于治疗爆发痛的阿片类药物主要有: 吗啡即释片、吗啡针剂、吗啡栓剂、羟考酮即释剂、芬太尼舌下含化片、芬太尼鼻喷雾剂、芬太尼透黏膜含剂等。从药代动力学、起效时间等各方面来说, 黏膜型芬太尼剂型相对于口服阿片类药物更有优势, 目前这方面的研究相对较多。

5.3. 给药途径的选择

5.3.1. 口服给药

控制爆发痛应选择起效迅速, 作用持续时间短的阿片类药物。口服给药是癌性爆发痛最常用的给药途径, 也是国内外指南均推荐的首选给药途径, 目前国内临床常用的是吗啡即释片, 最近羟考酮即释胶囊也已在国内上市。在国外, 一些新的剂型, 如枸橼酸芬太尼口服液也可用于爆发痛的治疗。

5.3.2. 静脉给药

吗啡注射液、盐酸羟考酮注射液等可用于爆发痛时静脉给药。通常吗啡注射液 1 mg 相当于口服吗啡片 3 mg, 1 mg 羟考酮注射液相当于 2 mg 口服羟考酮。阿片类药物的静脉使用具有起效快、镇痛效果佳,

但应警惕药物的急性毒副作用, 如呼吸抑制、呕吐、头晕、急性尿潴留等, 特别是急性呼吸抑制, 严重可危及生命, 所以阿片类药物静脉应用需严格掌握适应症, 15 分钟监测评估疗效, 控制给药频率, 最好是在有监护条件的病房中执行, 床旁准备阿片类药物解救剂纳洛酮。另外, 病人自控镇痛(PCA)技术可根据病情制定个体化给药剂量和给药模式, 通过静脉(PCIA)、硬膜外腔(PCEA)、皮下(PCSA)、神经丛(PCNA)等途径控制爆发痛。

5.3.3. 口腔黏膜给药

芬太尼是一种强效的亲脂药物, 能穿过粘膜, 然后穿过血脑屏障, 提供快速的镇痛。芬太尼的每一种跨黏膜制剂都有其特殊性和有效性。经黏膜吸收的芬太尼制剂, 如芬太尼透黏膜口含剂(oral transmucosal fentanyl citrate, OTFC)、芬太尼口腔泡腾片(fentanyl buccal tablet, FBT)、芬太尼舌下含片(fentanyl sublingual tablet, FST)、芬太尼口腔可溶性膜(fentanyl buccal dissolution membrane, FBSF)等。不同黏膜制剂芬太尼具有不同的特性, 见表 1。

1) 芬太尼透黏膜口含剂(OTFC)

OTFC 是首个在欧洲得到许可的用于治疗爆发痛的含化剂, 因人体口腔黏膜血管丰富、渗透性高, 药物在口腔黏膜能被快速吸收。OTFC 经口腔黏膜吸收, 在 10~15 min 内溶解, 生物利用度为 50% [21]。OTFC 达到最高的血浆浓度的时间为 91 min, 药物作用维持时间 2 小时。OTFC 已经证明在治疗 BTcP 上比口服吗啡有更快的效果和更有效[22] [23], 长期使用安全性可接受。

2) 芬太尼口腔泡腾片(FBT)

FBT 同样在欧美国家已经得到批准应用。FBT 通过增强颊粘膜对芬太尼的吸收, 为快速发作的镇痛提供治疗。Oravenescent 技术产生一种沸腾反应, 释放口腔中的二氧化碳。这种反应会导致 pH 值的降低, 从而促进了溶液的溶解。随后释放的二氧化碳增加了局部的 pH 值, 优化了芬太尼在颊粘膜上的渗透[24]。FBT 通常 10~15 min 起效, 35~90 min 达到评价血浆高峰浓度, 生物利用率 65%, 较 OTFC 稍高。FBT 需将药片放置于上列磨牙的牙龈与颊粘膜之间, 让药片在 10 分钟内自然分解。在这期间不能吸吮、咀嚼或者患者吞咽片, 否则药效会下降。在癌症疼痛患者中进行的短期、随机、对照的临床研究表明, 与安慰剂和口服吗啡相比, FBT 在 BTcP 治疗中的有效性高, 长期研究显示其安全性和耐受性好[25]。

3) 芬太尼舌下含片(SLF)

SLF 是一种快速崩解的片剂系统, 包含一种载体颗粒的混合物, 该载体颗粒覆盖有活性药物颗粒, 并含有一种黏合剂。SLF 在舌下快速溶解, 最大血浆浓度中位时间 30~60 min, 生物利用度约为 70% [26]。经口腔黏膜的状态、药物分布情况以及口腔感染皆会影响药物的吸收, 从而影响药物镇痛效果。SLF 对 BTP 的治疗具有快速的效果, 比安慰剂更有效。安全性是可以接受的, 并在长期研究中得到证实[27] [28]。

4) 芬太尼口腔颊部可溶性膜(FBSF)

FBSF 是一种可溶解的薄膜, 特点是生物可蚀性黏合剂传递技术[29], 将芬太尼置于附着于患者脸颊内侧的一层中, 外层将含芬太尼的层从唾液中分离出来, 以减少唾液中所含的芬太尼的数量。绝对生物利用度被描述为超过 70%, 其中 51%是通过口腔粘膜。初步研究似乎表明, 黏膜炎的存在不会改变药代动力学特征, 继续提供足够的镇痛作用。

5.3.4. 鼻腔给药

芬太尼具有强亲脂性, 在鼻腔黏膜内有很大的吸收面积和吸收完全的特点, 达到快速起效的目的, 并且耐受良好, 使用安全。一般起效时间约 7 分钟, 血药达峰时间 13 分钟[30]。生物利用度高, 约 65%~90%。因此, 对伴有恶心呕吐、口腔黏膜炎、颊粘膜损伤或唾液腺功能障碍的患者具有一定的优势。当前, 芬太尼鼻腔喷雾剂的主要缺点是鼻腔能够容纳雾状芬太尼的空间相对较小, 存在流涕、鼻腔黏膜颜色改变、

一定程度的呼吸抑制和头晕等不良反应[31]。

目前已经开发了两种鼻腔芬太尼的配方, 一种是水溶液(intranasal fentanyl spray, INFS), 另一种是基于果胶的药物输送系统, 其设计用于黏膜表面以优化吸收(fentanyl pectin nasal spray, FPNS) [26]。将果胶为基础的药物输送系统应用于黏膜表面以达到最佳的吸收效果, 与 INFS 相比, 具有完整的药代动力学曲线, 降低了血浆峰值浓度, 生物利用度约 65% [32]。INFS 和 FPNS 为 BTcP 提供了最快的镇痛方法。两种制剂都比安慰剂更有效, 相比之下, 与 OTFC 和口服吗啡相比, 研究 INFS 和 FPNS 更有效[33]。

Table 1. Comparison of indifferent formulation of mucosal fentanyl

表 1. 不同黏膜制剂芬太尼性质对比

芬太尼性质	OTFC	FBT	FST	FBSF	INFS	FPNS
起效时间	15 min	10~15 min	10~15 min	15 min	4~11 min	3~5 min
持续时间	2.5~5 h	4 h	4 h/90 min	60 min	56~120 min	120 min
达峰时间	90 min	53 min	30~60 min	60 min	12~15 min	15~21 min
再次给药间期	15 min	30 min	15~30 min	30 min	10 min	15 min
生物利用度	50%	65%	70%	71%	89%	85%

5.3.5. 直肠给药

吗啡栓剂经直肠给药可用于爆发痛的治疗, 通常用于不能口服的患者, 成人通常一次剂量为 10~20 mg, 每 4 小时 1 次, 可根据患者情况逐渐增量调整, 一次用量不超过 30 mg, 一日用量不超过 100 mg, 对于需要更大剂量治疗的患者则需考虑其他方法镇痛治疗, 对于体弱、年老患者应适当减量。

5.4. 其他

有研究显示一氧化二氮是一种安全有效的镇痛药物, 可用于减轻烧伤创面疼痛及裂伤修复期间疼痛 [34]。一氧化二氮/氧也被用于难治的疼痛治疗。目前国内有学者将一氧化二氮/氧混合物用于成人癌症患者爆发痛的镇痛治疗, 一项随机、双盲对照试验显示[35], 240 例癌痛爆发痛患者随机分为接受了标准疼痛治疗的硫酸吗啡即释片联合一氧化二氮/氧混合物组, 或标准疼痛治疗加氧组。主要研究终点是评估基线、治疗后 5 分钟、15 分钟及治疗结束后 5 分钟的疼痛评估分(NRS 评分)。结果显示联合一氧化二氮/氧混合物组要优于对照组, 不良反应主要是恶心、嗜睡、头晕等, 两组没有统计学差异。

6. 总结

流行病学和临床研究的数据显示, 爆发痛仍然是一个挑战。爆发痛对癌症患者的生活质量有着非常重要的影响, 不仅会影响肿瘤治疗的顺利进行, 给他们和家人带来心理上的痛苦, 更是会增加卫生资源的使用, 因此也具有重要的社会经济影响。爆发痛的管理不仅仅是治疗, 更是需要从预防、预期来减少爆发痛的发生。

准确的诊断和特定的治疗是有效缓解疼痛的关键, 目前的爆发痛指南推荐即释阿片类药物, 对于目前起效更快的各种新的剂型的黏膜型芬太尼在爆发痛治疗时更有优势, 每种芬太尼制剂在使用方法、可用性、强度等方面都有各自的特点。因此, 可以根据临床需求来选择合适的药物治疗。未来也需要更多的研究针对不同剂型之间的等效性、新的药物剂型的开发, 以及爆发痛管理重要性的推广及规范。

基金项目

本研究由浙江省中医药科研基金资助(No. 2019ZB017)。

参考文献

- [1] van den Beuken-van Everdingen, M.H., Hochstenbach, L.M., Joosten, E.A., Tjan-Heijnen, V.C. and Janssen, D.J. (2016) Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*, **51**, 1070-1090 e1079. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340>
- [2] 中华人民共和国卫生部. 癌症疼痛诊疗规范(2011 年版) [S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2012.
- [3] 廖小卒, 李彬飞, 程周. 癌症疼痛的治疗进展[J]. 医学信息, 2010, 23(8): 3051-3053.
- [4] Davies, A., Buchanan, A., Zeppetella, G., et al. (2013) Breakthrough Cancer Pain: An Observational Study of 1000 European Oncology Patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, **46**, 619-628. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.12.009>
- [5] Deandrea, S., Corli, O., Consonni, D., Villani, W., Greco, M.T. and Apolone, G. (2014) Prevalence of Breakthrough Cancer Pain: A Systematic Review and a Pooled Analysis of Published Literature. *Journal of Pain and Symptom Management*, **47**, 57-76. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.02.015>
- [6] Greco, M.T., Corli, O., Montanari, M., et al. (2011) Epidemiology and Pattern of Care of Breakthrough Cancer Pain in a Longitudinal Sample of Cancer Patients: Results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. *Clinical Journal of Pain*, **27**, 9-18. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181edc250>
- [7] Portenoy, R.K. and Hagen, N.A. (1990) Breakthrough Pain: Definition, Prevalence and Characteristics. *Pain*, **41**, 273-281. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(90\)90004-W](https://doi.org/10.1016/0304-3959(90)90004-W)
- [8] Davies, A.N., Dickman, A., Reid, C., et al. (2009) The Management of Cancer-Related Breakthrough Pain: Recommendations of a Task Group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *European Journal of Pain*, **13**, 331-338. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.06.014>
- [9] Mercadante, S. and Cuomo, A. (2016) Breakthrough Cancer Pain: Ten Commandments. *Value Health*, **19**, 531-536. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.03.002>
- [10] NCCN (2018) Adult Cancer Pain. Version I.
- [11] Davies, A., Zeppetella, G., Andersen, S., et al. (2011) Multi-Centre European Study of Breakthrough Cancer Pain: Pain Characteristics and Patient Perceptions of Current and Potential Management Strategies. *European Journal of Pain*, **15**, 756-763. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.12.004>
- [12] Zeppetella, G. (2011) Breakthrough Pain in Cancer Patients. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, **23**, 393-398. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.12.002>
- [13] Esparza-Minana, J.M. (2018) Diagnosis and Medical Treatment of Breakthrough Pain. *Medicina Clinica (Barc)*, **150**, 114-118. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2017.12.010>
- [14] Cervero, F., Meyer, R.A. and Campbell, J.N. (1994) A Psychophysical Study of Secondary Hyperalgesia: Evidence for Increased Pain to Input from Nociceptors. *Pain*, **58**, 21-28. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)90181-3](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90181-3)
- [15] Zeppetella, G., O'Doherty, C.A. and Collins, S. (2001) Prevalence and Characteristics of Breakthrough Pain in Patients with Non-Malignant Terminal Disease Admitted to a Hospice. *Palliative Medicine*, **15**, 243-246. <https://doi.org/10.1191/026921601678576220>
- [16] Chou, R., Fanciullo, G.J., Fine, P.G., et al. (2009) Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain. *The Journal of Pain*, **10**, 113-130. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.10.008>
- [17] Caraceni, A., Hanks, G., Kaasa, S., et al. (2012) Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-Based Recommendations from the EAPC. *The Lancet Oncology*, **13**, e58-e68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70040-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2)
- [18] Hagen, N.A., Stiles, C., Nekolaichuk, C., et al. (2008) The Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool for Cancer Patients: A Validation Study Using a Delphi Process and Patient Think—Aloud Interviews. *Journal of Pain and Symptom Management*, **35**, 136-152. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.03.016>
- [19] Webber, K., Davies, A.N., Zeppetella, G. and Cowie, M.R. (2014) Development and Validation of the Breakthrough Pain Assessment Tool (BAT) in Cancer Patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, **48**, 619-631. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.10.026>
- [20] Lossignol, D.A. and Dumitrescu, C. (2010) Breakthrough Pain: Progress in Management. *Current Opinion in Oncology*, **22**, 302-306. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32833a873a>
- [21] Schug, S.A. and Ting, S. (2017) Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. *Drugs*, **77**, 747-763. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0727-z>
- [22] Farrar, J.T., Cleary, J., Rauck, R., Busch, M. and Nordbrock, E. (1998) Oral Transmucosal Fentanyl Citrate: Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial for Treatment of Breakthrough Pain in Cancer Patients. *Journal of the National Cancer Institute*, **90**, 611-616. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.8.611>

- [23] Christie, J.M., Simmonds, M., Patt, R., *et al.* (1998) Dose-Titration, Multicenter Study of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate for the Treatment of Breakthrough Pain in Cancer Patients Using Transdermal Fentanyl for Persistent Pain. *Journal of Clinical Oncology*, **16**, 3238-3245. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.10.3238>
- [24] Blick, S.K. and Wagstaff, A.J. (2006) Fentanyl Buccal Tablet: In Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Patients with Cancer. *Drugs*, **66**, 2387-2393.
- [25] Weinstein, S.M., Messina, J. and Xie, F. (2009) Fentanyl Buccal Tablet for the Treatment of Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Patients with Chronic Cancer Pain: A Long-Term, Open-Label Safety Study. *Cancer*, **115**, 2571-2579. <https://doi.org/10.1002/cncr.24279>
- [26] Mercadante, S. (2012) Pharmacotherapy for Breakthrough Cancer Pain. *Drugs*, **72**, 181-190. <https://doi.org/10.2165/11597260-000000000-00000>
- [27] Lennernas, B., Frank-Lissbrant, I., Lennernas, H., Kalkner, K.M., Derrick, R. and Howell, J. (2010) Sublingual Administration of Fentanyl to Cancer Patients Is an Effective Treatment for Breakthrough Pain: Results from a Randomized Phase II Study. *Palliative Medicine*, **24**, 286-293. <https://doi.org/10.1177/0269216309356138>
- [28] Nalamachu, S.R., Narayana, A. and Janka, L. (2011) Long-Term Dosing, Safety, and Tolerability of Fentanyl Buccal Tablet in the Management of Noncancer-Related Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Patients. *Current Medical Research and Opinion*, **27**, 751-760. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.554808>
- [29] Vasisht, N., Gever, L.N., Tagarro, I. and Finn, A.L. (2010) Single-Dose Pharmacokinetics of Fentanyl Buccal Soluble Film. *Pain Medicine*, **11**, 1017-1023. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00875.x>
- [30] 马培奇. 爆发性癌痛治疗新药枸橼酸芬太尼鼻喷雾剂 Instanyl [J]. 上海医药, 2010, 31(11): 525-526.
- [31] Thronaes, M., Popper, L., Eeg, M., Jaatun, E., Kvitberg, M. and Kaasa, S. (2015) Efficacy and Tolerability of Intranasal Fentanyl Spray in Cancer Patients with Breakthrough Pain. *Clinical Therapeutics*, **37**, 585-596. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.12.010>
- [32] Watts, P. and Smith, A. (2009) PecSys: *In Situ* Gelling System for Optimised Nasal Drug Delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **6**, 543-552. <https://doi.org/10.1517/17425240902939135>
- [33] Mercadante, S., Radbruch, L., Davies, A., *et al.* (2009) A Comparison of Intranasal Fentanyl Spray with Oral Transmucosal Fentanyl Citrate for the Treatment of Breakthrough Cancer Pain: An Open-Label, Randomised, Crossover Trial. *Current Medical Research and Opinion*, **25**, 2805-2815. <https://doi.org/10.1185/03007990903336135>
- [34] Li, Y.X., Han, W.J., Tang, H.T., *et al.* (2013) Nitrous Oxide-Oxygen Mixture during Burn Wound Dressing: A Double-Blind Randomized Controlled Study. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **19**, 278-279. <https://doi.org/10.1111/cns.12061>
- [35] Liu, Q., Gao, L.L., Dai, Y.L., *et al.* (2018) Nitrous Oxide/Oxygen Mixture for Analgesia in Adult Cancer Patients with Breakthrough Pain: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *The Journal of Pain*, **22**, 492-500. <https://doi.org/10.1002/ejp.1144>

9、爆发痛对您正常生活的影响程度是怎样的?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
没有 非常严重

10、哪些止痛药能改善您的爆发痛(如果有的话)?

请写下止痛的剂型和剂量

11、您通常使用治疗爆发痛的药物的效果怎样?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
无效 非常有效

12、您止痛药控制爆发痛的时间一般多长?

无效 0~10 分钟 10~20 分钟 20~30 分钟 >30 分钟

13、您使用止痛药后是否有一些副作用?

如果有, 请写出。

14、您止痛药物副作用的程度怎样?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
没有 非常严重

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org