

阿片类药物联用抗抑郁药治疗晚期癌痛伴抑郁的研究进展

曾媛¹, 孙建海^{*2}

(1. 江汉大学 医学院, 湖北 武汉 430056; 2. 湖北省第三人民医院 肿瘤科, 湖北 武汉 430033)

摘要:晚期癌痛多为中重度疼痛,发生率较高,是导致恶性肿瘤患者产生抑郁的重要原因之一,而抑郁可能使癌痛难以控制而促进肿瘤进展。近年来国内外报道的晚期癌痛伴抑郁的治疗主要为阿片类药物联合抗抑郁药,就晚期癌痛伴抑郁的诊断、评估及治疗药物的进展进行综述并总结目前治疗手段的不足、最佳评估量表和未来的研究方向。

关键词:晚期癌痛;抑郁;评估;阿片类药物;抗抑郁药

中图分类号:R730.5 文献标志码:A 文章编号:1673-0143(2020)02-0041-07

DOI:10.16389/j.cnki.cn42-1737/n.2020.02.007

Progress in Diagnosis and Treatment on Pain with Depression in Advanced Cancer

ZENG Yuan¹, SUN Jianhai^{*2}

(1. School of Medicine, Jianghan University, Wuhan 430056, Hubei, China; 2. Oncology Department, The Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430033, Hubei, China)

Abstract: Advanced cancer pain is mostly moderate to severe pain, and the incidence is high, which is one of the important causes of depression in patients with malignant tumors. Depression may make cancer pain difficult to control and promote tumor progress. In recent years, the reports of treatment on pain with depression in advanced cancer at home and abroad were mainly opioid combined with antidepressant. This article reviewed the diagnosis, evaluation and progress of treatment on pain with depression in advanced cancer, also summarized the insufficiency of current treatment methods, assessment scale and future research directions.

Key words: advanced cancer pain; depression; assessment; opioid; antidepressants

恶性肿瘤作为一种心身疾病,易因精神、心理、社会、经济等综合因素而导致抑郁症状,从而加重癌痛患者疼痛的程度。有时化疗、放疗或手术原本可以缓解患者肉体上的疼痛,却因精神状

收稿日期:2019-11-11

作者简介:曾媛(1994—),女,硕士生,研究方向:肿瘤学癌痛。

*通讯作者:孙建海(1973—),男,主任医师,教授,硕士,研究方向:肿瘤综合治疗。E-mail:sunjian.hai@163.com

态的不佳而达不到满意的效果^[1]。晚期肿瘤患者常经历着癌症和疼痛的双重折磨,有些患者因此出现抑郁或焦虑,甚至自杀的念头。癌痛是导致抑郁的重要原因之一,有研究^[2]报道抑郁与疼痛呈正相关,解除癌痛是提高患者生存质量的重要手段^[3]。若癌症患者并发抑郁,不仅会降低治疗依从性,还会增加癌症疼痛度,提高癌症死亡率,严重影响其整体生活质量^[4]。个体的差异性增加了治疗上的复杂性。因此,寻找晚期癌痛伴抑郁患者的最佳药物治疗方案是临床医生急需解决的关键问题,本文主要就晚期癌痛伴抑郁的国内外诊疗进展进行综述。

1 晚期癌痛伴抑郁的诊断与评估

1.1 发病机制及相互关系

研究^[5]表明,长期癌痛会导致患者抑郁、焦虑和愤怒等心理问题的加剧,并与癌痛互为因果,从而增加癌痛治疗的难度,成为恶性循环。当患者的主诉症状和疼痛程度超过对其体征和诊断治疗的解释时,则需要对其心理进行评估^[6]。

中枢神经系统中的两种单胺类神经递质5-羟色胺和去甲肾上腺素在疼痛信号的处理和调节中发挥着重要作用。当5-羟色胺和/或去甲肾上腺素功能较低时,痛阈降低,从而放大了疼痛。而抑郁症的突出病理变化则是中枢单胺类神经递质特别是5-羟色胺和去甲肾上腺素功能低下。由此,疼痛和抑郁之间建立了联系——在中枢神经系统5-羟色胺和去甲肾上腺素的功能障碍导致抑郁的同时还导致了大脑对疼痛信号的敏感性增加,最终导致患者疼痛^[7]。

抑郁症不仅与神经递质的变化有关,还与免疫功能的变化相关。抑郁等负面情绪会降低癌症患者的免疫系统功能^[8]。

1.2 对癌痛的评估

疼痛的处理是一个动态过程,需要经常性重新评估以确定治疗效果和调整剂量^[6]。

1.2.1 对癌痛的评估分级 可用数字评分法(NRS)、根据主诉疼痛程度分级法(VRS)、视觉模拟评分法(VAS)、面部疼痛表情量表(FPS-R评分法)、简明疼痛评估量表中文版(BPI-C)来评估,其中BPI-C主要包括两个维度,即疼痛程度及其对生活的影响,它可以帮助医生在短时间内了解癌痛的基本信息和止痛效果,目前被公认为是癌痛的最佳评估工具之一^[9]。

1.2.2 疗效评价标准 可用癌痛总缓解率来表示,指部分缓解(PR)和完全缓解(CR)的人数总和除以总人数。

1.3 对抑郁的评估

评定者应为经过统一培训的临床医师或心理咨询师。可用抑郁自评量表(SDS)、汉密尔顿抑郁量表(HRSD或HAMD,常作为金标准用于编制其他量表的校标和临床验证)、修订后的贝克抑郁问卷(BDI-II,有可靠的信度和效度^[9])评估抑郁。

1.4 有关治疗的其他评估

1.4.1 生活质量评价 目前采用的评估方法多种多样,如QLQ-C30、SF-36、KPS、FACT-G、GQOLI-74评分。

1.4.2 阿片类药物的人均日口服剂量 比较联用抗抑郁药前后的剂量。

1.4.3 不良反应 观察治疗过程中阿片类药物及抗抑郁药的相关毒副反应,如便秘、恶心、呕吐、嗜睡、镇静、头晕、成瘾等^[5]。

2 晚期癌痛伴抑郁的治疗

明确治疗目的是同时达到最大限度地镇痛和抗抑郁作用及最少的不良反应。

2.1 阿片类药物

研究^[9]表明,癌痛控制不足是导致患者焦虑和抑郁的主因,显著影响患者的生活质量。医生通常会根据WHO三阶梯止痛原则处理癌痛,但最新的NCCN指南和多项研究^[10-11]显示弱化第二阶梯,提出中度癌痛可予以强阿片类药物治疗。在强阿片类药物中,吗啡、氢吗啡酮、芬太尼和羟考酮为短半衰期类阿片受体激动剂,比美沙酮和左啡诺等长半衰期类阿片受体激动剂更容易滴定,故通常为首选^[12]。且羟考酮对阿片 k 受体有关的内脏与神经病理性疼痛镇痛效果高于吗啡^[13]。

2.2 抗抑郁药物联合阿片类药物

研究证实抗抑郁药既能通过影响去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)和阿片类受体等产生镇痛效果,作为癌痛的辅助治疗用于癌痛三阶梯治疗中任一阶段,尤其是治疗神经病理性疼痛(MNP)必不可少的一环^[7],又能上调患者的痛阈和情感体验^[14],有效地处理了癌症患者的抑郁、焦虑、失眠等精神症状。最新的NCCN指南^[12]显示:辅助镇痛剂可用作主要的镇痛剂(特别是MNP),或用于增强阿片类或非阿片类止痛药的效果。抗抑郁药应该被认为是减轻癌症患者抑郁经历负担的一种治疗选择^[15]。国外Shoval等^[16]进行了一项为期4年的前瞻性队列研究,首次证明,在全国范围内的大型癌症患者队列中,对抗抑郁药的更高依从性与全因死亡率的降低相关。

临床应用的抗抑郁药主要分为以下5类。

2.2.1 三环类抗抑郁药(TCAs) 通过阻断去甲肾上腺素在神经末梢的再摄取发挥抗抑郁效果,研究^[17]表明其镇痛作用不依赖于抗抑郁作用。由于个体差异性,停用该类物质时应注意逐渐减量以避免发生撤药综合征,检测血药浓度有助于确定安全有效的药物剂量^[18]。次级胺(如地昔帕明和去甲替林)可能比叔胺(如丙咪嗪、阿米替林和氯丙咪嗪)耐受性更好,丙咪嗪引起的镇静作用比阿米替林少^[19]。

(1) 阿米替林

张传红^[4]的研究入组100例重度癌症疼痛伴抑郁患者,结果表明阿米替林联合盐酸吗啡缓释片对重度癌痛伴抑郁患者的疗效突出,且可降低盐酸吗啡缓释片的副作用,值得推广。徐象威等^[20]的研究也得出阿米替林联用阿片类药物治疗中重度癌痛伴抑郁患者值得临床进一步的推广。缪继东^[21]的研究入选47例中重度癌性骨痛患者,在口服吗啡缓释片的基础上联用低剂量阿米替林,得出此法较治疗前既改善了疼痛、焦虑、抑郁症状,又安全、有效。但阿米替林易致心脏传导阻滞、低血压和心律失常,对老年人尤为明显,应慎用于有心脏疾病及青光眼的患者^[22]。阿米替林通过改善情绪对神经源性疼痛起效,尤其是持续性灼痛^[14]。虽然阿米替林在研究中被普遍应用,但在临床实践中,经常使用其他抗胆碱能副作用较少的TCA^[23]。

(2) 丙咪嗪

丙咪嗪的安全性明显优于阿米替林。一项针对终末期癌症患者的国外研究显示丙咪嗪的镇痛作用独立于其抗抑郁作用,并证实对被诊断为神经病理性疼痛的未被阿片类止痛药和非甾体抗炎药(NSAIDs)完全控制的癌症患者联用小剂量加巴喷丁和丙咪嗪比单独使用加巴喷丁或丙咪嗪更有效地减轻癌痛^[24]。

2.2.2 选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRIs) 国外的一项系统评价和荟萃分析^[25]显示选择性5-HT再摄取抑制剂是最常用的抗抑郁药,其产生的副作用较少,与TCA相比耐受性更好^[26]。

(1) 氟伏沙明

Xiao等^[27]纳入120例癌症并伴有中、重度疼痛的患者分为对照组和实验组,所有研究患者均服用羟考酮缓释片(仅实验组含氟伏沙明),直到疼痛缓解,实验组的氟伏沙明从50 mg, qd开始,

增加到 50 ~ 100 mg/d, 并设置每日剂量低于 150 mg, bid, 2 周后评估指标发现氟伏沙明联合羟考酮缓释片治疗癌性疼痛更有效, 可减少羟考酮缓释片的用量, 降低不良反应, 提高生活质量。何勇^[28]针对中重度癌痛合并抑郁患者的研究证实羟考酮缓释片和氟伏沙明片联用能明显缓解抑郁和疼痛, 提高总疗效, 并降低羟考酮缓释片副作用的发生率。

(2) 氟西汀

有研究^[29]显示氟西汀是一种高效、高选择性的 5-HT 再摄取抑制剂, 不仅能达到抗抑郁效果, 还有毒副作用小、使用安全可靠的优点, 尤其适用于体弱的癌痛抑郁患者。董磊等^[30]的研究也得出了一致的结论。另一项研究^[31]显示性别、年龄、肿瘤分期、对收入水平满意度和癌痛是肿瘤相关抑郁患者的相关因素, 如果能早期发现抑郁, 并能进行口服氟西汀治疗, 可以改善恶性肿瘤患者的抑郁状况和免疫功能。

2.2.3 5-HT 和 NE 再摄取抑制剂(SNRIs) 为双通道抗抑郁药, 同时抑制 5-HT 及 NE 的再摄取, 比单通道药物起效快、作用强^[7]。SNRIs 的耐受性一般良好, 副作用随着持续治疗而减少。最常见的副作用是恶心, 其他包括嗜睡、头晕、便秘、厌食、口干、多汗症和性功能障碍^[19]。

(1) 文拉法辛

使用文拉法辛存在动脉血压升高的风险, 建议定期监测。对肾或肝功能不全的患者应降低文拉法辛的使用剂量^[19]。其主要导致胃肠道的不良反应, 但很少有患者因此停药。文拉法辛发挥双通道作用(对 NCP 有效)仅在剂量 > 150 mg/d 的高剂量下产生, 小剂量时只对 5-HT 能系统起作用^[7]。丁亚文等^[8]的研究结果显示文拉法辛联合盐酸羟考酮组相比单用盐酸羟考酮组和阿米替林联合盐酸羟考酮组能更有效地缓解癌痛和抑郁症状、改善患者的免疫功能和生活质量, 说明文拉法辛优于阿米替林。荆俊清等^[32]入组 65 例伴有抑郁症状的骨转移性重度癌痛患者也证实了盐酸文拉法辛胶囊联合盐酸羟考酮缓释片能够有效解决癌痛和抑郁、提高生活质量, 且安全性高。

(2) 度洛西汀

在低剂量时也能平衡高效地抑制 5-HT 和 NE 双重再摄取, 发挥双通道作用, 此点不同于文拉法辛, 因此起到镇痛作用, 治疗疼痛效果比文拉法辛和 SSRI 好^[7]。最常见的不良反应是恶心, 通过降低起始剂量或与餐同服可降低恶心的发生率, 突出优点是对心血管系统及血压无影响^[17]。国内的一项研究^[33]显示了加用度洛西汀对阿片类药物联合心理干预患者的附加效益。姚鹏等^[34]选取晚期重度癌痛患者 100 例, 结果得出伍用度洛西汀能减少芬太尼用量和副作用, 改善情绪及睡眠, 并增加患者满意度。艾长良等^[35]对 60 例癌性中重度疼痛老年(60 岁以上)患者进行研究, 得出度洛西汀联用芬太尼贴剂在良好止痛治疗的同时可早期干预和治疗患者焦虑抑郁情绪的结论。卢嘉勇等^[36]则证实度洛西汀可增强芬太尼贴剂对老年中重度癌痛的止痛效果。但有研究^[19]显示有肝功能障碍的患者应禁止使用度洛西汀。

2.2.4 NE 能和特异性 5-HT 能抗抑郁药(NaSSAs) 米氮平最常见的副作用是食欲和体重的增加, 少见头晕、口干、便秘等不良反应。洪涛等^[37]的研究结果表明米氮平联用芬太尼透皮贴能有效缓解癌痛伴抑郁患者的疼痛, 比单用芬太尼透皮贴需要更少的芬太尼贴剂量和吗啡补救止痛药剂量, 既延缓了吗啡耐药性的出现, 还提高了患者对镇痛药物的依从性和满意度。刘欣等^[5]的研究报道米氮平片联用硫酸吗啡缓释片对晚期癌痛治疗作用明显, 显著缓解患者疼痛的同时改善癌痛患者抑郁等精神症状, 提高了患者的生活质量, 降低用药剂量, 且在治疗过程中不增加患者不良反应的发生率, 值得临床推广应用。

2.2.5 其他类 (1) 黛力新(氟哌噻吨美利曲辛片)

临床上常用的抗抑郁药黛力新的成分包括氟哌噻吨、美利曲辛, 两种药物联用能达到协同作

用的效果,前者是神经阻滞剂,作用于突触前膜多巴胺受体,后者抑制相关突触前膜的再摄取,从而提高了突触间隙的多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺水平,最终达到提高调解中枢神经系统的作用,改善抑郁,缓解疼痛。申俊海^[13]开展研究联用黛力新和奥施康定(盐酸羟考酮缓释片)以及邹方友等^[38]开展研究联用黛力新和美施康定(硫酸吗啡缓释片)证实了以上作用。唐凤英等^[39]将伴有癌痛、焦虑、抑郁的原发性肝癌患者分为黛力新组40例、芬太尼组40例和联用组40例,将治疗后的癌痛、焦虑及抑郁和生存质量评分与治疗前比较,得出联用黛力新和芬太尼比单独使用两药更有效改善患者癌痛、焦虑和抑郁心理,提高其生存质量。

(2) 氯胺酮

研究^[40-41]表明氯胺酮作为N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)选择性拮抗药,低剂量氯胺酮联用吗啡可以获得更优的镇痛效果,并有效改善患者情绪,不良反应小。在抗抑郁方面,氯胺酮通过阻断抑制性 γ -氨基丁酸(GABA)能神经元的NMDAR可实现谷氨酸能神经元的去抑制,产生谷氨酸爆发,最终促进突触蛋白合成和脑源性神经营养因子释放而产生抗抑郁效果。且氯胺酮的快速抗抑郁效果并不是所有NMDAR拮抗药的共性,而是氯胺酮所特有的^[42]。在控制疼痛方面,由于NMDA受体激活与中枢敏化、痛觉过敏和痛觉超敏的发展有关,氯胺酮作为一种NMDA拮抗剂,当NMDA受体通道处于开放、激活状态以及与二级位点结合时,它可以结合和阻断NMDA受体通道,减少通道开放的频率,最终减少疼痛信号^[43]。

3 结语

综上所述,由于恶性肿瘤患者中抑郁症状的发生率远高于普通内科患者,且在晚期癌痛患者中更高,应该在积极评估晚期癌痛患者疼痛程度的同时评估其抑郁的有无及严重程度,由上述研究综合可得出BPI-C和HAMD量表分别是评估癌痛程度和抑郁程度的最佳量表,但是否适合于各类人群(如与文化程度、年龄、癌症种类等是否有关)有待通过相关的分类研究进一步验证。目前推荐阿片类药物与抗抑郁药联合使用治疗晚期癌症伴抑郁,阿片类药物是治疗晚期癌痛不可缺少的一类止痛剂,减轻了疼痛也就降低了患者抑郁的风险,而抗抑郁药既有止痛的作用(尤其对于MNP),又有抗抑郁的作用。大多数研究已证明传统的抗抑郁药(三环类抗抑郁药)副作用较大,安全性较差,已渐渐被新型抗抑郁药(上述除三环类的其他各类抗抑郁药)所替代,虽然现已证明阿片类药物与一些新型抗抑郁药(氟伏沙明、氟西汀、文拉法辛、度洛西汀、米氮平、氟哌噻吨美利曲辛片、氯胺酮)联用对晚期癌痛伴抑郁有确切的疗效,但目前国内外缺乏关于不同阿片类药物联用不同新型抗抑郁药之间的疗效与安全性的比较。此外,应考虑降低副作用的发生率,对同时服用抗癌药物的患者应了解在阿片类药物联用抗抑郁药时与抗癌药物的相互作用,对不同癌种的患者应选用不同的方式联合用药,而增加实验和翻译研究是进一步改进阿片类药物联用抗抑郁药物治疗晚期癌痛伴抑郁患者的关键,并且需要来自基础科学的证据来提高对作用机制及其可能的药效及相互作用的理解。期待未来有更多关于此方面的研究出现,从而为各类晚期癌痛伴抑郁的患者寻求阿片类药物联用抗抑郁药的个性化最佳组合治疗方案。

参考文献 (References)

- [1] 高文斌,尹良伟,王丽双,等. 抗抑郁药物在恶性肿瘤疼痛治疗中的应用与疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2003, 10(5): 93-95.
- [2] SHENG J, LIU S, WANG Y, et al. The link between depression and chronic pain: neural mechanisms in the brain [J]. *Neural Plasticity*, 2017(2017): 9724371.
- [3] 包丽芝. 控制晚期癌痛的体会与分析[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(34): 136-137.

- [4] 张传红. 盐酸吗啡缓释片联合阿米替林对重度癌症疼痛伴抑郁患者的疗效[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(2): 15—16.
- [5] 刘欣, 褚文静. 硫酸吗啡缓释片联合米氮平片治疗晚期癌痛患者的疗效观察[J]. 甘肃医药, 2018, 37(10): 905—907.
- [6] 孟祥荣, 李连海. 胃癌疼痛的治疗进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(59): 31, 86.
- [7] 李秀玉, 王晓静, 腰向颖, 等. 癌性疼痛与抑郁障碍[J]. 转化医学杂志, 2013, 2(1): 48—50.
- [8] 丁亚文, 冯刚, 张丽娟, 等. 盐酸文拉法辛胶囊联合羟考酮缓释片治疗中重度癌痛的临床研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2012, 41(4): 485—489.
- [9] 李小梅, 肖文华, 焦顺昌, 等. 一项癌痛患者焦虑抑郁的回顾性队列研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(5): 354—359.
- [10] 杨好, 龙斌, 李树梁, 等. 低剂量吗啡与曲马多治疗中度癌痛的效果比较[J]. 广东医学, 2019, 40(15): 2168—2172.
- [11] 万复甦, 董爽, 蔡茜, 等. 低剂量氨酚羟考酮片与可待因治疗中度骨转移癌痛的随机对照研究[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(7): 632—634.
- [12] SWARM R A, ABERNETHY A P, ANGHELESCU D L, et al. Adult cancer pain, Version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN, 2019, 17(8): 977—1007.
- [13] 申俊海. 盐酸羟考酮缓释片联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗晚期癌痛的临床疗效[J]. 临床研究, 2019, 27(9): 53—54.
- [14] 黄菁, 巫云立, 沈红梅. 癌性疼痛伴抑郁状态的治疗进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(7): 1188—1190, 1195.
- [15] OSTUZZI G, BENDA L, COSTA E, et al. Efficacy and acceptability of antidepressants on the continuum of depressive experiences in patients with cancer: systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Treatment Reviews, 2015, 41(8): 714—724.
- [16] SHOVAL G, BALICER R D, FELDMAN B, et al. Adherence to antidepressant medications is associated with reduced premature mortality in patients with cancer: a nationwide cohort study [J]. Depression and Anxiety, 2019, 36(10): 921—929.
- [17] 宋丽莉. 抗抑郁药物在癌性神经病理性疼痛治疗中的作用和临床研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(8): 475—477.
- [18] 徐慧婷, 臧爱华. 癌痛治疗的辅助用药[J]. 药物与临床, 2012, 9(3): 38—41.
- [19] FALLON M T. Neuropathic pain in cancer [J]. British Journal of Anaesthesia, 2013, 111(1): 105—111.
- [20] 徐象威, 陈银巧, 朱佩祯. 阿米替林联合阿片类药物治疗中重度癌痛伴抑郁患者疗效分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(10): 1145—1151.
- [21] 缪继东. 盐酸吗啡缓释片联合低剂量阿米替林治疗中重度癌性骨痛的疗效观察[J]. 医学信息, 2018, 31(21): 147—148, 151.
- [22] 汪品嘉, 李鑫, 姚文秀. 癌性神经病理性疼痛的辅助镇痛药物研究进展[J]. 实用医药杂志, 2019, 36(1): 77—80.
- [23] SCARBOROUGH B M, SMITH C B. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(3): 182—196.
- [24] YOUNG-CHANG P A, MATSUBARA T, SHIMO K, et al. Low-dose gabapentin as useful adjuvant to opioids for neuropathic cancer pain when combined with low-dose imipramine [J]. Journal of Anesthesia, 2010, 24(3): 407—410.
- [25] SANJIDA S, JANDA M, KISSANE D, et al. A systematic review and meta-analysis of prescribing practices of antidepressants in cancer patients [J]. Psycho-Oncology, 2016, 25(9): 1002—1016.
- [26] VADALOUC A, RAPTIS E, MOKA E, et al. Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comprehensive review of the current literature [J]. Pain Practice, 2012, 12(3): 219—251.

- [27] XIAO Y, LIU J, HUANG X E, et al. Clinical study on fluvoxamine combined with oxycodone prolonged-release tablets in treating patients with moderate to severe cancer pain [J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2015, 15(23):10445-10449.
- [28] 何勇. 羟考酮缓释片单用或联合氟伏沙明治疗中重度癌痛合并抑郁的效果观察[J]. *中国医药科学*, 2019, 9(2):30-33.
- [29] 马春玉. 抗抑郁药在慢性病中的应用[J]. *中国药业*, 2012, 21(15):110-112.
- [30] 董磊, 孙红培. 盐酸氟西汀减轻恶性肿瘤患者疼痛及抑郁状态的疗效观察[J]. *吉林医学*, 2013, 34(31):6440-6442.
- [31] DAI J, LIAO N, SHI J, et al. Study of prevalence and influencing factors of depression in tumor patients and the therapeutic effects of fluoxetine [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21:4966-4974.
- [32] 荆俊清, 李建民, 王文静, 等. 盐酸文拉法辛胶囊联合盐酸羟考酮缓释片治疗伴有抑郁症状的骨转移性重度癌痛临床观察[J]. *肿瘤基础与临床*, 2018, 31(3):269-271.
- [33] 李宁, 杨渤彦, 吴晓明, 等. 抗抑郁药物联合阿片类药物和心理干预治疗晚期癌痛伴抑郁的疗效观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2014, 21(6):744-747.
- [34] 姚鹏, 韩镇楷, 穆莹, 等. 芬太尼透皮贴剂伍用度洛西汀治疗晚期重度癌痛的临床观察[J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(3):272-275.
- [35] 艾长良, 宋涛, 陈晓芳, 等. 芬太尼贴剂联合度洛西汀治疗老年中重度癌痛的疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(20):100-101.
- [36] 卢嘉勇, 邱美茹, 陈晓敏. 度洛西汀辅助治疗老年中重度癌痛的可行性分析[J]. *中国医学工程*, 2016, 24(12):60-61.
- [37] 洪涛, 姚鹏. 米氮平联合芬太尼透皮贴剂治疗癌痛伴抑郁状态的临床疗效[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(18):58-62.
- [38] 邹方友, 官炜, 万基勇. 黛力新联合美施康定治疗重度癌痛 38 例[J]. *江西中医药大学学报*, 2014, 26(6):21-23.
- [39] 唐凤英, 张锋利, 吴洁琼, 等. 黛力新与芬太尼透皮贴剂联用对原发性肝癌患者焦虑及抑郁心理的影响[J]. *国际精神病学杂志*, 2018, 45(4):718-721.
- [40] 南忠庆, 张明晓, 倪旭青, 等. 吗啡联合氯胺酮控制晚期癌症疼痛的临床研究[J]. *现代医药卫生*, 2017, 33(2):261-263.
- [41] 韩涛, 郑宝森. 氯胺酮联合吗啡硬膜外自控用于晚期癌痛的治疗[J]. *医学理论与实践*, 2007, 20(2):135-136.
- [42] 王喜繁, 王立萍, 王玉, 等. 氯胺酮在癌痛治疗中的潜在作用研究进展[J]. *癌症进展*, 2018, 16(12):1465-1467, 1480.
- [43] WALDFOGEL J M, NESBIT S, COHEN S P, et al. Successful treatment of opioid-refractory cancer pain with short-course, low-dose ketamine [J]. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 2016, 30(4):294-297.

(责任编辑:范建凤)