



刘慧龙 副主任医师,医学博士。现任中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会肿瘤光动力治疗专家委员会委员,中华医学会激光医学分会委员,北京光学学会理事会理事,中国肿瘤微创治疗技术创新战略联盟委员等学术职务。目前于北京军区总医院工作,长期从事恶性肿瘤临床与应用基础研究,临床主攻方向为消化道恶性肿瘤,熟练掌握消化内镜下各项检查与治疗技术。对恶性肿瘤姑息止痛治疗有丰富经验。近年来,在各种核心期刊共发表论文40余篇,参与编写翻译专著5部。

## 纳洛酮在癌痛治疗中的合理应用

刘慧龙<sup>①</sup> 李虹义<sup>②</sup> 综述 刘端祺<sup>①</sup> 审校

**摘要** 纳洛酮是一种人工合成的阿片受体拮抗剂,可以拮抗和逆转阿片药物的全部药理作用,是阿片药物过量救治的标准药物和特效治疗药物,用于治疗阿片药物过量所致的昏迷和呼吸抑制。近年研究显示,纳洛酮在缓解长期应用阿片药物所致便秘方面,也有突出的疗效。还有研究发现,应用超低剂量纳洛酮可以增强阿片药物止痛效果,减少阿片药物消耗量。本文对纳洛酮在癌痛治疗中的这些应用与研究进展进行综述。

**关键词** 阿片药物 纳洛酮 癌痛 便秘

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.1975

### Reasonable naloxone administration in cancer pain management

Huilong LIU<sup>1</sup>, Hongyi LI<sup>2</sup>, Duanqi LIU<sup>1</sup>

Correspondence to: Duanqi LIU; E-mail: 13601299515@163.com

<sup>1</sup>Department of Oncology, Beijing Command General Hospital, Beijing 100700, China

<sup>2</sup>The Second Cadre Ward, Beijing Command General Hospital, Beijing 100700, China

**Abstract** Naloxone is a synthetic pan-opioid receptor competitive antagonist of the opioid receptors inside and outside the central nervous system. After systemic administration, it reverses almost all opioid effects. Systemically administered naloxone is used to reverse the life-threatening opioid toxicity. A number of studies have analyzed the importance of oral naloxone as a peripheral opioid antagonist in cancer patients. Naloxone has shown satisfactory efficacy for opioid-induced constipation (OIC). Ultra-low dose of naloxone has been reported to enhance the anti-nociceptive effect of morphine and reduce morphine consumption. We summarize the results from current studies of naloxone administration in cancer pain management.

**Keywords:** opioids, naloxone, cancer pain, constipation

疼痛对患者生存质量产生显著影响,WHO和一些权威癌痛治疗指南均推荐阿片药物作为治疗中重度癌痛的首选药物,疗效满意,总体安全性较好,被临床医师广泛接受<sup>[1-2]</sup>。然而阿片药物在成功治疗癌痛的同时会伴发一些明显的不良反应,如恶心、呕吐、瘙痒、便秘、尿潴留、头晕、头痛等,若用药过量可致患者嗜睡、昏迷、呼吸抑制,严重时危及生命。患者对其中一些不良反应可以逐渐耐受,直至完全消退,无需治疗,但便秘并不会随用药时间延长而耐

受,甚至会愈加严重,临床常需要合并处方缓泻剂治疗<sup>[3]</sup>。

阿片药物滥用是一个重要的社会问题,过量致死的情况时有发生,纳洛酮作为一种阿片受体特异性拮抗剂,是解救阿片药物过量的特效药物<sup>[4]</sup>。癌痛患者阿片药物过量使用相对少见,但随着控缓释强阿片药物的广泛应用,加之晚期癌症患者病情复杂、多变,阿片药物使用过量的情况并不罕见<sup>[5]</sup>。近来很多研究对纳洛酮在癌痛治疗中阿片药物过量的解

作者单位:①北京军区总医院肿瘤科(北京市100700);②干二科

通信作者:刘端祺 13601299515@163.com

救,特别是阿片药物相关便秘防治中的应用进行了深入的探讨,本文综述如下。

### 1 纳洛酮救治阿片药物过量

纳洛酮是一种人工合成的阿片受体拮抗剂,其化学结构与吗啡较相似,对阿片受体的亲和力比吗啡大,能阻止吗啡样物质与阿片受体结合。作为一种中枢和外周阿片受体的竞争性拮抗剂,具有激动或激动拮抗混合活性。易通过血脑屏障,静脉用药后可以逆转阿片药物的中枢和外周作用,对 $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$ 受体均有较高的亲和力,拮抗和逆转阿片药物的全部药理作用。纳洛酮可从胃肠道吸收,首过效应显著,在肝脏中发生葡糖醛酸苷结合反应,主要代谢产物为葡糖苷酸化纳洛酮,通过尿排泄<sup>[6-7]</sup>。非口服给药纳洛酮血浆半衰期约1 h。

纳洛酮是阿片药物过量救治的标准和特效治疗药物,用于治疗已知或疑似阿片药物过量所致的昏迷和呼吸抑制<sup>[8]</sup>。在不使用阿片药物的情况下,纳洛酮没有药理学活性,不会产生依赖、耐受或戒断症状。如高度可疑阿片药物过量患者使用纳洛酮成功逆转过量症状和体征,阿片药物过量的诊断即可成立。为快速起效通常采用静脉给药,2 min内即可起效。此外,肌注、皮下注射以及鼻内、气管内给药救治疗效及安全性也有较好表现,使用更加方便<sup>[9]</sup>。应用阿片药物过量直至死亡大约需1~3 h,及时救治可以迅速解除危险。在毒品泛滥的一些国家,通过宣传、培训非医务人员在现场及时应用纳洛酮救治,效果也十分满意<sup>[10]</sup>。

尽管癌痛患者应用阿片药物后,一定程度的镇静较常见,在开始应用阿片药物和滴定过程中快速增加剂量时尤其如此。但应该注意的是,癌痛患者应用阿片药物过量导致的昏迷和呼吸抑制却较少见,由此引发严重呼吸抑制导致死亡更为罕见。虽然纳洛酮经常被用于阿片药物过量的试验性诊断和治疗中,但是对于长期应用阿片药物止痛治疗的癌痛患者,应该尽力避免诊断性应用纳洛酮的冲动,如不恰当使用纳洛酮极易引发严重的戒断症状和爆发痛<sup>[11]</sup>。应用纳洛酮导致的戒断症状和爆发痛要远甚于突然停用阿片药物,不恰当使用纳洛酮还易引发焦躁、激动、心动过速、呕吐以及由此导致的吸入性肺炎等。

有研究显示,长期使用阿片药物的癌痛患者误用纳洛酮解救情况较为普遍。Manfredi等<sup>[12]</sup>报道15例初诊为阿片药物过量,并应用纳洛酮救治的癌痛患者,最终诊断为代谢性脑病7例,败血症2例,脑转移1例,中风1例,血管迷走神经性发作1例,真正阿片药物过量仅3例。总的来说,虽然癌痛患者阿片药

物过量具有一定的危险性,但致命情况较少,且有充足的治疗时间,所以一定要明确是否过量再应用适量的纳洛酮进行救治,否则会严重干扰患者的镇痛治疗。

近年来,通过国内专家的大力宣教,控缓释强阿片药物日益得到临床医生的广泛接受,处方量逐年递增,国内癌痛治疗取得了巨大的进步<sup>[13]</sup>。与此同时,我们还注意到,晚期癌症患者,特别是终末期患者病情复杂、多变,脏器功能不全,合并用药繁杂,加之控缓释制剂剂量下调反应时间滞后,门诊患者用药不甚规范等因素,均使癌痛患者阿片药物过量的风险依然存在,不容忽视。

晚期癌症患者,尤其是老年、恶病质、虚弱的患者脏器功能受损严重,代谢水平低下,会对临床用药安全性产生明显影响。临床常用的阿片药物,主要通过肝脏代谢,肝脏功能严重受损,明显影响药物代谢,导致阿片药物在体内的蓄积<sup>[14]</sup>。还有研究显示,肾功能下降患者吗啡和其他阿片药物作用时间延长。虽然有报道<sup>[15]</sup>显示肾功能衰竭并不影响患者对吗啡的清除,但的确影响其代谢产物葡萄糖醛酸吗啡经肾脏的分泌清除。Osborne等<sup>[16]</sup>报道3例吗啡过量患者,血浆中其代谢产物M6G浓度持续升高,而M6G具有较吗啡本身更强的药理学活性。研究还发现吗啡与血浆蛋白的结合受血清白蛋白水平的影响,因为只有游离态的吗啡(约占总剂量65%)可以通过血脑屏障,由于肝肾功能衰竭导致的低蛋白血症,使得游离态吗啡增加,明显增加了阿片药物过量的风险<sup>[17]</sup>。老年患者吗啡血浆清除半衰期更长,进一步增加了阿片药物过量的风险<sup>[18]</sup>。

纳洛酮治疗癌痛患者阿片药物过量安全有效。静脉给药0.4~2.0 mg,作用迅速,2 min起效,可以在较短的时间内逆转呼吸抑制。同时,纳洛酮代谢快、持续时间短,而目前临床常用的阿片药物以控缓释制剂居多,作用时间长,应根据临床实际情况,追加或持续应用纳洛酮,防止病情反复。有报道<sup>[5]</sup>1例诊断口服吗啡过量癌痛患者,持续使用纳洛酮超过36 h,总量达8.6 mg,救治效果满意,未见明显不良反应。

### 2 纳洛酮治疗阿片药物相关便秘

普通人群便秘发生率约2%,老年人便秘发生率约40%~50%。一项对1 055例人群的调查发现,99%的受调者排便频率为3次/d至3次/周,超出这个范围被认为是不正常的。如此宽泛的范围会对便秘的正确诊断产生误导,目前普遍接受的便秘定义是:排便频率下降,大便干结、排便困难。简单来说就是DISH,即排便困难(difficult to pass),排便频率下降(infrequent compared to normal),粪便体积小且硬

(smaller than normal, and hard)<sup>[19]</sup>。

肿瘤患者体质差,膳食纤维摄入不足,运动少,排便时间不足,常伴有高钙、低钾血症以及糖尿病神经病变等,同时应用的抗胆碱、抗组胺、口服铁剂等药物均可引发或加重便秘。尽管癌症患者便秘有多种发病机制,但阿片药物无疑起更关键作用。阿片药物所致便秘(opioid-induced constipation, OIC)是晚期肿瘤患者最常见也是最难以处理的不良反应,遗憾的是,临床处方阿片药物时却往往容易忽视便秘问题。据统计,高达95%接受阿片药物治疗癌痛的患者可发生程度不等的便秘,这会明显恶化患者生存质量。同其他不良反应,如镇静、嗜睡等不同,便秘和阿片药物剂量之间既没有明确关联,也不会逐渐耐受、缓解<sup>[20]</sup>。

阿片药物的作用效果,取决于阿片受体分布位置。激活中枢阿片受体发挥镇痛作用,而激活胃肠道阿片受体则通过激活钾离子通道而减少突触神经递质释放,抑制钙通道,减少环磷酸腺苷(cAMP)产生,最终表现为乙酰胆碱释放减少。应用阿片药物的最终结果是增加了胃肠通过时间,减少肠液分泌,抑制向前推进蠕动。粪便在肠道停留时间延长,水分被重吸收,促使大便干结。此外,阿片药物还可以通过作用于5-HT<sub>2</sub>受体、 $\alpha$ 2-肾上腺受体等复杂机制来抑制肠液分泌,进一步加重便秘的发生<sup>[21]</sup>。

然而,临床针对OIC的治疗大多缺乏特异性,疗效欠佳。缓泻剂作为治疗便秘最有效的药物,也是治疗OIC最常用的药物,虽对一些患者有效,但由于没有针对OIC发生的关键机制,许多患者症状并未得到充分缓解。一项研究显示,仅有46%的OIC患者应用缓泻剂后便秘控制较为满意,而未应用阿片药物的便秘患者采用缓泻剂治疗,80%以上症状控制良好<sup>[22]</sup>。

过去的十多年,人们试图通过阻断外周胃肠道阿片受体作用来减轻阿片药物所致的不良反应。应用外周阿片受体拮抗剂被认为是有前途的OIC治疗方案,可以特异性地作用于胃肠道阿片受体,同时不会影响阿片药物的中枢镇痛作用。应该说,这种设想是合理的,口服纳洛酮可以直接抑制胃肠道阿片受体,同时由于生物利用度较低,只要剂量不超过首过效应处理能力,绝大部分药物被肝脏首过效应代谢清除,仅选择性阻断胃肠道阿片受体,进入循环中的纳洛酮较少,对中枢阿片受体影响小<sup>[23]</sup>。

正是由于口服纳洛酮这种选择性外周胃肠道阿片受体阻断作用,可以减轻由于阿片药物作用于外周胃肠道阿片受体所致的不良反应,既不会对中枢阿片受体作用产生拮抗,也不会对中枢镇痛作用产

生干扰。但一些早先的研究却显示口服纳洛酮即释片治疗OIC会降低阿片药物中枢镇痛作用,甚至一些研究显示即便低剂量纳洛酮即释片也会引发明显的戒断症状<sup>[24]</sup>。

其后开展的对纳洛酮缓释片的研究,是希望通过药物的缓慢释放,持续作用于外周胃肠道阿片受体,避免对肝药酶的过度负担,减少进入循环的纳洛酮,减轻对中枢镇痛作用的干扰。有研究<sup>[25]</sup>显示,口服纳洛酮缓释片生物利用度约0.9%(5 mg给药剂量)至2%(40、80、120 mg给药剂量)。理论上讲,联合使用阿片药物和纳洛酮缓释片可以有效针对OIC的发生机制,在保证镇痛作用的同时也减轻了胃肠道不良反应的发生。

上述结果说明,将羟考酮缓释片和纳洛酮缓释片联合用药是可行的,既能保证有效镇痛,又可减轻阿片药物所致的便秘。为了确定羟考酮和纳洛酮的合适比例,一项研究显示,随纳洛酮剂量增加,大肠功能改善明显,与安慰剂组比较使用纳洛酮20 mg和40 mg组大肠功能较安慰剂组显著改善。但随纳洛酮剂量提高,腹泻发生率有增加趋势。研究认为羟考酮和纳洛酮2:1是临床应用的最佳组合<sup>[26]</sup>。另一项研究<sup>[27]</sup>也显示,对于接受40~80 mg羟考酮治疗的癌痛或非癌痛患者分别随机接受安慰剂、10、20、40 mg纳洛酮1次/12 h,连用4周,比较通过患者自评疗效和耐受性,也显示2:1比例最佳。

多项研究对采用2:1固定比例的复方羟考酮纳洛酮缓释片(prolonged-release oxycodone and naloxone, PR OXN)的临床疗效进行了探讨。早期的研究主要针对非癌痛患者展开。一项随机、安慰剂对照、双盲研究,纳入463例应用20~40 mg/d羟考酮缓释片(prolonged-release oxycodone, PR OX)行止痛治疗的中、重度背痛患者,比较PR OXN和PR OX镇痛效果和肠道功能情况。二者疼痛事件控制疗效相仿,均明显优于安慰剂组,显示出加入纳洛酮并未影响羟考酮的止痛效果;而对具有较高肠功能指数(bowel function index, BFI)便秘症患者,PR OXN组结肠自主蠕动明显更强,较PR OX组应用缓泻剂药物明显更少<sup>[28]</sup>。另一项针对非癌痛患者的随机、双盲研究入组322例,分别应用PR OX和PR OXN行止痛治疗,剂量20~50 mg/d,研究时间长达12周,结果同样显示PR OXN组患者肠功能指数显著下降,应用缓泻剂更少,完全自发肠蠕动加强,而止痛效果未受影响<sup>[29]</sup>。一项随机、双盲、对照研究进一步对PR OXN缓解非癌痛患者OIC的作用进行了探讨,265例接受PR OX 60~80 mg治疗伴有中、重度OIC的患者,随机进入PR OX或PR OXN组,经过1周治疗后,发现PR

OXN组较PR OX组患者肠道功能明显改善,4周治疗后PR OXN组患者每周自发排便以及服用缓泻剂药物的情况均显著优于PR OX组。而两组间止痛效果相似,并且保持稳定<sup>[30]</sup>。

一项重要的针对癌痛患者的随机、双盲、对照研究<sup>[31]</sup>显示入组185例,入组后停用之前使用的所有阿片药物和缓泻剂,随机接受PR OXN或PR OX治疗,剂量滴定最高至120 mg/d,羟考酮和比沙可啶分别作为疼痛和便秘解救药物使用。剂量超过120 mg的患者出组。4周后PR OXN组患者肠功能指数明显更低,泻剂服用剂量较PR OX组低20%以上。而疼痛评分、解救止痛药物使用剂量、患者生存质量、出组率和相关不良反应均未见统计学差异。该研究指出,PR OXN通过非常独特的机制控制长期应用阿片药物患者的OIC,特别对老年及癌痛患者大有益处,明显减少缓泻剂和其他医疗干预措施的使用。

到目前为止,非癌痛患者使用剂量超过80 mg、40 mg PR OXN的研究证据不足,还有待进一步研究确认。癌痛患者中120 mg/d、60 mg/d的剂量对止痛效果无影响,但是由于很多患者需要更高剂量才能充分镇痛,目前同样缺乏高剂量应用PR OXN治疗癌痛的研究。更高剂量下应用PR OXN,纳洛酮是否会对止痛效果产生干扰,OIC控制是否依然有效,以及羟考酮和纳洛酮之间比例是否需要进一步调整还尚待明确<sup>[32]</sup>。

PR OXN安全性和耐受性良好。PR OXN较PR OX组消化道不良反应(包括恶心、呕吐、消化不良)稍低,由于纳洛酮可以有效增加主动性肠蠕动,使得PR OXN腹痛发生率较高。PR OXN自2006年在德国通过快速审批手续进入临床,截至2012年在全球超过20个国家获批应用,有效性和安全性得到了充分验证。一项对超过7 000例疼痛患者应用PR OXN为期4周的上市后临床研究也显示,患者肠道功能和生存质量得到显著提升<sup>[33]</sup>。长期应用纳洛酮的安全性数据较少,来自动物实验的研究<sup>[34]</sup>提示,长期应用阿片受体拮抗剂可能导致胃肠道阿片受体数目增加,反过来导致阿片药物更易促使便秘发生,对阿片受体拮抗剂形成依赖。这些均需要进一步的临床研究来阐明。

### 3 小结

纳洛酮作为阿片受体拮抗剂,可以完全逆转吗啡的药理作用。同时,纳洛酮具有很高的用药安全性,在没有应用阿片药物情况下使用,几乎无任何不良反应。纳洛酮作为阿片药物过量解救的标准治疗药物,起效快、疗效确切、安全性高,是十分重要的急救药物。此外,还有研究显示纳洛酮在一氧化碳、有

机磷农药、酒精中毒和脑血管意外、心肺功能衰竭等疾病的治疗中也有积极疗效。

纳洛酮在OIC的防治方面有突出作用。据此设计、研发的羟考酮纳洛酮(2:1)联合缓释片在满足止痛需要的同时,可以有效减少OIC的发生,同时安全性良好,特别对老年癌痛患者大有益处,明显减少缓泻剂和其他医疗干预措施的使用。目前,其高剂量用药的安全性和有效性数据缺乏,需谨慎用药。

有研究<sup>[35]</sup>发现,静脉应用超低剂量纳洛酮可以增强阿片药物止痛效果,减少阿片药物消耗量,同时吗啡相关恶心、呕吐、瘙痒和呼吸抑制的发生率和严重程度均显著降低。动物实验数据显示,纳洛酮具有双向调节作用,低剂量时,增强阿片药物镇痛效果,而高剂量却干扰镇痛效果导致痛觉过敏,机制尚不明了。对于癌痛患者,应用纳洛酮增强镇痛效果方面的研究还很不充分,需要深入探讨,为临床合理应用纳洛酮提供依据。

### 参考文献

- 1 刘端祺,陈 钊.癌痛疼痛—从治疗到管理[J].中国肿瘤临床,2012,39(21):1575—1577.
- 2 Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2):e58—68.
- 3 Chen W, Chung HH, Cheng JT. Opiate-induced constipation related to activation of small intestine opioid  $\mu_2$ -receptors[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(12):1391—1396.
- 4 Enteen L, Bauer J, McLean R, et al. Overdose prevention and naloxone prescription for opioid users in San Francisco[J]. *J Urban Health*, 2010, 87(6):931—941.
- 5 Upadhyay S, Jain R, Chauhan H, et al. Oral morphine overdose in a cancer patient antagonized by prolonged naloxone infusion[J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 2008, 25(5):401—405.
- 6 Dowling J, Isbister GK, Kirkpatrick CM, et al. Population pharmacokinetics of intravenous, intramuscular, and intranasal naloxone in human volunteers[J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(4):490—496.
- 7 Smith K, Hopp M, Mundin G, et al. Low absolute bioavailability of oral naloxone in healthy subjects[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2012, 50(5):360—367.
- 8 Holliday S, Hayes C, Dunlop A. Opioid use in chronic non-cancer pain—part 1: known knowns and known unknowns[J]. *Aust Fam Physician*, 2013, 42(3):98—102.
- 9 Merlin MA, Saybolt M, Kapitanian R, et al. Intranasal naloxone delivery is an alternative to intravenous naloxone for opioid overdoses[J]. *Am J Emerg Med*, 2010, 28(3):296—303.
- 10 Kim D, Irwin KS, Khoshnood K. Expanded access to naloxone: options for critical response to the epidemic of opioid overdose mortality[J]. *Am J Public Health*, 2009, 99(3):402—407.
- 11 Yu H, Wen D, Ma C, et al. Effects of exogenous cholecystokinin octapeptide on acquisition of naloxone precipitated withdrawal induced conditioned place aversion in rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e41860.

- 12 Manfredi PL, Ribeiro S, Chandler SW, et al. Inappropriate use of naloxone in cancer patients with pain[J]. *J Pain Symptom Manage*, 1996, 11(2):131-134.
- 13 于世英. 癌痛诊疗规范及示范病房的自评标准解读[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2012, 18(12):706-708.
- 14 Komatsu T, Kokubun H, Suzuki A, et al. Population pharmacokinetics of oxycodone in patients with cancer-related pain[J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2012, 26(3):220-225.
- 15 Dahan A, Overdyk F, Smith T, et al. Pharmacovigilance: a review of opioid-induced respiratory depression in chronic pain patients[J]. *Pain Physician*, 2013, 16(2):E85-94.
- 16 Osborne RJ, Joel SP, Slevin ML. Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide[J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986, 292(6535):1548-1549.
- 17 Zhou R, Perez-Aguilar JM, Meng Q, et al. Opioid binding sites in human serum albumin [J]. *Anesth Analg*, 2012, 114(1):122-128.
- 18 Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone) [J]. *Pain Pract*, 2008, 8(4):287-313.
- 19 McMillan SC. Assessing and managing opiate-induced constipation in adults with cancer[J]. *Cancer Control*, 2004, 11(3 Suppl):3-9.
- 20 McMillan SC, Tofthagen C, Small B, et al. Trajectory of medication-induced constipation in patients with cancer[J]. *Oncol Nurs Forum*, 2013, 40(3):E92-E100.
- 21 Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract[J]. *Regul Pept*, 2009, 155(1-3):11-17.
- 22 Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction[J]. *Am J Surg*, 2001, 182(5A Suppl):11S-18S.
- 23 Holzer P. Opioid antagonists for prevention and treatment of opioid-induced gastrointestinal effects[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2010, 23(5):616-622.
- 24 Meissner W, Schmidt U, Hartmann M, et al. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation[J]. *Pain*, 2000, 84(1):105-109.
- 25 Mercadante S, Giarratano A. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in chronic pain management[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22(1):161-166.
- 26 Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation[J]. *Eur J Pain*, 2009, 13(1):56-64.
- 27 Nadstawek J, Leyendecker P, Hopp M, et al. Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain [J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(8):1159-1167.
- 28 Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain[J]. *J Pain*, 2008, 9(12):1144-1154.
- 29 Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe non-cancer pain[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(12):3503-3512.
- 30 Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10(4):531-543.
- 31 Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, et al. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain[J]. *Palliat Med*, 2012, 26(1):50-60.
- 32 Mercadante S, Ferrera P, Adile C. High doses of oxycodone-naloxone combination may provide poor analgesia[J]. *Support Care Cancer*, 2011, 19(9):1471-1472.
- 33 Schutter U, Grunert S, Meyer C, et al. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(6):1377-1387.
- 34 Bohn LM, Raehal KM. Opioid receptor signaling: relevance for gastrointestinal therapy[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6(6):559-563.
- 35 Movafegh A, Shoeibi G, Ansari M, et al. Naloxone infusion and post-hysterectomy morphine consumption: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012, 56(10):1241-1249.

(2013-10-30 收稿)

(2013-12-03 修回)

(本文编辑:邢颖)