

· 标准与规范 ·

非阿片类镇痛药治疗慢性疼痛病中国指南

中国国家卫生健康委能力建设和继续教育中心疼痛病诊疗专项能力提升项目专家组

通信作者: 刘延青, 首都医科大学附属北京天坛医院疼痛科, 北京 100070, Email:

lyqytyy@126.com

【摘要】 非阿片类镇痛药物是慢性疼痛病重要的临床治疗药物之一, 主要包括非甾体抗炎镇痛药、离子通道药物、抗抑郁药、糖皮质激素、神经营养药、肌肉松弛药、 α_2 肾上腺素能受体激动剂、调节骨代谢药物、N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂和中成药等。基于《国际疾病分类(第11版)》(ICD-11)中慢性疼痛病非阿片类镇痛药物治疗的指南尚未见报道。本指南由中国国家卫生健康委能力建设和继续教育中心疼痛病诊疗专项能力提升项目专家组(以下简称专家组)牵头制订。专家组系统检索和评价了 ICD-11 七大类慢性疼痛病的非阿片类镇痛药物治疗的适应证、禁忌证、注意事项等问题涉及的有效性证据, 并针对特殊的慢性疼痛病患者如老年、妇女和儿童以及肝肾功能受损患者等提出了非阿片类镇痛药物治疗指南的推荐意见, 旨在为临床合理应用非阿片类镇痛药治疗慢性疼痛病提供参考。

【关键词】 疼痛; 慢性; 镇痛药, 非阿片类; 指南

基金项目: 国家自然科学基金(82371224、82271239、82271512)

Chinese guidelines for the treatment of chronic pain disorders with non-opioid analgesics

Expert Group on Pain Disease Diagnosis and Treatment Special Ability Training Project of National Health Commission Capacity Building and Continuing Education Center

Corresponding author: Liu Yanqing, Department of Algology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China, Email: lyqytyy@126.com

【Abstract】 Non-opioid analgesics are one of the important clinical treatment drugs for chronic pain disorders, which mainly include non-steroidal anti-inflammatory analgesics, ion channel drugs, antidepressants, glucocorticoids, neurotrophic drugs, muscle relaxants, α_2 adrenergic receptor agonists, bone metabolism regulating drugs, N-methyl-D-aspartate receptor antagonists and traditional Chinese patent medicines. The guidelines for the treatment of chronic pain disorders based on international classification of diseases (ICD)-11 with non-opioid analgesics have not been reported. This guideline was formulated under the leadership of expert group on Pain Disease Diagnosis and Treatment Special Ability Training Project of National Health Commission Capacity Building and Continuing Education Center (hereinafter referred to as the expert group). The expert group systematically searches and evaluates the effectiveness evidence related to the indications, contraindications, precautions, and other issues of non-opioid analgesics treatment for the seven major categories of chronic pain diseases in ICD-11. It also recommends non-opioid analgesic drug treatment for special chronic pain patients such as the elderly, women and children, as well as patients with liver and kidney dysfunction. This guide aims to provide reference for the application of non-opioid analgesics in the treatment of chronic pain disorders in different disciplines.

【Key words】 Pain; Chronic; Analgesics, non-opioid; Guidelines

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82371224, 82271239, 82271512)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230529-00876

收稿日期 2023-05-29 本文编辑 张媛

引用本文: 中国国家卫生健康委能力建设和继续教育中心疼痛病诊疗专项能力提升项目专家组. 非阿片类镇痛药治疗慢性疼痛病中国指南[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(39): 3088-3102. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230529-00876.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



指南制订流程和方法

一、指南发起机构与专家组成员

本指南由中国国家卫生健康委能力建设和继续教育中心疼痛病诊疗专项能力提升项目专家组(以下简称专家组)牵头制订。2022 年 9 月 5 日启动,2022 年 12 月 10 日、2023 年 2 月 18 日召开 2 次中期审稿会,期间线上反复讨论,于 2023 年 3 月 11 日完成定稿。本指南专家组成员均填写了利益声明表,不存在与本指南直接相关的利益冲突。

二、指南注册与计划书撰写

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台(Practice Guideline Registration for Transparency, <http://www.guidelines-registry.org>)进行了注册(注册号:PREPARE-2023CN043)。本指南的制订遵循 2014 年发布的《世界卫生组织指南制订手册》及 2022 年中华医学会发布的《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》。

三、指南使用者与应用的目标人群

本指南供不同等级医院的疼痛科、麻醉科、神经内科、神经外科、骨科、风湿免疫科、康复科、中医科医师和临床药师等进行参考,需根据患者具体情况酌情参考应用。

四、临床问题的遴选和确定

专家组通过问卷调查的形式,遴选并拟定了七大类慢性疼痛病非阿片类镇痛药物治疗中的多个临床实践问题,最终形成了 30 个临床问题的指南。

五、证据的检索

专家组针对最终纳入的临床问题与结局指标,按照人群、干预、对照和结局(population, intervention, comparison and outcome, PICO)原则对其进行解构,并根据解构的问题检索 MEDLINE、Cochrane Library、Epistemonikos、CBM、万方和 CNKI 数据库,按照系统评价、随机对照试验(RCT)、队列研究和病例对照研究的顺序选择循证医学证据,指南最终纳入 54 篇 RCT 文章,其他则为专家共识、指南或综述。

六、证据的评价与分级

专家组评估了文献审查小组提供的建议和证据的反馈,并在第一轮会议上评估了每个项目和选定建议的必要性。由于质量差或证据相互矛盾而提出的建议被消除、改述或合并。在第二轮投票中,根据 GRADE 办法,专家投票小组根据医学干预的利弊平衡、证据质量、价值、偏好和成本之间的平

衡提出了建议(强或弱、赞成或反对)。为了达成共识,最多三轮匿名投票,在达成共识之前(将优先级定义为协商一致协议,≥70%,最低响应率为 70%)每个建议草案以第一名为准(表 1)。

表 1 本指南推荐意见的证据等级和推荐等级

级别	说明
证据质量	
高(A)	进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度
中(B)	进一步研究很可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果
低(C)	进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度,且该评估结果很可能改变
极低(D)	任何疗效评估结果都很不确定
推荐意见	
强推荐(1)	一致同意(支持意见≥80%)
弱推荐(2)	基本一致共识,争议小(支持意见 60%~80%)
无共识(3)	无共识且争议大(支持意见<60%)

概 述

慢性疼痛是指持续或反复发作超过 3 个月以上的疼痛,累及全球 20% 以上的人口,约 2/3 的慢性疼痛患者伴有认知和情感障碍。最近《国际疾病分类(第 11 版)》(ICD-11)首次将慢性疼痛病分为七大类^[1-3]。其中不明原因的慢性原发性疼痛被认定为神经系统的一种疾病,而由损伤和其他疾病引起的慢性疼痛为慢性继发性疼痛综合征,包括慢性癌症相关性疼痛、慢性神经病理性疼痛、慢性继发性内脏痛、慢性术后或创伤后疼痛、慢性继发性肌肉骨骼疼痛和慢性继发性头痛或颌面痛。慢性疼痛的机制包括三大类:伤害感受性疼痛、神经病理性疼痛(损伤和疾病影响躯体感觉神经系统)和伤害可塑性疼痛(即无伤害性刺激,也无损伤和其他疾病,疼痛源于痛觉处理系统改变)^[4-6]。这三大类机制在不同类型的慢性疼痛中发挥不同的作用。如骨关节炎疼痛以伤害性疼痛为主,带状疱疹性神经痛以神经病理性疼痛为主,而纤维肌痛和非特异性腰背痛以伤害可塑性疼痛为主。在非阿片类药物治疗方面,非甾体抗炎药(NSAIDs)常用于治疗伤害感受性疼痛;而离子通道药物和抗抑郁药用于治疗神经病理性疼痛,尤其是伴有认知和情感障碍的患者。此外,糖皮质激素、神经营养药、肌松药、 α_2 肾上腺素能受体激动剂、调节骨代谢药物和 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂等也用于治疗不同类型的慢性疼痛^[7]。近年来中成药的循证医

学证据日渐增加,使得临床应用选择更为丰富^[8]。为进一步规范应用非阿片类镇痛药治疗慢性疼痛病,国家卫健委能力建设和继续教育中心疼痛病诊疗专项能力提升项目专家组组织国内疼痛科专家经过反复的认真讨论制订了本指南。

推荐意见 1:慢性疼痛发病机制包括伤害性感受性疼痛、神经病理性疼痛和伤害可塑性疼痛,治疗时尽可能对因治疗。(证据等级:A;推荐强度:1)

推荐意见 2:非阿片类镇痛药物种类较多,应用时需根据疼痛分类和药物镇痛机制,尽可能做到机制性镇痛,联合用药,注意药物不良反应。(证据等级:A;推荐强度:1)

慢性疼痛病的非阿片类镇痛药物应用

一、原发性疼痛

(一)定义

疼痛持续或反复发作超过 3 个月,伴有显著的情绪情感异常或功能障碍,且排除其他慢性疼痛性疾病时,可诊断为慢性原发性疼痛^[9]。这类疼痛病的诊断和治疗目前在临床上都存在较大的不确定性。生物、心理和社会因素相互作用诱导是本类疾病的共同特征,这使得慢性原发性疼痛的各种类型均有其自身特征。临床常见原发性疼痛疾病包括:纤维肌痛症(fibromyalgia, FM)、复杂区域疼痛综合征(complex regional pain syndrome, CRPS)、灼口综合征(burn mouth syndrome, BMS)、原发性内脏痛中的肠易激惹综合征(irritable bowel syndrome, IBS)等慢性疼痛病^[9]。此类疾病的药物治疗中,非阿片类镇痛药占据了主要的地位。

(二)临床应用规范与原则

1. 治疗原则:对症和对因治疗并重;早期、足量、足疗程、联合用药。

2. 常用药物治疗方案:原发性疼痛药物的选择较为困难,多数循证医学证据较低,综合文献和专家意见,提出如下推荐意见:(1)抗抑郁药物中三环类抗抑郁药物(TCAs)如阿米替林可显著减轻 FM 的疼痛和疲劳^[10-11],对 CRPS 也同样有效^[12-13],能够缓解 IBS 患者的心境、改善腹痛症状^[14-16](2A)。选择性的 5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SSNRI)度洛西汀则被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于 FM^[17-18](1A)。文拉法辛和度洛西汀均能显著缓解 BMS 的疼痛程度。5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)

包括舍曲林、氟西汀、帕罗西汀等,也常用来治疗 IBS 相关疼痛^[19](2B)。其中舍曲林和帕罗西汀可有效降低 BMS 的严重程度。(2)离子通道药物如加巴喷丁和普瑞巴林已被广泛用于 FM 治疗,尤其普瑞巴林目前是 FDA 批准用于 FM 的唯一离子通道药物^[20](2A)。加巴喷丁可有效减轻 CRPS 和 BMS 患者的疼痛^[21-22](2A)。而目前尚没有普瑞巴林治疗 CRPS 的报道。常常建议普瑞巴林联合度洛西汀,或者联合其他药物如米那普仑或文拉法辛进行 FM 的疼痛治疗,治疗效果均优于以上 4 种药物的单药治疗。(3)NSAIDs 和皮质类固醇已用于治疗成人和儿童患者 CRPS 的疼痛和炎症。局部和静脉注射氯胺酮可有效缓解 CRPS 疼痛^[23-25](2B)。在治疗 FM 时,不使用 NSAIDs 作为主要药物,同样也不推荐使用糖皮质激素^[26-27](1B)。(4)其他:肌肉松弛药物替扎尼定辅助治疗 FM、 α -硫辛酸和氯硝西泮治疗 BMS 等都尚需进一步研究^[28-34]。解痉药中选择性肠道平滑肌钙离子拮抗剂(如匹维溴铵)和双向离子通道调节剂(如曲美布汀)可有效改善 IBS 患者的腹痛^[35-36](2B)。

简言之,对于目前原发性疼痛这一多致病因素复杂疾病,目前还没有镇痛药物选择金标准^[37]。基于临床症状、发病机制的药物选择,以及不同药物联合是较好的策略,TCAs 和离子通道药物、抗抑郁/抗焦虑药物通常作为首选药物,如果有伤害感受性疼痛的症状则可酌情增加 NSAIDs 类药物。

推荐意见 3:慢性原发性疼痛的生物、心理和社会因素相互作用和诱导是其共同特征,治疗时注意全程评估、对因对症并重。(证据等级:A;推荐强度:1)

推荐意见 4:FM、BMS 和 CRPS 均属于原发性疼痛,治疗可选择阿米替林、度洛西汀和文拉法辛、离子通道药物加巴喷丁和普瑞巴林等非阿片类药物。(证据等级:A;推荐强度:2)

推荐意见 5:成人和儿童 CRPS 患者的炎症相关疼痛,可选择 NSAIDs 和皮质类固醇治疗。(证据等级:B;推荐强度:2)

二、慢性神经病理性疼痛

(一)定义

慢性神经病理性疼痛通常指由损伤和疾病影响躯体感觉神经系统引起的慢性疼痛,临床表现为痛阈下降、痛反应增强和自发性疼痛^[38]。慢性神经病理性疼痛主要机制为外周敏化和中枢敏化。前者指初级传入神经元电压依赖性离子通道表达异



常,导致其兴奋性升高,痛信号产生增多。后者指痛觉传导通路上突触传递效率持续增强,放大痛信号。

常见的慢性神经病理性疼痛主要包括三叉神经痛、舌咽神经痛、带状疱疹后神经痛、糖尿病痛性周围神经病变、神经根疼痛、慢性手术后和创伤后疼痛、多发性硬化症、脊髓损伤后疼痛、卒中后丘脑痛、癌性神经病理性疼痛等。

(二)临床药物应用规范与原则

1. 治疗原则:早期对因治疗、促进神经修复、联合用药、足量、足疗程、康复和心理多学科治疗(multi-disciplinary therapy, MDT)^[39]。首选药物镇痛治疗,适时进行微创治疗或神经调控治疗。一般在神经病理性疼痛发病早期,例如带状疱疹急性神经痛,推荐神经阻滞治疗,联合应用糖皮质激素和局部麻醉药(神经根、背根神经节),并辅以口服离子通道药物;当病情进展至维持期,建议在应用离子通道药基础上辅以抗抑郁/抗焦虑药物、神经营养药,并可以加外用药物镇痛;若神经病理性疼痛合并痛性痉挛,可加用中枢性肌肉松弛剂等。

2. 常用药物治疗方案:(1)离子通道药物:卡马西平、奥卡西平为治疗三叉神经痛的首选用药^[40](1A),科博肽注射液治疗三叉神经痛疗效肯定^[41](2B)。钙离子通道调节剂(加巴喷丁、普瑞巴林)被推荐为治疗慢性神经病理性疼痛的一线用药^[42](1A);钠离子通道拮抗剂草乌甲素(片剂、软胶囊和口服液)也被推荐为治疗慢性神经病理性疼痛的有效药物^[43](1B)。(2)抗抑郁和抗焦虑药物:阿米替林可用于脊髓损伤、艾滋病病毒(human immunodeficiency virus, HIV)或放化疗引起的周围神经病理性疼痛^[44](1A)。SSNRI 药物文拉法辛和度洛西汀也常作为治疗慢性神经病理性疼痛的一线用药^[45](1A)。另外有研究显示多发性硬化症引起的中枢性疼痛可以用度洛西汀来缓解^[46](2B)。(3)外用药:局部利多卡因贴剂及辣椒素贴剂也可用于带状疱疹后神经痛的一线及二线用药^[47-49](1A)。(4)糖皮质激素:地塞米松棕榈酸酯、复方倍他米松、甲强龙、曲安奈德、地塞米松多在早期使用,或作为神经阻滞复合药物应用(2A)。(5)神经营养药:甲钴胺、神经妥乐平等可用于治疗神经病理性疼痛(2B)。(6)中枢性肌肉松弛剂:替扎尼定可用于治疗中枢性痛性痉挛^[50](2B)。

推荐意见 6:慢性神经病理性疼痛指由损伤和疾病影响躯体感觉神经系统引起的慢性疼痛,降低

外周和中枢敏化程度是药物治疗的关键点。(证据等级:A;推荐强度:1)

推荐意见 7:慢性神经病理性疼痛的治疗原则包括早期干预、对因治疗、促进神经修复、联合用药、足量、足疗程及多模式镇痛。(证据等级:A;推荐强度:1)

推荐意见 8:慢性神经病理性疼痛的药物首选离子通道药物、抗抑郁和抗焦虑药物及外用贴剂。辅以糖皮质激素、神经营养药和肌松药物进行多模式镇痛。(证据等级:A;推荐强度:1)

三、慢性肌肉骨骼疼痛

(一)定义

慢性肌肉骨骼疼痛是指发生在肌肉、肌腱、骨骼、关节或软组织等部位的持续性或复发性疼痛,且时间超过3个月^[51]。慢性肌肉骨骼疼痛病程长、疼痛经久不愈,患者常伴有明显的心理障碍或功能障碍,严重影响患者日常生活质量。目前慢性肌肉骨骼疼痛机制尚未完全明确,可能包括炎症反应、纤维化、神经递质大量释放和神经免疫异常、外周敏化和中枢敏化等机制^[52-53]。在西方国家,对慢性肌肉骨骼疼痛治疗过度依赖阿片类药物,造成阿片危机^[54],国内也存在NSAIDs治疗慢性肌肉骨骼疼痛使用不当的现象。因此,如何合理规范使用非阿片类镇痛药物治疗慢性肌肉骨骼疼痛具有重大社会意义。

(二)临床药物应用规范与原则

1. 治疗原则:积极治疗原发病、区分慢性肌肉骨骼疼痛性质用药、治疗共病、多模式镇痛、动态评估、全病程管理、注意药物不良反应^[53, 55]。

2. 常用药物治疗方案:(1)NSAIDs:NSAIDs对炎症引起的轻中度慢性肌肉骨骼疼痛有较好的镇痛作用^[53, 56](1A)。临床上多用于以红肿热痛或者以钝痛、闷痛、定位不清晰的疼痛为特点的慢性肌肉骨骼疼痛患者。NSAIDs有封顶效应,应避免盲目增加剂量,避免两种NSAIDs联合用药^[57](1A)。严格掌握适应证,对既往有上消化道溃疡出血史、缺血性心脏病和肾脏疾病的患者应慎用或避免使用NSAIDs^[58],不建议同激素合用(1C)。应同时加用胃黏膜保护剂(1A)。(2)抗抑郁和抗焦虑药物:此类药物对各种慢性骨骼肌肉疼痛都具有良好的治疗效果,同时具有良好的抗抑郁/抗焦虑作用^[59-61]。对伴有明显情感障碍的慢性肌肉骨骼疼痛患者建议联合使用。常用药物包括度洛西汀、文拉法辛、阿米替林等。度洛西汀是目前唯一获FDA



批准治疗慢性肌肉骨骼疼痛的抗抑郁药物^[62](1A)。(3)离子通道药物:慢性肌肉骨骼疼痛伴发神经病理性疼痛时常需联合使用离子通道药物,常用药物为加巴喷丁、普瑞巴林、草乌甲素^[63-64](1B)。(4)肌松药:主要用于治疗痉挛性肌肉骨骼相关疾病,阻断骨骼肌紧张的恶性循环^[53]。慢性肌肉骨骼疼痛伴肌肉痉挛、僵硬等症状时常需联合使用肌松药。常用药物为替扎尼定、巴氯芬和乙哌立松等(2A)。(5)外用药:具有起效快、局部浓度高、系统暴露量低、全身不良反应少等优势,适用于轻、中度慢性肌肉骨骼疼痛长期治疗用药^[65-66]。常用药有 NSAIDs 制剂、中成药制剂等。其中洛索洛芬钠凝胶贴膏(1A)、祛风骨痛凝胶贴膏(1B)、骨通贴膏(1B)、通络祛痛膏(1B)、酮洛芬凝胶贴膏(1B)均为常用治疗慢性肌肉骨骼疼痛的外用药物^[67-71]。(6)中成药:中成药在抑制炎症因子和保持骨代谢平衡方面的基础研究和转化医学研究近年来取得较多进展,壮骨止痛胶囊(1A)、仙灵骨葆胶囊/片(1A)在保持骨代谢平衡的研究中有较高等级的文献发表^[72-73],为临床治疗骨质疏松症及相关疼痛奠定了基础,受到很多相关诊疗指南的推荐。风湿骨痛胶囊(1A)、痹祺胶囊(1A)抗炎作用机制明确,临床上多用于风湿性/类风湿性关节炎、骨关节炎等疼痛疾病^[74-75]。颈舒颗粒在颈椎病治疗方面循证医学证据较高^[76-77](1A)。丹鹿通督片多用于治疗腰椎管狭窄症^[78](1B),中成药临床上尤其适合中西药联合应用,或用于西药不良反应明显、疗效不满意的患者^[8]。

推荐意见 9:慢性肌肉骨骼疼痛指发生在肌肉、肌腱、骨骼、关节或软组织等部位的持续性或复发性疼痛,药物治疗需注意持续性炎症、结构改变及神经病理痛等不同发病机制。(证据等级:A;推荐强度:1)

推荐意见 10:NSAIDs 对炎症引起的轻中度慢性肌肉骨骼疼痛有较好的镇痛作用,应用时需注意药物不良反应和疗程。局限性慢性肌肉骨骼疼痛建议首选外用 NSAIDs 贴剂。(证据等级:A;推荐强度:1)

推荐意见 11:抗抑郁/抗焦虑药物、离子通道阻滞剂和中成药可有效治疗慢性肌肉骨骼疼痛,建议联合用药。(证据等级:A;推荐强度:1)

四、慢性内脏痛

(一)定义

慢性内脏痛是指源自头颈部及胸腔、腹腔和盆

腔内脏器官的持续性或反复发作性疼痛,病因包括机械因素、血管因素和持续性炎症,不包括神经病理性疼痛^[79]。

(二)临床药物应用规范与原则

1. 治疗原则:慢性内脏痛的治疗原则包括去除能够识别的或可能的基础疾病和疼痛等症状学治疗^[80]。对于持续性炎症引起的慢性内脏痛的特殊治疗包括药物(抗生素、抗病毒、抗真菌或抗寄生虫治疗)、免疫调节剂(如糖皮质激素类和生物制剂)和手术等。而血管因素引起的则需要根据特定的疾病和器官选择不同的治疗方式,包括针对高凝状态的药物治疗、血管舒张药和手术(如心血管成形术)。而机械因素的内脏痛治疗主要是特定手术,对症治疗包括解痉药、NSAIDs 类药物以及阿片类药物^[81]。

2. 常用药物治疗方案:内脏痛疼痛强度的变化与疾病的发生发展过程不完全一致,而且部分患者潜在疾病治愈后,慢性内脏痛可持续存在。此时对症镇痛方案包括 NSAIDs、抗痉挛药或 TCAs、离子通道药物以及抗抑郁药物等不同种类药物^[80, 82](2B)。前列腺疼痛、会阴痛、盆腔痛常用前列平胶囊^[83](1B)。慢性胰腺炎是各种病因引起胰腺组织和功能不可逆改变的慢性炎症性疾病^[79-80]。良好的疼痛管理是疾病治疗的关键之一。作为一种复杂的基因-环境代谢性疾病,建议在多学科诊治的基础上进行阶梯治疗^[79-80]。若患者慢性胰腺炎与暴饮、暴食、喝酒等相关,一线治疗方案为节食戒酒;若需考虑胰腺结石等梗阻原因,一线方案为内镜治疗/体外冲击波碎石^[79-80]。若按照以上治疗方案患者仍有明显疼痛,或患者合并神经病理性疼痛、自主神经系统症状等,建议应用 NSAIDs^[84]、胰酶^[79-80, 85-86](1A)和(或)抗氧化剂^[79-80, 87-89](1A)。按照以上方案治疗后,患者仍疗效欠佳,则需要进一步评估精神、神经病理性疼痛或者中枢敏化等因素,前者建议给予行为认知治疗和抗抑郁药物治疗;后者则考虑应用离子通道药物(普瑞巴林)^[90-91](1B)或抗抑郁药物^[92](1B)。治疗后患者疗效如果仍欠佳,可以逐级加用弱阿片类药物,必要时升级为强阿片类药物。必要时可以轮换使用阿片类药物,加用氯胺酮、可乐定等药物,或者手术、腹腔神经丛阻滞/腹腔神经丛毁损、脊髓电刺激和经颅磁刺激等治疗^[79-80]。

推荐意见 12:慢性内脏痛是指源自头颈部及胸腔、腹腔和盆腔内脏器官的持续性或反复发作性



疼痛。药物治疗可针对机械因素、血管因素和持续性炎症等病因进行治疗。(证据等级:A;推荐强度:1)

推荐意见 13:慢性内脏痛治疗强调对因、对症并重,常用非阿片类镇痛相关药物包括解痉药和 TCAs、SSNRI、离子通道药物。(证据等级:B;推荐强度:2)

五、慢性癌痛

(一)定义

慢性癌痛是指由原发癌症本身或癌症转移,以及治疗癌症的手术、放化疗等所导致的慢性疼痛。一般分为慢性神经病理性癌痛、慢性骨癌痛、慢性内脏癌痛^[93-95]。肿瘤侵犯躯体和(或)内脏感觉神经系统可以导致神经病理性疼痛。此外长期慢性疼痛可以导致外周及中枢神经敏化,诱发或加重神经病理性疼痛,出现痛觉过敏或痛觉超敏。骨癌痛是晚期癌症患者最常见的严重疼痛之一,内脏癌痛则和内脏机械性拉伸、肿瘤侵袭或压迫内脏缺血、肿瘤浸润内脏释放致痛炎症介质和脏器神经结构受到压迫或侵犯等因素有关^[96]。

(二)临床应用规范与原则

1. 治疗原则:多模式治疗癌痛效果更好^[97],应根据病情联合使用阿片类与非阿片类镇痛药,最常合用的非阿片类镇痛药为 NSAIDs 和对乙酰氨基酚、抗抑郁/抗焦虑药物、离子通道药物以及糖皮质激素类药物等。

2. 常用药物治疗方案:(1)NSAIDs:癌痛三阶梯体系中的 NSAIDs 是最常用的初始药物,患者无 NSAIDs 的禁忌证都可以应用,其中 COX-2 抑制剂如塞来昔布可抑制肿瘤表达 COX-2 同工酶,减少前列腺素合成^[98],同时增加骨肉瘤细胞系的凋亡和延缓肿瘤进展^[99],安全性较高,可用于骨癌痛治疗(1A)。(2)抗抑郁/抗焦虑药物:阿米替林减轻疼痛需要一定的剂量和时间,小剂量开始,在平均剂量 75~150 mg/d 时,起效时间 1~2 周,4~6 周达到峰值^[100](1A)。(3)离子通道药物:对内脏感觉神经损害引起的疼痛,可以使用离子通道药如普瑞巴林和加巴喷丁,同样也适用于各类癌性疼痛中神经病理痛的治疗^[101](2A)。(4)外用膏药:对于区域性神经痛可以使用皮肤外用膏药,对于化疗诱导的周围神经病变疼痛,外用 2% 氯胺酮加 4% 阿米替林乳膏有较好的疗效^[102](2B)。目前没有高质量随机对照研究支持使用局部利多卡因治疗癌性相关神经病理疼痛^[103](2B)。(5)糖皮质激素:对肿瘤压迫脊

髓和神经丛等引起的神经病理性疼痛有一定的疗效,同时还有助于预防化疗引起的恶心、呕吐以及超敏反应,改善乏力和疲劳等症状,并可刺激患者食欲。目前激素用于骨癌痛证据薄弱,而且可能只有短期益处^[104](2B)。如果大剂量长时间(超过 8 周)使用可能增加死亡率。地塞米松抑制神经元型一氧化氮合酶基因表达,可用于治疗内脏疼痛和肠梗阻^[105](2B)。(6)其他:包括⁹⁹Tc 亚甲基二膦酸盐、乙酰乌头碱、双膦酸盐、降钙素等辅助镇痛药,均能联合用药,提高临床镇痛效果。⁹⁹Tc 亚甲基二膦酸盐可以有效缓解肿瘤骨转移疼痛^[106],双膦酸盐可抑制破骨细胞,抑制骨吸收^[107],唑来膦酸可降低乳腺癌患者发生骨骼相关不良事件风险^[108]。因此一旦发现肿瘤骨转移,即使没有骨癌痛,也强烈推荐应用双膦酸盐尤其是唑来膦酸防治骨癌痛(1B)。降钙素可以一定程度上缓解骨转移疼痛,还能保持骨密度,从而降低骨折的风险^[109],且无双膦酸盐引发骨坏死的风险,可用于骨癌痛(1B)。需要注意的是,尽管医生经常给癌痛患者开具苯二氮平类药物、抗抑郁药和抗精神病药^[110],但催眠药或抗焦虑药的使用与死亡率增加有关,应谨慎使用^[111-112](1A)。

推荐意见 14:慢性癌痛包括慢性神经病理性癌痛、慢性骨癌痛、慢性内脏癌痛,需针对不同亚型进行对因治疗。(证据等级:A;推荐强度:1)

推荐意见 15:神经病理性癌痛治疗遵循神经病理痛的用药原则,可应用抗抑郁/抗焦虑药物、离子通道药物。(证据等级:A;推荐强度:1)

推荐意见 16:骨癌痛的非阿片类药物治疗包括⁹⁹Tc 亚甲基二膦酸盐、双膦酸盐、降钙素,可酌情使用 NSAIDs 和糖皮质激素类药物辅助治疗。(证据等级:A;推荐强度:1)

推荐意见 17:内脏癌痛的药物治疗包括 NSAIDs、离子通道类及抗抑郁/抗焦虑药物。(证据等级:B;推荐强度:2)

六、慢性头痛与颌面痛

(一)定义

慢性头痛与颌面痛是指至少 3 个月内,有超过一半的天数发生头痛或颌面痛,伴有严重的情感障碍(焦虑、愤怒、沮丧或抑郁情绪)或功能障碍(干扰日常活动和社交)。每天疼痛持续时间至少 4 h(未经治疗)或者每天出现几次短暂的发作。慢性原发性头痛与颌面痛是由生物、心理和社会等多因素共同导致的疼痛综合征^[113]。



慢性头痛与颌面痛包括慢性偏头痛、紧张型头痛、三叉神经自主神经性头痛、三叉神经痛、BMS 等疼痛疾病。发病机制复杂,降钙素相关基因肽(CGRP)与偏头痛的发作相关^[114]。外周疼痛机制以及中枢痛觉敏化参与了紧张型头痛的产生^[115]。三叉神经自主神经性头痛主要与三叉神经血管通路、三叉神经-自主神经反射、下丘脑三大重要组成部分的同步异常活动相关。血管压迫三叉神经是经典三叉神经痛的重要原因之一。

(二)临床应用规范与原则

1. 治疗原则:重在预防、对因治疗、注意药物的适应证选择和不良反应。

2. 常用药物治疗方案:(1)CGRP 及其受体的靶向药物(4 种单抗类:Fremanezumab、Eptinezumab、Erenumab、Galcanezumab 和小分子拮抗剂 Gepants)可显著减少偏头痛发作频率、持续时间和疼痛严重程度^[116-123],强烈推荐用于偏头痛急性发作及慢性偏头痛的预防(1A)。此外,Galcanezumab 可以显著降低丛集性头痛发作频率,可用于预防丛集性头痛的发作^[124](1A)。(2)对乙酰氨基酚和 NSAIDs:可用于治疗轻度的偏头痛急性发作^[125],同时也是治疗紧张型头痛急性发作的首选药物^[126-129](1A),这些药物与咖啡因的复合制剂是治疗紧张型头痛急性发作的二线用药^[130](2A)。(3)曲坦类药物和新型的 5-HT_{1F} 受体激动剂拉米地坦(Lasmiditan):可用于中重度的偏头痛急性发作^[131](1A)。曲坦类、肌肉松弛剂未证实在紧张型头痛的治疗中有效^[132],不推荐使用。(4)离子通道药物:卡马西平或奥卡西平是治疗三叉神经痛的一线用药^[133](1A)。普瑞巴林及加巴喷丁可用于治疗 BMS,也可以作为三叉神经痛的二线用药,但其有效性证据较弱^[134](2B)。托吡酯及丙戊酸盐可作为慢性偏头痛的传统预防性药物^[135-136](1A)。(5)抗抑郁/抗焦虑药:阿米替林是预防慢性紧张型头痛的首选药物^[137-138](1A),米氮平和文拉法辛是第二选择的药物,这些预防药物的效果往往是有限的,治疗可能会受到不良反应的阻碍^[139](2B)。此外,阿米替林也是慢性偏头痛传统的预防性药物^[140](1A)。(6)其他: β 受体阻滞剂(心得安、美托洛尔)(2A)和 A 型肉毒杆菌毒素注射治疗(1B)可作为慢性偏头痛的预防性药物^[141-142]。

推荐意见 18:慢性头痛与颌面痛是指至少 3 个月内,有超过一半的天数发生的头痛或颌面痛,伴有严重的情感障碍或功能障碍,其治疗原则重在预

防和防止复发,积极控制急性发作。(证据等级:A;推荐强度:1)

推荐意见 19:偏头痛药物可选择 CGRP 及其受体的靶向药物、曲坦类药物。轻度和首发偏头痛可选择 NSAIDs。TCAs、 β 受体阻滞剂和 A 型肉毒杆菌毒素注射可作为慢性偏头痛的预防性药物。(证据等级:A;推荐强度:1)

推荐意见 20:三叉神经痛的一线用药仅包括卡马西平或奥卡西平,普瑞巴林及加巴喷丁是三叉神经痛的二线用药。(证据等级:A;推荐强度:1)

七、慢性手术后和创伤后疼痛

(一)定义

慢性手术后和创伤后疼痛是指在手术后或者组织创伤后(包括烧伤在内的任何创伤)出现,排除由感染、复发的肿瘤等因素引起的疼痛,在创伤愈合后,疼痛依然持续存在超过 3 个月,且经常发生^[143]。手术后或创伤后慢性疼痛的发病率报道不一。根据手术类型的不同,手术后慢性疼痛发病率为 5%~85%,严重的在 2%~15%,尤其是在截肢、疝修补术、乳房切除术、开胸术等术后发病率偏高。创伤后慢性疼痛常见于多发伤后,尤其是脊髓损伤、臂丛等神经损伤、烧伤等。慢性手术后和创伤后疼痛通常被认可是神经病理性疼痛,也有慢性无菌性炎症的成分^[143]。值得注意的是,慢性手术后疼痛的患者常有手术区域功能受限和手术失败的心理创伤;慢性创伤后疼痛常合并创伤后应激障碍^[144-145]。

(二)临床应用规范与原则

1. 治疗原则:针对术后疼痛种类治疗,关注神经病理痛亚型及心理精神状态,尤其注意多模式、多学科联合治疗。非阿片类药物参考慢性神经病理性疼痛^[144-149]。

2. 常用药物治疗方案:(1)离子通道药物:一般选用普瑞巴林、加巴喷丁等治疗术后慢性疼痛,尤其伴有神经病理痛的术后和创伤后疼痛^[144-145](2A)。(2)抗抑郁/抗焦虑药:如文拉法辛、度洛西汀等,可同离子通道药物联合使用^[147-148](1B)。(3)外用药物:局部利多卡因和局部辣椒素是主要的外用药物^[149-150]。其他还包括洛索洛芬钠凝胶贴膏^[67]、祛风骨痛凝胶膏^[68]、通络祛痛膏^[70]等局部应用,可酌情用于慢性术后和损伤后疼痛的外周神经痛(2C)。(4)NSAIDs 和对乙酰氨基酚:主要是抗炎性镇痛,可根据症状严重程度使用^[149-150]。NSAIDs 治疗时可能会妨碍 SSRIs 的抗抑郁作用,对伴随中重



度抑郁症的患者应当减少甚至不用 NASIDs 类药物^[148] (1B)。(5)NMDA 受体阻断剂及其他:氯胺酮可能是一种有效降低此类疼痛病觉超敏的辅助用药^[151-152] (2B),其他可能有效的药物包括可乐定、美西律等^[149-150] (3C)。(6)局部麻醉药:椎旁神经阻滞、外周神经阻滞是有效的治疗策略,神经阻滞药物可选择利多卡因、罗哌卡因、布比卡因以及氯普鲁卡因等^[153-154] (2A)。

推荐意见 21:慢性手术后和创伤后疼痛是在手术后或者组织创伤后出现,排除由感染、复发的肿瘤等因素引起的疼痛,多模式、尽早治疗为主。(证据等级:A;推荐强度:1)

推荐意见 22:慢性手术后和创伤后疼痛药物治疗通常选用离子通道药物、抗抑郁/抗焦虑药物以及局部贴剂。(证据等级:B;推荐强度:2)

非阿片类药物治疗疼痛的配伍禁忌与注意事项

一、糖皮质激素

糖皮质激素因其强大的抗炎、止痛作用,较为广泛地应用于慢性疼痛的临床治疗。主要不良反应包括水电解质紊乱、诱发消化道出血或穿孔、血糖升高、高血压、骨质疏松、压缩性骨折、皮肤萎缩、色素沉着等,只要注意剂量、疗程和用药途径,上述不良反应多不会出现。

注意事项:在使用糖皮质激素治疗时,首先要明确诊断,以防糖皮质激素的滥用。局部应用优于全身用药,如皮下注射、关节腔注射、选择性神经根阻滞等,精准作用至病灶,以减少糖皮质激素的全身不良反应。注射前及注射过程中要避免误入血管或蛛网膜下腔,肌腱和韧带周围注射时要注意避免肌腱内注射^[155]。对于免疫力低下的老年患者,应用激素可能会加重原有的感染。建议糖尿病患者在其空腹血糖 ≤ 10 mmol/L 时方可应用。用于癌痛的治疗需注意患者整体情况、用药周期等^[104]。

推荐意见 23:应用糖皮质激素类药物需注意适应证和禁忌证,兼顾疗效和不良反应,注意避免长期、过量应用。(证据等级:A;推荐强度:1)

二、离子通道药物

离子通道药物往往作为神经病理性疼痛的一线用药,常见药物包括普瑞巴林、加巴喷丁、草乌甲素、卡马西平、奥卡西平等。主要不良反应:头晕、头痛、嗜睡、共济失调、胃肠道不适、皮肤过敏、肝肾损害等^[105]。

注意事项:有相关研究表明,人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因与服用卡马西平后是否出现肝功能损害有关,美国 FDA 推荐亚洲人群在服用卡马西平前应进行 HLAB*1502 基因检测^[156]。此外,对于肾功能不全患者,应用普瑞巴林前应对患者的肌酐清除率进行监测,并根据肌酐清除率作剂量调整^[157-158]。对于孕妇、哺乳期妇女及儿童,普瑞巴林暂无相关临床试验数据,不推荐使用。

推荐意见 24:建议卡马西平服用前进行 HLAB*1502 基因检测;肾功能不全患者慎用加巴喷丁和普瑞巴林。(证据等级:A;推荐强度:1)

三、抗抑郁/抗焦虑类药物

目前此类药物已成为神经病理性疼痛的一线用药,该类药物主要包括 TCAs、SSNRI 及其他抗抑郁药物。主要不良反应:恶心、口干、嗜睡、便秘、腹泻、视力模糊等^[159]。需要注意的是,TCAs 也可通过其抗胆碱能作用延长肠内容物传输时间,可能帮助改善以腹泻为主的 IBS 患者^[160]。鉴于对肠内容物传输时间的影响,TCAs 应慎用便秘患者^[161]。**注意事项:**用药初始及停药阶段都应遵循缓慢增减剂量的原则,对于抗抑郁药物的镇静及胃肠道反应,可以建议患者睡前或饭后服药。治疗过程中应叮嘱患者不得自行停药,否则血药浓度的骤降会引起心慌、焦虑、病情反复等不良反应。

推荐意见 25:抗抑郁药物用药初始及停药阶段都应遵循缓慢增减剂量的原则,度洛西汀、文拉法辛等药物不能和曲马多联合应用。(证据等级:A;推荐强度:1)

四、肌肉松弛药物

肌肉松弛药主要分为中枢型和外周型肌肉松弛药,疼痛科常用中枢型肌肉松弛药物包括乙哌立松、巴氯芬、替扎尼定等。主要中枢神经系统的不良反应:肌无力、肌张力降低、运动障碍、视物模糊等。

注意事项:对于患有帕金森病、精神分裂症、躁狂症的患者,应用巴氯芬可能会加重其症状。此外,对于长时间应用巴氯芬(2~3 个月)的患者,停药时应逐渐减少剂量^[161]。

推荐意见 26:患有帕金森病、精神分裂症、躁狂症的患者,应用巴氯芬可能会加重其症状,应慎用。(证据等级:A;推荐强度:1)

五、NSAIDs

NSAIDs 是临床上最常用的解热、镇痛、抗炎药



物之一,常用药物包括布洛芬、塞来昔布、阿司匹林、依托考昔、双氯芬酸、氟比洛芬等。主要不良反应:胃肠道损害、肝肾损害、心血管毒性和过敏反应等。其中胃肠道反应是 NSAIDs 最常见的不良反应,当患者有消化道溃疡、肾功能不全或因其他疾病接受糖皮质激素及抗凝药物治疗时应慎用甚至禁用 NSAIDs。

注意事项:使用时应注意其特有的天花板效应,即当用药剂量达到最大剂量时,增加用药剂量也不会增强其镇痛效果。还要避免两种或两种以上的 NSAIDs 联用,联用并不能增强其疗效,反而会增加其发生不良反应的风险^[162]。

推荐意见 27:NSAIDs 的主要不良反应包括胃肠道损害、肝肾损害、心血管毒性和过敏反应等。并有其特有的天花板效应,避免两种或两种以上的 NSAIDs 联用(证据等级:A;推荐强度:1)。

六、外用药物

常用外用药物包括利多卡因贴剂、NSAIDs 透皮贴剂和其他中成药贴膏,多用于慢性骨骼肌肉病的镇痛。主要不良反应:皮疹、皮肤红肿等皮肤过敏反应。此外,要注意利多卡因贴剂也可引起中枢神经系统的兴奋/抑制反应。

特殊人群用药

一、儿童

布洛芬和对乙酰氨基酚较为安全^[163]。绝大多数离子通道药物可用于儿童,但普瑞巴林不宜用于 17 岁以下患者。虽然甲状腺功能减退是非常罕见的奥卡西平药物不良反应,但是 2 岁以下的儿童开始应用奥卡西平治疗前应进行甲状腺功能检测^[164]。

二、围孕期、妊娠期与哺乳期

对乙酰氨基酚在围孕期和妊娠期均可使用,但妊娠期长期使用会增加儿童哮喘风险^[165]。妊娠期及哺乳期妇女不宜使用离子通道药物。奥卡西平与口服激素类避孕药同时使用易导致避孕失败。

三、老年人

塞来昔布建议使用最低推荐剂量。老年人可根据其肾功能情况选择性使用离子通道药物,但因老年人对卡马西平敏感者多,常可引起认知障碍、焦虑、精神错乱、房室传导阻滞或再障,需慎重选用^[166]。

推荐意见 28:儿童、围孕期、妊娠期与哺乳期

妇女及老年人慎用各类非阿片类药物,并遵循小剂量用药,注意药物不良反应。(证据等级:A;推荐强度:1)

四、其他特殊人群

心脏、肾脏、肝脏功能不全者应慎用 NSAIDs,因其可导致急慢性肾损伤或肾小管间质性肾炎^[167]。接受冠状动脉旁路移植术者禁用布洛芬。此外,NSAIDs 可使降压药物的药效减弱。糖皮质激素与 NSAIDs 联用时,消化道出血和溃疡的发生风险增高。使用抗凝药患者,联用 NSAIDs 会致出血风险上升。抗菌药(依诺沙星、洛美沙星、诺氟沙星、氟哌酸等)不可联用氟比洛芬酯,因其能增强抗菌药物抑制 γ -氨基丁酸释放的作用,增加抽搐的发生率^[168]。对于血液透析患者,需综合考虑年龄、肾功能、药物代谢等因素,醋氨芬较常用,离子通道药物和抗抑郁类药物可用于神经病理性疼痛。卡马西平导致的 Stevens-Johnson 综合征及中毒性表皮坏死松解症等严重病变与患者所携变异等位基因 HLA-B*15:02 及 LA-A*31:01 高度相关^[169]。普瑞巴林在体内几乎不代谢,98% 以原型药物经尿排出,因此慢性肾脏疾病患者应慎用或减量。

推荐意见 29:心脏、肾脏、肝脏功能不全患者、使用抗凝药患者等应慎用 NSAIDs。(证据等级:A;推荐强度:1)

推荐意见 30:对于血液透析的疼痛患者,在考虑年龄、肾功能、药物代谢、透析次数等因素后,可慎用加巴喷丁和普瑞巴林。(证据等级:A;推荐强度:1)

指南制定专家组成员

执笔者:马柯(上海交通大学医学院附属新华医院疼痛科)

委员(按姓氏汉语拼音排序):程志祥(南京医科大学第二附属医院疼痛科);冯智英(浙江大学第一附属医院疼痛科);黄东(中南大学附属湘雅三医院疼痛科);梁立双(山东大学齐鲁医院疼痛科);李艳华(云南省第一人民医院疼痛科);林学武(蚌埠医学院第一附属医院疼痛科);陆丽娟(南京大学医学院附属鼓楼医院疼痛科);吕岩(解放军空军医科大学附属西京医院疼痛科);刘广召(河北医科大学第二医院疼痛科);刘金锋(哈尔滨医科大学附属第二医院疼痛科);刘庆(西南医科大学附属中医医院疼痛科);刘先国(中山大学医学院疼痛研究所);刘延青(首都医科大学附属北京天坛医院疼痛科);刘堂华(中关村中美精准医学科技研究院疼痛病研究所);马柯(上海交通大学医学院附属新华医院疼痛科);师存伟(青海大学附属医院疼痛科);宋涛(中国医科大学附属第一医院疼痛科);陶蔚(深圳大学附属华南医院神经外科&疼痛科);王林(贵州医科大学附属医院



疼痛科);王锁良(西安交通大学第一附属医院疼痛科);王云霞(湖北省第三人民医院疼痛科);夏令杰(河南省人民医院疼痛科);杨晓秋(重庆医科大学附属第一医院疼痛科);庄志刚(郑州大学第二附属医院疼痛科);张小梅(昆明医科大学第一附属医院疼痛科);张英(西南医科大学附属医院疼痛科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the international classification of diseases (ICD-11) [J]. *Pain*, 2019, 160(1): 19-27. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
- [2] Nugraha B, Gutenbrunner C, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: functioning properties of chronic pain[J]. *Pain*, 2019, 160(1): 88-94. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001433.
- [3] Barke A, Korwisi B, Rief W. Chronic pain in the ICD-11: new diagnoses that clinical psychologists should know about[J]. *Clin Psychol Eur*, 2022, 4(Spec Issue): e9933. DOI: 10.32872/cpe.9933.
- [4] Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain[J]. *Science*, 2000, 288(5472): 1765-1769. DOI: 10.1126/science.288.5472.1765.
- [5] Reichling DB, Levine JD. Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain[J]. *Trends Neurosci*, 2009, 32(12):611-618. DOI: 10.1016/j.tins.2009.07.007.
- [6] Gangadharan V, Zheng H, Taberner FJ, et al. Neuropathic pain caused by miswiring and abnormal end organ targeting[J]. *Nature*, 2022, 606(7912): 137-145. DOI: 10.1038/s41586-022-04777-z.
- [7] Coles S, Dabbs W, Wild S. Pharmacologic management of chronic pain[J]. *Prim Care*, 2022, 49(3): 387-401. DOI: 10.1016/j.pop.2022.01.005.
- [8] 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心疼痛病诊疗专项能力培训项目专家组,程志祥,张英,等.中成药治疗慢性肌肉骨骼疼痛病中国指南(2023版)[J]. *中华疼痛学杂志*, 2023, 19(1): 6-12. DOI: 10.3760/cma.j.cn101658-20230213-00019.
- [9] Nicholas M, Vlaeyen J, Rief W, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain[J]. *Pain*, 2019, 160(1): 28-37. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001390.
- [10] Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, et al. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(11): 645-660. DOI: 10.1038/s41584-020-00506-w.
- [11] Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, et al. Fibromyalgia: pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3891. DOI: 10.3390/ijms22083891.
- [12] Taylor SS, Noor N, Urits I, et al. Complex regional pain syndrome: a comprehensive review[J]. *Pain Ther*, 2021, 10(2):875-892. DOI: 10.1007/s40122-021-00279-4.
- [13] Lloyd E, Dempsey B, Romero L. Complex regional pain syndrome[J]. *Am Fam Physician*, 2021, 104(1):49-55.
- [14] Camilleri M. Management options for irritable bowel syndrome[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(12): 1858-1872. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.04.032.
- [15] Camilleri M. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(9):865-877. DOI: 10.1001/jama.2020.22532.
- [16] Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome[J]. *Lancet*, 2020, 396(10263): 1675-1688. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8.
- [17] Gilron I, Chaparro LE, Tu D, et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial[J]. *Pain*, 2016, 157(7): 1532-1540. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000558.
- [18] Alberti FF, Becker MW, Blatt CR, et al. Comparative efficacy of amitriptyline, duloxetine and pregabalin for treating fibromyalgia in adults: an overview with network meta-analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(7):1965-1978. DOI: 10.1007/s10067-022-06129-8.
- [19] Arévalo-Martínez A, Moreno-Manso JM, García-Baamonde ME, et al. Psychopathological and neuropsychological disorders associated with chronic primary visceral pain: systematic review[J]. *Front Psychol*, 2022, 13: 1031923. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.1031923.
- [20] Bidari A, Moazen-Zadeh E, Ghavidel-Parsa B, et al. Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial[J]. *Daru*, 2019, 27(1): 149-158. DOI: 10.1007/s40199-019-00257-4.
- [21] Brown S, Johnston B, Amaria K, et al. A randomized controlled trial of amitriptyline versus gabapentin for complex regional pain syndrome type I and neuropathic pain in children[J]. *Scand J Pain*, 2016, 13: 156-163. DOI: 10.1016/j.sjpain.2016.05.039.
- [22] Tan HL, Smith JG, Hoffmann J, et al. A systematic review of treatment for patients with burning mouth syndrome[J]. *Cephalalgia*, 2022, 42(2): 128-161. DOI: 10.1177/03331024211036152.
- [23] Breuer AJ, Mainka T, Hansel N, et al. Short-term treatment with parecoxib for complex regional pain syndrome: a randomized, placebo-controlled double-blind trial[J]. *Pain Physician*, 2014, 17(2):127-137.
- [24] Kumowski N, Hegelmaier T, Kolbenschlag J, et al. Short-term glucocorticoid treatment normalizes the microcirculatory response to remote ischemic conditioning in early complex regional pain syndrome[J]. *Pain Pract*, 2019, 19(2): 168-175. DOI: 10.1111/papr.12730.
- [25] Schilder JC, Sigtermans MJ, Schouten AC, et al. Pain relief is associated with improvement in motor function in complex regional pain syndrome type 1: secondary analysis of a placebo-controlled study on the effects of ketamine[J]. *J Pain*, 2013, 14(11): 1514-1521. DOI: 10.1016/j.jpain.2013.07.013.
- [26] Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(2): 318-328. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209724.
- [27] Thorpe J, Shum B, Moore RA, et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 2(2): CD010585. DOI: 10.1002/14651858.CD010585.pub2.
- [28] Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C, et al. A randomized,



- placebo-controlled trial of ibuprofen plus metaxalone, tizanidine, or baclofen for acute low back pain[J]. *Ann Emerg Med*, 2019, 74(4): 512-520. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2019.02.017.
- [29] Fu JL, Perloff MD. Pharmacotherapy for spine-related pain in older adults[J]. *Drugs Aging*, 2022, 39(7):523-550. DOI: 10.1007/s40266-022-00946-x.
- [30] Christy J, Noorani S, Sy F, et al. Efficacy of alpha-lipoic acid in patients with burning mouth syndrome compared to that of placebo or other interventions: a systematic review with meta-analyses[J]. *J Dent Anesth Pain Med*, 2022, 22(5): 323-338. DOI: 10.17245/jdamp. 2022. 22.5.323.
- [31] Palacios-Sánchez B, Moreno-López LA, Cerero-Lapiedra R, et al. Alpha lipoic acid efficacy in burning mouth syndrome. A controlled clinical trial[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2015, 20(4): e435-e440. DOI: 10.4317/medoral.20410.
- [32] Zborowski J, Konopka T. Comparison of clonazepam and tongue protector in the treatment of burning mouth syndrome[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(15):8999. DOI: 10.3390/ijerph19158999.
- [33] Ko JY, Kim MJ, Lee SG, et al. Outcome predictors affecting the efficacy of clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome (BMS) [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012, 55(3): 755-761. DOI: 10.1016/j.archger. 2011.10.001.
- [34] Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, et al. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(4): 813-816. DOI: 10.1002/lary.22490.
- [35] Black CJ, Yuan Y, Selinger CP, et al. Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuromodulators in irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(2): 117-131. DOI: 10.1016/S2468-1253(19) 30324-3.
- [36] Alderson SL, Wright-Hughes A, Ford AC, et al. Amitriptyline at low-dose and titrated for irritable bowel syndrome as second-line treatment (the ATLANTIS trial): protocol for a randomised double-blind placebo-controlled trial in primary care[J]. *Trials*, 2022, 23(1):552. DOI: 10.1186/s13063-022-06492-6.
- [37] Mills S, Torrance N, Smith BH. Identification and management of chronic pain in primary care: a review[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2016, 18(2): 22. DOI: 10.1007/s11920-015-0659-9.
- [38] Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain[J]. *Pain*, 2019, 160(1): 53-59. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001365.
- [39] Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain[J]. *Pain*, 2011, 152(10):2204-2205. DOI: 10.1016/j.pain.2011.06.017.
- [40] Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, et al. Trigeminal neuralgia-diagnosis and treatment[J]. *Cephalalgia*, 2017, 37(7):648-657. DOI: 10.1177/0333102416687280.
- [41] 王国民, 魏成忠. 注射用科博肽治疗三叉神经痛 148 例[J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(6):715. DOI: 10.3969/j. issn.1008-8849.2010.06.045.
- [42] Gambeta E, Chichorro JG, Zamponi GW. Trigeminal neuralgia: an overview from pathophysiology to pharmacological treatments[J]. *Mol Pain*, 2020, 16: 1744806920901890. DOI: 10.1177/1744806920901890.
- [43] 金雨颖, 秦春晖, 段宝霖, 等. 草乌甲素片联合加巴喷丁治疗带状疱疹后神经痛的临床疗效[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(43): 3575-3580. DOI: 10.3760/cma. j. cn112137-20210817-01867.
- [44] Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (4): CD005454. DOI: 10.1002/14651858.CD005454.pub2.
- [45] Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(9): 1113-e88. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
- [46] Brown TR, Slee A. A randomized placebo-controlled trial of duloxetine for central pain in multiple sclerosis[J]. *Int J MS Care*, 2015, 17(2): 83-89. DOI: 10.7224/1537-2073. 2014-001.
- [47] Mu A, Weinberg E, Moulin DE, et al. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: review of the Canadian Pain Society consensus statement[J]. *Can Fam Physician*, 2017, 63(11):844-852.
- [48] NHMRC. Guidelines for the pharmacological treatment of neuropathic pain Australian clinical practice guidelines (2018-07-07). <https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2290/guidelines/treatment/neuropathic-pain>.
- [49] Derry S, Rice AS, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1(1):CD007393. DOI: 10.1002/14651858.CD007393.pub4.
- [50] Malanga G, Reiter RD, Garay E. Update on tizanidine for muscle spasticity and emerging indications[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(12): 2209-2215. DOI: 10.1517/14656566.9.12.2209.
- [51] Blyth FM, Noguchi N. Chronic musculoskeletal pain and its impact on older people[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2017, 31(2): 160-168. DOI: 10.1016/j.berh.2017.10.004.
- [52] 康鹏德, 黄泽宇, 李庭, 等. 肌肉骨骼系统慢性疼痛管理专家共识[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2020, 13(1):8-16. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2020.01.02.
- [53] 中国医师协会疼痛科医师分会, 国家临床重点专科·中日医院疼痛专科医联体, 北京市疼痛治疗质量控制和改进中心. 慢性肌肉骨骼疼痛的药物治疗专家共识(2018)[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(12):881-887. DOI: 10.3969/j. issn.1006-9852.2018.12.001.
- [54] Crofford LJ. Adverse effects of chronic opioid therapy for chronic musculoskeletal pain[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(4):191-197. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.24.
- [55] 应振华, 于晶晶, 李慧敏, 等. 慢性肌肉骨骼疼痛研究概况及药物治疗进展[J]. *浙江医学*, 2020, 42(9):883-886. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.9.2019-2816.
- [56] García-Rayado G, Navarro M, Lanás A. NSAID induced gastrointestinal damage and designing GI-sparing NSAIDs [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11(10):1031-1043. DOI: 10.1080/17512433.2018.1516143.
- [57] Moore N, Duong M, Gulmez SE, et al. Pharmacoeconomics of non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Therapie*, 2019, 74(2): 271-277. DOI: 10.1016/j.therap.2018.11.002.
- [58] Frampton JE, Keating GM. Celecoxib: a review of its use in



- the management of arthritis and acute pain[J]. *Drugs*, 2007, 67(16): 2433-2472. DOI: 10.2165/00003495-200767160-00008.
- [59] 李思瑶, 赵林, 万成福, 等. 度洛西汀联合非甾体抗炎药治疗慢性肌肉骨骼疼痛的临床疗效[J]. *中国医科大学学报*, 2022, 51(4): 374-378. DOI: 10.12007/j. issn. 0258-4646.2022.04.017.
- [60] Li DY, Han R, Zhao ZG, et al. Duloxetine combined with intra-articular injection versus intra-articular injection alone for pain relief in knee osteoarthritis: a study protocol for a randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(10): e036447. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-036447.
- [61] Sullivan JK, Huizinga J, Edwards RR, et al. Cost-effectiveness of duloxetine for knee OA subjects: the role of pain severity[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(1):28-38. DOI: 10.1016/j.joca.2020.10.001.
- [62] 聂中标, 饶跃峰, 陈建平, 等. 慢性肌肉骨骼疼痛的药物治专家共识(2018)解读: 抗抑郁药在慢性肌肉骨骼疼痛中的临床应用[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(3):169-173. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2020.03.002.
- [63] Uhl RL, Roberts TT, Papaliodis DN, et al. Management of chronic musculoskeletal pain[J]. *J Am Acad Orthop Sur*, 2014, 22(2):101.
- [64] Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6): CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub4.
- [65] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 北京大学关节病研究所. 中国膝关节炎基层诊疗与康复指南(2022 版)[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2022, 16(6):651-658. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2022.06.001.
- [66] Ma K, Jiang W, Wang YX, et al. Expert consensus of the Chinese Association for the Study of Pain on pain treatment with the transdermal patch[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(9): 2110-2122. DOI: 10.12998/wjcc. v9. i9.2110.
- [67] Mu R, Bao CD, Chen ZW, et al. Efficacy and safety of loxoprofen hydrogel patch versus loxoprofen tablet in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled non-inferiority trial[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(1):165-173. DOI: 10.1007/s10067-014-2701-4.
- [68] 张跃. 祛风骨痛巴布膏对围绝经期女性膝关节骨关节炎患者的临床疗效分析[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2020, 7(3): 189-190. DOI: 10.16484/j. cnki. issn2095-8803. 2020.03.118.
- [69] 李亮, 周正新, 刘安平, 等. 骨通贴膏治疗早、中期膝骨关节炎临床研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(69): 166-167. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.69.112.
- [70] 陈薇, 张晨. 通络祛痛膏治疗膝关节骨性关节炎风湿瘀阻证临床观察[J]. *长春中医药大学学报*, 2016, 32(2): 355-357. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2016.02.048.
- [71] Serinken M, Eken C, Tunay K, et al. Ketoprofen gel improves low back pain in addition to IV dexketoprofen: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(8): 1458-1461. DOI: 10.1016/j. ajem. 2016. 04.028.
- [72] 中华中医药学会. 绝经后骨质疏松症(骨痿)中医药诊疗指南(2019 年版)[J]. *中医正骨*, 2020, 32(2): 1-13.
- [73] 李建奎, 曹向阳, 宋永伟, 等. 老年腰椎管狭窄症的治疗研究进展[J]. *中医临床研究*, 2021, 13(1):142-145. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2021.01.048.
- [74] Xie Y, Tu L, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of Fengshi Gutong Capsule in patients with active ankylosing spondylitis: a 4-week randomized controlled, double-blinded, double-dummy trial[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 285:114731. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114731.
- [75] 王焕锐, 伍嘉琪, 蔡晓, 等. 痹祺胶囊治疗膝关节炎有效性和安全性的系统评价及 meta 分析[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(13):127-131.
- [76] 陈峰, 胡建华, 邱贵兴, 等. 活血化痰止痛中成药治疗神经根型颈椎病的疗效分析: 一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2018, 11(11): 826-831. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2018.11-06.
- [77] Hu J, Chen F, Qiu G, et al. Jingshu Keli for treating cervical spondylotic radiculopathy: the first multicenter, randomized, controlled clinical trial[J]. *J Orthop Translat*, 2021, 27:44-56. DOI: 10.1016/j.jot.2020.10.010.
- [78] 陈晓昱. 丹鹿通督片治疗腰椎间盘突出症的临床效果[J]. *中国当代医药*, 2015, 22(33):111-113.
- [79] Dunbar EK, Saloman JL, Phillips AE, et al. Severe pain in chronic pancreatitis patients: considering mental health and associated genetic factors[J]. *J Pain Res*, 2021, 14: 773-784. DOI: 10.2147/JPR.S274276.
- [80] Shah I, Sheth SG, Kothari DJ. Pain management in chronic pancreatitis incorporating safe opioid practices: challenge accepted[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(23):3142-3147. DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3142.
- [81] Krouse RS. Malignant bowel obstruction[J]. *J Surg Oncol*, 2019, 120(1):74-77. DOI: 10.1002/jso.25451.
- [82] Makarova AA, Diukova GM, Ruchkina IN, et al. Visceral sensitivity in diagnostics and treatment of severe irritated bowel syndrome[J]. *Ter Arkh*, 2022, 94(25): 356-361. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201394.
- [83] 柯明辉, 张培伦, 王鑫, 等. 前列腺胶囊治疗慢性无菌性前列腺炎观察[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(6):2161-2163.
- [84] Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, et al. Analgesic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer pain due to somatic or visceral mechanisms[J]. *J Pain Symptom Manage*, 1999, 17(5): 351-356. DOI: 10.1016/s0885-3924(98)00141-9.
- [85] Gubergits N, Malecka-Panas E, Lehman GA, et al. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(10):1152-1161. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04631.x.
- [86] Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(10): 2276-2286. DOI: 10.1038/ajg.2010.201.
- [87] Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(1): 149-159. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.028.
- [88] Siriwardena AK, Mason JM, Sheen AJ, et al. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study[J]. *Gastroenterology*,



- 2012, 143(3): 655-663. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.046.
- [89] Ahmed Ali U, Jens S, Busch OR, et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(8): CD008945. DOI: 10.1002/14651858.CD008945.pub2.
- [90] Bouwense SA, Olesen SS, Drewes AM, et al. Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42096. DOI: 10.1371/journal.pone.0042096.
- [91] Bouwense SA, Olesen SS, Drewes AM, et al. Pregabalin and placebo responders show different effects on central pain processing in chronic pancreatitis patients[J]. *J Pain Res*, 2015, 8:375-386. DOI: 10.2147/JPR.S84484.
- [92] Siproudhis L, Dinasquet M, Sébille V, et al. Differential effects of two types of antidepressants, amitriptyline and fluoxetine, on anorectal motility and visceral perception[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20(6): 689-695. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02151.x.
- [93] 吕岩,程建国,樊碧发,等. ICD-11 慢性疼痛分类中文编译版[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(11): 801-805. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2018.11.001.
- [94] 陈军,王江林. 国际疼痛学会对世界卫生组织 ICD-11 慢性疼痛分类的修订与系统化分类[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(5): 323-330. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2019.05.002.
- [95] Bennett MI, Kaasa S, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain[J]. *Pain*, 2019, 160(1): 38-44. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001363.
- [96] Reddy S. Pain following mastectomy, thoracotomy, and radical neck dissection//*Cancer pain management: pharmacologic, interventional, and palliative approaches* [M]. Philadelphia: Elsevier, 2006:97-101.
- [97] White PF. Multimodal pain management-the future is now[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2007, 8(7):517-518.
- [98] Singh B, Berry JA, Shohar A, et al. COX-2 involvement in breast cancer metastasis to bone[J]. *Oncogene*, 2007, 26(26):3789-3796. DOI: 10.1038/sj.onc.1210154.
- [99] Clezardin P, Teti A. Bone metastasis: pathogenesis and therapeutic implications[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2007, 24(8):599-608. DOI: 10.1007/s10585-007-9112-8.
- [100] Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood[J]. *Neurology*, 1987, 37(4): 589-596. DOI: 10.1212/wnl.37.4.589.
- [101] Warr DG. Chemotherapy and cancer related nausea and vomiting[J]. *Curr Oncol*, 2008, 15(Suppl 1): S4-S9. DOI: 10.3747/co.2008.171.
- [102] Gewandter JS, Mohile SG, Heckler CE, et al. A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a university of rochester CCOP study of 462 cancer survivors[J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(7): 1807-1814. DOI: 10.1007/s00520-014-2158-7.
- [103] Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(7): CD010958. DOI: 10.1002/14651858.CD010958.pub2.
- [104] Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(15): 1463-1472. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00199-0.
- [105] Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 259-301. DOI: 10.1152/physrev.00045.2019.
- [106] 中华医学会疼痛学分会. 骨代谢异常相关疼痛病诊疗中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(1): 15-21. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.01.005.
- [107] Body JJ, Mancini L. Treatment of tumor-induced hypercalcemia: a solved problem? [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2003, 3(2): 241-246. DOI: 10.1586/14737140.3.2.241.
- [108] Santini D, Fratto ME, Vincenzi B, et al. Zoledronic acid in the management of metastatic bone disease[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2006, 6(12): 1333-1348. DOI: 10.1517/14712598.6.12.1333.
- [109] Martinez-Zapata MJ, Roqué M, Alonso-Coello P, et al. Calcitonin for metastatic bone pain[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 2006(3): CD003223. DOI: 10.1002/14651858.CD003223.pub2.
- [110] Ng CG, Boks MP, Smeets HM, et al. Prescription patterns for psychotropic drugs in cancer patients; a large population study in the Netherlands[J]. *Psychooncology*, 2013, 22(4):762-767. DOI: 10.1002/pon.3056.
- [111] Weich S, Pearce HL, Croft P, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study[J]. *BMJ*, 2014, 348:g1996. DOI: 10.1136/bmj.g1996.
- [112] Warner M, Trinidad JP, Bastian BA, et al. Drugs most frequently involved in drug overdose deaths: United States, 2010-2014[J]. *Natl Vital Stat Rep*, 2016, 65:1-15.
- [113] Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11[J]. *Pain*, 2015, 156(6):1003-1007. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000160.
- [114] Villalón CM, Olesen J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs[J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 124(3): 309-323. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.09.003.
- [115] Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(1): 70-83. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70325-3.
- [116] Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10203): 1030-1040. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4.
- [117] Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(22): 2113-2122. DOI: 10.1056/NEJMoa1709038.
- [118] Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1) [J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(3): 241-254.



- DOI: 10.1177/0333102420905132.
- [119] Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine—a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial[J]. *Cephalalgia*, 2022, 42(2): 108-118. DOI: 10.1177/03331024211053571.
- [120] Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(9): 1080-1088. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1212.
- [121] Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study[J]. *Neurology*, 2018, 91(24): e2211-e2221. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006640.
- [122] Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(11):1104-1110. DOI: 10.1056/NEJMoa030505.
- [123] Ho TW, Mannix LK, Fan X, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine[J]. *Neurology*, 2008, 70(16): 1304-1312. DOI: 10.1212/01.WNL.0000286940.29755.61.
- [124] Scott LJ. Galcanezumab: a review in the prevention of migraine and treatment of episodic cluster headache[J]. *Drugs*, 2020, 80(9):893-904. DOI: 10.1007/s40265-020-01329-5.
- [125] Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies[J]. *Headache*, 2015, 55(1):3-20. DOI: 10.1111/head.12499.
- [126] Prior MJ, Cooper KM, May LG, et al. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Cephalalgia*, 2002, 22(9): 740-748. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2002.00419.x.
- [127] Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol[J]. *Cephalalgia*, 2003, 23(1):59-66. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2003.00470.x.
- [128] Diamond S. Ibuprofen versus aspirin and placebo in the treatment of muscle contraction headache[J]. *Headache*, 1983, 23(5): 206-210. DOI: 10.1111/j.1526-4610.1983.hed2305206.x.
- [129] Dahlöf CG, Jacobs LD. Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache[J]. *Cephalalgia*, 1996, 16(2): 117-123. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1996.1602117.x.
- [130] Pini LA, Del Bene E, Zanchin G, et al. Tolerability and efficacy of a combination of paracetamol and caffeine in the treatment of tension-type headache: a randomised, double-blind, double-dummy, cross-over study versus placebo and naproxen sodium[J]. *J Headache Pain*, 2008, 9(6):367-373. DOI: 10.1007/s10194-008-0071-5.
- [131] Johnston MM, Rapoport AM. Triptans for the management of migraine[J]. *Drugs*, 2010, 70(12): 1505-1518. DOI: 10.2165/11537990-000000000-00000.
- [132] Fogelholm R, Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study[J]. *Headache*, 1992, 32(10): 509-513. DOI: 10.1111/j.1526-4610.1992.hed3210509.x.
- [133] Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials[J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(8 Pt 2): 152S-158S. DOI: 10.1592/phco.20.12.152s.35254.
- [134] Obermann M, Yoon MS, Sensen K, et al. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia[J]. *Cephalalgia*, 2008, 28(2): 174-181. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01483.x.
- [135] Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Cephalalgia*, 2007, 27(7): 814-823. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01326.x.
- [136] Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, et al. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (6): CD010611. DOI: 10.1002/14651858.CD010611.
- [137] Pfaffenrath V, Diener HC, Isler H, et al. Efficacy and tolerability of amitriptyline in the treatment of chronic tension-type headache: a multi-center controlled study[J]. *Cephalalgia*, 1994, 14(2):149-155. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1994.1402149.x.
- [138] Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, et al. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2001, 285(17): 2208-2215. DOI: 10.1001/jama.285.17.2208.
- [139] Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache-report of an EFNS task force[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(11):1318-1325. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x.
- [140] Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al. Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(2): 115-124. DOI: 10.1056/NEJMoa1610384.
- [141] Salviz M, Yuce T, Acar H, et al. Propranolol and venlafaxine for vestibular migraine prophylaxis: a randomized controlled trial[J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(1): 169-174. DOI: 10.1002/lary.25445.
- [142] Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial[J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(7): 793-803. DOI: 10.1177/0333102410364676.
- [143] Schug SA. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain[J]. *Pain*, 2019, 160(1): 45-52.
- [144] Janssen J, Abou-Assaly E, Rasic N, et al. Trauma and pain sensitization in youth with chronic pain[J]. *Pain Rep*, 2022, 7(2): e992. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000992.
- [145] Saadoun M, Bauer MR, Adams RS, et al. Opioid and nonpharmacologic treatments among soldiers with chronic pain and posttraumatic stress disorder[J]. *Psychiatr Serv*, 2021, 72(3): 264-272. DOI: 10.1176/appi.ps.201900303.
- [146] Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery[J]. *Lancet*, 2019, 393(10180):



- 1537-1546. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30352-6.
- [147] Giusti EM, Lacerenza M, Manzoni GM, et al. Psychological and psychosocial predictors of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pain*, 2021, 162(1):10-30. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001999.
- [148] Gibson CA. Review of posttraumatic stress disorder and chronic pain: the path to integrated care[J]. *J Rehabil Res Dev*, 2012, 49(5): 753-776. DOI: 10.1682/jrrd. 2011. 09.0158.
- [149] Carley ME, Chaparro LE, Choinière M, et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Anesthesiology*, 2021, 135(2): 304-325. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003837.
- [150] McGregor RH, Warner FM, Linde LD, et al. Quality of meta-analyses of non-opioid, pharmacological, perioperative interventions for chronic postsurgical pain: a systematic review[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2022, 47(4): 263-269. DOI: 10.1136/rapm-2021-102981.
- [151] Meyer-Frießem CH, Lipke E, Weibel S, et al. Perioperative ketamine for postoperative pain management in patients with preoperative opioid intake: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Anesth*, 2022, 78: 110652. DOI: 10.1016/j.jclinane.2022.110652.
- [152] Jain S, Nazir N, Mustafi SM. Preemptive low-dose intravenous ketamine in the management of acute and chronic postoperative pain following laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized control study [J]. *Med Gas Res*, 2022, 12(4): 141-145. DOI: 10.4103/ 2045-9912.337995.
- [153] Harkouk H, Fletcher D, Martinez V. Paravertebral block for the prevention of chronic postsurgical pain after breast cancer surgery[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2021, 46(3): 251-257. DOI: 10.1136/rapm-2020-102040.
- [154] Lin DY. Pericapsular nerve group (PENG) block provides improved short-term analgesia compared with the femoral nerve block in hip fracture surgery: a single-center double-blinded randomized comparative trial[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2021, 46(5): 398-403.
- [155] 糖皮质激素在疼痛微创介入治疗中的应用——中国专家共识[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(6):401-404. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2017.06.001.
- [156] Locharearnkul C, Loplumert J, Limotai C, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(12): 2087-2091. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01719.x.
- [157] Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial[J]. *Neurology*, 2006, 67(10): 1792-1800. DOI: 10.1212/01.wnl.0000244422.45278.ff.
- [158] Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury[J]. *Neurology*, 2013, 80(6):533-539. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318281546b.
- [159] Khasbage S, Shukla R, Sharma P, et al. A randomized control trial of duloxetine and gabapentin in painful diabetic neuropathy[J]. *J Diabetes*, 2021, 13(7):532-541. DOI: 10.1111/1753-0407.13148.
- [160] Clouse RE, Lustman PJ, Geisman RA, et al. Antidepressant therapy in 138 patients with irritable bowel syndrome: a five-year clinical experience[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1994, 8(4): 409-416. DOI: 10.1111/j. 1365-2036.1994. tb00308.x.
- [161] Kent CN, Park C, Lindsley CW. Classics in chemical neuroscience: baclofen[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(12): 1740-1755. DOI: 10.1021/acscchemneuro. 0c 00254.
- [162] Ho KY, Gwee KA, Cheng YK, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice[J]. *J Pain Res*, 2018, 11: 1937-1948. DOI: 10.2147/JPR.S168188.
- [163] Cooper TE, Fisher E, Anderson B, et al. Paracetamol (acetaminophen) for chronic non-cancer pain in children and adolescents[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8(8): CD012539. DOI: 10.1002/14651858. CD012539. pub2.
- [164] Ferland CE, Vega E, Ingelmo PM. Acute pain management in children: challenges and recent improvements[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(3):327-332. DOI: 10.1097/ ACO.0000000000000579.
- [165] McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, et al. Long-term adverse effects of paracetamol-a review[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(10): 2218-2230. DOI: 10.1111/ bcp.13656.
- [166] Horgas AL. Pain management in older adults[J]. *Nurs Clin North Am*, 2017, 52(4): e1-e7. DOI: 10.1016/j. cnur. 2017.08.001.
- [167] Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: are they safe? [J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(4): 546-557. DOI: 10.1053/j. ajkd.2020.03.023.
- [168] Koyama K. Comparison of efficacy and safety in the combination therapies of duloxetine and S-flurbiprofen plaster, and of duloxetine and conventional NSAIDs for chronic pain in patients with osteoarthritis (OASIS DUAL study) [J]. *Drug Discov Ther*, 2022, 16(5): 217-224. DOI: 10.5582/ddt.2022.01052.
- [169] Chomean S, Nakkam N, Tassaneeyakul W, et al. Development of label-free electrochemical impedance spectroscopy for the detection of HLA-B*15 : 02 and HLA-B*15 : 21 for the prevention of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome[J]. *Anal Biochem*, 2022, 658: 114931. DOI: 10.1016/j. ab.2022.114931.

