

· 共识、指南与标准 ·

镇痛药物不良反应专家共识

中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会

摘要：癌症疼痛治疗(简称癌痛治疗)是癌症综合治疗的核心环节之一,其最终目标为将疼痛降低至患者能够接受的水平。但是,癌痛治疗过程中存在的不良反应在一定程度上降低了患者的生活质量。本共识旨在为癌痛患者镇痛治疗不良反应的防治提供参考,以期提高癌痛患者的生活质量。

关键词：癌痛;镇痛;不良反应;专家共识

Expert consensus on adverse effects of analgesics

Chinese Society of Nutritional Oncology

Abstract: Cancer pain treatment is one of the core links of comprehensive cancer treatment. The ultimate goal is to reduce pain to a level that is acceptable to patients. However, the adverse reactions in the treatment of cancer pain have reduced the quality of life of patients to a certain extent. This consensus aims to provide a reference for the prevention and treatment of adverse effects of analgesia in patients with cancer pain, to improve the quality of life of patients with cancer pain.

Key words: Cancer pain; Analgesics; Adverse effects; Expert consensus

国际疼痛研究协会(International Association for the Study of Pain, IASP)将疼痛定义为一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情感体验^[1]。根据病理生理学机制,癌痛多为混合性疼痛,既有伤害感受性疼痛又有神经病理性疼痛。癌痛的最佳治疗目标是将疼痛降低到患者能接受的生活质量的水平^[2]。疼痛是一个人的生理、心理、社会、文化和精神环境相互影响的结果。因此,虽然药物干预是癌症疼痛管理的主要支柱,但心理社会护理也是综合护理计划的重要组成部分。

临床上针对癌痛患者的镇痛药物治疗主要遵循世界卫生组织颁布的《癌痛三阶梯镇痛治疗指南》。根据患者疼痛程度,针对性地选择不同的镇痛药物。第一阶段选择非甾体类抗炎药物(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID);第二阶段如果NSAID不能缓解疼痛,可以选用弱阿片类药物或者低剂量的强阿片类药物,并可联合应用NSAID;第三阶段:如果疼痛仍然无法控制,可选用强阿片类药物,并可联合应用NSAID。此外,三阶梯用药的同时,可依病情选择三环类抗抑郁药或抗惊厥药等辅助用药。然而对于癌痛患者,接受镇痛治疗时不良反应有时会降低患者的生活质量甚至危及生命,比如阿片类药物经常导致的便秘、恶心、呼吸

抑制等。基于以上背景,本文专家组着手制订了镇痛药物的不良反应的防治共识,以期提高癌痛治疗患者的生活质量。

1 方法与证据

本共识检索了PubMed、Web of Science、中国知网数据库及美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南、中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南等,结合近年来相关文献和研究资料与国际现行临床指南,旨在为癌痛患者治疗出现不良反应的情况提供参考。

共识采用推荐等级为美国预防医学工作组的推荐评价标准。A级推荐:良好的科学证据提示,该医疗行为带来的获益优于其潜在的风险。临床医生应与适用的患者讨论该医疗行为。B级推荐:至少是尚可的证据提示该医疗行为带来的获益超过其潜在的风险。临床医生应与适用的患者讨论该医疗行为。C级推荐:至少是尚可的科学证据提示,该医疗行为能向患者提供益处,但获益与风险十分接近,无法进行一般性推荐。临床医生不需要提供此医疗行为,除非存在某些个体性考虑。

2 非甾体类抗炎药物

NSAID主要通过抑制环氧合酶(cyclooxygenase, COX-1)催化生成的COX对胃肠道产生不良反应,同时抑制COX的功能,可以抑制血小板的聚集,进而增加消化道出血的可能性,加重消化道溃疡。对于具有消化性溃疡史、酗酒史或者器官功能障碍

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC1309201)

国家重点研发计划项目(2017YFC1309202)

国家自然科学基金面上项目(82073164)

通信作者:束永前,电子邮箱:shuyongqian@csc.org.cn

(如肝功能障碍)的老年患者而言,NSAID 易引起消化系统的不良反应,如加重消化性溃疡,长期使用则会造成胃黏膜损伤等^[3,4]。

推荐:①联用米索前列醇或者质子泵抑制剂预防消化性溃疡或者改用选择性 COX-2 抑制剂;②有心血管疾病的患者尽量避免和阿司匹林联用。

推荐等级:A。

3 对乙酰氨基酚

对乙酰氨基酚主要用于第一阶梯镇痛,含有解热镇痛作用而不具备抗炎功能。对乙酰氨基酚经肝脏微粒体代谢后生成有毒的对乙酰苯醌亚胺,需要谷胱甘肽解毒。长期用药后,谷胱甘肽被耗竭时,对乙酰苯醌亚胺以共价键的形式与肝、肾中的蛋白分子不可逆结合,引起肝细胞、肾小管细胞坏死。因此,对乙酰氨基酚的不良反应主要体现在肝功能受损和肾脏损伤两方面。过量对乙酰氨基酚的使用会造成患者肝功能衰竭,甚至死亡,肾功能低下的患者则易出现肾绞痛等不良反应^[5-7]。

推荐:①尽量不要和阿片类药物联合使用。②限制每日对乙酰氨基酚摄入量不超过 4 g,长期服用的患者每日摄入量不超过 3 g。

推荐等级:A。

4 阿片类药物

4.1 便秘 便秘是阿片类镇痛药不可耐受的不良反应,一般会在阿片类药物镇痛治疗过程中持续出现。2016 年之后将阿片类药物引起的便秘定义为阿片类药物浓度升高、改变或增加后,患者排便习惯或排便模式的改变^[8]。阿片类药物引起便秘的主要机制为阿片类药物与主要在肠内神经系统表达的钙-阿片受体结合,最终阻滞神经元介导的肠道分泌运动功能,引起便秘^[9]。肠功能指数(bowel function index, BFI)问卷是临床上专门用于评估阿片类药物引起的便秘。总分 300 分,得分越高,代表便秘症状越严重^[10]。目前的干预措施主要是对患者进行宣教,指导患者增加锻炼与增加液体和纤维摄入量。

推荐:①在阿片类药物使用过程中,联合使用泻药(渗透性泻药或者刺激性泻药)以预防便秘的发生,注意阿片类药物剂量的增加后也要适度增加泻药的剂量^[11]。②若患者的便秘情况加重,在排除肠梗阻等其他原因导致的便秘后,根据患者需要滴定泻药,使患者 1~2 d 非强迫性排便 1 次或者联合辅助用药降低阿片类药物剂量。③如果泻药不足以治疗阿片类药物诱导的便秘,可以联合外周作用的阿片受体拮抗剂用药,如甲基纳曲酮等^[12-15]。

推荐等级:A。

4.2 恶心、呕吐 大约 40% 的患者在使用阿片类药物

后可能出现恶心,15%~25% 的患者可能出现呕吐^[16,17]。目前认为,阿片类药物引起的恶心呕吐主要与化学感受器触发区(chemoreceptor trigger zone, CTZ)的刺激、前庭敏感增加和胃排空延迟有关。低剂量的阿片类药物会结合 CTZ 中的苯甲酸和类阿片受体,进而产生恶心。CTZ 中的呕吐中枢也有 D₂型多巴胺(D₂)受体以及 5-羟色胺(5-HT₃)受体,一旦激活,即引发呕吐反射^[18]。此外,阿片类药物增加前庭敏感性,然后前庭器官释放组胺和乙酰胆碱激活髓质呕吐中心^[19]。阿片类药物通过激活胃肠道中的阿片受体来降低胃肠道活性。胃排空减少导致传入内脏纤维释放 5-HT,激活髓质呕吐中心。同时便秘和肠道蠕动减少都会刺激感受器,从而导致恶心^[20]。

推荐:①在处理阿片类药物引起的持续性恶心时,增加针对不同作用机制的疗法,比如添加 5-HT 受体拮抗剂、东莨菪碱等药物来治疗恶心。②肠梗阻患者推荐使用奥氮平^[21,22]。③糖皮质激素与甲氧氯普胺和昂丹司琼联合使用^[23]。

推荐等级:A。

4.3 呼吸抑制 阿片类药物对中枢有镇静作用,也可抑制脑干的 preBötzinger 复合体产生的呼吸节律^[24,25],极易引起患者的呼吸抑制,也是阿片类药物致死的主要原因。吗啡主要通过降低呼吸速率来抑制呼吸,而芬太尼导致的呼吸抑制表现为呼吸速率的降低和潮气量的减少^[26]。由于芬太尼的镇痛效用是吗啡的 100 倍,因此微小的剂量改变都有可能造成患者的呼吸抑制。临床表现为针尖样瞳孔,呼吸次数减少(<10次/min)或者其他呼吸衰竭的临床症状。饮酒、镇静剂和阿片类药物的共用,会增加呼吸抑制与死亡风险。

推荐:①患者整体症状稳定,给予无创呼吸支持,密切监测患者症状。②患者状态不佳,则选用纳洛酮缓解症状。纳洛酮用生理盐水稀释为 10%(10 ml 药液中纳洛酮含量为 1 ml),每 30~60 秒给 1~2 ml,直到患者症状有所改善^[11]。③对于需要接受长期阿片类药物治疗的患者,必要时考虑同时服用纳洛酮以降低风险^[27]。

推荐等级:A。

4.4 神经毒性 神经毒性(opioid-induced neurotoxicity, OIN)包括从过度嗜睡(镇静)到幻觉、谵妄、肌阵挛、癫痫发作和痛觉过敏^[28]。OIN 产生的机制与阿片样物质受体的内吞作用和 N-甲基-D-天冬氨酸受体的刺激作用有关。服用阿片类药物的患者有时会出现认知功能障碍,注意力不集中甚至舞蹈症等症^[29]。具有活性代谢物的阿片类药物,比如吗

啡、可待因、哌替啶、羟考酮等产生 OIN 的风险更高,而芬太尼和美沙酮没有活性代谢产物,患者服用这些药物时发生 OIN 的可能性较小。随着代谢物蓄积风险的增加,神经毒性也增加^[30]。谵妄是晚期癌症患者中常见的神经精神科并发症之一,在一项在多变量分析中,OIN 主要表现为疼痛、嗜睡、食欲不振^[31]。

推荐:①对于产生 OIN 的患者,推荐更换阿片类药物或者减少剂量。②对于需要医学介入的产生谵妄的患者,考虑利培酮 0.25~0.5 mg,每天 1~2 次。对于帕金森患者,考虑使用喹硫平。③根据需要使用氟哌啶醇、奥氮平或利培酮等药物或改用其他阿片类药物^[32-34]。

推荐等级:B。

4.5 皮肤瘙痒 10%~50% 的患者在最初服用阿片类药物后会出现皮肤瘙痒的症状,特别是在神经轴阻滞,但一般阿片类药物稳定剂量服用 2 周后症状会减退。除了 μ 阿片受体外,5-HT 和 D₂ 受体、前列腺素和脊髓抑制通路也可能参与瘙痒的发生^[35]。

推荐:①如果皮肤瘙痒的症状持续,建议转换阿片类药物。或谨慎滴定混合阿片激动剂-拮抗剂(如纳布啡)或类阿片受体拮抗剂(如纳洛酮)^[36]。②对于鞘内麻醉患者引起的皮肤瘙痒可以尝试使用昂丹司琼治疗^[35, 37]。

推荐等级:A。

4.6 痛觉过敏 长期阿片类药物治疗的剂量增加可能会引起阿片类药物引起的痛觉过敏,导致疼痛感加重而不是缓解疼痛^[38]。阿片受体可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路可促进吗啡耐受和痛觉过敏^[39]。此外,感受伤害性行为的潜在生物学机制,比如 NMDA 型谷氨酸受体激活,并释放强感受性肽如强啡肽 A 和神经肽 FF 也是造成痛觉过敏的原因^[40]。目前也有研究认为阿片类药物影响下的脑-肠相互作用也与痛觉过敏相关^[41]。

推荐:①联合辅助药物或者神经阻滞技术来减少阿片类药物的用量。②联合棕榈酰乙醇酰胺(PEA)和阿片类药物,制订个体化方案^[42]。

推荐等级:B。

4.7 免疫抑制 长期接受阿片类药物镇痛治疗的患者免疫系统常被抑制,进而耗竭外周内源性阿片样物质介导的镇痛作用,减弱阿片类药物的镇痛功能^[43]。阿片类药物可以通过 Toll 样受体直接作用于免疫细胞,或者通过 HPA 轴间接发挥作用,可以诱导肿瘤微环境中免疫浸润的减少,降低 NK 细胞的细胞毒性等^[44]。但是阿片类药物的免疫抑制活性取决于其类型,与它的效力或作用时间无关^[45]。

推荐:①选择神经阻滞技术等非阿片类依赖的治疗方案。②结合各种阿片类药物特性,选择对免疫系统抑制不强的阿片类药物,如丁丙诺非、芬太尼贴皮剂等。

推荐等级:C。

4.8 内分泌紊乱 阿片类药物主要通过 HPA 轴对内分泌系统造成影响,其中性腺功能减退是目前公认的不良反应之一,同时阿片类药物的使用可能造成高催乳素血症,造成骨代谢的紊乱^[46]。

推荐:如果患者出现了肾上腺皮质功能减退和性腺功能减退,推荐停止或减少阿片类药物剂量和采取适当的激素治疗。

推荐等级:A。

4.9 药物成瘾 在一项数据审查中发现,阿片类药物出现滥用的可能性为 32%,成瘾的可能性为 23%^[47]。阿片类药物因其药物依赖性的特质受到了严格管制,对于患者来说,药物依赖容易造成戒断症状,也容易造成药物滥用甚至中毒出现阿片类药物过量三联征。

推荐:①对阿片类药物按照法规进行严格管控,定期给药,对患者的药物相关行为的分层与评估,定期随访,关注患者的异常药物行为。②在药物剂量减少时出现戒断症状,给予纳洛酮解救。

推荐等级:A。

此共识主要针对接受镇痛治疗产生不良症状的患者。镇痛治疗的不良反应的防治不仅仅需要药物防治,还需要对患者疼痛情况进行定期的评估,制订个体化治疗方案。

执笔人:

崔诗允(南京医科大学第一附属医院)

共识专家组成员(以姓氏笔画为序)

石汉平(首都医科大学附属北京世纪坛医院)

刘凌翔(南京医科大学第一附属医院)

束永前(南京医科大学第一附属医院)

陈永兵(首都医科大学附属北京世纪坛医院)

崔诗允(南京医科大学第一附属医院)

臧远胜(上海长征医院)

参考文献

- [1] Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. prepared by the international association for the study of pain, subcommittee on taxonomy[J]. Pain Suppl, 1986, (3):S1-S266.
- [2] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee[M]. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents, 2018.

- [3] LAINE L, CURTIS S P, CRYER B, et al. Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34 701 arthritis patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010,32(10):1240-1248.
- [4] TIELEMANS M M, EIKENDAL T, JANSEN J B, et al. Identification of NSAID users at risk for gastrointestinal complications: a systematic review of current guidelines and consensus agreements[J]. *Drug Saf*, 2010, 33(6):443-453.
- [5] STOCKLER M, VARDY J, PILLAI A, et al. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(16):3389-3394.
- [6] American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(8):1331-1346.
- [7] ISRAEL F J, PARKER G, CHARLES M, et al. Lack of benefit from paracetamol (acetaminophen) for palliative cancer patients requiring high-dose strong opioids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial[J]. *J PAIN SYMPTOM MANAG*, 2010, 39(3):548-554.
- [8] MEARIN F, LACY B E, CHANG L, et al. Rome IV: the functional bowel disorders[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150: 1393-1407.
- [9] FARMER A D, HOLT C B, DOWNES T J, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of opioid-induced constipation[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(3):203-212.
- [10] RENTZ A M, YU R, MÜLLER-LISSNER S, et al. Validation of the bowel function index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation[J]. *J Med Econ*, 2009, 12(4):371-383.
- [11] 沈波, 杨扬, 申文, 等. 江苏省成人癌症疼痛诊疗规范(2020年版)[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(6):28-47.
- [12] RAUCK R, SLATKIN N E, STAMBLER N, et al. Randomized, double-blind trial of oral methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain[J]. *Pain Pract*, 2017, 17(6):820-828.
- [13] MICHNA E, BLONSKY E R, SCHULMAN S, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, nonmalignant pain: a randomized controlled study[J]. *J Pain*, 2011, 12(5):554-562.
- [14] PORTENOY R K, THOMAS J, MOEHL BOATWRIGHT M L, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2008, 35(5):458-468.
- [15] THOMAS J, KARVER S, COONEY G A, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(22):2332-2343.
- [16] CHANG D J, DESJARDINS P J, BIRD S R, et al. Comparison of rofecoxib and a multidose oxycodone/ acetaminophen regimen for the treatment of acute pain following oral surgery: a randomized controlled trial[J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(6): 939-949.
- [17] DANIELS S, CASSON E, STEGMANN J U, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR and oxycodone IR for acute pain[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(6):1551-1561.
- [18] SMITH H S, LAUFER A. Opioid induced nausea and vomiting[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 722:67-78.
- [19] HERNDON C M, JACKSON K C, HALLIN P A. Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care[J]. *Pharmacotherapy*, 2002, 22(2):240-250.
- [20] GRUNDY D. Neuroanatomy of visceral nociception: vagal and splanchnic afferent[J]. *Gut*, 2002, 51 (Suppl 1):i2-i5.
- [21] KANEISHI K, KAWABATA M, MORITA T. Olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and incomplete bowel obstruction[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2012, 44 (4):604-607.
- [22] SUTHERLAND A, NAESSENS K, PLUGGE E, et al. Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 9 (9):CD012555.
- [23] BRUERA E, SEIFERT L, WATANABE S, et al. Chronic nausea in advanced cancer patients: a retrospective assessment of a metoclopramide-based antiemetic regimen[J]. *J Pain Symptom Manage*, 1996, 11(3):147-153.
- [24] SUN X, HALEMANI D N, SHAO X M, et al. Opioids modulate an emergent rhythmogenic process to depress breathing[J]. *Elife*, 2019, 8: e50613.
- [25] BACHMUTSKY I, WEI X P, KISH E, et al. Opioids depress breathing through two small brainstem sites[J]. *Elife*, 2020, 9: e52694.
- [26] HILL R, SANTHAKUMAR R, DEWEY W, et al. Fentanyl depression of respiration: comparison with heroin and morphine[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(2):254-266.
- [27] COFFIN P O, BEHAR E, ROWE C, et al. Nonrandomized Intervention study of naloxone coprescription for primary care patients receiving long-term opioid therapy for pain[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165(4):245-252.
- [28] DAENINCK P J, BRUERA E. Opioid use in cancer pain. Is a more liberal approach enhancing toxicity?[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999, 43(9):924-938.
- [29] MARTIN E J, VAUGHAN C L, ATAYEE R, et al. Hydromorphone-induced chorea as an atypical presentation of opioid neurotoxicity: a case report and review of the literature[J]. *Palliat Med*, 2018, 32(9):1529-1532.
- [30] MERCADANTE S, BRUERA E. Opioid switching: a systematic and critical review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2006, 32(4):304-315.
- [31] LIM K H, NGUYEN N N, QIAN Y, et al. Frequency, outcomes, and associated factors for opioid-induced neurotoxicity in patients with advanced cancer receiving opioids in inpatient palliative care[J]. *J Palliat Med*, 2018, 21(12):1698-1704.
- [32] GAGNON P, ALLARD P, MASSE B, et al. Delirium in terminal cancer: a prospective study using daily screening, early diagnosis, and continuous monitoring[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2000, 19(6):412-426.
- [33] AGAR M R, LAWLOR P G, QUINN S, et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2017, 177(1):34-42.
- [34] HIRST J M, VAUGHAN C L, IRWIN S A. Delirium: use antipsychotics when appropriate and appropriately[J]. *J Palliat Med*, 2017, 20(8):799.
- [35] GANESH A, MAXWELL L G. Pathophysiology and manage-

- ment of opioid-induced pruritus[J]. *Drugs*, 2007, 67(16):2323–2333.
- [36] CHAMBERLAIN J M, KLEIN B L. A comprehensive review of naloxone for the emergency physician[J]. *Am J Emerg Med*, 1994, 12(6):650–660.
- [37] HENRY A, TETZLAFF J E, STECKNER K. Ondansetron is effective in treatment of pruritus after intrathecal fentanyl[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2002, 27(5):538–540.
- [38] MERCADANTE S, ARCURI E, SANTONI A. Opioid-induced tolerance and hyperalgesia[J]. *CNS Drugs*, 2019, 33(10): 943–955.
- [39] XU J T, ZHAO J Y, ZHAO X, et al. Opioid receptor-triggered spinal mTORC1 activation contributes to morphine tolerance and hyperalgesia[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2):592–603.
- [40] HAYHURST C J, DURIEUX M E. Differential opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: a clinical reality [J]. *Anesthesiology*, 2016, 124(2):483–488.
- [41] AKBARALI H I, DEWEY W L. The gut-brain interaction in opioid tolerance[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 37:126–130.
- [42] VARRASSI G, FUSCO M, SKAPER S D, et al. A pharmacological rationale to reduce the incidence of opioid induced tolerance and hyperalgesia: a review[J]. *Pain Ther*, 2018, 7(1):59–75.
- [43] BRACK A, LABUZ D, SCHILTZ A, et al. Tissue monocytes/macrophages in inflammation: hyperalgesia versus opioid-mediated peripheral antinociception[J]. *Anesthesiology*, 2004, 101(1): 204–211.
- [44] BOLAND J W, POCKLEY A G. Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(14):2726–2736.
- [45] PLEIN L M, RITTNER H L. Opioids and the immune system – friend or foe[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(14):2717–2725.
- [46] FOUNTAS A, VAN UUM S, KARAVITAKI N. Opioid-induced endocrinopathies[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(1):68–80.
- [47] VOWLES K E, MCENTEE M L, JULNES P S, et al. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis[J]. *Pain*, 2015, 156(4):569–576.

收稿日期:2021-01-20
本文编辑:王晓琳

• 微信 •

2021年《肿瘤代谢与营养电子杂志》第8卷第3期主要内容预告

营养,肿瘤一线治疗的落实与思考
膳食炎症指数与代谢性疾病关系的研究进展
生酮饮食干预在恶性胶质瘤疾病中的应用专家共识
二甲双胍抗肿瘤机制的研究进展
人体肠道菌群与抗生素应用
乳酸及其转运蛋白对肿瘤和免疫的影响及治疗进展
镇痛药联合双膦酸盐治疗恶性肿瘤骨转移的相关进展
藜麦对血糖调节作用及其机理研究概述

特别声明:本预告内容为杂志下一期的约稿内容,由于多种原因,最后的实际内容可能与预告内容有一些不同,不便之处敬请谅解,请以杂志实际刊登内容为准。