

阿片类药物治疗儿童癌痛的研究进展

凌颖娴^{1,2}, 胡聪俐^{1,3}, 何瑛², 吴雪丹², 冯智英^{1*}, 饶跃峰^{1*} (1.浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310003; 2.宁波市第四医院, 浙江 宁波 315700; 3.温州市中医院, 浙江 温州 325000)

摘要: **目的** 探讨癌痛儿童使用阿片类药物的临床研究现状和应用进展。**方法** 结合近几年国内外相关文献, 从儿童的癌痛评估、阿片类药物用药方案、不良反应、当前临床使用现状等方面进行综述。**结果** 当前疼痛的评估工具众多, 但在儿童癌痛中得到明确验证的较少。同时儿童这个特殊群体使用阿片类药物治疗癌痛的有效性和安全性的证据数量较少, 临床使用受到了较大的限制。**结论** 在临床治疗过程中应根据患儿疾病特征、年龄、认知能力等选择适合评估其癌痛的最佳工具; 根据患儿年龄、体质量、适应证、合并疾病、不良反应耐受性、适合儿童的给药方式等方面个体化选择阿片类药物, 必要时采取多模式镇痛, 以在缓解疼痛和药物不良反应之间取得平衡。未来对儿童群体治疗癌痛方面需引起更多的关注和研究。

关键词: 阿片类药物; 癌痛; 儿童; 不良反应; 进展

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)12-1532-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.12.004

引用本文: 凌颖娴, 胡聪俐, 何瑛, 等. 阿片类药物治疗儿童癌痛的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1532-1538.

Research Progress of Opioids Therapy for Children with Cancer Pain

LING Yingxian^{1,2}, HU Congli^{1,3}, HE Ying², WU Xuedan², FENG Zhiying^{1*}, RAO Yuefeng^{1*} (1. The First Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College, Hangzhou 310003, China; 2. Ningbo Fourth Hospital, Ningbo 315700, China; 3. Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the clinical research status and application progress of opioids in children with cancer pain. **METHODS** Combined with relevant domestic and foreign literatures in recent years, this paper comprehensively discussed the evaluation of cancer pain in children, opioid medication regimens, adverse reaction and current clinical application status. **RESULTS** Many pain assessment tools were currently available, but it was found that only a few assessment tools had been specifically developed to examine cancer pain in children. Additionally, minimal evidence was found on the efficacy and safety of opioids for treating cancer pain in the special group of children and its clinical use was greatly restricted. **CONCLUSION** During clinical treatment, the best cancer pain assessment tools should be selected according to the characteristics of the disease, age and cognitive ability of children. Treatment plans of opioids should be selected according to their age, weight, indications, concomitant disease, adverse reaction tolerance, suitable administration methods for children, and multimodal analgesia is adopted when necessary to achieve a balance between pain relief and adverse drug reactions. In the future, more research attention should be paid to the treatment of cancer pain in children.

KEYWORDS: opioids; cancer pain; children; adverse reactions; progress

儿童癌症是目前世界儿童疾病和死亡的主要原因之一^[1]。现有数据显示, 全球儿童癌症发病率均呈上升趋势^[2]。国家癌症中心统计显示, 中国 0~19 岁人群癌症发病率以每年 2.8% 的速度增长^[3-4]。癌症本身以及诊疗过程都会带来不同程度的疼痛, 严重的疼痛会影响患儿的生命和生活质量^[5]。由于儿童不同年龄的认知能力、社会文化、心理学特征, 评估儿童癌痛非常困难^[6-7]; 儿童的药动学、癌症类型、癌痛特点也均与成人不同, 临床

上缺乏适合儿童的药物剂型, 这些都限制了阿片类药物在儿童癌痛中的治疗和管理^[8-9]。目前国内外对阿片类药物治疗成人癌痛研究较多^[10], 但至今对儿童癌痛的治疗没有明确的指南^[11]。笔者针对当前阿片类药物治疗癌痛患儿的发展现状, 着重从儿童癌痛评估、阿片类药物用药方案、不良反应、临床使用现状等方面进行综述。

1 儿童癌痛评估

选择儿童合适的癌痛评估工具是评估疼痛和

基金项目: 浙江省科学技术厅“尖兵”“领雁”研发攻关计划第 1 批项目(2022C03081)

作者简介: 凌颖娴, 女, 药师 E-mail: 295333644@qq.com *通信作者: 冯智英, 女, 博士, 主任医师 E-mail: fzy1972@zju.edu.cn
饶跃峰, 男, 博士, 主任药师 E-mail: raoyf@zju.edu.cn

选择治疗方案的关键第 1 步。对于年龄小或交流认知障碍的患儿常使用新生儿婴儿疼痛量表、CRIES 评分法、FLACC 疼痛评分法等评估疼痛,但以上量表均只在患儿术后疼痛得到了有效验证,未在癌痛中得到明确验证,仅有研究表明 CRIES 评分法适用于早产儿和足月婴儿以及<6 岁儿童的长期疼痛^[12-14]。目前推荐有认知能力且年龄大的患儿使用成人癌痛评估工具^[13],最常用的是数字评定量表(numeric rating scale, NRS)和视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)、面部表情疼痛评估量表(修订版)等,但均未在儿童癌痛中得到明确验证^[15-17]。国内推荐>10 岁,有文化程度的患儿使用 NRS 和 VAS^[18],而国外推荐>8 岁的患儿使用^[19]。近几年有研究开发了专门针对 8~17 岁癌痛患儿的多维自我报告评估工具——青少年儿童疼痛工具,已在美国、欧洲广泛应用^[20]。随着移动设备的发展,也有较多国外的研究为儿童开发了评估癌痛的手机应用程序,以更好地管理儿童的癌痛^[21-23]。

2 用药方案

WHO 推荐根据患儿疼痛的严重程度分二阶梯使用原则进行镇痛治疗。对乙酰氨基酚和布洛芬是第 1 阶梯(轻度疼痛)的首选药物;强效阿片类药物是第 2 阶梯(中重度疼痛)的首选药物^[19]。目前中国临床对于患儿主要按照成人的癌痛三阶梯原则来治疗^[8,24],但也是弱化二阶梯强化三阶梯。据统计,在国外吗啡、芬太尼和羟考酮是治疗癌痛患儿最常用的阿片类药物^[25]。本文分析了常见的阿片类药物对癌痛患儿的应用进展,并对国内外允许使用阿片类药物的最低年龄进行比较,见表 1。

表 1 使用阿片类药物的最低年龄推荐表

Tab. 1 Minimum recommendation table age for opioids use

阿片类药物	EMA(欧洲)	FDA(美国)	NMPA(中国)
吗啡	新生儿	未授权	婴幼儿
羟考酮	12 岁	11 岁	未授权
芬太尼 TTS	2 岁	2 岁	未授权
舒芬太尼	1 个月	新生儿	2 岁
瑞芬太尼	未授权	新生儿	2 岁
氢吗啡酮	未授权	未授权	未授权
可待因	禁用	禁用	禁用
曲马多	1 岁, >10 kg	12 岁	12 岁
丁丙诺啡 TTS	未授权	16 岁(阿片类药物依赖的皮下植入物)	未授权
丁丙诺啡舌下片	未授权	未授权	7 岁

注: EMA—欧洲药品管理局; FAD—美国食品药品监督管理局; NMPA—国家药品监督管理局; TTS—经皮给药系统。

Note: EMA—European Medicines Agency; FDA—U.S. Food and Drug Administration; NMPA—National Medical Products Administration; TTS—transdermal therapeutic system.

2.1 吗啡及其衍生物

对于青少年,2018 年 WHO《关于成人和青少年癌症疼痛的药物和放射治疗管理指南》提出严重癌痛患儿应按时口服速释或缓释吗啡,作为解救药时应首选口服速释吗啡^[26]。对于儿童,2020 年 WHO《儿童慢性疼痛管理指南》推荐吗啡作为一线强效阿片类药物药物治疗癌痛患儿持续中重度疼痛^[27]。对于新生儿及婴儿,2020 年国内专家共识提出针对新生儿的长期慢性疼痛可以应用吗啡、芬太尼,但有一定成瘾性,且总体而言目前尚缺乏有效且不良反应较少的举措^[28]。国内推荐婴幼儿慎用,未成熟新生儿禁用;但国外不推荐用于早产儿、新生儿,因为在该人群的安全性及有效性尚未确认。因此吗啡虽为一线治疗癌痛药物,但对于早产儿、新生儿的癌痛患儿仍应谨慎选用。

氢吗啡酮是吗啡的衍生物,其镇痛作用强于吗啡^[29]。有国内的研究证明氢吗啡酮相比吗啡镇痛效果较好,且不良反应发生率低,适合儿童晚期癌痛的治疗,且 $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 的氢吗啡酮能有效缓解患儿术后的癌痛^[30]。也有国外研究推荐氢吗啡酮可安全有效治疗肿瘤患儿的爆发痛,尤其癌痛患儿的自控镇痛(patient-controlled analgesia, PCA)泵推荐可使用氢吗啡酮^[31]。

2.2 羟考酮

在成人癌痛治疗中,除了吗啡,羟考酮也是治疗的一线用药。羟考酮于 2016 年被 FDA 批准用于 11~16 岁的儿童。但在欧洲,因为缺乏相关临床数据^[32],羟考酮不推荐用于<12 岁的患儿,同时考虑到活性代谢物羟吗啡酮在超快速代谢患儿体内的浓度可能会增加,相较于可待因或曲马多可能更加不安全^[33]。国内有研究使用羟考酮缓释片治疗 3 岁 2 个月至 18 岁的患儿,发现对儿童癌痛控制好,不良反应小,可作为重度癌痛患儿的首选用药^[34]。WHO 关于儿童持续疼痛的药物指南推荐未使用阿片类药物的中重度疼痛患儿可使用羟考酮;1 月至 1 岁患儿推荐使用速释羟考酮 $0.05\sim 0.125 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, q4h; 1~12 岁的患儿推荐使用速释羟考酮 $0.125\sim 0.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (最大剂量为每剂 5 mg), q4h; 年龄>8 岁的患儿可使用缓释制剂 5 mg, q12h^[19]。

2.3 芬太尼及其衍生物

芬太尼经黏膜系统给药在国外广泛应用,因为采用儿童通常喜欢的给药方式,在癌痛患儿中

很有前景,但由于还没有公布儿科数据,有研究认为目前还不能推荐给儿童使用^[31]。FDA 推荐芬太尼口腔颊黏膜锭剂用于 ≥ 16 岁的阿片类药物耐受的癌痛患儿。国内常用的是注射液和透皮贴剂,也适用于不愿口服,依从性差的阿片耐受癌痛患儿。2021 年《芬太尼透皮贴剂临床合理用药指南》推荐癌痛患儿使用芬太尼透皮贴剂,初始剂量可从低剂量 $12.5 \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$ 起(推荐等级Ⅲ级,证据等级 2B 级,共识度: 92.31%)^[35]。虽然芬太尼透皮贴剂国内说明书未明确可用于儿童,但 Finkel 等^[36]的研究表明,芬太尼透皮贴剂对于 2~16 岁阿片类药物耐受的患儿是安全的,耐受性良好,可替代口服阿片类药物。与成人相比,芬太尼在患儿中的代谢较快,患儿需要更长时间才能达到稳定的血药浓度,较小的患儿可能需要更高的芬太尼剂量^[37]。因此对于不同年龄的患儿可给予不同剂量的芬太尼。

舒芬太尼镇痛效果是吗啡的 500~1 000 倍,芬太尼的 5~10 倍,目前常用于麻醉和急性疼痛,患儿的年龄、体质量均不影响其药动学参数^[38-40]。舒芬太尼仅经鼻内滴入就能够迅速吸收入血,生物利用度可达 78%,迅速达到有效镇痛浓度^[41],是患儿喜爱的给药方式。目前针对成人的研究证明了鼻内舒芬太尼控制癌痛中的爆发痛是迅速、安全、有效的,但需要滴定后使用,甚至 77% 的癌痛患者认为舒芬太尼滴入鼻内优于之前常规用的阿片类药物^[42]。也有研究表明右美托咪定滴鼻联合舒芬太尼能安全地应用于儿童肿瘤放射治疗并缩短恢复时间^[43]。虽然目前舒芬太尼在儿童癌痛治疗中研究仍较少,但舒芬太尼的滴鼻给药途径对于患儿来说是非常有优势的,未来有很大的潜力。

瑞芬太尼是第 1 个“超短效”的阿片类药物,1 min 就能达有效浓度,但作用持续时间仅 5~10 min,对肝肾功能无影响^[44-46]。其在患儿中的半衰期很短,代谢与成人相当,但新生儿和婴儿与年长的患儿相比,清除速率更快,分布容积大,这反而与其他阿片类药物年龄越小清除率降低、半衰期延长相反^[47]。可能由于其药动学特点,适合在短期疼痛中进行镇痛镇静,限制了其在慢性疼痛中的应用,在治疗癌痛方面还存在很多争议的问题^[48]。

2.4 弱阿片类药物及其他

可待因和曲马多均为弱阿片类药物,都在肝

脏中通过细胞色素 P450 2D6 酶代谢为活性药物。已有 CYP2D6 酶过度活跃患儿的病例报告,超快速代谢会增加可待因和曲马多活性代谢物的产生,从而导致患儿过度镇静、呼吸抑制(opioid-induced respiratory depression, OIRD)和死亡^[49]。另外由于药物遗传学的特征,当转化不足时,可待因在 <5 岁儿童体内活性低于成人的 25%,因此可待因的镇痛效果非常低甚至不存在^[50]。2017 年原国家食品药品监督管理总局和 FDA 发布警告:禁止 <12 岁患者使用可待因和曲马多,其也会增加 12~18 岁肥胖或患有阻塞性睡眠呼吸暂停或严重肺部疾病患儿呼吸方面不良反应的风险^[51]。2018 年 FDA 和原国家食品药品监督管理总局均升级了警告: <18 岁禁用可待因。因此弱阿片类药物中可待因和曲马多均不推荐用于癌痛患儿,尤其可待因是禁用的。

国外报道了 1 例 16 岁的患者,通过舌下含服丁丙诺啡实现了良好的疼痛控制^[52]。目前中国批准丁丙诺啡舌下片可用于 ≥ 7 岁的患儿。除芬太尼以外,丁丙诺啡是唯一一个有透皮制剂的半合成阿片类药物,克服了儿童吞咽困难的问题,是儿童的理想治疗工具,但也并未被指定为治疗疼痛的一线药物^[53]。虽然在一项开放的非随机试验中,丁丙诺啡透皮贴剂按 72 h 给药,对中度至重度癌痛患儿有效、安全、耐受性良好^[54]。但目前国内外未批准丁丙诺啡透皮贴剂可用于儿童,因此选用其治疗儿童癌痛时需谨慎,仍需要其他更多的研究数据来证实其安全性和有效性。

3 多模式镇痛

针对不同癌痛病理生理机制可联合使用非甾体、抗惊厥及抗抑郁药等协同镇痛,以减少阿片类药物的应用^[55]。必要时可通过微创介入治疗改变阿片类药物给药方式,对于难治性癌痛可使用患者 PCA、鞘内药物输注系统(implantation of intrathecal infusion system, IDDS)等,以提高镇痛效果,改善躯体功能,降低阿片类药物使用剂量^[56]。

与成人相比,PCA 的使用在儿科中更为常见,且普遍认为在儿童中使用是安全的^[57-60]。WHO 指南允许 >7 岁的患儿针对爆发痛使用 PCA,自行给予解救剂量的阿片类药物^[19]。但也有文献表明 PCA 可用于 ≥ 6 岁患儿独立给予阿片类药物^[57]。对于年龄较小或无法独立使用 PCA 的患儿,推荐其父母代理操作 PCA 泵,即照顾者代理镇痛

(authorized agent-controlled analgesia, AACA)^[61], 研究证明 PCA 与 AACA 镇痛效果及不良反应比较, 差异无统计学意义, 均可安全且有效用于患儿的中重度癌痛控制^[62]。

研究发现儿童皮下 PCA 使用吗啡的量明显少于静脉 PCA, 且对于止痛的效果显著高于静脉, 故皮下可能更适合 PCA 使用^[63]。国内研究发现患儿皮下 PCA 与静脉 PCA 使用芬太尼的镇痛效果相当, 满意率分别为 90%和 95%, 皮下组恶心呕吐并发症低于静脉组, 且皮下 PCA 给药方式操作简便, 安全实用, 护理方便^[64]。近期也有研究发现对于肿瘤手术患儿, 阿片类药物皮下 PCA 与硬膜外 PCA 给药效果相似, 但皮下的并发症更少^[65]。但目前仍缺乏对需要临终关怀的患儿皮下注射阿片类药物有效性和安全性明确的证据^[27]。

有一项 365 例患者的植入式 IDDS 研究数据显示, 与长期口服阿片类药物治疗相比, IDDS 明显更安全, 不良反应发生率和死亡率也更低^[66]。另有一项大规模、多中心、单队列研究显示, IDDS 用于癌痛患儿, 最小年龄为 13 岁, 该项研究证明 IDDS 在晚期癌症患者中, 可以充分控制疼痛, 同时维持生活质量^[67]。虽然目前癌痛成人运用 IDDS 发展较成熟^[68], 但在癌痛患儿中的研究数据较少, 且 FDA 只批准了阿片类药物中的吗啡可鞘内给药缓解疼痛^[69]。

4 药物不良反应

由于代谢、排泄、受体亚型、信号转导、受体诱导和细胞调节途径的发育差异, 儿童比成人阿片类药物不良反应发生率更高^[70-71]。但儿科患者似乎对阿片类药物耐受性更强^[72-73], 这可能是由于与成人相比, 背角受到的抑制较少, 而对延髓有更多的促进作用^[74]。中国调查显示在儿童癌痛治疗中, 受访者报告阿片类药物最常见的不良反应是嗜睡(82%)、恶心呕吐(49%)、吞咽困难(42%)、便秘(21%)、OIRD(15%)、精神异常(8%)和肌阵挛(6%)^[75]。有研究表明儿童使用吗啡或芬太尼发生恶心和呕吐的概率高于曲马多^[76]。也有研究表明新生儿肌内注射或静脉注射芬太尼易出现心动过缓和胸壁肌肉强直, 但低血压、胃肠道运动障碍和尿潴留的发生率比吗啡少^[77]。OIRD 是儿童阿片类药物治疗中最常危及生命的并发症, 婴儿年龄小、早产和体质量不足是患儿发生 OIRD 的危险因素^[78]。也有研究表明儿童年龄和阿片类药

物暴露是心血管不良事件(adverse cardiovascular events, ACVE)的风险因素, 与青少年相比, <12 岁患儿发生 ACVE 的可能性显著降低^[79]。在姑息治疗中, 患儿长期使用阿片类药物最常见的不良反应是便秘^[80]。和成人一样, 患儿使用阿片类药物时也需要通过联合大便软化或刺激性泻药来预防便秘^[81]。在接受静脉注射阿片类药物的患儿中观察到尿潴留的发生率较低, 表明这些患者通常不需要留置导尿管, 然而必须充分监测排尿和膀胱容量^[82]。

5 临床使用现状

2020 年美国对血液肿瘤学的儿科医师调查显示: 当被要求计算处理爆发痛时使用阿片类药物的合适剂量, 仅 36%的儿科医师计算正确, 其余均选择了较低的剂量; 当回答将静脉注射氢吗啡酮转换为口服羟考酮方案时, 仅 15%的儿科医师回答正确, 83%的医师选择的剂量明显低于等效剂量^[83]。一项对拉丁美洲 17 个国家的 874 名医师在癌症儿童姑息治疗的调查显示: 41.9%的医师表示未及时参与给予儿童姑息治疗, 94.8%的医师希望接受更多关于儿童姑息治疗的教育^[84]。一项对国内肿瘤患儿疼痛管理的调查显示: 70.2%的患儿疼痛未向医师报告, 予以镇痛治疗的仅占 17.9%, 使用阿片类药物仅占 8.3%; 其中 74%的医师认为晚期癌痛患儿应使用阿片类药物, 但仅 26%的医师认为在实际临床中首选了阿片类药物^[85]。

6 总结及建议

目前针对儿童的评估工具众多, 但明确可应用于患儿癌痛的评估工具不多。建议在临床治疗过程中应根据患儿疾病特征、年龄、认知能力等选择适合患儿的最佳癌痛评估工具; 对有中重度癌痛的患儿, 根据患儿年龄、体质量、适应证、合并疾病、不良反应耐受性、适合儿童的给药方式等方面个体化选择阿片类药物, 并及时给予不良反应预处理, 同时可联合使用辅助性药物, 以减少阿片类药物的使用剂量。对于难治性癌痛可应用 PCA、IDDS 等微创介入治疗, 以在缓解疼痛和药物不良反应之间取得平衡。当前儿童这个特殊群体使用阿片类药物治疗癌痛的有效性和安全性的证据数量较少, 至今对患儿癌痛的治疗也没有明确的指南, 临床治疗过程中缺乏充足的参考依据, 因此建议进一步完善儿童癌痛的相关指南以供临床参考。同时加强对儿科医务人员的癌痛规范化培训, 可采用

PDCA 循环管控模式有效提高阿片类药物的合理使用率^[86], 促进儿童癌痛规范化病房的建立。

REFERENCES

- [1] STELIAROVA-FOUCHER E, COLOMBET M, RIES L A G, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: A population-based registry study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): 719-731.
- [2] WARD E, DESANTIS C, ROBBINS A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(2): 83-103.
- [3] SUN K X, ZHENG R S, ZHANG S W, et al. Patterns and trends of cancer incidence in children and adolescents in China, 2011-2015: A population-based cancer registry study[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(13): 4575-4586.
- [4] ZHENG R S, PENG X X, ZENG H M, et al. Incidence, mortality and survival of childhood cancer in China during 2000-2010 period: A population-based study[J]. *Cancer Lett*, 2015, 363(2): 176-180.
- [5] ATUN R, BHAKTA N, DENBURG A, et al. Sustainable care for children with cancer: A Lancet Oncology Commission[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): e185-e224.
- [6] ZHANG G C, WANG Y, YAN J, et al. Clinical study on assessment and therapy of cancer pain in children[J]. *Chin J Clin Oncol(中国肿瘤临床)*, 2002, 29(12): 855-858.
- [7] YANG D L, HE J W, CHAI L N, et al. Pharmaceutical care for the treatment using oxycodone hydrochloride sustained-release tablets by rectal administration in children with cancer pain by clinical pharmacists[J]. *J Mod Oncol(现代肿瘤医学)*, 2018, 26(8): 1266-1269.
- [8] 朱思颖, 叶茂, 徐颖. 儿童癌痛管理的研究进展[J]. *重庆医学*, 2019, 48(9): 1569-1571, 1575.
- [9] SHARP D W, 王晓蕾, 马建华. 儿童癌症幸存者的远期并发症[J]. *科学观察*, 2015, 10(2): 65-66.
- [10] WIFFEN P J, COOPER T E, ANDERSON A K, et al. Opioids for cancer-related pain in children and adolescents[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 7(7): CD012564. Doi: 10.1002/14651858.CD012564
- [11] 钟敏, 蒋冬梅, 崔立春. 氢吗啡酮治疗 4 岁儿童难治性癌痛 1 例[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(1): 79-80.
- [12] BELTRAMINI A, MILOJEVIC K, PATERON D. Pain assessment in newborns, infants, and children[J]. *Pediatr Ann*, 2017, 46(10): e387-e395.
- [13] 刘莹, 刘天婧, 王恩波. 不同年龄段儿童疼痛评估工具的选择[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2012, 18(12): 752-755.
- [14] MERKEL S I, VOEPEL-LEWIS T, SHAYEVITZ J R, et al. The FLACC: A behavioral scale for scoring postoperative pain in young children[J]. *Pediatr Nurs*, 1997, 23(3): 293-297.
- [15] MENG A F. Nursing standard of adult cancer pain in Jiangsu province[J]. *Med High Vocat Educ Mod Nurs(医药高职教育与现代护理)*, 2020, 3(4): 229-244.
- [16] MCGRATH P J, WALCO G A, TURK D C, et al. Core outcome domains and measures for pediatric acute and chronic/recurrent pain clinical trials: PedIMMPACT recommendations[J]. *J Pain*, 2008, 9(9): 771-783.
- [17] VON B C L. Children's self-reports of pain intensity: Scale selection, limitations and interpretation[J]. *Pain Res Manag*, 2006, 11(3): 157-162.
- [18] 万丽, 赵晴, 陈军, 等. 疼痛评估量表应用的中国专家共识 (2020 版)[J]. *中华疼痛学杂志*, 2020, 16(3): 177-187.
- [19] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses[M]. Geneva: World Health Organization, 2012.
- [20] MADI D N, BADR L K. Translation, cross-cultural adaptation, and validation of the adolescent pediatric pain tool (APPT) for multidimensional measurement of pain in children and adolescents[J]. *Pain Manag Nurs*, 2019, 20(6): 549-555.
- [21] BERNIER CARNEY K M, JUNG S H, IACOB E, et al. Communication of pain by school-age children with cancer using a game-based symptom assessment app: A secondary analysis[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2021(52): 101949.
- [22] FORTIER M A, CHUNG W W, MARTINEZ A, et al. Pain buddy: A novel use of m-health in the management of children's cancer pain[J]. *Comput Biol Med*, 2016(76): 202-214.
- [23] JIBB L, NATHAN P C, BREAKEY V, et al. Pain Squad+ smartphone app to support real-time pain treatment for adolescents with cancer: Protocol for a randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(3): e037251. Doi: 10.1136/bmjopen-2020-037251.
- [24] QIAO Y, YOU G J, BAI J, et al. Pharmaceutical care for therapy in children with cancer pain by clinical pharmacists[J]. *J Mod Oncol(现代肿瘤医学)*, 2016, 24(22): 3635-3637.
- [25] GETZ K D, MILLER T P, SEIF A E, et al. Opioid utilization among pediatric patients treated for newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192529. Doi: 10.1371/journal.pone.0192529.
- [26] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents[M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [27] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines on the Management of Chronic Pain in Children[M]. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [28] CHENG R, YANG Y, SHI Y, et al. Expert consensus on neonatal pain assessment and analgesia management(2020 edition)[J]. *Chin J Contemp Pediatr(中国当代儿科杂志)*, 2020, 22(9): 923-930.
- [29] PUHTO T, KOKKI M, HAKOMÄKI H, et al. Single dose epidural hydromorphone in labour pain: Maternal pharmacokinetics and neonatal exposure[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(7): 969-977.
- [30] 何秋娟, 贾英萍. 不同剂量盐酸氢吗啡酮用于小儿术后癌痛的效果对比[J]. *临床研究*, 2020, 28(6): 97-99.
- [31] FRIEDRICHS DORF S J, FINNEY D, BERGIN M, et al. Breakthrough pain in children with cancer[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2007, 34(2): 209-216.
- [32] COLUZZI F, ROCCO M, GREEN GLADDEN R, et al. Pain management in childhood leukemia: Diagnosis and available analgesic treatments[J]. *Cancers*, 2020, 12(12): 3671.
- [33] CHIDAMBARAN V, SADHASIVAM S, MAHMOUD M. Codeine and opioid metabolism: Implications and alternatives

- for pediatric pain management[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30(3): 349-356.
- [34] CHEN J Q, LAI L. Therapeutic effect and safety of oxycontin in the treatment of 45 pediatric cases with severe cancer pain[J]. *J Mod Oncol(现代肿瘤医学)*, 2015, 23(15): 2204-2205.
- [35] 付强, 韩娜, 李娜, 等. 芬太尼透皮贴剂临床合理用药指南[J]. *医药导报*, 2021, 40(11): 1463-1474.
- [36] FINKEL J C, FINLEY A, GRECO C, et al. Transdermal fentanyl in the management of children with chronic severe pain: Results from an international study[J]. *Cancer*, 2005, 104(12): 2847-2857.
- [37] PAUT O, CAMBOULIVES J, VIARD L, et al. Pharmacokinetics of transdermal fentanyl in the peri-operative period in young children[J]. *Anaesthesia*, 2000, 55(12): 1202-1207.
- [38] ZHU J, XUE J C, LAW P Y, et al. The region in the mu opioid receptor conferring selectivity for sufentanil over the delta receptor is different from that over the kappa receptor[J]. *FEBS Lett*, 1996, 384(2): 198-202.
- [39] VOLPE D A, MCMAHON TOBIN G A, MELLON R D, et al. Uniform assessment and ranking of opioid μ receptor binding constants for selected opioid drugs[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2011, 59(3): 385-390.
- [40] XIAO B, ZHANG X G, SHI C. Studies on clinical pharmacokinetics of sufentanil and its application[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2008, 25(4): 298-301.
- [41] 裴皓, 罗爱林. 舒芬太尼药理作用与临床应用[J]. *医药导报*, 2009, 28(11): 1482-1485.
- [42] GOOD P, JACKSON K, BRUMLEY D, et al. Intranasal sufentanil for cancer-associated breakthrough pain[J]. *Palliat Med*, 2009, 23(1): 54-58.
- [43] MA L, HU A M, SHAN Z M, et al. Comparison of the effects of dexmedetomidine and sufentanil combination and chloral hydrate in pediatric patients during tumor radiotherapy: A randomized controlled trial[J]. *Chin J Clin Oncol(中国肿瘤临床)*, 2020, 47(2): 82-84.
- [44] 耿志宇, 许幸. 瑞芬太尼的临床药理学[J]. *国外医学 麻醉学与复苏分册*, 2004, 25(4): 203-206.
- [45] ROSOW C E. An overview of remifentanyl[J]. *Anesth Analg*, 1999, 89(4 Suppl): 1. Doi: 10.1097/0000539-199910001-00001.
- [46] ZIESENITZ V C, VAUGHNS J D, KOCH G, et al. Pharmacokinetics of fentanyl and its derivatives in children: A comprehensive review[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(2): 125-149.
- [47] ROSS A K, DAVIS P J, DEAR GD G L, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures[J]. *Anesth Analg*, 2001, 93(6): 1393-1401, tableofcontents.
- [48] YANG S, XU Q. Research progress in the fentanyl and its derivatives in the treatment of cancer pain[J]. *Shanghai Med Pharm J(上海医药)*, 2015, 36(5): 32-36.
- [49] FORTENBERRY M, CROWDER J, SO T Y. The use of codeine and tramadol in the pediatric population-what is the verdict now?[J]. *J Pediatr Health Care*, 2019, 33(1): 117-123.
- [50] 赵卫红, 华瑛. 肿瘤患儿疼痛的药物控制进展[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2019, 24(1): 50-52.
- [51] FDA. 可待因和曲马多被限制用于儿童和哺乳期妇女[J]. *中国食品药品监管*, 2017(6): 78.
- [52] QUIRK K, WRIGHT J, MARKS A, et al. Sublingual buprenorphine for pediatric cancer pain: A case report and review of the literature[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2020, 60(5): 1055-1058.
- [53] ATTINÀ G, ROMANO A, TRIARICO S, et al. Transdermal buprenorphine for pain management in children[J]. *Drugs Context*, 2021(10): 2021-6-1. Doi: 10.7573/dic.2021-6-1.
- [54] RUGGIERO A, COCCIA P, ARENA R, et al. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine in the management of children with cancer-related pain[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(3): 433-437.
- [55] 王昆. 癌性爆发痛专家共识(2019 年版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(6): 267-271.
- [56] 王昆, 金毅. 难治性癌痛专家共识(2017 年版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(16): 787-793.
- [57] NELSON K L, YASTER M, KOST-BYERLY S, et al. A national survey of American Pediatric Anesthesiologists: Patient-controlled analgesia and other intravenous opioid therapies in pediatric acute pain management[J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(3): 754-760.
- [58] MCNICOL E D, FERGUSON M C, HUDCOVA J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(6): CD003348. Doi: 10.1002/14651858.
- [59] FAERBER J, ZHONG W J, DAI D W, et al. Comparative safety of morphine delivered via intravenous route vs. patient-controlled analgesia device for pediatric inpatients[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2017, 53(5): 842-850.
- [60] MCDONALD A J, COOPER M G. Patient-controlled analgesia: An appropriate method of pain control in children[J]. *Paediatr Drugs*, 2001, 3(4): 273-284.
- [61] COONEY M F, CZARNECKI M, DUNWOODY C, et al. American society for pain management nursing position statement with clinical practice guidelines: Authorized agent controlled analgesia[J]. *Pain Manag Nurs*, 2013, 14(3): 176-181.
- [62] BING L, WANG J M, ZHOU F, et al. Comparison of different modes of patient-controlled analgesia for pediatric patients with non-surgical, cancer pain[J]. *J Nurs Sci(护理学杂志)*, 2018, 33(3): 63-66.
- [63] DOYLE E, MORTON N S, MCNICOL L R. Comparison of patient-controlled analgesia in children by i.v. and s.c. routes of administration[J]. *Br J Anaesth*, 1994, 72(5): 533-536.
- [64] WANG S Z, XU J H, ZHOU P, et al. Comparison of effects of PCIA and PCSA with fentanyl[J]. *J Med Forum(医药论坛杂志)*, 2004, 25(22): 28-29.
- [65] JOHNSON B L, TODD H F, VASUDEVAN S A, et al. Subcutaneous analgesic system versus epidural for post-operative pain control in surgical pediatric oncology patients[J]. *J Pediatr Surg*, 2021, 56(1): 104-109.
- [66] DEER T R, POPE J E, HAYEK S M, et al. The polyanalgesic consensus conference(PACC): Recommendations for intrathecal drug delivery: Guidance for improving safety and

- mitigating risks[J]. *Neuromodulation*, 2017, 20(2): 155-176.
- [67] STEARNS L M, ABD-ELSAIED A, PERRUCHOUD C, et al. Intrathecal drug delivery systems for cancer pain: An analysis of a prospective, multicenter product surveillance registry[J]. *Anesth Analg*, 2020, 130(2): 289-297.
- [68] DUARTE R, RAPHAEL J, ELDABE S. Intrathecal drug delivery for the management of pain and spasticity in adults: An executive summary of the British Pain Society's recommendations for best clinical practice[J]. *Br J Pain*, 2016, 10(2): 67-69.
- [69] DUPOIRON D. Intrathecal therapy for pain in cancer patients[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2019, 13(2): 75-80.
- [70] KART T, CHRISTRUP L L, RASMUSSEN M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part 1: Pharmacokinetics[J]. *Paediatr Anaesth*, 1997, 7(1): 5-11.
- [71] HARTLEY R, QUINN M, GREEN M, et al. Morphine glucuronidation in premature neonates[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1993, 35(3): 314-317.
- [72] ANAND K J S, WILLSON D F, BERGER J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(5): e1208-e1225.
- [73] WANG Y, MITCHELL J, MORIYAMA K, et al. Age-dependent morphine tolerance development in the rat[J]. *Anesth Analg*, 2005, 100(6): 1733-1739.
- [74] VERRIOTIS M, CHANG P S, FITZGERALD M, et al. The development of the nociceptive brain[J]. *Neuroscience*, 2016(338): 207-219.
- [75] WANG X S, TANG J Y, ZHAO M, et al. Pediatric cancer pain management practices and attitudes in China[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2003, 26(2): 748-759.
- [76] XING F, AN L X, XUE F S, et al. Postoperative analgesia for pediatric craniotomy patients: A randomized controlled trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2019, 19(1): 53. Doi: 10.1186/s12871-019-0722-x.
- [77] WITT N, COYNOR S, EDWARDS C, et al. A guide to pain assessment and management in the neonate[J]. *Curr Emerg Hosp Med Rep*, 2016(4): 1-10.
- [78] CHIDAMBARAN V, OLBRECHT V, HOSSAIN M, et al. Risk predictors of opioid-induced critical respiratory events in children: Naloxone use as a quality measure of opioid safety[J]. *Pain Med*, 2014, 15(12): 2139-2149.
- [79] CARREIRO S, MILLER S, WANG B, et al. Clinical predictors of adverse cardiovascular events for acute pediatric drug exposures[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2020, 58(3): 183-189.
- [80] NOVAK C, HOGG A, SUE K, et al. Peripherally acting μ -opioid receptor antagonists for treatment of opioid-induced constipation in children[J]. *Paediatr Child Health*, 2020, 26(2): e105-e109.
- [81] GOLDMAN A, HAIN R, LIBEN S. Oxford textbook of palliative care for children[M]. Oxford University Press, 2012.
- [82] DE JONG A C, MAASKANT J M, GROEN L A, et al. Monitoring of micturition and bladder volumes can replace routine indwelling urinary catheters in children receiving intravenous opioids: A prospective cohort study[J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(1): 47-56.
- [83] MACDONELL-YILMAZ R E, MURILLO A, PANICKER C, et al. Evaluation of knowledge and comfort with opioid prescribing among pediatric hematology/oncology fellows[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(3): e28786. Doi: 10.1002/pbc.28786.
- [84] MCNEIL M J, EHRLICH B S, WANG H, et al. Physician perceptions of palliative care for children with cancer in Latin America[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(3): e221245. Doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.10053.
- [85] 周宇晨, 杨佩仪, 骆燕辉, 等. 肿瘤患儿疼痛管理现状的单中心调查[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2019, 24(6): 308-311.
- [86] ZHENG X W, TAO G, DING H Y, et al. Effect of PDCA cycle in improving the rationality of opioid drugs use in cancer pain patients[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2018, 35(6): 930-932.

收稿日期: 2022-03-23

(本文责编: 陈怡心)