·述 评·

2017 美国人免疫缺陷病毒感染者慢性疼痛管理临床实践指南解读

陈　蓉，卢洪洲*
（上海市（复旦大学附属）公共卫生临床中心感染与免疫科，上海 201508）

摘要：美国感染病协会（IDSA）艾滋病毒医学会 2017 年 10 月首次发布的关于人免疫缺陷病毒（HIV）感染者慢性疼痛管理的临床实践指南，描述了 HIV 感染者可能发生的疼痛类型和表现，强调慢性疼痛是 HIV 感染者的常见症状，每一个 HIV 感染者都应该进行慢性疼痛筛查，并接受各种缓解疼痛的治疗和规范的疼痛管理。本文重点解读 HIV 感染者慢性疼痛管理的基本原则，以及疼痛管理和治疗的推荐意见。

关键词：慢性疼痛；人免疫缺陷病毒感染；指南解读
中图分类号：R512.91　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）11-0721-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.11.001

Interpretation of the clinical practice guideline for the chronic pain management in patients living with HIV

CHEN Rong, LU Hong-zhou*
(*Department of Infection and Immunology, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China*)

Abstract: The clinical practice guideline for the chronic pain management in the patients living with HIV (PLWH) were released by the HIV Medicine Association (HIVMA), Infectious Diseases Society of America (IDSA) in October 2017. In this guideline, the types and manifestations of chronic pain among PLWH are described. Furthermore, the 51 evidence-based medicine recommendations are put forward from 13 aspects, including chronic pain screening, evaluation, drug and non-drug treatment, and the management of chronic pain in special populations. This paper provides the guideline interpretation and emphasizes the principle management for chronic pain in the PLWH.

Key words: chronic pain; HIV infection; guideline interpretation

2017 年 10 月，美国感染病协会（IDSA）艾滋病毒医学会（HIVMA）在 *Clin Infect Dis* 上首次发布关于“人免疫缺陷病毒（HIV）感染者慢性疼痛管理的临床实践指南”（以下简称“指南”）[1]。该指南描述了 HIV 感染患者可能发生的疼痛类型及表现，从慢性疼痛筛查、评估、药物及非药物治疗，以及特殊类型 HIV 感染者的慢性疼痛管理等 13 个方面，提出了 51 条循证医学推荐。指南使用 GRADE 评分系统 [2-4]，将推荐意见分为强、弱两个等级，证据质量分为高、中、低及极低 4 级。指南强调慢性疼痛是 HIV 感染者的常见症状，每一个 HIV 感染者都应接受慢性疼痛筛查并得到有助于缓解疼痛的治疗，以及接受规范的疼痛管理。本文重点解读 HIV 感染者慢性疼痛管理的基本原则，以及疼痛管理和治疗的推荐意见。

收稿日期：2018-04-10；**修回日期：**2018-10-08
作者简介：陈　蓉，博士研究生，主管药师，研究方向：获得性免疫缺陷综合征的药物治疗。
通信作者：卢洪洲，主任医师，教授，研究方向：感染性疾病的诊治与发病机制研究。
基金项目：十三五“重大新药创制”国家科技重大专项（2017ZX09304027）。

1 HIV 感染者慢性疼痛概述

慢性疼痛一直是 HIV 感染者的典型问题，其在还没有出现并发症时就可出现。近期研究显示，HIV 感染者慢性疼痛的患病率为 39% ～ 85%[5-8]。在 HIV 治疗过程中，疼痛是第二常见的症状。其中，最常见的类型为神经性疼痛，病因包括 HIV 病毒直接侵犯中枢或外周神经系统、继发病原体感染或者药物不良反应[8-9]。此外，还有许多神经痛的病因独立于 HIV 相关状态，例如梅毒、酒精滥用、营养不良、糖尿病、甲状腺功能障碍、肾脏疾病以及多发性骨髓瘤等。非神经性疼痛如伤害性疼痛，表现为由炎症反应（如自身免疫反应）、感染（如细菌、其他病毒、结核）或肿瘤（淋巴瘤或肉瘤）等[10-11]。尽管 HIV 感染者的慢性疼痛早已被认识到，但大部分感染者并未得到充分的诊断、治疗。作为 HIV 治疗的一个重要环节，为 HIV 感染者提供医疗服务的医护人员应该熟悉慢性疼痛的评估及管理。

2 疼痛的类型

尽管慢性疼痛的病理生理学基础尚未完全明确，但其已成为当今热门研究领域。HIV 感染者可能会出现各种类型的疼痛，最常见的为神经性和非神经性疼痛，最特殊的为骨骼肌肉痛[12-14]。

骨骼肌肉痛尤其是骨关节炎和非特异性腰痛，在 HIV 感染者中较常见[12]。由于相关研究较少，目前对于 HIV 感染者的慢性骨骼肌肉痛的管理策略与非 HIV 感染者相同。

神经性疼痛在合并糖尿病、炎症及感染性疾病的感染者中较常见，这可能与持续存在的神经损伤有关。HIV 感染相关的神经性疼痛发生率约为 13% ～ 50%[15-18]。研究发现，血浆 HIV-1 RNA 水平和 HIV 感染相关神经性疼痛的发生有关[19-20]。在 HIV 治疗中具有重要作用的核苷类药物（如司他夫定、去羟肌酐及扎西他滨）也与神经性疼痛的发生相关。此外，HIV 感染合并酒精滥用、异烟肼治疗、维生素缺乏（维生素 B_6、B_{12}、叶酸）、甲状腺功能障碍或多发性骨髓瘤的患者亦会出现神经性疼痛。疱疹后神经痛以及水痘 - 带状疱疹感染并发症是临床中另一类常见的神经性疼痛。

去神经支配痛的典型表现为“幻肢痛”，可发生在肢体离断部位，目前发生机制尚不十分清楚。

复杂性局部疼痛综合征通常疼痛程度较轻微，但其可给患者造成严重的痛苦。触摸或刺激可使疼痛加剧，且发作频次、疼痛范围逐渐加重，甚至可向对侧肢体蔓延。这种疼痛的发生率尚不明，但在 HIV 感染者中已有报道[21]。安慰剂对此类疼痛疗效不佳。

纤维肌痛又称慢性疲劳综合征，是一种严重、复杂的多系统疾病。目前已有 HIV 感染者罹患纤维肌痛的报道[22]。纤维肌痛对患者生活质量和机体功能均可造成严重影响。但由于其诊断困难以及高安慰剂反应性，制定该疾病的治疗策略具有一定难度，故并未在此次指南中列出。

3 HIV 感染者慢性疼痛管理的基本原则

2010 年第 13 届世界疼痛大会上国际疼痛研究协会通过了一项关于疼痛的声明，指出疼痛管理包括评估及治疗，是一项基本人权[23]。

移情及以患者为中心的沟通技巧是慢性疼痛管理的关键所在。医护人员可以利用以下方法与患者建立信任和认同感，例如有反应的倾听、相信患者的疼痛及有规律的记录等，从而与患者建立一种治疗性伙伴关系。对疼痛的认知具有一定主观性，当患者遇到困难时，可首先口头肯定患者的经历，进而总结和澄清，帮助患者消除疑虑，从而促进医生和患者共同协作处理问题。

心理因素（如抑郁、创伤后应激障碍等）可引起疼痛加剧，因此需要对患者进行上述因素的筛查。合并药物成瘾的患者不应因药物成瘾而推迟启动疼痛治疗方案，对于此类患者，需要相关领域专家共同商讨疼痛管理措施。

尽管有报道称具有严重神经性疼痛的患者抗逆转录病毒治疗（ART）依从性较差[24]，但慢性疼痛不应作为 ART 的禁忌证。对慢性疼痛的有效干预有

助于提高患者依从性；ART 治疗则可有效降低血浆 HIV RNA 浓度，进而有助于减少神经性疼痛，两种治疗互相促进。

ART 药物与阿片类药物之间存在药物相互作用，因此，对于正在接受 ART 治疗的 HIV 感染者若需使用阿片类药物则应进行更为密切的监护。

4　HIV 感染者慢性疼痛管理和治疗的推荐意见

4.1　筛查和初步评估

指南提出对 HIV 感染者慢性疼痛的筛查可通过对其疼痛程度及持续时间的评估进行。可将疼痛程度分为无、非常轻微、轻微、中等、严重及非常严重。若 HIV 感染者疼痛程度高于中等且疼痛持续时间超过 3 个月，则可判定筛查结果为阳性（强推荐，证据质量低）。

慢性疼痛筛查结果为阳性者，需采用生物 - 心理 - 社会学的方法进行进一步评估疼痛的发病和持续时间、强度及特征、加重及缓解因素等；之后还应进行体检、心理社会评估和诊断试验以确定导致疼痛的潜在原因（强推荐，证据质量极低）。指南推荐可使用简易疼痛量表或 3 项患者健康问卷量表进行疼痛评估。

此外，相关医疗机构应监测 HIV 感染者慢性疼痛的治疗过程，并定期进行重新评估（强推荐，证据质量极低）。

4.2　慢性疼痛的药物治疗

4.2.1　慢性神经性疼痛的治疗

指南指出应尽早开始 ART 以预防、治疗 HIV 相关性远端对称性多发性神经病（强推荐，证据质量低）。

加巴喷丁可作为 HIV 相关慢性神经痛的一线治疗药物（强推荐，证据质量中）。成人常规方案是加巴喷丁剂量滴定至 2 400 mg/d，分次服用。此外，有证据显示加巴喷丁可改善睡眠，服用该药的患者有 80% 报告了嗜睡症状 [25]（强推荐，证据质量低）。若患者对加巴喷丁反应不明显，则可以根据药物效果考虑使用 5- 羟色胺 - 去甲肾上腺素再摄取抑制剂或三环类抗抑郁药（弱推荐，证据质量中）。可考虑对存在疱疹性神经痛的患者使用普瑞巴林（弱推荐，证据质量中）。

辣椒素可用于 HIV 相关慢性周围神经痛的局部治疗（强推荐，证据质量高）。辣椒素外用可有效缓解疼痛，其常见不良反应为红疹及疼痛。在使用辣椒素前用 4% 的利多卡因外敷 60 分钟后擦去，有助于减少不良反应的发生（强推荐，证据质量高）。

α- 硫辛酸可用于 HIV 相关慢性周围神经痛的治疗（强推荐，证据质量低），尤其适用于难治型周围神经痛的患者。阿片类药物不作为 HIV 感染者慢性神经性疼痛治疗的一线药物（强推荐，证据质量中）。若患者对一线治疗无反应且主诉中、重度疼痛的，临床医生可考虑应用阿片类药物。作为慢性神经疼痛的二、三线治疗药物，成人常规用法是以最小有效剂量为起始剂量，长效与短效阿片类药物联合使用（弱推荐，证据质量低）。使用阿片类药物时，还可通过联合使用吗啡及加巴喷丁以增加药效，从而降低单药剂量。此外，不推荐拉莫三嗪用于 HIV 相关慢性神经性疼痛的治疗（强推荐，证据质量中）。

4.2.2　非神经性疼痛的治疗

指南推荐对乙酰氨基酚及非甾体类抗炎药物作为肌肉骨骼痛的一线用药（强推荐，证据质量高）。对乙酰氨基酚的不良反应少于非甾体类抗炎药物。对乙酰氨基酚的用量一般为 4 g/d，有肝脏疾病患者则需减少剂量。需要注意的是，相比较传统的非甾体类抗炎药物，COX-2 类非甾体类抗炎药物可减少胃肠道不良反应，但会增加心血管风险。若患者对一线治疗无反应且主诉中、重度疼痛或存在功能损害则可考虑应用阿片类药物（弱推荐，证据质量低）。其具体治疗方案及原则与神经性疼痛的治疗相一致。

连续应用曲马多可有效改善关节疼痛、僵硬等症状，改善关节功能，提高生活质量（弱推荐，证据质量中）。曲马多给药剂量范围为 37.5 ～ 400 mg/d[26]。

4.2.3　易成瘾药物应用策略

HIV 感染者在接受阿片类药物治疗前，医生须

对其发生滥用、转移及成瘾等事件的风险进行评估（强推荐，证据质量低）。只有在对疼痛的严重程度、机体功能及生活质量存在潜在益处才可考虑长期应用阿片类药物治疗中、重度慢性疼痛。在治疗过程中需进行常规监测（强推荐，证据质量极低）。预防不良事件的常规方法包括治疗同意书、尿液药检(UDT)、药物计数及处方监测等。其中 UDT 具有一定的局限性，故而 UDT 结果绝对不能单独作为判断患者能否结束治疗的指标，必须和其他临床结果联合使用对治疗方案进行周期性评估以决定是否继续阿片类药物治疗。为了减少阿片类药物应用期间不良反应的发生，药物应安全存放，以免个人误用和 /（或）过量服用，家庭成员应接受药物治疗和药物过量症状的相关宣教，中毒剂量必须明显标识（强推荐，证据质量低）；应对用药个体进行用药相关健康宣教，避免药物相互作用引起的不良事件（强推荐，证据质量低）；同时，医生必须具有常见药物相互作用的知识，并且具备鉴别和处理药物相互作用的能力（强推荐，证据质量低）；当患者疑似发生药物相互作用时，医生对患者应密切监护（强推荐，证据质量低）。

美沙酮是一种强效 μ 阿片受体激动剂，可有效镇痛，特别是对其他阿片类药物不能控制的严重疼痛患者或对其他阿片类药物耐受性差的患者。指南建议将美沙酮的每日推荐剂量分开至 6 ～ 7 h 一次，以延长其镇痛效果（强推荐，证据质量低）。若未达到预期治疗效果，且无法增加美沙酮剂量，则建议根据疼痛的病因追加药物治疗（弱推荐，证据质量低）。若患者成瘾风险较低，当其出现疼痛急性加剧可联合小剂量短效阿片类药物治疗（强推荐，证据质量低）。因美沙酮会延长 QT 间期，故指南推荐所有接受美沙酮治疗的患者在治疗前接受心电图检查，及时识别 QT 间期延长并予以矫正。随着药物剂量改变还应作定期随访，尤其是当患者同时使用其他可延长 QT 间期的药物（强推荐，证据质量低）。

丁丙诺啡是阿片类受体激动剂，与 μ 阿片受体具有高亲和性，因此其具有长效镇痛的作用。已有研究证明，每日 4 ～ 16 mg（每 8 h 1 次）可有效缓解慢性非癌性疼痛 [27]。指南建议在治疗初期可通过增加单次丁丙诺啡的剂量来控制慢性疼痛（强推荐，证据质量极低）。若丁丙诺啡达到最大剂量仍未达到预期疗效，则建议加用一长效、强效阿片类药物，如芬太尼、吗啡或氢吗啡酮（强推荐，证据质量低）。如果增加常规剂量的阿片类药物后仍无法改善慢性疼痛，则可在密切监护下使用更高剂量的阿片类药物（强推荐，证据质量中）。对于通过丁丙诺啡维持镇痛效果欠佳的患者，尽管已有上述策略，但指南建议将镇痛方案从丁丙诺啡向美沙酮过度（强推荐，证据质量极低）。

需要注意的是成瘾或药物滥用并非使用受控药物的绝对禁忌证。有药物使用障碍或成瘾史的 HIV 感染者必须和其他 HIV 感染者一样，进行仔细评估及危险分级（强推荐，证据质量低）。有药物滥用史的 HIV 感染者，当其使用受控药物的风险大于益处时，必须使用其他的方法对其疼痛进行合理治疗（强推荐，证据质量低）。

4.3 慢性疼痛的非药物治疗

除了药物治疗外，指南还推荐应用以下非药物治疗方法以缓解患者疼痛。①物理和职业疗法可用于治疗慢性疼痛（强推荐，证据质量低）；②催眠可用于治疗神经性疼痛（强推荐，证据质量低）；③瑜伽可作为慢性颈部、背部疼痛、头痛、类风湿关节炎以及一般骨骼肌肉疼痛的治疗（强推荐，证据质量中）；④认知行为疗法可用于慢性疼痛的管理（强推荐，证据质量中），促进接受积极改变，改善不良行为；⑤若 HIV 感染者处于较差的健康状态且未使用阿米替林及 ART 前可考虑使用针灸治疗（弱推荐，证据质量中）。

4.4 其他注意事项

4.4.1 慢性疼痛的管理

对于病情较复杂的慢性疼痛患者，尤其是合并药物使用障碍或精神疾病者，指南建议其医疗服务提供者应建立综合、跨学科团队，为患者提供全面

的医疗服务（强推荐，证据质量极低）。患者疼痛得到有效控制后，任何新的疼痛主诉都应被记录，并对其治疗作相应调整（强推荐，证据质量高）。

4.4.2 生命末期治疗

随着 HIV 感染者年龄的增长，疼痛也会随着年龄及疾病的发展而发生变化。指南建议临床医生应对这些变化进行记录（强推荐，证据质量中），以作为治疗的依据及参考。同时合并其他疾病的患者应及时进行姑息治疗或临终关怀。在生命的末期，基层医疗工作者必须与患者及其家庭保持沟通，保证沟通的连续性以消除患者的被遗弃感（强推荐，证据质量低）。应及时与姑息治疗专家沟通，获取疼痛管理策略，以提高患者生命末期生活质量（强推荐，证据质量低）。此外，指南强调了沟通的重要性，指出作为疼痛控制的关键，医务人员及多学科团队应保持与患者及其支持团队（如家庭、护理人员）的频繁沟通（强推荐，证据质量低）。

4.4.3 心理健康筛查

心理因素与疼痛之间关系密切，故及时进行心理健康筛查十分必要。指南指出临床医生必须充分评估患者的基础心理状态及可变因素，因为这将直接影响疼痛管理的结果（强推荐，证据质量低）。指南建议所有接受疼痛治疗的患者均应接受抑郁症筛查，未接受心理健康专业培训的医务人员，可使用患者健康问卷 -9 作为抑郁症筛查工具（强推荐，证据质量高）。对应用阿片类药物的患者，应在接受治疗前及长期应用后进行神经认知障碍筛查（强推荐，证据质量低）。此外，还应对患者进行全面的神经精神病学评估，并使用 HIV 痴呆量表或其他相应量表评估基线期认知状态（强推荐，证据质量高）。

5 总结

本指南是首个针对 HIV 感染者的疼痛管理指南，其中关于疼痛筛查、药物及非药物治疗等方面的推荐具有较高的临床应用价值。由于目前关于 HIV 感染者慢性疼痛的研究较少，在一般人群中进行的研究结果并不一定适用于 HIV 感染者，以及诊疗过程中也存在个体差异等原因，美国感染病协会建议对本指南采用自愿遵守的原则。长期以来，我国 HIV 感染管理及医务工作者对 HIV 感染者的疼痛关注较少。医生应该充分认识到 HIV 感染者有接受规范疼痛管理的权利，面对患者的疼痛主诉，医生应该充分倾听并积极处理。该指南可为临床医生提供一定的指导。未来仍需要更多的研究去确定阿片类药物对 HIV 相关慢性疼痛的治疗作用，以及减少其引起不良事件的策略。

参考文献：

[1] Bruce RD, Merlin J, Lum PJ, *et al*. 2017 HIVMA of IDSA clinical practice guideline for the management of chronic pain in patients living with HIV[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(10): e1-e37.

[2] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, *et al*. Going from evidence to recommendations[J]. Br Med J, 2008, 336(7652): 1049-1051.

[3] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al*. GRADE: anemerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. Br Med J, 2008, 336(7650): 924-926.

[4] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, *et al*. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians?[J]. Br Med J, 2008, 336(7651): 995-998.

[5] Cervia LD, McGowan JP, Weseley AJ. Clinical and demographic variables related to pain in HIV-infected individuals treated with effective, combination antiretroviral therapy (cART)[J]. Pain Med, 2010, 11(4): 498-503.

[6] Harding R, Lampe FC, Norwood S, *et al*. Symptoms are highly prevalent among HIV outpatients and associated with poor adherence and unprotected sexual intercourse[J]. Sex Transm Infect, 2010, 86(7): 520-524.

[7] Miaskowski C, Penko JM, Guzman D, *et al*. Occurrence and characteristics of chronic pain in a community-based cohort of indigent adults living with HIV infection[J]. J Pain, 2011, 12(9): 1004-1016.

[8] Merlin JS, Westfall AO, Raper JL, *et al*. Pain, mood, and substance abuse in HIV: implications for clinic visit utilization, antiretroviral therapy adherence, and virologic failure[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2012, 61(2): 164-170.

[9] Aouizerat BE, Miaskowski CA, Gay C, *et al*. Risk factors and symptoms associated with pain in HIV-infected adults[J]. J

Assoc Nurses AIDS Care, 2010, 21(2): 125-133.

[10] Breitbart W, Passik S, McDonald MV, *et al*. Patient-related barriers to pain management in ambulatory AIDS patients[J]. Pain, 1998, 76(1-2): 9-16.

[11] Breitbart W, Rosenfeld BD, Passik SD, *et al*. The undertreatment of pain in ambulatory AIDS patients[J]. Pain, 1996, 65(2-3): 243-249.

[12] Onen NF, Barrette EP, Shacham E, *et al*. A review of opioid prescribing practices and associations with repeat opioid prescriptions in a contemporary outpatient HIV clinic[J]. Pain Pract, 2012, 12(6): 440-448.

[13] Perry BA, Westfall AO, Molony E, *et al*. Characteristics of an ambulatory palliative care clinic for HIV-infected patients[J]. J Palliat Med, 2013, 16(8): 934-937.

[14] Johnson A, Condon KD, Mapas-Dimaya AC, *et al*. Report of an HIV clinic-based pain management program and utilization of health status and health service by HIV patients[J]. J Opioid Manag, 2012, 8(1): 17-27.

[15] Lichtenstein KA, Armon C, Baron A, *et al*. Modification of the incidence of drug-associated symmetrical peripheral neuropathy by host and disease factors in the HIV outpatient study cohort[J]. Clin Infect Dis, 2005, 40(1): 148-157.

[16] Morgello S, Estanislao L, Simpson D, *et al*. Manhattan HIV Brain Bank. HIV associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV brain bank[J]. Arch Neurol, 2004, 61(4): 546-551.

[17] Simpson DM, Kitch D, Evans SR, *et al*. HIV neuropathy natural history cohort study: assessment measures and risk factors[J]. Neurology, 2006, 66(11): 1679-1687.

[18] Phillips TJ, Cherry CL, Cox S, *et al*. Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. PLoS One, 2010, 5(12): e14433-e14433.

[19] Simpson DM, Brown S, Tobias JK, *et al*. NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy: results of a 52-week open-label study[J]. Clin J Pain, 2014, 30(2): 134-142.

[20] Bacellar H, Munoz A, Miller EN, *et al*. Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic diseases: multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992[J]. Neurology, 1994, 44: 1892-1900.

[21] du Plessis CD, Aden AA, Firnhaber C, *et al*. Complex regional pain syndrome in a HIV seropositive patient starting antiretroviral therapy[J]. J Clin Rheumatol, 2009, 15(7): 371-372.

[22] Simms RW, Zerbini CA, Ferrante N, *et al*. Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston city hospital clinical AIDS team[J]. Am J Med, 1992, 92(4): 368-374.

[23] International pain summit of the international association for the study of pain. Declaration of Montreal: declaration that access to pain management is a fundamental human right[J]. J Pain Palliat Care Pharmacother, 2011, 25(1): 29-31.

[24] Lucey BP, Clifford DB, Creighton J, *et al*. Relationship of depression and catastrophizing to pain, disability, and medication adherence in patients with HIV-associated sensory neuropathy[J]. AIDS Care, 2011, 23(8): 921-928.

[25] Hahn K, Arendt G, Braun JS, *et al*. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies[J]. J Neurol, 2004, 251(10): 1260-1266.

[26] Cepeda MS, Camargo F, Zea C, *et al*. Tramadol for osteoarthritis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, doi: 10.1002/14651858.CD005522.

[27] Malinoff HL, Barkin RL, Wilson G. Sublingual buprenorphine is effective in the treatment of chronic pain syndrome[J]. Am J Ther, 2005, 12(5): 379-384.

（责任编辑：王 佳）

欢迎投稿，欢迎订阅，欢迎刊登广告，样刊备索
编辑部邮箱：wcd@pharmadl.com
在线投稿：www.jwph.com.cn