

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2016.05.001

· 指南与规范 ·

老年慢性非癌痛药物治疗中国专家共识

老年慢性非癌痛诊疗共识编写专家组

一、概述

根据世界卫生组织（WHO）定义，亚太地区年龄≥ 60 岁者被称为老年人^[1]，老年人通常基础代谢率低，肝肾等脏器功能减退，且共病较多^[2~4]。

慢性非癌痛的定义：非肿瘤性疾病或损伤引起的持续时间超过 1 个月的疼痛^[5,6]。随着中国社会老龄化的趋势，老年人慢性非癌痛发生率升高，同时易发生由于镇痛药物使用不当而致镇痛不足或药物相关的并发症，不仅严重影响老年人的日常生活，也给社会带来沉重的经济负担^[7,8]，因此亟须规范各类镇痛药物在老年慢性非癌痛患者的应用，制定规范、合理、简明的镇痛药物使用原则。

二、流行病学和疾病负担

根据联合国经济和社会事务部人口司的统计数据，2015 年世界总人口约为 73 亿，预计这一数字到 2050 年将增加到 97 亿，老年人（60 岁以上）的比例也将达到 21%^[9]。最新的《2010 年第六次全国人口普查主要数据公报》显示，我国 60 岁及以上人数接近 1.78 亿（13.26%）。推测 2040 年该数字将增至 3.74 亿，占人口总数的 24.48%，中国将进入老龄化高峰期^[10]。随着人口老龄化，慢性疼痛的发病率也相应增加。据英国的一项数据统计，约 60% 老年人受到慢性疼痛的困扰^[14]。患有慢性疼痛的老年人由于功能受限、抑郁和焦虑，导致其出现社会交际能力降低、食欲下降和睡眠障碍等，严重影响生活质量，并增加治疗费用。

三、病因

老年慢性非癌痛的常见类型包括：慢性骨骼肌

肉痛和神经病理性疼痛。引起慢性骨骼肌肉痛的常见病因有骨关节炎、慢性风湿性疾病、颈椎病、腰椎间盘突出症、脊柱退行性疾病、骨质疏松症等^[12]。神经病理性疼痛可分为周围性和中枢性两种类型，前者主要包括带状疱疹后神经痛、糖尿病性周围神经病变、三叉神经痛、根性神经病变等；后者则主要包括脑卒中后疼痛、脊髓空洞症疼痛、压迫性脊髓病疼痛、脊髓损伤性疼痛等^[13,14]。

四、老年慢性非癌痛的特点

流行病学研究显示，50% 以上的老年人患有 3 种以上的慢性疾病^[15]。老年人各器官储备功能和代偿能力均明显降低，器官功能的下降会影响药物的临床药理学，如起效时间、消除率、半衰期等^[17,18]。肝肾功能减退、药物敏感性改变和多药合用等因素^[19,20]作用下致老年患者的药物不良反应增多，有报道称是整个成年群体的 3 倍^[16]。另外，老年患者因为生理或者疾病的原因产生了视力、听力及认知功能障碍和记忆力下降等，用药依从性较差^[21]。以上因素减小了镇痛药物的治疗窗口，增加了准确描述疼痛和不良事件的难度，结果患者可能被过度治疗或治疗不足，加大了不良事件发生的风险^[22]。

五、疼痛评估

疼痛评估是疼痛治疗的基础，老年慢性非癌痛的评估不仅需要明确病因和相关因素，而且需要考虑疼痛对身体功能和生活质量的影响。另外，由于年龄相关的认知功能障碍、沟通困难、痛阈降低等因素，导致老年慢性非癌痛的评估存在一定的挑战。

以下是老年人常用的疼痛评估量表：①视觉模

老年慢性非癌痛药物诊疗共识编写专家组名单（按姓氏笔划排列）：

于生元（中国人民解放军总医院神经内科）、王国春（中日友好医院风湿免疫科）、戈晓东（首都医科大学附属北京朝阳医院疼痛科）、刘延青（首都医科大学附属北京天坛医院疼痛科）、乔晋琳（海军总医院康复理疗科）、李水清（北京大学第三医院疼痛科）、伍骥（空军总医院骨科）、孙铁铮（北京大学人民医院骨科）、冷晓梅（北京协和医院风湿免疫科）、汪耀（北京医院老年医学部及内分泌科）、宋守礼（中国人民解放军总医院骨科）、何农（北京大学首钢医院麻醉科）、张洪（中国人民解放军总医院第一附属医院骨科）、郭万首（中日友好医院骨科）、段婷（首都医科大学附属北京友谊医院风湿内科）、梅丹（北京协和医院药剂科）、商卫林（中国人民解放军总医院第一附属医院骨科）、陶蔚（首都医科大学附属北京宣武医院功能神经外科）、蒋协远（北京积水潭医院骨科）、焦红梅（北京大学第一医院老年内科）、樊碧发（中日友好医院疼痛科）、薛庆云（北京医院骨科）

△ 通讯作者 樊碧发 fbf1616@yeah.net

拟评分 (visual analogue scale, VAS)^[23], 应用最为普遍, 可靠性强, 简单易行。②数字等级评定量表 (numeric rating scale, NRS)^[24], 常用于评估疼痛严重程度的主观指标, 适用于无意识障碍且语言表达正常的患者; 操作简单, 缺点是不适用于数字概念不清楚的老年人。③Wong-Baker 面部表情量表^[25], 适用于交流困难, 意识不清或不能用言语准确表达的老年患者, 但易受情绪、环境等因素的影响。④功能性疼痛量表 (faces pain scale, FPS)^[26], 结合了主观和客观指标对疼痛进行分级评估, 适合于老年患者, 特别是身体虚弱的老年患者。⑤神经病理性疼痛量表 (neuropathic pain scale, NPS)^[27], 是精确有效的神经病理性疼痛评估工具, 还可以用来评价治疗效果。

六、治疗

截止到目前为止, 还没有一种彻底治愈慢性疼痛的方法。慢性非癌痛的治疗目的不是达到完全无痛状态, 而是通过控制疼痛达到患者可耐受的合理水平, 注重患者身体的功能恢复, 帮助患者重新工作, 恢复正常生活状态。慢性非癌痛的治疗是一个长期、持续的过程, 临床对于老年慢性非癌痛治疗主要采用综合治疗^[28], 包括药物、康复、理疗、锻炼、心理治疗以及微创技术等多种方法。

(一) 药物治疗

药物治疗是控制疼痛的基本方法, 治疗疼痛药物, 按药理学特点主要分为对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药 (NSAIDs)、曲马多、阿片类药物、复方镇痛药、抗抑郁药及其他。

1. 对乙酰氨基酚

是运用最广泛的药物之一, 被欧美多个协会推荐用于老年慢性非癌痛的治疗^[29-31]。通过抑制中枢神经系统中前列腺素的合成以及阻断痛觉神经末梢的冲动而发挥镇痛作用, 用于缓解轻度至中度疼痛。但用药过量诱导的肝毒性是对乙酰氨基酚临床应用面临的首要问题, 即使在推荐剂量范围, 某些具有肝脏基础疾病的患者, 对乙酰氨基酚也可直接造成其肝脏损伤^[32]。长期大量用药, 尤其是肾功能低下者, 可出现肾衰竭^[33]。镇痛日剂量不宜超过 2 g, 疗程不宜超过 10 日^[33]。

2. NSAIDs

作为临床上常用的解热镇痛药, NSAIDs 对于持续性疼痛的镇痛效果优于对乙酰氨基酚^[29]。该类物质主要通过抑制环氧合酶 (COX) 活性, 减少前列腺素的合成发挥镇痛、抗炎等作用。根据对 COX 作用的选择性, 可将 NSAIDs 分为传统 NSAIDs 及选择性 NSAIDs (抑制 COX-2)。主要用于轻度至中度

疼痛的治疗。常见不良反应有消化道损伤、心脑血管疾病、肝毒性、肾毒性、肺毒性以及神经系统和皮肤的不良反应, 即使是选择性 NSAIDs 仍有增加消化道不良反应的风险^[34]。老年患者是使用 NSAIDs 药物的高危人群, 处方 NSAIDs 时要考虑个体特点、服用疗程、药物剂量等因素, 采用最低的有效剂量和尽量短的疗程以减少 NSAIDs 的风险^[34-36]。美国老年学会、英国老年学会等国际组织制定的老年慢性疼痛患者用药相关指南或共识中建议^[29,30]: 临床上应用 NSAIDs 的同时应配合使用质子泵抑制剂或高剂量的 H₂ 受体拮抗剂, 以保护胃肠道。年龄超过 75 岁、既往有胃肠疾病史、慢性肾脏病史、心脑血管病史者应禁止或避免使用 NSAIDs。禁止老年患者同时服用 1 种以上的 NSAIDs 类药物。

3. 曲马多

曲马多为人工合成的中枢性强效镇痛药, 具有双重作用机制: ①与吗啡受体结合, 但亲和力很弱, 对 μ 受体的亲和力为吗啡的 1/6 000, 对 κ 和 δ 受体的亲和力仅为 μ 受体的 1/25。②抑制神经元突触对去甲肾上腺素的再摄取, 并增加神经元外 5-羟色胺的浓度, 从而影响痛觉的传递, 产生镇痛作用。曲马多的镇痛强度为吗啡的 1/8 ~ 1/10, 镇痛效应具有剂量依赖性, 可以减轻慢性疼痛带来的抑郁和焦虑症状。常用于中重度急性慢性疼痛。

常见不良反应有恶心、呕吐、头晕等, 与剂量相关, 应遵循从低剂量开始, 逐渐加量的原则。初始日剂量为 50 ~ 100 mg, 每日 1 ~ 2 次; 最大日剂量 400 mg^[14]。考虑老年人代谢率减低、肝肾功能下降的特点, 建议老年人适当减量使用或延长给药间隔时间。慎用或避免使用作用于 5-羟色胺能神经元或单胺氧化酶抑制剂等药物 (例如: 三环类抗抑郁药、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂), 防止出现 5-羟色胺综合征^[38]。该药滥用率低, 但也会发生身体依赖, 需逐步停药^[14]。

4. 阿片类药物

阿片类药物在治疗慢性非癌痛中的地位越来越受到重视^[39], 美国疼痛医学会、美国老年协会和英国老年协会均推荐对中重度慢性疼痛、躯体功能明显障碍或其他治疗无效的患者使用阿片类药物^[29,30,40]。阿片类药物通过作用于中枢与外周神经的阿片受体而发挥镇痛作用。阿片类药物具有不引起脏器器质性病变等优点, 常见药物包括强阿片类药物吗啡、羟考酮、芬太尼; 弱阿片类药物可待因; 阿片受体部分激动剂丁丙诺啡等。

阿片类药物的常见不良反应有恶心、呕吐、头

晕、便秘、嗜睡、瘙痒、呼吸抑制等，除便秘外，其他不良反应大多是暂时性或可耐受的，可以预防性给予通便药物，预防便秘的发生。对未服用过阿片类药物的老年患者，应在处方前询问患者是否有晕车（船）史，必要时可预防性给予甲氧氯普胺等止吐药，防止恶心、呕吐等不良反应。用药时，应注意肾功能不全、高钙血症、代谢异常、合用中枢性镇静药物等因素的影响。增加阿片类药物剂量时应谨慎，以避免因药物过量引起的呼吸抑制风险。使用阿片类药物的患者疼痛程度应为中度到重度，没有阿片类药物滥用史。患者须签署知情同意书。按时给药，以功能改善、缓解疼痛为目的。要重视用药物不良反应，并评估药物依赖性，平衡阿片类药物及其他治疗的效果和潜在风险，出现不可耐受的不良反应时应减量、轮替或停用阿片类药物^[29,41]。丁丙诺啡作为 μ 阿片类受体部分激动剂，具有产生药物依赖呼吸抑制风险低等优势。其长效制剂丁丙诺啡透皮贴剂具有 7 天持续释放，依从性高，老年、肾功能不全者不需调整剂量等特点，用于老年慢性非癌痛治疗有一定的优势。

5. 复方镇痛药

对乙酰氨基酚、NSAIDs 与阿片类药物在镇痛方面有相加或协同作用，制成复方制剂后，单药剂量减少，镇痛作用增强、不良反应减少^[42]，适用于中度至重度疼痛。如：氨酚羟考酮片、氨酚曲马多片、洛芬待因缓释片、氨酚双氢可待因片等。除上述复方镇痛药外，多种治疗上呼吸道感染的药物中都可能含有对乙酰氨基酚、NSAIDs 的成分，因而其剂量问题尤其应当引起临床医师注意。复方镇痛药的主要不良反应包括：对乙酰氨基酚超量使用、误用或重复用药引起肝毒性^[43]，NSAIDs 过量、叠加所致消化道、心脑血管事件等。对乙酰氨基酚和 NSAIDs 有剂量封顶作用，当复方镇痛药中的对乙酰氨基酚和 NSAIDs 的剂量达到封顶剂量，则应由复方制剂转化为单纯阿片类药物。因此，在老年慢性非癌痛治疗中，使用含有对乙酰氨基酚、NSAIDs 的复方制剂应谨慎。

6. 抗抑郁药物

抗抑郁药一般应用于有神经病理性疼痛因素的患者，可在一定程度上提高患者的抗痛能力。抗抑郁药物按化学结构和作用机制，分为三环类抗抑郁药（TCAs）、单胺氧化酶抑制药（MAOIs）、5-羟色胺（5-HT）再摄取抑制药（SSRIs）、5-羟色胺（5-HT）及去甲肾上腺素（NE）再摄取抑制药（SNRIs）、去甲肾上腺素及特异性 5-羟色胺受体拮抗药（NaSSAs）、其他抗抑郁药如去甲肾上腺素及多巴胺再摄取抑制

药，5-羟色胺 2A 受体拮抗药等。在使用抗抑郁药治疗疼痛的过程中，尽可能采用最小的有效剂量，少数患者疗效差需合并用药，应选择化学结构不同、药理作用不同的两种药物联用，但其他抗抑郁药禁忌与单胺氧化酶抑制药（MAOIs）连用。

临床上常用的代表药物像阿米替林为三环类抗抑郁药（TCAs），度洛西汀为 5-羟色胺（5-HT）、去甲肾上腺素再摄取抑制药类（SNRIs），是治疗神经病理性疼痛的常用药物^[14,44,45]。阿米替林的镇痛效果确切，但应注意便秘和尿潴留等不良反应。此外，老年人对阿米替林敏感性高，使用阿米替林时应减小剂量，格外注意其心脏毒性，窦性心动过速、直立性低血压、心室异位搏动增加、心肌缺血甚至心源性猝死^[14]。度洛西汀可用于治疗糖尿病周围神经痛^[46]。SNRIs 的常见不良反应有恶心、口干、出汗、乏力、焦虑、震颤等^[14]。

7. 抗惊厥药

用于治疗慢性疼痛的药物常见以下两类，钙通道调节剂（加巴喷丁、普瑞巴林）和钠通道阻断剂（卡马西平和奥卡西平）。加巴喷丁、普瑞巴林是治疗神经病理性疼痛的一线用药，两者不良反应相似，均为嗜睡和头晕。两药均应遵循：夜间起始、逐渐加量和缓慢减量的原则^[14,47]。卡马西平可作为三叉神经痛的一线用药，不良反应包括：镇静、头晕、步态异常、肝酶增高、低钠血症等^[14]。老年人对卡马西平敏感性高，可引起精神错乱或激动不安、焦虑、房室传导阻滞或心动过缓。

8. 其他药物

除上述药物外，还有一些药物在临床已广泛应用，包括：辣椒碱、利多卡因贴剂等。利多卡因贴剂起效快（ ≤ 4 h），可以有效缓解带状疱疹后神经痛，其最常见不良反应包括使用部位皮肤反应，如短暂瘙痒、红斑^[48]。

（二）非药物治疗

1. 非微创治疗

包括物理疗法，如，光疗法、电疗法、磁疗法、超声波疗法、水疗法、按摩等；还包括心理治疗，如，认知行为治疗、接受和承诺疗法、松弛治疗、生物反馈治疗等。

2. 微创介入治疗

一般用于药物及物理治疗效果不佳的慢性顽固性疼痛^[30]。对老年人可根据其慢性疼痛的原因和影像学检查选择相应的治疗方式，如选择性神经根阻滞术、神经根或神经节脉冲射频镇痛术、椎体后凸成形术、鞘内镇痛装置植入术、脊髓刺激电极植入

术、各种神经毁损术等。

七、常见老年慢性非癌痛药物选择建议

老年慢性非癌痛的药物治疗要在熟悉上述镇痛药的药理学特点基础上,根据疼痛性质、程度,结合老年人生理和用药习惯等因素,平衡用药风险与获益,以达到合理选择、使用镇痛药物的目的。对于药物治疗效果不佳的患者,可考虑介入治疗、手术治疗、康复治疗、中医治疗等手段。以下分别描述慢性骨骼肌肉痛、神经病理性疼痛的药物选择。

(一) 慢性骨骼肌肉痛

参照 WHO “癌痛三阶梯止痛治疗指南”,老年慢性骨骼肌肉痛患者应当根据疼痛的程度和个体情况选择相应的镇痛药物^[49]。

1. 轻度疼痛的患者

可选择对乙酰氨基酚或 NSAIDs,使用时应注意药物的剂量及时间限制。

2. 中度疼痛的患者

常用的镇痛药有:选择 NSAIDs 宜采用最低的有效剂量和尽量短的疗程,可同时给予质子泵抑制剂(PPI)减少消化道不良反应。应当避免联合使用 NSAIDs。75 岁以上老年患者不建议使用 NSAIDs 控制慢性疼痛。应用曲马多或弱阿片类镇痛药物(可待因、双氢可待因)应注意小剂量起始,逐渐调整剂量。丁丙诺啡透皮贴剂,应从 5 mg 起始给药,首次用药 48~72 h 达到峰值,期间如镇痛效果不佳,可以加用其他镇痛药。

3. 重度疼痛的患者

常用镇痛药主要是曲马多和阿片类镇痛药。鉴于老年慢性非癌痛的特点,应从低剂量起始,逐渐调整剂量。

(二) 神经病理性疼痛

神经病理性疼痛一般首选药物镇痛治疗,适时进行微创治疗或神经调控治疗。早期进行药物干预,保证患者睡眠休息,促进机体自我修复,以阻止疾病进展是目前的主要治疗手段。药物的治疗应建立在保证睡眠、稳定情绪的基础上,并认真评估疼痛性质、治疗前后的症状体征和治疗反应。停药过程应建立在有效、稳定治疗效果的基础上,并采取逐步减量的方法^[14]。

神经病理性疼痛治疗的常用药物包括,钙通道调节剂(加巴喷丁和普瑞巴林)、TCAs 类抗抑郁药(阿米替林)、钠通道阻断剂(卡马西平、奥卡西平)。利多卡因贴剂可作为带状疱疹后神经痛的用药。曲马多、阿片类镇痛药可单独使用,或与抗惊厥药、抗抑郁药联合使用^[14]。

参考文献

- [1] Definition of an older or elderly person. Available at: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefolder/en/>.
- [2] Boyd CM, McNabney MK, Brandt N, *et al.* Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(10): E1~E25.
- [3] Paul JC, Scan L, Stephen JG, *et al.* Effective treatments for pain in the older patient. *Curr Pain Headache Rep*, 2011, 15:22~34.
- [4] 白小娟. 老年共病—老年医学的机遇和挑战. 中华老年多器官疾病杂志, 2013, 12(5): 321~324.
- [5] Merskey H, Bogduk N. Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definition of Pain Terms. 2nd ed. IASP Press, Seattle, WA, 1994.
- [6] 郭丽霞, 林春. 蛋白激酶 M ζ 在慢性疼痛中作用的研究进展. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(1):51~55.
- [7] Zidarov D, Visca R, Gogovor A, *et al.* Performance and quality indicators for the management of non-cancer chronic pain: a scoping review protocol. *BMJ Open*, 2016, 6(2): 1~6.
- [8] Busse JW, Schandelmaier S, Kamaleldin M, *et al.* Opioids for chronic non-cancer pain: a protocol for a systematic review of randomized controlled trials. *Syst Rev*, 2013, 21(2): 66.
- [9] 联合国经济和社会事务部人口司. Available at: <http://www.un.org/zh/development/desa/news/population/2015-report.html>.
- [10] 2010 年第六次全国人口普查主要数据公报. Available at: http://www.gov.cn/test/2012-04/20/content_2118413.htm.
- [11] Pergolizzi J, Böger RH, Budd K *et al.* Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract*, 2008, 8(4): 287~313.
- [12] Kalso E, Edwards JE, Moore RA, *et al.* Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *PAIN*, 2004, 112(3): 372~380.
- [13] Jensen TS, Baron R, Haanpää M, *et al.* A new definition of neuropathic pain. *PAIN*, 2011, 152: 2204~2205.
- [14] 神经病理性疼痛诊疗专家组. 神经病理性疼痛诊疗专家共识. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(12): 705~710.
- [15] Anderson G. Chronic Care: Making the case for ongoing care. Robert wood Johnson Foundation, 2010. Available at: <http://www.rwjf.org/en/library/research/2010/01/chronic-care.html>.
- [16] 汪耀, 孙明晓. 老年医学的现状与思考. 中国老年保健医学, 2010, 8(6): 5~7.
- [17] American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological

- Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57:1331 ~ 1346.
- [18] McCleane G. Pharmacological pain management in the elderly patient. *Clin Interv Aging*, 2007, 2(4):637 ~ 643.
- [19] Perry G. Fine MD. Treatment Guidelines for the Pharmacological Management of Pain in Older Persons. *Pain Medicine*, 2012, 13: S57 ~ S66.
- [20] Barber JB, Gibson SJ. Treatment of chronic non-malignant pain in the elderly: safety considerations. *Drug Saf*, 2009, 32(6): 457 ~ 474.
- [21] Cárdenas-Valladolid J, Martín-Madrado C, Salinero-Fort MA, *et al*. Prevalence of adherence to treatment in homebound elderly people in primary health care: a descriptive, cross-sectional, multicentre study. *Drugs Aging*, 2010, 27(8): 641 ~ 651.
- [22] Fine PG, Herr KA. Pharmacologic management of persistent pain in older persons. *Clin Geriatr*, 2009, 17(4): 25 ~ 32.
- [23] Banos JE, Bosch F, Canellas M, *et al*. Acceptability of Visual Analogue Scales in the clinical setting: a comparison with Verbal Rating Scales in postoperative pain. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1989, 11:123 ~ 127.
- [24] Paice JA, Cohen FL. Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. *Cancer Nurs*, 1997, 20: 88 ~ 93.
- [25] Garra G, Singer AJ, Taira BR, *et al*. Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in pediatric emergency department patients. *Acad Emerg Med*, 2010, 17(1): 50 ~ 54.
- [26] Gloth FM, Scheve AA, Stober CV, *et al*. The Functional Pain Scale: reliability, validity, and responsiveness in an elderly population. *J Am Med Dir Assoc*, 2001, 2(3): 110 ~ 114.
- [27] Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology*, 1997, 48(2): 332 ~ 338.
- [28] Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, *et al*. Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician*, 2006, 9(1): 1 ~ 39.
- [29] American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(8): 1331 ~ 1346.
- [30] Abdulla A, Adams N, Bone M, *et al*. Guidance on the management of pain in the older people. *Age Ageing*, 2013, Suppl 1:i 1 ~ 57.
- [31] Reisner L. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Pain*, 2011, Suppl 1: S21 ~ 29.
- [32] Polson J, James LP, Davern TJ, *et al*. Acetaminophen as a co-factor in acute liver failure due to viral hepatitis determined by measurement of acetaminophen-protein adducts. *Gastroenterology*, 2006, 130(Suppl4): 772.
- [33] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知: 2010 年版. 化学药和生物制品卷. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 1000.
- [34] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知: 2010 年版. 化学药和生物制品卷. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 966 ~ 967.
- [35] Marcum ZA, Hanlon JT. Commentary on the new American Geriatric Society Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2012, 10(2): 151 ~ 159.
- [36] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(4): 616 ~ 631.
- [37] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, *et al*. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2015, 14(2): 162 ~ 173.
- [38] NCCN clinical practice guidelines in oncology-adult cancer pain version 1. 2016 Pain-E 7.
- [39] Nicholson B, Passik SD. Management of chronic noncancer pain in the primary care setting. *South Med J*, 2007, 100(10): 1028 ~ 1036.
- [40] Tan G, Jensen MP, Thornby JI, *et al*. Validation of the brief pain inventory for chronic nonmalignant pain. *J Pain*, 2004, 5(2): 133 ~ 137.
- [41] 罗爱伦, 蔡志基, 李树人, 等. 强阿片类药物治疗慢性非癌痛使用指南. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0055/10076.html>.
- [42] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知: 2010 年版. 化学药和生物制品卷. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 154.
- [43] 国家食品药品不良反应监测中心. 药物警戒快讯. 中国药物警戒. 2014, 11(4): 253 ~ 256.
- [44] Liang J, Liu X, Pan M, *et al*. Blockade of Nav1.8 currents in nociceptive trigeminal neurons contributes to anti-trigemino-vascular nociceptive effect of amitriptyline. *Neuromolecular Med*, 2014, 16(2): 308 ~ 321.
- [45] Liang J, Liu X, Zheng J, *et al*. Effect of amitriptyline on tetrodotoxin-resistant Nav1.9 currents in nociceptive trigeminal neurons. *Mol Pain*, 2013, 9:31.
- [46] Watson CP, Gilron I, Sawynok J, *et al*. Nontricyclic antidepressant analgesics and pain: are serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) any better? *Pain*, 2011, 152(10): 2206 ~ 2210.
- [47] Pruskowski J, Arnold RM. A comparison of pregabalin and gabapentin in palliative care. *J Palliat Med*, 2015, 18(4): 386 ~ 387.
- [48] Nalamachu S, Morley-Forster P. Diagnosing and managing postherpetic neuralgia. *Drugs Aging*, 2012, 29(11): 863 ~ 869.
- [49] European consensus guideline for the primary care management of chronic osteoarthritic pain. 2010. Available at: <http://www.eGuidelines.co.uk/>.