

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20210901

· 综述 ·

经皮镇痛剂在军事训练伤疼痛治疗中应用现状及展望

陈鸣尧¹, 邹最², 徐添颖^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)麻醉系麻醉药理学教研室, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)麻醉系, 上海 200433

[摘要] 军事训练伤在我军呈现高发趋势, 其带来的急性、慢性疼痛对战斗力产生明显影响, 而经皮镇痛剂由于其使用便捷、起效快、可控性高、不良反应少等特点, 在军事训练伤疼痛治疗中具有特殊优势和潜在应用价值。本文从临床常用的阿片类镇痛剂、非甾体抗炎药、局部麻醉剂和瞬时受体电位电压门控通道1型通道激活剂的角度, 对经皮镇痛剂在军事训练伤疼痛中的应用进行综述和展望, 以期更好地指导临床。

[关键词] 军事训练伤; 疼痛管理; 经皮给药; 军事医学

[引用本文] 陈鸣尧, 邹最, 徐添颖. 经皮镇痛剂在军事训练伤疼痛治疗中应用现状及展望[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(7): 846-852. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20210901.

Transdermal analgesics in pain management of military training injury: application status and prospect

CHEN Mingyao¹, ZOU Zui², XU Tianying^{1*}

1. Department of Anesthetic Pharmacology, School of Anesthesiology, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. School of Anesthesiology, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Military training injury presents a high incidence trend in our army, and the acute and chronic pain caused by the injury has a significant impact on combat effectiveness. Transdermal analgesics have special advantages and potential application value in the treatment of military training injury pain due to its convenient use, quick effect, high controllability, and few adverse reactions. This paper reviews and prospects the application of transdermal analgesics in the treatment of military training injury pain from the perspectives of commonly used clinical analgesics, such as opioids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, local anesthetics, and transient receptor potential vanilloid type 1 channel activators, so as to better guide the clinical treatment.

[Key words] military training injury; pain management; transdermal administration; military medicine

[Citation] CHEN M, ZOU Z, XU T. Transdermal analgesics in pain management of military training injury: application status and prospect [J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(7): 846-852. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20210901.

我军已牢固树立备战打仗思想, 各级通力加强练兵备战。由于多种因素的影响, 军事训练伤的发生率呈增长趋势, 其对部队战斗力的影响日益凸显。疼痛作为人体最常见的症状之一, 往往伴随着军事训练伤发生、治疗、康复的全过程, 既影响训练进程, 也降低了官兵的生活质量。如何有效治疗和改善军事训练伤导致的急、慢性疼痛具有重要的现实意义。为此, 本文从临床常用经皮镇痛剂的角度, 讨论其应用于军事训练伤疼痛治疗的优势及潜在应用价值。

1 军事训练伤概况

1.1 军事训练伤定义 军事训练伤是指军事训练直接导致的参训人员的组织器官功能障碍或病理改变, 根据病种类别分类可分为: (1) 骨与关节损伤, 包括各种骨折、半月板损伤、股骨头损伤、腰椎间盘突出; (2) 软组织损伤, 包括各种韧带损伤(关节功能障碍)、肌腱损伤、肌肉损伤; (3) 脏器及其他发病情况, 包括肝肾脾及脑组织损伤、脏器功能缺失、心理疾患等疾病^[1]。美军对军事训

[收稿日期] 2021-09-10 [接受日期] 2022-06-29

[作者简介] 陈鸣尧, 硕士生. E-mail: chenmy@smmu.edu.cn

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81872029, E-mail: xty7910@163.com

练伤的定义限定于肌肉骨骼损伤,并使用伤害分类法来识别和分类所有的伤害类型,分为过度使用损伤性肌肉骨骼损伤和创伤性肌肉骨骼损伤两类。过度使用损伤性肌肉骨骼损伤(如肌腱病和应力性骨折)通常在反复体力活动期间因重复超负荷而逐渐发作;创伤性肌肉骨骼损伤(如关节扭伤、韧带撕裂或骨折)为突然发作,由瞬时承受的高强度力量引起^[2]。

1.2 军事训练伤发病率 我军对军事训练伤发病率的研究多为问卷调查分析。一项纳入14篇文章共18 611名官兵的海军训练伤meta分析研究提示,军事训练伤的合并发生率为27.2%^[3]。罗小庆等^[4]对某陆军院校189名新训学员的调查中,军事训练伤发病率为59.26%。林鹏江等^[5]汇总分析显示1960年至2012年我军空降兵跳伞训练伤中位发生率为13.9%。王汝武等^[6]对1 420名武警新兵进行调查分析,军事训练伤发病率为20.14%。现阶段我军军事训练伤区分军种、训练内容、训练模式的不同,发病率也有所不同分析显示,近年来军事训练伤发病率在新兵基础训练期呈现逐年增长趋势^[7]。

2 军事训练伤与疼痛

军事训练伤引起的急慢性疼痛是一项重要且具有挑战性的健康问题,尤其是慢性疼痛,因持续时间长且无明确的组织损伤往往被基层医护人员忽视。一项调查分析显示,高达83.6%的官兵存在训练后疼痛(部位主要为腰部及膝关节),65.7%的官兵存在多处部位疼痛^[8]。我军对军事训练伤疼痛的研究较少,相比下美军的研究较为成熟,已明确认识到训练伤带来的疼痛会增加多种疾病的风险,如睡眠障碍、抑郁、焦虑和创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)等^[9]。疼痛作为一把双刃剑,一方面能够帮助判断损伤严重程度和类型,另一方面会引起严重的并发症并导致患者伤情的进一步恶化。为了缩短住院时间,促进早期活动、提高患者的满意度和生活质量,提供合理的疼痛管理方案是创伤管理的重要组成部分。

3 经皮镇痛剂与军事训练伤疼痛治疗

经皮给药系统(transdermal drug delivery system, TDDS)是指通过皮肤给药以达到局部或全身治疗目

的的一种给药途径。相比于口服和注射给药, TDDS的优势有:(1)避免首过效应带来的药物损失;(2)不受pH值、酶和肠道细菌的影响;(3)具有控释效果;(4)无胃肠道刺激;(5)使用便利,患者依从性好;(6)易移除,安全性高^[10]。目前采用TDDS治疗军事训练伤疼痛的镇痛剂主要有:阿片类镇痛剂、非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)、局部麻醉剂、瞬时受体电位草酸亚型1(transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1)通道激活剂等。

3.1 阿片类镇痛剂 芬太尼等阿片类药物在美军军事医学中有不可替代的作用,广泛应用于军事训练伤的疼痛管理,使用场景包括但不限于战场环境疼痛管理、院前疼痛控制等。一项研究表明,近1/3的美军现役军人至少接受过一份阿片类药物处方^[11]。阿片类透皮镇痛剂可用于众多非癌性疼痛,包括肌肉骨骼和结缔组织痛、神经性疼痛等,常用制剂包括芬太尼透皮贴剂、芬太尼离子电渗透皮系统、丁丙诺啡透皮贴剂。

3.1.1 芬太尼透皮贴剂 芬太尼透皮贴剂的有效成分为芬太尼,主要通过激活中枢神经系统和周围神经系统中丰富的 μ 阿片受体来发挥镇痛作用,镇痛效果是吗啡的75~200倍^[12]。该贴剂为多层复合结构,其内含的芬太尼通过扩散作用在速率控制膜的限制下透过皮肤后,被皮肤的微循环吸收并转移至全身。芬太尼透皮贴剂使用简便,疗效肯定,适用于军事训练伤慢性疼痛的治疗,相比传统给药途径的阿片类药物不良反应小且更加可控。一项前瞻性、多中心研究显示,在418例慢性疼痛患者中,芬太尼透皮贴剂的治疗反应率为77.3%,达到治疗目标的占比为64.5%,且不良反应较小^[13]。由于官兵日常训练量大,腰部负荷重,腰背痛成为一种常见的军事训练伤疼痛症状^[14]。在针对腰背痛药物治疗的一项系统回顾研究显示,强阿片类药物更容易获得强大的短期镇痛效果^[15]。Ohtori等^[16]的研究结果显示,62例应用芬太尼透皮贴剂的腰背痛患者中有45例可有效减轻疼痛,其不良反应多为较轻的便秘、恶心等。

3.1.2 芬太尼离子电渗透皮系统 芬太尼离子电渗透皮系统是一种预填充、预编程、一次性使用的患者自控镇痛系统,最多可在24h(最长使用时间)内提供80次、每次持续10min的固定剂量

(40 μg)。因其通过施加外部电流促进药物跨皮肤主动给药,使得输送给患者的芬太尼速率及总量可以被精确控制,同时减少了芬太尼在组织中的积蓄^[17]。芬太尼离子电渗透皮系统适合于急性疼痛治疗,与吗啡静脉患者自控镇痛相比,芬太尼离子电渗透皮系统治疗效果和安全性更佳,且阿片类药物相关不良反应发生率更低^[18]。

3.1.3 丁丙诺啡透皮贴剂 与芬太尼一样,丁丙诺啡也是强效阿片类镇痛药。丁丙诺啡可与μ、κ、δ阿片受体结合,并对阿片受体样受体有较低的亲和力,但其镇痛作用主要由μ阿片受体介导^[19]。目前,丁丙诺啡透皮贴剂主要有5、7.5、10、15、20 μg/h 5种规格,首次使用后可在48 h内达到血浆药物浓度稳态,并7 d内保持相对稳定^[20]。

丁丙诺啡透皮贴剂同样对军事训练伤慢性疼痛的治疗有较好效果。一项对1 160例慢性下腰痛患者使用20 μg/h丁丙诺啡贴剂进行的随机双盲实验表明,该药有良好的疗效及耐受性^[21]。庞智晖等^[22]回顾分析1 241例肌肉骨骼慢性疼痛患者(包含关节炎404例、腱鞘炎367例、腰背痛279例、黏连性肩关节囊炎52例、颈椎病51例)的临床资料显示,使用丁丙诺啡透皮贴剂治疗后84%的患者疼痛程度改善。在有效镇痛剂量范围内,丁丙诺啡虽同样存在引起呼吸抑制的可能,但其安全性相对芬太尼更高^[23]。

阿片类药物治疗慢性疼痛因其长期有效性及安全性存在广泛争议,但一项包含26项研究共计4 893例参与者的系统综述表明,即使存在许多轻微的不良事件(如恶心和头痛),包括医源性阿片类药物成瘾在内的严重不良事件很少发生^[24]。《肌肉骨骼慢性疼痛诊治专家共识》2021版中也指出,阿片类药物缓释型透皮贴剂可用于非阿片类镇痛剂不能控制的中、重度慢性疼痛^[25]。

3.2 NSAID NSAID通常用于减轻炎症及疼痛,在美军中其高使用频率与急慢性肌肉骨骼损伤的高发病率一致^[26],尤其NSAID对军事训练伤中骨关节炎疼痛的良好治疗效果已获得广泛共识^[27]。

已上市的外用NSAID作为经典的经皮镇痛剂,有凝胶剂、溶液剂、软膏、乳膏等9种剂型共10余种药物,不同剂型有其各自的特性和临床特征。凝胶剂是应用最广的剂型,其处方组成和制备工艺较为简单,同时具有一定的缓控释效果。溶液

剂配合手动泵以喷雾剂的形式使用,可提高患者顺应性。软膏、乳膏应用后可使皮肤软化,渗透吸收效果好^[28]。

参考《外用非甾体抗炎药治疗肌肉骨骼系统疼痛的中国专家共识》^[29],外用NSAID可以作为治疗军事训练伤轻中度肌肉骨骼疼痛的一线药物。在实际应用中,外用NSAID也是我军基层卫生队的常用药,对常见的踝关节扭伤及膝关节痛有显著镇痛效果^[30-31]。Derry等^[32-33]对外用NSAID在成人急、慢性肌肉骨骼疼痛的治疗效果进行了分析,结果显示多数NSAID均表现出比安慰剂更好的镇痛效果,其中外用双氯芬酸、酮洛芬镇痛效果较为突出,且双氯芬酸凝胶剂型的镇痛效果优于其他剂型。在安全性方面,Honvo等^[34]的研究结果表明,外用NSAID不良反应的发生率与安慰剂组的差异无统计学意义,其胃肠道毒性低。

3.3 局部麻醉剂 局部麻醉剂除治疗典型的神经性疼痛之外,也可在军事训练伤所致急慢性疼痛的治疗中发挥作用。文献表明,局部麻醉剂可治疗包括腕管综合征、骨关节炎疼痛、腰背痛等多种军事训练伤常见疼痛。美国疾病控制与预防中心在“无阿片类药物治疗慢性疼痛”的培训模块中,将包括利多卡因在内的局部麻醉剂作为一线替代疗法^[35]。常见的镇痛用局部麻醉剂包括5%利多卡因贴剂、利多卡因/丁卡因复合贴剂、TRPV1通道激活剂等。

3.3.1 5%利多卡因贴剂 5%利多卡因贴剂是一种大小为10 cm×14 cm、含利多卡因700 mg的聚酯材料贴剂^[36]。利多卡因通过局部扩散进入皮肤,抑制负责动作电位传播的电压门控钠通道,稳定异常兴奋的Aδ和C纤维上的神经细胞膜电位,进而发挥镇痛作用^[37],但不会导致局部麻醉^[38]。

5%利多卡因贴剂治疗腕管综合征、骨关节炎疼痛、腰背痛均有一定效果。美军一项研究显示,与非飞行军官相比,军事飞行员腕管综合征的发病率明显增高,且其带来的疼痛严重干扰任务执行^[39]。Nalamachu等^[40]的研究结果显示,5%利多卡因可有效缓解腕管综合征相关的疼痛且患者耐受性良好。膝关节骨关节炎是驻高原官兵的常见病、多发病,主要表现为膝关节疼痛、肿胀、关节僵硬变形^[41]。在一项5%利多卡因贴剂应用于膝关节骨关节炎疼痛治疗的试验中,约40%的患者

西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分及生活质量有显著改善^[42]。此外,5%利多卡因贴剂可显著降低中至重度腰背痛的强度并改善患者的生活质量^[43]。

3.3.2 利多卡因/丁卡因复合贴剂 利多卡因/丁卡因复合贴剂含利多卡因70 mg及丁卡因70 mg。该贴剂使用了可被氧气激活的加热组件,以提高药物在皮肤中的释放速度。利多卡因与丁卡因均可通过抑制钠离子通道而产生镇痛作用^[44]。Rauck等^[45]进行了一项开放标签研究,在利多卡因/丁卡因复合贴剂14 d治疗过程中,20例肌筋膜疼痛综合征患者的平均疼痛强度持续下降且耐受良好。基层部队战士训练强度大,在高强度训练中易造成软组织损伤,并逐渐进展为肌筋膜疼痛综合征^[46],针灸、拔罐等治疗方式虽然有效,但操作时需要有一定的专业能力,不适合官兵进行自我治疗。利多卡因/丁卡因复合贴剂使用简便,疼痛缓解迅速有效,可以成为军事训练伤中肌筋膜疼痛综合征治疗的选择之一。此外,利多卡因/丁卡因复合贴剂对腕管综合征也表现出较好的治疗效果^[47]。

3.4 TRPV1 通道激活剂 TRPV1是一种阳离子通道受体,可被多种分子和刺激物激活^[48]。当表达TRPV1的感觉神经纤维连续暴露于外源性激动剂辣椒素中,会发生一系列复杂的生理学效应从而导致神经去功能化,产生镇痛效果^[49]。含辣椒素的经皮镇痛剂有多种剂型,包括乳膏、乳液和贴剂,其辣椒素含量通常在0.012 5%~1%。此外,还有高浓度8%辣椒素贴剂于2009年被美国FDA批准用于神经性疼痛的治疗,此类药物应用于军事训练伤疼痛治疗的优势在于最长镇痛时间可达12周^[50],用药频率较低可以进一步增强官兵依从性。

Romero等^[51]进行的前瞻性、双盲、安慰剂对照研究评估了8%辣椒素乳膏治疗肌筋膜疼痛综合征的效果,结果显示有显著的镇痛效果,单次应用后镇痛作用持续近2个月且没有明显的不良反应。与5%利多卡因贴剂一样,经皮辣椒素对于膝关节炎疼痛的治疗也表现出较好效果^[52]。

4 未来发展方向

经皮镇痛剂仍在不断的发展完善,在军事训练伤中尚有广阔的应用空间。经皮镇痛剂主要发展方向包括:(1)新药研制。复合药物和新药的研究

开发将进一步提升治疗效果。多种药物的组合可以利用其不同机制减少单独药物的用量,从而降低相应药物的不良事件率,或者通过药物间的配合增进药物的吸收或作用效果。如外用吗啡与外用大麻素受体激动剂的组合可以显著增强镇痛作用,同时降低阿片类药物的中枢作用^[53]。此外,多种新药剂等待研究与试用,据报道树脂毒素(一种类似于辣椒素的TRPV1激活剂)在治疗骨关节炎方面取得了期望效果^[54],然而树脂毒素对皮肤的渗透能力不足,还需要寻找促进其皮肤吸收的方案。新药研制使军事训练伤的疼痛治疗有更多药物可供选择,能够更好地对不同个体进行针对性治疗,进一步提升药物作用效果、药物安全性与官兵舒适度。

(2)增强经皮药物渗透性。药物需要通过物理或化学方式克服皮肤渗透困难从而达到增强经皮吸收的作用。目前,有一种新型的交流电驱动透皮离子电渗给药系统,在保证良好的药物透皮效果同时,解决了传统直流电驱动面对的单位时间输送电流限制以及电容性电荷积累问题,进一步增强了药物输送的稳定性与安全性^[55]。微针阵列被认为是经皮给药最有前途的研究方向之一,其主要原理为通过极小的微针戳破皮肤表层的同时保证其不与真皮层中神经末梢接触,在近乎无痛的情况下增强药物渗透。目前已有一种降钙素基因相关肽微针阵列贴片在大鼠上证明有良好的神经性疼痛治疗效果^[56]。有研究报道,小分子有机酸(如富马酸、乳酸等)可以增强洛索洛芬钠的经皮输送,具有显著的体内抗炎作用,且无明显皮肤刺激^[57]。此外,声波导入、电穿孔、光机械波、热消融、聚合物纳米粒子等都是TDDS的热门技术^[10]。

5 小结

军事训练伤是一系列复杂疾病的总称,其涉及系统广泛,包括骨与关节、肌肉韧带等软组织、内部脏器甚至包含心理疾病,其引起疼痛的成因、机制、治疗方案等目前仍缺乏系统性的研究,但根据现有证据来看,经皮镇痛剂在其相关疾病的疼痛治疗领域效果显著,诸如阿片类透皮制剂用于非癌性疼痛、外用NSAID用于肌肉骨骼疼痛、局部麻醉剂用于骨关节炎疼痛、经皮辣椒素制剂用于肌筋膜疼痛综合征等,均较传统镇痛有使用便捷、起效快、可控性高、不良反应少等优势,为经皮镇痛剂

应用于军事训练伤提供了参考与借鉴。

经皮镇痛剂的不断演进给医疗工作者为官兵制定更加合理、有效的疼痛管理方案提供了更多的选择,但就目前的情况来看还存在一些问题:

(1) 基层官兵对疼痛的认识不足,尤其是无明显器质性损伤的慢性疼痛没有得到足够的重视。

(2) 基层卫生部门镇痛药物配备尚不齐全,尤其是一些新剂型药物没有纳入《军队合理医疗药品目录》。

(3) 经皮镇痛剂种类繁多,缺乏规范化的指南以指导基层官兵合理使用。综上所述,如何推动经皮镇痛剂与军事训练伤疼痛治疗完美结合还需进一步研究与探索。

[参 考 文 献]

- [1] 王新伟,孙金海,张宝,等.海军军事训练伤研究进展[J].解放军医院管理杂志,2017,24(5):477-479. DOI:10.16770/j.cnki.1008-9985.2017.05.028.
- [2] MOLLOY J M, PENDERGRASS T L, LEE I E, et al. Musculoskeletal injuries and United States army readiness part I: overview of injuries and their strategic impact[J]. Mil Med, 2020, 185(9/10): e1461-e1471. DOI: 10.1093/milmed/usaa027.
- [3] 王俊男,徐拯,叶小飞,等.基于META的海军训练伤发生率分析及防治[J].解放军医院管理杂志,2018,25(7):664-668. DOI:10.16770/J.cnki.1008-9985.2018.07.020.
- [4] 罗小庆,杜晓兰,孟涛,等.某陆军院校新训学员军事训练伤情况调查研究[J].华南国防医学杂志,2019,33(4):264-267. DOI:10.13730/j.issn.1009-2595.2019.04.011.
- [5] 林鹏江,黄峰,叶巧,等.我军空降兵跳伞训练伤荟萃分析[J].空军医学杂志,2020,36(4):291-293,300. DOI:10.3969/j.issn.2095-3402.2020.04.005.
- [6] 王汝武,刘洋.武警某部统训试点新兵军事训练伤调查与防治[J].武警医学,2018,29(6):571-574. DOI:10.14010/j.cnki.wjyx.2018.06.009.
- [7] 全春亮.新兵军事训练伤发生原因及预防对策[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(60):34-35. DOI:10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.60.015.
- [8] 钦可为,乔媛媛,钟毓贤,等.基于海军某部队训练疼痛症状调查[J].解放军医院管理杂志,2019,26(9):883-885. DOI:10.16770/j.cnki.1008-9985.2019.09.025.
- [9] BADER C E, GIORDANO N A, MCDONALD C C, et al. Musculoskeletal pain and headache in the active duty military population: an integrative review[J]. Worldviews Evid Based Nurs, 2018, 15(4): 264-271. DOI: 10.1111/wvn.12301.
- [10] JEONG W Y, KWON M, CHOI H E, et al. Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review[J]. Biomater Res, 2021, 25(1): 24. DOI: 10.1186/s40824-021-00226-6.
- [11] DEMBEK Z, CHEKOL T, WU A. The opioid epidemic: challenge to military medicine and national security[J]. Mil Med, 2020, 185(5/6): e662-e667. DOI: 10.1093/milmed/usz487.
- [12] SAIZ-RODRÍGUEZ M, OCHOA D, HERRADOR C, et al. Polymorphisms associated with fentanyl pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse effects[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019, 124(3): 321-329. DOI: 10.1111/bcpt.13141.
- [13] KAWAI K, YOSHIZAWA K, FUJIE M, et al. Use of fentanyl patch for treatment of moderate-to-severe chronic noncancer pain: postmarketing surveillance of medical practice in Japan using a risk minimization action plan[J]. Pain Pract, 2017, 17(2): 239-248. DOI: 10.1111/papr.12454.
- [14] 李宏斌,孙海龙.下腰痛在部队中的发生影响因素及其防治[J].解放军预防医学杂志,2016,34(2):294-296. DOI:10.13704/j.cnki.jyyx.2016.02.070.
- [15] CHOU R, DEYO R, FRIEDLY J, et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American college of physicians clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(7): 480. DOI: 10.7326/m16-2458.
- [16] OHTORI S, INOUE G, ORITA S, et al. Transdermal fentanyl for chronic low back pain[J]. Yonsei Med J, 2012, 53(4): 788-793. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.4.788.
- [17] SCHUG S A, TING S. Fentanyl formulations in the management of pain: an update[J]. Drugs, 2017, 77(7): 747-763. DOI: 10.1007/s40265-017-0727-z.
- [18] OLIASHIRAZI A, WILSON-BYRNE T, SHULER F D, et al. Patient-controlled fentanyl iontophoretic transdermal system improved postoperative mobility compared to intravenous patient-controlled analgesia morphine: a pooled analysis of randomized, controlled trials[J]. Pain Pract, 2017, 17(2): 197-207. DOI: 10.1111/papr.12432.
- [19] DAVIS M P, PASTERNAK G, BEHM B. Treating chronic pain: an overview of clinical studies centered on the buprenorphine option[J]. Drugs, 2018, 78(12): 1211-1228. DOI: 10.1007/s40265-018-0953-z.
- [20] Drugs.com. Butrans Patch Prescribing Information [EB/OL](2022-06-01)[2022-06-15]. <https://www.drugs.com/pro/butrans-patch.html>.
- [21] STEINER D, MUNERA C, HALE M, et al. Efficacy and safety of buprenorphine transdermal system (BTDS) for chronic moderate to severe low back pain: a randomized, double-blind study[J]. J Pain, 2011, 12(11): 1163-1173. DOI: 10.1016/j.jpain.2011.06.003.

- [22] 庞智晖,郭富明,周勇,等.丁丙诺啡透皮贴剂治疗骨科中重度慢性疼痛1241例回顾分析[J].中国疼痛医学杂志,2019,25(4):309-311,314. DOI:10.3969/j.issn.1006-9852.2019.04.013.
- [23] DAHAN A. Opioid-induced respiratory effects: new data on buprenorphine[J]. Palliat Med, 2006, 20(8_suppl): 3-8. DOI: 10.1191/0269216306pml1260a.
- [24] NOBLE M, TREADWELL J, TREGAR S, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 2010(1): CD006605. DOI: 10.1002/14651858.CD006605.pub2.
- [25] 中国老年保健协会.肌肉骨骼慢性疼痛诊治专家共识[J].骨科,2021,12(5):389-395. DOI:10.3969/j.issn.1674-8573.2021.05.001.
- [26] WALKER L A, ZAMBRASKI E J, WILLIAMS R F. Widespread use of prescription nonsteroidal anti-inflammatory drugs among U.S. army active duty soldiers[J]. Mil Med, 2017, 182(3): e1709-e1712. DOI: 10.7205/milmed-d-16-00183.
- [27] RAFANAN B S Jr, VALDECAÑAS B F, LIM B P, et al. Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific[J]. Pain Manag, 2018, 8(2): 115-128. DOI: 10.2217/pmt-2017-0047.
- [28] 林国钊,罗华菲.非甾体抗炎药上市外用剂型概况及新载体研究进展[J].中国医药工业杂志,2019,50(11):1246-1255. DOI:10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.002.
- [29] 陈世益;中华医学会运动医疗分会,外用NSAIDs疼痛治疗中国专家委员会.外用非甾体抗炎药治疗肌肉骨骼系统疼痛的中国专家共识[J].中国医学前沿杂志(电子版),2016,8(7):24-27. DOI:10.3969/j.issn.1674-7372.2016.07.006.
- [30] 张建涛.冷敷后三七粉口服及双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂在官兵训练急性踝关节扭伤中的应用[J].中国现代药物应用,2020,14(16):212-214. DOI:10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2020.16.097.
- [31] 冯常智,青祖宏,高巍,等.扶他林乳胶剂与代温灸膏治疗部队士兵膝关节疼痛的疗效比较[J].医学信息(中旬刊),2011,24(4):1510. DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2011.04.323.
- [32] DERRY S, MOORE R A, GASKELL H, et al. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 2015(6): CD007402. DOI: 10.1002/14651858.CD007402.pub3.
- [33] DERRY S, CONAGHAN P, DA SILVA J A, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 4(4): CD007400. DOI: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
- [34] HONVO G, LECLERCQ V, GEERINCK A, et al. Safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis[J]. Drugs Aging, 2019, 36(Suppl 1): 45-64. DOI: 10.1007/s40266-019-00661-0.
- [35] GUDIN J, NALAMACHU S. Utility of lidocaine as a topical analgesic and improvements in patch delivery systems[J]. Postgrad Med, 2020, 132(1): 28-36. DOI: 10.1080/00325481.2019.1702296.
- [36] ENDO PHARMACEUTICALS INC. LIDODERM® lidocaine patch 5% FDA FULL PRESCRIBING INFORMATION[EB/OL](2018-11-02)[2021-08-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020612s012lbl.pdf.
- [37] MICK G, CORREA-ILLANES G. Topical pain management with the 5% lidocaine medicated plaster—a review[J]. Curr Med Res Opin, 2012, 28(6): 937-951. DOI: 10.1185/03007995.2012.690339.
- [38] GUSTORFF B, HAUER D, THALER J, et al. Antihyperalgesic efficacy of 5% lidocaine medicated plaster in capsaicin and sunburn pain models—two randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover trials in healthy volunteers[J]. Expert Opin Pharmacother, 2011, 12(18): 2781-2790. DOI: 10.1517/14656566.2011.601868.
- [39] DEAL J B, MAGEE A J. Carpal tunnel syndrome in military aviators[J]. Mil Med, 2020, 185(9/10): e1506-e1509. DOI: 10.1093/milmed/usaa077.
- [40] NALAMACHU S, CROCKETT R S, GAMMAITONI A R, et al. A comparison of the lidocaine patch 5% vs naproxen 500 mg twice daily for the relief of pain associated with carpal tunnel syndrome: a 6-week, randomized, parallel-group study[J]. MedGenMed, 2006, 8(3): 33.
- [41] 黄俊懿,李立新,曹婷嫣,等.驻高原官兵膝关节关节炎非药物干预治疗研究进展[J].人民军医,2020,63(10):961-964. DOI:10.3969/j.issn.1000-9736.2020.10.011.
- [42] BURCH F, CODDING C, PATEL N, et al. Lidocaine patch 5% improves pain, stiffness, and physical function in osteoarthritis pain patients. A prospective, multicenter, open-label effectiveness trial[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2004, 12(3): 253-255. DOI: 10.1016/j.joca.2003.10.007.
- [43] GIMBEL J, LINN R, HALE M, et al. Lidocaine patch treatment in patients with low back pain: results of an open-label, nonrandomized pilot study[J]. Am J Ther, 2005, 12(4): 311-319. DOI: 10.1097/01.mjt.0000164828.57392.ba.
- [44] Galen US Inc. SYNERA® FDA full prescribing information[EB/OL](2020-12-16)[2021-06-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021623s025lbl.pdf.
- [45] RAUCK R, BUSCH M, MARRIOTT T. Effectiveness

- of a heated lidocaine/tetracaine topical patch for pain associated with myofascial trigger points: results of an open-label pilot study[J]. *Pain Pract*, 2013, 13(7): 533-538. DOI: 10.1111/papr.12017.
- [46] 关玲, 邹怡, 杨一玲. 艾灸治疗战士背筋膜疼痛综合征疗效观察[J]. *中国针灸*, 2012, 32(7): 597-601. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2012.07.008.
- [47] NALAMACHU S, NALAMASU R, JENKINS J, et al. An open-label pilot study evaluating the effectiveness of the heated lidocaine/tetracaine patch for the treatment of pain associated with carpal tunnel syndrome[J]. *Pain Pract*, 2014, 14(7): 607-612. DOI: 10.1111/papr.12105.
- [48] SILVERMAN H A, CHEN A, KRAVATZ N L, et al. Involvement of neural transient receptor potential channels in peripheral inflammation[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 590261. DOI: 10.3389/fimmu.2020.590261.
- [49] MAIHÖFNER C, DIEI I, TESCH H, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(8): 4223-4238. DOI: 10.1007/s00520-021-06042-x.
- [50] BLAIR H A. Capsaicin 8% dermal patch: a review in peripheral neuropathic pain[J]. *Drugs*, 2018, 78(14): 1489-1500. DOI: 10.1007/s40265-018-0982-7.
- [51] ROMERO V, LARA J R, OTERO-ESPINAR F, et al. [Capsaicin topical cream (8%) for the treatment of myofascial pain syndrome][J]. *Braz J Anesthesiol*, 2019, 69(5): 432-438. DOI: 10.1016/j.bjan.2019.06.008.
- [52] KOSUWON W, SIRICHATIWAPEE W, WISANUYOTIN T, et al. Efficacy of symptomatic control of knee osteoarthritis with 0.012 5% of capsaicin versus placebo[J]. *J Med Assoc Thai*, 2010, 93(10): 1188-1195.
- [53] YESILYURT O, DOGRUL A, GUL H, et al. Topical cannabinoid enhances topical morphine antinociception[J]. *Pain*, 2003, 105(1/2): 303-308. DOI: 10.1016/S0304-3959(03)00245-8.
- [54] IADAROLA M J, SAPIO M R, RAITHEL S J, et al. Long-term pain relief in canine osteoarthritis by a single intra-articular injection of resiniferatoxin, a potent TRPV1 agonist[J]. *Pain*, 2018, 159(10): 2105-2114. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001314.
- [55] 王治, 徐丽霞, 杨峰. 一种用于透皮离子电渗给药的皮肤贴膜: WO 2020/143633 A1 [P](2020-07-16)[2021-07-15]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=kxaUMs6x7-6tfk4cqdlU9Xr6rn1kr2bfJW2lhc9_I9qfe4_Ytw-8GEudKs2FkrVIWsWTWGobCTuasgBtZt3caI-km2jxCrOLqJTFv22C8%3d&uniplatform=NZKPT&src=copy.
- [56] XIE X, PASCUAL C, LIEU C, et al. Analgesic microneedle patch for neuropathic pain therapy[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(1): 395-406. DOI: 10.1021/acsnano.6b06104.
- [57] ZHANG D, BIAN Q, LI J, et al. Enhancing effect of fumaric acid on transdermal penetration of loxoprofen sodium[J]. *Int J Pharm*, 2020, 588: 119722. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119722.

[本文编辑] 魏学丽