文章编号:1000-5404(2010)09-0963-04

论著

10 mg 硫酸吗啡栓治疗中重度慢性癌痛患者镇痛效果和不良反应的临床研究

李珊珊,刘建芝,刘烈军,邱 卉,赵传华,李志强,王 岩,葛飞娇,林 莉,徐建明 (100071 北京,军事医学科学院附属医院消化肿瘤科)

[摘要] 目的 观察 10 mg 硫酸吗啡栓治疗中重度慢性癌痛患者的镇痛效果及不良反应。**方法** 采用随机双盲双模拟自身交叉对照研究的方法,入选 2005 年 3 月至 2006 年 3 月共 7 个中心中、重度癌痛患者 64 例。分为 2 组:A 组第 1 次给予硫酸吗啡栓 10 mg 同时口服硫酸吗啡模拟片;第 2 次口服硫酸吗啡片同时给予硫酸吗啡栓模拟药。B 组给药顺序与 A 组相反。分别纳入病例 33 例和 31 例。评价 2 组患者的镇痛效果及不良反应。**结果** 2 组患者均衡性良好,2 组用药前的疼痛(VAS)评分分别为(6.12±0.89)和(6.16±0.90),疼痛评分等级分别为(2.27±0.45)和(2.35±0.49),2 组差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者第 1 阶段疼痛起效时间分别为(42.93±27.30)min 和(40.21±24.42)min,第 2 阶段疼痛起效时间分别为(40.80±23.63)min 和(51.04±46.44)min,2 组疼痛起效时间差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组第 1 阶段疼痛最佳缓解时间分别是(110.07±72.92)min 和(104.89±73.40)min,第 2 阶段疼痛最佳缓解时间分别是(112.33±82.08)min 和(129.86±102.67)min,2 组疼痛最佳缓解时间差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者的疼痛缓解度及有效率差异亦无统计学意义($P>0.05$)。64 例患者中共 5 例发生 8 次不良事件,主要不良反应为头晕、恶心、呕吐、嗜睡等。**结论** 10 mg 硫酸吗啡栓经直肠给药对于中重度晚期癌痛患者的镇痛效果确切,同时具有良好的安全性。

[关键词] 硫酸吗啡栓;癌症镇痛;双模拟;临床试验;不良反应
[中图法分类号] R411.1; R730.53; R971.2 **[文献标志码]** A

Analgesic efficacy of 10-mg morphine sulfate suppository on severe chronic cancer pain and its adverse reactions: clinical analysis of 64 cases

Li Shanshan, Liu Jianzhi, Liu Liejun, Qiu Hui, Zhao Chuanhua, Li Zhiqiang, Wang Yan, Ge Feijiao, Lin Li, Xu Jianming (Department of Oncology, No. 307 Hospital of PLA, Academy of Military Medical Sciences, Beijing, 100071, China)

[Abstract] Objective To investigate the analgesic effect of 10-mg morphine sulphate suppository in the treatment of patients with severe chronic cancer pain and its adverse reactions. **Methods** A randomized, double-blind, double-dummy, crossover, multicenter study was performed on 64 patients with moderate to severe cancer pain from 7 hospitals during March 2005 to March 2006. Those pathologically identified cancer patients were 18 to 75 years old, with the Karnofsky performance status scale (KPS) ≥60 and their life expectancy ≥2 months. They all were informed with the aim of this study and an informed content was signed. They were divided into group A ($n=33$) and group B ($n=31$). The patients in A group were first administered 10 mg morphine sulfate suppository by rectum and placebo by mouth, and for the second time, they were administered morphine sulfate tablet by mouth and simulation or placebo by rectum. The patients of group B used the opposite order of administration as those of group A. The analgesic efficacy and adverse reactions of 2 groups of patients were assessed. **Results** Two groups of patients had a good balance. Baseline pain score in groups A and B was 6.12±0.89 and 6.16±0.90, respectively, and the pain rating scale was 2.27±0.45 and 2.35±0.49, respectively. The difference was not statistically significant ($P>0.05$). Onset time of pain of 2 groups in first phase was (42.93±27.30) and (40.21±24.42) min respectively. In second phase, the onset time of pain was (40.80±23.63) and (51.04±46.44) min. The difference of onset time of pain in 2 groups was not statistically significant ($P>0.05$). Best time to ease the pain of 2 groups in first phase was (110.07±72.92) and (104.89±73.40) min respectively. In second phase, the time was (112.33±82.08)

[通信作者] 徐建明,电话:(010)66947176,E-mail:jmxu2003@yahoo.com

and (129.86 ± 102.67) min respectively. The difference of best time to ease the pain in 2 groups was not statistically significant ($P > 0.05$). The difference in relief and efficiency between the 2 groups were also not statistically significant ($P > 0.05$). A total of 5 patients with adverse events occurred eight times. The main adverse reactions were dizziness, nausea, vomiting, sleepiness, *etc*. **Conclusion** Rectal administration of 10 mg morphine sulfate suppository for patients with severe cancer pain has good analgesic effect, and sound security.

[Key words] morphine sulfate suppositories; cancer pain; double dummy; clinical trials; adverse reaction

Corresponding author: Xu Jianming, Tel: 86-10-66947176, E-mail: jmxu2003@yahoo.com

作为阿片受体的激动剂,吗啡是世界卫生组织建议的癌症3阶梯止痛原则中第3级的基础药物。对晚期癌痛、手术后疼痛、严重外伤、内脏绞痛等多种原因引起的疼痛作用明显。临床实践证明,吗啡对于中度到重度的急慢性疼痛,均能起到很好的缓解作用。但对于不能通过口服吗啡控制疼痛的患者,特别是因伴有恶心、呕吐、胃肠道梗阻、精神状态改变而无法口服药物时,采用吗啡直肠给药的方式来控制疼痛更为适合。研究表明吗啡口服与直肠给药的相对效能比是1:1[1]。1992年欧洲姑息治疗协会的专家工作组,在制定应用吗啡治疗癌痛的20条建议中就提到不能口服给药的患者,最好的替代途径是直肠和皮下给药。因此,吗啡的直肠给药,以其特有的安全、有效、局部副反应轻等特点,是临床、尤其是肿瘤临床继口服、注射之后的另一个有效治疗晚期癌痛的手段。

2005年3月至2006年3月,由中国人民解放军军事医学科学院附属医院牵头,全国7家医院参加,进行了10 mg硫酸吗啡栓治疗中重度慢性癌痛患者的随机双盲双模拟阳性对照多中心Ⅱ期新药临床研究,来评价硫酸吗啡栓治疗中重度慢性癌痛患者的镇痛效果及安全性,同时进行20 mg硫酸吗啡栓与吗啡片相比治疗晚期癌痛患者的疗效。本研究比较10 mg硫酸吗啡栓与吗啡片治疗中重度癌痛的疗效及不良反应。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 入选标准 ①病理或细胞学检查证实恶性肿瘤;②中重度癌痛患者;③年龄18~75岁;④KPS评分≥60分;⑤预计生存期2个月以上;⑥签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ①孕妇或哺乳期妇女;②有吗啡类药物过敏史、近期有过敏疾患的患者;③肝转移患者肝功能(谷丙转氨酶或谷草转氨酶)高于正常值上限3倍;④轻度疼痛尚不要求用止痛药的患者;⑤8 h以内用过其他即释止痛药的患者,12 h以内用过缓释止痛药或5 d内用过芬太尼的患者;⑥骨转移近4周内接受同位素内照射或接受双磷酸盐类药物治疗的患者;⑦入组前后3 d内合并放疗或化疗等。

1.2 试验药物

硫酸吗啡栓(10 mg/粒,批号050303)、硫酸吗啡栓模拟药(批号050301)均由武汉马应龙药业集团股份有限公司研制提供,硫酸吗啡片(10 mg/片,批号20040246,由青海制药厂生产提供),硫酸吗啡片模拟药(批号050401,由武汉马应龙药业集团股份有限公司研制提供)。

1.3 研究设计

采用随机、双盲、双模拟、阳性药自身交叉对照研究。收集2005年3月至2006年3月7家医院共64例患者,利用随机排列表分入A组或B组,共给药2次。A组患者第1次经肛门给予硫酸吗啡栓1枚(10 mg),同时口服硫酸吗啡片模拟片1片。待患者再度达到中度疼痛时,第2次口服硫酸吗啡片1片(10 mg),同时经肛门给予硫酸吗啡栓模拟药1枚。B组用药剂量与A组相同,用药顺序相反。

1.4 镇痛效果的观察及评价

1.4.1 观察指标 疼痛强度(PI)用目测划线法(VAS)记录用药前、开始缓解时、最佳缓解时、疼痛加重时的疼痛强度,并据此进行疗效评价,其中0:不痛;1~4:轻度疼痛;5~6:中度疼痛;7~9:重度疼痛;10:想象中的极度疼痛[1-4]。疼痛缓解度(PAR)分为0度:未缓解(疼痛未减轻);1度:轻度缓解(疼痛缓解约1/4);2度:中度缓解(缓解约1/2);3度:明显缓解(缓解约3/4以上);4度:完全缓解(疼痛消失)[5]。

1.4.2 镇痛效果评价 主要疗效指标为起效时间和最佳缓解时间。①起效时间:自用药时刻起,到疼痛开始缓解时刻为止的时间;②最佳缓解时间:即自用药时刻起,到疼痛最佳缓解时的时间。次要疗效指标为疼痛缓解度和有效率,有效率 = (中度缓解例数 + 明显缓解例数 + 完全缓解例数)/(轻度缓解例数 + 中度缓解例数 + 明显缓解例数 + 完全缓解例数 + 未缓解例数) × 100%[6]。

1.5 不良反应的观察及记录

患者在治疗前均需检查血常规、尿常规、肝肾功以及心电图。治疗开始后密切观察并记录所有的不良事件,不管其是否与药物有关,并判定这些反应与相应药物的关系。

1.6 统计学方法

采用SAS 9.1.3统计软件进行分析。计量资料采用t检验,等级资料用Wilcoxon检验,分类资料用精确概率法。各阶段疼痛缓解程度的组间比较采用Wilcoxon Z检验;疼痛有效率的比较采用χ^2检验。起效时间、最佳缓解时间的综合比较采用随机效应模型,统计方法为生存分析的Logrank检验,统计量为

χ^2。疼痛缓解程度的综合比较采用随机效应(random effects)的一般线性模型进行分析。

2 结果

2.1 入组患者基本情况

共有64例中、重度癌痛患者纳入本研究。其中头颈部疼痛4例,腹部疼痛16例,会阴疼痛1例,胸背疼痛24例,腰骶疼痛11例,四肢疼痛8例。A组33例,男性27例,女性6例,年龄24~75(55.00±12.70)岁;B组31例,男性21例,女性10例,年龄30~74(52.45±12.11)岁。A组脱落1例。2组患者在年龄、性别、体质量、身高、疼痛病程、疼痛部位、既往用止痛药史、伴随疾病等方面均衡性良好。其中用药前A组和B组疼痛VAS评分分别为(6.12±0.89)和(6.16±0.90),2组用药前疼痛评分等级分别为(2.27±0.45)和(2.35±0.49),2组差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 临床镇痛效果

2.2.1 起效时间 2组患者第1阶段疼痛起效时间分别为(42.93±27.30)min和(40.21±24.42)min,第2阶段疼痛起效时间分别为(40.80±23.63)min和(51.04±46.44)min。2组疼痛起效时间综合比较、A组与B组比较、第1阶段与第2阶段、AB顺序与BA顺序及各中心间的比较,患者的疼痛缓解起效时间相似,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2.2 疼痛最佳缓解时间 2组患者第1阶段疼痛最佳缓解时间分别是(110.07±72.92)min和(104.89±73.40)min。第2阶段疼痛最佳缓解时间分别是(112.33±82.08)min和(129.86±102.67)min。2组疼痛最佳缓解时间综合比较,中心间有差异($P=0.0005$),扣除中心效应后,A组与B组比较、第1阶段与第2阶段比较、AB顺序与BA顺序比较,两者之间差异无统计学意义($P>0.05$),说明2组药物维持疼痛缓解时间相似。

2.2.3 疼痛缓解度和有效率 2组患者疼痛缓解度中心间有差异($P=0.0004$),扣除中心效应后,A组与B组比较、第1阶段和第2阶段比较、AB顺序与BA顺序比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。说明2组药物的疼痛缓解度相似。按疼痛缓解达中度以上计算有效率,2组在第1阶段和第2阶段有效率组间比较差异无统计学意义($P>0.05$,表1),提示2组有效率相似。

表1 2组患者用药不同阶段疼痛有效率的比较[例数(%)]

用药阶段	组别	n	无效	有效
第1阶段	A组	33	7(21.21)	26(78.79)
	B组	31	8(25.81)	23(74.19)
第2阶段	A组	32	5(15.63)	27(84.38)
	B组	31	11(35.48)	20(64.52)

2.3 不良反应

入组的64例患者中共有5例患者发生8次不良事件,都与试验药物有关。不良事件主要为头晕、恶心、呕吐、嗜睡等,持续时间多在1~2 d,程度为轻度-中度,未出现严重不良反应。试验结束后随访除1例患者仍有头晕症状外,其余患者症状都已缓解(表2)。

表2 2组患者用药后不良事件发生情况

组别	症状	严重程度	持续天数	与药物的关系	转归
A-B组	头晕	中		可能有关	仍存在
B-A组	恶心呕吐	中	2 d	可能有关	已缓解
B-A组	腰痛	轻	1 d	可能有关	已缓解
	阴茎勃起	轻	1 d	可能有关	已缓解
A-B组	恶心	轻	1 d	很可能有关	已缓解
	呕吐	轻	1 d	很可能有关	已缓解
A-B组	嗜睡	轻	2 d	很可能有关	已缓解
	头晕	中	2 d	很可能有关	已缓解

3 讨论

疼痛是中晚期肿瘤患者的常见症状,中重度的疼痛会严重影响患者的生活质量,并加大其心理负担[7]。因此,有效控制癌痛对于晚期肿瘤患者的治疗至关重要。癌痛治疗已经成为一个越来越重要的国际性课题[8]。吗啡作为阿片类镇痛药的代表是目前临床上最重要、应用最广泛的治疗癌痛的药物[9],其口服给药具有安全、实用、患者易接受等特点,但容易引起恶心、呕吐、胃肠功能紊乱等不良反应,另外对于一些梗阻、进食困难的患者则无法通过口服给药达到止痛的目的。吗啡经直肠给药可使药物在直肠恒速释放,通过2种方式进入全身[10]:一是通过直肠上静脉、门静脉进入肝脏(占30%~50%);另一种是经直肠下静脉、肛门静脉、髂静脉(占50%~70%)绕过肝脏进入下腔静脉而达全身,从而避免了药物吸收与胃肠道功能间的相互影响,达到不经口服也能维持吗啡血药浓度的目的,特别适用于那些不能口服止痛药的患者。同时经直肠给药吗啡的生物利用率及作用时间与口服吗啡基本相同,其相对效能比是1:1[1,11],因此2种方式的给药剂量也基本相同。

研究表明30 mg的硫酸吗啡栓控释片及20 mg的硫酸吗啡栓经直肠给药治疗晚期癌痛患者均具有良好的镇痛效果[12,13]。本研究的64例患者试验结果表明,10 mg硫酸吗啡栓经直肠给药后,患者疼痛程度明显减轻,其起效时间、疼痛最佳缓解时间、疼痛缓解度和有效率等方面的结果与口服吗啡片相似,扣除中心效应后2组相比差异无统计学意义($P>0.05$),提示10 mg硫酸吗啡栓具有与口服吗啡片相似的镇痛效果。同时64例患者应用吗啡栓后仅出现8次不良事件,不良事件的发生率较低,持续时间短,程度多为轻中度,且未出现严重不良反应。提示吗啡栓直肠给药后与传统口服吗啡片相比并未明显增加不良反应,同样具有良好的耐受性。

根据世界卫生组织推行的癌痛3阶梯治疗原则，阿片类的止痛药至今仍是止痛治疗的关键[14]。合理选择阿片类药物的剂型及给药途径对于中晚期的癌痛患者能够起到更好的镇痛效果。10 mg硫酸吗啡栓经直肠给药能有效地缓解疼痛，提高患者的生活质量，同时给药方便，不良反应小，尤其适用于不能口服给药的中重度晚期癌痛患者，值得临床推广应用。

参考文献：

[1] Davis M P, Lasheen W, Gamier P. Practical guide to opioids and their complications in managing cancer pain. What oncologists need to know [J]. Oncology (Williston Park), 2007, 21(10): 1229 - 1246, 1249.

[2] De-Conno F, Caraceni A, Gamba A, *et al*. Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods[J]. Pain, 1994, 57(2): 161 - 166.

[3] 徐建明，宋三泰，江泽飞，等. 克洛曲对癌痛的双盲双模拟自身交叉研究[J]. 中国临床药理学杂志，1999，15(3)：178 - 182.

[4] 李同度. 癌症疼痛的药物治疗[J]. 中华肿瘤杂志，1999，21(5)：395 - 398.

[5] 徐建明，宋三泰，江泽飞. 克洛曲片对癌痛的开放研究[J]. 中国新药杂志，1999，8(10)：686 - 688.

[6] 徐建明，宋三泰. 克洛曲片对手术后疼痛的平行对照研究[J]. 中国新药杂志，2000，9(11)：778 - 780.

[7] 聂发传，毕敏. 姑息医学中癌性疼痛的控制进展[J]. 第三军医大学学报，2005，27(17)：1805 - 1807.

[8] 李爱玲. 癌症疼痛与姑息治疗[J]. 中华肿瘤杂志，1999，21(1)：74 - 75.

[9] 刘坤，徐海春、孟凌新. 阿片类药物在癌痛治疗中的应用[J]. 日本医学介绍，2007，28(3)：137 - 139.

[10] 朱盛山. 药物新剂型[M]. 北京：人民卫生出版社，1993：94.

[11] Wiffen P J, McQuay H J. Oral morphine for cancer pain[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, (4): CD003868.

[12] 贾晓松，蒋秋明，董松，硫酸吗啡控释片直肠给药控制晚期癌症疼痛的疗效观察[J]. 中国现代医药杂志，2006，8(1)：12 - 14.

[13] 葛飞娇，刘建芝，邱卉，等. 硫酸吗啡栓治疗中重度癌痛的临床疗效与安全性研究[J]. 药物不良反应杂志，2009，11(2)：77 - 81.

[14] 于世英. 合理使用阿片类药物仍然是癌痛治疗的关键问题[J]. 实用医院临床杂志，2006，3(1)：25 - 27.

（**收稿**：2010-01-21；**修回**：2010-02-28）

（编辑　王　红）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2010)09-0966-01

Ⅲ$_B$期胃癌合并胃间质瘤1例

张　能，黄　镇，查　郎，廖　刚，王子卫　（400016 重庆，重庆医科大学附属第一医院胃肠外科）

[关键词] Ⅲ$_B$期胃癌；胃间质瘤；重复癌

[中图法分类号] R735.2　**[文献标志码]** B

1　临床资料

患者，男性，53岁，因“反复上腹部饱胀不适1个月”于2009年12月18日入住我院。体格检查：生命体征平稳；腹部平坦，未扪及包块；无胃肠型及蠕动波，肠鸣音3～5次/min，直肠、肛门指检未发现异常包块。入院前3 d在我院行胃镜检查发现：胃窦部溃疡性质待查（恶性肿瘤可能），下段食管病变性质待查，*HP*(+++)。病检示：①胃角低分化腺癌，癌组织位于黏膜内；②贲门黏膜慢性炎症。入院后行术前检查：血常规，凝血功能，肝、肾功能电解质均正常。腹部增强64层CT检查示：食管下段、贲门部壁不规则增厚（环形），管腔狭窄，强化明显，结合临床考虑下段食管贲门癌，与胸主动脉分界清楚；胃小弯侧未见肿大淋巴结。于2009年12月23日在全麻下行根治性全胃切除术、食管空肠Roux-en-Y式吻合术。术中冰冻检查食管侧切缘未发现肿瘤细胞。术后恢复良好。术后标本病检示：胃窦低分化腺癌（$T_3N_2M_0$，Ⅲ$_B$期），侵及全层，大弯侧有淋巴结转移，小弯侧未见淋巴结转移，8、9号淋巴结未见转移；贲门部送检的结节为胃肠道间质瘤，经免疫组化检查CD34(++)，CD117(±)。

2　讨论

多发性原发肿瘤是指一个患者体内单个或多个器官组织同时或先后发生2种或以上彼此没有关系的癌灶，即重复癌，与多种因素密切相关[1]。国内报道重复癌发病率为0.52%～2.45%[2]。重复癌的诊断标准[3]：①每一种肿瘤必须经组织细胞学诊断为恶性；②每一种肿瘤发生在不同部位或器官；③必须排除新出现的肿瘤为转移癌或复发癌。该病例符合上述重复癌的标准。胃间质瘤因无特殊症状，特别是早期瘤体不大，故确诊困难，很多病例术后才能确诊[4]。该病例术前已有胃镜、病理学及64层CT检查，仍未明确贲门部肿瘤性质。治疗上该病例同样存在困难，治疗方案应该同时兼顾2种性质的病变[5]。根据临床和病理分期，胃窦部腺癌需进一步行化放疗，但贲门部的胃间质瘤却对以上2种治疗方法均不敏感，需使用分子靶向治疗[6]。对待重复癌患者应持积极态度，只要病情允

（下转970页）

[通信作者] 王子卫，电话：(023)89011172，E-mail：wangziwei571@sina.com