

· 临床研究 ·

吗啡缓释片和即释片在中重度癌痛患者滴定中的临床效果

孙红梅^{1*}, 陈文彰¹, 鲍云华²

(¹首都医科大学石景山教学医院·北京市石景山医院肿瘤科, 北京 100043; ²解放军总医院第五医学中心肿瘤科, 北京 100071)

【摘要】 目的 观察硫酸吗啡缓释片和盐酸吗啡片 2 种不同的滴定方法在中重度癌痛患者中的临床效果。**方法** 选取未使用过阿片类药物患者 140 例, 随机分为试验组和对照组, 每组各 70 例。试验组给予硫酸吗啡缓释片进行剂量滴定, 期间疼痛评估时给予盐酸吗啡片。对照组给予盐酸吗啡片进行剂量滴定。分别观察 2 组的药物剂量、疼痛缓解率、不良反应以及活动能力评分改变。采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析, 根据数据类型, 分别采用 t 检验、秩和检验或 χ^2 检验进行组间比较。**结果** 试验组达到疼痛有效缓解天数少于对照组 ($Z=1.985, P=0.047$)。在滴定 1~3 h 内, 对照组的疼痛缓解率高于试验组 ($P<0.05$), 4h 之后 2 组疼痛缓解率差异无统计学意义。滴定第 1~2 天, 试验组重度疼痛次数少于对照组 ($P<0.05$); 第 3 天, 2 组重度疼痛次数差异无统计学意义。滴定第 1 天服药次数试验组少于对照组 ($P<0.05$), 第 1 天以后 2 组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。2 组常见不良反应为恶心、呕吐、便秘、头晕、嗜睡、排尿困难, 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。2 组第 1~3 天活动能力评分差异无统计学意义 ($P>0.05$), 每组滴定后卡氏评分 (KPS) 均较前一天改善 ($P<0.05$)。**结论** 吗啡缓释剂型作为初始滴定药物并不劣于盐酸吗啡片, 可以在临床推广。

【关键词】 癌症; 疼痛; 滴定; 吗啡

【中图分类号】 R730.53

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.08.140

Clinical efficacy of morphine sustained-release tablets and ready-release tablets for titration in patients with moderate or severe cancer pain

SUN Hong-Mei^{1*}, CHEN Wen-Zhang¹, BAO Yun-Hua²

(¹Department of Oncology, Beijing Shijingshan Hospital, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing 100043, China; ²Department of Oncology, Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100071, China)

【Abstract】 Objective To evaluate efficacy of morphine sulfate sustained-release tablets and morphine hydrochloride tablets titrated in patients with moderate or severe cancer pain. **Methods** A total of 140 patients with moderate or severe cancer pain, who had never taken opioid drugs before, were randomized into study group ($n=70$) and control group ($n=70$). In the study group, morphine sulfate sustained-release tablets were titrated, and morphine hydrochloride tablets were used during pain evaluation. In the control group, morphine hydrochloride tablets were initially titrated. Both groups were observed for the dose, pain relief rate, adverse effects and changes in Karnofsky Performance Status (KPS). SPSS statistics 21.0 was used for data analysis. According to different data type, t test, rank-sum test or χ^2 test was used for data comparison between two groups. **Results** The time to effective pain relief in the study group was significantly shorter than that in the control group ($Z=1.985, P=0.047$). In 1–3 h of titration, pain relief rate of the control group was higher than that of the study group ($P<0.05$). After 4 hours, pain relief rates were of no significant differences. Severe cancer pains in the first to second day of titration were less frequent in the study group than in control group ($P<0.05$) and were as frequent in both groups in the third day. Medication frequency was lower in the study group than in the control group ($P<0.05$) in the first day and was the same in both groups after the first day ($P>0.05$). The common adverse reactions were nausea, vomiting, constipation, dizziness, drowsiness, and dysuria in both groups without significant difference between two groups ($P>0.05$). Karnofsky performance status (KPS) was not significantly different between two groups from the first to third day ($P>0.05$) but was improved on the previous day in each group ($P<0.05$). **Conclusion** Morphine sustained-release tablets used for initial titration was no worse than morphine ready-release tablets and was worth being used for cancer pain.

【Key words】 cancer; pain; titration; morphine

Corresponding author: SUN Hong-Mei, E-mail: shm7479@163.com

收稿日期: 2019-08-23; 接受日期: 2019-12-12

通信作者: 孙红梅; E-mail: shm7479@163.com

癌痛是癌症患者常见的症状,发生于 30%~50% 的早中期恶性肿瘤患者和 75%~90% 的晚期肿瘤患者^[1]。2018 年版癌症疼痛诊疗规范^[2]和 2011 年版^[3]基本一致,对于初次使用阿片类药物止痛的患者,推荐短效阿片类止痛药进行初始滴定。在现实世界里,使用短效阿片类药物存在口服次数多、疼痛体验频繁、时常需要夜间服药等缺点。使用长效阿片类药物作为背景给药,加用短效阿片类药物进行滴定,在理论上是一种更便捷的滴定方法。为比较 2 种滴定方法的疗效、不良反应等差异,本研究以我科收治的中重度癌痛患者为研究对象,以硫酸吗啡缓释片和盐酸吗啡片进行初始滴定,观察 2 种方法疗效的差异,旨在为癌痛的个体化滴定治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取我院 2015 年 1 月至 2019 年 3 月收治的恶性肿瘤患者 140 例。入组标准:(1)经病理确诊为恶性肿瘤患者;(2)近 2 周内未进行放化疗;(3)既往未使用过强阿片类药物;(4)曾服用过弱阿片类药物或非甾体类止痛药物;(5)预计生存期>3 个月;(6)疼痛数字分级法(numerical rating scale,NRS)评分≥3 分。排除标准:(1)因感染、急腹症、脑转移、肠梗阻及外伤骨折等引起的疼痛;(2)有严重的心、肺及肝肾功能障碍的患者;(3)对疼痛程度不能自我评估的患者。所有患者均自愿参与试验,且签署知情同意书。

将符合标准的患者随机分为试验组和对照组,每组 70 例。试验组给予硫酸吗啡缓释片进行剂量滴定,期间疼痛评估时给予盐酸吗啡片。对照组给予盐酸吗啡片进行剂量滴定。

1.2 方法

滴定方法和原则参照 2011 年版^[3]和 2018 年版^[2]癌症疼痛诊疗规范,二者滴定方法和原则一致。

试验组:给予硫酸吗啡缓释片[萌蒂(中国)制药有限公司,规格 10 mg]进行剂量滴定,初始剂量为每次 10 mg,1 h 后评估,若 NRS≤3 分,2~4 h 后再次评估;若 4 分≤NRS≤6 分,给予 5 mg 盐酸吗啡片,若 7 分≤NRS≤10 分,给予 10 mg 盐酸吗啡片,1 h 后再次评估,重复上述步骤。如此持续 12 h 后仍给予 10 mg 硫酸吗啡缓释片,总结 24 h 阿片类药物总用量,转化成等效硫酸吗啡缓释片为第 2 天基础用量。若 NRS≤3 分,维持此剂量。若 NRS>3 分,按上述步骤进行滴定。

对照组:初始剂量为盐酸吗啡片(青海制药厂

有限公司,规格 5 mg) 5 mg 口服,1 h 后评估,若 NRS≤3,2~4 h 后再次评估;若 4 分≤NRS≤6 分,给予 5 mg 盐酸吗啡片,若 7 分≤NRS≤10 分,给予 10 mg 盐酸吗啡片,1 h 后再次评估,重复上述步骤。如此持续,总结 24 h 阿片类药物总量,转化成等效硫酸吗啡缓释片为第 2 天基础用量。若 NRS≤3 分,维持此剂量。若 NRS>3 分,以硫酸吗啡缓释片作为基础用量,按上述步骤进行滴定。

1.3 评价指标

1.3.1 疼痛评估 采用疼痛数字评分法(numeric rating scales,NRS)将疼痛程度用 0 到 10 这 11 个数字表示。0 表示无痛,1~3 表示轻度疼痛,睡眠不受影响;4~6 表示中度疼痛,睡眠受影响;7~10 表示重度疼痛,患者无法入睡。疗效标准分为以下几种。(1)完全缓解(complete response,CR):治疗后疼痛完全缓解或消失,NRS 减少到 0 分。(2)部分缓解(partial response,PR):治疗后疼痛较给药前明显减轻,睡眠基本不受干扰,能正常生活且 NRS≤3 分。(3)轻度缓解(mild response,MR):治疗后疼痛减轻但仍然感到明显疼痛,睡眠仍受干扰,NRS>3 分。(4)无效(no response,NR):患者疼痛没有明显缓解。总有效率=(CR 数+PR 数)/总例数×100%。

1.3.2 不良反应 主要包括恶心、呕吐、便秘、头晕、嗜睡、谵语、排尿困难、呼吸抑制。比较 2 组患者治疗期间不良反应发生率。

1.3.3 活动能力评分 采用卡氏评分(Karnofsky performance status,KPS)评估患者的活动能力,用 0~100 分表示,得分越高,健康状况越好。患者活动能力 100 分表示一切正常,无症状和体征;90 分表示能进行正常活动,有轻微症状和体征;以此类推直至死亡为 0 分。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差或中位数(M)和四分位数间距(Q_1, Q_3)描述,组间比较采用 t 检验或秩和检验。计数资料用率或构成比描述,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基线资料比较

2 组患者一般情况以及疼痛评分无明显差异,具有可比性($P>0.05$;表 1)。

2.2 个体滴定剂量的观察

试验组第 1 天(24 h 内)吗啡剂量范围为 20~60 mg,对照组为 10~65 mg;试验组第 2 天吗啡剂量

范围 20~80 mg,对照组为 10~90 mg;试验组第 3 天吗啡剂量范围 20~90 mg,对照组为 10~100 mg;2 组在不同时间日滴定吗啡剂量相比差异无统计学意义 ($P>0.05$;表 2)。

2.3 2 组不同时间点疼痛缓解情况比较

在滴定 1~3 h 内,对照组的疼痛缓解率高于试验组 ($P<0.05$,表 3),4 h 之后 2 组疼痛缓解率差异无统计学意义。试验组达到疼痛有效缓解天数为 1~6 d,平均 1.86 d,中位数为 1 d;对照组为 1~7 d,平均为 2.04 d,中位数为 2 d,组间差异有统计学意义 ($Z=1.985,P=0.047$)。

2.4 滴定第 1~3 天重度疼痛次数和服药次数比较

滴定第 1~2 天,试验组重度疼痛次数均少于对

照组 ($P<0.05$),第 3 天 2 组重度疼痛次数差异无统计学意义。滴定第 1 天服药次数试验组少于对照组 ($P<0.05$),第 2 天以后 2 组差异无统计学意义 ($P>0.05$;表 4)。

2.5 2 组不良反应比较

2 组常见不良反应为恶心呕吐、便秘、头晕、嗜睡、排尿困难,组间差异无统计学意义 ($P>0.05$;表 5)。2 组均无明显呼吸抑制及谵语。

2.6 2 组不同时间点 KPS 评分比较

2 组第 1~3 天 KPS 评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),每组滴定后 KPS 评分均有明显变化 ($P<0.05$),组内比较 KPS 评分均较前一天明显改善 ($P<0.05$;表 6)。

表 1 2 组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups (n=70)

Item	Experimental group	Control group	t/χ ²	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	61.0±12.2	60.5±10.8	0.235	0.815
Gender[n(%)]			0.505	0.613
Male	36(51.4)	33(47.1)		
Female	34(48.6)	37(52.9)		
Type of cancer[n(%)]			0.316	0.752
Lung cancer	29(41.4)	27(38.6)		
Intestinal cancer	11(15.7)	9(12.9)		
Breast cancer	9(12.9)	11(15.8)		
Gastric cancer	7(10.0)	9(12.8)		
Liver cancer	5(7.1)	8(11.4)		
Pancreatic cancer	4(5.7)	3(4.3)		
Cholangiocarcinoma	3(4.3)	2(2.8)		
Osteosarcoma	2(2.9)	1(1.4)		
Pain rating[n(%)]			0.927	0.354
Moderate	31(44.3)	36(51.4)		
Severe	39(55.7)	34(48.6)		

表 2 2 组不同时间点滴定剂量比较

Table 2 Comparison of titration dose in different periods between two groups [n=70, mg, M(Q₁,Q₃)]

Group	First day	Second day	Third day
Experimental	30.0(20.0,42.5)	32.5(23.8,56.3)	37.5(23.8,60.0)
Control	30.0(20.0,50.0)	40.0(20.0,60.0)	45.0(25.0,60.0)
Z	0.388	0.645	0.912
P value	0.698	0.519	0.362

表 3 2 组不同时间点疼痛缓解率比较

Table 3 Comparison of pain relief rate in different periods between two groups [n(%)]

Group	1 h	2 h	3 h	4 h	12 h	24 h	48 h	72 h
Experimental	7(10.0)	9(12.9)	17(24.3)	27(38.6)	34(48.6)	50(71.4)	61(87.1)	63(90.0)
Control	17(24.3)	18(25.7)	28(40.0)	31(44.3)	37(52.9)	48(68.7)	60(85.7)	64(91.4)
χ ²	2.234	2.045	1.983	0.684	0.505	0.185	0.246	0.290
P value	0.025	0.041	0.047	0.494	0.613	0.853	0.806	0.772

表 4 2 组滴定第 1~3 天重度疼痛次数和服药次数比较

Table 4 Comparison of frequency of severe cancer pain and taking tablets from the first to third titration day between two groups [$n=70, M(Q_1, Q_3)$]

Group	Frequency of severe cancer pain			Number of taking tablets		
	First day	Second day	Third day	First day	Second day	Third day
Experimental	1.0(0.0,3.0)	1.0(0.0,2.0)	0(0.0,1.0)	3.0(2.0,5.0)	3.0(2.0,4.0)	2.0(2.0,3.0)
Control	2.0(1.8,3.0)	1.0(1.0,2.0)	1.0(0.0,1.0)	4.0(3.0,5.0)	3.0(3.0,4.0)	3.0(2.0,3.0)
Z	2.975	2.018	0.785	2.089	1.853	1.003
P value	0.003	0.044	0.432	0.037	0.066	0.316

表 5 2 组不良反应比较

Table 5 Comparison of side effects between two groups [$n(\%)$]

Group	Nausea and vomiting	Constipation	Dizziness	Somnolence	Dysuria
Experimental	14(20.0)	23(32.8)	3(4.3)	5(7.1)	2(1.4)
Control	16(22.9)	24(34.2)	4(5.7)	4(5.7)	1(2.9)
χ^2	0.410	0.178	0.386	0.342	0.582
P value	0.681	0.858	0.699	0.731	0.561

表 6 2 组不同时间点 KPS 评分比较

Table 6 Comparison of KPS scores in different periods between two groups [$n=0, M(Q_1, Q_3)$]

Group	First day	Second day	Third day	H	P value
Experimental	60(50,70)	70(60,80) *	70(60,80) *#	73.598	<0.001
Control	60(50,60)	70(60,70) *	70(70,80) *#	86.318	<0.001
Z	1.415	1.663	1.162		
P value	0.157	0.096	0.245		

KPS: Karnofsky performance status. Compared with the 1st day, * $P<0.001$; compared with the 2nd day, # $P<0.001$.

3 讨 论

2016 年,Williams 等^[4]对疼痛的定义进行更新,认为疼痛是一种实际的或潜在的组织损伤,或与这种损伤的描述有关的一种令人不愉快的感觉和情感体验,包括感觉、情感、认知和社会成分的痛苦体验。这个定义获得了广泛的认同,癌痛的内涵也从简单的对组织损伤和心理层面的关注,扩展到了患者认知和社会功能的层面。因此,2016 年美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南首次明确疼痛管理应达到 4A 目标,即优化镇痛,优化日常生活,使药物不良反应最小化和避免不恰当的给药。良好的疼痛控制需要多学科团队合作,尤其是存在肿瘤科急症相关的疼痛,例如病理性骨折、脑转移、肠梗阻等急症引起的急性疼痛,应首先邀请相关科室进行多学科会诊,制定个体化的镇痛方案。本研究排除了肿瘤急症所引起的疼痛。欧洲的一项大型三期随机临床研究^[5]比较了早期积极姑息治疗组和常规治疗晚期肿瘤相关疼痛,常规治疗组只涉及专科医师,早期姑息治疗组包

含对癌痛的治疗及姑息支持治疗等多学科团队,表明早期积极姑息治疗组能显著降低严重疼痛的发生率,并可阻止癌痛演变为难治性神经病理性疼痛,有助于提高患者的生活质量。因此,2016 年在癌症疼痛诊疗上海专家共识中^[6],专家组认为癌痛的治疗应尽早给予,并结合患者的病情和身体情况,采取综合治疗的原则,有效、持续地消除疼痛,预防和控制药物不良反应,从而最大限度地提高患者生活质量。本研究纳入的患者既往均未使用过强阿片类药物,对患者尽早做出疼痛评估,NRS 评分>3 分者尽早给予阿片类药物滴定治疗,并通过比较 2 种滴定方式,旨在选出一种患者疼痛缓解体验良好且应用方便的滴定方式,从而优化镇痛,提高患者生活质量。

在 2018 版癌症疼痛诊疗规范中^[2],对于已经使用阿片类药物治疗疼痛的患者,可以根据患者的疗效和疼痛强度,给予缓释剂型的阿片类药物作为背景用量,期间出现疼痛时给予短效阿片类药物进行滴定。对于未使用过阿片类药物的中重度患者,癌症疼痛诊疗规范推荐初始用药时选择短效阿片类止痛药,个体化滴定用药剂量;当用药剂量调整到理想

止痛及安全的剂量水平时,可考虑换用等效剂量的长效阿片类止痛药。使用缓释剂型和短效阿片类药物进行初始滴定比较,国内研究相对较少。李琳^[7]和刘玉华^[8]研究中均选择盐酸羟考酮缓释片作为初始滴定药物,初始剂量为 10 mg/12 h,与吗啡即释片初始剂量 10 mg 进行对比。虽然盐酸羟考酮缓释片是一种新型强阿片类镇痛药,具有快速起效、持续镇痛等特点,其镇痛效果是吗啡类药物的 1.5 ~ 2.0 倍^[9],以 10 mg 作为初始滴定剂量,容易使部分患者滴定剂量过高。硫酸吗啡缓释片是中重度癌痛治疗的主要药物之一,也具有起效快、维持时间长等特点。本研究选择硫酸吗啡缓释片作为初始滴定药物,以 10 mg/12 h 作为初始滴定剂量,观察与盐酸吗啡片作为初始滴定药物的疗效以及不良反应之间的差异。

本研究结果显示,滴定 3 d 后即释吗啡片和硫酸吗啡缓释片疼痛缓解率在 90% 左右,与国内外报道的 90% 左右相似^[10-13]。硫酸吗啡缓释片包含速释和缓释 2 部分,达到峰浓度时间约需 2~3 h,本研究表明,在滴定 1~3 h 内,硫酸吗啡缓释片的疼痛缓解率低于盐酸吗啡片 ($P<0.05$),4 h 后 2 组疼痛缓解率无明显差异,可能与此相关。试验组达到疼痛有效缓解中位天数为 1 d,对照组中位天数为 2 d,试验组滴定天数少于对照组,虽然硫酸吗啡缓释片起始 1~3 h 内止痛效果劣于即释吗啡片,但是滴定天数优于即释吗啡片,能达到快速滴定效果。2 组不良反应相似,治疗前后 KPS 均有改善,对 KPS 改善程度相似,硫酸吗啡缓释片作为初始滴定药物,不良反应可耐受,安全性高,与其他研究相似^[14,15]。重度疼痛次数在第 1~2 天明显少于盐酸吗啡片,对于癌痛患者,适量的硫酸吗啡缓释片就可以快速进行剂量滴定,减少重度疼痛次数,有效控制癌痛。服药次数第 1 天明显少于盐酸吗啡片,患者疼痛体验及服药次数减少,为患者提供了便利,同时减轻了医务人员工作量。本研究表明从疼痛缓解率、不良反应及治疗前后活动能力评价方面来看,阿片类缓释剂型作为初始滴定药物并不劣于盐酸吗啡片,在临床上可以推广。尤其是对于在门诊就诊的未使用过阿片类药物的中重度患者,因床位及病情尚未达到住院标准的问题,经常需要门诊镇痛治疗,使用硫酸吗啡缓释片初始滴定,期间给予速效阿片类药物进行疼痛控制,是一种可供选择的安全有效的方法。

癌痛多数是慢性疼痛,随着疾病的进展,部分疼痛患者虽然进行了长期规范治疗但疼痛仍没有得到理想的控制,此时需要由肿瘤科、疼痛科、介入治疗

科、放疗科及麻醉科等多学科专业团队参与,做出准确判断,从而指导治疗,缓解患者痛苦,提高生活质量。

【参考文献】

- [1] Van MH, JM de Rijke, AG Kessels, *et al.* High prevalence of pain in patients with cancer in a large population-based study in the Netherlands[J]. *Pain*, 2007, 132(3): 312-320. DOI: 10.1016/j.pain.2007.08.022.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 癌症疼痛诊疗规范(2018 年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(10): 937-944. National Health Commission of the People's Republic of China. The standard of diagnosis and treatment of cancer pain (2018 edition) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 23(10): 937-944.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 癌症疼痛诊疗规范(2011 年版)[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2012, 5(1): 31-38. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2012.01.006. Ministry of Health of the People's Republic of China. The standard of diagnosis and treatment of cancer pain (2011 edition) [J]. *Chin J Crit Care Med (Electron Ed)*, 2012, 5(1): 31-38. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2012.01.006.
- [4] Williams AC, Craig KD. Updating the definition of pain[J]. *Pain*, 2016, 157(11): 2420-2423. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000613.
- [5] Bandieri E, Sichiatti D, Romero M, *et al.* Impact of early access to a palliative/supportive care intervention on pain management in patients with cancer[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(8): 2016-2020. DOI: 10.1093/annonc/mds103.
- [6] 胡夕春, 王杰军, 常建华, 等. 癌症疼痛诊疗上海专家共识(2017 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(4): 312-320. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.04.012. Hu XC, Wang JJ, Chang JH, *et al.* Shanghai expert consensus on cancer pain diagnosis and treatment[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 27(4): 312-320. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.04.012.
- [7] 李琳. 盐酸羟考酮缓释片初始滴定治疗老年癌痛的疗效观察[J]. *山西医药杂志*, 2017, 46(6): 684-686. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2017.06.029.
- [8] 刘玉华. 羟考酮与吗啡片用于中度癌症疼痛患者治疗效果比较[J]. *中南医学科学杂志*, 2017, 45(4): 374-377. DOI: 10.15972/J.cnki.43-1509/r.2017.04.011. Li L. The effect of oxycodone hydrochloride sustained-release tablets as the initial titration method on the cancer pain of the elderly[J]. *J Shanxi Med*, 2017, 46(6): 684-686. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2017.06.029.
- [9] Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, *et al.* Oxycodone for cancer-related pain [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 27(2): CD003870. DOI: 10.1002/14651858.CD003870.pub5.
- [10] Koizumi W, Toma H, Watanabe K, *et al.* Efficacy and tolerability

- of cancer pain management with controlled-release oxycodone tablets in opioid-naïve cancer pain patients, starting with 5 mg table[J]. Clin Oncol, 2004, 34: 608-614. DOI: 10.1093/jco/hyh104.
- [11] 姚娜, 朱思伟, 李维廉. 美施康定控制癌症疼痛剂量个体化的临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2001, 28(6): 473-474. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2001.06.023.
- Yao Q, Zhu SW, Li WL. The clinical study of individual dose of morphine sulfate sustained-release tablets on cancer pain [J]. Chin J Clin Oncol, 2001, 28(6): 473-474. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2001.06.023.
- [12] 陶海云, 屈中玉, 万里新, 等. 规范化癌痛治疗的疗效及对癌症患者及家属生活质量影响[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(11): 1747-1749. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2015.11.050.
- Tao HY, Qu ZY, Wan LX, *et al.* Efficacy of standardized treatment of cancer pain for cancer patients and their families [J]. Pract J Cancer, 2015, 30(11): 1747-1749. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2015.11.050.
- [13] 吴海玲, 刘宁红. 盐酸羟考酮控释片治疗老年中重度癌痛的临床观察[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(6): 448-449. DOI: 10.11915/J.ISSN.1671-5403.2017.06.104.
- Wu HL, Liu NH. The evaluation of oxycodone hydrochloride controlled-release tablets for the moderate to severe cancer pain in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2017, 16(6): 448-449. DOI: 10.11915/J.ISSN.1671-5403.2017.06.104.
- [14] 元建华, 赵清梅, 廖燕, 等. 复方苦参注射液联合硫酸吗啡缓释片治疗中重度癌痛的临床观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(1): 79-80. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2015.01.022.
- Yuan JH, Zhao QM, Liao Y, *et al.* The clinical study of compound Kushen injection combined with morphine sulfate sustained-release tablet on patients with moderate to severe cancer pain [J]. Chin J Pain Med, 2015, 21(1): 79-80. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2015.01.022.
- [15] 王仲, 袁娟. 硫酸吗啡缓释片对中重度癌痛维持治疗的获益研究[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 8(4): 537-539. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2015.04.30.
- Wang Z, Yuan J. Benefit study on maintenance treatment by morphine sulfate sustained-release tablet for moderate to severe cancer pain [J]. J Mod Oncol, 2015, 8(4): 537-539. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2015.04.30.

(编辑: 门可)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自2017年1月起, 本刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式: (1) 中文参考文献采用中英文双语著录, 中文在前, 英文在后; (2) 参考文献如有“数字对象唯一标识符(DOI)”编码, 应著录, 列于末尾。

示例:

- [1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al.* Intensive *vs* standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24): 2673-2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.
- [2] 李葳, 邓雅丽, 卓琳, 等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及 meta 分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
- Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al.* Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(12): 896-901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.

地址: 100853 北京市复兴路28号《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldnqg@mode301.cn