

- [19] 中国医师协会神经内科分会癫痫专委会. 妊娠期女性抗癫痫药物应用中国专家共识[J]. 中国医师杂志, 2015, 17(7): 969-971.
- [20] OHMAN I, VITOLS S, TOMSON T. Lamotrigine in pregnancy: Pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation [J]. *Epilepsia*, 2000, 41(6): 709-713.
- [21] CUNNINGTON M, TENNIS P. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy [J]. *Neurology*, 2005, 64(6): 955-960.
- [22] MEADOR K J, BAKER G A, FINNELL R H, et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations [J]. *Neurology*, 2006, 67(3): 407-412.
- [23] TRAN T A, LEPPIK I E, BLESKI K, et al. Lamotrigine clearance during pregnancy [J]. *Neurology*, 2002, 59(2): 251-255.
- [24] 樊尚荣, 张慧萍. 2010 年美国疾病预防控制中心阴道炎治疗指南[J]. 中国全科医学, 2011, 14(3B): 821-822.
- [25] DALE M T, BAKKETEIG L S, MAGNUS P. Alcohol consumption among first-time mothers and the risk of preterm birth: a cohort study [J]. *Ann Epidemiol*, 2016, 26(4): 275-282.
- [26] MCDONALD H M, O'LOUGHLIN J A, VIGNESWARAN R, et al. Bacterial vaginosis in pregnancy and efficacy of short-course oral metronidazole treatment: a randomized controlled trial [J]. *Obstet Gynecol*, 1994, 84(3): 343-348.
- [27] WANG X, NANOVSKEYA T N, ZHAN Y, et al. Pharmacokinetics of metronidazole in pregnant patients with bacterial vaginosis [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, 24(3): 444-448.
- [28] Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Fetal effects of maternal alcohol use [J]. *JAMA*, 1983, 249(18): 2517-2521.
- [29] LITTLE B B, SNELL L M, GILSTRAP L C, et al. Alcohol abuse during pregnancy: changes in frequency in a large urban hospital [J]. *Obstet Gynecol*, 1989, 74(4): 547-550.
- [30] WANG L Y, TIAN J. Progress in pathogenesis of fetal alcohol syndrome [J]. *Int J Pediatr* (国际儿科学杂志), 2011, 35(3): 271-273.
- [31] MOORE C A, KHOURY M J, LIU Y. Dose light-to-moderate alcohol consumption during pregnancy increase the risk for renal anomalies among offspring [J]. *Pediatrics*, 1997, 99(4): E11.
- [32] SOLOMON K R, FREEMAN M R. Do the cholesterol-lowering properties of statins affect cancer risk? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2008, 19(4): 113-121.
- [33] GVOZDJAKOVA A, KUCHARSKA J, SYKORA L, et al. Balneotherapy and coenzyme Q10 in clinical and experimental medicine [J]. *Front Biosci*(Schol Ed), 2013, 6: 29-38.
- [34] BRAULT M, RAY J, GOMEZ Y H, et al. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms [J]. *Metabolism*, 2014, 63(6): 735-745.
- [35] PONS-REJRAJI H, BRUGNON F, SION B, et al. Evaluation of atorvastatin efficacy and toxicity on spermatozoa, accessory glands and gonadal hormones of healthy men: a pilot prospective clinical trial [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2014(12): 65.
- [36] 周桂凤, 文晓萍. 电焊作业对女工生殖机能影响的调查分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2000, 3(4): 408-409.
- [37] 和利, 孔繁朵. 电焊作业锰中毒男工精液质量分析[J]. 中国工业医学杂志, 1999, 12(3): 169-170.
- [38] FIGÁ-TALAMANCA I, PETRELLI G. Reduction in male births among workers exposed to metal fumes [J]. *Inter J Epidemiol*, 2000, 29(2): 381.
- [39] CHRISTOF S, PAUL P, RICHARD K M. Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment [M]. 3th Ed. Academic Press, 2014.
- [40] XIONG J H, YANG J Z, LIN Y X, et al. Establishment of specialist outpatient for medication during pregnancy risk assessment and communication [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 2015, 32(3): 375-380.
- [41] LIN Y X, XIONG J H, YANG J Z, et al. Reflection on opening of section for outpatients for risk assessment and communication of medication use in pregnancy by pharmacists [J]. *China Pharm*(中国药师), 2014, 17(10): 1733-1736.

收稿日期: 2015-11-30

盐酸羟考酮缓释片口服和直肠给药治疗中重度癌痛有效性和安全性的系统评价

王思为, 胡泽富, 钟松阳, 楼丽君(衢州市人民医院, 浙江 衢州, 324000)

摘要: 目的 系统评价盐酸羟考酮缓释片口服和直肠给药治疗中、重度癌痛的有效性和安全性。方法 计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、CNKI、VIP、CBM、万方等数据库公开发表的盐酸羟考酮缓释片口服和直肠给药治疗中、重度癌痛的随机对照试验(RCT), 检索年限均为自建库至 2016 年 3 月。文献质量评价参照 Cochrane 系统评价员手册。结果 共纳入 10 项研究, 合计 642 例患者, 主要结局指标为临床疗效, 次要结局指标为不良反应(恶心呕吐、便秘、嗜睡)。由于纳入研究质量不高且存在发表偏倚, 因此只做描述性分析。系统评价结果显示, 盐酸羟考酮缓释片直肠给药治疗中、重度癌痛的临床疗效与口服给药相较无差异, 且恶心呕吐、便秘和嗜睡的发生率更低。结论 盐酸羟考酮缓释片口服与直肠给药治疗中、重度癌痛具有相同的疗效, 且直肠给药不良反应发生率更低, 但受限于纳入研究的质量和数量, 尚需今后开展更多大样本、高质量的 RCT 加以验证。

作者简介: 王思为, 男, 硕士, 药师 Tel: (0570)3055197 E-mail: 358031289@qq.com

关键词: 盐酸羟考酮缓释片; 癌痛; 直肠给药; 系统评价

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)10-1341-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.10.029

Systematic Review of the Therapeutic Efficacy and Safety of Oxycodone Hydrochloride Sustained-release Tablets in the Treatment of Severe Cancer Pain by Oral and Rectal Administration

WANG Siwei, HU Zefu, ZHONG Songyang, LOU Lijun(*Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically review the efficacy and safety of Oxycodone hydrochloride sustained-release tablets in the treatment of severe cancer pain by oral and rectal administration. **METHODS** Retrieved from PubMed, Cochrane Library, CNKI, VIP, CBM and Wanfang database, randomized controlled trials (RCT) about oxycodone by oral and rectal administration in the treatment of severe cancer pain were included from establishment to March 2016 and comprehensively evaluated. Literature quality was evaluated according to Cochrane system evaluation manual. **RESULTS** A total of 10 RCTs involving 642 patients were included in this study. The primary end point was clinical efficacy, and the secondary end point was adverse reactions (nausea and vomiting, astriction, drowsiness). This study only made description analysis without a quantitative analysis, because the included studies had low quality and publication bias. The results of systematic review showed that there was no significant difference between rectal administration and oral administration on the clinical efficacy with oxycodone hydrochloride sustained-release tablets. And oxycodone hydrochloride sustained-release tablets were associated with less nausea and vomiting, astriction, drowsiness by rectal administration. **CONCLUSION** The efficacy of oxycodone hydrochloride sustained-release tablets rectal administration may be similar to oral administration for severe cancer pain, and the adverse events of rectal administration is lower. Because of the limited quantity and quality of currently-available research, the aforementioned conclusion should be verified by strictly-designed and large-scale sample RCTs.

KEY WORDS: oxycodone hydrochloride sustained-release tablets; cancer pain; rectal administration; systematic review

癌痛是最常见的肿瘤相关症状之一,也是一个备受关注的世界性问题。据 WHO 统计,超过 60% 的癌症患者伴有疼痛症状,50% 的疼痛为中度至重度,其中 30% 为难以忍受的重度疼痛,严重影响了患者整体生活质量^[1-2]。目前,临床上治疗中、重度癌痛的药物以阿片类药物为主,其给药途径主要有静脉注射、口服和外用,但静脉注射具有创伤性,且易产生不良反应;外用阿片类药物,如芬太尼贴剂,起效慢、剂量难以调控,且只能用于阿片类耐受患者;口服给药则不宜用于消化道梗阻或恶液质等晚期癌症患者^[3]。因此,寻找一种使用方便且安全有效的镇痛方法具有重要的临床意义。盐酸羟考酮缓释片商品名为奥施康定,是一种口服的阿片受体激动剂^[4],其直肠给药治疗癌痛的报道很多,但存在一定争议,相关临床研究纳入样本量少,说服力不足。本研究采用 Cochrane 系统评价法对盐酸羟考酮缓释片直肠给药治疗中、重度癌痛的有效性和安全性进行评价,以明确其疗效及风险,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入和排除标准

1.1.1 研究类型 原始资料为已公开发表的随机

对照试验(randomized controlled trials, RCT)。

1.1.2 研究对象 入选患者经临床检查或影像学、病理学确诊为恶性肿瘤,且伴有中度以上疼痛(疼痛评分 ≥ 4 分)。

1.1.3 干预措施 试验组直肠给予盐酸羟考酮缓释片(奥施康定,北京萌蒂制药有限公司),起始剂量 10~20 mg, q12h; 对照组口服盐酸羟考酮缓释片,剂量与试验组相同。

1.1.4 结局指标 ①以临床疗效为主要结局指标。采用视觉模拟法(VAS 划线法)或数字分级法(NRS)进行疼痛评分^[5]: 0 分为无痛; 1~3 分为轻度疼痛; 4~6 分为中度疼痛; 7~10 分为重度疼痛。疗效标准参照 WHO 疼痛治疗缓解度(PAR)分为 4 级^[6]: 完全缓解(CR), 治疗后无疼痛; 部分缓解(PR), 疼痛较治疗前明显缓解,睡眠基本不受干扰,能正常生活; 轻度缓解(MR), 疼痛较治疗前减轻,但仍感疼痛,睡眠受干扰; 无缓解(NC): 疼痛较治疗前无变化。有效率=(CR 例数+PR 例数)/总例数 $\times 100\%$ 。②以主要不良反应为次要指标,如恶心呕吐、便秘、嗜睡。

1.1.5 文献排除标准 ①原始资料为非公开发表的文章; ②非 RCT 研究; ③动物实验与文献综述;

- ④重复发表的文献；⑤对照组非口服给药的文献；⑥结局指标非临床疗效与不良反应的文献。

1.2 文献检索

计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据, 查找有关盐酸羟考酮缓释片口服与直肠给药治疗癌痛的 RCT, 检索年限均为自建库至 2016 年 3 月。

中文检索词包括盐酸羟考酮缓释片、盐酸羟考酮控释片、奥施康定、直肠给药等; 英文检索词包括“Oxycodone”、“sustained-release tablets”、“controlled-release tablets”、“administration & rectal”、“drug administrations & anal”等。

1.3 文献资料提取^[7]

由 2 名系统评价员按照预定的文献纳入标准, 独立检索文献, 对检索出的引文信息进行筛选, 剔除明显不合格文献, 对肯定和不能肯定的文献检索全文后再进行筛选。如果文献中提供的信息不全面, 或有疑问、有分歧, 通过与作者联系获得信息后再决定取舍。如有分歧, 讨论解决, 必要时由第 3 位研究人员协助解决分歧。

1.4 文献质量评价

对纳入本研究的 RCT 采用 Cochrane RevMan 5.3 随机对照试验的偏倚风险评估工具进行质量评价: ①随机序列产生; ②分配隐藏; ③对研究者和受试者施盲情况; ④研究结局盲法评价; ⑤结局数据的完整性; ⑥选择性报告研究结果; ⑦其他偏倚来源。针对每一项研究结果, 对上述 7 条做出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。如果所有条目评

估结果均为低偏倚风险, 则该研究偏倚风险低; 如果一个或多个条目评估结果为不清楚, 则该研究偏倚风险不确定; 如果一个或多个条目评估结果为高偏倚风险, 则该研究偏倚风险高^[8]。

1.5 统计学方法

应用 RevMan 5.3 统计学软件进行统计学分析处理。计数资料采用比值比(Odds ratio, OR)统计, 以 95%可信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性, 显著水平为 $\alpha=0.01$, 如 $P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$, 表明各研究间异质性无统计学差异, 采用固定效应模型; 如 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$, 表明各研究间存在明显异质性, 采用随机效应模型, 并分析异质性原因。采用漏斗图分析潜在的发表偏倚。不能进行合并分析的, 采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到相关文献 138 篇, 剔除重复文献 78 篇, 阅读题目和摘要后, 剔除非临床研究 20 篇, 其他不相关文献 2 篇, 进一步阅读全文后, 剔除非随机对照研究 24 篇, 对照组非口服给药 3 篇, 结局指标非临床疗效 1 篇, 最终纳入 10 篇文献^[9-18]。

2.2 纳入文献基本信息和质量评价

10 篇文献^[9-18]共纳入病例 642 例, 其中试验组 321 例, 对照组 321 例, 均为疗效观察研究, 纳入文献基本信息见表 1。10 篇文献^[9-18]均为随机对照研究, 均提到了随机分组, 其中 2 篇^[11-12]采用随机数字表法, 1 篇^[16]采用抽签法, 其余均未描述随机方法, 且对随机方案、随机隐藏、盲法等方面的未进行描述。此外 10 篇文献中 7 篇^[9,11-12,14,16-18]进行了基线比较, 2 组基线均无统计学差异, 文献质量评价结果见表 2。

表 1 纳入文献基本信息

Tab. 1 General informations of included studies

纳入研究	例数/例		性别/例		平均年龄/岁	干预措施(起始剂量)		疗程(天)	结局指标
	对照组	试验组	男	女		对照组	试验组		
张艳玲 2013 ^[9]	44	44	47	41	59	口服 20 mg	直肠 20 mg	7	①②
刘茗露 2009 ^[10]	31	30	-	-	-	口服 10~20 mg	直肠 10~20 mg	10	①②
吴寒冰 2014 ^[11]	30	30	35	25	60.9±7.1	口服 10~20 mg	直肠 10~20 mg	14	①②
尹卫华 2013 ^[12]	30	30	43	17	51	口服 10~20 mg	直肠 10~20 mg	14	①②
杨明军 2014 ^[13]	29	29	38	20	64.7±2.9	口服 10 mg	直肠 10 mg	-	①
徐瀚峰 2010 ^[14]	25	26	36	15	60.6±0.5	口服 10 mg	直肠 10 mg	14	①②
黄琼 2011 ^[15]	40	40	51	29	55.2±12.5	口服 10 mg	直肠 10 mg	15	①
钟敏钰 2013 ^[16]	33	33	40	26	56.8±7.5	口服 10~20 mg	直肠 10~20 mg	7	①②
陈喜翠 2015 ^[17]	40	40	46	34	60.8±6.2	口服 15 mg	直肠 15 mg	15	①②
申红兰 2014 ^[18]	19	19	37	20	42	口服 10 mg	直肠 10 mg	7	①

注: 结局指标: ①临床疗效(CR+PR); ②不良反应: 恶心呕吐、便秘、嗜睡。

Note: Outcome: ①clinic efficacy(CR+PR); ②adverse reaction: nausea and vomiting, astriction, drowsiness.

表 2 纳入文献的方法学质量评价

Tab. 2 Quality assessment of methodology of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结局数据完整性	选择性报告结果	其他偏倚
张艳玲 2013 ^[9]	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
刘茗露 2009 ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
吴寒冰 2014 ^[11]	随机数字表	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
尹卫华 2013 ^[12]	随机数字表	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
杨明军 2014 ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	否	不清楚	不清楚
徐瀚峰 2010 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
黄琼 2011 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	否	不清楚	不清楚
钟敏钰 2013 ^[16]	抽签法	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
陈喜翠 2015 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚
申红兰 2014 ^[18]	不清楚	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚

2.3 纳入文献偏倚性分析

以临床疗效为主要评价指标绘制倒漏斗图，倒漏斗图结果显示不完全对称，可能存在发表偏倚，结果见图 1。

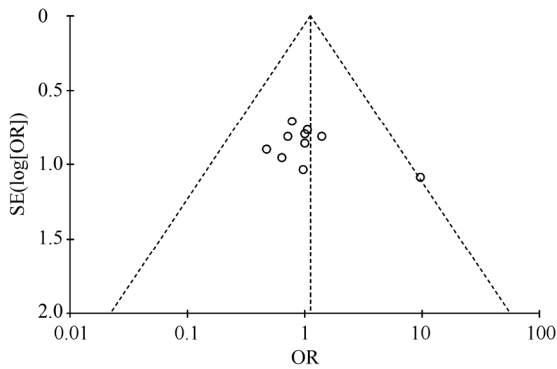


图 1 临床疗效漏斗图

Fig. 1 Inverted funnel plot of clinical efficiency

2.4 数据结果分析

2.4.1 临床疗效分析 10 篇文献^[9-18]均报道了临床疗效，试验组 321 例，总有效 288 例，有效率为 89.72%；对照组 321 例，总有效 285 例，有效

率为 88.79%。从分析结果看，盐酸羟考酮缓释片直肠给药治疗中、重度癌痛具有一定的作用，与口服给药相比无统计学差异，结果见图 2。

2.4.2 安全性分析 10 篇文献^[9-18]中 8 篇报道了不良反应，主要为恶心呕吐^[9-12,14,16-18]、便秘^[9-12,14,16-18]和嗜睡^[10-12,14,16,18]。研究结果显示，盐酸羟考酮缓释片直肠给药恶心呕吐、便秘和嗜睡的发生率低于口服给药，且具有统计学差异 ($P < 0.05$)，结果见图 3。此外，除了以上 3 种主要不良反应外，直肠给药还会引起头晕、排尿困难、呼吸困难、低血压等少见不良反应。

3 讨论

现代医学研究显示，药物经直肠给药后能够被直肠下静脉和肛门静脉直接吸收进入体循环，避免了肝脏的首过效应，提高了血药浓度，同时也避开了胃和小肠，减轻了药物对胃肠道的刺激，是一种更加安全有效的给药方式^[19-20]。盐酸羟考酮缓释片是现今治疗中、重度癌痛最常用的口服阿片类药物，虽然口服给药是其最主要的给药方式，

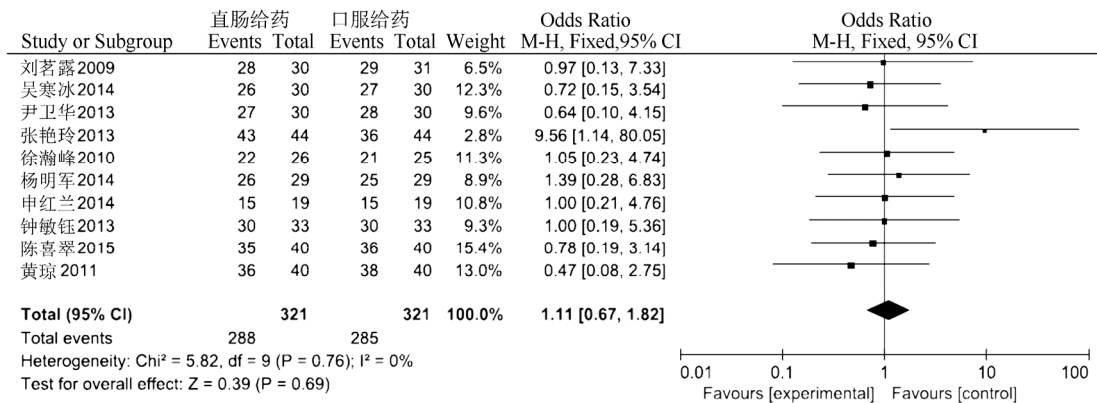


图 2 2 组临床疗效分析结果

Fig. 2 The result of clinical efficiency between 2 groups

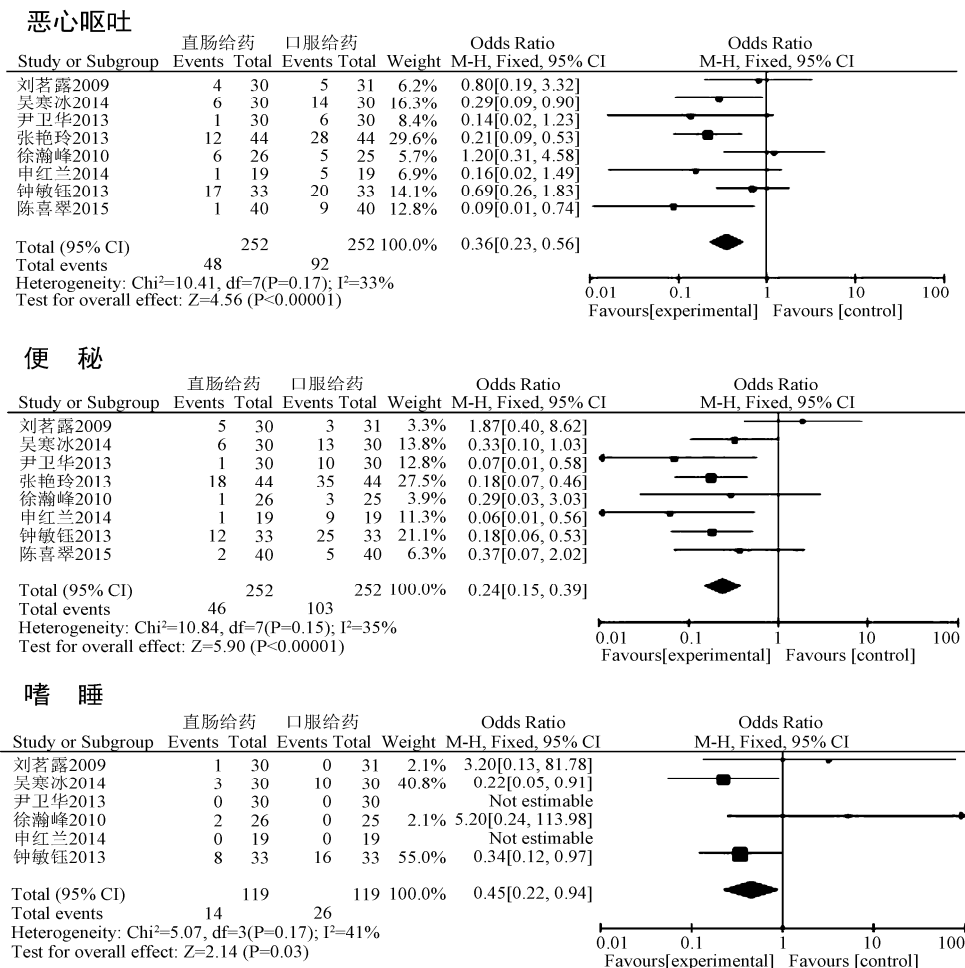


图3 2组不良反应分析结果

Fig. 3 The result of adverse reaction between 2 groups

但相关研究证实口服缓释制剂经直肠给药后生物利用度与口服无差异^[21]。药动学研究同样证实，盐酸羟考酮缓释片口服给药与直肠给药半衰期无差异^[22]。这些研究结果提示，在治疗一些口服困难的癌痛患者上，盐酸羟考酮缓释片直肠给药可能成为替代途径。本系统评价共纳入 10 篇 RCT 研究，分析结果提示，盐酸羟考酮缓释片直肠给药治疗中、重度癌痛的具有较好的临床疗效，且恶心呕吐、便秘和嗜睡等不良反应发生率低。而根据临床实际应用情况，盐酸羟考酮缓释片直肠给药只适合小剂量给药，且给药前患者需进行排便。

本研究的局限性：①纳入研究的文献较少，且均为国内小样本量研究，可能导致检验效能不足，影响分析结果的可靠性；②纳入的 10 篇 RCT 中仅有 3 篇研究描述了随机化方法，但缺少对随机方案、随机隐藏、盲法、脱失及意向性分析方面的描述，且多篇文献未提及获得伦理审批和患者知情同意，文献质量偏低，可能存在选择性偏倚和实施偏倚；③本文未检索到阴性结果文献，可能存在发表偏倚。

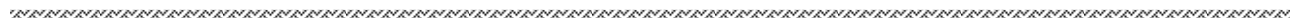
综上所述，当前证据提示，盐酸羟考酮缓释片直肠给药治疗中、重度癌痛具有较好的疗效，且不良反应发生率低。但受限于纳入研究的数量和质量，上述结论尚需今后开展更多大样本、高质量的 RCT 加以验证。

REFERENCES

- [1] 卫生部. 癌症疼痛诊疗规范(2011 年版)[M]. 北京: 卫生部医政司, 2011: 1-2.
- [2] HUANG Z, LIANG L, LI L, et al. Opioid doses required for pain management in lung cancer patients with different cholesterol levels: negative correlation between opioid doses and cholesterol levels [J]. Lipids Health Dis, 2016, 15(1): 47.
- [3] LI C G, HUANG X E, LI Y, et al. Clinical observations on safety and efficacy of OxyContin® administered by rectal route in treating cancer related pain [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(10): 2477-2478.
- [4] ZHOU T, ZHANG X, DONG Y, et al. High-dose OxyContin to treat pain associated with bone metastasis in patients with small-cell lung cancer: a case study report [J]. Drug Des Devel

- Ther, 2016(10): 383-387.
- [5] YAMAGUCHI T, SHIMA Y, MORITA T, et al. Clinical guideline for pharmacological management of cancer pain: the Japanese Society of Palliative Medicine recommendations [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(9): 896-909.
- [6] GONG L Y, KONG X M, QIU Y H, et al. Effects of dose titration with controlled-release Oxycodone and Morphine tablets on the patients with moderate to severe cancer pain [J]. *Chin J Pain Med(中国疼痛医学杂志)*, 2014, 20(7): 481-485.
- [7] ZHANG S Q, HE F, CHEN H J. Systematic review of the therapeutic efficacy of kudiezi injection on the adjunctive treatment of diabetic nephropathy [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2015, 32(6): 750-754.
- [8] WANG J K, YANG C Y, TAN L G, et al. Sofren injection in the treatment of angina pectoris: A Meta-analysis [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2015, 32(5): 607-612.
- [9] ZHANG Y L. Efficacy of oxycontin in the treatment of severe cancer pain by rectal administration [J]. *Chin J Prac Med(中国实用医刊)*, 2013, 40(11): 66-67.
- [10] LIU M L, CHEN Y F, GUO F, et al. Clinical efficacy of Oxycodone hydrochloride controlled-release tablets for moderate and severe cancer pain in different route of administration [J]. *Chin J Misdiagn(中国误诊学杂志)*, 2009, 9(29): 7057-7059.
- [11] WU H B, HU C H. The analysis of curative effect of Oxycodone hydrochloride prolonged-release tablets in the treatment of cancer pain by rectally administered [J]. *Chin Forgn Med Res(中外医学研究)*, 2014, 12(32): 7-8.
- [12] YIN W H, FAN H Z, XIA H M, et al. Effects of oxycodone hydrochloride controlled-release tablets on cancer-related pain following different routes of administration [J]. *J Nanchang University Med Sci(南昌大学学报-医学版)*, 2013, 53(6): 19-21.
- [13] 杨明军. 盐酸羟考酮控释片不同给药方式对癌性疼痛的临床疗效比较[J]. *基层医学论坛*, 2014, 18(22): 2900-2901.
- [14] 徐瀚峰, 郑勤, 张全安, 等. 盐酸羟考酮控释片不同给药方式治疗中重度癌性疼痛的疗效比较[J]. *实用癌症杂志*, 2010, 25(5): 533-534.
- [15] 黄琼, 刘庆春. 盐酸羟考酮控释片口服与直肠给药控制癌性疼痛的效果比较[J]. *实用医学杂志*, 2011, 28(1): 41-42.
- [16] 钟敏钰. 盐酸羟考酮控释片直肠给药治疗中重度癌痛的临床观察[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2013, 19(9): 572-574.
- [17] 陈喜翠. 盐酸羟考酮缓释片口服与直肠给药治疗癌痛临床对比观察[J]. *中国处方药*, 2015, 13(8): 46-47.
- [18] 申红兰, 玄光日. 羟考酮不同给药方式治疗晚期癌性疼痛的疗效观察[J]. *医学理论与实践*, 2014, 27(16): 2178-2179.
- [19] PATIL B S, MAHAJAN H S, SURANA S J. Development of suppositories containing flutamide-loaded alginate-tamarind microparticles for rectal administration: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Chem Pharm Bull*, 2015, 63(11): 851-857.
- [20] JING Y M, WANG S X. Effects of patient controlled epidural analgesics combined with rectal administration of oxycodone hydrochloride controlled-release tablets on postoperative gastric cancer patient [J]. *Chin J Cancer Prev Treat(中华肿瘤防治杂志)*, 2010, 17(5): 378-380.
- [21] WILKINSON T J, ROBINSON B A, BEGG E J, et al. Pharmacokinetics and efficacy of rectal versus oral sustained-release morphine in cancer patients [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1992, 31(3): 251-254.
- [22] LEOW K P, SMITH M T, WATT J A, et al. Comparative oxycodone pharmacokinetics in humans after intravenous, oral, and rectal administration [J]. *Ther Drug Monit*, 1992, 14(6): 479-484.

收稿日期: 2016-03-20



(上接第 1313 页)

3 讨论

海洋真菌次级代谢产物复杂, 所以必须对样品进行处理, 经大孔树脂对样品分离后, 样品杂质减少, 使过氧化麦角甾醇色谱峰的分离度符合含量测定要求。使用蒸发光检测器能有效的避免无紫外吸收成分遗失的现象, 利用 HPLC-ELSD 测出海洋真菌 *Aspergillus* sp. 中过氧化麦角甾醇在发酵液中的含量为 $0.0037 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

REFERENCES

- [1] BLUNT J W, COPP B R, MUNRO M H G, et al. Marine

- natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2013, 30(2): 237-323.
- [2] LE K C, PETIT K E, BIARD J, et al. Search for hydrophilic marine fungal metabolites: a rational approach for their production and extraction in a bioactivity screening context [J]. *Mar Drugs*, 2011, 9(1): 82-97.
- [3] LONG Z H, LI T, WEI F H. Studies on constituents from the fermentation of *Alternaria* sp. [J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2005, 30(5): 351-353.
- [4] DENG Y Q, WANG J, YU L. Advances in microbial ergosterol [J]. *J Microbiol(微生物学杂志)*, 2001, 20(3): 45-47.
- [5] WANG Z S, WANG S H, YUAN Q S. Analysis of ergosterol of cordyceps sinensis mycelial fermentation preparations in solid media using RP-HPLC [J]. *J Shenyang Norm Univ(Nat sci)(沈阳师范大学学报:自然科学版)*, 2005, 23(3): 293-296.

收稿日期: 2016-03-11