·临床研究·

疏肝降气润肠法治疗阿片类药物所致肠道气滞型便秘的疗效观察

柳冬兵 刘加新 黎钢 夏国杰

[摘要] **目的** 观察疏肝降气润肠法治疗阿片类药物所致肠道气滞型便秘的临床疗效。**方法** 选择60例因癌痛服用阿片类药物止痛后出现便秘的患者,按照随机数字表法分为治疗组和对照组,每组各30例。对照组予乳果糖口服,治疗组予四逆散合苏子降气汤加减方口服,两组疗程均为28 d。比较两组患者便秘症状、伴随症状及便秘患者生活质量量表(PAC-QOL)评分改善情况。**结果** 治疗组总有效率90.00%,对照组总有效率76.67%,治疗组总有效率高于对照组,差异有统计学意义(χ^2=-2.71,P<0.05);治疗组在改善排便困难程度、腹胀、纳差、嗳气、烦躁或抑郁方面均优于对照组,差异均有统计学意义(t分别=-2.38、-2.16、-3.42、-3.03、-3.13,P均<0.05);治疗组在降低PAC-QOL量表总积分方面优于对照组,差异有统计学意义(t=-4.24,P<0.05)。**结论** 疏肝降气润肠法,以四逆散合苏子降气汤加减方治疗阿片类药物所致肠道气滞型便秘临床效果显著,可有效改善便秘症状,减轻伴随症状,提高患者生活质量。

[关键词] 疏肝降气润肠; 阿片类药物; 便秘; 肠道气滞; 临床疗效

Clinical effect of soothing liver, lowering qi and moisturizing the intestines in the treatment of intestinal qi stagnation constipation caused by opioids LIU Dongbing, LIU Jiaxin, LI Gang, et al.Department of Oncology and Gastroenterology, Huzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Huzhou 313000, China.

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect of soothing liver, lowering qi and moisturizing the intestines in treating intestinal qi stagnation constipation caused by opioids. **Methods** A total of 60 patients with constipation after taking opioids for cancer pain were selected and divided into treatment group and control group according to the random number table, with 30 cases in each group.The control group was given oral lactulose, and the treatment group was given Sini San and Suzi Jiangqi decoction.Treatment course of both groups was 28 days.The constipation symptoms, accompanying symptoms and the improvement of the patient-assessment of constipation quality of life (PAC-QOL) score were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the treatment group was 90.00%, and the control group was 76.67%.The total effective rate of the treatment group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant (χ^2=-2.71, P<0.05).The degree of defecation difficulty, abdominal distension, anorexia, belching, irritability or depression in the treatment group were better than the control group (t=-2.38, -2.16, -3.42, -3.03, -3.13, P <0.05).In reducing the total score of PAC-QOL scale, the treatment group was better than the control group, and the difference was statistically significant (t=-4.24, P<0.05). **Conclusion** The method of soothing liver, lowering qi and moisturizing the intestines has a significant clinical effect in the treatment of intestinal qi stagnation constipation caused by opioids, which can effectively improve the symptoms of constipation, alleviate the accompanying symptoms, and improve the life of patients quality.

[Key words] soothing liver, lowering qi and moisturizing the intestines; opioids; constipation; intestinal qi stagnation; clinical efficacy

疼痛是癌症患者最痛苦的健康问题之一。有效的疼痛缓解对于癌症患者是一个至关重要的问

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.004.011

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2020ZB245)

作者单位:313000 浙江湖州,浙江中医药大学附属湖州市中医院肿瘤消化科

题[1,2]。阿片类药物为治疗癌性疼痛的常用药物，在有效镇痛的同时产生不良反应，便秘为最常见的不良反应之一，且伴随着治疗的全过程，降低了患者对癌痛治疗的满意度及依从性，从而严重影响了癌痛的规范化治疗[3]。针对阿片类药物相关便秘，现代医学主要以对症治疗为主，但疗效存在个体差异。本次研究观察疏肝降气润肠法治疗阿片类药物所致肠道气滞型便秘的临床疗效。现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取2019年9月至2021年3月浙江中医药大学附属湖州市中医院收治的接受阿片类药物止痛后出现便秘的60例恶性肿瘤患者，其中男性32例、女性28例；年龄49～81岁，平均年龄(68.63±6.11)岁。所有患者均经病理学确诊为恶性肿瘤，且在服用阿片类药物止痛后出现便秘，符合阿片类药物相关便秘罗马Ⅳ标准[3,4]；中医辨证分型为肠道气滞证[5]；卡氏评分≥60分。并剔除：①其他药物导致的便秘者；②对受试药物或任一成分过敏者；③肠道肿瘤或肠道转移者；④严重肝肾功能不全者；⑤精神异常者；⑥依从性差者。本次研究经本院伦理委员会批准通过，患者及家属知情，并签署知情同意书。采用随机数字表法分为治疗组和对照组，每组各30例。治疗组中男性17例、女性13例；年龄52～80岁，平均(68.93±5.97)岁；恶性肿瘤分类：胃癌7例、胰腺癌9例、肝癌4例、肺癌6例、其他癌4例；TNM分期：Ⅰ期4例、Ⅱ期15例、Ⅲ期11例；对照组中男性15例、女性15例；年龄49～81岁，平均(68.33±6.32)岁；恶性肿瘤分类：胃癌6例、胰腺癌10例、肝癌3例、肺癌8例、其他癌3例；TNM分期：Ⅰ期3例、Ⅱ期17例、Ⅲ期10例。两组患者一般资料比较，差异均无统计学意义(P均>0.05)。

1.2　方法　对照组患者给予乳果糖口服溶液15 ml口服，每日两次，治疗28 d。治疗组患者给予中药四逆散合苏子降气汤加减方口服。方药如下：柴胡6 g、炒白芍10 g、炒枳实10 g　制厚朴10 g、姜半夏10 g、生白术30 g、紫苏子10 g、苦杏仁10 g、炒当归10 g、炒莱菔子15 g、槟榔10 g、焦山楂15 g、生甘草3 g，上组药物煎煮后取汁200 ml，分两次口服，每次100 ml，治疗28 d。

1.3　观察指标　分别于患者治疗前后记录并比较患者便秘症状评分、伴随症状评分、便秘患者生活质量(patient-assessment of constipation quality of life，PAC-QOL)量表评分。便秘症状评估参照《便秘中医诊疗专家共识意见》[6]，包括排便频率、排便困难程度、排便时间、粪便性状，按症状的严重程度从无、轻、中、重度分别计0分、1分、2分、3分；伴随症状评估参照《中药新药临床研究指导原则》，包括腹胀、腹痛、纳差、嗳气、烦躁或抑郁，按症状严重程度从无、轻、中、重度分别计0分、1分、2分、3分[7]；PAC-QOL量表评分从躯体不适、心理社会不适、担心和焦虑和对治疗的满意度四个维度进行生活质量的评价，共28个条目。采用尼莫地平法计算疗效指数，根据便秘症状和疗效指数评价便秘症状疗效，分为临床痊愈、显效、有效、无效。其中临床痊愈指便秘症状消失或基本消失，疗效指数>95%；显效指便秘症状得到明显改善，疗效指数70%～95%；有效指便秘症状有所好转，疗效指数30%～69%；无效指便秘症状未见明显好转，甚至加重，疗效指数<30%[7]。

1.4　统计学方法　采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间计量资料比较采用t检验；计数资料比较采用χ^2检验。设$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患者治疗后便秘症状疗效比较见表1

表1　两组患者治疗后便秘症状疗效比较

组别	n	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗组	30	9	15	3	3	90.00*
对照组	30	3	11	9	7	76.67

注：*：与对照组比较，$P<0.05$。

由表1可见，治疗组患者的总有效率明显高于对照组，差异有统计学意义(χ^2=-2.71，$P<0.05$)。

2.2　两组患者治疗前后便秘症状评分比较见表2

表2　两组患者治疗前后便秘症状评分比较/分

组别	排便频率	排便困难程度	排便时间	粪便性状
治疗组				
治疗前	1.63 ± 0.72	2.47 ± 0.57	2.33 ± 0.66	2.10 ± 1.06
治疗后	0.87 ± 0.73*	0.97 ± 0.72*#	1.17 ± 0.75*	1.13 ± 0.90*
对照组				
治疗前	1.60 ± 0.72	2.57 ± 0.50	2.37 ± 0.49	1.97 ± 0.93
治疗后	0.80 ± 0.66*	1.37 ± 0.67*	1.47 ± 0.73*	1.03 ± 0.77*

注：*：与同组治疗前比较，$P<0.05$；#：与对照组治疗后比较，$P<0.05$。

由表2可见，两组患者治疗前的排便频率、排便困难程度、排便时间、粪便性状评分比较，差异均无统计学意义（t 分别=-0.22、-0.62、-0.03、-0.75，P 均 >0.05）。两组患者治疗后在改善排便频率、排便困难程度、排便时间及粪便性状评分均优于治疗前，差异均有统计学意义（t 分别=-3.91、-4.79、-4.40、-4.00；-3.57、-4.51、-4.04、-3.67，P 均 <0.05）。治疗组在改善排便困难程度评分优于对照组，差异有统计学意义（t=-2.38，$P<0.05$）。两组在改善排便频率、排便时间、粪便性状评分比较，差异均无统计学意义（t 分别=-0.32、-1.68、-0.42，P 均 >0.05）。

2.3 两组患者治疗前后伴随症状积分比较见表3

表3 两组患者治疗前后伴随症状积分比较/分

组别		腹胀	腹痛	纳差	嗳气	烦躁或抑郁
治疗组	治疗前	1.57 ± 0.90	1.63 ± 0.56	2.10 ± 0.71	1.53 ± 1.14	1.70 ± 0.75
	治疗后	0.63 ± 0.81*#	0.97 ± 0.81*	1.23 ± 0.63*#	0.57 ± 0.68*#	0.93 ± 0.74*#
对照组	治疗组	1.53 ± 0.86	1.60 ± 0.68	2.07 ± 0.64	1.57 ± 0.73	1.73 ± 0.52
	治疗后	1.07 ± 0.83*	1.30 ± 0.65*	1.83 ± 0.65*	1.23 ± 0.86*	1.50 ± 0.68

注：*：与同组治疗前比较，$P<0.05$；#：与对照组治疗后比较，$P<0.05$。

由表3可见，两组患者治疗前的腹胀、腹痛、纳差、嗳气、烦躁或抑郁症状评分比较，差异均无统计学意义（t 分别=-0.24、-0.17、-0.36、-0.06、-0.04，P 均 >0.05）。两组患者治疗后在改善腹胀、腹痛、纳差、嗳气方面均优于治疗前，差异均有统计学意义（t 分别=-4.06、-3.35、-4.03、-3.79；-3.74、-2.50、-2.33、-2.50，P 均 <0.05），治疗组在改善烦躁或抑郁方面优于治疗前（t=-4.30，$P<0.05$），对照组在改善烦躁或抑郁方面与治疗前比较，差异无统计学意义（t=-1.94，$P>0.05$）。治疗组在腹胀、纳差、嗳气、烦躁或抑郁方面均优于对照组，差异均有统计学意义（t 分别=-2.16、-3.42、-3.03、-3.13，P 均 <0.05）；两组在改善腹痛方面比较，差异无统计学意义（t=-1.64，$P>0.05$）。

2.4 两组患者治疗前后PAC-QOL量表总积分比较见表4

表4 两组治疗前后PAC-QOL量表总积分比较/分

组别	治疗前	治疗后
治疗组	81.37 ± 8.78	45.63 ± 7.91*#
对照组	80.47 ± 10.65	55.73 ± 10.38*

注：*：与同组治疗前比较，$P<0.05$；#：与对照组治疗后比较，$P<0.05$。

由表4可见，两组患者治疗前PAC-QOL量表总积分比较，差异无统计学意义（t=0.36，$P>0.05$）。两组患者治疗后PAC-QOL量表总积分均较治疗前明显下降，差异均有统计学意义（t 分别=21.96、17.46，P 均 <0.05）。治疗组在降低AC-QOL量表总积分方面优于对照组，差异有统计学意义（t=-4.24，$P<0.05$）。

3 讨论

阿片类药物的应用在癌痛治疗的过程中起着核心作用，但相关性便秘问题目前尚未得到完全有效解决。目前认为阿片类药物相关便秘的主要发生机制与药物作用胃肠道的阿片类受体，降低乙酰胆碱的含量，抑制P物质等的释放，抑制肠道平滑肌的收缩有关[8]；与肠道黏膜下层的分泌运动神经元结合，抑制神经递质释放，导致肠道推进运动减弱和黏膜分泌减少、肠液吸收增加有关[9]；此外，还与肛门直肠功能紊乱等有关[10]。现阶段对阿片类药物相关便秘治疗主要以应用各类泻剂为主，如聚乙二醇、乳果糖、番泻叶、比沙可啶等，一般75%的患者可从使用泻药中获益，但仍存在泻剂相关不良反应，如腹痛腹胀、电解质紊乱等，长期应用疗效往往下降[3,11]。阿片受体拮抗剂虽能有效改善阿片类药物相关便秘的临床症状，但会增加不良事件的发生风险，如腹泻、白细胞减少、食欲下降、呕吐等[12]。鸟苷酸环化酶C激动剂利那洛肽可用于治疗慢性特发性便秘[13]，但尚未开展针对阿片类药物相关便秘的Ⅲ期临床试验。

中医学对阿片类药物相关便秘的认识，可追溯到有关罂粟的记载，李时珍在《本草纲目》中指出罂粟"敛肺涩肠、止心腹筋骨诸痛"。中医认为阿片类药物性多燥烈，易耗气伤阴，导致气机不利，大肠传导失常而致便秘。此类便秘常伴随腹满胀痛、肠鸣矢气、嗳气、纳差，烦躁或抑郁，治疗当以调理气机，润肠通便为主。而肺主行水，以降为顺，与大肠相表里，若肺气失于宣降，气不下行，津不下达，可致

肠燥便秘[14]。肝主疏泄与藏血,通过调畅气机来影响中气,使脾气得升,胃气得降,糟粕得以下行。现代研究认为肝通过疏泄功能影响平滑肌的舒张与收缩,肝气不舒,影响着部分胃肠激素的合成与释放。肝肺共同通过气机这一途径来影响大肠的降浊功能,犹如黄元御在《四圣心源》论便秘这一章中写道:"盖肾司二便,而传送之职,则在庚金,疏泄之权,则在乙木"。

本次研究结果显示,与乳果糖治疗相比,疏肝降气润肠法,以四逆散合苏子降气汤加减方治疗阿片类药物所致肠道气滞型便秘,在减轻排便困难程度、腹胀、纳差、嗳气、改善患者情绪方面均优于乳果糖,能显著提高患者的生活质量(P均<0.05)。表明疏肝降气润肠法,以四逆散合苏子降气汤加减方治疗阿片类药物所致肠道气滞型便秘临床效果显著,可有效改善便秘症状,减轻伴随症状,提高患者生活质量。四逆散功善疏肝解郁、调和气血,现代药理研究发现其能通过对胃肠激素的调节,促进胃肠运动。方中柴胡疏肝解郁,升发阳气;白芍敛阴养血柔肝;枳实泄热破结;厚朴下气除满;半夏降逆消痞散结;生白术健脾益气;苏子、杏仁专入肺、大肠经,宣降肺气,润肠通便;当归养血润肠通便;槟榔、莱菔子行气消积;焦山楂健脾消食,行气散瘀;生甘草清热解毒,调和诸药,全方共揍疏肝降气、润肠通便之功效。

综上所述,疏肝降气润肠,以四逆散合苏子降气汤加减治疗阿片类药物相关便秘疗效明显,可有效提高癌痛患者治疗的依从性。但本次研究临床样本量较小,需后期多中心大样本进一步研究,且有关药物的确切作用机制及作用靶点仍有待于进一步研究。

参考文献

1 Van den Beuken-Van EM, Hochstenbach LM, Joosten EA, et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: Systematic review and meta-analysis[J]. J Pain Symptom Manage, 2016, 51(6): 1070-1090.

2 Varrassi G, Coluzzi F, Guardamagna VA, et al. Personalizing cancer pain therapy: Insights from the rational use of analgesics (RUA) group[J]. Pain Ther, 2021, 10(1): 605-617.

3 De Giorgio R, Zucco FM, Chiarioni G, et al. Management of opioid-induced constipation and bowel dysfunction: Expert opinion of an italian multidisciplinary panel[J]. Adv Ther, 2021, 38(7): 3589-3621.

4 Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: Disorders of cut-brain interaction[J]. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1257-1261.

5 中华中医药学会脾胃病分会. 慢性便秘中医诊疗共识意见[J]. 北京中医药, 2011, 30(1): 3-6.

6 张声生, 沈洪, 张露, 等. 便秘中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志, 2017, 58(15): 1345-1350.

7 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 142-143.

8 Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement[J]. United Eur Gastroenterol J, 2019, 7(1): 7-20.

9 Hanson B, Siddique SM, Scarlett Y, et al. American gastroenterological association institute technical review on the medical management of opioid-induced constipation [J]. Gastroenterology, 2019, 156(1): 229-253.

10 Farmer AD, Holt CB, Downes TJ, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of opioid-induced constipation [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(3): 203-212.

11 Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, et al. American gastroenterological association institute guideline on the medical management of opioid-induced constipation[J]. Gastroenterology, 2019, 156(1): 218-226.

12 Candy B, Jones L, Vickerstaff V, et al. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 6(6): 1-83

13 Lacy BE, Schey R, Shiff SJ, et al. Linaclotide in chronic idiopathic constipation patients with moderate to severe abdominal bloating: A randomized, controlled trial[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e134349.

14 马晓敏. 基于大肠主津理论从肺论治肠燥津亏证便秘的效果及对(SCF)/c-kit信号途径的影响[J]. 四川中医, 2018, 36(9): 112-116.

(收稿日期 2021-12-25)

(本文编辑 高金莲)