

番泻叶颗粒剂治疗癌痛病人阿片类药物相关性便秘的临床疗效观察

石芳,吴晓安,董书春,叶巧燕

(安徽医科大学解放军 174 临床学院、中国人民解放军第一七四医院肿瘤二科,福建 厦门 361003)

摘要:目的 观察番泻叶颗粒剂治疗癌痛病人阿片类药物相关性便秘(OIC)的疗效。**方法** 选取患有 OIC 的癌痛病人 120 例,采用随机数字表法分为治疗组(番泻叶颗粒剂组)和对照组(乳果糖口服溶液组),分别采用番泻叶颗粒剂和乳果糖口服溶液治疗。根据肠功能指数(BFI)量表对病人便秘进行评分,比较两组病人治疗前、后的便秘评分和治疗疗效,并比较两组病人毒副反应的发生。**结果** 治疗组 60 例病人治疗便秘的总有效率为 98.3%,对照组 60 例病人治疗便秘的总有效率为 76.67%。秩和检验比较两组病人的治疗疗效, Z 值为 $-3.82, P < 0.05$,差异有统计学意义。可认为番泻叶颗粒剂治疗癌痛病人 OIC 疗效高于乳果糖口服溶液。对两组病人治疗前、后便秘评分进行比较,治疗组治疗前、后的便秘评分分别为 (68.78 ± 13.18) 分和 (14.50 ± 10.52) 分,对结果进行 t 检验,差异有统计学意义($t = 31.2, P < 0.05$)。对照组治疗前、后的便秘评分分别为 (69.89 ± 12.07) 分和 (26.62 ± 20.23) 分。两组治疗前便秘评分差异无统计学意义($t = 0.482, P = 0.63$),两组治疗后便秘评分差异有统计学意义($t = -4.12, P < 0.05$),治疗组在降低便秘评分上优于对照组。两组病人腹痛($Z = -1.96, P > 0.05$)、腹泻($Z = -1.97, P > 0.05$)以及呕吐($Z = -0.58, P > 0.05$)的发生比较,差异无统计学意义。**结论** 番泻叶颗粒剂能有效治疗阿片类药物相关性便秘,且毒副反应轻微。

关键词: 番泻叶颗粒剂;癌痛;阿片类药物相关性便秘

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.07.037

Clinical research of senna granule for the treatment of opioid-induced constipation in cancer patients with pain

SHI Fang, WU Xiaolan, DONG Shuchun, YE Qiaoyan

(The PLA 174 Clinical College of Anhui Medical University, The Second Department of Cancer Center, The PLA 174 Hospital, Xiamen, Fujian 361003, China)

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic efficacy of senna granule for the treatment of opioid-induced constipation (OIC) in cancer patients with pain. **Methods** Selected 120 cases of cancer pain patients with OIC in the oncology department of PLA 174 Hospital, which were randomly assigned into 2 groups, treatment group (the senna granule group) and control group (the lactulose group), respectively treated with senna granules and lactulose oral solution. The constipation scores were evaluated by BFI scale, compare the constipation scores between the two groups before and after treatment, at the same time compare the curative effect in the treatment of OIC and toxic and side effect between two groups. **Results** The total effective rate in 60 patients of treatment group was 98.30%. The total effective rate in 60 patients of control group was 76.67%. Rank-sum test comparison of the two groups of curative effect, the Z

通信作者:吴晓安,男,主任医师,硕士生导师,研究方向:恶性肿瘤的综合及靶向治疗, E-mail:13906046838@139.com

- [9] LUAN X, SHAN J, LIU L, et al. Research on correlation between type 2 diabetic lower limb arteriosclerosis obliterans and diabetic foot[J]. Journal of Medical Research, 2007, 7(36): 81-82.
- [10] SCHRÖR K, HOHLFELD T. Mechanisms of anti-ischemic action of prostaglandin E1 in peripheral arterial occlusive disease[J]. VASA, 2004, 33(3): 119-124.
- [11] MAKINO H, AOKI M, HASHIYA N, et al. Increase in peripheral blood flow by intravenous administration of prostaglandin E1 in patients with peripheral arterial disease, accompanied by up-regulation of hepatocyte growth factor[J]. Hypertens Res, 2004, 27(2): 85-91.
- [12] 闫平德. 前列地尔治疗糖尿病下肢动脉粥样硬化闭塞症临床

观察[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(30): 28-29.

- [13] 邵爱萍. 前列地尔治疗糖尿病下肢动脉闭塞的疗效观察[J]. 中国医学工程, 2014, 22(1): 184.
- [14] 关东玲, 谢灼骥, 刘珊珊. 前列地尔治疗老年 2 型糖尿病下肢血管病变的疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 33(2): 207-208.
- [15] 贾羽梅. 前列地尔治疗糖尿病下肢血管病变的临床疗效分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14(15): 188-189.
- [16] 李玉苏. 前列地尔治疗糖尿病下肢血管病变的疗效观察[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(2): 163-164.

(收稿日期:2017-01-16, 修回日期:2017-03-03)

value is $-3.82, P < 0.05$, the difference was statistically significant. Senna granule in the treatment of pain patients with OIC can be thought of more effective than that of lactulose. Compared the constipation score between the two groups, the mean constipation score in treatment group before and after treatment was (68.78 ± 13.18) and (14.50 ± 10.52) respectively. Statistical comparisons were made using t test, the difference was statistically significant ($t = 31.2, P < 0.05$). The mean constipation score in control group before and after the treatment was (69.89 ± 12.07) and (26.62 ± 20.23) respectively. The results showed that the difference of mean constipation score before the treatment was not statistically significant ($t = 0.482, P = 0.63$) between the two groups, but difference was statistically significant between the two groups after the treatment ($t = -4.12, P < 0.05$), treatment group was significantly better than control group in reducing the constipation scores. There was no statistically significant difference in abdominal pain ($Z = -1.96, P > 0.05$), diarrhea ($Z = -1.97, P > 0.05$), and vomiting ($Z = -0.58, P > 0.05$) between the two groups. **Conclusions** Senna granules can be effective in the treatment of opioid-induced constipation and opioid-induced other mild side effects.

Key words: Senna granules; Cancer pain; Opioid-induced constipation

近年来,随着肿瘤疾病发病率的升高,癌症相关性疼痛病人相应增多。疼痛普遍存在于癌症病人疾病的不同阶段。一项荟萃分析显示,积极治疗中的病人出现疼痛可以占 59%;治疗后的幸存者中占 33%;有转移、进展和终末期的占 64%^[1]。随着人们对癌痛的进一步认知,阿片类药物的使用越来越广泛,其在有效止痛的同时,相关毒副反应亦受到重视。其中便秘是阿片类药物最突出和难以耐受的胃肠道毒副反应,随着阿片类止痛药物的使用增加其发生率普遍增加^[2],我们将此型便秘称为阿片类药物相关性便秘(OIC)^[3]。OIC严重影响了癌痛病人的生活质量和继续用药^[4]。由于番泻叶的廉价和有效性,在临床得到较广泛的应用,但是对治疗癌痛病人 OIC 的临床研究较少。本研究采用番泻叶颗粒剂治疗阿片类药物引起的便秘,取得了较好的疗效,且无明显毒副反应,改善了病人的生活质量,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月—2016 年 3 月期间,入住中国人民解放军第一七四医院肿瘤科的 OIC 病人 120 例,其中肺癌 64 例,肝癌 11 例,乳腺癌 17 例,胰腺癌 11 例,鼻咽癌 10 例及前列腺癌 7 例。均选择服用羟考酮缓释片的病人,羟考酮缓释片(批号:189001;厂家:北京萌蒂制药有限公司)用药频次为 1 次/12 h,每日用量如表 1。骨转移疼痛

的病人联合口服塞来昔布胶囊(批号:R73051;厂家:美国辉瑞制药有限公司),0.2 g/12 h。治疗癌痛均达到稳定。两组病人一般资料比较见表 1。

采用随机数字表法分为治疗组(番泻叶颗粒剂组)和对照组(乳果糖口服溶液组),每组 60 例。治疗组病人每日服用番泻叶颗粒剂(批号:15120015;厂家:华润三九),1 次 2 g,每天 1 次;对照组病人每日口服乳果糖口服溶液(批号:351940;厂家:荷兰苏威),一次 15 mL,每天 3 次。疗程为 2 周。根据数字评分法(NRS)疼痛评分^[5]对病人疼痛进行分级。本研究经医院医学伦理委员会批准,病人及家属签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 (1)诊断明确的中、重度癌性疼痛,需服用羟考酮缓释片止痛病人;(2)既往无习惯性便秘病史;(3)口服阿片类药物后出现便秘的病人;(4)无肠道疾病史及肠道手术史;(5)年龄 > 18 岁病人;(6)治疗过程中未服用其他可能导致或加重便秘的药物;(7)使用羟考酮缓释片至少 2 周。

1.1.2 排除标准 (1)合并有严重的心、肝、肾等重要器官慢性疾病者;(2)有难以控制的感染、重度贫血、脱水或休克者;(3)怀孕、妊娠、哺乳期者;(4)严重精神或神经系统疾病者;(5)有肠梗阻的病人;(6)椎体转移致排便异常者;(7)肠道感染及腹泻者。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	男/例(%)	疼痛分级/例(%)		TNM 分期/例(%)			羟考酮用量/例(%)		
				中度	重度	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期	20 ~ <60 mg · d ⁻¹	60 ~ <100 mg · d ⁻¹	≥100 mg · d ⁻¹
对照组	60	62.13 ± 12.95	38(63.33)	27(45.00)	33(55.00)	2(3.33)	4(6.67)	54(90.00)	39(65.00)	18(30.00)	3(5.00)
治疗组	60	59.17 ± 12.28	39(65.00)	25(41.67)	35(58.33)	3(5.00)	6(10.00)	51(85.00)	39(65.00)	19(31.67)	2(3.33)
$t(\chi^2)[z]$ 值		-1.28	(0.04)	(0.14)		[-0.82]			[-0.07]		
P 值		0.20	0.85	0.71		0.49			0.99		

1.2 评价及标准

1.2.1 便秘评分 应用肠功能指数(Bowel Function Index,BFI)量表^[6]评分来作为便秘评分。BFI量表是专门用于评价 OIC 症状的量表,是应用数字范围来评估便秘程度,类似于疼痛程度评估。BFI 评分量表由 3 点组成:(1)排便难易程度;(2)排便不尽感;(3)病人对过去 7 d 便秘情况的评判。BFI 总分,范围从 0~100,分数越高,表示便秘越严重。BFI 评分数值 1~30 为轻度便秘,31~60 为中度便秘,61~100 为重度便秘。本实验疗程均为 2 周,根据 BFI 量表对 OIC 病人治疗前后进行评分,并对病人的评分结果进行统计学分析。

1.2.2 疗效评价标准^[7] (1)痊愈:症状消失,BFI 评分为 0,保持 2 周以上;(2)显效:症状改善明显,评分降低 2/3 以上,保持 2 周以上;(3)有效:症状好转,评分降低 1/2 以上,保持 2 周以上;(4)无效:症状改善但评分降低未超过 1/2 或症状加重。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总数×100%。

1.2.3 腹痛分级 根据 NCI CTC 4.0 分级,1 级:轻度疼痛;2 级:中度疼痛;工具性日常生活活动能力(ADL)受限;3 级:严重疼痛;自理 ADL 受限。

1.2.4 呕吐分级 根据 NCI CTC 4.0 分级,1 级:24 h 内发作 1~2 次(间隔 5 min);2 级:24 h 内发作 3~5 次(间隔 5 min);3 级:24 h 内发作≥6 次(间隔 5 min);需要管饲饮食,全胃肠外营养或住院治疗;4 级:危及生命的后果,需要紧急介入治疗;5 级:死亡。

1.2.5 腹泻分级 根据 NCI CTC 4.0 分级,1 级:每日排便较基线增加小于 4 次;与基线相比与造瘘口术排泄物轻度增长;2 级:每日排便多于基线 4~6 次;与基线相比与造瘘口术排泄物中度增长;3 级:每日排便多于基线 7 次;失禁;需要住院治疗;与基线相比与造瘘口术排泄物重度增长;自理 ADL 受限;4 级:危及生命的后果,需要紧急介入治疗;5 级:死亡。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料组内自身前后比较采用配对资料 *t* 检验,组间平行比较采用独立资料 *t* 检验。分类资料采用 χ^2 检验。有序变量比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人治疗前后便秘评分比较 治疗前两组病人便秘评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组便秘评分均较前降低($P<0.05$);且治疗后便秘评分降低,治疗组优于对照组($P<0.05$)。

见表 2。采用配对样本 *t* 检验,治疗组治疗前后配对样本相关系数 $r=0.370$, $P<0.05$,两者存在正相关。对照组治疗前后配对样本相关系数 $r=0.669$, $P<0.05$,两者存在正相关。治疗组总有效率为 98.33%,明显高于对照组 76.67%。秩和检验比较两组病人的便秘疗效,结果 $Z=-3.82$, $P<0.05$,差异有统计学意义。可认为番泻叶颗粒剂治疗癌痛病人 OIC 疗效高于乳果糖口服溶液。见表 3。

表 2 两组便秘评分比较/(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前评分	治疗后评分
对照组	60	69.89±12.07	26.62±20.23
治疗组	60	68.78±13.18	14.50±10.52
<i>t</i> 值		0.482	-4.12
<i>P</i> 值		0.63	<0.05

表 3 两组病人便秘疗效比较/例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
对照组	60	4	30	12	14
治疗组	60	13	37	9	1
<i>Z</i> 值				-3.82	
<i>P</i> 值				<0.05	

2.2 毒副反应比较 秩和检验结果显示,两组病人腹痛($Z=-1.96$, $P>0.05$)、腹泻($Z=-1.97$, $P>0.05$)以及呕吐($Z=-0.58$, $P>0.05$)的发生比较差异无统计学意义。见表 4。

表 4 毒副反应比较/例

组别	例数	腹痛	呕吐	腹泻
对照组	60			
0		54	59	58
I		5	1	2
II		1	0	0
III		0	0	0
IV		0	0	0
治疗组	60			
0		46	58	52
I		11	2	8
II		3	0	0
III		0	0	0
IV		0	0	0
<i>Z</i> 值		-1.96	-0.58	-1.97
<i>P</i> 值		0.06	1.00	0.10

3 讨论

随着阿片类强效镇痛药物的应用,其常见便秘的不良反应也伴之产生,且存在于阿片类药物使用整个过程中,不能随时间耐受。阿片类药物通过作用于胃肠黏膜下神经丛中的 μ 受体产生便秘反应,

通过减少蠕动推动力,减少胰腺和胆汁的分泌,增加肠液吸收,使得肠道蠕动功能减弱,促进便秘的形成^[8]。此外,中枢神经系统内的阿片受体在调节胃肠功能方面也发挥重要作用^[8]。OIC 的发生大大降低了癌痛病人的生活质量和依从性,一些病人因此减少甚至中断阿片类药物的应用^[9]。因此,OIC 的处理是临床重要工作之一。

目前,针对 OIC 临床尚没有一致的处理办法。增加运动、膳食纤维和液体的摄入等可改善部分病人的便秘症状,此外,心理状态也对便秘症状的改善有影响^[10]。但是大部分病人还需要靠药物治疗。番泻叶是目前全世界应用最广泛的导泻剂,二蒽酮苷类(1.5%~3%在叶中,2%~5%在果实中),即番泻苷 A、B 和其他蒽醌类衍生物(芦荟泻素和大磺酸)是番泻叶通便作用的主要活性成分^[11]。番泻苷 A 和 B 可以被看作是药物前体,它们能到达大肠而不产生变化并且被肠道内菌群水解成主要活性代谢产物大磺酸和蒽酮^[12]。这些代谢产物使肠道水、电解质的净吸收明显减少,肠腔容积增大,进而使肠蠕动增加,产生通便的作用^[13]。

番泻叶是治疗便秘经典而普遍的药物,然而番泻叶饮片有剂量不易掌握、口味差、病人依从性差等缺点,番泻叶颗粒剂的出现,解决了以上难题。缓泻药乳果糖目前是治疗便秘的一线用药,但其治疗 OIC 的疗效并不十分理想^[14]。本研究中,番泻叶颗粒组治疗 OIC 病人总有效率为 98.33%,明显高于对照组 76.67%。应用秩和检验比较两组病人的便秘疗效,结果 $Z = -3.82, P < 0.05$,差异有统计学意义。可认为番泻叶颗粒治疗癌痛病人 OIC 便秘疗效高于乳果糖。番泻叶颗粒剂治疗后的便秘评分较治疗前明显减少, $P < 0.05$ 。组间比较时,番泻叶颗粒组治疗后便秘评分明显低于乳果糖组治疗后评分, $P < 0.05$ 。两组病人腹痛($Z = -1.96, P > 0.05$)、腹泻($Z = -1.97, P > 0.05$)以及呕吐($Z = -0.58, P > 0.05$)的发生比较差异无统计学意义。番泻叶颗粒剂治疗阿片类药物相关性便秘(OIC)疗效优于乳果糖,毒副反应均轻微,安全性好。

番泻叶颗粒剂由饮片制备而来,可随证加减,与饮片比较,番泻叶颗粒剂质量稳定、服用方便、便于携带、剂量易掌握。对于有些临床报道的番泻叶严重毒副反应,其发生原因多与用药剂量过大有关^[15]。本研究番泻叶颗粒剂治疗用量以排泄软便为度,服用剂量严格控制,其毒副反应发生率较低。部分病人服药后致轻微呕吐、腹痛和腹泻,多发生于便秘时间较长的病人,此时番泻叶中所含的番泻

苷抑制大肠对水的吸收,使肠内容物急剧增加,同时增加大肠的张力,引起腹痛、呕吐等毒副反应。临床用药过程中,要严格掌握适应证,并注意在病人便秘早期及时应用本药治疗,便秘严重的病人配合使用开塞露软化大便,可以减少其腹痛、呕吐等毒副反应发生率。

因此,本研究显示番泻叶颗粒剂治疗癌痛病人阿片类药物相关性便秘疗效确切,且经济、方便、安全,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] CIPTA AM, PIETRAS CJ, WEISS TE, et al. Cancer-related pain management in clinical oncology[J]. J Community Support Oncol, 2015, 13(10):347-355.
- [2] CAMILLERI M, DROSSMAN DA, BECHER G, et al. Emerging treatments in neurogastroenterology: a multidisciplinary working group consensus statement on opioid-induced constipation[J]. Neurogastroenterol Motil, 2014, 26(10):1386-1395.
- [3] GYAWALI B, HAYASHI N, TSUKUURA H, et al. Opioid-induced constipation[J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(11):1331-1338.
- [4] KUMAR L, BARKER C, EMMANUEL A. Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical consequences, and management[J]. Gastroenterol Res Pract, 2014, 2014:141737.
- [5] 陈奕贵, 杨建伟, 李惠, 等. 奥施康定治疗 200 例中重度癌痛临床体会[J]. 药品评价, 2012, 9(3):33.
- [6] DUCROTTE P, CAUSSE C. The bowel function index: a new validated scale for assessing opioid-induced constipation[J]. Curr Med Res Opin, 2012, 28(3):457-466.
- [7] 林峰华, 冯水土, 陈毅德, 等. 乳果糖治疗阿片类药物所致便秘的临床观察[J]. 中外医疗, 2013, 35(12):104-105.
- [8] 叶嵩, 郭文俊. 阿片类药物所致便秘的产生机制及治疗[J]. 长治医学院学报, 2015, 29(2):149-151.
- [9] COYNE KS, LOCASALE RJ, DATTO CJ, et al. Opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain in the USA, Canada, Germany, and the UK: descriptive analysis of baseline patient-reported outcomes and retrospective chart review[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2014(6):269-281.
- [10] 杨鹏, 马木提江·阿巴拜克热, 胡云龙, 等. 慢性便秘与混合痔治疗的相关性研究[J]. 安徽医药, 2016, 20(1):112-114.
- [11] CIRILLO C, CAPASSO R. Constipation and botanical medicines: an overview[J]. Phytother Res, 2015, 29(10):1488-1493.
- [12] WANG X, YIN J. Complementary and alternative therapies for chronic constipation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015(2015):396.
- [13] 姚兰, 叶序卷, 贾钰铭, 等. 番泻叶与茶叶浸出液联合治疗盐酸吗啡缓释片所致便秘的临床观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015(6):716-718.
- [14] 刘慧龙. 阿片类药物相关不良反应便秘的治疗进展[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(18):2105-2109.
- [15] 魏静. 番泻叶的临床不合理应用分析[J]. 中医临床研究, 2015, 7(26):38-40.

(收稿日期:2016-07-21, 修回日期:2016-12-11)