

我院135例肺恶性肿瘤患者化疗致便秘的相关因素及防治方案的调查分析[△]

金知萍*, 许青#, 吕迁洲(复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032)

中图分类号 R730.53;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)30-4190-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.30.04

摘要 目的:为减少化疗导致的便秘发生和优化便秘治疗提供参考。方法:收集在我院呼吸科住院治疗的符合纳入标准的肺恶性肿瘤患者的病历资料,对患者的性别、年龄、便秘病史、肿瘤类型和分期、体力状况评分、生活习惯改变情况、化疗方案(包括辅助用药)以及便秘发生和防治情况等进行调查和统计、分析,考察化疗致便秘的相关因素。结果:共135例患者纳入本研究。135例患者中66例发生便秘,发生率为48.89%,其中96.97%为1、2级便秘。便秘发生与患者性别、年龄及生活习惯改变等均没有显著相关性($P>0.05$);曾有便秘病史、肿瘤分期晚、每周期化疗天数 ≥ 3 d、使用帕洛诺司琼、联合使用阿瑞匹坦的患者便秘发生率显著增高($P<0.05$)。发生便秘的患者中有21.21%症状能自行缓解,有33.33%通过饮食调整症状可改善,有45.45%需要通过开塞露、乳果糖等药物治疗改善症状;其中有24.24%再次化疗时使用乳果糖预防便秘。结论:化疗导致的便秘发生率高,其发生与多种因素相关,但尚未引起医师和患者的足够重视,故需要临床药师在化疗过程中提供多方面的药学服务,并协助医师制订合理的便秘防治方案。

关键词 肺恶性肿瘤;化疗;便秘;相关因素;防治方案

Investigation and Analysis of Related Factors and Prevention and Treatment Plan for Chemotherapy-induced Constipation in 135 Lung Malignant Tumor Patients in Our Hospital

JIN Zhiping, XU Qing, LYU Qianzhou (Dept. of Pharmacy, the Affiliated Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for reducing the occurrence of chemotherapy-induced constipation and optimizing constipation therapy. METHODS: Medical records of malignant lung tumor inpatients meeting inclusion criteria were collected from respiration department of our hospital, and then investigated and analyzed statistically in respects of patient's gender, age, constipation history, tumor types and phases, physical status score, living habit change, chemotherapy plan (including adjuvant drug), constipation occurrence, prevention and treatment, etc. The related factors of chemotherapy-induced constipation were investigated. RESULTS: A total of 135 patients were enrolled in the investigation. Of 135 patients, 66 patients had constipation with incidence of 48.89%, among which 96.97% were grade 1 and grade 2 constipation. The onset of constipation were independent from age, gender and living habit change ($P>0.05$). The patients with history of constipation, advanced tumor stage, the period of treatment ≥ 3 days, the use of palonosetron and combined with aprepitant had higher prevalence of constipation ($P<0.05$). The clinical symptoms were improved spontaneously in 21.21% patients, 33.33% after diet adjustment and 45.45% by drug treatment as suppositories glycerol, lactulose; 24.24% patients used lactulose to prevent constipation at rehospitalization. CONCLUSIONS: Chemotherapy-induced constipation was commonly occurred and related to several factors and had not got enough attention yet. The clinical pharmacists should assist the physicians to make individual chemotherapy regimen as well as the prevention of adverse drug reactions.

KEYWORDS Lung malignant tumor; Chemotherapy; Constipation; Related factor; Prevention and treatment plan

便秘是肺癌等恶性肿瘤患者化疗时伴随发生的常见不良反应之一,临床表现为排便困难,粪便干结、量

[13] 付俊.中国生物制药产业发展现状分析与建议[J].特区经济,2014(4):70-71.

[△] 基金项目:上海市临床药学重点专科建设项目(No.沪卫计药政[2016]7号)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: jin.zhiping@zs-hospital.sh.cn

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: xu.qing@zs-hospital.sh.cn

[14] 丁健.中国药物创新的机遇与展望:在“科学监管通化交流峰会”上的报告[J].中国食品药品监管,2011(10):10-13.

[15] 李新洁,徐怀伏.医药上市制造企业多元化经营程度与企业价值关系实证研究[J].医学信息(上旬刊),2011,24(6):3256-3257.

(收稿日期:2016-11-01 修回日期:2017-09-06)

(编辑:周 箐)

少,呈羊粪状或细杆状,排便不尽感明显,可间或与短期腹泻交替^[1]。便秘症状持续会导致患者出现食欲不振、腹胀腹痛、情绪焦躁等,除增加患者医疗费用支出外,还给它造成机体和精神上的极大痛苦。但在临床实践中,便秘经常被医师和患者所忽视,而没有得到及时的预防和治疗。本研究中,笔者调查了我院收治的肺恶性肿瘤患者化疗致便秘的发生情况及涉及的相关因素,并调查了便秘的防治情况,进而展开深入分析和讨论,旨在为减少化疗导致的便秘发生和优化便秘治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2016年11月1—30日入住我院呼吸科某病区的肺恶性肿瘤患者的病历资料。

1.2 纳入/排除标准

纳入标准:①经病理诊断明确为肺恶性肿瘤(C34.900);②接受一线化疗;③使用静脉化疗药物治疗;④至少完成第1周期化疗。排除标准:①接受二线化疗;②口服靶向药物治疗;③单纯进行病情评估而未接受药物治疗;④初诊并正在接受第1周期化疗。1个月内入院两次的患者,收集其第1次入院的病历资料。

1.3 研究方法

对患者的性别、年龄、便秘病史、肿瘤类型和分期、体力状况(Performance status, PS)评分、生活习惯改变情况、化疗方案(包括辅助用药)以及便秘发生和防治情况进行调查和统计、分析,考察化疗致便秘的相关因素。

1.4 便秘的定义和分级标准

参考美国卫生及公共服务部、国立卫生研究院、国家癌症研究所共同发布的常见不良反应事件评价标准(CTCAE)4.0版^[2],便秘是指出现不规则的和次数减少的排便,或难于排便。便秘不良事件按严重程度从低到高分5级:1级为偶然或间断出现的便秘,可使用粪便软化剂、缓泻剂,进行饮食习惯调整,或采用灌肠;2级为需持续使用缓泻剂或采用灌肠进行治疗的便秘,影响工具性日常活动;3级为需手工疏通的顽固性便秘,严重影响个人日常生活;4级为危及生命,需要紧急治疗;5级为导致死亡。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行数据处理,计数资料以率表示,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 患者一般资料

调查时间段内诊断为肺恶性肿瘤的患者共183例,其中符合纳入标准的共135例。135例患者中,男性99例(73.33%),女性36例(26.67%);年龄40~73岁,平均59.16岁;曾有便秘病史的21例(15.56%),无便秘病史的114例(84.44%);腺癌78例(57.78%),鳞癌18例(13.33%),小细胞癌24例(17.78%),其他类型15例

(11.11%),具体包括复合性肺癌10例、大细胞癌4例、肉瘤样肺癌1例;肿瘤分期I期9例(6.67%),III期39例(28.89%),IV期87例(64.44%);PS评分0分114例(84.44%),1分19例(14.07%),2分2例(1.48%)。

2.2 便秘发生率及分级情况

135例患者中,66例(48.89%)发生便秘,其中1级便秘56例(84.85%),2级便秘8例(12.12%),3级便秘2例(3.03%),无发生4级及以上便秘的患者。

2.3 化疗致便秘的相关因素

2.3.1 便秘发生与患者基础情况和疾病状态的关系 统计学分析结果显示,便秘发生与患者性别、年龄均没有显著相关性($P > 0.05$),与患者便秘病史、肿瘤分期均有显著相关性($P < 0.05$),详见表1。另外,PS评分0分的患者便秘发生率为47.37%(54/114),PS评分1分的患者便秘发生率为52.63%(10/19),PS评分2分的患者便秘发生率为100%(2/2)。

表1 便秘发生与患者基础情况和疾病状态的关系
Tab 1 The relation between the constipation occurrence and patients' baseline condition and disease state

因素	分项	便秘发生例数	便秘发生率, %	P
性别	男性(n=99)	48	48.48	>0.05
	女性(n=36)	18	50.00	
年龄,岁	<65(n=93)	48	51.61	>0.05
	≥65(n=42)	18	42.86	
便秘病史	有(n=21)	18	85.71	<0.05
	无(n=114)	48	42.11	
肿瘤分期	I期(n=9)	0	0	<0.05*
	III期(n=39)	12	30.77	
	IV期(n=87)	54	62.07	

注: *指III期与IV期患者比较所得结果

Note: * means comparison between III stage and IV stage

2.3.2 便秘发生与患者生活习惯改变的关系 135例患者中,活动量减少有99例(73.33%),食量减少有45例(33.33%),饮水量减少有39例(28.89%),粗粮食用减少有51例(37.78%)。统计学分析结果显示,便秘发生与患者生活习惯改变没有显著相关性($P > 0.05$),详见表2。

表2 便秘发生与患者生活习惯改变的关系
Tab 2 The relation between the constipation occurrence and patients' living habits change

因素	分项	便秘发生例数	便秘发生率, %	P
活动量减少	是(n=99)	48	48.49	>0.05
	否(n=36)	18	50.00	
食量减少	是(n=45)	21	46.67	>0.05
	否(n=90)	45	50.00	
饮水量减少	是(n=39)	24	61.54	>0.05
	否(n=96)	42	43.75	
粗粮食用减少	是(n=51)	24	47.06	>0.05
	否(n=84)	42	50.00	

2.3.3 便秘发生与患者化疗方案(包括辅助用药)的关系 接受不同化疗方案患者便秘发生情况见表3。由表

3可知,每周期化疗天数 ≥ 3 d的患者中有24例发生便秘,便秘发生率为66.67%(24/36),每周期化疗天数 < 3 d的患者中有42例发生便秘,便秘发生率为42.42%(42/99),两组患者比较差异有统计学意义($P < 0.05$),即便秘发生与每周期化疗天数显著相关。

表3 接受不同化疗方案患者便秘发生情况

Tab 3 The constipation occurrence of different chemotherapy plans

化疗方案	化疗天数,d	例数	便秘发生例数	便秘发生率,%
EP(依托泊苷联合顺铂)	5	15	12	80.00
	4	12	9	75.00
	3	6	3	50.00
EC(依托泊苷联合卡铂)	4	3	0	0
GP(吉西他滨联合顺铂)	2	9	3	33.33
GC(吉西他滨联合卡铂)	2	6	3	50.00
DP(紫杉醇联合顺铂)	1	17	0	0
PP(培美曲塞联合顺铂)	1	67	36	53.73

135例患者中,行第2周期化疗的有36例,行第3周期化疗的有20例,行第4周期化疗的有34例,行第5周期化疗的有18例,行第6周期化疗的有27例。66例发生便秘的患者中,除2例在完成第3周期化疗后才发生便秘外,其余64例均在完成第1周期化疗后就发生便秘(包括18例曾有便秘病史的患者)。

在辅助用药方面,所有患者均使用了包括甲氧氯普胺、地塞米松、5-羟色胺 $3(5-HT_3)$ 受体拮抗药、质子泵抑制剂等在内的止吐方案,其中12例患者加用了神经激肽(Neurokinin, NK)-1受体拮抗药阿瑞匹坦。使用第一代 $5-HT_3$ 受体拮抗药昂丹司琼和托烷司琼的患者有99例,发生便秘的有39例(39.39%),其余36例使用第二代 $5-HT_3$ 受体拮抗药帕洛诺司琼的患者中有27例(75.00%)发生便秘,两组患者便秘发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),即便秘发生与所用 $5-HT_3$ 受体拮抗药品种显著相关。12例联合使用阿瑞匹坦的患者均发生便秘(100%),123例未联合使用阿瑞匹坦的患者有54例(43.90%)发生便秘,两组患者便秘发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),即便秘发生与是否联合阿瑞匹坦显著相关。除阿瑞匹坦为3 d标准用药外,其余止吐药物使用天数与相关化疗药物使用天数相同。另外,治疗期间有12例患者使用了镇痛药物,其中4例服用阿片类止痛药物氨酚双氢可待因,发生便秘的有3例,其余服用布洛芬5例、对乙酰氨基酚2例、双氯芬酸钠1例,均未发生便秘。

2.4 便秘防治情况

66例发生便秘的患者中,有14例(21.21%)症状能自行缓解,有22例(33.33%)通过饮食调整症状可改善,有30例(45.45%)需要通过药物治疗改善症状,使用的药物以开塞露(30.00%, 9/30)和乳果糖(40.00%, 12/30)

为主,还有少数患者使用中药治疗(如麻仁软胶囊、番泻叶等)。另外,发生便秘的患者中有8例(12.12%)再次化疗时主动告知医师前一次化疗后发生便秘,有16例(24.24%)再次化疗时医师即给予乳果糖预防便秘。

3 讨论

本次调查发现,肺恶性肿瘤患者化疗致便秘的发生率为48.89%,按CTCAE 4.0中的分级标准,绝大部分(96.97%)为1、2级便秘,患者耐受情况良好。便秘发生与患者性别、年龄没有显著相关性。而曾有便秘病史的患者较无便秘病史的患者在接受化疗后更易发生便秘。提示医师和临床药师在患者病史信息采集时应当特别注意了解患者的既往便秘病史,以便判断患者化疗后发生便秘的可能性。并且,肿瘤分期越晚的患者在接受化疗后越容易发生便秘。提示医师和临床药师在治疗和随访过程中,应考虑到这些患者便秘的预防和治疗问题。另外,由于PS评分2分的患者例数太少,未行组间 χ^2 检验,但从整体趋势上看,PS评分越高的患者便秘发生率越高。这或与患者活动能力下降,活动量减少有关。

患者在肿瘤确诊后往往卧床时间会延长,日常活动量减少;同时,化疗造成的恶心呕吐使患者进食量明显减少;并且,患者饮食方面会更注重食物的营养价值和是否有防癌作用,而忽略食用粗粮和多饮水。尽管本次调查发现,活动量减少、食量减少、饮水量减少和粗粮食用减少均与患者化疗后发生便秘没有显著相关性,但是并不能完全排除这些因素引起便秘发生的可能性。临床药师仍应建议患者合理膳食、多饮水,在身体允许的情况下适量运动。因结肠活动在晨醒和餐后较为活跃,故建议患者在晨起或餐后2 h内尝试排便,养成良好的排便习惯^[3]。

除了以上因素可能导致便秘发生外,化疗方案(包括辅助用药)也是导致便秘发生的重要因素之一。本次调查发现,每周期化疗天数 ≥ 3 d的患者较每周期化疗天数 < 3 d的患者便秘发生率显著升高。这可能与化疗药物及辅助治疗药物剂量累积、患者住院时间延长所导致的活动量、进食量减少有关。而在所用化疗药物方面,长春碱类尤其是长春新碱是导致便秘的最常见的细胞毒性药物。这类药物对支配肠道蠕动的自主神经具有明显毒性,可引起胃排空和肠道蠕动障碍^[4]。尽管本次调查中没有使用此类药物的患者,但值得注意的是这类药物中的长春瑞滨仍是非小细胞肺癌患者备选的治疗药物之一,当患者使用该药时应对其可能导致的便秘引起重视。本次调查还发现,所有患者都接受了预防化疗所致呕吐的止吐治疗,其中 $5-HT_3$ 受体拮抗药和NK-1受体拮抗药的使用与便秘发生关系密切。使用第二代

5-HT₃受体拮抗药帕洛诺司琼的患者便秘发生率显著高于使用第一代5-HT₃受体拮抗药的患者。进一步分析发现,所有使用5-HT₃受体拮抗药的患者用药天数都与化疗药物使用天数一致,而帕洛诺司琼半衰期约40 h,不宜每日给药,多日使用后剂量累积和副作用叠加或可解释为何使用帕洛诺司琼的患者更易发生便秘。同时,联合使用NK-1受体拮抗药阿瑞匹坦的患者便秘发生率为100%,显著高于未联合使用阿瑞匹坦的患者,更是远高于Gao HF等^[5]报道的使用传统止吐药物联合阿瑞匹坦的患者便秘发生率(12.2%)。提示临床药师在协助医师选用5-HT₃受体拮抗药进行止吐治疗时,在保证疗效的前提下,应根据药物的特性合理确定给药方案,尤其在使用半衰期较长的帕洛诺司琼时,建议3 d内不重复用药;在确实需要联合使用阿瑞匹坦时,可考虑配合给予预防便秘的药物。另外本次调查发现,12例辅助使用镇痛药物的患者中,仅3例(75.00%,3/4)服用阿片类止痛药物氨酚双氢可待因的患者发生便秘,服用其他类型镇痛药物的患者均未发生便秘。提示临床药师对于使用阿片类止痛药物的患者应加强对其便秘发生情况的关注,以便及时提出预防和治疗建议。

本次调查发现,发生便秘的患者中仅12.12%再次化疗时主动告知医师这一情况,且仅24.24%再次化疗时医师给予了预防便秘的治疗。说明目前对于化疗导致的便秘医师和患者均尚未引起足够重视。这可能与本次调查对象均为接受一线化疗的患者,身体状况尚且便秘程度较轻有关。

目前便秘的防治药物主要有:(1)容积性泻药,如欧车前、麦麸、聚卡波非钙;(2)渗透性泻药,如聚乙二醇、乳果糖;(3)润滑性泻药,如开塞露;(4)刺激性泻药,如比沙可啶、番泻叶;(5)促动力药,如普芦卡必利。根据《中国慢性便秘诊治指南》^[6],对于轻度便秘患者推荐使用容积性泻药或渗透性泻药,对于中度便秘的患者推荐使用渗透性泻药,不建议长期使用刺激性泻药。本次调查发生便秘的患者中21.21%症状能自行缓解,33.33%通过饮食调整症状可改善,45.45%需要使用药物治疗,且通过治疗均能明显改善症状,其中润滑性泻药开塞露和渗透性泻药乳果糖是主要使用的药物。此外,文献报道益生菌和某些中药复方制剂也可用于便秘治疗^[7-8],但仍需更多循证医学证据支持。而临床药师在协助医师选择便秘防治药物和制定便秘防治方案时需综合考虑循证医学证据及药物安全性、依赖性和性价比等多方面

因素。

随着肿瘤治疗药物的发展和治疗水平的提高,肺恶性肿瘤患者的生存期不断延长,疾病逐渐呈慢性化趋势,提高患者带瘤生存期的生存质量是医务工作者和患者的共同追求。而化疗导致的便秘会降低患者的生存质量,相关症状若得不到及时控制,可能会影响疾病治疗,甚至引发严重并发症。临床药师应当在化疗方案制订、止吐药物选择和用法用量优化、便秘防治药物选择、患者生活习惯和排便习惯优化指导等方面发挥专业化作用,为医师和患者提供全方位、个体化的药学服务。

参考文献

- [1] 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学[M].14版.北京:人民卫生出版社,2014:1941.
- [2] U.S. Department of Health and Human Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* [EB/OL]. (2010-06-14) [2017-01-15].<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
- [3] Rao SS. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2009, 19(1): 117-139.
- [4] Peixoto Júnior AA, Teles BC, Castro EF, et al. Vincristine delays gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2009, 42(6): 567-573.
- [5] Gao HF, Liang Y, Zhou NN, et al. Aprepitant plus palonosetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day cisplatin chemotherapy[J]. *Intern Med J*, 2013, 43(1): 73-76.
- [6] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组.中国慢性便秘诊治指南:2013,武汉[J].*胃肠病学*, 2013, 18(10): 605-612.
- [7] Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(1): 69-75.
- [8] Cheng CW, Bian ZX, Wu TX. Systematic review of Chinese herbal medicine for functional constipation[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(39): 4886-4895.

(收稿日期:2017-03-14 修回日期:2017-09-05)

(编辑:周 簪)