

# 麻仁丸联合乳果糖对癌痛患者阿片诱导性便秘的预防作用

薛 钧<sup>1,2\*</sup>,王道坤<sup>2#</sup>,刘晶煜<sup>1</sup>,朱 婷<sup>1</sup>,陈梅林<sup>1</sup>,李文娟<sup>1</sup>(1.兰州大学第二医院宁养院,兰州 730030;2.甘肃中医药大学,兰州 730030)

中图分类号 R442.2;R730.6;R441.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2015)20-2835-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.20.34

**摘要** 目的:观察麻仁丸联合乳果糖对癌痛患者阿片诱导性便秘(OIC)的预防作用。方法:选取281例晚期癌痛患者,按自愿入组方式分为麻仁丸组、乳果糖组、联合用药组。3组患者在应用阿片类药物镇痛的同时分别应用麻仁丸、乳果糖或联合用药(乳果糖服用3 d后换麻仁丸服用3 d,如此往复)来预防性治疗OIC。服药2、4、6周后观察并记录3组患者的便秘程度并进行统计学分析。结果:常规剂量的麻仁丸、乳果糖单用及两药联合应用对预防OIC均有作用,但联合用药对OIC的远期预防作用较好,在服药4、6周时的便秘程度与单用药物组比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。结论:麻仁丸联合乳果糖对长期应用阿片类药物镇痛治疗的晚期癌痛患者预防或减轻OIC有明显获益。

**关键词** 麻仁丸;乳果糖;联合用药;阿片诱导性便秘;便秘评分

## Effect of Maren Pills Combined with Lactulose Preventing Opioid-induced Constipation in Cancer Pain Patients

XUE Jun<sup>1,2</sup>, WANG Dao-kun<sup>2</sup>, LIU Jing-yu<sup>1</sup>, ZHU Ting<sup>1</sup>, CHEN Mei-lin<sup>1</sup>, LI Wen-juan<sup>1</sup>(1. Hospices, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 2. Gansu University of TCM, Lanzhou 730030, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the effect of Maren pills combined with lactulose preventing opioid-induced constipation (OIC) in patients with cancer pain. METHODS: 281 cases of advanced cancer pain were selected and divided into Maren pills group, lactulose group and drug combination group. 3 groups were given opioid to relieve pain, and additionally received Maren pills, lactulose or drug combination (lactulose for 3 d and then Maren pills for 3 d instead, repeated in the same way) to treatment OIC prophylactically. The constipation conditions of 3 groups were observed and recorded at 2, 4 and 6 weeks after the therapy. And then the data were analyzed statistically. RESULTS: The regular doses of Maren pills and lactulose alone or combination had prevention effect on OIC. Drug combination showed better long-term prevention effect; there were statistically significant difference in constipation conditions between drug combination group and other 2 groups after 4 and 6 weeks of therapy ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). CONCLUSIONS: Maren pills combined with lactulose are obvious benefit for constipation prevention and relief in cancer pain patients who use opioid for a long time.

**KEYWORDS** Maren pills; Lactulose; Drug combination; Opioid-induced constipation; Constipation score

晚期癌痛患者在长期使用阿片类药物的过程中约有90%~100%的患者会出现程度不同的药源性持续性便秘,即阿片诱导性便秘(Opioid-induced constipation, OIC)<sup>[1]</sup>。这是由于阿片类药物可以增加肠道括约肌张力,抑制肠道的蠕动功能,促进电解质和水的吸收从而使粪便变干变硬,并抑制肠道腺体分泌所致<sup>[2]</sup>。国内外医务人员采用多种方法对此进行治疗,取得了一定的疗效,但总体来看并不令人满意<sup>[3]</sup>。传统中医润肠通便药麻仁丸是一种广泛应用的抗便秘药,具有疗效确切、起效快、调理与治疗相结合等优点,对一般性便秘短期疗效可靠,也多用于OIC的治疗,但其疗效会随着治疗时间的

延长而降低。乳果糖为一种人工合成的酸性双糖,不能被肠内双糖酶破坏,进入结肠后在细菌的作用下分解为乳酸、醋酸和少量甲酸等弱酸。由于一分子的乳果糖能生成四分子的酸,故能明显降低结肠的pH值,抑制结肠内NH<sub>4</sub><sup>+</sup>的重吸收,改善结肠微环境。因其本身及降解产物不被吸收,故可发挥渗透性导泻作用<sup>[4-5]</sup>。以往报道多见在OIC出现后给予相应抗便秘治疗的观察,本研究通过对281例晚期癌痛患者服用阿片类药物镇痛治疗的同时分别应用麻仁丸、乳果糖及两者联合用药,以观察各组疗法预防性治疗OIC的效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

选择兰州大学第二医院宁养院自2011年3月—2014年3月所收治的应用阿片类药物镇痛治疗的晚期癌痛患者281例,其中肺癌261例,多发性骨髓瘤12例,骨肉瘤5例,肾癌3例;

\* 主治医师。研究方向:疼痛治疗。电话:0931-8942912。E-mail:391659323@qq.com

# 通信作者:主任医师。研究方向:中医内科脾胃病。电话:0931-8765555。E-mail:wangdk678@163.com

男性189例,女性92例;年龄最大73岁,最小18岁。筛选病例为一般情况尚好、能适当活动、消化系统基本正常的初治癌痛患者。为排除不同用药剂量及患者体质状况所导致的疗效差异,所选择病例的镇痛治疗均为吗啡缓释片20 mg/d(10 mg, q12 h)。281例患者自愿选择单用麻仁丸、单用乳果糖或联合服用麻仁丸+乳果糖预防便秘方案,即分为麻仁丸组、乳果糖组、联合用药组。其中,麻仁丸组97例,男性68例,女性29例;乳果糖组90例,男性59例,女性31例;联合用药组94例,男性62例,女性32例。各组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

## 1.2 纳入标准

(1)诊断明确的中、重度癌性疼痛,需服用阿片类药物镇痛者;(2)既往无便秘病史;(3)年龄 $>18$ 岁;(4)治疗过程中未服用其他可能导致或加重便秘的药物;(5)无消化系统严重疾病或并发症;(6)尚能适当活动。

## 1.3 排除标准

(1)经检查证实由直肠、结肠器质性病变所致肠道狭窄者;(2)因腹水、膈肌麻痹等局部病变引起便秘者,急性肠梗阻者;(3)其他药物导致的便秘者;(4)应用阿片类药物镇痛治疗时间少于6周及2、4、6周观察期失访者;(5)既往服用过阿片类药物者。

## 1.4 治疗方法

所有患者按照世界卫生组织(WHO)癌痛三阶梯镇痛治疗原则及《NCCN成人癌痛临床实践指南(中国版)》<sup>[9]</sup>给予阿片类药物镇痛治疗,均能达到理想镇痛。在镇痛的同时,麻仁丸组患者服用麻仁丸(北京同仁堂股份有限公司北京同仁堂制药厂),早晚饭后各1丸;乳果糖组患者服用乳果糖口服液(北京韩美药品有限公司),早晚饭前(空腹)各15 ml;联合用药组患者按上述服药方法交替应用两药,即乳果糖服用3 d后换麻仁丸服用3 d,如此往复。疗程均为6周。

## 1.5 疗效评价

采用便秘程度评分法对所有患者在用药2、4、6周时进行便秘程度评分,并对3组患者的评分结果进行统计学分析。参考罗马Ⅲ便秘诊断标准<sup>[1]</sup>制定便秘程度评分标准。(1)排便周期:少于1 d计0分,1~3 d计1分,4~6 d计2分,大于6 d计3分。(2)排便费力程度:不费力计0分,稍有费力计1分,较费力计2分,很费力计3分。(3)粪便形状:正常软便计0分,稍干硬腊肠状计1分,硬块状较硬计2分,颗粒硬粪球计3分;(4)不尽及直肠梗阻感:无不不适不痛苦计0分,稍不适不痛苦计1分,不适且痛苦计2分,很不适很痛苦计3分。(5)手法帮助:无需帮助计0分,稍需帮助计1分,需帮助较困难计2分,需帮助很困难计3分。总分1~5分为轻度便秘,6~10分为中度便秘,11~15分为重度便秘。

## 1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对3组等级频数资料进行录入,用多组独立样本秩和检验分别对第2、4、6周末的观察数据进行统计学处理,再用两独立样本秩和检验对3组患者各观察期数据

进行两两对比。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组患者用药2周时便秘程度比较

3组患者用药2周时便秘程度比较见表1。由表1可知,用药2周时,3组患者便秘程度比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 3组患者用药2周时便秘程度比较(例)

Tab 1 Comparison of constipation condition among 3 groups after 2 weeks of therapy (case)

便秘程度	麻仁丸组	乳果糖组	联合用药组	合计	秩次范围	平均秩次
无便秘	53	52	63	168	1~168	84.5
轻度便秘	27	25	16	68	169~236	202.5
中度便秘	12	9	7	28	237~264	250.5
重度便秘	5	4	8	17	265~281	273.0
合计	97	90	94	281		

### 2.2 3组患者用药4周时便秘程度比较

3组患者用药4周时便秘程度比较见表2。由表2可知,用药4周时,联合用药组患者的便秘程度与麻仁丸组、乳果糖组比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。

表2 3组患者用药4周时便秘程度比较(例)

Tab 2 Comparison of constipation condition among 3 groups after 4 weeks of therapy (case)

便秘程度	麻仁丸组*	乳果糖组**	联合用药组	合计	秩次范围	平均秩次
无便秘	34	26	46	106	1~106	53.5
轻度便秘	30	38	30	98	107~204	155.5
中度便秘	28	23	16	67	205~271	238.0
重度便秘	5	3	2	10	272~281	276.5
合计	97	90	94	281		

注:与联合用药组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

Note: vs. drug combination group, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$

### 2.3 3组患者用药6周时便秘程度比较

3组患者用药6周时便秘程度比较见表3。由表3可知,用药6周时,联合用药组患者的便秘程度与麻仁丸组、乳果糖组比较,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。

表3 3组患者用药6周时便秘程度比较(例)

Tab 3 Comparison of constipation condition among 3 groups after 6 weeks of therapy (case)

便秘程度	麻仁丸组*	乳果糖组*	联合用药组	合计	秩次范围	平均秩次
无便秘	4	9	25	38	1~38	19.5
轻度便秘	29	27	32	88	39~126	82.5
中度便秘	48	42	32	122	127~248	187.5
重度便秘	16	12	5	33	249~281	265.0
合计	97	90	94	281		

注:与联合用药组比较,\* $P<0.01$

Note: vs. drug combination group, \* $P<0.01$

## 3 讨论

近年来,我国在推广WHO癌痛三阶梯镇痛治疗原则方面取得了巨大的进步,阿片类药物用于癌痛镇痛疗效可靠、副作用少,使绝大多数晚期癌痛患者可以不再忍受长期剧烈的疼痛折磨,极大地提高了其生存质量<sup>[8]</sup>。但是,晚期癌痛患者在长期应用阿片类药物镇痛治疗中有一个突出的副作用就是严

重而持久的便秘。现代医学研究认为其致病因素为:阿片类药物对胃肠道受体的激动作用导致胃肠蠕动减慢,肠液分泌减少、吸收增多;阿片类药物可降低肠肌层中兴奋性和抑制性神经元的活性;增加肠壁平滑肌的肌张力并抑制协调性蠕动,从而使非蠕动性收缩增加等。中医则认为此系久病则肾精亏耗、肠道失润;再加上应用吗啡治疗疼痛,更会使肠道气机郁滞,出现顽固性便秘<sup>[9]</sup>。阿片味辛,性温燥,气香走串,易耗伤人体津液致肠失濡润而引起便秘。亦有认为此类药物所致便秘的病机为脾胃损伤,大肠传导失职,糟粕内停,出现便秘<sup>[10-11]</sup>。长期的重度便秘给患者造成严重的精神和生理问题,如烦躁不安、睡眠障碍、胃肠功能紊乱等,严重影响患者的生存质量<sup>[12]</sup>。

以往临床上多是在OIC出现后应用各种抗便秘中西药制剂治疗,但总体疗效并不令人满意。本研究在开始使用阿片类药物镇痛治疗时即预防性给予患者麻仁丸和乳果糖联合用药,取得了较好的效果。麻仁丸是在传统方剂小承气汤(大黄、厚朴、枳实)的基础上加麻子仁、杏仁、芍药组成。方中麻子仁脂质滋润,能润肠而通便,为主药;辅以杏仁降气润肠、芍药养阴和里;佐以小承气汤之枳实破结、厚朴除满、大黄通下;以蜂蜜为丸,其意在缓下。方中泻下药与润肠药共同使用,炼蜜为丸,取其泻而不峻、润而不膩,具有润肠、通便的作用,多用于肠胃燥热便秘<sup>[13]</sup>。但是现代医学研究显示,麻仁丸中成分大黄长期应用可能使肠肌间神经丛变性,使便秘更加顽固<sup>[14]</sup>。这就可以解释临床观察到麻仁丸早期疗效尚好,但随服药时间延长而疗效很快降低。乳果糖系人工合成的不可吸收性双糖,在肠道内不被吸收,可被结肠细菌分解成乳酸和醋酸,并提高肠道内的渗透压,保留肠道水分,起到渗透性泄泻的作用。晚期癌症患者本身各系统器官功能衰退,体内分解代谢强于合成代谢,体内氨的产生相对较多,而血氨的增多会造成体内一系列的代谢紊乱状况加重,致使患者体质进一步衰弱。乳果糖的应用恰好能针对这一问题而发挥作用,一是解决了体内氨代谢异常,二是解决了癌症患者长期应用阿片类药物所引起OIC。但是,由于乳果糖降低了肠道pH值,对肠道有一定刺激作用,长期应用有可能引起水和电解质紊乱;大剂量时导泻作用强,可引起严重腹泻;并且导致少数患者出现腹胀、腹痛等问题<sup>[15]</sup>。本研究联合应用麻仁丸和乳果糖(麻仁丸与乳果糖交替服用)预防OIC,避免了麻仁丸长期服用疗效降低的不足,也可以解决乳果糖长期服用产生腹痛、腹胀,以及水、电解质紊乱的问题。经过6周观察比较,显示其远期防治OIC的效果明显优于单用两种药物,对服用阿片类药物的晚期癌症患者有明显的获益。另外,本研究根据罗马Ⅲ便秘诊断标准探索性地制定了便秘程度评分原则,能够量

化描述便秘的程度,此评分方法简便、易行,数据可靠性高,对治疗便秘药物的疗效对比、药物选择及其他研究有一定的参考价值。但本研究由于样本量较小,所得结论尚待扩大样本进一步证实。

### 参考文献

- [1] 董卫国. 消化系统疾病循证治疗[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:159.
- [2] 王莉娜,刘杰,李道睿,等.阿片类药物所致便秘的中医治疗现状[J].中国中西医结合外科杂志,2010,16(1):116.
- [3] Alexander CF, Darren MB, Philip SS, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis [J].*Am J Gastroenterol*,2013,108(10):1566.
- [4] 邵玉莲.枯草杆菌肠球菌二联活菌多维颗粒及乳果糖口服液联合治疗婴儿功能性便秘疗效观察[J].中国当代医药,2011,18(16):65.
- [5] 邱莉,廖翠芳,刘志祥.乳果糖联合复合乳酸菌治疗婴幼儿功能性便秘疗效观察[J].现代医院,2013,13(3):53.
- [6] 林海珍. 癌痛控制现状、治疗、影响因素及管理[J].内科,2014,9(4):477.
- [7] 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年,武汉[J].中华消化杂志,2013,33(5):291.
- [8] 李倩,罗健.阿片类药物治疗慢性中、重度癌痛的研究进展[J].中国疼痛医学杂志,2011,17(2):116.
- [9] 钱超尘,温长路.张仲景研究集成[M].北京:中医古籍出版社,2004:1122.
- [10] 阳国彬,刘玉芳.增液承气汤加减治疗阿片类药物所致便秘的临床观察[J].湖北中医药大学学报,2011,13(3):54.
- [11] 董明会,郭利华.中医治疗吗啡类药物所致便秘的进展[J].云南中医中药杂志,2010,31(3):79.
- [12] 高寅丽,李利亚,李佩文.益气润肠法治疗阿片类药物所致便秘临床研究[J].中国中医急症,2010,19(4):585.
- [13] 李秀荣,李慧杰,杨梅.麻子仁丸加减方治疗阿片类药物所致便秘[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(22):312.
- [14] 乐桥良,陈俭宏,林克荣,等.胆维他治疗功能性便秘疗效观察[J].中国误诊学杂志,2004,4(5):754.
- [15] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].16版.北京:人民卫生出版社,2007:504.

(收稿日期:2015-03-13 修回日期:2015-05-08)

(编辑:胡晓霖)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅