

# 通便膏脐部敷贴联合乳果糖治疗晚期癌痛阿片类药物相关性便秘 68 例临床研究

欧阳怡然<sup>1</sup> 刘敏<sup>1</sup> 欧阳八四<sup>2</sup>

(1. 南京中医药大学附属苏州市中医医院, 江苏苏州 215009; 2. 苏州市吴门医派研究院, 江苏苏州 215009)

**摘要** 目的: 观察脐部敷贴通便膏联合服用乳果糖口服溶液对晚期癌痛阿片类药物相关性便秘(OIC)患者的临床疗效。方法: 将129例晚期癌痛OIC患者按照随机数字表法随机分为治疗组68例和对照组61例, 对照组予乳果糖口服溶液口服, 治疗组在对照组治疗的基础上加用通便膏脐部敷贴, 2组均治疗14 d后进行疗效观察。比较2组患者治疗前后粪便性状评分(BSFS评分)、便秘情况评分(CCS评分)、生活质量评分(PAC-QOL评分)、中医证候积分等指标变化情况, 治疗后比较2组患者中医证候疗效。结果: 治疗后治疗组患者BSFS评分、CCS评分、PAC-QOL评分均较治疗前明显降低( $P < 0.01$ ), 且均明显低于同期对照组( $P < 0.01, P < 0.05$ ); 治疗后对照组患者BSFS评分较治疗前略有下降, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), CCS评分、PAC-QOL评分均明显低于治疗前( $P < 0.05, P < 0.01$ )。治疗后治疗组患者排便不尽感、肠鸣、腹胀、矢气等单项证候评分以及总分均明显低于治疗前( $P < 0.01$ ), 且均明显低于同期对照组( $P < 0.01$ ); 对照组患者除矢气外, 其余单项证候评分及总分均明显低于治疗前( $P < 0.05, P < 0.01$ )。治疗组患者中医证候总有效率为98.53%, 明显高于对照组的50.82% ( $P < 0.01$ )。结论: 在乳果糖口服溶液治疗的基础上加用通便膏脐部敷贴能进一步改善晚期癌痛OIC患者的粪便性状、便秘程度和临床症状, 提高患者的生活质量。

**关键词** 阿片类药物相关性便秘; 晚期癌痛; 外治法; 脐疗法; 通便膏; 生活质量; 中医证候

**基金项目** 江苏省中医药科技发展计划项目(ZD201909); 苏州市科技发展计划项目(SYSD2020216)

近年来, 恶性肿瘤发病率呈逐年上升趋势, 癌痛作为晚期肿瘤常见的并发症, 越来越受到重视。规范使用阿片类药物能够很好地控制晚期肿瘤患者的中重度癌痛, 但也存在便秘、恶心呕吐等不良反应, 最为常见且令人无法耐受的是药物相关性便秘, 对患者生活质量产生严重影响<sup>[1]</sup>。阿片类药物相关性便秘(opioid-induced constipation, OIC)是指患者使用阿片类药物后, 大便模式或习惯发生改变, 且随着阿片类药物剂量的增加, 便秘症状呈加重趋势<sup>[2]</sup>。常规预防性使用泻药可一定程度上减少晚期癌痛OIC的发生, 但随着阿片类药物剂量增加和治疗周期的延长, 临床效果不能令人满意<sup>[3]</sup>。中医药在改善晚期癌痛OIC患者相关中医症状方面有良好的效果<sup>[4]</sup>。脐疗法属于中医敷贴疗法之一, 是以经络学说为基础, 根据不同病证贴敷相应的药物, 通过皮肤吸收以及局部刺激从而起到调理脏腑、固本培元、扶正祛邪功效的一种中医传统外治法。本研究观察了在服用乳果糖口服溶液的基础上加用通便膏脐部敷贴对晚期癌痛OIC患者粪便性状、便秘情况、生活质量、中医证候等的影响, 并与单用乳果糖口服溶液的对照组进行比较, 现报道如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 选取2020年1月至2022年11月苏州市中医医院肿瘤科收治的晚期癌痛OIC患者129例, 按照随机数字表法随机分为治疗组68例, 对照组61例。2组患者性别、平均年龄、平均病程、病理类型等一般资料比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性, 详见表1。本研究经南京中医药大学附属苏州市中医医院伦理委员会批准(2019伦研批023)。

## 1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照阿片类药物引起便秘的多学科工作组共识声明中OIC诊断标准: 使用阿片类药物治疗; 每周自主排便 $< 3$ 次; 排便费力, 排便不尽感, 粪便干硬<sup>[5]</sup>。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[6]</sup>、《便秘中医诊疗专家共识意见(2017)》<sup>[7]</sup>并结合临床实践经验拟定气秘或热秘诊断标准。主症: 大便干结; 排便不尽感; 大便并不干硬, 虽有便意, 但排便困难。次症: 肠鸣; 腹胀; 矢气。舌脉: 舌红或淡红, 苔薄白或薄腻, 脉弦细。符合2项主症及2项或以上次症, 结合舌脉即可诊断。

表1 治疗组与对照组患者一般资料比较

一般资料	治疗组(n=68)	对照组(n=61)	P值
性别(男/女)/例	33/35	37/24	0.167
平均年龄( $\bar{x}\pm s$ )/岁	66.96 $\pm$ 7.93	64.32 $\pm$ 9.33	0.105
平均病程( $\bar{x}\pm s$ )/周	11.96 $\pm$ 1.33	13.34 $\pm$ 1.43	0.420
平均阿片类药物服用剂量/(mg/12h)			
<30	53	46	
30~80	13	12	0.837
>80	2	3	
病理类型/例			
肺癌	17	18	
胃肠道肿瘤	14	15	
肝胆胰腺肿瘤	11	12	
妇科、泌尿系肿瘤	6	8	0.157
食管癌	4	2	
乳腺癌	6	4	
其他肿瘤	10	2	

1.3 纳入标准 符合恶性肿瘤的诊断标准,为晚期肿瘤患者;符合OIC的西医诊断标准和中医气秘或热秘诊断标准;经阿片类药物滴定后转换为盐酸羟考酮缓释片口服,初始剂量为10~20 mg/次,1次/12 h,实际剂量根据患者疼痛缓解情况调整至理想状态,服药时间>1周;年龄 $\geq$ 18周岁;卡氏评分 $\geq$ 60分;预期生存期 $\geq$ 3个月;患者自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 非阿片类药物引发便秘者;肠梗阻、消化道穿孔出血者;妊娠或哺乳期妇女;严重心肝肾功能不全者;脐部破溃、感染等有脐疗禁忌证者;对麻油、黄蜡过敏者。

## 2 治疗方法

2.1 对照组 予乳果糖口服溶液(Abbott Biologicals B.V.,批号H20171057,规格15 mL/支)口服,1支/次,2次/d。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上,加用通便膏脐部敷贴。通便膏由苏州市中医医院药剂科制备。药物组成:生大黄120 g、当归120 g、玄明粉120 g、厚朴120 g、槟榔120 g、枳实120 g、陈皮120 g、公丁香120 g,另加黄蜡60 g、麻油2400 g,共3420 g;制作方法:药物称取,混合,粉碎,过100目筛;按上述重量配比取适量黄蜡、麻油混合加热使黄蜡全部熔化,冷却至约80℃;将粉碎后的药物加入黄蜡、麻油混合液,边加边搅拌均匀,冷却后分装至密封盒中密封保存。每次取约30 g膏剂放于5 cm $\times$ 5 cm敷贴中心位置,敷于脐部,2 d/贴。

2组均治疗14 d后进行疗效观察。

## 3 疗效观察

### 3.1 观察指标

3.1.1 粪便性状评分 分别于治疗前后采用Bristol粪便性状量表(BSFS)<sup>[8]</sup>对2组患者粪便进行评分。

I型(粪便呈分散坚果样)计7分,II型(粪便呈现腊肠样或硬结状)计6分,III型(粪便呈腊肠样,表面有裂缝)计5分,IV型(粪便表明较为光滑,呈现柔软样腊肠样)计4分,V型(粪便为软团状)计3分,VI型(糊状便)计2分,VII型(水样便)计1分。分数越高,表明大便越干结。

3.1.2 便秘情况评分 分别于治疗前后采用克利夫兰便秘评分量表(CCS)<sup>[9]</sup>对2组患者便秘情况进行评分。该量表共包含大便次数、排便困难感、排空感、疼痛、排便时间、协助排便类型、排便失败次数、便秘病程等8个条目,根据严重程度将协助排便类型计为0~2分,其余条目计为0~4分,总分最高为30分,评分越高表示便秘越严重。

3.1.3 生活质量评分 分别于治疗前后采用生活质量量表(PAC-QOL)<sup>[10]</sup>对2组患者生活质量进行评分。该量表共包含生理、社会心理、满意度和忧虑等4个维度共28个条目,每个条目根据严重程度计为0~4分,总分最高为112分,总分越高表示便秘对患者的生活质量影响越大。

3.1.4 中医证候积分 分别于治疗前后采用《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[6]</sup><sup>[30]</sup>中的中医证候量化评分标准评估2组患者中医证候单项评分及总分。根据发生情况及严重程度,将矢气、排便不尽感、腹胀、肠鸣4项中医证候按无、轻、中、重分别计0、1、2、3分,总分为各项得分之和。

3.2 中医证候疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[6]</sup><sup>[129]</sup>和《便秘中医诊疗专家共识意见(2017)》<sup>[7]</sup>拟定中医证候疗效判定标准。中医证候积分改善率(%)=[(治疗前中医证候总分-治疗后中医证候总分)/治疗前中医证候总分] $\times$ 100%。显效:症状明显改善,中医证候积分改善率 $\geq$ 70%;有效:症状好转,中医证候积分改善率 $\geq$ 30%、<70%;无效:症状无明显改善或加重,中医证候积分改善率<30%。总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times$ 100%。

3.3 统计学方法 采用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料用均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组内及组间比较采用独立样本t检验;不符合正态分布的计量资料用中位数(四分位数)[M(P25, P75)]表示,组内及组间比较采用秩和检验。计数资料

以例%表示,例的比较采用 $\chi^2$ 检验,率的比较采用Fisher确切概率法检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者治疗前后BSFS评分、CCS评分、PAC-QOL评分比较 2组患者治疗前BSFS评分、CCS评分、PAC-QOL评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后治疗组患者上述评分均明显低于治疗前( $P < 0.01$ ),对照组患者BSFS评分较治疗前略有下降,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),CCS评分、PAC-QOL评分明显低于治疗前( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );治疗后治疗组患者上述评分均明显低于对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。见表2。

3.4.2 2组患者中医证候积分比较 2组患者治疗前排便不尽感、肠鸣、腹胀、矢气等单项证候评分及总分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后治疗组患者上述评分均明显低于治疗前( $P < 0.01$ ),对照组患者除矢气证候评分外,其余各项评分均明显低于治疗前( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );治疗后治疗组上述评分均明显低于对照组( $P < 0.01$ )。见表3。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后BSFS评分、CCS评分、PAC-QOL评分比较( $\bar{x} \pm s$ ) 单位:分

组别	例数	时间	BSFS评分	CCS评分	PAC-QOL评分
治疗组	68	治疗前	5.65 ± 0.96	20.32 ± 3.16	69.60 ± 13.12
		治疗后	4.00 ± 0.55 <sup>###</sup>	12.25 ± 2.59 <sup>###</sup>	58.60 ± 9.84 <sup>###</sup>
对照组	61	治疗前	5.43 ± 1.06	20.30 ± 3.42	73.55 ± 14.10
		治疗后	5.20 ± 0.82	16.67 ± 3.16 <sup>*</sup>	62.40 ± 10.65 <sup>**</sup>

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$ ,## $P < 0.01$ 。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后中医证候积分比较[M(P25,P75)] 单位:分

中医证候	治疗组(n=68)		对照组(n=61)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
排便不尽感	2.00 (2.00, 2.00)	1.00 (0.00, 1.00) <sup>###</sup>	2.00 (2.00, 3.00)	2.00 (1.00, 2.00) <sup>*</sup>
肠鸣	2.00 (2.00, 2.75)	0.00 (0.00, 1.00) <sup>###</sup>	2.00 (2.00, 3.00)	2.00 (1.50, 2.00) <sup>**</sup>
腹胀	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (0.00, 1.00) <sup>###</sup>	2.00 (1.00, 2.00)	2.00 (1.00, 2.00) <sup>*</sup>
矢气	2.00 (2.00, 2.00)	1.00 (0.00, 1.00) <sup>###</sup>	2.00 (2.00, 3.00)	2.00 (1.00, 2.00) <sup>*</sup>
总分	7.00 (6.00, 8.75)	2.00 (2.00, 3.00) <sup>###</sup>	7.00 (7.00, 9.00)	7.00 (6.00, 8.00) <sup>**</sup>

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较,## $P < 0.01$ 。

3.4.3 2组患者中医证候疗效比较 治疗组中医证候总有效率为98.53%,明显高于对照组的50.82% ( $P < 0.01$ )。见表4。

表4 治疗组与对照组患者中医证候疗效比较

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗组	68	39	28	1	98.53 <sup>##</sup>
对照组	61	11	20	30	50.82

注:与对照组比较,## $P < 0.01$ 。

## 4 讨论

癌痛是肿瘤患者特别是晚期肿瘤患者最常见的症状之一,严重影响患者生活质量。阿片类药物治疗晚期癌痛取得了良好疗效,但便秘是其最主要且不可耐受的副作用。现代药理学研究认为,胃肠道中阿片受体的激活是导致OIC的主要原因,阿片类药物可激活小肠 $\kappa$ 受体及小肠与近端结肠 $\mu$ 受体,从而减弱排便反射,抑制肠道蠕动,引发便秘<sup>[11]</sup>。2021年美国国家综合癌症网络(NCCN)《成人癌痛临床实践指南》建议对OIC的早期防治目标为每1~2 d有1次非强制性排便,预防措施包括健康宣教、足够液体摄入、膳食纤维摄入、适度锻炼、预防性使用泻药<sup>[12]</sup>。导泻类药物包括渗透性泻药、刺激性泻药、容积性泻药、润滑性泻药等<sup>[13]</sup>,然而,传统导泻药对OIC疗效有限,且长期使用可能使肠道敏感度降低,影响胃肠道运动,干扰电解质平衡,对于肿瘤晚期体质虚弱的患者要谨慎使用<sup>[11]</sup>。

中医学认为便秘的病位在大肠,如《素问·灵兰秘典论》载:“大肠者,传导之官,变化出焉”,病性多为本虚标实,病机为大肠传导失司<sup>[14]</sup>。OIC的病机更为复杂,盐酸羟考酮缓释片、吗啡等为天然阿片生物碱类药物,是从罂粟植物中提取及衍生而来,相当于古代医籍中“阿芙蓉”“罂粟壳”等药物,历代医家对其性味有不同见解。从其功用看,阿片类药物多味辛香,性温燥、收涩,善于走窜全身,为耗气伤津之品,极易诱发和加剧阴阳平衡失调,耗伤津液,酸涩收敛,致使肠腑闭塞不通<sup>[15-16]</sup>。晚期癌痛OIC患者发病同时存在多种致病因素,可归结为“本虚”“邪实”“药邪”<sup>[17]</sup>,病机为本虚邪实、寒热错杂,总体治则以通下为主。晚期肿瘤患者多

气血阴阳亏损,难以耐受峻烈泻下药物内服以攻逐里实的治法,而中医外治则可发挥良效。清代吴中名医徐洵溪在《医学源流论·薄贴论》中云:“用膏贴之,闭塞其气,使药性从毛孔而入其腠理,通经贯络,或提而出之,或攻而散之,较之服药尤有力,此至妙之法也”,明确指出通过中药敷贴可使药物透过皮毛腠理而发挥作用,较内服效应更强,故徐氏断言:“凡病之气聚血结而有形者,薄贴之法为良。”本研究

所用通便膏以大承气汤为主方,方中生大黄泻下攻积,荡涤肠胃、推陈致新、通利水谷;枳实导坚开结,削年深之坚积,除腹胀、消宿食、下气逆;玄明粉软坚通便;厚朴除满消胀、消痰下气;槟榔攻坚行滞、破郁消满;陈皮辛能散,苦能泄,可破痼清热,行滞气而泻郁满,降浊阴而止呕啰;公丁香辛温,能散太阴寒湿,平厥阴胀气,同时补肾助阳;当归养血滋阴、清风润木,起经脉之细微,回肢节之逆冷,缓解里急腹痛,润燥滑肠。全方标本兼治,共奏行气导滞、通便泻下、消瘀涤荡、滋阴助阳之功。另加黄蜡、麻油作为赋形剂,还有止痛、润肠、助药力透达之功效。本研究所用的脐疗法即将药物贴敷于神阙穴,该穴为任脉要穴,为冲、任、督三脉交会处,为经络之总枢,与百脉相通,内联五脏六腑,外达四肢百骸,故有“脐通百脉”之说。现代医学研究表明,脐部临近腹腔组织,穴下浅层有第十胸神经前支的前皮支和腹壁脐周静脉网,深层有第十一胸神经前支的分支,神经和血管网络有利于药物吸收并发挥作用<sup>[18]</sup>。脐疗法药力集中,药物渗透性强,药物成分通过皮肤吸收渗透到体内,又通过经络传导,弥散体内,通达全身,刺激胃肠道,且不良反应较小,在便秘的防治中取得良好疗效<sup>[19]</sup>。

本研究结果显示,在乳果糖口服溶液治疗的基础上加用中药通便膏脐部敷贴能明显改善晚期癌痛OIC患者的粪便性状、便秘程度、临床症状和生活质量,显著提高中医证候疗效,且操作简单,易于临床使用。治疗期间治疗组患者有3例出现敷贴部位皮肤瘙痒,对症处理后可继续治疗,可见通便膏脐部敷贴安全性良好。但本研究也有如下不足:考虑到晚期癌痛OIC目前尚无统一的中医证候疗效评价指标,在中医证候疗效评价上,只能参考相似临床研究并结合临床实际情况来制定,存在一定的主观性;本研究样本量有限,观察周期较短,缺少相关客观指标。下一步拟扩大样本量,进行多中心临床试验,并尝试探索相关机制研究并加入客观指标,以更好地为中医外治法防治OIC提供循证医学证据。

#### 参考文献

- [1] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会.镇痛药物不良反应专家共识[J].肿瘤代谢与营养电子杂志,2021,8(2):139.
- [2] 王友青,白向丽,宋星,等.111例癌性疼痛患者社区治疗临床分析[J].中国全科医学,2018,21(26):3228.
- [3] 赵炳媛,姜桂春,曹银平,等.肿瘤患者阿片类药物相关性便秘与缓泻剂应用的相关性研究[J].上海护理,2019,19(10):29.
- [4] 符丹丽,陈培丰.中医药治疗阿片类药物相关性便秘研究进展[J].浙江中西医结合杂志,2018,28(1):75.

- [5] CAMILLERI M, DROSSMAN D A, BECKER G, et al. Emerging treatments in neurogastroenterology: a multidisciplinary working group consensus statement on opioid-induced constipation[J].Neurogastroenterol Motil, 2014, 26(10):1386.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [7] 中华中医药学会脾胃病分会.便秘中医诊疗专家共识意见(2017)[J].北京中医药,2017,36(9):771.
- [8] RIEGLER G, ESPOSITO I. Bristol scale stool form. A still valid help in medical practice and clinical research[J]. Tech Coloproctol, 2001, 5(3):163.
- [9] 周思远,刘婷,覃海知,等.临床常用便秘诊断和疗效评价量表的特征[J].世界华人消化杂志,2013,21(25):2611.
- [10] 王燕荣,张俊利.癌痛运肠通腑方联合西医治疗晚期恶性肿瘤患者阿片类药物相关性便秘疗效及对生活质量的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,30(30):3396.
- [11] 徐美玲,向光芳,冯兵,等.阿片类药物相关性便秘的治疗药物研究进展[J].华西药学杂志,2020,35(4):458.
- [12] 单文倩,胡凯文,顾柯,等.美国国家综合癌症网络成人癌痛临床实践指南解读[J].中国临床医生杂志,2022,50(1):30.
- [13] 杜海鹏,冯福梅,何志国,等.阿片类药物引起便秘的治疗进展[J].中国老年保健医学,2019,17(2):104.
- [14] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2003:263.
- [15] 蓝姝.基于癌性疼痛探析阿片类药物中医性能的临床研究[D].成都:成都中医药大学,2019.
- [16] 马永剑,张鹏琳.辨证认识癌痛患者阿片类药物相关性便秘的中医病机[J].中国中医药现代远程教育,2018,16(12):86.
- [17] 林安阳.基于温阳通便理论探讨“通便散”穴位贴敷治疗肿瘤脾肾阳虚型OIC的临床研究[D].福州:福建中医药大学,2021.
- [18] 石学敏.针灸学[M].2版.北京:中国中医药出版社,2007:111.
- [19] 宋娜,赖宗浪,程俊,等.中药贴敷神阙治疗阿片类药物相关性便秘疗效的系统评价[J].世界中医药,2019,14(7):1686.

第一作者:欧阳怡然(1990—),女,医学硕士,主治医师,主要从事中医药防治恶性肿瘤研究。

通讯作者:刘敏,医学博士,主任中医师,硕士研究生导师。liumin6958@163.com

收稿日期:2022-12-11

编辑:吴宁 张硕秋