

- 律的文献研究[J]. 新中医, 2012, 44(12): 129-130.
- [5] 李建生, 余学庆, 王至婉. 病证结合诊疗模式下证候诊断标准建立的关键环节[J]. 中医杂志, 2013, 54(15): 1261-1264.
- [6] 成肇智. “中医主症证治学” 简述[C]// 中华中医药学会. 中华中医药学会中医诊断学分会第十次学术研讨会论文集. 咸阳: [出版者不详], 2009: 2.
- [7] 胡晓娟, 袁广德. 中医辨证之主、次症思维临床应用体会[J]. 光明中医, 2012, 27(8): 1694-1695.
- [8] 王至婉, 赵栋梁, 张甜, 等. 急性气管-支气管炎证候分布规律的临床调查[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(9): 2164-2166.
- (责任编辑: 冯天保, 钟志敏)

中医药治疗阿片类药物所致便秘新进展

张健烽¹, 刘云霞²

1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 杭州市第三人民医院肿瘤科, 浙江 杭州 310009

[摘要] 便秘是晚期癌痛病人服用阿片类药物最常见的并发症, 发生率高达 90%~100%, 不仅出现在用药早期, 而且贯穿整个治疗过程。临床主要表现为腹胀、便量减少、排便不尽感及里急后重, 甚至引起恶心呕吐、呼吸困难、情绪异常、焦虑、抑郁等, 严重干扰患者生活, 增加癌痛患者额外痛苦。中医药治疗阿片类药物所致便秘 (Opioid-induced constipation, OIC) 方法多样, 疗效肯定, 优势显著, 近年来涌现了较多的临床报道和研究。现就 OIC 的病因病机及治疗方法作简要综述。

[关键词] 阿片类药物所致便秘 (OIC); 中医药; 治疗; 综述

[中图分类号] R595.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 12-0035-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.12.010

New Progress on Chinese Medicine for Opioid-induced Constipation

ZHANG Jianfeng, LIU Yunxia

Abstract: As the most common complication of patients with advanced cancer pain after the administration of opioids, constipation occurs in the early stage of medication and throughout the whole treatment process, of which the incidence is up to 90% to 100%. The main clinical manifestations include abdominal distention, reduce in defecation amount, sense of incomplete defecation and tenesmus, even leading to nausea and vomiting, dyspnea, emotional disorder, anxiety and depression, which seriously disturb the life of patients and result in extra pain of patients with advanced cancer pain. Opioid-induced constipation is treated with Chinese medicine, added to which the methods are various, the clinical effect is definite and the advantages are significant. In this way, numerous clinical reports and researches spring up in recent years. The etiology and pathogenesis of OIC as well as its treatment will be briefly reviewed in the passage.

Keywords: Opioid-induced constipation (OIC); Chinese medicine; Treatment; Review

据世界卫生组织统计, 肿瘤患者中至少有 1/3 存在不同程度的疼痛, 而晚期癌症患者癌痛高达 60%~90%^[1]。因此, 癌痛作为肿瘤的常见并发症, 严重影响了患者的生存质量。目前

癌痛的规范化治疗方法常采用 WHO 推荐的“三阶梯”止痛方案, 使用的主要为阿片类药物。便秘作为阿片类药物使用时出现的最主要不良反应, 其持续存在, 给患者身心带来极大的痛

[收稿日期] 2018-05-26

[基金项目] 浙江省自然科学基金项目 (LQ18H290001)

[作者简介] 张健烽 (1993-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合诊治肿瘤内科疾病。

[通信作者] 刘云霞, E-mail: zjhzylyx@163.com。

苦,日渐成为癌痛治疗的瓶颈^[2]。现代医学治疗阿片类药物所致便秘(Opioid-induced constipation, OIC)方式单一,疗效局限,为延续癌痛患者的治疗,延长其生存期,改善生活质量,探索OIC的中医药治疗方法尤为重要。

1 病因病机

《诸病源候论·卷之十四·大便难候》曰:“大便难者,由五脏不调,阴阳偏有虚实,谓三焦不和则冷热并结故也。”又云:“邪在肾亦令大便难。”“渴利之家,大便亦难,所以尔者,为津液枯竭,致令肠胃干燥。”可见引起便秘的原因有很多,OIC属中医学便秘范畴,但相对于普通便秘的病因病机更为复杂。阿片类药物性多温燥,辛香走窜,长期使用易妄动真元,扰乱气血运行,耗气伤津,为其外因。癌症患者患病前即存正气亏虚之本,加之癌毒结聚之害、饱尝反复放疗之苦则正气消耗更甚,气血津液生化乏源^[3];且患者多情志失调,忧思气结,又或久坐久卧,均可致气机升降失调,津液输布失常。上述合而为内因。内外合因,同气相求,以至大肠传导失司、肠道失润失养,故而便秘。《素问·灵兰秘典论》云:“大肠者,传导之官,变化出焉。”故其病位在大肠,基本病机为大肠传导功能失常,与肺、脾、胃、肝、肾等脏腑密切相关。本虚标实,虚实夹杂,腑气不通,糟粕不下,发为本病。

2 辨证分型

OIC比普通便秘病因更繁杂,凸显出中医辨证论证的必要性。然目前尚无统一的证型标准,各医家多根据自己的临床经验辨证,关洁珊^[4]按虚实将OIC分为实证:热结型;虚证:气虚型、血虚型和阳虚型。附舰等^[5]根据长期临床观察,认为OIC的实证有:气滞型、郁热型;虚证有:津亏型和血虚型。

3 中医药治疗

3.1 复方内服 “汤者,荡也,去大病用之”,中药汤剂因其吸收快,效果好,且有便于随证加减的优点,目前,对于OIC的治疗临床上运用较为普遍。

经典方的应用:(1)加味济川煎——温肾益精、益气健脾、润肠通便。赵常国等^[6]运用加味济川煎治疗OIC患者。将90例患者纳入研究,治疗组45例予加味济川煎(肉苁蓉、党参、火麻仁各20g,当归、泽泻、白术各15g,牛膝、枳壳各10g,升麻6g,水煎服,150mL/次,每天3次),对照组予开塞露40mL纳肛,每天1次,6天后统计出治疗组的有效率91.11%,明显高于对照组60.00%的有效率。研究者认为OIC患者以脾肾阳虚型居多,肾阳不足,下元不温,阴寒凝滞,腑失通利,引起便秘。《景岳全书·卷三十四·卷五十一》曰:“济川煎,凡病涉虚损而大便秘结不通……,宜此主之,此用通于补之剂也,最妙!最妙!”原方加党参、白术、火麻仁可增培本固元,润肠通便之效。全方共凑温肾培本,润肠通便之功。

(2)增液承气汤合麦门冬汤——清肺润肠、下气通便。王

愿达^[7]在总结归纳其导师30多年的临床经验中得出:阴虚型OIC可采取“肺肠同治”治法,在润肠的同时重视肺的正常生理功能的恢复,双管齐下,方可事半功倍。其将72例阴虚型OIC患者随机分为治疗组和对照组,各36例。治疗组予麦门冬汤合增液承气汤加味(麦冬、玄参、南沙参各30g,生地黄、太子参各20g,桔梗、苦杏仁、陈皮、生大黄、法半夏、梗米、大枣各10g,芒硝(兑服)、炙甘草各5g,水煎服,150mL/次,每天2次),对照组予聚乙二醇4000散,水冲服,10g/次,每天2次,2周后结果显示,治疗组不仅能显著改善便秘的症状,而且能显著改善除形体消瘦外以阴虚为主要表现的中医症候、提高患者生活治疗评分及生活质量,且上述指标均优于对照组。研究者认为癌痛患者反复治疗后多肾精已亏,加之阿片类药物伤阴,扰乱气机,肺的宣发肃降功能失常而致气机不利,大肠无力推动;更有阴伤则肺输布津液无源,肠燥津亏,大便干结不下。“肺与大肠相表里”“肺肠同治”体现中医“治病必求于本”的治疗原则。

(3)新加黄龙汤——益气滋阴、泄热通便。张俊萍等^[8]主张晚期癌痛病人多气阴两虚,且糟粕停滞,日久化热,应益气滋阴,泄热通便,宜新加黄龙汤主之。故进行了一项随机对照试验,治疗组38例予新加黄龙汤(玄参、麦冬、生地黄各15g,当归、生大黄各10g,人参、生甘草各6g,海参2条,芒硝3g,姜汁2匙,水煎服,150mL/次,每天2次),另外30例患者口服麻仁软胶囊,2~3粒/次,每天2次,作对照。3周后结果显示治疗组94.7%的有效率比对照组高21.4%;在缓解患者治疗前后便秘伴随症状如腹胀、食欲减退、恶心、嗝气、口苦、肛门疼痛方面,治疗组改善率达92.1%,显著高于对照组。全方泻结泄热与滋阴益气并行为治,正气得运,阴血得复,则药力得行,邪热自平,大便乃通。

(4)加味枳术汤——健脾补虚、行气导滞、祛瘀止痛。徐丰改^[9]认为治疗OIC应该从“虚、瘀、滞”入手,将30例OIC患者予加味枳术汤(生白术、黄芪各30g,枳实15g,白芍20g,水煎服,150mL/次,每天3次)作为治疗组,对照组30例予莫沙比利片,5mg/次,每天3次,4周后评价疗效。治疗组有效率为93.3%,对照组为71.4%,治疗组明显优于对照组;在缓解腹痛方面,治疗组83.3%的有效率也明显优于对照组。枳术汤由白术、枳实2味药组成,为《金匱要略》中行气消痞之基础方。研究者加黄芪、枳、芪、术为伍可补虚除滞,佐白芍既防耗损阴血,又理气和血以消瘀,全方融补气养血、升清降浊、调和脾胃为一体,纵无泻下通便之药,但可达扶正通下之功。

经验方的应用:王煜坤^[10]使用自拟扶正润肠方(由党参、白术、茯苓、陈皮、当归、熟地黄、川芎、白芍、枳实、炒槟榔、炒柏子仁、炒酸枣等组成)治疗OIC有效率达91.3%。该方以四君子合四物,补气养血,鼓舞正气为先;再配合润肠药及理气药,下气通便在后。补虚泻实,通便而不伤正,养润而

不留滞。郭延东等^[14]采用芍黄通便合剂(由白芍、大黄、白术、芒硝、火麻仁、决明子、枳实等组成)治疗 OIC 患者,在治疗便秘,改善肠鸣、腹胀痛、嗝气、胸肋痞满等症状方面均有良好获益。候淑芳等^[12]自拟加味麻子仁汤(由麻子仁、白芍、枳实、大黄、川朴、南杏、黄芪、当归、肉苁蓉组成)治疗 24 例 OIC 患者,与使用乳果糖治疗的 24 例患者作对照,得出加味麻子仁汤治疗 OIC 疗效显著,且可减轻患者痛苦、提高生活质量。

目前,针对 OIC 患者中药内服汤剂的运用多以扶正祛邪为治则,常运用火麻仁、柏子仁、郁李仁等润肠通便药,达“急则治其标”目的的同时,考虑到癌痛患者的特殊体质,故又常常运用黄芪、白术、党参、白芍、当归、川芎、枳实、厚朴等益气健脾、理气养血,在促进排便,缓解便秘的同时,亦可改善患者痞满、腹痛、纳差、乏力等症状。显示出其相对于西药的单纯通便,在疗效上极大的多元性和优越性。

3.2 外治 内服中药汤剂的疗效固然显著,但对于长期口服阿片类药物的癌痛患者,有些已存在恶心、呕吐等胃肠道反应,患者进食差,汤药不易送服时,中医药外治法不失为一种有效的尝试^[13]。

敷脐:王瑶等^[14]利用自拟通便散(由大黄、二丑、枳壳、槟榔等,作糊状,敷于神阙穴)和口服酚酞片作随机对照研究,结果显示治疗组在增加周排便次数、减少排便时间和降低排便困难程度方面显著高于口服酚酞片组,治疗有效率达 85.53%。另有研究使用大黄、枳实、厚朴、冰片磨粉加温水成糊状,贴敷于神阙穴,每天换药 1 次,连用 1 周,显示出与使用乳果糖组治疗 OIC 大致相同的有效率,但在减少腹痛、腹泻等不良反应方面明显优于乳果糖组^[15]。以大黄为主要配方的敷脐疗法,近年来不胜枚举,在治疗 OIC 时均取得可喜疗效,更有研究证实大黄单独磨粉敷脐配合提肛运动(提肛后憋气 5 s 后缓缓呼气,全身放松 10 s,重复循环 20 次)或天枢穴按摩(食指、中指指腹按压天枢 15 min)治疗 OIC 也取得了确切疗效^[16-17]。

针灸:目前 OIC 的针灸治疗,往往以“病位在大肠”为出发点,常选取手阳明大肠经募穴:天枢,大肠之背俞穴:大肠俞,俞募结合再配以大肠之气相合的上巨虚,取“合治内腑”之意。或佐以支沟调畅气机,或佐以照海滋阴增液,或佐以足三里固护脾胃。徐海燕等^[18]运用针刺和麻仁润肠丸分别对 36 例 OIC 患者进行疗效观察,选取以上穴位为针刺点,每天 1 次,10 天后治疗组总有效率为 94.4%。刘田田^[19]选取天枢、大肠俞、上巨虚、支沟、足三里,通过穴位埋线法治疗 32 例 OIC 患者取得较好疗效的研究与上述报道也有异曲同工之妙。但从经济利益与创新性等方面考量,后者似乎更胜一筹,穴位埋线不需要每日行针刺,节省成本;且 1 次治疗后的针刺效应更加强烈、持久。对于长期服用阿片类药物的癌痛患者来说,穴位埋线对于便秘这一顽疾的治疗更体现了中医学“深内而久留之,以治顽疾”的理念。另外,对于针刺治疗依从性较差的患者,艾灸所取得的疗效也不容忽视^[20]。

灌肠:中药灌肠对于普通便秘的治疗就已立竿见影,在 OIC 的治疗上,也有不俗的表现。有研究利用增液汤加减(由玄参、麦冬、生地黄、生大黄、火麻仁等组成)治疗 60 例因口服盐酸羟考酮缓释片而致便秘的癌痛患者,总有效率达 75%^[21]。李晨等^[22]使用自拟涤肠汤(由枳实、厚朴、番泻叶、莱菔子、青皮、芒硝组成)和甘油灌肠剂作对比,分别治疗 30 例 OIC 患者,结果显示涤肠汤的疗效相对于甘油灌肠剂更加显著。

3.3 内外合治 中医药内治法与外治法合用,相辅相成,互为补充,既可以增加疗效,又可以减少各自使用的不良反应,应用前景广阔,逐渐成为近年来研究的热点。既有自拟以益气温阳为主要功效的方剂口服联合行气通便的膏药穴位敷贴进行治疗的临床报道^[23],又有黄芪汤合枳术汤化裁而成的方剂口服联合具有补气、行气、通腑功效的针刺治疗^[24],还有口服六磨汤配合调畅气机、改善胃肠功能的艾灸治疗,且总有效率均达 89%以上^[25]。

不难发现,无论是针药结合还是汤药配合艾灸或穴位敷贴,都体现出研究者们大多“从气论治”的思路。《内经》有云:“百病之生于气”,而《症因脉治·大便秘结论》言:“诸气怫郁,则气壅大肠,而大便乃结”。诚然,气的升降出入失常无疑会导致便秘的发生,追本溯源,OIC 内外合治法主要“从气论治”亦不失中医理论支持。

4 总结和展望

中医药对于 OIC 的治疗方法远不止这些,还包括中药足浴、药膳等治疗手段,它们的共同点都是在中医理论指导下,以人为本,辨证施治。正因如此,中医药疗法除了解决单纯使用西药所起到的解除便秘的作用,在预防便秘再发、减轻伴随症状、减少并发症、促进患者的胃肠功能恢复、改善患者现有体质等方面所发挥的作用,现代医学只能望尘莫及。当然,在肯定中医药疗效的同时,我们应该及时发现尚存的一些问题并提出相应的解决策略:(1)中医治疗方法缺乏科学、严谨、详实的实验研究机制的阐明,要提高国际认可度,应加快整合以实验为基础、以临床研究为抓手的双向研究策略,使疗效更具有说服力。(2)目前,国内报道的随机对照研究以小样本、近期疗效观察为主,在今后的研究中,尽可能采用大样本、多中心设计方法,对远期疗效观察应有所侧重。(3)统一的辨证分型和疗效评价标准有待进一步确定。总之,中医药内服、外治以其高效、价廉、不良反应低、注重整体调节等优势必将发挥不可替代的作用。未来,我们还应:(1)勤于挖掘中医药古籍中的名方、经方,在传承中发扬经典优势,拓宽治疗思路;(2)善于总结、运用名老中医经验方,汲取其中精华,以经验促疗效;(3)综合运用中医药各种治疗手段,因人而异,量体裁衣,使疗效达最大化。

[参考文献]

[1] Zhu XC, Zhang JL, Ge CT, et al. Advances in cancer pain

- from bone metastasis[J]. Drug Des Devel Ther, 2015(9): 4239-4245.
- [2] Cook SF, Lanza L, Zhou X, et al. Gastrointestinal side effects in Chronic opioid users: results from a population-based survey[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27(12): 1224.
- [3] 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): 75-76.
- [4] 关洁珊, 林丽珠, 高海利, 等. 小承气汤合增液汤治疗阿片类止痛药所致便秘 50 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2014, 46(2): 35-36.
- [5] 附舰, 闵婕, 杨雪, 等. 润肠通便方治疗阿片类相关便秘 36 例[J]. 陕西中医, 2013, 34(5): 537-538.
- [6] 赵常国, 刘颖, 石颖, 等. 加味济川煎治疗阿片性便秘(阳虚型)45 例临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(5): 29-30.
- [7] 王愿达. 麦门冬汤合增液承气汤加味“肺肠同治”治疗阿片类药物所致阴虚便秘的临床研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2017.
- [8] 张俊萍, 田菲. 新加黄龙汤治疗阿片类药物所致便秘的临床观察[C]//中国中西医结合学会肿瘤专业委员会. 第三届全国中医、中西医结合肿瘤学术交流大会暨第十二届全国中西医结合肿瘤学术大会论文汇编. 宁波: [出版者不详], 2010: 3.
- [9] 徐丰改. 加味枳术汤干预长期服用阿片类止痛药物治疗癌痛引起的便秘的疗效观察[D]. 泸州: 泸州医学院, 2014.
- [10] 王煜坤. 扶正润肠汤治疗阿片类药物性便秘疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(6): 811-817.
- [11] 郭延东, 胡晓燕, 李林, 等. 芍药通便合剂治疗阿片类药物所致气滞型便秘的疗效观察[J]. 西部医学, 2017, 29(3): 399-402.
- [12] 候淑芳, 谢洁芸, 林锦秀. 加味麻子仁汤治疗阿片类药物所致便秘的临床研究[J]. 云南中医学院学报, 2017, 40(1): 41-43, 47.
- [13] 邓海燕, 陈信义, 刘丹, 等. 中药穴位贴敷神阙穴治疗阿片类药物所致便秘的临床观察[J]. 中国医刊, 2016, 51(7): 110-112.
- [14] 王瑶, 张书生. 通便散穴位贴敷治疗阿片类药物所致便秘的疗效观察[J]. 中医临床研究, 2017, 9(19): 50-51.
- [15] 梁超, 邓海燕, 郑丽平, 等. 中药敷脐治疗阿片类相关性便秘的临床观察[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(7): 119-121.
- [16] 蔡娇芝, 赵莞丽. 大黄粉神阙贴敷联合按压天枢防治阿片类药物不良反应便秘效果观察[J]. 新中医, 2015, 47(3): 260-261.
- [17] 夏超. 提肛运动配合中药穴位贴敷治疗阿片类药物所致便秘的疗效观察[J]. 全科护理, 2015, 13(35): 3598-3599.
- [18] 徐海燕, 杨红. 针灸治疗阿片类药物性便秘疗效观察[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(8): 985-986.
- [19] 刘田田. 穴位埋线防治阿片类药物所致便秘的临床观察[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2017.
- [20] 严妍, 程园园, 任晓琴. 艾灸对癌痛患者阿片类药物镇痛致便秘的疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(8): 785-786.
- [21] 张传霞, 任鲁颖. 中药灌肠法治疗阿片性便秘的临床观察[J]. 光明中医, 2014, 29(12): 2580-2581.
- [22] 李晨, 金昌凤, 刘玉明. 涤肠汤灌肠治疗阿片类药物所致便秘疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2014, 30(1): 10.
- [23] 郭丽. 中药口服配合穴位贴敷治疗药物性便秘 60 例疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(19): 2557-2558.
- [24] 周冬冬. 从气论治针药结合治疗阿片类药物所致便秘的临床研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2016.
- [25] 钟斯婷, 劳敏莹. 六磨汤配合艾灸治疗阿片类药物所致便秘临床研究[J]. 新中医, 2016, 48(4): 59-60.

(责任编辑: 冯天保, 钟志敏)