

消胀通便膏在晚期肝癌患者阿片类药物相关性便秘的应用研究

何亚伦, 祁智, 常杰

Application of eliminating flatulence and laxative cream in advanced hepatocellular carcinoma patients with opioid-associated constipation

HE Yalun, QI Zhi, CHANG Jie

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202309009>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

芬太尼透皮贴剂联合吗啡皮下注射治疗晚期肝癌介入治疗后疼痛的护理观察

Pain Management with fentanyl transdermal and morphine subcutaneous injection for the patients with advanced liver cancer pain after intervention therapy

药学实践与服务. 2017, 35(1): 75-77 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2017.01.019)

环孢素注射液在肾移植患者中的血药浓度与基因多态性的相关性研究

Study on correlation between plasma concentration of cyclosporine injection and gene polymorphism in renal transplant patients

药学实践与服务. 2020, 38(4): 334-339 DOI: [10.12206/j.issn.1006-0111.201911107](https://doi.org/10.12206/j.issn.1006-0111.201911107)

丙戊酸钠及其代谢产物与肝损伤的相关性分析

Correlation analysis of valproic acid and its metabolites to hepatotoxicity

药学实践与服务. 2020, 38(3): 273-276 DOI: [10.12206/j.issn.1006-0111.201910080](https://doi.org/10.12206/j.issn.1006-0111.201910080)

免疫治疗在肝细胞癌治疗中的进展

Progress in immunotherapy for hepatocellular carcinoma

药学实践与服务. 2017, 35(4): 362-366 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.019)

1例原发性肝癌合并2型糖尿病行射频消融术治疗后并发肝脓肿的药学监护

Pharmacological monitoring in a case of primary hepatocellular carcinoma with type 2 diabetes mellitus followed by hepatic abscess after radiofrequency ablation

药学实践与服务. 2019, 37(4): 365-369 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2019.04.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2019.04.016)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

消胀通便膏在晚期肝癌患者阿片类药物相关性便秘的应用研究

何亚伦^a, 祁智^b, 常杰^c (海军军医大学第三附属医院: a. 中西医结合科, b. 肾内/神经内科, c. 急诊科, 上海 201805)

[摘要] **目的** 探讨消胀通便膏在晚期肝癌阿片类药物相关性便秘(OIC)的应用研究。**方法** 选取2021年6月至2022年12月在海军军医大学第三附属医院诊治的120名晚期肝癌合并OIC患者作为研究对象。采用随机数字表法将患者分为对照组(乳果糖+常规治疗)与试验组(消胀通便膏+常规治疗),比较两组排便情况、生活质量、治疗后综合评价(经济成本、腹泻发生次数以及阿片类药物使用剂量是否有变化)。**结果** 干预28d后,两组患者在缓解OIC方面均有较好的效果($P < 0.05$),对于晚期肝癌患者生活质量、经济成本及腹泻次数方面,试验组均显著优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 在治疗晚期肝癌患者OIC中,使用外敷消胀通便膏和口服乳果糖液均可缓解便秘症状。其中,消胀通便膏更易被患者接受,且在生活质量和经济成本方面更优,对提高患者满意度和安全性是一个更佳的选择。

[关键词] 阿片类药物相关性便秘;晚期肝癌;穴位贴敷;中药膏剂

[文章编号] 2097-2024(2024)00-0001-04

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202309009

Application of eliminating flatulence and laxative cream in advanced hepatocellular carcinoma patients with opioid-associated constipation

HE Yalun^a, QI Zhi^b, CHANG Jie^c (a. Department of Integrated Chinese and Western Medicine, b. Department of Nephrology and Neurology, c. Emergency Department, the Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 201805, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the curative effect of anti-flatulence laxative cream on patients with advanced hepatocellular carcinoma and opioid-associated constipation(OIC). **Methods** 120 patients with advanced liver cancer complicated with OIC who were treated at the Third Affiliated Hospital of Naval Medical University from June 2021 to December 2022 were selected as the study subjects. The patients were divided into a control group(lactulose + conventional treatment) and an experimental group(anti-flatulence and laxative cream + conventional treatment)using a randomized numerical table method. Two groups were compared in terms of defecation, quality of life, and comprehensive post-treatment evaluation(economic cost, number of occurrences of diarrhea, and whether or not there was a change in the dosage of opioids used). **Results** After 28 days of intervention, both groups showed better results in relieving OIC($P < 0.05$), and the experimental group was significantly better than the control group in terms of the quality of life of patients with advanced hepatocellular carcinoma, the economic cost and the number of diarrhea($P < 0.05$). **Conclusion** In the treatment of OIC in patients with advanced hepatocellular carcinoma, constipation could be relieved by using both topical decongestant laxative cream and oral lactulose solution. Among them, anti-stagnation and laxative cream was more acceptable to patients and superior in terms of quality of life and economic cost, which could be a better choice for improving patient satisfaction and safety.

[Key words] opioid-associated constipation; advanced hepatocellular carcinoma; acupoint application; Chinese herbal plaster

肝区疼痛是肝癌病人最为常见的症状之一,初诊发生率为25%,晚期发生率为60%~80%,其中1/3为重度疼痛^[1]。随着对癌痛治疗的不断深入,阿片类药物具有高效、多种途径使用、副作用少、耐受性好及可调整剂量的优势^[2]。然而,60%~90%的癌症患者使用阿片类镇痛药会出现阿片类药物相关性便秘(OIC)^[3]。便秘症状有时超过了疼痛本身,严重影响患者的生活质量,甚至有患者因无法

忍受OIC而停止使用阿片类药物,从而放弃治疗^[4]。对于晚期肝癌患者,便秘则尤为致命,因便秘不缓解会导致肠道代谢产物无法及时排出,毒素被肠道吸收易引起机体自身中毒,患者可出现烦躁不安、恶心、腹胀、食欲下降等症状,甚至引发肝性脑病,从而加重疾病进展^[5]。晚期肝癌患者普遍门静脉压力增高,在用力屏气排便时极易诱发消化道出血,从而可能危及生命。

对于OIC的治疗,欧洲姑息治疗协会建议优先考虑将泻药作为预防措施^[6]。泻药是常见的治疗

[作者简介] 何亚伦

OIC 的药物之一。传统泻药可分为缓泻剂和强效泻药,乳果糖是强效泻药的一种。然而,很多患者使用传统泻药的治疗效果并不理想。此外,过度使用传统泻药可能导致患者产生耐受性,并引起一系列不良反应,如脱水、腹胀和皮炎等,这些反应也可能使患者放弃治疗^[7]。

根据中医理论,便秘以潜在病因大致分为实证和虚症。中医内科学将便秘分为实秘和虚秘。针对肝癌晚期 OIC 患者与其他癌症 OIC 患者的不同,选择神阙穴进行穴位贴敷与消化器官位置毗邻,敷贴能激发各经气作用全身发挥培元固本、回阳救脱、和胃理肠的治疗作用。而消胀通便膏在“枳术丸”及“调胃承气汤”基础之上,结合肝癌患者中医证型,经过临证反复验证优化而成,可外贴神阙穴,缓解肝癌患者 OIC。因此,本研究以口服乳果糖为对照,评估消胀通便膏治疗肝癌晚期 OIC 的疗效,以期进一步指导临床实践。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月至 2022 年 12 月在海军军医大学第三附属医院中西医结合科诊治的 120 名晚期肝癌合并 OIC 患者作为研究对象。采用随机数字表法将患者分为对照组与试验组,每组各 60 例。本研究经所在医院伦理委员会批准(伦理批准号: EHBHKY2023-H016-P001),每位患者均签署知情同意书。

1.2 纳入及排除

1.2.1 纳入标准

①符合罗马 IV OIC 诊断标准^[8];②巴塞罗那肝癌临床分期晚期及终末期的肝癌患者^[9];③使用阿片类药物 ≥ 7 d;④预计生存期 >3 个月;⑤年龄大于 18 岁;⑥意识清晰并签订知情同意书。

1.2.2 排除标准

①有严重心肺功能、严重凝血功能障碍的患者;②合并肠道疾病的患者;③不能配合者和精神病患者;④神阙穴附近存在皮肤破损;⑤对所用药物产生过敏反应者;⑥正在参与其他临床试验。

1.2.3 脱落标准

①因病情变化无法参与完整疗程或用挽救性泻药;②在研究期间患者自行更换药物;③患者自行退出。

1.3 治疗方法

1.3.1 常规治疗

两组患者均在住院期间接受健康宣教:①三阶

梯止痛相关知识;②逐步形成合理的排便习惯;③适量饮水,保证饮食中摄入足够的膳食纤维和优质蛋白;④保持每日适量的运动;⑤维持情绪稳定并积极乐观。

1.3.2 对照组

在常规治疗的基础上选择乳果糖口服溶液(荷兰 Abbott Biologicals B.V.公司,进口药品注册证号:H20171057)缓解便秘情况,口服治疗,起始剂量每日 30 ml,维持剂量每日 10 ml 至 25 ml,症状缓解后停药^[10]。

1.3.3 试验组

在常规治疗的基础上选择神阙穴进行消胀通便膏穴位贴敷,将枳实、生白术、厚朴、生大黄、芒硝、冰片、大腹皮,用药比例为 6:6:6:6:3:1:6,打磨成粉,每次取 10 g,用食醋调和涂抹在无纺布自粘敷料上贴敷神阙穴。从出现 OIC 症状起贴,根据子午流注理论择卯时(5 点至 7 点)开始敷贴^[11]。每日一贴,每贴 4 h,七日一疗程,贴敷前后清洗脐部皮肤,若贴敷期间患者出现腹泻即停药。患者在出院后可使用自研穴位贴敷药剂家庭定量制备装置(专利号:ZL202121038992.9)方便制取。

1.4 评价指标及方法

主要评价指标为便秘症状改善情况、生活质量评价以及治疗后综合评价(经济成本、及腹泻发生次数以及阿片类药物使用剂量是否有变化)。

1.4.1 便秘症状改善

便秘症状中包括排便间隔、粪便性状、排便时间、排便困难程度。采用问卷调查的方式收集资料。运用便秘患者症状自评量表(PAC-SYM)分别在治疗前、治疗第 14 天、治疗第 28 天进行评估。

PAC-SYM 的 Cronbach'a 系数为 0.91,各维度 Cronbach'a 系数为 0.81 ~ 0.90,具有较好的内部一致性效度^[12]。PAC-SYM 由粪便性状、直肠症状和腹部症状 3 个部分共 12 个条目构成,对排便次数减少、排便费力、排便疼痛、排便不尽感、粪质坚硬、粪量少、胃痛、腹部痉挛疼痛腹部胀满、有便意而难以排出、直肠出血或撕裂、直肠烧灼感等症状进行评估。每个条目采用 Likert5 点评分法进行评价,按症状严重程度由无到非常严重分别计为 0 ~ 4 分。总分为各条目得分的平均分,得分越高便秘症状越严重。

1.4.2 生活质量评价

运用癌症治疗功能评价系统之肝胆量表(FACT-Hep)(第四版)来评价治疗晚期肝癌患者便秘问题后的生活质量。分别在治疗前、治疗第

14天、治疗第28天进行评估。FACT-Hep的各维度Cronbach's α 系数为0.798~0.878,具有较好的内部一致性信度^[13]。FACT-Hep内含5个方面的评分:身体状况(PWB)、社交/家庭状况(SWB)、感情状况(EWB)、功能状况(FWB)、肝胆特意模块(HEP),其条目数分别为7、7、6、7、19,每条条目计分为0、1、2、3、4分。总分为所有条目相加,得分越高则生活质量越低,反之则生活质量越高。

1.4.3 治疗后综合评价

治疗后综合评价包括经济成本、治疗过程中发生腹泻的次数以及阿片类药物使用剂量是否有变化。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。对于计量资料(即连续变量)需先对正态性检验,对于正态分布的数据采用平均值 \pm 标准差,非正态分布的应采用中位数法,两组间比较采用 t 检验,计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

共纳入120例患者,干预期间脱落14例患者,9例患者因病情变化无法参与完整疗程,5例患者使用挽救性泻药。最终对照组52人、试验组54人完成调查。两组患者基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组患者一般资料比较

项目	对照组	试验组	t/χ^2	P
性别	-	-	0.406	0.524
男	33	31	-	-
女	19	23	-	-
年龄(岁)	59.75 \pm 15.81	61.43 \pm 15.49	-0.551	0.583
文化程度	-	-	2.944	0.229
初小	3	6	-	-
中学	28	34	-	-
专科及以上	21	14	-	-
婚姻状况	-	-	0.597	0.440
已婚	36	41	-	-
离婚或丧偶	16	13	-	-
独居	-	-	0.366	0.545
是	10	13	-	-
否	42	41	-	-

2.2 便秘症状评估

在治疗后14d时,两种治疗方法对缓解便秘

症状并没有显著的差异。然而,当治疗时间延长至28d时,观察到两组之间的差异具有统计学意义。

在本次研究的对照组中,有5位患者因为逐渐对乳果糖产生耐受性而需要采用灌肠等挽救性治疗方法,导致这些患者退出了研究。这表明乳果糖在疗效上在初期表现出了显著的效果,但随着时间的推移,其疗效逐渐减弱。与之相比,消胀通便膏外贴在长期治疗中表现出更好的效果,如表2所示。

表2 两组患者便秘自评量表治疗前、治疗后对比

治疗天数	对照组	试验组	t/χ^2	P
治疗前	2.57 \pm 0.72	2.49 \pm 0.74	0.551	0.583
治疗后14d	1.86 \pm 0.62	1.64 \pm 0.66	1.715	0.089
治疗后28d	1.45 \pm 0.56	1.05 \pm 0.37	4.323	<0.001

2.3 患者生活质量

从生活质量的角度来看,试验组表现出明显优势,使用消胀通便膏外贴相对于口服乳果糖对患者的生活质量影响更小。

缓解患者OIC能确保止痛药物的规范使用,采用脐部贴敷这种易于接受的方式有效降低治疗方式对生活的干扰,较好改善了患者的生活质量。这些因素共同作用,进一步提高了患者的生活质量,见表3。

表3 两组患者治疗前、治疗后生活质量比较

治疗天数	对照组	试验组	t/χ^2	P
治疗前	100.42 \pm 12.59	99.89 \pm 16.46	0.187	0.852
治疗后14d	91.67 \pm 12.57	89.39 \pm 15.65	0.827	0.41
治疗后28d	91.85 \pm 9.81	84.35 \pm 10.48	3.797	<0.001

2.4 综合评价

从经济成本方面,试验组的经济成本明显低于对照组,这使得患有终末期肿瘤的患者能够将有限的资源更专注于提高生活质量和缓解躯体症状。降低的经济负担为患者提供了更大的经济舒适和减轻了治疗的财务压力。

以腹泻发生率来说,在研究周期中对照组的腹泻发生率显著高于试验组。这表明乳果糖在不同患者中的效果存在不可控的差异。特别是对于肿瘤终末期的患者,由于腹泻引起的体液丢失和电解质紊乱可能导致更为严重的后果,这种差异更加凸显了试验组的优势。

对比两组止痛药物的使用剂量,研究结果显示试验组阿片类药物的使用剂量相较于对照组呈现出放缓的增长趋势。这一变化可能归因于试验组患者便秘症状的缓解以及生活质量的提升,这两者

共同作用,在一定程度上缓解了患者的疼痛感,见表4。

表4 两组患者治疗后综合评价对比

评价项目	对照组	试验组	t/χ^2	<i>P</i>
经济成本(元)	146.39±21.70	95.50±4.81	16.81	<0.001
发生腹泻的次数	4.83±3.02	2.56±1.42	4.981	<0.001
阿片类药物使用剂量增加(例数)	42	35	21.736	<0.001

3 讨论

中医普遍认为阿片类药物主要提取自传统中草药“罂粟壳”,其性温燥烈,具有辛香走窜的特点。长期摄入该类物质,容易导致机体燥热内郁、影响气血运行,导致便秘症状^[14-15]。按照WHO癌痛三阶梯止痛原则进行癌痛规范化治疗,对癌症患者躯体功能、认知、情绪以及生活质量都有极大的改善。因此,阿片类药物在晚期癌症疼痛患者中必不可少。而肝癌患者有其特殊性,中医认为肝癌属于中医学的“积聚”、“臌胀”、“胁痛”等范畴。在《黄帝内经·灵枢》中记载:“肝脉急甚为恶言,微急为肥气,在胁下如覆杯”,可见肝癌与其他癌症有显著的区别,在辩证施治上亦有不同。对患者来说,一旦发生便秘又会引起消化道出血、肝性脑病等症状,因此肝癌患者发生便秘的危险性与严重性远高于其他癌症患者^[16]。

本研究选用的消胀通便膏是在“枳术丸”及“调胃承气汤”基础之上,结合肝癌患者中医证型所优选。穴位贴敷法的机理有两种主要观点。首先,穴位贴敷法利用经络的敏感性,可以将药物效应扩大,特别适合于薄角质皮肤区域;其次,穴位贴敷法的药物能够透过皮肤角质层,迅速扩散到全身,达到治疗目的,消胀通便膏中的生大黄、大腹皮、枳实等成分具有通便、促进肠道蠕动等作用^[17]。在腧穴理论指导下,选择神阙穴作为穴位贴敷法的应用穴位,其穴位位于脐部,为全身经络之海,经络之总枢,贴敷其中可激发全身各经络之气。根据子午流注理论选择卯时进行穴位贴敷用药,卯时大肠经最旺,开穴之时用药效果最好。

综上所述,消胀通便膏在晚期肝癌OIC的患者中具有显著的缓解症状、改善生活质量和降低经济成本的作用。其具有操作简便,患者接受度、配合度高等特点,值得临床推广应用。

【参考文献】

- [1] TACHI K, AGYEI-NKANSAH A, ARCHAMPONG T. Hepatocellular carcinoma in Ghana: a retrospective analysis of a tertiary hospital data[J]. Pan Afr Med J, 2020, 36: 43-50.
- [2] SURESH N V, HARRIS J, CHORATH K, et al. Clinical practice guidelines in the management of breakthrough cancer pain: a systematic review using the appraisal of guidelines for research and evaluation(AGREE II) instrument[J]. Pain Manag Nurs, 2022, 23(4): 411-417.
- [3] 陈泽刚, 赵春妮, 张林松. 便秘通对癌症患者阿片类药物相关便秘的疗效及安全性研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(25): 3144-3148.
- [4] SCARBOROUGH B M, SMITH C B. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(3): 182-196.
- [5] 侯玉丽, 郭鸿雁, 王忠, 等. APRI与血氨联合对肝硬化并肝性脑病的诊断价值评估[J]. 北京医学, 2018, 40(4): 289-292, 385.
- [6] National Health Commission of the People's Republic of China. 癌症疼痛诊疗规范(2018年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(10): 937-944.
- [7] MIA S H, MICHAEL I B, STEPHANIE A, et al. Oxycodone for cancer-related pain[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 6(6): CD003870.
- [8] 方秀才. 罗马IV诊断标准在慢性便秘诊断中的应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(12): 1321-1323.
- [9] LI J W, GOH B B G, CHANG P E, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer outperforms Hong Kong Liver Cancer staging of hepatocellular carcinoma in multiethnic Asians: real-world perspective[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(22): 4054.
- [10] 李虹义, 魏振军, 刘端祺. 阿片类药物相关性便秘的诊疗[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(12): 603-607.
- [11] 邹玲, 代金刚. 基于“子午流注”理论解析中医时辰导引及其应用[J]. 中医药学报, 2021, 49(7): 6-9.
- [12] 宋玉磊, 林征, 林琳, 等. 中文版便秘患者症状自评量表的信度与效度研究[J]. 护理学杂志, 2012, 27(7): 73-76.
- [13] 万克艳, 李微, 杨铮, 等. 基于FACT-Hep量表的肝癌患者生活质量影响因素分析[J]. 广东医学, 2015, 36(18): 2889-2893.
- [14] 薛楚, 刘思雪, 黄芳. 罂粟科植物罂粟、延胡索和岩黄连镇痛作用的研究进展[J]. 药学研究, 2019, 38(5): 290-294.
- [15] 袁伟琛, 李慧杰, 齐元富. 中医药治疗恶性肿瘤相关性便秘研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46(6): 776-781.
- [16] 张强, 邵明义, 王琳琳, 等. 中医药治疗原发性肝癌研究述评[J]. 河南中医, 2021, 41(3): 454-457.
- [17] 张天宏, 刘秀凤, 王华等. 姜砂半夏纳米贴治疗疾病终末期患者恶心呕吐疗效及对肿瘤患者QOL影响[J]. 药学实践与服务, 2023, 41(6): 380-384.

【收稿日期】 2023-09-06 【修回日期】 2024-04-04

【本文编辑】 蔺淼