

引用:吴昊,唐星,任秦有,张兰会,耿碧竹,魏莹,郑瑾.子午流注指导下膏摩联合穴位贴敷治疗阿片类药物相关性便秘的临床观察[J].中医导报,2021,27(12):83-87.

# 子午流注指导下膏摩联合穴位贴敷治疗阿片类药物相关性便秘的临床观察\*

吴昊<sup>1</sup>,唐星<sup>2</sup>,任秦有<sup>1</sup>,张兰会<sup>1</sup>,耿碧竹<sup>1</sup>,魏莹<sup>1</sup>,郑瑾<sup>1</sup>

(1.中国人民解放军空军军医大学第二附属医院,陕西 西安 710038;

2.陕西中医药大学附属西安中医脑病医院,陕西 西安 710038)

**[摘要]** 目的:观察子午流注理论指导下自拟通便方膏摩联合穴位贴敷治疗阿片类药物相关性便秘(OIC)的临床疗效。方法:将86例OIC患者(气阴两虚证)随机分为治疗组43例与对照组43例,对照组患者予乳果糖口服液口服,治疗组通过子午流注理论予自拟通便方膏摩联合穴位贴敷治疗,观察两组患者通便有效率、Bristol粪便性状评分、肠功能指数(BFI)、便秘患者生活质量量表评分、血清炎症因子[胃动素(MTL)、P物质(SP)、生长抑素(SS)、血管活性肠肽(VIP)]水平、不良反应。结果:治疗组完全缓解率为37.21%(16/43),总缓解率为88.37%(38/43);对照组完全缓解率为25.58%(11/43),总缓解率为72.09%(31/43)。治疗组总缓解率高于对照组( $P<0.05$ )。两组患者治疗后Bristol粪便性状评分、BFI、便秘患者生活质量量表评分均较治疗前降低( $P<0.05$ ),且治疗组患者治疗后Bristol粪便性状评分、BFI、便秘患者生活质量量表评分均低于对照组( $P<0.05$ )。两组患者治疗后血清MTL、SP水平均较治疗前升高( $P<0.05$ ),血清SS、VIP水平均较治疗前降低( $P<0.05$ ),且治疗组患者治疗后血清MTL、SP水平均高于对照组( $P<0.05$ ),血清SS、VIP水平均低于对照组( $P<0.05$ )。结论:子午流注理论指导下自拟通便方膏摩联合穴位贴敷治疗阿片类药物相关性便秘有良好疗效。

**[关键词]** 阿片类药物相关性便秘;子午流注;膏摩;穴位贴敷;临床观察

**[中图分类号]** R246.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2021)12-0083-05

**DOI:**10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2021.12.016

Clinical Observation on Opioid-Induced Constipation by Plaster Moxibustion Combined with Acupoint Application in the Guidance of "Midnight Noon Ebb Flow"

WU Hao<sup>1</sup>, TANG Xing<sup>2</sup>, REN Qin-you<sup>1</sup>, ZHANG Lan-hui<sup>1</sup>, GENG Bi-zhu<sup>1</sup>, WEI Yin<sup>1</sup>, ZHENG Jin<sup>1</sup>

(1. The Second Affiliated Hospital of PLA Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi 710038, China;

2. Xi'an Traditional Chinese Medicine Encephalopathy Hospital Affiliated to Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xi'an Shaanxi 710038, China)

**[Abstract]** Objective: To observe the clinical efficacy of Tongbian Fang (通便方) ointment rubbing combined with acupoint application in the treatment of opioid-induced constipation (OIC) in the guidance of "Midnight Noon Ebb Flow". Methods: Totally 86 patients with OIC (Qi and Yin deficiency syndrome) were randomly divided into treatment group (43 cases) and control group (43 cases). Patients were treated with lactulose oral liquid in control group and patients were treated with self-made Tongbian Fang ointment rubbing combined with acupoint application in treatment group. The effective rate of defecation, Bristol fecal character score, bowel function index (BFI), quality of life scale, serum inflammatory factors [motilin (MTL), substance P (SP), somatostatin (SS) and vasoactive intestinal peptide (VIP)] and adverse reactions were observed in two groups. Results: The complete remission rate was 37.21% (16/43) and the total remission rate was 88.37% (39/43) in treatment group. The complete remission rate was 25.58% (11/43) and the total remission rate was 72.09% (31/43) in control group. The treatment group showed higher total remission rate than control group ( $P<0.05$ ). After treatment, Bristol

\*基金项目:陕西省中医药管理局项目(15JC017);2019年度陕西中医药大学校级重点项目

通讯作者:郑瑾, E-mail: zjddln@163.com

stool trait score, BFI and quality of life scale scores decreased in the two groups ( $P<0.05$ ), and the treatment group showed lower Bristol stool trait score, BFI and quality of life scale scores than control group ( $P<0.05$ ). The levels of serum MTL and SP increased in the two groups ( $P<0.05$ ), and the levels of serum SS and VIP decreased in the two groups ( $P<0.05$ ). The treatment group showed higher levels of serum MTL and SP than control group ( $P<0.05$ ), while lower levels of serum SS and VIP than control group after treatment ( $P<0.05$ ). Conclusion: In the guidance of "Midnight Noon Ebb Flow" theory, Tongbian Fang ointment rubbing combined with acupoint application is effective in the treatment of opioid related constipation.

[Keywords] opioid-induced constipation; "Midnight Noon Ebb Flow"; ointment rubbing; acupoint application; clinical observation

阿片类药物相关性便秘(opioid-induced constipation,OIC)是癌痛患者口服阿片类药物常见的并发症,发生率为80%~90%,临床表现为团块样粪便、自主排便次数减少、排便费力、排便不尽感等,其发病机制主要为阿片类药物与 $\mu$ 受体结合导致肠排空延迟、肠腺体分泌减少、排便反射神经传导降低<sup>[1-2]</sup>。现代医学以药物治疗(导泻、增加胃肠动力)、非药物治疗(灌肠)为主治疗OIC,但效果不甚理想。中医学认为OIC属于“便秘”范畴,肿瘤癌痛患者多为晚期,病邪日久,气血亏虚明显,而现代研究发现阿片类药物具有“辛燥”之性,口服日久更易引起阴液亏虚,肠道干结,失于濡养,从而导致便秘,因此OIC病因多以气阴两虚为主<sup>[3]</sup>。目前中医治疗OIC主要以中药口服及中医外治为主,其中中医外治可通过药物、器具、推拿手法等直接作用于患者皮肤、孔窍,使药物直达病所,快速改善临床症状,从而达到治疗目的<sup>[4-6]</sup>。本研究采用自拟通便方膏摩联合穴位贴敷治疗OIC(气阴两虚证)取得了良好的疗效,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参照美国胃肠病委员会(American Gastroenterological Association,AGA)发布的罗马Ⅲ诊断标准<sup>[7]</sup>:(1)排便费力(至少每4次排便中有1次);(2)排便为干球状或硬便(至少每4次排便中有1次);(3)排便不尽感(至少每4次排便中有1次);(4)排便有肛门直肠阻塞感(至少每4次排便中有1次);(5)排便需要手法帮助(如用手指帮助排便、盆底支持)以促进排便(至少每4次排便中有1次);(6)排便次数<3次/周;(7)使用阿片类药物 $\geq 1$ 周。

1.1.2 中医诊断标准 参考《便秘中医诊疗专家共识意见(2017)》<sup>[8]</sup>与《中医内科学》<sup>[9]</sup>“便秘”分型。气阴两虚证:大便干结,如羊屎状,形体消瘦,心烦失眠,潮热盗汗,腰酸膝软,或粪质并不干硬,有便意,但临厕排便困难,需努挣方出,挣得汗出短气,便后乏力,体质虚弱,面白神疲,肢倦懒言,舌淡苔白或少苔,脉细数。

1.2 纳入标准 (1)癌痛患者并持续口服阿片类止痛药;(2)年龄40~70岁;(3)符合罗马Ⅲ诊断标准,且便秘病程持续3 d以上;(4)中医辨证为气阴两虚证;(5)门诊可行治疗并可及时检查者;(6)KPS评分>50分;(7)预计生存期>3个月;(8)签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)使用阿片类镇痛药以外的镇痛药;(2)肠梗阻引起的便秘;(3)正在参加其他临床试验;(4)有智力障碍,判断疼痛强度有困难者;(5)对膏摩、穴位敷贴药物过敏者。

1.4 研究对象 本研究经过中国人民解放军空军军医大学第二附属医院伦理委员会批准(院审2019091)。选择2020年3月至2021年3月在中国人民解放军空军军医大学第二附属医院中西医结合肿瘤科住院的肿瘤患者86例,均因癌痛口服阿片类药物出现便秘,采用随机数字表法分为治疗组和对照组各43例。

1.5 治疗方法 两组均在出现OIC后继续应用止痛药。

1.5.1 对照组 予乳果糖口服液[Abbott Biologicals B.V.(荷兰)国药准字H20171057,15 mL/袋],早晚空腹口服,1袋/次,2次/d,连续10 d。

1.5.2 治疗组 予自拟通便方膏摩联合穴位贴敷,根据子午流注理论指导下予自拟通便方膏摩联合穴位贴敷,根据子午流注经络循行,大肠经循行时间为卯时05:00:00—07:00:00(穴位敷贴治疗),小肠经循行时间为未时13:00:00—15:00:00(膏摩治疗)。穴位敷贴:采用大黄(10 g)、芒硝(5 g)、莱菔子(10 g)磨粉按2:1:2进行配比,用凡士林将药物和成糊状,06:00:00—07:00:00之间(卯时)贴于神阙穴位,敷贴2~4 h后将其取下。膏摩:13:00:00—15:00:00(未时)进行膏摩治疗,将自拟通便方中药颗粒剂(黄芪30 g,麻子仁20 g,苦杏仁20 g,厚朴12 g,枳实9 g,当归20 g,瓜蒌10 g,玄参10 g,生地黄20 g,1剂/d)以凡士林为黏合剂,将中药用100℃热水50 mL溶解(与凡士林比例为1.5:1),并不断搅拌至黏稠状。操作方法:操作前1 h将膏摩药物微波炉内加热至50℃,均匀涂抹于腹部(以中脘穴为中心,半径为5~10 cm,厚度为1~2 mm),施术者立于患者右侧,以右手手掌平铺于患者腹壁上,以中脘穴为中心采用顺时针方向施以环形掌面揉法,方式由中心向外侧,10~20次,然后点按中脘穴及双侧天枢穴各15~20 s,力度由轻至重,点按深度3~5 cm,操作重复5次,时间15~20 min。1次/d,连续治疗10 d。

1.6 观察指标 观察两组患者Bristol粪便性状评分、肠功能指数(bowel function index,BFI)、便秘患者生活质量量表评分、血清炎症因子[胃动素(MTL)、P物质(SP)、生长抑素(SS)、血管活性肠肽(VIP)]、不良反应。

1.6.1 Bristol粪便性状评分 治疗前、治疗后评价患者Bristol粪便性状评分:根据大便性状将其分为7个等级,1级为分离

的硬团状,计6分,2级为团块状,计5分,3级为不连续有裂隙的香肠便,计4分,4级为连续完整的香肠便,计3分,5级为软的团块,计2分,6级为泥浆状,计1分,7级为水样便,计0分<sup>[9]</sup>。

1.6.2 肠功能指数(BFI) 治疗前、治疗后评价患者BFI:根据排便难易程度、排便不尽感及便秘总体感觉分为3个维度,每项0~100分,取平均值,分值越高表明便秘越严重<sup>[10]</sup>。

1.6.3 便秘患者生活质量量表评分(PAC-QOL) 治疗前、治疗后评价患者PAC-QOL评分:评分项目分为28项(包括便秘感觉、便秘生活、便秘症状等),每项根据程度分5个等级,分别记1、2、3、4、5分,评分越高提示生活质量越差<sup>[11]</sup>。

1.6.4 血清炎症因子 治疗前、治疗后检测患者血清胃动素(MTL)、P物质(SP)、生长抑素(SS)、血管活性肠肽(VIP)含量。晨起空腹抽取患者静脉血4 mL,3 000 r/min离心10 min,分离血清,按照ELISA试剂盒(南京卡米洛生物工程)操作步骤检测血清MTL、SP、SS、VIP含量。

1.6.5 不良反应 观察患者治疗过程中是否出现皮肤痛痒、红肿、水疱等表现;检测患者血常规、肝功能、肾功能。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[12]</sup>拟定,完全缓解(CR):大便正常或与便秘前大便情况一致;部分缓解(PR):大便性状正常或大便稍干,大便间隔72 h之内;轻微缓解(MR):排便间隔时间缩短24 h,大便性状轻微改善;无缓解(NP):便秘症状无改善或加重。总缓解率=(CR+PR+MR)/例数×100%。

1.8 统计学方法 采用SPSS 19.0进行统计分析,计量资料以“均数±标准差”( $\bar{x}\pm s$ )表示,符合正态分布的计量资料比较采用 $t$ 检验,非正态分布的计量资料比较采用秩和检验(校正),

计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基线资料 治疗前两组患者性别、年龄、病程、原发肿瘤、阿片类药物日剂量(转换成吗啡)、KPS评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。(见表1)

2.2 两组患者疗效比较 治疗组完全缓解率为37.21%(16/43),部分缓解为32.56%(14/43),总缓解率为88.37%(38/43);对照组完全缓解率为25.58%(11/43),部分缓解为18.60%(8/43),总缓解率为72.09%(31/43)。两组总缓解率比较,差异有统计学意义( $\chi^2=4.497, P=0.034$ ),治疗组优于对照组。(见表2)

表2 两组患者疗效比较(例)

组别	例数	CR	PR	MR	NP
治疗组	43	16	14	8	5
对照组	43	11	8	12	12

2.3 两组患者治疗前后Bristol粪便性状评分、肠功能指数、便秘患者生活质量量表评分比较 治疗前,两组患者Bristol粪便性状评分、BFI、便秘患者生活质量量表评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性;治疗后,两组患者Bristol粪便性状评分、BFI、便秘患者生活质量量表评分均较治疗前降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且治疗组患者治疗后Bristol粪便性状评分、BFI、便秘患者生活质量量表评分均低于对照组( $P<0.05$ )。(见表3)

2.4 两组患者治疗前后血清胃动素(MTL)、P物质(SP)、生长抑素(SS)、血管活性肠肽(VIP)比较 治疗前,两组患者血清MTL、SP、SS、VIP水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性;治疗后,两组患者血清MTL、SP水平均较治疗前升

表1 两组患者基线资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	病程( $\bar{x}\pm s$ ,d)	原发肿瘤(例)				阿片类药物日剂量( $\bar{x}\pm s$ ,mg)	KPS评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)
		男	女			肺癌	食管癌	乳腺癌	肠癌		
治疗组	43	23	20	53.73±7.62	5.24±0.41	20	15	4	4	65.60±12.33	64.78±9.51
对照组	43	21	22	52.52±6.46	5.14±0.55	18	15	5	5	63.22±13.04	64.52±9.43
检验统计量		$\chi^2=0.186$		$t=0.676$	$t=1.045$	$\chi^2=-0.537$				$t=-0.422$	$t=-0.513$
$P$		0.666		0.502	0.305	0.591				0.680	0.610

表3 两组患者治疗前后Bristol粪便性状评分、肠功能指数、便秘患者生活质量量表评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	例数	Bristol粪便性状评分				BFI				便秘患者生活质量量表评分			
		治疗前	治疗后	$t$	$P$	治疗前	治疗后	$t$	$P$	治疗前	治疗后	$t$	$P$
治疗组	43	4.47±0.57	1.93±0.21	18.73	0.007	74.20±5.08	50.87±4.62	25.56	0.001	65.43±3.49	55.13±1.63	15.74	0.001
对照组	43	4.50±0.63	2.67±0.56	12.68	0.018	74.10±3.93	63.83±4.77	14.29	0.024	66.17±2.91	59.60±2.14	7.66	0.001
$t$		-0.226	-4.583			0.245	-8.415			-1.191	-2.754		
$P$		0.823	0.008			0.808	0.013			0.243	0.008		

表4 两组患者治疗前后血清MTL、SP、SS、VIP水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	MTL(ng/L)				SP(ng/L)				SS(ng/L)				VIP( $\mu$ mol/L)			
		治疗前	治疗后	$t$	$P$	治疗前	治疗后	$t$	$P$	治疗前	治疗后	$t$	$P$	治疗前	治疗后	$t$	$P$
治疗组	43	262.55±38.17	315.15±42.77	-9.572	0.000	26.23±4.56	46.21±5.79	-9.150	0.000	52.21±8.11	24.52±3.14	10.998	0.000	42.21±8.77	30.52±4.14	12.919	0.000
对照组	43	259.54±38.31	270.94±40.53	-2.064	0.048	26.21±4.63	31.11±5.78	-0.501	0.026	52.39±8.58	30.44±4.29	6.586	0.019	42.39±8.58	37.44±5.29	6.284	0.014
$t$		0.750	10.942			0.571	8.973			-1.720	-11.379			-0.817	-10.404		
$P$		0.459	0.000			0.573	0.000			0.096	0.000			0.420	0.000		

高,血清SS、VIP水平均较治疗前降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且治疗组患者治疗后血清MTL、SP水平均高于对照组,血清SS、VIP水平均低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。(见表4)

2.5 不良反应 治疗过程中对照组患者未出现不良反应,治疗组患者治疗过程中未出现明显痛痒、红肿、水疱皮肤反应。

### 3 讨 论

中重度癌性疼痛患者需要口服阿片类药物,其中35%~80%患者因口服止痛药出现不同程度便秘、恶心、呕吐等胃肠功能障碍,便秘发生率为80%~90%。OIC严重影响患者的生活质量、治疗依从性及对阿片类药物治疗的满意度。目前欧洲姑息治疗学会推荐以泻药预防OIC,主要包括传统泻药(番泻叶、麻子仁丸)、强泻药(乳果糖、硫酸镁等),治疗机制为改变肠道渗透压及促进肠道运动,但是许多患者会出现对一种甚至多种泻药产生耐受,严重者引起脱水、腹胀和皮炎等不良反应,因此寻找合适的治法迫在眉睫。

OIC在中医学中属“便秘”范畴,病机为阴液亏虚,肠道干结,失于濡养。阿片类药物止痛机制主要为药物与体内的阿片受体结合发挥镇痛作用,但是阿片类药物与胃肠道 $\mu$ 受体结合可抑制腺体分泌、延长胃排空,导致便秘发生,即OIC。《圣济总录·卷九十七大便秘涩》云:“大便秘涩,概非一证,皆荣卫不调,阴阳之气相持也……中有宿食也”,认为寒热、气血、阴阳偏盛偏虚均可导致便秘,其病机为各种因素导致的大便秘积于肠道。《黄帝内经》提出“大肠者,传导之官,变化出焉。”认为便秘发生与脾胃的运化功能相关,因此可从脾胃论治便秘。阿片类药物主要为罂粟提取的生物碱及体内外的衍生物<sup>[13]</sup>。清代张璐《本经逢原》云:“罂粟,涩温,微毒”。阿片类药物以“辛温”之性为主,主要作用于肠道,而OIC的病机为辛温药物外邪侵及肠道,烧灼肠道津液,肠道干结,无法濡养,癌瘤本身病邪日久,正气亏虚,气虚无力传导,阴虚无力濡养,因此治疗应以补气滋阴为主。

子午流注理论<sup>[14-15]</sup>以“人与天地相应”的观点为基础,认为人体生理、病理变化及功能活动受自然界气候、时辰变化影响而呈现一定的规律。根据这种规律,中医学提出“因时施治”“按时针灸”“按时给药”等治法。如《针灸大成》曰:“刚柔相配,阴阳结合,气血循环,时穴开阖”,即选取经络气血旺盛时辰治疗本经疾病效果更好。子午流注选择卯时(05:00:00—07:00:00)大肠经气血旺盛时进行穴位贴敷,药物直达病所,具有行气通腑的作用,并且穴位贴敷持续2~4 h,持续时间为胃经与脾经循行时间,脾经、胃经旺盛,利于气血生化,调畅气机,通腑导滞,可达到调补气血、通腑导滞的作用;小肠经循行时间为未时(13:00:00—15:00:00),此时进行膏摩治疗,小肠经气旺盛,摩法不仅可以促进药物渗透,还可以促使肠道蠕动,促进肠道排泄。两者相合,具有行气导滞、润肠通便的作用。

膏摩是常用的中医外治法之一,是指将中药熬制成膏,将其涂在患者病变部位,通过手指点穴、按摩、热敷等方式使药物与手法相结合,双重作用于患者病变部位和穴位,从而

达到治疗疾病的一种方法。穴位贴敷将药物一定比例调和后贴敷于穴位上,从而达到治疗疾病的目的。两种外治方法在改善便秘症状方面,具有操作简便,无不良反应,重复性强,疗效显著的优点。因此本研究采用自拟通便方膏摩联合穴位贴敷治疗OIC,其中自拟通便方中黄芩味甘,归肺、脾经,具有补益脾肺气优点,为君;麻子仁、苦杏仁,归肺、大肠经,具有润肠通便的作用,为臣;瓜蒌、玄参、当归、生地黄具有清热补血、滋阴润肠的作用,为佐;厚朴、枳实行气散结,消痞除满,促进药物直达病所,为使。现代药理研究发现,麻子仁提取物麻子仁油可通过改善肠道pH值,促进肠道益生菌生长,并能够刺激肠道黏膜,促进肠道蠕动从而具有泻下的作用<sup>[16]</sup>;厚朴提取物乙酸乙酯可通过提高小肠推进率,增加血清胃泌素,从而促进肠道蠕动增加泻下作用<sup>[17]</sup>;枳实提取物可兴奋胃肠平滑肌,降低胃肠平滑肌张力,促进蠕动,缓解痉挛,升高血清胃泌素水平,从而具有通下作用<sup>[18]</sup>。穴位贴敷药物主要为大黄、芒硝、莱菔子<sup>[19-21]</sup>,其中大黄具有泻热毒、破积滞、行瘀血的作用;莱菔子味辛行散,消食除胀,降气化痰,消食化积之中尤善行气消胀,常用于治疗大便秘结;芒硝具有泻下通便、润燥软坚、清火消肿的作用。三者相合,具有行气散结、破积通便的作用。现代药理研究表明,大黄中蒽醌衍生物能兴奋肠平滑肌,并抑制肠细胞膜上 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、ATP酶活性,增加肠内渗透压,促进肠蠕动进而促进排便;芒硝具有消炎止痛、刺激肠蠕动、防止肠麻痹的作用;芒硝与大黄联用可以促进局部代谢,增强消炎止痛之功。神阙穴位于肚脐正中,属任脉要穴,与全身脏腑气血关系密切。现代医学认为肚脐处表皮角质层薄弱,屏障功能较弱,且脐周血供丰富,药物易于在此处透过皮肤<sup>[22]</sup>。其中膏摩主要作用部位为腹部,腹部主要为肠管,点按穴位主要为中脘、天枢、关元。中脘穴属奇经八脉之任脉,胃的精气均汇聚于此,具有和胃气、理中焦等作用,点按该穴位能缓解胃部痉挛,调理气血,行气导滞,促进胃肠蠕动。天枢穴为足阳明胃经腧穴,可调理脾胃运化,激发足阳明胃经元气,促进胃肠功能恢复。关元穴为足三阴与任脉交汇穴,具有补助元气的作用。穴位贴敷与膏摩均为临床常用的治疗便秘的外治法。两者共同机理为在腹部局部施治,使药物的有效成分经肌表充分吸收,在物理刺激及药物的双重作用下刺激肠道蠕动,加快肠内容物的传导,从而达到治疗便秘的目的。

现代医学认为OIC的发病机制与阿片类药物及 $\mu$ 受体相关<sup>[23]</sup>,OIC主要由阿片类药物与中枢及外周神经阿片受体结合引起。阿片受体主要是 $\mu$ 受体亚型,而胃肠道的 $\mu$ 受体是产生OIC的主要原因。 $\mu$ 受体直接作用于中枢阿片受体。刺激交感神经兴奋,抑制肠神经系统内的神经传递,从而降低胃、胆道、肠消化液的分泌,抑制胃动素与P物质的分泌,增加生长抑素、血管活性肠肽的分泌,抑制肠道蠕动,引起便秘; $\mu$ 受体通过外周肠神经系统,降低胃肠肌层神经元的兴奋性,抑制肠道分段运动的功能,最终引起胃肠动力下降,胃肠蠕动减慢,致使大肠内形成干燥而硬结的粪块导致便秘。现代研究<sup>[24-25]</sup>发现乳果糖可通过促进血清胃动素分泌,升高血清P物质水平,降低生长抑素水平从而治疗便秘。便秘发生可能与肠肽相关<sup>[26]</sup>。其中MTL与P物质属于促进胃肠蠕动的肠肽,通过作用

于肠神经,增加肠节段运动、胃内收缩,从而增加肠排空的作用;而VIP与SS属于抑制性肠肽,可通过调控神经传递介质,抑制相关消化液的分泌,降低胃肠动力及蠕动从而产生便秘。研究表明MTL、P物质增加,以及SS、VIP降低与便秘的缓解相关。本研究发现OIC患者存在较高水平的血清SS与VIP,以及低水平的血清MTL与P物质。自拟通便方膏摩联合穴位贴敷治疗OIC机制可能为通过手法及药物调节血清内肠肽水平,增加肠道蠕动及相关消化液的分泌促进大便排出,缓解便秘症状。

综上所述,子午流注理论指导下自拟通便方膏摩联合穴位贴敷治疗阿片类药物相关性便秘有良好的疗效,其机制可能与调节血清内肠肽水平相关。

### 参考文献

- [1] 王稳,孙莉.阿片类药物相关性便秘的研究进展[J].中国疼痛医学杂志,2016,22(5):378-382.
- [2] 刘慧龙.阿片类药物相关不良反应便秘的治疗进展[J].中国新药杂志,2015,24(18):2105-2109.
- [3] 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.
- [4] 吴昊,任秦有.恶性肿瘤的中医治法研究进展[J].辽宁中医杂志,2016,43(4):876-878.
- [5] 中国抗癌协会肿瘤传统医学专业委员会.阿片类药物不良反应中医诊疗专家共识[J].中国肿瘤临床,2019,46(7):321-323.
- [6] BONNER D. (385) the evaluation of blended codeine phosphate with hydroxyzine pamoate, gabapentin, ondansetron, and docusate for the treatment of chronic pain: A patient-centered approach to the pain management "state of emergency"[J]. J Pain,2019,20(4):S70.
- [7] 张声声,沈洪,张露,等.便秘中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中医杂志,2017,58(15):1345-1350.
- [8] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2003.
- [9] LEWIS S J,HEATON KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time[J]. Scand J Gastroenterol, 1997,32(9):920-924.
- [10] CAMILLERI M,DROSSMAN D A,BECKER G, et al. Emerging treatments in neurogastroenterology: a multi-disciplinary working group consensus statement on opioid-induced constipation[J]. Neurgastroenterol Motil,2014, 26(10):1386-1395.
- [11] MARQUIS P, DE LA LOGE C, DUBOIS D, et al. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire[J]. Scand J Gastroenterol,2005,40(5):540-541.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 王栋,常虹.子午流注针法若干问题探讨[J].中华中医药杂志,2019,34(10):4691-4693.
- [15] 季春艳,李冰石,颜权云,等.运用子午流注理论指导雷火灸及穴位贴敷治疗腹泻型肠易激综合征50例临床观察[J].中医药导报,2021,27(2):56-59.
- [16] 陈则华,陈彤,李伟,等.火麻仁油提取、化学成分及功能研究进展[J].食品与机械,2018,34(6):192-196.
- [17] 盛永成,王晶,张世洋,等.厚朴药理研究进展[J].成都中医药大学学报,2018,41(2):109-114.
- [18] 张晓娟,赵良友,李建华,等.中药枳实的研究概况[J].中医药学报,2021,49(1):94-100.
- [19] 赵振华,李媛,季冬青,等.莱菔子化学成分与药理作用研究进展[J].食品与药品,2017,19(2):147-151.
- [20] 孙汉青,李锦萍,刘力宽,等.大黄化学成分与药理作用研究进展[J].青海草业,2018,27(1):47-51.
- [21] 赵进喜,张立山,马淑然,等.大黄芒硝,推陈出新;大戟甘遂,峻下逐水[J].环球中医药,2019,12(4):564-567.
- [22] 马鑫文,王程,刘洁."三穴三法"推拿治疗功能性便秘的临床观察[J].中医药导报,2019,25(8):99-101.
- [23] 叶旭星,马双双,方燕妮.益气养阴法治疗阿片类药物相关性便秘的效果及机制[J].北京中医药,2020,39(4):316-320.
- [24] 李司鹏.酪酸梭菌活菌散联合乳果糖对儿童功能性便秘患者血清胃肠激素水平的影响及疗效观察[J].中国微生态学杂志,2015,27(3):322-324.
- [25] 陈爱萍,钱卫珍,王勇杰,等.乳果糖对慢性功能性便秘患者的血浆胃动素和一氧化氮的影响[J].中国基层医药,2015,22(18):2840-2842.
- [26] 孙双玉,缪剑辉.自拟五仁汤治疗慢性顽固性便秘气阴两虚证临床研究[J].中国中医药信息杂志,2019,26(4):29-33.

(收稿日期:2021-06-25 编辑:蒋凯彪)