

· 老年人便秘专栏 ·

老年人慢性便秘的药物治疗进展

李青青, 江 华*

(同济大学附属东方医院老年医学科, 上海 200120)

【摘要】慢性便秘是老年人最常见的消化道症状之一, 不仅影响老年人的生活质量, 也存在诱发或加重其他疾病的危险性。老年人慢性便秘的病因复杂, 治愈难度大, 目前主要是根据便秘的病因、分类及其严重程度进行综合治疗, 常见的治疗方法包括调整生活方式、药物治疗、精神心理治疗、手术治疗及生物反馈等。本文针对近年来国内外老年人慢性便秘药物治疗进展, 尤其是5-羟色胺受体激动剂、鸟苷酸环化酶C受体激动剂、氯离子通道激活剂、阿片 μ 受体拮抗剂等新型药物的疗效及安全性进行综述。

【关键词】老年人; 慢性便秘; 药物治疗

【中图分类号】 R574

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00044

Chronic constipation in the elderly: advances in medication treatment

LI Qing-Qing, JIANG Hua*

(Department of Geriatrics, Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China)

【Abstract】 As one of the most common gastrointestinal symptoms in the elderly, chronic constipation (CC) not only affects the seniors' life quality, but also aggravates the risk of other diseases. Because of the complicated pathogenesis, CC in the elderly is difficult to cure. At present, comprehensive treatment is mainly based on the causes, classification and severity. Common treatments include adjusting life style, medication, psychological treatment, surgical treatment, biofeedback, etc. In this paper, the recent advances in the medication of CC in the elderly were reviewed, especially on the efficacy and safety of new drugs, such as 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor agonist, guanylate cyclase C agonist, chlorine ion channel activator, mu-opioid receptor antagonist, and so on.

【Key words】 elderly; chronic constipation; medication treatment

This work was supported by the Projects of Shanghai Municipal Health Bureau (20114316).

Corresponding author: JIANG Hua, E-mail: huajiang2013@tongji.edu.cn

近年来,随着人们生活习惯的改变及生活节奏的加快,临床上慢性便秘的患病率呈不断增高趋势。相关数据表明,在美国慢性便秘的患病率达16%^[1]。国内一项针对上海、北京、西安、广州及武汉地区共16078名成人慢性便秘情况的流行病学调查显示,慢性便秘患病率达6%^[2]。不同年龄阶段的人群均可能发生便秘,其中,老年人慢性便秘患病率极高,并且随着年龄增长患病率呈不断增高的趋势^[2,3]。老年人慢性便秘通常病因复杂,病程较长,泻药的滥用情况严重,导致其便秘具有顽固性和复杂性等特点,目前主要是根据便秘的病因、分类及严重程度对其进行综合治疗。

慢性便秘治疗目的是缓解便秘症状,恢复肠道动力及排便生理功能。老年人慢性便秘的治疗主要包括调整生活方式、药物治疗、精神心理治疗、手术治疗及生物反馈等^[4]。药物治疗是最常见的治疗手段之一,目前临床上最常用的口服药物为轻泻剂(laxative),可不同程度地缓解便秘症状。然而,部分泻剂滥用导致不良反应增多及药物依赖性严重,也造成慢性便秘治愈难度增加。容积性泻剂聚卡波非钙(calcium polycarbophil)、渗透性泻剂聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)及乳果糖(lactulose)、促动力剂普卡必利(prucalopride)、促分泌剂利那洛肽(linaclotide)及鲁比前列酮

收稿日期: 2014-02-11; 修回日期: 2014-02-24

基金项目: 上海市卫生局课题(20114316)

通信作者: 江 华, E-mail: huajiang2013@tongji.edu.cn

(lubiprostone)、阿片 μ 受体拮抗剂甲基纳曲酮(methylnaltrexone, MNYX)等是近年来研制的新药,为慢性便秘的药物治疗开辟了新的前景。

1 轻泻剂

轻泻剂可分为容积性泻剂、渗透性泻剂及刺激性泻剂。老年人慢性便秘治疗首选容积性泻剂和渗透性泻剂。

1.1 容积性泻剂

容积性泻剂包括欧车前、麦麸、甲基纤维素及聚卡波非钙等,此类药物通过滞留粪便中的水分,增加粪便含水量和粪便体积从而起到通便作用。应注意的是,老年患者在服用此类药物时应同时摄入适量的水,以防肠道机械型梗阻^[5]。聚卡波非钙是一种新型容积性泻剂,其主要活性成分为二乙烯基乙二醇交联丙烯酸共聚物的钙盐,从肠腔内吸收水分来软化大便及增加粪便体积,同时对消化道内容的输送进行调节,刺激肠蠕动,最终达到缓解便秘的作用,其副作用主要包括腹痛、腹泻等,肾功能不全的患者慎用^[6]。

1.2 渗透性泻剂

渗透性泻剂包括PEG和乳果糖等,口服后可在肠道内形成高渗状态,加强水分的吸收,增加粪便体积,刺激肠道蠕动,促进排便。2010年世界胃肠组织便秘指南A级证据证实此类药物安全可靠,不良反应少。PEG是一种长链高分子聚合物,不被肠道内细菌分解,能固定水分子,使肠道内粪便液体增多,软化粪便但不增加大便量,其优点包括无结肠发酵过程、较少引起腹胀或腹泻、不影响肠黏膜的完整性及结肠的生理功能等^[7]。Dipalma等^[8]将304名慢性便秘患者随机分为试验组和对照组,分别给予PEG每日17g或等量安慰剂,持续6个月,结果显示试验组和对照组分别有52%及11%的患者便秘症状得到改善,试验组疗效优于对照组,同时两组不良反应的发生率分别为40%与25%,差异无统计学意义。

1.3 刺激性泻剂

刺激性泻剂主要包括比沙可啶(bisacodyl)、蓖麻油及蒽醌类药物(如大黄制剂、番泻叶)等,作用于肠神经系统,能增强肠道动力并刺激肠道液体分泌,达到排便目的,起效快但副作用较大。有实验证明短期内使用比沙可啶是安全有效的,但长期使用会影响肠道水电解质平衡和维生素的吸收,并可能导致大肠肌无力,形成药物依赖^[9,10]。蒽醌类药物

可能引起结肠黑变病^[4],故不提倡老年患者长期使用刺激性泻剂。

2 促动力药

包括拟副交感药[酞酚卡巴甲胆碱(氨甲酞甲胆碱, carbamyl methylcholine phthalate)、新斯的明(neostigmine)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体激动剂[西沙比利(cisapride)、替加色罗 tegaserod)]、米索前列醇(misoprostol)、秋水仙碱(colchicine)等。此类药物作用于肠神经末梢,释放运动性神经递质、拮抗抑制性神经递质或直接作用于平滑肌,从不同的环节增加肠道动力,达到治疗便秘的效果。非选择性5-HT₄受体激动剂西沙比利作用于胃肠道壁的肌间神经丛胆碱能神经末梢,增加对乙酰胆碱的生理性释放,激发胃肠道协调性运动,但因存在心血管方面不良反应的潜在风险,现已极少使用^[11]。

与西沙比利不同,普卡必利是一种高选择性5-HT₄受体激动剂,能促进结肠蠕动,对胃排空和小肠传输过程无任何影响,可用于治疗慢传输型便秘^[12]。Camilleri等^[13]进行了一项为期12周的随机双盲试验,普卡必利分别以2, 4mg/d的剂量平均给药4周后,30.9%和28.4%的患者自发性排便次数达每周 ≥ 3 次的,安慰剂对照组为12.0%的患者;给药12周以后,该比例为47.3%和46.6% ($P < 0.01$),对照组为25.8%,表明普卡必利对慢性便秘有较好疗效。为进一步评估普卡必利在老年人群中的疗效及耐受性,他们^[14]进行了另一项随机、双盲、多中心的II期临床试验,选择了89名平均年龄83岁的老年慢性便秘患者(其中88%患者有心血管病史),分别给予安慰剂或普卡必利0.5, 1.0, 2.0mg/d,共28d,试验结果表明,老年患者可很好耐受2.0mg/d普卡必利,除腹泻及腹痛外,与对照组相比,无其他明显副作用,并且未增加心血管事件风险。

3 促分泌药

此类药物通过刺激肠液分泌来促进排便。

3.1 利那洛肽

利那洛肽是第一个鸟苷酸环化酶C(guanylate cyclase C, GC-C)受体激动剂,可与GC-C结合,引起细胞内外环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)水平升高。细胞内cGMP升高可刺激肠液分泌,加快胃肠道蠕动,提高排便频率,从而缓解便秘;细胞外cGMP水平升高可降低痛觉神经的灵敏度,从而减缓肠道疼痛^[15,16]。为探究不同剂

量的利那洛肽在慢性便秘患者中的疗效与安全性, Lembo等^[17]进行了随机、双盲、多中心及安慰剂对照试验, 将310名慢性便秘患者随机分为治疗组(给予利那洛肽75, 150, 300, 600g/d)和对照组(给予相应剂量的安慰剂), 记录患者自发排便次数、有无腹部不适或腹胀等情况。结果显示, 治疗4周后试验组每周自发排便次数依次为2.6, 3.3, 3.6及4.3次, 而同样剂量的对照组为1.5, 差异有统计学意义。大部分的受试者对利那洛肽耐受, 仅6人因腹泻终止了试验。该试验表明利那洛肽能快速并稳定地改善慢性便秘症状, 提高患者生活质量。利那洛肽作为治疗慢性便秘的新药已于2012年8月由美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市, 但目前在国内尚未上市。

3.2 鲁比前列酮

鲁比前列酮是第一个氯离子通道激动剂, 为双环脂肪酸类前列腺素E₁衍生物, 可选择性地激活位于胃肠道管腔侧表皮细胞膜上的2型氯离子通道(type 2 chloride channels, ClC-2), 增加肠液的分泌和肠道的运动, 从而软化粪便、促进排便, 减轻慢性便秘的症状^[18,19]。Fukudo等^[20]用鲁比前列酮治疗170例慢性便秘患者, 患者分别服用鲁比前列酮或等剂量的安慰剂16, 32, 48μg/d, 记录患者的自发排便频率, 排便伴随状况及不良反应事件, 结果显示治疗1周后实验组自发排便率与对照组相比有显著提高, 并存在剂量依赖关系, 差异有统计学意义。该试验表明鲁比前列酮能有效改善慢性便秘, 且它的副作用在大多数人的可承受范围内。

4 阿片μ受体拮抗剂

临床上常用阿片类药物治疗癌性疼痛, 但阿片类药物除了作用于中枢神经系统产生镇痛作用外, 还可与胃肠道内的阿片受体μ作用导致阿片性便秘^[21,22]。用于治疗由阿片类药物引起的便秘的药物有爱维莫潘(alvimopan)、甲基纳曲酮等。

甲基纳曲酮是第4代纳曲酮N-甲基化衍生物, 能选择性地拮抗外周阿片受体μ, 在不影响阿片中枢镇痛效应的同时能阻断阿片类药物导致的慢性便秘的发生^[23]。Iyer等^[24]将460例此类慢性便秘患者随机分为实验组与对照组, 试验组予以皮下注射甲基纳曲酮12mg, 1次/1d (n=150) 或1次/2d (n=148), 对照组予以安慰剂 (n=162), 以患者的便秘情况及疼痛分值为评估指标, 评价皮下注射甲基纳曲酮的效果, 试验发现, 28d后治疗组比对照组的排便情况有明显改善, 同时治疗组与对照组的临床疼痛治疗评分差异无统计学意义。该试验表明甲基纳曲酮对由

阿片药物引起的便秘有较好疗效且不影响阿片药物的止痛功能。

甲基纳曲酮安全性高, 作用快, 具有多途径给药的优势, 其不良反应主要是短暂的体位性低血压及轻微头痛, 在给药剂量>0.64mg/kg、血浆浓度>1.4mg/L时可能出现^[25]; 此外, 不良反应还包括暂时性的腹痛、腹泻、肠胃气胀和恶心等。2008年, 皮下注射甲基纳曲酮被FDA正式批准, 用于治疗阿片类药物引起的慢性便秘。阿片μ受体拮抗剂的出现, 为伴有癌症的老年人慢性便秘患者带来福音。

5 小 结

目前, 我国老龄化人口比例不断增加, 慢性便秘老年患者越来越多, 2013年《中国慢性便秘诊治指南》的发布有助于规范我国慢性便秘的诊治, 改善老年人的生活质量。近年来治疗老年人慢性便秘的潜在药物作用靶点被不断挖掘, 新兴药物相继出现, 为慢性便秘的治疗开辟新的道路; 但部分药物的有效性与安全性尚未完全证实, 有待进一步探讨。

【参考文献】

- [1] Chang JY, Locke GR 3rd, McNally MA, *et al.* Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(4): 822-832.
- [2] Zhao TF, Ma XQ, Wang R, *et al.* Epidemiology of function constipation and comparison with constipation-predominant irritable bowel syndrome: the systematic investigation of gastrointestinal diseases in China(SILC)[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 4(8): 1020-1029.
- [3] McCrea GL, Miaskowski C, Stotts NA, *et al.* A review of the literature on gender and age differences in the prevalence and characteristics of constipation in North America[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2009, 37(4): 737-745.
- [4] Tack J, Muller-Lissner S, Stanghellini V, *et al.* Diagnosis and treatment of chronic constipation: an European perspective[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(8): 697-710.
- [5] Gallagher P, O'Mahony D. Constipation in old age[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2009, 23(6): 875-887.
- [6] Han ZQ, Yuan YZ. Progress on pharmacology and clinical research of calcium polycarboxophil[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2012, 31(6): 291-294. [韩振杰, 袁耀宗. 聚卡波非钙的药理及临床研究[J]. *中国新药与临床杂志*, 2012, 31(6): 291-294.]
- [7] Horn JR, Mantione MM, Johanson JF. OTC polyethylene

- glycol 3350 and pharmacists' role in managing constipation[J]. J Am Pharm Assoc, 2012, 52(3): 372-380.
- [8] Dipalma JA, Cleveland MV, McGowan J, *et al.* A randomized, multicentre, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(7): 1436-1441.
- [9] Kamm MA, Maeller-Lissner S, Wald A, *et al.* Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(7): 577-583.
- [10] Wald A. Chronic constipation: advances in management[J]. Neurogastroenterol Motil, 2007, 19(1): 4-10.
- [11] Aboumarzouk OM, Agarwal T, Antakia R, *et al.* Cisapride for intestinal constipation[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 19(1): CD007780.
- [12] Wong BS, Manabe N, Camilleri M. Role of prucalopride, a serotonin [5-HT(4)] receptor agonist, for the treatment of chronic constipation[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2010, 3: 49-56.
- [13] Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, *et al.* A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation[J]. N Engl J Med, 2008, 358(22): 2344-2354.
- [14] Camilleri M, Beyens G, Kerstens R, *et al.* Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study[J]. Neurogastroenterol Motil, 2009, 21(12): 1256-e117.
- [15] Potter LR. Regulation and therapeutic targeting of peptide-activated receptor guanylyl cyclases[J]. Pharmacol Ther, 2011, 130(1): 71-82.
- [16] Bryant AP, Busby RW, Bartolini WP, *et al.* Linacotide is a potent and selective guanylate cyclase C agonist that elicits pharmacological effects locally in the gastrointestinal tract[J]. Life Sci, 2010, 86(19-20): 760-765.
- [17] Lembo AJ, Kurtz CB, Macdougall JE, *et al.* Efficacy of linacotide for patients with chronic constipation[J]. Gastroenterology, 2010, 138(3): 886-895.
- [18] Gonzalez-Martinez MA, Ortiz-Olvera NX, Mendez-Navarro J. Novel pharmacological therapies for management of chronic constipation[J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(1): 21-28.
- [19] Lacy BE, Chey WD. Lubiprostone: chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation[J]. Expert Opin Pharmacother, 2009, 10(1): 143-152.
- [20] Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, *et al.* Efficacy and safety of oral lubiprostone in constipated patients with or without irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled and dose-finding study[J]. Neurogastroenterol Motil, 2011, 23(6): 544-e205.
- [21] Khalefa BI, Shaqura M, Al-Khrasani M, *et al.* Relative contributions of peripheral versus supraspinal or spinal opioid receptors to the antinociception of systemic opioids[J]. Eur J Pain, 2012, 6(5): 690-705.
- [22] Brock C, Olesen SS, Olesen AE, *et al.* Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management[J]. Drugs, 2012, 72(14): 1847-1865.
- [23] Becker G, Galandi D, Blum HE. Peripherally acting opioid antagonists in the treatment of opioid-related constipation: a systematic review[J]. J Pain Symptom Manage, 2007, 34(5): 547-565.
- [24] Iyer SS, Randazzo BP, Tzanis EL, *et al.* Effect of subcutaneous methylnaltrexone on patient-reported constipation symptoms[J]. Value Health, 2011, 14(1): 177-183.
- [25] DeHaven-Hudkins DL, DeHaven RN, Little PJ, *et al.* The involvement of the mu-opioid receptor in gastrointestinal pathophysiology: therapeutic opportunities for antagonism at this receptor[J]. Pharmacol Ther, 2008, 117(1): 162.

(编辑: 王雪萍)