

· 老年人慢性便秘专题 ·



作者简介:余跃,主任医师,教授,博士生导师。中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)消化内科副主任、胃肠道疾病科主任。中华医学会消化系病分会功能性胃肠疾病协作组委员,中华医学会消化系病分会中西医结合协作组委员,西部精神医学协会消化心身健康专业委员会常委,中华消化心身联盟安徽省委员会副主任委员,安徽省中西医结合学会消化病专业委员会副主任委员,安徽省医师协会消化病学医师分会常委,安徽省医学会消化系病分会常委兼胃肠动力和功能性疾病学组组长,安徽省医学会心身医学分会委员兼消化心身学组副组长。主持国家自然科学基金项目 1 项,省自然科学基金项目 2 项,省厅级科研课题 6 项。以第一作者或通讯作者在 *Biomaterials*、*Theranostics*、*Oncol Rep*、《中华消化杂志》等发表论文 120 余篇,其中 SCI 收录 13 篇。主编著作 3 部,参编 3 部。Email:yuyue1294@ustc.edu.cn

老年人慢性便秘治疗药物的选择

余跃,吴德卫

[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)消化内科,合肥 230001]

[摘要] 慢性便秘是一种常见的消化道疾病,特别老年人。老年人慢性便秘严重影响患者的生活质量。应该使用适当的药物来治疗老年人慢性便秘,便秘传统的治疗药物是泻药,然而仍有许多患者对于治疗效果不满意。本文简要介绍了泻药、促分泌药物,促动力药物,胆汁酸调节剂等老年人便秘的治疗药物,以期对老年人慢性便秘的临床治疗药物选择提供参考。

[关键词] 便秘;药物疗法;老年人

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.01.004

Clinical selection of drugs for chronic constipation in the elderly Yu Yue, Wu Dewei (Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

[Abstract] Chronic constipation is a common gastrointestinal illnesses, especially for elderly people. Chronic constipation affects seriously the quality of life of the elderly. Appropriate drugs should be prescribed to treat constipation in the elderly, The traditional treatment of constipation is the use of laxatives, However, there are still many patients who are not satisfied with the treatment effect. This article reviews the laxatives, secretory stimulating drug, prokinetics, bile acid modulators, etc, with a view to provide reference for the clinical selection of drugs for chronic constipation in the elderly.

[Keywords] Constipation; Drug therapy; Aged

随着生活节奏和饮食习惯的改变,与中青年相比较,老年人更容易发生便秘,因为老年人牙齿脱落、食物中缺少纤维素、吸收能力下降、体力活动减少、基础病增加而长期使用药物如非甾体类抗炎药、抗胆碱类药物等,长期卧床的老年人由于缺少运动

便秘的患病率更高^[1]。全世界成人便秘的平均患病率估计为 16% (介于 0.7% ~ 79% 之间); 60 岁以上患病率为 33%^[2]。在北京地区老年人便秘患病率为 13%, 便秘患病率与年龄呈正相关^[3]。慢性便秘不仅影响患者生活质量,也增加了患者的经济负

担,荷兰^[4]对于16 887名慢性便秘患者的研究发现平均总相关的直接医疗费用为310万美元,主要包括药物(45%)和慢性并发症相关的住院治疗(29%)费用。在美国^[5],每年有超过250万人次的门诊和超过8万人次的住院。

1 调整生活方式是药物治疗的基础

有益于改善便秘症状的生活方式包括摄入足够的水分,有氧运动,增加食物中膳食纤维及良好的排便习惯等。结肠活动在晨醒、餐后最为活跃,建议患者在晨起或餐后2 h内尝试排便,排便时集中注意力,减少外界因素干扰。各类指南普遍将调整生活方式作为慢性功能性便秘的基本治疗措施,并积极予以推荐,但其循证医学证据并不充分。高膳食纤维摄入量可显著降低患病率并缓解便秘症状^[3],推荐的每日纤维摄入量至少为20 g。增加水的摄入量或体力锻炼对于治疗便秘缺乏循证医学证据^[6]。对于药物引起的便秘,应积极治疗原发病,去除病因,避免使用该类药物。

2 药物治疗

2.1 泻药 泻药虽可短期缓解便秘症状,但无法改善患者长期生活质量,且不良反应较多。

2.1.1 容积类泻药 欧车前、车前草、麦麸、甲基化纤维素等富含纤维,纤维对便秘的作用机制^[3]包括:(1)纤维增加粪便体积,加速结肠运输;(2)发酵纤维产生短链脂肪酸,增加渗透负荷,加速结肠运输;(3)短链脂肪酸通过降低肠道pH值直接或间接改变肠内微生物,从而加速结肠运输;(4)纤维可以增加大便含水量,改善粪便的硬度。年龄55~85岁的便秘患者,分别服用小麦纤维素颗粒(3.5克/次,2次/天)和聚乙二醇散剂(10克/次,2次/天),治疗期8周,减量维持治疗期4周,发现小麦纤维素对中老年功能性便秘的疗效与渗透性泻剂聚乙二醇相当,其在有效改善粪便性状的同时较少引起稀粪,安全性好^[7]。此类药物在肠道细菌的作用下,分解后产生气体,产生剂量依赖性的腹胀和胃肠胀气,故应小剂量开始,缓慢增加。药物副作用小,可以作为基础治疗长期服用,适用于轻症老年人慢性便秘患者,但由于作用较弱,治疗剂量较大,用药过程中应注意补充适量水分,以防肠道机械性梗阻。

2.1.2 渗透性泻药 乳果糖、聚乙二醇、硫酸镁、磷酸钠盐等渗透性泻药形成高渗状态在肠腔内吸收水分,增加大便含水量,软化大便,增加大便体积。聚乙二醇和甘露醇不会影响肠道的吸收和分泌,不会

导致水和电解质紊乱,安全性好,价格相对低廉。Chassagne等^[8]对年龄超过70岁,有慢性便秘病史患者,进行聚乙二醇(10~30 g/d)与乳果糖(10~30 g/d)治疗后的耐受性和营养状况对比研究。发现聚乙二醇治疗6个月后,无临床相关的生化和营养参数变化,无意外的治疗相关不良事件发生,与乳果糖相比,有更好的临床疗效和耐受性。药物吸收之后仅通过肾脏排泄,治疗后肾小球滤过率和血清肌酐水平的变化无临床意义,表明聚乙二醇不影响肾功能^[9]。硫酸镁等盐类泻药作用剧烈且有可能引起电解质紊乱,对轻度和中度慢性便秘患者,尤其是合并有高血压、心肾功能不全及虚弱的老年患者,应慎用含镁、磷酸、钠、钾等的渗透性泻盐,乳果糖还有助于促进肠道有益菌群的生长,除少数患者会引起腹泻、胃肠胀气等不良反应外,一般可长期服用。故宜选用作用温和、安全的乳果糖等泻药^[10]。

2.1.3 刺激性泻药 如比沙可啶、匹可硫酸钠、蒽醌类药物番泻叶、芦荟等作用于肠神经系统,刺激结肠黏膜神经末梢,肠道收缩,促进排便,起效较快。因价格低廉、通便效果好而得到广泛使用,但长期使用后会产生药物依赖性,导致不断加大剂量,而且长期服用会损伤肠肌间神经丛,引起“惰性结肠”和结肠黑变病,故不宜长期服用^[11]。酚酞在动物试验中发现可能有致癌作用,已被撤出市场。这类药物在推荐剂量下安全,建议短期服用。

2.1.4 灌肠药和栓剂 灌肠液的容量可刺激直肠排便,磷酸盐灌肠还有结肠内渗透作用,出口梗阻型便秘以及粪便干结、粪便嵌塞者加用或首用灌肠剂^[10]。经直肠洗肠已被证实对顽固性便秘患者有效,通常用于脊髓受损或神经源性肠道疾病的患者(如多发性硬化症和帕金森氏病)。甘油、石蜡油等本质为阴离子表面活性剂,降低肠道内液体表面张力,软化大便,但长期口服液体石蜡可能会误吸引起吸入性肺炎,肛门直肠黏膜破损时导致异物反应。此类药物应避免与矿物油合用,因为会促进体内对矿物油的吸收而产生不良反应^[12]。

2.2 促动力药 有近一半的患者对于泻药治疗效果不满意,认为症状并未缓解^[5]。近年来,在开发新的药物方面已经有了很大的进步,出现了两个主要目标,即动力和分泌。对前者的研究发展了许多促动力剂。5-HT₄受体存在于整个胃肠道,包括结肠,主要位于平滑肌细胞,肠嗜铬细胞和肌间神经丛。5-HT₄受体在受5-羟色胺激动剂刺激时增加环

腺苷-磷酸(cAMP)的产生,促进乙酰胆碱的释放。引起结肠平滑肌收缩,从而增加了肠道推进运动的动力,加速排便,在介导肠蠕动和刺激肠道分泌方面起着关键作用,慢传输型便秘患者可使用促动力药物^[10,13]。因分布较广泛如胃肠、大脑、膀胱、心脏,故非选择性激动剂会影响药物的安全性和整体效益。其中,较早开发的西沙必利和替加色罗尽管有效,但最终由于部分受体非选择性导致的心血管不良事件而撤回。此后出现了高选择性5-羟色胺受体激动剂,它们在刺激肠动力方面同样有效,没有心脏副作用。

2.2.1 普芦卡比利 它是一种高亲和力高选择性的5-羟色胺受体激动剂,与肠内5-HT₄受体结合,它不会激活其他血清素受体,降低了心血管不良事件的风险。临床推荐使用剂量成人一般为2 mg/d, >65岁患者为1 mg/d,服用2~3 h可达到最大血药浓度,生物利用率达90%。普芦卡比利在人体内主要以原型经肾脏从尿液中排出排泄。因此,对于晚期肝病和严重肾损伤患者通常成人剂量减半使用^[13]。普芦卡比利在短期内(至多12周)是治疗慢性便秘的有效和安全的选项,长期疗效尚未得到证实,其对儿童和老年人的疗效也不清楚,这一类药物的实验没有出现心脏副作用^[13-14]。

2.2.2 维司曲格 维司曲格是高选择性内在5-HT₄受体激动剂,对人ERG钾通道无相关作用,不良反应少见。在401名慢性便秘患者中,12%~15%的患者在服用维司曲格后出现腹泻。15 mg的药物提供了最有利的治疗指数,50 mg的维司曲格剂量更容易出现恶心、呕吐和头痛的症状。15~50 mg维司曲格加速了结肠运动和排空^[15]。

2.3 促分泌药

2.3.1 鲁比前列酮 可选择性活化位于胃肠道上皮尖端管腔细胞膜上的2型氯离子通道,通过促进氯离子分泌,增加肠液中氯离子浓度,进而促进肠道液体的分泌,加速小肠和结肠的肠道传输功能,用于慢性便秘和阿片类药物引起的便秘。治疗慢性特发性便秘,剂量为24 μg,2次/天;治疗便秘型肠易激综合征,剂量为8 μg,2次/天^[16]。2013年用于阿片类药物导致的便秘。在一项国外研究中^[17],209位患者给予鲁比前列酮24 μg,2次/天,发现可以增加患者每周排便次数,长期使用(48周)可以提高患者生活质量,在实验期间没有观察到任何的不良反应。鲁比前列酮耐受性好,常见不良反应为恶心,治疗患

者的恶心发生率从11.4%到31.1%不等,多数发生在治疗的前5 d^[18]。通过对安慰剂组1468例和实验组841例便秘患者进行比较分析,鲁比前列酮显著改善患者每周自发排便次数、便秘严重程度、大便硬度、腹痛/不适程度、紧张程度和腹部腹胀等症状。关于不良反应,除了腹部腹胀,鲁比前列酮和安慰剂组之间没有区别。恶心、呕吐、腹泻等不良反应常见(发病率2.4%~75%)^[19]。鲁比前列酮在我国尚未被用于临床治疗。

2.3.2 利那洛肽 是第一个肠上皮细胞鸟苷酸环化酶(GC)-C激动剂,激动肠上皮细胞鸟苷酸环化酶受体,使cGMP合成增加,刺激肠上皮细胞分泌Cl⁻和HCO₃⁻,促肠腔水分分泌;用于治疗成人慢性特发性便秘和便秘型肠易激综合征。治疗慢性特发性便秘的剂量是72 μg和145 μg,1次/天,因为随着剂量的加大可以减轻腹痛症状;治疗便秘型肠易激综合征的剂量为290 μg,1次/天。常见不良反应为剂量依赖性腹泻^[20]。一项长达12周随机双盲的研究结果表明,72 μg,1次/天的利那洛肽有良好的安全和耐受性^[21]。利那洛肽对改善慢性特发性便秘患者的腹胀情况也有显著效果^[22]。相比鲁比前列酮,利那洛肽被认为是一个较便宜的治疗方案,降低每位患者的治疗费用^[23]。

2.3.3 普卡那肽 普卡那肽是美国食品和药物管理局批准用于治疗成人慢性特发性便秘(CIC)的最新促分泌类化合物,它是一种16氨基酸合成肽,是人体尿嘧啶的结构类似物,促尿钠排泄的鸟苷酸环化酶C(GC-C)受体激动药,能调节胃肠道中的酸碱离子,诱导液体转运进入胃肠道,增加胃肠道的蠕动,普卡那肽不良事件的发生率很低,最常见的为腹泻,发生率为5%^[16]。利那洛肽和普卡那肽在治疗IBS-C和CIC方面表现出相似的功效和耐受性。普卡那肽与GC-C受体的结合是pH依赖性的,因此,大多数活动被限制在近端小肠的酸性部分。利那洛肽结合GC-C受体以不依赖pH表明利那洛肽可以在整个小肠和结肠中具有活性。作用机制的差异可能会产生较低的腹泻发生率^[24]。

2.4 胆汁酸调节剂 胆汁酸通过激活细胞内腺苷酸环化酶,增加黏膜通透性和抑制顶端Cl⁻/OH⁻交换的生理机制促进结肠分泌。胆汁酸也会诱发哺乳动物和人类结肠的推进性收缩。抑制回肠胆汁酸转运体可增加胆汁酸抵达结肠,促进结肠分泌,增加粪便含水量,加强结肠运动和刺激排便。因此,补充

特定胆汁酸类似物或使用抑制回肠胆汁酸再吸收的药物,有利于改善便秘患者的临床症状。过量的胆汁酸进入结肠会引起剂量依赖性腹痛和腹泻。以Elobixibat及鹅脱氧胆酸(CDCA)为代表的胆汁酸调节剂在治疗慢性便秘疗效显著,安全性高,不良反应少。Elobixibat为高度选择性钠依赖性胆汁酸转运蛋白(ASBT)抑制剂,一项多中心,双盲,安慰剂对照的Ⅱ期随机临床试验结果表明^[25],给予患者最佳临床剂量10 mg,1天1次,连续2周,可加速整体结肠运输,增加大便频率并改善便秘相关症状。常见的不良反应为腹痛和腹泻,大部分在15 mg/d组中出现,总体认为安全性较高。

3 微生物治疗

通常采用的治疗措施包括微生态制剂和粪菌移植,微生态制剂有益生菌、益生元、合生元。随着罗马Ⅳ脑-肠互动异常概念的提出,发现肠道菌群紊乱参与慢性便秘的发生与进展,且微生态制剂可恢复肠道平衡,对慢性便秘具有治疗作用。常规药物联合微生物制剂相对于常规药物的单独使用,能够提高疗效,减少不良反应。提示慢性便秘的微生物治疗具有优势,值得临床进一步推广应用^[26]。乳酸双歧杆菌和植物乳杆菌是通常使用的益生菌菌株。乳酸双歧杆菌是用于食物工业的最常见菌株之一,因为它能够存活时间长,耐受盐酸和胆汁,乳酸双歧杆菌经临床测试可以改善肠功能,促进肠蠕动,改善排便频率。植物乳杆菌已被临床证实可改善肠功能,具有免疫调节作用,使用植物乳杆菌进行的试验表明排便频率,便秘症状(粪便稠度,排便不尽感,排便时或排便后疼痛)显著改善^[27]。粪便微生物移植使肠道微生物多样性的增加有助于改善患者焦虑抑郁等不良情绪状态^[28]。

关于老年人慢性便秘的药物治疗,应以改善生活方式,建立良好的排便习惯为基础,首先应针对病因,治疗共存的基础病。目前临床上治疗的主要药物仍然是泻药。随着人们对便秘机制研究不断深入,促分泌和促动力药物逐渐进入临床开始使用,相信会有更多更安全有效的药物应用于老年人慢性便秘的治疗中^[29]。

参考文献

[1] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组.中国慢性便秘诊治指南(2013,武汉)[J].胃肠病学,2013,18(10):605-612.
[2] FOROOTAN M, BAGHERI N, DARVISHI M. Chronic

constipation[J]. Medicine, 2018, 97(20): e10631.
[3] YANG X, ZHANG M, ZHU H, et al. Epidemiological study: correlation between diet habits and constipation among elderly in Beijing region [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(39): 8806-8811
[4] DIK V K, SIERSEMA P D, JOSEPH A, et al. Constipation-related direct medical costs in 16? 887 patients newly diagnosed with chronic constipation[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(11): 1260-1266.
[5] GONZALEZ-MARTINEZ M A, ORTIZ-OLVERA N X, MENDEZ-NAVARRO J. Novel pharmacological therapies for management of chronic constipation[J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(1): 21-28.
[6] FATHALLAH N, BOUCHAR D, DE PARADES V. Diet and lifestyle rules in chronic constipation in adults: From fantasy to reality[J]. Presse Med, 2017, 46(1): 23-30.
[7] 方秀才, 张军, 刘诗, 等. 小麦纤维素治疗中老年人功能性便秘疗效和安全性的多中心随机对照临床试验[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(8): 577-582.
[8] CHASSAGNE P, DUCROTTE P, GARNIER P, et al. Tolerance and long-term efficacy of polyethylene glycol 4000 [Forlax(R)] compared to lactulose in elderly patients with chronic constipation[J]. J Nutr Health Aging, 2017, 21(4): 429-439.
[9] MCGRAW T. Safety of polyethylene glycol 3350 solution in chronic constipation: randomized, placebo-controlled trial [J]. Clin Exp Gastroenterol, 2016, 9(Issue 1): 173-180.
[10] 中华医学会老年医学分会, 中华老年医学杂志编辑委员会. 老年人慢性便秘的评估与处理专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(4): 371-381.
[11] MORINI S, FRARACCI L, MANURITA L, et al. Total gastrointestinal transit time evaluation in patients with colon-melanosis [J]. Minerva Dietol Gastroenterol, 1983, 29(2): 109-111.
[12] NELSON A D, CAMILLERI M, CHIRAPONGSATHORN S, et al. Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis[J]. Gut, 2017, 66(9): 1611-1622.
[13] OMER A, QUIGLEY E M M. An update on prucalopride in the treatment of chronic constipation[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2017, 10(11): 877-887.
[14] ANDREA S. Patient considerations in the management of chronic constipation: focus on prucalo-pride [J]. Patient Prefer Adher, 2016, 10(1): 1373-1384.
[15] BASSOTTI G, GAMBACCINI D, BELLINI M. Velusetrag for the treatment of chronic constipation[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016, 25(8): 985-990.

- [16] RAO S S C. Plecanatide; a new guanylate cyclase agonist for the treatment of chronic idiopathic constipation [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2018, 11(1): 1-14.
- [17] FUKUDO S, HONGO M, KANEKO H, et al. Lubiprostone increases spontaneous bowel movement frequency and quality of life in patients with chronic idiopathic constipation [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(2): 294-301.
- [18] CRYER B, DROSSMAN D A, CHEY W D, et al. Analysis of nausea in clinical studies of lubiprostone for the treatment of constipation disorders [J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(12): 3568-3578.
- [19] LI F, FU T, TONG W D, et al. Lubiprostone is effective in the treatment of chronic Idiopathic constipation and irritable bowel syndrome; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Mayo Clin Proc, 2016, 91(4): 456-468.
- [20] LEMBO A J, KURTZ C B, MACDOUGALL J E, et al. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation [J]. Gastroenterology, 2010, 138(3): 886-895.
- [21] SCHOENFELD P, LACY B E, CHEY W D, et al. Low-dose linaclotide (72 mug) for chronic idiopathic constipation; a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(1): 105-114.
- [22] LACY B E, SCHEY R, SHIFF S J, et al. Linaclotide in chronic idiopathic constipation patients with moderate to severe abdominal bloating; a randomized, controlled trial [J]. PLoS ONE, 2015, 10(7): e134349.
- [23] HUANG H, TAYLOR D C, CARSON R T, et al. Economic evaluation of linaclotide for the treatment of adult patients with irritable bowel syndrome with constipation in the United States [J]. J Med Econ, 2015, 18(4): 283-294.
- [24] SHAH E D, KIM H M, SCHOENFELD P. Efficacy and tolerability of guanylate cyclase-c agonists for irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation; a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(3): 329-338.
- [25] NAKAJIMA A, SEKI M, TANIGUCHI S. Determining an optimal clinical dose of elobixibat, a novel inhibitor of the ileal bile acid transporter, in Japanese patients with chronic constipation; a phase II, multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial [J]. J Gastroenterol, 2018, 53(4): 525-534.
- [26] HUANG L, ZHU Q, QU X, et al. Microbial treatment in chronic constipation [J]. Sci China Life Sci, 2018, 61(7): 744-752.
- [27] LIM Y, JAMALUDDIN R, HAZIZI A, et al. Effects of synbiotics among constipated adults in serdang, selangor, malaysia-a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Nutrients, 2018, 10(7): 824-838.
- [28] KUROKAWA S, KISHIMOTO T, MIZUNO S, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study [J]. J Affect Disord, 2018, 235: 506-512.
- [29] SHIN J E, JUNG H K, LEE T H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic functional constipation in Korea, 2015 revised edition [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2016, 22(3): 383-411.

(收稿日期: 2018-08-20)

关注《中国临床保健杂志》官方微信 免费浏览期刊内容

微信公众平台的开通,给杂志的读者、作者、编者增加了一个互动交流的渠道。杂志的优秀论文、专题征稿活动、出刊情况、会议通知等在杂志网站上发布的同时会在平台上即时推送,读者可以通过微信平台免费阅读本刊内容。

关注我们: (1) 打开微信,点击下方“发现”,再点击“扫一扫”,扫描本刊二维码关注即可。(2) 打开微信,点击右上角“+”按钮,点击“添加朋友”,输入本刊微信公众平台号码,搜索后关注即可。

《中国临床保健杂志》微信公众平台号码: ZGLCBJZZ

《中国临床保健杂志》微信公众平台二维码:

