

## • 综 述 •

## 慢性便秘治疗药物的研究进展

崔金国

天津市宝坻区人民医院 药剂科, 天津 301800

**摘 要:** 慢性便秘是一种常见疾病, 能够明显影响患者的生活质量, 并且需要投入大量治疗费用。用于治疗慢性便秘的药物种类较多, 包括促动力药、促分泌药、胆汁酸调节剂和缓泻剂等药物, 但是目前没有一种药物能够治疗所有类型的慢性便秘。按照相关作用机制, 介绍了一些临床使用或在研的慢性便秘的治疗药物。

**关键词:** 慢性便秘; 治疗药物; 研究进展

中图分类号: R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)04-0557-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.04.035

## Research progress on drugs in treatment of chronic constipation

CUI Jin-guo

Department of Pharmacy, Baodi District People's Hospital of Tianjin, Tianjin 301800, China

**Abstract:** Chronic constipation is a common health problem that significantly affects the quality of life of patients, and needs a lot of treatment costs. Although there are many drugs in treatment of chronic constipation, such as prokinetics, pancreotropics, bile acid modulators, and laxatives, etc. Yet there is still no an ideal drug that might be useful in all cases. This paper presents a number of chemical drugs in the clinical use or developing in accordance with the mechanism of chronic constipation.

**Key words:** chronic constipation; therapeutic drugs; research progress

慢性便秘是一种常见的胃肠功能紊乱, 任何年龄段人群均会引起慢性便秘。一系列流行病学调查研究发现, 女性人群、非白种人和儿童更易引起慢性便秘<sup>[1]</sup>。对许多人来说, 慢性便秘严重地影响了他们的生活质量, 并且需要花费大量金钱来治疗。尽管治疗慢性便秘的方法手段很多, 但是缺少支持这些治疗方法有效性与安全性的临床证据。Wald 等<sup>[2]</sup>进行了一项超过 13 879 份调查问卷的多国联合性研究, 结果发现 20%~40% 患者尽管大量使用缓泻剂, 仍然存在便秘症状。目前这方面研究主要包括促动力药、促分泌药、胆汁酸调节剂和缓泻剂等, 本文对近年来慢性便秘治疗药物的研究现状进行概述。

### 1 新型促动力药

结肠蠕动迟缓被认为是引起便秘的重要原因之一, 促动力药能够刺激肌肉活动来解决由于蠕动迟缓带来的便秘<sup>[3]</sup>。5-羟色胺 (5-HT) 通过肠壁细胞的 5-HT<sub>4</sub> 受体在调节肠道蠕动和肠道细菌分泌中起

到了关键作用。近年来, 西沙比利、替加色罗由于其严重不良事件, 已经相继撤市, 目前有以下几种新型促动力药在临床中应用。

#### 1.1 普卢卡必利

普卢卡必利是高选择性 5-HT<sub>4</sub> 受体激动剂, 对 5-HT<sub>1,2</sub> 等其他 7 个受体无任何激动作用, 降低了缺血性心脏病、严重心律失常等心血管不良事件的发生率。早期体内外研究发现, 普卢卡必利能够提高胃肠道蠕动反射和推进动力。在狗的动物实验中, 普卢卡必利通过近端结肠中的 5-HT<sub>4</sub> 受体刺激来调节动力。普卢卡必利的作用机制主要是激活肠系膜神经丛中的 5-HT<sub>4</sub> 受体, 相应地刺激结肠动力, 产生大范围扩散性结肠收缩<sup>[4-6]</sup>。慢性便秘患者的 III 期临床试验确定了每天一次的服药剂量。这些研究是多中心、多国家进行的, 纳入患者超过 1 977 名<sup>[7-9]</sup>。普卢卡必利 (2、4 mg) 的常见不良事件为头痛、恶心、腹痛和腹泻, 腹泻一般发生于服药第 1 天与

收稿日期: 2016-01-20

作者简介: 崔金国, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学。Tel: (022)29262136 E-mail: lan\_shu\_2005@163.com

第 2 天之间。基于同类药品出现的心血管不良事件, Camilleri 等<sup>[10]</sup>和 Müller-Lissner 等<sup>[11]</sup>对 65 岁以上的成年患者进行了普卢卡必利的有效性和安全性研究。此项为期 4 周的随机性研究纳入超过 388 名的患者, 患者服用不同剂量的普卢卡必利。研究结果发现普卢卡必利是安全有效的, 生命体征、心电图、QT 间隔、室性或室上性心律失常事件无显著性差异。后期研究发现, 老年患者每次剂量增加 1 mg 不能够增加治疗效果。邹多武等<sup>[12]</sup>采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照方法对普卢卡必利进行 III 期临床研究, 结果发现治疗 12 周时, 普卢卡必利组平均每周完全自主性排便 (SCBM)  $\geq 3$  次者的比例为 39.4%, 明显高于安慰剂组的 12.7% ( $P < 0.05$ )。治疗 4 周时, 普卢卡必利组平均每周 SCBM  $\geq 3$  次者的比例为 40.0%, 明显高于安慰剂组的 13.3% ( $P < 0.05$ )。患者总体症状和生活质量改善方面, 普卢卡必利组优于安慰剂组。治疗期间常见的不良反应为腹泻、恶心、腹痛和头痛, 基本为轻至中度, 持续数天后即缓解。

## 1.2 velusetrag

velusetrag 是高效内在 5-HT<sub>4</sub> 受体激动剂, 对人 ERG 钾通道无相关作用。同时, 与替加色罗相比, velusetrag 对 5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub> 或 5-HT<sub>7</sub> 受体没有潜在的激动作用<sup>[13]</sup>。在一项随机双盲实验中<sup>[14]</sup>, 60 名健康受试者服用 velusetrag 或安慰剂, velusetrag 明显增加结肠转运并降低结肠的肠排空时间。另一项为期 4 周, 包括 401 名慢性便秘患者的 II 期随机双盲实验<sup>[15]</sup>, 主要评价 velusetrag (15、30、50 mg/d) 与安慰剂的药物有效性、安全性和耐受性, 结果表明服用 velusetrag 的患者明显增加自主性排便, 同时还发现在完全自主性排便、大便硬度和第一次排便的时间都有明显改善。常见用药相关不良事件包括腹泻、头痛、恶心和呕吐。

## 1.3 naronapride

naronapride 在胃肠道为 5-HT<sub>4</sub> 完全受体激动剂, 而在心脏为 5-HT<sub>4</sub> 部分受体激动剂。在结构上与西沙比利相似, 但是对 5-HT<sub>3</sub> 受体无活性, 对人 ERG 钾通道几乎无作用<sup>[16-17]</sup>, 此药目前正在进行用于上下消化道功能紊乱疾病治疗的研究。不同于普卢卡必利和 velusetrag, naronapride 不能通过血脑屏障, 从而减少了中枢神经系统不良反应的发生几率。在 II a 期临床试验中, naronapride 能够加快大便连续性和结肠转运, 同时能加速受试者的结肠排空。

一项为期 4 周的 II b 期临床试验中<sup>[18]</sup>, 受试者服用 naronapride, 20~120 mg/次, 2 次/d, 结果发现与安慰剂相比, naronapride 能够明显提高完全自主性排便平均次数。如果服用 naronapride 80 mg/次, 2 次/d, 则能取得更好的效果。

## 1.4 TD-8954

TD-8954 像 velusetrag 一样, 是发现的具有高度选择性的 5-HT<sub>4</sub> 受体激动剂。同时, TD-8954 被认为是目前对患者具有高耐受性、安全性高的最有效 5-HT<sub>4</sub> 受体激动剂。Beattie 等<sup>[19]</sup>研究 TD-8954 的体内外药理特性, 体外试验数据表明 TD-8954 对人体 5-HT 受体具有高度的亲和性和特异性。研究中对豚鼠皮下给予 TD-8954 (0.03~3 mg/kg), 结果发现不仅能够增加结肠转运, 而且减少排泄时间; 给予狗 ig TD-8954 (10、30  $\mu$ g/kg) 后, 能够增加其胃窦、十二指肠和空肠动力; 给予正常受试者逐渐增加的单剂量 TD-8954 (0.1~20 mg) 后, 结果显示明显增加受试者排便频率和减少第一次排便时间。

## 2 新型促分泌药

### 2.1 鲁比前列酮

鲁比前列酮是一种由前列腺素 E 代谢而来的双环脂肪酸化合物, 为选择性 2 型氯离子通道激动剂, 尽管一些激动作用机制尚未明确, 但是鲁比前列酮能够刺激肠液分泌, 促进肠内细菌转运, 在上消化道内, 鲁比前列酮能够延迟胃排空和增加空腹状态下的胃容积<sup>[20]</sup>。2006 年美国 FDA 批准鲁比前列酮上市, 用于治疗慢性功能性便秘。据报道在一项为期 4 周的多中心研究中<sup>[21]</sup>, 慢性便秘患者在服用鲁比前列酮起始剂量的 24~48 h 内能够产生肠运动, 同时提高短期治疗肠运动的频率。研究表明服用鲁比前列酮较安慰剂在第 1 周内有很好的完全自主性排便平均数。同时, 在起始剂量的 24 h 内, 鲁比前列酮较安慰剂有较高的完全自主性排便率<sup>[22]</sup>。另一项为期 4 周的随机对照试验研究结果表明<sup>[23]</sup>, 鲁比前列酮与安慰剂相比, 显现出更好的需治数。药品不良反应方面, 鲁比前列酮组主要出现腹泻和恶心等胃肠道反应, 腹痛和头痛与安慰剂组无明显差异。

### 2.2 利那洛肽

利那洛肽是一种具有 14-氨基酸肽的鸟苷酸环化酶-C (GC-C) 激动剂, 能够结合并且激活位于小肠上皮管腔表面的 GC-C, 从而增加环磷酸鸟苷 (cGMP) 浓度。cGMP 通过激活囊性纤维化跨膜传导调节因子 (CFTR), 增加小肠腔内氯化物和碳酸

氢盐的分泌量,最终导致小肠液分泌增多和小肠转运速度增快。Lembo 等<sup>[24]</sup>进行了多中心、随机、双盲,包括 1 276 名慢性便秘患者的Ⅲ期临床试验。此项研究中,患者服用利那洛肽 145、290 mg/次,1 次/d,进行持续 12 周的治疗,同时进行服用匹配的安慰剂试验。研究发现利那洛肽能够明显增加患者每周 $\geq 3$  次完全自主性排便。此外,研究还发现患者服用任何一种剂量的利那洛肽,均能改善大便硬度、腹部不适、腹胀和生活评估质量等。进一步研究发现,服用安慰剂患者改为服用利那洛肽后,完全自主性排便次数不断增加;而服用利那洛肽患者改为服用安慰剂后,完全自主性排便次数明显减少,与完全服用安慰剂组相似。

### 2.3 plecanatide

plecanatide 是一种可模拟胃肠液体调节肽效应的新药,为 GC-C 受体激动剂,效应与利尿钠肽尿鸟苷素相似,可诱导液体分泌进入胃肠道,从而增加胃肠动力<sup>[25]</sup>。一项 12 周的多中心安慰剂对照研究表明<sup>[26]</sup>,患有慢性特发性便秘的患者在接受 plecanatide 治疗后,完全自发排便的次数增加。研究按照修正罗马Ⅲ便秘诊断标准,每周完全自发排便基线次数小于 3 次的患者被随机分配,连续 12 周每天给予 plecanatide 0.3、1.0、3.0 mg 或安慰剂。研究人员每天用交互式语音应答系统来收集肠相关的症状数据。主要测量结果是每周完全自发的排便次数。研究发现 plecanatide 3.0 mg 剂量组与安慰剂相比,在排便的频率、大便硬度、慢性特发性便秘的严重程度、治疗的满意度、患者便秘症状和生活质量的评估上的次要终点有明显差异,3.0 mg 符合患者满意度标准。治疗无严重不良事件,血清化学、血液学参数没有信号、尿常规、心电图和生命体征无异常,最常见不良事件为腹泻。

## 3 胆汁酸调节剂

### 3.1 elobixibat

elobixibat 为一种选择性回肠胆汁酸转运抑制剂,其作用机制为减少胆汁酸的回肠再吸收,使得进入结肠的胆汁酸浓度增加,从而促进结肠运动和分泌作用。临床 I b 期剂量递增的实验发现,elobixibat 可以提高患有慢性特发性便秘的患者的结肠转运时间<sup>[27]</sup>。在一项研究中<sup>[28]</sup>,190 名患者(平均 48 岁,90%为女性)被随机给予 elobixibat 5、10、20 mg/次和安慰剂,1 次/d。研究结果发现,elobixibat 5、10、20 mg/次和安慰剂组一周内自主性排便的平均增长

率分别为 2.5%、4.0%、5.4%、1.7%;与安慰剂相比,服用 elobixibat 10、15 mg 组,患者的首次自主性排便和完全自主性排便时间明显缩短。常见用药相关不良事件主要为腹痛和腹泻,大部分在服用 elobixibat 15 mg 组中出现,未发生严重药物不良事件。

### 3.2 鹅去氧胆酸

鹅去氧胆酸是多年来一直用于溶解胆结石的胆汁酸。在一项针对 20 名患有慢性便秘患者的为期 4 周的安慰剂对照的随机对照实验中<sup>[29]</sup>,研究人员发现鹅去氧胆酸明显提高排便频率和大便连续性。最近一项为期 4 d 的双盲随机对照实验中<sup>[30]</sup>,给予 36 名肠易激综合征慢性便秘患者服用鹅去氧胆酸 500、1 000 mg/d,结果发现其能够增加大便频率、软化大便和增加大便连续性,鹅去氧胆酸被认为是用于治疗慢性便秘和肠易激综合征便秘的生物学缓泻剂。此药报道的常见不良事件为剂量相关性腹痛,造成腹痛的主要原因为细胞内腺苷酸环化酶的激活和肠道渗透性的增加<sup>[31]</sup>。

## 4 其他

### 4.1 naloxegol

阿片类药物在各种急慢性疼痛的治疗中起着十分重要的作用,40%~90%服用阿片类药物的患者会发生胃肠道反应,其中便秘最为常见。阿片激动剂与肠神经系统的  $\mu$  阿片受体结合,进而导致非推动型的肠道平滑肌收缩,便秘的发生机制与其和水、电解质分泌抑制有关。改善饮食及生活习惯、使用缓泻药等治疗方式对缓解便秘所起作用十分有限。naloxegol 是  $\mu$  阿片受体拮抗剂纳洛酮的聚乙二醇衍生物,同时也是体外  $\mu$  阿片受体的中性拮抗剂。在一项 II b 期临床研究中,服用 naloxegol 25~50 mg/d 有助于缓解阿片类药物引起的便秘,而每天服用 5 mg 时无明显效果<sup>[32]</sup>。Chey 等<sup>[33]</sup>进行了两项、多中心、随机、双盲、平行、安慰剂对照的大型Ⅲ期临床试验研究 KODIAC-04 和 KODIAC-05,两项研究中患者均随机分为 3 组,分别为 naloxegol 25、12.5 mg 组和安慰剂组,各组患者服用对应的药物和剂量各 12 周,并根据研究前患者对缓泻药的反应进行分层分析。结果发现,两项研究中,naloxegol 组每周排便次数均较安慰剂组增多。KODIAC-04 研究中 naloxegol 25、12.5 mg 组患者的有效率均明显高于安慰剂组;而在 KODIAC-05 研究中,naloxegol 25 mg 组患者有效率明显高于安慰剂组;但 naloxegol 12.5 mg 组与安慰剂组比较差异无统计学意义。两项研究中

的 naloxegol 25 mg 组和 KODIAC-05 研究的 naloxegol 12.5 mg 组中患者粪便硬度、变形程度和排便不完全感觉均有改善。研究中最常见的副作用为胃肠道症状(腹痛、腹泻、恶心、呕吐),且发生的频率与药物剂量有关,naloxegol 25 mg 组频率稍高于其他组,大多数并发症为轻度至中度,严重并发症不常见。研究中同时发现患者阿片类药物及疼痛评分并无明显改变,提示 naloxegol 不会影响中枢镇痛作用。

#### 4.2 乳酸杆菌

肠内微生物环境影响着小肠运动,一旦肠道菌群失调,肠内微生物将会导致类似便秘等胃肠紊乱疾病的发生。越来越多的证据表明机体内益生菌能够用于治疗胃肠炎症疾病、腹泻和便秘等。乳酸杆菌在众多益生菌中的研究内容相对较多,其能够通过产生短脂肪酸链来降低体内 pH 值水平,从而促进结肠蠕动,这对于治疗便秘具有重要作用。Ojetti 等<sup>[34]</sup>按照罗马III标准进行了一项双盲、安慰剂、随机对照实验,患者被随机分为两组,一组连续服用乳酸杆菌 4 周,另一组连续服用安慰剂 4 周。4 周后研究结果显示,乳酸杆菌组平均每周排便增加为 2.6 次,而安慰剂组平均每周排便增加为 1.0 次;在治疗终末点,乳酸杆菌组平均每周排便为(5.28±1.93)次,而安慰剂组平均每周排便为(3.89±1.79)次;两组在大便硬度方面差异无统计学意义。对于患有慢性便秘的患者来说,虽然乳酸杆菌对改变大便硬度方面未有明显作用,但是其较安慰剂更能提高排便频率。同时,在此项研究中未发生相关不良事件。

#### 5 结语

总的来说,目前治疗慢性便秘的主要化学药物依然是纤维性药物和缓泻剂,然而超过半数患者不能达到满意的治疗效果。最近 10 年来,更多药物研究集中了解胃肠道蠕动功能紊乱机制,由此研制出新的有效药物,更好的用于治疗慢性便秘。

#### 参考文献

[1] Higgins P D, Johanson J F. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(4): 750-759.

[2] Wald A, Scarpignato C, Mueller-Lissner S, et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(7): 917-930.

[3] Crowell M D, Shetzline M A, Moses P L, et al. Enterochromaffin cells and 5-HT signaling in the pathophysiology of disorders of gastrointestinal function [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2004, 5(1): 55-60.

[4] De Maeyer J H, Lefebvre R A, Schuurkes J A. 5-HT<sub>4</sub> receptor agonists: similar but not the same [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2008, 20(2): 99-112.

[5] Gershon M D, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1): 397-414.

[6] Briejers M R, Bosmans J P, Van Daele P, et al. The *in vitro* pharmacological profile of prucalopride, a novel enterokinetic compound [J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 423(1): 71-83.

[7] 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.

[8] Tack J, van Outryve M, Beyens G, et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives [J]. *Gut*, 2009, 58(3): 357-365.

[9] Quigley E M, Vandeplasse L, Kerstens R, et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(3): 315-328.

[10] Camilleri M, Beyens G, Kerstens R, et al. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a doubleblind, placebo-controlled study [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(12): 1256-e117.

[11] Müller-Lissner S, Rykx A, Kerstens R, et al. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(9): 991-998, e255.

[12] 邹多武,柯美云,袁耀宗,等.普芦卡必利治疗慢性便秘的中国多中心随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J].中华消化杂志,2012,32(12): 847-851.

[13] Smith J A, Beattie D T, Marquess D, et al. The *in vitro* pharmacological profile of TD-5108, a selective 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist with high intrinsic activity [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2008, 378(1): 125-137.

[14] Manini M L, Camilleri M, Goldberg M, et al. Effects of Velusetrag (TD-5108) on gastrointestinal transit and bowel function in health and pharmacokinetics in health and pharmacokinetics in health and constipation [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(1): 42-49, e7-e8.

[15] Goldberg M, Li Y P, Johanson J F, et al. Clinical trial: the efficacy and tolerability of velusetrag, a selective 5-HT<sub>4</sub>

- agonist with high intrinsic activity, in chronic idiopathic constipation-a 4-week randomized, double-blind, placebo-controlled, dose response study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(9): 1102-1112.
- [16] Camilleri M, Vazquez-Roque M I, Burton D, *et al*. Pharmacodynamic effects of a novel prokinetic 5-HT receptor agonist, ATI-7505, in humans [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, 19(1): 30-38.
- [17] Bowersox S S, Lightning L K, Rao S, *et al*. Metabolism and pharmacokinetics of naronapride (ATI-7505), a serotonin 5-HT(4) receptor agonist for gastrointestinal motility disorders [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(7): 1170-1180.
- [18] Palme M, Milner P G, Bandman O, *et al*. A novel gastrointestinal prokinetic, ATI-7505, increased spontaneous bowel movements (SBMs) in a phase II, randomized, placebo-controlled study of patients with chronic idiopathic constipation (CIC) [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(5 Suppl 1): S128-S129.
- [19] Beattie D T, Armstrong S R, Vickery R G, *et al*. The pharmacology of TD-8954, a potent and selective 5-HT(4) receptor agonist with gastrointestinal prokinetic properties [J]. *Front Pharmacol*, 2011, 2: 25.
- [20] Camilleri M, Bharucha A E, Ueno R, *et al*. Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(5): G942-G947.
- [21] Johanson J F, Morton D, Geenen J, *et al*. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(1): 170-177.
- [22] Barish C F, Drossman D, Johanson J F, *et al*. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation [J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(4): 1090-1097.
- [23] Ford A C, Suares N C. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis [J]. *Gut*, 2011, 60(2): 209-218.
- [24] Lembo A J, Schneier H A, Shiff S J, *et al*. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(6): 527-536.
- [25] Shailubhai K, Comiskey S, Foss J A, *et al*. Plecanatide, an oral guanylate cyclase C agonist acting locally in the gastrointestinal tract, is safe and well-tolerated in single doses [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(9): 2580-2586.
- [26] Helwick C. Plecanatide eases chronic constipation [OL]. Medscape Medical News, <http://www.medscape.com/viewarticle/804738>.
- [27] Simren M, Abrahamsson H, Bajor A, *et al*. The IBAT inhibitor A3309-a promising treatment option for patients with chronic idiopathic constipation [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(5 Suppl 1): S223.
- [28] Chey W D, Camilleri M, Chang L, *et al*. A randomized placebo-controlled phase IIb trial of a3309, a bile acid transporter inhibitor, for chronic idiopathic constipation [J]. *Am J Gastroenterology*, 2011, 106(10): 1803-1812.
- [29] Bazzoli F, Malavolti M, Petronelli A, *et al*. Treatment of constipation with chenodeoxycholic acid [J]. *J Int Med Res*, 1983, 11(2): 120-123.
- [30] Rao A S, Wong B S, Camilleri M, *et al*. Chenodeoxycholate in females with irritable bowel syndrome-constipation: a pharmacodynamic and pharmacogenetic analysis [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(5): 1549-1558.
- [31] Chadwick V S, Gaginella T S, Carlson G L, *et al*. Effect of molecular structure on bile acid-induced alterations in absorptive function, permeability, and morphology in the perfused rabbit colon [J]. *J Lab Clin Med*, 1979, 94(5): 661-674.
- [32] Webster L, Dhar S, Eldon M, *et al*. A phase 2, doubleblind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of naloxegol in patients with opioid-induced constipation [J]. *Pain*, 2013, 154(9): 1542-1550.
- [33] Chey W D, Webster L, Sostek M, *et al*. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(25): 2387-2396.
- [34] Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, *et al*. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2014, 23(4): 387-391.