

促分泌剂治疗便秘型肠易激综合征的研究进展

王一琼¹, 高鸿智², 梁磊³, 杨勇军^{1*}

1. 川北医学院附属医院 中西医结合肛肠科, 四川 南充 637002

2. 武汉经济技术开发区(汉南区)人民医院 外一科, 湖北 武汉 430090

3. 天津中医药大学, 天津 301617

摘要: 便秘型肠易激综合征是一种以腹痛或腹部不适伴大便排出困难、排便周期延长为主要症状且常伴随焦虑、抑郁等精神症状的胃肠功能紊乱性疾病。促分泌剂可被用来治疗便秘型肠易激综合征, 治疗便秘的同时也能够缓解腹痛。促分泌剂目前主要包括3类: 氯离子通道激活剂、鸟苷酸环化酶C激活剂、强效小分子钠/氢交换体3抑制剂。总结了促分泌剂治疗便秘型肠易激综合征的作用机制、疗效和安全性, 以期为临床应用提供参考。

关键词: 促分泌剂; 便秘型肠易激综合征; 氯离子通道激活剂; 鸟苷酸环化酶C激活剂; 钠/氢交换体3抑制剂

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)12-3271-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.044

Research progress on secretagogues in treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome

WANG Yiqiong¹, GAO Hongzhi², LIANG Lei³, YANG Yongjun¹

1. Department of Proctology of Integrated Traditional and Western Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637002, China

2. The First Department of Surgery, Wuhan Economic and Technological Development Zone (Hannan District) People's Hospital, Wuhan 430090, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Constipation-predominant irritable bowel syndrome is a disorder of gastrointestinal function, which is characterized by abdominal pain or abdominal discomfort with difficulty defecation, prolonged defecation time interval, and mental symptoms such as anxiety and depression. Secretagogues can be used to treat constipation-predominant irritable bowel syndrome, which can alleviate abdominal pain while treating constipation. There are currently three main types of secretagogues: chloride channel activators, guanylate cyclase C activators, and potent small molecule sodium/hydrogen exchanger 3 inhibitors. This article summarizes the mechanism, efficacy, and safety of secretagogues in treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome, in order to provide reference for clinical application.

Key words: secretagogues; constipation-predominant irritable bowel syndrome; chloride channel activator; guanylate cyclase C activator; sodium/hydrogen exchanger 3 inhibitor

肠易激综合征是临床上常见的消化系统疾病, 以腹痛、腹胀、便秘、腹泻或便秘和腹泻交替或大便性状改变为其主要症状。目前肠易激综合征在欧洲和北美洲的患病率高达15%^[1], 在我国患病率为1.4%~11.5%, 给患者生活和工作带来明显不良影响^[2-3]。根据2016年罗马IV标准, 肠易激综合征分

为4个亚型, 其中便秘型肠易激综合征最常见, 而便秘型肠易激综合征是一种以腹痛或腹部不适伴大便排出困难、排便周期延长为主要症状且常伴随焦虑、抑郁等精神症状的胃肠功能紊乱性疾病。全球便秘型肠易激综合征患者约占肠易激综合征患者总数的1/3, 慢性便秘和反复腹痛是促使患者就

收稿日期: 2024-09-28

基金项目: 四川省中医药管理局科学技术研究专项(2018LC020)

作者简介: 王一琼, 女, 硕士, 从事中西医结合肛肠病研究。E-mail: 921029103@qq.com

*通信作者: 杨勇军, 主任医师, 硕士生导师, 从事中西医结合肛肠病研究。E-mail: yyjun2007@126.com

诊的主要原因^[4]。促分泌剂可被用来治疗便秘型肠易激综合征,其作用靶点明确,可以拥有“一药双效”的独特的优势,特异性高。促分泌剂目前主要包括 3 类:氯离子通道激活剂、鸟苷酸环化酶 C 激活剂、强效小分子钠/氢交换体 3 抑制剂。本文总结了促分泌剂治疗便秘型肠易激综合征的作用机制、疗效和安全性,以期为临床应用提供参考。

1 氯离子通道激活剂

氯离子通道激活剂可通过作用于管腔内肠上皮细胞顶端表面的氯离子通道进一步激发胃肠道中的氯离子通道,使氯离子和液体分泌增多,使肠腔扩张,而肠腔扩张刺激胃肠道运动,促进肠道蠕动,最终促使排便。有研究表明鲁比前列酮可能有稳定肠黏膜、减少黏膜炎症、抗过敏作用^[5]。鲁比前列酮作为代表药物目前被美国食品药品监督管理局(FDA)批准仅用于便秘型肠易激综合征女性患者,推荐剂量为 8 μg , 2 次/d。2012 年,美国 FDA 发布了新的便秘型肠易激综合征临床试验指南,并使用新的复合指标(同时改善腹痛和大便次数)对鲁比前列酮 II、III 期临床试验进行了事后分析,结果表明与安慰剂组相比,实验组症状缓解率更高^[6]。1 项对鲁比前列酮的研究纳入 522 例便秘型肠易激综合征患者,完成了 1 项随机 III 期临床试验,观察了持续服药 9~13 个月后的安全性和耐药性,结果与之前试验类似,最常见的不良反应是腹泻(11.0%)、恶心(11.0%),没有观察到严重的不良反应^[7]。Sherid 等^[8]报道了 1 例鲁比前列酮的严重不良反应,即可能由于使用鲁比前列酮引起缺血性结肠炎。

2 鸟苷酸环化酶 C 激活剂

鸟苷酸环化酶 C 激活剂一方面可以刺激结肠水分分泌和肠道运输。它可以产生结肠分泌效应,发生过程为:它触发肠上皮细胞中的 Ca^{2+} 顺电化学梯度向肠腔分泌 Cl^- ,接着肠上皮细胞底侧膜 Na^+ , K^+ -ATP 泵和 K^+ 通道共同作用,泵出 Na^+ ,产生细胞内外离子浓度梯度,在 Na^+ 梯度的驱动下,底侧膜 Na^+ - K^+ -2 Cl^- 共转运体介导 Na^+ 和 Cl^- 进入细胞,接着在膜内外渗透压的作用下,水分子进入肠腔,从而促进结肠水分分泌,使粪便变软,同时使结肠容积增大,刺激肠道,加快肠道传输,促进排便,因而从病机上治疗便秘^[9]。另一方面鸟苷酸环化酶 C 激活剂可以降低内脏高敏感性。研究表明利那洛肽可通过激活鸟苷酸环化酶 C 提高肠道痛阈。它可以部分激活鸟苷酸环化酶 C,当鸟苷酸环化酶 C 被激活后,

细胞内 cGMP 含量增加,通过多药耐药相关蛋白 4 转运进入细胞外,胞外 cGMP 浓度的增加可减少黏膜下有害的传入神经元传导和减轻内脏疼痛感觉,起到降低内脏高敏感性的效果,这是利那洛肽治疗便秘型肠易激综合征患者腹痛的可能机制之一^[10]。

利那洛肽、普卡那肽是鸟苷酸环化酶 C 激活剂的代表药物,具有同时治疗功能性便秘和缓解腹痛症状的效果,被推荐用于成人便秘型肠易激综合征患者的一线用药。1 项动物实验发现大鼠 ig 利那洛肽后肠上皮细胞外 cGMP 增多,结肠疼痛阈值提高,疼痛感降低,因而证实利那洛肽可以降低内脏高敏感性^[11]。戴亨纷等^[12]回顾性对比研究利那洛肽与非利那洛肽治疗便秘型肠易激综合征,发现利那洛肽可以明显改善功能性便秘症状和腹痛症状,腹痛缓解率为 100%。1 项多中心临床试验中,让便秘型肠易激综合征患者 *po* 利那洛肽 290 $\mu\text{g}/\text{d}$,可以明显改善腹痛、便秘症状,提高总体评价指标^[13]。陈园纯等^[14]使用利那洛肽和莫沙必利对比治疗成年人便秘型肠易激综合征,试验组每日早餐前 30 min 服用利那洛肽胶囊(290 μg , 1 次/d),对照组予以口服莫沙必利片(5 mg/次, 3 次/d),结果发现利那洛肽的总有效率显著高于对照组,不良反应相当,均较少。阳燕琳等^[15]比较观察组利那洛肽和对照组乳果糖口服液,结果观察组的 24 h 内自主排便发生率、主要疗效有效率、腹痛有效率高于对照组。1 项纳入 420 例的多中心的随机双盲 IIb 期临床试验证实,不同剂量的利那洛肽(75、150、300、600 $\mu\text{g}/\text{d}$)对比安慰剂治疗 12 周,1 次/d,结果显示口服利那洛肽患者的每周完全自发排便次数均能增加,软化粪便硬度,并且 300 $\mu\text{g}/\text{d}$ 剂量组对评价指标中所有症状都能改善,耐药性优于 600 $\mu\text{g}/\text{d}$ 剂量组^[16]。

另外有研究指出利那洛肽有预防结肠癌的作用,其作为结肠癌的化学预防剂已经得到一些研究证实。Weinberg 等^[17]报道了健康志愿者口服利那洛肽(0.87 mg, 7 d)可激活结肠和直肠上皮细胞中的鸟苷酸环化酶 C 和 cGMP,并通过抑制肠上皮细胞增殖维持体内平衡。研究认为高热量饮食诱导的肥胖与结肠上皮细胞鸟苷的表达不足与鸟苷酸环化酶 C 信号的沉默有关,从而导致肿瘤的发生^[18]。鸟苷酸环化酶 C 在与旁分泌激素(鸟苷和尿鸟苷)结合后被激活,这些激素通过 GTP 形成环 GMP,并激活与正常稳态相关的下游信号通路,鸟苷酸环化酶 C 介导信号传导失调或抑制促进大肠癌发生^[19]。

研究发现利那洛肽能抑制 APC^{min/+}小鼠肿瘤的发生,对息肉数量的抑制率高达 67%^[20]。

普卡那肽为鸟苷酸环化酶C受体激动剂的代表药物之一,被 FDA 推荐作为二线药物用于治疗便秘型肠易激综合征,其作用机制与利那洛肽类似。普卡那肽能增加肠液分泌至胃肠道,加速粪便在小肠通过和软化,在动物内脏疼痛的模型中,普卡那肽可减少腹部肌肉收缩,其机制尚不明^[21]。2 项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验评价了超过 2 600 例患者口服普卡那肽 3、6 mg/d、持续 12 周的疗效和安全性,结果表明患者耐受性良好,最常见的不良反应是腹泻,发生率为 1%^[22]。Chang 等^[23]报道了口服普卡那肽用于葡聚糖硫酸钠诱导的 Apc^{+/Min-FCCC} 小鼠结直肠不典型增生,发现小鼠炎症介导的息肉样、扁平和不典型增生的形成显著减少,推断普卡那肽可通过激活鸟苷酸环化酶 C 信号途径抑制炎症驱动的大肠癌发生,通过抑制 Wnt/ β -连环蛋白途径和促炎症细胞因子从而抑制肿瘤发生。由于普卡那肽的脱水风险以及安全性和疗效数据不足, FDA 规定普卡那肽仅用于成人,禁用于 6 岁以下的儿童。目前普卡那肽在我国用于治疗便秘型肠易激综合征尚处于研究阶段,并未上市,其对于我国患者的有效性和安全性需进一步研究。

3 强效小分子钠-氢交换体 3 抑制剂

强效小分子钠-氢交换体 3 抑制剂作用于肠上皮细胞顶端膜的钠-氢交换体 3,使食物中大部分钠不被吸收入血液,而滞留在肠内,肠道中钠含量增加,导致液体分泌增加,它还调节了小肠上皮细胞的紧密连接,增加了跨膜电位阻力,同时降低了磷酸盐离子的渗透性,从而使细胞内磷酸盐吸收减少,因而可以治疗便秘^[24]。

替那帕诺是一种新型的小分子胃肠道钠-氢交换体 3 抑制剂^[25],有利于肾病相关高磷血症的便秘型肠易激综合征患者的使用^[24]。与安慰剂组相比,替那帕诺在大便中的钠排泄量呈剂量相关性增加,尿液中钠排泄量降低;替那帕诺能软化大便,增加排便频率和患者体质质量。对于成人来说,不良反应多是轻微的胃肠道反应,血清电解质水平没有显著改变,耐受性良好^[26]。1 项 IIb 期多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验中,371 例便秘型肠易激综合征患者连续 12 周给予替那帕诺 5、20、50 mg,2 次/d,以 6 周内完全自主排便和腹部症状作为主要观察指标,结果 50 mg 组优于安慰剂组,5、20 mg

组与安慰剂对比无明显差异^[27]。最常见不良反应是腹泻,其次为头痛和泌尿系感染,6 岁以下患儿禁用,因为可能发生严重脱水现象^[28]。替那帕诺的罕见不良反应包括直肠出血、胃肠道声音异常^[29]。

4 结语

促分泌剂可以治疗便秘的同时缓解腹痛,这是其他常规通便药物或解痉药物只能单一针对个别症状所不能比拟的,相比于传统的治疗药物效果确切且不良反应少。便秘型肠易激综合征和功能性便秘难以治愈,均属于连续疾病谱,在临床表现、诊断和治疗上存在较多相同的地方,促分泌剂在治疗二者均有较好的前景^[30]。在促分泌剂未普及的情况下,泻药和解痉药物是主要治疗药物,泻药带来的诸多不良反应日益凸显,如药物依赖性、大肠黑便病等,这无疑给患者带来身体和心理上的痛苦,而促分泌剂则可以避开这些劣势。但关于促分泌剂的安全性和有效性仍需深入研究,需要更多的多中心循证医学研究,需要临床医师的长期的跟踪和观察。关于鸟苷酸环化酶 C 激活剂可以抑制肠上皮细胞的增殖达到调控体内细胞凋亡和增殖的平衡这一观点需要更多研究和证实,从而为鸟苷酸环化酶 C 激动剂成为结直肠癌靶向预防化学剂的潜在价值提供依据。未来对促分泌剂的研究还有很大的空间,期望在将来能研制出新型促分泌剂,在发挥治疗便秘和腹痛的同时能够兼顾预防结肠癌的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, *et al.* World Gastroenterology Organization Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015 [J]. *Clin Gastroenterol*, 2016, 50(10): 803-818.
- [2] Drossman D A, Hasler W L. Rome IV-functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1257-1261.
- [3] Mearin F, Lacy B E, Chang L, *et al.* Bowel disorders [J]. *Gastroenterology*, 2016, S0016-5085(16): 00222-5.
- [4] Sperber A D, Bangdiwala S I, Drossman D A, *et al.* Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 99-114.
- [5] Johanson J F, Drossman D A, Panas R, *et al.* Clinical trial: Phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(8): 685-696.
- [6] Chang L, Chey W D, Drossman D, *et al.* Effects of baseline

- abdominal pain and bloating on response to lubiprostone in patients with irritable bowel syndrome with constipation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(10): 1114-1122.
- [7] Chey W D, Drossman D A, Johanson J F, *et al*. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(5): 587-599.
- [8] Sherid M, Sifuentes H, Samo S, *et al*. Lubiprostone induced ischemic colitis. [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(2): 299-303.
- [9] 郭宗儒. 口服治疗慢性便秘的肽类药物利那洛肽和普卡那肽 [J]. *药学报*, 2021, 56(4): 1197-1200.
- [10] Waldman S A, Camilleri M. Guanylate cyclase-C as a therapeutic target in gastrointestinal disorders [J]. *Gut*, 2018, 67(8): 1543-1552.
- [11] Chang L, Lembo A, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(5): 1149-1172.
- [12] 戴亨纷, 郑彩云, 蔡筱蕾, 等. 便秘型肠易激综合征患者使用利那洛肽的疗效和不良反应评价: 基于PSM的回顾性对照研究 [J]. *实用药物与临床*, 2023, 26(7): 602-608.
- [13] Chey W D, Lembo A J, Lavins B J, *et al*. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(11): 1702-1712.
- [14] 陈园纯, 卢世云. 利那洛肽对便秘型肠易激综合征的临床疗效观察 [J]. *海峡药学*, 2022, 34(12): 89-92.
- [15] 阳燕琳, 阳淑容, 曾贵利. 利那洛肽与乳果糖治疗便秘型肠易激综合征效果比较 [J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(2): 118-122.
- [16] Johnston J M, Kurtz C B, Macdougall J E, *et al*. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(6): 1877-1886.
- [17] Weinberg D S, Lin J E, Foster N R, *et al*. Bioactivity of oral linaclotide in human colorectum for cancer chemoprevention [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2017, 10(6): 345-354.
- [18] Lin J E, Colon-Gonzalez F, Blomain E, *et al*. Obesity-induced colorectal cancer is driven by caloric silencing of the guanylin-GUCY2C paracrine signaling axis [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(2): 339-346.
- [19] Li P, Schulz S, Bombonati A, *et al*. Guanylyl cyclase C suppresses intestinal tumorigenesis by restricting proliferation and maintaining genomic integrity [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(2): 599-607.
- [20] Sharman S K, Islam B N, Hou Y, *et al*. Cyclic-GMP-elevating agents suppress polyposis in ApcMin mice by targeting the preneoplastic epithelium [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2018, 11(2): 81-92.
- [21] Bassotti G, Usai Satta P, Bellini M. Plecanatide for the treatment of chronic idiopathic constipation in adult patients [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12(11): 1019-1026.
- [22] Sharma A, Herekar A A, Bhagatwala J, *et al*. Profile of plecanatide in the treatment of chronic idiopathic constipation: Design, development, and place in therapy [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2019, 12: 31-36.
- [23] Chang W L, Masih S, Thadi A, *et al*. Plecanatide-mediated activation of guanylate cyclase-C suppresses inflammation-induced colorectal carcinogenesis in Apc (+/Min-FCCC) mice [J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2017, 8(1): 47-59.
- [24] King A J, Siegel M, He Y, *et al*. Inhibition of sodium/hydrogen exchanger 3 in the gastrointestinal tract by tenapanor reduces paracellular phosphate permeability [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(456): eaam6474.
- [25] Munjal A, Dedania B, Cash B. Update on pharmacotherapy for irritable bowel syndrome [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2019, 21(6): 25.
- [26] Zielinska M, Wasilewski A, Fichna J. Tenapanor hydrochloride for the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24(8): 1093-1099.
- [27] Rosenbaum D P, Yan A, Jacobs J W. Pharmacodynamics, safety, and tolerability of the NHE3 inhibitor tenapanor: Two trials in healthy volunteers [J]. *Clin Drug Invest*, 2018, 38(4): 341-351.
- [28] Chey W D, Lembo A J, Rosenbaum D P, *et al*. Tenapanor treatment of patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: A phase 2, randomized, placebo-controlled efficacy and safety trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(5): 763-774.
- [29] FDA. Ibsrela[®] (tenapanor) tablets, for oral use [EB/OL]. (2019-09-12) [2019-10-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211801s000lbl.pdf.
- [30] Drossman D A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1262-1279.