

利那洛肽治疗便秘型肠易激综合征的前瞻性队列研究

尹 骅^{1,2}, 占 煜^{1,2}, 温旭东^{1,2}, 王晓翔^{1,2}, 闻 永³

(1 成都中医药大学附属中西医结合医院, 成都 610041; 2 成都市第一人民医院, 成都 610041;

3 西南医科大学附属医院, 泸州 646099)

[摘要] **目的:**比较利那洛肽与聚乙二醇 4000 散、麻仁丸联合奥替溴胺治疗便秘型肠易激综合征 (IBS-C) 的短期疗效及安全性。**方法:**采用前瞻性、3 队列的研究方法, 门诊纳入符合标准的 IBS-C 患者, 在一般治疗及健康指导基础上, 根据治疗意愿, 选择利那洛肽 ($290 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$) 分入治疗组; 聚乙二醇 4000 散 ($10 \text{g} \cdot \text{d}^{-1}$) + 奥替溴胺 ($120 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 分入西药对照组; 麻仁丸 ($12 \text{g} \cdot \text{d}^{-1}$) + 奥替溴胺 ($120 \text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 分入中西医对照组。疗程 4 周, 以疗程一半及以上的时间内 (≥ 2 周/4 周) 达到: 腹痛程度改善至少 30% 且每周至少增加 1 次完全自发性排便 (CSBM) 为疗效终点, 观察并比较 3 组患者的一般情况和基线资料, 记录腹痛评分 (NRS)、自发性排便 (SBM)、CSBM、Bristol 粪便性状量表 (BSFS)、IBS 症状严重程度量表 (IBS-SSS) 等指标变化, 评价药物相关不良反应, 采用单因素分析和 Logistic 回归分析疗效相关的影响因素。**结果:**最终完成研究并纳入统计分析的有效病例为 129 例 (治疗组 48 例, 西药对照组 41 例, 中西医对照组 40 例), 3 组患者总体具有可比性。在疗程期间, 治疗组和中西医对照组患者腹痛、排便频率、症状程度改善均优于西药对照组 (P 均 < 0.05)。第 4 周结束时, 治疗组 89.58% (43/48)、中西医对照组 90% (36/40) 达到疗效终点, 均高于西药对照组 73.17% (30/41) (P 均 < 0.05)。单因素分析显示基线腹痛 NRS 和 IBS-SSS 是临床疗效结局的影响因素 (P 均 < 0.05)。共线性诊断验证后再行二元 Logistic 回归分析提示利那洛肽 ($P = 0.023$)、基线腹痛 NRS ($P = 0.009$) 和基线 IBS-SSS ($P = 0.000$) 是临床疗效的独立影响因素。相关不良反应, 治疗组主要是腹泻 (16.67%)、肛门坠胀 (6.25%)、腹胀 (4.17%) 等, 仅腹泻发生率高于中西医对照组 (16.67% vs 2.5%, $P < 0.05$), 其他不良反应发生风险无明显差异。**结论:**利那洛肽对 IBS-C 患者的短期临床疗效及安全性均较好, 且具有“一药双效”的特点及优势, 值得进一步推广应用。

[关键词] 肠易激综合征; 利那洛肽; 临床疗效**[中图分类号]** R975.3**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1003-3734(2023)15-1552-09

Study on linaclotide in the treatment of IBS with predominant constipation: a prospective cohort

YIN Hua^{1,2}, ZHAN Yu^{1,2}, WEN Xu-dong^{1,2}, WANG Xiao-xiang^{1,2}, WEN Yong³(1 *Affiliated Hospital of Integrative Chinese Medicine and Western Medicine of Chengdu University of TCM, Chengdu 610041, China*; 2 *Chengdu First People's Hospital, Chengdu 610041, China*; 3 *The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646099, China*)

[Abstract] **Objective:** To compare the short-term efficacy and safety of linaclotide with macrogol 4000 powder and Maren pills in combination with otilonium bromide in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C). **Methods:** In this prospective, three-arm study, patients with IBS-C who met the criteria

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82004173); 四川省科技厅-科技创新苗子工程 (2021045); 成都市医学科研课题 (2022067)**[作者简介]** 尹骅, 女, 主治医师, 主要从事肛肠科临床和新药的研究。联系电话: (028)85328127, E-mail: 644700851@qq.com。**[通讯作者]** 占煜, 男, 主治医师, 主要从事肛肠疾病的基础及临床研究。E-mail: 277546066@qq.com。

were enrolled in the outpatient clinic. On the basis of general treatment and health guidance, linaclotide ($290 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$) was orally administrated according to treatment preference and assigned to the treatment group; or macrogol 4000 powder ($10 \text{g}\cdot\text{d}^{-1}$) + otilonium bromide ($120 \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$), divided into the western medicine control group; or Maren pills ($12 \text{g}\cdot\text{d}^{-1}$) + otilonium bromide ($120 \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$), divided into the western and Chinese medicine control group. The efficacy endpoint was achieved in half or more of the course of treatment (≥ 2 weeks/4 weeks) with: at least 30% improvement in the degree of abdominal pain and at least 1 increase in complete spontaneous bowel movement (CSBM) per week compared to baseline. The general and baseline data of patients in the 3 groups were observed and compared, and changes in abdominal pain score (NRS), spontaneous bowel movement (SBM), CSBM, Bristol Stool Symptom Scale (BSFS), and IBS Symptom Severity Scale (IBS-SSS) were recorded. To evaluate drug-related adverse effects using univariate analysis and Logistic regression was used to analyze the influencing factors. **Results:** The number of valid cases that finally completed the study and were included in the statistical analysis was 129 (48 cases in the treatment group, 41 cases in the western medicine control group, and 40 cases in the western and Chinese medicine control group), and the three groups of patients were comparable overall. During the course of treatment, the improvement in abdominal pain, frequency of defecation, and degree of symptoms was better in the treatment group and the western and Chinese medicine control group than in the western medicine control group (both $P < 0.05$). At the end of the 4th week, 89.58% (43/48) of the treatment group and 90% (36/40) of the western and Chinese medicine control group reached the efficacy endpoint, both of which were higher than 73.17% (30/41) of the western medicine control group (both $P < 0.05$). Univariate analysis showed that baseline abdominal pain NRS and IBS-SSS were influential factors for clinical efficacy outcome (both $P < 0.05$). Covariate diagnostic validation followed by binary logistic regression analysis suggested linaclotide ($P = 0.023$), baseline abdominal pain NRS ($P = 0.009$) and baseline IBS-SSS ($P = 0.000$) were independent influences on clinical efficacy. Related adverse effects, the main ones in the treatment group were diarrhea (16.67%), tenesmus (6.25%), and abdominal distension (4.17%), etc. Only the incidence of diarrhea was higher than that in the western and Chinese medicine control group (16.67% vs 2.5%, $P < 0.05$), and there was no significant difference in the risk of other adverse effects. **Conclusion:** The short-term clinical efficacy and safety of linaclotide in IBS-C patients are good, and it has the characteristics and advantages of "one drug with two effects". So it's worthy of further promotion and application.

[**Key words**] irritable bowel syndrome; linaclotide; clinical efficacy

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的肠-脑互动异常,表现为反复发作的腹痛,与排便相关或伴随排便习惯改变,包括4个亚型,分别为便秘型(IBS with predominant constipation, IBS-C)、腹泻型、混合型和不定型,其中 IBS-C 与功能性便秘(functional constipation, FC)属于连续疾病谱,两者在临床特征、诊断及治疗上均存在重叠^[1]。在罗马IV时代,IBS 诊断人数可能被 FC 反超^[2-3],这是由于新版本在 IBS 定义中删去了“腹部不适”,并将最低腹痛频率的阈值设为 $\geq 1 \text{d}\cdot\text{周}^{-1}$ /近3个月(罗马III为 $\geq 3 \text{d}\cdot\text{月}^{-1}$ /近3个月),导致 IBS 诊断更为严格,一部分病例或被归入 FC^[1-3]。该影响已初显,近期一项纳入美国、加拿大和英国的调查显示,

成人 IBS 患病率相比旧版本减少近半(4.6% vs 9.0%),同时 FC 患病率升高(7.8% vs 5.6%)^[2]。

利那洛肽(linaclotide)是一种由14个氨基酸组成的鸟苷酸环化酶C(guanylate cyclase C, GC-C/GUCY2C)受体肽激动剂,通过激活GC-C受体,活化cGMP-PKGII-囊性纤维化跨膜转导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)通路,促进结肠上皮分泌 Cl^- , HCO_3^- 和水,增加肠腔内液体,并刺激肠壁蠕动^[4]。此外,GC-C-cGMP通路的激活可使细胞经底侧膜向外释放cGMP,抑制结肠的痛觉感受器,因而能够缓解IBS-C患者的腹痛症状^[5-6]。因此,该药对于IBS-C有“一药双效”的特点及优势。利那洛肽于2020年进入我国,

目前获批适应证为成人 IBS-C。本团队较早便密切关注该药进展,已进行回顾和综述^[6-7]。截至目前,尚缺少该药与现有一线药物的优劣性比较,基于此,本研究拟通过前瞻性队列观察并探讨利那洛肽对比 2 种药物方案(聚乙二醇或麻仁丸联合奥替溴胺)对于 IBS-C 的短期疗效及安全性,报道如下。

资料与方法

1 资料选择

1.1 资料来源 研究对象来源于 2021 年 6 月—2022 年 6 月期间,在成都市第一人民医院/成都市中西医结合医院肛肠科和消化科对门诊初步诊断为“便秘”的患者进行筛选和招募,所有患者均于 6 个月内接受常规体检,包括三大常规、肝肾功能、电解质、输血前全套、性激素、甲状腺功能、心电图等,结果无特殊异常,必要时完善胃镜、肠镜排除消化系统器质性疾病。本研究于中国临床试验注册中心注册(ChiCTR2300069936)。

1.2 诊断标准 依据 2016 年《罗马 IV:功能性胃肠病》中 IBS-C 的诊断标准:反复发作的腹痛,近 3 个月内平均发作至少 1 d·周⁻¹,伴有以下 2 项或 2 项以上:① 与排便相关。② 伴有排便频率的改变。③ 伴有粪便性状(外观)改变。同时, >1/4 的排便为 Bristol 粪便性状 1 型或 2 型,且 <1/4 的排便为 Bristol 粪便性状 6 型或 7 型。诊断前症状出现至少 6 个月,近 3 个月符合以上诊断标准。

1.3 纳入标准 ① 年龄 ≥18 岁,且 ≤65 岁。② 男女不限。③ 自愿接受并遵守本实验方案,按时接受复查及随访。④ 签署知情同意书。

1.4 排除标准 ① 妊娠及哺乳妇女,或者研究期间有生育计划的女性患者。② 伴有精神性疾病的患者。③ 对本研究所用药物有过敏或禁忌的患者。④ 前 2 周内使用过其他消化系统药物。⑤ 消化系统肿瘤、胃肠道手术史、炎症性肠病、肠梗阻、消化系统出血患者。⑥ 不愿意加入本试验,拒绝签署知情同意书或综合判断依从性较差的病例。

本研究采用前瞻性、队列研究方法,根据患者治疗意愿,选择接受利那洛肽(纳入治疗组)、聚乙二醇 4000 散 + 奥替溴胺(纳入西药对照组)、麻仁丸 + 奥替溴胺(纳入中西医对照组)。所有病例常规观察周期为干预 4 周 + 随访 2 周。

2 治疗方案

3 组均予以一般治疗包括生活方式、饮食习惯

和心理的调整^[8]。在此基础上,治疗组予以利那洛肽胶囊(商品名为令泽舒,阿斯利康公司生产,每粒 290 μg,批号:W054139),290 μg,口服,早餐前 30 min 服用, *qd*;西药对照组予以聚乙二醇 4000 散(马应龙药业集团股份有限公司生产,每袋 10 g,批号:P21731),10 g 兑水 250 mL,口服,睡前服用, *qd*,联合奥替溴胺(商品名为斯巴敏,Berlin-Chemie AG 公司生产,每片 40 mg,批号:11006D),40 mg,口服, *tid*;中西医对照组予以麻仁丸(太极集团重庆桐君阁药厂有限公司,每袋 6 g,批号:Z50020517),6 g,口服, *bid*,联合奥替溴胺(用法同前)。所有治疗方案常规疗程为 4 周。

3 应急预案

研究过程中若出现便秘以及相关症状无缓解甚至加重,予以开塞露 2~3 支灌入直肠辅助排便;若出现粪便嵌塞,予以多次温肥皂水灌肠或手法辅助;若出现轻度腹泻,暂停用药 1~3 d 后酌情恢复;若出现中-重度腹泻,予以停药并酌情对症治疗。记录应急处理次数和详情。

4 观察指标

4.1 一般情况 记录患者的临床资料包括年龄、性别、病程、BMI、既往史、药物史、个人史等。记录患者的治疗史,包括:① 药物史,既往是否使用过治疗 IBS-C 或便秘的药物 2 个月以上。② 曾用药物种类,既往连续使用过治疗 IBS-C 或便秘 2 个月以上的药物种类(如镇痛剂、解痉剂、渗透性泻药、刺激性泻药、促胃肠动力剂、容积性泻药、微生态制剂、非刺激性中药制剂等)。③ 曾用其他疗法,既往使用过除药物外的其他疗法(如心理疗法、生物反馈、结肠灌洗、针灸、推拿按摩等)缓解症状。

4.2 腹痛评分 采用 11 分(0~10)疼痛强度评分(numeric rating scales, NRS),由患者对“过去 24 h 内最为严重的腹痛程度”进行分级。记录治疗前 1 周、治疗开始后每周的 NRS 评分。

4.3 完全自发性排便 完全自发性排便(complete spontaneous bowel movement, CSBM)指患者感到满意或畅快的自发性排便(spontaneous bowel movement, SBM)。记录治疗前 1 周、治疗开始后每周的 SBM 和 CSBM 次数。

4.4 疗效终点 以疗程一半及以上的时间内(≥2 周)达到相比基线,腹痛程度改善至少 30% 且每周至少增加 1 次 CSBM。记录第 2,3,4 周结束时达到疗效终点的人数(比例)。

4.5 粪便性状评分 采用 Bristol 粪便性状量表 (Bristol stool form scale, BSFS), 1 型 (1 分): 分散的干球粪, 如坚果, 很难排出。2 型 (2 分): 腊肠状, 多块的。3 型 (3 分): 腊肠样, 表面有裂缝。4 型 (4 分): 腊肠样或蛇状, 光滑而柔软。5 型 (5 分): 柔软团块, 边缘清楚 (容易排出)。6 型 (6 分): 软片状, 边缘毛糙, 或糊状。7 型 (7 分): 水样, 无固形成分。记录第 0, 1, 2, 3, 4 周的 Bristol 评分。

4.6 IBS 症状严重程度量表 采用 IBS 症状严重程度量表 (IBS symptom severity scale, IBS-SSS), 该表包含严重程度测评, 从腹痛的程度、腹痛的频率、腹胀的程度、排便满意度及对生活的影响 5 个方面计算总分 (500 分), < 75 分视为缓解期, 75 ~ 175

分视为轻度, 175 ~ 300 分视为中度, > 300 分视为重度。

5 安全性评价

使用非引导性问题在每次治疗或随访中引出/识别治疗突发不良反应/事件 (adverse events, AEs)。腹泻同其他自发 AEs 以一致的方式记录。研究员评估所有患者报告的 AEs 和严重 AEs, 并确定严重程度 (轻度、中度或重度) 以及与研究治疗的关系 (无关、不可能、有可能、确定)。其他安全性评估包括体格检查、三大常规、肝肾功能、电解质、心电图等。

6 观察时间点

示意图见图 1。

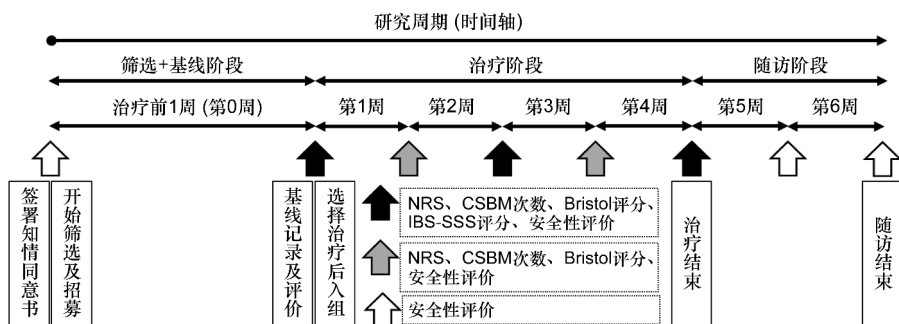


图 1 研究的观察时间设置

7 伦理学和经济利益问题

所有受试者均自愿参加, 并签署知情同意书, 研究方案由医院独立的伦理委员会审议并批准 (批准号: 2022 年 YNYJ 第 019 号), 研究人员严格遵照医学伦理学原则进行操作; 研究未涉及任何经济利益问题。

8 统计学分析

计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 并进行正态分布及方差齐性检验, 比较采用单因素方差分析、*t* 检验、重复测量设计的方差分析。计数资料采用卡方检验或秩和检验或 Fisher 精确检验, 采用 Logistic 回归分析疗效结局的影响因素, 计算相应的比值比 (OR) 或相对危险度 (RR) 及 95% 置信区间 (CI)。采用 GraphPad prism 8.0, SPSS 28.0 统计软件对数据进行处理分析及绘图, 所有的统计检验均采用双侧检验, 显著性检验水准设置为 0.05。

结 果

1 研究流程

研究期间, 入组诊断为便秘的患者共 430 例, 经诊断、纳入、排除标准筛选后招募 IBS-C 患者 156 例, 排除选择其他治疗方案 11 例, 根据患者治疗意愿分配进入治疗组 53 例 (予以利那洛肽)、西药对照组 48 例 (予以聚乙二醇 4000 散 + 奥替溴胺)、中西医对照组 44 例 (予以麻仁丸 + 奥替溴胺)。干预、随访期间, 治疗组脱落 4 例, 西药对照组脱落 5 例, 中西医对照组脱落 2 例。经过数据清洗, 删除异常和部分缺项样本后 (治疗组剔除 1 例、西药对照组剔除 2 例、中西医对照组剔除 2 例), 最终完成研究并纳入统计分析的有效病例为 129 例 (治疗组 48 例、西药对照组 41 例、中西医对照组 40 例)。

2 3 组患者的临床资料

3 组患者的临床资料比较详见表 1, 性别、年龄、BMI、病程、既往史、治疗史、基线资料的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 3 组患者总体具有可比性。

表 1 3 组患者的临床资料比较

临床资料	治疗组 (<i>n</i> = 48)	西药对照组 (<i>n</i> = 41)	中西医对照组 (<i>n</i> = 40)	χ^2 或 <i>F</i>	<i>P</i>
一般情况					
性别(男/女)	10/38	8/33	9/31	0.109 6	0.946 7
年龄/岁	37.83 ± 11.20	38.27 ± 10.85	37.25 ± 10.93	0.087 5	0.916 3
BMI/kg·m ⁻²	22.22 ± 1.65	22.42 ± 1.82	22.30 ± 1.69	0.150 5	0.860 4
病程/年	6.25 ± 4.82	6.15 ± 4.02	5.98 ± 3.94	0.043 1	0.957 8
既往史					
高血压(有/无)	5/43	4/37	2/38	0.937 1	0.625 9
糖尿病(有/无)	4/44	3/38	2/38	0.384 3	0.825 2
治疗史					
药物史(有/无) ^a	25/23	21/20	19/21	0.200 0	0.904 8
曾用药物种类 ^b	0.75 ± 0.86	0.73 ± 0.87	0.70 ± 0.91	0.035 4	0.965 2
曾用其他疗法 ^c (有/无)	8/40	7/34	6/34	0.072 3	0.964 5
基线资料					
腹痛 NRS(0 ~ 10)	5.46 ± 1.52	5.39 ± 1.53	5.35 ± 1.49	0.060 0	0.941 8
SBM/次·周 ⁻¹	3.06 ± 1.10	3.05 ± 1.07	3.00 ± 0.91	0.040 6	0.960 3
CSBM/次·周 ⁻¹	1.21 ± 0.54	1.20 ± 0.56	1.18 ± 0.59	0.031 7	0.968 9
BSFS(1 ~ 7)	1.38 ± 0.49	1.32 ± 0.47	1.35 ± 0.48	0.172 6	0.841 6
IBS-SSS	254.38 ± 58.23	261.22 ± 63.17	262.00 ± 59.36	0.218 9	0.803 7
轻度(75 ~ 175)	7	8	6	0.041	0.980
中度(175 ~ 300)	33	25	27		
重度(> 300)	8	8	7		

a: 药物史(有/无),既往是否使用过治疗 IBS-C 或便秘的药物 2 个月以上;b: 曾用药物种类,既往连续使用过治疗 IBS-C 或便秘 2 个月以上的药物种类(如镇痛剂、解痉剂、渗透性泻药、刺激性泻药、促胃肠动力剂、容积性泻药、微生态制剂、非刺激性中药制剂等);c: 曾用其他疗法,既往使用过除药物外的其他疗法(如心理疗法、生物反馈、结肠灌洗、针灸、推拿按摩等)缓解症状

3 临床疗效比较

3 组患者的腹痛 NRS 比较:① 不同时间点的腹痛 NRS 有差异($F = 387.128, P = 0.000$),第 1,2,3,4 周的腹痛 NRS 均较基线显著降低($P < 0.05$)。② 3 组患者的腹痛 NRS 有差异($F = 11.303, P = 0.000$),治疗组、中西医对照组均显著低于西药对照组。③ 3 组患者的腹痛 NRS 变化趋势无差异($F = 1.428, P = 0.244$)。

3 组患者的 SBM 次数比较:① 不同时间点的 SBM 次数有差异($F = 463.958, P = 0.000$),第 1,2,3,4 周的 SBM 次数均较基线显著增加($P < 0.05$)。② 3 组患者的 SBM 次数有差异($F = 4.393, P = 0.002$),治疗组、中西医对照组均显著高于西药对照组。③ 3 组患者的 CSBM 次数变化趋势有差异($F = 4.51, P = 0.013$)。

3 组患者的 CSBM 次数比较:① 不同时间点的 CSBM 次数有差异($F = 998.067, P = 0.000$),第 1,2,3,4 周的 CSBM 次数均较基线显著增加($P < 0.05$)。② 3 组患者的 CSBM 次数有差异($F =$

11.125, $P = 0.000$),治疗组、中西医对照组均显著高于西药对照组。③ 3 组患者的 CSBM 次数变化趋势有差异($F = 13.455, P = 0.000$)。

3 组患者的 BSFS 比较:① 不同时间点的 BSFS 有差异($F = 1203.211, P = 0.000$),第 1,2,3,4 周的 BSFS 均较基线显著增加($P < 0.05$)。② 3 组患者的 BSFS 有差异($F = 18.041, P = 0.000$),治疗组、中西医对照组均显著高于西药对照组。③ 3 组患者的 CSBM 次数变化趋势有差异($F = 21.833, P = 0.000$)。

3 组患者的 IBS-SSS 比较:① 不同时间点的 IBS-SSS 有差异($F = 1038.081, P = 0.000$),第 2,4 周的 IBS-SSS 均较基线显著降低($P < 0.05$)。② 3 组患者的 IBS-SSS 有差异($F = 14.599, P = 0.000$),治疗组、中西医对照组均显著低于西药对照组。③ 3 组患者的 IBS-SSS 变化趋势有差异($F = 3.077, P = 0.050$)。

在疗程期间,3 组患者的腹痛 NRS、SBM 次数、CSBM 次数、BSFS、IBS-SSS 均随时间得到明显改善,且利那洛肽和麻仁丸 + 奥替溴胺对患者腹痛、排便

频率、症状程度的改善均优于聚乙二醇 4000 散 + 奥替溴胺,详见表 2。

表 2 3 组患者的临床疗效比较

观察指标 及时间点	治疗组 (n = 48)	西药对照组 (n = 41)	中西医对照组 (n = 40)
腹痛 NRS(0 ~ 10)			
基线	5.46 ± 1.52	5.39 ± 1.53	5.35 ± 1.49
第 1 周	4.31 ± 1.36	4.56 ± 1.30	4.35 ± 1.29
第 2 周	3.19 ± 1.35	3.85 ± 1.24	3.58 ± 1.17
第 3 周	2.44 ± 1.49	3.17 ± 1.34	2.68 ± 1.12
第 4 周	1.94 ± 1.26	2.46 ± 0.92	1.80 ± 0.97
SBM/次·周 ⁻¹			
基线	3.06 ± 1.10	3.05 ± 1.07	3.00 ± 0.91
第 1 周	4.60 ± 1.16	4.12 ± 0.75	4.45 ± 0.88
第 2 周	5.75 ± 1.08	5.15 ± 0.61	5.63 ± 0.84
第 3 周	6.75 ± 0.96	6.10 ± 0.62	6.53 ± 0.72
第 4 周	7.21 ± 0.68	6.75 ± 0.71	7.15 ± 0.43
CSBM/次·周 ⁻¹			
基线	1.21 ± 0.54	1.20 ± 0.56	1.18 ± 0.59
第 1 周	2.46 ± 0.65	2.02 ± 0.61	2.35 ± 0.62
第 2 周	3.69 ± 0.90	2.85 ± 0.57	3.38 ± 0.63
第 3 周	4.83 ± 0.86	3.90 ± 0.74	4.58 ± 0.68
第 4 周	5.67 ± 0.81	4.78 ± 0.69	5.50 ± 0.60
BSFS(1 ~ 7)			
基线	1.38 ± 0.49	1.32 ± 0.47	1.35 ± 0.48
第 1 周	2.98 ± 0.70	2.34 ± 0.48	2.63 ± 0.70
第 2 周	3.96 ± 0.77	3.12 ± 0.60	3.65 ± 0.70
第 3 周	4.71 ± 0.62	3.90 ± 0.58	4.55 ± 0.55
第 4 周	5.02 ± 0.53	4.24 ± 0.66	5.03 ± 0.28
IBS-SSS			
基线	254.38 ± 58.23	261.22 ± 63.17	262.00 ± 59.36
第 2 周	149.58 ± 52.55	185.85 ± 55.18	170.75 ± 47.52
第 4 周	99.17 ± 46.12	135.12 ± 46.96	106.75 ± 39.57

同时,第 2 周结束时,治疗组约 10.42% (5/48)、西药对照组约 7.32% (3/41)、中西医对照组约 12.5% (5/40) 达到疗效终点 ($P = 0.737 2$)。第 3 周结束时,治疗组约 72.92% (35/48)、西药对照组约 41.46% (17/41)、中西医对照组约 67.5% (27/40) 达到疗效终点 ($P = 0.006 2$),治疗组和中西医对照组的有效率均高于西药对照组 ($\chi^2 = 9.006, P = 0.002 7, RR = 1.759, 95\% CI: 1.208 \sim 2.703; \chi^2 = 5.531, P = 0.018 7, RR = 1.628, 95\% CI: 1.084 \sim 2.538$),治疗组与中西医对照组之间无显著性差异 ($\chi^2 = 0.308, P = 0.579 2, RR = 1.08, 95\% CI: 0.820 7 \sim 1.456$)。第 4 周结束时,治疗组约 89.58% (43/48)、西药对照组约 73.17% (30/41)、中西医对照组约 90% (36/40) 达到疗效终点 ($P = 0.052 7$),治疗组和中西医对照组的总有效率均高于西药对照组 ($\chi^2 = 4.039, P = 0.044 4, RR = 1.224, 95\% CI: 1.005 \sim 1.563; \chi^2 = 3.800, P = 0.051 2, RR = 1.23, 95\% CI: 0.998 8 \sim 1.572$),治疗组与中西医对照组之间无显著性差异 ($\chi^2 = 0.004, P = 0.948 8, RR = 0.995 4, 95\% CI: 0.850 2 \sim 1.181$)。

4 3 组患者临床疗效的影响因素分析

根据最终(第 4 周结束时)是否达到疗效终点,将 3 组病例合并后进行单因素分析,详见表 3。结果显示基线腹痛 NRS 和 IBS-SSS 是临床疗效结局的影响因素 (P 分别为 0.003 和 0.000),而药物方案、性别、年龄、BMI、病程、高血压史、糖尿病史、治疗药物史、曾用其他疗法、基线 SBM 次数、基线 CSBM 次数、基线 BSFS 对疗效结局的影响无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

表 3 3 组患者临床疗效的单因素分析

影响因素	是否达到疗效终点		χ^2 或 t	P
	是 (n = 109)	否 (n = 20)		
药物方案				
利那洛肽	43	5	5.888	0.053
聚乙二醇 4000 散 + 奥替溴胺	30	11		
麻仁丸 + 奥替溴胺	36	4		
一般情况				
性别(男/女)	19/90	7/13	3.241	0.072
年龄/岁	37.38 ± 10.83	40.05 ± 11.49	1.006	0.316
BMI/kg·m ⁻²	22.22 ± 1.64	22.80 ± 1.98	1.393	0.166
病程/年	5.92 ± 4.23	7.28 ± 4.48	1.303	0.195

影响因素	是否达到疗效终点		χ^2 或 <i>t</i>	<i>P</i>
	是 (<i>n</i> = 109)	否 (<i>n</i> = 20)		
既往史				
高血压(有/无)	9/100	2/18	—	0.679
糖尿病(有/无)	7/102	2/18	—	0.629
治疗史				
治疗药物史(有/无)	54/55	11/9	0.201	0.654
曾用其他疗法(有/无)	16/93	5/15	1.321	0.250
基线资料				
基线腹痛 NRS	5.24 ± 1.47	6.30 ± 1.38	2.993	0.003 ^a
基线 SBM/次·周 ⁻¹	3.07 ± 1.02	2.85 ± 1.09	-0.894	0.373
基线 CSBM/次·周 ⁻¹	1.21 ± 0.56	1.10 ± 0.55	-0.814	0.417
基线 BSFS	1.37 ± 0.48	1.25 ± 0.44	-1.005	0.317
基线 IBS-SSS	249.54 ± 56.85	310.00 ± 49.84	4.449	0.000 ^a

a: *P* < 0.01

基于单因素分析的结果,将上述可能影响疗效结局的因素(药物方案、性别、BMI、病程、基线腹痛 NRS、基线 IBS-SSS)进行共线性诊断验证后再行二元 Logistic 回归分析(详见表 4)。结果显示利那洛肽

(*P* = 0.023, OR = 6.628, 95% CI: 1.298 ~ 33.831)、基线腹痛 NRS(*P* = 0.009, OR = 8.520, 95% CI: 1.695 ~ 42.824)和基线 IBS-SSS(*P* = 0.000, OR = 0.927, 95% CI: 0.888 ~ 0.967)是临床疗效的独立影响因素。

表 4 3 组患者临床疗效的 Logistic 回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	df	<i>P</i>	OR	95% CI
药物方案							
利那洛肽	1.891	0.832	5.171	1	0.023 ^a	6.628	1.298 ~ 33.831
麻仁丸 + 奥替溴胺	1.183	0.756	2.448	1	0.118	3.265	0.742 ~ 14.378
聚乙二醇 4000 散 + 奥替溴胺	—	—	—	—	—	—	—
性别							
女	1.350	0.735	3.372	1	0.066	3.857	0.913 ~ 16.294
男	—	—	—	—	—	—	—
BMI/kg·m ⁻²	-0.247	0.190	1.698	1	0.193	0.781	0.539 ~ 1.133
病程/年	-0.115	0.080	2.038	1	0.153	0.892	0.762 ~ 1.044
基线腹痛 NRS	2.142	0.824	6.762	1	0.009 ^b	8.520	1.695 ~ 42.824
基线 IBS-SSS	-0.076	0.022	12.403	1	0.000 ^b	0.927	0.888 ~ 0.967

a: *P* < 0.05; b: *P* < 0.01

5 安全性比较

治疗组和对照组均无严重 AEs 报告,全为轻度的 AEs,无病例因 AEs 而脱落。治疗组 AEs 报告共计 10 例(20.83%),按发生病例数依次为腹泻(8 例)、肛门坠胀/不适(3 例)、腹胀(2 例)、恶心/呕吐(1 例);西药对照组 AEs 报告共计 8 例(19.51%),依次为腹胀(4 例)、腹泻(3 例)、恶心/呕吐(3 例)、

肛门坠胀/不适(2 例)、口干(1 例)、头晕(1 例);中西医对照组 AEs 报告共计 5 例(12.5%),依次为口干(2 例)、腹泻、腹胀、肛门坠胀、恶心均为 1 例。3 组 AEs 报告总病例数和各项 AE 发生率差异均无统计学意义(*P* > 0.05),但单就腹泻而言,治疗组的发生率显著高于中西医对照组(*P* = 0.0363)。利那洛肽用于 IBS-C 出现腹泻的风险最高,尤其相比麻仁

丸 + 奥替溴胺,其他 AEs 发生风险无明显差异,总体而言 3 种药物方案的安全性均较好。

讨 论

IBS 是具有复杂病理生理机制的多因素疾病,既存在可增加 IBS 易感性的因素如遗传、环境、心理社会等,还存在与症状产生和发作相关的因素如胃肠炎、食物不耐受、慢性应激等,最终导致不同的病理生理改变如胃肠动力改变、内脏高敏感性、肠道通透性增加等^[9]。IBS 的治疗首先要识别主要症状,并建立良好的医患关系,部分症状较轻的经调整饮食和生活方式便可得到缓解,但大部分患者仍需药物治疗,其中 IBS-C 常用解痉剂、胃肠动力剂、各种泻剂、肠道生态制剂等^[9]。

日本胃肠病学会(JSGE)在 2020 版指南中提出 IBS 治疗三阶梯法:① 饮食疗法、行为调整和肠道靶向药物治疗,为期 4 周,无反应者→② 联合不同机制的肠道靶向药物和/或精神类药物、基本心理治疗,为期 4 周,无反应者→③ 联合肠道靶向药物、精神类药物和/或特定心理治疗^[10]。临床上,大部分患者予以 2 种及以上的药物组合,较为常用的是解痉剂 + 缓泻剂/止泻剂,而利那洛肽的出现有望解决 IBS-C 联合用药的困境。由国内中心牵头多国开展的 III 期临床研究纳入 839 例 IBS-C 患者,以 $290 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗 12 周,治疗组约 60.0% 达到腹痛疗效终点(安慰剂组为 48.8%)、约 31.7% 达到 IBS 缓解程度终点即“大为缓解或完全缓解”(安慰剂组为 15.4%),次要疗效终点如 SBM/CSBM 频率、大便性状、费力感等均显著优于安慰剂组,腹泻发生率约 9.4%^[11]。一项系统评价显示利那洛肽用于治疗 IBS-C 剂量为 $290 \mu\text{g}$ 的有效性,OR 值是 2.43 (95% CI: 1.48 ~ 3.98)^[12],最常见的不良反应是轻至中度的腹泻^[12]。最近,美国胃肠病学会(AGA)在指南中把利那洛肽列为 IBS-C 唯一的高确定性、推荐用药^[13]。相较于传统泻药,利那洛肽的优势在于:① 靶点明确、特异性高。② 促进自发性排便,改善主观排便体验,并可缓解腹痛、腹胀等相关症状。③ 基本在胃肠道内代谢,极少进入血液循环,不良反应少,不会干扰常见药物转运体和代谢酶。④ 对 FC 和 IBS-C 均有显著疗效,符合疾病谱认知和治疗方向^[4,6,14-15]。

本研究显示,利那洛肽($290 \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗 IBS-C 患者的腹痛减轻、排便频率增加、粪便质地改

善、便秘症状程度减轻,且短期(4 周)内疗效随时间逐渐增强,最终相比基线时腹痛程度降低了约 64.47%、SBM 增加了 $4.15 \text{次}\cdot\text{周}^{-1}$ 、CSBM 增加了 $4.46 \text{次}\cdot\text{周}^{-1}$ 、IBS-SSS 降低了约 61.02%,总有效率约 89.58%,无论总体疗效还是具体指标均好于聚乙二醇 4000 散 + 奥替溴胺,后者方案总有效率约为 73.17%。同时,本研究发现麻仁丸 + 奥替溴胺的药物方案在总有效率(90%)以及对各项指标的改善上均非常接近利那洛肽:腹痛程度降低了约 66.36%,SBM 增加了 $4.15 \text{次}\cdot\text{周}^{-1}$ 、CSBM 增加了 $4.32 \text{次}\cdot\text{周}^{-1}$ 、IBS-SSS 降低了约 59.26%,该方案亦全面优于聚乙二醇 4000 散 + 奥替溴胺。麻(子)仁丸最早见于《伤寒论》,以“润下”功效著称,在经历长期、大量的临床实践后其疗效和安全性得到充分认可,近期一项系统评价提示麻仁丸比安慰剂多增加 FC 患者 $0.95 \text{次}\cdot\text{周}^{-1}$ ^[16]。本团队数年前开始探究麻仁丸通便的药理机制,体内外研究证实其可上调结肠水通道蛋白 3(aquaporin 3, AQP3)和 CFTR 表达促进向肠腔转运水分^[17]。近期,本团队进一步研究发现这一过程的上游机制涉及对肠道菌群的调控,包括乳酸杆菌属增加、普雷沃菌属减少和短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)增多,上调了色氨酸代谢中的 5 羟色胺(5-HT)信号,进而激活 5-HT₄R-cAMP-PKA-CFTR 通路促进结肠分泌^[18]。近年, Mars 等^[19]通过纵向取样联合多组学发现 IBS-C 比健康对照的粪便菌群结构随时间表现出更大的变异性,且菌群相关的代谢物 SCFAs 和初级胆汁酸均减少,导致结肠分泌及动力功能下降。因此,本团队认为相较于利那洛肽,麻仁丸对肠道微生物的修复是其疗效优势的潜在机制,并可能更符合病因治疗^[18]。另外,暂无直接证据表明麻仁丸能够改善 IBS-C 腹痛症状,故镇痛多依赖于奥替溴胺的作用,而相反聚乙二醇类的应用可能不利于甚至会加重腹痛^[9,13,20-21]。

在安全性上,利那洛肽相关 AEs 主要是轻度腹泻,其发生率(16.67%)高于另 2 种方案但仍处于合理范畴(5.9% ~ 22.1%)^[12]。该药引起的腹泻多可通过降低用量或频次来预防,且对于长期遭受便秘困扰的患者而言,轻度腹泻可能是最易被接受的不良反应。遗憾的是,受限于时间和经费,首先本研究未能采用随机对照试验的方法,证据等级和内部真实性稍差,但同时队列研究的伦理风险较低且结果的外部真实性较好。其次,纳入的样本量较少,一

定程度上降低了结果的可信度。

综上所述,利那洛肽对 IBS-C 患者的短期临床疗效及安全性均较好,且具有“一药双效”的特点及优势,值得进一步推广应用。

[参 考 文 献]

- [1] DROSSMAN DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1262-1279.
- [2] PALSSON OS, WHITEHEAD W, TÖRNBLÖM H, et al. Prevalence of Rome IV functional bowel disorders among adults in the United States, Canada, and the United Kingdom[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5): 1262-1273.
- [3] SPERBER AD, BANGDIWALA SI, DROSSMAN DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 99-114.
- [4] 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.
- [5] BLACKSHAW LA, BRIERLEY SM. Emerging receptor target in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome with constipation[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 7(5 Suppl 1): 15-19.
- [6] 占煜, 唐学贵. 促分泌剂治疗慢性便秘的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(21): 2509-2513.
- [7] 占煜, 贺小婉, 徐红, 等. 阿片类药物相关便秘的研究及药物治疗进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35(10): 683-689.
- [8] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(3): 227-232.
- [9] VASANT DH, PAINE PA, BLACK CJ, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome[J]. *Gut*, 2021, 70(7): 1214-1240.
- [10] FUKUDO S, OKUMURA T, INAMORI M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020[J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(3): 193-217.
- [11] YANG YS, FANG JY, GUO XZ, et al. Linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation: a Phase 3 randomized trial in China and other regions[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(5): 980-989.
- [12] SHAH ED, KIM HM, 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.
- [13] CHANG L, SULTAN S, LEMBO A, et al. AGA clinical practice guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with constipation[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(1): 118-136.
- [14] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会消化病学分会功能性胃肠病协作组. 中国慢性便秘专家共识意见(2019, 广州)[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(9): 577-598.
- [15] WU JCY, CHAN AOO, CHEUNG TK, et al. Consensus statements on diagnosis and management of chronic idiopathic constipation in adults in Hong Kong[J]. *Hong Kong Med J*, 2019, 25(2): 142-148.
- [16] YANG MX, FENG Y, ZHANG YL, et al. Herbal formula MaZiRenWan (Hemp Seed Pill) for constipation: a systematic review with meta-analysis[J]. *Phytomedicine*, 2021, 82: 153459.
- [17] ZHAN Y, TANG XG, XU H, et al. Maren pills improve constipation via regulating AQP3 and NF- κ B signaling pathway in slow transit constipation *in vitro* and *in vivo*[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020: 9837384.
- [18] ZHAN Y, WEN Y, DU LJ, et al. Effects of Maren pills on the intestinal microflora and short-chain fatty acid profile in drug-induced slow transit constipation model rats[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 804723.
- [19] MARS RAT, YANG Y, WARD T, et al. Longitudinal multi-omics reveals subset-specific mechanisms underlying irritable bowel syndrome[J]. *Cell*, 2020, 183(4): 1137-1140.
- [20] LIU JJ, BRENNER DM. Review article: current and future treatment approaches for IBS with constipation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(Suppl 1): S53-S62.
- [21] 黄秋月, 贾晓芬, 张恩恩, 等. 基于数据挖掘分析中药专利复方治疗腹泻型肠易激综合征的用药规律[J]. *世界中医药*, 2022, 17(2): 215-220.

编辑:杨青/接受日期:2023-01-03