

普芦卡必利治疗慢性便秘的临床观察[△]

郭伶俐*,李红岩,卞红磊,张 燕,于溯洋,李 萌(河北医科大学第三医院肛肠一科,石家庄 050051)

中图分类号 R574.4;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)12-1693-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.12.25

摘要 目的:观察普芦卡必利治疗慢性便秘(CC)的疗效及安全性。方法:选取2016年6月—2017年1月于我院肛肠科就诊的CC患者100例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。对照组患者口服枸橼酸莫沙必利片5 mg+乳果糖口服溶液10 mL,每日3次;观察组患者口服琥珀酸普芦卡必利片2 mg,每日1次。两组患者均连续治疗4周。观察两组患者的临床疗效以及治疗前后血清炎症因子[白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)]水平、结肠传输时间(全结肠传输时间、左半结肠传输时间、右半结肠传输时间、直肠乙状结肠传输时间),并记录排便障碍和不良反应的发生情况。结果:两组均未治愈患者;观察组患者的总有效率为94.00%,显著高于对照组的78.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者的血清炎症因子水平、结肠传输时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,对照组患者IL-6、IFN- γ 水平和观察组患者IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平均显著下降,且观察组IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平均显著低于对照组;两组患者结肠传输时间均显著缩短,且观察组显著短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组患者排便费力、排空不全、梗阻感、肛门坠胀感的发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后便不尽感的发生率及不良反应的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:与莫沙必利联合乳果糖的传统治疗方案比较,普芦卡必利可有效降低CC患者血清炎症因子水平,缩短结肠传输时间,减少排便费力、排空不全等排便障碍症状的发生,且安全性与之相当。

关键词 普芦卡必利;莫沙必利;乳果糖;慢性便秘;炎症因子;结肠传输时间;排便障碍;不良反应

Clinical Observation of Prucalopride in the Treatment of Chronic Constipation

GUO Lingli, LI Hongyan, BIAN Honglei, ZHANG Yan, YU Suyang, LI Meng (First Dept. of Anorectal, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of prucalopride in the treatment of chronic constipation (CC). METHODS: Totally of 100 CC patients were selected from anorectal department of our hospital during Jun. 2016-Jan. 2017, and then divided into control group and observation group according to random number table, with 50 cases in each group. Control group was given Mosapride citrate tablets 5 mg + Lactulose oral solution 10 mL orally, 3 times a day. Observation group was given Prucalopride succinate tablets 2 mg orally, once a day. Both groups were treated for consecutive 4 weeks. Clinical efficacies of 2 groups were observed, and the levels of serum inflammatory factors (IL-6, TNF- α , IFN- γ) and colonic transit time (total colonic transit time, left colonic transit time, right colonic transit time, rectosigmoid colonic transit time) were observed before and after treatment. The occurrence of defecation disorders and ADR were recorded. RESULTS: None of patient in 2 groups was cured. Total response rate of observation group was 94.00%, which was significantly higher than 78.00% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in the levels of serum inflammatory factors or colonic transit time ($P>0.05$). After treatment, the levels of IL-6 and IFN- γ in control group, the levels of IL-6, TNF- α and IFN- γ in observation group were decreased significantly, and the levels of IL-6, TNF- α and IFN- γ in observation group were significantly lower than those of control group; the colonic transit time in 2 groups was shortened significantly, and observation group was significantly shorter than control group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, the incidence of defecation, incomplete emptying, sense of obstruction and sense of rectal tenesmus in observation group were significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of sense of rectal tenesmus after treatment or ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Compared with traditional plan of mosapride combined with lactulose, prucalopride can more effectively reduce the levels of serum inflammatory factors, shorten colonic transit time, reduce the occurrence of defecation disorders as defecation and incomplete emptying, with equivalent safety.

KEYWORDS Prucalopride; Mosapride; Lactulose; Chronic constipation; Inflammatory factors; Colonic transit time; Defecation disorder; ADR

[△] 基金项目:河北省卫生厅医学科学研究重点课题(No.冀卫科教[2010]29号-20100094)

* 副主任医师。研究方向:顽固性便秘、结直肠癌。电话:0311-88602026。E-mail:gllssy@yeah.net

慢性便秘(Chronic constipation, CC)者主要表现为排便困难、排便次数减少并伴有便后不尽感等症状,且由于长期面临腹胀、腹痛以及直肠、肛门坠胀感等不适,其生活质量受到严重影响^[1]。目前,临床治疗CC多采用

肠促动力药和缓泻药,其中应用最广泛的品种包括莫沙必利、乳果糖等,但上述药品对CC症状的缓解效果欠佳,且长期应用不良反应较多^[2]。普芦卡必利(Prucalopride)为新一代高选择性、高亲和力的5-羟色胺4(5-hydroxytryptamine 4, 5-HT₄)受体激动药,能刺激肠道平滑肌收缩和蠕动,推动结肠运动,以实现加速排便的目的^[3]。近年来有研究报道,普芦卡必利对CC有良好的缓解作用^[4]。为此,本研究采取随机对照试验的方法,探讨普芦卡必利对CC患者炎症因子水平与结肠传输时间(Colonic transit time, CTT)的影响,并评价其疗效及安全性,以期为进一步明确其效用及内在机制提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《中国慢性便秘诊治指南(2013,武汉)》中CC的诊断标准^[4],且有如下症状超过(含)2种以上:排便费力、排便不尽、直肠梗阻感或肛门阻塞感、需辅助排便、每周排便次数<3次;(2)无肠易激综合征(Irritable bowel syndrome, IBS);(3)若不借助导泻药则很少排出稀便;(4)便秘持续时间≥6个月。

排除标准:(1)合并其他消化道疾病者;(2)有腹部手术史者;(3)合并高血压、糖尿病等可能影响胃肠道动力的疾病及严重器质性病变者;(4)需使用影响胃肠道动力或胃酸分泌、中和胃酸的药物治疗者;(5)妊娠期或哺乳期妇女;(6)过敏体质者。

1.2 研究对象

选取2016年6月—2017年1月于我院肛肠科就诊的CC患者100例作为研究对象。其中,男性44例、女性56例,年龄25~70岁、平均年龄(46.65±5.21)岁,病程6~18年、平均病程(13.63±2.36)年。采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,各50例。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均同意参加本研究并签署了知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	男性/女性,例	年龄($\bar{x}\pm s$),岁	病程($\bar{x}\pm s$),年
对照组	50	23/27	46.64±5.32	13.62±2.45
观察组	50	21/29	46.67±5.18	13.64±2.51

1.3 治疗方法

对照组患者口服枸橼酸莫沙必利片(鲁南贝特制药有限公司,批准文号:国药准字H19990317,规格:5 mg)5 mg+乳果糖口服溶液(北京韩美药品有限公司,批准文号:国药准字H20065730,规格:100 mL:66.7 g)10 mL,每日3次;观察组患者口服琥珀酸普芦卡必利片[加拿大Janssen Inc.,注册证号:H20140058,规格:2 mg(以普芦

卡必利计)]2 mg,每日1次。两组患者均连续治疗4周。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 疗效判定标准^[5]——治愈:治疗后排便通畅,粪便性质恢复正常,腹胀等临床症状好转,每2日排便次数超过1次;显效:治疗后粪便干结症状明显缓解,其他临床症状明显好转,每2日排便次数超过1次;有效:治疗后粪便干结症状略有缓解,粪便稍干,每3日排便次数超过1次;无效:便秘症状无明显改善。总有效率(%)=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4.2 血清炎症因子水平 观察两组患者治疗前后白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素 γ (Interferon- γ , IFN- γ)水平。采集患者空腹静脉血4 mL,离心后分离血清,采用酶联免疫吸附测定法(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)以7650型全自动生化分析仪(日本Hitachi公司)检测,IL-6、TNF- α 、IFN- γ 检测试剂盒均由深圳晶美生物工程有限公司提供。

1.4.3 CTT 所有患者每隔12 h吞钡条1次(每次12根,共吞6次;0 h时吞服粗短型钡条,12 h时吞服圆形钡条,24、36、48、60 h时吞服细长型钡条),采用腹部X线平片观察患者体内残留的钡条数目,考察其治疗前后的全结肠传输时间(Total colonic transit time, TCTT)、左半结肠传输时间(Left colonic transit time, LCTT)、右半结肠传输时间(Right colonic transit time, RCTT)、直肠乙状结肠传输时间(Rectosigmoid colonic transit time, RSTT)^[4]。

1.4.4 排便障碍发生情况 观察两组患者治疗后排便费力、排空不全、便不尽感、梗阻感及肛门坠胀感的发生情况。

1.4.5 不良反应 用药期间密切观察两组患者恶心、腹泻以及腹痛等不良反应的发生情况^[6]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组均未见治愈患者。观察组患者的总有效率为94.00%,显著高于对照组的78.00%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.2 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前,两组患者IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,对照组患者IL-6、IFN- γ 水平和观察组患者IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平均显著下降,且观察组IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平均显著低于

对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组患者治疗前后TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case (%)]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	50	0(0)	11(22.00)	28(56.00)	11(22.00)	39(78.00)
观察组	50	0(0)	15(30.00)	32(64.00)	3(6.00)	47(94.00)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

表3 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

Tab 3 Comparison of serum levels of inflammatory factors between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	n	时段	IL-6	TNF- α	IFN- γ
对照组	50	治疗前	31.02 \pm 6.47	9.02 \pm 2.27	136.89 \pm 40.82
		治疗后	20.48 \pm 5.56*	8.31 \pm 1.48	117.06 \pm 16.93*
观察组	50	治疗前	30.79 \pm 6.18	8.49 \pm 2.31	138.45 \pm 42.51
		治疗后	11.51 \pm 3.23**	7.24 \pm 1.35**	96.22 \pm 15.81**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,* $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后CTT比较

治疗前,两组患者TCTT、LCTT、RCTT、RSTT比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者上述CTT均显著缩短,且观察组显著短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后CTT比较($\bar{x}\pm s$, h)

Tab 4 Comparison of CTT between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, h)

组别	n	时段	TCTT	LCTT	RCTT	RSTT
对照组	50	治疗前	100.56 \pm 7.54	21.85 \pm 2.65	19.85 \pm 2.42	60.28 \pm 5.86
		治疗后	88.54 \pm 6.58*	18.36 \pm 2.32*	16.85 \pm 2.12*	54.32 \pm 4.65*
观察组	50	治疗前	101.23 \pm 7.21	22.24 \pm 2.45	20.01 \pm 2.36	60.36 \pm 6.54
		治疗后	64.54 \pm 6.72**	14.32 \pm 2.14**	13.45 \pm 2.12**	36.12 \pm 4.25**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,* $P<0.05$

2.4 两组患者治疗后排便障碍发生情况比较

治疗后,观察组患者排便费力、排空不全、梗阻感、肛门坠胀感的发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者便不尽感的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

表5 两组患者治疗后排便障碍发生情况比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of the occurrence of defecation disorders between 2 groups after treatment[case(%)]

组别	n	排便费力	排空不全	便不尽感	梗阻感	肛门坠胀感
对照组	50	32(64.00)	37(74.00)	28(56.00)	20(40.00)	13(26.00)
观察组	50	18(36.00)*	23(46.00)*	22(44.00)	8(16.00)*	2(4.00)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$

2.5 不良反应

观察组患者发生腹痛2例、头痛1例,不良反应发生率为6.00%;对照组患者发生恶心2例、头痛2例,不良反应发生率为8.00%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

CC病程长,且患者病情大多迁延不愈,严重影响其生活质量^[1]。在改善患者生活、饮食、行为习惯的前提下,口服肠促动力药和缓泻药是临床治疗CC的传统方法^[2,6-7]。莫沙必利为一种非选择性5-HT受体激动药,主要刺激肠肌间神经元,促进平滑肌蠕动;同时作用于胃肠器官壁内神经丛,促进乙酰胆碱释放和肠蠕动,从而发挥治疗便秘的作用^[8]。乳果糖是一种合成双糖,含有等量的果糖和半乳糖,机体无法将其水解为单糖,因此可完整到达结肠部位;乳果糖经口服后,仅0.125%被人体吸收,其余大部分则在结肠内被细菌分解为低分子有机酸,使得肠道pH降低,从而增高肠内渗透压,促使粪便湿化易于排出^[9-10]。乳果糖作为一种渗透性缓泻药,被美国FDA批准用于治疗便秘^[11]。莫沙必利联合乳果糖是临床治疗CC的常见方案,且在临床研究中证实具有一定的疗效^[5]。但上述方案长期使用,除加重患者的医疗费用负担外,还有可能增加其心血管不良事件的发生风险^[2]。普芦卡必利与莫沙必利均为5-HT受体激动药,分别属于苯并咪唑酰胺类和苯甲酰胺类。临床研究证实,普芦卡必利对5-HT₄受体的激动作用具有高选择性和特异性,能同时增强胃、小肠、结肠的蠕动力,且起效较快;而莫沙必利主要是促进食管括约肌、结肠近端的排空,两者的作用机制并不完全相同^[3,12]。

有研究指出,CC患者由于肠道排泄不畅,导致肠道内毒素无法及时被排出,增加了肠道感染的概率;同时,由于排便次数减少、大便干结,刺激了肠黏膜炎症反应的发生;再加之患者用力排便,干结大便排出或人工刺激排便均可造成直肠及肛周组织损伤,引发局部破溃、发炎^[12-13]。因此,CC患者炎症因子水平可出现不同程度的增高。有研究显示,胃肠道肿瘤患者外周血IL-6、IFN- γ 和TNF- α 等炎症因子呈高表达^[14],故本研究考察了不同治疗方案对CC患者血清炎症因子水平的影响。结果显示,治疗后,对照组患者IL-6、IFN- γ 水平和观察组患者IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平均显著下降,且观察组IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平均显著低于对照组,差异均有统计学意义,与文献[15-16]的结果基本一致。这提示与传统CC治疗药物比较,服用普芦卡必利更有利于改善患者血清炎症因子水平,可有助于阻止或延缓其炎症反应的发生。

本研究分别考察了普芦卡必利与莫沙必利+乳果糖治疗CC的临床疗效及其对患者CTT和排便障碍的影

响。结果显示,观察组患者的总有效率显著高于对照组,且该组患者 TCTT、LCTT、RCTT、RSTT 均显著短于对照组,差异均有统计学意义。这提示与传统 CC 治疗药物比较,普芦卡必利具有更好的治疗效果,可显著缩短患者的 CTT,这可能与该药能兴奋肠肌间神经元 5-HT₄受体、改善肠道动力紊乱等作用有关^[17]。此外,本研究还发现,观察组患者排便费力、排空不全、梗阻感和肛门坠胀感的发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示普芦卡必利能显著改善患者排便障碍的症状,而这可能与该药可调节脑肠轴异常、缓解胃肠道动力障碍、提高内脏敏感性等作用有关^[18]。邹多武等^[9]报道指出,普芦卡必利能有助于降低 CC 患者的 CTT;丁曙晴等^[19]研究发现,普芦卡必利能增加难治性便秘患者每周的自主排便次数,改善粪便形态,减轻排便费力程度。上述研究与本研究结果基本一致。此外,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。这提示两种方案的安全性相当。

综上所述,与莫沙必利联合乳果糖的传统治疗方案比较,普芦卡必利可有效降低 CC 患者血清炎症因子水平,缩短 CTT,减少排便费力、排空不全等排便障碍症状的发生,且安全性与之相当。但由于本研究样本量较小,且考察指标较少、观察时间较短,故本结论尚有待于大样本、多指标的长期研究予以验证。

参考文献

[1] BELSEY J, GREENFIELD S, CANDY D, et al. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(9):938-949.

[2] 次苗苗,王文革. 慢性便秘治疗药物的研究进展[J]. *山东医药*, 2015, 55(15): 93-95.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 丁益宏,冯海娟. 莫沙必利联合乳果糖治疗老年慢性功能性便秘的疗效观察[J]. *国际消化病杂志*, 2013, 33(3): 214-215.

[6] LEELAKUSOLVONG S, KE M, ZOU D, et al. Factors predictive of treatment-emergent adverse events of prucalopride: an integrated analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials[J]. *Gut Liver*, 2015, 9(2):208-213.

[7] YIANNAKOU Y, PIESSEVAUX H, BOUCHOUCHA M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled,

phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation[J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(5):741-748.

[8] KATO H, SAITOH H, OHNO N, et al. Drug interaction between mosapride and erythromycin without electrocardiographic changes[J]. *Jpn Heart J*, 2003, 44(2): 225-234.

[9] LING WH, HÄNNINEN O, MYKKÄNEN H, et al. Colonization and fecal enzyme activities after oral Lactobacillus GG administration in elderly nursing home residents [J]. *Ann Nutr Metab*, 1992, 36(3):162-166.

[10] WEBER FL JR. Effects of lactulose on nitrogen metabolism[J]. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1997. DOI: 10.1080/00365521.1997.11720726.

[11] RAMKUMAR D, RAO SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(4): 936-971.

[12] 王诗怡,范一宏,吕宾,等. 普芦卡必利对慢性便秘患者结肠动力影响的研究[J]. *浙江医学*, 2015, 37(7):582-585.

[13] 张义侠,林红,刘峥艳,等. 便秘的肛门直肠动力和血浆活性肠肽变化的研究[J]. *中国医科大学学报*, 2006, 35(2):183-184.

[14] 王宏,田文玲. 莫沙必利联合乳果糖治疗老年慢性功能性便秘的疗效及对患者肛门直肠动力和直肠感觉的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(18):5109-5111.

[15] KE M, TACK J, QUIGLEY EM, et al. Effect of prucalopride in the treatment of chronic constipation in Asian and non-Asian women: a pooled analysis of 4 randomized, placebo-controlled studies[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2014, 20(4):458-468.

[16] 黄海辉,张小敏,张燕顺,等. 普芦卡必利联合小剂量聚乙二醇治疗难治性功能性便秘 90 例的短期疗效[J]. *中华消化杂志*, 2015, 35(7):485-488.

[17] COREMANS G. Prucalopride: the evidence for its use in the treatment of chronic constipation[J]. *Core Evid*, 2008, 3(1):45-54.

[18] SAJID MS, HEBBAR M, BAIG MK, et al. Use of prucalopride for chronic constipation: a systematic review and meta-analysis of published randomized, controlled trials [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(3):412-422.

[19] 丁曙晴,袁庆延,周惠芬,等. 普芦卡必利治疗难治性便秘的临床疗效[J]. *中华消化外科杂志*, 2015, 14(10): 844-847.

(收稿日期:2017-07-28 修回日期:2018-05-04)

(编辑:张元媛)