

文章编号: 1001-6325(2024)04-0518-05

研究论文

利那洛肽联合复方聚乙二醇用于肠道准备的安全性及有效性

李欣蕾, 陈曦, 张海燕, 姜娜, 张珊, 慈向男, 刘希双*

青岛大学附属医院 消化内科, 山东 青岛 266700

摘要: **目的** 研究利那洛肽联合复方聚乙二醇(PEG)用于结肠镜前肠道准备的安全性和有效性。**方法** 选取2023年1月至6月于青岛大学附属医院消化内科行结肠镜检查的612例患者。采用随机数字表法将其分为1组(1 L PEG+2 L PEG组)、2组(利那洛肽+2 L PEG组)和3组(1 L PEG+利那洛肽+1 L PEG组),每组各204例。比较各组渥太华评分(OBPS)、进镜时间、首次排便时间、排便次数、患者不良反应发生率和患者耐受性。**结果** 共601名患者按要求完成肠道准备及结肠镜检查。1组和2组OBPS和进镜时间差异无统计学意义。2组首次排便时间短于1组和3组($P<0.05$)。1组排便次数多于2组和3组($P<0.05$)。2组和3组不良反应发生率显著低于1组($P<0.05$)。患者整体耐受性评分1组低于2组和3组($P<0.05$)。**结论** 2 L PEG联合290 μ g 利那洛肽用于结肠镜前肠道准备的效果与3 L PEG相似,且不良反应发生率低,患者耐受性好;对于1次性服用大剂量PEG不耐受的患者可考虑应用1 L PEG+利那洛肽+1 L PEG方案。

关键词: 利那洛肽;肠道准备;聚乙二醇;结肠镜

中图分类号: R574.6 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2024.04.0518

Safety and efficacy of linaclotide combined with polyethylene glycol for bowel preparation

LI Xinlei, CHEN Xi, ZHANG Haiyan, JIANG Na, ZHANG Shan, CI Xiangnan, LIU Xishuang*

Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266700, China

Abstract: Objective To evaluate safety and efficacy of linaclotide combined with polyethylene glycol(PEG) for bowel preparation. **Methods** A total of 612 patients from Department of Gastroenterology at the Affiliated Hospital of Qingdao University for colonoscopy examination from January to June 2023 were selected. They were divided into group 1(1 L PEG+2 L PEG), group 2(linaclotide+2 L PEG) and group 3(1 L PEG+linaclotide+1 L PEG) by random number table method, with 204 cases in each group. The Ottawa Bowel Preparation Quality Scale(OBPS), the insertion time of colonoscopy, the time of the first defecation, the frequency of defecations, the occurrence of adverse effects and patients' tolerability were compared among the three groups. **Results** A total of 601 patients completed bowel preparation and accepted colonoscopy. Group 1 exhibited no statistically significant differences to group 2 with regards to OBPS and insertion time. However, Group 2 demonstrated a shorter duration for the time of the first defecation in comparison to both group 1 and group 3($P<0.05$). Group 1 displayed a higher frequency of defecations as compared to Group 2 and Group 3($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was significantly

收稿日期: 2023-11-22 修回日期: 2024-01-18

* 通信作者 (corresponding author): liuxshuang@sina.com

lower in group 2 and group 3 than in group 1 ($P < 0.05$). The overall tolerance score of patients in group 1 was lower than that in group 2 and group 3 ($P < 0.05$). **Conclusions** The effect of combining 2 L PEG with 290 μg of linaclotide for bowel preparation before colonoscopy is similar to that of 3 L PEG. It can reduce the incidence of adverse reactions and patients exhibit good tolerance. For patients who are intolerant to a single high-dose administration of PEG, they need divided-dose regimen of 2 L PEG in combination with linaclotide.

Key words: linaclotide; bowel preparation; polyethylene glycol; colonoscopy

近年来结直肠癌的发病率总体呈上升趋势,2022年国家癌症中心发布的最新数据显示我国结直肠癌的发病率和死亡率在全部恶性肿瘤中分别居第二位和第四位^[1]。电子结肠镜检查是诊断和筛查结直肠疾病简便、安全、有效的方法^[2-3],充分的肠道准备对结肠镜检查至关重要,直接影响黏膜的可视程度,从而影响着诊断的准确性和治疗的安全性^[4-5]。因此选择安全性好、肠道清洁质量高、副作用小的肠道准备方案十分关键。中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南认为3 L聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)的分次剂量方案可提供高质量的肠道清洁^[6]。但临床上仍有部分患者因需服用大量液体及药物口味等不能耐受3 L PEG方案^[7],而有研究表明低剂量(2 L)分次服用PEG,可以减少患者1次性液体摄入量,减轻患者的痛苦^[8]。利那洛肽作为全球首个鸟苷酸环化酶激动剂,具有增加肠液分泌及运输和降低疼痛神经敏感性的双重机制,作为治疗便秘型肠易激综合征的药物已应用于临床,具有良好的安全性^[9-10]。为了进一步优化肠道准备方案,考虑将利那洛肽与2 L PEG联合用于结肠镜前的肠道检查,探究其安全性和有效性,旨在为不能耐受大剂量PEG的患者提供一种不良反应少、效果好的肠道准备方案。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料:选取2023年1月至2023年6月于青岛大学附属医院消化内科就诊行结肠镜检查的612例患者为研究对象。纳入标准:1)年龄18~70岁之间,性别不限;2)有结肠镜检查的适应证,无绝对禁忌证,并签署肠镜检查知情同意书;3)有正常的认知能力,能遵医嘱服用泻药。排除标准:1)年龄小于18岁或大于70岁的患者;2)既往有腹部手术史的患者;3)根据罗马IV标准诊断为慢

性便秘的患者;4)肠穿孔、胃肠梗阻、中毒性巨结肠、严重急性肠道感染等的患者;5)严重心、肺、肝、肾等脏器功能不全的患者;6)炎性肠病的患者;7)罹患精神心理疾病,无法进行正常沟通交流的患者。采用随机数字表法将其分为1组、2组和3组,所有患者已签署知情同意书。本研究经青岛大学附属医院伦理委员会批准(【临研】伦审 QY-FYEC2023-09)。

1.1.2 试剂:PEG(商品名:和爽;批准文号:国药准字 H20030827;深圳万和制药有限公司,规格:68.56 g/袋,其中含氯化钠 1.46 g,无水硫酸钠 5.68 g,氯化钾 0.74 g,碳酸氢钠 1.68 g,聚乙二醇 4000 59 g);利那洛肽(商品名:令泽舒;进口药品注册证号 H20190001,Almac Pharma Services Limited 公司;规格:290 μg)。

1.2 方法

1.2.1 分组:所有患者在检查前1 d被告知进食低渣易消化食物。将每袋PEG全部溶解于水,搅拌均匀,配置成1 L的PEG溶液。1组检查前1 d晚上18:00服用1 L PEG溶液,1 h内匀速服完,检查前6 h服用2 L PEG溶液,2 h内匀速服完;2组检查前6.5 h服用290 μg (1粒)利那洛肽,检查前6 h服用2 L PEG溶液,2 h内匀速服完;3组在检查前1 d晚上18:00服用1 L PEG溶液,1 h内匀速服完,检查前6.5 h服用290 μg 利那洛肽,检查前6 h服用1 L PEG溶液,1 h内匀速服完。

1.2.2 肠道准备质量相关评价指标:渥太华评分:由高年资消化内科内镜医师经过统一培训后应用渥太华评分(Ottawa Bowel Preparation Quality Scale, OBPS)对肠道准备质量进行评分。渥太华量表将结肠分为盲肠和升结肠、横结肠和降结肠、乙状结肠和直肠3部分。按照清洁程度评分:0分,优秀,极少残留物,黏膜清晰可见;1分,良好,少部分残留物,黏膜较清晰;2分,一般,部分液体和半固体残留物,

不需严格冲洗,黏膜可见;3分,较差,需要抽吸,黏膜视野差;4分,极差,固体残留物阻碍视野,全肠道充满液体残留物。按照全结肠内的液体量评分:0分表示少量;1分表示中量,2分表示大量。两项评分之和为总分,总分0~14分,渥太华量表 ≤ 7 分提示肠道准备合格^[11]。进镜时间:是指结肠镜从进入肛门至到达回盲部的时间。首次排便时间:是指从开始服用PEG或利那洛肽至第1次排便的时间。排便次数:是指患者开始服用PEG或利那洛肽至结肠镜检查前的总排便次数。

1.2.3 患者不良反应及耐受性:1)不良反应发生率:患者完成结肠镜检查后填写调查问卷,记录服用PEG或利那洛肽期间有无发生恶心、呕吐、腹胀、腹痛、饥饿及其他不良反应。2)睡眠质量:患者对检查前1晚睡眠情况进行自我评价。好:与往常睡眠情况相似,差:比平时睡眠情况差,严重影响休息;一般:介于好和差之间。3)患者耐受性评分:患者完成结肠镜检查后,对此次肠道准备进行整体性评价。0分为非常不适,完全不能耐受;10分为没有不适,可完全耐受。4)患者完成结肠镜检查后,根据个人评估,如有需要再次进行结肠镜检查,是否愿意以相同方案进行肠道准备。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26统计学软件进行数据分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,三组间比较采用单因素方差分析;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

1组、2组和3组分别有2人、7人和2人因个人原因取消结肠镜检查,共601人按要求服药并完

成结肠镜检查。3组患者的年龄、性别和BMI比较,差异无统计学意义(表1)。

2.2 肠道准备质量相关评价指标

2.2.1 渥太华评分:2组和1组渥太华总分、直肠+乙状结肠评分和横结肠+降结肠评分比较,差异无统计学意义;3组渥太华总分、直肠+乙状结肠评分和横结肠+降结肠评分比1组和2组高($P<0.05$),差异有统计学意义。2组和3组升结肠+盲肠评分高于1组,2组升结肠+盲肠评分小于3组($P<0.05$),差异均有统计学意义。1组和2组液体量评分比较无统计学差异,3组液体量评分小于1组和2组($P<0.05$),差异有统计学意义。

2.2.2 进镜时间:2组和1组进镜时间比较,无统计学意义。3组进镜时间长于1组和2组($P<0.05$),差异有统计学意义。

2.2.3 首次排便时间:2组首次排便时间显著短于1组和3组($P<0.05$),差异有统计学意义,而3组和1组首次排便时间差异无统计学意义。

2.2.4 排便次数:2组和3组排便次数均少于1组,其中3组排便次数小于2组($P<0.05$),差异均有统计学意义。

2.3 患者不良反应及耐受性

2.3.1 不良反应发生率:2组和3组不良反应发生率显著低于1组,差异有统计学意义($P<0.01$)。2组和3组不良反应发生率比较,差异无统计学意义。

2.3.2 睡眠质量:2组和3组睡眠质量显著优于1组($P<0.01$),差异有统计学意义。2组和3组睡眠质量比较,差异无统计学意义。

2.3.3 患者耐受性评分:整体耐受性3组最好($P<0.01$),差异有统计学意义;与1组相比,2组和3组更愿意重复当前肠道准备方案。

表1 3组患者一般资料比较

Table 1 General data of three groups of patients($\bar{x}\pm s$)

| group | n | age/year | female[n(%)] | BMI/(kg/m ²) |
|---------|-----|------------|----------------|--------------------------|
| group 1 | 202 | 53 \pm 9 | 104(51.5) | 24.50 \pm 11.47 |
| group 2 | 197 | 55 \pm 9 | 95(48.2) | 24.96 \pm 3.58 |
| group 3 | 202 | 54 \pm 9 | 82(40.6) | 25.00 \pm 3.13 |

group 1. 1 L PEG+2 L PEG; group 2. linaclotide+2 L PEG; group 3. 1 L PEG+linaclotide+1 L PEG.

表 2 渥太华评分及相关指标
Table 2 OBPS and relevant indicators ($\bar{x}\pm s$)

| group | n | OBPS | rectum+ sigmoid colon | descending colon+ transverse colon | ascending colon+ cecum | fluid volume | insertion time of colonoscopy/ min | time of the first defecation/ min | frequency of defecation |
|---------|-----|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| group 1 | 202 | 3.35±0.91 | 0.87±0.40 | 1.02±0.26 | 1.23±0.47 | 0.23±0.44 | 4.87±1.96 | 66±22 | 9.68±2.12 |
| group 2 | 197 | 3.51±0.90 | 0.85±0.39 | 1.04±0.36 | 1.38±0.52 [*] | 0.24±0.44 | 5.20±2.36 | 48±30 [*] | 8.30±2.39 [*] |
| group 3 | 202 | 3.93±1.14 ^{**} | 0.96±0.44 ^{**} | 1.24±0.48 ^{**} | 1.61±0.61 ^{**} | 0.11±0.32 ^{**} | 5.79±2.48 ^{**} | 70±50 [#] | 7.62±1.58 ^{**} |

^{*} $P<0.05$ compared with group 1; [#] $P<0.05$ compared with group 2.

表 3 患者不良反应及耐受性
Table 3 The occurrence of adverse effects and patients' tolerability

| group | n | adverse effects[n(%)] | | | | |
|---------|-----|-------------------------|---------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------|
| | | abdominal distension | abdominal pain | nausea and vomiting | hunger and other symptoms | total |
| group 1 | 202 | 35(17.3) | 20(9.9) | 29(14.4) | 21(10.4) | 70(34.7) |
| group 2 | 197 | 17(8.6) [*] | 7(3.6) [*] | 13(6.6) [*] | 15(7.6) [*] | 34(17.3) [*] |
| group 3 | 202 | 10(5.0) [*] | 5(2.5) [*] | 16(7.9) [*] | 14(7.0) [*] | 30(14.9) [*] |

| group | sleep quality[n(%)] | | | overall tolerance score($\bar{x}\pm s$) | willingness to repeat the program[n(%)] |
|---------|------------------------|-----------------------|-----------------------|---|---|
| | good | average | poor | | |
| group 1 | 111(55.0) | 47(23.3) | 44(21.8) | 9.40±0.90 | 175(86.6) |
| group 2 | 120(60.9) [*] | 50(25.4) [*] | 27(13.7) [*] | 9.61±0.81 [*] | 183(92.9) [*] |
| group 3 | 213(64.4) [*] | 57(28.2) [*] | 15(7.4) [*] | 9.63±0.86 [*] | 195(97.5) [*] |

^{*} $P<0.05$ compared with group 1; [#] $P<0.05$ compared with group 2.

3 讨论

目前常见的肠道准备方案需服用3-4 L PEG,病人需要一次性服用大量液体,容易发生恶心、腹胀、腹痛等不良反应,患者耐受性较差,依从性不高。

临床上利那洛肽多应用于成年人慢性便秘和便秘型肠易激综合征的治疗。有研究表明使用290 μg 利那洛肽联合2 L PEG可以达到与4L PEG相似的肠道准备效果,且不良反应发生率更低^[12]。为使患者肠道准备时有更加舒适的体验,本试验探究了低剂量PEG联合利那洛肽用于肠道准备的效果及安全性。

本研究结果显示,利那洛肽+2 L PEG方案可以减少饮水量,肠道清洁效果好,不良反应发生率低。考虑原因如下:利那洛肽可以激活鸟苷酸环化酶-C受体,升高细胞内环磷酸鸟苷(cGMP)的浓度,增加碳酸氢盐和氯离子的分泌,促使水分子因渗透性被动转运至胞外,从而促进肠液分泌和软化粪便,加速胃肠运动,增加排便频率,因而缩短了肠道准备的时

间。此外,利那洛肽还可以升高细胞外cGMP浓度,降低内脏疼痛神经敏感性,提高痛阈,降低腹痛的发生率^[13]。本研究表明1 L PEG+利那洛肽+1 L PEG组肠道清洁效果劣于其余两组,但患者耐受性最好。这可能与以下原因有关:此方案单位时间内服用液体量少,减弱了大量液体对肠道的冲刷作用,导致肠道清洁效果稍差;但由于服用液体量少,以及利那洛肽的促排便和缓解腹痛的双重机制,患者的不良反应发生率最低。

综上所述,利那洛肽联合PEG的肠道准备方案在改善患者体验方面具有一定的优势。这种方案减少了患者在肠道准备期间需要摄入的液体量,减轻了患者的液体负担。由于减少了液体的摄入,降低了患者在肠道准备期间不良反应的发生率,这对于无法耐受大剂量PEG的患者尤为重要,可以让他们更加舒适地完成肠道准备过程。同时,利那洛肽联合2 L PEG方案在肠道准备效果方面与传统的肠道准备方案相当,能提供相应的清洁度,确保有效的内镜检查。综合以上优势,

利那洛肽联合 PEG 的肠道准备方案为那些无法耐受大剂量 PEG 的患者提供了一种不良反应较少、

效果良好的选择。这种方案在临床实践中的推广具有积极意义。

参考文献:

- [1] Zheng R, Zhang S, Zeng H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2: 1-9. doi:10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [2] 柏愚, 杨帆, 马丹, 等. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014年,北京)[J]. *胃肠病学*, 2015, 20: 345-365.
- [3] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中国结直肠癌早诊早治专家共识(2023版)[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103: 3896-3908.
- [4] Hassan C, East J, Radaelli F, *et al.* Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy(ESGE) Guideline-Update 2019[J]. *Endoscopy*, 2019, 51: 775-794.
- [5] Luo L, Liu Y, Zhang L, *et al.* Optimizing bowel preparation for colonoscopy: a cross-sectional study of the Chinese population[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 953441. doi:10.3389/fpubh.2022.953441.
- [6] 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(2019,上海)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2019, 36: 457-469.
- [7] Kang X, Zhao L, Zhu Z, *et al.* Same-Day single dose of 2 liter polyethylene glycol is not inferior to the standard bowel preparation regimen in low-risk patients: a randomized, controlled trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113: 601-610.
- [8] Sirinawasatien A, Sakulthongthawin P, Chanpiwat K, *et al.* Bowel preparation using 2-L split-dose polyethylene glycol regimen plus lubiprostone versus 4-L split-dose polyethylene glycol regimen: a randomized controlled trial[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22: 424. doi:10.1186/s12876-022-02497-2.
- [9] McCormack PL. Linaclotide: a review of its use in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation[J]. *Drugs*, 2014, 74: 53-60.
- [10] Layer P, Stanghellini V. Review article: linaclotide for the management of irritable bowel syndrome with constipation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39: 371-384.
- [11] Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, *et al.* Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy(ESGE) quality improvement initiative[J]. *Endoscopy*, 2017, 5: 309-334.
- [12] Zhang M, Zou W, Xu C, *et al.* Polyethylene glycol combined with linaclotide is an effective and well-tolerated bowel preparation regimen for colonoscopy: an endoscopist-blinded, randomized, controlled trial[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33: e625-e633.
- [13] 程能能. 新型、口服肠上皮细胞鸟苷酸环化酶 C 激动剂——利那洛肽[J]. *中国临床药学杂志*, 2019, 28: 291-295.