

促结肠动力药物治疗慢性便秘的研究进展

吴霜, 孙桂东, 陈玉根, 吴本升, 杨柏霖

■背景资料

我国60岁以上老年人的慢性便秘比率高达15%-20%, 功能性便秘多分为慢传输便秘与出口梗阻型便秘, 目前临床治疗方式主要通过改变生活方式、使用处方或非处方药如容积性泻剂、粪便软化剂、渗透性轻泻剂、刺激性泻剂、栓剂如酚酞和比沙可啶栓、离子通道激活剂等。

吴霜, 吴本升, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210029

孙桂东, 陈玉根, 杨柏霖, 南京中医药大学附属医院 江苏省南京市 210029

江苏省六大人才高峰重点课题基金资助项目, No. 2011-WS40
江苏省中医药管理局课题基金资助项目, No. LZ11042

作者贡献分布: 本综述由杨柏霖与陈玉根设计; 文献搜集由吴霜、吴本升及孙桂东完成; 论文写作由吴本升与吴霜完成; 杨柏霖审核。

通讯作者: 杨柏霖, 副主任医师, 210029, 江苏省南京市汉中路155号, 南京中医药大学附属医院. blyang1971@163.com

收稿日期: 2012-10-17 修回日期: 2013-01-07

接受日期: 2013-01-18 在线出版日期: 2013-02-18

Colonic motility-promoting agents for treatment of chronic constipation

Shuang Wu, Gui-Dong Sun, Yu-Gen Chen, Ben-Sheng Wu, Bo-Lin Yang

Shuang Wu, Ben-Sheng Wu, the First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Gui-Dong Sun, Yu-Gen Chen, Bo-Lin Yang, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the Great Topic Foundation of Jiangsu Province, China, No. 2011-WS40; and the Foundation of Jiangsu Province Administration of Traditional Chinese Medicine, No. LZ11042

Correspondence to: Bo-Lin Yang, Associate Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. blyang1971@163.com

Received: 2012-10-17 Revised: 2013-01-07

Accepted: 2013-01-18 Published online: 2013-02-18

Abstract

Chronic constipation (CC) is one of the most common functional gastrointestinal disorders. Possible etiologies for CC include alterations in gastrointestinal motility and secretion. Research efforts in CC have led to the identification of multifactorial and often overlapping etiologies including abnormalities in myenteric neurons, alterations in neurotransmitters and their receptors, and incoordination of the muscles of the pelvic floor or anorectum. In this article, we review the safety and efficacy of colonic motility-promoting agents, such as 5-HT modulators,

motilin agonists, chloride-channel activators, opioid antagonists, uroganylin and GC-2C receptor agonists, in the management of CC.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Chronic constipation; Colonic motility-promoting agents; Curative effect; Safety

Wu S, Sun GD, Chen YG, Wu BS, Yang BL. Colonic motility-promoting agents for treatment of chronic constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 434-439 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/434.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.434>

摘要

慢性便秘是最常见的胃肠功能紊乱症状之一, 对患病人群的生活质量有着广泛的影响, 在各国医疗支出中占比例高。便秘受多种肠道动力以及内分泌因素的影响。近年来, 慢性便秘的药物治疗靶点趋向于肠肌层神经、神经传导介质及其受体改变、盆底肌和肛提肌收缩不协调等。本文搜集归纳国内外近年便秘治疗常用药, 尤其是促结肠动力药物, 包括无羟色胺(5-HT)受体激动剂、氯离子通道激活剂、尿鸟苷素和鸟苷酸环化酶-C受体激动剂、阿片拮抗剂等, 就其疗效和安全性综述如下。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 慢性便秘; 促结肠动力药物; 疗效; 安全性

吴霜, 孙桂东, 陈玉根, 吴本升, 杨柏霖. 促结肠动力药物治疗慢性便秘的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(5): 434-439 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/434.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i5.434>

0 引言

功能性便秘多分为慢传输便秘与出口梗阻型便秘, 相关数据表明, 全世界便秘患者的发病率2%-27%^[1], 且在逐年增长。美国每年花费在通便药物上面的医疗开销约有50亿-80亿美元。慢性便秘发病率: 可能与社会经济地位、女性分娩以及种族差异、环境、年龄等多种因素相关^[2]。初

■同行评议者

蓝宇, 教授, 北京积水潭医院消化科

发便秘多能获得迅速有效的改善,医生一般建议患者通过改变生活方式(如加大纤维食物的摄入、加大运动量等)、使用处方或非处方药如容积性泻剂(欧车前、甲基纤维素、聚卡波非钙)、粪便软化剂(泻盐或者矿物油)、渗透性轻泻剂(硫酸镁、甘露醇)、刺激性泻剂(番泻叶、蒽醌类)、栓剂如酚酞和比沙可啶栓、离子通道激活剂(鲁比前列酮)等改善便秘症状。但是药物对慢传输便秘和便秘为主的IBS患者的治疗效果和安全性还有待提升,仅1/4-2/3的患者对医生的治疗满意^[1]。近年来肠神经系统及慢性便秘的病理生理学研究,促使了一系列促结肠动力新药的开发与临床应用。

1 5-羟色胺

肠神经控制了肠动力和肠道分泌。肠神经系统释放多种神经递质,包括乙酰胆碱、5-羟色胺(5-HT)、P物质、肠血管缩氨酸、降钙素基因相关肽等^[3]。5-HT由肠黏膜的嗜铬细胞分泌,通过众多的受体发挥广泛的生物学效应,与胃肠道动力密切相关的受体是5-HT₃和5-HT₄^[4]。5-HT分泌后,通过与相关受体的结合,促进胃肠道动力及传输,为便秘的治疗提供新的治疗思路^[5]。

1.1 5-HT₄激动剂

1.1.1 马来酸替加色罗:替加色罗(HTF-919, HIF-919A, SDZ-HIF-919)是5-HT₄在肠神经系统的激动剂,为FDA批准的治疗慢性便秘的两种处方药物之一,其通过激发神经递质如降钙素基因相关肽从感觉神经元的进一步释放,减少内脏敏感性,刺激蠕动反射,增加结肠动力,以及促进肠道氯离子的分泌,从而促使液体向结肠肠腔的转运。替加色罗对提高完整自发性的排便频率有效,并且排便时不需要过度用力^[6-8]。与安慰剂相比,替加色罗对一过性的腹泻有良好的耐受性,不良反应有头疼、恶心想吐^[9],罕见而严重的不良反应是严重腹泻以及局部缺血性肠炎^[10]。尽管替加色罗与钾离子强心通路无相互作用,不具有西沙比利的强心作用,但是2006年对18 000例患者用药后回顾性的临床数据评估显示,替加色罗就安慰剂比较而言,心血管缺血事件,包括心肌梗塞、中风、不稳定性心绞痛发生率较高,现已在临床停用^[11]。

1.1.2 普卡必利:普卡必利(R-93877)作为5-HT₄受体激动剂,其促蠕动作用只针对结肠,对胃排空和小肠传输无任何影响,可以治疗结肠传输时间延迟造成的排便困难。一项包括713例长

期存在慢性便秘患者(91%女性)的随机双盲临床试验表明,普卡必利2 mg、4 mg在平均给药4 wk后,31%和28%的患者产生3次/wk或以上的自发性排便,给药12 wk以后,该比例为47%和47%($P<0.01$),对照组为则仅有26%^[12]。另一项包括1 924例患者的研究证明了上述结果,与安慰剂对照相比,连续12 wk服用普卡必利2 mg-4 mg显著改善一系列便秘相关症状,如腹胀、腹部不适感和排便困难,患者对肠道功能的满意度能持续至24 mo以上^[1]。普卡必利安全且易被耐受^[12],不良反应主要有在治疗初期出现头疼、腹痛、腹泻、恶心等不适。两组临床研究均检查了服药患者的24 h动态心电图,结果显示所有患者均无QT间期超过500 ms、QT增幅超过60 ms的情况,证实了普卡必利无QT间期延迟的药物不良反应^[13]。

1.2 5-HT₃受体抑制剂与5-HT₄受体激动剂组合

1.2.1 莫沙必利:枸橼酸莫沙必利(AS-4370; TAK-370)是一种具有5-HT₄受体激动作用的苯酰胺胃动力药,他能促进肠胆碱能神经元释放乙酰胆碱,但不阻断钾离子通道和大脑神经细胞膜上的D₂多巴胺受体^[14]。他与西沙比利结构类似,但多巴胺抑制功能较弱,比西沙比利和胃复安更能促进胃排空^[15]。莫沙必利同时具有5-HT₃受体抑制功能,其主要代谢物脱-4-氟苄莫沙必利具有5-HT₃受体阻断作用。在一项帕金森便秘患者的临床试验中,15 mg莫沙必利1次/d服用3 mo,除了1位患者因上腹部不适退出试验,其余均能很好的耐受,所有患者在肠道运动频率以及排便困难方面有明显改善,研究者认为莫沙必利能缓解帕金森便秘患者的一些症状并无严重不良反应^[14]。

1.2.2 伦扎必利:伦扎必利是新型5-HT₃受体抑制剂与5-HT₄受体激动剂,刺激结肠收缩,改善肠易激综合征(irritablebowelsyndrome,IBS)患者的便秘症状^[16]。近期一项伦扎必利对IBS便秘患者的临床研究发现,伦扎必利改善了粪便性状,增加了肠动力,但是没有缓解IBS患者腹痛不适的症状^[17]。研究表明,伦扎必利对肠功能以及结肠传输有显著的改善,但起对小肠传输和胃排空没有影响^[16]。有研究证明伦扎必利对IBS男女不同性别的患者疗效存在差别^[18]。在一项三期安慰剂对照双盲试验中,对1 798例女性IBS-便秘型患者的12 wk研究中发现,伦扎必利2 mg bid或者4 mg,1次/d与安慰剂对照,结果显示仅5%和6%的患者有效。

■ 研发前沿

国内便秘诊疗指南将便秘分为慢传输型便秘、出口梗阻型便秘、混合型便秘。而出口梗阻型便秘的治疗目前多依赖于心理疗法及生物负反馈治疗,慢传输型便秘的药物治疗是近年来国内外研究的热点,本文主要从促进结肠动力这一研究目标入手,归纳罗列近年来市面上常见的促结肠动力药物的不同治疗靶点,总结这些药物的安全性及疗效性。

■相关报道

Tack认为, 结肠传输减慢可能是排便紊乱的结果, 那么缩短结肠传输时间, 促进结肠动力可以作为治疗便秘的关键手段. 普卡必利是高度选择性的5-HT₄受体, 对靶受体具有高度选择性. 其不良反应轻微, 对高龄阿片类药物依赖性便秘及严重慢性便秘的女性疗效甚优.

1.3 5-HT₃受体激动剂 Pamosetrag(DDP-733; MKC-733)是治疗IBS-C(以便秘为主要症状的IBS患者)和夜间胃食管返流病的5-HT₃受体激动剂^[19]. 关于此药的临床数据较为有限, 但是在健康人群的一项研究表明该药能加速小肠传输, 延缓胃排空^[20]. 亦有研究证明该药能改善便秘患者的症状, 研究表明DDP733, 3次/d, 1.4 mg/次是理想耐受剂量, 与安慰剂组对比临床有效率为54%、15%^[19].

2 胃动素

胃动素是一个由内分泌Mo细胞分泌的22个氨基酸组成的直链多肽, 他通过激活来源于胃肠平滑肌细胞和肠神经系统的G-蛋白和胃动素受体来刺激胃肠动力^[21]. 临床和药理学研究证明大环内酯类抗菌素(红霉素), 一种胃动素受体兴奋剂, 能加速胃轻瘫患者的胃排空, 刺激禁食状态小肠的肌电迁移^[22]. 最初对胃动素的研究仅局限于近端胃肠道运动. 最近, 结肠胃动素受体激动剂的研究有了新进展, 研究显示胃动素受体在结肠表达, 胃动素能刺激人结肠平滑肌收缩, 促进肠蠕动^[23].

3 氯离子通道激活剂: 鲁比前列酮(SPI-0211, RU-0211)

已知存在9种氯离子通道^[24], 最被人熟知的是囊性纤维化跨膜电导调节体(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), 一种分布于肠上皮细胞的cAMP氯离子通道. 2型和3型的氯化物通道是容量调节通道, 由非哺乳类和哺乳类的胃肠细胞和肝细胞表达, 这些通道负责了多种活动, 包括细胞内的pH值调节、膜电位平衡、炎性细胞外渗、上皮氯离子传输和分泌液体, 氨基酸渗透转运膜和细胞增殖. 尤其是氯离子2通道已被发现存在于肠腔壁细胞、小肠和大肠上皮细胞, 显微镜学将氯离子2通道定位于人类肠上皮细胞的顶膜^[25]. 也有证据表明豚鼠的末端结肠上皮细胞存在氯离子转运通道^[25], 有人认为氯离子2通道是末端结肠基底膜的氯离子转出通道, 这将提供一个上皮细胞的顶面和基底外围互串研究机制.

近期研究发现鲁比前列酮(一种二环脂肪酸), 可以激活2型氯离子通道(CIC-2), 增加肠液的分泌和肠道的运动, 从而增加排便, 减轻慢性特发性便秘的症状, 且不改变血浆中钠和钾的浓度. 最初并不被认为该药机制与CFTR通道相

互作用^[26], 但是, 近期一项研究发现鲁比前列酮促进氯离子和肠液的分泌是依赖于激活CFTR后完成的^[27], 这将他的作用效果局限于与囊性纤维化有关的肠道疾病. 该药来源于前列腺素E1的代谢^[26,28]. 与前列腺素不同的是, 他不刺激平滑肌收缩, 而是选择性的作用于氯离子2型通道来激活刺激氯离子分泌. 氯离子过度分泌将引起钠离子的被动分泌, 导致等渗液体进入肠腔^[29]. 有人认为肠液分泌的刺激将会导致肠道动力的增加, 一旦等渗溶液进入肠腔, 结肠将再吸收这些多余的水分, 而产生频繁的肠道运动. 有人推测肠道液体体积的增加将减少腹部不适, 疼痛以及腹胀症状, 软化大便. 一项多中心双盲对照研究确认了这个推测, 证明鲁比前列酮与安慰剂对照相比, 能被很好的耐受并且缓解便秘症状. 鲁比前列酮最常见的不良反应是恶心^[30]. 有研究证实了鲁比前列酮较安慰剂而言, 对便秘患者的治愈率高达百分之百^[31].

4 尿鸟苷素和鸟苷酸环化酶-C受体激动剂: 利那洛肽

尿鸟苷素是主要由肠道分泌的肽激素, 他与肠上皮细胞中GC-C(鸟苷酸环化酶-C受体肽激动剂)受体联合发挥功效, GC-C(是一种耐热肠毒素)在肠黏膜细胞中特异性表达^[32,33]. 鸟苷素和尿鸟苷素激活, 调节肠道水、电解质的动态平衡, 促进液体流动至肠管, 使粪便在下消化道传输加快, 从而促进排便^[34].

利那洛肽醋酸盐(MD-1100)是治疗IBS便秘和慢性便秘的新兴药物. 为肠上皮细胞尿鸟苷酸环化酶C受体肽激动剂. 在大鼠模型中, 口服给予该药能刺激氯离子和碳酸氢盐进入肠管, 从而促进肠液分泌加快胃肠动力^[35]. 一项随机双盲安慰剂对照试验评估了利那洛肽口服给药的疗效, 两组共36例IBS的女性便秘患者分别给予100 μg和1 000 μg的利那洛肽, 1 000 μg显著加速了结肠运动并改善了肠道功能. 不良反应主要是腹泻和消化不良^[36].

5 阿片拮抗剂: 甲基纳曲酮和爱维莫潘

近年来, 应用阿片类药物氢可酮和氧可酮治疗慢性非肿瘤性疼痛几乎呈指数倍增长^[26]. 大多数阿片拮抗剂能通过血脑屏障^[37], 减轻镇痛效果并产生阿片药物撤退性反应. 这类药物易导致阿片依赖性肠功能紊乱和术后肠梗阻, 而且目前临床常用的泻药对此类药物产生的便秘疗效较

差^[38]。甲基纳曲酮和爱维莫潘是新近研发用来治疗阿片药物肠功能失调和肠梗阻的阿片拮抗剂。

5.1 溴化甲基纳曲酮(MNTX; MOA-728) 溴化甲基纳曲酮(MNTX; MOA-728)是一种钠曲酮四代阿片拮抗剂。钠曲酮不能通过血脑屏障。因此, 他可以预防外围阿片类聚合酶链副反应并且保持中心镇痛作用^[39-41]。该药已经在正常人群、美沙酮依赖性慢性便秘患者、老年性便秘、阿片药物导致的肠道功能紊乱患者以及术后肠梗阻患者中进行了临床试验。在一期和二期健康受试者, 口服与静脉给药均能在不影响止痛效果的同时改善阿片药物诱导的肠动力延迟^[42]。二期临床试验显示, 长期接受阿片药物治疗患者的盲肠传输时间缩短至52 min^[43]。在三期临床试验中, 甲基纳曲酮皮下静注能获得同样的疗效^[44]。一项双盲安慰剂对照试验研究结果显示, 甲基纳曲酮静脉注射治疗结肠次全切除术后肠梗阻患者, 治疗组较安慰剂组具有较早的自发性肠道蠕动并且能较早地自主排气^[39]。最常见的不良反应是腹部不适, 气胀和恶心, 与安慰剂对照分别是17%、13%、11% vs 13%、7%、7%以及剂量相关或剂量依赖的一过性直立性低血压^[45]。

5.2 爱维莫潘(ADL-8-2698; LY-24636) 爱维莫潘是选择性的阿片受体抑制剂, 是近年用于治疗急性术后肠梗阻和改善阿片类药物引起的胃肠传输延迟的主要药物^[46]。因其对阿片受体有更高的亲和力, 所以比甲基纳曲酮更为有效^[46]。2006-11美国批准爱维莫潘作为术后肠梗阻的主要治疗药物; 2008-05 FDA又重新修订了用药风险评估和缓解策略, 确定该药促进了结肠或小肠部分切除术后胃肠道功能的恢复。除此之外, 研究表明爱维莫潘能在不影响阿片类药物止痛效果的同时改善阿片类药物引起的胃肠道动力传输抑制^[46]。结肠首次术后运动时间提前, 平均每周的肠道活动次数极大地增加^[47]。但是, 欧洲进行的试验未能复制爱维莫潘在减少术后肠梗阻的临床疗效^[48]。而荟萃分析结果显示爱维莫潘能够预防术后肠梗阻的发生, 且6 mg与12 mg剂量组疗效相同。该荟萃分析结果同时显示甲基纳曲酮和爱维莫潘在治疗阿片药物诱导的胃肠传输时间延长和便秘为主症的患者中有效^[49]。

6 结论

功能性便秘的药理生理学在过去的十年有了很大的进步。如今, 更多研究证明了5-HT抑制剂和激动剂的复合剂的有效性, 他在治疗

IBS和便秘等胃肠功能紊乱方面潜在新兴靶点正被进一步挖掘。研究多着重于对5-HT再吸收转运载体及其在5-HT新陈代谢中的作用。转运蛋白更为精确的调控胃肠道对5-HT生物利用度, 同时使肠功能趋于正常化。而新生代药物研究趋向于基因组学领域, 包括氯离子通道激活剂、GC-2C激动、阿片受体激动剂和抑制剂等, 促使肠道功能紊乱的治疗从个体化走向标准化。

7 参考文献

- 1 Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckstaens G, Kamm MA, Simren M, Galmiche JP, Fried M. Diagnosis and treatment of chronic constipation—a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 697-710 [PMID: 21605282 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x]
- 2 American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force. An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 Suppl 1: S1-S4 [PMID: 16008640]
- 3 Bueno L, Fioramonti J, Delvaux M, Frexinos J. Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigations. *Gastroenterology* 1997; 112: 1714-1743 [PMID: 9136853 DOI: 10.1016/S0016-5085(97)70056-8]
- 4 Lesurtel M, Soll C, Graf R, Clavien PA. Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 940-952 [PMID: 18080089 DOI: 10.1007/s00018-007-7377-3]
- 5 Talley NJ. Review article: 5-hydroxytryptamine agonists and antagonists in the modulation of gastrointestinal motility and sensation: clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 273-289 [PMID: 1600046 DOI: 10.1111/j.1365-2036.1992.tb00050.x]
- 6 Camilleri M. Review article: tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 277-289 [PMID: 11207504]
- 7 Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, McKinnis S, Thomforde G. Tegaserod accelerates orocecal transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: 463-468 [PMID: 10702196 DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70251-70254]
- 8 Degen L, Matzinger D, Merz M, Appel-Dingemanse S, Osborne S, Luchinger S, Bertold R, Maecke H, Beglinger C. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1745-1751 [PMID: 11683688 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01103.x]
- 9 Johanson JF, Wald A, Tougas G, Chey WD, Novick JS, Lembo AJ, Fordham F, Guella M, Nault B. Effect of tegaserod in chronic constipation: a randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 796-805 [PMID: 15354280]
- 10 Woollorton E. Tegaserod (Zelnorm) for irritable bowel syndrome: reports of serious diarrhea and intestinal ischemia. *CMAJ* 2004; 170: 1908 [PMID: 15210635 DOI: 10.1503/cmaj.1040882]
- 11 Tegaserod: withdrawal from the world market. A treatment for constipation with cardiovascular adverse effects. *Prescrire Int* 2008; 17: 112-113 [PMID:

■创新盘点

本文从造成慢性便秘可能的分子生物病因学角度出发, 总结出不同病因下可选择的药物, 系统阐述了目前促进结肠动力的药物治疗手段。

■应用要点

本文在实际应用中可以直接用于指导治疗慢传输便秘, 针对患者的不同情况, 如性别差异, 有无手术史, 蒽醌类泻药服用时间的长短, 自身基础疾病的不同, 年龄差异等等, 选择相应的治疗药物, 从而达到将不良反应调控至最低, 来改善便秘促进排便的目的。

- 18630355]
- 12 Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplasse L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008; 358: 2344-2354 [PMID: 18509121]
- 13 Mendzelevski B, Ausma J, Chanter DO, Robinson P, Kerstens R, Vandeplasse L, Camm J. Assessment of the cardiac safety of prucalopride in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled thorough QT study. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 203-209 [PMID: 21848574 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04088.x.]
- 14 Liu Z, Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Asahina M, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Hattori T. Mosapride citrate, a novel 5-HT₄ agonist and partial 5-HT₃ antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Mov Disord* 2005; 20: 680-686 [PMID: 15719424 DOI: 10.1002/mds.20387]
- 15 Schmitt EC, Pigatto PD, Boneschi V, Bubola D, Finzi AF. Pyoderma gangrenosum treated with low-dose cyclosporin. *Br J Dermatol* 1993; 128: 230-231 [PMID: 8457463 DOI: 10.2165/00003495-200868070-00007]
- 16 Camilleri M, McKinzie S, Fox J, Foxx-Orenstein A, Burton D, Thomforde G, Baxter K, Zinsmeister AR. Effect of renzapride on transit in constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 895-904 [PMID: 15476153 DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00391-X]
- 17 George AM, Meyers NL, Hickling RI. Clinical trial: renzapride therapy for constipation-predominant irritable bowel syndrome--multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind study in primary healthcare setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 830-837 [PMID: 18284648 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03649.x]
- 18 Spiller RC, Meyers NL, Hickling RI. Identification of patients with non-d, non-C irritable bowel syndrome and treatment with renzapride: an exploratory, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3191-3200 [PMID: 18465239 DOI: 10.1007/s10620-008-0295-x]
- 19 Evangelista S. Drug evaluation: Pumosetrag for the treatment of irritable bowel syndrome and gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8: 416-422 [PMID: 17520871]
- 20 Fujita T, Yokota S, Sawada M, Majima M, Ohtani Y, Kumagai Y. Effect of MKC-733, a 5-HT receptor partial agonist, on bowel motility and symptoms in subjects with constipation: an exploratory study. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30: 611-622 [PMID: 16336295]
- 21 Feighner SD, Tan CP, McKee KK, Palyha OC, Hreniuk DL, Pong SS, Austin CP, Figueroa D, MacNeil D, Cascieri MA, Nargund R, Bakshi R, Abramovitz M, Stocco R, Kargman S, O'Neill G, Van Der Ploeg LH, Evans J, Patchett AA, Smith RG, Howard AD. Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system. *Science* 1999; 284: 2184-2188 [PMID: 10381885 DOI: 10.1126/science.284.5423.2184]
- 22 Weber FH Jr, Richards RD, McCallum RW. Erythromycin: a motilin agonist and gastrointestinal prokinetic agent. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 485-490 [PMID: 8470625]
- 23 Van Assche G, Depoortere I, Thijs T, Missiaen L, Penninckx F, Takanashi H, Geboes K, Janssens J, Peeters TL. Contractile effects and intracellular Ca²⁺ signalling induced by motilin and erythromycin in the circular smooth muscle of human colon. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 27-35 [PMID: 11169123 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2001.00237.x]
- 24 Lipecka J, Bali M, Thomas A, Fanen P, Edelman A, Fritsch J. Distribution of CIC-2 chloride channel in rat and human epithelial tissues. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C805-C816 [PMID: 11880269]
- 25 Catalán M, Niemeyer MI, Cid LP, Sepúlveda FV. Basolateral CIC-2 chloride channels in surface colon epithelium: regulation by a direct effect of intracellular chloride. *Gastroenterology* 2004; 126: 1104-1114 [PMID: 15057749 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.010]
- 26 Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, Li QJ, Sherry AM, Patchen ML, Ueno R. SPI-0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human CIC-2 chloride currents. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287: C1173-C1183 [PMID: 15213059 DOI: 10.1152/ajpcell.00528.2003]
- 27 Bijvelds MJ, Bot AG, Escher JC, De Jonge HR. Activation of intestinal Cl⁻ secretion by lubiprostone requires the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Gastroenterology* 2009; 137: 976-985 [PMID: 19454284 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.037]
- 28 Lubiprostone: RU 0211, SPI 0211. *Drugs R D* 2005; 6: 245-248 [PMID: 15991886]
- 29 Lacy BE, Levy LC. Lubiprostone: a chloride channel activator. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 345-351 [PMID: 17413599 DOI: 10.1097/01.mcg.0000225665.68920.df]
- 30 Johanson JF, Morton D, Geenen J, Ueno R. Multi-center, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 170-177 [PMID: 17916109]
- 31 Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R, Ueno R. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome--results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 329-341 [PMID: 19006537 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03881.x]
- 32 Kuhn M. Function and dysfunction of mammalian membrane guanylyl cyclase receptors: lessons from genetic mouse models and implications for human diseases. *Handb Exp Pharmacol* 2009; (191): 47-69 [PMID: 19089325 DOI: 10.1007/978-3-540-68964-5_4]
- 33 Hasegawa M, Shimonishi Y. Recognition and signal transduction mechanism of Escherichia coli heat-stable enterotoxin and its receptor, guanylate cyclase C. *J Pept Res* 2005; 65: 261-271 [PMID: 15705168 DOI: 10.1111/j.1399-3011.2005.00218.x]
- 34 Forte LR. Uroguanylin and guanylin peptides: pharmacology and experimental therapeutics. *Pharmacol Ther* 2004; 104: 137-162 [PMID: 15518884]
- 35 Johnston JM, Kurtz CB, Drossman DA, Lembo AJ, Jeglinski BI, MacDougall JE, Antonelli SM, Currie MG. Pilot study on the effect of linaclotide in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 125-132 [PMID: 19098860 DOI: 10.1038/ajg.2008.59]
- 36 Manchikanti L, Singh A. Therapeutic opioids: a ten-year perspective on the complexities and complications of the escalating use, abuse, and nonmedical use of opioids. *Pain Physician* 2008; 11: S63-S88 [PMID: 18443641]
- 37 Brown DR, Goldberg LI. The use of quaternary narcotic antagonists in opiate research. *Neurophar-*

- macology 1985; 24: 181-191 [PMID: 2986035 DOI: 10.1016/0028-3908(85)90072-3]
- 38 Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003; 63: 649-671 [PMID: 12656645 DOI: 10.2165/00003495-200363070-00003]
- 39 Tavani A, Bianchi G, Ferretti P, Manara L. Morphine is most effective on gastrointestinal propulsion in rats by intraperitoneal route: evidence for local action. *Life Sci* 1980; 27: 2211-2217 [PMID: 7207014 DOI: 10.1016/0024-3205(80)90386-0]
- 40 Foss JF. A review of the potential role of methyl-naltrexone in opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001; 182: 19S-26S [PMID: 11755893 DOI: 10.1016/S0002-9610(01)00783-8]
- 41 Camilleri M. Alvimopan, a selective peripherally acting mu-opioid antagonist. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 157-165 [PMID: 15787936 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00640.x]
- 42 Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Toledano A, Roizen MF, Moss J. Methyl-naltrexone prevents morphine-induced delay in oral-cecal transit time without affecting analgesia: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 469-475 [PMID: 8612393 DOI: 10.1016/S0009-9236(96)90117-4]
- 43 Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Osinski J, Karrison T, Moss J, Roizen MF. Methyl-naltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 367-372 [PMID: 10647800 DOI: 10.1001/jama.284.11.1383]
- 44 Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, Stambler N, Kremer AB, Israel RJ. Methyl-naltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358: 2332-2343 [PMID: 18509120 DOI: 10.1056/NEJMoa0707377]
- 45 Yuan CS, Foss JF, Osinski J, Toledano A, Roizen MF, Moss J. The safety and efficacy of oral methyl-naltrexone in preventing morphine-induced delay in oral-cecal transit time. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 467-475 [PMID: 9129564 DOI: 10.1016/S0009-9236(97)90197-1]
- 46 Paulson DM, Kennedy DT, Donovan RA, Carpenter RL, Cherubini M, Techner L, Du W, Ma Y, Schmidt WK, Wallin B, Jackson D. Alvimopan: an oral, peripherally acting, mu-opioid receptor antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction—a 21-day treatment-randomized clinical trial. *J Pain* 2005; 6: 184-192 [PMID: 15772912]
- 47 Webster L, Jansen JP, Peppin J, Lasko B, Irving G, Morlion B, Snidow J, Pierce A, Mortensen E, Kleoudis C, Carter E. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study in subjects taking opioids for chronic non-cancer pain. *Pain* 2008; 137: 428-440 [PMID: 18164818]
- 48 Büchler MW, Seiler CM, Monson JR, Flamant Y, Thompson-Fawcett MW, Byrne MM, Mortensen ER, Altman JF, Williamson R. Clinical trial: alvimopan for the management of post-operative ileus after abdominal surgery: results of an international randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 312-325 [PMID: 19086236 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03696.x]
- 49 McNicol E, Boyce DB, Schumann R, Carr D. Efficacy and safety of mu-opioid antagonists in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med* 2008; 9: 634-659 [PMID: 18828197 DOI: 10.1111/j.1526-4637.2007.00335.x]

■同行评价

本文选题及结构较新颖, 文章结构层次清晰, 具有一定的实用性, 为该病的诊疗提供较全面的参考依据。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》 影响因子 0.873

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界胃肠病学杂志(英文版)》总被引频次6 979次, 影响因子0.873, 综合评价总分88.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第1位、第3位、第1位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第11位、第156位、第18位; 其他指标: 即年指标0.219, 他引率0.89, 引用刊数619种, 扩散因子8.84, 权威因子2 144.57, 被引半衰期4.7, 来源文献量758, 文献选出率0.94, 地区分布数26, 机构分布数1, 基金论文比0.45, 海外论文比0.71。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界胃肠病学杂志(英文版)》再度被收录为“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊)。根据2011年度中国科技论文与引文数据库(CSTPCD 2011)统计结果,《世界胃肠病学杂志(英文版)》荣获2011年“百种中国杰出学术期刊”称号。



百世登
Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**

Room 1701, 17/F, Henan Building,

No. 90 Jaffe Road, Wanchai, Hong Kong, China

Fax: +852-31158812

Telephone: +852-58042046

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

