

# 利那洛肽的研究进展及适应证的拓展\*

苏琪茗<sup>1</sup> 伊丽娜<sup>1</sup> 吴晓玮<sup>1</sup> 张慧丽<sup>1</sup> 杨勤<sup>2△</sup>

[关键词] 利那洛肽;便秘型肠易激综合征;慢性特发性便秘;结肠炎;结肠肿瘤

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.02.17

[中图分类号] R256.3;R574.4 [文献标志码] A

## Research progress and indications of linaclotide

**Summary** Linaclotide is a new type of guanylate cyclase C receptor agonist, an intestinal secretagogue. It can increase the level of cyclic guanosine phosphate in cells, thereby increasing intestinal secretion and patients' pain threshold. Linaclotide is currently clinically approved for the treatment of constipation-type irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. Compared with traditional laxatives, linaclotide has a more substantial effect, stable drug effect, and systemic adverse events. In addition to the treatment of constipation-related diseases, linaclotide is mainly used for its unique mechanism of action. Intestinal preparation before colonoscopy, regulating the homeostasis of the intestinal barrier, inhibiting intestinal inflammation and preventing tumors have related effects. The clinical indications and research progress of linaclotide are reviewed in this paper.

**Key words** linaclotide; irritable bowel syndrome with constipation; chronic idiopathic constipation; colitis; colon cancer

利那洛肽是一种新型的鸟苷酸环化酶 C (GC-C) 激动剂,属于肠道促分泌药,它可增加细胞内环磷酸鸟苷的水平,从而增加肠道分泌,提高患者痛阈,达到通便、止痛的效果<sup>[1]</sup>。目前利那洛肽在临床主要被批准用于治疗便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C)和慢性特发性便秘(chronic idiopathic constipation, CIC),与传统通便药物相比,利那洛肽具有作用更强、药效稳定、全身不良反应轻等优点。除了治疗便秘相关疾病,随着研究的进展,利那洛肽因其可激活 GC-C 从而增加肠道内环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)、尿鸟苷(Uroguanylin, Uro)和鸟苷(Guanylin, Gn)的独特作用机制,在肠镜前肠道准备、调节肠道屏障稳态、抑制肠道炎症以及预防肿瘤方面都有相关作用。本文主要就利那洛肽的临床适应证及最新的研究进展进行概述。

### 1 对 IBS-C 的疗效

利那洛肽对 IBS-C 的疗效既往已进行多项临床研究,2018 年进行的一项多中心的临床试验中,共纳入来自中国、北美洲、大洋洲的 839 例亚裔 IBS-C 患者,随机分配每日口服 290  $\mu\text{g}$  利那洛肽或安慰剂,治疗结束后,服用利那洛肽的患者有

31.7% 达 IBS-C 的显著缓解/完全缓解,而服用安慰剂的患者仅有 15.4%。在排便次数的改善方面,利那洛肽使 19.9% 的患者每周完全自发排便大于 3 次且比治疗前增加 1 次,安慰剂仅为 7.3%<sup>[2]</sup>。在最新的一项 3B 期研究中,连续服用 12 周 290  $\mu\text{g}$  的利那洛肽显著减轻了 40.5% IBS-C 患者的腹胀不适和疼痛等多种腹部症状<sup>[3]</sup>。Pohl 等<sup>[4]</sup>研究了 138 例中重度 IBS-C 患者,发现经过 4 周口服利那洛肽治疗后(290  $\mu\text{g}$  qd),腹痛强度评分从 5.8 降到 2.7,腹胀强度评分从 5.8 降到 3.1,平均每周排便的频率从 2.1 次增加到 4.5 次。IBS-C 由于症状易反复且影响患者生活质量,患者往往希望药物保持长期的疗效。Geijo 等<sup>[5]</sup>对 30 例 IBS-C 患者进行长达 24.7 个月的随访,发现经过 1~24 个月利那洛肽治疗后,患者的平均每周排便次数由 0.9 次上升到 4.7 次,腹痛腹胀程度均较治疗前有明显好转,平均治疗满意度为 6.7 分。Rao 等<sup>[6]</sup>研究了中途停药对利那洛肽疗效的影响,共纳入了 800 例 IBS-C 患者,治疗组服用 12 周的利那洛肽后进行 4 周的随机停药。结果发现在随机停药期,继续服用利那洛肽的患者症状持续改善,停用利那洛肽的患者症状有不同程度的恢复,但是较治疗前仍有好转。说明利那洛肽对 IBS-C 患者的排便次数、腹部症状均有明显改善,远期治疗满意度高且停药后症状无明显恶化。

临床治疗 IBS-C 通常使用 290  $\mu\text{g}$  利那洛肽的速释(immediate-release, IR)制剂,近期还开发了相应的缓释(delayed-release, DR)制剂,作用靶点

\*基金项目:江苏省研究生培养创新工程研究生科研与实践创新计划(No:SJCX21\_0792)

<sup>1</sup>南京中医药大学(南京,210029)

<sup>2</sup>南京市中医院脾胃病科

<sup>△</sup>审校者

通信作者:杨勤, E-mail: sfy024@njucm.edu.cn

分别为回肠和回盲部/盲肠的制剂分别被命名为 DR1 和 MD-7246。研究人员将 IBS-C 患者分组,分别服用安慰剂或不同剂型的利那洛肽(DR1 30、100 或 300  $\mu\text{g}$ ; MD-7246 30、100 或 300  $\mu\text{g}$ ; 或 IR 290  $\mu\text{g}$ )中的 1 种,治疗 12 周后发现利那洛肽 DR1 和 MD-7246 剂型缓解腹痛的功效较明显,DR1 和 IR 在提高患者每周自发排便率方面功效明显,DR1 和 IR 的常见不良反应为腹泻,而 MD-7246 则不易引起腹泻<sup>[7]</sup>。提示利那洛肽的作用靶点位置不同可能会影响药物的疗效,其具体机制还有待继续考证,但提示可以为不同主诉的患者开发不同剂型的利那洛肽,更有针对性地解决患者腹痛或腹泻的问题,提高治疗的满意度。

## 2 对 CIC 的疗效

临床试验证实利那洛肽可有效改善 CIC 患者的症状。一项研究共纳入 1223 例 CIC 患者,每天给予 72  $\mu\text{g}$  利那洛肽,治疗 12 周后,患者每周完全自发排便和每周自发排便的平均数分别增加了 1.7 和 2.4,布鲁斯托粪便评分较基线增加 1.7,其他便秘症状如腹痛、压力,以及治疗满意度和总体 PAC-QOL 得分均有改善<sup>[8]</sup>。一项有关不同剂量利那洛肽治疗 CIC 的 meta 分析也得出了相似的结论<sup>[9]</sup>。在缓解腹痛方面,研究表明对伴有腹痛的 CIC 患者,利那洛肽与安慰剂相比可显著改善腹部和肠道症状,且中度至重度腹痛的患者相对于无腹痛和轻度腹痛的患者改善程度更高<sup>[10]</sup>。在缓解腹胀方面,一项 3B 期的临床试验也证实,每日服 145  $\mu\text{g}$  和 290  $\mu\text{g}$  利那洛肽也可显著改善 CIC 患者中度至重度的腹胀症状<sup>[11]</sup>。

与其他作用机制相似的肠道促分泌药如鲁比前列酮、普卡那肽比较,利那洛肽(290  $\mu\text{g}$ )在治疗 IBS-C 和 CIC 方面的疗效更佳,普卡那肽和利那洛肽的耐受性相似,但利那洛肽在不良反应如腹泻的发生率方面要高于鲁比前列酮<sup>[12-13]</sup>。通过对 1612 例使用利那洛肽或鲁比前列酮的 IBS-C 和 CIC 患者的分析发现,与鲁比前列酮比较,利那洛肽的总体停药率更低,且停药后的风险更低。服用利那洛肽的患者由于治疗无效而停药的比例较鲁比前列酮低,但因不良反应而停药的比例较鲁比前列酮高<sup>[14]</sup>。

## 3 对阿片类药物相关性便秘的疗效

阿片类药物相关性便秘依旧是临床中十分棘手的问题,长期使用阿片类药物的患者往往会出现排便困难的不良反应,这大大影响了患者的生活质量。目前常用的治疗方法有减量或更换阿片类药物,使用传统泻药、促动力药等,新兴的治疗方法有阿片类受体拮抗药、促分泌药等。在 Brenner 等<sup>[15]</sup>进行的一项多中心 2 期临床研究中,共纳入 294 例长期服用阿片类药物导致便秘的慢性非癌性疼痛

综合征患者,接受连续 8 周服用利那洛肽 145  $\mu\text{g}$  或 290  $\mu\text{g}$  治疗,治疗完成后利那洛肽 145  $\mu\text{g}$  和 290  $\mu\text{g}$  组的周自发排便频率相对于治疗前的变化分别为 2.9 和 3.5,而安慰剂组均为 1.6,同时在大便黏稠度、第 1 次自发排便时间、腹部症状缓解率、治疗满意度等方面均高于安慰剂组,且患者耐受性良好。但治疗阿片类药物相关性便秘的临床研究较少,且此研究只针对慢性非癌性疼痛综合征患者,也没有研究缓解程度与阿片类药物剂量的关系,今后还有待进行更深入的临床研究。

## 4 联合聚乙二醇电解质散在肠镜检查肠道准备中的疗效

肠镜是诊断结肠疾病的最重要的检查手段,目前肠镜检查前行肠道准备的药物多用复方聚乙二醇电解质散,但在实际的临床检查中仍有相当一部分患者肠道准备欠佳影响肠镜的观察,无法及时发现肠黏膜上的病灶从而可能出现漏诊的情况。其中便秘是肠道准备欠佳的重要影响因素,这可能是因为便秘患者往往存在肠道传输功能异常的问题,肠道蠕动较常人减弱<sup>[16]</sup>,且复方聚乙二醇电解质散需要短时间内大量饮水,患者可能会出现电解质紊乱等不良反应<sup>[17]</sup>。研究表明,使用利那洛肽联合复方聚乙二醇电解质散,可在达到相当的肠道准备效果的同时减少复方聚乙二醇电解质散的用量,降低肠道准备中的不良反应<sup>[18]</sup>。有相似试验也证实在胶囊内镜的肠道准备中,服用 290  $\mu\text{g}$  利那洛肽的效果与使用 2 L 聚乙二醇的效果几乎等同<sup>[19]</sup>。Zhang 等<sup>[20]</sup>研究证实服用 2 L 聚乙二醇联合 290  $\mu\text{g}$  利那洛肽的肠道准备充分率与服用 4 L 聚乙二醇相似,但患者耐受度明显提高。因此,利那洛肽可能可以作为肠镜检查肠道准备的辅助药物,以减少聚乙二醇的用量,提高肠道准备的成功率。

## 5 对炎症性肠病的作用

炎症性肠病产生的原因之一是结肠黏膜屏障的破坏,最新研究表明 GC-C 对肠道黏膜具有显著的保护作用,使用 GC-C 激动剂后小鼠肠道炎症减轻<sup>[21]</sup>。在溃疡性结肠炎患者中,GC-C、Gn 和 Ugn 下调,并且下调程度与患者的临床症状呈正比<sup>[22-23]</sup>,克罗恩病患者的空腹血浆 Gn 也显著低于健康对照者<sup>[24]</sup>。有证据提示同样为 GC-C 激动剂的普卡那肽可能通过降低前列腺素 E2 和环氧合酶-2 生成,从而降低肠道炎症水平<sup>[6]</sup>。因此,GC-C 受体激动剂可能对肠道炎症控制及肠道屏障的维持有一定的作用<sup>[25]</sup>。

## 6 对结肠肿瘤的影响

在世界范围内结肠癌仍然是最常见的癌症之一<sup>[26]</sup>,但人们对于结直肠癌的治疗生物标志物目前了解较少,经过近些年的研究,GC-C 已成为一个有潜力的结肠癌治疗靶点<sup>[27]</sup>。利那洛肽可显著减

少  $Apc^{Min}$  小鼠结肠息肉的数量,且对息肉数量的减少高达 67%<sup>[28]</sup>。有临床试验证实,口服大剂量利那洛肽(0.87 mg)7 d 可使健康志愿者结肠上皮细胞中 GC-C 激活和 cGMP 升高<sup>[29]</sup>。提示利那洛肽对预防结肠癌起到了一定的作用。近年来,研究人员相继开展了利那洛肽在预防健康志愿者大肠癌中的作用(NCT01950403)、利那洛肽治疗 0~3 期结肠癌患者(NCT03796884)的研究。随着利那洛肽、普卡那肽、多卡那肽等 GC-C 激动剂在临床的使用以及未来的相关研究,相信可以为我们揭示 GC-C 与肠道肿瘤间的关系<sup>[3]</sup>。

## 7 小结

利那洛肽作为 GC-C 激动剂,在治疗 IBS-C 和 CIC 时有软化粪便、增加排便次数、减轻腹痛的疗效。与传统通便药物比较,利那洛肽的药效稳定,全身不良反应轻,患者停药率低。亦有研究提出利那洛肽可以缓解阿片类药物相关性便秘患者的便秘症状,也可以作为肠镜检查前肠道准备的辅助药物以提高肠道准备的成功率。最新研究还发现在肠道炎症中,利那洛肽可能通过增加 GC-C 的含量,加强肠黏膜细胞间紧密连接的作用,增加肠黏膜杯状细胞黏液的分泌,从而达到减少肠黏膜屏障的破坏,降低肠道炎症水平的作用。在预防肠道肿瘤方面,GC-C 已成为结肠肿瘤研究的一个有潜力的治疗靶点。利那洛肽激活 CG-C,补充 cGMP、Uro 和 Gn 可以预防肠道肿瘤的发生。虽然目前其具体作用机制并不明确,但相关研究正在进行中。总而言之,随着临床研究的开展,利那洛肽不仅是临床治疗慢性便秘相关疾病的重要药物,同时也可能对肠道的其他疾病如炎症性肠病和结肠肿瘤起到相应的作用。

(致谢:衷心感谢唐莉博士对文章提出宝贵的指导意见和建议)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Bassotti G, Usai-Satta P, Bellini M. Linaclotide for the treatment of chronic constipation [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(11): 1261-1266.
- [2] Yang Y, Fang J, Guo X, 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.
- [3] Chang L, Lacy BE, Moshiree B, et al. Efficacy of Linaclotide in Reducing Abdominal Symptoms of Bloating, Discomfort, and Pain: A Phase 3B Trial Using a Novel Abdominal Scoring System [J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(9): 1929-1937.
- [4] Pohl D, Fried M, Lawrance D, et al. Multicentre, non-interventional study of the efficacy and tolerability of linaclotide in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation in primary, secondary and tertiary centres: the Alpine study [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(12): e025627.
- [5] Geijo Martinez F, Sánchez Garrido A, Marcos Prieto H, et al. Long-term results of linaclotide in the treatment of constipation-type irritable bowel syndrome [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2018, 110(7): 451-457.
- [6] Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(11): 1714-1724; quiz p. 1725.
- [7] Chey WD, Sayuk GS, Bartolini W, et al. Randomized Trial of 2 Delayed-Release Formulations of Linaclotide in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation [J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(2): 354-361.
- [8] Schoenfeld P, Lacy BE, Chey WD, et al. Low-Dose Linaclotide (72  $\mu$ g) for Chronic Idiopathic Constipation: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(1): 105-114.
- [9] 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.
- [10] Chang L, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. The impact of abdominal pain on global measures in patients with chronic idiopathic constipation, before and after treatment with linaclotide: a pooled analysis of two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(11-12): 1302-1312.
- [11] Lacy BE, Schey R, Shiff SJ, et al. Linaclotide in Chronic Idiopathic Constipation Patients with Moderate to Severe Abdominal Bloating: A Randomized, Controlled Trial [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0134349.
- [12] Black CJ, Burr NE, Quigley EMM, et al. Efficacy of Secretagogues in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation: Systematic Review and Network Meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(6): 1753-1763.
- [13] Luthra P, Camilleri M, Burr NE, et al. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(11): 831-844.
- [14] Nee JW, Johnston JM, Shea EP, et al. Safety and tolerability of linaclotide for the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome with constipation: pooled Phase 3 analysis [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(4): 397-406.
- [15] Brenner DM, Argoff CE, Fox SM, et al. Efficacy and

safety of linaclotide for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain syndromes from a phase 2 randomized study[J]. *Pain*, 2020, 161(5): 1027-1036.

[16] 赵兵, 吴至久, 唐学贵, 等. 改良复方聚乙二醇电解质散肠道准备方法在便秘患者肠镜检查中的应用[J]. *中国药房*, 2021, 32(13): 1607-1610.

[17] 邢曼, 史士强, 高静, 等. 复方聚乙二醇电解质散(Ⅳ)引起电解质紊乱、代谢性酸中毒和低钠血症性脑病[J]. *药物不良反应杂志*, 2020, 22(4): 270-271.

[18] 汪伟, 温巧生. 利那洛肽联合复方聚乙二醇电解质散在结肠镜肠道准备中的应用效果[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(33): 13-16.

[19] Stein DJ, Copland A, McDaniel D, et al. Single-Dose Linaclotide Is Equal in Efficacy to Polyethylene Glycol for Bowel Preparation Prior to Capsule Endoscopy [J]. *Dig Dis*, 2019, 37(4): 297-302.

[20] 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 May 21. doi: 10.1097/MEG.0000000000002184.

[21] Lan D, Wen Y, Dong X, et al. The endogenous ligand for guanylate cyclase-C activation relieves intestinal inflammation in the DSS colitis model [J]. *Acta Biochim Pol*, 2020, 67(3): 333-340.

[22] Lan D, Niu J, Miao J, et al. Expression of guanylate cyclase-C, guanylin, and uroguanylin is downregulated proportionally to the ulcerative colitis disease activity index [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25034.

[23] Brenna O, Bruland T, Furnes MW, et al. The guanylate cyclase-C signaling pathway is down-regulated in inflammatory bowel disease [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(10): 1241-1252.

[24] von Volkmann HL, Brønstad I, Tronstad RR, et al. Plasma levels of guanylin are reduced in patients with Crohn's disease [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55(4): 449-453.

[25] Waldman SA, Camilleri M. Guanylate cyclase-C as a therapeutic target in gastrointestinal disorders [J]. *Gut*, 2018, 67(8): 1543-1552.

[26] 徐舒佳, 李燕飞, 刘晓明, 等. 早期结肠癌经肠镜检查的准确度情况及作用价值分析 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27(7): 530-533.

[27] Rappaport JA, Waldman SA. An update on guanylyl cyclase C in the diagnosis, chemoprevention, and treatment of colorectal cancer [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 13(10): 1125-1137.

[28] Sharman SK, Islam BN, 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.

[29] Weinberg DS, Lin JE, Foster NR, et al. Bioactivity of Oral Linaclotide in Human Colorectum for Cancer Chemoprevention [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2017, 10(6): 345-354.

(收稿日期: 2021-09-13)

### 读者 · 作者 · 编者

## 《中国中西医结合消化杂志》声明

凡投我刊的有国家级或省市级等各种基金资助的文稿,应在文题的末字上角注以星号(\*),并在该文章首页左下角以“\*基金项目”作为标志,注明基金项目名称,并在圆括号内注明其项目编号(No: )。基金项目名称应按国家有关部门规定的正式名称填写,多项基金应依次列出,其间以分号(;)隔开。投稿时请务必上传基金项目审批复印件。

示例: \* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 8187 × × × ×); 广东省社会发展引导性项目(No: 2016Y × × × ×)