

肠易激综合征治疗药物的研究进展

赵鑫鑫, 黄文龙*, 钱海, 韩京

(中国药科大学新药研究中心, 南京 210009)

摘要 肠易激综合征(IBS) 是一种最常见的胃肠道功能紊乱性疾病, 发病率高, 给患者带来严重痛苦。IBS 的病因和发病机制复杂, 目前主要以脑-肠轴异常理论为基础。随着对各种神经递质和受体的深入研究, 并以之为靶点, 有望得到针对 IBS 的治疗药物。本文综述了与 IBS 相关各靶点治疗药物的研究现状、临床疗效及安全性。主要包括以下靶点: 5-羟色胺(5-HT)受体、鸟苷酸环化酶 C (GC-C)受体、氯离子通道 (ClC)、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)受体、阿片受体、胆囊收缩素-1 (CCK-1)受体、苯(并)二氮类受体等。

关键词 肠易激综合征; 药物靶点; 研究进展

中图分类号 R259 文献标识码 A 文章编号 1000-5048(2011)02-0182-07

Progress in the new drugs for the treatment of irritable bowel syndrome

ZHAO Xin-xin, HUANG Wen-long*, QIAN Hai, HAN Jing

Center of Drug Discovery, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common functional gastrointestinal disorders with high prevalence rate, bringing severe financial burdens and psychological pressure to patients. Due to the complicated pathogenesis of IBS, current pathophysiologic mechanisms are based on the abnormalities of brain-gut axis. The continuous reasearches on various neurotransmitters and receptors, designed as targets, are accompanied with a hope of finding new durgs. This review summarizes the research situation, clinical efficacy and safety of various types of IBS new drugs, which includes the following targets: 5-hydroxytryptamine receptor, guanylate cyclase C receptor, chloride channel, glucagon-like peptide-1 receptor, opiate receptor, cholecystokinin-1 receptor and benzodiazepine receptor.

Key words irritable bowel syndrome; drug target; advances

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS) 是一类以腹痛或腹部不适, 并伴随排便异常为特征的肠功能紊乱性综合征, 是临幊上最常见的功能性胃肠疾病之一^[1]。在欧美国家, 其发病率达到 8% ~ 20%^[2]。尽管 IBS 不危及人类生命, 但不同程度地影响了患者的工作与生活, 并占用大量医疗资源, 因而成为近年来国内外研究的热点。

IBS 的病因和发病机制复杂, 迄今尚未完全清楚, 目前其病理生理学机制主要以脑-肠轴异常理论为基础^[2]。随着对各种神经递质和受体的深入研究, 发现潜在的治疗靶点, 例如 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体、鸟苷酸环化酶 C (guanylate cyclase C, GC-C)受体、氯离子通道 (chloride channel, ClC)、胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体、阿片受体、胆囊收缩素-1 (cholecystokinin-1, CCK-1)受体、苯(并)二氮类受体等。其中, 5-

HT 受体在外周和中枢神经系统均有分布, 因此药物作用于 5-HT 受体可能引起中枢副作用。其余各靶点的作用部位主要分布在外周, 在一定程度上提高了药物的安全性。本文主要对各靶点治疗药物的研究现状、临床疗效及安全性进行综述。

1 5-羟色胺(5-HT)受体调节剂

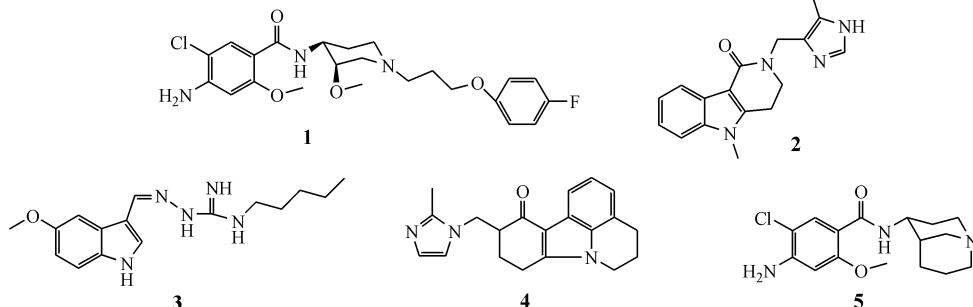
5-羟色胺分布于胃肠道和中枢神经系统, 作为神经递质或消化道外周血管系统的局部激素^[3], 被认为是在肠道分泌、感觉、运动功能中起关键作用的神经介质。

5-HT 受体超家族可分为 7 种亚型(5-HT₁₋₇ 的受体)。目前已知胃肠道存在的 5 种 5-HT 受体亚型为 5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄ 和 5-HT₇ 受体。

5-HT 受体可以被分为两大家族: 配体门控阳离子通道

和 G 蛋白受体偶联。在 5-HT 受体中,仅 5-HT₃ 受体属于配体门控阳离子通道家族。在胃肠道中,其主要分布在肌间神经丛和黏膜下神经丛众多的神经元上。5-HT₃ 受体可介导感觉传入纤维的快速活化,增强神经介导的胃肠道运动与分泌,引起内脏痛觉刺激,从而导致腹痛。5-HT₄ 受体属于鸟苷酸结合蛋白(G 蛋白)偶联受体,在胃肠道的分布浓度大于脑部,但在大小肠内的分布浓度并无差异。大量研究证明,胃肠道 5-HT₄ 受体的激活可促使降钙素基因相关肽(CCRP)、P 物质(SP)和乙酰胆碱(Ach)等神经递质释放,进而影响胃肠道动力及内脏感知^[1]。

在过去 20 年里,出现了一些作用于 5-HT 受体的 IBS 治疗药物,尽管初期实验证实其疗效显著,但在实际应用

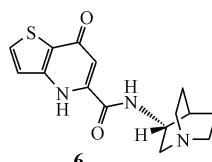


尽管 5-HT 受体调节剂存在一定问题,但仍是治疗 IBS 热点药物,其最新药物研究进展如下。

1.1 5-HT₃ 部分激动剂

1.1.1 Pumosetrag (6) 由美国 Dynogen 公司开发的 5-HT₃ 部分激动剂 Pumosetrag (DDP-733/MKC-733),用于治疗慢性便秘和 IBS-C,目前处于Ⅲ期临床。

Pumosetrag 与 5-HT₃ 受体结合,介导感觉传入纤维的快速活化,增强神经介导的胃肠道运动与分泌,具有促动力活性,可以改善患者的胃肠道运动能力,加速小肠蠕动,延迟胃排空的时间^[4]。其口服有效,胃肠道吸收不显著,因此能保证在小肠中具有一定的药物浓度。



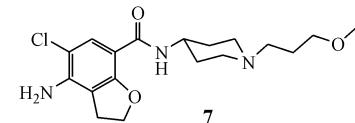
一项针对健康受试者的研究表明,Pumosetrag 可以加速小肠和结肠转运,延迟胃排空时间,改善排便频率,整体症状有所好转。在一项随机、双盲、安慰剂对照的研究中,Pumosetrag 分别以 4 种剂量(0.2, 0.5, 0.8, 1.4 mg)给药,结果显示 1.4 mg 剂量组症状改善患者占 53.8%,而安慰剂组为 15.4%,各组副作用缓和且发生率相似。

1.2 5-HT₄ 受体激动剂

1.2.1 Prucalopride(7) 由比利时 Movetis NV 公司开发的 5-HT₄ 激动剂 Prucalopride,用于治疗慢性便秘和 IBS-C,

中受到阻碍。5-HT₄ 受体激动剂西沙必利 (cisapride) (1),对便秘型 IBS(IBS-C) 有效,但因具有心脏副作用而停用;5-HT₃ 受体拮抗剂阿洛司琼 (alosetron, 2),用于治疗腹泻型 IBS(IBS-D),可以缓解腹痛,改善排便紧迫性和排便频率,但因具有缺血性结肠炎的副作用而停用;5-HT₄ 受体部分激动剂替加色罗 (tegaserod, 3),用于治疗 IBS-C,但因具有严重的心血管副作用而停用。虽然阿洛司琼和替加色罗在受限条件下又被重新使用,但最终还是撤出了市场。西兰司琼 (cilansetron, 4) 因不良反应导致研究被中止,美国 Alizyme 公司因伦扎必利 (renzapride, 5) 的Ⅲ期临床效果不显著而停止对其继续研究。

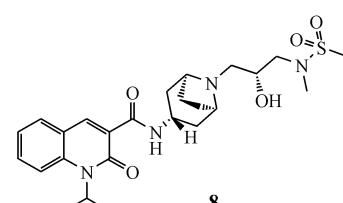
目前处于Ⅲ期临床。



Prucalopride 是一种高选择性的 5-HT₄ 激动剂,对 5-HT_{1B/D} 和 hERG 钾离子通道受体亲和力相对较低,可以增加肠动力,改善肠蠕动。

临床研究表明,健康受试者服用 Prucalopride 后,结肠蠕动时间减少,但对胃排空及小肠蠕动时间无影响。功能性便秘患者服药后,胃排空,小肠、结肠蠕动时间均得到改善。另一项针对女性 IBS-C 患者的研究表明,每天服用 Prucalopride 1 mg,可以显著改善肠运动频率、粪便稠度和便秘的整体症状。除了腹痛、头痛和腹泻,未发现其他副作用。对 hERG 钾离子通道无影响,所以无心脏副作用,安全性较高。

1.2.2 TD-5108 (8) 由 Theravence 公司开发的 5-HT₄ 受体激动剂 TD-5108,用于治疗慢性便秘和 IBS-C,目前处于Ⅱ期临床。

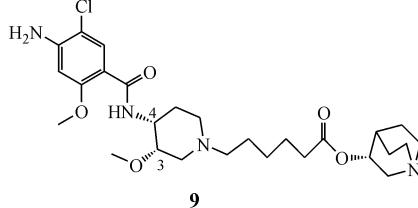


TD5108 对 5-HT₄ 受体选择性高, 可以增高环腺苷-磷酸水平^[5], 对 5-HT_{2A/2B} 及 hERG 钾离子通道无明显作用^[5], 可以增加肠动力, 改善结肠蠕动。

体外研究表明, TD-5108 与临幊上其他有效的 5-HT₄ 受体激动剂相比, 内在激动活性高。在豚鼠的结肠蠕动研究中, TD-5108 的促动力活性比替加色罗和西沙必利强^[6], 可以改善粪便稠度、胃胀气、排便紧迫性。健康受试者服用 TD-5108, 胃排空和结肠蠕动时间均有所改善, 当剂量为 30 mg/d 时效果最显著。TD-5108 耐受性好, 未发现明显副作用, 对 hERG 的钾离子通道无影响, 无心血管方面副作用。

1.2.3 ATI-7505(9) 由美国 ARYx Therapeutics 公司开发的 5-HT₄ 激动剂 ATI-7505, 用于治疗 IBS-C, 目前处于Ⅱ期临幊。

ATI-7505 作为促动力剂, 可选择性地与 5-HT₄ 受体结合, 亲和力高, 对 hERG 钾离子通道亲和力较低, 不被细胞色素 P450 代谢^[7]。临床试验证实 ATI-7505 具有促胃肠道动力作用, 可以加速整个结肠蠕动, 缩短胃和升结肠排空时间, 降低粪便稠度。



ATI-7505 的 3、4 位构型为 (3S,4R), 并具有 R 型奎宁环结构, 可被体内普遍存在的酯酶代谢分解, 而不经过 CYP450 氧化代谢。因此, 避免了 ATI-7505 与其他药物相互作用而引起的副作用^[7]。ATI-7505 对 hERG 钾离子通道亲和力较低, 产生心脏副作用的概率减小, 安全性较高。

5-HT₄ 作为 IBS 的治疗靶点具有一定的优势, 但因具有中枢副作用, 导致发展前景并不明朗。在今后的研究中, 如果可以开发出一类仅作用于外周位点的调节剂, 那么对 IBS 患者的治疗将提供很大帮助。

2 鸟苷酸环化酶-C 受体激动剂 (GC-C 受体激动剂)

跨膜鸟苷酸环化酶-C 受体 (GC-CR) 存在于靠近肠腔侧的肠上皮细胞中, 是一种调节肠道内液体和电解质平衡的关键受体, 在保持小肠液体内环境稳态中起到重要作用, 适于治疗 IBS^[8]。

在生理状态下, GC-CR 激动剂为内源性激素 guanylin (10) 和 uroguanylin (11), 保证体内环境的钠离子稳态。为了调控肠道钠离子负荷, 内源性肽激素进入肠腔, 结合在 GC-CR 细胞外区域, 活化该蛋白, 使细胞内 cGMP 浓度增高, cGMP 继而参与一系列生理过程, 包括活化 cGMP-依赖

的蛋白激酶-2, 蛋白激酶-2 磷酸化调节跨膜传导调节蛋白 (CFTR) 活性, 引起氯化物和碳酸氢盐进入肠腔增多^[9], 且抑制 cGMP 依赖性的 Na⁺/H⁺ 交换, 影响钠离子和液体吸收。GC-CR 的其他内源性激动剂有热稳定肠毒素家族的肠细菌肽, 可以引起分泌性腹泻。另外, 通过 GC-CR 活化产生的 cGMP 可能刺激涉及内脏敏感性的额外的效应器系统, 加速肠道蠕动, 降低内脏敏感性^[10]。



10



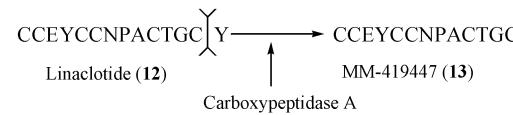
11

2.1 Linaclotide (12)

由美国 Ironwood 公司开发的 GC-CR 激动剂 Linaclotide (MD-1100), 用于治疗 IBS-C 和慢性便秘, 目前处于Ⅲ期临幊。

Linaclotide 与 GC-CR 结合, 促进 cGMP 级联反应, 促使碳酸氢盐和氯化物进入管腔, 降低粪便稠度, 增加排便频率, 对受体亲和力高, 比内源性激素有效。

Linaclotide 在小鼠体外空肠液中温浴 30 min, 完全降解。药代动力学分析表明, 小鼠经口给药后的生物利用度很低 (0.01%)。Linaclotide 及其经 carboxypeptidase A (羧基肽酶 A) 代谢得到活性近似产物 MM-419447 (13)^[11] 在大鼠中的生物利用度均较低, 分别为 0.07% 和 0.08%^[12]。



一项针对 IBS-C 患者的研究表明, 服用低剂量的 Linaclotide, 就可以改善粪便稠度和排便频率, 且随剂量增加效果更加显著。此外, Linaclotide 还可以改善胀气、腹痛和 IBS 整体症状。

Linaclotide 可降低结肠炎动物模型的内脏敏感性^[12], 显著降低大鼠结肠扩张刺激下引起的腹部收缩反射, 可能是由于第二信使 cGMP 刺激了内脏敏感相关的其他效应器。抗伤害性的活性需要 GC-CR 的表达, Linaclotide 激活 GC-CR 可引起 cGMP 的释放。在内脏敏感型的动物模型中, 十二指肠内的 cGMP 能降低结肠传入冲动^[12], 这也许可以解释 Linaclotide 改善 IBS 患者腹痛和腹部不适症状原因。

服用 Linaclotide 最常见副作用为腹泻, 但未发现脱水和电解质异常现象, 因此 Linaclotide 是具有发展前景的 IBS 治疗新药。

2.2 Guanilib (SP304, 14)

由美国 Synergy 公司开发的另一口服 GC-CR 激动剂 guanilib (SP304), 可增加碳酸氢盐和氯化物在肠道的分泌, 用于治疗 IBS-C, 目前正在进行临床试验。



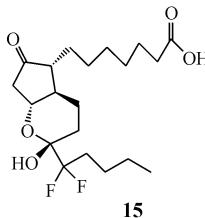
14

3 氯离子通道(CIC)激动剂

全身各种细胞的细胞膜中均含有氯离子通道,其作用是介导氯离子通过细胞膜。除了保持静息膜电位外,在胃肠道中,氯离子通道在液体转运中也起重要作用,可以保持细胞体积和细胞内pH相对稳定^[13]。目前为止,已经确认了9种氯离子通道,分别为CIC-0~CIC-7、CIC-Ka、CIC-Kb。CIC-2是一种膜蛋白,位于肠道顶端的细胞膜^[14],对Cl⁻有高度选择性,对其他阴离子及钙离子通透性差。激活CIC-2时,Cl⁻进入胃肠道管腔,随后钠离子流入以保持电荷平衡,接着水分子进入以保持等渗状态。氯离子通道激动剂,通过激活CIC-2,调节肠内分泌,缓解IBS-C的便秘症状。

3.1 Lubiprostone(15)

由美国Sucampo公司开发的氯离子通道激动剂Lubiprostone,用于治疗IBS-C,已经由美国FDA批准用于治疗IBS-C和功能性便秘。



Lubiprostone为氯离子通道激动剂的首个代表药物,是前列腺素E1代谢物双环脂肪酸的类似物,是由Dr Ryuji Ueno发现的一种功能性脂肪酸化合物。作为局部作用的氯离子通道激动剂,Lubiprostone能够特异性地作用于胃肠道表皮细胞膜上的CIC-2,刺激高浓度的氯离子进入肠道,但不改变血浆中整体电解质平衡。液体增多软化粪便,增加肠道蠕动,从而促进软化的粪便穿过肠道,减轻腹痛/不适,改善胃胀气,缓解便秘症状,用于治疗IBS-C。

临床研究显示,口服Lubiprostone可显著增强小肠和结肠的蠕动^[15],稳定黏膜,从而减轻黏膜炎症和敏感性^[16]。一项Ⅱ期临床试验表明,IBS-C患者服用Lubiprostone后可以改善腹痛和腹部不适。一项Ⅲ期临床研究发现Lubiprostone显著改善IBS整体症状,当停药后仍保留药效,IBS症状未复发。

口服Lubiprostone安全有效且耐受性好,其作用位点分布在外周,改善肠功能的同时,可以有效的减少中枢副作用。常见的不良反应是恶心、腹泻和头痛。Lubiprostone因副作用少,被认为是治疗IBS-C的有效药物。

4 肠肽激素胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物

肠肽激素胰高血糖素样肽-1(GLP-1),由肠L细胞分泌,其降血糖作用是通过抑制胃排空和刺激胰岛素分泌实现的。GLP-1首先延迟胃排空,随后促进胰岛素分泌消化营养物质^[17]。研究发现,血糖在生理范围内时,GLP-1就

有抑制胃排空作用。可能是激活了迷走神经通路,引起胃容量增加。动物试验表明低剂量的GLP-1不仅抑制胃排空,同时小肠的移形肌电复合波也被抑制,其类似物有相似作用。服用GLP-1的正常人群,小肠运动受影响,IBS患者服用GLP-1后,小肠同样受到抑制作用。

GLP-1对小肠移形肌电复合波的抑制作用^[18],认为是一种特殊的迷走神经通路介导的GLP-1受体依赖机制^[19]。实验表明,GLP-1受体在肠组织表达^[20],并不直接作用于肠道平滑肌,而是通过作用于迷走神经通路达到效果^[18]。GLP-1抑制肠运动或限制食物摄入从而防止胃肠道过载,从而缓解IBS的腹痛症状。

4.1 ROSE-010(16)

由丹麦Rose Pharma公司开发的GLP-1类似物ROSE 010,用于治疗IBS,目前处于Ⅱ期临床研究。



16

ROSE-010为合成的GLP-1类似物,其N-端被保护,不被DPP-4酶水解,因此半衰期较天然GLP-1长,代谢稳定性高^[21]。ROSE-010可以降低胃部肌肉系统张力,延迟胃排空,模拟了GLP-1的调节平滑肌收缩作用,可以改善胃肠道动力。

在一项Ⅱ期临床试验中,IBS患者服用ROSE-010后,肠道平滑肌松弛,可用于缓解IBS引起的急性疼痛。

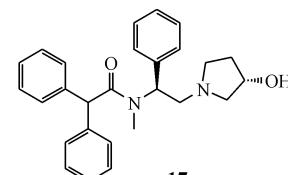
ROSE-010耐受性好,快速有效地缓解了IBS患者的疼痛,其副作用为恶心、头疼,临幊上可开发作为治疗IBS动力异常的药物。

5 阿片受体激动剂

腹痛和腹部不适是IBS的显著特征^[22],多年来,尽管解痉剂和三环类抗抑郁药物具有副作用,甚至对某些患者无效,但在急性腹痛时,这类药物仍作为常规用药使用。普遍使用的有阿片、吗啡、可待因,作用于中枢受体,起到止痛作用,在使用中会产生便秘副作用,有时对于IBS-D患者控制排便习惯起到一定作用。为了减少用于IBS的阿片类和其他镇痛药的副作用,新型的单独作用于外周受体的镇痛药正在不断的研究开发中^[23]。

5.1 Asimadoline(17)

由美国Tioga公司开发的一种κ阿片受体激动剂Asimadoline(EMD-61753),具有调节疼痛信号作用,用于治疗与IBS相关的疼痛,目前处于Ⅱ期临床研究中。

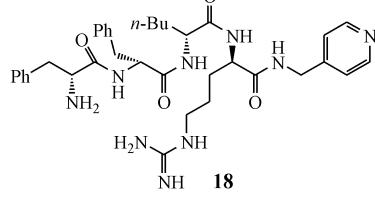


在动物模型中^[24], Asimadoline 对外周 κ -阿片受体的亲和力高于 μ -和 δ -阿片受体, 最初作为镇痛剂发展。在动物实验中, 放射标记的 Asimadoline 主要集中在肝、肾、肺和肾上腺, 在脑部的浓度很低^[24], 说明作用部位主要在外周, 中枢副作用相对较小。其抗感知作用被纳洛酮以剂量依赖的方式逆转, 也会被局部注射的 κ -阿片受体拮抗剂抑制, 间接证明了其作用于外周。

在小鼠模型中, 服用 Asimadoline 后内脏运动反射减少, 说明对内脏疼痛起到缓解作用。临床试验中, IBS 女性患者服用 asimadoline 后, 采用结肠扩张刺激法测定结肠敏感性, 观察发现其对疼痛阈值无影响^[25]。另一项试验中, 与安慰剂相比, asimadoline 对疼痛的缓解无明显作用^[26]。

在所有试验中 Asimadoline 均表现出安全和很好的耐受性, 只有在剂量高于 2.5 mg/d 时会出现头疼、头晕、多尿等副作用。

近期研究中发现, 另外一个 κ -阿片受体激动剂 JNJ-38488502(18)对健康男性受试者的内脏敏感性未表现出显著作用^[27]。即使目前没有有效的阿片受体激动剂用于治疗 IBS, 但运用外周阿片受体激动剂仍然是潜在的缓解 IBS 相关疼痛的方法, 其降低了滥用的可能性, 减轻了中枢神经系统副作用。



6 胆囊收缩素-1(CCK-1)受体拮抗剂

胆囊收缩素(CCK)是一种肠肽激素, 由十二指肠、空肠的内分泌细胞分泌, 也可由肠肌丛和 CNS 的肽能神经末梢分泌。CCK 可以作用于 CCK-1 和 CCK-2 受体, 但 CCK 的胃肠道功能和营养作用主要由 CCK-1 介导。CCK 主要作用是刺激食后胆囊收缩, 抑制胃排空, 调节结肠收缩。在结肠中, CCK-1 受体分布在肠肌层丛和纵向平滑肌, 表明可能存在两个作用位点, 同时起到调节结肠动力作用。

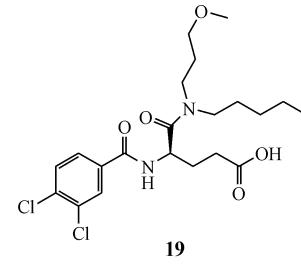
在动物研究中发现, 通过阻断 CCK-1 受体, 对照组和炎症结肠组对伤害性的直肠膨胀刺激阈值增加^[28], 表明 CCK 对内脏疼痛和结肠动力功能的调节起作用, 因此 CCK-1 受体拮抗剂可能在治疗功能性胃肠紊乱中发挥作用^[29]。

6.1 Dexloxioglumide(19)

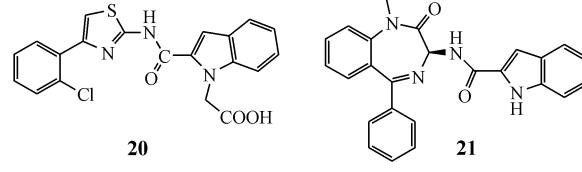
由爱尔兰 Rottapharm 公司研制开发的 CCK-1 拮抗剂 Dexloxioglumide, 可调节结肠动力和内脏疼痛, 用于治疗 IBS-C, 目前处于Ⅱ期临床。

在最初的药效学研究中, 女性 IBS-C 患者每天服用 Dexloxioglumide 200 mg, 可以增加邻近的结肠蠕动时间, 但

整体的结肠蠕动时间与安慰剂相比并无差异^[30]。在最近的一项对于 IBS-C 患者研究中, Dexloxioglumide 与安慰剂相比, 其药效更持久, 耐受性更好。



另外两个 CCK-1 拮抗剂: 法国 Sanofi-Aventis 公司开发的 lintript(20) 和德国 Merck 公司开发的 devazepide(21)研究已被中止。

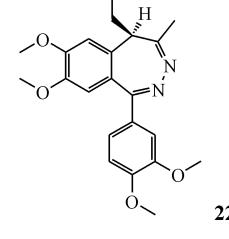


尽管 CCK 拮抗剂对于治疗 IBS 具有潜在的作用, 但可能存在胆囊停滞和胆石症等副作用, 因此是否可以应用需要进一步的研究。

7 苯(并)二氮 \square 类受体调节剂

7.1 Dexlofsopam(22)

由美国 Vela 公司开发的苯(并)二氮 \square 类受体调节剂 Dexlofsopam, 通过作用于肠神经中枢的苯(并)二氮 \square 类受体而调节疼痛, 用于治疗 IBS 相关的疼痛及不适, 目前处于Ⅱ期临床。



Dexlofsopam 为托非索泮的 R-异构体, 作用于位于皮下和下丘脑的 2,3 苯(并)二氮 \square 类受体, 其化学结构与作用方式和经典的作用于大脑皮层的 1,4 或 1,5 苯(并)二氮 \square 类不同^[28]。

在结直肠扩张动物模型中, Dexlofsopam 可以降低结肠蠕动和内脏疼痛。在一项Ⅱ期临床研究中, IBS-D 患者服用 Dexlofsopam, 最初剂量为 200 mg/d, 7 d 后剂量降至 100 mg/d, 持续服药 12 周。最初症状显著改善, 随着时间推移, 效果减弱, 在研究结束时, 显著性消失, 对于排便频率和粪便稠度亦可发生同样的情况。Dexlofsopam 耐受性好,

其最常见的副作用是腹痛。

给药初期,患者对 Dextrofesopam 有快速的响应,但具有快速耐受的倾向。在替加色罗的研究中也出现过快速耐受的现象,然而并没有因此阻碍其应用,所以对于该类药物还需要进一步的研究。

8 结语

IBS 作为一种胃肠道功能性疾病,发病机制尚不明确。目前主要以脑-肠轴异常的理论为基础,治疗药物通过作用于中枢或外周神经系统,改善胃肠道动力和内脏敏感性,以达到改善患者排便异常和/或腹痛症状的目的。5-HT₃受体部分激动剂、5-HT₄受体激动剂通过作用于 5-HT 受体,调节胃肠运动,可以缓解 IBS-C 患者的便秘症状;GC-CR 激动剂、氯离子通道激动剂通过调节肠道内液体和电解质分泌,增加肠道运动,在改善 IBS-C 患者的便秘症状同时,亦可以缓解腹痛症状;阿片受体激动剂通过作用于阿片受体,可以缓解 IBS 患者的腹痛症状,因在治疗过程中可能引起便秘副作用,也可用来改善 IBS-D 患者的腹泻症状;GLP-1 类似物、CCK-1 拮抗剂、苯并二氮类受体调节剂的主要作用在于缓解 IBS 患者的腹痛症状。

综上所述,单一靶点的药物可能存在不能同时缓解 IBS 排便异常和/或腹痛症状的能力,因此可以适当考虑同时从不同途径治疗 IBS,实行多种药物联合使用的方法。然而,各种药物之间是否存在协同或拮抗作用,还需要进一步研究。

随着对 IBS 病理生理学特点的深入研究,在不断发现新靶点、获得新型治疗药物的同时,根据现有药物之间的互补作用,发现药物的联合使用方法,有望得到更加合理的 IBS 治疗方法。

目前,笔者所在课题组以 5-HT₄ 受体激动剂 ATI-7505 为先导化合物,设计并合成 2 个系列衍生物,体外药理试验正在进行中,相关研究成果将另行报道。

参考文献

- [1] 林懋惺(Lin MX),杨正兵(Yang ZB). 5-HT 受体调节剂在肠易激综合征治疗中的应用进展[J]. 现代临床医学(J Mod Clin Med), 2008, 34(2): 148-151.
- [2] Gaman A, Bucur MC, Kuo B. Therapeutic advances in functional gastrointestinal disease: irritable bowel syndrome[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2009, 2(3): 169-181.
- [3] Sikander A, Rana SV, Prasad KK. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome [J]. Clin Chim Acta, 2009, 403(1/2): 47-55.
- [4] Coleman NS, Marciani L, Blackshaw E, et al. Effect of a novel 5-HT₃ receptor agonist MKC-733 on upper gastrointestinal motility in humans[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 18(10): 1039-1048.
- [5] Smith JAM, Beattie DT, Marquess D, et al. The *in vitro* pharmacological profile of TD-5108, a selective 5-HT(4) receptor agonist with high intrinsic activity[J]. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2008, 378(1): 125-137.
- [6] Beattie DT, Armstrong SR, Shaw JP, et al. The *in vivo* gastrointestinal activity of TD-5108, a selective 5-HT(4) receptor agonist with high intrinsic activity[J]. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2008, 378(1): 139-147.
- [7] Camilleri M, Vazquez-Roque MI, Burton D, et al. Pharmacodynamic effects of a novel prokinetic 5-HT receptor agonist, ATI-7505, in humans[J]. Neurogastroenterol Motil, 2007, 19(1): 30-38.
- [8] Bryant AP, Busby RW, Bartolini WP, et al. Linaclotide is a potent and selective guanylate cyclase C agonist that elicits pharmacological effects locally in the gastrointestinal tract[J]. Life Sci, 2010, 86(19/20): 760-765.
- [9] Forte LR. Guanylin regulatory peptides: structures, biological activities mediated by cyclic GMP and pathobiology [J]. Regul Pept, 1999, 81(1/3): 25-39.
- [10] Andresen V, Camilleri M. Linaclotide acetate[J]. Drugs Future, 2008, 33(7): 570-576.
- [11] Busby R, Bryant A, Bartolini W, et al. MM-419447 is an active *in vivo* metabolite of linaclotide, a therapeutic agent in development for the treatment of IBS-C and chronic constipation [J]. Drug Metab Rev, 2006, 38(Suppl 2): 96-97.
- [12] Elena Ustinova AB, Reza T, Currie M, et al. Medicine: oral cyclic guanosine monophosphate (cGMP) desensitizes colonic afferents in an animal model of experimental colitis[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(Suppl 1): 187-187.
- [13] Suzuki M, Morita T, Iwamoto T. Diversity of Cl⁻ channels[J]. Cell Mol Life Sci, 2006, 63(1): 12-24.
- [14] Lacy BE, Levy LC. Lubiprostone: a novel treatment for chronic constipation[J]. Clin Interv Aging, 2008, 3(2): 357-364.
- [15] Camilleri M, Bharucha AE, Ueno R, et al. Effects of a selective chloride channel activator, lubiprostone on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 290(5): 942-947.
- [16] Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, et al. SPI-0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human ClC-2chloride currents[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2004, 287(5): C1 173-1 183.
- [17] Hellström PM. GLP-1: Broadening the incretin concept to involve gut motility[J]. Regul Pept, 2009, 156(1/3): 9-12.
- [18] Tolessa T, Gutniak M, Holst JJ, et al. Inhibitory effect of glucagon-like peptide-1 on small bowel motility. Fasting but not fed motility inhibited via nitric oxide independently of insulin and somatostatin[J]. J Clin Invest, 1998, 102(4): 764-774.
- [19] Tolessa T, Gutniak M, Holst JJ, et al. Glucagon-like peptide-1 retards gastric emptying and small bowel transit in the rat: effect

- mediated through central or enteric nervous mechanisms [J]. *Dig Dis Sci*, 1998, **43**(10): 2 284 – 2 290.
- [20] Hellström PM, Näslund E, Edholm T, et al. GLP-1 suppresses gastrointestinal motility and inhibits the migrating motor complex in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2008, **20**(6): 649 – 659.
- [21] Hellström PM, Hein J, Bytzer P, et al. Clinical trial: the glucagon-like peptide-1 analogue ROSE-010 for management of acute pain in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, **29**(2): 198 – 206.
- [22] Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders [J]. *Gastroenterology*, 2006, **130**(5): 1 480 – 1 491.
- [23] Bradesi S, Herman J, Mayer EA. Visceral analgesics: drugs with a great potential in functional disorders [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, **8**(6): 697 – 703.
- [24] Barber A, Bartoszyk GD, Bender HM, et al. A pharmacological profile of the novel, peripherally-selective kappa-opioid receptor agonist, EMD 61753 [J]. *Br J Pharmacol*, 1994, **113**(4): 1 317 – 1 327.
- [25] Delvaux M, Beck A, Jacob J, et al. Effect of asimadoline, a kappa opioid agonist, on pain induced by colonic distension in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, **20**(2): 237 – 246.
- [26] Szarka LA, Camilleri M, Burton D, et al. Efficacy of on-demand asimadoline, a peripheral kappa-opioid agonist, in females with irritable bowel syndrome [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, **5**(11): 1 268 – 1 275.
- [27] Floyd BN, Camilleri M, Busciglio I, et al. Effect of a kappa-opioid agonist, i. v. JNJ-38488502, on sensation of colonic distensions in healthy male volunteers [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, **21**(3): 281 – 290.
- [28] Chander S, Peter JW. Emerging drugs for irritable bowel syndrome [J]. *Inform Healthcare*, 2009, **14**(4): 673 – 685.
- [29] Varga G, Balint A, Burghardt B, et al. Involvement of endogenous CCK and CCK1 receptors in colonic motor function [J]. *Br J Pharmacol*, 2004, **141**(8): 1 275 – 1 284.
- [30] Cremonini F, Camilleri M, McKinzie S, et al. Effect of CCK-1 antagonist, dexloxiplumide, in female patients with irritable bowel syndrome: a pharmacodynamic and pharmacogenomic study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, **100**(3): 652 – 663.

· 新信息 ·

世界在研阿尔茨海默病治疗药物

· Bapineuzumab

Bapineuzumab 是一种 β -淀粉样蛋白抗体,由 Elan、强生和辉瑞公司共同开发。有报道称试验显示 Bapineuzumab 可导致脑肿胀。

· Solanezumab

继 Semagacestat 失败后,礼来公司又把精力转向 Solanezumab 上。Solanezumab 也是 β -淀粉样蛋白抗体,可延缓轻中度阿尔茨海默的疾病进展。礼来在对 Solanezumab 的研究中报告称出现了一名患者发生暂时性的脑肿胀,不过并不清楚该患者接受的是 Solanezumab 还是安慰剂,此患者在脑肿胀缓解之后继续进行试验治疗。

· Gantenerumab

德国的 MorphoSys AG 和罗氏公司利用人组合抗体库(HuCAL)分离出了一个靶向作用于 $\text{A}\beta$ 斑块并可使其溶解的人抗体 Gantenerumab,临床前研究显示,体外试验中 Gantenerumab 可使 $\text{A}\beta$ 斑块溶解。动物试验中 Gantenerumab 可以跨过血脑屏障。Gantenerumab 目前处于 I 期临床试验中,今年上半年有望进入 II 期临床试验。

· γ -球蛋白

奥地利 Baxter bioScience 公司开发的 γ -球蛋白可以逆转 β 淀粉样蛋白在脑中的积蓄,目前正在对 γ -球蛋白是否能够改善轻中度阿尔茨海默病患者的痴呆症状进行研究。

· CERE-110

Ceregene 公司的基因治疗药物 CERE-110 目前处于 II 期临床研究阶段,主要是针对轻中度阿尔茨海默病患者。

(医药经济报)