

- [36] Rosztóczy A, Izbéki F, Németh IB, et al. Detailed esophageal function and morphological analysis shows high prevalence of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus in patients with cervical inlet patch[J]. Dis Esophagus, 2012, 25(6):498-504. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01281.x.
- [37] López-Colombo A, Jiménez-Toxqui M, Gogascochea-Guillén PD, et al. Prevalence of esophageal inlet patch and clinical characteristics of the patients[J]. Rev Gastroenterol Mex, 2019, 84(4):442-448. DOI: 10.1016/j.rgm.2018.07.003.
- [38] 康文全, 赵成忠, 付剑云, 等. 无效食管运动在胃食管反流病中发病作用的观察[J]. 中国实用内科杂志, 2004, 24(4): 208-210. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2004.04.009.
- [39] 曹芝君, 陈胜良, 莫剑忠. 胃食管反流病患者食管动力紊乱对食管外症状发生的影响[J]. 胃肠病学, 2004, 9(1): 21-23. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2004.01.006.
- [40] Wüppenhorst N, Viebahn B, Theile A, et al. Culture and successful eradication of *Helicobacter pylori* from heterotopic gastric mucosa[J]. Z Gastroenterol, 2012, 50(7): 677-679. DOI: 10.1055/s-0031-1299382.
- [41] Latos W, Sieroń-Stożny K, Kawczyk-Krupka A, et al. Clinical evaluation of twenty cases of heterotopic gastric mucosa of upper esophagus during five-year observation, using gastroscopy in combination with histopathological and microbiological analysis of biopsies[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2013, 17(2): 171-175. DOI: 10.5114/wo.2013.34376.
- [42] Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, et al. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 127(1): 32-35. DOI: 10.1067/mhn.2002.125760.
- (收稿日期: 2020-04-27)
(本文编辑: 顾文景)

乳果糖在结肠镜检查前肠道准备的应用及研究进展

张璘 陈明锴

武汉大学人民医院消化内科 430060

通信作者: 陈明锴, Email: kaimingchen@163.com

【摘要】 乳果糖在国内外常用作肠道准备药物,但目前尚缺乏关于此方面的系统综述。本文将就乳果糖在结肠镜检查前肠道准备的应用情况与研究现状作一综述,以期为临床工作提供一定参考。

【关键词】 乳果糖; 结肠镜检查; 肠道准备

基金项目: 湖北省卫生和计划生育委员会西医类一般项目 (WJ2015MB091)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200329-00265

Application and research progress of lactulose in bowel preparation before colonoscopy

Zhang Jin, Chen Mingkai

Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Chen Mingkai, Email: kaimingchen@163.com

随着人们健康意识的不断增强和结肠肿瘤性疾病发病率的增加^[1],结肠镜检查已成为筛查、诊断及治疗结肠疾病不可或缺的方法,而肠道准备的清洁度对于结肠镜诊治成败至关重要^[2]。据 Johnson 等^[3]报道,有 20%~25% 的患者在行结肠镜检查时被发现其肠道准备是不充分的。肠道准备不充分可能会造成腺瘤检出率下降、操作时间延长、盲肠插管率降低、电灼风险增加和检查间隔缩短^[3-4]。近年来,乳果糖常被用作肠道准备药物,并表现出口感好、安全有效等优点。国内外常有关于乳果糖应用于肠道准备的研究报道,但目前尚缺乏关于此方面的系统综述。本文将就乳果糖在结肠镜检查前肠道准备的应用情况与研究现状进行概述,以期为肠道准备工作提供相关参考。

一、乳果糖的特点

乳果糖自 1957 年开始应用于临床^[5],此后已被用于治疗多种疾病,包括慢性便秘和肝性脑病等^[6-7]。乳果糖是由果糖和半乳糖人工合成的双糖,具有渗透活性。由于人体小肠黏膜缺少分解乳果糖的酶,因此乳果糖口服后几乎不被小肠吸收,能以原型进入结肠,使水、电解质保留在肠腔而形成高渗环境,进而增加粪便含水量,使其软化^[8]。乳果糖在结肠内被消化道菌群分解为乳酸和醋酸等低分子量有机酸,导致肠道内 pH 值下降,能刺激肠道蠕动,产生温和的导泻作用^[8-9]。故乳果糖在临床上可以作为清肠药物应用于肠道准备工作。据估计,肠道粪便中的细菌约占粪便固体重量的 20%~30%,Yuanchao 等^[10]认为乳果糖可通过减少结肠中细

菌的数量和肠道菌群来降低粪便中固体的含量,进而使肠道准备的质量达到非常理想的状态。另一方面,Lin^[11]通过呼气试验发现,在结晶乳果糖应用于肠道准备的患者中,产生的氢气和甲烷含量非常低,远远低于燃烧阈值,进行电凝术等内镜下特殊治疗是很安全的。

二、乳果糖单独用于肠道准备的研究及进展

聚乙二醇电解质散因其较高的有效性和安全性而成为最常用的肠道清洁药物之一^[12-13]。然而,由于聚乙二醇电解质散的口感较差^[14],一些患者对其耐受不佳。而乳果糖口感好,胃肠道副作用较小^[15]。目前,乳果糖单独应用于不同类型人群肠道准备的研究报道,主要有以下几类。

1. 乳果糖用于普通人群结肠镜检查前的肠道准备

为探索结晶乳果糖作为肠道准备药物的安全性、有效性和耐受性,Lin 等^[11]进行了一项初步研究,提出结晶乳果糖用于肠道准备未导致严重不良事件,且结果表明所有受试者的波士顿肠道准备量表(the Boston bowel preparation scale, BBPS)评分至少为 5 分,大多数受试者的 BBPS 评分为 8 分或 9 分,未出现肠道准备失败的情况,同时受试者对乳果糖有极好的耐受性。为比较乳果糖和聚乙二醇电解质散的肠道清洁作用,Li 等^[15]进行了一项前瞻性、随机、单盲临床研究。结果表明,检查当日早上 5 点以每 10~15 分钟 250 mL 的速度在 2 h 内口服 2 L 聚乙二醇溶液(聚乙二醇电解质散组)或 200 mL 乳果糖口服液并补充 2 L 水(乳果糖组),相比之下乳果糖组受试者肠道清洁效果更好,息肉和肠道病变检出率更高,耐受性更好。提示,乳果糖是结肠镜检查具有潜力的肠道清洁剂。

但 Menacho 等^[16]对 200 例受试者进行随机、双盲、前瞻性研究,结果提示聚乙二醇电解质散组和乳果糖组受试者肠道准备质量无差异,而聚乙二醇电解质散组受试者耐受性更好。此研究与 Li 等^[15]的结论有较大差异。我们期待后续能有多中心、大样本量的随机对照试验来明确上述观点。

2. 乳果糖用于儿童结肠镜检查前的肠道准备

与成年人相比,由于不合作等原因,儿童在服药过程中出现的问题更多^[17],因此如果选择一种口感较好的肠道准备药物,可显著提高儿童的依从性,有利于肠道准备。欧阳文献等^[18]的一项研究显示,乳果糖清肠效果满意率在 5 岁及以下的儿童中达 92.7%,明显高于番泻叶清肠组(66.1%),而在大于 5 岁的儿童中乳果糖清肠效果满意率达 85.7%,与硫酸镁清肠组相当,较好地达到了肠道准备要求。此外,该研究还显示儿童对乳果糖的耐受性优于硫酸镁和番泻叶,乳果糖是一种良好的儿童肠道准备药物。

3. 乳果糖用于老年慢性便秘患者结肠镜检查前的肠道准备

慢性便秘属于肠道准备不充分的危险因素^[3,4,19]。慢性便秘患者常表现为粪便干燥、偏硬,伴有排便次数减少、排便费力等症状^[20],此类患者肠道准备效果往往不理想。因此有必要探索一种不良反应小、清洁度高的肠道准备方法。苏燕

波等^[21]将 120 例老年慢性便秘患者随机分为乳果糖组和聚乙二醇电解质散组,结果显示乳果糖组患者肠道清洁效果好,不良反应少,且患者易于接受。该研究提示乳果糖是一种适合老年慢性便秘患者使用的肠道准备药物,值得在临床上推广。

4. 乳果糖用于溃疡性结肠炎患者的肠道准备

溃疡性结肠炎是一种慢性炎性疾病,可对结肠的结构和功能造成损害,包括良性狭窄、结肠运动障碍和肛管直肠功能障碍等^[22]。对于严重溃疡性结肠炎患者,使用肠道清洁剂更应慎重^[4],如何尽可能减少对肠道黏膜的损伤是一个值得探索的问题。张俊美等^[23]将处于缓解期或轻中度活动期的溃疡性结肠炎患者随机分为两组,分别采用乳果糖和聚乙二醇电解质散作为肠道准备药物。结果表明,乳果糖的肠道清洁效果与聚乙二醇电解质散无明显差异,但乳果糖组患者不良反应症状更轻且不良反应发生率更低,相比之下患者更容易接受乳果糖。此外,该研究还显示,对于肠黏膜易受损害的溃疡性结肠炎患者,乳果糖用于肠道准备的安全性优于聚乙二醇电解质散,这可能与乳果糖能促进有益菌的增殖进而增强肠道防御能力有关。故张俊美等^[23]提出乳果糖适合用于溃疡性结肠炎患者进行肠道准备。但此结论仍需大样本量临床研究来进一步验证。

三、乳果糖联合用药进行肠道准备的相关研究及进展

若患者存在慢性便秘、年龄高于 70 岁等一些危险因素,则采用常规方案来进行肠道准备可能效果不佳^[4,24],国内指南提出对于此类患者,可考虑在标准肠道准备方案的基础上选用额外肠道准备措施^[4]。近年来,乳果糖联合用药应用于肠道准备的研究报道,主要有以下几类:

1. 乳果糖联合聚乙二醇电解质散进行肠道准备

目前,聚乙二醇电解质散是国内外应用最广泛的一类肠道清洁剂^[4],但在临床工作中仍常有患者肠道准备不充分,以至于影响结肠镜检查质量。Lu 等^[25]提出与单纯口服聚乙二醇电解质散相比,乳果糖和聚乙二醇电解质散联合使用能显著增加便秘患者排便次数,缩短首次排便时间、提高肠道清洁效果,而且对便秘患者安全,在不良反应发生率方面两者接近。因此,Lu 等^[25]建议将乳果糖和聚乙二醇电解质散联合应用于便秘患者的肠道准备,以提高肠道疾病的检出率。刘方旭等^[26]提出乳果糖联合聚乙二醇电解质散行肠道准备,其肠道清洁效果优于单用聚乙二醇电解质散,更容易发现小息肉,并且其安全性较好,未增加不良反应。在 Yuanchao 等^[10]开展的一项纳入 360 例患者的单中心随机对照研究中,实验组患者在饮用 2 000 mL 聚乙二醇溶液间隔 1 小时后再服用 100 mL 乳果糖口服液,对照组患者以相同剂量服用聚乙二醇溶液+生理盐水。相比之下,实验组患者肠道清洁满意率、腺瘤检出率更高,直径小于 5 mm 的腺瘤检出数量更多且肠腔内产生气泡少。因此,Yuanchao 等^[10]认为对于肠道准备到结肠镜检查间隔时间较长的患者,聚乙二醇电解质散与乳果糖联合使用可提高肠道准备质量,使患者可以更灵活地选择结肠镜检查时间,值得在临床上推广。

2. 乳果糖联合硫酸镁进行肠道准备

硫酸镁是我国常用的肠道准备药物^[4],其优点为安全有效、价格便宜,在临床上使用较为普遍^[27]。但硫酸镁口感较差,患者服用后常出现恶心、呕吐等不适,可能会影响肠道准备的完成。陆蕊等^[28]研究表明硫酸镁与乳果糖混合后饮用对比单用硫酸镁能改善口感、提高肠道清洁度,同时降低不良反应发生率,提高结肠镜检查的依从性。而白璐等^[29]选取了拟行结肠镜特殊治疗术的 420 例老年患者,随机分为硫酸镁组、乳果糖组和乳果糖+硫酸镁组来观察各自的肠道准备情况。结果表明,乳果糖组患者的肠道准备满意率和耐受率均比乳果糖+硫酸镁组更高,且不良反应和并发症发生率更低。提示乳果糖单独使用便可取得良好的清肠效果,没有必要联合使用硫酸镁。但此研究样本量有限,观察时间亦较短,存在一定的局限性。

四、乳果糖作为肠道准备药物的临床应用风险

对于存在乳果糖禁忌症的患者,应避免使用,如胃肠道梗阻、对乳果糖过敏、消化道穿孔、半乳糖或果糖不耐受等。在进行肠道准备工作前,我们应详细询问患者的病史并完善相关检查,尽量减少乳果糖可能带来的风险及不良反应。

糖尿病是国内指南提到的肠道准备不充分的危险因素之一^[4]。黄燕等^[30]纳入 120 例 2 型糖尿病患者进行研究,结果提示,在服用聚乙二醇电解质散前应用乳果糖进行缓泻能使不良反应发生率降低,并可缩短肠道准备时间。Steudle 等^[31]研究表明,单次摄入 10 g 和 20 g 乳果糖制剂对健康受试者的血糖水平没有影响,正常剂量下,糖耐受受损的患者使用乳果糖较为安全。虽然乳果糖在便秘治疗剂量下不会对糖尿病患者带来额外风险,但应注意较大剂量乳果糖对糖尿病患者的血糖水平造成影响的潜在风险。因此,乳果糖作为糖尿病患者的肠道准备药物,较大剂量使用时应慎用。

五、总结

由于乳果糖具有软化大便、刺激肠道蠕动、导泻的作用,故乳果糖有可能作为结肠镜检查前的肠道准备药物。本文综述了乳果糖对不同类型人群单独用于肠道准备的应用情况及联合用药的研究进展,并探讨了乳果糖应用于肠道准备的风险,以期临床应用提供依据。实际工作中,我们仍需充分考虑患者病情、偏好、既往肠道准备情况等因素,并结合肠道准备方案的疗效、成本、安全性和耐受性等条件制定个体化方案。另外,本综述的局限是纳入的研究中尚无大样本量的随机对照试验,因此我们期待未来能看到关于乳果糖应用于结肠镜检查前肠道准备的多中心、大样本量的随机对照试验的相关研究,以期肠道准备工作提供更为可靠的依据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Deng Y. Rectal Cancer in Asian vs. Western countries: why the variation in incidence? [J]. Curr Treat Options Oncol, 2017, 18 (10): 64. DOI: 10.1007/s11864-017-0500-2.
- [2] Wong M, Ching J, Chan V, et al. Determinants of bowel preparation quality and its association with adenoma detection: a prospective colonoscopy study [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(2): e2251. DOI: 10.1097/MD.0000000000002251.
- [3] Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, et al. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the US multi-society task force on colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2014, 147 (4): 903-924. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.002.
- [4] 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(7): 457-469. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.07.001.
- [5] Ruzkowski J, Witkowski J M. Lactulose: Patient- and dose-dependent prebiotic properties in humans [J]. Anaerobe, 2019, 59: 100-106. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2019.06.002.
- [6] Han D, Iragorri N, Clement F, et al. Cost effectiveness of treatments for chronic constipation: a systematic review [J]. Pharmacoeconomics, 2018, 36 (4): 435-449. DOI: 10.1007/s40273-018-0609-6.
- [7] Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, et al. Hepatic encephalopathy: a critical current review [J]. Hepatol Int, 2018, 12(Suppl 1): 135-147. DOI: 10.1007/s12072-017-9812-3.
- [8] Panesar PS, Kumari S. Lactulose: production, purification and potential applications [J]. Biotechnol Adv, 2011, 29 (6): 940-948. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2011.08.008.
- [9] Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2016 (5): CD003044. DOI: 10.1002/14651858.CD003044.pub4.
- [10] Yuanchao H, Xueping L, Tao L, et al. The advantage of polyethylene glycol electrolyte solution combined with lactulose in patients with long interval preparation-to-colonoscopy [J]. Turk J Gastroenterol, 2020, 31 (1): 23-29. DOI: 10.5152/tjg.2020.18888.
- [11] Lin OS, Dwyer RM, Gluck M, et al. A pilot study on crystalline lactulose for colonoscopy bowel preparation [J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46 (7): 620-621. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182582e79.
- [12] Saltzman JR, Cash BD, Pasha SF, et al. Bowel preparation before colonoscopy [J]. Gastrointest Endosc, 2015, 81(4): 781-794. DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.048.
- [13] 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(8): 775-794. DOI: 10.1055/a-0959-0505.
- [14] Connor A, Tolan D, Hughes S, et al. Consensus guidelines for the safe prescription and administration of oral bowel-cleansing agents [J]. Gut, 2012, 61 (11): 1525-1532. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300861.
- [15] Li CX, Guo Y, Zhu YJ, et al. Comparison of polyethylene glycol

- versus lactulose oral solution for bowel preparation prior to colonoscopy[J]. Gastroenterol Res Pract, 2019,2019:1-6. DOI: 10.1155/2019/2651450.
- [16] Menacho AM, Reimann A, Hirata LM, et al. Double-blind prospective randomized study comparing polyethylene glycol to lactulose for bowel preparation in colonoscopy[J]. Arq Bras Cir Dig, 2014, 27 (1): 9-12. DOI: 10.1590/s0102-67202014000100003.
- [17] Gordon M, Karlsen F, Isaji S, et al. Bowel preparation for elective procedures in children: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Paediatr Open, 2017,1(1):e000118. DOI: 10.1136/bmjpo-2017-000118.
- [18] 欧阳文献,陈昌斌,陈志勇,等.不同方式的肠道准备在儿童结肠镜检查中的效果观察[J].中华消化内镜杂志,2011,28(8):466-467. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2011.08.015.
- [19] 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(4):601-610. DOI: 10.1038/ajg.2018.25.
- [20] Sbahi H, Cash B D. Chronic constipation: a review of current literature [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2015,17(12):47. DOI: 10.1007/s11894-015-0471-z.
- [21] 苏燕波,唐建光,廖日斌,等.乳果糖口服液用于老年慢性便秘患者结肠镜术前肠道准备的效果[J].世界华人消化杂志,2015,23(7):1180-1183. DOI: 10.11569/wjcd.v23.i7.1180.
- [22] Ungaro R, Mehandru S, Allen P B, et al. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2017,389(10080):1756-1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2.
- [23] 张俊美,张秀,孙滨滨.乳果糖在溃疡性结肠炎患者肠道准备中的应用[J].安徽医药,2018,22(7):1373-1376. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.07.041.
- [24] Hassan C, Fuccio L, Bruno M, et al. A predictive model identifies patients most likely to have inadequate bowel preparation for colonoscopy [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012,10(5):501-506. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.12.037.
- [25] Lu J, Cao Q, Wang X, et al. Application of oral lactulose in combination with polyethylene glycol electrolyte powder for colonoscopy bowel preparation in patients with constipation[J]. Am J Ther, 2016,23(4):e1020-e1024. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000351.
- [26] 刘方旭,许乐.乳果糖口服液联合聚乙二醇电解质散进行结肠镜肠道准备效果临床观察[J].中华消化内镜杂志,2015,32(6):375-377. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.06.005.
- [27] 葛伏林,苏斌斌,李婷婷,等.硫酸镁溶液分次口服法在老年人结肠镜检查肠道准备中的应用研究[J].中华内科杂志,2019,58(3):181-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.03.006.
- [28] 陆蕊,高道键,王淑萍,等.硫酸镁与乳果糖混合液在肠镜检查前肠道准备中的应用价值[J].中华消化内镜杂志,2014,31(9):513-514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2014.09.008.
- [29] 白璐,白芮萌.乳果糖在老年患者结肠镜特殊治疗术前肠道准备中的应用效果研究[J].中国全科医学,2013,16(8):927-929. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.08.028.
- [30] 黄燕,魏建红,邹小兰,等.不同时间口服乳果糖肠道准备对糖尿病病人肠道清洁质量的影响[J].护理研究,2020,34(7):1261-1263. DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2020.07.033.
- [31] Steudle J, Schön C, Wargenau M, et al. Blood glucose response after oral intake of lactulose in healthy volunteers: a randomized, controlled, cross-over study[J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2018,9(3):22-30. DOI: 10.4292/wjgpt.v9.i3.22.

(收稿日期:2020-03-29)

(本文编辑:唐涌进)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中华消化内镜杂志》2021 年可直接使用英文缩写的常用词汇

ERCP(经内镜逆行胰胆管造影术)
EST(经内镜乳头括约肌切开术)
EUS(内镜超声检查术)
EUS-FNA(内镜超声引导下细针抽吸术)
EMR(内镜黏膜切除术)
ESD(内镜黏膜下剥离术)
ENBD(经内镜鼻胆管引流术)
ERBD(经内镜胆道内支架放置术)
APC(氩离子凝固术)
EVL(内镜下静脉曲张套扎术)
EIS(内镜下硬化剂注射术)

MRCP(磁共振胰胆管成像术)
GERD(胃食管反流病)
RE(反流性食管炎)
IBD(炎症性肠病)
UC(溃疡性结肠炎)
NSAIDs(非甾体抗炎药)
PPI(质子泵抑制剂)
HBV(乙型肝炎病毒)
HBsAg(乙型肝炎病毒表面抗原)
Hb(血红蛋白)
NO(一氧化氮)

PaO₂(动脉血氧分压)
PaCO₂(动脉血二氧化碳分压)
ALT(丙氨酸转氨酶)
AST(天冬氨酸转氨酶)
AKP(碱性磷酸酶)
IL(白细胞介素)
TNF(肿瘤坏死因子)
VEGF(血管内皮生长因子)
ELISA(酶联免疫吸附测定)
RT-PCR(逆转录-聚合酶链反应)