

# 新型口服硫酸盐溶液用于结肠镜肠道准备的Ⅲ期随机对照研究

宗晔<sup>1</sup> 孟凡冬<sup>1</sup> 吴咏冬<sup>1</sup> 王邦茂<sup>2</sup> 沈锡中<sup>3</sup> 崔毅<sup>4</sup> 张国新<sup>5</sup> 杨爱明<sup>6</sup>  
田德安<sup>7</sup> 蔡建庭<sup>8</sup> 王化虹<sup>9</sup> 崔士华<sup>10</sup> 崔敏<sup>10</sup> 张澍田<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国家消化系统疾病临床医学研究中心 首都医科大学附属北京友谊医院消化内科, 北京 100050; <sup>2</sup>天津医科大学总医院消化科, 天津 300052; <sup>3</sup>复旦大学附属中山医院消化科, 上海 200032; <sup>4</sup>中山大学附属第一医院消化科, 广州 510080; <sup>5</sup>江苏省人民医院消化科, 南京 210029; <sup>6</sup>中国医学科学院北京协和医院消化科, 北京 100730; <sup>7</sup>华中科技大学同济医学院附属同济医院消化科, 武汉 430030; <sup>8</sup>浙江大学医学院附属第二医院消化科, 杭州 310009; <sup>9</sup>北京大学第一医院消化科, 北京 100034; <sup>10</sup>博福-益普生(天津)制药有限公司医学部, 北京 100028

通信作者: 吴咏冬, Email: wuyongdong2018@sina.com

**【摘要】 目的** 探讨口服硫酸盐溶液(oral sulfate solution, OSS)与聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)电解质散用于结肠镜检查前肠道准备的疗效。**方法** 全国9家中心纳入283例受试者随机应用OSS(143例)和PEG(140例)2 d分次方案进行肠道准备,进行了结肠镜检查并接受评估。主要研究终点为肠道准备成功率[独立评审中心评估波士顿肠道准备评分量表(Boston bowel preparation scale, BBPS)评分 $\geq 6$ 分],次要研究终点包括BBPS总分和分肠段评分、研究者对肠道准备的满意度(5分制Likert量表评估),以及通过调查问卷评估患者满意度,采用Sharma量表评估患者耐受性并比较两组的依从性和安全性。**结果** OSS组和PEG组肠道准备成功率分别为100.0%和99.3%[校正后差异0.7%(95%CI: -5.3%~6.7%),非劣效检验,  $P < 0.001$ ]。OSS组BBPS评分总分显著高于PEG组(8.1分比7.7分,  $P < 0.001$ ),所有分肠段BBPS也高于PEG组(右半结肠:2.4分比2.3分,  $P = 0.002$ ;横结肠:2.8分比2.7分,  $P = 0.018$ ;左半结肠:2.8分比2.7分,  $P = 0.007$ )。OSS组研究者Likert评分明显高于PEG组(2.6分比2.3分,  $P < 0.001$ )。OSS组总体依从性和PEG相当,但第2次给药依从性显著高于PEG(90.9%比82.6%,  $P = 0.039$ )。两组患者满意度、Sharma量表评分以及出现耐受性相关症状受试者比例未见明显差异。两组安全性相当,不良事件均为轻中度。**结论** OSS用于肠道准备效果和PEG相当,其具有较高的全肠段BBPS评分和研究者满意度,分次给药时患者依从性较PEG更好,耐受性和安全性与PEG相当。

**【关键词】** 结肠镜检查; 硫酸盐类; 电解质类; 肠道准备

## Oral sulfate solution versus polyethylene glycol for colonoscopy bowel preparation: a randomized controlled study in phase III

Zong Ye<sup>1</sup>, Meng Fandong<sup>1</sup>, Wu Yongdong<sup>1</sup>, Wang Bangmao<sup>2</sup>, Shen Xizhong<sup>3</sup>, Cui Yi<sup>4</sup>, Zhang Guoxin<sup>5</sup>, Yang Aiming<sup>6</sup>, Tian De'an<sup>7</sup>, Cai Jianting<sup>8</sup>, Wang Huahong<sup>9</sup>, Cui Shihua<sup>10</sup>, Cui Min<sup>10</sup>, Zhang Shutian<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China; <sup>3</sup>Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China;

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210412-00053

收稿日期 2021-04-12 本文编辑 周昊

引用本文:宗晔,孟凡冬,吴咏冬,等.新型口服硫酸盐溶液用于结肠镜肠道准备的Ⅲ期随机对照研究[J].中华消化内镜杂志,2022,39(4):261-266. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210412-00053.



<sup>4</sup>Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; <sup>5</sup>Department of Gastroenterology, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China; <sup>6</sup>Department of Gastroenterology, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China; <sup>7</sup>Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; <sup>8</sup>Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; <sup>9</sup>Department of Gastroenterology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; <sup>10</sup>Department of Medical Affairs, Beaufour-Ipsen (Tianjin) Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 100028, China  
Corresponding author: Wu Yongdong, Email: wuyongdong2018@sina.com

**【 Abstract 】 Objective** To compare the efficacy of oral sulfate solution (OSS) and polyethylene glycol (PEG) electrolyte powder for colonoscopy bowel preparation. **Methods** A total of 283 randomized patients from 9 centers in China taking OSS ( $n=143$ ) or PEG ( $n=140$ ) using two-day split bowel preparation regimen received colonoscopy and assessment. The primary index was the bowel preparation success rate [global Boston bowel preparation scale (BBPS)  $\geq 6$  by independent assessment center]. Secondary indices included BBPS global and segmental scores, investigator satisfaction (5-point Likert scale) with the quality of bowel preparation, patient satisfaction assessed by questionnaires, and patient tolerance assessed by Sharma scale. Compliance and safety were compared between the two groups. **Results** The bowel preparation success rates were 100.0% for OSS and 99.3% for PEG [adjusted difference 0.7% (95%CI: -5.3% - 6.7%),  $P<0.001$  for non-inferiority]. The BBPS global score in OSS group was significantly higher than that in PEG group (8.1 VS 7.7,  $P<0.001$ ). The segment BBPS scores were also higher in OSS group than those in PEG group for all 3 segments (right colon: 2.4 VS 2.3,  $P=0.002$ ; transverse colon: 2.8 VS 2.7,  $P=0.018$ ; left colon: 2.8 VS 2.7,  $P=0.007$ ). Investigator Likert score in the OSS group was significantly higher than that in the PEG group (2.6 VS 2.3,  $P<0.001$ ). There was no significant difference in compliance between OSS and PEG, except for the second dose (90.9% VS 82.6%,  $P=0.039$ ). There was no significant difference in patient satisfaction, Sharma score or proportion of patients with tolerance-related symptoms between the two groups. Safety was comparable between the two groups, and all adverse events were mild to moderate. **Conclusion** OSS has comparable efficacy with PEG, with higher BBPS scores in all segments, better investigator satisfaction, better compliance in split dose, and comparable patient tolerance and safety.

**【 Key words 】** Colonoscopy; Sulfates; Electrolytes; Bowel preparation

肠道准备情况与结肠镜检查效果密切相关<sup>[1]</sup>, 而文献报道 18%~35% 的结肠镜检查肠道准备不充分<sup>[2]</sup>。肠道准备药物的选择以及患者依从性是肠道准备质量的重要影响因素。聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 电解质质散是目前国内外常用的肠道清洁剂, 其对肠道的吸收和分泌无明显影响, 亦不引起水电解质紊乱, 但存在液体量较大、口味较差的缺点, 且有报道无法依据说明完成 PEG 肠道准备的患者可高达 47%<sup>[3]</sup>。其他肠道准备药物如复方匹克硫酸钠、磷酸钠、硫酸镁等存在水电解质紊乱等不良事件发生风险<sup>[4]</sup>。因此, 在肠道准备领域, 需要一种安全、有效, 液体量较少、口味更好的肠道准备药物。

BLI800 作为一种口服硫酸盐溶液 (oral sulfate solution, OSS), 采用不易被胃肠道吸收且安全性较好的硫酸根作为主要活性成分, 提供大部分渗透负荷, 发挥清肠效果, 且所需液体量少、什锦水果口味; 补充钠离子和钾离子, 降低水电解质紊乱发生风险; 降低镁离子含量, 减少高镁血症发生风险。2010 年, 该产品首先在美国上市, 截至目前未发现

有显著临床意义的水电解质紊乱、肾损伤或者肌酐升高, 是美国胃肠内镜协会和欧洲胃肠内镜协会肠道准备指南的推荐用药<sup>[2,5]</sup>。

目前国外已有关于对比 BLI800 和 PEG 肠道准备效果的报道<sup>[6-8]</sup>, 本研究则基于国内指南和临床实践, 以依据患者体重调整的 PEG 肠道准备方案作为对照, 评估 BLI800 用于我国成人结肠镜检查前肠道准备疗效。

## 资料与方法

### 一、研究对象

2018 年 6 月—2019 年 3 月, 我国 9 家研究中心招募了拟行结肠镜检查的受试者。纳入者需符合: (1) 提供书面的知情同意书; (2) 年龄  $\geq 18$  岁; (3) 常规诊断需行结肠镜检查; (4) 根据体格检查和既往病史判断临床状况良好; (5) 必要的体液和电解质平衡等。排除标准: (1) 有严重的便秘并疑似有严重胃动力障碍者; (2) 已知需行镜下治疗 (如息肉切除术、黏膜切除术) 者; (3) 活动期重度炎症性肠病

(inflammatory bowel disease, IBD)患者;(4)有胃肠道大型手术史者;(5)已知重度肾功能不全或重度肝功能不全或重度充血性心力衰竭患者;(6)有临床症状的高尿酸血症;(7)已知对研究药物的活性成分或任何赋性剂存在过敏者;(8)研究过程中可能会使用研究方案规定的禁止用药(如影响水电解质平衡或QT间期的药物等)者。

## 二、研究方法

本研究为一项Ⅲ期、多中心、随机、非劣效、研究者/评估者盲态、平行对照临床试验(ClinicalTrials.gov, NCT03562884)。研究遵循赫尔辛基宣言和药物临床试验质量管理规范,获得所有中心伦理委员会批准。本研究对研究者/评估者设盲:由于包装外观和内容物不同,为保持研究者/评估者盲态,治疗前均撕下包装标签以及电子病例报告表,其准备/发药环节均由经过盲态培训的药师/护士执行。

本试验 OSS 组所用试验药物 BLI800(Eziclen<sup>®</sup>, 法国博福-益普生制药公司)的主要活性成分为硫酸钠、硫酸钾、硫酸镁,每个包装含 2 瓶液体,每瓶内含 176 mL 的浓缩液以及一个定量杯。对照的 PEG 组所用药物 PEG(福静清<sup>®</sup>, 法国博福-益普生制药公司)的主要活性成分为聚乙二醇 4000,每个包装含 4 袋粉剂。2 种药物均于 30℃ 以下环境存储。

通过交互式应答技术管理药物分配的随机化以及治疗编号分配。确定入组之后,按顺序为受试者分配随机编号和与治疗组对应的治疗编号。OSS 组,结肠镜检查前一晚(如 18 点~20 点),将每个瓶中的浓缩液用水稀释至 0.5 L,服用完毕后在 2 h 内再饮用 1 L 水。结肠镜检查当天早晨再次服药(如 5 点~7 点),服药方法同前;受试者需至少在结肠镜检查前 1 h(麻醉状态下为 2 h)服完所有液体,但也不早于结肠镜检查前 6 h。PEG 组,每袋溶于 1 L 水,根据受试者的体重进行调整,<60 kg 服用 3 L 溶液,≥60 kg 服用 4 L 溶液;受试者同样分 2 次服用 PEG,每次用量 1.5~2.0 L,服药时间点同前。受试者在信息卡中记录用药情况。

## 三、终点评估

1. 有效性:根据波士顿肠道准备评分量表(Boston bowel preparation scale, BBPS)<sup>[9]</sup>,对结肠清洁效果分段(右半结肠、横结肠、左半结肠)评分,并记录总分。主要疗效终点是肠道准备总体成功的受试者比例,即 BBPS 评分总分≥6 分的受试者比例。由处于盲态的评估者根据结肠镜检查视频记录应用 BBPS 评分评估肠道准备质量。独立评估委

员会由 3 名评估者组成,进行中心影像评估。首先由 2 名评估者进行评估,当结果不一致时,将由第 3 名评估者进行评估并作为最后结果。

2. 依从性和耐受性:使用受试者记录在受试者信息卡中的未完成的肠道准备用药情况和液体服用量评估受试者按照处方信息服药的依从性,并通过分析完全按照处方服药的受试者比例对受试者依从性进行评价。通过 Sharma 量表评估受试者耐受性<sup>[10]</sup>,计算耐受性评分并记录具体症状(恶心、呕吐、腹痛、腹胀和腹部不适)并评价严重程度。

3. 研究者满意度:由处于盲态的研究者对于肠道准备的满意度应用 Likert 量表评分,0 分表示存在粪便和浊液,研究无法可靠地进行;1 分指存在粪便和浊液,对研究可信度造成一定影响;2 分指棕黄色液体、但无固体粪便、不透明残留液体可被吸出,对研究可信度没有影响;3 分指肠道中没有固体粪便、存在残留透明液体;4 分指肠道内无粪便残留、无残留液体、结肠排空。

4. 受试者满意度:采用受试者肠道准备药物满意度调查问卷评估<sup>[11]</sup>,第一部分(问题 1~4)评估受试者当前的满意度,包括服用制剂的难易程度、是否能够依照说明服用制剂、对准备工作的总体经验评价、制剂口味评价;第二部分(问题 5~6)评估受试者将来使用相同制剂的意愿。每题得分为 0~100 分,总分 0~600 分,分数越低,满意度越高。

5. 安全性:研究者通过患者主诉、体格检查、实验室检查结果以及耐受性调查结果等可获得的信息判断和记录研究期间的不良事件,并评估与药物的相关性。

## 四、统计分析

基线资料采用意向治疗分析(Intention-To-Treat, ITT)人群进行统计。有效性、研究者满意度以及依从性在修订后意向治疗分析(modified Intention-To-Treat, mITT)人群,即随机入组、接受至少一部分研究药物且完成主要疗效评估的受试者中进行分析。耐受性和安全性在安全性人群中进行分析。计算肠道准备成功率并采用 Farrington-Manning 方法比较两组间差异。如果差异的 95%CI 下限高于-15%,则证明非劣性。以中心和有无 IBD 作为校正因素,采用双因素方差分析(analysis of variance, ANOVA)比较两组 BBPS 评分总分和分肠段评分以及研究者满意度。以中心和有无 IBD 作为校正因素,应用 Logistic 回归进行模型拟合,并采用分层卡方检验(Cochran-Mantel-Haenszel, CMH)比较依从性。采用 Hodges-Lehmann 检验比较受试者满意度。数据统

计采用 SAS 7.1 完成。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 基线资料: 共纳入 297 例接受结肠镜检查的受试者进行随机分组, 给药前 OSS 组和 PEG 组分别有 1 例和 2 例患者退出, 最终 ITT 人群 OSS 组 148 例, PEG 组 146 例。如表 1 所示, OSS 组与 PEG 组受试者的年龄分别为 (46.5±13.4) 岁和 (47.2±14.1) 岁, 体重指数分别为 (23.7±3.4) kg/m<sup>2</sup> 和 (23.9±3.5) kg/m<sup>2</sup>, 两组相当, 另外性别、结肠镜检查指征也无明显差异。

OSS 组 5 例结肠镜检查录像未存储; PEG 组 1 例由于出现面色潮红不良事件停止用药, 2 例结肠镜检查录像未存储, 3 例未进行肠道准备中心评估。最终, 283 例受试者 (OSS 组 143 例, PEG 组 140 例) 接受了结肠镜检查并完成肠道准备评估。

表 1 结肠镜检查受试者基线特征的组间比较

特征	OSS 组 (n=148)	PEG 组 (n=146)
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	46.5±13.4	47.2±14.1
性别 [例 (%)]		
男	67 (45.3)	63 (43.2)
女	81 (54.7)	83 (56.8)
体重 (kg, $\bar{x} \pm s$ )	65.3±13.3	65.4±13.0
体重指数 (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	23.7±3.4	23.9±3.5
结肠镜检查的主要指征 [例 (%)]		
癌症筛查	63 (42.6)	63 (43.2)
息肉或肿瘤史	10 (6.8)	4 (2.7)
诊断检查隐性出血或贫血	1 (0.7)	0
腹泻或病因不明的便秘	43 (29.1)	39 (26.7)
其他	31 (20.9)	40 (27.4)

注: OSS 指口服硫酸盐溶液, PEG 指口服聚乙二醇电解质散

2. 有效性: OSS 组和 PEG 组肠道准备成功率分别为 100.0% 和 99.3% (95%CI: 97.9%~100.0%), 校正后差异 0.7% (95%CI: -5.3%~6.7%), 非劣效检验 ( $P < 0.001$ )。性别以及年龄亚组分析也进一步证实两组肠道准备成功率非劣性。

两组间 BBPS 评分的比较如表 2 所示。OSS 组 BBPS 评分总分为 8.1 (95%CI: 7.9~8.3), PEG 组为 7.7 (95%CI: 7.5~7.9), 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。OSS 组所有分肠段 BBPS 评分也显著高于 PEG 组, 其中包括较难清洁的右半结肠: OSS 组为 2.4 (95%CI: 2.3~2.6), PEG 组为 2.3 (95%CI: 2.1~2.4), 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

表 2 波士顿肠道准备评分量表 (BBPS) 评分的组间比较 [分 (95%CI)]

BBPS 评分	OSS 组 (n=143)	PEG 组 (n=140)	P 值
总分	8.1 (7.9~8.3)	7.7 (7.5~7.9)	<0.001
分肠段评分			
左半结肠	2.8 (2.7~2.9)	2.7 (2.6~2.8)	0.007
横结肠	2.8 (2.7~3.0)	2.7 (2.6~2.8)	0.018
右半结肠	2.4 (2.3~2.6)	2.3 (2.1~2.4)	0.002
不同性别总分			
男	8.1 (7.8~8.4)	7.6 (7.2~7.9)	0.5 (0.2~0.8) <sup>a</sup>
女	8.2 (7.9~8.6)	7.8 (7.5~8.2)	0.4 (0.1~0.7) <sup>a</sup>
不同年龄总分			
≤65 岁	8.1 (6.6~9.6)	7.7 (6.2~9.2)	0.4 (0.2~0.6) <sup>a</sup>
>65 岁	8.9 (7.8~10.0)	8.1 (6.9~9.3)	0.8 (-0.2~1.7) <sup>a</sup>

注: OSS 指口服硫酸盐溶液, PEG 指口服聚乙二醇电解质散; <sup>a</sup>指两组间差异的 95% 置信区间

研究者对肠段准备质量的满意度结果如表 3 所示, OSS 组得分为 2.6 (95%CI: 2.5~2.8), PEG 组为 2.3 (95%CI: 2.2~2.5), 差异有统计学意义 ( $P = 0.001$ )。其中, OSS 组 3 分或 4 分的受试者比例分别为 62.9% 和 7.0%, 也高于 PEG 组 47.1% 和 1.4%。

表 3 研究者满意度的组间比较

变量	OSS 组 (n=143)	PEG 组 (n=140)	P 值
研究者满意度 [例 (%)]			<0.001
1 分	5 (3.5)	7 (5.0)	
2 分	38 (26.6)	65 (46.4)	
3 分	90 (62.9)	66 (47.1)	
4 分	10 (7.0)	2 (1.4)	
满意度平均值 [分 (95%CI)]	2.6 (2.5~2.8)	2.3 (2.2~2.5)	0.001

注: OSS 指口服硫酸盐溶液, PEG 指口服聚乙二醇电解质散

3. 依从性: 总体依从性, OSS 组 98.4%, PEG 组 97.1%; 完全依从受试者, 两组比例相当 (OSS 组 88.1%, PEG 组 83.1%,  $P = 0.225$ )。第 2 次给药依从性, OSS 组 98.3%, PEG 组 95.2%; 完全依从受试者, OSS 组比例显著高于 PEG 组 (90.9% 比 82.6%,  $P = 0.039$ ), 如表 4 所示。

4. 耐受性: 耐受性评估中, 患者反映的症状通常为轻度或中度。首次给药耐受性评分, 两组分数相当 [OSS 组 1.0 分 (95%CI: 0.7~1.4 分), PEG 组 0.9 分 (95%CI: 0.6~1.3 分),  $P = 0.575$ ]。第 2 次给药耐受性评分, 两组分数差异亦无统计学意义 [OSS 组 0.6 分 (95%CI: 0.3~0.9 分), PEG 组 0.7 分 (95%CI: 0.4~1.0 分),  $P = 0.530$ ]。受试者中最常报告的症状是腹胀, 其在 PEG 组首次给药后发生率为 37.3%,

表 4 肠道准备药物患者依从性的组间比较

变量	OSS组(n=143)	PEG组(n=140)	P值
总剂量			
依从性(% , $\bar{x}\pm s$ )	98.4±5.4	97.1±9.6	
完全依从者比例[% (95%CI)]	88.1(82.8~93.4)	83.1(76.8~89.3)	0.225
首次给药			
依从性(% , $\bar{x}\pm s$ )	98.5±6.1	99.0±7.5	
完全依从者比例[% (95%CI)]	93.1(89.0~97.3)	90.6(85.8~95.4)	0.444
第2次给药			
依从性(% , $\bar{x}\pm s$ )	98.3±6.1	95.2±14.0	
完全依从者比例[% (95%CI)]	90.9(86.2~95.6)	82.6(76.3~88.9)	0.039

注:OSS指口服硫酸盐溶液,PEG指口服聚乙二醇电解质散

第2次给药后为24.6%;在OSS组分别为33.1%和19.6%。呕吐发生率在OSS组也较高,首次和第2次给药后分别为6.1%和8.8%;在PEG组分别为2.1%和4.8%。

5. 受试者满意度:受试者满意度量表分数越低表示满意度越高。两组总分相当[OSS组(219.8±77.19)分,PEG组(230.7±76.59)分, $P=0.185$ ]。受试者对当前肠道准备满意度得分,两组分数相当[OSS组(121.9±69.64)分,PEG组(130.7±73.23)分, $P=0.331$ ]。将来是否愿意再次使用相同制剂结果,两组分数差异亦未见统计学意义[OSS组(97.9±30.18)分,PEG组(100.0±16.96)分, $P=0.467$ ]。

6. 安全性:所有不良事件为轻至中度,未见严重不良事件。药物相关的治疗期间出现的不良事件(treatment emergent adverse events, TEAE)发生率,OSS组70.3%,PEG组66.4%。胃肠道相关不良反应为本研究中最常见的TEAE,其发生比例两组相当(OSS组64.9%,PEG组61.0%)。PEG组1例由于服用药物后出现面色潮红退出研究,OSS组未发生导致退出研究的TEAE。两组均未发生有显著临床意义的水电解质紊乱和肌酐升高。

## 讨 论

本研究为BLI800的注册临床研究,也是OSS药物在中国首个随机对照临床试验,比较了中国人群中BLI800与PEG分次给药肠道准备的有效性和安全性。研究结果显示OSS组肠道准备成功率和PEG相当,BBPS评分总分及各肠段评分均高于PEG组,包括较难清洁的右半结肠<sup>[1]</sup>;OSS组研究者对肠道准备的满意度较高、分次给药时具有更好的第2次给药依从性,耐受性和安全性与PEG组相当。

BBPS评分是在退镜过程,且冲洗、吸引等洁肠操作后进行评估,反映的是肠道最终的清洁状况,与结肠镜检查质量直接关联。欧洲胃肠道内镜学会、美国胃肠内镜学会以及中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南均推荐其应用于肠道准备质量的评估<sup>[2,4-5]</sup>。本研究发现OSS组的BBPS评分总分显著高于PEG组,包括较难清洁的右半结肠。Fedorov等<sup>[8]</sup>也发现与PEG 4 L相比,OSS组具有较高的BBPS总分(8.2分比7.9分, $P=0.026$ )和右半结肠评分(2.56分比2.42分, $P=0.025$ ),另有报道对比OSS与PEG 2 L+抗坏血酸或PEG 4 L也发现类似结果<sup>[6-7]</sup>。其原因可能与PEG组患者服用的是药液,而OSS组先服用药液0.5 L,之后再补充水分更容易有关。另外,BBPS评分越高,病变检出率越高<sup>[12]</sup>;与左半结肠、横结肠相比,右半结肠由于表面积较大和处于粪便输送上端的解剖位置较难清洁<sup>[13]</sup>,同时右半结肠发现的腺瘤体积较小<sup>[14]</sup>,故而右半结肠容易发生疾病漏诊,尤其是锯齿状腺瘤和平坦腺瘤<sup>[1]</sup>。和PEG相比,OSS右半结肠BBPS评分较高,可能有助于提高病变检出。

同时,肠道准备质量与检查过程视野清晰度、操作时间等相关<sup>[15]</sup>,影响研究者感受,故本研究也调查了研究者对肠道准备的满意度。结果显示,OSS组满意度评分显著高于PEG组,且OSS组满意度3或4分的比例更高,提示应用OSS清肠有更好的满意度。在既往进行的OSS对比PEG 4 L的临床研究中也发现相似结果<sup>[7]</sup>。结合Likert量表内容,可发现与PEG相比,OSS进行肠道准备受试者的结肠粪便和残留液体量更少。

本研究中OSS组和PEG组总体依从性相当。但是Fedorov等<sup>[8]</sup>对比OSS和PEG 4 L肠道准备,发现OSS组依从性显著高于PEG 4 L(95.7%比82.3%, $P=0.01$ )。本研究显示差异无统计学意义的原因可能与PEG液体量较国外液体量小有关。另外,该研究发现第2次给药时OSS组的依从性显著高于PEG,考虑其原因与OSS组的什锦水果口味、体重 $\geq 60$  kg受试者需要服用的液体量较少以及配备了定量杯的方便性有关。在分次给药时二次给药的依从性对于最终肠道准备质量非常重要;和PEG相比,OSS具有更友好的口味、方便配置的套装,可以帮助提升患者依从性。

无论是首次给药还是第2次给药,OSS组和PEG组出现耐受性症状受试者比例均相当,整体耐受性评分差异也无统计学意义。PEG组出现腹胀的受试者比例较高,而OSS组出现呕吐的患者比例

较高。Fedorov 等<sup>[8]</sup>的研究中也发现相似结果。原因可能是 PEG 是容积性泻剂,需服用大量液体,易造成受试者出现腹胀等不良反应,而 OSS 为高渗性药物,渗透性的改变刺激胃肠道发生恶心呕吐。另外,高渗药物的服药速度与耐受性症状有关,30 min 内快速摄入与胃肠道耐受性下降有关,故建议在 30~60 min 内服用完 OSS 药液。然而,本研究中肠道准备是受试者在家中完成,并未明确要求和记录摄入速度,提示临床使用过程中应注意服用 OSS 药液的速度。

安全性和既往多个 OSS 随机对照研究相似<sup>[6-7,16-17]</sup>,发现 OSS 组安全性评估和 PEG 组相当,且未发现有显著临床意义的水电解质紊乱和肌酐变化等,这在美国及欧洲的上市后观察性研究中也得到了证实<sup>[18-19]</sup>。

总之,与 PEG 相比,OSS 应用于结肠镜前肠道准备具有更好的肠道准备成功率,分次给药时较高的患者依从性,和 PEG 具有相似的耐受性和安全性,在提升口味和服用方便性上为患者提供了更多选择。

**利益冲突** 本研究由博福-益普生(天津)制药有限公司发起;崔士华和崔敏为博福-益普生(天津)制药有限公司员工。

**作者贡献声明** 张澍田、吴咏冬:酝酿研究、设计实验;吴咏冬、孟凡冬、宗晔、王邦茂、沈锡中、崔毅、张国新、杨爱明、田德安、蔡建庭、王化虹:实施临床研究;宗晔、孟凡冬、吴咏冬:数据分析和解读;宗晔、孟凡冬、崔士华、崔敏:起草文章;张澍田、吴咏冬:文章审阅

## 参 考 文 献

- [1] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),国家消化道早癌防治中心联盟,中华医学会消化内镜学分会,等.中国早期结直肠癌筛查流程专家共识意见(2019,上海)[J].中华消化内镜杂志,2019,36(10):709-719. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.10.001.
- [2] 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.
- [3] Jung YS, Lee CK, Eun CS, et al. Low-volume polyethylene glycol with ascorbic acid for colonoscopy preparation in elderly patients: a randomized multicenter study[J]. Digestion, 2016, 94(2):82-91. DOI: 10.1159/000448887.
- [4] 中华医学会消化内镜学分会.中国消化内镜诊疗相关肠道准备共识意见[J].中华消化内镜杂志,2013,30(10):541-549. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.10.001.
- [5] 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.
- [6] Di Palma JA, Rodriguez R, McGowan J, et al. A randomized clinical study evaluating the safety and efficacy of a new, reduced-volume, oral sulfate colon-cleansing preparation for colonoscopy[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(9): 2275-2284. DOI: 10.1038/ajg.2009.389.
- [7] Rex DK, Di Palma JA, Rodriguez R, et al. A randomized clinical study comparing reduced-volume oral sulfate solution with standard 4-liter sulfate-free electrolyte lavage solution as preparation for colonoscopy[J]. Gastrointest Endosc, 2010, 72(2):328-336. DOI: 10.1016/j.gie.2010.03.1054.
- [8] ED Fedorov, VV Veselov, SV Kashin, et al. Assessment of bowel preparation using Low-Volume Sulphate-Based preparations in comparison with macrogols: a multicenter, randomized, comparative clinical study of the 3rd phase. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol, 2019, 29(2): 60-75. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-60-75.
- [9] Tooson JD, Gates LK. Bowel preparation before colonoscopy. Choosing the best lavage regimen[J]. Postgrad Med, 1996, 100(2):203-204, 207-212, 214. DOI: 10.3810/pgm.1996.08.59.
- [10] Sharma VK, Chockalingham SK, Ugheoke EA, et al. Prospective, randomized, controlled comparison of the use of polyethylene glycol electrolyte lavage solution in four-liter versus two-liter volumes and pretreatment with either magnesium citrate or bisacodyl for colonoscopy preparation[J]. Gastrointest Endosc, 1998, 47(2): 167-171. DOI: 10.1016/s0016-5107(98)70351-7.
- [11] Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25(4): 373-384. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03212.x.
- [12] Guo R, Wang YJ, Liu M, et al. The effect of quality of segmental bowel preparation on adenoma detection rate[J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1): 119. DOI: 10.1186/s12876-019-1019-8.
- [13] 胡祥鹏,谢菁,杨姣,等.聚乙二醇电解质散对不同结肠段清肠效果比较[J].中国内镜杂志,2015,21(2):193-195.
- [14] Gupta S, Balasubramanian BA, Fu T, et al. Polyps with advanced neoplasia are smaller in the right than in the left colon: implications for colorectal cancer screening[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(12): 1395-1401. e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.07.004.
- [15] Bechtold ML, Mir F, Puli SR, et al. Optimizing bowel preparation for colonoscopy: a guide to enhance quality of visualization[J]. Ann Gastroenterol, 2016, 29(2): 137-146. DOI: 10.20524/aog.2016.0005.
- [16] Kim B, Lee SD, Han KS, et al. Comparative evaluation of the efficacy of polyethylene glycol with ascorbic acid and an oral sulfate solution in a split method for bowel preparation: a randomized, multicenter phase III clinical trial[J]. Dis Colon Rectum, 2017, 60(4): 426-432. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000759.
- [17] Yang HJ, Park SK, Kim JH, et al. Randomized trial comparing oral sulfate solution with 4-L polyethylene glycol administered in a split dose as preparation for colonoscopy[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(1):12-18. DOI: 10.1111/jgh.13477.
- [18] Anastassopoulos K, Farraye FA, Knight T, et al. A comparative study of treatment-emergent adverse events following use of common bowel preparations among a colonoscopy screening population: results from a post-marketing observational study[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(10):2993-3006. DOI: 10.1007/s10620-016-4214-2.
- [19] Regula J, Spaander M, Suchanek S, et al. A European, multicentre, observational, post-authorisation safety study of oral sulphate solution: compliance and safety[J]. Endosc Int Open, 2020, 8(3):E247-E256. DOI: 10.1055/a-1090-7289.