

双歧杆菌四联活菌片治疗老年慢性功能性便秘临床观察

朱鸿明, 张 玫, 黄新恩, 周 宇

[摘要] 目的 探讨双歧杆菌四联活菌片治疗老年慢性功能性便秘的临床疗效。方法 选择 2015 年 10 月—2016 年 5 月 3 家医院就诊的老年慢性功能性便秘 174 例,按治疗方法分为试验组 91 例和对照组 83 例,试验组给予双歧杆菌四联活菌片,对照组给予莫沙必利片治疗。2 组疗程均为 4 周。比较 2 组临床疗效、Wexner 便秘评分及不良反应发生情况。结果 试验组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗 4 周后试验组 Wexner 便秘评分低于对照组 ($P < 0.05$)。2 组均未发生严重不良反应。结论 双歧杆菌四联活菌片治疗老年慢性功能性便秘效果较好且安全性较高。

[关键词] 功能性便秘;双歧杆菌四联活菌片;老年

[中国图书资料分类号] R442.2;R592 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-140X(2018)04-0088-04

[DOI] 10.3969/j.issn.2095-140X.2018.04.023

Clinical Observation of Bifidobacterium Tetravaccine Tablets (Live) in Treatment of Elderly Patients with Chronic Functional Constipation

ZHU Hong-ming¹, ZHANG Mei¹, HUANG Xin-en², ZHOU Yu³ (1. Department of Gastroenterology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Department of Oncology, Jiangsu Provincial Cancer Hospital, Nanjing 210009, China; 3. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Guangzhou 524001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate therapeutic effect of Bifidobacterium Tetravaccine Tablets (Live) in treatment of elderly patients with chronic functional constipation. **Methods** A total of 174 elderly patients with chronic functional constipation, who were treated in three hospitals during October 2015 and May 2016, were divided into experimental group ($n = 91$) and control group ($n = 83$). Experimental group was treated with Bifidobacterium Tetravaccine Tablets (Live), while control group was treated with Mosapride Tablets. All patients were treated for 4 weeks. Clinical efficacy, Wexner constipation score and incidence rate of adverse reactions were compared in two groups. **Results** The total effective rate in experimental group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). After 4 weeks of treatment, Wexner constipation score in experimental group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). No seriously adverse reactions were found in two groups. **Conclusion** Bifidobacterium Tetravaccine Tablets (Live) in treatment of elderly patients with chronic functional constipation may achieve good effectiveness and safety.

[Key words] Functional constipation; Bifidobacterium tetravaccine tablets (live); Elderly

便秘是老年人常见肠道症状,临床表现为排便次数减少、粪便干硬和(或)排便困难。在中国,流行病学调查显示 > 60 岁人群便秘患病率为 11.5%^[1],部分地区发病率可高达 32.6%^[2],并随着年龄的增长而升高,女性患病率高于男性。目前药物治疗具有诸多局限性,易引发并发症,因此找寻一种安全有效的干预措施是非常必要的。随着对肠道微生物学研究的不断深入,益生菌对便秘的疗效

得到诸多研究的证实^[3-5],2013 年我国慢性便秘诊治指南^[6]中提出益生菌的治疗方案,益生菌可改变结肠内的代谢产物,缩短结肠转运时间,改善患者便秘症状^[7],但尚需更多的循证医学证据支持。本研究探讨双歧杆菌四联活菌片(思连康)治疗老年慢性功能性便秘的临床疗效和安全性。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准

1.1.1 纳入标准:①年龄 > 60 岁,性别不限。②在筛选期前至少有 12 个月便秘病史,无需连续,每周排便 ≤ 3 次,并至少符合以下 2 项或 2 项以上:至少 25% 的排便感到费力;至少 25% 的排便为干球粪或硬粪;至少 25% 的排便有不尽感;至少 25% 的排便有肛门直肠梗阻感和(或)堵塞感;至少 25% 的排便

[作者单位] 100053 北京,首都医科大学宣武医院消化内科(朱鸿明,张玫);210009 南京,江苏省肿瘤医院肿瘤内科(黄新恩);524001 广州,广东医学院附属医院消化内科(周宇)

[通讯作者] 张玫, E-mail: Zhang2955@sina.com

需手法辅助(如用手指协助排便、盆底支持)。^③经结肠镜检查排除肠道器质性疾病。^④入组前 2 周未用过明确可引起便秘的药物,未使用促动力药物、微生态制剂、渗透性泻药。^⑤不符合肠易激综合征的诊断标准。

1.1.2 排除标准:①正在服用或 2 周内曾服导泻剂、其他微生态制剂者。②有胃肠道器质性疾病、腹部手术者。③严重内分泌和代谢性疾病、神经系统疾病及结缔组织病所引起的便秘。④有严重心、肝、肾等器质性疾病。⑤妊娠及哺乳期妇女。⑥对研究

药物过敏者。

1.2 临床资料 选择 2015 年 10 月—2016 年 5 月首都医科大学宣武医院、江苏省肿瘤医院、广东医学院附属医院消化内科门诊诊断为功能性便秘的老年患者 174 例,均符合罗马 III 标准中功能性便秘的诊断标准^[8]。按治疗方法分为试验组 91 例和对照组 83 例。试验组男 48 例,女 43 例。对照组男 44 例,女 39 例。2 组性别、入组前接受治疗的例数、Wexner 便秘评分、便秘病程等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组老年慢性功能性便秘一般资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	入组前是否治疗[例(%)]		Wexner 便秘评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
		男	女			是	否	
试验组	91	48(52.75)	43(47.25)	64.3 ± 3.6	5.52 ± 1.13	21(23.08)	70(76.92)	9.90 ± 2.80
对照组	83	44(53.01)	39(46.99)	63.4 ± 2.1	5.51 ± 1.15	12(14.46)	71(85.54)	10.12 ± 2.93
χ^2/t		0.961		0.905	-0.058	0.137		-0.500
P		0.541		0.367	0.953	0.098		0.615

注:试验组给予双歧杆菌四联活菌片,对照组给予枸橼酸莫沙必利片

1.3 研究方法 试验组给予双歧杆菌四联活菌片(商品名思连康,杭州远大生物制药有限公司,S20060010,规格:0.5 g/片)1.5 g 口服,每天 3 次。对照组给予枸橼酸莫沙必利片(商品名加斯清,住友制药有限公司,6317C,规格:5 mg/片)5 mg 口服,每天 3 次。2 组均治疗 4 周,治疗期间不能同时服用其他导泻药。

1.4 观察指标及疗效判定 医师通过问卷调查方式统计患者便秘及伴随症状改善情况,内容包括主要疗效评价和次要疗效评价。

1.4.1 主要疗效评价标准:显效为治疗后大便性状恢复正常,大便次数每天 1 次。有效为治疗后大便性状改善,大便次数 > 3 次/周。无效为治疗后大便次数和性状均无改善。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.4.2 次要疗效评价标准:Wexner 便秘评分^[9]:由

大便次数、排便困难(排便时很痛苦)、排空(不完全排空感)、疼痛(腹痛)、排便时间(每次排便蹲厕时间)、协助排便(协助类型)、排便失败(每 24 小时排便不能成功的次数)及病史(便秘病程)的评分相加而成,每项评分为 0~4 分,其中协助排便评分为 0~2 分,最低 0 分,最高计 30 分。同时记录患者服药后不良反应。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 临床疗效 试验组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.5738, P = 0.0325$)。见表 2。

表 2 2 组老年慢性功能性便秘的临床疗效

组别	例数	显效		有效		无效		总有效率(%)
		例	%	例	%	例	%	
试验组	91	36	39.56	53	58.24	2	2.20	97.80 ^a
对照组	83	7	8.43	43	51.81	33	39.76	60.24

注:试验组给予双歧杆菌四联活菌片,对照组给予枸橼酸莫沙必利片; $P < 0.05$

2.2 Wexner 便秘评分比较 4 周治疗结束后,试验组和对照组 Wexner 便秘评分分别为(4.22 ± 1.41)、(5.08 ± 1.22)分。试验组评分低于对照组,差异有统计学意义($t = -4.20, P = 0.0001$)。

2.3 不良反应 本研究未出现严重不良反应,试验组发生 1 例不良反应,为腹泻,1 d 后自行缓解,考虑与试验药物有关。

3 讨论

慢性功能性便秘是多种原因引起的以便秘为主要症状的功能性疾病,在老年人中尤为常见,其病因尚不明确,目前研究发现肠道菌群及代谢产物的改变可能是其病理生理改变的原因。影响便秘的因素很多,包括年龄、性别、职业、饮食习惯及地域等^[10-11]。便秘不仅具有多种危害,如影响老年人生活质量、甚至加重心脑血管病情,还由于药物滥用增加医疗费用^[12-13]。肠道微生物群可以影响大便习惯、胃肠运输和粪便的重量^[14-15]。而老年人肠道微生物群的变化不一定是老龄化造成,可能还受一般健康状况下降、营养不良和药物影响^[16]。

益生菌治疗便秘机制主要为两方面,一方面为改善肠道微环境、改变生理活性物质浓度、促进排便,诸多研究发现便秘患者肠道菌群较健康人群发生改变^[17]。另一方面为益生菌在结肠内代谢可产生一部分短链脂肪酸,其可降低肠道 pH 值,刺激肠道蠕动,缩短肠道转运时间^[18-19],从而改善便秘症状^[20]。本研究结果显示,试验组总有效率高于对照组,提示双歧杆菌四联活菌片治疗老年慢性功能性便秘临床效果显著,与国内外研究结果相符^[21-23]。

评估便秘患者症状程度及治疗效果,应以其症状改善程度为标准,便秘 Wexner 评分系统可以有效评价便秘的严重程度。本研究结果显示,治疗 4 周后,试验组 Wexner 便秘评分低于对照组,提示益生菌的规律使用在治疗老年慢性功能性便秘方面尤其重要,治疗时需要确保益生菌的用量及疗程,加强患者的依从性,连续规律服药 4 周以上,其原因为菌株的作用是短暂的,其作用经过数天后可完全消失^[24],部分菌体可到达结肠并定植,长期作用可抑制有害菌增殖。对照组使用的促动力剂可以作用于肠神经,引起平滑肌收缩,增加肠道动力,缩短肠道传输时间,减少粪便内水分的重吸收,治疗便秘疗效确切,目前虽未见心悸、心电图异常等不良反应报道,但药物间相互作用较多^[25],老年人药物的代谢和清除能力减退,对于部分老年患者不宜长期服用。

综上所述,双歧杆菌四联活菌片可有效缓解老年功能性便秘的症状,其中的婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌为健康人体肠道正常菌群,直接补充可抑制肠道中某些致病菌,维持正常肠道蠕动,调整肠道菌群平衡,蜡样芽孢杆菌在肠道中定植,消耗氧气,为双歧杆菌等厌氧菌营造厌氧环境,促进其生长和繁殖,能够有效维持肠道功能及肠道菌群的相对稳定,从而有效治疗便秘,可作为老年慢性功能性

便秘患者的临床优选治疗方案。

[参考文献]

- [1] 于普林,李增金,郑宏,等. 老年人便秘流行病学特点的初步分析[J]. 中华老年医学杂志, 2001, 20(2): 132-134.
- [2] Yang X J, Zhang M, Zhu H M, *et al.* Epidemiological study: Correlation between diet habits and constipation among elderly in Beijing region[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(39): 8806-8811.
- [3] Shimoyama T, Takahashi R, Kimura M, *et al.* Study of the mechanisms of a Japanese traditional fermented medicine in the improvement of constipation[J]. J GastroenterolHepatol, 2015, 30(Suppl 1): 53-59.
- [4] Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos K C, *et al.* The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am J Clin Nutr, 2014, 100(4): 1075-1084. DOI: 10.3945/ajen.114.089151.
- [5] Urita Y, Goto M, Watanabe T, *et al.* Continuous consumption of fermented milk containing Bifidobacterium bifidum YIT 10347 improves gastrointestinal and psychological symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders[J]. Biosci Microbiota Food Health, 2015, 34(2): 37-44. DOI: 10.12938/bmfh.2014-017.
- [6] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013 年, 武汉)[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(5): 291-297.
- [7] Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(1): 69-75.
- [8] Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, *et al.* Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders[M]. McLean: Degnon Associates Inc, 2006: 490-516.
- [9] Agachan F, Chen T, Pfeifer J, *et al.* A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients[J]. Dis Colon Rectum, 1996, 39(6): 681-685.
- [10] Alame A M, Bahna H. Evaluation of constipation[J]. Clin Colon Rectal Surg, 2012, 25(1): 5-11.
- [11] 方秀才, 柯美云. 慢性便秘的诊断和鉴别诊断[J]. 临床消化病杂志, 2013, 25(4): 221-224.
- [12] Sanchez M I, Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation[J]. Can J Gastroenterol, 2011, 25(Suppl B): 11-15.
- [13] Dik V K, Siersema P D, Joseph A, *et al.* Constipation-related direct medical costs in 16887 patients newly diagnosed with chronic constipation[J]. Eur J Gastroenterol-

- Hepatol, 2014, 26 (11) : 1260-1266. DOI: 10. 1097/MEG. 000000000000167.
- [14] Quigley E M, Spiller R C. Constipation and the Microbiome; Lumen Versus Mucosa! [J]. Gastroenterology, 2016, 150 (2) : 300-303. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2015. 12. 023.
- [15] 叶彩霞, 王宝西, 张薇, 等. 口服乳果糖对功能性便秘儿童肛门直肠压力的影响 [J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2013, 22 (6) : 499-501.
- [16] Mäkiyuokko H, Tiitonen K, Tynkkynen S, *et al.* The effect of age and non-steroidal anti-inflammatory drugs on human intestinal microbiota composition [J]. Br J Nutr, 2010, 103 (2) : 227-234. DOI: 10. 1017/S0007114509991553.
- [17] Quigley E M. The enteric microbiota in the pathogenesis and management of constipation [J]. Best Pract Res Clin-Gastroenterol, 2011, 25 (1) : 119-126. DOI: 10. 1016/j. bpg. 2011. 01. 003.
- [18] Waller P A, Gopal P K, Leyer G J, *et al.* Dose-response effect of Bifidobacterium lactis HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults [J]. Scand J Gastroenterol, 2011, 46 (9) : 1057-1064. DOI: 10. 3109/00365521. 2011. 584895.
- [19] Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, *et al.* The effect of Lactobacillus reuteri supplementation in adults with chronic functional constipation; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2014, 23 (4) : 387-391. DOI: 10. 15403/jgld. 2014. 1121. 234.
- [20] Miller L E, Ouwehand A C. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time; meta-analysis of randomized controlled trials [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19 (29) : 4718-4725.
- [21] 王小蕾, 王蔚虹, 戴芸, 等. 益生菌/益生元制剂治疗功能性便秘效果的系统评价和分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12 (4) : 33-38.
- [22] Wang L, Hu L, Xu Q, *et al.* Bifidobacterium adolescentis Exerts Strain-Specific Effects on Constipation Induced by Loperamide in BALB/c Mice [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (2) : 318.
- [23] Miller L E, Ouwehand A C, Ibarra A. Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults; systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Ann Gastroenterol, 2017, 30 (6) : 629-639. DOI: 10. 20524/aog. 2017. 0192.
- [24] Hungin A P, Mulligan C, Pot B, *et al.* Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice--an evidence-based international guide [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 38 (8) : 864-886.
- [25] 李小雯, 郑松柏. 促胃肠动力药物安全性研究现状 [J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34 (9) : 657-661. (收稿时间: 2017-12-11 修回时间: 2018-01-07)