

引用:郭增,刘春强,黄业保,肖倩,张岚. 功能性便秘与肠道菌群的关系及相关治疗的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(10):210-212.

功能性便秘与肠道菌群的关系及 相关治疗的研究进展

郭增¹,刘春强¹,黄业保¹,肖倩¹,张岚²

(1. 柳州市人民医院,广西 柳州,545000;

2. 广西中医药大学,广西 南宁,530000)

[关键词] 功能性便秘;肠道菌群;治疗;研究进展;综述;学术性

[中图分类号]R259.746.2 [文献标识码]A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.10.064

功能性便秘的临床表现为排便次数减少、排便费力、排便不尽、粪质干硬、腹痛等^[1]。研究显示,我国功能性便秘的发病率占总患病率的 8.2%,并与年龄呈正相关^[2-3]。本病至今未发现确切的病因,不良的生活和饮食习惯、情志不畅等因素均可诱发疾病。目前现代医学的治疗观念已经从使用泻药及手术治疗等逐渐转向改善机体微生态环境,调节肠道菌群成为了新的关注点。研究表明,便秘的发病机制与水通道蛋白^[4]、肠神经系统病变^[5]、Cajal 间质细胞功能异常以及肠神经递质^[6-7]等物质密切相关。故本文从肠道菌群方面对功能性便秘的作用机制及治疗方法综述如下。

1 功能性便秘与肠道菌群的关系

1.1 肠道菌群的数量、种类、结构 肠道菌群在人体的生长发育中起着重要作用,婴儿出生后菌群便种植在肠内,随着年龄的增长,逐渐趋于稳定并接近成人水平^[8]。肠道微生态是人体重要的微生态系统之一,由复杂多样的微生物群体构成,包括细菌、真菌和原生动物。菌群数量大概为 1014,种类有 1000 多种,对人体内环境的平衡、机体生长发育、免疫调节、新陈代谢以及营养吸收起着重要作用。肠道菌群在胃肠道不同部位分布着不同种类的菌群,胃、小肠内主要是以需氧菌为主;结肠内以厌氧菌为主,而盲肠内主要分布兼性厌氧菌^[9]。这些菌群与宿主互助共生,共同维持微生态系统内环境的稳定。若肠道菌群的结构和数量因外在或内在因素发生改变,则首先出现胃肠道症状。肠道菌群参与肠道免疫系统,并调节胃肠动力。便秘的发生与菌群失衡有着直接的联系,菌群中的有益菌可以降低便秘的发病率,如双歧杆菌可抑制肠道腐化,其酵解寡糖产生的醋酸能够提高肠道动力^[10],缓解便秘症状。有害菌如大肠杆

菌,其产生的硫化氢等可加速肠道老化^[11]。黄林生等^[12]选取便秘组患者和健康组各 10 人,采用 16srRNA 技术测定 2 组肠道菌群的差异性,结果显示,健康组肠道中的菌属丰富程度显著增加,便秘组患者则相反,此外便秘组患者肠道中的变形菌门丰富度亦减少。有研究表明,当发生菌群失调时,专性厌氧菌数量显著降低,致病菌数量增加,且产生的毒素使肠道患病率增高^[13-14]。李根林等^[15]用复方地芬诺酯连续灌服 20 d,建立大鼠便秘模型,测量前后肠道菌群的种类、比例、数量的变化,同时测定结肠病理结构的变化,结果发现,大鼠肠道菌群中大肠杆菌数量增多,乳酸杆菌数量下降,同时盲肠中革兰氏阳性/阴性细菌比值下降,结肠黏膜细胞损伤加重并有炎症浸润。由此可知,肠道疾病发生与肠道菌群的数量和结构的变化密切相关。

1.2 肠道菌群治疗功能性便秘的作用机制 肠道菌群载有人体多种遗传信息,参与并维持人体生命健康,被称为人类的“第二基因组”^[16]。若肠道基因组发生改变,则会影响肠蠕动功能。目前对于机制的研究,主要有以下几种作用途径:1)短链脂肪酸为肠内菌群酵解产生的代谢物质,具有维持和改善大肠功能的作用,能够增加肠道蠕动^[17];2)产芽孢厌氧菌是肠道的一种固有菌,通过与结肠嗜铬细胞发生反应,代谢产生的 5-羟色胺能够刺激肠神经使肠道平滑肌收缩,增加结肠蠕动频率,因此产芽孢厌氧菌对胃肠蠕动起着关键作用^[18];3)双歧杆菌黏附于肠黏膜,影响肠道中 SCFAs 水平,SCFAs 可使失衡的 Th17/Treg 趋于平衡,进而缓解便秘症状^[19]。

2 调节肠道菌群治疗功能性便秘

2.1 中医治疗 古代医家认为便秘的病因包括外感六淫、

基金项目:广西壮族自治区自然科学基金项目(2017GXNSFAA198119);广西中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY20-58);广西中医药大学一流学科建设开放课题(2019XK037)

第一作者:郭增,男,医学硕士,医师,研究方向:肛肠疾病的临床研究

通讯作者:刘春强,男,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:肛肠疾病的临床研究,E-mail:825756169@qq.com

内伤以及其他因素,关键病机为大肠传导失司。素体感受外邪,外邪循经入里化热,热灼津液,津亏燥燥,大便难下;素体阳虚,阳气不能温煦大肠,肠道蠕动无力,致大肠传导功能异常;若被金石虫积所伤,瘀血内阻,亦致大便难。《伤寒杂病论》中记载了温下、攻下、润下等法治疗大便难,并附载相关方剂,如承气汤、麻子仁丸、大柴胡汤等。经后世医家不断补充,除内治法治疗外,还有外治法,如针灸、敷贴、局部用药以及养生导引法等。实验研究表明,中药中富含的多糖成分和补益成分可以起到“益生元”的作用,有利于调节菌群失调,缓解便秘患者的临床症状^[20]。方万红^[21]用四磨汤辅助治疗便秘儿童(2~10岁),测定肠道菌群分布情况,结果证明四磨汤能够显著改善治疗组儿童的菌群分布情况,降低肠杆菌、肠球菌数量,增加乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌数量,缓解便秘临床症状。且有相关研究证实四磨汤具有修复肠黏膜结构的功效^[22]。1项关于四磨汤治疗便秘的Meta分析中,总样本纳入656例,四磨汤治疗组的有效率高达89.60%^[23]。张双喜等^[24]将118例老年功能性便秘患者分为2组,每组各59例。对照组服用琥珀酸普芦卡必利片,治疗组在对照组基础上联合济川煎服用,2组患者服用药物前后肠道菌群的比例变化。结果发现,治疗组肠杆菌与酵母菌的数量较对照组显著降低,双歧杆菌与乳杆菌数量较对照组显著增加,且治疗组治疗患者的有效率明显高于对照组,有效率达到93.2%,证明了济川煎能有效辅助调整失衡的肠道菌群。

2.2 现代医学治疗 目前现代医学常用泻剂、手术、心理疏导等方式治疗功能性便秘,但临床效果差,容易复发,患者依从性差,反过来加深了病情的严重程度。不少研究表明,通过调节肠道菌群来治疗功能性便秘,可以显著改善便秘症状,如微生态制剂通过体外增加有益菌,与病原微生物竞争结合位点和影响宿主代谢产物的方式,调节原有菌群失衡状态,降低致病菌带来的影响。目前常用的微生态制剂主要为益生菌、益生元以及合生元。益生菌是指有益于宿主并能改善肠道微环境的一类微生物的总称,包括酵母菌、乳酸菌、嗜酸乳杆菌和双歧杆菌等,其作用机制主要为:1)益生菌代谢产生的酸性物质如醋酸,能够降低肠内pH值,使肠内酸性度增加,同时提高肠内上皮细胞的屏障保护作用;2)抑制有害菌的基因表达;3)代谢产生的有机酸如乙酸甲酸等,可刺激肠壁神经,提高肠道蠕动功能^[25]。益生元是指一类能够选择性刺激宿主体内的菌群并利于宿主生长的物质,常见的益生元最主要有乳果糖、低聚果糖、低聚木糖等,其作用机制主要有以下2个方面:1)益生元主要选择双歧杆菌作为反应底物,使双歧杆菌分泌生长素,可促进双歧杆菌的生长繁殖;2)刺激肠道内双歧杆菌,使其产生抗菌物质,抑制病原菌,进而缩短肠道传输时间^[26-27]。合生元是由益生元和益生菌组合而成的微生态制剂,其作用机制为:1)增加肠道有益菌,调整肠道微生态结构;2)利用益生元的作用特点,抑制有害菌生长^[28]。王云滨^[29]予以双歧杆菌四

联活菌片联合莫沙比利片治疗功能性便秘患者,结果发现2种药物联合使用治疗患者的有效率明显高于单用莫沙比利片治疗患者的有效率,前者有效率高达94.23%,且前者能显著缩短结肠传输时间。1项关于益生菌对结肠传输时间影响的Meta分析显示,使用益生菌治疗便秘,可有效缩短结肠的传输时间^[30]。沙聪威等^[31]给予患者服用低聚果糖糖浆,连续服用15d后患者的粪便性状明显改善,粪便含水量比服用前增多,此外粪便中双歧杆菌的数量也较服用前增多,证明低聚果糖可提高肠道通便能力。研究者用合生元灌服小鼠,结果发现合生元可以缩短小鼠首次排便时间,同时提高排便次数与质量,从而证实合生元具有通便作用^[32]。另外,临床研究已经证实,合生元与益生元联合应用于临床能够提高患者的排便频率^[33]。

3 小 结

功能性便秘的病因及作用机制尚未明确,但根据文献研究发现,其发病可能与肠道菌群的改变密切相关。西医通过运用微生态制剂来调整肠道菌群的失衡状态,增加胃肠蠕动,缓解便秘症状,临床疗效确切。肠道菌群在中药代谢中亦有重要作用,主要通过水解、氧化、还原反应的方式完成代谢过程^[34-35]。此外,肠道菌群由多种微生物群构成,现临床研究多为单一菌群对便秘发生的影响,缺少对不同菌群之间的相互作用的研究,今后应加大对不同菌群的研究以进一步探究肠道菌群治疗功能性便秘的作用机制。

参考文献

- [1] 李军祥,陈喆,柯晓. 功能性便秘中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(1):18-26.
- [2] CHU H,ZHONG L,LI H,et al. Epidemiology characteristics of constipation for general population, pediatric population, and elderly population in China[J]. Gastroenterology Research and Practice, 2014(2014):532734.
- [3] FOROOTAN M,BAGHERI N,DARVISHI M. Chronic constipation:areview of literature[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(20):e10631.
- [4] 缪向来,王剑,黄林飞,等. 水通道蛋白在便秘小鼠结肠黏膜中的表达[J]. 现代消化及介入诊疗,2017,22(5):661-664.
- [5] 王永彬,宋顺丰,胡金,等. 慢传输性便秘与正常乙状结肠神经系统研究[J]. 中国妇幼保健研究,2016,27(S2):561-562.
- [6] 邓文雯. 从肠神经递质角度研究白术七物颗粒治疗结肠慢传输便秘的机制[D]. 长沙:湖南中医药大学,2017.
- [7] 黄振鹏,邱虎,容谦,等. Cajal 间质细胞在消化系统动力性疾病发病中作用机制的研究进展[J]. 国际消化病杂志,2018,38(1):28-31.
- [8] SEKIROV I,RUSSELL SL,ANTUNES LCM,et al. Gut microbiota in health and disease[J]. Physiological Reviews, 2010,90(3):859-904.
- [9] MARTEAU P,POCHART P,DORÉ J,et al. Comparative study of bacterial groups within the human cecal and fecal microbiota[J]. Applied and Environmental Microbiology,2001,67(10):4939-4942.

- [10] 何道生. 乳杆菌和双歧杆菌与人类健康的关系[J]. 中国微生态学杂志, 1995, 7(6): 57-64.
- [11] 林柳兵, 沈艳婷, 阙任焯, 等. 功能性便秘与肠道微生态的中西医结合研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(4): 884-887.
- [12] 黄林生, 高仁元, 严雪冰, 等. 慢性功能性便秘患者的肠道菌群分析[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2017, 6(2): 121-126.
- [13] 黄毅激, 金鑫, 娜迪拉·巴吾尔江, 等. 三联益生菌对便秘小鼠肠道推进功能改善及其对小鼠肠道菌群调节作用的研究[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(4): 402-408.
- [14] 王晨, 钟赛意, 邹宇晓. 膳食纤维经肠道微生态途径调节脂质代谢作用的研究进展[J]. 食品科学, 2019, 40(3): 347-356.
- [15] 李根林, 张颜语, 李寒冰. 复方地芬诺酯建立大鼠便秘模型及对肠道菌群的影响[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(49): 7404-7410.
- [16] QIN J, LI R, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65.
- [17] MORRISON DJ, PRESTON T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism[J]. Gut Microbes, 2016, 7(3): 189-200.
- [18] YANO J M, YU K, DONALDSON G P, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis[J]. Cell, 2015, 161(2): 264.
- [19] 王琳琳. 双歧杆菌对便秘的影响及其作用机理研究[D]. 无锡: 江南大学, 2017.
- [20] 王曦苇, 靳桂霞. 中医药调节肠道微生态的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(6): 203.
- [21] 万方红. 四磨汤辅助治疗对儿童便秘对肠道菌群和消化功能影响[J]. 陕西中医, 2019, 40(3): 364-367.
- [22] 余颜, 肖新云, 邓艳玲, 等. 四磨汤口服液对脾虚便秘小鼠肠黏膜结构的影响[J]. 航天医学与医学工程, 2016, 29(4): 289-292.
- [23] 杨思慧, 汪志伟, 李新民. 四磨汤治疗便秘临床疗效的 Meta 分析[J]. 现代中医药, 2018, 38(4): 96-101, 105.
- [24] 张双喜, 张相安, 安永康. 济川煎对老年慢性功能性便秘患者胃肠功能、血清肠神经递质及肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 169-174.
- [25] 赵东, 徐桂芳, 邹晓平. 益生菌的作用机制[J]. 国际消化病杂志, 2012, 32(2): 71-73.
- [26] GIBSON GR, HUTKINS R, SANDERS ME, et al. Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(8): 491-502.
- [27] 周景欣, 袁杰利, 李新仓. 几种益生元制剂对肠道菌群作用效果的研究[J]. 中国微生态学杂志, 2008, 20(2): 145-146, 153.
- [28] 郝光, 王振国, 王雪飞, 等. 合生元的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2008, 20(5): 511-513.
- [29] 王云滨. 双歧杆菌四联活菌片联合莫沙必利片对功能性便秘患者肠神经递质和结肠传输功能的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(4): 447-450.
- [30] MILLER LE. Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Annals of Gastroenterology, 2017, 30(6): 629-639.
- [31] 沙聪威, 邱光清, 曾木达, 等. 低聚果糖通便效果观察[J]. 华南预防医学, 2017, 43(6): 589-591.
- [32] 徐海燕, 辛国芹, 武香玉, 等. 合生元对小鼠便秘及肠推进作用的研究[J]. 药学研究, 2013, 32(4): 202-204.
- [33] YU T, ZHENG YP, TAN JC, et al. Effects of prebiotics and synbiotics on functional constipation[J]. AM J Med Sci, 2017, 353(3): 282-292.
- [34] 汤齐. 肠道菌群与中药相互作用的研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(17): 3629-3635.
- [35] 肖娟, 王莹, 王新宏, 等. 中药化学成分肠道菌群代谢的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 247-251.

(收稿日期: 2020-12-13)

(上接第 206 页)

- [27] 张永义, 方少明. 活血通络法治疗血管性头痛 60 例临床研究[J]. 中国当代医药, 2009, 16(6): 72, 75.
- [28] 李光智, 林称心. 血府逐瘀汤加减对瘀阻脑络型血管性头痛患者脑血流的影响[J]. 四川中医, 2017, 35(3): 112-114.
- [29] 王晓光, 王立恒. 血府逐瘀汤治疗瘀血型头痛效果观察[J]. 中国民康医学, 2019, 31(14): 107-109.
- [30] 高红莉, 叶文静, 曲晓兰, 等. 血府逐瘀汤对大鼠局灶性脑缺血损伤的保护作用及其作用机制[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(13): 1052-1056.
- [31] 孙寒静, 黎同明, 王桂香. 血府逐瘀汤对大鼠局灶性脑缺血模型的保护作用[J]. 中医学报, 2013, 28(7): 981-983.
- [32] 张文将, 谭达全, 邓冰湘, 等. 血府逐瘀汤对动脉血栓模型大鼠纤溶活性的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(11): 28-31.
- [33] 邓冰湘, 张文将, 谭达全, 等. 血府逐瘀汤对动脉血栓模型大鼠血浆中 TXB₂、6-keto-PGF_{1α} 含量的影响[J]. 新中医, 2014, 46(2): 187-189.
- [34] 陈慧, 张文将, 唐标, 等. 血府逐瘀汤对动脉血栓模型大鼠抗凝系统的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(2): 29-32.
- [35] 高冬, 张静思, 胡雅琼, 等. 非缺氧条件下血府逐瘀汤促内皮细胞血管形成中 bFGF 作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 623-626.
- [36] 张晔, 刘永林, 李屹, 等. 血府逐瘀汤联合 NGF 对多发性脑梗死大鼠海马 CA1 区 NKB 细胞影响的研究[J]. 中国医药科学, 2014, 4(5): 32-35, 39.
- [37] 贾世杰, 王辉, 张新广, 等. 血府逐瘀汤对大鼠脑缺血再灌注损伤脑组织 NE 活性、IL-1β 及 TNF-α 表达的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(4): 64-65.

(收稿日期: 2020-12-03)