

益生菌联合马来酸曲美布汀治疗便秘型肠易激综合症的疗效分析

刘 敏 吴 运

【摘要】 目的 探讨益生菌联合马来酸曲美布汀治疗便秘型肠易激综合征(IBS-C) 患者的临床疗效及对生长抑素、胃动素、血管活性肠肽水平的影响。**方法** 选取武汉市红十字会医院 2015 年 1 月至 2016 年 12 月收治的 80 例 IBS-C 患者, 根据随机数字表法分为两组, 常规组 40 例给予马来酸曲美布汀治疗, 观察组 40 例在同常规组治疗的基础上给予双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗。治疗 8 周后比较两组的临床疗效、症状评分以及血清生长抑素、胃动素和血管活性肠肽水平。**结果** 治疗 8 周后, 观察组总有效率(90%) 明显高于常规组(70%) ($P < 0.05$); 观察组腹痛、腹胀、排便频率、排便困难、大便性状、精神症状、排便不尽感评分以及症状总分均明显低于常规组 ($P < 0.05$); 观察组血清胃动素水平明显高于常规组, 血清血管活性肠肽和生长抑素水平均明显低于常规组 (P 均 < 0.05)。**结论** 益生菌联合马来酸曲美布汀治疗 IBS-C 患者可明显提高临床疗效, 改善临床症状, 缓解胃肠激素分泌异常, 且均未见明显不良反应, 值得临床重视。

【关键词】 便秘型肠易激综合征; 马来酸曲美布汀; 益生菌; 临床疗效; 胃肠激素

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2017.06.010

Effect of probiotics combined with trimebutine maleate on treatment of constipation-irritable bowel syndrome LIU Min, WU Yun. *Department of gastroenterology, Wuhan Red Cross Hospital, Hubei (430015), China*

【Abstract】 Objective This paper intends to investigate the effect of probiotics combined with trimebutine maleate on the treatment of constipation-irritable bowel syndrome (IBS-C) and on serum somatostatin, motilin and vasoactive intestinal peptide levels. **Methods** 80 patients with IBS-C from January 2015 to December 2016 in Wuhan Red Cross Hospital were selected as the subjects, and were divided randomly into two groups. The conventional group of 40 cases were treated with trimebutine maleate tablets, while the observation group of 40 cases were treated with bifid triple viable capsules besides the conventional treatment. After 8 weeks of treatment, the clinical outcomes, symptom scores, serum somatostatin, motilin, and vasoactive intestinal peptide levels were compared between the two groups. **Results** After 8 weeks of treatment, the total effective rate of the observation group (90%) was significantly higher than that of the conventional group (70%) ($P < 0.05$). The abdominal pain, abdominal distension, frequency of defecation, difficulty of defecation, stool character, mental symptoms, defecation score, and symptom score of the observation group were lower than those of the conventional group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of serum motilin in the observation group was significantly higher than that of the conventional group, and the serum vasoactive intestinal peptide and somatostatin were significantly lower than those in the conventional group ($P < 0.05$). **Conclusions** Probiotics combined with trimebutine maleate can significantly improve the clinical efficacy of IBS-C, improve the clinical symptoms of patients, relieve the

abnormal secretion of gastrointestinal hormones, with no obvious adverse reactions, which is worthy of attention.

【Key words】 Constipation-irritable bowel syndrome; Trimebutine maleate; Probiotics; Clinical efficacy; Gastrointestinal hormones

肠易激综合征(IBS)是消化内科的常见疾病,临床表现主要为肠道功能失调,包括便秘型(IBS-C)、腹泻型(IBS-D)和混合型(IBS-M)和未定型(IBS-U),以 IBS-C 的发生率最高。IBS-C 的临床症状除了脐周腹痛、腹胀等典型症状外,还存在不同程度的便秘,对患者生活质量造成严重影响。目前 IBS-C 的发病原因及机制尚未完全清楚,可能与肠道菌群紊乱、肠道感染、心理应激、胃肠道动力紊乱等因素有关^[1-2]。临床尚无 IBS-C 的特效治疗药物,现主要以调节肠道内脏感觉、纠正大便习惯、导泻以及刺激肠道蠕动等综合治疗为主,不过仅能起到暂时缓解临床症状的作用,远期疗效欠佳^[3]。探寻安全高效的治疗方案成为临床研究工作的重点。益生菌是纠正机体胃肠道菌群失调的常用制剂,近年来在 IBS 治疗中得到了广泛应用,且取得了满意疗效^[4],但其作用机制尚需进一步研究证实。本文就益生菌联合马来酸曲美布汀治疗 IBS-C 患者的临床疗效,及其对生长抑素、胃动素、血管活性肠肽水平的影响作一报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取武汉市红十字会医院 2015 年 1 月至 2016 年 12 月收治的 80 例 IBS-C 患者作为研究对象,均符合罗马 III 诊断标准^[5]。入选标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)1 周内排便 ≤ 3 次,排便费力,粪便 Bristol 分型为 1 型或者 2 型;(3)入组前 1 周内未服用促进胃肠动力的药物;(4)对本研究用药无过敏者。排除标准:(1)内镜检查显示恶性肿瘤、糜烂、溃疡等器质性病变;(2)合并肠道、胰器质性病变;(3)伴有结缔组织病或糖尿病等全身性疾病;(4)哺乳期和妊娠期女性;(5)严重心肝肾功能障碍;(6)伴有神经性厌食症或硬皮病等其他可导致腹痛、腹胀疾病。入选患者及家属均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准。入选患者根据随机数字表法分为常规组和观察组,每组各 40 例。观察组男性 17 例,女性 23 例;年龄 27~68 岁,平均年龄 (43.86 ± 10.29) 岁;病程 7 个月~6 年,平均病程 (2.93 ± 1.06) 年。常规组男性 17 例,女性 23 例;年龄 27~68 岁,平均年龄 (43.86 ± 10.29)

岁;病程 7 个月~6 年,平均病程 (2.93 ± 1.06) 年。两组患者性别、年龄及病程均具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 方法

常规组给予马来酸曲美布汀(天津田边制药有限公司,国药准字 H20030290,0.1 g/片)口服治疗,每日 3 次,每次 0.2 g。观察组在同常规组治疗的基础上加用双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(晋城海斯制药有限公司,国药准字 S19993065,210 mg/粒)口服治疗,每日 3 次,每次 420 mg。两组患者入院后均给予常规治疗,包括减少高脂肪、产气食物(豆类、奶制品等)摄入,多食用高纤维素食物,对于焦虑、失眠患者给予一定心理干预,以减轻焦虑情绪。在治疗期间每日观察并记录患者的排便次数、腹痛腹胀、粪便性状等变化情况,治疗结束后进行粪常规检查、尿液分析、血液分析以及生化检查。两组患者均治疗 8 周后评价临床疗效。

1.3 症状评分

治疗前后症状评分参照《肠易激综合征诊断与治疗的共识意见(2009,深圳)》^[6]中的标准进行评价,采取 4 级评分法(0~3 分),分数越高表示患者症状越严重:(1)腹胀 0 分为无症状;1 分为偶尔出现,30 min 内缓解;2 分为经常出现,1~2 h 内缓解;3 分为频繁出现,持续 2 h 以上,需服用药物。(2)腹痛 评分同腹胀标准。(3)排便频率 0 分为正常;1 分为每周至少 3 次;2 分为每周 1~2 次,3 分为每周小于 1 次。(4)大便性状 参照 Bristol 分级标准,1 分为香肠型,有裂缝;2 分为香肠型,且硬块呈条块状;3 分为坚果样,坚硬散在。(5)精神症状 0 分为无症状;1 分为稍感不适,对睡眠无影响;2 分为抑郁、焦虑,影响睡眠,能够自行调节;3 分为影响睡眠,无法自行调节。(6)排便不尽感 0 分为无症状;1 分为偶尔出现;2 分为经常出现;3 分为每次排便均会出现。(7)排便困难 0 分为无症状;1 分为稍有困难;2 分为比较困难;3 分为非常困难。各条目评分相加为症状总分。

1.4 疗效评价

参照以往文献^[7]中的标准对两组患者的疗效进行评价,分为显效、有效和无效:(1)显效 治疗 8 周

后患者临床体征及症状明显好转,大便性状基本恢复至正常,排便间隔时间在 3 d 内;(2)有效 治疗 8 周后患者临床体征及症状有所改善,大便性状有所恢复,排便间隔时间在 1 d 内;(3)无效 治疗 8 周后患者临床体征及症状无改善或者加重。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.5 实验室检测

两组患者分别于治疗前及治疗 8 周后抽取静脉血 5 mL,行氟化钠(NAF)抗凝,以 3 500 r/min 进行离心,离心 5 min 后提取血清,放置于 - 20 ℃ 冰箱中保存待检。通过酶联免疫吸附试验法(ELISA)测定血清生长抑素、胃动素和血管活性肠肽水平。

表 1 两组患者临床疗效比较/例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	40	23(57.50)	13(32.50)	4(10.00)	36(90.00)
常规组	40	19(47.50)	9(22.50)	12(30.00)	28(70.00)
χ^2 值					5.000
P 值					0.025

2.2 两组患者临床症状评分比较

治疗 8 周后,两组患者各项症状评分均明显降低($P<0.05$);观察组腹痛、腹胀、排便频率、排便困

难、大便性状、精神症状、排便不尽感评分以及症状总分均明显低于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

1.6 统计学处理

应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料采用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验,计数资料以百分率(%)表示,比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗 8 周后,观察组总有效率为 90%,明显高于常规组的 70%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 2 两组患者治疗前后临床症状评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗时间	腹痛	腹胀	排便频率	排便困难	大便性状	排便不尽感	精神症状	总分
观察组	40	治疗前	3.69 \pm 1.96	3.75 \pm 1.89	3.95 \pm 1.69	3.92 \pm 1.94	4.34 \pm 2.02	3.69 \pm 1.74	4.02 \pm 1.53	25.32 \pm 4.06
		治疗后	1.52 \pm 1.35 ^{ab}	1.36 \pm 1.77 ^{ab}	1.31 \pm 1.14 ^{ab}	1.47 \pm 1.16 ^{ab}	1.38 \pm 0.79 ^{ab}	1.56 \pm 0.93 ^{ab}	2.03 \pm 1.39 ^{ab}	10.37 \pm 2.56 ^{ab}
常规组	40	治疗前	3.67 \pm 1.93	3.79 \pm 1.89	3.92 \pm 1.58	3.76 \pm 1.68	4.26 \pm 1.86	3.72 \pm 1.92	3.97 \pm 1.64	24.92 \pm 4.29
		治疗后	2.15 \pm 1.33 ^a	1.97 \pm 1.25 ^a	1.91 \pm 1.04 ^a	2.18 \pm 1.22 ^a	2.31 \pm 1.59 ^a	2.14 \pm 1.26 ^a	2.53 \pm 1.19 ^a	14.17 \pm 3.22 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与常规组治疗后比较,^b $P<0.05$

2.3 两组患者血清生长抑素、胃动素和血管活性肠肽水平比较

与同组治疗前相比,治疗 8 周后两组患者血清胃动素水平均明显升高,血清血管活性肠肽和胃动素水平均明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗 8 周后,观察组血清胃动素水平明显高

于常规组,血清血管活性肠肽和生长抑素水平均明显低于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 不良反应

用药期间,两组患者均未出现肝肾功能受损等明显不良反应。

表 3 两组治疗前后血清生长抑素、胃动素和血管活性肠肽水平比较/ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗时间	胃动素	血管活性肠肽	生长抑素
观察组	40	治疗前	132.87 \pm 42.91	41.79 \pm 5.64	21.96 \pm 3.85
		治疗后	238.06 \pm 36.72 ^{ab}	31.52 \pm 3.68 ^{ab}	12.27 \pm 2.65 ^{ab}
常规组	40	治疗前	139.26 \pm 54.59	41.32 \pm 6.43	21.46 \pm 4.93
		治疗后	197.38 \pm 40.14 ^a	35.49 \pm 2.57 ^a	15.78 \pm 2.19 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与常规组治疗后比较,^b $P<0.05$

3 讨论

临床研究显示,胃肠激素能通过自身分泌、旁分泌以及内分泌等途径参与机体胃肠运动的调节过程,胃肠激素异常变化可能是导致胃肠功能改变的一个重要影响因素^[8-9]。胃动素属于一种孤立多肽类型的胃肠激素,多由内分泌细胞分泌,能加快胃肠道对水和电解质的转运速度^[10]。Sjölin 等^[11]的研究发现在 IBS 患者中,胃动素水平与胃肠运动密切相关,且在 IBS 发生中起着重要的作用。张东伟等^[12]的研究分析胃动素与 IBS 关系,认为当血清胃动素水平降低时,胃肠道的正常运动功能受到明显抑制,表现为 IBS-C;而当机体血清胃动素水平升高时,机体水和电解质的转运速度明显增加,表现为 IBS-D。本研究中,经过 8 周治疗后发现两组患者胃动素水平均明显升高,而观察组升高幅度更加显著,表明相较于单用马来酸曲美布汀,益生菌联合马来酸曲美布汀治疗可进一步提高 IBS-C 患者的胃动素水平。

生长抑素主要由胃肠分泌细胞分泌,广泛分布于中枢神经系统及胃肠道神经丛中。生长抑素对消化道多种生理功能作用均有一定抑制作用,如能抑制肠道对营养物质、电解质及水分的吸收,抑制胆道和胃肠道运动,抑制胃酸合成及胃肠道激素分泌等^[13]。马腾飞等^[14]的研究显示,降低 IBS-C 大鼠模型的血清生长抑素水平可发挥菝葜治疗的作用。因此,生长抑素在 IBS-C 治疗中具有重要作用。本研究中,治疗 8 周后两组患者血清生长抑素水平均明显降低,而观察组明显低于常规组,提示通过益生菌辅助治疗能显著降低 IBS-C 患者血清生长抑素水平。生长抑素水平降低有助于减弱其对 IBS-C 患者胃肠运动功能的抑制,加快营养物质、水电解质转运;生长抑素水平降低还可减轻其对胃动素等促胃动力激素的抑制作用^[15],进而达到缓解 IBS-C 的目的。

血管活性肠肽是由氨基酸残基组成的一种碱性多肽,多分布于机体神经系统及胃肠道中,在胃肠道中分布于神经丛及平滑肌层中。血管活性肠肽参与神经元分泌的调节过程,还对胃肠道平滑肌有一定舒张作用^[16]。梁荣新等^[17]的研究显示,健康人群的血清血管活性肠肽水平明显低于 IBS-C 患者,推测高水平的血管活性肠肽可能通过局部神经递质或旁分泌发挥作用,对肠蠕动进行抑制,最终导致便秘发生。益生菌辅助治疗,能拮抗 IBS-C 患

者血管活性肠肽水平升高,进而可改善患者的胃肠动力,促进肠道运动,从而改善便秘等症状。本研究中,观察组治疗总有效率(90%)明显高于常规组(70%),表明在马来酸曲美布汀治疗的基础上加用益生菌辅助治疗,显著提高了治疗 IBS-C 的效果;此外,观察组便秘、排便困难等各项症状评分及症状总评分均明显低于对照组,表明益生菌辅助治疗能进一步改善 IBS-C 患者的便秘、排便困难等临床症状,其机制可能是通过调整 IBS-C 患者的胃动素、生长抑素及血管活性肠肽水平等实现的。在治疗过程中患者未见明显不良反应,安全性较高。因此,益生菌有可能成为综合治疗 IBS-C 的一个重要选择。

综上所述,益生菌联合马来酸曲美布汀明显提高了对 IBS-C 患者的临床疗效,改善了临床症状,缓解了胃肠激素分泌异常,且均未见明显不良反应,值得临床重视。

参 考 文 献

- 1 Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35: 828-838.
- 2 Gobert AP, Sagrestani G, Delmas E, et al. The human intestinal microbiota of constipated-predominant irritable bowel syndrome patients exhibits anti-inflammatory properties[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39399.
- 3 俞国火, 谭艳娜, 段丽芳. 聚卡波非钙联合马来酸曲美布汀治疗便秘型肠易激综合征疗效观察[J]. *现代实用医学*, 2013, 25: 560-562.
- 4 胡明, 陶丽媛, 吕宾. 益生菌制剂治疗肠易激综合征的 Meta 分析[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54: 445-451.
- 5 Aziz I, Mumtaz S, Bholah H, et al. High prevalence of idiopathic bile acid diarrhea among patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome based on Rome III criteria [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13: 1650-1655.
- 6 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 肠易激综合征诊断与治疗的共识意见(2009, 深圳)[J]. *中华消化杂志*, 2010, 25: 15-17.
- 7 李育法, 叶柏贵, 沈彦. 双歧三联活菌胶囊联合莫沙必利片对便秘型肠易激综合征患者血清胃肠激素水平的影响及疗效观察[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27: 443-445.
- 8 余超, 顾勤. 肠易激综合征与胃肠激素相关性中西医研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15: 240-242.
- 9 王彝康, 尤汉宁, 孙依萍, 等. 肠易激综合征患者胃肠激素变化[J]. *胃肠病学*, 2001, 6: 116, 121.
- 10 王深皓, 董蕾, 李路, 等. 5-HT₄ 受体激动剂对肠易激综合征患者消化间期运动及胃肠激素的影响[J]. *西安交通大学学报: 医*

- 学版, 2014, 35: 254-257.
 - 11 Sjölund K, Ekman R, Wierup N. Covariation of plasma ghrelin and motilin in irritable bowel syndrome[J]. *Peptides*, 2010, 31: 1109-1112.
 - 12 张东伟, 陈锡美, 邹颂海. 胃动素和胆囊收缩素与肠易激综合征的关系[J]. *同济大学学报: 医学版*, 2001, 22: 50-52.
 - 13 Herszényi L, Mihály E, Tulassay Z. Somatostatin and the digestive system. Clinical experiences [J]. *Orv Hetil*, 2013, 154: 1535-1540.
 - 14 马腾飞, 王业秋, 张宁, 等. 菝葜治疗便秘型肠易激综合征作用机制的实验研究[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28: 109-114.
 - 15 Talley NJ, Turner I, Middleton WR. Somatostatin and symptomatic relief of irritable bowel syndrome [J]. *Lancet*, 1987, 2: 1144.
 - 16 张寿山. 肠易激综合征肠黏膜 SP、VIP、CGRP 变化的研究[J]. *中国医学工程*, 2013, 2: 183-184.
 - 17 梁荣新, 郑琴芳, 梁列新, 等. 肠易激综合征与胃肠激素的关系 [J]. *中国综合临床*, 2004, 20: 702-703.
- (收稿日期: 2017-05-31)
(本文编辑: 林磊)
-
- (上接第 376 页)
- 21 Toyokawa T, Fujita I, Horii J, et al. Risk factors for perforation and delayed bleeding associated with endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric neoplasms: analysis of 586 lesions[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 73: 907-912.
 - 22 郑苏云, 时鑫, 秦仲周, 等. ESD 术中并发症的发生情况及其影响因素[J]. *中国医药指南*, 2015, 13: 166-167.
 - 23 Tsuji Y, Ohata K, Ito T, et al. Risk factors for bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric lesions[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16: 2913-2917.
 - 24 Igarashi K, Takizawa K, Kakushima N, et al. Should antithrombotic therapy be stopped in patients undergoing gastric endoscopic submucosal dissection? [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31: 1746-1753.
 - 25 张佃来, 王凯国. 内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗消化道浅表肿瘤的麻醉管理[A]//中国中西医结合麻醉学会[CSIA]年会暨第二届全国中西医结合麻醉学术研讨会、江苏省中西医结合学会麻醉专业委员会成立大会论文汇编[C]. 2015.
 - 26 Nakanishi H, Kurosaki M, Takahashi Y, et al. Pretreatment gastric lavage reduces postoperative bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms [J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0149235.
 - 27 Tsuji Y, Fujishiro M, Kodashima S, et al. Polyglycolic acid sheets and fibrin glue decrease the risk of bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms (with video)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81: 906-912.
 - 28 Tan ES, Wang H, Lua GW, et al. Fibrin glue spray as a simple and promising method to prevent bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection[J]. *Dig Surg*, 2016, 33: 455-461.
 - 29 Park CH, Lee SK. Preventing and controlling bleeding in gastric endoscopic submucosal dissection[J]. *Clin Endosc*, 2013, 46: 456-462.
 - 30 邓彬, 丁岩冰, 眭伟, 等. 选择不同黏膜下注射液行内镜黏膜下剥离术的临床研究 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2010, 27: 363-364.
 - 31 杨帆, 马丹, 李兆申. 内镜黏膜下剥离术后出血及溃疡的循证用药研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2015, 35: 161-166.
 - 32 Kobayashi M, Takeuchi M, Hashimoto S, et al. Contributing factors to gastric ulcer healing after endoscopic submucosal dissection including the promoting effect of rebamipide[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57: 119-126.
 - 33 朱明辉, 缪林. 瑞巴派特片联合兰索拉唑片预防胃内镜黏膜下剥离术中及术后出血的效果 [J]. *吉林医学*, 2016, 37: 2246-2247.
 - 34 李海燕, 李晓波. 替普瑞酮联合雷贝拉唑预防胃 ESD 术后出血的疗效研究[J]. *胃肠病学*, 2015, 20: 546-549.
 - 35 陈磊, 朱海航, 王璐, 等. 术前使用质子泵抑制剂对胃部内镜黏膜下剥离术相关性出血作用的初步研究[J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2014, 8: 1839-1842.
 - 36 刘建强, 王蓉, 李达周, 等. 胃黏膜剥离术后溃疡愈合的危险因素分析[J]. *临床消化病杂志*, 2015, 27: 197-200.
 - 37 Kim DS, Jung Y, Rhee HS, et al. Usefulness of the forrest classification to predict artificial ulcer rebleeding during second-look endoscopy after endoscopic submucosal dissection[J]. *Clin Endosc*, 2016, 49: 273-281.
- (收稿日期: 2017-05-31)
(本文编辑: 周骏)