

水溶性膳食纤维治疗慢传输型便秘的临床疗效

徐琳 虞文魁 姜军 李宁

【摘要】 目的 观察果胶作为重要的水溶性膳食纤维治疗慢传输型便秘的临床疗效。**方法** 通过临床前瞻性随机对照研究,于 2011 年 6 月至 2013 年 12 月期间在南京军区南京总医院选取慢传输型便秘患者 80 例,按随机数字表法分配至治疗组(40 例,给予水溶性膳食纤维,含果胶 8 g,每日 3 次)和对照组(给予安慰剂),治疗 4 周。比较治疗前、后两组的结肠传输时间、便秘症状评分以及肠道菌群变化。**结果** 治疗后治疗组的结肠传输时间明显低于治疗前和对照组[(60.2 ± 11.2)h 比 (80.3 ± 9.5)h 和 (79.4 ± 11.7)h, $P < 0.01$],治疗后治疗组的便秘症状评分也均低于治疗前和对照组(均 $P < 0.05$)。经实时 PCR 方法检测,治疗后治疗组粪便中的梭菌属数量明显少于治疗前和对照组[lg 拷贝数/样本湿重(g):9.07 ± 0.63 比 9.74 ± 0.81 和 9.66 ± 0.43, $P < 0.05$],双歧杆菌和乳酸杆菌数量明显多于治疗前和对照组[lg 拷贝数/样本湿重(g):8.26 ± 0.83 比 6.42 ± 1.07 和 6.48 ± 0.82, 6.83 ± 0.77 比 5.85 ± 0.64 和 5.91 ± 0.73; 均 $P < 0.05$]。两组患者均未出现任何副作用。**结论** 水溶性膳食纤维可安全有效地治疗慢传输型便秘,明显缩短结肠传输时间和改善便秘症状,并具有调节肠道菌群和维护肠道微生态的效果。

【关键词】 便秘; 结肠疾病,功能性; 膳食纤维; 结肠传输时间; 肠道微生物群

Clinical benefits after soluble dietary fiber supplementation: a randomized clinical trial in adults with slow-transit constipation Xu Lin, Yu Wenkui, Jiang Jun, Li Ning. Research Institute of General Surgery, Jinling Hospital, Clinical School of Nanjing, Second Military Medical University, Nanjing 210002, China Corresponding author: Li Ning, Email: ning_lipprof@126.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of pectin, a kind of soluble dietary fiber, on colonic transit time (CTT), clinical symptoms and gut microbiota in adults with slow-transit constipation. **Methods** A total of 80 patients with slow-transit constipation were selected between June 2011 and December 2013. For this randomized controlled trial, we evaluated the efficacy of pectin on intestinal transit time and other indices of constipation in adults with slow-transit constipation. They were randomized to receive either pectin or placebo. Treatment consisted of 4-week supplementation with 24 g/d pectin (fiber group) or maltodextrin (placebo group). Before and after 4-week treatment, CTT, constipation symptoms and fecal bacterial population were compared between groups. **Results** CTT of the fiber group after treatment was lower than those of fiber group before treatment and those in the placebo group ((60.2 ± 11.2) h vs (80.3 ± 9.5), (79.4 ± 11.7) h, $P < 0.01$). Constipation score of the fiber group after treatment also decreased than those of fiber group before treatment and those in the placebo group (both $P < 0.05$). *Bifidobacterium* sp. and *Lactobacillus* sp. evidently increased (lg copies/g: 8.26 ± 0.83 vs 6.42 ± 1.07 and 6.48 ± 0.82, 6.83 ± 0.77 vs 5.85 ± 0.64 and 5.91 ± 0.73; all $P < 0.05$) and total *Clostridium* sp. significantly decreased (9.07 ± 0.63 vs 9.74 ± 0.81 and 9.66 ± 0.43, $P < 0.05$) in the fiber group after treatment versus the placebo group. No significant adverse effects were reported. **Conclusions** Four-week soluble dietary fiber use accelerates colon transit time and alleviates clinical symptoms in patients with slow-transit constipation. Additionally, supplementary fiber offers protective effects on gut microbiota by increasing the population of healthy microflora.

【Key words】 Constipation; Colon disease, functional; Dietary fiber; Colon transit time; Gut microbiota

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.48.006

基金项目:江苏省临床医学科技专项(BL2012006)

作者单位:210002 第二军医大学临床学院 南京军区南京总医院 解放军普通外科研究所

通信作者:李宁,Email: ning_lipprof@126.com

便秘属临床常见病,据统计其患病率已达 15.2%。长期便秘可影响患者生活质量,并增加社会医疗支出^[1]。慢传输型便秘(slow-transit constipation, STC)是便秘的重要临床类型,以结肠动力减弱和传输时间延长为主要特征,可能与肠神经元异常相关^[2]。膳食纤维是一种对肠功能有重要影响的特殊食物成分,近年来逐渐受到临床重视。目前普遍认为,膳食纤维摄入不足是便秘发病的重要原因之一^[3]。按照是否有水溶性可将膳食纤维分为两大类,其中水溶性膳食纤维具有更多优点,可发挥肠道益生元效果,促进益生菌生长和维持肠道微生态,并通过增加结肠内水分促进结肠蠕动和增加排便次数^[4]。果胶为来源于植物细胞壁的杂多糖,是具有多种生物活性的重要水溶性膳食纤维,本研究使用果胶治疗 STC,临床疗效满意,报道如下。

对象与方法

一、对象

选择 2011 年 6 月至 2013 年 12 月期间在南京军区南京总医院就诊的 STC 患者为研究对象,纳入条件为:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)符合罗马 III 便秘诊断标准,并经结肠传输时间(colonic transit time, CTT)试验确诊为 STC^[5];(3)自愿接受研究方案并签署同意书。排除标准包括:(1)结肠镜检查发现器质性病变;(2)经排粪造影和直肠肛管测压检查明确诊断的出口梗阻型便秘;(3)有腹部放射史或手术史;(4)有神经系统病变或服用影响肠道运动的药物。研究共入选 STC 患者 80 例,其中男 31 例、女 49 例,平均(44.7 \pm 13.4)岁。所有 STC 患者按照入院时间和随机数字表分配至治疗组(给予水溶性膳食纤维,40 例)和对照组(给予安慰剂,40 例),两组患者临床特征和治疗前便秘病情严重程度差异均无统计学意义(表 1)。本研究遵循赫尔辛基宣言的伦理要求,研究方案经过南京军区南京总医院伦理委员会批准(批准编号:2011NLY42)。临床试验(clinical Trials.gov)注册编码为 NCT02194972。

二、研究设计和治疗方法

治疗组服用水溶性膳食纤维(每包含粉末状果胶 8 g,烟台安德利公司生产,许可证编号 QS370606015100),每日 3 次,餐前服用;对照组服用相同性状与剂量的安慰剂(麦芽糖糊精),服药方法和频次同治疗组。治疗组与对照组的组治疗时间均为 4 周,两组在疗程中每天饮水量相同(1 500 ml/d)。研究期内患者停止摄入含乳酸菌或益生元的食物,

表 1 两组患者治疗前临床特征比较

临床特征	治疗组 (n=40)	对照组 (n=40)	P 值
性别(例,男/女)	14/26	17/23	0.647
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	45.3 \pm 11.5	42.2 \pm 14.6	0.582
体质指数(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	19.6 \pm 2.5	19.8 \pm 2.2	0.448
CTT(h, $\bar{x}\pm s$)	80.3 \pm 9.5	81.9 \pm 10.4	0.615
便秘发病时间(月, $\bar{x}\pm s$)	22.8 \pm 12.6	21.1 \pm 13.7	0.377
便秘症状评分(分, $\bar{x}\pm s$)	12.50 \pm 3.14	12.64 \pm 3.23	0.472

注:CTT:结肠传输时间

但仍维持既往的饮食结构、锻炼强度和睡眠习惯。治疗期内若 3 d 不排便,患者可使用乳果糖等缓泻剂,但禁用灌肠或强泻剂。

三、疗效评价

1. CTT 检查:两组患者在治疗前、后均予以 CTT 检查,CTT 检查前 1 周开始停用缓泻剂。检查时患者每日服用 1 次胶囊,内含 10 个不透 X 线的标志物,胶囊连服 6 d 后在第 7 天检查立位腹部平片,结肠内残留标志物的数量乘以 2.4 即为 CTT 小时数(正常范围:男 < 60 h,女 < 70 h)^[6]。

2. 便秘症状评分及疗效评价:采用“便秘症状及疗效评估”调查问卷对两组进行便秘症状评分,问卷包括 6 方面:(1)排便困难;(2)粪便性状;(3)排便时间;(4)下坠、不尽、胀感;(5)排便频度;(6)腹胀。每个问题均为 4 级评分标准,按照不同程度记 0~3 分,得分越高表明该症状越重,全部得分相加即为便秘症状总分^[7]。症状评估在两组治疗前和治疗后 3 d 内完成。治疗结束时按中国慢性便秘诊治指南评价两组便秘治疗效果:恢复便秘发病前的排便习惯为显效,每周 ≥ 2 次大便通畅为有效,与治疗前相比无改善为无效;显效加有效为总体有效率^[8]。

3. 肠道菌群检测:治疗组和对照组在治疗前后均通过实时(Real-time)PCR 方法检测粪便中的非致病菌(双歧杆菌、乳酸杆菌)和致病菌(拟杆菌属、梭菌属)的菌群变化。新鲜粪便收集于灭菌微量离心管,冻存于 -80 ℃冰箱内待检测。每例样品取 200 mg 粪便使用 Qiamp DNA(Qiagen)试剂盒提取细菌 DNA,以 ABI7500 Real-time PCR 仪对样品中双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌属和梭菌属进行定量分析,并以各代表性菌株的 16S rRNA 基因为模板做标准曲线。PCR 反应体系包括:20 μ l/10.4 μ l 的 dNTP/DNA 聚合酶,0.4 mol/L 的上下游引物,2 μ l 样品 DNA 和 6.8 μ l 无菌蒸馏水。Real-time PCR 使用引物及反应程序见表 2。

表 2 粪便实时(Real-time)PCR 反应引物及程序

目标菌	引物(5'→3')	反应程序
双歧杆菌	上游 CTCCTGGAAACGG-GTCCG	95 °C 10 min, 40 循环; 95 °C 20 s, 60 °C 20 s, 72 °C 55 s
	下游 GGTGTTCTTCCC-GATATCTACA	
乳酸杆菌	上游 AGCAGTAGGGAA-TCTTCCA	95 °C 3 min, 40 循环; 95 °C 10 s, 60 °C 1 min
	下游 CACCGCTACACA-TGGAG	
拟杆菌属	上游 TAGTTTGTGGCCG-GGTAAC	95 °C 10 min, 40 循环; 95 °C 15 s, 60 °C 1 min
	下游 GCCTGTTTACAG-CTCTCGTC	
梭菌属	上游 GTGAAATGCGTA-GAGATTAGGAA	95 °C 10 min, 40 循环; 95 °C 20 s, 55 °C 20 s, 72 °C 55 s
	下游 GATYYGCGATTAC-TAGYAACTC	

四、统计学分析

用 SPSS 18.0 软件统计分析, 计数资料用率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间数据比较用独立 t 检验, 组内数据比较用配对 t 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者治疗前、后 CTT 和缓泻剂使用频次比较: 治疗前治疗组和对照组 CTT 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 对照组治疗前、后的 CTT 差异无统计学意义 [(81.9 ± 10.4) h 比 (79.4 ± 11.7) h, $P > 0.05$], 治疗组治疗 4 周后的 CTT 明显短于治疗前 [(60.2 ± 11.2) h 比 (80.3 ± 9.5) h, $P < 0.01$], 比治疗前减少了 (18.8 ± 4.1) h, 且明显低于对照组治疗后 [(79.4 ± 11.7) h, $P < 0.01$]。对照组每周使用缓泻剂(乳果糖)的时间在治疗前、后差异无统计学意义 [(1.97 ± 1.25) d/周比 (1.93 ± 1.19) d/周, $P > 0.05$]。治疗组治疗后每周使用缓泻剂的时间平均为 (1.35 ± 1.03) d/周, 明显低于治疗前 [(2.08 ± 1.07) d/周, $P < 0.01$], 亦明显低于对照组治疗后 [(1.93 ± 1.19) d/周, $P < 0.01$]。

2. 两组患者治疗前、后便秘症状评分及疗效评价比较: 治疗前两组患者便秘症状总分和各分项评分之间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。对照组治疗前、后的便秘症状评分差异无统计学意义, 而治疗组治疗后的便秘症状总分和各分项评分均明显低于治疗前和对照组治疗后 (均 $P < 0.05$) (表 3)。此外治疗组的总体有效率为 65.0% (26/40), 明显高于对照组的总体有效率 (17.5%, 7/40) ($\chi^2 = 18.6$,

$P < 0.01$)。两组患者未出现任何副作用。

3. 两组患者治疗前、后粪便菌群变化比较: 治疗前两组患者粪便目标菌群数量间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 对照组治疗前、后粪便目标菌群数量差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组治疗后的梭菌属数量明显少于治疗前和对照组治疗后 (均 $P < 0.05$), 而双歧杆菌和乳酸杆菌数量明显多于治疗前和对照组治疗后 (均 $P < 0.05$) (表 4)。

表 3 两组患者治疗前、后便秘症状评估比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组 (n=40)		对照组 (n=40)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
排便困难	2.23 ± 0.47	1.83 ± 0.36 ^a	2.26 ± 0.38	2.23 ± 0.36 ^c
粪便性状	2.34 ± 0.57	1.76 ± 0.41 ^a	2.37 ± 0.53	2.33 ± 0.49 ^c
排便时间	2.25 ± 0.53	1.67 ± 0.54 ^a	2.27 ± 0.47	2.24 ± 0.51 ^c
下坠、不尽、胀感	1.93 ± 0.44	1.45 ± 0.39 ^a	1.94 ± 0.41	1.91 ± 0.46 ^c
排便频度	1.73 ± 0.28	0.84 ± 0.31 ^a	1.75 ± 0.33	1.72 ± 0.31 ^d
腹胀	1.54 ± 0.41	1.22 ± 0.38 ^b	1.56 ± 0.42	1.53 ± 0.43 ^c
便秘总分	12.50 ± 3.14	10.17 ± 2.89 ^a	12.64 ± 3.23	12.47 ± 3.19 ^c

注: 与治疗组治疗前比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$

表 4 实时(Real-time)PCR 分析两组粪便样本主要菌群数量比较 [lg 拷贝数/样本湿重 (g), $\bar{x} \pm s$]

目标菌群	治疗组 (n=40)		对照组 (n=40)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
双歧杆菌	6.42 ± 1.07	8.26 ± 0.83 ^a	6.51 ± 0.94	6.48 ± 0.82 ^b
乳酸杆菌	5.85 ± 0.64	6.83 ± 0.77 ^a	5.88 ± 0.71	5.91 ± 0.73 ^b
拟杆菌属	9.84 ± 0.77	9.76 ± 0.83	9.78 ± 0.63	9.73 ± 0.73
梭菌属	9.74 ± 0.81	9.07 ± 0.63 ^a	9.70 ± 0.54	9.66 ± 0.43 ^b

注: 与治疗组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$

讨 论

慢性便秘以排便次数减少和排便困难为主要症状, 近年来国内便秘发病率有明显的上升趋势。目前普遍认为低纤维素饮食可增加便秘发病率, 而增加膳食纤维摄入可预防和治疗便秘^[9]。膳食纤维中水溶性种类较非水溶性者具有更多优点, 由于其在结肠酵解而对肠道功能和肠道微生态有重要影响, 因此更受临床重视。在便秘的临床类型中慢传输型便秘 STC 十分重要, 表现为明显的结肠运动减弱。目前对可溶性膳食纤维治疗便秘的研究犹显不足, 本研究使用果胶这种重要的水溶性膳食纤维治疗 STC, 并通过 CTT 和肠道菌群检测等客观指标评价其疗效。

本研究结果表明, 果胶能够有效降低 CTT, 增强结肠运动功能, 对 STC 患者有明显疗效。有研究显

示女性便秘患者长期使用水溶性膳食纤维,每周可增加约 1.2 次排便^[10]。果胶对 STC 患者促进结肠蠕动的机制尚未完全明确,我们认为这种有益效果主要源于果胶和结肠菌群之间的相互作用。果胶可在结肠酵解为短链脂肪酸,刺激双歧杆菌和乳酸杆菌等肠道益生菌的生长;而这些微生物可在粪便中发挥渗透性作用,改变肠腔 pH 值并增加粪便的保水能力,进而促进结肠蠕动和增加排便频次。STC 的发病机制尚未完全明确,可能存在肠神经元及神经递质异常,并与结肠黏膜氯离子通道功能障碍有关^[11]。果胶可在结肠酵解产生短链脂肪酸,后者是结肠黏膜细胞重要的营养素,可促进结肠黏膜修复,因此果胶对缓解 STC 的致病因素可能有一定作用。

本研究通过调查问卷评价治疗组在治疗前、后的便秘症状,发现果胶可有效缓解 STC 引起的腹痛、腹胀,作用机制可能为增加粪便体积,加快肠道传输时间而增加自主排便频次,以及调节肠道微生态进而降低结肠内压力;其中 CTT 加快对 STC 的症状改善具有最直接影响。除了明显改善便秘症状外,本研究显示水溶性膳食纤维可明显减少 STC 患者使用缓泻剂的频次。有研究认为水溶性膳食纤维增加排便频次的效果可媲美乳果糖等缓泻剂,并且前者的副作用小、治疗依从性更好^[12]。因此对于缓泻剂治疗反应差的顽固性 STC 患者,可联用果胶有效改善症状。

有研究表明,水溶性膳食纤维可促进内源性有益菌群的生长,进而抑制病原菌的生长,通过调节肠道菌群结构维护肠道微生态^[4]。本研究通过 Real-time PCR 方法观察果胶对 STC 患者粪便菌群的影响,发现膳食纤维组治疗后粪便中益生菌双歧杆菌和乳酸杆菌数量增加,而致病菌梭菌属的数量则明显减少,表明水溶性膳食纤维和结肠菌群之间的相互作用可促使前者发挥肠道益生元作用。Olano-Martin 等^[13]在 2002 年已经明确,果胶在体外可刺激双歧杆菌和乳酸杆菌等菌株的生长,也符合本研究结果。另有临床研究表明,对幼儿给予果胶可减少急性肠道感染和明显缓解腹泻,考虑是由于果胶能够减少沙门菌等致病菌数量^[4]。同时果胶在肠道有明显的黏膜黏附功能,可形成生理屏障进一步

保护肠道微生态。因此果胶不但可加快结肠传输和改善便秘症状,还能调节肠道菌群和维护肠道微生态。

本研究表明,果胶与结肠菌群之间存在密切关系和相互作用,可加快 CTT 和增加排便频次,并能调节肠道菌群和维护肠道微生态,可明显改善 STC 症状,且无副作用,可作为 STC 的一线治疗方法。然而果胶用于其他类型以及不同年龄便秘患者的治疗效果,仍需要进行进一步的临床研究加以明确。

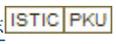
参 考 文 献

- [1] Wald A, Mueller-Lissner S, Kamm MA, et al. Survey of laxative use by adults with self-defined constipation in South America and Asia: a comparison of six countries [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31:274-284.
- [2] 田波, 陈国庭, 段全红, 等. 慢性传输型便秘患者结肠神经丝蛋白和 S-100 蛋白的表达及意义 [J]. *中华医学杂志*, 2000, 80:443-445.
- [3] Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136:376-386.
- [4] Linetzky Waitzberg D, Alves Pereira CC, Logullo L, et al. Microbiota benefits after inulin and partially hydrolyzed guar gum supplementation: a randomized clinical trial in constipated women [J]. *Nutr Hosp*, 2012, 27:123-129.
- [5] Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation--a European perspective [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23:697-710.
- [6] Sloots CE, Felt-Bersma RJ. Effect of bowel cleansing on colonic transit in constipation due to slow transit or evacuation disorder [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2002, 14:55-61.
- [7] 中华医学会外科学分会肛肠外科学组. 便秘症状及疗效评估 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2005, 8:355.
- [8] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘的诊治指南(2007, 扬州) [J]. *中华消化杂志*, 2007, 27:619-622.
- [9] 柯美云. 慢性便秘诊治中存在的困惑和误区 [J]. *中华医学杂志*, 2007, 87:649-650.
- [10] Takahashi H, Wako N, Okubo T, et al. Influence of partially hydrolyzed guar gum on constipation in women [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 1994, 40:251-259.
- [11] Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349:1360-1368.
- [12] Üstündag G, Kuloglu Z, Kirbaş N, et al. Can partially hydrolyzed guar gum be an alternative to lactulose in treatment of childhood constipation? [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2010, 21:360-364.
- [13] Olano-Martin E, Gibson GR, Rastell RA. Comparison of the in vitro bifidogenic properties of pectins and pectic-oligosaccharides [J]. *J Appl Microbiol*, 2002, 93:505-511.

(收稿日期:2014-07-02)

(本文编辑:赵景辉)

水溶性膳食纤维治疗慢传输型便秘的临床疗效

作者: [徐琳](#), [虞文魁](#), [姜军](#), [李宁](#), [Xu Lin](#), [Yu Wenkui](#), [Jiang Jun](#), [Li Ning](#)
作者单位: [210002, 第二军医大学临床学院南京军区南京总医院解放军普通外科研究所](#)
刊名: [中华医学杂志](#) 
英文刊名: [National Medical Journal of China](#)
年, 卷(期): 2014, 94(48)

引用本文格式: [徐琳. 虞文魁. 姜军. 李宁. Xu Lin. Yu Wenkui. Jiang Jun. Li Ning 水溶性膳食纤维治疗慢传输型便秘的临床疗效](#)[期刊论文]-[中华医学杂志](#) 2014(48)