

DOI:10.13350/j.cjpb.240807

• 论著 •

复合益生菌制剂对儿童功能性便秘肠道菌群 及5-羟色胺影响*

魏绪霞**,薛宁,张乐,朱立平

(济南市儿童医院消化科,山东济南 250000)

【摘要】 **目的** 探讨添加复合益生菌制剂对儿童功能性便秘肠道菌群及5-羟色胺(5-HT)的动态影响,为临床治疗提供依据。**方法** 选取2022年7月至2023年7月在济南市儿童医院门诊收治的临床诊断为儿童功能性便秘的患儿作为研究对象,连续给予复合益生菌口服,按不同治疗时段分为治疗前组、治疗1月组、治疗2月组、治疗3月组,同期选取我院儿童保健科体检的同年龄段健康儿童为健康对照组,采用16S rDNA扩增子测序的方法检测各组肠道菌群的组成并分析其结果;同时,采用ELISA法测定各组血浆5-HT的水平并分析其结果。**结果** 共纳入便秘患儿10例,其中男6例、女4例,年龄 7.16 ± 2.2 岁;健康儿童18例,其中男10例、女8例,年龄 7.5 ± 2.63 岁。两组间性别及年龄的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。各组肠道菌群Alpha多样性差异无统计学意义($P > 0.05$)。Beta多样性分析中,主坐标分析显示便秘各组肠道菌群结构与健康组肠道菌群结构差异较大;PERMANOVA分析显示,便秘治疗前组、治疗1月、治疗2月、治疗3月组菌群结构与健康对照组相比,存在显著差异($P < 0.01$),便秘各组治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$)。在门水平中各组主要菌群丰度排名前4位均依次为厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门、变形菌门。其中便秘治疗前组(0.402 ± 0.11)、治疗1月组(0.408 ± 0.108)厚壁菌门丰度较健康对照组(0.615 ± 0.16)显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);便秘治疗前组(0.206 ± 0.101)拟杆菌门丰度较健康对照组(0.064 ± 0.052)显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在属水平中,双歧杆菌为各组首位优势菌种。与健康对照组($0.095 \pm 0.061, 0.033 \pm 0.034$)相比,便秘治疗前组($0.037 \pm 0.028, 0.002 \pm 0.002$)、治疗1月组($0.029 \pm 0.02, 0.009 \pm 0.013$)、治疗2月组($0.034 \pm 0.015, 0.004 \pm 0.005$)拟杆菌属及链球菌属丰度降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。便秘治疗前组(0.482 ± 0.214)、治疗1月组(0.743 ± 0.189)、治疗2月组(0.676 ± 0.221)患儿血清5-HT水平低于健康对照组(1.071 ± 0.149),差异有统计学意义($P < 0.05$);便秘治疗后1月组、治疗3月组(0.901 ± 0.152)患儿血清5-HT水平较便秘治疗前组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 功能性便秘儿童存在肠道菌群结构改变的情况,便秘与肠道菌群之间可能存在相关性,添加多种益生菌可以改善便秘患儿肠道菌群结构,并提高体内5-HT水平。

【关键词】 儿童;功能性便秘;肠道菌群;16S rDNA测序;5-羟色胺

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)08-0901-06

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Aug.;19(8):901-906.]

The effects of compound probiotics on intestinal flora and 5-hydroxytryptamine in children with functional constipation

WEI Xuxia, XUE Ning, ZHANG Le, ZHU Liping (Department of Gastroenterology, Jinan Children's hospital, Jinan 250000, China)***

【Abstract】 **Objective** To investigate the dynamic effects of adding compound probiotics on intestinal flora and 5-hydroxytryptamine (5-HT) in children with functional constipation and provide evidence for clinical treatment. **Methods** From July 2022 to July 2023, Children diagnosed with functional constipation in the outpatient department of Jinan Children's Hospital were selected as the research objects. And compound probiotics were given orally continuously. According to different treatment periods, they were divided into pre-treatment group, treatment 1 month group, treatment 2 month group and treatment 3 month group, and normal children were assigned as the control group. The 16S rDNA amplicon sequencing method was used to detect the intestinal bacteria to analyze the composition and compare the results. Meanwhile, the plasma 5-HT levels in each group were determined by ELISA and the results were analyzed. **Results** A total of 10 children with functional constipation were included. 6 males and 4 females, aged (7.16 ± 2.2) years; and 18 cases in the healthy control group, 10 males and 8 females, aged (7.5 ± 2.63) years. The differences in gender and age among the two groups were no statistically significant ($P > 0.05$). There was no significant difference in the Alpha

* **【基金项目】** 山东省自然科学基金面上项目(No. ZR2022MH132);济南市卫生健康委员会科技计划项目(No. 2020-4-86)。

** **【通讯作者(简介)]** 魏绪霞(1974-),女,山东聊城,本科,主任医师,主要研究方向:儿童消化系统疾病。E-mail:2046458569@qq.com

diversity of intestinal flora between the each groups ($P > 0.05$). In the Beta diversity, principal coordinates analysis showed that intestinal flora structure of the constipation group was significantly different from the healthy group. PERMANOVA analysis showed that the microflora structure of pre-treatment group, treatment 1 month group, treatment 2 month group and treatment 3 month group had statistical significance compared with healthy control group ($P < 0.01$). There were no significant difference of the microflora structure in each functional constipation groups ($P > 0.05$). At the phylum level, Firmicutes, Actinomycetes, Bacteroidetes and Proteobacteria were the most abundant flora in the intestinal microbial communities of each groups. Among them, the abundance of Firmicutes in pre-treatment group (0.402 ± 0.11) and treatment 1 month group (0.408 ± 0.108) were lower than healthy control group (0.615 ± 0.16) ($P < 0.05$). The abundance of Bacteroidetes in pre-treatment group (0.206 ± 0.101) was higher than healthy control group (0.064 ± 0.052) ($P < 0.05$). At the genus level, Bifidobacterium was the dominant species in each groups. The abundance of Bacteroides and Streptococcus in pre-treatment group ($0.037 \pm 0.028, 0.002 \pm 0.002$), treatment 1 month group ($0.029 \pm 0.02, 0.009 \pm 0.013$) and treatment 2 month group ($0.034 \pm 0.015, 0.004 \pm 0.005$) were lower than healthy control group ($0.095 \pm 0.061, 0.033 \pm 0.034$) ($P < 0.05$). The serum 5-HT in pre-treatment group (0.482 ± 0.214), treatment 1 month group (0.743 ± 0.189) and treatment 2 month group (0.676 ± 0.221) were lower than healthy control group (1.071 ± 0.149) ($P < 0.05$). The serum 5-HT of children in treatment 1 month group and treatment 3 month group (0.901 ± 0.152) were significantly higher than pre-treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** There are changes in the structure of intestinal flora in children with functional constipation, There may be a correlation between constipation and intestinal flora. The addition of multiple probiotics can improve the intestinal flora structure and increase the level of 5-HT in children with constipation.

【Keywords】 children; functional constipation; gut microbiota; 16S rDNA sequencing; 5-hydroxytryptamine

便秘指排便次数减少、粪便干硬和(或)排便困难,按照病因可分为器质性便秘和功能性便秘(functional constipation, FC)。全球儿童的功能性便秘患病率约为0.5%~32.2%,均值为14.4%,17%~40%的儿童出生后第一年即出现便秘症状^[1-3]。目前功能性便秘的发病机制仍不明确,肠道菌群紊乱、胃肠动力及肠道神经内分泌异常等在功能性便秘的发生、发展中起重要作用^[4]。本研究利用16S rDNA及酶联免疫技术分析添加复合益生菌后便秘患儿肠道菌群和体内5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的变化趋势,并评价益生菌对儿童功能性便秘的影响。

材料与方 法

1 一般资料

收集2022年7月至2023年7月在济南市儿童医院门诊收治的诊断为儿童功能性便秘的患儿为研究对象,按不同治疗时段分为治疗前组(ZLQ)、治疗1月组(ZL1M)、治疗2月组(ZL2M)、治疗3月组(ZL3M);同期选取我院儿童保健科体检的同年龄段健康儿童为健康对照组(JK)。分析观察患儿相关临床资料并检测其就诊前后不同时期肠道内容物及血清样本。本研究方案的制定符合《世界赫尔辛基宣言》的相关要求,且经我院伦理委员会审核通过。

2 诊断标准

儿童功能性便秘诊断标准^[5]:参照功能性胃肠病罗马IV诊断标准(适用于4~14岁儿童):便秘每周至少发生1次,时间持续1个月以上,且符合以下2项或

多项条件,但IBS的诊断依据不足:(1)4岁以上儿童每周在厕所排便 ≤ 2 次;(2)每周至少出现1次粪便失禁;(3)有过粪便滞留的被动姿势或过度克制排便病史;(4)有排便疼痛或困难的病史;(5)直肠内存在大粪块;(6)粗大粪块曾堵塞抽水马桶。经过适当评估,症状不能用其他疾病来完全解释。

3 纳入与排除标准

纳入标准:①符合儿童功能性便秘诊断标准;②年龄4~14岁;③获得家属知情同意。排除标准:①近2周内使用抗生素、益生菌;②其他器质性疾病导致便秘;③患有严重精神障碍性疾病等因素,无法配合完成治疗的患儿;④对本研究药物成分过敏。

4 治疗方法

患儿诊断便秘后,给予聚乙二醇电解质散口服软化大便,同时予复合益生菌口服3个月,复合益生菌(山东探克生物技术有限公司,产品标准号Q/SHKJ0003S,规格:2g*12包/盒,菌种包括:长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、发酵乳杆菌、瑞士乳杆菌、副干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、嗜热链球菌、低聚果糖、低聚麦芽糖),使用温水冲服,3岁以下用1包药/次/qd,3~14岁用1包药/次bid。

5 研究方法

5.1 肠道菌群检测与分析方法 分别于治疗前后(0、1、2、3月)采集患儿粪便样本进行肠道菌群检查,采用16S rDNA进行肠道菌群测序和处理。集中批量检测粪便样本:提取标本4℃解冻,并与超纯水1:3稀释混合,制成粪便浆。使用ZR-96粪便DNA试剂盒,分

离 DNA。提取样品总 DNA 后,根据保守区设计得到引物,在引物末端加上测序接头,进行 PCR 扩增并对其产物进行纯化、定量和均一化处理形成测序文库,建好的文库先进行文库质检,质检合格的文库用 Illumina HiSeq 2500 进行高通量测序。利用 QIIME2 dada2 软件进行序列去噪,获得 ASV(feature)特征序列和 ASV 丰度表格,基于得到的 ASV 和 ASV 丰度表格进行 Alpha 多样性分析和 Beta 多样性分析,利用 LEfSe 分析在组与组之间寻找差异的生物标志物种。

5.2 血 5-HT 检测方法 研究对象在抽血前 1 d 内,禁食含巧克力、牛奶等食物,晨起抽取空腹静脉血 3 mL,静置 15 min 后,高速离心取上清液存于 -80°C 冰箱保存,用 ELISA 法测定血清 5-HT 水平。

6 观察指标

(1)观察分析便秘患儿治疗前后不同时期肠道菌群差异;(2)分析便秘患儿治疗前后不同时期血 5-HT 变化。

7 统计学方法

应用 SPSS 23.0 统计学软件处理数据,计量资料以均数 \pm 标准差表示,多组间数据比较,方差齐时,采用单因素方差分析,方差不齐时,采用 Kruskal-Wallis 检验,组间两两比较采用 Bonferroni 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 一般情况

共纳入便秘患儿 10 例,其中男 6 例、女 4 例,年龄 4~12(7.16 ± 2.2)岁;健康儿童 18 例,其中男 10 例、女 8 例,年龄 4~13(7.5 ± 2.63)岁。两组间性别及年龄的差异均无统计学意义。所有应用复合益生菌患儿无不良反应发生。

2 便秘患儿不同时期肠道菌群多样性分析

2.1 Alpha 多样性分析 对各组研究对象的肠道菌群在进行统一聚类和平后进行分析,各组之间 Alpha 多样性指数(4 个指数)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1。

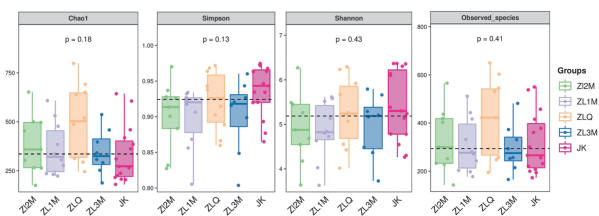


图 1 各组 Alpha 多样性指数
Fig. 1 The Alpha diversity index in each group

2.2 Beta 多样性分析 Beta 多样性分析中,主坐标分析(Principal coordinates analysis, PCoA)显示便秘

各组肠道菌群结构与健康组肠道菌群结构差异较大(图 2)。PERMANOVA 分析显示,便秘治疗前组($F = 4.074, P = 0.001$)、治疗 1 月($F = 4.433, P = 0.001$)、治疗 2 月($F = 3.452, P = 0.002$)、治疗 3 月组($F = 2.309, P = 0.011$)菌群结构与健康对照组相比,存在显著差异($t = 1.269, P = 0.001$),便秘各组治疗前后差异不大。

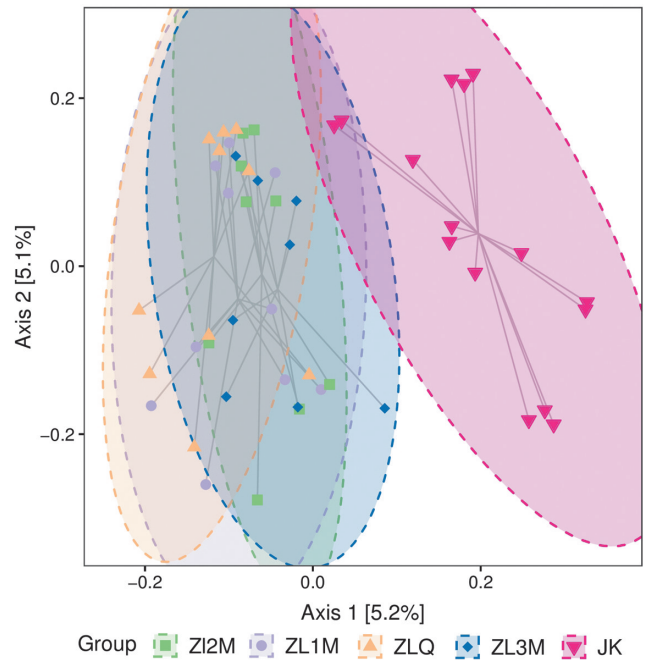


图 2 各组肠道菌群差异 PCoA
Fig. 2 PCoA analysis of intestinal flora in each group

3 便秘患儿肠道菌群物种组成及差异分析

3.1 便秘患儿不同时期肠道菌群在门水平的组成及差异性比较 门水平分析:各组主要菌群丰度排名前 4 位均依次为厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门、变形菌门。便秘治疗前组($P = 0.013$)、治疗 1 月组($P = 0.017$)与健康组相比,厚壁菌门丰度降低,差异有统计学意义;随着治疗时间的推进,治疗 2 月、治疗 3 月厚壁菌门丰度呈逐渐升高趋势。放线菌门各组间差异无统计学意义。便秘治疗前组与健康组相比($P = 0.001$),拟杆菌门丰度高,差异有统计学意义;随着治疗时间的推进,治疗 1 月、治疗 2 月、治疗 3 月拟杆菌门丰度呈逐渐降低趋势。见图 3,表 1。

3.2 便秘患儿不同时期肠道菌群在属水平的组成及差异性比较健康对照组肠道菌群丰度排名前 5 位的分别为双歧杆菌属、粪杆菌属、经黏液真杆菌属、拟杆菌属、链球菌属。便秘治疗前组肠道菌群丰度排名前 5 位的分别为双歧杆菌属、拟杆菌属、粪杆菌属、链球菌属、经黏液真杆菌属。便秘治疗 1、2 月组肠道菌群丰度排名前 5 位的分别为双歧杆菌属、粪杆菌属、拟杆菌属、链球菌属、经黏液真杆菌属。便秘治疗 3 月组肠

道菌群丰度排名前5位的分别为双歧杆菌属、粪杆菌属、经黏液真杆菌属、拟杆菌属、链球菌属。

便秘治疗前组 ($P = 0.047$)、治疗1月组 ($P = 0.011$)、治疗2月组 ($P = 0.02$)与健康对照组相比,拟杆菌属丰度组成低,差异有统计学意义;便秘治疗前组 ($P = 0.009$)、治疗1月组 ($P = 0.002$)、治疗2月组 ($P = 0.009$)与健康对照组相比,链球菌属丰度组成低,差异有统计学意义。见图4,表2。

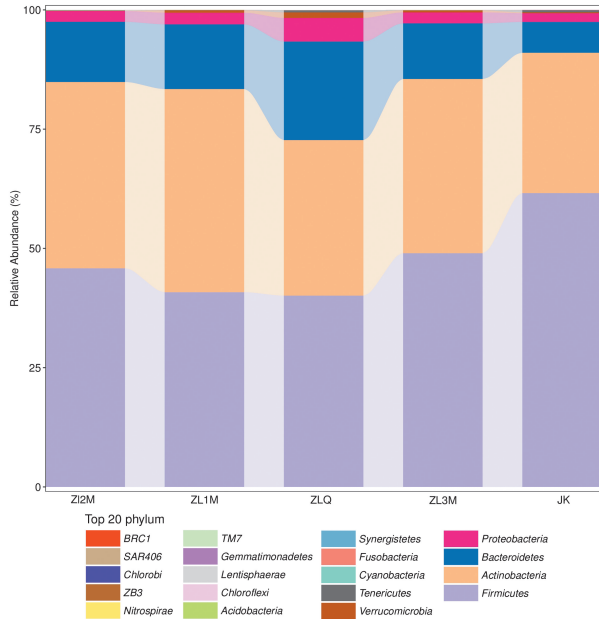


图3 各组肠道菌群在门水平比较

Fig. 3 Comparison of intestinal flora at phylum level in each group

表1 各组肠道菌群相对丰度门水平比较 (%)

Table 1 Comparison of relative abundance of intestinal flora at phylum level in each group

组别	厚壁菌门	放线菌门	拟杆菌门	变形菌门
健康组	0.615±0.16	0.294±0.184	0.064±0.052	0.018±0.019
治疗前组	0.402±0.11*	0.326±0.182	0.206±0.101*	0.049±0.07
治疗1月组	0.408±0.108*	0.423±0.109	0.135±0.09	0.024±0.013
治疗2月组	0.46±0.209	0.39±0.20	0.126±0.08	0.022±0.012
治疗3月组	0.488±0.156	0.366±0.219	0.116±0.09	0.022±0.018
F/Z	4.157	0.916	4.374	4.74
P	0.006	0.462	0.004	0.315

注:与健康组比较,* $P < 0.05$ 。

表2 各组肠道菌群相对丰度属水平比较 (%)

Table 2 Comparison of relative abundance of intestinal flora at genus level in each group

组别	双歧杆菌属	粪杆菌属	经黏液真杆菌属	拟杆菌属	链球菌属
健康组	0.208±0.173	0.101±0.067	0.05±0.043	0.095±0.061	0.033±0.034
治疗前组	0.305±0.194	0.09±0.069	0.142±0.103	0.037±0.028*	0.002±0.002*
治疗1月组	0.402±0.108	0.134±0.076	0.125±0.095	0.029±0.02*	0.009±0.013*
治疗2月组	0.358±0.199	0.147±0.098	0.103±0.088	0.034±0.015*	0.004±0.005*
治疗3月组	0.332±0.208	0.106±0.103	0.089±0.06	0.067±0.045	0.017±0.023
F/Z	2.111	0.784	2.468	5.641	14.265
P	0.094	0.542	0.058	0.001	0.006

注:与健康组比较,* $P < 0.05$ 。

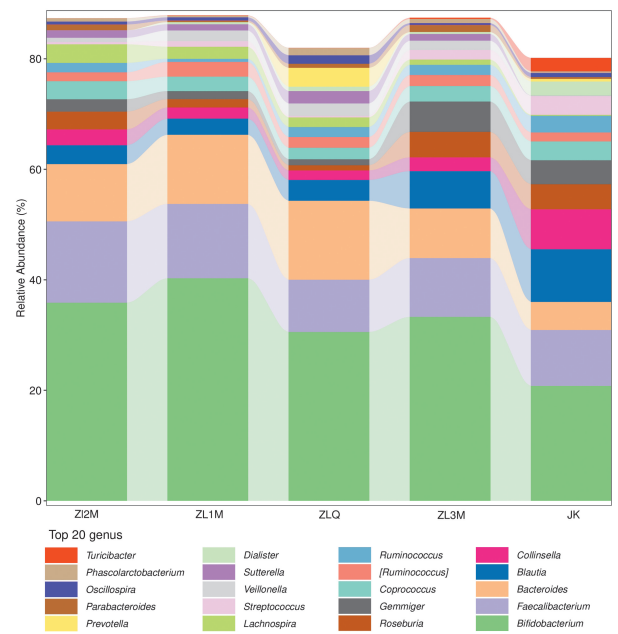


图4 各组肠道菌群属水平比较

Fig. 4 Comparison of intestinal flora at genus level in each group

采用 LEfSe 多级物种差异判别分析寻找便秘患儿治疗前后不同时期的特征性物种 ($LDA > 2$ 表示差异有统计学意义),结果显示未发现差异标志性微生物。

4 便秘患儿治疗前后不同时期 5-HT 变化比较

便秘治疗前组 ($0.482 \pm 0.214, P = 0.000$)、治疗1月组 ($0.743 \pm 0.189, P = 0.001$)、治疗2月组 ($0.676 \pm 0.221, P = 0.001$) 患儿血清 5-HT 低于健康对照组 (1.071 ± 0.149),结果有显著性差异;便秘治疗后1月组 ($P = 0.028$)、治疗3月组 ($0.901 \pm 0.152, P = 0.000$) 患儿血清 5-HT 较治疗前明显升高,差异有统计学意义。

讨论

功能性便秘是困扰儿童的常见问题,其病因繁杂,包括饮食、性别、情绪波动、生活环境、肠道菌群状态、家庭育儿方式和排便习惯等。肠道菌群作为重要的肠道内容物,深度参与肠道正常功能运转。菌群失调可破坏肠道微环境,影响肠道活性物质分泌和肠道功能。人体肠道是一个极为复杂庞大的微生态系统,细菌种类超过 1 500 种,总数约 10^{14} 个,与人体互助共生^[6]。肠道菌群包括需氧菌、厌氧菌和兼性厌氧菌,主要以厌氧菌为主。根据定植部位的不同,肠道菌群大致可分成 3 个生物层:膜菌群,主要由双歧杆菌和乳杆菌组成;中层为类杆菌等厌氧菌;表层主要为大肠埃希菌、肠球菌等需氧和兼性需氧菌^[6-7]。健康稳定的肠道内菌群在抵御外来致病菌的入侵、调节肠黏膜免疫及通透性、发酵多糖产生短链脂肪酸、促进营养吸收与代

谢,辅助多种维生素合成等方面发挥重要的作用。肠道菌群失调作为功能性便秘的发病机制之一已被众多研究所证实^[8-10]。

多数研究表明,添加益生菌制剂可改善功能性便秘患儿的临床症状,已将其列为便秘的重要辅助治疗手段^[11-12]。目前添加益生菌治疗便秘的具体机制尚不明确,推测其主要通过改善肠道微环境和缩短结肠传输时间起作用^[13],主要包括以下3个方面:①健康的肠道微生物环境是促进肠蠕动的重要因素,益生菌可以改变便秘患者的肠道菌群;②益生菌通过代谢产生多种有机酸,使肠腔内pH值下降,调节肠道蠕动和胃肠功能;③益生菌在调节宿主5-羟色胺中起着关键作用,从而促进肠道蠕动。然而,有少部分研究认为,益生菌治疗功能性便秘并没有确切的疗效^[14]。因此,口服微生态制剂作为功能性便秘的辅助治疗,其疗程及安全性仍需进一步的循证依据。

本研究显示便秘组肠道菌群较健康儿童Alpha多样性分析之间差异不大,而Beta多样性分析则存在差异。这表明便秘组的肠道微生物在结构上与健康对照组有显著不同,便秘与肠道菌群之间存在着相关性。这与李辉等的研究结果基本一致^[15]。从功能性便秘患儿肠道菌群的门水平组成来看,各组均以厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门、变形菌门为优势菌,便秘治疗前组、治疗1月组较健康组,厚壁菌门丰度组成降低,便秘治疗前组较健康组,拟杆菌门丰度升高,差异有统计学意义;提示便秘儿童存在肠道菌群紊乱情况。这一结果与Parthasarathy等^[16]的研究结果相似,但与国外的另一些研究结果(肥胖便秘患儿厚壁菌门增加,拟杆菌门明显减少)不一致^[17]。便秘患儿肠道菌群变化在不同研究中表现不一致,甚至所得结果相反,考虑其原因为肠道菌群受年龄、体重、地域、饮食、药物等多种因素影响;不同类型的便秘患者肠道菌群也有差异;此外,肠道菌群与便秘的关系可能是互相影响的,延长粪便在结肠内的运输时间可能促使生长缓慢的菌种扩张和定植,导致整个微生物群的结构和功能发生深刻变化。随着添加益生菌治疗时间的推进,便秘患儿的厚壁菌门丰度逐渐升高,拟杆菌门丰度逐渐降低,向着健康儿童门水平菌群构成演变,提示添加益生菌可以改善患儿肠道菌群结构。从功能性便秘患儿的肠道菌群属水平组成来看,双歧杆菌为便秘患儿及健康儿童的优势菌种,两者差异不大。便秘治疗前组、及治疗后1组、治疗后2组与健康对照组相比,拟杆菌属、链球菌属丰度组成低,差异有统计学意义;提示这两种优势菌属的改变与便秘有一定关系。有研究表明,慢性便秘患者较健康人群粪样中双歧杆菌属、乳酸杆菌属、拟杆菌属、梭菌属、链球菌属等优势菌群数量显著下降,而

肠杆菌属、大肠埃希杆菌(埃希杆菌属)、金黄色葡萄球菌(葡萄球菌属)、真菌等潜在致病菌数量升高,且这一趋势与便秘严重相关^[18]。来自Gerritsen等^[19]的研究也显示便秘儿童的肠道菌群与健康儿童相比,主要表现为专性厌氧菌(乳杆菌、拟杆菌、双歧杆菌)相对减少,潜在致病菌(大肠埃希菌、空肠弯曲杆菌、铜绿假单菌)相对增多。本研究肠道菌群属水平的组成差异与上述研究结果基本一致^[17-19]。拟杆菌属及链球菌属正常寄居于人和动物的肠道、口腔、上呼吸道和生殖道等处,大多为正常菌群。它们可以酵解肠腔内的糖类物质,并在代谢过程中产生乙酸、丁酸等短链脂肪酸,此类菌属种数量下降,部分较难消化的寡糖会堆积在大肠中,引起腹胀、腹痛、便秘等症状。

添加的益生菌较难长时间在体内定植,因此需要持续的添加,持续的益生菌添加可能通过增强肠道的上皮屏障作用,进而阻止便秘的进一步加重。目前,尚没有因持续添加益生菌接到不良反应的报告。临床常用的主要益生菌种包括:鼠李糖乳杆菌、罗伊乳杆菌和长双歧杆菌^[20]。研究发现,乳酸杆菌和双歧杆菌可酵解寡糖产生乳酸和醋酸,导致肠腔PH值下降,促进肠道蠕动,使粪便连续不断地推向肛门,最后排出体外;乳酸、醋酸等多种有机酸还可增加肠腔内渗透压,促进肠道内水分吸收,从而软化大便^[21]。本研究添加的菌株为长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、发酵乳杆菌、瑞士乳杆菌、副干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、嗜热链球菌的复合制剂,有利于肠道菌群的改善,同时复合制剂中还含有低聚果糖、低聚麦芽糖等益生元,更有利于与有益菌的生长和疗效的维持。本研究显示在持续添加益生菌治疗后,便秘患儿肠道菌群门、属水平组成更倾向于健康儿童肠道菌群的组成,且治疗后各组菌群差异不明显,提示持续添加可以保持便秘患儿肠道菌群的稳定,对便秘起到维持治疗的作用。

该研究为便秘的长期控制治疗可能提供了依据,通过补充优势菌群的微生物制剂或进行优势菌群移植来调节或改善患儿的肠道菌群紊乱,以达到治疗的目的。

“脑-肠-菌”轴(brain-gut-bacteria axis, BGBA)是肠道微生物组与中枢神经系统的双向通讯系统,在维护肠道功能中起重要作用,脑-肠-菌轴失衡与功能性便秘的发生、发展有密切关联。肠道菌群主要通过影响肠神经系统分泌神经内分泌因子和胃肠激素的产生,参与调控胃肠动力,其主要通过5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)介导完成^[22]。5-HT又叫血清素,属于单胺类神经递质,人体内90%的5-HT存在于消化道黏膜,主要是由肠嗜铬细胞分泌,具有促进胃肠蠕动、水电解质和黏液分泌,还可改善肠壁局部

血液循环^[23]。5-HT 通过 5-HT 受体介导激活存在于黏膜下的内在感觉神经元并释放乙酰胆碱或钙蛋白基因相关肽,使第二指令神经元产生慢兴奋突触后电位,最后激发肠壁的蠕动反射,能引起胃肠道平滑肌的收缩,促进肠道蠕动,从而促进排便^[24]。胃肠道内的益生菌,可促进 5-HT 生成及代谢,从而调节胃肠道动力。本研究显示在便秘患儿体内 5-HT 较健康儿童明显减低,添加益生菌制剂后,便秘儿童体内 5-HT 浓度较治疗前有明显升高,且持续添加益生菌可维持患儿体内 5-HT 相对稳定水平,提示添加益生菌,可显著提高便秘患儿体内 5-HT 水平,从而有助于便秘症状的改善;持续添加益生菌,则对便秘有维持治疗作用,推测其可能机制为添加益生菌后影响肠神经系统分泌神经内分泌因子,促进脑-肠-菌轴平衡恢复而发挥作用。

儿童功能性便秘存在菌群紊乱情况,主要特征为部分优势菌群数量的比例失调及有益菌的缺乏。持续添加益生菌可有效调节肠道菌群平衡,促进胃肠激素(5-HT)分泌,改善便秘症状。复合益生菌对功能性便秘具有防治作用,且未见明显不良反应。当然,由于本研究样本量偏少,所得结论还存在一定片面性,持续添加益生菌对便秘儿童肠道菌群、5-HT 的影响还需多中心、大样本的进一步研究证实。

【参考文献】

- [1] Ho JMD, How CH. Chronic constipation in infants and children [J]. Singapore Med J, 2020, 61(2): 63-68.
- [2] Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 58(2): 258-274.
- [3] Tran DL, Sintusek P. Functional constipation in children; What physicians should know [J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(8): 1261-1288.
- [4] Functional constipation in pediatrics, diagnosis and treatment [J]. Arch Argent Pediatr, 2021, 119(1): s39-s47.
- [5] Vernon-Roberts A, Alexander I, Day AS. Systematic review of pediatric functional gastrointestinal disorders (Rome IV Criteria) [J]. J Clin Med, 2021, 10(21): 5087.
- [6] Goma EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases; a review [J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2020, 113(12): 2019-2040.
- [7] Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 17: 11: 625913.
- [8] Zhang S, Wang R, Li D, et al. Role of gut microbiota in functional constipation [J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2021, 9(5): 392-401.
- [9] Wang JK, Yao SK. Roles of gut microbiota and metabolites in pathogenesis of functional constipation [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 5560310.
- [10] Ohkusa T, Koido S, Nishikawa Y, et al. Gut microbiota and chronic constipation: A review and update [J]. Front Med (Lausanne), 2019, 6: 19.
- [11] Wallace C, Sinopoulou V, Gordon M, et al. Probiotics for treatment of chronic constipation in children [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 3(3): CD014257.
- [12] Partty A, Rautava S, Kalliomaki M. Probiotics on pediatric functional gastrointestinal disorders [J]. Nutrients, 2018, 10(12): 1836.
- [13] 王红玉, 吴捷. 功能性便秘的微生态学的防治策略 [J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(5): 617-620.
- [14] Wojtyniak K, Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children [J]. Eur J Pediatr, 2017, 176(9): 1155-1162.
- [15] 李辉, 王娟, 袁新华. 基于 16S rDNA 测序分析功能性便秘婴幼儿的肠道菌群组成 [J]. 温州医科大学学报, 2022, 52(12): 987-992.
- [16] Parthasarathy G, Chen J, Chen X, et al. Relationship between microbiota of the colonic mucosa vs feces and symptoms, colonic transit, and methane production in female patients with chronic constipation [J]. Gastroenterology, 2016, 150(2): 367-379.
- [17] Zhu L, Liu W, Alkhoury R, et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients [J]. Physiol Genomics, 2014, 46(18): 679-686.
- [18] 陈启仪, 李宁, 姜军. 慢性便秘与脑肠菌群轴的关系 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(12): 1048-1053.
- [19] Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, et al. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics [J]. Genes Nutr, 2011, 6(3): 209-240.
- [20] Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, et al. Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases [J]. J Microbiol Biotechnol, 2019, 29(9): 1335-1340.
- [21] 刘四香, 黄永坤, 王明英, 等. 功能性便秘患儿的肠道菌群分析及治疗干预 [J]. 昆明医科大学学报, 2022, 43(3): 123-127.
- [22] Wang JK, Yao SK. Roles of gut microbiota and metabolites in pathogenesis of functional constipation [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 5560310.
- [23] De Deurwaerdre P, Di Giovanni G. Serotonin in health and disease [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10): 3500.
- [24] Stasi C, Sadalla S, Milani S. The relationship between the serotonin metabolism, gut-microbiota and the gut-brain axis [J]. Curr Drug Metab, 2019, 20(8): 646-655.

【收稿日期】 2024-03-05 【修回日期】 2024-05-29