

双歧杆菌四联活菌片治疗 2 型糖尿病患者便秘的有效性及安全性

袁涛 赵维纲 曹勇 李奇 姚民秀 郝秀仙 于慧 姜彩娥 王海芳 王淑萍
魏晓波 邱蔚

【摘要】 目的 观察双歧杆菌四联活菌片对 2 型糖尿病患者便秘治疗的有效性和安全性。**方法** 本研究为随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床研究。受试者按计算机产生随机数字法 1:1 分为试验组和对照组,分别给予双歧杆菌四联活菌片和安慰剂,治疗 8 周,随访 4 周,维持基础治疗不变。观察完全自发排便次数的变化及完全自发排便比例等。**结果** 7 个中心共入选 234 例(试验组 116 例;对照组 118 例),基线指标两组差异无统计学意义。完全自发排便次数在 0、2、4、8、12 周试验组分别为 0.0(0.0, 1.0)、1.0(0.5, 2.0)、2.0(1.0, 3.0)、3.0(2.0, 3.5)、2.0(1.0, 3.0)次/周;对照组分别为 0.0(0.0, 1.0)、1.0(0.0, 1.5)、1.0(0.0, 1.5)、1.0(0.0, 2.0)、1.0(0.0, 1.5)次/周,治疗 2 周以后两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 12 周,试验组完全自发排便比例更高[0.53(0.40, 0.67)比 0.33(0.00, 0.50), $P = 0.048$],排便更完全;布里斯托大便分类正常者比例更高(66.38% 比 48.31%, $P = 0.005$);肠功能指数改善更显著[42.7(33.3, 56.7)比 60.0(51.7, 75.7), $P < 0.000 1$];改善便秘症状效果更明显;对治疗满意度更高。安全性指标两组差异无统计学意义。**结论** 双歧杆菌四联活菌片用于 2 型糖尿病合并便秘患者,能改善便秘,安全性好。

【关键词】 便秘; 糖尿病; 双歧杆菌四联活菌

An efficacy and safety study of bifidobacterium tetragenous viable bacteria tablets in the treatment of constipation in patients with type 2 diabetes mellitus Yuan Tao, Zhao Weigang*, Cao Yong, Li Qi, Yao Minxiu, Hao Xiuxian, Yu Hui, Jiang Caie, Wang Haifang, Wang Shuping, Wei Xiaobo, Qiu Wei. *Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, The National Health and Family Planning Commission, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhao Weigang, Email: xiehezhaoweigang@163.com

【Abstract】 Objective The incidence of gastrointestinal symptoms in diabetes is higher than that of non-diabetes. Thus, the aim of the present study was to observe the efficacy and safety of bifidobacterium tetragenous viable bacteria tablets in the treatment of constipation in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** This is a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group-comparison clinical research. The subjects were randomly divided into study group and control group according to 1:1 ratio by computer generated random number method. The subjects were either treated with bifidobacterium tetragenous viable bacteria tablets (study group) or placebo (control group) for eight weeks, and they were followed up for four weeks without changing foundation therapy for diabetes. The primary outcome was the change of complete spontaneous bowel movements (CSBMs). **Results** A total of 234 subjects (the study group: 116 cases; the control group: 118 cases) from 7 centers were included in the present study. The baseline characteristics were comparable between the two groups. In the study group, the CSBMs at 0, 2, 4, 8 and 12 weeks were 0.0(0.0, 1.0), 1.0(0.5, 2.0), 2.0(1.0, 3.0), 3.0(2.0, 3.5), 2.0(1.0, 3.0) times per week, respectively, while the CSBMs of the control group at each corresponding weeks were 0.0(0.0, 1.0),

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.005

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科 国家卫生和计划生育委员会内分泌重点实验室(袁涛、赵维纲); 杭州远大生物制药有限公司(曹勇、李奇); 青岛市中心医院内分泌科(姚民秀、郝秀仙); 山东省淄博市中心医院内分泌科(于慧); 河北省邯郸市第一医院药剂科(姜彩娥), 内分泌科(王海芳); 山东省东营市人民医院内分泌科(王淑萍); 洛阳市第一人民医院内分泌科(魏晓波); 浙江省湖州市中心医院内分泌科(邱蔚)

通信作者: 赵维纲, Email: xiehezhaoweigang@163.com

1.0(0.0, 1.5), 1.0(0.0, 1.5), 1.0(0.0, 2.0), 1.0(0.0, 1.5) times per week, respectively. There is significant difference in CSBMs between the two groups ($P<0.05$). Moreover, after 12 weeks treatment, the CSBMs over spontaneous bowel movements (SBMs) ratio in the study group was higher than that in the control group [0.53 (0.40, 0.67) vs 0.33 (0.00, 0.50), $P=0.048$], indicating a more complete evacuation sensation in the study group. More subjects in the study group (66.38%) reached Bristol stool classification of normal criteria than those in the control group (48.31%, $P=0.005$). There were significantly improvement of bowel function index in the study group [study group 42.7 (33.3, 56.7), control group 60.6 (51.7, 75.7), $P<0.000 1$]. Furthermore, the symptoms of constipation was improved, and the satisfaction for the treatment was high in the study group. There were no significant differences of the safety indicators between the two groups. **Conclusions** Bifidobacterium tetragenous viable bacteria tablets can be used in patients with type 2 diabetes mellitus and constipation. Compared with placebo, it improves constipation and has no obvious adverse effects.

【Key words】 Constipation; Diabetes mellitus; Bifidobacterium tetragenous viable bacteria tablets

糖尿病患者胃肠道症状的发生率高于非糖尿病患者, 75%有餐后腹胀、恶心、腹痛、腹泻、便秘^[1], 影响生活质量。便秘是自主神经病变导致胃肠功能紊乱的主要表现之一, 糖尿病神经病变患者 60%有便秘, 主要因结肠动力障碍, 甚至表现为结肠扩张、肠梗阻^[2]。便秘可引起眼底出血、失明、诱发心脑血管病发作, 也是加重血糖不稳定的原因。临床上治疗糖尿病患者便秘的药物多为泻药^[3], 其效果欠佳, 常出现副作用。双歧杆菌四联活菌片(思连康, 杭州远大生物制药有限公司)是生物制品三类新药, 具有自主知识产权(发明专利号: ZL01108353.0, 国际专利主分类号: A61K35/74), 是一种厌氧菌与需氧菌结合制成的复方微生态制剂, 治疗多种病因导致的腹泻有显著疗效; 但是对于糖尿病合并便秘的疗效, 临床研究很少。本研究主要观察双歧杆菌四联活菌片对 2 型糖尿病患者便秘治疗的有效性和安全性。

对象与方法

一、对象

本研究从 2015 年 8 月开始, 至 2016 年 8 月结束。入选标准: 符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准^[4], 临床诊断 2 型糖尿病, 病程 ≥ 1 年; 年龄 18~70 周岁; 糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 7\%$, 且 $\leq 12\%$; 符合慢性便秘诊断标准^[5], 病程 ≥ 6 个月; 自愿签署书面知情同意书。排除标准: 其他类型糖尿病; 血糖控制不稳定(空腹血糖 >11.1 mmol/L); 6 个月内有糖尿病急性并发症; 器质性便秘、药物性便秘; 近 2 周内使用过可能影响临床结果评价的药物, 如抗生素等; 6 个月内有心肌梗死或卒中史, 或存在严重心血管疾病及风险者; 肝、肾功能异常者; 药物控制后收缩压 ≥ 160 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 舒张压 >90 mmHg 或有低血压(静息坐位血压

$<90/50$ mmHg)。入选对象按计算机产生的随机数字法 1:1 分为试验组和对照组。本研究经北京协和医院伦理委员会审批通过(批文号: HS-881)。

二、方法

1. 试验设计: 本研究为随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床研究。研究药物由杭州远大生物制药有限公司生产并免费提供。试验药: 双歧杆菌四联活菌片(国药准字 S20060010, 0.5 g/片, 2~8℃避光贮藏、保存和运输)。对照药: 试验药模拟剂。

2. 给药方案: 基础治疗+双歧杆菌四联活菌片(试验组)或安慰剂(对照组), 3 次/d, 3 片/次, 餐后温开水送服, 需与基础治疗药间隔 15 min。连续服用 8 周。随访期 4 周。基础治疗: 糖尿病常规治疗, 口服药物或胰岛素不限, 在研究中不改变饮食类型、基础治疗方案及剂量。

三、疗效评价

1. 主要疗效指标: 完全自发排便次数(complete spontaneous bowel movements, CSBMs, 只有患者认为有完全排空感觉的自主排便才称为完全自发排便)。有效: CSBMs ≥ 3 次/周, 且较基线增加至少 1 次/周。无效: CSBMs <3 次/周, 或未较基线期增加。

2. 次要疗效评价: (1) CSBMs 与自发排便(spontaneous bowel movements, SBMs, 即自主排便)的比率; (2) 布里斯托大便分类法(Bristol stool scale)^[6]: 大便性状(第三、四型为正常便)恢复正常的比例; (3) 肠功能指数(bowel function index, BFI)变化: 治疗前分值-治疗后分值; (4) 便秘患者症状自评量表; (5) 患者对“变化”的总体印象量表: 受试者评价“排便情况变化与改善”, 变化程度分 7 个等级, 1=明显改善, 7=明显恶化, 在治疗终点评价; (6) 用药后首次 CSBM 发生时间。

3. 安全性评价: 生命体征及体格检查(包括肛

门直肠指检);实验室指标:血常规、肝肾功能、尿常规、心电图;不良事件发生率;安全性评价标准(无、轻度、中度、重度)。

四、统计学分析方法

采用 SAS9.4 统计软件包进行分层区组随机。均衡性分析:对两组资料的人口学特征、一般情况、基线情况进行可比性分析。计量资料正态分布者用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较用 t 检验;非正态分布者用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,两组间比较用秩和检验。两组各次随访的计数资料用样本量(构成比)进行统计描述;两组治疗前后的变化用 χ^2 检验或非参数检验。安全性评价:汇总不良事件发生率;用 Fisher 确切概率法比较两组不良事件发生率及与研究药物有关的不良事件发生率。

结 果

一、基线资料

本研究 7 个中心入选受试者 234 例(试验组 116 例;对照组 118 例);完成研究 214 例(试验组 111 例;对照组 103 例);未完成研究 20 例,试验组 5 例(失访 4 例,其他原因 1 例),对照组 15 例(缺乏疗效 8 例,违背试验方案 1 例,失访 4 例,其他原因 2 例)。两组基线指标有可比性($P > 0.05$, 表 1)。

二、疗效

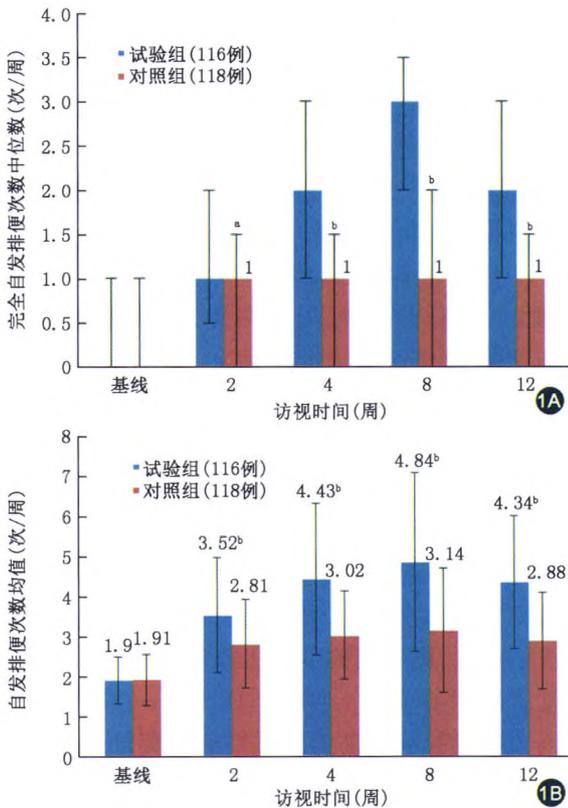
1. 主要疗效:图 1A 显示,治疗 2 周试验组 CSBMs 即有显著改善,治疗 2 周时试验组 CSBMs 1.0(0.5, 2.0)次/周,对照组 1.0(0.0, 1.5)次/周,两组差异有统计学意义($P = 0.000 4$),治疗有效率分别为 10.34% 和 1.69%($P = 0.005 4$)。在维持治疗期,CSBMs 持续改善,随治疗时间延长,CSBMs 次数逐渐增多,试验组与对照组治疗 4 周时分别为 2.0(1.0, 3.0)次/周和 1.0(0.0, 1.5)次/周,8 周分别为 3.0(2.0, 3.5)次/周和 1.0(0.0, 2.0)次/周,治疗有效率 4 周分别为 31.90% 和 2.54%,8 周为 50.86% 和 3.39% ($P < 0.000 1$)。治疗结束后 4 周,试验组 CSBMs 虽然较治疗 8 周时有下降,但回落至治疗 4 周时水平,仍然优于对照组,试验组为 2.0(1.0, 3.0)次/周,对照组为 1.0(0.0, 1.5)次/周($P < 0.000 1$)。试验组随用药时间增加,CSBMs 呈递增趋势;对照组变化趋势不大。

治疗前后两组患者 SBMs 的变化(图 1B)与 CSBMs 变化趋势相似,基线时两组间差异无统计学意义[试验组(1.90±0.58)次/周,对照组(1.91±0.64)次/周, $P = 0.941$],治疗 2 周 SBMs 即有改善,试验组为(3.52±1.44)次/周,对照组为(2.81±1.10)次/周,两组差异有统计学意义($P < 0.000 1$);随治疗时间延长,SBMs 逐渐增多,治疗 4 周轻度升高[(4.43±1.89)次/周和(3.02±1.10)次/周; $P < 0.000 1$],8 周达峰,试验组(4.84±2.23)次/周,对照组(3.14±1.55)次/周; $P <$

表 1 两组患者基线资料比较

组别	例数	男性[例(%)]	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	体重(kg, $\bar{x} \pm s$)		
试验组	116	45(38.8)	57.4±9.5	165.3±7.7	69.9±13.9		
对照组	118	52(44.1)	57.7±8.2	165.5±7.3	68.3±9.5		
P 值		0.412 8	0.807 6	0.846 0	0.296 7		
组别	例数	体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程(年, $\bar{x} \pm s$)	慢性便秘[例(%)]	便秘病程(月, $\bar{x} \pm s$)	使用 α 糖苷酶抑制剂[例(%)]	
试验组	116	25.5±4.3	9.5±6.4	114(98.28)	37.8±34.1	32(27.59)	
对照组	118	24.9±2.8	9.2±6.2	118(100.00)	39.6±45.8	34(28.81)	
P 值		0.191 2	0.732 1	0.244 7	0.731 9	0.834 8	
组别	例数	使用二甲双胍[例(%)]	HbA1c(%, $\bar{x} \pm s$)	有疾病治疗史[例(%)]	有其他疾病及用药史[例(%)]	CSBMs[次/周, $M(P_{25}, P_{75})$]	SBMs(次/周, $\bar{x} \pm s$)
试验组	116	76(65.51)	8.00±1.08	22(18.97)	115(99.14)	0.0(0.0, 1.0)	1.90±0.58
对照组	118	72(61.02)	7.99±1.03	15(12.82)	114(96.61)	0.0(0.0, 1.0)	1.91±0.64
P 值		0.895 4	0.915 0	0.199 4	0.376 2	0.551 3	0.941 2
组别	例数	Bristol 大便性状[例(%)]				肠功能指数[$M(P_{25}, P_{75})$]	患者症状自评量表评分[$M(P_{25}, P_{75})$]
		第一型	第二型	第三型	第四型		
试验组	116	36(31.03)	66(56.90)	11(9.48)	3(2.59)	75.0(63.3, 85.0)	18.0(15.0, 22.5)
对照组	118	28(23.73)	71(60.17)	19(16.10)	0(0.00)	70.0(61.7, 83.3)	17.5(14.0, 21.0)
P 值		0.313 2				0.152 2	0.255 1

注: HbA1c 为糖化血红蛋白; CSBMs 为完全自发排便次数; SBMs 为自发排便次数



注:1A 误差线表示 $P_{25} \sim P_{75}$; 1B 误差线表示 95%CI; 与对照组比较, ^a $P=0.0004$, ^b $P<0.0001$

图1 治疗前后完全自发排便次数(1A)和自发排便次数(1B)的变化(全分析集)

0.000 1; 停药 4 周后 [(4.34 ± 1.66) 次/周和 (2.88 ± 1.20) 次/周; $P<0.000 1$] 逐渐下降至治疗 4 周时水平, 仍优于对照组。

2. 次要疗效:

(1)CSBM_s 与 SBM_s 比率: 治疗第 4、8、12 周时, 试验组 CSBM_s 与 SBM_s 比率分别为 0.50 (0.33, 0.63)、0.59 (0.50, 0.71)、0.53 (0.40, 0.67), 对照组为 0.40 (0.00, 0.50) ($P=0.001 5$)、0.38 (0.00, 0.57) ($P<0.000 1$)、0.33 (0.00, 0.50) ($P=0.048$), 说明试验组受试者 CSBM_s 所占排便次数较多, 排便更完全。

(2)布里斯托大便分类法疗效: 分型正常(第三型和四型)的受试者占全部受试者的比例, 治疗前试验组 12.07%, 对照组 16.1%; 试验结束时(12 周), 试验组 66.38%, 对照组 48.31% ($P=0.005 3$)。说明试验组恢复大便性状更为有效。

(3)肠功能指数评分: 治疗前试验组 75.0 (63.3, 85.0), 对照组 70.0 (61.7, 83.3); 治疗第 4 周, 试验组 50.0 (40.0, 63.3), 对照组 63.3 (56.7, 75.0), $P<0.000 1$; 持续至 12 周, 试验组 42.7 (33.3, 56.7), 对照组 60.0 (51.7, 75.7), $P<0.000 1$ 。试验组改善肠功能更明显。

(4)便秘患者症状自评量表: 试验组治疗前评分 18.0 (15.0, 22.5) 分, 12 周时 8.0 (6.0, 11.0) 分; 对照组治疗前评分 17.5 (14.0, 21.0) 分, 治疗后 12 周 13.0 (11.0, 18.0) 分, 组间比较 $P<0.000 1$, 试验组改善便秘症状更明显。

(5)患者对症状“变化”的总体印象自评量表: 组间差异经秩和检验具有统计学意义 ($P<0.000 1$, 表 2), 试验组对治疗的满意度更高。

(6)用药后首次 CSBM_s 发生时间: 试验组 5 (3, 12) d, 对照组 5 (3, 8) d, $P=0.294$, 对照组有较多缺失, 大多数缺失是因为未观察到 CSBM_s。

(7)合并阿卡波糖对便秘疗效的影响: 使用阿卡波糖的受试者, 治疗 12 周 CSBM_s 的有效率试验组 33.33%, 对照组 0.00%; CSBM_s 与 SBM_s 的比率试验组 0.63 (0.56, 0.71), 对照组 0.33 (0.00, 0.55); 未使用阿卡波糖者, 12 周时 CSBM_s 的有效率试验组 29.35%, 对照组 2.13%; CSBM_s 与 SBM_s 的比率试验组 0.50 (0.40, 0.67), 对照组 0.33 (0.00, 0.50); 显示是否服用阿卡波糖对便秘改善没有影响。

(8)合并二甲双胍对便秘疗效的影响: 使用二甲双胍的受试者, 12 周时 CSBM_s 的有效率试验组 22.78%, 对照组 1.33%; CSBM_s 与 SBM_s 的比率试验组 0.50 (0.40, 0.67), 对照组 0.33 (0.00, 0.50); 不使用二甲双胍者, 12 周时 CSBM_s 的有效率试验组 45.95%, 对照组 2.27%; CSBM_s 与 SBM_s 的比率试验组 0.57 (0.43, 0.73), 对照组 0.33 (0.22, 0.50); 显示是否使用二甲双胍, 对对照组的疗效评价无影响, 但对试验组有影响, 不使用二甲双胍的受试者治疗后的完全排便有效率更高。

(9)试验组和对照组基线 HbA1c 分别为 (8.00 ± 1.08)% 和 (7.99 ± 1.03)%; 12 周时为 (7.28 ± 1.28)% 和 (7.36 ± 1.02)%; 较基线变化值为 (-0.66 ±

表 2 便秘患者对症状“变化”的总体印象自评量表分级[例数(%)]

组别	例数(缺失)	便秘患者症状自评量表分类						
		1级	2级	3级	4级	5级	6级	7级
试验组	110(6)	36(32.73)	45(40.91)	20(18.18)	9(8.18)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
对照组	101(17)	1(0.99)	9(8.91)	19(18.81)	48(47.52)	9(8.91)	15(14.85)	0(0.00)

1.38)%和(-0.64±1.14)%。基线、12周和相对基线变化值组间比较,经*t*检验差异均无统计学意义(*P*>0.05)。

三、安全性评价

试验组和对照组在治疗前后生命体征和实验室检查指标均无明显变化。两组不良事件发生率相似,均无严重不良事件发生。

讨 论

国内外指南对便秘的治疗虽然有一定的更新,但糖尿病患者便秘治疗仍以泻药为主。新的治疗药物之一普卡必利(prucalopride),是二氢苯并咪喃羧酰胺衍生物,为高选择性5-羟色胺4受体激动剂,能促进肠动力,使胆碱能神经元释放乙酰胆碱,乙酰胆碱可以刺激结肠纵形肌收缩、环形肌松弛而推动肠内容物。一些大规模、随机、安慰剂对照临床研究已经证实了其有效性、安全性及改善生活质量,在很多国家已批准使用。其主要副作用为腹泻、头痛、恶心和腹部不适,亚洲人群报道腹泻发生率更高^[7]。益生菌类制剂临床上已广泛应用于多种原因导致的腹泻,包括肠易激综合征、菌群失调等,疗效明确,但治疗糖尿病合并便秘的临床研究不多。本研究中使用的双歧杆菌四联活菌片(婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌和蜡样芽孢杆菌),在同类产品中首次采用厌氧菌与需氧菌相结合的方法制成,前三种菌属于人体胃肠道正常菌群,可在胃肠道形成生物屏障;蜡样芽孢杆菌属于非人体胃肠道正常菌群,可在胃肠道中定植并消耗氧气,为婴儿双歧杆菌等其他厌氧菌营造适宜环境,促进其生长和繁殖。该四联菌能补充人体正常菌群,促进生理性细菌的生长,重建菌群平衡,维持肠道正常功能。因此,在糖尿病便秘患者尝试双歧杆菌四联活菌治疗有一定的理论基础。本研究主要观察该四联活菌片对糖尿病患者便秘治疗的有效性和安全性,结果表明试验组患者排便次数显著增加,治疗后排便改善的总有效率(30.17%)高于对照组(1.69%)。次要疗效指标,CSBMs与SBMs的比率在服药第4、8、12周时,试验组均高于对照组,说明CSBMs所占排便次数较多,排便更完全。布里斯托大便分类正常的患者比例在试验组由治疗前的12.07%增加至66.38%,对照组治疗后为48.31%,说明恢复大便性状更有效。肠功能指数评分治疗4周即有显著改善,疗效持续至12周,便秘患者症

状自评量表评分12周时试验组优于对照组,患者对治疗的满意度更高。本研究全面评价了大便性状、肠功能指数及受试者对排便的满意度,试验组均显著高于安慰剂组;两组不良事件发生率相似,无严重不良事件发生,为糖尿病合并便秘患者的治疗提供了一个新的选择。

已有研究证实,肠道菌群失调与宿主糖尿病密切相关^[8]。有研究者检测了16例2型糖尿病患者和相匹配的12例健康人肠道菌群,显示二者菌群多样性无差异,均以拟杆菌门及厚壁菌门为主,但菌属差异显著,糖尿病患者拟杆菌、柔嫩梭菌、双歧杆菌显著降低^[9]。糖尿病大鼠肠道益生菌(双歧杆菌和乳酸杆菌)数量减少,并随降糖治疗的血糖下降而升高^[10]。将正常饲养的小鼠与无菌鼠相比,前者更易发生胰岛素抵抗,表明肠道菌群与胰岛素抵抗的发生相关;肠道菌群刺激机体免疫系统所产生的白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子α(TNFα)等细胞因子可以影响胰岛素敏感性和葡萄糖代谢^[11];肠道菌群产生的“内毒素血症”可能是引发炎症反应导致肥胖和2型糖尿病发生的重要因素^[12]。双歧杆菌能改善糖耐量和葡萄糖诱发的胰岛素分泌,降低高脂饮食诱导的糖尿病小鼠内毒素血症和血浆脂肪组织的促炎症因子水平,使小鼠的低浓度炎症好转,从而改善糖尿病代谢紊乱的状态^[13]。这些研究均提示肠道菌群与糖尿病的发生发展密切相关。本研究在糖尿病便秘患者中应用双歧杆菌四联活菌片治疗,观察到便秘患者排便次数和大便性状的改善,反映了肠道功能的恢复,但是在停药后,排便次数逐渐减少,该效果不能持续存在,呈倒“U”字形曲线,说明服药期间可能改善肠道菌群,而停药后作用逐渐消失,便秘疗效的改善需要坚持服药。本研究不足之处在于没有直接定性及定量检测治疗前后糖尿病患者肠道菌群种类和数量的变化,未能明确建立稳定的有益肠道菌群的治疗周期,以及服用双歧杆菌四联活菌是否会影响糖尿病患者糖代谢、胰岛素分泌和胰岛素敏感性,我们将在后续研究中进一步探索。

本研究进行了是否合并使用阿卡波糖和二甲双胍的亚组分析。阿卡波糖的作用机制为抑制碳水化合物在小肠的吸收,使更多的碳水化合物进入到结肠,影响结肠内菌群的营养供应,同时可能出现腹胀等胃肠道反应。为观察使用阿卡波糖是否影响双歧杆菌四联活菌对便秘的疗效,本研究将阿卡波糖作为分层因素,结果表明使用阿卡波糖的受

试者,与未用者相比,治疗 12 周后 CSBMs 的有效率试验组分别为 33.33% 和 29.35%, 对照组为 0.00% 和 2.13%; 说明在本研究中是否服用阿卡波糖不影响对便秘的改善。临床上治疗 2 型糖尿病口服降糖药的一线药物为二甲双胍,其主要不良反应为胃肠道反应,为了解使用二甲双胍是否影响双歧杆菌四联活菌对便秘的疗效,本研究将二甲双胍也作为分层因素,结果表明使用二甲双胍的受试者,与未用者相比,治疗 12 周后 CSBMs 的有效率试验组分别为 22.78% 和 45.95%, 对照组为 1.33% 和 2.27%; 说明是否使用二甲双胍,对安慰剂组的疗效评价无影响,但对试验组有影响;未使用二甲双胍的受试者治疗 12 周后的完全排便有效率是使用二甲双胍者 1 倍余,但是试验组和对对照组 CSBMs 均有改善,二甲双胍是否会影响双歧杆菌四联活菌对便秘的疗效,还需要更大样本量的临床研究来证实。

以上结果表明,双歧杆菌四联活菌片用于糖尿病合并便秘患者,与安慰剂相比,改善便秘疗效确切,不良反应少,临床应用安全性较好,具有广泛的临床应用前景;是否能通过改善肠道菌群变化而进一步改善血糖控制,还需要进一步研究证实。

利益冲突 本研究由杭州远大生物制药有限公司资助

参 考 文 献

- [1] Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults[J]. Arch Intern Med, 2001,161(16):1989-1996.
- [2] Gatopoulou A, Papanas N, Maltezos E. Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: current status and new achievements for everyday clinical practice[J]. Eur J Intern Med, 2012,23(6):499-505. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.03.001.
- [3] Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis[J]. Gut, 2011,60(2):209-218. DOI: 10.1136/gut.2010.227132.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2014,6(7):447-498. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.07.004.
- [5] Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders[J]. Gastroenterology, 2006,130(5):1480-1491. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.061.
- [6] Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time[J]. Scand J Gastroenterol, 1997,32(9):920-924. DOI: 10.3109/00365529709011203.
- [7] Omer A, Quigley EMM. An update on prucalopride in the treatment of chronic constipation[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2017,10(11):877-887. DOI: 10.1177/1756283X17734809.
- [8] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. Nature, 2012,490(7418):55-60. DOI: 10.1038/nature11450.
- [9] Wu X, Ma C, Han L, et al. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes[J]. Curr Microbiol, 2010,61(1):69-78. DOI: 10.1007/s00284-010-9582-9.
- [10] Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004,101(44):15718-15723. DOI: 10.1073/pnas.0407076101.
- [11] Angelopoulos N, Goula A, Tolis G. Current knowledge in the neurophysiologic modulation of obesity[J]. Metabolism, 2005, 54(9):1202-1217. DOI: 10.1016/j.metabol.2005.04.005.
- [12] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. Diabetes, 2007,56(7):1761-1772. DOI: 10.2337/db06-1491.
- [13] Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia[J]. Diabetologia, 2007,50(11):2374-2383. DOI: 10.1007/s00125-007-0791-0.

(收稿日期:2017-10-25)

(本文编辑:侯鉴君)

·读者·作者·编者·

本刊投稿方式

鉴于目前不断出现冒充我刊名义进行征稿的情况,为维护广大作者的权益和我刊声誉,特郑重声明:

中华医学会信息管理平台的远程稿件管理系统是《中华内科杂志》的唯一投稿平台,该平台仅有以下两种进入方式:(1)登录我刊主页(www.emedicine.org.cn)点击“在线投稿”;(2)在中华医学会主页(www.cma.org.cn)的“在线服务”中点击“期刊在线投/审稿”。

要求通过其他平台或 Email 邮箱、QQ、微信投稿的征稿均非我刊行为,请谨慎投稿。若有疑问可来电询问:010-85158280。