

## 论 著

(临床研究)

## 乳双歧杆菌 Bb12 辅助治疗儿童功能性便秘疗效分析

杜娟, 徐莉, 牟娅妮, 周亚红, 许可青

**【摘要】 目的** 探讨乳双歧杆菌 Bb12 辅助治疗儿童功能性便秘 (FC) 的疗效。 **方法** 选择 2018 年 3 月至 2019 年 7 月期间就诊于常州市第七人民医院便秘门诊的 FC 患儿, 根据随机对照表分为联合组 38 例及对照组 32 例。联合组给予 Bb12 及乳果糖联合治疗 4 周; 对照组给予乳果糖治疗 4 周, 填写调查问卷及随访表格, 观察患儿治疗后 4 周内服药情况 (是否服药、具体剂量、有无不良反应等) 和便秘情况 (病程、排便频率、粪便的 Bristol 分型、便秘伴随症状等), 每 2 周便秘门诊随访, 电话随访患儿治疗后第 8 周的便秘情况。比较 2 组治疗第 4 周和第 8 周的临床疗效。 **结果** 联合组患儿抗拒排便表现较对照组更为显著 (73.68% vs 36.67%,  $P < 0.05$ )。治疗前联合组粪便 Bristol 分型平均为 I ~ II 型, 对照组为 II ~ III 型, 联合组较对照组粪便性状更为干燥坚硬 ( $P < 0.05$ )。2 组治疗后排便频率均较治疗前显著增加、粪便性状均较前软化 ( $P < 0.05$ ); 治疗后第 3 周及第 4 周联合组排便频率 [(4.81 ± 1.43)、(4.81 ± 1.68) 次/周] 高于对照组 [(3.97 ± 1.58)、(4.03 ± 1.33) 次/周,  $P < 0.05$ ]; 治疗后第 4 周 2 组粪便 Bristol 分型平均为 IV 型, 组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。2 组治疗后第 4 周临床疗效比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 治疗后第 8 周联合组临床疗效优于对照组 (97.37% vs 62.50%,  $P < 0.01$ )。 **结论** 乳双歧杆菌 Bb12 辅助治疗儿童功能性便秘有效。

**【关键词】** 益生菌; 乳果糖; 功能性便秘; 儿童**【中图分类号】** R725.7**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1672-271X(2021)06-0610-04**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.06.011

## Effects of Bifidobacterium lactis Bb12 in the adjuvant treatment of functional constipation in children

DU Juan<sup>1</sup>, XU Li<sup>1</sup>, MOU Ya-ni<sup>2</sup>, ZHOU Ya-hong<sup>1</sup>, XU Ke-qing<sup>3</sup>

(1. Department of Pediatrics, Changzhou Seventh People's Hospital, Changzhou 213011, Jiangsu, China;

2. Department of Gastroenterology, Shanghai Children's Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200062, China; 3. General Laboratory, Changzhou Seventh People's Hospital, Changzhou

213011, Jiangsu, China)

**【Abstract】 Objective** To discuss the efficacy of Bifidobacterium lactis Bb12 in the adjuvant treatment of functional constipation (FC) in children. **Methods** This study was a randomized controlled study. A total of 70 children with FC were enrolled in the constipation clinic of Changzhou Seventh People's Hospital, 38 cases in the joint group, 32 cases in the control group. The joint group was treated with Bb12 and lactulose for 4 weeks, while the control group was treated with lactulose for 4 weeks. With the questionnaire and follow-up form, we observed the medication of the children within 4 weeks after treatment (whether to take medicine, specific dose, whether there were adverse reactions, etc) and constipation (course of disease, bowel movements per week, Bristol typing of feces and constipation with symptoms, etc), and visited the constipation clinic every 2 weeks. The constipation of the children was followed up by telephone at the 8th week after treatment. The clinical effects of the two groups were compared at the 4th and 8th week after treatment. **Results** The resistance to defecation in the joint group was more significant than that in the control group (73.68% vs 36.67%,  $P < 0.05$ ). Before the treatment, the average BSFS in the joint group was type I - II and that in the control group was type

作者单位: 213011 常州, 常州市第七人民医院儿科 (杜娟、徐莉、周亚红), 综合实验室 (许可青); 200062 上海, 上海交通大学医学院附属上海儿童医院消化科 (牟娅妮)

II - III, the feces of the joint group were dryer and harder than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The bowel movements in the two groups after treatment were both

increased significantly than before, and the stool was more softened than before ( $P<0.05$ ). The bowel movements in the joint group [ $(4.81\pm1.43)$ ,  $(4.81\pm1.468)$  per week] were higher than those in the control group [ $(3.97\pm1.58)$ ,  $(4.03\pm1.33)$  per week] at the 3rd and 4th week after treatment ( $P<0.05$ ). The average BSFS in the two groups were type IV at the 4th week after treatment, there was no significant difference between the two groups. There was no significant difference between the two groups in the clinical effect at the 4th week after treatment ( $P>0.05$ ). There was more significant difference between the two groups in the clinical effect at the 8th week after treatment ( $97.37\%$  vs  $62.50\%$ ,  $P<0.01$ ). **Conclusion** Bifidobacterium lactis Bb12 is effective in the adjuvant treatment of functional constipation in children.

**[Key words]** probiotics; lactulose; functional constipation; children

0 引言

便秘是儿童的常见病,主要表现为排便次数减少、粪便干硬、排便困难等,我国患病率约是  $3.80\%\sim 29.60\%$ <sup>[1]</sup>,分为功能性便秘(functional constipation, FC)和器质性便秘,其中 FC 占儿童便秘的 90% 以上<sup>[2-3]</sup>。FC 与不良的排便习惯、遗传、饮水量不足、膳食纤维摄入过少、活动量少、肠道菌群失衡、精神负担大等多种因素相关<sup>[4-6]</sup>,主要治疗为解除粪便嵌塞、缓泻剂、饮食指导及排便训练等,经过正规治疗的 FC 儿童,约 50% 在 5 年内痊愈并停药,80% 的儿童在 10 年内痊愈,少数患儿便秘症状可持续到青春期甚至成年<sup>[7]</sup>。乳果糖是一种渗透性泻药,疗效肯定,安全性高,常用于各个年龄段便秘的治疗<sup>[8]</sup>。益生菌被广泛应用于艰难梭菌感染、炎症性肠病、便秘、腹泻、代谢性疾病、过敏性疾病、呼吸道感染,甚至抑郁症等<sup>[9-11]</sup>。一些研究表明,乳双歧杆菌 Bb12 治疗成人便秘存在疗效<sup>[10]</sup>,但对儿童 FC 疗效报道较少,故本文主要对比 Bb12 联合乳果糖及乳果糖治疗儿童 FC 的疗效。

1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选择 2018 年 3 月至 2019 年 7 月期间就诊于常州市第七人民医院便秘门诊的 FC 患儿,纳入标准为 0~6 岁,符合罗马 IV 诊断标准,并排除慢性病或重大医疗问题的患儿。根据随机对照表将研究对象分为联合组及对照组。联合组给予 Bb12 及乳果糖联合治疗,对照组给予乳果糖治疗。治疗期间有 2 名对照组儿童因疗效欠佳转至联合组,联合组 38 例,对照组 32 例。2 组年龄、性别、便秘病程、排便频率、粪便含血丝情况差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(批准号:2018-ky-021),充分告知患儿父母该临床试验细节,父母同意并签署书面知情同意书。

表 1 入组功能性便秘儿童一般情况比较

指标	对照组 ( $n=38$ )	联合组 ( $n=32$ )	$P$ 值
男性[ $n(\%)$ ]	46.88	47.37	0.967
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,月)	28.41 $\pm$ 21.67	35.68 $\pm$ 19.17	0.141
便秘病程( $\bar{x}\pm s$ ,月)	7.76 $\pm$ 11.54	7.93 $\pm$ 6.81	0.937
排便频率( $\bar{x}\pm s$ ,次/周)	2.35 $\pm$ 1.15	2.34 $\pm$ 1.02	0.973
粪便含血丝[ $n(\%)$ ]	31.25	45.95	0.212

**1.2 治疗方法** 2 组均治疗 4 周。乳果糖剂量为: <1 岁 5 mL/次, 1~3 岁 7.5 mL/次, 3~6 岁 10 mL/次, 每日 1 次, 早晨口服, 可根据腹泻及便秘情况, 进行适当调整。Bb12 剂量为: 每次 6 滴, 每日 1 次, 早晨口服, 约 10 亿活菌数。治疗期间停用其他药物。

**1.3 观察指标** 使用调查问卷获取患儿基本信息(姓名、出生年月、身高、体重等), 使用随访表格获取患儿治疗后 4 周内服药情况(是否服药、具体剂量、有无不良反应等)和便秘情况(病程、排便频率、粪便的 Bristol 分型、便秘伴随症状等), 每 2 周便秘门诊随访。并电话随访患儿治疗后第 8 周的便秘情况。临床疗效评价主要根据排便频率及大便性状分为: ①完全缓解: 自主排便频率>2 次/周, Bristol 分型>II 型, 无排便困难及便血。②无效: 仍符合罗马 IV 诊断标准。③改善: 不符合罗马 IV 诊断标准, 未达到完全缓解。比较 2 组治疗第 4 周和第 8 周的临床疗效, 总有效率=(完全缓解+改善/总例数) $\times$ 100%。大便性状评估采用 Bristol 粪便分型标准: I 型(1 分): 粪便为颗粒硬球状; II 型(2 分): 粪便表面凹凸, 香肠状; III 型(3 分): 粪便表面有裂痕, 且为香肠状; IV 型(4 分): 粪便表面光滑, 性状象蛇或香肠一样; V 型(4 分): 柔软块状, 断边光滑; VI 型(5 分): 糊状大便, 粗边蓬松块; VII(5 分): 无固体状, 水状。观察患儿服药期间有无出现恶心、呕吐、腹胀、皮疹等药物不良反应, 并分析其与观察药物的相关性。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验,以  $P\leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 一般情况比较** 联合组患儿抗拒排便表现较对照组更为显著(73.68%vs36.67%, $P<0.05$ ),表现为拒绝使用马桶、扣留行为、排便时哭闹或尖叫等。67 例(95.71%)入组患儿家长记录了治疗后 4 周内的患儿服药情况、排便情况,并且完成便秘门诊回访,另有 3 例患儿并未坚持记录上述信息,仍坚持门诊或者电话随访。

**2.2 排便频率变化** 联合组治疗后 3 周内每周排便频率均显著增加( $P<0.05$ ),第 4 周增加无统计学意义( $P>0.05$ )。对照组治疗后第 1 周排便频率显著增加( $P<0.05$ ),后续 3 周增加差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后第 3 周及第 4 周,联合组排便频率高于对照组( $P<0.05$ )。上述结果提示 BB12 联合乳果糖及单用乳果糖治疗均能有效增加 FC 患儿的排便频率,1 周内即可见效,BB12 联合乳果糖对比单用乳果糖更有效且平稳地增加排便频率。见表 2。

表 2 入组功能性便秘儿童治疗前后排便频率情况比较( $\bar{x}\pm s$ ,次/周)

时间	对照组( $n=38$ )	联合组( $n=32$ )	$P$ 值
治疗前	2.35 $\pm$ 1.15	2.34 $\pm$ 1.02	0.973
治疗后第 1 周	3.81 $\pm$ 1.86*	3.58 $\pm$ 1.78*	0.594
治疗后第 2 周	3.97 $\pm$ 1.60*	4.03 $\pm$ 1.57**	0.880
治疗后第 3 周	3.97 $\pm$ 1.58*	4.81 $\pm$ 1.43** $\Delta$	0.024
治疗后第 4 周	4.03 $\pm$ 1.33*	4.81 $\pm$ 1.68** $\Delta$	0.037

与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与本组治疗后第 1 周比较,# $P<0.05$ ;与本组治疗后第 2 周比较, $\Delta P<0.01$

**2.3 粪便性状变化** 治疗前联合组粪便 Bristol 分型平均为 I-II 型,对照组为 II-III 型,联合组较对照组粪便性状更为干燥坚硬( $P<0.05$ )。联合组治疗后 4 周内每周粪便均有显著软化( $P$  值分别为 $<0.001$ 、 $0.004$ 、 $0.123$ 、 $0.002$ );对照组粪便性状于治疗后第 1 周迅速变软,后续 3 周无明显变化( $P$  值分别为 $<0.001$ 、 $0.015$ 、 $0.067$ 、 $0.161$ )。提示 Bb12 联合乳果糖及单用乳果糖治疗 FC 均能有效软化粪便,其中 Bb12 联合乳果糖更平稳地软化粪便。

治疗后第 4 周 2 组粪便 Bristol 分型平均为 IV 型,较治疗前显著软化( $P<0.05$ ),2 组间比较差异无统计学意义( $P=0.527$ )。见表 3。

表 3 入组功能性便秘儿童治疗前后粪便 Bristol 分型情况( $\bar{x}\pm s$ ,分/次)

时间	对照组( $n=38$ )	联合组( $n=32$ )	$P$ 值
治疗前	2.56 $\pm$ 1.64	1.74 $\pm$ 0.97	0.016
治疗后第 1 周	3.69 $\pm$ 1.64*	3.25 $\pm$ 1.50*	0.256
治疗后第 2 周	4.08 $\pm$ 1.51**	3.68 $\pm$ 1.15**	0.209
治疗后第 3 周	4.32 $\pm$ 1.30**	3.89 $\pm$ 1.35**	0.191
治疗后第 4 周	4.51 $\pm$ 1.40**	4.30 $\pm$ 1.31** $\Delta$	0.527

与本组治疗前比较,\* $P<0.01$ ;与本组治疗后第 1 周比较,# $P<0.05$ 、## $P<0.01$ ;与本组治疗后第 3 周比较, $\Delta P<0.01$

**2.4 临床疗效** 治疗后第 4 周,2 组临床疗效比较差异无统计学意义( $P=0.295$ );治疗后第 8 周,联合组临床疗效优于对照组( $P<0.01$ )。见表 4。表明 Bb12 联合乳果糖对比单用乳果糖治疗儿童 FC,治疗第 8 周临床疗效更为显著。

表 4 入组功能性便秘儿童治疗后临床疗效对比[ $n$ (%)]

组别	n	临床疗效			总有 效率
		完全缓解	改善	无效	
第 4 周					
对照组	32	26(81.25)	2(6.25)	4(12.50)	28(87.50)
联合组	38	28(73.70)	7(18.40)	3(7.90)	35(92.11)
第 8 周					
对照组	32	6(18.75)	14(43.75)	12(37.50)	20(62.50)
联合组	38	35(92.10)	2(5.30)	1(2.60)	37(97.37)*

与对照组比较,\* $P<0.01$

**2.5 不良事件** 2 组治疗过程中家长未汇报不良事件。

## 3 讨 论

FC 发病率高,造成患儿排便困难,甚至大便失禁、肛裂、排便恐惧、腹痛,对孩子的身心健康造成危害。治疗 FC 的主要目标是软化大便、增加排便次数。本研究纳入了 70 例 FC 儿童,联合组给予 Bb12 联合乳果糖治疗,对照组给予乳果糖治疗,联合组及对照组患儿在治疗后排便频率增加,粪便较前软化,其中 BB12 联合乳果糖对比单用乳果糖治疗 FC 更有效且平稳地增加排便频率。2 组间软化粪便作用差异无统计学意义,但是联合组软化粪便作用更为平缓。2 组治疗后第 4 周临床疗效差异无统计学意义,联合组治疗后第 8 周临床疗效优于对照组。

乳果糖常用于便秘的治疗,其不能在胃和小肠中



被吸收,但在结肠内可以作为益生元,被肠道菌群分解产生氢气、短链脂肪、甲烷等。有研究发现乳果糖可改变肠道菌群的多样性,促进双歧杆菌等益生菌的生长<sup>[12]</sup>,致结肠中 pH 值的降低和短链脂肪酸的增加<sup>[13]</sup>。

益生菌在足量给予的时候,带给人体好处,同时存在菌株特异性,部分益生菌被证实治疗便秘存在疗效<sup>[14]</sup>。例如, Bu 等<sup>[15]</sup>对比了干酪乳杆菌 Lcr35、氧化镁和安慰剂治疗儿童便秘 4 周后的疗效,发现 Lcr35 疗效接近氧化镁,但减轻腹痛的作用更佳;Coccorullo 等<sup>[16]</sup>研究发现罗伊氏乳杆菌 DSM 17938 较安慰剂能提高便秘婴儿的排便频率;Sadeghzadeh 等<sup>[17]</sup>对比了乳果糖加上 7 种益生菌与乳果糖加安慰剂对儿童便秘的疗效,2 组的排便频率和粪便稠度均改善,但乳果糖加益生菌组更为显著。另外,研究发现 Bb12 治疗成人便秘能增加排便次数<sup>[10]</sup>, Eskesen 等<sup>[18]</sup>将 1248 名健康人纳入随机双盲对照试验,对比 Bb12 和安慰剂,发现每日摄入 10 亿活菌的 Bb12 能增加排便次数。

益生菌治疗便秘的机制可能与调节肠道菌群有关,部分肠道菌群可以促进肠道蠕动,但机制尚未明确,存在不同的假说<sup>[19]</sup>:①肠道菌群发酵食物后会改变肠道的 pH,低 pH 可促进肠道蠕动;②肠道菌群产生的气体可影响肠道平滑肌收缩;③肠道菌群的代谢产物可通过调节肠道渗透压来增加肠内容物;④肠道菌群的代谢产物可直接作用于肠道平滑肌,如粪球菌、柔嫩梭菌会代谢产生丁酸,丁酸既可抑制结肠平滑肌收缩而引起慢传输型便秘,又可刺激肠对水的吸收而导致粪便干硬。

本研究结果显示,短期口服益生菌治疗儿童 FC 临床疗效较明显,与前期其他相关报告相符<sup>[19]</sup>,究其原因,年龄越小,肠道功能发育尚未完善,肠道菌群功能状态容易受外界影响,与成年人相比,更容易出现肠道菌群失调,相对口服益生菌可以迅速建立正常肠道菌群,积极参与生理功能调节,起效快,同时与乳果糖的协调作用也明显提高了临床疗效。

本研究样本量较少,非双盲研究,存在信息偏倚可能,有待扩大样本量,随访长期疗效,并且进一步研究 Bb12 对 FC 儿童肠道菌群的影响。

#### 【参考文献】

- [1] 吕峻峰,熊 勇,刘玉玲,等.儿童及青少年功能性便秘流行病学调查及危险因素分析[J].中国妇幼保健,2012,27(21):3301-3303.
- [2] Malowitz S, Green M, Karpinski A, et al. Age of onset of functional constipation [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62(4): 600-602.
- [3] 吴建霞,郭秀君.儿童功能性便秘生物反馈治疗研究进展[J].医学研究生学报,2012,25(3):327-329.
- [4] 胡 会,肖咏梅,张 婷.儿童功能性便秘的危险因素分析[J].临床儿科杂志,2015,33(4):306-308.
- [5] Levy EI, Lemmens R, Vandenplas Y, et al. Functional constipation in children: challenges and solutions [J]. *Pediatric Health Med Ther*, 2017, 8: 19-27.
- [6] 苏 静,林 江.功能性便秘的发病机制及中西医结合治疗与离子通道关系的研究进展[J].东南国防医药,2018,20(6):618-620.
- [7] Tabbers MM, Dilozenzo 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.
- [8] Koppen IJ, Lammers LA, Benninga MA, et al. Management of functional constipation in children: therapy in practice [J]. *Pediatric Drugs*, 2015, 17(5): 349-360.
- [9] Rondanelli M, Faliva MA, Perna S, et al. Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses [J]. *Gut microbes*, 2017, 8(6): 521-543.
- [10] 张新艳,付 超,安 琦,等.益生菌补充剂对饮食控制型妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗的影响[J].医学研究生学报,2020,33(6):609-612.
- [11] 季国忠,王静静.细胞免疫及肠道益生菌治疗在肝癌治疗研究中的新进展[J].医学研究生学报,2019,32(7):673-677.
- [12] Zhai SX, Zhu LM, Qin S, et al. Effect of lactulose intervention on gut microbiota and short chain fatty acid composition of C57BL/6J mice [J]. *Microbiolopen*, 2018, 7(6): e612. doi: 10.1002/mbo3.612.
- [13] Mao B, Li D, Ai C, et al. Lactulose differently modulates the composition of luminal and mucosal microbiota in C57BL/6J mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(31): 6240-6247.
- [14] Pärty A, Rautava S, Kalliomäki M. Probiotics on pediatric functional gastrointestinal disorders [J]. *Nutrients*, 2018, 10(12): 1836.
- [15] Bu LN, Chang MH, Ni YH, et al. *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in children with chronic constipation [J]. *Pediatr Int*, 2007, 49(4): 485-490.
- [16] Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, et al. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *J Pediatr*, 2010, 157(4): 598-602.
- [17] Sadeghzadeh M, Rabieefar A, Khoshnevisasl P, et al. The effect of probiotics on childhood constipation: a randomized controlled double blind clinical trial [J]. *Int J Pediatr*, 2014; 937212. doi: 10.1155/2014/937212.
- [18] Eskesen D, Jespersen L, Michelsen B, et al. Effect of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12<sup>®</sup>, on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial [J]. *Br J Nutr*, 2015, 114(10): 1638-1646.
- [19] de Meij TG, de Groot EF, Eck A, et al. Characterization of microbiota in children with chronic functional constipation [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164731. doi: 10.1371/journal.pone.0164731.

(收稿日期:2020-07-30; 修回日期:2020-09-08)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一起)