

枯草杆菌二联活菌联合乳果糖治疗儿童功能性便秘远期疗效观察

吴启富, 匡彪, 赵宁

华蓥市妇幼保健院 儿科, 四川 华蓥 638600

摘要: **目的** 探讨枯草杆菌二联活菌联合乳果糖治疗儿童功能性便秘 (functional constipation, FC) 的远期疗效。**方法** 选择 180 例儿童 FC 患者, 按照治疗的方式不同分为联合组、乳果糖组和妈咪爱组, 每组 60 例。3 组均给予足量饮水、合理饮食、排便习惯训练、增加活动量、心理行为治疗, 乳果糖组口服乳果糖, 妈咪爱组口服枯草杆菌二联活菌多维颗粒剂, 联合组口服枯草杆菌二联活菌多维颗粒剂和乳果糖, 疗程 8 周, 观察大便次数、性状、排便困难及疼痛情况, 比较 3 组停药后 3 个月、6 个月和 12 个月的复发率。**结果** 停药 3 个月, 联合组、乳果糖组和妈咪爱组复发率分别为 10.34%、30.00% 和 25.49%, 联合组明显低于其他两组 ($P < 0.05$); 停药 6 个月, 联合组、乳果糖组和妈咪爱组复发率分别为 18.97%、52.00% 和 41.18%, 联合组明显低于其他两组 ($P < 0.05$); 停药 12 个月, 联合组、乳果糖组和妈咪爱组复发率分别为 24.14%、58.00% 和 49.02%, 联合组明显低于其他两组 ($P < 0.05$); 随访 3、6、12 个月, 联合组患儿大便次数及性状恢复、排便困难及疼痛缓解情况优于乳果糖组和妈咪爱组 ($P < 0.05$)。**结论** 枯草杆菌二联活菌联合乳果糖治疗儿童 FC, 远期疗效显著, 复发率低, 具有一定的临床应用价值。

关键词: 功能性便秘; 枯草杆菌二联活菌; 乳果糖; 儿童

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2016) 05- 0840 -04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.028

Long-term efficacy of medilac-vita combined with lactulose in treatment of functional constipation in children

WU Qi-fu, KUANG Biao, ZHAO Ning

The Material and Children Health Hospital, Huaying 638600, China

Abstract: **Objective** To study the long-term efficacy of medilac-vita combined with lactulose in treatment of functional constipation (FC) in children. **Methods** On the basis of the same routine treatment, which consisted of defecation habit practice, increasing in number of dietary fiber, enough water drinking, suitable exercise, and psychotherapy, a total of 180 children with FC were randomly divided into three groups: medilac-vita and lactulose treatment group (combined treatment group), lactulose treatment group (lactulose group), and medilac-vita treatment group (medilac-vita group). Fecal form, frequency, difficulty, and pain in three groups after 8 weeks were observed, and the relapse rate after following up for 3 months, 6 months, and 1 year were compared. **Results** The relapse rates were 10.34% in combined treatment group, 30.00% in lactulose group, and 25.49% in medilac-vita group at 3 months after therapy ($P < 0.05$); 18.97% in combined treatment group, 52.00% in lactulose group, and 41.18% in medilac-vita group at 6 months after therapy ($P < 0.05$); 24.14% in combined treatment group, 58.00% in lactulose group, and 49.02% in medilac-vita group at 12 months after therapy ($P < 0.05$). The frequency of defecation, normalization of the stool form, and improvement degrees of dysporia and dyschizia in combined treatment group were significantly higher in comparison with lactulose group or medilac-vita group after 3, 6, and 12 months of the treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Medilac-vita combined with lactulose is obviously better and with low relapse rate in treatment of FC in children, which is worthy of application.

Key words: functional constipation; medilac-vita; lactulose; children

儿童功能性便秘 (functional constipation, FC) 属于胃肠动力障碍性疾病, 影响着小儿生活质量及身心发育^[1], 对此种疾病的及时诊断和适宜治疗是

当前儿科医师必须重视的临床课题^[2]。据临床报道, 枯草杆菌二联活菌和乳果糖联合治疗儿童 FC 近期效果显著^[3-4], 但关于远期效果的临床报告较少。为

收稿日期: 2015-07-21

作者简介: 吴启富 (1966—), 男, 主任医师, 本科, 主要从事儿科临床方向的研究。Tel: 18982681838

了探讨二者联合治疗儿童 FC 的远期疗效,应用枯草杆菌二联活菌和乳果糖治疗儿童 FC 60 例,并分别以乳果糖和枯草杆菌二联活菌单独治疗作对照,经临床随访观察 12 个月,取得了较好的效果。

1 资料及方法

1.1 研究对象

选取在 2010 年 3 月至 2012 年 3 月期间华蓥市妇幼保健院诊治的 180 例 4 个月~6 岁符合常规诊断标准^[5]、家长同意完成 8 周治疗和 12 个月随访观察的 FC 患儿作为研究对象,并经院伦理委员会同意,有下列情况之一者将不予纳入:具有消化道器质性疾病或全身系统性疾病;研究期间使用治疗便秘的其他药物或服用其他的胃肠动力药;伴有恶心、呕吐等可能影响药物吸收和疗效判定者;未坚持按时按量服药、中途更换药物或添加药物,无法判断治疗效果或因资料不全等影响疗效判断者;家长未签署知情同意书。按随机数字表法分为联合组、乳果糖组和妈咪爱组。联合组 60 例,男 34 例,女 26 例,平均年龄 (2.93 ± 1.51) 岁,平均病程 (3.78 ± 1.67) 月;乳果糖组 60 例,男 30 例,女 30 例,平均年龄 (3.08 ± 1.73) 岁,平均病程 (3.68 ± 1.68) 月;妈咪爱组 60 例,男 32 例,女 28 例,平均年龄为 (3.04 ± 1.43) 岁,平均病程为 (3.99 ± 1.62) 月。3 组患儿在年龄、性别、病程、大便性状、大便次数、排便困难和疼痛程度方面比较差异均无统计学意义,具有临床可比性。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 3 组均给予足量饮水、合理饮食、排便习惯训练、增加活动量、心理行为治疗。乳果糖组口服乳果糖,<1 岁者,每日给予 5 mL 晨服,1~4 岁者,每日药物起始剂量为 5~10 mL 晨服,若剂量过大出现腹泻则减量;妈咪爱组口服枯草杆菌二联活菌多维颗粒剂,<2 岁者每次 1 g,>2 岁每次 2 g,每天 2 次,于饭后 30 min 口服;联合组口服枯草杆菌二联活菌多维颗粒剂和乳果糖,用法同前。疗程 8 周。3 组均不使用与治疗儿童 FC 相关的其他药物和措施。

1.2.2 观察指标 疗效性指标:分别记录治疗前,治疗结束时及治疗结束后 3、6、12 个月每日的有效排便次数,根据 Bristol 大便性状分型记录大便性状,进行排便困难和疼痛程度评分,了解复发情况。大便性状按 Bristol 分型^[6]计分,1 型对应 1 分,2 型对应 2 分,以此类推。1 型:形状似坚果,为分散的

硬块;2 型:腊肠状,粪便为块状;3 型:为腊肠状,但粪便表面有裂缝;4 型:形状似腊肠或蛇,粪质光滑柔软;5 型:为软团状,粪便边缘清楚;6 型:为绒状物,边缘不清,呈现糊状便;7 型:水样,无固状物。排便困难和疼痛按无、偶有、常有、经常有分别评为 0~3 分。

安全性指标:包括一般的体检项目,血、尿、粪常规,心、肝、肾功能检查,以及心电图检查等,并观察患儿服药期间有无出现恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻、皮疹等药物不良反应,并分析其与观察药物的相关性。

1.2.3 疗效标准 显效:治疗后大便每周 6~7 次,大便性状属 Bristol 分型中的 4、5、6 型,无排便困难和疼痛;有效:治疗后大便每周 3~5 次,大便性状属 Bristol 分型中的 3、4、5、6 型,无或偶尔出现排便困难和疼痛;无效:大便次数及性状、排便困难和疼痛均无明显改善;复发:治疗结束后随访期内显效和有效患儿再次出现便秘或便秘加重,且符合罗马 II 型 FC 诊断标准。

总有效率=(显效+有效)/例数

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组之间比较采用 *t* 检验;计数资料间比较采用卡方检验;等级资料采用 Ridit 进行分析。

2 结果

2.1 3 组排便情况比较

治疗前 3 组患儿在排便次数、大便性状、排便困难和疼痛评分方面比较均无显著性差异;治疗 8 周后,联合组患儿大便性状、排便次数、排便困难和疼痛评分与乳果糖组和妈咪爱组相比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);治疗结束后 3、6、12 个月,联合组患儿排便次数、大便性状、排便困难和疼痛评分与乳果糖组和妈咪爱组比较均有显著性差异($P < 0.05$);乳果糖组和妈咪爱组与治疗 8 周后在大便性状、排便次数、排便困难和疼痛评分方面比较均无显著性差异。见表 1。联合组优于乳果糖组和妈咪爱组。

2.2 3 组临床疗效比较

经过 8 周治疗后,经 Ridit 分析,联合组总有效率(96.67%)与乳果糖组(83.34%)和妈咪爱组(60%)均有显著性差异($P < 0.05$);乳果糖总有效率(83.34%)与妈咪爱(60%)相比差异有显著性($P < 0.05$);治疗结束后 3、6、12 个月,联合组患

儿复发率与乳果糖组和妈咪爱组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 乳果糖组复发率与妈咪爱组相比差异无显著性。见表 2。联合组优于乳果糖组和妈咪爱组。

表 1 3 组排便情况比较 ($\bar{x} \pm s, n=60$)Table 1 Comparison on defecation in three groups ($\bar{x} \pm s, n=60$)

组别	时间	排便次数/(次·周 ⁻¹)	大便性状评分/分	排便困难评分/分	排便疼痛评分/分
妈咪爱	治疗前	1.08±0.56	1.88±0.80	2.28±0.72	2.17±0.74
	治疗 8 周后	4.28±1.57	4.25±1.04	0.88±0.67	0.88±0.69
	随访 3 月	3.75±1.43 [*]	3.71±0.76 [*]	1.22±0.90 [*]	1.25±0.89 [*]
	随访 6 月	3.61±1.44 [*]	3.65±0.72 [*]	1.33±0.93 [*]	1.35±0.89 [*]
	随访 12 月	3.39±1.42 [*]	3.55±0.86 [*]	1.51±0.90 [*]	1.47±0.86 [*]
乳果糖	治疗前	1.13±0.54	1.87±0.81	2.20±0.75	2.25±0.73
	治疗 8 周后	4.47±1.60	4.13±1.10	0.83±0.78	0.83±0.69
	随访 3 月	3.76±1.51 [*]	3.74±0.75 [*]	1.28±0.93 [*]	1.26±0.92 [*]
	随访 6 月	3.48±1.54 [*]	3.60±0.70 [*]	1.38±0.92 [*]	1.40±0.88 [*]
	随访 12 月	3.14±1.41 [*]	3.54±0.84 [*]	1.56±0.91 [*]	1.52±0.86 [*]
联合	治疗前	1.07±0.58	1.78±0.76	2.28±0.74	2.23±0.74
	治疗 8 周后	5.52±1.42 ^{#Δ}	5.10±0.79 ^{#Δ}	0.38±0.56 ^{#Δ}	0.35±0.52 ^{#Δ}
	随访 3 月	5.36±1.18 ^{#Δ}	4.93±0.88 ^{#Δ}	0.45±0.58 ^{#Δ}	0.47±0.57 ^{#Δ}
	随访 6 月	5.28±1.21 ^{#Δ}	4.88±0.90 ^{#Δ}	0.52±0.60 ^{#Δ}	0.50±0.60 ^{#Δ}
	随访 12 月	5.09±1.33 ^{#Δ}	4.81±0.93 ^{#Δ}	0.57±0.62 ^{#Δ}	0.55±0.63 ^{#Δ}

与同组治疗 8 周后比较: ^{*} $P < 0.05$; 与乳果糖组同期比较: [#] $P < 0.05$; 与妈咪爱组同期比较: ^Δ $P < 0.05$, 下同

^{*} $P < 0.05$ vs the same group after 8 weeks of treatment; [#] $P < 0.05$ vs the same period of the milk fructose group; ^Δ $P < 0.05$ vs Medilac-vita group, same as below

表 2 3 组疗效比较

Table 2 Comparison on efficacy in three groups

组别	治疗 8 周				随访复发率/%		
	显效	有效	无效	总有效率/%	3 个月	6 个月	12 个月
妈咪爱	12	24	24	60.00	25.49	41.18	49.02
乳果糖	16	34	10	83.33 [#]	30.00	52.00	58.00
联合	34	24	2	96.67 ^{#Δ}	10.34 ^{#Δ}	18.97 ^{#Δ}	24.14 ^{#Δ}

2.3 安全性评价

3 组患儿在治疗中以及治疗结束后均未出现腹痛、腹胀、腹泻、皮疹等不良反应, 血、尿、粪常规检测正常, 心、肝、肾功能及心电图检查等指标显示均在正常范围。

3 讨论

儿童 FC 为下消化道动力障碍性疾病, 没有特异的形态学和生化学的异常, 临床诊断主要依靠症状学, 即患儿存在便秘的症状并且排除肠易激综合征和继发性便秘^[7]。儿童 FC 约 25% 患儿在 1 岁以内发病, 多数病例为 2~4 岁, 占综合性儿科门诊总数的比例为 5%~10%, 占小儿胃肠病门诊的比例为 25%, 占小儿便秘的比例为 90% 以上^[8]。其发病机制目前认为主要有以下六个方面^[9]: 遗传因素, 不良的饮食习惯, 不良的排便习惯和精神因素, 胃肠激素分泌和调控异常, 肠道微生态菌群失调, 胃肠动力异常。

对于儿童 FC, 治疗时首先需解除粪便嵌塞, 适当调节肠管运动, 使患儿尽早恢复良好的排便反射,

为基础治疗提供良好基础^[10]。泻剂是最有益于维持规律性排便^[11], 每天、数月甚至数年使用乳果糖等非刺激性泻药, 可有效防止大便潴留和大便失禁发生, 以保证无痛性排便直至患儿觉得排便舒适的, 并愿意进行排便训练^[12,13]。同时, 患儿功能性便秘时, 专性厌氧菌尤其是双歧杆菌会减少, 而兼性厌氧的革兰阴性杆菌, 以及专性厌氧的梭状芽孢杆菌或其他腐败菌将会大量增加, 总数超过正常水平, 产生大量肠毒素和有害气体, 肠蠕动减慢, 肠功能紊乱, 导致便秘^[14], 如此形成恶性循环。基于此, 治疗儿童 FC 必须采取综合的治疗措施, 在基础治疗的同时, 泻剂和微生态制剂的应用具有十分重要的意义。

作为微生态活性制剂, 枯草杆菌二联活菌多维颗粒口服后可完全、迅速地进入肠道, 其主要成分为枯草杆菌和屎肠球菌, 枯草杆菌可有效提高肠球菌存活率, 并且产生溶菌酶和副消化酶, 抑制体内有害菌, 能够消化一般消化酶不能消化的物质。肠球菌可迅速在肠道内定植形成生物屏障, 有效阻止

有害菌的定植、侵袭,并且可产生乳酸以及多种抗菌物质,从而促进肠道内有益菌快速生长,抑制肠道腐败菌的定植和生长,减少体内腐败菌产生的代谢产物不断堆积和吸收,防治肠麻痹;乳酸还可降低肠道 pH 值,使肠道成为酸性环境,增强肠蠕动能力;促进脂肪分解成短链脂肪酸,刺激肠蠕动;中和大便的碱性,增加肠道渗透压,使水分进入肠腔,改善粪便形状,使粪便松软而有利于排出;还可促进食物的消化、吸收和利用,减轻腹胀不适和消化不良等消化道症状^[15-17]。从而恢复正常排便频率、改善患儿粪便性状、缓解排便困难及疼痛。乳果糖含有一分子果糖及一分子半乳糖,它具有双糖的渗透活性,是一种无吸收的合成双糖,能使水、电解质保留在肠腔而产生高渗,促进大便排出;口服时仅有 0.125% 的乳果糖被人体吸收,其大部分在结肠内被细菌分解为低分子有机酸,使肠道内 pH 值迅速降低,有效酸化肠道,刺激肠道蠕动,加快粪便的排泄,减少了内毒素的蓄积和吸收;它还是双歧杆菌的增殖因子,被双歧杆菌产生的 β -半乳糖苷分解,从而成为双歧杆菌的碳源,能够促进双歧杆菌不断生长,调节肠道菌群,减少内毒素的产生,防止便秘^[18-19]。从而恢复结肠生理节律,保持大便通畅。枯草杆菌和乳果糖亦是 2010 年 10 月《微生态制剂儿科应用专家共识》推荐治疗儿童 FC 的主要药物^[20]。二者联用在药动学上无相互影响,在药效学上可相互协同,既作用于儿童 FC 发病的多个环节以增强疗效,又可提高基础治疗的依从性,使其能更好的发挥调节作用。

儿童 FC 虽经长期治疗,约 1/3 的患儿症状仍可间断出现^[21]。本组病例临床观察显示,在足量饮水、合理饮食、排便习惯训练、增加活动量、心理行为治疗的基础上,枯草杆菌二联活菌多维颗粒联合乳果糖治疗儿童 FC,能平衡肠道菌群,恢复肠道正常蠕动,形成规律的排便习惯,其复发率与何旒等^[22]研究结果一致。枯草杆菌二联活菌多维颗粒联合乳果糖治疗儿童 FC,远期疗效显著,复发率较低,具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] 王宝西,王茂贵,陈军,等. 功能性便秘流行病学调查及临床分析 [J]. 实用儿科临床杂志, 2003, 18(4): 253-254.
- [2] 王茂贵. 儿童功能性便秘:罗马III诊断标准临床评介 [J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(7): 559-560.
- [3] 朱宏海. 乳果糖联合妈咪爱治疗儿童功能性便秘临床

- 观察 [J]. 中国社区医师·医学专业, 2010, 12(27): 65.
- [4] 吴晖,吴闽江. 乳果糖联用枯草杆菌肠球菌二联活菌多维颗粒剂治疗小儿功能性便秘 61 例临床分析 [J]. 实用临床医学, 2010, 11(6): 79, 83.
- [5] 江米足. 生物反馈治疗肛直肠功能紊乱 [J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(1): 14-17.
- [6] 邹逢佳,郑天文,温佳妙. 小麦纤维素治疗婴幼儿功能性便秘 [J]. 儿科药学杂志, 2009, 15(6): 20-22.
- [7] 游洁玉,赵红梅,欧阳文献,等. 儿童功能性便秘肛门直肠动力学分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(11): 915-917.
- [8] 杨敏,李萍,王茂贵. 儿童功能性便秘的研究进展 [J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(3): 190-193.
- [9] 李正红,董梅,王智凤. 功能性便秘儿童的肛门直肠动力学特征和治疗的研究 [J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(2): 87-89.
- [10] 王宝西,王茂贵,江米足,等. 福松治疗儿童便秘的多中心随机对照临床研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(5): 429-432.
- [11] 许红梅. 婴儿和儿童便秘的评价和治疗 [J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(19): 1548-1550.
- [12] 闫慧敏. 小儿功能性便秘研究进展 [J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(19): 1443-1445.
- [13] 黄焱磊. 儿童便秘的认识与治疗进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2007, 6(1): 50-53.
- [14] 焦智兰,武淑穗. 双歧三联活菌治疗儿童功能性便秘的疗效观察 [J]. 中国民间疗法, 2010, 18(11): 44-45.
- [15] 邵玉莲. 枯草杆菌、肠球菌二联活菌多维颗粒及乳果糖口服液联合治疗婴儿功能性便秘疗效观察 [J]. 中国当代医药, 2011, 18(16): 65-66.
- [16] 王安民. 微生态制剂治疗儿童功能性便秘 46 例临床分析 [J]. 西部医学, 2011, 23(5): 858-859.
- [17] 吕彦. 微生态制剂治疗儿童功能性便秘 [J]. 中国社区医师·医学专业, 2011, 13(23): 83.
- [18] 王晓丽. 金双歧与乳果糖协同治疗婴幼儿功能性便秘的临床观察 [J]. 中国医疗前沿, 2009, 4(20): 54-55.
- [19] 陆泉金,尹慧芳. 妈咪爱联合乳果糖口服液治疗婴幼儿功能性便秘的临床观察 [J]. 临床军医杂志, 2011, 39(1): 57-59.
- [20] 郑跃杰,黄志华,刘作义,等. 微生态制剂儿科应用专家共识 (2010 年 10 月) [J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(1): 20-23.
- [21] 钟成梁,胡思源. 中药新药防治儿童功能性便秘的临床研究技术要点 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(9): 1025-1030.
- [22] 何旒. 酪酸梭菌活菌散联合乳果糖口服液治疗儿童功能性便秘的疗效及安全性 [J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(3): 313-315.