

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.20.007

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240927.1355.012\(2024-09-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240927.1355.012(2024-09-29))

益生菌与乳果糖协同作用对老年 2 型糖尿病肾病便秘患者胃肠动力、黏膜功能及疾病进展的影响*

卢旭东,高玉涛,丁晓青[△]

(河北省第八人民医院消化内科,石家庄 050000)

[摘要] **目的** 观察益生菌与乳果糖协同作用对老年 2 型糖尿病(T2DM)肾病便秘患者胃肠动力、黏膜功能及疾病进展的影响。**方法** 选取 2021 年 5 月至 2023 年 3 月该院收治的 108 例老年 T2DM 肾病便秘患者为研究对象,采用随机数字表法将患者分为观察组、对照 1 组、对照 2 组,每组 36 例。对照 1 组采用双歧杆菌四联活菌片治疗,对照 2 组采用乳果糖治疗,观察组采用双歧杆菌四联活菌片与乳果糖联合治疗。比较各组临床疗效,治疗前、治疗 1、4 周后便秘症状、胃肠动力、血清脑肠肽[P 物质(SP)、一氧化氮(NO)、血管活性肠肽(VIP)]、肠黏膜屏障功能[D-乳酸(DLC)、二胺氧化酶(DAO)、脂多糖(LPS)]、肾功能[肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(eGFR)]及 Toll 样受体 4(TLR4)/核因子-κB(NF-κB)mRNA 表达。**结果** 治疗 1、4 周后,观察组总有效率、不同时点钡剂排出率均高于对照 1、2 组,直肠症状、腹部症状及粪便性状评分低于对照 1、2 组($P < 0.05$),对照 1、2 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组血清 NO、VIP 水平低于对照 1、2 组($P < 0.05$),SP 水平高于对照 1、2 组($P < 0.05$)。治疗 4 周后,观察组血清 DLC、DAO、LPS 水平低于对照 1、2 组($P < 0.05$);观察组和对照 1 组 Cr、BUN、TLR4 mRNA 表达、NF-κB mRNA 表达较治疗前降低($P < 0.05$),eGFR 水平较治疗前升高($P < 0.05$),但组间上述指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 益生菌与乳果糖在老年 T2DM 肾病便秘患者治疗中可发挥协同作用,能减轻便秘症状,促进胃肠动力,恢复肠黏膜屏障功能,可能是通过抑制 TLR4/NF-κB 而达到抗炎、抗凋亡目的,以抑制糖尿病肾病进一步发展。

[关键词] 2 型糖尿病;便秘;肾病;老年;益生菌;疾病进展;乳果糖;便秘症状

[中图法分类号] R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)20-3077-07

Effects of probiotics and lactulose synergistic action on gastrointestinal motility, mucosal function and disease progression in elderly patients with type 2 diabetes mellitus nephropathy constipation*

LU Xudong,GAO Yutao,DING Xiaoping[△]

(Department of Gastroenterology, Hebei Provincial Eighth People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effects of probiotics and lactulose synergistic action on gastrointestinal motility, mucosal function and disease progression in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) nephropathy constipation. **Methods** A total of 108 elderly patients with T2DM nephropathy constipation admitted and treated in this hospital from May 2021 to March 2023 were selected as the study subjects and divided into the observation group, control group 1 and control group 2 by the random number table method, 36 cases in each group. The control group 1 was treated with bifidobacterium tetrad tablet, the control group 2 adopted the lactulose treatment, and the observation group was treated with bifidobacterium tetrad tablet combined with lactulose. The clinical efficacy, constipation symptoms before treatment and in 1, 4 weeks after treatment, gastrointestinal motility, serum cerebrointestinal peptide [substance P (SP), nitric oxide (NO), vasoactive intestinal peptide (VIP)], intestinal mucosal barrier function [D-lactic acid (DLC), diamine oxidase (DAO), lipopolysaccharide (LPS)], renal function [creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN), estimated glomerular filtration rate (eGFR)] and Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor κB (NF-κB) mRNA expression were compared between the groups. **Results** After 1-, 4-week treatment, the total effective rate, barium discharge rate at different time points in the observation group were higher than those in the control group

* 基金项目:河北省卫生健康委科研项目(20200710)。 [△] 通信作者, E-mail: Dingxiaoping2023@126.com。

1 and control group 2, and the scores of rectal, abdominal and fecal traits in the observation group were lower than those in the control group 1 and control group 2 ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference between the control group 1 and control group 2 ($P > 0.05$). The serum NO and VIP levels in the observation group were lower than those in the control group 1 and control group 2 ($P < 0.05$), the SP level was higher than that in the control group 1 and control group 2 ($P < 0.05$). After 4-week treatment, the levels of serum DLC, DAO and LPS in the observation group were lower than those in the control group 1 and control group 2 ($P < 0.05$); the Cr and BUN levels, TLR mRNA expression and NF- κ B mRNA expression in the observation group and control group 1 were decreased compared with before treatment ($P < 0.05$), the eGFR level was increased compared with before treatment ($P < 0.05$), but the above indexes had no statistically significant difference between these two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Probiotics and lactulose in the treatment of elderly patients with T2DM nephropathy constipation could play a synergistic role, alleviate the constipation symptom, promote the gastrointestinal motility and restore the intestinal mucosal barrier function, which may reach the anti-inflammation and anti-apoptosis goal by inhibiting TLR4/NF- κ B, so as to inhibit the further development of diabetic nephropathy.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; constipation; kidney disease; old age; probiotics; disease progression; lactulose; constipation symptom

2 型糖尿病 (T2DM) 肾病是糖尿病的严重并发症, 已证实其会增加便秘风险^[1]。研究发现, 糖尿病性便秘是自主神经病变累及消化系统所致^[2]。另有研究发现, 糖尿病性便秘患者尤其是老年患者, 由于便秘可造成血压急剧升高, 或因排便用力过大而引起心脑血管疾病, 对患者健康产生不利影响, 增加疾病进展风险^[3]。乳果糖是一种人工合成的双糖, 可作为缓泻剂治疗习惯性或慢性便秘。近年来, 有研究将其应用于糖尿病性便秘患者, 虽能减轻临床症状, 但总体疗效不甚理想^[4]。益生菌是一类对宿主有益的活性微生物, 可通过肠道内菌群调节而辅助治疗糖尿病胃肠道疾病, 取得了一定疗效^[5]。因此, 本研究将益生菌与乳果糖联合应用于老年 T2DM 肾病便秘患者, 通过胃肠动力、黏膜功能、疾病进展等方面分析其疗效, 旨

在为老年 T2DM 肾病便秘人群的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 5 月至 2023 年 3 月本院收治的 108 例老年 T2DM 肾病便秘患者为研究对象。纳入标准: (1) 符合 T2DM 肾病^[6]、便秘^[7] 诊断标准; (2) 年龄 ≥ 60 岁; (3) 签订知情同意书。排除标准: (1) 合并其他急慢性严重疾病; (2) 1 型糖尿病; (3) 其他器质性病变引起的便秘; (4) 胃肠道器质性病变; (5) 有近期腹部手术史; (6) 其他原因所致腹胀、排便习惯改变等临床症状。按随机数字表法将患者分为观察组、对照 1 组、对照 2 组, 每组 36 例, 各组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 [审批号: (2020) 科伦审第 (10) 号]。

表 1 各组一般资料比较

项目	观察组 ($n=36$)	对照 1 组 ($n=36$)	对照 2 组 ($n=36$)	F/χ^2	P
男/女 (n/n)	20/16	17/19	18/18	0.519	0.772
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	68.96 \pm 4.12	71.00 \pm 5.32	69.57 \pm 4.51	1.805	0.170
糖尿病肾病病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	13.96 \pm 2.15	14.32 \pm 3.26	14.18 \pm 2.96	0.148	0.863
便秘病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	7.33 \pm 1.63	7.02 \pm 2.11	6.98 \pm 2.27	0.323	0.725
便秘程度 (n)				0.312	0.958
轻度	13	16	14		
中度	17	14	15		
重度	6	6	7		
口服降糖药 (n)				3.115	0.539
1 种	17	15	18		
2 种	12	10	13		
3 种	7	11	5		
使用胰岛素 (n)				1.562	0.458
有	12	15	10		
无	24	21	26		
糖化血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, %)	8.48 \pm 1.36	8.64 \pm 1.72	8.55 \pm 1.53	1.202	0.539

1.2 方法

入院后,加强糖尿病健康教育,指导患者健康饮食、合理运动,并给予常规治疗,如双胍类、磺脲类、格列奈类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类、DPP-4 抑制剂及胰岛素等,遵循个体化原则进行单一或多药联合治疗。对照 1 组餐后服用双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药有限公司,规格:0.5 g,国药准字:S20060010),1.5 g/次,3 次/d,连续治疗 4 周。对照 2 组早餐前 30 min 口服乳果糖(四川健能制药有限公司,规格:100 mL,国药准字:H20103621),15 mL/次,1 次/d,连续治疗 4 周。观察组以双歧杆菌四联活菌片、乳果糖联合治疗,用法用量同对照 1、2 组。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:治疗 1、4 周后进行疗效评估^[7]。痊愈:主要症状及体征基本或完全消失,疗效指数 $\geq 95\%$;显效:主要症状及体征明显改善,疗效指数 $70\% \sim < 95\%$;有效:主要症状及体征好转,疗效指数 $30\% \sim < 70\%$;无效:未达上述标准^[8]。有效、显效、痊愈计入总有效。(2)便秘症状:治疗前,治疗 1、4 周后采用便秘患者症状自评量表(PAC-SYM)^[9]评价,共 12 个条目,涉及直肠症状、腹部症状、粪便性状等维度,采用 Likert5 级评分法(0~4 分),得分越高便秘症状越严重,Cronbach's α 系数为 0.896,内容效度为 0.819。(3)胃肠动力:治疗前,治疗 1、4 周后采取结肠传输试验对胃肠动力进行评估,患者早餐后口服钡剂,于 24、48、72 h 后返院拍摄 X 线片观察钡剂排出情况,若 72 h 钡剂排出率不足 80%,表明结肠传输功能缓慢。(4)实验室指标:采集患者早晨空腹静脉血,离心(半径 10 cm,时间 15 min,3 000 r/min)处理,采用酶联免疫法检测血清脑肠肽[P 物质(SP)、一氧化氮(NO)、血管活性肠肽(VIP)]及肠黏膜屏障功能[D-乳酸(DLC)、二胺氧化酶(DAO)、脂多糖(LPS)];采用 7600-020 型全自动生化检测仪(日本日立公司)测定血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(eGFR)水平;采用 Ficoll 密度梯度离心法提取未离心处理的血液样本外周血单个核细胞,PCR 检测单个核细胞内 Toll 样受体 4(TLR4)、核因子- κ B(NF- κ B) mRNA 表达,以观察疾病进展情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验;不同时间点、组间及交互作用采用重复测量方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗 1、4 周后,观察组总有效率高于对照 1、2 组($P < 0.05$),对照 1、2 组比较差异无统计学意义($P >$

0.05),见表 2。

表 2 各组临床疗效比较

项目	组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率 [n(%)]
			(n)	(n)	(n)	(n)	
治疗 1 周后	观察组	36	12	12	8	4	32(88.89)
	对照 1 组	36	6	8	9	13	23(63.89)
	对照 2 组	36	8	9	4	15	21(58.33)
	χ^2						7.331
	P						0.026
治疗 4 周后	观察组	36	20	9	5	2	34(94.44)
	对照 1 组	36	13	9	6	8	28(77.78)
	对照 2 组	36	12	8	5	11	25(69.44)
	χ^2						7.448
	P						0.024

2.2 便秘症状比较

各组不同时间点、组间及交互作用差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 1、4 周后,各组直肠症状、腹部症状及粪便性状评分均较治疗前呈降低趋势,且观察组明显低于对照 1、2 组($P < 0.05$),对照 1、2 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.3 钡剂排出率比较

各组不同时间点、组间及交互作用差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 1、4 周后,各组 24、48、72 h 钡剂排出率均较治疗前呈升高趋势,且观察组明显高于对照 1、2 组($P < 0.05$),对照 1、2 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

2.4 脑肠肽水平比较

各组不同时间点、组间及交互作用差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 1、4 周后,各组血清 NO、VIP 水平较治疗前呈降低趋势,SP 水平较治疗前呈升高趋势,且观察组较对照 1、2 组变化更明显($P < 0.05$),见表 5。

2.5 肠黏膜屏障功能比较

各组不同时间点、组间及交互作用差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 1 周后,各组血清 DLC、DAO、LPS 水平与治疗前及组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 4 周后,各组血清 DLC、DAO、LPS 水平均较治疗前明显降低,且观察组明显低于对照 1、2 组($P < 0.05$),见表 6。

2.6 肾功能比较

各组不同时间点、组间及交互作用差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 1 周后,各组 Cr、BUN、eGFR 水平与治疗前及组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 4 周后,观察组、对照 1 组 Cr、BUN 水平均较治疗前降低($P < 0.05$),eGFR 水平较治疗前升高($P < 0.05$),但组间上述指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$);对照 2 组上述指标与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 7。

2.7 TLR4、NF- κ B mRNA 表达比较

各组不同时间点、组间及交互作用差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 1 周后, 各组 TLR4、NF- κ B mRNA 表达与治疗前及组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 4 周后, 观察组和对照 1 组

TLR4、NF- κ B mRNA 表达均较治疗前降低($P < 0.05$), 但组间上述指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 对照 2 组上述指标与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 8。

表 3 各组便秘症状比较($\bar{x} \pm s$, 分)

项目	组别	n	治疗前	治疗 1 周后	治疗 4 周后
直肠症状	观察组	36	23.56 \pm 3.24	15.65 \pm 2.54	8.96 \pm 1.32
	对照 1 组	36	24.11 \pm 4.00	18.76 \pm 3.12	14.47 \pm 1.96
	对照 2 组	36	23.47 \pm 3.58	19.21 \pm 2.96	15.00 \pm 2.57
	F		$F_{\text{组间}} = 14.110, F_{\text{时间}} = 27.987, F_{\text{交互}} = 19.302$		
	P		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		
腹部症状	观察组	36	10.02 \pm 2.12	6.23 \pm 1.20	2.12 \pm 0.68
	对照 1 组	36	9.57 \pm 1.96	8.00 \pm 1.36	4.79 \pm 0.96
	对照 2 组	36	9.86 \pm 2.00	8.24 \pm 1.42	5.11 \pm 1.12
	F		$F_{\text{组间}} = 15.306, F_{\text{时间}} = 24.597, F_{\text{交互}} = 18.208$		
	P		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		
粪便性状	观察组	36	6.32 \pm 1.18	3.24 \pm 0.58	1.68 \pm 0.32
	对照 1 组	36	7.00 \pm 1.36	5.10 \pm 0.63	2.35 \pm 0.48
	对照 2 组	36	6.57 \pm 1.24	5.03 \pm 0.79	2.40 \pm 0.51
	F		$F_{\text{组间}} = 8.968, F_{\text{时间}} = 25.103, F_{\text{交互}} = 15.627$		
	P		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		

表 4 各组钡剂排出率比较($\bar{x} \pm s$, %)

项目	组别	n	治疗前	治疗 1 周后	治疗 4 周后
24 h	观察组	36	18.68 \pm 2.36	22.24 \pm 2.69	26.58 \pm 3.54
	对照 1 组	36	19.10 \pm 3.12	20.00 \pm 2.47	23.65 \pm 4.12
	对照 2 组	36	18.62 \pm 2.57	20.12 \pm 2.36	22.97 \pm 3.69
	F		$F_{\text{组间}} = 4.521, F_{\text{时间}} = 13.968, F_{\text{交互}} = 7.101$		
	P		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		
48 h	观察组	36	33.56 \pm 3.45	42.01 \pm 3.96	55.65 \pm 5.69
	对照 1 组	36	34.00 \pm 3.47	38.96 \pm 2.98	50.10 \pm 6.32
	对照 2 组	36	32.58 \pm 4.12	37.87 \pm 3.65	48.96 \pm 5.47
	F		$F_{\text{组间}} = 6.232, F_{\text{时间}} = 22.475, F_{\text{交互}} = 11.528$		
	P		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		
72 h	观察组	36	43.25 \pm 5.69	51.68 \pm 6.75	72.36 \pm 8.98
	对照 1 组	36	41.98 \pm 7.10	47.72 \pm 6.11	67.53 \pm 9.10
	对照 2 组	36	42.69 \pm 6.57	48.00 \pm 5.49	65.78 \pm 10.36
	F		$F_{\text{组间}} = 4.330, F_{\text{时间}} = 19.528, F_{\text{交互}} = 9.652$		
	P		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		

表 5 各组脑肠肽水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	n	治疗前	治疗 1 周后	治疗 4 周后
SP(pg/mL)	观察组	36	20.12 \pm 3.24	31.24 \pm 4.12	45.62 \pm 5.33
	对照 1 组	36	18.75 \pm 4.00	25.10 \pm 3.78	40.10 \pm 4.57
	对照 2 组	36	19.62 \pm 3.79	21.33 \pm 3.36	37.33 \pm 5.18

续表 5 各组脑肠肽水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	n	治疗前	治疗 1 周后	治疗 4 周后
NO($\mu\text{mol/L}$)	F			$F_{\text{组间}}=7.329, F_{\text{时间}}=28.102, F_{\text{交互}}=12.956$	
	P			$P_{\text{组间}}<0.001, P_{\text{时间}}<0.001, P_{\text{交互}}<0.001$	
	观察组	36	95.69 \pm 10.32	73.58 \pm 5.32	62.32 \pm 6.18
	对照 1 组	36	97.12 \pm 9.58	77.96 \pm 4.96	67.59 \pm 5.24
	对照 2 组	36	96.32 \pm 10.10	81.12 \pm 5.77	71.12 \pm 5.23
	F			$F_{\text{组间}}=7.102, F_{\text{时间}}=22.316, F_{\text{交互}}=10.347$	
VIP(pg/mL)	P			$P_{\text{组间}}<0.001, P_{\text{时间}}<0.001, P_{\text{交互}}<0.001$	
	观察组	36	29.32 \pm 3.65	16.58 \pm 2.85	12.35 \pm 2.17
	对照 1 组	36	28.96 \pm 4.10	19.33 \pm 3.24	16.28 \pm 2.65
	对照 2 组	36	28.33 \pm 3.74	23.24 \pm 3.76	19.11 \pm 3.10
	F			$F_{\text{组间}}=8.652, F_{\text{时间}}=26.594, F_{\text{交互}}=13.472$	
	P			$P_{\text{组间}}<0.001, P_{\text{时间}}<0.001, P_{\text{交互}}<0.001$	

表 6 各组肠黏膜屏障功能比较($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	n	治疗前	治疗 1 周后	治疗 4 周后
DLC(mmol/L)	观察组	36	0.62 \pm 0.13	0.55 \pm 0.22	0.28 \pm 0.12
	对照 1 组	36	0.61 \pm 0.15	0.57 \pm 0.18	0.35 \pm 0.10
	对照 2 组	36	0.59 \pm 0.14	0.58 \pm 0.16	0.42 \pm 0.14
	F			$F_{\text{组间}}=3.896, F_{\text{时间}}=13.897, F_{\text{交互}}=5.112$	
	P			$P_{\text{组间}}<0.001, P_{\text{时间}}<0.001, P_{\text{交互}}<0.001$	
	DAO(ng/mL)	观察组	36	55.69 \pm 6.51	52.65 \pm 6.75
对照 1 组		36	57.12 \pm 5.36	53.24 \pm 5.62	33.75 \pm 4.12
对照 2 组		36	56.76 \pm 7.78	54.10 \pm 6.10	35.94 \pm 3.97
F				$F_{\text{组间}}=6.032, F_{\text{时间}}=23.698, F_{\text{交互}}=11.475$	
P				$P_{\text{组间}}<0.001, P_{\text{时间}}<0.001, P_{\text{交互}}<0.001$	
LPS(EU/mL)		观察组	36	11.69 \pm 2.33	10.96 \pm 2.18
	对照 1 组	36	12.10 \pm 3.24	11.57 \pm 1.96	6.89 \pm 1.25
	对照 2 组	36	11.96 \pm 2.78	11.32 \pm 2.33	7.96 \pm 1.36
	F			$F_{\text{组间}}=3.578, F_{\text{时间}}=14.629, F_{\text{交互}}=6.582$	
	P			$P_{\text{组间}}<0.001, P_{\text{时间}}<0.001, P_{\text{交互}}<0.001$	

表 7 各组肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	n	治疗前	治疗 1 周后	治疗 4 周后
Cr($\mu\text{mol/L}$)	观察组	36	125.69 \pm 15.32	118.98 \pm 13.68	108.32 \pm 12.02
	对照 1 组	36	122.47 \pm 17.10	120.32 \pm 15.10	110.65 \pm 14.65
	对照 2 组	36	123.84 \pm 16.69	121.58 \pm 14.87	117.84 \pm 13.87
	F			$F_{\text{组间}}=4.103, F_{\text{时间}}=6.227, F_{\text{交互}}=4.654$	
	P			$P_{\text{组间}}<0.001, P_{\text{时间}}<0.001, P_{\text{交互}}<0.001$	
	BUN(mmol/L)	观察组	36	15.32 \pm 3.15	13.97 \pm 3.27
对照 1 组		36	14.98 \pm 2.36	14.36 \pm 3.24	10.01 \pm 3.00
对照 2 组		36	15.11 \pm 2.33	15.03 \pm 2.98	14.24 \pm 2.97
F				$F_{\text{组间}}=8.103, F_{\text{时间}}=11.659, F_{\text{交互}}=9.337$	
P				$P_{\text{组间}}<0.001, P_{\text{时间}}<0.001, P_{\text{交互}}<0.001$	

续表 7 各组肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	n	治疗前	治疗 1 周后	治疗 4 周后
eGFR(mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)	观察组	36	60.32 ± 9.87	63.58 ± 8.12	73.25 ± 5.57
	对照 1 组	36	59.57 ± 7.96	61.47 ± 6.67	70.57 ± 6.12
	对照 2 组	36	61.00 ± 8.57	61.59 ± 9.10	62.62 ± 9.00
	F		$F_{\text{组间}} = 5.625, F_{\text{时间}} = 8.967, F_{\text{交互}} = 6.112$		
P		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$			

表 8 各组 TLR4、NF-κB mRNA 表达比较($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	n	治疗前	治疗 1 周后	治疗 4 周后
TLR4 mRNA	观察组	36	0.48 ± 0.08	0.45 ± 0.06	0.23 ± 0.03
	对照 1 组	36	0.47 ± 0.09	0.44 ± 0.07	0.25 ± 0.04
	对照 2 组	36	0.46 ± 0.07	0.47 ± 0.05	0.45 ± 0.08
	F		$F_{\text{组间}} = 14.689, F_{\text{时间}} = 19.567, F_{\text{交互}} = 16.324$		
P		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$			
NF-κB mRNA	观察组	36	0.75 ± 0.12	0.70 ± 0.11	0.41 ± 0.08
	对照 1 组	36	0.77 ± 0.09	0.72 ± 0.09	0.43 ± 0.10
	对照 2 组	36	0.76 ± 1.11	0.75 ± 0.10	0.74 ± 0.12
	F		$F_{\text{组间}} = 12.356, F_{\text{时间}} = 16.897, F_{\text{交互}} = 13.582$		
P		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$			

3 讨 论

糖尿病性便秘是由自主神经病变、长期高血糖、饮食不当、精神心理因素、胃肠激素紊乱等引起的慢性消化系统疾病,在糖尿病患者中发病率高达 60% 以上,便秘症状反复发作,迁延难愈,而在糖尿病肾病患者中便秘影响更为严重,进一步增加预后不良风险^[10]。

益生菌是一类有益于健康的活性微生物,双歧杆菌四联活菌片是临床应用较为广泛的益生菌制剂,内含丰富的双歧杆菌、粪肠球菌、嗜酸乳杆菌、蜡样芽孢杆菌,是一种安全有效、副作用小、见效快的慢性功能性便秘治疗药物,可促进肠道蠕动、降低结肠 pH 值、平衡肠道菌群^[11]。目前,国内外已有研究证实,益生菌群治疗慢性便秘可促进肠道蠕动,改善胃肠动力^[12-13]。乳果糖属于渗透性泻剂,能对结肠生理节律产生有效调节^[14]。近年来研究证实,乳果糖与人体母乳中双歧因子的作用存在相似性,可协助婴幼儿肠道形成有益菌群^[15]。同时研究发现,在人体肠道代谢中,仅有革兰氏阳性菌(如 LD 族链球菌、双歧杆菌、乳酸杆菌等)可对乳果糖进行分解,产生醋酸和乳酸,这也证实了乳果糖属于双歧杆菌的促进因子^[16]。此外,在消化过程中小肠内二糖水解酶缺失,此时乳果糖在小肠内难以被消化分解,其抵达结肠后仍保持稳定,而后被益生菌(如双歧杆菌、乳酸杆菌)消耗^[17]。在这一过程中,乳果糖分解成为甲酸、乳酸等有机酸,与益生菌联合发挥协同作用对便秘产生治疗作用,并利于

人体良好排便习惯的形成。本研究发现,治疗 1、4 周后观察组总有效率、胃肠动力、便秘症状较对照 1、2 组改善明显,证实益生菌与乳果糖可发挥协同作用,促进 T2DM 肾病便秘患者胃肠动力,减轻便秘症状。

近年来研究显示,脑肠肽异常会造成结肠蠕动功能减退,在糖尿病性便秘发生、进展中越来越受到重视^[18]。NO、VIP、SP 是临床常见脑肠肽,其中 NO、VIP 可抑制胃肠道运动,加重便秘症状;SP 可促进消化道平滑肌节律性收缩,促进胃肠蠕动,减轻便秘症状。同时,研究发现,肠道菌群异常与糖尿病存在一定关联,并造成胃肠功能紊乱,增加便秘风险^[19]。DLC 是肠道内细菌代谢物,其含量增加与肠黏膜屏障受损呈正相关,肠黏膜损伤后,DAO 剧增;LPS 是革兰氏阴性菌释放的一种毒素,对肠黏膜具有损害作用^[20]。本研究发现,治疗 4 周后观察组上述脑肠肽均较对照 1、2 组改善明显。推测原因:益生菌与乳果糖可发挥协同作用,通过调节脑肠肽而抑制 NO、VIP,促进 SP 分泌,从而达到促进胃肠动力、提升结肠传输功能的目的。此外,便秘及结肠传输功能障碍会导致肠道黏膜受到机械性刺激和化学性刺激,引起黏膜炎症、水肿、溃疡等损伤。在上述研究基础上,本研究进一步分析治疗前后患者肠黏膜屏障功能变化情况,以观察本研究方案对肠黏膜屏障功能的改善作用,结果显示,治疗 4 周后,观察组血清 DLC、DAO、LPS 水平均较对照 1、2 组降低,可见益生菌协同乳果糖可有效调节肠道菌群,维持微生态,增强肠道免疫,控制肠道

慢性炎症,这对纠正肠道菌群失调、恢复肠黏膜屏障功能至关重要,这可能也是本研究方案可强化便秘治疗效果的重要机制。

另外,对于 T2DM 肾病便秘患者而言,除改善便秘症状外,控制病情进展也是临床治疗的重要目标。由此,本研究对益生菌与乳果糖联合治疗是否存在改善糖尿病肾病病情的作用进一步深入探究。动物实验证实,TLR4/NF- κ B 信号通路与糖尿病肾病发生、进展相关,而外源性补充益生菌对肾脏组织持续性病情进展具有抑制作用^[21]。TLR4 广泛分布于肾脏、肝脏等多种细胞和组织,是 TLRs 家族重要成员,可结合接头蛋白 MyD88,造成 NF- κ B 核转位及磷酸化,促进炎症因子分泌,加重肾组织损伤^[22]。研究证实,糖尿病肾病大鼠模型 TLR4、NF- κ B 高表达与肾组织炎症损害程度呈正相关性^[23]。本研究发现,治疗 4 周后观察组、对照 1 组 Cr、BUN、TLR4 mRNA 表达、NF- κ B mRNA 表达均较治疗前降低,eGFR 水平较治疗前升高,可见外源性补充益生菌可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路过度激活而降低与纤维化、炎症反应相关的细胞因子分泌,从而达到控制疾病进展的目的,这可能也是益生菌辅助治疗的重要机制之一,但还需今后通过大量研究进行论证。

综上所述,在老年 T2DM 肾病便秘患者治疗中,益生菌与乳果糖可发挥协同作用,减轻便秘症状,促进胃肠动力,恢复肠黏膜屏障功能,同时辅以益生菌可通过抑制 TLR4/NF- κ B 而达到抗炎、抗凋亡目的,以抑制糖尿病肾病进一步发展。本研究亦存不足,在研究过程中发现老年 T2DM 肾病便秘患者的心理问题也较为突出,而本研究未对其治疗前后心理变化进行观察,今后还有待进一步加强。

参考文献

- [1] OHKUMA T, IWASE M, FUJII H, et al. Constipation and diabetic kidney disease: the Fukuoka diabetes registry [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2021, 25(11):1247-1254.
- [2] GORGOJO-MARTÍNEZ J J, MEZQUITARA-YA P, CARRETERO-GÓMEZ J, et al. Clinical recommendations to manage gastrointestinal adverse events in patients treated with GLP-1 receptor agonists: a multidisciplinary expert consensus[J]. *J Clin Med*, 2022, 12(1):145.
- [3] CHU N, LING J, JIE H, et al. The potential role of lactulose pharmacotherapy in the treatment and prevention of diabetes[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:956203.
- [4] LI H, ZHANG P F, XUE Y Z. A comparison of the safety and efficacy of polyethylene glycol 4000 and lactulose for the treatment of constipation in pregnant women: a randomized controlled clinical study [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(6):3785-3792.
- [5] ZHANG Y F, GU Y Y, REN H H, et al. Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOTESTUDY)[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):5015.
- [6] 糖尿病肾病多学科诊治与管理共识专家组. 糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(5):522-527.
- [7] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 慢性便秘基层诊疗指南(2019年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(12):1100-1107.
- [8] 周玉萍, 雷莉, 何清华, 等. 中草药麻仁丸治疗功能性便秘的疗效观察[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2023, 28(5):601-606.
- [9] DU Y T, LI Y, XU X J, et al. Probiotics for constipation and gut microbiota in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2022, 103:92-97.
- [10] 高玉涛, 卢旭东, 丁晓青. 四磨汤联合乳果糖口服溶液、双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗老年糖尿病便秘临床观察[J]. *河北中医*, 2023, 45(6):926-929.
- [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] 靳政玺, 黎曼, 王红梅, 等. 益生菌对维持性血液透析的慢性便秘患者肠道菌群及生存质量的影响[J]. *中国血液净化*, 2022, 21(4):244-248.
- [13] DIMIDI E, MARK SCOTT S, WHELAN K. Probiotics and constipation: mechanisms of action, evidence for effectiveness and utilisation by patients and healthcare professionals[J]. *Proc Nutr Soc*, 2020, 79(1):147-157.
- [14] 陈平, 毕晓飞, 吴为, 等. 小剂量复方聚乙二醇电解质散与乳果糖溶液序贯口服在肠道清洁中的临床应用研究[J]. *重庆医学*, 2022, 51(23):4056-4058, 4064.
- [15] 袁波, 张金平, 王善超, 等. 首荟通便胶囊联合乳果糖口服液对老年功能性便秘患者焦虑抑郁和血清胃肠激素的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(17):3281-3284, 3330.
- [16] HIRAISHI K, ZHAO F, KURAHARA L H, et al. Lactulose modulates the structure of gut microbiota and alleviates colitis-(下转第 3089 页)