

双歧杆菌四联活菌片治疗迁延性、慢性腹泻的随机对照临床研究

刘方旭 许乐

【摘要】目的 对比双歧杆菌四联活菌片与双歧杆菌三联活菌胶囊、地衣芽孢杆菌活菌胶囊联用治疗迁延性及慢性腹泻的疗效差异。**方法** 纳入 2015 年 9 月至 2016 年 6 月以迁延性及慢性腹泻症状为主诉的门诊患者 484 例,分为观察组(双歧杆菌四联活菌片治疗)和对照组(双歧杆菌三联活菌胶囊联合地衣芽孢杆菌活菌胶囊治疗),观察治疗前后两组患者排便次数、粪便性状和疗效差异。同组治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。率的比较采用卡方检验。**结果** 观察组 260 例,脱落 4 例,完成 256 例;对照组 258 例,脱落 30 例,完成 228 例。观察组治疗后日排便次数为 (2.13 ± 1.06) 次,低于治疗前的 (3.83 ± 0.95) 次,差异有统计学意义($t=29.149, P<0.01$)。对照组治疗后日排便次数为 (2.19 ± 1.06) 次,低于治疗前的 (3.87 ± 0.98) 次,差异有统计学意义($t=27.800, P<0.01$)。两组治疗前及治疗后排便次数差异均无统计学意义($t=-0.460, -0.662, P$ 均 >0.05)。观察组和对照组治疗后两组排便正常率[50.8%(130/256)比 57.9%(132/228)]比较差异无统计学意义($\chi^2=2.458, P=0.117$)。观察组和对照组有效率[64.8%(166/256)比 69.7%(159/228)]和显效率[47.7%(122/256)比 51.3%(117/228)]差异均无统计学意义($P=0.253, 0.422$)。两组均无严重不良反应发生。**结论** 在改善腹泻患者的排便次数及粪便性状方面,多菌种单药制剂双歧杆菌四联活菌片与双歧杆菌三联活菌胶囊、地衣芽孢杆菌活菌胶囊联用具有同样令人满意的疗效及良好的安全性。

【关键词】 有益菌种; 迁延性及慢性腹泻; 双歧杆菌四联活菌片; 双歧杆菌三联活菌胶囊; 地衣芽孢杆菌活菌胶囊

Efficacy and safety of *Bifidobacterium* tetravaccine tablets in the treatment of persistent and chronic diarrhea; a randomized controlled clinical study Liu Fangxu, Xu Le. Department of Gastroenterology, National Center of Gerontology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: Xu Le, Email: xule7200@sohu.com

【Abstract】Objective To compare the differences in the efficacy of *Bifidobacterium* tetravaccine tablets, *Bifidobacterium* triple viable capsules and live *Bacillus licheniformis* capsule in the treatment of persistent and chronic diarrhea. **Methods** From September 2015 to June 2016, a total of 484 outpatients with persistent and chronic diarrhea were enrolled and divided into observation group (treated with *Bifidobacterium* tetravaccine tablets) and control group (treated with the combination of *Bifidobacterium* triple viable capsules and live *Bacillus licheniformis* capsule). Before and after treatment, the frequency of defecation and the characters of stool were observed and the differences in the treatment efficacy in persistent and chronic diarrhea between two groups were compared. Paired t test and Chi square test were used to compare the difference before and after treatment in each group, and independent sample t test was used for comparison between groups. **Results** There were a total of 256 patients in the observation group (four cases lost and 256 cases were completed). Meanwhile there were 228 patients in the control group (30 cases lost and 228 cases completed). In the observation group, after treatment the frequency of defecation was (2.13 ± 1.06) times, which was less than that before treatment ((3.83 ± 0.95) times), and the difference was statistically significant ($t=29.149, P<0.01$). In the control group, after treatment the frequency of defecation was (2.19 ± 1.06) times, which was less than that before treatment ((3.87 ± 0.98)

times), and the difference was statistically significant ($t = 27.800, P < 0.01$). There was no statistically significant difference in the frequency of defecation before and after treatment between two groups ($t = -0.460$ and -0.662 , both $P > 0.05$). Furthermore there was also no statistically significant difference in the rate of normal bowel movements between observation group and treatment group after treatment (50.8% (130/256) vs 57.9% (132/228); $\chi^2 = 2.458, P = 0.117$). There was no significant difference in effective rate (64.8% (166/256) vs 69.7% (159/228) and excellence rate (47.7% (122/256) vs 51.3% (117/228)) between two groups ($P = 0.253$ and 0.422); besides, no severe adverse events were reported. **Conclusion** In the aspect of improving of times of defecation and characters of stool in patients with persistent and chronic diarrhea, single medication of multi bacteria strains *Bifidobacterium* tetravaccine tablets has the same satisfied efficacy and good safety as the combination of *Bifidobacterium* triple viable capsules and live *Bacillus licheniformis* capsule.

【Key words】 Probiotics; Persistent and chronic diarrhea; *Bifidobacterium* tetravaccine tablets; *Bifidobacterium* triple viable capsules; live *Bacillus licheniformis* capsule

腹泻是消化系统常见的临床症状之一,表现为由多种病因导致的排便次数增多、粪便性状改变。病程不足 2 周的急性腹泻多与急性感染相关,病程持续 2 周以上的迁延性及慢性腹泻的常见病因则可能为功能性疾病、IBD、抗生素相关性腹泻、慢性感染、肿瘤等。目前,已有大量临床研究表明微生态制剂中的益生菌对于抗生素相关性腹泻、IBS 等导致的腹泻症状有明显疗效^[1-4],且多项研究已表明多菌种联合使用的疗效优于单用一种菌种^[5-6]。双歧杆菌三联活菌胶囊与地衣芽孢杆菌活菌胶囊是临床较常用的联用组合,但两药联用导致服用方法繁琐,且费用较高。双歧杆菌四联活菌片为市场上较少见的四联复合菌种制剂,包含婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、蜡状芽孢杆菌等常用益生菌种,基本与双歧杆菌三联活菌胶囊及地衣芽孢杆菌活菌胶囊所含菌种相同。本研究旨在对比单药多菌种复合制剂与多药联用的疗效差异,以期寻找疗效肯定、服用方便、总费用低廉的微生态治疗方法。

对象与方法

一、研究对象

选取 2015 年 9 月至 2016 年 6 月于北京医院消化科门诊就诊的以迁延性及慢性腹泻(病程 ≥ 2 周)症状为主诉的患者。同时满足以下各项入组标准且不符合任意一项排除标准者,共筛选入组 518 例。入组标准:①排便次数 ≥ 3 次/d,且粪便性状符合 Bristol 粪便性状分型 6、7 型;②腹泻症状持续时间 ≥ 2 周;③年龄 ≥ 18 岁;④粪便常规检查无 WBC 和 RBC。排除标准:①黏液便,脓血便;②纳入本研究前 2 周内曾服用过其他益生菌类药物、止泻药物和影响消化道动力的药物;③对益生菌类药物有过敏史。本研究经医院伦理委员会审核批准。

二、研究方法

1. 研究设计:所有符合入组标准的研究对象均签署知情同意书。按照就诊时间顺序,将研究对象随机分为观察组(双歧杆菌四联活菌片治疗)和对照组(双歧杆菌三联活菌胶囊联合地衣芽孢杆菌活菌胶囊治疗)。入组时收集人口学资料和病史资料,如性别、年龄、起病时间、病程、既往病史和治疗情况,记录就诊前 1 周排便次数和粪便性状作为基线数据,并进行粪便常规、血常规和肝肾功能检查。完成 2 周治疗后,记录治疗后 2 周排便次数及粪便性状,记录不良反应,并复查血常规和肝肾功能。

2. 治疗方案:观察组口服双歧杆菌四联活菌片(商品名为思连康,由杭州龙达新科生物制药有限公司生产,生产批号为 201504100)1.5 g/次,3 次/d;对照组口服双歧杆菌三联活菌胶囊(商品名为培菲康,由上海信谊药厂有限公司生产,生产批号为 04720150308)840 mg/次,2 次/d,以及地衣芽孢杆菌活菌胶囊(商品名为整肠生,由沈阳第一制药有限公司生产,生产批号为 201503024)500 mg/次,3 次/d;两组疗程均为 2 周。

3. 疗效评估:比较每组治疗前后和治疗后两组患者排便次数和粪便性状的差异。疗效评价指标为显效:治疗后排便次数恢复正常(≤ 2 次/d)且粪便性状恢复正常(Bristol 分型 3、4、5 型)。有效:治疗后排便次数恢复正常(≤ 2 次/d)或粪便性状恢复正常(Bristol 分型 3、4、5 型)。无效:治疗后排便次数仍 ≥ 3 次/d,且粪便性状仍为 Bristol 分型 6、7 型。总有效率(%) = [(显效例数 + 有效例数) / 总例数] $\times 100\%$ 。

4. 不良反应:记录所有患者治疗期间出现的不良反应,并比较治疗前后患者的血常规和肝肾功能。

三、统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。呈正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,同组治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。

呈偏态分布的计量资料用中位数(下四分位数,上四分位数)表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组基线资料

共纳入 484 例各种原因的腹泻患者,其中功能性腹泻 305 例,IBS 68 例,抗生素相关性腹泻 39 例,肝硬化 31 例,放射性肠炎 12 例,缓解期 UC 15 例,胆胰疾病 11 例,结肠癌术后 3 例。观察组 260 例,脱落 4 例,脱落率为 11.6%,完成 256 例;对照组 258 例,脱落 30 例,脱落率为 1.5%,完成 228 例。见表 1,观察组与对照组性别、年龄、病程、治疗前的日排便次数差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),两组治疗前血 WBC 计数、ALT、肌酐水平差异亦无统计学意义(P 均 > 0.05)。

二、两组治疗前后排便次数比较

观察组治疗后日排便次数为(2.13 ± 1.06)次,低于治疗前的(3.83 ± 0.95)次,差异有统计学意义($t = 29.149, P < 0.01$)。对照组治疗后日排便次数为(2.19 ± 1.06)次,低于治疗前的(3.87 ± 0.98)次,差异有统计学意义($t = 27.800, P < 0.01$)。两组间治疗前及治疗后排便次数比较,差异均无统计学意义($t = -0.460, -0.662, P$ 均 > 0.05)。

三、两组治疗后粪便性状比较

两组治疗前所有患者粪便性状均为稀便(Bristol 分型 6、7 型)。观察组治疗后有 50.8% (130/256) 的患者粪便性状恢复正常(Bristol 分型 3、4、5 型),49.2% (126/256) 仍为稀便。对照组治疗后 57.9% (132/228) 的患者粪便性状恢复正常,42.1% (96/228) 仍为稀便。两组排便正常率(50.8% 比 57.9%) 比较差异无统计学意义($\chi^2 = 2.458, P = 0.117$)。

四、两组治疗后疗效比较

观察组治疗后共 158 例排便次数恢复正常(≤ 2 次/d),130 例粪便性状恢复正常,二者同时恢复正常者 122 例,治疗有效率为 64.8% (166/256),显效率为 47.7% (122/256)。对照组治疗后共 144 例排

便次数恢复正常(≤ 2 次/d),132 例粪便性状恢复正常,二者同时恢复正常者 117 例,治疗有效率为 69.7% (159/228),显效率为 51.3% (117/228)。两组治疗后有效率和显效率比较差异均无统计学意义($P = 0.253, 0.422$)。

五、不良反应

两组治疗期间均未发生严重不良反应。观察组有 1 例出现便秘,停药后便秘消失。见表 2,两组治疗后复查血 WBC 计数、ALT、肌酐,均未发现明显异常,与治疗前比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

讨 论

既往国内关于益生菌治疗腹泻的研究,大部分基于抗生素相关性腹泻或 IBS 等特定疾病进行,多篇文献已证实益生菌对于上述疾病腹泻症状的有效性^[1-4]。但是临床中腹泻的原因很多,为了解益生菌对于其他原因导致的腹泻是否有效,本研究不限定疾病病种,而是以症状作为筛选标准(未纳入感染性腹泻),共纳入 484 例各种原因的腹泻患者。研究结果显示,益生菌对腹泻症状总体显示出较好的治疗效果。不同病因病例数差异较大,部分病因病例数较少,故本研究未能按病因分组进行对照分析。

菌群失调是慢性腹泻的常见原因,并且各种导致慢性腹泻的疾病,其发病机制大多有菌群失调因素的参与。长期慢性腹泻本身就可导致明显的肠道菌群失调,腹泻与菌群失调二者互为因果。研究显示,在排除细菌感染及反复使用多种抗生素的情况下,慢性腹泻患者肠道和粪便内大肠埃希菌、拟杆菌、双歧杆菌减少,产气荚膜杆菌增多,奇异变形杆菌、液化沙雷菌、屎肠球菌等成为肠道优势菌群,导致肠道微生态环境发生改变,加重腹泻症状^[7-8]。故各种原因导致的慢性腹泻均可以采用益生菌制剂治疗。目前,已有多项国内外研究证实益生菌对于 IBD、放射性肠炎、肠道变态反应性疾病具有很好的疗效^[9-11]。

本研究显示多种益生菌种联用对慢性腹泻疗效明显。在改善腹泻患者的排便次数及粪便性状方面,多菌种单药制剂双歧杆菌四联活菌片和双歧杆菌三联活菌胶囊与地衣芽孢杆菌活菌胶囊联用相比

表 1 两组治疗前基线资料比较

组别	例数	男 [例(比)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程[月,中位数 (下四分位数, 上四分位数)]	日排便次数 (次, $\bar{x} \pm s$)	WBC 计数 ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	ALT (U/L, $\bar{x} \pm s$)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)
对照组	228	110(48.2%)	47.9 ± 16.8	3.00(1.00, 7.75)	3.87 ± 0.98	5.60 ± 0.99	31.3 ± 18.5	63.1 ± 16.7
观察组	256	121(47.3%)	60.0 ± 13.1	3.00(1.50, 6.00)	3.83 ± 0.95	5.93 ± 1.24	29.1 ± 13.8	69.4 ± 17.4
统计值	—	$\chi^2 = 0.046$	$t = 1.575$	$Z = -0.846$	$t = -0.460$	$t = 1.147$	$t = -0.288$	$t = 1.465$
P 值	—	0.829	0.116	0.397	0.646	0.256	0.774	0.148

注:WBC 为白细胞;ALT 为丙氨酸转氨酶。对照组采用双歧杆菌三联活菌胶囊联合地衣芽孢杆菌活菌胶囊治疗,观察组采用双歧杆菌四联活菌片治疗。“—”为此值

表 2 两组治疗前后血白细胞和肝肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	丙氨酸转氨酶 (U/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	228			
治疗前		5.60 \pm 0.99	31.3 \pm 18.5	63.1 \pm 16.7
治疗后		5.87 \pm 1.63	32.7 \pm 17.9	65.9 \pm 14.5
<i>t</i> 值	—	-0.454	-1.025	-1.478
<i>P</i> 值	—	0.681	0.244	0.133
观察组	256			
治疗前		5.93 \pm 1.24	29.1 \pm 13.8	69.4 \pm 17.4
治疗后		6.04 \pm 1.76	27.9 \pm 16.2	68.3 \pm 16.2
<i>t</i> 值	—	-0.312	1.442	0.366
<i>P</i> 值	—	0.501	0.169	0.702

注:对照组采用双歧杆菌三联活菌胶囊联合地衣芽孢杆菌胶囊治疗,观察组采用双歧杆菌四联活菌片治疗。“—”为无此值

较同样有令人较满意的疗效。双歧杆菌四联活菌片含有的益生菌为婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、蜡状芽孢杆菌,可在肠道内定植、增殖,形成有保护作用的生物屏障。其中双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌属于原籍菌,具有抑制致病菌生长,改善肠道屏障,调解免疫系统等作用,蜡状芽孢杆菌属共生菌,是一种需氧菌,可以为肠道提供厌氧环境,有利于双歧杆菌等厌氧原籍菌的生长,4种菌种间具有协同作用,可更好地发挥疗效^[9]。

双歧杆菌四联活菌片和双歧杆菌三联活菌胶囊与地衣芽孢杆菌活菌胶囊联用疗效相同,但在患者依从性方面具有优势。本研究对照组出现了较高的病例脱落率(11.6%),而观察组脱落率仅1.5%。对照组脱落病例的主要原因为漏服、错服,说明单药治疗依从性更好。

本研究未观察到严重药物不良反应。观察组有1例出现便秘,停药后好转。两组治疗前后血WBC计数、肝肾功能未发现明显变化。本研究纳入大量老年病例,并包含较多高龄老人,结果显示3种益生菌在老年人群中安全性良好。美国对益生菌进行了大样本安全性评价,结果显示益生菌的主要不良反应为胃肠不适和感染,但与感染尤其是菌血症的相关性尚不明确。回顾性研究发现,益生菌在健康人群中应用安全,且儿童、成年人、老年人的不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$),但是应该谨慎用于有败血症风险的患者、新生儿或有免疫缺陷的人群^[9,12]。

参 考 文 献

- [1] 朱丽明,柯美云,周丽雅,等. 益生菌治疗腹泻型肠易激综合征[J]. 基础医学与临床,2008,28(10):1070-1074. DOI:10.3969/j.issn.1001-6325.2008.10.014.
- [2] 张春东,戴冬秋,赵哲明. 益生菌预防成人抗生素相关性腹泻的荟萃分析[J]. 世界华人消化杂志,2012,20(21):2006-2011.
- [3] 李均嬗,王慧吉,谭漫红,等. 益生菌制剂预防老年患者抗生素相关性腹泻[J]. 胃肠病学,2010,15(3):154-156. DOI:10.3969/j.issn.1008-7125.2010.03.007.
- [4] 沈丹. 美常安联合整肠生治疗抗生素相关性腹泻临床疗效观察[J]. 中国药师,2011,14(2):237-239. DOI:10.3969/j.issn.1008-049X.2011.02.033.
- [5] 李琳,李岩. 整肠生联合常乐康治疗伴肠道菌群失调功能性腹泻的疗效观察[J]. 中国微生态学杂志,2014,26(3):284-289. DOI:10.13381/j.cnki.cjm.201403009.
- [6] 傅思武,潘令嘉,周殿元,等. 酪酸梭菌-双歧杆菌三联活菌胶囊对腹泻的临床疗效观察[J]. 临床消化病杂志,2010,22(2):93-95. DOI:10.3870/1cxh.j.issn.1005-541X.2010.02.11.
- [7] 李岩. 慢性腹泻与肠道菌群失调[J]. 中国实用内科杂志,2003,23(10):584-586. DOI:10.3969/j.issn.1005-2194.2003.10.005.
- [8] 侯晓华,张锦坤,代立人,等. 慢性腹泻病人肠道菌群的研究[J]. 中华消化杂志,1990,10(1):22-24.
- [9] 孙雯娟,张波,李大魁,等. 益生菌制剂的发展现状与临床应用进展[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(9):850-857. DOI:10.13286/j.cnki.chinpharm.2015.09.22.
- [10] Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease [J]. Gut, 2013, 62(5):787-796. DOI:10.1136/gutjnl-2012-302504.
- [11] Chitapanarux I, Chitapanarux T, Traisathit P, et al. Randomized controlled trial of live *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium bifidum* in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients [J/OL]. Radiat Oncol, 2010,5;31[2010-05-05]. http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-5-31. DOI:10.1186/1748-717X-5-31.
- [12] Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, et al. Safety of probiotics to reduce risk and prevent or treat disease [R]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2011.

(收稿日期:2016-07-30)

(本文编辑:张晶)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于文稿中统计学符号的使用

按 GB3358—1982《统计学名词及符号》的有关规定书写,常用如下:① 样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数仍用 M); ② 标准差用英文小写 s ; ③ 标准误用英文小写 s_x ; ④ t 检验用英文小写 t ; ⑤ F 检验用英文大写 F ; ⑥ 卡方检验用希文小写 χ^2 ; ⑦ 相关系数用英文小写 r ; ⑧ 自由度用希文小写 v ; ⑨ 概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 t 值、 χ^2 值、 q 值等),以上符号均用斜体。