

DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2024.03.06

乳果糖、微生态制剂联合四磨汤对老年糖尿病便秘患者肠动力及血清肠神经递质指标的影响^{*}

李园园¹, 史晓获¹, 丁文凤¹, 卢旭东²

(1.驻马店市中心医院内分泌科, 驻马店 463000; 2.河北省老年病医院, 石家庄 050000)

摘要: [目的] 探讨乳果糖、微生态制剂联合四磨汤对老年糖尿病便秘患者肠动力及血清肠神经递质指标的影响。 [方法] 选取2019年6月—2021年6月于驻马店市中心医院收治的102例老年糖尿病合并便秘患者, 依据随机数表法将患者分为观察组与对照组, 51例对照组患者给予三联疗法(莫沙必利、乳果糖口服液、双歧杆菌), 51例观察组患者同时口服四磨汤。对两组的临床疗效和症状改变情况进行比较, 并比较血清肠神经递质指[血管活性肠肽(VIP)、生长抑素(SS)、胃动素(MTL)、血清P物质(SP)、一氧化氮(NO)]、胃肠道动力[直肠乙状结肠传输时间(RSTT)、左半结肠传输时间(LCTT)及右半结肠传输时间(RCTT)]等。 [结果] 观察组患者临床有效率高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 与对照组比较, 观察组临床症状各项评分及VIP、SS及NO水平均较低($P<0.05$), SP水平较高($P<0.05$)。观察组治疗后患者RSTT、LCTT及RCTT短于对照组($P<0.05$)。 [结论] 乳果糖、微生态制剂联合四磨汤有利于缓解老年糖尿病便秘患者便秘症状、改善患者肠动力及血清肠神经递质指标, 疗效显著。

关键词: 乳果糖; 微生态制剂; 四磨汤; 糖尿病; 便秘

中图分类号: R587.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-1519(2024)03-0299-05

糖尿病是一种常见的代谢性疾病, 患者常出现多饮、多尿、多食、消瘦等症状。多数的老年糖尿病患者虽然能较好地控制血糖水平, 但因机体长时间处于高血糖状态, 一定程度上会增加神经血管发生病变的可能性。糖尿病肠病是糖尿病患者中较为常见的并发症, 患者常出现腹胀、腹痛、恶心及便秘等。数据统计, 有超过一半的糖尿病患者合并胃肠功能障碍, 其中有约60%糖尿病患者会发生便秘^[1-2]。老年人群因自身免疫力较弱等原因更易出现肠道菌群失调及胃肠蠕动减退等现象, 主要是由于高血糖导致胃肠植物神经过度兴奋, 致使胃肠动力变弱诱发便秘^[3]。而便秘会影响降糖药物吸收, 导致糖尿病加重, 对患者造成不良影响。目前临床上对于老年糖尿病合并便秘患者在治疗上并无统一标准, 既往研究报道, 对于老年2型糖尿病合并功能性便秘患者给予全胃肠动力药加渗透性乳果糖联

合益生菌的三联疗法能获得较好的临床疗效^[4-5]。本研究结合既往研究与临床经验, 在三联疗法的基础上给予中药四磨汤进行治疗, 以探讨其对于老年糖尿病合并便秘患者的影响, 现研究报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2019年6月—2021年6月于驻马店市中心医院收治的102例老年糖尿病合并便秘患者, 依据随机数字表法将患者随机分为观察组与对照组。观察组51例患者中, 男29例, 女22例, 年龄(66.36 ± 2.76)岁, 病程(11.36 ± 3.27)年, 糖化血红蛋白(6.87 ± 0.82)%。对照组患者51例中, 男27例, 女24例, 年龄(66.44 ± 2.73)岁, 病程(11.33 ± 3.19)年, 糖化血红蛋白(6.89 ± 0.77)%。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究均经本院伦理委员会批准(伦审2019-32)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 1) 年龄为60~75岁。2) 符合世界卫生组织(WHO)中有关2型糖尿病诊断标准^[6]。3) 治疗前1个月未对常用降糖治疗方案进行调整。4) 符合慢性便秘罗马Ⅱ诊断标准^[7]。5) 在治疗前未接受过对胃肠功能产生影响的药物。6) 患者与家属均签署知情同意书。

^{*} 基金项目: 河北省卫健委医学科学研究基金项目(20200710)。

作者简介: 李园园(1991-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为糖尿病方向。

引用格式: 李园园, 史晓获, 丁文凤, 等. 乳果糖、微生态制剂联合四磨汤对老年糖尿病便秘患者肠动力及血清肠神经递质指标的影响[J]. 天津中医药, 2024, 41(3): 299-303.

1.2.2 排除标准 1)对本研究所需药物过敏者。2)纳入研究的半个月前出现过酮症酸中毒、糖尿病酮症者。3)合并精神疾病或沟通交流障碍者,无法配合本次治疗及相关指标检查者。4)因药物导致的便秘或器质性胃肠疾病者及其他便秘。5)无法配合饮食控制者。6)合并严重的心、肝、肾等功能不全者。

1.3 治疗方法 对照组患者给予三联疗法,莫沙必利(鲁南贝特制药有限公司,H19990317,5 mg×24片)饭前口服,每次5 mg,3次/日;乳果糖口服液[Abbott Biologicals B.V.(荷兰),H20171057,15 mL×6袋]口服,20~40 mL/d;双歧杆菌(丽珠集团丽珠制药厂,S10960040,0.35 g×10粒)口服,2粒/次,早晚各1次。观察组在对照组基础上加用四磨汤(湖南汉森制药股份有限公司,Z20025044,10 mL×8支)口服治疗,每次20 mL,3次/日。两组患者均治疗14 d。在治疗期间嘱所有患者应以清淡饮食为主、多食用瓜果蔬菜,避免食用辛辣、油腻、刺激性食物,且应规律生活作息。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 参考相关文献[8]对两组患者治疗期间与治疗结束后的临床疗效进行比较,其中显效是指患者排便顺利,每天1~2次,无不良主诉。有效是指可以排便但存在困难,至少每2日1次。无效是指未达到上述标准。总有效率=显效率+有效率。

1.4.2 症状改变情况 参考《便秘症状及疗效评估》^[9]对两组患者便秘症状改善情况(自主排便频率、腹胀腹痛、排便不尽、排便困难程度)进行评价。排便频率评分为0~4分,分别表示排便1次的时间间隔为1~2 d、3~4 d、5~6 d、每周及以上、无自主排便。腹胀腹痛、排便不尽中,0分即为不存在腹胀腹痛及排便不尽情况;1分即为存在某1项。排便困难程度中0~3分,分数越高表示排便越困难。上述得分越高提示患者的临床症状越差。

1.4.3 胃肠道动力 在治疗前与治疗结束后对患者的胃肠道动力情况进行检测,在检测前及1周内嘱患者禁止使用对胃肠道动力产生影响的食物及药物,规律作息及饮食,避免剧烈运动。在检查当天服用20粒显示子,连续3 d,在第4、7天对腹部立位照射X线片,若第7天在影像图片中发现仍存在,则每72 h再进行1次拍摄,直至完全消失,对患者各个肠段显示子通过的时间进行记录,其中主要包括直肠乙状结肠传输时间(RSTT)、左半结肠传输时间(LCTT)及右半结肠传输时间(RCTT)。所有患

者均由同1组医生及同1台机器进行检查。

1.4.4 血清肠神经递质指标 采集患者空腹静脉血离心处理并取上清液,采用酶联免疫吸附法测定血清中生长抑素(SS)、血清P物质(SP)、血管活性肠肽(VIP)、胃动素(MTL)水平;采用放射免疫法测定血清一氧化氮(NO)水平。所有操作均严格按照试剂盒说明书进行,且由同一组检验人员对血清指标进行检验。

1.5 统计学方法 采用SPSS23.0统计软件进行数据处理。症状改善程度评分、血清肠神经递质指标、胃肠道动力等计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;临床疗效等计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者临床总有效率为90.20%,对照组总有效率为68.53%,两组比较,观察组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效比较

Tab.1 Comparison of clinical efficacy between the two groups

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	51	14(27.45)	21(41.18)	16(31.37)	35(68.53)
观察组	51	19(37.25)	27(52.94)	5(9.80)	46(90.20)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 两组症状改善程度评分比较 治疗前,两组患者自主排便率、腹胀腹痛、排便不尽及排便困难程度评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组患者自主排便率、腹胀腹痛、排便不尽及排便困难程度评分均低于治疗前,且观察组患者治疗后自主排便率、腹胀腹痛、排便不尽及排便困难程度评分均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组症状改善程度评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of symptom improvement scores between the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间节点	自主排便率	腹胀腹痛、排便不尽	排便困难程度
对照组	51	治疗前	2.48±0.96	2.11±0.73	3.13±1.05
		治疗后	0.89±0.27*	0.92±0.37*	0.85±0.22*
观察组	51	治疗前	2.44±0.98	2.09±0.74	3.11±1.02
		治疗后	0.36±0.11**	0.31±0.15**	0.41±0.18**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,** $P<0.05$ 。

2.3 两组胃肠道动力比较 治疗前,两组患者 RSTT、LCTT 及 RCTT 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组患者 RSTT、LCTT 及 RCTT 均短于对照组,且观察组治疗后患者 RSTT、LCTT 及 RCTT 短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组胃肠道动力比较($\bar{x}\pm s$)
Tab.3 Comparison of gastrointestinal motility between the two groups($\bar{x}\pm s$)^h

组别	例数	时间节点	RSTT	LCTT	RCTT
对照组	51	治疗前	18.72±2.31	12.92±1.74	11.44±1.75
		治疗后	12.47±1.13*	10.22±1.52*	10.04±1.89*
观察组	51	治疗前	18.69±2.25	12.91±1.72	11.42±1.73
		治疗后	8.69±1.02**	7.46±1.45**	8.24±1.88**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,** $P<0.05$ 。

2.4 两组血清肠神经递质指标比较 治疗前两组患者 VIP、SS、MTL、SP 及 NO 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 VIP、SS 及 NO 水平均低于治疗前,且观察组患者治疗后 VIP、SS 及 NO 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者 MTL 及 SP 水平均高于治疗前,且观察组患者 SP 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组患者治疗后 MTL 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

3 讨论

糖尿病的并发症是目前临床上的难题之一。研究发现,随着糖尿病病程延长,其消化道移动性复合运动异常情况发生率增加^[10]。糖尿病所致的移动性复合运动会使食物排空延迟,增加在消化系统的滞留时间,引起大量细菌繁殖,诱发便秘^[11-12]。老年患者机体内双歧杆菌数量会随着年龄的增加而降低,且糖尿病药物也会对菌群平衡造成一定的影响,因此也会造成老年糖尿病患者出现便秘^[13-14]。若合并便秘的老年糖尿病患者不及时治疗,可能会增加肠梗阻、直肠癌等疾病发生率,还会因为负面情绪及排便时用力较大等而引起高血糖。虽然通便润

滑剂外用可以使肛门刺激性降低,缓解便秘,但是只能治标不治本,且可能对肠道神经造成影响而加重患者的便秘症状等。

莫沙必利属于全胃肠道动力药物,其能有效增强胃肠道动力,对于老年功能性便秘患者具有较好的临床疗效,但对于病程较长的患者其治疗效果并不显著,且具有较高的复发率^[15]。乳果糖能软化粪便,刺激结肠的蠕动,促进机体粪便的排出,有利于调节患者胃肠道微生态,但其单用并不能获得较好的临床疗效^[16]。因此临床上常将其与微生态制剂进行联合使用。既往研究中发现对于老年 2 型糖尿病患者使用胃肠动力药加渗透性乳果糖联合益生菌的三联疗法具有良好的疗效,但因个体的差异性,部分患者在停药后会发病情的反复^[17]。中医认为便秘系肠腑失调所致,故主张以气论治。四磨汤来自《济生方》,属中医的理气剂,功能破滞降逆,补气扶正,治七情伤肝,上气喘急,胸膈满闷,不思饮食。四磨汤行气而不耗气,有邪正兼顾之妙。由沉香、槟榔、乌药、人参组成。现代药理学研究发现,沉香具有抗氧化、抗炎、保护肠道黏膜屏障作用,能保护肠道黏膜屏障;槟榔与乌药有助于肠道蠕动,使肠道黏膜水肿减轻,起到对肠道黏膜屏障的保护作用,进而减轻肠道炎症等;人参中的有效成分人参皂苷有改善微循环、提高机体的应激反应,促进机体合成代谢等作用^[18]。在本研究中发现,观察组患者的临床疗效及症状改善评分均优于对照组,数据提示,乳果糖、微生态制剂联合四磨汤有利于提高患者的临床疗效,改善患者的临床症状。

研究报道,胃肠激素水平与糖尿病结肠动力障碍关系密切。胃肠激素可以作为胃肠神经递质调节胃肠功能,MTL 及 SP 对胃肠平滑肌具有兴奋作用,是兴奋性胃肠激素;VIP 及 SS 对胃肠平滑肌及胃酸分泌均具有抑制作用,是抑制性胃肠激素;NO 会使胃肠蠕动降低,延长胃肠排空时间^[19]。胃肠激素在机体正常时处于动态平衡,其分泌失调会影响胃

表 4 两组血清肠神经递质指标比较($\bar{x}\pm s$)
Tab.4 Comparison of serum enteric neurotransmitters between the two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间节点	VIP(ng/L)	SS(ng/L)	MTL(ng/L)	SP(ng/L)	NO(mmol/L)
对照组	51	治疗前	41.14±10.38	97.55±23.16	319.54±56.08	72.49±22.08	98.57±15.51
		治疗后	34.52± 7.59*	54.79±10.34*	321.46±60.51*	85.46±24.85*	71.43±11.85*
观察组	51	治疗前	41.06±10.42	97.46±23.10	317.89±55.64	72.46±22.13	98.56±15.46
		治疗后	28.21± 8.44**	26.49±13.46**	323.77±60.48*	119.56±30.74**	53.43±10.34**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,** $P<0.05$ 。

肠功能,导致便秘。已有研究证实糖尿病便秘患者上述激素水平处于异常水平。治疗后,观察组患者胃肠激素水平变化改善情况均优于对照组,数据提示,联合四磨汤更有利于改善患者的胃肠激素水平,从而能加快胃肠运动,促进大便的排泄。在本研究中发现,观察组患者治疗后 RCTT、RSTT 及 LCTT 均低于治疗前并低于对照组治疗后水平,数据提示,治疗后观察组患者的肠道动力情况得到了改善。相关研究比较了乳果糖与四磨汤单用对于老年糖尿病合并便秘患者的影响,研究结果发现,四磨汤有利于改善患者的肠道动力及临床症状,这与本研究结果相一致^[20]。

综上所述。乳果糖、微生态制剂联合四磨汤有利于缓解老年糖尿病患者便秘症状、改善患者肠动力及血清肠神经递质指标,疗效显著。

参考文献:

- [1] PRASAD V G M, ABRAHAM P. Management of chronic constipation in patients with diabetes mellitus[J]. Indian Journal of Gastroenterology, 2017, 36(1): 11–22.
- [2] EMMANUEL A, MATTACE-RASO F, NERI M C, et al. Constipation in older people: a consensus statement[J]. International Journal of Clinical Practice, 2017, 71(1): 10.1111/ijcp.12920.
- [3] 邱占华, 刘晋津. 四磨汤联合莫沙必利治疗糖尿病胃轻瘫的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(16): 156–158.
- [4] 张磊, 王豪. 四磨汤联合弥可保治疗糖尿病胃轻瘫效果分析[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(21): 3758–3760.
- [5] NEWSOME P N, BUCHHOLTZ K, CUSI K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis[J]. The New England Journal of Medicine, 2021, 384(12): 1113–1124.
- [6] SERRA J, POHL D, AZPIROZ F, et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults[J]. Neurogastroenterology and Motility, 2020, 32(2): e13762.
- [7] YABE D, NAKAMURA J, KANETO H, et al. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial[J]. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2020, 8(5): 392–406.
- [8] 施龙, 丁留成, 薛珺, 等. 四磨汤口服液对糖尿病大鼠膀胱功能影响研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(9): 1155–1158.
- [9] KURNIAWAN A H, SUWANDI B H, KHOLILI U. Diabetic gastroenteropathy: a complication of diabetes mellitus[J]. Acta Medica Indonesiana, 2019, 51(3): 263–271.
- [10] YAMADA Y, KATAGIRI H, HAMAMOTO Y, et al. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial[J]. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2020, 8(5): 377–391.
- [11] MARC S PIPER MD M, RICHARD J SAAD MD M. Diabetes mellitus and the colon[J]. Current Treatment Options in Gastroenterology, 2017, 15(4): 460–474.
- [12] RAO S S C, VALESTIN J A, XIANG X L, et al. Home-based versus office-based biofeedback therapy for constipation with dyssynergic defecation: a randomised controlled trial[J]. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2018, 3(11): 768–777.
- [13] 钟柳娜. 五皮五藤饮合四物汤治疗糖尿病皮肤瘙痒症 40 例临床观察[J]. 中医杂志, 2018, 59(12): 1042–1044.
- [14] 张保国, 许力荣. 四磨汤与痒胃散治疗糖尿病性胃轻瘫的疗效[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(5): 1818–1823.
- [15] SEINO Y, TERAUCHI Y, OSONOI T, et al. Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes[J]. Diabetes, Obesity & Metabolism, 2018, 20(2): 378–388.
- [16] 褚江洪, 徐婷, 符鸿钧. 四磨汤对老年 2 型糖尿病胃轻瘫患者胃肠激素、胃动力学指标的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(11): 2962–2965.
- [17] 郑利祥, 徐庭云, 汪颖烨, 等. 四磨汤联合推拿治疗小儿功能性消化不良 52 例[J]. 中国中医药科技, 2021, 28(2): 331–333.
- [18] 李晓娣, 杨双, 王春微, 等. 三阶梯药物止痛法联合四磨汤和穴位敷贴治疗老年癌性疼痛的临床分析[J]. 老年医学与保健, 2021, 27(3): 505–507, 522.
- [19] KORNUM D S, KLINGE M W, FASSOV J, et al. Symptoms of diabetic gastroenteropathy in patients with diabetes[J]. Ugeskrift for Laeger, 2020, 182(49): V6200462.
- [20] YAMADA E, NAMIKI Y, TAKANO Y, et al. Clinical factors associated with the symptoms of constipation in patients with diabetes mellitus: a multicenter study[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2018, 33(4): 863–868.

(收稿日期: 2023–09–12)

(本文编辑: 徐一兰, 马英)

Effects of lactulose and probiotics combined with Simo Decoction on intestinal motility and serum intestinal neurotransmitters in senile diabetic patients with constipation

LI Yuanyuan¹, SHI Xiaodi¹, DING Wenfeng¹, LU Xudong²

(1. Department of Endocrinology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China; 2. Hebei Geriatrics Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the effects of lactulose, probiotics combined with Simo Decoction on intestinal motility and serum intestinal neurotransmitters in senile diabetes patients with constipation. [Methods] Selection in June 2019 to June 2021 treated in

Zhumadian Geriatrics Hospital 102 cases of senile diabetic patients with constipation, based on the stochastic indicator method divided the patients into observation group and control group, 51 cases of control group patients give triple therapy (moser will benefit, lactulose oral liquid, bifidobacterium), 51 cases on the basis of the observation group of patients in the control group given Simo Decoction for treatment. The clinical efficacy and symptom changes (frequency of spontaneous defecation, abdominal distension, abdominal pain, endless defecation, defecate difficulty scores), serum bowel to neurotransmitter [vasoactive intestinal peptide (VIP) and somatostatin (SS), gastric dynamic element (MTL), serum levels of substance P (SP), nitric oxide (NO)], gastrointestinal dynamics [sigmoid colon rectum transmission time (RSTT), left half colon transmission time (LCTT) and the right half colon transmission time (RCTT)], etc. **[Results]** The clinical effective rate of observation group was higher than control group ($P < 0.05$). After treatment, the spontaneous defecation rate, abdominal distention, abdominal pain, defecation failure and defecation difficulty score in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of VIP, SS and NO in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$), and SP level in observation group was higher than that in control group ($P < 0.05$). RSTT, LCTT and RCTT in the observation group were shorter than those in the control group ($P < 0.05$). **[Conclusion]** Lactulose and probiotics combined with Simo Decoction can relieve constipation symptoms, improve intestinal motility and serum intestinal neurotransmitters in elderly diabetic patients, and have significant efficacy.

Keywords: lactulose; microbial preparation; Simo Decoction; diabetes; constipation

· 消 息 ·

《天津中医药》和《天津中医药大学学报》入选 2023年“中国科技核心期刊”

2023年9月20日,由中国科学技术信息研究所主办的2023年中国科技论文统计结果发布会暨中国一流科技论文世界影响力评价论坛在北京召开,论坛发布了中国卓越科技论文统计报告、《2023年版中国科技期刊引证报告(核心板)自然科学卷》等一系列内容。天津中医药大学主办《天津中医药》和《天津中医药大学学报》两刊均再次入选“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊)。

在此,向长期关心、支持期刊建设与发展的各位领导、专家、作者以及读者表示衷心的感谢!面对新形势、新目标、新任务,期刊编辑部将始终坚持办刊宗旨,聚焦中医药和传统医药领域的学术前沿热点,积极策划专题专栏,讲好中医药的科学故事,推动期刊高质量发展。

