

- 床研究[J].中外医疗, 2018, 37(10): 39-41.
- [21] 吴宇红, 任强, 林如明, 等. 增强型体外反搏对慢性心力衰竭患者心功能指标的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(3): 207-210.
- [22] 李万太. 增强型体外反搏疗法用于慢性心衰患者的效果探析[J]. 黑龙江医药科学, 2018, 41(2): 138-139.
- [23] 杜健航, 伍贵富, 郑振声, 等. 增强型体外反搏对早期动脉粥样硬化斑块局部应力环境影响的实验与仿真研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2014, 33(2): 246-251.
- [24] SARDARI A, HOSSEINI SK, BOZORGI A, et al. Effects of Enhanced External Counterpulsation on Heart Rate Recovery in Patients with Coronary Artery Disease [J]. J Tehran Heart Cent, 2018, 13(1): 13-17.
- [25] 王翔. 体外反搏辅助治疗原发性高血压的探索分析[J]. 今日健康, 2016, 15(1): 130.
- (收稿日期: 2018-09-04, 修回日期: 2018-12-09)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.02.003

◇ 综述 ◇

肠道菌群与慢性便秘关系的研究进展

黄小明¹, 张敏²作者单位:¹南充市中心医院临床营养科, 四川 南充 637000; ²十堰市经开区人民医院消化内科, 湖北 十堰 442000

基金项目: 四川省卫生计生委课题(18PJ575)

摘要: 慢性便秘是一种常见、负担沉重的慢性疾病, 很少病人会因症状求医, 且治疗后远期效果不甚理想。迄今为止便秘的病因和病理生理也不是完全清楚, 但肠道菌群和膳食纤维与便秘之间有着重要关系已是共识。越来越多研究证实便秘病人肠道菌群存在不同程度的紊乱, 肠道微生物的改变可能改善便秘相关症状, 而益生菌治疗已成为慢性便秘治疗的重要方式。益生菌可能是通过改变肠道菌群结构、代谢产物促进肠蠕动、增加粪便水分等机制改善便秘症状的。该文就从慢性便秘病人肠道菌群差异性和益生菌在慢性便秘治疗中的作用两方面进行文献综述。

关键词: 便秘; 肠杆菌科; 有益菌种; 脑-肠-菌群轴(BGBA); 综述

Research progress of the relationship between intestinal microbiota and chronic constipation

HUANG Xiaoming¹, ZHANG Min²Author Affiliations: ¹Department of Clinical Nutrition, Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan 637000, China;²Department of Gastroenterology, The People's Hospital of Economic and Technological Development Zones in Shiyan, Shiyan, Hubei 442000, China

Abstract: Chronic constipation (CC) is a common and load-bearing disease, few patients will seek medical treatment because of constipation symptoms, and the long-term effect after treatment is not very satisfactory. So far the etiology and pathophysiology of constipation are not entirely clear, but there is a common consensus of the relationship between intestinal flora and dietary fiber and constipation. Increasing researches proved that there were different degrees of disorder in intestinal flora of patients with CC, change of intestinal microbiota may improve the constipation-related symptoms, and probiotics therapy has become an important way to treat CC. Probiotics improve constipation symptoms by altering the structure of intestinal flora, promoting intestinal peristalsis by metabolites, and increasing fecal moisture. The paper reviews the differences of intestinal flora in patients with CC and the role of probiotics in treatment of CC.

Key words: Constipation; Enterobacteriaceae; Probiotics; Brain-gut-bacteria axis (BGBA); Review

慢性便秘(Chronic Constipation, CC)是各种原因导致的以排便次数减少、粪便干硬或排便困难等为主要临床表现的慢性功能性或器质性疾病, 病程通常6个月以上, 中老年和女性发病率较高^[1]。我国分别于2003、2007和2013年完善和修订了《中国

慢性便秘诊治指南》^[2-3]。研究发现: 慢性便秘病人往往伴随着肠道菌群紊乱, 而益生菌对纠正肠道菌群紊乱有着重要作用, 因此认为益生菌对治疗便秘有着一定效果。本文就从慢性便秘病人肠道菌群差异性和益生菌在慢性便秘治疗中的作用两方面

进行文献综述,阐述肠道菌群与慢性便秘的关系。

1 概述

慢性便秘主要基于症状学进行诊断,属于胃肠动力学障碍性疾病,CC不仅使病人产生生理上的痛苦,也会损害病人心理精神健康,还可能造成一定的经济负担,严重影响病人生活质量。按罗马Ⅲ标准,西方国家CC患病率达2%~27%,美国每年约有250万因便秘症状就医,超过9万人因便秘住院,直接损失达数亿美元^[4]。近年来因老龄化趋势、生活压力和生活方式改变等原因,CC患病率还呈逐年上升的趋势,这将造成更加严重社会经济负担^[5]。由于诊断标准的不一致,CC的患病率存在一定的差异,日本学者通过互联网调查,让受访者自我诊断发现CC患病率为28.4%,女性高于男性^[6],而我国学者对上海50岁以上女性调查发现CC患病率仅为4.9%,其患病率高低可能与体型、非体力劳动、睡眠质量、饮食和运动等有关^[7],造成患病率的差异还可能跟受访者回忆症状的时间有一定关联,加拿大一项调查发现:3个月内便秘患病率为27.2%,而12个月内患病率高达38.6%^[8]。某些疾病(如帕金森综合征)导致病人运动量下降、饮食结构改变等原因还会增加CC的发病风险^[9]。由于CC可能导致病人其他胃肠道并发症增加^[10],CC还可能影响儿童生长发育^[11],因此有必要对CC进行积极的治疗和处理。

研究发现CC儿童肥胖的概率显著高于非便秘儿童,但究竟是肥胖增加了便秘患病率还是便秘病人更易导致肥胖,这种关系目前还不是很清楚^[11]。不合理的饮食习惯和缺乏运动是CC的主要病因,而临床治疗因素与CC的发生也密切相关,如阿片类药物、利尿剂、抗组胺药等^[12-14],有观点认为中医体质类型也与CC发病密切相关^[15]。目前CC的治疗结果并不理想,经过一段时间排便正常后,CC通常还会在9~11个月后复发^[16]。目前主要通过合理饮食和规律生活习惯、治疗原发疾病、药物治疗、生物反馈治疗和外科手术治疗等防治CC^[17],治疗药物主要包括促胃肠动力药、泻药、益生菌等,最近也有研究采用粪便移植的方式改善顽固性便秘,取得较好的效果^[18]。

2 慢性便秘病人的肠道菌群差异

肠道是人体中微生物群最集中的部位,每克肠腔内容物最高可达 10^{11} ~ 10^{12} 菌株,正常人体约有400多种超过10万亿个。宿主与菌群之间是共生关系,且具有促进健康的作用,肠道微生物具有分解食物、刺激宿主免疫系统、合成重要的生物活性物质等功能。很多研究认为慢性便秘病人在肠道菌群组成和稳定性方面存在一定的差异性。

2.1 慢性便秘病人肠道菌群的差异性 毕红玲通过对比58例便秘病人和56例健康人的粪便菌群,发现便秘人群以双歧杆菌为主的益生菌显著减少,而腐败梭菌等条件致病菌显著增加^[19]。也有研究发现成人功能性便秘病人粪便中双歧杆菌属和乳杆菌属细菌含量显著降低,而潜在致病性细菌或真菌升高^[20]。苗永新等^[21]用粪便涂片的方法对便秘和非便秘人群的粪便革兰阴性(阳性)杆菌、革兰阴性(阳性)球菌和球菌/杆菌比进行比较,发现便秘病人阴性杆菌明显减少,杆/球菌比降低,存在一定的菌群失调现象。Meij等^[22]对便秘儿童肠道菌群进行分析发现脆弱类杆菌、卵形拟杆菌、长双歧杆菌、副鞭毛虫种类等在便秘儿童和健康儿童间存在差异,说明肠道菌群紊乱是儿童便秘的重要原因。Moraes等^[23]调查便秘儿童膳食并对粪便菌群进行分析也发现便秘儿童肠道乳杆菌减少,而双歧杆菌却未见差异。动物试验也发现类似的结果,便秘小鼠粪便乳酸杆菌属显著减少,而巴氏杆菌属却明显增加,认为预防便秘可以预防结肠癌的发生^[24]。也有研究发现便秘老人粪便菌群中双歧杆菌含量显著降低^[25],王芳等^[26]发现不同粪便类型的便秘病人肠道菌群也存在差异,干硬便和黏腻便都存在不同程度菌群失调。便秘型肠易激综合征(IBS-C)病人肠道的拟杆菌属和肠杆菌科细菌的显著增加^[27],而双歧杆菌、梭状芽孢杆菌和粪杆菌的浓度均降低^[28]。有学者利用16S rRNA基因焦磷酸测序法发现便秘病人肠道普雷沃菌属丰度显著降低^[29],而丁酸生产菌(如粪球菌属、蔷薇属和粪杆菌属等)在便秘病人粪便中显著增加^[30],最近也有研究指出便秘病人结肠菌群中拟杆菌属更丰富^[31]。

2.2 慢性便秘菌群紊乱的可能机制 研究认为:慢性功能性便秘与肠道菌群、肠道自主神经和中枢神经系统的交互作用有关,即“脑-肠-菌群轴”(Brain-Gut-Bacteria Axis, BGBA),认为“脑-肠-菌群轴”可能间接影响人的情绪、代谢和行为^[32],精神心理因素引起脑功能障碍表现进而引起肠道动力、分泌和免疫功能紊乱,也会因肠道菌群失衡而影响神经递质的释放导致肠道功能改变引起便秘^[33]。肠道微生物也可能通过改变宿主代谢和代谢产物(包括气体、短链脂肪酸和胆汁酸)而影响肠道蠕动,进而导致慢性便秘。王林等^[34]利用变性梯度凝胶电泳(DGGE)对顽固型便秘病人结肠菌群进行研究发现:结肠黏膜菌群多样性明显减少,其原因可能是肠蠕动减缓导致有害物质的产生、肠内容物停留时间延长所致代谢活动变化、肠腔内环境变化等原因影响菌群生存环

境。有研究者甚至利用便秘和健康人的粪便菌液对无菌小鼠进行灌胃,发现便秘组肠道菌群影响到小鼠肠道组织的5-羟色胺转运体(SERT)表达,降低了5-羟色胺水平,从而减弱了肠道运动功能,也就是说肠道菌群失调可能是通过改变了SERT表达而影响肠道运动功能进而导致便秘的发生^[35]。

2.3 慢性便秘与肠道菌群紊乱相互影响的可能机制

关于便秘与肠道菌群失调相互影响的具体机制,早期研究者利用无菌动物实验发现嗜酸乳杆菌和双歧杆菌能降低迁移性肌电复合体(MMC)周期,从而加速小肠转运,而黄斑微球菌和大肠杆菌表现出抑制作用^[36]。后来 Barbara 等^[37]提出肠道菌群影响肠道蠕动的三大机制:①细菌发酵或发酵终产物影响肠道蠕动;②肠道神经内分泌因子,与目前公认的“脑-肠-菌群轴”观点接近;③肠道免疫应答释放的介质。进一步研究证实厌氧菌代谢产生的短链脂肪酸(SCFAs,如丁酸酯、丙酸酯等)可能会抑制5-羟色胺的释放,进而减缓肠道蠕动,甚至抑制肠杯状细胞黏液分泌^[38]。有研究认为肠道有机酸过量产生会刺激拟杆菌属增殖进而加重腹胀症状^[39],但由于肠道动力测量存在困难,尚无确切证据说明菌群失调与肠道动力之间的相关性,最近有学者采用小肠细菌过度增长(SIMO)的无线动力胶囊发现存在明显的转运时间延迟,这间接说明肠道菌群(主要是条件致病菌)过度增殖直接影响肠道粪便转运时间,从而增加便秘的可能^[40]。除此以外,也有研究认为肠道菌群可通过调节内分泌细胞从而影响肠道蠕动功能^[41]。

3 益生菌在慢性便秘治疗中的应用

通过功能性化合物(益生元、益生菌和共生体)重建便秘病人体内的菌群已显示对调节便秘和改善临床症状有着积极作用^[42]。因为益生菌和益生元有相互促进作用,单一使用对便秘可能不如联合使用效果理想,临床上往往联合不同菌株和各种膳食纤维治疗便秘。就益生菌的使用而言,国内外已有较多相关研究,其采用不同菌种或菌株或选用不同定植方式等可能有不同的临床效果。膳食纤维对促进肠道益生菌繁殖并抑制条件致病菌或有害菌增长已有定论^[43],益生元(如低聚果糖、半乳糖和菊粉等)会促进肠道共生有益菌群(如乳酸杆菌、双歧杆菌等)优先增长^[44]。益生菌在便秘治疗中的确切效果已经引起越来越多人的关注^[45]。常用于治疗便秘的益生菌主要有干酪乳杆菌代田株、嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、动物双歧杆菌乳酸亚种、长双歧杆菌、嗜热链球菌等^[46]。

一项系统评价结果显示益生菌显著增加便秘病

人每周排便次数^[47],其机制可能与益生菌改变肠道菌群或益生菌代谢产物改变肠道内环境从而影响肠道感觉和运动功能有关^[48]。双歧杆菌和乳酸杆菌是公认的有益健康的物种,具有产生纤溶酶原激活物、刺激肠蠕动和增加粪便团的湿度等有益作用^[49]。国内外有很多采用这两种菌株治疗便秘的研究报道,如补充干酪乳杆菌可显著增加CC病人排便次数和粪便柔软度^[50],而里氏乳杆菌对成人和儿童便秘都有良好改善作用^[51]。随着食品工业的进步,益生菌的补充可以通过食物载体完成,如将双歧杆菌、干酪乳杆菌等通过酸乳或乳饮料定植,也可有效纠正便秘导致的肠道菌群紊乱,刺激肠管运动,促进排便,并且未见不良反应^[52-53]。Russo 等^[54]对55例便秘儿童进行复合益生菌治疗,观察其1周、2周、4周和8周后的临床症状发现治疗4周后临床症状显著改善,在另一项研究中研究者利用双歧杆菌、乳酸杆菌和低聚果糖联合使用治疗便秘,可增加便秘病人排便次数、改善排便不空的主观感受,肛门直肠阻滞感降低^[55]。

国内学者也进行了较多相关研究,认为口服含乳酸杆菌、嗜酸乳杆菌和乳酸链球菌的复合活菌制剂可在肠道内定植并大量繁殖,从而抑制肠道致病菌、调节肠内菌群失调、促进肠道蠕动而加快粪便排出体外^[56]。丛丽敏等^[57]通过动物实验证明益生菌、膳食纤维和益生菌联合膳食纤维对改善便秘大鼠模型排便性状、小肠推进率、肠道菌群多样性等效果明显;程光丽等^[58]也通过人群试吃试验发现连续使用3个月益生菌(包括嗜酸乳杆菌、短乳杆菌和双歧杆菌)能改善便秘病人肠动力、粪便水分和脂肪酸含量,增加肠道乳酸杆菌和双歧杆菌数量,降低肠杆菌、肠球菌和类杆菌数量且无不良反应;张片红等^[59]采用自身对照的方式对比了使用益生菌1月前后病人的便秘症状和粪便性状评分,发现益生菌显著改善病人症状和粪便性状,推断其可能的机制是益生菌代谢产生的有机酸改变肠道PH值进而促进肠道蠕动,也可能通过BGBA途径升高血浆5-羟色胺加快肠道平滑肌收缩而促进肠蠕动。

4 总结与展望

慢性便秘不仅是一种临床症状,还是一种慢性疾病,对病人身体、心理以及家庭和社会都构成一定负担,便秘相关并发症和住院费用已成为病人及其家庭重要的费用支出^[60]。肠道菌群紊乱是便秘发生和进展的重要原因,而便秘也会进一步加重病人肠道菌群紊乱,这是一个互相促进的过程,从肠道菌群多样性和种类分布结果来看,便秘病人通常会出现乳杆菌、双歧杆菌和拟杆菌属等减少,而条

件致病菌(如铜绿假单胞菌、空肠弯曲杆菌等)明显增加^[61]。纠正肠道菌群紊乱可以改变肠道内环境,促进肠道蠕动,增加粪便水分等,进而达到增加排便次数和改善便秘症状的目的。除了益生菌联合膳食纤维以外,健康粪便菌群移植也是近年来的研究热点,国内外也有较多粪便菌群移植方式治疗顽固型便秘的成功案例^[62-64],但对大多数慢性便秘或轻中度便秘病人而言,益生菌联合膳食纤维(尤其是水溶性膳食纤维)将是治疗的重要手段。与此同时,对于益生菌防治便秘的相关机制研究还有待进一步研究,精确识别肠道菌群参与肠道生理和病理生理的调节机制有助于我们理解肠道微生物及其相互作用,将来研究应主要集中在如下几方面^[65]: ①通过更精确的方法测量大样本的肠道菌群图谱改变,尤其是某些特征菌的丰度变化;②利用代谢组学研究菌群改变的机制和相互作用;③继续大样本、多中心的随机临床试验并开展对比;④开发新兴菌种,着力研究菌株顺利进入肠道的保护体系。

参考文献

- FOROOTAN M, BAGHERI N, DARVISHI M. Chronic constipation: a review of literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(20):e10631. DOI: 10.1097/MD.00000000000010631.
- 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘的诊治指南(2007, 扬州)[J]. *中华消化杂志*, 2007, 27(9): 619-622.
- 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013, 武汉)[J]. *胃肠病学*, 2013, 18(10): 605-612.
- LEMBO A, CAMILLERI M. Chronic Constipation [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(14): 1360-1368.
- SANCHEZ MI, BERCİK P. Epidemiology and burden of chronic constipation [J]. *Can J Gastroenterol*, 2011, 25 Suppl B: 11B-15B.
- TAMURA A, TOMITA T, OSHIMA T, et al. Prevalence and self-recognition of chronic constipation-Internet survey [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(4): 677-685.
- HUANG L, JIANG H, ZHU M, et al. Prevalence and risk factors of chronic constipation among women aged 50 years and older in Shanghai, China [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 2660-2667.
- PARE P, FERRAZZI S, THOMPSON WG, et al. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking [J]. *Am J Gastroenterol* 2001, 96(11): 3130-3137.
- SU A, BARLOW C, GANDHY R, et al. High prevalence of gastroparesis in patients with parkinson's disease and chronic constipation studied by wireless motility capsule [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): S723.
- MODY R, GUÉRIN A, FOK B, et al. Prevalence and risk of developing comorbid conditions in patients with chronic constipation [J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(12): 2505-2513.
- DEGHANI SM, KARAMIFAR H, IMANIEH MH, et al. Evaluation of the growth parameters in children with chronic functional constipation [J]. *Ann Colorectal Res*, 2013, 1(2): 55-59.
- TALLEY NJ, JONES M, NUYTS G, et al. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(5): 1107-1111.
- NUYTS G, DUBOIS D, JONES MP, et al. Risk factors for chronic constipation: a case-control study in a large general practice population [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(4): A693.
- CHANG JY, LOCKE GR, SCHLECK CD, et al. Risk factors for chronic constipation and a possible role of analgesics [J]. *Neurogastroenter Motil*, 2007, 19(11): 905-911.
- 赵红波, 吴晓晶, 杨云, 等. 慢性功能性便秘与中医体质类型及相关危险因素的Logistic回归分析 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(16): 1393-1398.
- MUSAEV RG. Identification and assessment of risk factors that contributed to the formation of chronic constipation in the adult population [J]. *World Med Biol*, 2016, 58(4): 48-51.
- RAO SS, RATTANAKOVIT K, PATCHARATRAKUL T. Diagnosis and management of chronic constipation in adults [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(5): 295-305.
- 葛晓龙, 丁超, 龚剑峰, 等. 菌群移植联合水溶性膳食纤维和益生菌治疗慢性便秘的近期疗效观察 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(12): 1355-1359.
- 毕洪玲, 张桂兰, 何婧. 便秘患者肠菌群的调查 [J]. *临床军医杂志*, 2003, 31(3): 82-84.
- KHALIF IL, QUIGLEY EM, KONOVITCH EA, et al. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immuneactivation in chronic constipation [J]. *Dig Liver Dis*, 2005, 37(11): 838-849.
- 苗永新, 喻少雷, 杨爱龙, 等. 便秘患者肠道菌群变化的研究 [J]. *中国肛肠病杂志*, 2014, 34(10): 53-54.
- DE MEIJ TG, DE GROOT EF, ECK A, et al. Characterization of microbiota in children with chronic functional constipation [J]. *PloS One*, 2016, 11(10): e0164731. DOI: 10.1371/journal.pone.0164731.
- DE MORAES JG, MOTTA ME, BELTRÃO MF, et al. Fecal microbiota and diet of children with chronic constipation [J]. *Int J Pediatr*, 2016, 2016: 6787269. DOI: 10.1155/2016/6787269.
- LUAN YP, MAO DC, CHEN M, et al. Structural changes of gut microbiota in mice with chronic constipation and intestinal tumor [J]. *Biomed Res*, 2017, 28(22): 10062-10067.
- 张旭, 潘仁智, 张晓玲, 等. 南京非便秘与便秘老人肠道菌群生态分布调查 [J]. *南京中医药大学学报*, 2004, 20(5): 287-288.
- 王芳, 张艳丽, 姚树坤, 等. 重度功能性便秘患者症状特点及肠道微生态分析 [J]. *疑难病杂志*, 2014, 13(7): 707-709.
- SIMRÉN M, BARBARA G, FLINT HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report [J]. *Gut*, 2013, 62(1): 159-176.
- NOURRISSON C, SCANZI J, PEREIRA B, et al. Blastocystis is associated with decrease of fecal microbiota protective bacteria: comparative analysis between patients with irritable bowel syndrome and control subjects [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111868. DOI: 10.1371/journal.pone.0111868.
- ZHU L, LIU W, ALKHOURI R, et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients [J]. *Physiol Genomics*, 2014, 46(18): 679-686.
- SOKOL H, PIGNEUR B, WATTERLOT L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients [J]. *Proc*

- Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(43):16731-16736.
- [31] PARTHASARATHY G, CHEN J, CHEN X, et al. Relationship between microbiota of the colonic mucosa vs feces and symptoms, colonic transit, and methane production in female patients with chronic constipation[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(2):367-379.
 - [32] DINAN TG, CRYAN JF. Gut-brain axis in 2016: brain-gut-microbiota axis-mood, metabolism and behaviour[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(2):69-70.
 - [33] 陈启仪, 姜军. 功能型便秘与脑-肠-菌群轴的关系[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(12):1345-1347.
 - [34] 王林, 姜军, 丁威威, 等. 顽固性便秘病人结肠黏膜菌群的变化特征[J]. *肠外与肠内营养*, 2014, 21(1):12-15.
 - [35] 刘响, 曹海龙, 安莹莹, 等. 慢性便秘患者肠道菌群对小鼠肠道5-羟色胺转运体表达及排便功能的影响[J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(6):399-403.
 - [36] HUSEBYE E, HELLSTROM PM, SUNDLER F, et al. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 280(3):G368-G380.
 - [37] BARBARA G, STANGHELLINI V, BRANDI G, et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(11):2560-2568.
 - [38] BAXTER NT, ZACKULAR JP, CHEN GY, et al. Structure of the gut microbiome following colonization with human feces determines colonic tumor burden[J]. *Microbiome*, 2014, 2(1):20.
 - [39] GABRIELLI M, D'ANGELO G, DI RIENZO T, et al. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17Suppl 2:30-35.
 - [40] ROLAND BC, CIARLEGLIO MM, CLARKE JO, et al. Small intestinal transit time is delayed in small intestinal bacterial overgrowth[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(7):571-576.
 - [41] ATANASOVA K, VAN GUCHT S, BARBÉ F, et al. Lipoteichoic acid from staphylococcus aureus exacerbates respiratory disease in porcine respiratory coronavirus-infected pigs[J]. *Vet J*, 2011, 188(2):210-215.
 - [42] MÔNICA DE SOUZA LIMA SANT' ANNA, CÉLIA LÚCIA DE LUCES FORTES FERREIRA. Can intestinal constipation be modulated by prebiotics, probiotics and symbiotics? [J]. *Food Nutr Sci*, 2014, 5:1106-1113.
 - [43] CHEN H, MAO X, HE J, et al. Dietary fibre affects intestinal mucosal barrier function and regulates intestinal bacteria in weaning piglets[J]. *Br J Nutr*, 2013, 110(10):1837-1848.
 - [44] LI T, LU X, YANG X. Stachyose-enriched alpha-galacto-oligosaccharides regulate gut microbiota and relieve constipation in mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(48):11825-11831.
 - [45] YOON JY, CHA JM, OH JK, et al. Probiotics ameliorate stool consistency in patients with chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(10):2754-2764.
 - [46] 王小蕾, 王蔚虹, 戴芸, 等. 益生菌/益生元制剂治疗功能性便秘效果的系统评价和META分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2014, 12(4):33-38.
 - [47] DIMIDI E, CHRISTODOULIDES S, FRAGKOS KC, et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100(4):1075-1084.
 - [48] WALLER PA, GOPAL PK, LEYER GJ, et al. Dose-response effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(9):1057-1064.
 - [49] OJETTI V, IANIRO G, TORTORA A, et al. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2014, 23(4):387-391.
 - [50] KOEBNICK C, WAGNER I, LEITZMANN P, et al. Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei shirota* improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation[J]. *Can J Gastroenterol*, 2003, 17(11):655-659.
 - [51] WU RY, PASYK M, WANG B, et al. Spatiotemporal maps reveal regional differences in the effects on gut motility for *Lactobacillus reuteri* and *rhamnosus* strains[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(3):e205-e214. DOI: 10.1111/nmo.12072.
 - [52] FAVRETTO DC, PONTIN B, MOREIRA TR. Effect of the consumption of a cheese enriched with probiotic organisms (*Bifidobacterium lactis* bi-07) in improving symptoms of constipation[J]. *Arq Gastroenterol*, 2013, 50(3):196-201.
 - [53] 王记成, 高鹏飞, 周琦, 等. 双歧杆菌V9对便秘和腹泻患者的临床研究[J]. *营养学报*, 2011, 33(1):70-74.
 - [54] RUSSO M, GIUGLIANO FP, QUITADAMO P, et al. Efficacy of a mixture of probiotic agents as complementary therapy for chronic functional constipation in childhood[J]. *Ital J Pediatr*, 2017, 43(1):24.
 - [55] JAYASIMHAN S, YAP NY, ROEST Y, et al. Efficacy of microbial cell preparation in improving chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Clin Nutr*, 2013, 32(6):928-934.
 - [56] 谢景锦, 沈蔚. 复合乳酸菌胶囊联合乳果糖口服液治疗功能性便秘的疗效及预防复发作用[J]. *中国药师*, 2014, 17(8):1369-1371.
 - [57] 丛丽敏, 董为为, 解傲, 等. 益生菌联合膳食纤维改善便秘[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(6):632-638.
 - [58] 程光丽, 耿维凤. 益生菌膳食纤维粉在肠道功能障碍人群中的应用[J]. *食品研究与开发*, 2017, 38(3):187-190.
 - [59] 张片红, 吴悦, 孟雪杉, 等. 益生菌颗粒对便秘和腹泻患者的临床研究[J]. *营养学报*, 2012, 34(2):147-149.
 - [60] DIKA VK, SIERSEMAA PD, JOSEPH A, et al. Constipation-related direct medical costs in 16 887 patients newly diagnosed with chronic constipation[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(11):1260-1266.
 - [61] GERRITSEN J, SMIDT H, RIJKERS GT, et al. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics[J]. *Genes Nutr*, 2011, 6(3):209-240.
 - [62] 张薛磊, 田宏亮, 马春联, 等. 阶段性菌群移植治疗顽固性便秘疗效观察[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(12):1355-1359.
 - [63] TIAN H, GE X, NIE Y, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with slow-transit constipation: a randomized, clinical trial[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0171308. DOI: 10.1371/journal.pone.0171308.
 - [64] TIAN H, DING C, GONG J, et al. Treatment of slow transit constipation with fecal microbiota transplantation: a pilot study[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50(10):865-870.
 - [65] 刘海宁. 肠道菌群与功能性便秘的研究进展[J]. *复旦学报(医学版)*, 2015, 42(4):564-568.

(收稿日期:2018-08-22, 修回日期:2018-11-05)