

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.02.030

复方谷氨酰胺联合双歧杆菌三联活菌胶囊对腹泻型肠易激综合征患者肠黏膜屏障功能、胃肠激素和血清 5-HT、SPY 水平的影响*

朱烟林 康敏[△] 彭时成 杨倩 文婷

(西南医科大学附属医院消化内科 四川 泸州 646000)

摘要 目的:探究复方谷氨酰胺联合双歧杆菌三联活菌胶囊对腹泻型肠易激综合征(IBS-D)患者肠黏膜屏障功能、胃肠激素和血清 5-羟色胺(5-HT)、神经肽 Y(SPY)水平的影响。**方法:**选取 2019 年 3 月-2021 年 3 月我院收治的 IBS-D 患者 104 例,根据随机数字表法将其分为 A 组、B 组各 52 例。A 组给予复方谷氨酰胺治疗,B 组给予复方谷氨酰胺联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗,两组均治疗 4 周。检测并比较两组胃肠激素和血清 5-HT、SPY 水平,肠黏膜屏障功能指标及治疗疗效。记录治疗期间不良反应发生情况。**结果:**B 组治疗后总有效率较 A 组高($P<0.05$)。治疗后两组 5-HT 水平下降,SPY 水平上升,且与 A 组相比,B 组治疗后 5-HT 水平较低,SPY 水平较高($P<0.05$);治疗后两组内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶(DAO)水平均下降,且与 A 组相比,B 组治疗后内毒素、D-乳酸、DAO 水平较低($P<0.05$);治疗后 B 组血管活性肠肽(VIP)、生长抑素(SS)水平低于 A 组($P<0.05$)。治疗期间两组均未发生不良反应。**结论:**IBS-D 患者经复方谷氨酰胺联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗疗效显著,可改善患者肠黏膜屏障功能、胃肠激素和血清 5-HT、SPY 水平,且无明显不良反应,安全性较高,值得临床联合使用。

关键词:复方谷氨酰胺;双歧杆菌三联活菌;腹泻型肠易激综合征;肠黏膜屏障功能;胃肠激素;5-羟色胺;神经肽 Y

中图分类号:R574 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)02-352-04

Effects of Compound Glutamine Combined with Bifidobacterium Triple Viable Capsule on Intestinal Mucosal Barrier Function, Gastrointestinal Hormone and Serum 5-HT and SPY Levels in Patients with Diarrhea Irritable Bowel Syndrome*

ZHU Yan-lin, KANG Min[△], PENG Shi-cheng, YANG Qian, WEN Ting

(Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effects of compound glutamine combined with bifidobacterium triple viable capsule on intestinal mucosal barrier function, gastrointestinal hormone, serum serotonin (5-HT) and neuropeptide Y (SPY) in patients with diarrhea irritable bowel syndrome (IBS-D). **Methods:** 104 patients with IBS-D treated in our hospital from March 2019 to March 2021 were selected. According to the random number table method, they were divided into group A and group B, with 52 cases in each group. Group A was treated with compound glutamine and group B was treated with compound glutamine combined with bifidobacterium triple viable capsule. Both groups were treated for 4 weeks. Gastrointestinal hormones, serum 5-HT and SPY levels, intestinal mucosal barrier function indexes and therapeutic effects were detected and compared between the two groups. Adverse reactions during treatment were recorded. **Results:** The total effective rate in group B was higher than that in group A ($P<0.05$). After treatment, the level of 5-HT decreased and the level of SPY increased in the two groups. Compared with group A, the level of 5-HT in group B was lower and the level of SPY was higher ($P<0.05$). The levels of endotoxin, D-lactic acid and diamine oxidase (DAO) in the two groups decreased after treatment, and the levels of endotoxin, D-lactic acid and DAO in group B were lower than those in group A ($P<0.05$). After treatment, the levels of vasoactive intestinal peptide (VIP) and somatostatin (SS) in group B were lower than those in group A ($P<0.05$). There were no adverse reactions in the two groups during treatment. **Conclusion:** IBS-D patients treated with compound glutamine combined with bifidobacterium triple viable capsule have significant curative effect, which can improve the intestinal mucosal barrier function, gastrointestinal hormone and serum 5-HT and SPY levels, with no obvious adverse reactions and high safety. It is worthy of clinical combined use.

Key words: Compound glutamine; Bifidobacterium triple viable capsule; Diarrhea irritable bowel syndrome; Intestinal mucosal barrier function; Gastrointestinal hormone

Chinese Library Classification(CLC): R574 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)02-352-04

* 基金项目:四川省卫计委科研资助项目(17PJ049)

作者简介:朱烟林(1993-),男,硕士,住院医师,从事消化系统疾病方向的研究,E-mail: yanlinzhu123456@163.com

△ 通讯作者:康敏(1975-),女,博士,副主任医师,从事消化系统疾病方向的研究,E-mail: 326006061@qq.com

(收稿日期:2021-06-19 接受日期:2021-07-14)

前言

肠易激综合征(IBS)是一种以腹痛、腹部不适为主要表现,且伴有排便习惯改变的一种肠道病变,其中腹泻型肠易激综合征(IBS-D)为较常见的类型^[1,2]。临床调查显示,IBS-D作为人类发病率最高的一种全球性功能性疾病,多发病于20~50岁之间,其病情缠绵、反复发作,严重威胁患者的身心健康^[3,4]。既往研究发现^[5,6],复方谷氨酰胺可以促进肠黏膜中的免疫球蛋白水平提升,对胃、十二指肠溃疡,急性和慢性胃炎等疾病的治疗有重要作用。然而由于IBS-D的发病机制较为复杂,单一应用复方谷氨酰胺,疗效并不稳定。双歧杆菌三联活菌胶囊是常用的口服益生菌,经口服后通过壁磷酸定植在肠黏膜上,并可补充肠道生理性细菌及繁殖,有利于肠道的恢复,纠正肠道微生态平衡失调,改善和保护黏肠膜屏障功能,减少通透性^[7]。基于此,本文选择探究复方谷氨酰胺联合双歧杆菌三联活菌胶囊在IBS-D中的应用效果,并分析两药联合对患者肠黏膜屏障功能、胃肠激素和血清5-HT、SPY水平的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年3月-2021年3月我院收治的104例IBS-D患者。纳入标准:符合罗马III小组所修订对于IBS-D诊断标准^[8]:每天排便3~5次,且粪便呈现糊状或者稀水状;患者年龄超过18岁,病程超过6个月;均知情同意研究。排除标准:对本文研究中使用药物过敏者;近期接受相关药物治疗;胃肠道器质性病变;合并精神障碍疾病;具有胃肠道手术史;严重内分泌、心脑血管系统疾病;妊娠期及哺乳期妇女。根据随机数字表法将患者分为A组、B组各52例,A组包括男性患者23例,女性患者29例,平均年龄 (38.92 ± 5.26) 岁,病程 (3.16 ± 0.42) 年,体质指数(BMI) (24.93 ± 1.87) kg/m²,每天排便次数 (4.07 ± 0.81) 次;B组包括男性22例,女性30例,平均年龄 (39.15 ± 5.35) 岁,病程 (3.24 ± 0.45) 年,BMI (24.87 ± 1.82) kg/m²,每天排便次数 (4.10 ± 0.79) 次。两组一般资料对比无差异($P > 0.05$)。本研

究经本院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

A组给予复方谷氨酰胺肠溶胶囊(地奥集团成都药业股份有限公司;国药准字:H51023598,规格:36粒×瓶)治疗,每天3次,每次2粒,饭前口服;B组在A组基础上给予双歧杆菌三联活菌胶囊(国药准字S10950032,上海上药信谊药厂有限公司;规格:210mg×24粒)治疗,每天2次,每次3粒,餐后半小时温水冲服。两组均持续治疗4周。

1.3 疗效判定标准

参考《中国肠易激综合征专家共识意见(2015年,上海)》^[9]进行疗效判定,标准:症状完全消失,肠道功能恢复正常,且大便无粘液、成形、便软等情况,次数在1至2次,则判定为显效;症状逐渐减轻,大便无粘液、成形、便软等情况,则判定为有效;病情无变化或者有加重现象,则为无效。总有效率=显效率+有效率。

1.4 观察指标

(1)分别于治疗前后抽取两组患者空腹静脉血6mL,离心后取上清液,在-20摄氏度下保存,采用ELISA法测定血清中5-羟色胺(5-HT)、神经肽Y(SPY)以及肠黏膜屏障功能指标[内毒素、D-乳酸、二胺氧化酶(DAO)]水平,试剂盒均购自上海晶莹化工技术有限公司。采用放射性免疫检测法测定胃肠激素[血管活性肠肽(VIP)及生长抑素(SS)]水平,操作均严格遵循试剂盒(上海研生实业有限公司)说明书进行。(2)记录治疗期间两组不良反应情况。

1.5 统计学处理

使用SPSS20.0软件分析。使用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示计量资料,组间比较进行成组t检验,组内比较进行配对t检验;以%表示计数资料,组间比较进行 χ^2 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗有效率比较

B组治疗总有效率高于A组($P < 0.05$)。如表1所示。

表1 两组治疗有效率比较[n,%]

Table 1 Comparison of treatment effectiveness between the two groups [n,%]

Groups	n	Remarkable effect	Effective	Invalid	Total effective rate
Group A	52	30(57.69)	15(28.85)	7(13.46)	45(86.54)
Group B	52	35(67.31)	15(28.85)	2(3.85)	50(96.15)
χ^2					3.983
P					0.046

2.2 5-HT、SPY水平治疗前后分析

治疗前两组5-HT、SPY水平相比,无统计学差异($P > 0.05$);治疗后两组5-HT水平下降,SPY水平上升,且与A组相比,B组治疗后5-HT水平较低,SPY水平较高,具备统计学差异($P < 0.05$)。如表2所示。

2.3 两组患者肠黏膜屏障功能指标治疗前后分析

治疗前两组内毒素、D-乳酸、DAO水平相比,无统计学差异($P > 0.05$);治疗后两组内毒素、D-乳酸、DAO水平均下降,

且与A组相比,B组治疗后内毒素、D-乳酸、DAO水平较低,具备统计学差异($P < 0.05$)。如表3所示。

2.4 两组胃肠激素水平治疗前后分析

治疗前,两组患者VIP、SS水平进行比较,无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,两组VIP、SS水平均明显下降,且与A组相比,B组治疗后VIP、SS水平低于A组,具备统计学差异($P < 0.05$)。如表4所示。

表 2 两组患者 5-HT、SPY 水平治疗前后分析($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Analysis of 5-HT and SPY levels in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	5-HT(ng/L)		SPY(μ g/L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Group A	52	30.59 $\pm$ 4.23	17.68 $\pm$ 3.25*	58.25 $\pm$ 7.81	61.65 $\pm$ 8.12*
Group B	52	30.98 $\pm$ 4.15	11.64 $\pm$ 1.24*	57.79 $\pm$ 7.88	76.15 $\pm$ 9.11*
t		-0.475	12.521	0.299	8.568
P		0.636	0.000	0.766	0.000

Note:* compared with before treatment, $P < 0.05$.

表 3 两组患者肠粘膜屏障功能指标治疗前后分析($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Analysis of intestinal mucosal barrier function indexes of the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	D-lactic acid(mg/L)		Endotoxin(μ /L)		DAO(μ /L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Group A	52	54.69 $\pm$ 4.12	47.65 $\pm$ 3.69*	1.72 $\pm$ 0.34	1.20 $\pm$ 0.21*	1.89 $\pm$ 0.36	1.59 $\pm$ 0.54*
Group B	52	56.38 $\pm$ 3.79	42.36 $\pm$ 3.14*	1.73 $\pm$ 0.31	0.43 $\pm$ 0.14*	1.95 $\pm$ 0.34	0.74 $\pm$ 0.25*
t		-2.177	7.873	-0.157	22.000	0.785	10.300
P		0.032	0.000	0.876	0.000	0.435	0.000

Note:* compared with before treatment, $P < 0.05$.

表 4 两组胃肠激素水平治疗前后分析($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Analysis of gastrointestinal hormone levels in the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	VIP(pg/mL)		SS(ng/mL)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Group A	52	294.59 $\pm$ 21.51	269.98 $\pm$ 19.80*	55.78 $\pm$ 10.26	49.7 $\pm$ 8.12*
Group B	52	291.98 $\pm$ 24.52	207.2 $\pm$ 20.73*	56.19 $\pm$ 9.89	22.4 $\pm$ 7.11*
t		0.577	15.792	0.187	16.390
P		0.565	0.000	0.853	0.000

Note:* compared with before treatment, $P < 0.05$.

2.5 不良反应发生率

两组治疗期间均无不良反应情况发生。

3 讨论

IBS 主要表现特征为排便次数、性状的改变等,在临床中分为腹泻型、便秘型、便秘腹泻交替型^[10]。而 IBS-D 多是由于工作压力大、饮食习惯不规律等情况导致发生,严重影响患者的生活质量^[11,12]。复方谷氨酰胺已证明能够在一定程度上对肠道损伤中炎症反应进行改善,发挥肠粘膜保护作用,同时能够促进免疫球蛋白的合成,使患者免疫功能得到提升^[13,14],但由于 IBS-D 发病及病理生理机制较为复杂,单一用药较难达到治疗 IBS-D 的理想效果。

双歧杆菌三联活菌胶囊中包括双歧杆菌、嗜热乳杆菌等,能够维持患者胃内生态平衡,调节肠道功能的紊乱^[15]。基于上述背景,本研究采用了复方谷氨酰胺联合双歧杆菌三联活菌胶囊的用药方案并观察其临床效果。

相关研究显示^[16,17],神经递质对 IBS-D 有着重要影响,可致患者脑轴功能异常,还可造成胃肠敏感性提高。5-HT 和 SPY

是脑肠轴分泌的两种主要的神经递质,5-HT 能加强伤害性感应器的敏感性,从而引发伤害性以及痛觉过敏,SPY 能起到镇痛、稳定情绪等作用,在肠易激综合征患者中,5-HT 水平一般呈上升趋势,而 SPY 水平呈下降趋势^[18,19]。本文研究结果显示,两组经过治疗后,5-HT 水平均得到下降,SPY 水平均升高,且 B 组 5-HT 水平较 A 组低,SPY 水平较 A 组高,说明应用复方谷氨酰胺联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗 IBS-D,能够使患者血清 5-HT、SPY 水平得到更高层次的改善。分析原因可能是:复方谷氨酰胺在提升肠道免疫力中发挥重要作用,且对谷胱甘肽合成的促进,产生抗自由基损害生物膜的作用,而复方谷氨酰胺与双歧杆菌三联活菌胶囊两者联合,在协同作用下,进一步发挥改善患者神经递质水平的作用^[20,21]。

复方谷氨酰胺还可通过抑制肠道内有害细菌的生长,进而阻止病原菌进入肠道,能够促进患者肠道功能恢复^[22]。肠黏膜屏障功能检测可以直接反映肠黏膜是否完整,能尽快发现肠黏膜早期是否发生损坏^[23,24]。在临床研究中通常是通过检测某些物质的肠黏膜通透率来反映肠黏膜屏障功能,其中血清 D- 乳酸水平、DAO、血内毒素水平是应用较多的血液学检测指标^[25,26]。

本文研究结果显示,治疗后,两组患者内毒素、D-乳酸、DAO水平均得到明显下降,且B组内毒素、D-乳酸、DAO水平下降程度较A组大,说明应用复方谷氨酰胺联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗IBS-D,能够使患者的肠黏膜屏障功能得到更明显的改善。分析原因,由于谷氨酰胺为机体必需的氨基酸,而双歧杆菌三联活菌胶囊可促进肠道有效的吸收,进而使机体肠道黏膜损伤得到修复,保护肠粘膜的完整性^[27]。

本文研究结果显示,治疗后,两组患者的VIP、SS水平均降低,且B组降低程度较A组大,说明应用复方谷氨酰胺联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗IBS-D,能够使患者胃肠激素水平下降更明显,从而促进胃肠道功能恢复。复方谷氨酰胺通过与双歧杆菌三联活菌胶囊联合,有效成分的相互协同,在整体调节消化系统的同时,又能够在多角度改善患者症状及胃肠道功能恢复。此结果的出现可能是因为胃肠激素能促进胃肠道对电解质、水转化作用,若患者胃肠激素升高会使胃肠道运动加快,胃肠道功能发生异常^[28]。VIP对胃肠道平滑肌有舒张作用,并且能参与神经元分泌调节,通过旁分泌或局部神经递质起作用,能有效缓解便秘症状、促进肠道蠕动性收缩^[29]。SS多滞留在胃肠道黏膜中,能有效抑制胃肠道的吸收运动功能,抑制胃酸的生成,胃肠道激素分泌等,在改善IBS-D症状中发挥重要作用^[30]。

综上所述,复方谷氨酰胺联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗IBS-D,能够使患者血清5-HT、SPY水平得到改善,缓解肠黏膜屏障功能,使胃肠激素水平降低,促进胃肠道功能恢复。

参考文献(References)

- [1] Le Morvan de Sequeira C, Kaeber M, Cekin SE, et al. The Effect of Probiotics on Quality of Life, Depression and Anxiety in Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Clin Med, 2021, 10(16): 3497
- [2] Chlebicz-Wójcik A, Źliżewska K. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics in the Irritable Bowel Syndrome Treatment: A Review [J]. Biomolecules, 2021, 11(8): 115
- [3] 朱佳杰, 刘珊, 赵鹏程, 等. 肠易激综合征的流行病学研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2017, 37(5): 271-273
- [4] Chao G, Zhang S. The characteristics of intestinal flora of IBS-D with different syndromes[J]. Immun Inflamm Dis, 2020, 8(4): 615-628
- [5] Meena AS, Shukla PK, Sheth P, et al. EGF receptor plays a role in the mechanism of glutamine-mediated prevention of alcohol-induced gut barrier dysfunction and liver injury[J]. J Nutr Biochem, 2019, 64(11): 128-143
- [6] Graf S, Egert S, Heer M. Effects of whey protein supplements on metabolism: evidence from human intervention studies[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2011, 14(6): 569-580
- [7] 王晓辉, 闫志辉, 李超, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊与利福昔明治疗肠易激综合征合并小肠细菌过度生长临床效果比较[J]. 解放军医学院学报, 2015, 36(10): 970-972, 975
- [8] 刘新光. 肠易激综合征与罗马III诊断标准 [J]. 胃肠病学, 2006, 11(12): 736-738
- [9] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国肠易激综合征专家共识意见(2015年,上海)[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(5): 299-312
- [10] Alammar N, Stein E. Irritable Bowel Syndrome: What Treatments Really Work[J]. Med Clin North Am, 2019, 103(1): 137-152
- [11] 王佳伟, 刘加藏, 刘玉美. 参苓四逆汤联合益生菌对腹泻型肠易激综合征患者的临床疗效[J]. 中成药, 2021, 43(6): 1679-1681
- [12] Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(22): 6759-6773
- [13] 孔红梅, 程毅东. 复方谷氨酰胺联合益生菌对活动期溃疡性结肠炎肠道屏障功能及细胞因子的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(13): 29-32
- [14] Zhang Y, Liu R, Wang J, et al. To assess the effective and safety of compound glutamine entersoluble capsules in irritable bowel syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(10): e25098
- [15] Li S, Yin Y, Xiao D, et al. Supplemental bifid triple viable capsule treatment improves inflammatory response and T cell frequency in ulcerative colitis patients[J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1): 314
- [16] 杨芳, 严晶. 肠易激综合征病因及发病机制研究的新进展[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(8): 987-992
- [17] Moore NA, Sargent BJ, Manning DD, et al. Partial agonism of 5-HT3 receptors: a novel approach to the symptomatic treatment of IBS-D [J]. ACS Chem Neurosci, 2013, 4(1): 43-47
- [18] Coates MD, Tekin I, Vrana KE, et al. Review article: the many potential roles of intestinal serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) signalling in inflammatory bowel disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(6): 569-580
- [19] 杨昕, 褚敏. 奥替溴铵联合双歧杆菌治疗腹泻型肠易激综合征的效果观察[J]. 中国实用医刊, 2020, 47(9): 111-113
- [20] 李桃, 苗茜, 周冰, 等. 复方谷氨酰胺联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗腹泻型肠易激综合征患者的临床疗效[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(21): 4097-4100, 4125
- [21] Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, et al. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation[J]. Nutrients, 2018, 10(11): 1564
- [22] 林诚. 复方谷氨酰胺联合三联活菌胶囊治疗腹泻型肠易激综合征的安全性和有效性分析 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(5): 149-151
- [23] 侯继, 孟庆华. 肠黏膜屏障功能的损伤与修复 [J]. 中国全科医学, 2010, 13(20): 2295-2297
- [24] Camilleri M, Madsen K, Spiller R, et al. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease[J]. Neurogastroenterol Motil, 2012, 24(6): 503-512
- [25] 丁春龙, 王玉海, 杨理坤, 等. 血清D-乳酸、细菌内毒素及二胺氧化酶在创伤性颅脑损伤后肠道黏膜屏障功能评估中的作用[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(12): 1258-1261
- [26] Wolvekamp MC, de Bruin RW. Diamine oxidase: an overview of historical, biochemical and functional aspects [J]. Dig Dis, 1994, 12(1): 2-14
- [27] 鲁峻, 王剑, 黄鑫. 美沙拉嗪联合双歧杆菌三联活菌治疗溃疡性结肠炎疗效及对患者肠黏膜屏障功能和血清炎症因子的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(4): 221-224
- [28] 梁金, 陈茜, 张璇. 腹泻四神汤腹泄型肠易激综合征的胃肠激素水平变化及临床意义观察[J]. 世界中医药, 2020, 15(1): 71-75, 80
- [29] 王玉娟, 刘维明, 张梦宇, 等. 健脾安肠丸对腹泻型肠易激综合征结肠组织SP、VIP、CGRP的影响 [J]. 世界中医药, 2017, 12(12): 3071-3073
- [30] 张艳霞, 张娜, 郑彩华. 四逆当归方对腹泻型肠易激综合征患者VIP、SS、MOT含量的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(11): 2146-2148