

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.08.034

双歧杆菌三联活菌联合西格列汀治疗2型糖尿病伴胃肠植物神经病变临床观察*

陈海滨¹, 谢环^{1Δ}, 杨水生¹, 冯果²

(1. 湖南省长沙市第四医院内分泌科, 湖南 长沙 411400; 2. 中南大学湘雅三医院营养科, 湖南 长沙 411400)

摘要:目的 探讨双歧杆菌三联活菌联合西格列汀治疗2型糖尿病伴胃肠植物神经病变的临床疗效及对患者肠道菌群的影响。方法 选取长沙市第四医院2017年1月至2019年1月收治的2型糖尿病伴胃肠植物神经病变患者104例,按入院奇偶数分为观察组和对照组,各52例。两组患者均予基础治疗及磷酸西格列汀片口服,观察组患者加服双歧杆菌三联活菌胶囊,均连续治疗4周。结果 观察组总有效率为90.38%,显著高于对照组的73.08% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的胃排空率,胃动素、P物质水平,双歧杆菌、乳酸杆菌及双歧杆菌/大肠杆菌(B/E)均显著升高,胆囊收缩素(CCK)水平、大肠杆菌、粪肠球菌均显著降低,观察组患者上述指标改善程度均显著优于对照组 ($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(15.38%比9.62%, $\chi^2 = 0.791$, $P = 0.374 > 0.05$)。结论 双歧杆菌三联活菌联合西格列汀治疗2型糖尿病胃肠植物神经病变,能改善患者胃肠道症状及胃肠道功能,调节肠道菌群分布。

关键词:2型糖尿病;胃肠植物神经病变;双歧杆菌三联活菌;胃肠道功能;肠道菌群;临床疗效

中图分类号:R969.4;R971+.9

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)08-0109-03

Bifidobacterium Triple Viable Enteric-Coated Capsules Combined with Sitagliptin for Gastrointestinal Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus

CHEN Haibin¹, XIE Huan¹, YANG Shuisheng¹, FENG Guo²

(1. Department of Endocrine, Changsha Fourth Hospital, Changsha, Hunan, China 411400; 2. Department of Nutriology, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, China 411400)

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of bifidobacterium triple viable enteric-coated capsule combined with sitagliptin on gastrointestinal autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus and its effect on patients' intestinal flora. **Methods** A total of 104 patients with type 2 diabetes mellitus and gastrointestinal autonomic neuropathy from January 2017 to January 2019 were selected and divided into the observation group and control group according to the principle of random allocation, 52 cases in each group. Both groups were treated with routine antidiabetic drugs and sitagliptin phosphate tablets, while the observation group was added with bifidobacterium triple viable enteric-coated capsules. Both groups were treated for four consecutive weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.38%, which was significantly higher than 73.08% of the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the gastric emptying rate, motilin, substance level, Bifidobacterium P, Lactobacillus and Bifidobacterium/Escherichia coli(B/E) of the two groups were significantly increased after treatment, and the levels of cholecystokinin(CCK), E. coli, and Enterococcus faecalis were significantly reduced. The improvement of the above indicators in the observation group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was comparable to that of the control group (15.38% vs. 9.62%, $\chi^2 = 0.791$, $P = 0.374 > 0.05$). **Conclusion** Bifidobacterium triple viable enteric-coated capsule combined with sitagliptin has better therapeutic effect on gastrointestinal autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. It can improve gastrointestinal symptoms, improve gastrointestinal function indexes, and regulate the distribution of intestinal flora in patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus; gastrointestinal autonomic neuropathy; bifidobacterium triple viable capsule; gastrointestinal function; intestinal flora; clinical efficacy

糖尿病胃肠植物神经病变是由于糖尿病高血糖状态引发的胃肠神经受损导致的胃肠道功能紊乱的并发症,导致患者出现腹饱胀感、恶心、呕吐、胃轻瘫、腹泻及便秘等消化吸收功能障碍,严重时可能造成大小便失禁等,还会影响肠道菌群的正常分布^[1-2]。故应在降血糖治疗的同时给予相应干预治疗,以减轻患者的不良消化系统症状^[3]。双歧杆菌三联活菌含有多种肠道益生菌,

可直接对菌群失调的肠道进行校正,对肠道菌群失调、慢性腹泻及其他消化道症状的疗效较好^[4-5]。本研究在常规降糖治疗基础上联合双歧杆菌三联活菌治疗2型糖尿病胃肠植物神经病变。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会制订的《中国2型糖尿

*基金项目:湖南省卫生健康委科研计划课题项目[B20182020]。

第一作者:陈海滨,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为糖尿病及其并发症的诊治,(电子信箱)chenhaibin2163@163.com。

Δ通信作者:谢环,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为糖尿病及其并发症和甲状腺疾病的诊治,(电子信箱)273471162@qq.com。

病防治指南》中相关诊断标准并确诊为2型糖尿病^[6]；伴胃肠植物神经病变，表现为腹饱胀感、恶心、呕吐、胃轻瘫、腹泻及便秘等典型症状；对本研究拟用药物无严重过敏反应。本研究经医院医学伦理委员会批准，患者签署知情同意书。

排除标准：1型糖尿病；糖尿病伴发其他并发症，如糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病足等；原发性胃肠道功能疾病；精神状态异常，不能配合本研究；妊娠期或哺乳期；全身恶性肿瘤疾病，自身免疫性疾病。

剔除标准：中途自愿退出本研究；未按本研究治疗方案服药；治疗期间服用其他治疗药物影响本研究结果的判断；治疗后随访期间失访。

病例选择与分组：选取长沙市第四医院2017年1月至2019年1月收治的2型糖尿病伴胃肠植物神经病变患者104例，按入院先后顺序编号，奇数号编入观察组，偶数号编入对照组，各52例。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。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 52$)

组别	性别	年龄	病程	合并症(例)		
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,年)	高血压	冠心病	高脂血症
观察组	28/24	54.12 ± 9.87	8.57 ± 1.91	10	8	7
对照组	22/30	53.30 ± 9.12	8.12 ± 1.93	9	11	9
χ^2/t 值	1.387	0.440	1.195	0.483		
P 值	0.239	0.661	0.235	0.786		

1.2 方法

两组患者均予常规糖尿病健康教育、饮食控制、运动训练等基础治疗，并予磷酸西格列汀片(Merck Sharp & Dohme Ltd., 国药准字J20140095,规格为每片100 mg)口服，每次1片，每日1次；观察组患者加服双歧杆菌三联活菌胶囊(上海上药信谊药厂有限公司，国药准字

表3 两组患者胃肠功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 52$)

组别	胃排空率(%)		胃动素(pg/mL)		P物质(pg/mL)		CCK(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51.95 ± 5.87	78.12 ± 6.81*	156.12 ± 21.23	260.23 ± 23.91*	28.79 ± 5.61	48.91 ± 6.42*	210.34 ± 19.28	151.23 ± 17.22*
对照组	51.09 ± 5.76	73.02 ± 6.72*	153.10 ± 20.41	242.98 ± 24.19*	29.67 ± 5.71	45.23 ± 6.15*	208.12 ± 19.11	166.47 ± 18.23*
t 值	0.754	3.844	0.739	3.657	0.793	2.985	0.595	4.382
P 值	0.453	0.000	0.461	0.000	0.430	0.004	0.553	0.000

注：与本组治疗前比较，* $P < 0.05$ 。表4同。

表4 两组患者肠道菌群分布情况比较($\bar{X} \pm s$, log cfu/g, $n = 52$)

组别	双歧杆菌		乳酸杆菌		大肠杆菌		粪肠球菌		B/E	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	7.91 ± 1.24	10.54 ± 1.31*	6.76 ± 0.89	9.26 ± 0.96*	8.92 ± 1.43	6.94 ± 1.02*	9.18 ± 1.36	7.14 ± 1.15*	0.89 ± 0.23	1.52 ± 0.34*
对照组	7.55 ± 1.31	9.49 ± 1.22*	6.91 ± 0.93	8.71 ± 0.88*	8.67 ± 1.36	7.58 ± 1.10*	9.36 ± 1.35	7.72 ± 1.23*	0.82 ± 0.20	1.25 ± 0.29*
t 值	1.439	4.230	0.840	3.045	0.914	3.076	0.677	2.484	1.656	4.357
P 值	0.153	0.000	0.403	0.003	0.363	0.003	0.500	0.015	0.101	0.000

S10950032,规格为每粒0.21 g)口服，每次3粒，每日2次，餐后温开水送服。两组患者均连续治疗4周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标：分别采集患者治疗前后晨起空腹静脉血约3 mL，5 000 r/min离心10 min，分离得血清，采用酶联免疫吸附(ELISA)法，以DNM-9606型多功能酶标仪(北京普朗医疗器械公司)检测血清中胃动素、P物质、胆囊收缩素(CCK)水平，试剂盒购于美国Sigma-Aldrich公司，严格按说明书要求操作。观察患者胃排空情况，采集治疗前后首次自然排便时的粪便标本0.5 g，加入4.5 mL磷酸盐稀释液中，接种，并对双歧杆菌、大肠杆菌、乳酸杆菌、粪肠球菌、双歧杆菌/大肠杆菌(B/E)进行计数。

疗效判定：显效，治疗后血糖控制在正常范围内，胃肠植物神经病变症状完全消失；有效，血糖水平显著下降，胃肠植物神经病变症状有显著缓解；无效，血糖水平及胃肠植物神经病变症状均无明显改善。总有效 = 显效 + 有效。

安全性：观察治疗期间患者恶心呕吐、低血糖、腹泻和皮疹等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示，行 t 检验；计数资料以率(%)表示，行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 52$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	26(50.00)	21(40.38)	5(9.62)	47(90.38)*
对照组	21(40.38)	17(32.69)	14(26.92)	38(73.08)

注：与对照组比较， $\chi^2 = 5.216$ ，* $P = 0.022 < 0.05$ 。

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=52]

组别	恶心呕吐	低血糖	腹泻	皮疹	合计
观察组	2(3.85)	2(3.85)	2(3.85)	2(3.85)	8(15.38) [#]
对照组	1(1.92)	2(3.85)	1(1.92)	1(1.92)	5(9.62)

注:与对照组比较, $\chi^2=0.791$, * $P=0.374 > 0.05$ 。

3 讨论

目前,糖尿病胃肠植物神经病变的发病机制尚未完全明确。现有研究认为,糖尿病患者持续高血糖状态导致胃黏膜上皮细胞损伤,累及胃黏膜下层的自主神经,导致胃肠激素失调,功能代谢异常,从而导致胃肠道症状,如胃肠蠕动功能减弱及胃排空速率减慢等^[7]。另外,糖尿病患者大量的糖化血红蛋白沉积于胃肠血管壁,通过体内的多元醇途径增加细胞内山梨醇浓度,放射性地引起肌醇减少,使神经营养血供减少,在氧化应激反应的调节下出现神经生长因子水平变化等多种因素介导引起自主神经病变,共同作用于胃肠道,表现为胃排空延缓、小肠运行时间延长,胃肠蠕动减慢引起便秘等^[8]。因此,在对糖尿病胃肠植物神经病变患者的治疗中,降低和控制血糖水平是最基础的治疗措施,并应辅以其他治疗措施,以缓解患者的胃肠道症状^[9]。

本研究结果显示,观察组临床疗效相比对照组明显提升,表明两药联用对于胃肠植物神经病变引起的腹胀感、恶心、呕吐、胃轻瘫、腹泻及便秘等症状有显著改善作用。双歧杆菌三联活菌由双歧杆菌、乳酸杆菌等多种肠道益生菌组成,能直接补充正常生理性细菌,调整肠道菌群,抵抗肠道有害菌致病菌的侵袭,从而改善肠道的微生态环境^[10],进而对患者腹胀、腹泻、恶心呕吐、便秘等胃肠道症状有较好的缓解作用。也有研究显示,双歧杆菌三联活菌可抑制肠源性毒素的产生和吸收,促进机体对肠道营养成分的分解、吸收,从而合成机体所需要的维生素,以增强机体免疫功能,改善胃肠道功能^[11]。观察组患者的胃排空率、胃动素、P物质水平平均高于对照组,CCK水平低于对照组,证实了双歧杆菌三联活菌对胃肠道功能有改善作用。胃排空为食物由胃排入十二指肠的过程,胃排空率越高表明患者的胃肠功能越好。胃动素则是由胃肠道分泌的一种胃肠激素,其水平升高能刺激上消化道机械性运动和生理性电活动,加速胃排空运动^[12]。P物质广泛分布于机体的消化系统中,可加强机体的胃肠道平滑肌收缩、增加肠蠕动和胃排空。CCK是由机体的十二指肠及空肠上段分泌,其水平升高能抑制机体的胃排空。观察组患者的双歧杆菌、乳酸杆菌、B/E高于对照组,而大肠杆菌、粪肠球菌低于对照组,表明双歧杆菌三联活菌对患者肠道菌群比例有良好的调节作用,在维持糖尿病胃肠植物神经病变患者的肠道菌群平衡态和肠道菌群重建过程中发挥着重要作用^[13-14]。观

察组不良反应发生率未明显增加,这是因为双歧杆菌三联活菌是生物活菌,对机体无毒无刺激。

综上所述,双歧杆菌三联活菌联合西格列汀治疗2型糖尿病胃肠植物神经病变,能改善患者的胃肠道症状及胃肠道功能指标,调节肠道菌群分布。

参考文献:

- [1] 李晓雯,廖勇敢,陈思思,等. 糖尿病胃肠植物神经病变与胃动力学的相关性研究[J]. 湖南师范大学学报:医学版, 2016, 13(3):61-63.
- [2] AKBAR M, BHANDARI U, HABIB A, et al. Potential Association of Triglyceride Glucose Index with Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients[J]. Journal of Korean Medical Science, 2017, 32(7):1131-1138.
- [3] JUNG CH, JUNG SH, KIM BY, et al. The U-shaped relationship between fibroblast growth factor 21 and microvascular complication in type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(1):134-140.
- [4] 梁伟时,康佳丽,孟徐兵,等. 肠道菌群失调与2型糖尿病并发症关系的研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(29):107-109.
- [5] 杨文伟. 马来酸曲美布汀联合双歧三联活菌胶囊对糖尿病性腹泻患者肠道菌群的影响及疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(2):192-195.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 30(10):893-942.
- [7] MENON AS, DIXIT A, GARG MK, et al. Cardiac Autonomic Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus at High Risk for Foot Ulcers[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2017, 21(2):282-285.
- [8] MEMON A. Cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus using Bellavere's score system[J]. International Journal of Health Sciences, 2017, 11(5):26-29.
- [9] 李卉. 利格列汀联合胰激肽酶原治疗2型糖尿病对动态血糖的影响[J]. 中国药业, 2018, 27(12):74-76.
- [10] 张雄燕. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合莫沙必利对糖尿病胃轻瘫患者血清胃肠激素水平的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(11):1283-1285.
- [11] JUN JE, LEE SE, LEE YB, et al. Glycated albumin and its variability as an indicator of cardiovascular autonomic neuropathy development in type 2 diabetic patients[J]. Cardiovascular Diabetology, 2017, 16(1):127-134.
- [12] 王芹芳,钱才凤,黄霞,等. 安胃加减汤对糖尿病并发肠道植物神经病变患者肠胃激素水平影响的临床研究[J]. 四川中医, 2017, 28(12):133-136.
- [13] 程晓亮,朱寅荣,于南南,等. 活菌制剂对2型糖尿病胃肠神经病变患者肠道菌群的影响[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(11):101-103.
- [14] LOZANO T, ENA J. Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus[J]. Revista Clinica Espanola, 2017, 217(1):46-52.

(收稿日期:2019-06-03;修回日期:2019-10-25)