

- [11] Norris SL, Lee N, Thakurta S, et al. Exenatide efficacy and safety: a systematic review[J]. Diabet Med, 2009, 26(9):837-846.
- [12] Bunck MC, Diamant M, Corner A, et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial [J]. Diabetes care, 2009, 32(5):762-768.
- [13] Nikfar S, Abdollahi M, Salari P. The Efficacy and Tolerability of Exenatide in Comparison to Placebo; A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials[J]. J Pharm Pharmaceut Sci, 2012, 15(1): 1-30.
- [14] Li WX, Gou JF, Tian JH, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Curr Ther Res Clin Exp, 2010, 71(4):211-238.
- [15] Fineman MS, Shen LZ, Taylor K, et al. Effectiveness of progressive dose-escalation of exenatide (exendin-4) in reducing dose-limiting side effects in subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2004, 20(5):411-417.
- [16] Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide[J]. Curr Med Res Opin, 2009, 25(4):1019-1027.
- [17] Singh S, Chang HY, Richards TM, et al. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study[J]. JAMA Intern Med, 2013, 173(7):534-539.

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

王小蕾 王蔚虹* 戴芸 王驰 董欣红

北京大学第一医院消化科 (北京 100034)

【摘要】 目的: 对益生菌 / 益生元制剂治疗功能性便秘的效果进行系统评价和 meta 分析, 以获得更新的结论。方法: 利用 PUBMED、MEDLINE、Cochrane Library、CNKI 电子期刊数据库和万方数据库, 检索益生菌 / 益生元制剂治疗成人功能性便秘的随机对照试验 (RCT) 文献并进行系统评价, 应用 Review Manager 5.2.6 分析软件进行 Meta 分析。结果: 共检索到 8 篇相关文献, 含 669 名受试者 (治疗组 303 人, 安慰剂组 366 人)。4 项 RCT 研究进入 Meta 分析含 325 名受试者 (治疗组 160 人, 安慰剂组 165 人)。Meta 分析显示: 与安慰剂比较, 规律摄入益生菌 / 益生元制剂两周后, 每周便次数较基线增加 1.46 次 (99%CI: 0.41~2.51), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 安慰剂组每周便次数较基线增加 0.82 次 (99%CI: -0.11~1.74), 差异无统计学意义 ($P > 0.01$); 研究间存在异质性。绝大多数研究显示益生菌 / 益生元制剂可改善大便性状, 但在便秘相关症状的缓解方面尚无一致意见。结论: 规律摄入益生菌 / 益生元制剂可改善功能性便秘患者每周便次和大便性状, 对便秘相关症状的改善尚不明确。

【关键词】 益生菌; 益生元; 功能性便秘; 随机对照试验; 系统评价; Meta 分析

【中图分类号】 R969.4

【文献标志码】 A

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2014.07.007

Probiotics/prebiotics Preparation for Functional Constipation: A Systemic Review and Meta-analysis

* 通讯作者: 王蔚虹 E-mail: wangweihong@medmail.com.cn

WANG Xiao-lei, WANG Wei-hong*, DAI Yun, WANG Chi, DONG Xin-hong. Department of Gastroenterology, the First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China

【 Abstract 】 Objective: To evaluate and update the evidence on efficacy of probiotics/prebiotics preparation for the treatment of functional constipation. **Methods:** Randomized controlled trials (RCTs) evaluating the efficacy of probiotics/prebiotics preparation for functional constipation treatment were selected from PUBMED, MEDLINE, Cochrane library, CNKI and Wanfang database. Then systemic review and Meta-analysis were performed by Review Manager 5.2.6. **Results:** Eight RCTs with a total of 669 subjects (303 in the experimental group and 366 in the control group) were included in the systemic review. Four RCTs with a total of 325 subjects (160 in the experimental group and 165 in the control group) were included in the Meta-analysis. The Meta-analysis demonstrated that stool frequency increased by 1.46 times per week (99%CI: 0.41-2.51, $P < 0.01$) in the treatment group, while the frequency increased by only 0.82 times per week in the placebo group stool (99%CI: -0.11-1.74, $P > 0.01$). This systemic review suggested that probiotics/prebiotics preparation may improve the stool frequency and consistency, however, there were no coincident opinions on the improvement of constipation relative symptoms. **Conclusion:** Regular intake of probiotics/prebiotics preparation could improve the stool frequency and stool consistency in patients with functional constipation.

【 Keywords 】 probiotics; prebiotics; functional constipation; randomized controlled trial; systemic review

便秘是一种常见的胃肠道疾病，主要以便次减少（通常 < 3 次 / 周）、大便粗硬、排便费力、排便疼痛、便不尽感等为表现^[1]。便秘的病因复杂，有些尚未完全明确，很多情况下找不到器质性原因^[2]，从而被诊断为功能性便秘。西方国家成人功能性便秘的发病率达 2%~27%^[3]，国内在 2%~37.5%^[4]。功能性便秘虽不影响预期寿命，但其降低患者生活质量^[5]，增加医疗费用^[6]，在健康经济学方面具有较大意义。

功能性便秘的传统治疗方法包括改变生活和饮食习惯、食用纤维素、润滑肠道、应用缓泻剂、大便膨松剂等，但约有 1/3 的患者不能收到理想的效果^[7]。近年来，人们发现便秘患者经常伴有肠道正常菌群的改变，如乳酸菌减少，产甲烷菌、条件致病菌和真菌增多等^[8]，因此对应用益生菌 / 益生元改善排便情况的功效做了较多探索。

益生菌是指一类能对宿主产生有利影响的微生物，常见的有乳酸菌和双歧杆菌。益生元是指一些能促进益生菌生长和活动的可溶性膳食纤维，如低聚果糖、低聚半乳糖和菊粉^[9]。

益生菌定植在肠道内，其代谢产物乳酸、乙酸、短链脂肪酸等有机酸可以降低肠内 pH 值，增加肠道蠕动，缩短结肠通过时间，从而对便秘有一定治疗效果^[10]。2010 年 Chmielewska 等^[11]的一篇系统综述显示某些种类的益生菌对便秘有改善作用，但由于数据所限未能对以上数据进行定量分析。2010 年后又出现数篇相关 RCT^[9,12-15]，使得我们能够对这一问题重新进行系统评价，更深入地了解益生菌 / 益生元制剂对功能性便秘的治疗效果。

1 资料和方法

1.1 资料

2013 年 8 月 1 日前 PUBMED、MEDLINE、Cochrane Library、CNKI 电子期刊数据库和万方数据库中有关益生菌 / 益生元制剂治疗功能性便秘的文献。

1.2 检索方法

中文检索词使用：益生菌、乳酸菌、双歧杆菌、酪酸梭菌、丁酸梭菌、嗜热链球菌，以上检索词为“或”、“或含”关系，再以“与”、“和”关系与检索词“便秘”相连。英文检索词使用：

probiotic, lactobacillus, bifidobacterium, clostridium butyricum, streptococcus thermophilus, 以上检索词以 OR 相连, 再以 AND 分别与 constipation 相连。检索不设文献语种限制, 在上述数据库进行检索。对所有检索文献的参考文献进行手工检索以确认没有遗漏。纳入标准: ①研究对象为成人; ②随机、双盲、安慰剂对照研究; ③仅使用益生菌/益生元制剂治疗便秘; ④提供治疗前后每周排便次数, 以平均值 \pm 标准差形式表达。排除标准: ①非随机、双盲、安慰剂对照研究; ②研究对象不局限于功能性便秘患者; ③合并使用其他药物/方法治疗便秘。各研究基本信息包括诊断标准、益生菌名称、用法用量、治疗前后 Bristol 评分及每周便次等。

1.3 统计学分析

以系统评价的方式对所有纳入的研究加以描述, 对进入 Meta 分析的研究, 提取数据后以 Review Manager 5.2.6 软件进行分析。Meta 分析采用 χ^2 检验判断各研究间的异质性, $P>0.05$ 认为研究间具有同质性, 采用固定效应模型合并结果, 异质性研究采用随机效应模型合并结果, 并进行敏感性分析, 寻找异质性来源。计算均数差 (MD) 及 95% 可信区间 (95%CI)。

2 结果

2.1 一般情况

数据库检索共获得 184 篇文献, 剔除重复文献、不符合要求的文献, 共 8 项研究进入系统评价^[9,11-18]。阅读全文, 提取数据后, 共有 4 项研究^[12-13,15-16]进入 Meta 分析。进行系统评价的 8 篇文献的诊断标准、益生菌名称、用法用量、治疗前后 Bristol 评分及每周便次等情况见表 1。

2.2 益生菌对便次的影响

4 篇文献^[12-13,15-16]评价了益生菌治疗前后排便次数的变化, 以每周平均便次 \pm 标准差形式表示。各研究间存在异质性 ($\chi^2=15.64$,

$P=0.001$, $I^2=81\%$), 采用随机效应模型合并。结果显示: 服用益生菌/益生元制剂两周后, 治疗组每周排便次数较基线增加 1.46 次 (95%CI: 0.41~2.51), 差异有统计学意义 ($P<0.01$) (图 1)。安慰剂组每周排便次数较基线增加 0.82 次 (95%CI: -0.11~1.74), 差异无统计学意义 ($P>0.01$) (图 2)。敏感性分析未发现单项研究对统计学异质性贡献较大。Meta 分析结果提示服用益生菌/益生元制剂可增加功能性便秘患者的排便次数, 疗效优于安慰剂。

其他未提供规定数据的随机对照试验也得出相似的结论。Jayasimhan 等^[9]的研究显示, 50 名连续服用益生菌合剂 7d 的功能性便秘患者每周排便次数由基线水平的 3 (0.5~7) 次增加至 6 (1~13) 次; 而另 58 名服用安慰剂的患者每周排便次数仅增加为 4 (1~10) 次, 差异有统计学意义 ($P=0.001$)。Waitzberg 等^[18]的研究表明, 49 名功能性便秘女性连续服用乳酸菌、双歧杆菌、低聚果糖混合物 30d 后, 每周排便次数由基线水平的 2.6 次上升至 4.8 次, 而另 50 名服用安慰剂的受试者每周排便次数仅从 2.7 次上升至 3.1 次, 差异有统计学意义 ($P<0.01$); 且随着服用时间延长, 治疗组的每周排便次数呈逐渐上升趋势。Koebrick 等^[17]给 70 名功能性便秘患者摄入含有干酪乳酸菌代田株的乳制品或安慰剂, 试验前两组每周排便次数均为 3 (2~5) 次, 服用 4 周后试验组每周排便次数增加至 6 (5~6) 次, 对照组增加至 5 (4~6) 次, 差异有统计学意义 ($P=0.001$)。

2.3 益生菌对大便性状的影响

Riezzo 等^[14]研究显示, 进食含副干酪乳酸杆菌的发酵食品 15d 后, 10 名功能性便秘患者大便 Bristol 评分为 3.3 ± 1.2 , 高于对照组的 2.9 ± 1.3 和基线的 2.2 ± 1.2 , 差异有统计学意义 ($P=0.009$)。Fateh 等^[15]对 60 名伊朗功能性便秘患者的研究也显示, 治疗组和对照组基线水平的大便 Bristol 评分相似 (平均差异 0.10, 95%CI: -0.18~0.39), 而 2 周后这一差异扩大至 0.83 (95%CI: 0.20~1.45), 4 周

表 1 纳入 8 篇文献益生菌 / 益生元制剂治疗功能性便秘效果基本信息

作者及发表 时间	诊断 标准	菌种	用法	治疗 组	安慰 剂组	治疗组				安慰剂组			
						治疗前每 周便次	治疗后每 周便次	治疗前 Bristol 评分	治疗后 Bristol 评分	治疗前每 周便次	治疗后每 周便次	治疗前 Bristol 评分	治疗后 Bristol 评分
Jayasimhan 2013	罗马 III	嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、两歧双歧杆菌、长双歧杆菌、婴儿双歧杆菌，	3 × 10 ¹⁰ cfu Bid × 7d	50	58	3 (0.5-7)	6 (1-13)	N/A	N/A	3 (0.5-7)	4 (1-10)	N/A	N/A
Mazlyn 2013	罗马 II	干酪乳杆菌代田株	3 × 10 ¹⁰ cfu 80mlQd × 4 周	47	43	3.84 ± 1.78	2w: 4.21 ± 1.78; 4w: 4.56 ± 1.99	2.61 ± 0.60	2w: 2.62 ± 0.72; 4w: 2.97 ± 0.64	3.91 ± 1.94	2w: 5.22 ± 2.52; 4w: 4.83 ± 2.24	2.63 ± 0.62	2w: 2.67 ± 0.72,4 w: 2.86 ± 0.51
Ishizuka 2012	每周便 次 <5	动物双歧杆菌乳亚种 GCL2505	10 ¹⁰ cfu Qd × 2 周	17	17	3.8 ± 1.0	1w: 4.6 ± 1.7; 2w: 5.1 ± 1.5	N/A	N/A	3.8 ± 1.0	1w: 4.2 ± 2.1; 2w: 4.4 ± 2.0	N/A	N/A
Riezzo 2012	罗马 III	副干酪乳杆菌 1.20 × 10 ⁸ /g, IMPC2.1	2 × 10 ¹⁰ cfu Qd × 15d	10	10	N/A	N/A	2.2 ± 1.2	3.3 ± 1.2	N/A	N/A	2.2 ± 1.2	2.9 ± 1.3
Fateh 2011	罗马 III	双歧杆菌、乳酸菌、链球菌	10 ⁸ cfu Bid × 4 周	33, 4w: 31	2w: 42, 4w: 29	2.29 ± 0.78	2w: 4.81 ± 2.45, 4w: 5.45 ± 2.91		前后差异 2w: 1.32 (0.21-2.43), 4w: 1.58 (0.18-2.99)	2.17 ± 0.88	2w: 3.48 ± 1.74, 4w: 3.86 ± 2.47		前后差异 0.11 (-0.31- 0.55)
Yang 2008	每周排便 <3 次, 硬度增加	乳酸双歧杆菌 DN-173010 及嗜热链球菌、保加利亚乳杆菌	1.25 × 10 ¹⁰ cfuQd × 2 周	63	63	2.4 ± 0.6	1w: 3.5 ± 1.5; 2w: 4.1 ± 1.7	1.5 ± 1.1	W1: 1.0 ± 0.8; W2: 0.6 ± 0.8	2.4 ± 0.6	w1: 2.5 ± 0.9; W2: 2.6 ± 1.0	1.6 ± 1.1	W1: 1.4 ± 1.0; W2: 1.3 ± 1.0
Koebnick 2003	医院诊断慢性特发性便秘	干酪乳杆菌代田株	6.5 × 10 ⁹ cfu Qd × 4 周	34	83	N/A	N/A	其他评价体系		N/A	N/A		
Waitzberg 2003	罗马 III	副干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、嗜酸乳杆菌、乳酸双歧杆菌 10 ⁸ -10 ⁹ cfu	10 ⁸ -10 ⁹ cfu Bid × 30 周	49	50	N/A	N/A	其他评价体系		N/A	N/A		

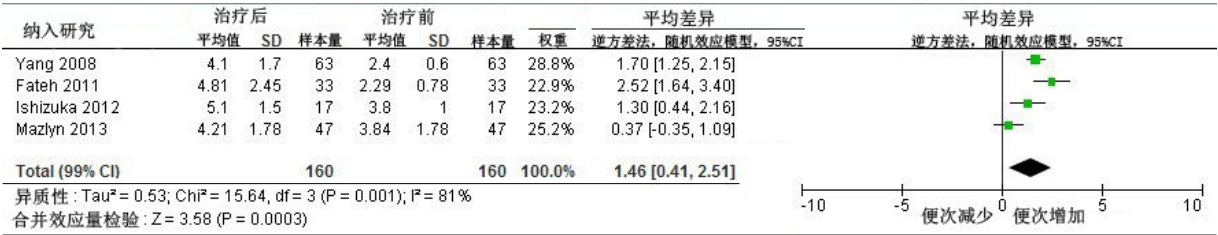


图 1 益生菌 / 益生元组治疗前后排便次数的变化

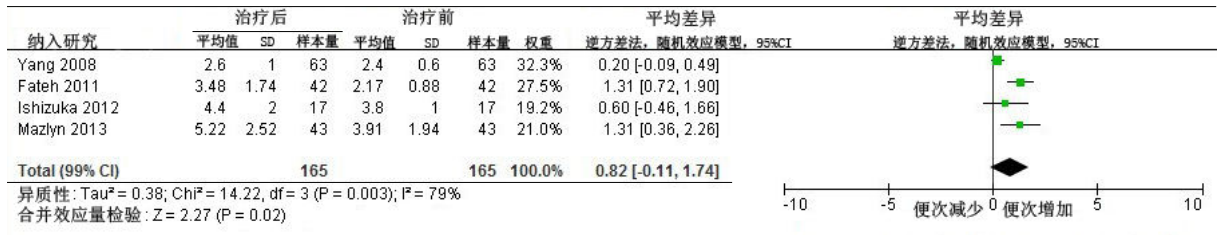


图 2 安慰剂组治疗前后排便次数的变化

后进一步扩大至 0.91 (95%CI: 0.32~1.51)。Mazlyn 等^[12]的研究显示, 47 名功能性便秘患者服用含干酪乳杆菌代田株的乳制品后, 大便性状 Bristol 评分由基线的 2.61 ± 0.60 升至 4 周时的 2.97 ± 0.64 , 而对照组的 Bristol 评分则由基线的 2.63 ± 0.62 变为 4 周时的 2.86 ± 0.51 , 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Koebnick 等^[17]用 5 分系统表示大便硬度 (由水样至硬块状分别评为 1~5 分), 研究显示, 服用含干酪乳酸菌代田株前后, 试验组大便硬度由 5 (4~5) 下降至 3 (2~4), 而对照组仍为 5 (3~5), 2 组间有显著差异 ($P < 0.001$)。Waitzberg 等^[18]的研究也显示, 服用乳酸菌、双歧杆菌、低聚果糖混合物的功能性便秘患者, 随服用时间延长, 治疗组大便 Bristol 评分与理想状态 (4 分) 的差距逐渐从 1.75 (1.50~1.85) 减小至 0.75 (0.55~0.95), 而对照组由 1.35 (1.10~1.55) 改变为 1.55 (1.30~1.75), 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.0001$)。Yang 等^[16]的研究采用 3 分系统评价大便硬度 (腊肠样 / 蛇状为 0 分, 坚硬小块为 2 分), 结果显示服用乳酸双歧杆菌、嗜热链球菌、保加利亚乳杆菌混合乳饮料 2 周后, 试验组大便硬度评分从 1.5 ± 1.1 降至 0.6 ± 0.8 , 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 对照组由 1.6 ± 1.1 降至 1.3 ± 1.0 ($P < 0.05$), 且试验组降幅较对照组明显 ($P < 0.01$)。

2.4 益生菌对便秘相关症状的影响

便秘相关症状较多, 各研究评价便秘相关症状的终点指标差异较大。Jayasimhan 等^[9]的研究显示, 摄入益生菌、益生元混合制剂 1 周可以改善排便费力、大便粗硬、便不尽感, 但肛门堵塞感和手助排便频率无明显帮助。Mazlyn 等^[12]应用 CCQ (Chinese Constipation Questionnaire) 量表进行评估, 发现益生菌制剂可以减少排便不尽感, 对粗硬大便、应用缓泻剂频率、腹胀无明显改善。Riezzo 等^[14]应用 GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) 评分衡量便秘症状严重程度, 发现摄入益生菌的试验组在粗硬大便、便不尽感方面与基线水

平及对照组比较均有显著改善。Fateh 等^[15]报道, 服用益生菌、益生元混合制剂后, 试验组痉挛性腹痛、肠道蠕动过弱较基线和对照组改善, 而腹部不适、腹痛、腹胀、排便疼痛、直肠不适、便不尽感、排便费力等无统计学差异。但 Waitzberg 等^[18]的研究发现, 即使将干预时间延长至 4 周, 患者腹痛和胀气症状也并无明显好转。

3 讨论

本试验发现, 与以往的系统评价相比, 新增证据进一步支持益生菌 / 益生元制剂对功能性便秘的治疗作用。规律服用该类制剂 2 周, 即可有效增加每周排便次数 1.46 次 (95%CI: 0.41~2.51)。虽然部分研究终点事件的表达形式不同, 未能进入 meta 分析, 但每一独立研究均得出益生菌 / 益生元制剂不同程度增加排便次数的结论, 提示该结果稳定可信。便秘是一种多因素慢性疾病, 患者的饮食、作息、生活习惯甚至心理预期均可对其症状产生不同程度的影响, 因此部分独立研究结果提示服用安慰剂亦能在一定程度上对便秘情况有所改善, 但这些研究也同时表明, 服用益生菌 / 益生元制剂对便秘的改善更加明显。多项研究评估了患者服用益生菌 / 益生元制剂后大便性状改变的程度, 并安慰剂比较, 但由于终点数据表达形式不统一, 未能进入 meta 分析。除 Mazlyn 等^[12]报道治疗组和安慰剂组均较基线有好转, 但两组间差异统计学意义不明显外, 其他研究均发现服用益生菌 / 益生元制剂后大便性状有所改善, 因此, 现存证据倾向于支持益生菌 / 益生元制剂有助于改善患者大便性状, 缓解便秘症状。

便秘引起的腹部症状对患者生活质量有较大影响, 数篇研究对该项指标进行评估, 但由于各研究采用不同的量表评估生活质量, 数据较为混杂, 无法进行定量分析。对相关文献进行系统评价发现, 各研究间未得出一致结论, 2~4 周的益生菌 / 益生元制剂摄入似乎未对便秘相关症状产生明确的影响。值得指出的是,

摄入益生菌 / 益生元制剂后, 部分菌体可到达结肠并定植^[19], 长期作用可抑制有害菌生长, 平衡便秘患者的肠道生态, 纠正菌群失调。另外, 益生菌在肠内定植可产生多种代谢产物, 其中一些种类的短链脂肪酸可以降低结肠内 pH 值, 刺激肠道蠕动, 从而缩短结肠通过时间, 改善便秘^[20], 因此与其他治疗便秘的措施不同, 益生菌作用于肠道微生态的结果, 需要一定的时间才能发挥疗效。目前各项 RCT 研究随访时间多在 1~4 周, 尚无研究报道长期应用益生菌 / 益生元制剂后大便情况的改变。并且, 可能正是由于肠道微生态的复杂性, 各种不同种类、浓度的益生菌 / 益生元制剂均可得到相似的效果。

我们研究的不足在于, 目前的 RCT 研究对终点事件的评价多采用不同的标准, 数据表达形式不同, 以至于大量定量数据无法综合分析, 难以得到定量的、稳定性高的结果。这一缺憾有赖于今后的研究对便秘症状的描述以及治疗效果评估的标准化。

【参考文献】

- [1] Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation[J]. N Engl J Med, 2003, 349(14):1360-1368.
- [2] Rasquin A, Lorenzo DC, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent[J]. Gastroenterology, 2006, 130(5):1527-1537.
- [3] Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(4):750-759.
- [4] 张莉芳, 赵小平. 益生菌对功能性便秘的防治进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(12):1036-1040.
- [5] Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. The impact of functional gastrointestinal disorders on quality of life[J]. AM J Gastroenterol, 2000, 95(1):67-71.
- [6] Dennison C, Prasad M, Lloyd A, et al. The health-related quality of life and economic burden of constipation[J]. Pharmacoeconomics, 2005, 23(5):461-476.
- [7] Rantis Jr PC, Vernava 3rd AM, Daniel GL, et al. Chronic constipation-is the work-up worth the cost? [J]. Dis Colon Rectum, 1997, 40(3):280-286.
- [8] Holma R, Hongisto SM, Saxelin M, et al. Constipation is relieved more by rye bread than wheat bread or laxatives without increased adverse gastrointestinal effects[J]. J Nutr 2010, 140(3):534-541.
- [9] Jayasimhan S, Yap NY, Roest Y, et al. Efficacy of microbial cell preparation in improving chronic constipation: A double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clin Nutr, 2013, 32(6):928-934.
- [10] 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.
- [11] Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(1):69-75.
- [12] Mazlyn MM, Nagarajah LH, Fatimah A, et al. Effects of a probiotic fermented milk on functional constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(7):1141-1147.
- [13] Ishizuka A, Tomizuka K, Aoki R, et al. Effects of administration of Bifidobacterium animalis subsp. lactis GCL2505 on defecation frequency and bifidobacterial microbiota composition in humans[J]. J Biosci Bioeng, 2012, 113(5):587-591.
- [14] Riezzo G, Orlando A, D'Attoma B, et al. Randomised clinical trial: efficacy of Lactobacillus paracasei-enriched artichokes in the treatment of patients with functional constipation-a double-blind, controlled, crossover study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(4): 441-450.
- [15] Fateh R, Iravani S, Frootan M, et al. Synbiotic preparation in men suffering from functional constipation: a randomised controlled trial[J]. Swiss Med Wkly, 2011(141):w13239.
- [16] Yang YX, He M, Hu G, et al. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173010 on Chinese constipated women[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(40):6237-6243.
- [17] 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.
- [18] Waitzberg DL, Logullo LC, Bittencourt AF, et al. Effect of synbiotic in constipated adult women - a randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response[J]. Clin Nutr, 2013, 32(1):27-33.
- [19] Agrawal A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: the effects of a mermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173-101 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 29(1):104-114.
- [20] Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomized controlled trials: probiotics for functional constipation[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(1): 69-75.