

维生素 D 联合粪菌移植治疗腹泻型肠易激综合征的疗效与疾病转归研究[△]

杨博*, 缪婷婷, 洪文, 刘亚坡, 路明[#] (新疆医科大学第一附属医院肛肠科, 乌鲁木齐 830054)

中图分类号 R977.2⁺⁴ 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)01-0037-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.01.007



摘要 目的:探讨维生素 D 联合粪菌移植治疗腹泻型肠易激综合征(IBS-D)的疗效及对疾病转归的影响。方法:选取 2022 年 5 月至 2023 年 10 月该院收治的 IBS-D 患者 122 例,采用随机数字表法分为对照组和研究组,每组 61 例。在常规治疗基础上,对照组患者给予粪菌移植治疗,研究组患者给予维生素 D 联合粪菌移植治疗。比较两组患者的临床疗效、肠道菌群、内脏敏感性指标及 3 个月复发率。结果:对照组 58 例、研究组 59 例患者完成研究。研究组患者的治疗总有效率高于对照组[94.9%(56/59) vs. 81.0%(47/58)],差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,研究组患者 IBS 症状严重程度量表各维度评分及总分低于对照组,粪便双歧杆菌、乳杆菌含量高于对照组,肠球菌含量低于对照组,直肠初始感觉阈值、初始排便冲动阈值和最大耐受容量增加,血清 5-羟色胺、P 物质水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗有效的患者中,研究组患者的复发率低于对照组[5.4%(3/56) vs. 19.1%(9/47)],差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:维生素 D 联合粪菌移植能够提高 IBS-D 患者的临床疗效,减少疾病复发,而且能够调节肠道菌群和降低内脏高敏性。

关键词 维生素 D; 粪菌移植; 腹泻型肠易激综合征; 肠道菌群; 内脏高敏性; 复发

Study on Efficacy and Disease Outcome of Vitamin D Combined with Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Diarrhea-Type Irritable Bowel Syndrome[△]

YANG Bo, MIAO Tingting, HONG Wen, LIU Yapo, LU Ming (Dept. of Proctology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the efficacy and disease outcome of vitamin D combined with fecal microbiota transplantation in patients with diarrhea-type irritable bowel syndrome (IBS-D). **METHODS:** A total of 122 patients with IBS-D admitted into the hospital from May 2022 to Oct. 2023 were extracted to be divided into the control group and study group by the random number table method, with 61 cases in each group. On the basis of routine treatment, the control group received fecal microbiota transplantation, while the study group was given vitamin D combined with fecal microbiota transplantation. Clinical efficacy, gut microbiot, visceral sensitivity indices and recurrence rates in 3 months between two groups were compared. **RESULTS:** Totally 58 cases in the control group and 59 cases in the study group completed the study. The total effective rate of study group was higher than that of control group [94.9% (56/59) vs. 81.0% (47/58)], the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, severity scale scores of IBS and total scores in the study group were lower than those in the control group, *Bifidobacterium faecalis* and *Lactobacillus* were higher than those in the control group, *Enterococcus* were lower than those in the control group, initial rectal sensation threshold, initial defecation impulse threshold and maximum tolerance capacity increased, serum 5-hydroxytryptamine and substance P levels were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Among the two groups of patients with effective treatment, the recurrence rate of study group was lower than that of control group [5.4% (3/56) vs. 19.1% (9/47)], with statistically significant differences ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Vitamin D combined with fecal microbiota transplantation can improve clinical efficacy of patients with IBS-D, reduce the disease recurrence, regulate the gut microbiota and reduce the visceral hypersensitivity.

KEYWORDS Vitamin D; Fecal microbiota transplantation; Diarrhea-type irritable bowel syndrome; Gut microbiota; Visceral hypersensitivity; Recurrence

[△] 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(No. 2022D01C233)

* 住院医师,硕士。研究方向:结直肠疾病。E-mail: yangmedbdoctor@163.com

[#] 通信作者:主任医师。研究方向:结直肠疾病。E-mail: luming123luming@163.com

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是常见的功能性胃肠疾病,在人群中的发病率高达11.2%^[1]。该病主要表现为腹痛、排便习惯及大便秘性状改变^[2]。腹泻型IBS(diarrhea-predominant IBS, IBS-D)是IBS的常见亚型,其迁延不愈的腹泻症状更容易导致患者出现机体免疫功能降低、营养不良等,严重影响患者正常生活,威胁患者身心健康^[3]。目前,IBS的常规治疗存在缓解率低、复发率高的缺点,主要原因是该病的发病机制复杂多样,单一疗法或治疗途径常难以达到理想疗效。肠道菌群失调是IBS发病的重要因素之一^[4]。粪菌移植是将健康供者粪便中的微生物群体转移至患者肠道,以纠正肠道菌群失调的治疗方法,是肠道菌群失调相关疾病治疗的新方向^[5]。研究表明,IBS患者的维生素D水平与疾病严重程度相关,提示维生素D水平降低也可能是IBS发病的一个重要因素,成为潜在治疗方向^[6]。但是,目前关于维生素D联合粪菌移植治疗IBS的研究未见报道。本研究以此为切入点,探讨了维生素D联合粪菌移植治疗IBS-D的临床疗效及疾病转归,以期为IBS的治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2022年5月至2023年10月该院收治的IBS-D患者122例。(1)纳入标准:符合罗马IV中IBS-D的相关诊断标准^[7];自愿参与研究,能够配合各项治疗措施及观察指标监测;患者及家属签署知情同意书。(2)排除标准:入组前4周内应用过缓解胃肠道痉挛药物、调节胃肠动力药、抗菌药物、益生菌和胃肠黏膜保护剂等影响临床疗效评价的患者;存在其他导致胃肠功能紊乱的相关疾病者;合并恶性肿瘤、重要脏器功能不全者;经过详细、全面询问病史,曾行胃肠道手术者。(3)剔除标准:在本研究方案执行中,因各方面原因强烈要求退出本研究者;收集各项临床资料时,存在资料不全者。

分组方法为随机数字表法,对照组和研究组各61例患者。其中对照组58例患者、研究组59例患者完成研究。对照组患者中,男性35例,女性23例;年龄为25~59岁,平均(43.60±5.93)岁;病程为1~5年,平均(3.34±1.02)年。研究组患者中,男性38例,女性21例;年龄为27~56岁,平均(44.46±5.79)岁;病程为1~5年,平均(3.64±0.96)年。两组患者基线资料具有可比性。开展本研究前,已经医院伦理委员会审批同意(伦理批号:K20220125-01)。

1.2 方法

所有患者入组后,予以常规治疗,包括饮食指导、心理疏导、睡眠管理及对症治疗。(1)对照组患者予以粪菌移植治疗:先使用复方聚乙二醇清肠道;移植前将粪菌悬液完全融化,进行常规的肠镜操作进入回肠末段,用0.9%氯化钠注射液20~30 mL冲洗肠道,注入粪菌悬液200 mL,然后将肠镜缓慢退出,同时保留经内镜肠道植管术(TET)管道。每2 d通过保留的TET管道注入粪菌悬液200 mL,共注入粪菌悬液3次。在粪菌移植后的3个月内,避免使用抗菌药物。(2)研究组患者给予维生素D联合粪菌移植治疗,给予维生素D滴剂(规

格:每粒含维生素D 400 U)800 U,口服,1日1次;粪菌移植治疗同对照组。两组患者均连续治疗3个月。

1.3 观察指标

(1)IBS症状严重程度量表(IBS-SSS)评分:比较两组患者治疗前后的IBS-SSS评分,该评分共5个维度,包括腹痛程度、腹痛频率、腹胀程度、排便习惯满意度和对生活的影响,每个维度100分,评分越高,表明症状越严重^[8]。(2)肠道菌群含量:分别于治疗前后,采集患者适量的新鲜粪便,稀释至所需稀释度,根据检查的肠道菌群种类接种至不同的培养基上进行培养,计算出每克粪便中双歧杆菌、乳杆菌和肠球菌含量。比较两组患者粪便中双歧杆菌、乳杆菌和肠球菌含量。(3)内脏敏感性:采用内脏感觉指标和神经递质水平评估内脏敏感性,比较两组患者内脏感觉指标和神经递质水平。①内脏感觉指标采用胃肠动力学检测仪检测,包括直肠初始感觉阈值、初始排便冲动阈值和最大耐受容量,上述指标值越小,表明患者的内脏敏感性越高。②神经递质包括5-羟色胺(5-HT)和P物质(SP),分别于治疗前后采集患者静脉血,离心机分离血清,采用酶联免疫吸附试验检测神经递质水平,上述神经递质水平越高,表明患者内脏敏感性越高。(4)复发率:3个月连续治疗疗程结束后,对患者进行持续3个月的随访,比较两组患者的复发率。

1.4 疗效评定标准

根据临床症状改善程度评价疗效,患者腹痛、腹泻等临床症状基本消失,为临床控制;患者临床症状明显改善,为显效;患者临床症状部分改善,为有效;患者临床症状无改善,为无效^[9]。总有效率=(临床控制病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0统计学软件进行分析,计量资料如IBS-SSS评分、肠道菌群含量和内脏感觉指标等以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料如临床疗效以例(%)表示,分别采用 t 检验、 χ^2 检验分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

研究组患者的治疗总有效率为94.9%(56/59),高于对照组的81.0%(47/58),差异有统计学意义($\chi^2=5.350, P=0.021$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	临床控制	显效	有效	无效	总有效
研究组($n=59$)	24 (40.7)	22 (37.3)	10 (16.9)	3 (5.1)	56 (94.9)
对照组($n=58$)	15 (25.9)	20 (34.5)	12 (20.7)	11 (19.0)	47 (81.0)

2.2 两组患者IBS-SSS评分比较

研究组患者治疗后的IBS-SSS总分及各维度评分低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者肠道菌群含量比较

研究组患者治疗后粪便中双歧杆菌、乳杆菌含量高于对照组,肠球菌含量低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表 2 两组患者治疗前后 IBS-SSS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	腹痛程度评分		腹痛频率评分		腹胀程度评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 (n=59)	51.24±5.58	18.03±3.54 ^①	52.36±6.08	19.54±3.13 ^①	55.39±4.92	21.69±3.43 ^①
对照组 (n=58)	50.34±6.23	33.05±4.25 ^①	53.74±6.13	30.88±4.29 ^①	54.47±5.86	34.78±5.91 ^①
t	0.823	20.785	1.223	16.354	0.920	14.683
P	0.412	<0.001	0.224	<0.001	0.359	<0.001

组别	排便习惯满意度评分		对生活的影晌评分		总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 (n=59)	57.20±5.00	30.39±4.88 ^①	61.44±6.46	31.46±5.39 ^①	277.63±12.72	121.12±9.33 ^①
对照组 (n=58)	57.71±5.42	36.97±5.32 ^①	60.62±5.77	40.19±5.05 ^①	276.88±11.70	175.86±10.42 ^①
t	0.529	6.974	0.724	9.037	0.332	29.948
P	0.598	<0.001	0.471	<0.001	0.741	<0.001

注:与本组患者治疗前比较,①P<0.05。

表 3 两组患者治疗前后肠道菌群含量比较 ($\bar{x}\pm s$, CFU/g)

组别	双歧杆菌		乳杆菌		肠球菌	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 (n=59)	6.40±1.20	8.22±1.40 ^①	6.16±0.77	7.27±1.17 ^①	8.53±1.10	6.83±0.89 ^①
对照组 (n=58)	6.02±0.87	7.02±0.95 ^①	5.89±0.86	6.68±1.11 ^①	8.32±1.12	7.38±0.87 ^①
t	1.958	5.416	1.790	2.797	1.023	3.380
P	0.053	<0.001	0.076	0.006	0.308	0.001

注:与本组治疗前比较,①P<0.05。

2.4 两组患者内脏感觉指标比较

研究组患者治疗后直肠初始感觉阈值、初始排便冲动阈值

和最大耐受容量高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后内脏感觉指标比较 ($\bar{x}\pm s$, mL)

组别	初始感觉阈值		初始排便冲动阈值		最大耐受容量	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 (n=59)	43.41±7.33	64.44±8.24 ^①	74.15±7.81	102.25±11.15 ^①	145.47±13.64	192.25±19.68 ^①
对照组 (n=58)	41.59±7.51	57.64±7.31 ^①	73.36±8.04	89.38±8.06 ^①	142.74±15.21	166.67±18.07 ^①
t	1.327	4.719	0.539	7.145	1.023	7.320
P	0.187	<0.001	0.591	<0.001	0.309	<0.001

注:与本组治疗前比较,①P<0.05。

2.5 两组患者内脏敏感性相关性神经递质水平比较

研究组患者治疗后血清 5-HT、SP 水平低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后内脏敏感性相关性神经递质水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	5-HT/($\mu\text{g/L}$)		SP/(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 (n=59)	386.35±26.44	278.76±20.26 ^①	70.74±8.29	40.98±5.27 ^①
对照组 (n=58)	384.16±23.48	321.82±16.56 ^①	72.57±7.22	52.46±6.00 ^①
t	0.473	12.575	1.272	11.001
P	0.637	<0.001	0.206	<0.001

注:与本组治疗前比较,①P<0.05。

2.6 两组患者复发率比较

治疗结束后,对治疗有效的患者随访 3 个月,对照组 47 例患者中 9 例复发,复发率为 19.1%;研究组 56 例患者中 3 例复发,复发率为 5.4%。研究组患者的复发率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.722, P=0.030$)。

3 讨论

目前,IBS-D 的具体发病机制尚未完全明确,与多种因素和机制有关^[10]。临床上主要根据不同亚型症状采用不同的治疗方法,尚缺乏统一的标准,且该病病情迁延、复发率高,亟待探讨更有效的治疗方案。

研究结果显示,肠道菌群紊乱、益生菌/有害菌比例失调在 IBS 患者中常见,造成腹泻、便秘和排便习惯改变等症状^[11]。

粪菌移植是一种创新性的治疗方法,在肠道菌群失调相关疾病中具有一定的优势,通过粪菌移植调节肠道菌群失调来治疗 IBS 已有研究报道^[12]。但仍未大规模开展,其有效性还有待探讨。随着研究的深入,多项研究发现了维生素 D 与 IBS 存在一定的相关性,维生素 D 缺乏可能是 IBS 发生的一个重要因素^[13]。但是,补充维生素 D 能否提高 IBS 疗效和改善疾病转归需要进一步研究证实。本研究中,在单纯粪菌移植基础上联合应用维生素 D 能够进一步提高患者的临床疗效、减轻疾病严重程度、改善肠道菌群失调和降低复发率,表明在粪菌移植基础上补充维生素 D 进一步缓解了 IBS-D 的临床症状,调节了肠道菌群失调,改善了疾病转归。维生素 D 治疗 IBS-D 可能与以下机制有关:(1)IBS 患者常会存在肠黏膜屏障功能障碍,肠道通透性增加,促进了疾病的发生、发展,其中 IBS-D 的肠黏膜屏障功能障碍表现尤为明显^[14]。而结肠上皮细胞中有大量的维生素 D 受体表达,维生素 D 与维生素 D 受体结合后可抑制肠道上皮细胞凋亡,减轻内毒素对肠上皮细胞组成的细胞间紧密连接的破坏,改善肠黏膜屏障功能^[15-16]。(2)免疫失衡与肠道感染、菌群失调密切相关,这些因素又与 IBS 的发生息息相关^[17]。维生素 D 可以通过调节血细胞、骨细胞增殖分化,修饰 T 淋巴细胞与 B 淋巴细胞,调节白细胞介素(IL)1、IL-2、IL-3 及免疫球蛋白修饰免疫反应,调节单核细胞、淋巴细胞增殖分化等多种途径,从而调节免疫功能^[18]。(3)维生素 D 具有明

确的改善机体炎症反应的作用^[19]。补充维生素 D 能够抑制 IBS-D 患者的炎症反应。

研究发现,与健康人群相比,IBS-D 患者对肠道内容物刺激的反应性增高,其直肠初始感觉阈值、初始排便阈值和最大耐受容量均较健康人群明显降低^[20]。此外,在 IBS 的内脏高敏感形成过程中,多种胃肠道运动和分泌功能相关神经递质的异常分泌也参与其中。5-HT 在神经系统和胃肠道中广泛分布,其促进胃肠道蠕动和增强内脏神经敏感性的作用可导致 IBS-D 的发生^[21]。SP 增加胃肠道蠕动和促进平滑肌兴奋的作用与 IBS 腹泻症状的相关性也得到了研究的证实^[22]。本研究中,与对照组(单纯粪菌移植)相比,研究组(联合维生素 D) IBS-D 患者治疗后的直肠初始感觉阈值、初始排便阈值和最大耐受容量升高,血清 5-HT、SP 水平降低,表明维生素 D 能够在一定程度上降低 IBS-D 患者内脏高敏感及相关神经递质水平。分析原因,补充维生素 D 可能从以下几个方面降低内脏高敏感:(1)维生素 D 缺乏可激活肥大细胞,激活后的肥大细胞可刺激内脏高敏感,促进炎症发生,加速 IBS 发生、发展。外源性补充维生素 D 可以减少肥大细胞激活对内脏高敏感的刺激作用^[23-24]。(2)5-HT、SP 是与内脏高敏感相关的神经递质,本研究结果显示,补充维生素 D 可以降低二者的水平,在一定程度上能够解释补充维生素 D 降低内脏高敏感的原因。

综上所述,维生素 D 联合粪菌移植能够提高 IBS-D 患者的临床疗效,改善疾病转归,并且能够降低患者内脏高敏感和相关神经递质水平。

参考文献

- [1] DEFREES D N, BAILEY J. Irritable bowel syndrome: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *Prim Care*, 2017, 44(4): 655-671.
- [2] REZAZADEGAN M, SOHEILIPOUR M, TARRAHI M J, et al. Correlation between zinc nutritional status with serum zonulin and gastrointestinal symptoms in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a Case-Control study[J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(8): 3632-3638.
- [3] ALTOMARE A, DI ROSA C, IMPERIA E, et al. Diarrhea predominant-irritable bowel syndrome (IBS-D): effects of different nutritional patterns on intestinal dysbiosis and symptoms [J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1506.
- [4] DAS A, O' HERLIHY E, SHANAHAN F, et al. The fecal mycobiome in patients with Irritable Bowel Syndrome[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 124.
- [5] 沈婷婷,陈瑞峰,刘海洋. 早期益生菌联合粪菌移植对肠易激综合征患者肠道菌群组成和肠道功能的影响分析[J]. *中国微生物生态学杂志*, 2023, 35(2): 197-201.
- [6] 郑媛媛,林艺,周少波,等. 血清维生素 D、IL-1 及 IL-10 在肠易激综合征不同分型中表达的临床意义[J]. *医学研究与战创伤救治*, 2023, 36(2): 157-160.
- [7] DROSSMAN D A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1262-1279. e2.

- [8] FRANCIS C Y, MORRIS J, WHORWELL P J. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 11(2): 395-402.
- [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. 2020 年中国肠易激综合征专家共识意见[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(12): 803-818.
- [10] 李月婕,林璐璐,齐翎羽,等. 肠易激综合征发病机制常见模型相关性分析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(5): 856-860.
- [11] ABRAHAM P, PRATAP N. Dysbiosis in irritable bowel syndrome [J]. *J Assoc Physicians India*, 2023, 71(9): 75-81.
- [12] EL-SALHY M, HATLEBAKK J G, GILJA O H, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Gut*, 2020, 69(5): 859-867.
- [13] YU X L, WU Q Q, HE L P, et al. Role of in vitamin D in irritable bowel syndrome[J]. *World J Clin Cases*, 2023, 11(12): 2677-2683.
- [14] 吴焱,樊丽兰,董守权,等. 不同亚型肠易激综合征患者肠黏膜屏障指标变化的比较[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2024, 45(3): 344-348, 365.
- [15] WU S P, YOON S, ZHANG Y G, et al. Vitamin D receptor pathway is required for probiotic protection in colitis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 309(5): G341-G349.
- [16] CHEN S W, WANG P Y, ZHU J, et al. Protective effect of 1, 25-dihydroxyvitamin d3 on lipopolysaccharide-induced intestinal epithelial tight junction injury in caco-2 cell monolayers [J]. *Inflammation*, 2015, 38(1): 375-383.
- [17] 张婷. 肠易激综合征患者免疫功能与肠道菌群变化的相关性研究[D]. 大连:大连医科大学, 2015.
- [18] BARRAGAN M, GOOD M, KOLLS J K. Regulation of dendritic cell function by vitamin D [J]. *Nutrients*, 2015, 7(9): 8127-8151.
- [19] 贾晶雅,熊英,陈冲,等. 维生素 D₃ 对阿尔茨海默病患者认知功能及外周炎性因子的干预研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(11): 1357-1362.
- [20] 邢瑞. 腹泻型肠易激综合征患者肛门直肠动力学特点及直肠感知功能与胆汁酸相关性分析[D]. 大连:大连医科大学, 2022.
- [21] 杨露茜,刘群. 5-HT、IL-18、CGRP 在腹泻型肠易激综合征患者中的表达及其与症状严重程度、内脏敏感度相关性的研究[J]. *国际消化病杂志*, 2022, 42(3): 179-184.
- [22] 朱永苹,林寿宁,杨秀静,等. 水疗一号方对腹泻型肠易激综合征患者血清一氧化氮和 P 物质水平的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2013, 21(7): 375-377.
- [23] LIU Z Q, LI X X, QIU S Q, et al. Vitamin D contributes to mast cell stabilization[J]. *Allergy*, 2017, 72(8): 1184-1192.
- [24] ZHANG L, SONG J, HOU X H. Mast cells and irritable bowel syndrome: from the bench to the bedside[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(2): 181-192.

(收稿日期:2024-06-22 修回日期:2024-08-31)