基于网络药理学和临床试验探讨西梅浓缩汁改善功能性便秘的潜在作用机制

李 璇[1],王珊珊[2],黄佳敏[1],薛来洲[1],赵宇飞[3],邹瞭南[4]*

[1]广州中医药大学第二临床医学院,广州 510120;[2]广东工业大学,广州 510006;
[3]德之馨香精香料(南通)有限公司上海分公司,上海 201210;
[4]广州中医药大学第二临床医学院 广东省中医院肛肠外科,广州 510120

摘 要:本研究基于网络药理学及临床试验研究西梅浓缩汁改善功能性便秘的潜在作用机制。使用液相色谱-折射率(LC-RI)法检测西梅汁主要成分。由 DrugBank 数据库、SwissTarget 预测数据库和已发表文献中预测西梅汁主要成分的基因靶点。从 TargetNet 数据库、UniProt 数据库、GeneCards 数据库中收集功能性便秘的相关靶点。将有效成分靶点与功能性便秘靶点取交集制作 Venn 图。用临床试验验证西梅浓缩汁改善功能性便秘的疗效。收集 2023 年 3~8 月广东省中医院肛肠外科门诊就诊的功能性便秘患者 41 例。实验使用自身前后对照法,实验周期为 14 d。以临床疗效、便秘严重程度、Bristol 粪便分型及生活质量量表评分为观察指标。实验结果显示:西梅浓缩汁的主要成分为山梨糖醇、苹果酸、奎宁酸、3-羟基-2-吡啶甲酸、果糖等,筛选后得出山梨糖醇的活性靶点 155 个,山梨糖醇对治疗功能性便秘的靶点 84 个。临床试验结果显示,实验样本共 41 人,其中 3 人脱落,实验总有效率为 97.4%(35/38)。食用西梅汁后患者便秘相关生活质量评分、便秘严重程度评分均较治疗前显著降低(均 $P<0.001$)。在安全性方面,食用前后患者未见明显不良反应。本研究表明西梅浓缩汁可通过多成分、多靶点改善功能性便秘,其能够缓解患者便秘伴随症状,安全性良好,可提高生活质量。

关键词:功能性便秘;西梅浓缩汁;网络药理学;LC-MS;临床疗效观察

中图分类号:R57 **文献标识码**:A **文章编号**:1001-6880(2024)Suppl-0122-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2024.S.016

Potential mechanism of prune juice concentrate in improving functional constipation based on network pharmacology and clinical trial

LI Xuan[1], WANG Shan-shan[2],
HUANG Jia-min[1], XUE Lai-zhou[1], ZHAO Yu-fei[3], ZOU Liao-nan[4]*

[1]*The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China*;
[2]*Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, China*;
[3]*Symrise Flavors & Fragrances (Nantong) Co., Ltd. Shanghai Branch, Shanghai 201210, China*;
[4]*Department of Proctology, Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, the Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China*

Abstract: This study aims to investigate the potential mechanism of action of prune juice concentrate to improve functional constipation based on network pharmacology and clinical trials. Liquid chromatography-refractive index (LC-RI) was used to detect the major components of prune juice. Gene targets of the main components of prune juice were predicted from the DrugBank database, the SwissTarget prediction database and published literature. Targets related to functional constipation were collected from TargetNet database, UniProt database, and GeneCards database. Take the intersection of active ingredient targets and functional constipation targets to make a Venn diagram. Clinical trials were conducted to verify the efficacy of prune juice concentrate in improving functional constipation. Forty-one patients with functional constipation were collected from the

收稿日期:2024-03-18 接受日期:2024-05-27
*通信作者 E-mail:m13423663496@163.com

天然产物研究与开发

outpatient clinic of the Department of Anorectal and Intestinal Surgery of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from March to August 2023. The experiment was conducted using the before-and-after control method and the experimental period was 14 days. constipation severity instrument (CSI), patient assessment of constipation quality of life (PAC-QOL) were used as observation indicators. Experiment results showed that the main components of prune juice concentrate were sorbitol, malic acid, quinic acid, 3-hydroxy-2-pyridinecarboxylic acid, fructose, etc. Screening yielded 155 active components of sorbitol, and 84 targets of sorbitol for the treatment of functional constipation. The results of the clinical trial showed that the experimental samples were 41 people, of which three people fell off, and the total effective rate of the experiment was 97.4% (35/38). PAC-QOL and constipation severity scores of the patients after consuming prune juice were significantly reduced compared with those before treatment (all $P < 0.001$). In terms of safety, no significant adverse effects were observed in patients before and after consumption. This study shows that prune juice concentrate can improve functional constipation through multi-components and multi-targets, and it can alleviate the accompanying symptoms of constipation in patients with good safety and improve the quality of life.

Key words: functional constipation; prune juice concentrate; network pharmacology; LC-MS; efficacy observation

功能性便秘是常见的慢性消化系统疾病之一,是指在排除了药物影响或者胃肠道器质性改变后,患者出现大便次数减少,排便时间延长,粪便干结,排便困难或不尽感,常伴有腹部胀痛,肛门坠胀感等不适症状。随着人们生活水平的提高,饮食结构受到大幅度改变,功能性便秘患病率呈现出上升趋势,在世界范围内发病率高达 10.1% ~15.3%[1]。功能性便秘的治疗多集中于缓解便秘的症状,主要包括生活饮食干预、情绪调控、药物管理和非药物管理等方式。对于长期便秘的患者,单纯通过生活饮食习惯调整效果不佳,药物干预成为二线治疗方案之一。传统的药物治疗种类包括:泻药、促胃肠动力药、促分泌药等,其虽可在短时间内增加排便次数,但复发风险高,长期使用易增加患者对药物的依赖性,导致药物其他不良反应,影响患者的治疗依从性[2]。故找到可替代药物以达到高效安全通便效果的天然食品逐渐引起人们的关注。西梅原产于西亚高加索地区,是蔷薇科李属落叶乔木的果实,富含山梨醇、无机盐、维生素及膳食纤维等,在抗氧化、降脂、预防心血管事件[3]、抗结肠癌[4]、缓解便秘等方面表现突出,其肉质柔韧,口感甜美,被称为“第三代功能性水果”[5]。水果中大量的天然膳食纤维能调节胃肠激素水平、增强胃肠动力,通过降低肠道致病菌的丰度,增加有益菌的相对丰度,调整肠道菌群的组成,从而达到良好通便效果[6]西梅汁在国外有预防或治疗便秘的先例[7],安全性高,孕妇亦推荐使用。本研究从分子机制角度出发,采用网络药理学的方法,分析西梅汁主要成分与功能性便秘的交叉靶点,为后续进行具体靶点作用方式及相关信号通路的研究提供基础及临床数据。

1　材料与方法

1.1　试剂与仪器

西梅浓缩汁(Symrise 德之馨公司,批号:CC01430014,规格 15 mL/袋,山梨醇含量 >7%);Carrez 溶液(上海麦克林生化科技股份有限公司,批号:K820874,5 mg 水/mL)。

Thermo Scientific Ultimate 3000 高效液相色谱(美国赛默飞世尔科技公司)。

1.2　西梅汁主要成分测定

山梨糖醇的含量采用液相色谱-折射率(LC-RI)法测量,符合 UNE EN 15086:2007 标准“食品中异麦芽糖、乳醇、麦芽糖醇、甘露醇、山梨糖醇和木糖醇的测定”。具体操作如下,将样品用水稀释,用 Carrez 溶液清洗,然后离心。在 60 ~80 ℃的高纯水条件下,以 Ca 或 Pb 为反离子,在阳离子交换器中分离多醇。然后用折射率检测器检测,用外标测定。

1.3　网络药理学方法

1.3.1　目标筛选

西梅汁主要成分的基因靶点由 DrugBank 数据库(https://www.drugbank.ca/)、SwissTarget 预测数据库(http://swisstargetprediction.ch)和已发表文献预测。我们选择 Homo sapiens 作为目标生物。功能性便秘相关基因靶点主要通过 TargetNet 数据库(http://targetnet.scbdd.com/calcnet/index/)、UniProt 数据库(https://www.uniprot.org)、GeneCards 数据库(https://www.genecards.org/)进行筛选。通过比较分析功能性便秘相关靶点与西梅汁主要成分的基因靶点预测共同靶点,建立西梅汁有效成分改善功能性便秘的靶点基因数据库。

1.3.2　交互网络构建

应用 Venny (https://bioinfogp.cnb.csic.es/

天然产物研究与开发

tools/venny/)对收集到的功能性便秘相关基因靶点和西梅汁中主要成分作用靶点进行分析,得到两者的潜在交集靶点。

1.4 临床资料及诊断标准

本方案遵循《赫尔辛基宣言》原则,经广东省中医院伦理委员会批准(批号:BF20220276),所有患者均知情并签署同意书。选择2023年3~8月于广东省中医院肛肠外科就诊的功能性便秘患者41例,脱落3例。男8例,女33例,年龄20~54岁。诊断标准:参照"功能性便秘"国际罗马Ⅲ诊断标准[8]:(1)在就诊的前6个月内,至少满足下列2个或2个以上症状:有25%及以上的时间出现排便费力、硬便或干球便、排便不尽感、直肠肛门有梗阻感、需要手法辅助排便、每周排便次数少于3次;(2)不使用泻药时很少排出稀便;(3)不符合便秘型肠易激综合征的诊断标准。

1.5 纳入标准

(1)符合上述的诊断标准;(2)年龄在20~65岁;(3)对本受试样品无过敏者;(4)受治疗前2周未曾接受任何影响便秘的治疗(应急处理除外);(5)患者及家属知情同意,并签署知情同意书,依从性良好,能理解并配合填写调查量表。

1.6 排除标准

(1)不能经口进食者或不能按规定服用受试样品者;(2)孕妇及哺乳期妇女;(3)合并其他严重疾病,如未控制的活动性感染、严重电解质紊乱、明显出血倾向;(4)糖尿病血糖控制不佳者。

1.7 干预措施

采取自身前后对照试验设计。筛选符合纳入标准的患者,入组后每天于9:00~12:00食用15 mL西梅浓缩汁,每日1次,受试期间不得同时服用具有改善便秘等功能的药物、益生菌等产品。受试期间每日规范填写便秘程度调查问卷。分别在试食前1周及试食结束后1周内进行抽血化验及相关检查,包括血常规、肝功、肾功、心电图等以评估试验品安全性。

1.8 临床观察内容

1.8.1 便秘严重程度评分表(constipation severity instrument,CSI)

如表1所示,患者每日根据自身情况填写,分数越高,症状越重,疗效指数=(治疗前便秘严重程度评分-治疗后便秘严重程度评分)/治疗前中医证候评分×100%。

1.8.2 疗效指数

根据疗效指数变化分为临床控制、显效、有效及无效。疗效指数≥90%为临床控制;70%≤疗效指数<90%为显效;30%≤疗效指数<70%为有效;疗效指数<30%为无效。总有效率=(临床控制+显效+有效)例数/总例数×100%。

1.8.3 Bristol 粪便分型

I型,坚果状硬球;II型,硬结状腊肠样;III型,腊肠样,表面有裂缝;IV型,表明光滑,柔软腊肠样;V型,软团状;VI型,糊状便;VII型,水样便。对IV~VII型、III型、II型和I型分别计为0分、1分、2分、3分。

1.8.4 生活质量量表评分(patient assessment of constipation quality of life,PAC-QOL)

包括躯体不适、心理社会不适、担心和焦虑及满

表1 便秘严重程度评分表

Table 1 Constipation Severity Instrument

问题 Question	选项 Option
一、您当天的排便次数?	1、>5次;2、3~4次;3、1~2次;4、0次。
二、每次排便时间?	1、2~5 min;2、5~10 min;3、10~15 min;4、≥15 min。
三、排便是否通畅?	1、轻松排出;2、用力才可排出;3、用力后仅可排出一点;4、需用药物或手法辅助排便。
四、粪便性质?	1、成形软便;2、不成形软便;3、成型硬便;4、颗粒、球状硬便。
五、是否有腹部胀痛感?	1、无;2、偶尔,进食后明显;3、不进食时有发生;4、总是。
六、是否有肛门坠胀感?	1、无;2、偶尔,进食、有便感、排便前等腹压增加时明显;3、经常4、总是。
七、排便前是否有便意?	1、排便前强烈;2、便前稍有便意;3、便前无便意;4、总是没有便意。
八、每次排便的大便量?	1、自觉正常;2、偏少;3、很少;4、无。
九、排便时有无特殊不适?	1、无特殊不适;2、偶有腹部胀痛,肛门坠胀、烧灼、阻塞感;3、总是有腹胀,肛门不适;4、未排便。
十、排便后有无特殊不适?	1、无特殊不适;2、偶有肛门坠胀感,排便不尽感;3、总是有坠胀不尽感;4. 没有排便。

注:问卷选项1~4分别赋值0分、1分、2分、3分,分值越高代表排便障碍程度越严重。

Note: In the survey, options ranging from 1 to 4 are scored 0, 1, 2, and 3 points, respectively, with higher scores reflecting a greater severity of bowel movement disorders.

天然产物研究与开发

意度等 4 个维度,分数与生活质量呈负相关,即分数越低生活质量越高。

1.8.5　实验室指标

治疗前后的血常规、肝肾功能、腹部彩超等检查,确保临床试验的安全性。

1.9　统计学方法

采用 GraphPad Prism 软件进行数据分析,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用百分比表示,计数资料组间比较用 χ^2 检验进行,组内用药前后比较采用配对 t 检验,$P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　西梅浓缩汁主要成分及含量

运用液相色谱-折射率(LC-RI)法测量西梅浓缩汁主要成分,测得西梅浓缩汁的主要成分为山梨糖醇,其相对含量为 8.8%。

2.2　网络药理学分析

检索并整合 TargetNet、UniProt 和 GeneCards 中功能性便秘相关靶点的数据,得到 5 033 个靶点(相关性 > 1)。将这些靶点与山梨糖醇的预测靶点进行比较,山梨糖醇与功能性便秘的共同作用靶点有 83 个(见图 1、表 2)。

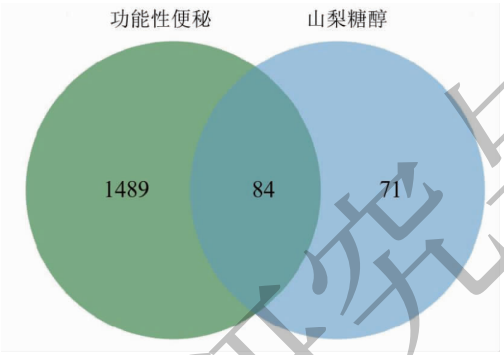

图 1　山梨糖醇作用靶点与功能性便秘靶点 Venn 图

Fig. 1　Venn diagram of sorbitol targets of action versus functional constipation targets

表 2　山梨糖醇对功能性便秘的作用靶点

Table 2　Targets of sorbitol action in functional constipation

序号 No.	共同靶点 Common target	通用名称 Common name	Uniprot ID
1	白蛋白 Albumin	ALB	P02768
2	连环蛋白 β1 Catenin β1	CTNNB1	P35222
3	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 AKT serine/threonine kinase 1	AKT1	P31749
4	超氧化物歧化酶 1 Superoxide dsmutase 1	SOD1	P00441
5	C 反应蛋白 C-Reactive Protein	CRP	P02741
6	WT1 转录因子 WT1 transcription factor	WT1	P19544
7	TDP-43 TAR DNA binding protein	TARDBP	Q13148
8	CD54 Intercellular adhesion molecule 1	ICAM1	P05362
9	催乳素 Prolactin	PRL	P01236
10	γ-谷氨酰转移酶 1 Gamma-Glutamyltransferase 1	GGT1	P19440
11	凝血因子 VIII coagulation factor VIII	F8	P00451
12	A 型利钠肽 Natriuretic peptide A	NPPA	P01160
13	ATP binding cassette subfamily B member 1	ABCB1	P08183
14	丝氨酸蛋白酶抑制剂 Serpin family E member 1	SERPINE1	P05121
15	生长素释放肽和肥胖素前体 Ghrelin and obestatin prepropeptide	GHRL	Q9UBU3

天然产物研究与开发

续表 2(Continued Tab. 2)

序号 No.	共同靶点 Common target	通用名称 Common name	Uniprot ID
16	Hypoxia inducible factor 1 subunit alpha	HIF1A	Q16665
17	胶质纤维酸性蛋白 Glial fibrillary acidic protein	GFAP	P14136
18	α-半乳糖苷酶 α-Galactosidase	GLA	P06280
19	表皮生长因子受体 Epidermal growth factor receptor	EGFR	P00533
20	钙粘蛋白 1 Cadherin 1	CDH1	P12830
21	丝裂原活化蛋白激酶 14 Mitogen-Activated protein kinase 14	MAPK14	Q16539
22	S100 钙结合蛋白 B S100 calcium binding protein B	S100B	P04271
23	琥珀酸脱氢酶复合体铁硫亚基 B Succinate dehydrogenase complex iron sulfur subunit B	SDHB	P21912
24	Janus 激酶 2 Janus kinase 2	JAK2	O60674
25	NOX2 蛋白 Nucleotide binding oligomerization domain containing 2	NOX2	Q9HC29
26	成纤维细胞生长因子 23 Fibroblast growth factor 23	FGF23	Q9GZV9
27	β2 微球蛋白 Beta-2-microglobulin	B2M	P61769
28	多巴胺 β-羟化酶 Dopamine β-hydroxylase	DBH	P09172
29	CD40 配体 CD40 ligand	CD40LG	P29965
30	原癌基因 Jun proto-oncogene	JUN	P05412
31	乙酰 α-*D*-氨基葡萄糖苷酶 *N*-Acetyl-α-glucosaminidase	NAGLU	P54802
32	细胞分裂周期蛋白 42 Cell division cycle 42	CDC42	P60953
33	酪氨酸酶 Tyrosinase	TYR	P14679
34	易化葡萄糖转运蛋白 Solute carrier family 2 member 1	SLC2A1	P11166
35	弹性蛋白 Elastin	ELN	P15502
36	过氧化氢酶 Catalase	CAT	P04040
37	葡萄糖醛酸酶 β Glucuronidase beta	GUSB	P08236
38	丝裂原活化蛋白激酶 3 Mitogen-activated protein kinase 3	MAPK3	P27361
39	丝裂原活化蛋白激酶 8 Mitogen-activated protein kinase 8	MAPK8	P45983
40	选择蛋白 P Selectin P	SELP	P16109
41	甘油醛-3-磷酸脱氢酶 Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	GAPDH	P04406
42	促胰液素 Secretin	SCT	P09683
43	白细胞介素 17A Interleukin 17A	IL17A	Q16552
44	铜氧化酶 Ceruloplasmin	CP	P00450
45	结缔组织生长因子 2 Cellular communication network factor 2	CCN2	P29279
46	血管细胞粘附分子 1 Vascular cell adhesion molecule 1	VCAM1	P19320
47	胰岛素受体 Insulin receptor	INSR	P06213
48	环腺苷酸应答元件结合蛋白 CAMP responsive element binding protein 1	CREB1	P16220
49	生长激素 1 Growth hormone 1	GH1	P01241
50	磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 γ 亚型 Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit gamma	PIK3CG	P48736
51	脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶 1 Apurinic/Apyrimidinic endodeoxyribonuclease 1	APEX1	P27695
52	水通道蛋 3 Aquaporin 3 (Gill blood group)	AQP3	Q92482
53	免疫球蛋白 Immunoglobulin heavy constant epsilon	IGHE	P01854
54	鸟氨酸脱羧酶 1 Ornithine decarboxylase 1	ODC1	P11926

天然产物研究与开发

续表 2(Continued Tab. 2)

序号 No.	共同靶点 Common target	通用名称 Common name	Uniprot ID
55	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 Glucose-6-phosphate dehydrogenase	G6PD	P11413
56	热休克蛋白家族 B 成员 1 Heat shock protein family B (Small) member 1	HSPB1	P04792
57	热休克蛋白家族 D 成员 1 Heat shock protein family D (Hsp60) member 1	HSPD1	P10809
58	热休克蛋白家族 A 成员 8 Heat shock protein family A (Hsp70) member 8	HSPA8	P11142
59	肿瘤 p73 蛋白 Tumor protein P73	TP73	O15350
60	烯醇化酶 2　Enolase 2	ENO2	P09104
61	热休克蛋白家族 A 成员 4 Heat shock protein family A (Hsp70) member 4	HSPA4	P34932
62	热休克蛋白家族 A 成员 1A Heat shock protein family A (Hsp70) member 1A	HSPA1A	P0DMV8
63	DNA 损伤诱导转录因子 3 DNA damage inducible transcript 3	DDIT3	P35638
64	肌红蛋白 Myoglobin	MB	P02144
65	葡萄糖激酶 Glucokinase	GCK	P35557
66	肾上腺素 Adrenomedullin	ADM	P35318
67	前催产素原 Oxytocin/Neurophysin I prepropeptide	OXT	P01178
68	蔗糖酶异麦芽糖酶 Sucrase-isomaltase	SI	P14410
69	果糖二磷酸醛缩酶 B Aldolase, fructose-bisphosphate B	ALDOB	P05062
70	黄嘌呤脱氢酶 Xanthine dehydrogenase	XDH	P47989
71	半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶 Galactose-1-phosphate uridylyltransferase	GALT	P07902
72	醛酮还原酶家族 1 成员 B Aldo-keto reductase family 1 member B	AKR1B1	P15121
73	蛋白激酶 Cβ Protein kinase Cβ	PRKCB	P05771
74	葡萄糖 6 磷酸酶催化亚基 1 Glucose-6-phosphatase catalytic subunit 1	G6PC1	P35575
75	苹果酸脱氢酶 2 Malate dehydrogenase 2	MDH2	P40926
76	集落刺激因子 1 Colony stimulating factor 1	CSF1	P09603
77	溶质载体家族 9 成员 A3 Solute carrier family 9 member A3	SLC9A3	P48764
78	溶质载体家族 2 成员 2 Solute carrier family 2 member 2	SLC2A2	P11168
79	色氨酸羟化酶 1 Tryptophan hydroxylase 1	TPH1	P17752
80	紧密连接蛋白 1　Tight junction protein 1	TJP1	Q07157
81	胰岛素受体底物 1ÿInsulin receptor substrate 1	IRS1	P35568
82	晶状体纤维主要内在蛋白质 Major intrinsic protein of lens fiber	MIP	P30301
83	铁蛋白重链 1　Ferritin heavy chain 1	FTH1	P02794
84	周期素依赖性激酶抑制因子 3 Cyclin dependent kinase inhibitor 3	CDKN3	Q16667

2.3　临床样本信息

本研究共纳入 41 名临床诊断为功能性便秘的患者,其中男性为 8 人,女性为 33 人。有 3 例脱落,未能完整完成试验周期。年龄分布主要集中在 20 ~60 岁,其中,21 ~30 岁患者有 25 名(60.98%),31 ~40 岁患者有 6 名(14.63%),41-50 岁患者有 7 例(17.07%),51 ~60 岁患者有 3 例(7.32%)。

2.4　治疗效果

治疗总有效率为 97.4%。治疗前后的粪便性状(Bristol 评分)比较,差异有统计学差异($P<0.001$)。经治疗后,排便时间、频率、排便通畅程度、排便量及便意均有显著改善($P<0.001$)(见表 3 和表 4)。

表 3　各疗效指数占比情况

Table 3　Percentage of efficacy index

疗效指数 Efficacy index	比例 Percentage(%)	治疗效果 Effectiveness of treatment
≥95%	13.16	临床显效
70% ~95%	68.45	显效
30% ~70%	15.79	有效
<30%	2.6	无效

天然产物研究与开发

表 4 治疗前后排便相关情况对比($\bar{x} \pm s, n = 38$)

Table 4 Comparison of defecation-related conditions before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 38$)

临床症状 Clinical symptom	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	P 值 P-value
大便性状	1.865 ± 0.36	0.3240 ± 0.1000	< 0.001
排便频率	2.868 ± 0.056	1.9470 ± 0.0750	< 0.001
排便时间	2.184 ± 0.1548	0.6053 ± 0.1030	< 0.0001
排便通畅程度	1.789 ± 0.1077	0.3421 ± 0.0944	< 0.0001
次排便量	1.447 ± 0.1234	0.1579 ± 0.0599	< 0.0001
排便前有无便意	1.605 ± 0.1388	0.3421 ± 0.0780	< 0.0001

2.5 CSI 及 PAC-QOL 评分

如表 5 和图 2 所示,治疗后患者的便秘程度得到明显改善,差异有统计学意义($P < 0.001$)。如图 2 所示,PAC-QOL 主要按生理、心理、生活担忧及便秘治疗的满意程度进行量化评价,治疗后 PAC-QOL 总体评分降低,提示患者的便秘相关生活质量有所回升,便秘症状的改善可提高近期生活质量,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

表 5 患者服用西梅汁前后 CSI 评分和 PAC-QOL 比较($\bar{x} \pm s, n = 38$)

Table 5 CSI score and PAC-QOL before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 38$)

时间 Time	CSI	PAC-QOL
治疗前 Before treatment	17.58 ± 0.764	33.22 ± 2.704
治疗后 After treatment	4.974 ± 0.398***	10.66 ± 1.617***

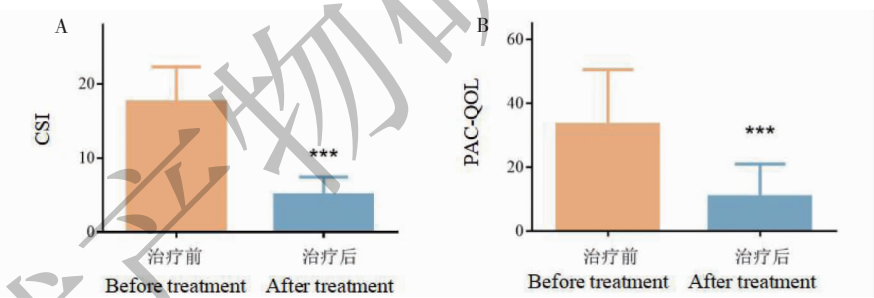

图 2 便秘相关量表评分图

Fig. 2 Score chart of constipation related scale

注:与治疗前对比,***$P < 0.001$。Note:Compared with before treatment,***$P < 0.001$.

2.6 安全性评价

治疗前后患者三大常规、肝肾功能及心电图等安全性指标均无明显异常。治疗期间均未出现严重不良反应,有 1 位患者出现腹泻,经适当治疗后有所缓解,未对试验结果造成影响。

3 讨论与结论

本研究中测得西梅浓缩汁主要活性成分为山梨糖醇。山梨糖醇是一种不挥发的多元羟基物质,其可与水分子之间形成氢键,促进水分的保存,从而使食品保持新鲜,保证良好的食品口感[9,10],在现实社会中,可作为营养性甜味剂、冻干保护剂、食品保鲜剂、皮肤保湿剂、乳化剂、表明结晶剂等[11]。由于山梨糖醇不易被胃溶解酶分解,故其在肠道中停留时间较葡萄糖更久,可达到润肠的功能[12]。本研究的通过网络药理学测得山梨糖醇与功能性便秘的交集靶点达 84 个,进一步证明山梨糖醇通过多靶点对功能性便秘进行有效调控,初步揭示了西梅浓缩汁可改善功能性便秘的潜在机制。本研究的西梅浓缩汁中还含有一定量的果糖。果糖是目前公认的益生元,具有调节肠道菌群,改善肠道功能,维持人体微

天然产物研究与开发

生态平衡等优势[13]。其常常联合其他益生菌共同治疗肠道菌群失调导致的排便功能障碍[14]。亦有临床研究指明其可增加肠道有益菌的数量,具有一定的保健功能[15]。

慢性便秘是指至少持续 3 个月的排便困难或排便不满意的情况概括,主要症状包括排便不频繁,大便坚硬或块状,排便不完全或堵塞感,需要使用手法辅助排便等。罗马 IV 将慢性便秘分为 4 种亚型:功能性便秘,阿片类诱导的便秘,肠易激型便秘,功能性排便障碍型(包括慢传输型和出口梗阻型)[16]。来自三个国家的、基于人口的横断面调查的最新数据显示慢性便秘的患病率约为 9%,四种亚型中,功能性便秘占比最大[17]。现普遍认为该病的发生发展由多方面多因素作用产生[18]。其病理机制主要包括肠道动力障碍、肠道分泌紊乱、内脏敏感性改变、盆底肌群功能性障碍、肠神经功能紊乱等[19]。长期便秘是痔疮、肛裂等肛门病的诱发因素之一。长期慢性便秘也会导致机体代谢功能紊乱及其他相关性疾病,如缺血性中风、肠易激综合征和冠心病等[20]。长期慢性便秘在不同程度上降低了个人生活质量,加重心理负担。调整生活作息,加强水分及膳食纤维摄入,形成规律排便习惯,是功能性便秘的首要干预措施,其适用人群广泛,可操作性强,减少通便药物的依赖性。大量研究[21-23]表明在正常饮食结构中增加膳食纤维摄入,可明显缓解便秘症状,亦有利于调节肠道菌群,平衡肠道微环境[6],延长通便效果[24]。我国保健食品功能评价标准指明:通便功能的疗效评价需经过动物试验和人体试食试验[25]。人体试食试验的评价内容主要包括粪便性状、排便次数、排便状况等。本临床研究显示,经过 2 周的西梅汁试食,症状评分有不同程度的改变,自身前后对照统计学均有显著差异。提示西梅汁在增加排便频率,软化粪便,减轻排便困难等方面有一定优势。

本临床研究表明西梅汁(由 Symrise 德之馨公司提供,批号 CC01430014,山梨醇含量保证 >7%)除了在通便效果上表现良好,在胃肠道舒适性上也有一定获益。其中腹痛腹胀程度及排便时紧张焦虑情绪等情况在试食后有明显缓解。一项荟萃分析[26]表示:治疗后的排便频率增加与疼痛评分降低之间存在显著相关性。因此,腹痛症状的减轻有可能是通过改善便秘进行调节的。长期便秘影响个人生活质量,本研究采用 PAC-QOL 评分,试食后的评分显著下降,表明西梅汁不仅改善排便相关症状,而且在生活质量方面也有一定正向作用,也从侧面印证:相较于单纯补充营养治疗,通过正常饮食干预,更有效地提高了长期便秘患者的生活质量[27]。

此外,由于女性生理构造的特殊性、激素水平周期性波动、直肠肛门盆底肌群结构功能异常等原因,使得该病以女性患者居多[28]。本研究显示,女性功能性便秘的患病率较男性高,这与既往相关流行病学调查结果相似。

本研究局限性主要有:首先,本研究的开展局限于 1 个临床研究中心,样本量偏小。其次,本研究对于西梅汁改善功能性便秘的潜在机制未作过多挖掘。在后续的研究中应收集更多相关患者的临床资料,进行更大规模的随机对照研究,并可在结局指标中加入更多客观监测指标,从分子水平及肠道菌群等方面进行分析,提供更为充分丰富的临床证据。

综上所述,西梅浓缩汁治疗功能性便秘具有一定疗效,能够有效缓解患者便秘相关症状,改善胃肠活动功能,提高生活质量,可作为药物治疗的补充或替代。

参考文献

1 Barberio B, Judge C, Savarino EV, et al. Global prevalence of functional constipation according to the Rome criteria: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6: 638-648.

2 Liu M, Chen JY, Shi LL. Therapeutic effect of Liqi Tongbian mixture in combination with Mosapride in the treatment of functional constipation[J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med(浙江中西医结合杂志), 2021, 31: 934-936.

3 Ou FY. Prune, the newest member of the plum fruit family[J]. Farmer's Friend(农家之友), 2017, 7: 56-57.

4 Fujii T, Ikami T, Xu JW, et al. Prune extract(*Prunus domestica* L.) suppresses the proliferation and induces the apoptosis of human colon carcinoma Caco-2[J]. J Nutr Sci Vitaminol(Tokyo), 2006, 52: 389-391.

5 Zhang JX, Hu TH, Sun JB. Advances in research on cultivation and management of prunes[J]. J Fruit Resour(果树资源学), 2020, 1: 52-55.

6 Ruiz Rodríguez LG, Zamora Gasga VM, Pescuma M, et al. Fruits and fruit by-products as sources of bioactive compounds. Benefits and trends of lactic acid fermentation in the development of novel fruit-based functional beverages[J]. Food Res Int, 2021, 140: 1-48.

7 Koyama T, Nagata N, Nishiura K, et al. Prune juice contai-

天然产物研究与开发

ning sorbitol, pectin, and polyphenol ameliorates subjective complaints and hard feces while normalizing stool in chronic constipation: a randomized placebo-controlled trial[J]. Am J Gastroenterol, 2022, 117: 1714-1717.

8 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the rome III process[J]. Gastoenterology, 2006, 130: 1377-1390.

9 Hu L, Yu ML, Zhang SS, et al. Research on preservation of fresh noodles[J]. Food Ferment Ind(食品与发酵工业), 2022, 48: 77-83.

10 Sun L, Sun JG, Wang C, et al. Effects of several food additives on the storage stability of fesh noodles[J]. Food Ind(食品工业), 2020, 41: 193-196.

11 Liu Y, Gao QY, Cai LM. Preparation, function and application of *D*-sorbitol in food industry[J]. China Brew(中国酿造), 2007, 26: 1-3.

12 Bian J. Isolation and degradation of Hemicelluloses for the production of xylooligosaccharides from *Lignocellulosic biomass*[D]. Beijing: Beijing Forestry University(北京林业大学), 2013.

13 Committee of Probiotics-Prebiotics and Health. Summary of the expert consensus on prebiotics and health of the Chinese society of nutrition[J]. Food Nutr China(中国食物与营养), 2021, 27: 89.

14 Zhao QY, Dou ZY, Zhang X. Effects of viable quadruplex Bifidobacterium tablets combined with lactulose on frequency of defecation and gut microbiota of children with functional constipation[J]. Chin J Microecol(中国微生态学杂志), 2023, 35: 1173-1177.

15 Li Y, Li R, Lu SM, et al. Human experimental study on regulation of intestinal flora by fructooligosaccharide seabuckthorn black tea powder[J]. Food Ind(食品工业), 2024, 45: 83-87.

16 Aziz I, Whitehead WE, Palsson OS, et al. An approach to the diagnosis and management of rome IV functional disorders of chronic constipation[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 14: 39-46.

17 Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA, et al. Rome IV diagnostic questionnaires and tables for investigators and clinicians[J]. Gastroenterology, 2016; 150: 1481-1491.

18 Hao L. Clinical study on Zhishi Daozhi Tongbian decoction combined with acupoint application in treating functional constipation of dampness-heat stagnation type[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicin(山东中医药大学), 2023.

19 Gastrointestinal Dynamics Group of the Gastroenterological Branch of the Chinese Medical Association. Expert consensus opinion on chronic constipation in China(2019, Guangzhou)[J]. Chin J Digest(中华消化杂志), 2019, 39: 577-598.

20 Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events[J]. Atherosclerosis, 2019, 2: 114-120.

21 Chang CC, Lin YT, Lu YT, et al. Kiwifruit improves bowel function in patients with irritable bowel syndrome with constipation[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2010, 19: 451-456.

22 Chan AO, Leung G, Tong T, et al. Increasing dietary fiber intake in terms of kiwifruit improves constipation in Chinese patients[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13: 4771-4775.

23 Chen JM, Kou QA, Qian Y, et al. Efficacy and safety of a compound Fructose-oligosaccharide fiber granule for functional constipation: a parallel. randomized, controlled, double-blind study[J]. Chin J Clin Gastroenterol(胃肠病学), 2021, 26: 671-675.

24 Salvatore S, Battigaglia MS, Murone E, et al. Dietary fibers in healthy children and in pediatric gastrointestinal disorders: a practical guide[J]. Nutrients, 2023, 15: 2208.

25 Zhong T. Comparative Study on domestic and international regulatory approaches to health food[J]. Capital Med(首都医药), 2011, 18: 14-15.

26 Bielefeldt K, Levinthal DJ, Nusrat S. Effective constipation treatment changes more than bowel frequency: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2016, 22: 31-45.

27 Gearry R, Fukudo S, Barbara G, et al. Consumption of 2 green kiwifruits daily improves constipation and abdominal comfort-results of an international multicenter randomized controlled trial[J]. Am J Gastroenterol, 2023, 118: 1058-1068.

28 Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106: 1582-1591.

天然产物研究与开发