

• 综述 •

基于肠道菌群治疗功能性便秘的研究进展

张晓涵^{1,2}, 杨云生^{1,3}, 彭丽华^{1,2}, 王子恺^{1,3}

1. 解放军总医院第一医学中心消化内科, 北京 100853;

2. 南开大学医学院; 3. 解放军总医院国家老年疾病临床研究中心

摘要: 功能性便秘 (functional constipation, FC) 主要表现为排便困难、排便次数减少和(或)粪便干硬, 是一种常见的功能性胃肠病。近年来, 越来越多的研究揭示了肠道菌群与 FC 的关系。FC 患者具有的独特的肠道菌群构成可通过改变肠道屏障完整性、影响肠道分泌和干扰肠道动力等来参与 FC 的发生发展。肠道菌群是 FC 的潜在治疗靶点之一。补充微生态调节剂(如益生菌、益生元和合生元等)有助于 FC 的治疗。粪菌移植可调节肠道菌群失调, 调整代谢, 增加 FC 患者排便次数, 改善便秘症状。微生态疗法在 FC 治疗中显示出巨大的临床应用潜力, 值得进一步研究和临床应用。

关键词: 功能性便秘; 肠道菌群; 微生态调节剂; 粪菌移植

中图分类号: R574.4 文献标识码: A 文章编号: 1005-376X (2025) 07-0851-06

DOI 编码: 10.13381/j.cnki.cjm.202507016

Treatment of functional constipation based on intestinal flora: research advances

ZHANG Xiaohan*, YANG Yunsheng, PENG Lihua, WANG Zikai

*Department of Gastroenterology and Hepatology, The First Medical Center,

Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: WANG Zikai, E-mail: wangzikai301@126.com

Abstract: Functional constipation (FC) is a common gastrointestinal disease characterized by defecation difficulty, infrequent bowel movements, and dry stools. Recent studies have revealed the relationship between intestinal flora and FC. Patients with FC have a unique intestinal flora composition, which participates in the occurrence and development of FC by changing the integrity of the intestinal barrier, affecting intestinal secretion, and interfering with intestinal motility. The intestinal flora is one of the potential targets for FC treatment. Supplement of microbiota modulators such as probiotics, prebiotics and synbiotics contributes to FC treatment. Fecal microbiota transplantation can rebuild intestinal flora, regulate metabolisms, increase bowel movements, and improve clinical symptoms. Microecological therapy exhibits significant potential value in FC treatment and is worthy of further research and clinical application.

Keywords: Functional constipation; Intestinal flora; Microecological modulator; Fecal microbiota transplantation

功能性便秘 (functional constipation, FC) 是一种以排便困难、粪便干硬、排便次数减少或排便不尽感为主要表现, 且不符合肠易激综合征诊断标准的功能性胃肠病, 可分为正常传输型、慢传输型、排便障碍型和混合型^[1]。随着饮食结构改变和生活节奏加快, FC 患病率呈上升趋势。成人 FC 患病率约为 14%, 并随年龄增长而升高, 我国 60 岁以上老年人群 FC 患病率超过 20%, 80 岁以上患病率更高, 并且女性高于男性^[2]。FC 除了会严重影响患者的生活质量, 还会增加结直肠癌、心脑血管疾病和精神心

理疾病等的患病风险, 加重经济和社会负担。

FC 的发病机制尚未完全明确, 遗传因素、生活方式、精神行为和肠道运动功能等均与 FC 的发病相关^[1]。近年来, 肠道菌群在 FC 中的作用逐渐得到重视。肠道菌群可通过细菌代谢产物如短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs)、胆汁酸、甲烷和硫化氢等调节肠道功能。肠道菌群能诱导 5-羟色胺、血管活性肠肽和胰高血糖素样肽等物质的分泌, 这些物质作用于肠上皮细胞、平滑肌细胞和神经元上的受体, 进而影响肠道的感觉、分泌和运动^[3-4]。FC

基金项目: 解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心资助项目 (NCRCG-PLAGH-2023005)

作者简介: 张晓涵 (1998-), 女, 博士, 从事肠道微生态相关研究, E-mail: zhangxhxh208@163.com

通信作者: 王子恺, E-mail: wangzikai301@126.com

治疗方法主要包括生活饮食习惯的调节、传统药物的治疗(泻剂、促动力药物、促分泌药物和中药等)、非手术治疗(灌肠、生物反馈)和外科手术等,但疗效有限,且传统药物虽能在一定程度上缓解便秘症状,但会破坏肠道功能,易产生依赖和复发。肠道菌群可通过改变肠道屏障完整性、影响肠道分泌和干扰肠道动力来参与 FC 的发生发展,是 FC 治疗的潜在靶点之一。因此,本文综述了肠道微生态干预治疗 FC 的现状,以期为未来深入研究和更新治疗方案提供参考。

1 FC 与肠道菌群

FC 患者存在肠道菌群失调,并通过改变肠道屏障完整性、影响肠道分泌和干扰肠道动力来参与 FC 的发生发展(图 1)。研究显示 FC 患者拟杆菌门(Bacteroidetes)细菌相对丰度升高,而厚壁菌门(Firmicutes)、变形菌门(Proteobacteria)细菌的相对丰度降低^[5-6]。16S rRNA 基因测序分析发现 FC 患者与健康个体相比肠道内双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)和乳杆菌属(*Lactobacillus*)等益生菌的相对丰度降低,而脱硫弧菌科(Desulfovibrionaceae)细菌的相对丰度升高,其代谢产物硫化氢可减缓肠道运动并与肠道炎症相关。该研究还观察到 FC 患者的粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)和罗斯菌属(*Roseburia*)等产丁酸菌相对丰度显著降低,且粪便中丁酸等 SCFAs 的浓度减少^[7]。SCFAs 可影响肠道神经元的增殖和细胞能量的供应,刺激胃肠道相关

激素的分泌,调节肠道运动,还可以通过降低肠道细胞与肠腔内容物之间的渗透压差来减少肠道对水的吸收,从而维持粪便水分^[8]。SCFAs 有助于维持肠道屏障的完整性,减轻细菌内毒素渗透引起的炎症反应,降低对胃肠动力的干扰^[8]。另一项研究对我国 460 名不同排便频率的女性进行了肠道菌群宏基因组测序,观察到产丁酸菌的梭杆菌属(*Fusobacterium*)细菌相对丰度降低,并且其相对丰度与排便频率呈正相关^[9]。也有研究观察到 FC 患者肠道内产丁酸菌相对丰度增加,但未进一步检测丁酸浓度^[5-6]。此外,FC 患者肠道内拟杆菌属(*Bacteroides*)细菌增多,并产生过量的抑制性神经递质 γ -氨基丁酸,影响胃肠动力^[5]。有研究报道慢传输型 FC 患者肠道菌群 alpha 多样性高于健康受试者,拟杆菌属、副拟杆菌属(*Parabacteroides*)、脱硫弧菌科和 *Ruminiclostridium* 细菌的相对丰度升高,而罕见小球菌属(*Subdoligranulum*)细菌数量减少,并伴有胆汁酸和脂质代谢异常。胆汁酸和胆盐可增加肠黏膜通透性,促进肠道电解质和水分分泌,刺激排便^[10]。胆汁酸可以激活肠嗜铬细胞和初级传入神经元的 G 蛋白耦联胆汁酸受体,刺激 5-羟色胺和降钙素基因相关肽的释放,增加肠道动力^[11]。有研究发现慢传输型 FC 患者产甲烷菌相对丰度显著增加,并高于正常传输型 FC 患者。这一结果提示产甲烷菌与结肠运动相关,而与粪便特征无关。其产物甲烷被证实可通过增强肠道收缩幅度来延迟蠕动传导速度,参与便秘的发生^[12]。此外,FC 患者结肠传输时间延长有利于某些

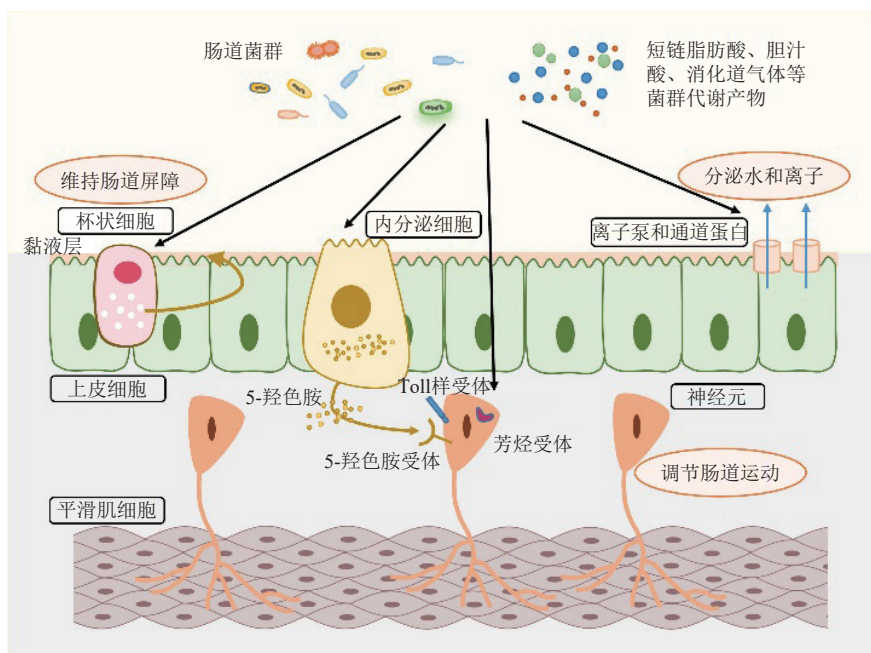


图 1 肠道菌群及其代谢产物对肠道屏障、分泌功能和动力的调节

Figure 1 Regulation of intestinal barrier, secretory function and motility by intestinal flora and metabolites

生长缓慢细菌的定植, 从而影响肠道菌群的组成和相对丰度, 因此肠道菌群和肠道传输之间可能存在双向调节的关系。综上所述, FC 患者存在肠道菌群失调, 失调的肠道菌群参与肠道功能障碍和便秘的发生, 并且 SCFAs 和胆汁酸在其中发挥主要作用。因此, 肠道菌群有望成为新的潜在的治疗靶点, 更为精确地研究 FC 患者的肠道菌群谱十分必要, 有望为寻找新的微生态治疗方案提供线索。

2 肠道微生态治疗在 FC 中的应用

肠道微生态治疗包括补充益生菌、益生元、合生元和后生元等微生态调节剂, 粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 也在肠道微生态失调相关疾病的治疗中发挥重要作用。FC 患者肠道菌群的变化及其作用为微生态干预治疗 FC 提供了理论依据。现有研究显示肠道微生态治疗可通过恢复肠道菌群平衡来改善便秘症状, 因此安全性好, 比传统治疗更具优势。

2.1 微生态调节剂

2.1.1 益生菌 补充益生菌制剂是目前 FC 患者肠道微生态干预的主要手段, 通过改善肠道微环境、调节肠上皮防御和分泌功能、调控肠道神经和内分泌系统来缓解便秘。一项临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 显示, 两歧双歧杆菌 CCFM16 可改善 FC 患者的粪便性状, 增加自发排便次数^[13]。长双歧杆菌长亚种 BB536 可增加老年 FC 患者的排便次数, 改善上腹部症状, 并且在停用 4 周后仍可维持部分疗效^[14]。但在轻度 FC 患者中, 动物双歧杆菌乳亚种 NCC2818 在改善肠道转运时间、排便频率、便秘症状和粪便微生物群特征等方面无效果^[15], 提示双歧杆菌的疗效可能与菌株相关。应用双歧杆菌治疗后, 粪便中厚壁菌门/拟杆菌门的比值增大, 乙酸和丁酸等 SCFAs 浓度显著增大, 并且与每周排便次数的变化呈正比, 提示双歧杆菌可通过优化肠道菌群组成和增加 SCFAs 水平来缓解便秘^[17,16]。此外, 双歧杆菌能改变水通道蛋白的表达, 从而增加粪便的含水量, 最终改善粪便的性状^[17]。

针对其他益生菌菌株的研究显示, 罗伊氏粘液乳杆菌 DSM-17938 能改善便秘, 并能较好地控制腹胀和腹部不适等症状^[18]。罗伊氏粘液乳杆菌等益生菌可调节血管活性肠肽和 P 物质等与胃肠道蠕动相关的神经递质和激素水平^[16]。有研究显示干酪乳酪杆菌 Shirota 对 FC 具有治疗作用, 并通过代谢组学方法鉴定出缓解便秘的潜在靶点哌啶酸。哌啶酸可通过增加结肠组织中 5-羟色胺和乙酰胆碱的浓度来改善肠道运动^[19]。植物乳植杆菌 P9 可增加 FC 患者

的排便次数, 多组学分析显示其疗效是通过调节颤螺菌科 (Oscillospiraceae) 和毛螺菌科 (Lachnospiraceae) 等功能菌和噬菌体 Herelleviridae 以及 L-天冬酰胺、L-哌啶酸、戊酸和辛酸等微生物代谢产物来实现的^[20]。此外, 复合益生菌制剂对 FC 同样具有治疗效果。植物乳植杆菌 LRCC5193 和唾液链球菌嗜热亚种 MG510 可改善 FC 患者的便秘症状, 并且在停止补充益生菌后, 植物乳植杆菌的有益作用仍可持续存在^[21]。一项荟萃分析显示复合益生菌制剂在增加排便次数和缓解腹胀等方面疗效优于单菌种益生菌^[22]。

益生菌剂量可能对疗效产生影响。有研究发现动物双歧杆菌乳亚种 HN019 能够以剂量依赖性方式缩短肠道传输时间, 并具有较好的安全性^[23]。但另一项研究未观察到低剂量 (1×10^9 CFU) 和高剂量 (1×10^{10} CFU) 动物双歧杆菌乳亚种 HN019 在改善腹部症状和排便频率上的差异, 仅在高剂量组中观察到排便费力程度的减轻^[24]。益生菌使用时间对 FC 的疗效也存在影响, 荟萃分析显示疗程 ≥ 4 周可显著增加治疗应答^[25], 但目前没有旨在评估使用时间对疗效影响的 RCT 研究。总体而言, 双歧杆菌和乳杆菌等益生菌可缩短肠道运输时间, 改善粪便性状, 增加排便频率。但关于益生菌菌株选择、最佳剂量和使用时间等仍未达成共识, 未来需开展更多高质量的 RCT 研究来评估补充益生菌对 FC 的治疗作用。

2.1.2 益生元 益生元是一种不被人体消化吸收而能被肠道菌群所发酵的膳食补充剂, 包括低聚糖、多糖、多元醇和天然植物的提取物等, 通过选择性刺激细菌的生长和活性发挥治疗作用^[26]。研究显示益生元与益生菌在改善粪便性状方面具有相似的疗效^[27]。乳果糖作为基础治疗手段在 FC 治疗中应用广泛, 并被指南或共识列为推荐药物^[2]。临床观察性研究和少量 RCT 研究显示乳果糖治疗 FC 具有较好的疗效。乳果糖能以剂量依赖性方式增加 FC 患者自发排便次数, 并具有较好的安全性^[28]。研究显示乳果糖治疗升高了肠道双歧杆菌属、普雷沃菌属 (*Prevotella*)、厌氧棒杆菌属 (*Anaerostipes*)、艰难杆菌属 (*Mogibacterium*) 和颤杆菌属 (*Oribacterium*) 细菌的相对丰度^[29]。动物实验进一步证实乳果糖除通过渗透作用发挥疗效外, 其治疗作用还与改善肠道菌群失调、调节胆汁酸和 SCFAs 等代谢产物有关, 从而抑制炎症反应和促进肠道运动^[30]。其他的益生元同样展现出对 FC 的治疗潜力。研究显示低聚半乳糖能增加每周排便次数 ≤ 3 次 FC 患者的排便频率, 并观察到与 SCFAs 生成相关的双歧杆菌和 *Anaerostipes hadrus* 增加, 但未观察到 SCFAs 浓度的变化^[31]。荟萃分析证实低聚果糖在增加排便频率、改善粪便

性状、缓解排便疼痛和排便费力中具有治疗效果^[32]。有研究使用菊粉、芦荟胶和乳糖醇组成的益生元 UG1601 治疗轻度 FC 患者，尽管未改善便秘症状，但显著降低了血清中可引起肠道转运时间延长及括约肌功能障碍的脂多糖及其受体 CD14 的水平。此外，补充 UG1601 能改变肠道菌群组成，包括厚壁菌门细菌的减少和产丁酸菌中的 *Roseburia hominis* 的增多^[33]。综上，乳果糖对 FC 的治疗效果已获得充分肯定，其他种类益生元同样展现出治疗潜力，但因研究样本量少和研究设计差异大等局限性阻碍了其临床的推广应用。

2.1.3 合生元 合生元是益生菌与益生元的结合，二者可协同发挥作用。荟萃分析证实由低聚果糖和益生菌组成的合生元可增加排便次数，改善粪便性状及缓解腹胀、排便费力等症状^[26]。有研究显示含双歧杆菌及果胶的合生元显著缩短了慢传输型便秘患者的结肠传输时间，改善了肠道动力^[34]。动物双歧杆菌乳亚种 HN019、鼠李糖乳酪杆菌 HN001 联合低聚果糖也有类似的疗效^[27]。含长双歧杆菌长亚种、嗜酸乳杆菌 (*Lactobacillus acidophilus*)、植物乳植杆菌、动物双歧杆菌乳亚种、长双歧杆菌婴儿亚种 (*Bifidobacterium infantis*) 及低聚木糖的合生元可增加 FC 患者肠道普雷沃菌属和乳球菌属 (*Lactococcus*) 细菌的相对丰度，并减少埃希菌属 (*Escherichia*)、志贺菌属 (*Shigella*) 细菌等有害菌^[35]，提示合生元对 FC 的疗效可能是通过优化肠道菌群结构来实现的。现阶段，合生元的临床应用较少，主要被添加在保健食品和配方奶粉中，用于调节肠道菌群，关于合生元治疗 FC 的研究数据有限，其对 FC 的疗效及作用机制仍需进一步探索。

2.1.4 后生元 后生元是指对宿主健康有益的无活性微生物和/或菌体成分的制剂，包含发酵过程中的代谢产物、死亡的细胞和/或裂解后细胞组分。作为益生菌的衍生物，后生元在体内可发挥调节免疫、抗炎、抗氧化和维持肠道稳态等功能，同时能减少益生菌应用过程中可能出现的易失活、感染和耐药基因转移等问题^[36]。目前有关后生元的研究仍处于起步阶段，尚无关于后生元治疗 FC 的临床研究。仅有少量的动物实验显示后生元可通过增加肠道动力、调节水钠代谢、保护肠道屏障等途径来改善洛哌丁胺诱导的小鼠便秘症状，还可通过抑制有害细菌的定植来改善肠道菌群结构^[37]。后生元对 SCFAs 代谢同样具有调节作用^[38]。

2.2 FMT FMT 是将健康供体的肠道菌群移植到受体的消化道内，调节受体的组织器官功能及其消化道微生态，从而治疗与肠道微生态失调相关的功能

障碍或疾病的方法^[39]。近年来，FMT 治疗 FC 的临床研究不断增多，显示出巨大的临床应用潜力。一项大样本回顾性研究显示经鼻肠管、口服胶囊或结肠镜途径进行 FMT 治疗便秘的疗效显著，FMT 后 3 个月时临床治愈率为 41.3%，临床改善率为 29%，总体有效率为 70.3%，且随访至 36 个月时总体有效率仍可达 60.5%^[40]。口服万古霉素可抑制肠道埃希菌属细菌等有害菌的过度生长。有研究给予慢传输型 FC 患者口服万古霉素 3 d，然后通过鼻空肠管给予 FMT 治疗，每半个月 1 次，每次连续 6 天经鼻空肠管注入菌液，重复 3 次。结果显示第 3 次治疗后临床缓解率可达 75%^[39]。FMT 联合其他治疗方法同样具有较好的疗效。FMT 联合乳果糖可通过改善肠道菌群、调节神经递质、提升胃肠动力来显著缓解老年 FC 患者的便秘症状^[41]。FMT 联合生物反馈治疗可增加混合型 FC 患者的排便次数，改善粪便性状，提高患者的生活质量并使患者长期获益^[42]。有研究发现 FMT 在缓解便秘的同时可显著改善患者的焦虑和抑郁症状，提示 FMT 可影响脑-肠轴功能^[43]。

FMT 可重建失调的肠道菌群结构并调节关键代谢分子^[44]。研究发现 FMT 增加了粪便菌群 alpha 多样性，FMT 治疗后肠道梭菌目 (*Clostridiales*)、*Fusicatenibacter* 和 *Paraprevotella* 等细菌的相对丰度增加，并与便秘症状的缓解一致^[45]。另一项研究显示 FMT 治疗后肠道拟杆菌属、普雷沃菌属、罗斯菌属和布劳特菌属 (*Blautia*) 细菌减少，而双歧杆菌属和乳杆菌属细菌增加；该研究还发现 FMT 后蛋白质代谢产物如 L-精氨酸和 L-苏氨酸显著增多，并与乳杆菌属和厌氧弧菌属 (*Anaerovibrio*) 细菌等显著相关。由上述研究推测 FMT 可通过菌群来调节蛋白质的消化和吸收途径，该过程伴随肠道中 Na⁺ 产生的增加，从而刺激肠黏膜上皮分泌水分，缓解便秘^[39]。此外，FMT 可调节 5-羟色胺等影响肠道动力的神经递质和激素的生物合成^[43]。

FMT 的疗效受到实施途径、频次和剂量等多种因素影响。一项回顾性研究显示通过鼻肠管行 FMT 治疗慢传输型 FC 临床改善率可达 74.2%，显著高于口服胶囊和经结肠镜途径，同时不良反应发生率低于经结肠镜途径^[46]。另一项研究对比了阶段性与单次 FMT 治疗的疗效差异，阶段性 FMT 治疗是在首次 FMT 治疗 1 月后再次给予 FMT，结果显示二者均可缓解便秘症状、增加排便次数。但随访至治疗后第 8 周和第 12 周时，阶段性 FMT 治疗的症状改善程度显著优于单次 FMT 治疗。这一结果提示 FC 患者应定期接受 FMT 治疗，减少供受体微生物抵抗引起的肠道菌群衰减，维持受体肠道菌群的相对丰度和

多样性,从而维持中长期的疗效^[47]。有研究显示新鲜菌液与-80℃条件下保存1周至12个月的菌液在FC的治疗效果上无显著差异,均可用于FMT治疗慢传输型FC,短期疗效稳定,无严重不良反应^[48]。尽管目前已有部分关于FMT治疗FC的大样本观察性研究,并展现出令人期待的应用前景,但其最佳实施途径、频次、剂量和供体选择等仍需经过严格设计的高质量RCT研究进一步明确。实现标准化FMT将有助于进一步提高FMT的疗效和安全性。

3 结论与展望

FC患者存在肠道菌群失调,主要表现为肠道拟杆菌门细菌的相对丰度升高,而厚壁菌门和变形菌门细菌的相对丰度降低,并伴有SCFAs、胆汁酸和甲烷等的代谢异常,以及肠道神经和内分泌系统紊乱,影响肠道运动和分泌功能。肠道微生态干预治疗FC可恢复肠道菌群平衡,改善便秘症状。益生菌制剂如双歧杆菌属和乳杆菌属细菌等已在临床用于FC的治疗,益生元中乳果糖的疗效也获得充分肯定。FMT是FC微生态治疗中最有效的干预手段,特别是联合治疗策略可进一步提高疗效,使患者长期获益。

然而,现阶段研究仍存在以下问题:(1)由于测序方法、取材样本和样本量的差异,关于FC特征性菌群、特异性菌株和功能变化尚不能得出一致结论;(2)多数临床研究存在试验样本量少、随访时间短等问题,导致研究结论的可靠性受限和长期疗效评估不足;(3)多数研究仅聚焦基因组或代谢组单一组学层面,缺乏多组学的联合分析,因此无法系统地解析肠道微生态对FC的调控机制;(4)由于临床前动物模型与人体肠道病理生理环境存在显著差异,部分动物实验中的疗效可能无法在人体研究中重现,严重阻碍了基础研究向临床应用的有效转化。

未来的研究需从以下几个方面突破:(1)应明确FC标志性肠道菌株、代谢产物及其功能,并结合多组学数据解析菌群与宿主的互作网络。(2)应重点解析SCFAs、胆汁酸和色氨酸衍生物等肠道菌群代谢产物调节宿主肠黏膜免疫、神经递质传导及肠道动力调控FC的关键通路,将单纯的相关性分析转向前瞻性研究和因果研究,为FC寻找微生态致病机制和干预新靶点。(3)应开展高质量临床RCT研究,进一步明确微生态调节剂的种类选择、最佳剂量和使用时间,以及FMT最佳技术方案等,积极推动形成FC的微生态治疗共识意见和FMT治疗标准方案,为临床应用提供强有力的循证支持。

参考文献

- [1] Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, et al. Management of functional constipation in children and adults[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(1): 21-39.
- [2] 中华医学会老年医学分会中华老年医学杂志编辑委员会. 老年人慢性便秘的评估与处理专家共识[J]. *中华老年医学杂志*, 2017, 36(4): 371-381.
Editorial Board of Chinese Journal of Geriatrics, Geriatrics Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on the assessment and treatment of chronic constipation in the elderly[J]. *Chin J Geriatr*, 2017, 36(4): 371-381. (in Chinese)
- [3] Wang JK, Yao SK. Roles of gut microbiota and metabolites in pathogenesis of functional constipation[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5560310.
- [4] Xu X, Wang Y, Long Y, et al. Chronic constipation and gut microbiota: current research insights and therapeutic implications[J]. *Postgrad Med J*, 2024, 100(1190): 890-897.
- [5] Wang JL, Wang LL, Yu QQ, et al. Characteristics of the gut microbiome and serum metabolome in patients with functional constipation[J]. *Nutrients*, 2023, 15(7): 1779.
- [6] Guo MQ, Yao JF, Yang F, et al. The composition of intestinal microbiota and its association with functional constipation of the elderly patients[J]. *Future Microbiol*, 2020, 15: 163-175.
- [7] Zhuang M, Shang WT, Ma QC, et al. Abundance of probiotics and butyrate-production microbiome manages constipation via short-chain fatty acids production and hormones secretion[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(23): e1801187.
- [8] Huang YP, Shi JY, Luo XT, et al. How do probiotics alleviate constipation? A narrative review of mechanisms[J]. *Crit Rev Biotechnol*, 2025, 45(1): 80-96.
- [9] Wang L, Lv WQ, Yang JT, et al. Enteric nervous system damage caused by abnormal intestinal butyrate metabolism may lead to functional constipation[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1117905.
- [10] Fan YD, Xu C, Xie LL, et al. Abnormal bile acid metabolism is an important feature of gut microbiota and fecal metabolites in patients with slow transit constipation[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 956528.
- [11] Yang L, Wang Y, Zhang Y, et al. Gut microbiota: a new avenue to reveal pathological mechanisms of constipation[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2022, 106(21): 6899-6913.
- [12] Attaluri A, Jackson M, Velestin J, et al. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(6): 1407-1411.
- [13] Wang LY, Wang LL, Tian PJ, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of *Bifidobacterium bifidum* CCFM16 for manipulation of the gut microbiota and relief from chronic constipation[J]. *Food Funct*, 2022, 13(3): 1628-1640.
- [14] Takeda T, Asaoka D, Nojiri S, et al. Usefulness of *Bifidobacterium longum* BB536 in elderly individuals with chronic constipation: a randomized controlled trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118(3): 561-568.
- [15] Dimidi E, Zdanaviciene A, Christodoulides S, et al. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium lactis* NCC2818 probiotic vs placebo, and impact on gut transit time, symptoms, and gut microbiology in chronic constipation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(3): 251-264.
- [16] Zhang T, Wenxu L, Huimin L, et al. Lactic acid bacteria in relieving constipation: mechanism, clinical application, challenge, and opportunity[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2025, 65(3): 551-574.
- [17] Luo M, Xie P, Deng X, et al. *Bifidobacterium Lactobacillus* Triple Viable alleviates slow transit constipation by regulating gut microbiota and metabolism[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2025, 40(6): 1561-1573.

- [18] Riezzo G, Chimienti G, Orlando A, et al. Effects of long-term administration of *Lactobacillus reuteri* DSM-17938 on circulating levels of 5-HT and BDNF in adults with functional constipation[J]. *Benef Microbes*, 2019, 10(2): 137-147.
- [19] Ou Y, Chen SB, Ren FZ, et al. *Lactobacillus casei* strain Shirota alleviates constipation in adults by increasing the pipecolic acid level in the gut[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 324.
- [20] Ma T, Yang N, Xie Y, et al. Effect of the probiotic strain, *Lactiplantibacillus plantarum* P9, on chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 191: 106755.
- [21] Yoon JY, Cha JM, Oh JK, et al. Probiotics ameliorate stool consistency in patients with chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(10): 2754-2764.
- [22] Zhang CC, Jiang JC, Tian FW, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(10): 2960-2969.
- [23] 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.
- [24] Ibarra A, Latreille-Barbier M, Donazzolo Y, et al. Effects of 28-day *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 supplementation on colonic transit time and gastrointestinal symptoms in adults with functional constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled, and dose-ranging trial[J]. *Gut Microbes*, 2018, 9(3): 236-251.
- [25] van der Schoot A, Helander C, Whelan K, et al. Probiotics and synbiotics in chronic constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(12): 2759-2777.
- [26] Yu T, Zheng YP, Tan JC, et al. Effects of prebiotics and synbiotics on functional constipation[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 353(3): 282-292.
- [27] Lai H, Li YF, He YF, et al. Effects of dietary fibers or probiotics on functional constipation symptoms and roles of gut microbiota: a double-blinded randomized placebo trial[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2197837.
- [28] Kasugai K, Iwai H, Kuboyama N, et al. Efficacy and safety of a crystalline lactulose preparation (SK-1202) in Japanese patients with chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study[J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(6): 530-540.
- [29] Ma JX, Ma HL, Zheng SB, et al. Intestinal flora in the constipation patients before versus after lactulose intervention[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(32): e34703.
- [30] Zhang XY, Zheng JP, Jiang N, et al. Modulation of gut microbiota and intestinal metabolites by lactulose improves loperamide-induced constipation in mice[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 158: 105676.
- [31] Schoemaker MH, Hageman JHJ, Ten Haaf D, et al. Prebiotic galacto-oligosaccharides impact stool frequency and fecal microbiota in self-reported constipated adults: a randomized clinical trial[J]. *Nutrients*, 2022, 14(2): 309.
- [32] Zhen H, Qian H, Liu X, et al. Fructooligosaccharides for relieving functional constipation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Foods*, 2024, 13(24): 3993.
- [33] Chu JR, Kang SY, Kim SE, et al. Prebiotic UG1601 mitigates constipation-related events in association with gut microbiota: a randomized placebo-controlled intervention study[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(40): 6129-6144.
- [34] Ding C, Ge XL, Zhang XY, et al. Efficacy of synbiotics in patients with slow transit constipation: a prospective randomized trial[J]. *Nutrients*, 2016, 8(10): 605.
- [35] Huang LS, Kong C, Gao RY, et al. Analysis of fecal microbiota in patients with functional constipation undergoing treatment with synbiotics[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(3): 555-563.
- [36] 中华预防医学会微生态学分会, 北京伍连德公益基金会微生态健康管理专家委员会. 后生元的研究及应用现状专家共识[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(2): 218-222.
- Microecology Branch of Chinese Preventive Medicine Association, Expert Committee on Microecological Health Management of Beijing Wu Lienteh Public Welfare Foundation. Scientific consensus on research and application status of postbiotic[J]. *Chin J Microecol*, 2023, 35(2): 218-222. (in Chinese)
- [37] Wei Y, Huang N, Ye XY, et al. The postbiotic of hawthorn-probiotic ameliorating constipation caused by loperamide in elderly mice by regulating intestinal microecology[J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1103463.
- [38] Zhao YM, Liu QJ, Hou YM, et al. Alleviating effects of gut microecologically regulatory treatments on mice with constipation[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 956438.
- [39] Xie LL, Xu C, Fan YD, et al. Effect of fecal microbiota transplantation in patients with slow transit constipation and the relative mechanisms based on the protein digestion and absorption pathway[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 490.
- [40] 李宁, 田宏亮, 陈启仪, 等. 菌群移植治疗肠道疾病 2 010 例疗效分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(9): 861-868.
- LI Ning, TIAN Hongliang, CHEN Qiyi, et al. Efficacy analysis of fecal microbiota transplantation in the treatment of 2 010 patients with intestinal disorders[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2019, 22(9): 861-868. (in Chinese)
- [41] 杜三军, 高会斌, 李多, 等. 粪菌移植联合乳果糖对老年慢性功能性便秘的治疗效果[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(17): 2731-2736.
- DU Sanjun, GAO Huibin, LI Duo, et al. Effect of fecal bacteria transplantation combined with lactulose in treatment of chronic functional constipation in the elderly[J]. *J Pract Med*, 2019, 35(17): 2731-2736. (in Chinese)
- [42] Yang B, Tian HL, Ye C, et al. The efficacy and safety of fecal microbiota transplantation combined with biofeedback for mixed constipation: a retrospective cohort study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 746990.
- [43] Yang C, Hu T, Xue X, et al. Multi-omics analysis of fecal microbiota transplantation's impact on functional constipation and comorbid depression and anxiety[J]. *BMC Microbiol*, 2023, 23(1): 389.
- [44] Hou S, Yu J, Li Y, et al. Advances in fecal microbiota transplantation for gut dysbiosis-related diseases[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(13): e2413197.
- [45] Zhang XY, Li N, Chen QY, et al. Fecal microbiota transplantation modulates the gut flora favoring patients with functional constipation[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 700718.
- [46] 田宏亮, 陈启仪, 杨波, 等. 不同移植途径的菌群移植对慢传输型便秘临床疗效的影响[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(Z1): 63-68.
- TIAN Hongliang, CHEN Qiyi, YANG Bo, et al. Effects of fecal microbiota transplantation in different routes on the clinical efficacy of slow transit constipation[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2020, 23(Z1): 63-68.
- [47] 张薛磊, 田宏亮, 马春联, 等. 阶段性菌群移植治疗顽固性便秘疗效观察[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017(12): 1355-1359.
- ZHANG Xuelei, TIAN Hongliang, MA Chunlian, et al. Efficacy observation of periodic fecal microbiota transplantation in the treatment of refractory constipation[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2017(12): 1355-1359. (in Chinese)
- [48] 林志亮, 陈启仪, 田宏亮, 等. 菌液保存时间对菌群移植治疗慢传输型便秘疗效的影响[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(Z1): 56-62.
- LIN Zhiliang, CHEN Qiyi, TIAN Hongliang, et al. Effect of fecal bacterial preservation time on the outcomes of fecal microbiota transplantation for slow transit constipation[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2020, 23(Z1): 56-62.