DOI:10.12441/spyswjs.20250224001 [文章编号] 1673-1689(2025)05-0041-09

凝结芽孢杆菌 CCFM1041 对功能性便秘临床缓解效果评价

蔡华昊[1,2] 王琳琳[1,2] 姚青蔚[1] 沈旭丹[1] 陈星星[1] 崔树茂[1,2*]

(1. 无锡特殊食品与营养健康研究院有限公司,江苏 无锡 214029; 2. 江南大学食品学院,江苏 无锡 214122)

摘要:【目的】功能性便秘是一种多因素导致的慢性胃肠道疾病,在中国患病率较高,并呈逐年上升的趋势。前期研究发现,凝结芽孢杆菌(*Bacillus coagulans*, *B. coagulans*) CCFM1041 可以缓解小鼠功能性便秘。**【方法】**采用双盲、随机对照临床试验评估了 CCFM1041 缓解功能性便秘的临床效果,分析了 73 名受试者在干预前后便秘表观指标、血清胃肠调节递质水平以及肠道菌群的变化。**【结果】**服用 CCFM1041 后,84.2% 的受试者排便频率增加,94.7% 的受试者粪便性状得到改善。与对照组相比,CCFM1041 可以显著上调血清中胃动素(MTL)和胃泌素(GAS)的质量浓度,更有效地调节肠道菌群。相关性分析结果显示,CCFM1041 的作用机制可能与调节肠道菌群密切相关。**【结论】**CCFM1041 能够有效缓解受试者的功能性便秘。研究结果为凝结芽孢杆菌 CCFM1041 在缓解便秘领域的应用提供了科学依据,并为筛选有效缓解便秘的益生菌提供了支持。

关键词:便秘;凝结芽孢杆菌;人群试验;肠道菌群

Evaluation of the Clinical Alleviation Effect of *Bacillus coagulans* CCFM1041 on Functional Constipation

CAI Huahao[1,2] *WANG Linlin*[1,2] *YAO Qingwei*[1] *SHEN Xudan*[1]
CHEN Xingxing[1] *CUI Shumao*[1,2*]

(1. Wuxi Institute for Specialized Nutrition and Health, Wuxi 214029, China; 2. School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: [**Objective**] Functional constipation is a chronic gastrointestinal disorder caused by multiple factors, with a relatively high and increasing prevalence in China. Previous studies have found that *Bacillus coagulans* (*B. coagulans*)CCFM1041 can alleviate symptoms of functional constipation in mice. [**Method**] A double-blind, randomized controlled clinical trial was conducted to evaluate the clinical efficacy of CCFM1041 in relieving functional constipation. A total of 73 participants were observed for changes in constipation-related indicators, serum levels of gastrointestinal regulatory neurotransmitters, and gut microbiota before and after the intervention. [**Result**] After taking CCFM1041, 84.2% of participants experienced increased bowel movement frequency, and 94.7% of participants showed improved stool consistency. Compared with the control group, CCFM1041 significantly raised the mass concentrations of motilin (MTL) and gastrin (GAS) in the serum and effectively regulated the gut microbiota. The correlation analysis indicates that CCFM1041 may exert the effect by modulating gut microbiota. [**Conclusion**] CCFM1041 can effectively alleviate symptoms of functional constipation in participants. The research results provide scientific evidence for the application of *B. coagulans* CCFM1041 in constipation relief and offer support for screening probiotics effective in alleviating constipation.

基金项目:国家自然科学基金项目(32172213)。
通信作者:崔树茂(1986—),男,博士,研究员,博士研究生导师,主要从事食品生物技术研究。E-mail:cuishumao@jiangnan.edu.cn
收稿日期:2025-02-24 **修回日期:**2025-04-15

Keywords: constipation; *Bacillus coagulans*; clinical trial; gut microbiota

功能性便秘是一种常见的多因素胃肠道疾病，其主要临床特征包括：粪便干硬，排便频率少，有排便不尽感等[1]。中国功能性便秘的总体患病率为8.5%，且患病率呈上升趋势[2]。功能性便秘的治疗策略有改善生活习惯、使用容积性泻药和使用刺激性泻药等，但这些治疗策略存在难以坚持、缺乏长期疗效、有副作用等问题[3]。在此背景下，益生菌因其安全性、无副作用、服用方便等受到广泛关注[4]。不同益生菌对功能性便秘的缓解作用具有菌株特异性，不同菌株的临床效果需独立验证[5]。

凝结芽孢杆菌是一类产芽孢的益生菌，可以调节肠道菌群组成并调节宿主免疫及代谢，对急性腹泻、肠易激综合征、便秘、结肠炎等多种肠道疾病有治疗作用[6]。已有多株凝结芽孢杆菌被证明具有缓解功能性便秘的效果。比如凝结芽孢杆菌SNZ 1969可以通过上调*Lactobacillales*的相对丰度，下调*Synergistales*的相对丰度减少结肠转运时间，进而缓解功能性便秘[7]；凝结芽孢杆菌Unique IS2可以有效缓解功能性便秘患者排便不全、排便疼痛和腹痛症状[8]。

凝结芽孢杆菌CCFM1041（保藏编号为GDMCC No. 60538，简称为CCFM1041）是2016年在江南大学从一株小青菜表面分离出来并鉴定[9]。CCFM1041能够耐受胃部的酸性环境和胆汁酸，可在肠道中定植并以碳水化合物为底物，产生多种次级产物从而产生益生作用[10-11]。前期动物试验结果显示，CCFM1041可以提升小肠推进率，缩短排首粒黑便的时间，有效缓解洛哌丁胺诱导的小鼠功能性便秘[12-13]。

为了明确CCFM1041缓解功能性便秘的临床功效，作者采用了双盲、随机对照的临床试验设计，以一株市场上常用于调节肠道健康的凝结芽孢杆菌BC30（简称为BC30）作为对照，通过评估CCFM1041对便秘表观指标、胃肠调节递质和肠道菌群的影响，系统解析CCFM1041缓解功能性便秘的作用机制，为凝结芽孢杆菌维持肠道健康的深入研究提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象与分组

作者于2023年12月至2024年2月在盐城市亭湖区人民医院招募了79名功能性便秘患者进行了一项为期2周的临床试验。本研究的纳入标准为：1）性别、种族不限，年龄18~85岁；2）符合功能性便秘的罗马IV标准，在过去3个月超过25%的排便经历中符合至少两项描述（每周自发排便的次数少于3次；排干球粪或硬粪；排便费力或有紧迫感；排便有未排尽感；肛门直肠有梗阻或堵塞感；需要人工手法帮助排便）；3）过去2周每周排便次数少于3次；4）不服用泻药时很少出现稀便；5）尚不够诊断为肠易激综合征。

本研究的排除标准为：1）因其他疾病及药物等导致便秘者；2）因嗜酒、药物滥用或精神因素导致观察不能依从者；3）长期滥用泻药者；4）拒绝签署知情同意书，或估计依从性较差，随访可能性差者；5）3个月内服用益生菌制品或长期食用酸奶、益生菌饮料；6）3个月内使用抗生素者；7）对益生菌产品的成分过敏或不耐受者。

本研究为双盲、随机对照的临床试验，受试者被随机分成2组，其中凝结芽孢杆菌CCFM1041组40名受试者，凝结芽孢杆菌BC30组39名受试者。本研究已通过盐城市亭湖区人民医院伦理委员会的审批（审批号为ET2023056），所有研究对象均签署了知情同意书。

1.2 材料与仪器

凝结芽孢杆菌CCFM1041菌粉、凝结芽孢杆菌BC30菌粉：江苏微康生物科技有限公司；GAS ELISA试剂盒、MTL ELISA试剂盒、P物质（substance P，SP）ELISA试剂盒、血管活性肠肽（vasoactive intestinal peptide，VIP）ELISA试剂盒：南京森贝伽生物科技有限公司；粪便提取试剂盒：美国MP Biomedicals公司。

真空冷冻干燥机：FZTradi-6L型，美国LABCONCO公司；多功能酶标仪：Multiscan Go型，美国赛默飞世尔科技公司；超高速离心机：Sorvall MX120^{+}型，美国赛默飞世尔科技公司；高通量测序仪：IIumina MiSeq PE300型，美国Illumina公司。

1.3 干预方案设计

人群试验的方案参考了《保健食品功能检验与评价方法》中缓解便秘的人群试验方法和Minamida等[14]的研究方案，采用双盲、随机对照研究设计，观察连续服用2周益生菌菌粉对功能性便秘的改善效果。依据纳入排除标准，募集合适的受试者，采取益生菌菌粉干预，要求受试者在试验期间禁止食用益生菌饮品，禁止使用抗生素并

保持饮食、运动等其他因素不变。

益生菌菌粉的规格为：每条菌粉2 g，主料为活菌粉，总活菌数为2.5×10^9 CFU/条；辅料为低聚果糖、赤藓糖醇、麦芽糊精、红树莓果汁粉和柠檬酸。受试者每天早晚各服用1条益生菌菌粉，可以直接吞服，也可以用低于37 ℃的温水冲服。2种菌粉外观、药物形式和给药途径相同。

在干预前后分别进行随访，收集受试者的调查问卷、新鲜粪便样本和血清样本。调查表内容包括：过去1周完全自发排便次数，过去1周自发排便的次数，最近一次排便时的粪便类型（根据Bristol大便量表描述）。生物样本保存在−80 ℃以供后续分析。

1.4　粪便含水率测定

使用已称质量的离心管分装少量粪便样本，称量粪便湿质量。使用真空冷冻干燥机进行冻干，称质量，得到粪便干质量。根据式（1）计算粪便含水率。

$$x=\frac{w_1-w_2}{w_1}\times100\% \quad (1)$$

式中：

x——粪便含水率，%；

w_1——粪便冻干前质量，g；

w_2——粪便冻干后质量，g。

1.5　血清中胃肠调节递质水平测定

用酶联免疫吸附法测定血清样本中的MTL、GAS、SP、VIP的质量浓度，按照相关试剂盒说明书提供的步骤进行操作。

1.6　粪便菌群测定

使用MP DNA Spin for Faces粪便提取试剂盒从人群粪便中提取粪便基因组DNA，以提取所得的DNA为模板，通过使用通用引物（338F：5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3'和806 R：5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3'）在16S rDNA的V3—V4区进行PCR扩增。反应结束后经1.5 g/dL的琼脂糖凝胶电泳对PCR产物进行纯化，在紫外灯下快速进行目的条带的切胶，根据胶回收试剂盒说明书进行目的条带胶回收。按照Qubit Assay Tubes试剂盒说明书建立文库，通过Miseq Reagent Kit v3进行上机测序，获得文库数据。使用QIIME2平台进行数据处理和生物信息学分析。

1.7　统计分析

所有的数据均用平均值±标准差表示，统计分析图通过GraphPad Prism5和Origin8.5软件来完成。数据统计学分析采用SPSS（Version 21.0）分析，符合正态分布的2组计量数据使用t检验进行比较，符合正态分布的多组数据使用单因素方差分析结合Duncan事后检验进行比较；计数数据使用X^2检验进行比较。用*表示2组数据具有显著性差异：*表示$P<0.05$；**表示$P<0.01$；***表示$P<0.001$。

2　结果与讨论

2.1　受试者基线特征

作者于盐城市亭湖区人民医院招募了79名功能性便秘患者，受试者被随机分成2组，其中凝结芽孢杆菌CCFM1041组40名受试者，凝结芽孢杆菌BC30组39名受试者。经筛选确保受试者在入组前每周完全自发排便次数（complete spontaneous bowel movements，CSBMs）均少于3次，且2组受试者其他基线特征没有显著性差异。排除因患病、依从性差等因素无法完成试验的6名受试者，共有73名受试者完成了试验。2组受试者的年龄、性别比例和入组前粪便性状均无统计学差异（$P>0.05$），见表1。

表1　受试者基线特征

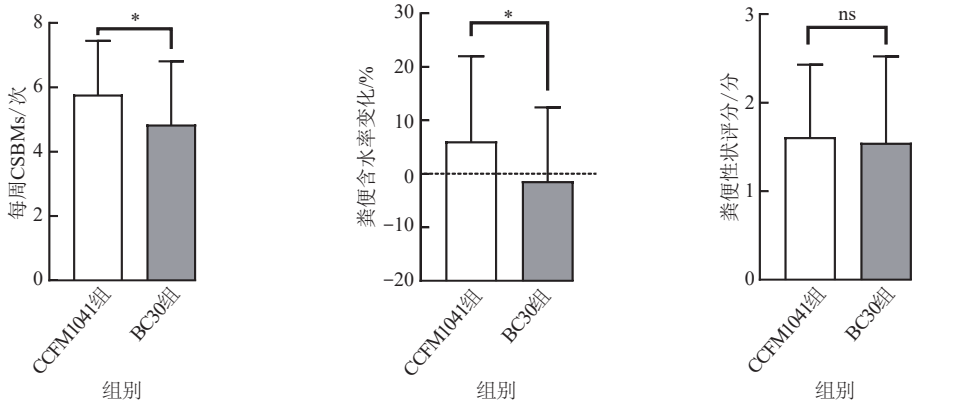
Table 1　Baseline characteristics

分组	人数/人		年龄/岁	粪便性状
	女	男		
CCFM1041组	25	13	54.58±15.72	2.0±0.5
BC30组	23	12	52.14±15.37	2.1±0.8

2.2　服用菌粉后便秘症状的变化

在临床上，便秘的主要症状包括排便困难、粪便干硬、排便次数过少等。CSBMs是指在不服用泻剂或手法辅助情况下的自发排便，可以反映患者排便功能的真实情况。粪便性状使用Bristol大便量表描述：评分为1~3为便秘，4为正常，5~7则为腹泻[15]。

在服用2种菌粉后，分别有84.2%和62.9%受试者的每周CSBMs得到改善，分别为5.7次和4.8次；分别有63.1%和51.4%的受试者的粪便含水率有所增加，平均粪便含水率变化分别为4.9%和−1.4%；分别有94.7%和85.7%的受试者的粪便性状得到改善，粪便性状评分分别上升了1.60和1.54。如图1所示，相比于BC30菌粉，服用CCFM1041菌粉后每周CSBMs显著增加（$P<0.05$），粪便含水率显著升高（$P<0.05$），而粪便性状没有显著差异。



(a) 服用菌粉后每周CSBMs (b) 服用菌粉后粪便含水率变化 (c) 服用菌粉后粪便性状评分

*—P<0.05；ns—没有显著性差异。

图 1 服用菌粉后便秘症状的变化

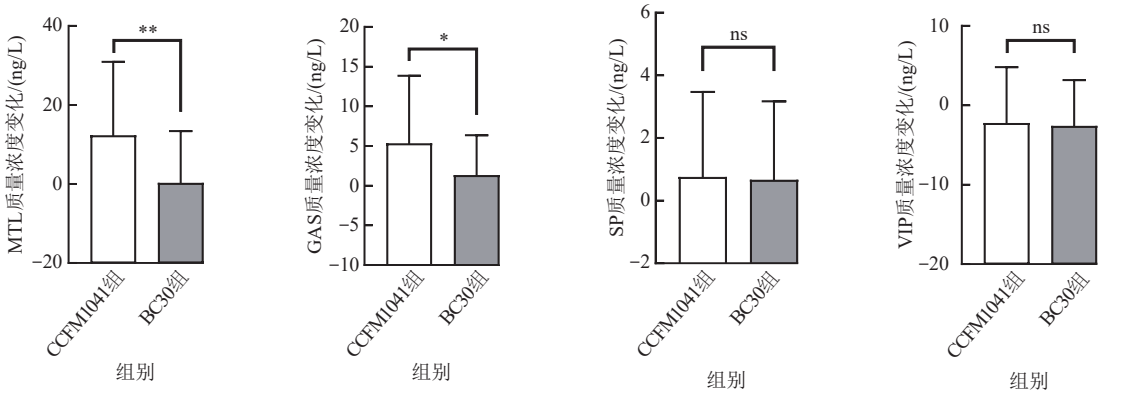
Fig. 1 Changes in constipation symptoms following probiotic administration

综上所述，凝结芽孢杆菌 CCFM1041 可以缓解功能性便秘，且效果优于 BC30。动物试验结果揭示，CCFM1041 可通过调节胃肠调节递质有效缓解便秘症状[12]，并通过调节肠道菌群来维护肠道健康状态[10]。Kang 等[7]发现凝结芽孢杆菌 SNZ 1969 在临床上主要通过调节肠道菌群来缩短肠道转运时间，进而缓解功能性便秘。为了进一步解析 CCFM1041 缓解功能性便秘的机制，后续进一步分析了 CCFM1041 对胃肠调节递质和肠道菌群的调节作用。

2.3 服用菌粉后血清中胃肠调节递质的质量浓度变化

GAS、MTL、SP、VIP 作为胃肠道分泌的胃肠调节递质，其血清质量浓度与便秘症状的严重程度密切相关。GAS 的主要生理作用是促进胃酸分泌、胃窦收缩及胃肠道黏膜生长；MTL 的主要生理作用是刺激消化道进行机械运动和电活动[16]；SP 通过刺激胃肠道平滑肌收缩来加快胃肠道收缩和运动[17]；VIP 是调节肠道蠕动的重要因子[16-18]。

作者采集了受试者早餐前空腹血清，并检测了血清中 4 种胃肠调节递质的质量浓度，结果见图 2。对比基线水平，服用 CCFM1041 后受试者血清中 MTL、GAS、SP 质量浓度上调，VIP 质量浓度减少。与 BC30 组相比，在服用 CCFM1041 菌粉后，血清中 MTL 和 GAS 的增幅更高，并具有统计学上的显著性差异（P<0.05）；而服用 2 种菌粉前后受试者血清中 SP 和 VIP 质量浓度的变化量没有显著性差异（P>0.05）。



(a) 服用菌粉后血清中MTL的质量浓度变化 (b) 服用菌粉后血清中GAS的质量浓度变化 (c) 服用菌粉后血清中SP的质量浓度变化 (d) 服用菌粉后血清中VIP的质量浓度变化

*—P<0.05；**—P<0.01；ns—没有显著性差异。

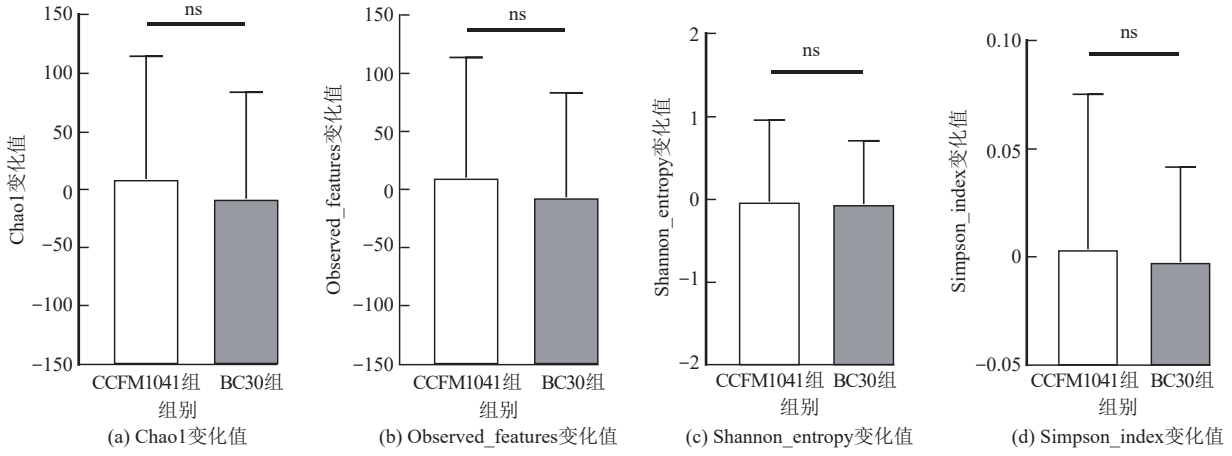
图 2 服用菌粉后血清中胃肠调节递质的质量浓度的变化

Fig. 2 Changes in serum levels of gastrointestinal regulatory transmitters following probiotic administration

上述结果表明，与BC30相比，CCFM1041可以更显著地调节血清中胃肠调节递质水平，通过调节血清中MTL和GAS的质量浓度来缩短肠道转运时间，进而缓解便秘。Zhou等[19]研究表明，凝结芽孢杆菌可能是通过调节特定微生物丰度，进而改变菌群代谢产物或激活相关信号通路，实现对胃肠调节递质的调控。为了进一步解析CCFM1041缓解功能性便秘和调节胃肠调节递质的机制，进一步研究了CCFM1041对肠道菌群的影响。

2.4　肠道菌群多样性分析

α多样性反映了单个样本中菌群的多样性及均匀度情况。Chao1、Observed_features描述肠道菌群中的物种数量，体现菌群的多样性；Shannon_entropy和Simpson_index描述肠道菌群中各物种的均匀度[20]。结果如图3所示，在干预前，CCFM1041组和BC30组受试者肠道菌群的α多样性指数没有显著差异。在服用CCFM1041菌粉后Chao1、Observed_features和Simpson_index这3个α多样性指数均有所增加。CCFM1041菌粉对受试者肠道菌群α多样性指数的影响未表现出显著差异。



ns—没有显著性差异。

图3　服用菌粉后受试者肠道菌群的α多样性指数的变化

Fig. 3　Changes in alpha diversity indexes of gut microbiota following probiotic administration

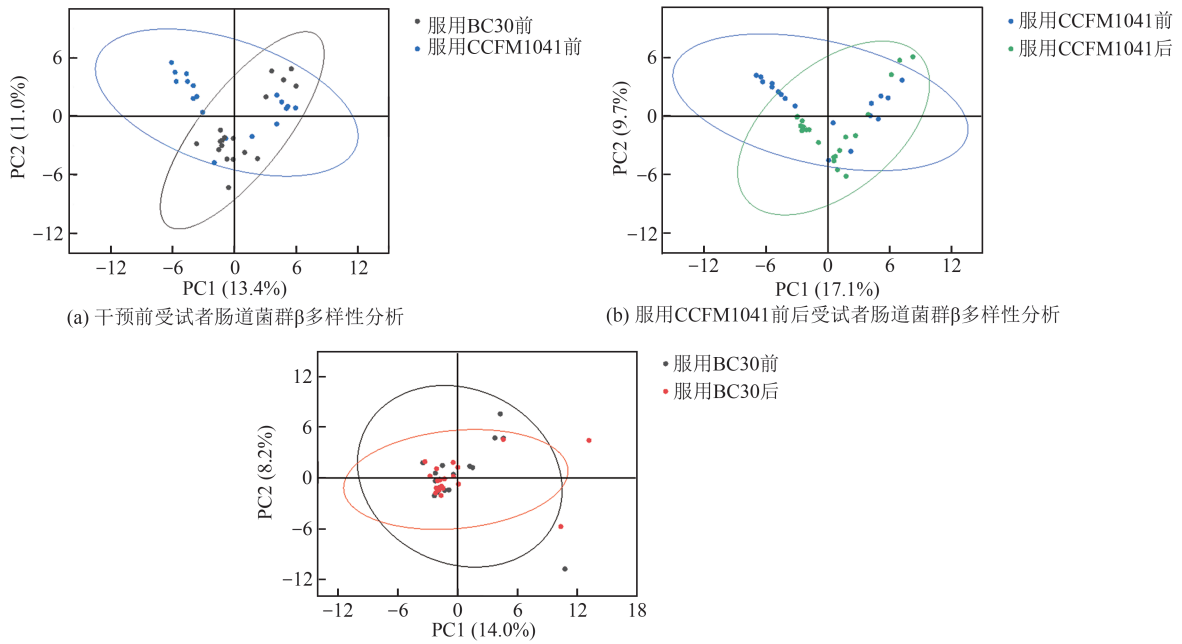
β多样性用于比较各样本组之间菌群结构的差异，主成分分析（principal component analysis，PCA）分析结果见图4。在干预前，CCFM1041组和BC30组受试者肠道菌群结构没有显著差异；在干预后，2种菌粉对受试者肠道菌群的菌群结构亦未显示出统计学上的显著差异。

上述结果说明，与BC30相比，CCFM1041更有利于肠道菌群的多样性，而CCFM1041和BC30都不能显著改变肠道菌群的整体结构。Ma等[21]指出益生菌主要通过微观调节宿主肠道菌群产生益生效果，对整体结构的宏观影响有限，需要进一步在更精细的分类学水平上确定益生菌对具体肠道菌群的影响。

2.5　肠道菌群物种组成分析

作者从门和属水平分析了受试者肠道菌群的物种组成变化，见图5。在门水平上，共鉴定到11个菌门，大多数菌群为厚壁菌门（Firmicutes）（占79.1%），其次为放线菌门（Actinobacteria）（占11.9%）、变形菌门（Proteobacteria）（占6.2%）和拟杆菌门（Bacteroidetes）（占2.1%）。在属水平上，作者共鉴定到309个菌属，其中相对丰度超过2%的有12个菌属，大多数肠道菌群为经黏液真杆菌属（*Blautia*）（占19.4%），其次是双歧杆菌属（*Bifidobacterium*）（占7.6%）、粪杆菌属（*Faecalibacterium*）（占6.1%）和*Eubacterium* hallii group（占5.0%）。

如图6（a）所示，服用CCFM1041后受试者肠道菌群中*Actinobacteria*的相对丰度极显著增加（$P<0.01$），而服用BC30后未观察到显著变化。在放线菌门中，相对丰度最高的属为双歧杆菌属（*Bifidobacterium*）。如图6（b）所示，服用CCFM1041后受试者肠道菌群中

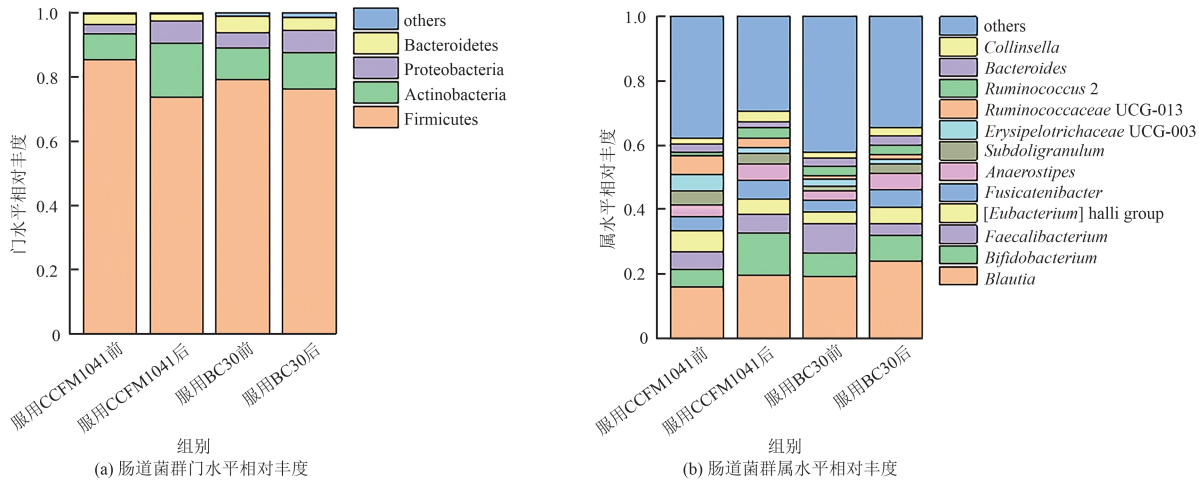


(a) 干预前受试者肠道菌群β多样性分析　(b) 服用CCFM1041前后受试者肠道菌群β多样性分析

(c) 服用 BC30 前后受试者肠道菌群β多样性分析

图 4　受试者肠道菌群 β 多样性分析

Fig. 4　β diversity of gut microbiota



(a) 肠道菌群门水平相对丰度　(b) 肠道菌群属水平相对丰度

图 5　受试者肠道菌群物种组成分析

Fig. 5　Composition of gut microbiota

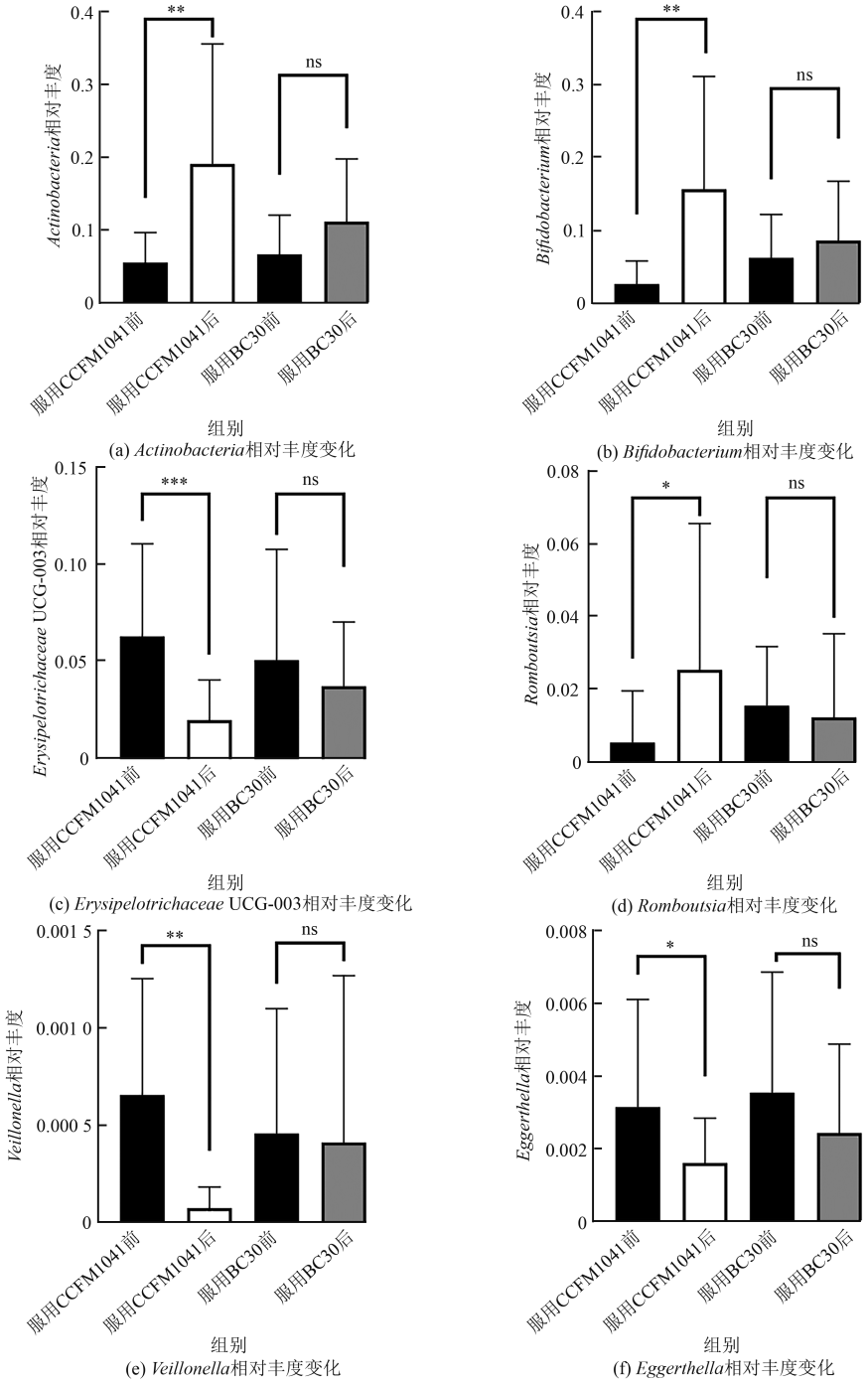
Bifidobacterium 的相对丰度显著增加，而服用 BC30 后没有显著差异。Cao 等[10]的动物试验同样表明，CCFM1041 可以上调肠易激小鼠肠道中 *Bifidobacterium* 的相对丰度。作为放线菌门的主要成员，*Bifidobacterium* 在维持肠道健康中发挥了关键作用，对肠道黏膜免疫系统及全身免疫系统的发育成熟和功能建立具有重要意义。越来越多的证据表明，*Bifidobacterium* 可以调节机体免疫能力，有助于维持肠道内环境的稳定[22]。

作者对 2 组受试者之间的差异物种进行了详细的筛选，研究临床指标的改善是否与属水平肠道微生物群的特定变化有关。

作者在数据集中筛选出了与便秘相关指标具有显著关联性，并在各组间存在显著性差异的菌属共 4 个：*Erysipelotrichaceae* UCG-003，*Romboutsia*，*Veillonella*，*Eggerthella*。在干预前，这 4 个差异菌属的相对丰度在 2 组受试者肠道之间没有显著差异（P>0.05）。

如图 6(c)~(d)所示，服用 CCFM1041 后，受试者

肠道中*Romboutsia*相对丰度显著上升（$P<0.05$），*Veillonella*、*Eggerthella*、*Erysipelotrichaceae* UCG-003相对丰度显著下降（$P<0.05$）；服用BC30后，受试者肠道菌群中*Erysipelotrichaceae* UCG-003、*Romboutsia*、*Veillonella*、*Eggerthella*的相对丰度均有所下降，但与干预前没有显著性差异。



(a) *Actinobacteria*相对丰度变化　(b) *Bifidobacterium*相对丰度变化

(c) *Erysipelotrichaceae* UCG-003相对丰度变化　(d) *Romboutsia*相对丰度变化

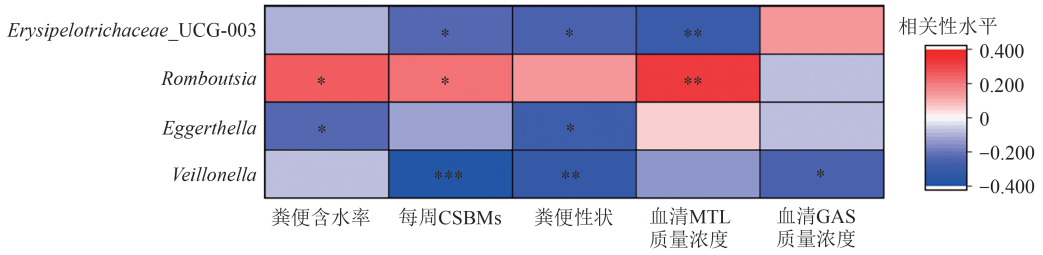
(e) *Veillonella*相对丰度变化　(f) *Eggerthella*相对丰度变化

*—$P<0.05$；**—$P<0.01$；***—$P<0.001$；ns—没有显著性差异。

图6　CCFM1041和BC30对不同菌属相对丰度的影响

Fig. 6　Effects of CCFM1041 and BC30 on the relative abundance of different genera

相关性分析结果如图7所示，本研究中*Erysipelotrichaceae* UCG-003的相对丰度与每周CSBMs、粪便性状、血清中MTL质量浓度呈显著负相关（$P<0.05$）。Gryaznova等[23]研究指出，在便秘患者肠道微生物群中可以观察到*Erysipelotrichaceae* UCG-003的相对丰度上升，而



*—P<0.05；**—P<0.01；***—P<0.001。

图 7　菌属相对丰度与便秘相关指标的相关性

Fig. 7　Correlations between the relative abundance of bacterial genera and constipation-related indicators

Erysipelotrichaceae UCG-003 会引发肠道低度炎症反应，从而加剧便秘症状。

Romboutsia 相对丰度与粪便含水率、每周 CSBMs、血清中 MTL 质量浓度呈显著正相关（P<0.05）。Zhang 等[24]研究发现，番泻苷 A 可以通过上调 *Romboutsia* 的相对丰度促进肠道蠕动、缓解便秘症状、改善粪便性状。

Eggerthella 相对丰度与粪便含水率、粪便性状呈显著负相关（P<0.05）。*Eggerthella* 是一种机会致病菌，可能会引起血液感染，*Eggerthella* 在肠道中定植会促进肠道 Th17 细胞活性，从而诱发炎症并加剧便秘症状[25]。

Veillonella 相对丰度与每周 CSBMs、粪便性状、血清中 GAS 质量浓度呈显著负相关（P<0.05）。*Veillonella* 是一种机会致病菌，且在便秘患者肠道中更为常见[26]，与便秘严重程度呈正相关[27]。

综上所述，与 BC30 相比，CCFM1041 对肠道菌群的调节能力更强，可以通过显著上调肠道内 *Romboutsia* 的相对丰度和显著下调有害菌 *Erysipelotrichaceae* UCG-003、*Veillonella*、*Eggerthella* 的相对丰度，提高血清中 MTL 质量浓度和 GAS 质量浓度以及粪便含水率，改善患者每周 CSBMs 和粪便性状，最终缓解便秘。

3　结论

作者使用双盲、随机对照试验评估了凝结芽孢杆菌 CCFM1041 对功能性便秘患者的临床缓解效果。结果显示，CCFM1041 可用于缓解功能性便秘，且效果强于 BC30。具体而言，CCFM1041 可以通过上调肠道内 *Romboutsia* 的相对丰度和下调有害菌 *Erysipelotrichaceae* UCG-003、*Veillonella*、*Eggerthella* 的相对丰度，进而上调血清中 MTL 质量浓度和 GAS 质量浓度，提高受试者粪便含水率和每周 CSBMs，改善受试者粪便性状，最终缓解便秘。

该研究为凝结芽孢杆菌 CCFM1041 在缓解便秘的应用领域提供了科学依据，并为筛选有效缓解便秘的益生菌提供了支持。后续研究将进一步探讨 CCFM1041 通过调控肠道菌群方面缓解功能性便秘的具体机制。

参考文献

[1] LACY B E，MEARIN F，CHANG L，et al. Bowel disorders [J]. Gastroenterology，2016，150(6)：1393-1407.

[2] CHEN Z，PENG Y Y，SHI Q Y，et al. Prevalence and risk factors of functional constipation according to the Rome criteria in China：a systematic review and meta-analysis[J]. Frontiers in Medicine，2022，9：815156.

[3] JOHANSON J F，KRALSTEIN J. Chronic constipation：a survey of the patient perspective [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics，2007，25(5)：599-608.

[4] ŠOLA K F，VLADIMIR-KNEŽEVIĆ S，HRABAČ P，et al. The effect of multistrain probiotics on functional constipation in the elderly：a randomized controlled trial[J]. European Journal of Clinical Nutrition，2022，76(12)：1675-1681.

[5] HUANG Y P，SHI J Y，LUO X T，et al. How do probiotics alleviate constipation? a narrative review of mechanisms[J]. Critical Reviews in Biotechnology，2025，45(1)：80-96.

[6] MU Y，CONG Y. *Bacillus coagulans* and its applications in medicine[J]. Beneficial Microbes，2019，10(6)：679-688.

[7] KANG S，PARK M Y，BROOKS I，et al. Spore-forming *Bacillus coagulans* SNZ 1969 improved intestinal motility and constipation perception mediated by microbial alterations in healthy adults with mild intermittent constipation：a randomized controlled trial [J]. Food Research International，2021，146：110428.

[8] MADEMPUDI R S，NEELAMRAJU J，AHIRE J J，et al. *Bacillus coagulans* unique IS2 in constipation：a double-blind，placebo-controlled study [J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins，2020，12(2)：335-342.

[9] 翟齐啸，曹江，陈卫，等. 一株提高肠道放线菌门相对丰度、抑制促炎症因子表达量的凝结芽孢杆菌：CN114908023A[P]. 2022-08-16.

[10] CAO J，YU L L，ZHAO J X，et al. Alleviative effects of *Bacillus coagulans* strains on IBS-unraveling strain specificity through physiological and genomic analysis [J]. Food Science and Human Wellness，2024，13(4)：1845-1855.

[11] CAO J，LIU W Y，LILIU R，et al. MLST analysis of genetic diversity of *Bacillus coagulans* strains to evaluate effects on constipation model [J]. Food Science and Human Wellness，2022，11(4)：815-827.

[12] 刘文英，翟齐啸，田丰伟，等. 凝结芽孢杆菌B. C-39复合微生态制剂对小鼠便秘的缓解作用[J]. 食品与发酵工业，2019，45(13)：85-91.
LIU W Y，ZHAI Q X，TIAN F W，et al. The effects of *Bacillus coagulans* B. C-39 compound microecological preparation against constipation in mice[J]. Food and Fermentation Industries，2019，45(13)：85-91.(in Chinese)

[13] 翟齐啸，陈卫，刘文英，等. 一种能够促进胃动素分泌的凝结芽孢杆菌及其应用：CN111004732A[P]. 2020-04-14.

[14] MINAMIDA K，NISHIMURA M，MIWA K，et al. Effects of dietary fiber with *Bacillus coagulans* lilac-01 on bowel movement and fecal properties of healthy volunteers with a tendency for constipation [J]. Bioscience，Biotechnology，and Biochemistry，2015，79(2)：300-306.

[15] BHARUCHA A E. Constipation [J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology，2007，21(4)：709-731.

[16] 彭昊，龙博文，肖晨，等. 重症监护室患儿血清胃泌素和胃动素指标的变化及意义研究[J]. 中国全科医学，2021，24(32)：4094-4098，4109.
PENG H，LONG B W，XIAO C，et al. Changes and significance of serum gastrin and motilin in the blood of children in pediatric intensive care unit[J]. Chinese General Practice，2021，24(32)：4094-4098，4109.(in Chinese)

[17] LI C P，MICCI M A，MURTHY K S，et al. Substance P is essential for maintaining gut muscle contractility：a novel role for coneurotransmission revealed by botulinum toxin[J]. American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology，2014，306(10)：G839-G848.

[18] WANG L L，HU L J，XU Q，et al. *Bifidobacterium adolescentis* exerts strain-specific effects on constipation induced by loperamide in BALB/c mice[J]. International Journal of Molecular Sciences，2017，18(2)：318.

[19] ZHOU X，CHEN Y F，MA X，et al. Efficacy of *Bacillus coagulans* BC01 on loperamide hydrochloride-induced constipation model in Kunming mice [J]. Frontiers in Nutrition，2022，9：964257.

[20] 张芳艺，林海潞，陈莉莉，等. 草菇子实体多肽对小鼠急性酒精肝的预防作用及肠道菌群的影响[J]. 食品科学，2024，45(4)：135-143.
ZHANG F Y，LIN H L，CHEN L L，et al. Preventive effect of *Volvariella volvacea* fruit body polypeptides on acute alcoholic liver injury in mice and its influence on intestinal microflora [J]. Food Science，2024，45(4)：135-143.(in Chinese)

[21] 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]. Pharmacological Research，2023，191：106755.

[22] 王琳琳. 双歧杆菌对便秘的影响及其作用机理研究[D]. 无锡：江南大学，2017.

[23] GRYAZNOVA M，SMIRNOVA Y，BURAKOVA I，et al. Fecal microbiota characteristics in constipation-predominant and mixed-type irritable bowel syndrome [J]. Microorganisms，2024，12(7)：1414.

[24] ZHANG M M，GONG Z C，ZHAO Q，et al. Time-dependent laxative effect of sennoside A，the core functional component of rhubarb，is attributed to gut microbiota and aquaporins [J]. Journal of Ethnopharmacology，2023，311：116431.

[25] ALEXANDER M，ANG Q Y，NAYAK R R，et al. Human gut bacterial metabolism drives Th17 activation and colitis [J]. Cell Host & Microbe，2022，30(1)：17-30.

[26] OHKUSA T，KOIDO S，NISHIKAWA Y，et al. Gut microbiota and chronic constipation：a review and update [J]. Frontiers in Medicine，2019，6：19.

[27] CHEN W J，BI Z A，ZHU Q H，et al. An analysis of the characteristics of the intestinal flora in patients with Parkinson's disease complicated with constipation [J]. American Journal of Translational Research，2021，13(12)：13710-13722.

（责任编辑：李春丽）