

# 益生菌通过肠道菌群治疗功能性便秘的研究进展

那日娜, 陈平\*

内蒙古医科大学附属医院消化内科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月30日

## 摘要

功能性便秘(Functional Constipation, FC)是世界上常见的功能性胃肠疾病之一。FC的发病机制复杂且尚不完全了解, 很多研究表明其机制与肠道菌群失调密切相关。因此, 治疗上也逐渐关注肠道菌群的平衡。益生菌是肠道微生态制剂, 能调节肠道菌群结构以及功能从而影响宿主的健康状态。近年, 益生菌对便秘的有益作用已在动物和人群研究中得到了越来越多的证实。但益生菌如何通过肠道菌群缓解功能性便秘的机制没被系统地阐述过, 本文就益生菌通过肠道菌群改善功能性便秘的机制进行综述。

## 关键词

功能性便秘, 益生菌, 肠道菌群, 短链脂肪酸, 临床应用

# Progress of Probiotics in Treating Functional Constipation through Intestinal Flora

Rina Na, Ping Chen\*

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Apr. 28<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 21<sup>st</sup>, 2023; published: May 30<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Functional constipation is one of the common functional gastrointestinal diseases in the world.

\*通讯作者。

**The pathogenesis of FC is complex and not fully understood. At present, many studies show that its mechanism is closely related to intestinal flora imbalance. Therefore, the treatment has gradually paid attention to the balance of intestinal flora. Probiotics are intestinal microecological agents, which can regulate the structure and function of intestinal flora and affect the health of the host. In recent years, the beneficial effects of probiotics on constipation have been more and more confirmed in animal and human studies. However, the mechanism of how probiotics can alleviate functional constipation through intestinal flora has not been systematically expounded. This paper reviews the mechanism of probiotics improving functional constipation through intestinal flora.**

## Keywords

**Functional Constipation, Probiotics, Intestinal Flora, Short Chain Fatty Acids, Clinical Application**

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

功能性便秘(Functional Constipation, FC)是慢性便秘的一个亚型,其主要症状包括排便次数少、大便坚硬或结块、排便不尽感、排便有肛内直肠梗阻或阻塞感[1]。随着饮食结构的改变和生活节奏的加快,FC的患病率逐年增长,一项FC患病率的荟萃分析结果表明功能性便秘的总患病率为15.3% [2]。目前治疗上主要集中于通便治疗,如增加膳食纤维及水的摄入、改善生活方式以及使用药物或者予以生物反馈、甚至手术治疗[3] [4]。研究表明,FC患者常伴睡眠障碍、焦虑或抑郁情绪,严重影响到患者的精神心理和生活质量[5]。因此,FC的治疗逐渐被人们所重视。

## 2. 功能性便秘患者肠道菌群的失衡

肠道菌群是寄居在人体内的复杂微生物群落,参与宿主的重要生理功能,由于脑-肠-微生物群轴的存在,肠道菌群失调有助于便秘的发生和发展[6]。大脑与肠道菌群之间的调节属于双向调控,胃肠动力及肠道通透性受神经调控从而影响肠道菌群[7]。肠道菌群失调是便秘的发展机制之一[8]。肠道菌群失调促进便秘主要表现为体内致病菌增多以及优势菌群减少,而便秘可能会加重肠道菌群失调,两者相辅相成。同时,便秘患者肠道粪便的长期积累也会导致肠道内致病菌的繁殖,进而破坏肠道黏膜屏障,加重肠道菌群失调[9]。

Khalif等人通过对FC患者和健康受试者的粪便样本进行培养发现便秘患者体内双歧杆菌、乳酸杆菌、梭菌、拟杆菌的浓度较健康受试者低,且双歧杆菌和乳酸杆菌的浓度低更为显著。该研究还发现FC患者大肠杆菌、金黄色葡萄球菌浓度较健康者高[10]。王记成等人使用相同的培养方法,证明了在便秘患者中双歧杆菌和乳酸菌的浓度降低[11]。Kim等人使用实时聚合酶链反应来检测粪便菌群发现FC患者跟健康者相比双歧杆菌属和拟杆菌显著较低[12]。此外,Zhu等使用16S rRNA基因焦磷酸测序证明FC患者的拟杆菌水平明显较低,普雷沃氏菌门的丰度显著降低,厚壁菌门的几个属的代表增加,然而乳酸菌和双歧杆菌并没有减少[13],这与上述研究结果存在差异,可能与测试粪便菌群的方法不同有关。与此同时,也有些研究发现在便秘患者中双歧杆菌和乳酸菌的浓度降低,但是拟杆菌门的数量是增加的[14]。

这些研究大多表明FC患者肠道中双歧杆菌及乳酸菌、拟杆菌水平下降,但也有不同研究结果。一

方面, 可能因测试粪便菌群的方法不同所致, 且进行测试的均为粪便样本, 因此跟直接测肠道粘膜菌群的结果会有出入。但是也有研究是通过便秘患者的粘膜活检样本检测了肠道微生物群。一项通过比较健康受试者和便秘患者粪便和结肠粘膜微生物群的研究显示便秘患者的粘膜微生物群中拟杆菌的丰度比健康组的高[15]。另一方面, 这种不一致可能是由不同的患者特征、微生物群分析方法、样本来源和不同的研究设计造成的。年龄、饮食、生长环境、生活习惯、性格情绪、先天遗传、药物因素和解剖结构均会不同程度地影响肠道菌群的组成及功能。总的来说, 尽管这些发现在某种程度上是不一致的, 但大多都表明 FC 患者肠道微生物群的主要特点是有益菌的相对减少, 例如乳酸菌和双歧杆菌属, 以及潜在病原体的相对增加和物种丰富度的降低。

### 3. 益生菌治疗功能性便秘的机制

#### 3.1. 益生菌通过改善肠道菌群结构治疗便秘

目前益生菌对便秘患者的肠道微生物群的具体影响仍然知之甚少。一些临床试验证明, 在补充一些益生菌期间, 便秘患者的症状有所改善, 且胃肠道微生物群也发生了变化。Yoon JY 等人的关于益生菌改善便秘患者的粪便稠度的研究中给予 FC 患者食用益生菌( $3.0 \times 10^8$  CFU/g 嗜热链球菌 MG510 和  $1.0 \times 10^8$  CFU/g 植物乳杆菌 LRCC5193)或安慰剂, 持续 4 周后益生菌组粪便形状及粪便稠度以及生活质量明显好于安慰剂组, 同时益生菌组的粪便微生物群中植物乳杆菌的相对丰度与对照组存在显著差异[16]。Wang 等人的研究中, 给予便秘患者 200 g/d 含有干酪乳杆菌张、动物双歧杆菌、乳双歧杆菌 V9 的发酵乳干预 4 周后便秘症状明显改善。同时宏基因组学结果显示, 动物双歧杆菌的增加与排便频率的增加相关[17]。在此项研究中, 粪便样本中的脂肪酸生物合成和胆汁酸生物合成以及肉碱穿梭、维生素 E 代谢、抗坏血酸和醛酸代谢被确定为显著改变的代谢途径, 而位于肉碱穿梭通道上的酰基肉碱与排便频率呈显著正相关。此外, Kim 等人的研究表明, 服用益生菌 VSL#3 后( $9 \times 10^{11}$  CFU/日, 持续 2 周) FC 患者的症状明显改善, 但其肠道菌群中的乳杆菌属、双歧杆菌属和拟杆菌属物种没有变化[12]。上述症状改善和肠道菌群变化之间存在差异, 可能是没有测量便秘患者体内浓度可能发生变化的其他细菌种类, 或者肠道菌群代谢产物可能影响了结肠运输, 从而改善了便秘症状。这些发现表明, 益生菌可以改变便秘患者的微生物组成, 从而缓解便秘相关症状。

根据 Zhang 等人关于植物乳杆菌 Lp3a 改善功能性便秘的研究中, 植物乳杆菌 Lp3a 处理的小鼠肠道运动明显改善, 并且出现了首次排便时间的减少以及排便率的增加。同样, 在临床试验中, 与对照组相比, 治疗组 FC 患者的症状有了明显的改变[18]。然而, 在此实验中使用 16s rRNA 技术分析治疗前后患者的粪便样本, 并未发现肠道微生物结构的显著差异, 而是发现该菌可能通过甲烷和脂肪酸代谢以及胆汁酸生物合成等生物学途径来缓解动物和人类 FC 症状。这表明益生菌缓解 FC 的症状不仅仅影响肠道的菌群结构, 可能通过更多的间接机制来介导这种效应。这种机制可以是益生菌本身的代谢产物、或者益生菌驱动宿主营养物质以及肠道菌群代谢成某种活性物质。这些代谢物与胃肠道、中枢或肠神经系统、内分泌系统或免疫系统发生一系列的效应, 最终缓解相关症状。

#### 3.2. 益生菌通过影响肠道菌群代谢物治疗便秘

根据研究, 发现益生菌可以增加肠道中短链脂肪酸(Short Chain Fatty Acids, SCFAs)的水平, 从而维持正常的肠道运动[19] [20]。Moens F 等人在体外人类肠道模型研究中发现, 嗜酸乳杆菌 NCIMB 30175、胚芽乳杆菌 NCIMB 30173、鼠李糖乳杆菌 NCIMB 30174 在近端和远端结肠的腔室和粘膜中定居和生长, 屎肠球菌 NCIMB 30176 在近端结肠的肠腔中生长, 导致近端和远端结肠乳酸盐浓度更高, 继而乳酸刺激了消耗乳酸的细菌的生长, 改变了微生物群的细菌多样性, 并增加了短链脂肪酸(尤其是丁酸)的产生[21]。

另外, 乳酸菌和双歧杆菌改变 SCFAs 的含量。乳酸杆菌可以糖酵解途径中产生的丙酮酸产生 SCFAs, 也可以在异源发酵条件下通过磷酸酮醇酶途径产生 SCFAs。同样, 在碳水化合物过少时双歧杆菌经代谢主要产生乙酸和甲酸, 当碳水化合物过量时产生乙酸和乳酸[22]。

SCFAs 是肠道微生物群利用碳水化合物在结肠中发酵的主要终产物, 主要包括乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、戊酸等[23]。它们参与宿主生理功能的调节, 包括脂质或葡萄糖的从头合成、宿主 - 微生物信号传导、刺激结肠血流、液体和电解质摄取以及调节肠道运动[24] [25]。其中, 乙酸可加速水和电解质的吸收, 以刺激肠的蠕动, 丁酸盐可以通过调节免疫系统相关的 T-reg 细胞和限制肠道炎症反应来影响肠道动力[20]。一项在大鼠结肠中进行的体外研究显示, 丙酸盐、丁酸盐和戊酸盐会在结肠中段和远端, 刺激与肠和/或迷走神经相连的粘膜受体并直接作用于结肠平滑肌, 从而诱发结肠的阶段收缩[26]。另一方面, SCFAs 还可以通过降低肠道 pH 值来增强肠道平滑肌的蠕动和收缩, 而低肠道 pH 值也会促进某些有益微生物群的发展, 尤其是乳酸菌和双歧杆菌属[27] [28]。SCFAs 还能刺激肠内分泌细胞上的肽 YY 和胰高血糖素样肽-1 等物质的分泌, 进而促进肠运动和结肠运输[29]。SCFAs 能够促进结肠中色氨酸羟化酶-1 (TPH1) 酶的表达, 而 TPH1 酶可以刺激肠上皮细胞产生血清素(5-HT), 刺激肥大细胞释放 5-HT [30]。5-HT 是一种重要的胃肠神经递质, 能调节胃肠道的蠕动, 促进肠道运动从而缓解便秘[31]。

#### 4. 益生菌在便秘中的临床应用

考虑到便秘对生活质量的影響, 以及某些益生菌在改善便秘相关症状方面的有效性, 使用益生菌作为一种治疗选择的关注度逐渐增加。一项调查乳双歧杆菌 DN-173010 功效的研究表明, 患有便秘的成年女性在服用含有乳酸双歧杆菌 DN-173010 的发酵乳 1 周后排便症状评分和粪便稠度比基线值显著改善[32]。另一项随机对照试验通过比较便秘患者服用两种不同剂量的乳双歧杆菌 HN019 和安慰剂 2 周, 结果显示益生菌组与安慰剂组比较显著缩短了全肠运输时间。这表明摄入乳双歧杆菌 HN019 以剂量依赖的方式缩短全肠运输时间, 并降低成人功能性便秘的频率, 且服用乳双歧杆菌 HN019 期间两组患者没有出现不良事件, 表明是该益生菌安全的[33]。Kubota 等人评估罗伊乳酸杆菌 DSM 17938 和氧化镁用于缓解儿童功能性便秘的随机、双盲、安慰剂对照试验中, 单独应用益生菌罗伊乳酸杆菌 DSM17938 治疗功能性便秘患者的排便频率明显改善[34]。另外, 近年一项关于益生菌对成人 FC 影响的随机对照试验的荟萃分析表明, 多株益生菌干预可显著降低肠道运输时间, 增加排便频率, 改善大便稠度[35]。Bu 等人评价益生菌 Lcr35 对慢性便秘的儿童的功效的研究表明 Lcr35 能提高便秘儿童的排便率并且益生菌 Lcr35 组的腹痛发生率明显低于氧化镁组和安慰剂组[36]。然而, Wojtyniak K 等人的研究中, Lcr35 单一治疗 FC 与安慰剂组比较并未出现显著性差异[37]。

以上研究表明特定益生菌是安全的且对改善便秘症状有一定的效果。目前临床上也开始应用个别益生菌来治疗便秘。例如, 益力多和链球菌、双歧杆菌和乳酸菌的混合制剂(VSL#3)分别是最常推荐的治疗便秘的益生菌, B.lactos DN-173010、L.casei DN114001 和乳双歧杆菌、益力多是便秘的一般人群最常使用的益生菌[38]。此外, 一项对来自 30 个国家的 1066 名医疗保健专业人员进行的在线调查发现, 79% 接受评估的专业人员已经建议他们的患者使用益生菌[39]。

#### 5. 总结及展望

FC 的发病机制中肠道菌群的失衡占据重要位置。而益生菌能通过影响肠道菌群结构以及肠道菌群的代谢物, 维持肠道菌群的平衡从而进一步缓解功能性便秘相关症状。益生菌是对肠道有益生作用的菌群, 在治疗 FC 上有明显的效果且安全性高。因此, 使用益生菌治疗 FC 的兴趣越来越大。但关于临床应用益生菌治疗 FC 有效性的证据仍有差异, 某些菌株表现出有益的效果, 而其他菌株则几乎没有效果。这强

调了菌株特异性导致了益生菌的不同疗效, 因此未来可进一步研究益生菌应用于 FC 各种亚型的相关疗效并且可对菌株特异性进行有效的测试, 明确其治疗 FC 的疗效及机制, 以便未来在益生菌治疗 FC 方面提供有效的临床建议。

## 参考文献

- [1] Aziz, I., Whitehead, W.E., Palsson, O.S., *et al.* (2020) An Approach to the Diagnosis and Management of Rome IV Functional Disorders of Chronic Constipation. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **14**, 39-46. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1708718>
- [2] Barberio, B., Judge, C., Savarino, E.V., *et al.* (2021) Global Prevalence of Functional Constipation According to the Rome Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 638-648. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00111-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00111-4)
- [3] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会消化病学分会功能性胃肠病协作组. 中国慢性便秘专家共识意见(2019, 广州) [J]. 中华消化杂志, 2019, 39(9): 577-598.
- [4] 史勇, 董岩. 老年慢性便秘临床治疗研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(23): 5897-5903.
- [5] 王慧静, 陈佳良, 姚树坤. 功能性便秘患者的社会人口学特征与精神心理状况研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(16): 3146-3150.
- [6] Ohkusa, T., Koido, S., Nishikawa, Y., *et al.* (2019) Gut Microbiota and Chronic Constipation: A Review and Update. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **6**, Article No. 19. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00019>
- [7] 安大伟, 史圣华, 吴佳红, 等. 功能性便秘的机制研究进展[J]. 中国现代医生, 2023, 61(4): 121-124+128.
- [8] 薛志朋, 王哲, 潘登, 等. 益生菌治疗和缓解便秘的机制及研究进展[J]. 食品研究与开发, 2022, 43(12): 204-209.
- [9] Fu, R., Li, Z., Zhou, R., *et al.* (2021) The Mechanism of Intestinal Flora Dysregulation Mediated by Intestinal Bacterial Biofilm to Induce Constipation. *Bioengineered*, **12**, 6484-6498. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1973356>
- [10] Khalif, I.L., Quigley, E.M., Konovitch, E.A., *et al.* (2005) Alterations in the Colonic Flora and Intestinal Permeability and Evidence of Immune Activation in Chronic Constipation. *Digestive and Liver Disease*, **37**, 838-849. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2005.06.008>
- [11] 王记成, 高鹏飞, 周琦, 等. 双歧杆菌 V9 对便秘和腹泻患者的临床研究[J]. 营养学报, 2011, 33(1): 70-74.
- [12] Kim, S.E., Choi, S.C., Park, K.S., *et al.* (2015) Change of Fecal Flora and Effectiveness of the Short-Term VSL#3 Probiotic Treatment in Patients with Functional Constipation. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, **21**, 111-120. <https://doi.org/10.5056/jnm14048>
- [13] Zhu, L., Liu, W., Alkhoury, R., *et al.* (2014) Structural Changes in the Gut Microbiome of Constipated Patients. *Physiological Genomics*, **46**, 679-686. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00082.2014>
- [14] Chassard, C., Dapoigny, M., Scott, K.P., *et al.* (2012) Functional Dysbiosis within the Gut Microbiota of Patients with Constipated-Irritable Bowel Syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **35**, 828-838. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x>
- [15] Parthasarathy, G., Chen, J., Chen, X., *et al.* (2016) Relationship between Microbiota of the Colonic Mucosa vs Feces and Symptoms, Colonic Transit, and Methane Production in Female Patients with Chronic Constipation. *Gastroenterology*, **150**, 367-379.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.10.005>
- [16] Yoon, J.Y., Cha, J.M., Oh, J.K., *et al.* (2018) Probiotics Ameliorate Stool Consistency in Patients with Chronic Constipation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Digestive Diseases and Sciences*, **63**, 2754-2764. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5139-8>
- [17] Wang, J., Bai, X., Peng, C., *et al.* (2020) Fermented Milk Containing *Lactobacillus casei* Zhang and *Bifidobacterium animalis* Ssp. Lactis V9 Alleviated Constipation Symptoms through Regulation of Intestinal Microbiota, Inflammation, and Metabolic Pathways. *Journal of Dairy Science*, **103**, 11025-11038. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18639>
- [18] Zhang, C., Zhang, Y., Ma, K., *et al.* (2022) *Lactobacillus plantarum* Lp3a Improves Functional Constipation: Evidence from a Human Randomized Clinical Trial and Animal Model. *Annals of Translational Medicine*, **10**, Article No. 316. <https://doi.org/10.21037/atm-22-458>
- [19] Rajindrajith, S., Devanarayana, N.M. and Benninga, M.A. (2010) Constipation-Associated and Nonretentive Fecal Incontinence in Children and Adolescents: An Epidemiological Survey in Sri Lanka. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **51**, 472-476. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181d33b7d>
- [20] Tang, T., Wang, J., Jiang, Y., *et al.* (2022) *Bifidobacterium lactis* TY-S01 Prevents Loperamide-Induced Constipation by Modulating Gut Microbiota and Its Metabolites in Mice. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article ID: 890314.

- <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.890314>
- [21] Moens, F., Van den Abbeele, P., Basit, A.W., *et al.* (2019) A Four-Strain Probiotic Exerts Positive Immunomodulatory Effects by Enhancing Colonic Butyrate Production *In Vitro*. *International Journal of Pharmaceutics*, **555**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.020>
- [22] LeBlanc, J.G., Chain, F., Martín, R., *et al.* (2017) Beneficial Effects on Host Energy Metabolism of Short-Chain Fatty Acids and Vitamins Produced by Commensal and Probiotic Bacteria. *Microbial Cell Factories*, **16**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s12934-017-0691-z>
- [23] Morrison, D.J. and Preston, T. (2016) Formation of Short Chain Fatty Acids by the Gut Microbiota and Their Impact on Human Metabolism. *Gut Microbes*, **7**, 189-200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>
- [24] Nicholson, J.K., Holmes, E., Kinross, J., *et al.* (2012) Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. *Science*, **336**, 1262-1267. <https://doi.org/10.1126/science.1223813>
- [25] Schwartz, A., Taras, D., Schäfer, K., *et al.* (2010) Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects. *Obesity (Silver Spring)*, **18**, 190-195. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
- [26] Dimidi, E., Christodoulides, S., Scott, S.M., *et al.* (2017) Mechanisms of Action of Probiotics and the Gastrointestinal Microbiota on Gut Motility and Constipation. *Advances in Nutrition*, **8**, 484-494. <https://doi.org/10.3945/an.116.014407>
- [27] Kwiatkowska, M. and Krogulska, A. (2021) The Significance of the Gut Microbiome in Children with Functional Constipation. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **30**, 471-480. <https://doi.org/10.17219/acem/131215>
- [28] Mitsui, R., Ono, S., Karaki, S., *et al.* (2005) Neural and Non-Neural Mediation of Propionate-Induced Contractile Responses in the Rat Distal Colon. *Neurogastroenterology & Motility*, **17**, 585-594. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2005.00669.x>
- [29] Chambers, E.S., Viardot, A., Psichas, A., *et al.* (2015) Effects of Targeted Delivery of Propionate to the Human Colon on Appetite Regulation, Body Weight Maintenance and Adiposity in Overweight Adults. *Gut*, **64**, 1744-1754. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307913>
- [30] Reigstad, C.S., Salmons, C.E., Rainey, J.F., *et al.* (2015) Gut Microbes Promote Colonic Serotonin Production through an Effect of Short-Chain Fatty Acids on Enterochromaffin Cells. *FASEB Journal*, **29**, 1395-1403. <https://doi.org/10.1096/fj.14-259598>
- [31] Wang, J.K. and Yao, S.K. (2021) Roles of Gut Microbiota and Metabolites in Pathogenesis of Functional Constipation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2021**, Article ID: 5560310. <https://doi.org/10.1155/2021/5560310>
- [32] Yang, Y.X., He, M., Hu, G., *et al.* (2008) Effect of a Fermented Milk Containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese Constipated Women. *World Journal of Gastroenterology*, **14**, 6237-6243. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.6237>
- [33] Waller, P.A., Gopal, P.K., Leyer, G.J., *et al.* (2011) Dose-Response Effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on Whole Gut Transit Time and Functional Gastrointestinal Symptoms in Adults. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **46**, 1057-1064. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.584895>
- [34] Kubota, M., Ito, K., Tomimoto, K., *et al.* (2020) *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and Magnesium Oxide in Children with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind and Randomized Clinical Trial. *Nutrients*, **12**, Article No. 225. <https://doi.org/10.3390/nu12010225>
- [35] Cza, B., Jja, B., Fta, B., *et al.* (2020) Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of the Effects of Probiotics on Functional Constipation in Adults. *Clinical Nutrition*, **39**, 2960-2969. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.01.005>
- [36] Bu, L.N., Chang, M.H., Ni, Y.H., *et al.* (2007) *Lactobacillus casei* Rhamnosus Lcr35 in Children with Chronic Constipation. *Pediatrics International*, **49**, 485-490. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2007.02397.x>
- [37] Wojtyniak, K., Horvath, A., Dziechciarz, P., *et al.* (2017) *Lactobacillus casei* Rhamnosus Lcr35 in the Management of Functional Constipation in Children: A Randomized Trial. *The Journal of Pediatrics*, **184**, 101-105.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.01.068>
- [38] Dimidi, E., Cox, C., Scott, S.M., *et al.* (2019) Probiotic Use Is Common in Constipation, but Only a Minority of General and Specialist Doctors Recommend Them and Consider There to Be an Evidence Base. *Nutrition*, **61**, 157-163. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.013>
- [39] Araújo, M.M. and Botelho, P.B. (2022) Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics in Chronic Constipation: Outstanding Aspects to Be Considered for the Current Evidence. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article ID: 935830. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.935830>