

益生菌类生态制剂的临床应用

李新贵

(安徽省儿童医院药剂科, 安徽 合肥 230051)

摘要: 益生菌类生态制剂在调节人体微生态平衡、保持肠道菌群平衡、防止感染、提高机体免疫力等方面有广泛的应用。现将益生菌类生态制剂的主要临床应用归纳整理, 分析其可能的作用机制, 以增加对微生态疗法的认识。

关键词: 有益菌种; 肠杆菌科; 酵母菌; 乳杆菌属; 综述; 微生态制剂

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.07.046

The clinical applications of probiotics microecological preparation

LI Xingui

(Department of Pharmacy, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei, Anhui 230051, China)

Abstract: Probiotics microecological preparation, which contributes to regulating microecological environment, keeping intestinal microbiota balance, preventing infection and enhancing immunity of body, is a very useful microecologies for human. In this article, we summarized the main clinical application of probiotics and tried to explain its possible mechanisms to increase knowledge about microecological therapy.

Key words: Probiotics; Enterobacteriaceae; Yeasts; Lactobacillus; Review; Microecologies

微生态制剂也称微生态调节剂, 是用正常微生物或某些对微生物生长繁殖起促进作用的物质制成的制剂, 其成分主要包括活菌、死菌及菌体成分代谢产物三大类, 目前, 国际上已将其分成益生菌、益生元和合生元 3 个类型^[1]。临床应用的微生态制剂, 多为益生菌类制剂及部分益生元产品。近年来随着微生态理论研究的不断深入, 微生态制剂的使用范围亦不断扩大, 已成为人们治疗和保健的重要工具。现将医用益生菌类生态制剂的主要临床应用归纳整理, 将其可能的作用机制加以梳理, 以增加对微生态疗法的认识, 从而更规范的使用微生态制剂; 通过对微生态制剂已知临床应用的了解, 尝试其可能的或其他领域的应用, 进而更广泛的使用微生态制剂。

1 益生菌类生态制剂的主要临床应用

1.1 在防治腹泻及相关性疾病中的应用

1.1.1 在感染性腹泻中的应用 细菌、病毒等肠道感染时便会引起感染性腹泻, 腹痛、腹泻是其主要症状。感染性腹泻是微生态制剂最主要的适应证。李梅君^[2]曾将 68 例感染性腹泻患儿随机分为两组, 对照组单用美洛西林进行抗菌药物治疗, 观察组在抗菌药物治疗基础上联合微生态制剂治疗; 结果对照组总有效率为 64.7%, 而观察组却高达 91.2%, 显示良好的治疗效果; 观察组的其他各项治疗指标也明显优于对照组。吉辉^[3]也回顾性分析

了 90 例成人急性感染性腹泻住院患者的临床资料: 患者随机分组, 对照组给予环丙沙星常规治疗, 实验组给予环丙沙星联合布拉氏酵母菌治疗; 一个疗程后, 实验组的临床疗效, 止泻时间、痊愈时间均明显优于对照组。布拉氏酵母菌也能缩短儿童急性感染性腹泻病程, 减少住院时间^[4]。病毒感染引起的腹泻, 如病毒性肠炎, 又名婴幼儿秋季腹泻。轮状病毒 (Rotavirus, 简称 RV) 是其主要感染源, 益生菌制剂对轮状病毒性肠炎疗效确切。邓贺春^[5]在常规治疗基础上联合双歧杆菌乳杆菌三联活菌片治疗 68 例轮状病毒性腹泻患儿, 对照组仅予常规治疗; 结果两组疗效比较有显著差异, 临床症状改善程度比较也显示了明显差别。婴幼儿腹泻时常伴乳糖不耐受, 轮状病毒感染时尤甚。朱光菊^[6]等对 57 例轮状病毒感染继发乳糖不耐受的患儿, 通过抗感染、补液、服用黏膜保护剂和微生态制剂联合乳糖酶治疗, 轻重度病情患儿均获良好疗效。

1.1.2 在抗生素相关性腹泻中的应用 抗生素相关性腹泻 (Antibiotics associated diarrhea, AAD) 是抗菌药物常见的不良反应 (ADR), 在长期应用抗生素后发生的继发性腹泻。使用微生态制剂是目前预防抗生素相关性腹泻的方法之一^[7]。王艳丽等^[8]考察了布拉氏酵母菌和枯草杆菌二联活菌对 AAD 预防和治疗效果: 布拉氏酵母菌预防组有 5 例未出现 AAD, 40 例出现 AAD 时接受抗菌药物治疗时间为

(9.09 ± 5.49) d, 两治疗组及对照组的相应时间分别为(5.60 ± 3.00) d、(5.20 ± 2.07) d、(5.40 ± 2.74) d, 布拉酵母菌预防组好转时间、治愈时间也明显优于其他各组;显示微生态制剂可以缩短AAD疗程。布拉酵母菌作为真菌类微生态制剂,对AAD的防治更有优势。对于抗生素相关性腹泻,《中国儿童急性感染性腹泻临床实践指南》推荐应用布拉酵母菌。

益生菌对胃肠道保护作用机制,可能与如下因素有关:益生菌可改变肠道菌群比例及转化某些肠内物质,拮抗结合位点,阻止致病菌定殖,调节抗炎与促炎因子之间的平衡,促进损伤上皮修复以及增强上皮紧密连接,加强肠黏膜屏障保护作用,阻止细菌移位等^[9]。

1.2 在炎症性肠病治疗中的应用 炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)是肠道发生的炎性病变,腹痛、腹泻,甚至粘液血便是其主要症状,溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)是其常见的两种形式。肠黏膜免疫系统异常以及由此造成的感染是致病的主要因素。肠道细菌可能通过如下一种或多种途径参与IBD的发病^[10]:(1)IBD患者肠道菌群失调,肠道内致病菌增多,分泌肠毒素使肠上皮通透性增加;(2)致病菌分泌免疫抑制蛋白,导致黏膜免疫失调;(3)增多的致病菌直接侵袭损伤肠上皮细胞,破坏肠黏膜屏障。IBD通过上述机制破坏肠道稳态,产生一系列不适当的免疫和炎症反应。益生菌类微生态制剂用于治疗炎症性肠病,可以直接改善肠道菌群,促进肠内物质的转化;可以提高肠道上皮组织屏障功能,防止肠道细菌易位,进而减少肠道炎性因子,改善肠道环境,缓解或治愈炎性疾病^[11]。故在IBD的治疗中辅以微生态疗法,可起到事半功倍。有研究^[12]对42例UC患者,应用柳氮磺胺吡啶联合微生态制剂治疗:14周后Sutherland指数与对照组相比显著降低;细胞因子水平变化较对照组显示较大优势。

1.3 在肠易激综合征治疗中的应用 肠易激综合征(Irritable bowel syndrome, IBS)是由功能改变而导致的,以腹痛、慢性或复发性腹泻为主要症状,兼有排便习惯或大便性状异常的综合征。其诱因主要有:(1)精神、神经因素,有心理疾患的人更易发生IBS,对IBS患者精神刺激更易引起肠动力紊乱。国外研究也显示神经内分泌的调控加重了肠功能的紊乱。(2)肠道各种刺激因素,这些因素可以使肠道功能发生改变,使得症状加重。肠道受到反复刺激

后,处于高敏状态,使肠管产生了“易激性”。所以对于IBS合并精神心理障碍的患者治疗时可以合用微生态制剂。崔少波^[13]对60例IBS患者用酪酸梭菌活菌胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗三周后,患者消化道症状及精神状态明显好转,总有效率达90%,明显高于对照组,也未出现明显ADR,表明微生态制剂对IBS治疗有积极的促进作用。对肠道菌群失衡的IBS患者,补充微生态制剂是治疗的有效手段。微生态制剂可能通过调节肠道菌群失调,进而调节免疫功能,从而调节脑—肠轴紊乱和肠道高敏感性^[14]。

1.4 在幽门螺杆菌感染治疗中的应用 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)寄生于胃及十二指肠,感染率较高,可致慢性胃炎、胃及十二指肠溃疡、胃癌^[15]。体外Hp对多种抗菌药物敏感,在体内Hp寄生在黏液层下,注射给药难以达到治疗浓度,口服用药常因胃酸破坏、黏液层保护及胃排空等影响,降低治疗效果,且易产生耐药。2010年第四届马斯特里赫特会议上,欧洲幽门螺杆菌研究小组(EHSG)达成共识:增加铋剂或益生菌类微生态制剂对治疗作用显示是有益的^[16]。唐捷等^[17]对120例Hp感染患者,在三联方案基础上分别加用枸橼酸铋钾,双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗14d后,铋剂组有效率达93.33%,双歧杆菌组为91.67%,两组对常规三联疗法组均显示极好的治疗效果。益生菌类微生态制剂在Hp疗程中不仅帮助维持菌群平衡,降低抗菌药物的ADR,尚有拮抗Hp作用。其拮抗Hp作用的可能机制与下列因素有关^[18]:(1)胃肠道上皮细胞与细胞壁的磷酸通过特异性结合,形成一层细菌膜,阻止了致病菌的入侵和定殖。(2)通过占位效应、营养竞争、产酸抑制及生物夺氧等途径来拮抗致病菌的生长。

1.5 在过敏性疾病防治中的应用 机体在产生免疫应答后,再次受到相同抗原刺激,常会产生过敏反应,导致组织损伤或功能紊乱,常见的过敏性疾病有异位性皮炎、湿疹等。它们都由免疫球蛋白IgE介导,且多由Th1/Th2免疫反应不平衡所致,Th2反应增多则会导致过敏性疾病。多数学者认为过敏反应的发生与“生活方式西方化”有关,过度清洁的环境导致小儿的肠道菌群数量减少。有研究显示,早期接触细菌及其产物可以降低过敏反应的趋势。有研究^[19]对75例有过敏倾向的添加乳杆菌喂养的新生儿,与52例常规喂养的新生儿,经3,6,12,18个月随访症状,结果显示乳杆菌组鼻炎、过敏性腹泻及湿疹患病率低于对照组;乳杆菌组各年龄段患儿的

IgG 抗体阳性率与血清 IgE 总抗体水平均较对照组低,显示乳杆菌可以减少过敏反应的发生。其机制可能是由于微生态制剂诱导 Th2 向 Th1 转化,使 Th1/Th2 免疫反应改变,导致 IgE 合成及 IL-4 等细胞因子释放减少,使 TH1/Th2 失衡得到调整^[20]。益生菌类微生态制剂通过促进肠道免疫反应的转化、强化肠上皮屏障功能及通过占位抑制病原菌生长来协助维持肠道的免疫平衡。与此同时,微生态制剂促使 IgG 分泌增加,竞争性阻断 IgE 与抗原结合。随着微生态制剂免疫佐剂研究的不断深入,其在过敏性疾病防治应用也将越来越多。

1.6 在妇科疾病中的应用 阴道是人体内的四大菌库之一,各种菌群间保持共生平衡状态,乳杆菌是其中优势菌群。菌群间共生平衡被破坏后,条件致病菌取代乳杆菌成为优势菌,阴道便会发生感染性病变。抗菌药物治疗阴道疾病常引起菌群失调,容易复发或产生耐药。目前倾向于将抗菌药物与乳杆菌类微生态制剂联合或序贯用于治疗各种阴道疾病。张雯等^[21]用联合疗法和序贯疗法对 200 例细菌性阴道病进行分组治疗,同时以替硝唑组作为对照,比较三种方案 1 周至 3 月各项实验室指标及临床指标。联合组和序贯组均较对照组显示了良好的治疗效果。微生态制剂用于阴道疾病的治疗,得益于其可迅速纠正失衡的阴道菌群,对抗菌药物的 ADR 兼有预防作用。

2 展望

随着微生物学理论研究的深入,生产工艺的不断改进,微生态制剂在医学领域的应用将不断扩大。益生菌类微生态制剂的临床应用将不限上述所列,可以预见的将来,微生态制剂的适应证将不断扩大,使用范围将更趋广泛。但对于微生态制剂的安全性,国内尚缺乏大规模的临床数据;现有的资料多来自欧洲^[22]。2008 年荷兰乌得勒大学医学中心发布一则消息:该中心自 2004 年至 2007 年终,296 名分布在 15 所医院的急性胰腺炎患者参与的一项实验,目的是检测益生菌对胰腺炎治疗的影响;所有患者分成两组,实验组以益生菌制剂直接注入患者肠道,对照组仅予安慰剂,意外的是,实验组患者并未受益于益生菌的治疗,24 人死亡,对照组有 9 人死亡。这项实验结果促人深省:益生菌类制剂的菌株虽为肠道共生菌株,多无致病性。但在菌株易位和或免疫机能低下时,其并非绝对安全。所以,国内微生态制剂的安全性问题将是生产厂家和学者共同关注的课题。对于益生菌类微生态制剂,免疫功能缺陷及短肠综合征为其禁忌证^[23]。待微生态制剂的安全

性问题得到多中心随机对照大数据的论证后,其治疗、预防、保健的价值将不可估量。

参考文献

- [1] 樊翠珍,韦微扬. 小儿秋季腹泻的微生态治疗进展[J]. 内科, 2011,6(3):269-271.
- [2] 李梅君. 美洛西林联合微生态制剂治疗小儿感染性腹泻的有效性和安全性分析[J]. 中国当代医药,2015,22(29):76-78.
- [3] 吉辉. 布拉氏酵母菌治疗急性感染性腹泻的临床观察[J]. 心理医生,2016,22(8):94-95.
- [4] 中华医学会儿科学分会消化学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童急性感染性腹泻病临床实践指南[J]. 中华儿科杂志,2016,54(7):483-488.
- [5] 邓贺春. 益生菌治疗婴幼儿轮状病毒性腹泻的临床疗效观察[J]. 中国现代医药杂志,2016,18(7):25-27.
- [6] 朱光菊,林海庆,杨明,等. 婴幼儿轮状病毒感染继发乳糖不耐受的分级治疗[J]. 皖南医学院学报,2014,33(4):349-351.
- [7] 黄灿,程晟,沈素. 微生态制剂及其临床应用研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析,2015,15(4):440-442.
- [8] 王艳丽,王莹,陆晓霞,等. 布拉氏酵母菌在儿童抗生素相关性腹泻中的应用[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(19):1538.
- [9] 马锋振,杨公利. 益生菌对肠黏膜屏障损伤的保护及修复机制研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(11):5014-5016. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.11.059.
- [10] 陈玉霞,詹学. 肠道菌群与炎症性肠病[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2014,8(8):132-136. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.08.036.
- [11] 李文梅. 微生态制剂对炎症性肠病的治疗价值分析[J]. 婚育与健康,2014,4(5):33-34.
- [12] 余雷,易星航. 柳氮磺胺吡啶联合微生态制剂治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 海南医学院学报,2014,20(8):1076-1078.
- [13] 崔少波. 阿泰宁联合黛力新治疗肠易激综合征 60 例临床观察[J]. 中外医学研究,2014,12(32):138-139.
- [14] 黄毅,周国华. 微生态制剂对肠易激综合征疗效及其机制的研究进展[J]. 临床消化病杂志,2014,26(6):379-381.
- [15] 王俊先. 幽门螺杆菌首次根除失败后两种补救方案的疗效观察[J]. 安徽医药,2016,20(9):1744-1746.
- [16] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O' MORAIN CA, et al. Management of helicobacter pylori infection—the maastricht IV/florence consensus report[J]. Gut,2012,61(5):646-664.
- [17] 唐捷,龙云,苏强,等. 四种方案治疗幽门螺杆菌感染的疗效比较[J]. 中国药业,2015,24(17):119-120.
- [18] 王丽. 肠道微生态制剂的药理分析与辅助治疗顽固性 Hp 感染的用药安全性探讨[J]. 中国现代药物应用,2015,9(2):1-3.
- [19] 张修侠,潘家华. 早期口服乳杆菌干预婴幼儿过敏性疾病的疗效观察[J]. 安徽医学,2011,32(6):741-742.
- [20] 武庆斌. 微生态制剂治疗儿童过敏性疾病[J]. 中国临床医生杂志,2009,37(11):21-24.
- [21] 张雯,安红梅,邓继红,等. 三种方案治疗细菌性阴道病 300 例临床分析[J]. 昆明医科大学学报,2016,37(1):119-121.
- [22] 杨立强,史天陆. 微生态制剂的临床应用进展与评价[J]. 中国医药指南,2011,9(24):224-227.
- [23] 缪晓辉,冉陆,张文宏,等. 成人急性感染性腹泻诊疗专家共识[J]. 中华消化杂志,2013,33(12):793-801.

(收稿日期:2016-10-08,修回日期:2018-03-15)