

指南·标准·共识

文章编号:1005-2224(2011)01-0020-04

微生态制剂儿科应用专家共识(2010年10月)

中华预防医学会微生物学分会儿科学组

郑跃杰¹,黄志华²,刘作义³,王文建¹,程 茜³ 整理

中图分类号:R72 文献标志码:B

微生态学(microecology)是研究正常微生物群与其宿主以及环境之间相互关系的一门新兴的生命科学,目前的研究主要集中在肠道菌群与人体关系方面。人体肠道中定植着400~500种(最近通过分子生物学技术鉴定有1000余种)总计 $10^{13} \sim 10^{14}$ 个细菌,其数量约为人体细胞总数的10倍。正常情况下肠道菌群与人体处于共生状态:一方面人体为肠道菌群提供生命活动的场所和营养,不对其产生强烈的免疫反应(免疫耐受状态);另一方面,肠道菌群对人体发挥着必要的生理功能,包括生物拮抗(防御感染)、参与营养吸收及代谢、参与免疫系统成熟和免疫应答的调节等。肠道菌群正常的形成与演替过程以及维持相对稳定状态,对保护机体健康和防治某些疾病必不可少,一旦出现菌群紊乱(菌群失调和移位),则会引起一些胃肠道疾病和内源性感染。婴幼儿肠道菌群形成过程的障碍与过敏和某些自身免疫性疾病的发生、发展有密切关系。

微生态制剂(microecological preparation)又称微生态调节剂,是根据微生态学原理,利用对宿主有益的正常微生物或其促进物质制备成的制剂,具有维持或调整微生态平衡,防治疾病和增进宿主健康的作用。随着人体微生态学研究的深入和发展,研发生产的微生态制剂品种越来越多,其应用也越来越广泛。国外已经对微生态相关药物临床效果进行了循证评价并制定了应用指南^[1-3]。但由于微生态制剂作用具有显著的菌株特异性,而国外所用益生菌菌株与国内不完全相同,因此,基于国外产品的评价和指南显然不适合于国内。为此,中华预防医学会微生物学分会儿科学组经过多次讨论,结合国内外相关文献和使用经验,制定了微生态制剂在国内儿科临床应用共识,供广大儿科医师在选择使用药物时参考。

1 国内临床使用的微生态制剂

微生态制剂分为益生菌、益生原(元)和合生原(元)。

作者单位:1.深圳市儿童医院,广东深圳 518026;2.华中科技大学同济医学院同济医院儿科,武汉 430030;3.重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014

电子信箱:yuejiezs@sina.com

益生菌(probiotics)是指给予一定数量的、能够对宿主健康产生有益作用的活的微生物。益生原(元)(prebiotics)是指既能够选择性刺激宿主肠道内一种或几种有益菌的活性或生长繁殖,又不能被宿主消化和吸收的物质。合生原(元)(synbiotics)是指益生菌与益生原制成的复合制剂。

益生菌是目前临床使用最为广泛的微生态制剂,可依据菌株来源和作用机制,分为原籍菌制剂、共生菌制剂和真菌制剂。原籍菌制剂所使用的菌株来源于人体肠道原籍菌群,服用后可以直接补充原籍菌,发挥作用,如双歧杆菌、乳杆菌、酪酸梭菌、粪链球菌等。共生菌制剂所使用的菌株来源于人体肠道以外,与原籍菌有共生作用,服用后能够促进原籍菌的生长与繁殖,或直接发挥作用,如芽孢杆菌、枯草杆菌等。布拉酵母菌属真菌制剂,有独特的作用机制。与化学药物不同,益生菌药物为活的微生物,其作用具有明显的菌株特异性和剂量依赖性。菌株(strain)是指由不同来源分离的同一种、同一亚种或同一型的细菌,也称为该菌的不同菌株,如青春型双歧杆菌DM8504株等。益生菌药物的剂量以每剂含有的细菌菌落数(colony forming units, CFU)表示,CFU相当于活菌的数量。国内临床使用的益生菌药物见表1^[4]。

益生原主要指非消化性低聚糖(NDO),包括菊粉(菊糖)、低聚果糖(FOS)、低聚半乳糖(GOS)、大豆低聚糖、乳果糖等,目前主要应用于功能性食品和保健品,许多配方奶粉中也添加有益生原(如FOS和GOS),作为药物在临床使用的仅有乳果糖。

2 微生态制剂在儿科的适用范围

2.1 推荐作为主要药物使用的疾病

2.1.1 腹泻病 腹泻病是益生菌药物临床应用和研究最多的疾病,益生菌能够通过补充肠道正常菌群、纠正菌群失调、分泌抑菌或杀菌物质和增强肠道局部免疫反应等机制,有效地清除病毒和细菌,明显缩短腹泻病程,降低腹泻严重程度,几乎可以应用于所有的腹泻病。

大量临床及实验研究证实,绝大多数感染性腹泻患儿存在着肠道菌群紊乱^[5-7]。对轮状病毒等病毒性肠炎,积极

表 1 国内临床使用的益生菌药物

商品名	通用名	菌种和菌株	CFU/包、袋或片
原籍菌制剂			
丽珠肠乐	双歧杆菌活菌胶囊、散剂	青春型双歧杆菌(菌株 DM8504)	$> 5 \times 10^7$
培菲康	双歧杆菌三联活菌胶囊、散剂	长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪链球菌	$> 1 \times 10^7$
贝飞达	双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊	长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪链球菌	$> 1 \times 10^7$
金双歧	双歧杆菌乳杆菌三联活菌片	长双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌	$> 5 \times 10^7$
思连康	双歧杆菌四联活菌片	婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、蜡状芽孢杆菌	$> 0.5 \times 10^7$
普乐拜尔	双歧杆菌四联活菌片	婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、蜡状芽孢杆菌	$> 0.5 \times 10^7$
常乐康	酪酸梭菌二联活菌胶囊、散剂	酪酸梭状芽孢杆菌 CGMCC0313.1、婴儿型双歧杆菌	$> 1 \times 10^7$
宝乐安	酪酸梭菌活菌胶囊、片剂、散剂	酪酸梭状芽孢杆菌 CGMCC0313.1	1×10^7
适怡	酪酸梭菌糖化菌肠球菌活菌制剂	酪酸梭菌、糖化菌、肠球菌	1×10^9
米雅	酪酸梭菌片、散剂	宫入菌(酪酸梭状芽孢杆菌)	8×10^7
共生菌制剂			
妈咪爱	枯草杆菌肠球菌二联活菌多维颗粒	枯草芽孢杆菌、屎肠球菌	1.5×10^8
美常安	枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊	枯草芽孢杆菌、屎肠球菌	1.5×10^8
抑菌生	枯草杆菌活菌胶囊	枯草芽孢杆菌	
整肠生	地衣芽孢杆菌活菌胶囊、颗粒、片剂	地衣芽孢杆菌(菌株 BL20386)	5×10^8
爽舒宝	凝结芽孢杆菌活菌片	凝结芽孢杆菌 TBC169	
肠复康	促菌生/肠复康片	蜡样芽孢杆菌(菌株 DM423)	4×10^8
源首胶囊	蜡样芽孢杆菌活菌制剂	蜡样芽孢杆菌(菌株 DM423)	
乐复康	蜡样芽孢杆菌活菌制剂	蜡样芽孢杆菌(菌株 DM423)	6×10^8
真菌制剂			
亿活	布拉酵母菌散剂	布拉酵母菌	5×10^9

推荐早期使用双歧杆菌、乳杆菌、粪链球菌、酪酸梭菌、芽孢杆菌和布拉酵母菌等益生菌药物。对细菌或真菌感染性肠炎,在给予敏感抗生素或抗真菌药物治疗的基础上,推荐联合使用益生菌药物。

抗生素相关性腹泻和肺炎继发性腹泻主要由肠道菌群紊乱所致,针对其预防和治疗,积极推荐使用双歧杆菌、乳杆菌、粪链球菌、酪酸梭菌、芽孢杆菌和布拉酵母菌等药物^[8-10]。对艰难梭菌感染引起的伪膜性肠炎的防治,布拉酵母菌有更可靠的证据支持。

迁延性和慢性腹泻病因复杂,但往往由于各种原因导致肠道菌群紊乱,排除特定病因后,建议使用双歧杆菌、乳杆菌、粪链球菌、酪酸梭菌、芽孢杆菌和布拉酵母菌等药物。

2.1.2 功能性胃肠道疾病 功能性胃肠道疾病病因不明确,可能与肠道运动功能失调、内脏敏感性增高、黏膜免疫炎症、中枢和肠神经轴调节异常、肠道菌群紊乱等有关,目前缺乏有效的治疗方法。益生菌具有酸化肠道,改善排便和调节肠道免疫炎症反应的作用。对于功能性消化不良(包括小儿厌食症)、功能性便秘和功能性腹痛,推荐使用双歧杆菌、乳杆菌、粪链球菌、枯草杆菌、酪酸梭菌等药物。此外,益生原药物(乳果糖)对功能性便秘疗效确切,推荐使用。

肠易激综合征(IBS)是常见的功能性胃肠道疾病之一。近年的流行病学研究表明,部分 IBS 患者发生在急性肠道感染之后,其发病与抗生素使用有关;IBS 患者存在小

肠细菌过度生长、结肠发酵异常和肠道菌群失调。临床研究证实,某些益生菌能够全面缓解 IBS 的症状,推荐使用双歧杆菌、乳杆菌、粪链球菌、酪酸梭菌和布拉酵母菌等药物^[11]。

2.2 推荐作为辅助药物使用的疾病

2.2.1 肝胆疾病 益生菌可通过参与胆汁代谢,降低肠道中 β -葡萄糖醛酸苷酶(β -GD)活性,减少胆红素肠肝循环,酸化肠道,促进肠蠕动等机制促进胆红素的转化和排泄。对新生儿高胆红素血症和母乳性黄疸,推荐使用双歧杆菌、乳杆菌、粪链球菌、枯草杆菌、酪酸梭菌、芽孢杆菌等作为辅助治疗。

肝病患儿往往存在肠道菌群紊乱,严重肝脏疾病,如重症肝炎、肝硬化及肝功能衰竭等均存在不同程度的内毒素血症。对肝病(包括婴儿肝炎综合征)患儿,推荐使用双歧杆菌、乳杆菌、粪链球菌和芽孢杆菌等作为辅助治疗。防治高血氨时,还推荐使用乳果糖。

2.2.2 新生儿坏死性小肠结肠炎 新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)的发病机制尚不确切,与肠道屏障功能不成熟或肠道损伤发生缺血和再灌注障碍、病原菌侵袭、喂养等有关。近年研究证实,新生儿特别是早产儿肠道正常菌群定植延迟或缺乏,致病菌过度生长繁殖可能是其发病的主要因素之一。某些益生菌可预防 NEC 的发生,降低疾病严重程度和病死率。对 NEC 的预防和治疗,推荐使用双歧杆菌制剂^[12-13]。此外,双歧杆菌、粪链球菌、枯草杆菌和布拉酵母菌等益生菌药物对早产儿或低出生体重儿喂养不耐

受或喂养困难者也有一定效果。

2.2.3 湿疹等过敏性疾病 婴儿湿疹与遗传、食物过敏、肠道菌群紊乱以及肠道通透性增加有关。推荐使用双歧杆菌、乳杆菌、粪链球菌、枯草杆菌和酪酸梭菌等作为辅助治疗^[14-15]。对高危人群湿疹的预防,国外研究结果不一致,可以试用国内研制生产的益生菌制剂。

对婴儿食物过敏、过敏性鼻炎和过敏性哮喘的预防和治疗,目前研究较少。

2.2.4 乳糖不耐受 双歧杆菌、乳杆菌和嗜热链球菌等含有 β -半乳糖苷酶,能够分解乳制品中的乳糖,减轻乳糖不耐受患儿症状,或在肠道中迅速分解乳糖,减少腹泻等症状的发生。推荐使用这些菌株制成的制剂。

2.2.5 炎症性肠病 炎症性肠病(IBD)包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD),是一组病因不明的慢性肠道炎症性疾病。其发病机制可能为肠道细菌和环境因素作用于遗传易感人群,导致肠黏膜免疫反应过高。近年来,随着对肠道菌群在IBD发病机制中作用研究的不断深入,益生菌在IBD治疗中的作用已成为研究热点。双歧杆菌、乳杆菌和粪链球菌等制剂在治疗成人活动性UC与CD,维持CD缓解,预防UC囊袋炎复发等方面已取得了明显效果^[16]。儿童患者可以试用。

2.2.6 幽门螺杆菌感染 双歧杆菌、乳杆菌和粪链球菌等制剂,联合抗幽门螺杆菌三联或四联疗法,能够提高成人患者幽门螺杆菌的清除率,减少抗生素副反应^[17]。儿童患者可以试用。

2.2.7 其他 研究表明,益生菌药物对于预防成人腹部外科术后感染等并发症、减轻放疗及化疗副反应以及预防医院获得性感染有一定的效果^[18]。儿童患者可以试用。

在许多儿童疾病,特别是感染及其相关疾病的发生、发展和治疗过程中,广泛使用的各种药物(特别是抗生素),以及手术操作等应激反应,均可导致机体正常菌群出现紊乱,甚至破坏。理论上讲,只要机体正常菌群出现紊乱,均可成为使用微生态制剂的潜在指征。因此,微生态制剂在儿科的适用疾病远远不止上述提到的范围,今后尚须广大儿科医师在临床实践中不断地进行探索和总结。

2.3 健康促进作用 婴幼儿期是肠道菌群形成的关键时期,容易受到疾病、抗生素使用、喂养方式、生活环境等因素的影响,出现菌群紊乱。菌群紊乱既可引起感染等急性疾病,又与一些慢性疾病如过敏性疾病等有关,对儿童健康可能产生长远影响。微生态制剂具有维持肠道菌群稳定,增强免疫功能,促进钙、铁和各种维生素吸收等作用,理论上具有增进儿童健康和预防疾病的作用,根据情况可以推荐使用,但由于目前的确切证据有限,其实际效果有待于更多的临床研究和观察。

3 微生态制剂使用和评价中应注意的问题

3.1 菌株特异性和剂量依赖性 益生菌药物作用具有明显的菌株特异性和剂量依赖性,即某一菌株的治疗作用并

不代表本属或种的益生菌均具有这一作用。儿科医师在选择使用时应注意各种药物所含菌株以及该药物在上市后的循证评价效果。不同菌株发挥作用所需剂量不同,同一菌株针对不同疾病所需剂量也不相同,在选择药物剂量时应该注意。

3.2 多种菌与单一菌、活菌与死菌制剂的评价 由于各种益生菌药物使用的菌株和剂量不同,目前很难评价多种菌与单一菌制剂的优劣。已有证据显示,死菌及其产物也具有益生作用,在既往的益生菌定义中包含了死菌制剂。但根据最新定义,益生菌应该为活的菌株,而不包括死菌及其代谢产物。

3.3 与抗生素合用问题 益生菌药物为活的微生物,应避免与抗生素同时服用,以免影响疗效。若需同时应用,宜加大益生菌剂量或错开服药时间,最好间隔2~3h以上。胃肠道外使用抗生素时影响较小。布拉酵母菌、酪酸梭菌和芽胞杆菌等对抗生素不敏感,可与抗生素同时使用。

3.4 个体化 由于个体出生后肠道结构和功能发育以及影响发育的因素各有不同,肠道菌群紊乱的程度和方式存在个体差异,不同患者对同一药物、同一剂量显示的临床效果可能出现不同,临床实践中应尽量个体化。虽然目前微生态制剂的临床应用范围越来越广,但要明确该类药物不是包治百病的“万能药”,应结合患者具体情况,了解是否已经或可能存在菌群紊乱,是否有使用指征等,避免造成临床滥用。

4 微生态制剂的安全性

微生态制剂是比较安全的一类药物,迄今为止,国内外尚无严重毒副反应报道。对益生菌安全性的担心目前主要集中在^[19]:所使用菌株能否引起潜在感染?是否能携带和传递耐药性?能否产生有害的代谢产物?

双歧杆菌和乳杆菌是构成人体肠道正常菌群的主要菌种,也是目前微生态制剂应用最多的菌种,在发酵乳制品中的长期应用已经证明其安全性,极少有潜在致病性的报道。国外曾有乳杆菌相关心内膜炎、肺炎和脑膜炎的个例报道,并均为免疫功能受损患者。国外有报道指出,免疫功能受损或有基础疾病患者可发生布拉酵母菌或枯草杆菌菌血症,对特殊患者使用这些菌株时应引起重视。肠球菌已成为医院内感染的重要病原菌之一,其对万古霉素耐药菌株的日益增多,已经引起密切关注。目前为止,国内尚未见到使用微生态制剂引起感染和传播耐药的报道^[20]。关于益生菌菌株能否产生有害的代谢产物,目前也未见报道。

5 今后研究建议

微生态系统随着机体的发育成熟而不断完善,儿科微生态是微生态学研究的重点之一。希望相关专家学者及临床医师,积极开展儿科微生态的基础与临床研究。基础研究方面,应关注正常菌群与机体免疫和免疫相关性疾

病、正常菌群与感染及其相关性疾病、正常菌群与机体代谢紊乱等问题。临床研究方面,应加强微生态制剂对社区获得性和医院获得性感染的预防、对高危人群过敏性疾病(包括食物过敏)的防治、对 NEC 的防治等研究;应关注同一制剂不同剂量或不同疾病不同剂量的效果评价,以及对市场上益生菌药物的安全性监测;特别强调在进行临床效果评价时,最好采用多中心、随机对照(RCT)或随机双盲安慰剂对照设计;积极建立快速、简便易行的菌群紊乱检测技术,以指导临床合理使用微生态制剂。

人体正常微生物群在健康和疾病中的作用已经受到全世界的高度重视,随着新的基因工程——人体微生物组计划(Human Microbiome Project, HMP)的启动、开展和深入,微生态学步入了宏基因组学(metagenomics)时代,希望广大儿科医生积极予以关注。

参考文献:

- [1] Szajewska H. Probiotics and prebiotics in pediatrics: where are we now? [J]. Turk J Pediatr, 2007, 49(3): 231-244.
- [2] World Gastroenterology Organisation practice guideline: probiotics and prebiotics [EB/OL]. (2008-05) [2010-07-30]. <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>.
- [3] Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2008, 46(S2): S81-122.
- [4] 国家药典委员会. 微生态活菌制品总论 [M]//中华人民共和国药典三部. 9 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 318-324.
- [5] Guarino A, Lo Vecchio A, Canani RB. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2009, 25(1): 18-23.
- [6] Kligler B, Hanaway P, Cohrssen A. Probiotics in children [J]. Pediatr Clin North Am, 2007, 54(6): 949-967.
- [7] Guandalini S. Probiotics for children with diarrhea: an update [J]. J Clin Gastroenterol, 2008, 42(S2): S53-57.
- [8] 贺松, 张德纯, 程芳, 等. 国内双歧杆菌制剂预防小儿继发腹泻临床疗效的 Meta 分析 [J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(8): 692-694.
- [9] 培菲康防治婴幼儿肺炎继发腹泻协作组. 培菲康防治婴幼儿肺炎继发腹泻的疗效观察 [J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(10): 848-850.
- [10] D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis [J]. BMJ, 2002, 324(7350): 1361-1364.
- [11] 王伟岸, 胡品津. 益生菌和肠易激综合征 [J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(1): 172-176.
- [12] Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials [J]. Lancet, 2007, 369: 1614-1620.
- [13] 宋朝敏, 王红, 吴斌. 益生菌与新生儿坏死性小肠结肠炎 [J]. 中国微生态学杂志, 2005, 17(6): 479-480.
- [14] Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, et al. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders [J]. Allergy, 2007, 62(11): 1223-1236.
- [15] 蔚京京, 邵洁, 李云珠, 等. meta 分析: 益生菌在防治儿童特应性皮炎中的作用 [J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(5): 433-437.
- [16] 张婵, 唐立. 益生菌治疗炎症性肠病的研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2006, 18(2): 154-155.
- [17] 龚芳红, 贺松, 张德纯, 等. 国内益生菌制剂清除幽门螺杆菌感染临床疗效的 Meta 分析 [J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(9): 817-821.
- [18] 林广裕, 林冬丽, 黄王滨. 益生菌制剂预防儿科医院感染的临床观察 [J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 13(9): 838-840.
- [19] 郭晓奎, 袁杰利. 益生菌安全性的现状与对策 [J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(6): 576-577.
- [20] 王文建, 郑跃杰. 国内益生菌制剂临床应用现状分析 [J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(1): 70-74.

参加共识制定专家(以单位名称笔画为序): 上海复旦大学附属儿科医院(邵彩虹、黄瑛); 上海交通大学医学院附属儿童医学中心(蒋丽蓉); 广西医科大学第一附属医院儿科(陈玉君); 广东省妇幼保健院(赵长安); 中国医科大学附属盛京医院(毛志芹); 四川大学华西第二医院儿科(万朝敏); 华中科技大学同济医学院同济医院儿科(黄志华); 安徽省立医院儿科(潘家华); 苏州大学附属儿童医院(武庆斌); 昆明医学院第一附属医院儿科(黄永坤); 武汉市儿童医院(梅红); 河北医科大学第三医院儿科(张琳); 河南新乡市第一人民医院儿科(姜秀菊); 南京医科大学南京儿童医院(李玫); 重庆医科大学儿童医院(刘作义、程茜); 首都医科大学附属北京儿童医院(沈惠青); 珠海市妇幼保健院(马廷和); 浙江大学医学院附属儿童医院(江米足); 海口市妇女儿童医院(王梅); 第四军医大学西京医院儿科(钱新宏); 第四军医大学唐都医院儿科(王宝西); 深圳市儿童医院(郑跃杰、王文建); 福建医科大学第一附属医院儿科(吴斌)。

2010-10-29 收稿 本文编辑: 朱冰梅