

- ure frequency in a high proportion of patients with both newly diagnosed and refractory partial seizures in clinical practice [J]. *Seizure*, 2006, 15(3):150-155.
- [9] LIN C H, LU C H, WANG F J, et al. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33(6):293-296.
- [10] DONATI F, GOBBI G, CAMPISTOL J, et al. The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures [J]. *Seizure*, 2007, 16(5):670-679.
- [11] MARSON A G, HUTTON J L, LEACH J P, et al. Levetiracetam, oxcarbamazepine, remacemide and zonisamide for drug resistant localization-related epilepsyl: a systematic review [J]. *Epilepsy Res*, 2001, 46(2):259-270.
- [12] ALBANI A. Baruzzi and the follow-up "PRIMO" Study Group. Oxcarbazepine long-term treatment retention in patients switched over from carbamazepine [J]. *Neurol Sci*, 2006, 27(1):173-175.
- [13] RUFO-CAMPOS M, CASAS-FERNÁNDEZ C, MARTÍNEZ-BERMEJO A. Long-term use of oxcarbazepine oral suspension in childhood epilepsy: open-label study [J]. *Child Neurol*, 2006, 21(6):480-485.
- DOI 10.3870/yqdb.2012.05.017

## 布拉氏酵母菌防治婴幼儿抗生素相关性腹泻

白淑霞, 付宇, 丁希伟, 张曼, 李智慧, 王金堂

(湖北医药学院附属人民医院儿科, 湖北十堰 442000)

**摘要** 目的 观察布拉氏酵母菌防治婴幼儿抗生素相关性腹泻的效果与安全性。方法 将因支气管肺炎需使用抗生素的 120 例婴幼儿分为两组各 60 例。预防组给予抗生素和对症治疗, 同时服用布拉氏酵母菌, 出现腹泻后加用双八面体蒙脱石散; 对照组出现腹泻后加用双八面体蒙脱石散。比较两组腹泻患儿所占比例、腹泻次数、腹泻持续时间和疗效。结果 预防组腹泻发生率(33.3%)显著低于对照组(53.3%,  $P < 0.05$ ), 预防组患儿腹泻持续(3.2±1.0) d, 对照组(5.1±1.8) d, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。两组出现腹泻后第 3, 5 天便次比较, 预防组显著少于对照组( $P < 0.01$ )。结论 布拉氏酵母菌可能有利于减少婴幼儿肺炎患儿抗生素相关性腹泻, 早期应用可能有利于缩短腹泻持续时间和腹泻次数, 利于患儿康复。

**关键词** 布拉氏酵母菌; 婴幼儿; 腹泻

**中图分类号** R975; R725

**文献标识码** A

**文章编号** 1004-0781(2012)05-0605-03

抗生素相关性腹泻(antibiotic associated diarrhea, AAD)是指应用抗生素过程中引起且没有其他相关原因可以解释的腹泻<sup>[1]</sup>, 为常见药物不良反应。儿童使用抗生素后 AAD 发生率 11%~40%<sup>[2]</sup>。2010 年 3 月~2011 年 2 月, 笔者选择在湖北医药学院附属人民医院儿科住院使用抗生素的支气管肺炎患儿 120 例为研究对象, 考察布拉氏酵母菌防治婴幼儿 AAD 的效果, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 入选标准: ①因支气管肺炎住院, 需应用抗生素治疗的 6 个月~3 岁婴幼儿; ②入院时大

便正常; ③大便镜检无白细胞或有少量白细胞。排除标准: ①入院前出现腹泻者; ②存在病毒性肠炎、慢性肠炎等感染性腹泻。判断腹泻疗效时, 将出现腹泻后第 5 天腹泻未缓解而出院且未完成电话随访者也作为剔除标准。共入选患儿 120 例, 男 61 例, 女 59 例, 年龄 6 个月~3 岁, 简单随机化分为两组各 60 例, 两组性别、年龄、应用抗生素种类及抗生素使用时间均差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 治疗方法** 两组均给予抗生素及对症支持治疗, 使用的抗生素包括青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类、克林霉素等。发热者给予布洛芬或对乙酰氨基酚口服, >1 岁者口服止咳药。重型腹泻者补液, 补充电解质, 纠正酸中毒。预防组加用布拉氏酵母菌(法国百科达制药厂生产, 进口药注册证号 S20100086) 250 mg, bid, po。出现继发腹泻后继续给予布拉氏酵母菌。两组出现腹泻后均口服双八面体蒙脱石散(商品名: 思密达, 博福-益普生制药有限公司生产, 批准文号: 国药准字 H20000690, <1 岁者每次 0.3 包, ~2 岁者每次 0.5 包,

收稿日期 2011-08-30 修回日期 2011-11-09

**作者简介** 白淑霞(1969-), 女, 河南南阳人, 主任医师, 学士, 主要研究方向: 小感染性疾病与心血管疾病。电话: 0719-6981598。

**通讯作者** 王金堂(1962-), 男, 湖北大悟人, 主任医师, 学士, 主要研究方向: 小儿消化系统疾病。电话: 0719-8637870, E-mail: bma2010@126.com。

~3 岁者每次 1 包,均每天 3 次,口服)。两组患儿支气管肺炎肺部体征消失后停用抗菌药物。

**1.3 观察指标** 观察两组患儿住院后第 1,3,5,7,9,11 天便次及腹泻持续时间,腹泻者检查大便常规、轮状病毒抗原。

**1.4 疗效判定标准** 腹泻疗效标准<sup>[3]</sup>:时间从出现腹泻后开始计算。显效:治疗 72 h 内大便性状及次数恢复正常,全身症状消失;有效:治疗 72 h 内大便性状及次数明显好转,全身症状明显改善;无效:治疗 72 h 内大便性状及次数与全身症状均无好转,甚至恶化。

**1.5 统计学方法** 数据用 SPSS 13.0 统计软件分析,计数资料采用卡方检验,计量资料采用 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组发生腹泻情况** 预防组腹泻 20 例(33.3%),对照组 32 例(53.3%),两组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.8, P < 0.05$ )。

**2.2 两组平均便次及腹泻持续时间比较** 见表 1。两组有 6 例在出现腹泻后第 5 天腹泻未缓解而出院,且未完成电话随访,故剔除,其中预防组 1 例,对照组 5 例。预防组患儿在治疗第 3,5 天便次较对照组显著降低( $P < 0.01$ )。预防组平均腹泻持续时间明显短于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**2.3 两组腹泻疗效比较** 预防组显效 14 例,有效 5 例;对照组显效 15 例,有效 8 例,无效 4 例。两组总有效率比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.08, P > 0.05$ )。两组均未见明显不良反应。

## 3 讨论

随着抗生素的广泛使用,AAD 越来越受到重视。AAD 的发病机制:①抗生素破坏肠道正常菌群,引起菌群失调,从而导致肠道优势菌群更替<sup>[4]</sup>,生理性细菌大量减少,碳水化合物和胆汁酸不能正常代谢,多糖和初级胆汁酸滞留肠道,引起渗透性腹泻,而条件致病菌大量繁殖,产生氨类和毒素,损伤肠道黏膜屏障;②抗生素导致的变态反应及毒性作用可直接引起肠黏膜损害和肠上皮绒毛萎缩,引起细胞内双糖酶活性降低,

导致吸收障碍性腹泻;③大环内酯类抗生素是胃动素受体激动药,可引起肠蠕动增强,导致腹泻。婴幼儿的肠道菌群处于不断变化中,直到 2 岁才稳定,接近于成人水平<sup>[5]</sup>,同时免疫功能发育不成熟,抗微生物的能力差,是易发生腹泻的内在原因。

AAD 的预防主要依靠临床避免滥用抗生素。微生态制剂的使用是目前预防和治疗 AAD 的方法之一,该药通过改变宿主微生物菌落而起保护作用<sup>[6]</sup>。研究表明,使用益生菌后 AAD 发生率从 37.5% 降到 8.9%,而预防 AAD 可能最有效的菌株包括乳杆菌和布拉氏酵母菌<sup>[7]</sup>。本试验中对照组 AAD 发生率 53.3%,预防组腹泻发生率 33.3%,证实布拉氏酵母菌预防 AAD 有效性。

布拉氏酵母菌具有以下活性。①抗毒素作用:多个研究发现布拉氏酵母菌通过阻断病原体毒素的受体结合位点,或直接破坏致病毒素<sup>[8-9]</sup>。②抗菌活性:布拉氏酵母菌可以直接抑制病原体生长<sup>[10]</sup>;通过提高肠道细胞之间的紧密连接从而保持肠道的功能和完整性<sup>[11-12]</sup>,以减少病原体的移位<sup>[13-14]</sup>。③恢复肠道代谢活动,调节肠道菌群:布拉氏酵母菌能够增加短链脂肪酸,改变肠道 pH<sup>[15]</sup>;刺激蛋白质和能量的产生<sup>[16]</sup>,可以降低口腔黏膜炎<sup>[17]</sup>,通过释放精胺和亚精胺,提高刷状缘双糖酶的活性,促建黏膜再生修复。④刺激和调节免疫功能:布拉氏酵母菌可刺激肠道黏膜分泌分泌型 IgA<sup>[18]</sup>,还干扰核因子  $\kappa B$  介导的信号转导通路,减少炎症细胞因子的合成,减轻炎症反应<sup>[19-21]</sup>。布拉氏酵母菌相关的不良反应有口渴和便秘,在不同患者参加的临床试验中,无一例发生布拉氏酵母菌真菌血症<sup>[22]</sup>;也有报道<sup>[23]</sup>酵母菌(非布拉菌株)引发真菌血症,且预后差。布拉氏酵母菌对抗生素天然耐药,可与抗生素同时使用,其最佳生存温度是 37 °C<sup>[22]</sup>,这些决定了它在预防和治疗 AAD 中的优势。本组未见不良反应,结果显示预防组腹泻的发生率明显低于对照组,而且预防组腹泻出现后的第 3 天、第 5 天便次及腹泻持续时间较对照组显著降低。故布拉氏酵母菌预防 AAD 安全有效。

表 1 两组发生腹泻患者平均便次和腹泻持续时间比较

组别	腹泻例数	平均便次/(次·d <sup>-1</sup> )			腹泻持续时间/
		第 1 天	第 3 天	第 5 天	d
预防组	19	6.0±2.0	4.3±1.1	1.8±0.5	3.2±1.0
对照组	27	7.3±2.5	5.9±1.5	3.2±0.9	5.1±1.8
<i>t</i>	1.88	3.96	6.135	4.16	
<i>P</i>	>0.05	0.001	0.001	0.001	

## 参考文献

- [1] BARTLETT J G. Antibiotic-associated diarrhea[J]. N Engl J Med, 2002, 346(5): 334-339.
- [2] DORON S I, HIBBERD P L, GORBACH S L. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea [J]. J Clin Gastroenterol, 2008, 42(S2): 58-63.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 中国腹泻病诊断治疗方案[J]. 中国实用儿科杂志, 1998, 13(6): 381-384.
- [4] KATHLEEN J. Probiotics: preventing antibiotic-associated diarrhea[J]. J Specialists Pediatric Nursing, 2010, 15(2): 160-162.
- [5] WALL R, ROSS R P, RYAN C A, et al. Role of gut microbiota in early infant development [J]. Clin Med Pediatr, 2009, 3(1): 45-54.
- [6] SALMINEN S, ISOLAURI E. Opportunities for improving the health and nutrition of the human infant by probiotics [J]. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program, 2008, 62: 223-223.
- [7] JOHNSTON B C, SUPINA A L, OSPINA M, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007: CD004827.
- [8] BUTS J P, DEKEYSER N, STILMANT C, et al. *Saccharomyces boulardii* produces in rat small intestine a novel protein phosphatase that inhibits *Escherichia coli* endotoxin by dephosphorylation [J]. Pediatr Res, 2006, 60(1): 24-29.
- [9] CASTAGLIUOLO I, RIEGLER M F, VALENICK L, et al. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa [J]. Infect Immun, 1999, 67(1): 302-307.
- [10] MARTINS F S, NARDI R M, ARANTES R M, et al. Screening of yeasts as probiotic based on capacities to colonize the gastrointestinal tract and to protect against enteropathogen challenge in mice [J]. J Gen Appl Microbiol, 2005, 51(2): 83-92.
- [11] GARCIA V E, DELOURDES DE ABREU FERRARI M, OSWALDO DA G T H, et al. Influence of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal permeability of patients with Crohn's disease in remission [J]. Scand J Gastroenterol, 2008, 43(7): 842-848.
- [12] WU X, VALLANCE B A, BOYER L, et al. *Saccharomyces boulardii* ameliorates *Citrobacter rodentium*-induced colitis through actions on bacterial virulence factors [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008, 294(1): G295-G306.
- [13] LESSARD M, DUPUIS M, GAGNON N, et al. Administration of *Pediococcus acidilactici* or *Saccharomyces cerevisiae boulardii* modulates development of porcine mucosal immunity and reduces intestinal bacterial translocation after *Escherichia coli* challenge [J]. J Anim Sci, 2009, 87(10): 922-934.
- [14] KAREN M, YUKSEL O, AKYUREK N, et al. Probiotic agent *Saccharomyces boulardii* reduces the incidence of lung injury in acute necrotizing pancreatitis induced rats [J]. J Surg Res, 2010, 160(1): 139-144.
- [15] SCHNEIDER S M, GIRARD-PIPAU F, FILIPPI J, et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* on fecal short-chain fatty acids and microflora in patients on long-term total enteral nutrition [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(39): 6165-6169.
- [16] BUTS J P, STILMANT C, BERNASCONI P, et al. Characterization of alpha, alpha-trehalase released in the intestinal lumen by the probiotic *Saccharomyces boulardii* [J]. Scand J Gastroenterol, 2008, 43(12): 1489-1496.
- [17] SEZER A, USTA U, CICIN I. The effect of *Saccharomyces boulardii* on reducing irinotecan-induced intestinal mucositis and diarrhea [J]. Med Oncol, 2009, 26(3): 350-357.
- [18] BUTS J P. Twenty-five years of research on *Saccharomyces boulardii* trophic effects: updates and perspectives [J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(1): 15-18.
- [19] POTHOUKAKIS C. Review article: anti-inflammatory mechanisms of action of *Saccharomyces boulardii* [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 30(8): 826-833.
- [20] THOMAS S, PRZESDZING I, METZKE D, et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits lipopolysaccharide-induced activation of human dendritic cells and T cell proliferation [J]. Clin Exp Immunol, 2009, 156(1): 78-87.
- [21] FINAN I, KALKANCI A, YESILYURT E, et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* on cytokine secretion from intraepithelial lymphocytes infected by *Escherichia coli* and *Candida albicans* [J]. Mycoses, 2009, 52(1): 29-34.
- [22] MCFARLAND L V. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(18): 2202-2222.
- [23] MONTINERI A, IACOBELLO C, LAROCCA L, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia associated with multifocal pneumonia in a patient with alcohol-related hepatic cirrhosis [J]. Infez Med, 2008, 16(4): 227-229.