doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2013.01.009

复方嗜酸乳杆菌治疗小儿 β -内酰胺相关性腹泻 的临床疗效及对免疫功能的影响

赵倩¹, 吴怡玲²

¹ 杭州市第一人民医院 药剂科, 浙江 杭州 310006;

² 杭州市第一人民医院 儿科, 浙江 杭州 310006)

摘要: [目的] 观察复方嗜酸乳杆菌片治疗小儿 β -内酰胺类抗生素相关性腹泻的临床疗效, 以及该药对提高患儿免疫功能的作用。 [方法] 96 例 β -内酰胺类抗生素相关性腹泻患儿, 随机分为 2 组, 各 48 例。治疗组患儿给予复方嗜酸乳杆菌片治疗, 对照组患儿给予蒙脱石散(思密达)。观察 2 组患儿服药后的大便次数、性状等指标, 比较其疗效的差异。 [结果] 治疗组总有效率为 93.7%, 对照组总有效率为 66.7%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。用药后治疗组血清免疫球蛋白 IgA 为 (1.52 ± 0.34) , 对照组为 (1.35 ± 0.29) , 2 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 [结论] 复方嗜酸乳杆菌片治疗小儿 β -内酰胺类抗生素相关性腹泻疗效显著, 并可在一定程度上提高患儿免疫力, 值得临床推广。

关键词: 复方嗜酸乳杆菌; β -内酰胺相关性腹泻; 免疫功能

中图分类号: R 574.62; R 378.99

文献标志码: A

文章编号: 1671-038X(2013)01-0027-02

β -内酰胺类抗生素由于疗效确切、不良反应少而成为儿科临床上最常用的抗生素之一。近年来随着抗菌谱更广的 β -内酰胺类抗生素的广泛应用, 临床上由 β -内酰胺类抗生素引发的抗生素相关性腹泻 (antibiotic-associated diarrhea, AAD) 的发病率呈显著上升趋势^[1]。临床研究证实^[2], 肠道菌群失调是 AAD 的重要致病因素, 因而采用对患儿无不良反应的益生菌制剂治疗 AAD 成为当前研究的热点。为观察复方嗜酸乳杆菌片治疗小儿 β -内酰胺类 AAD 的临床疗效, 以及该药对提高患儿免疫功能的作用, 笔者对 48 例 AAD 患儿给予复方嗜酸乳杆菌片治疗, 获得满意疗效。现报告如下。

1 对象与方法

选取 2009-09—2011-09 期间因各种感染性疾病给予 β -内酰胺类抗生素后出现 β -内酰胺类 AAD 的 96 例患儿。诊断标准: 使用 β -内酰胺类抗生素 > 3 d, 有腹泻表现 (大便 ≥ 3 次/d, 连续 2 d 以上), 稀便或水样便, 有腥臭或恶臭, 排除病毒性肠炎或原发病为肠道感染的患儿。患儿使用抗生素种类及临床资料详见表 1。

将 96 例 AAD 患儿随机分为 2 组, 各 48 例。治疗组男 25 例, 女 23 例; 年龄 2 个月~10 岁, 平均 3.6 岁。对照组男 26 例, 女 22 例; 年龄 3 个月~9 岁, 平均 3.2 岁。2 组患儿在原发疾病、使用抗生素及腹泻严重程度等方面比较差异无统计学意义 (P

> 0.05), 具有可比性。

表 1 96 例 β -内酰胺类抗生素相关性腹泻
患儿临床资料

抗生素种类	AAD/ 例 (%)	起病 时间/d	腹泻次数/ (次 $\cdot$ d ⁻¹)
头孢噻肟	22(22.9)	4.5 $\pm$ 1.4	5.4 $\pm$ 2.2
头孢哌酮	21(21.9)	4.4 $\pm$ 1.6	4.4 $\pm$ 1.2
头孢曲松	18(18.8)	4.1 $\pm$ 1.3	4.7 $\pm$ 1.9
哌拉西林	14(14.6)	4.8 $\pm$ 1.6	3.4 $\pm$ 0.9
青霉素	2(2.1)	6.1 $\pm$ 1.2	2.8 $\pm$ 0.7
其他	19(19.8)	5.6 $\pm$ 1.9	3.5 $\pm$ 1.3

治疗组给予复方嗜酸乳杆菌片治疗 (商品名: 益君康, 通化金马药业公司生产, 规格: 0.5 g $\times$ 24T, 批号: 20090606)。对照组服用蒙脱石散 (商品名: 思密达, 博福-益普生天津制药有限公司生产, 规格: 3 g $\times$ 10 袋, 批号: m002c)。

观察 2 组患儿用药后全身症状好转情况及大便次数恢复正常时间。疗效判定参照卫生部制定的中国腹泻病诊断治疗方案。显效: 用药 72 h 内大便次数及性状恢复正常, 全身症状完全消失; 有效: 用药 72 h 内大便次数明显减少, 性状有所改善, 全身症状缓解; 无效: 用药 72 h 内大便次数、性状及全身症状无好转或反而恶化。

计数资料采取 χ^2 检验, 组间比较采用 t 检验。

采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学分析。

2 结果

治疗组患儿显效 34 例(70.8%),有效 11 例(22.9%),无效 3 例(6.3%),总有效率为 93.7%;对照组依次为 25 例(52.1%)、7 例(14.6%)、16 例(33.3%)、66.7%。2 组间总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

用药后治疗组血清免疫球蛋白 IgA 为(1.52 ± 0.34),对照组为(1.35 ± 0.29),2 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。其他免疫学指标如 C3、IgG、IgM 组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

近年来,随着大量广谱抗生素在儿科领域的广泛应用,AAD 的发病率呈现显著增加的趋势。临床上使用的绝大多数的抗生素(尤其是广谱抗生素)均有可能诱发 AAD。在儿科领域则以 β-内酰胺类 AAD 最为常见。其主要致病机制在于广谱抗生素对肠道正常菌群产生杀灭作用,造成肠道菌群紊乱,肠道黏膜屏障遭到破坏,使革兰阴性菌等有害细菌大量增殖,产生内毒素作用于肠腔,引发肠黏膜损害及炎症反应,最终引发 AAD^[3]。

对于 AAD 的治疗,如果再次采用抗生素对抗肠道有害菌的侵袭,虽可在短时间消除肠道感染症状,但不利于肠道正常微生态环境的重建,甚至可能加重肠道菌群紊乱。为此,采用益生菌制剂治疗 AAD 成为很多学者研究的方向。

益生菌制剂可补充体内有益菌,促进双歧杆菌、乳酸菌、蜡样芽孢杆菌、粪链球菌等益生菌在肠道内定植,抑制有害菌的生长,进而降低血中内毒素含量。益生菌可调节肠道菌群失调,改善或重建肠道内微生态平衡。一方面巩固肠道内源性防御屏障,提高肠道非免疫性防御屏障功能(包括恢复肠道通透性和改变肠道微生态),同时激活内源性细菌代谢。另一方面则通过改善肠道免疫防御屏障(主要是肠道 IgA 反应和减轻肠道炎症反应)达到清除肠道有害菌,维护肠道微生态平衡的目的^[4]。

复方嗜酸乳杆菌片是由中国株嗜酸乳杆菌,日本株嗜酸乳杆菌、粪链球菌和枯草杆菌等 4 种菌粉组成的复方片剂。其中嗜酸乳杆菌属于乳杆菌属,革兰阳性杆菌。嗜酸乳杆菌对致病微生物具有竞争性抑制作用。嗜酸乳杆菌可分泌抗生物素类物质,如嗜酸乳菌素(acidolin)、嗜酸杆菌素(acidophilin)、乳酸菌素(laetocidon),对肠道致病菌产生的拮抗作用。粪链球菌又叫粪肠球菌。应用 C 多糖抗原,根据兰氏血清学分类,可将链球菌分成许多群。粪链球菌属于 D 群。在正常情况下,粪链球菌对于维持

肠道菌群平衡至关重要,而枯草杆菌菌体生长过程中可产生枯草菌素、多黏菌素、制霉菌素、短杆菌肽等抗菌活性物质,此类活性物质对有害菌或内源性感染的条件致病菌有显著的抑制效应。此外枯草芽孢杆菌可大量消耗内环境中的氧分子,造成肠道低氧环境,有利于有益厌氧菌增殖,并生成乳酸等有机酸类,使肠道 pH 值偏酸性,间接抑制其他致病菌的繁殖。枯草芽孢杆菌还可刺激人体免疫器官的增殖发育,激活 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞,提高体内免疫球蛋白及抗体水平,增强细胞免疫及体液免疫功能,提高患者免疫力^[5]。

在本次研究中,复方嗜酸乳杆菌体现出良好的益生菌活性作用,用药后治疗组总有效率较对照组显著提高。同时在提高患儿免疫功能方面,复方嗜酸乳杆菌片亦表现出良好的正面效应。

临床研究表明,益生菌可通过调节参与吞噬功能的一系列细胞因子的分泌,实现对人体的非特异性免疫功能的调节。研究人员发现^[6],乳酸菌在体外诱导肿瘤坏死因子-α 和白细胞介素-6 的产生,它们能够刺激人体的非特异性免疫反应。给健康个体口服嗜酸乳杆菌,可以加速巨噬细胞的产生。使用粪链球菌和枯草杆菌可以提高健康小鼠吞噬细胞的吞噬功能^[7]。在本次研究中,用药后治疗组血清免疫球蛋白 IgA 较对照组明显升高。

综合研究资料,我们认为复方嗜酸乳杆菌片治疗小儿 β-内酰胺类 AAD 疗效显著,并可在一定程度上提高患儿免疫力,值得临床推广。

参考文献

- [1] 尹美玲,马筱玲,周文静. 抗生素相关性腹泻的研究进展[J]. 临床检验杂志,2012,30(6):456-458.
- [2] 伍根峰,唐军,马友凤. 益生菌对新生儿抗生素相关性腹泻防治作用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2012,26(1):99-100.
- [3] 卢丽利. 益生菌治疗小儿抗生素相关性腹泻随机对照研究的 meta 分析[J]. 临床儿科杂志,2010,28(11):1083-1085.
- [4] 岑选雄. 益生菌治疗小儿抗生素相关性腹泻临床分析[J]. 医学信息,2011,24(8):5008-5008.
- [5] 杨锡强. 益生菌对免疫功能的影响[J]. 实用儿科临床杂志,2010,25(9):623-625.
- [6] LYRAS D, O'CONNOR J R, HOWARTH P M, et al. Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*[J]. Nature,2009,458:1176-1179.
- [7] MULLAN N, HUGHES K R, MAHIDA Y R. Primary human colonic myofibroblasts are resistant to *Clostridium difficile* toxin A-induced, but not toxin B-induced, cell death[J]. Infect Immun,2011,79:1623-1630.