

布拉氏酵母菌对不同年龄阶段肺炎患儿抗生素相关性腹泻的预防效果

张 旸, 陈书远

惠州市第一人民医院 儿科, 广东 惠州 516000

摘要: **目的** 探讨布拉氏酵母菌对不同年龄阶段急性支气管炎住院患儿发生抗生素相关性腹泻(AAD)的预防效果。**方法** 按入院时间将2014年3月—2017年3月326例急性支气管炎住院患儿分为对照组($n=155$)与研究组($n=171$),两组均静脉应用抗生素治疗,同时仅研究组加服布拉氏酵母菌散,疗程5 d。比较两组腹泻发生情况及腹泻治疗效果。**结果** 研究组AAD的发生率为22.22%,明显低于对照组的34.19%,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组 ≤ 2 岁患儿的AAD发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组 >2 岁患儿的AAD发生率比较差异无统计学意义。 ≤ 2 岁患儿AAD发生率为38.17%,显著高于 >2 岁患儿(14.28%),差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组2岁以下及2岁以上AAD患儿腹泻持续时间明显短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),且研究组中2岁以上AAD患儿腹泻持续时间明显短于2岁以下。研究组2岁以下及2岁以上AAD患儿72 h好转率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前相比,两组2岁以下及2岁以上AAD患儿血清IgG水平明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,研究组2岁以下及2岁以上AAD患儿血清IgG水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);且研究组2岁以上患儿IgG水平显著高于2岁以下患儿,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 对于急性支气管炎患儿,在合理使用抗生素的同时补充布拉氏酵母菌对AAD有良好的预防效果,尤其是婴幼儿AAD表现出更好的预防效果,可提高患儿免疫能力,改善免疫系统功能,且无不良反应。

关键词: 布拉氏酵母菌; 抗生素相关性腹泻; 急性支气管炎

中图分类号: R725.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)04-0639-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.028

Preventive effect of *Saccharomyces boulardii* on antibiotic associated diarrhea in hospitalized children with acute bronchial pneumonia

ZHANG Yang, CHEN Shuyuan

Department of pediatrics, Huizhou People's Hospital, Huizhou 516000, China

Abstract: **Objective** To investigate the preventive effect of *Saccharomyces boulardii* on antibiotic associated diarrhea in hospitalized children with acute bronchial pneumonia. **Methods** 326 hospitalized children with acute bronchopneumonia during Mar. 2014 to Mar. 2017 were divided into control group ($n=155$) and study group ($n=171$) according to the time of admission. The two groups were treated with antibiotics, and only the study group added *Saccharomyces boulardii* at the same time. The incidence of diarrhea and the effect of diarrhea were compared between the two groups. **Results** The incidence rate of AAD in study group was 22.22% significantly lower than 34.19% in control group ($P<0.05$). In study group the ≤ 2 years old children of the incidence rate of AAD was significantly lower than control group ($P<0.05$), but between the two groups, >2 years old children with AAD there were no significant differences. ≤ 2 years old children with AAD rate of 38.17% was significantly higher than >2 years old children 14.28% ($P<0.05$). After and before treatment, ≤ 2 and >2 years older children with AAD of study group diarrhea duration was significantly shorter than the control group ($P<0.05$), and >2 years older children with AAD diarrhea duration was significantly shorter than ≤ 2 years older in the study group. The following ≤ 2 and >2 years old children with AAD 72 h the improvement rate were significantly higher than the control group. After treatment, the study group ≤ 2 and >2 years old children with AAD serum level of IgG was significantly higher than the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the control group ≤ 2 and >2 years old children with AAD serum level of IgG was significantly increased ($P<0.05$). After treatment, serum IgG levels increased significantly in ≤ 2 and >2 years old children with AAD in study group ($P<0.05$), and the levels of IgG in >2 years old children were significantly higher than ≤ 2 years old children ($P<0.05$). **Conclusion** For children with acute bronchial pneumonia,

收稿日期: 2017-11-13

第一作者: 张 旸 (1984—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向为儿童神经、呼吸。E-mail: zhangyang_1984@papmedhos.club

antibiotics used rationally and *Saccharomyces boulardii* supplemented have good preventive effect on AAD. Especially, infants and young children with antibiotic associated diarrhea showed better preventive effects, which can improve the immune ability of children and improve the immune system function, without any side effects

Key words: *Saccharomyces boulardii*; Antibiotic-Associated Diarrhea; acute pneumonia

抗生素相关性腹泻(AAD)是几乎所有抗生素的常见药物副反应, Bartlett 将其定义为伴随着抗生素的使用而出现的原因不明的腹泻^[1]。典型 AAD 的发生率在 5%~35%, 而小儿的风险更高, 可达到 11%~40%, 特别是婴幼儿, 肠道发育不全, 菌群单一, 免疫低下^[2]。小儿急性支气管肺炎通常会通过静脉使用抗生素治疗, 故而 AAD 的发生率较高, 并会加重患儿的痛苦及家长的担心。近些, 国内外大量研究证明, 肠道菌群紊乱是引起多数腹泻的“罪魁祸首”, 而通过微生物制剂干预对各种腹泻病有明显的防治效果^[3]。本研究拟采用布拉氏酵母菌对不同年龄急性支气管肺炎患儿 AAD 的发生进行预防, 探究布拉氏酵母菌对 AAD 的预防效果在不同年龄阶段的差异, 为临床应用提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

入选 2014 年 3 月—2017 年 3 月 326 例急性支气管肺炎住院患儿, 均符合《诸福棠实用儿科学》^[4]诊断标准, 纳入标准: ①在院外未接受过抗生素治疗; ②入院时无腹泻, 大便次数、性状均无异常; ③近期内未使用过任何微生态制剂。排除标准: ①合并胃肠道畸形及其他慢性胃肠疾病; ②合并肝肾疾病、免疫缺陷病等; ③过敏体质。按入院时间将其分为对照组($n=155$)与研究组($n=171$), 对照组男 88 例, 女 67 例; 年龄 8 个月~12 岁, 平均(4.1 ± 2.1)岁。研究组男 93 例, 女 78 例; 年龄 6 个月~12 岁, 平均(4.6 ± 2.9)岁。两组的性别、年龄比较无统计学意义, 具有可比性。

表 1 两组患儿一般资料对比

Table 1 Comparison on children's general data between two groups

组别	n/例	年龄/岁	n/例	性别/例		抗生素种类/例			
				男	女	头孢吡肟	头孢呋辛	红霉素	阿莫西林克拉维酸钾
对照	155	≤2	89	51	38	22	30	16	21
		>2	66	37	29	17	23	12	14
研究	171	≤2	97	55	42	26	32	16	23
		>2	74	38	36	20	26	14	13

1.2 治疗方法

两组患儿均静脉应用抗生素治疗, 抗生素包括头孢吡肟、头孢呋辛、红霉素、阿莫西林克拉维酸钾等常规治疗。

研究组同时加服布拉氏酵母菌散(商品名为亿活, 法国 BIOCDEX 生产, 规格 250 mg/袋, 批号 20140315、20151116、20160602、20170508, 进口药品注册标准 JS20090067), ≤2 岁者, 250 mg/次, 1 次/d, >2 岁者, 250 mg/次, 2 次/d, 间隔 12 h 1 次, 疗程 5 d。

对照组不加用布拉氏酵母菌散。对于出现腹泻的患儿采取补液、口服八面蒙脱石散等治疗。

1.3 观察指标

观察患儿的大便次数、性状及其他相关症状, 腹泻诊断标准^[5]: 大便次数增加, 每天≥3 次, 且呈稀便、水样便、黏脓便或脓血便。严重程度判断: 轻度为无脱水、发热等其他相关症状; 中度为有一

定程度的脱水、发热、外周血 WBC 增高等症状; 重度为严重脱水、发热、外周血 WBC 增高、面色苍白及情绪改变等症状。患儿腹泻治疗前 12 h 及治疗后 72 h 血清免疫球蛋白水平; 患儿一经发现发生腹泻, 立时进行粪便常规、细菌培养及轮状病毒抗原检查, 每隔 1 天进行 1 次粪便检查直到腹泻好转。腹泻好转判断标准: 大便次数、性状恢复正常, 其他相关症状消失。观察不良事件发生情况, 必要时停用抗生素。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件分析处理数据, 计量资料($\bar{x} \pm s$)以 t 检验, 计数资料(%)以 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组间不同年龄 AAD 发生情况对比

研究组 AAD 的发生率为 22.22%, 明显低于对照组的 34.19%, 差异有统计学意义($\chi^2=5.791$, $P<0.05$); 研究组≤2 岁患儿的 AAD 发生率为 26.80%, 对照组为 50.56%, 两组相比差异具有统计

学意义 ($\chi^2=11.100$, $P<0.05$), 但两组 >2 岁患儿的 AAD 发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.478$, $P>0.05$)。≤2 岁患儿 AAD 发生率为 38.17%, 显著高于 >2 岁 14.28%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=29.245$, $P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组不同年龄腹泻治疗效果及不良反应

研究组 2 岁以下及 2 岁以上 AAD 患儿腹泻持续时间明显短于对照组 ($P<0.05$), 且研究组中两岁以上 AAD 患儿腹泻持续时间明显短于 2 岁以下。研究组 2 岁以下及 2 岁以上 AAD 患儿 72 h 好转率均明显

高于对照组 ($P<0.05$), 所有患儿无 1 例出现过敏及其他不良反应, 腹泻未造成抗生素停用。见表 3。

2.3 两组不同年龄腹泻治疗前后免疫球蛋白比较

与治疗前相比, 两组 2 岁以下及 2 岁以上 AAD 患儿血清 IgG 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 同时治疗后研究组中 2 岁以下及 2 岁以上 AAD 患儿血清 IgG 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且研究组 2 岁以上患儿 IgG 水平显著高于 2 岁以下患儿, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 2 两组间不同年龄 AAD 发生情况对比

Table 2 Comparison on incidence of AAD in children of different ages between two groups

组别	≤2 岁/%(n/n)		>2 岁/%(n/n)		合计/%(n/n)	
	AAD	正常	AAD	正常	AAD	正常
对照 (155)	50.56(45/89)	49.44(44/89)	12.12(8/66)	87.88(59/66)	34.19(53/155)	65.82(102/155)
研究 (171)	26.80* (26/97)	73.20(71/97)	16.22(12/74)	83.78(62/74)	22.22*(38/171)	77.78(133/171)
合计	38.17(71/186)	61.83(115/186)	14.28 [#] (20/140)	85.72(120/140)		

与对照组比较: * $P<0.05$; 与≤2 岁患儿比较: [#] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group; [#] $P<0.05$ vs less than 2 years old children

表 3 两组不同年龄患儿腹泻的治疗效果比较

Table 3 Comparison on therapeutic effects of children with diarrhea at different ages between two groups

年龄	组别	n/例	腹泻持续时间/d	72 h 好转率/%
≤2 岁	对照	45	5.04±0.61	53.33
	研究	26	3.25±0.56*	84.62*
>2 岁	对照	8	4.54±0.84	58.33
	研究	12	2.76±0.52* [#]	87.5*

与同年龄段对照组比较: * $P<0.05$; 与同组≤2 岁患儿比较: [#] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group at same age; [#] $P<0.05$ vs same group in children ≤2 years old

表 4 两组不同年龄腹泻患儿治疗前后 IgG 比较

Table 4 Comparison on IgG before and after treatment between two groups of children with diarrhoea at different ages

年龄	组别	n/例	IgG/(g·L ⁻¹)	
			治疗前	治疗后
≤2 岁	对照	45	5.34±0.76	9.26±0.89*
	研究	26	6.88±0.82	11.94±0.81* [#]
>2 岁	对照	8	7.44±0.91	9.92±0.78*
	研究	12	8.53±0.71	13.65±0.49* [#]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与同年龄段对照组治疗后比较: [#] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group after treatment at same age

3 讨论

由于广谱抗生素的使用会导致肠道菌群失调, 并且抗生素引起的变态反应和毒副反应对肠黏膜及肠上皮纤毛有明显的破坏作用, 可抑制双糖酶活性, 所以易引起腹泻。而小儿由于胃酸度低, 机体免疫系统尚不成熟, 对内外环境变化的适应性弱, 所以在抗生素治疗后发生 AAD 的风险更高^[6-7]。几乎所有的抗生素都可继发腹泻, 特别是头孢菌素、克

林霉素、青霉素等^[8]。本研究中引发 AAD 的抗生素以头孢呋辛最多, 提示对于对一些易发 AAD 的抗生素应严格做到抗生素的合理使用, 并着重观察。

经证明, 微生态制剂的使用可有效纠正肠道菌群紊乱, 恢复肠道正常菌群的生态平衡, 从而坚固生物屏障, 抵御病原微生物的侵害^[9]。布拉氏酵母菌能够中和或钝化某些细菌毒素, 刺激肠黏膜酶的活性, 增强小肠黏膜免疫应答反应, 特别是吞噬功

能与补体作用的非特异性免疫功能,抑制炎症反应,能够抑制肠上皮细胞内的环腺苷酸(cAMP)活性,减少大便中的含水量^[10-11]。布拉氏酵母菌散口服后能够不被胃酸灭活以及不被抗生素(除外抗真菌药)灭活,定植于肠道,基本在3 d左右可达到稳定的浓度^[12],从而发挥保护胃肠黏膜的作用,并能抑制致细菌、病毒的生长繁殖。

本研究结果显示:研究组AAD的发生率为22.22%明显低于对照组的34.19% ($P<0.05$),研究组 ≤ 2 岁患儿的AAD发生率为显著低于对照组 ($P<0.05$),但两组 >2 岁患儿的AAD发生率比较差异无统计学意义。 ≤ 2 岁患儿AAD发生率为38.17%显著高于 >2 岁14.28% ($P<0.05$),证明布拉氏酵母菌对AAD具有良好的预防作用,同时患儿年龄越小AAD发生率越大,布拉氏酵母菌对幼小患儿AAD表现出更好的预防效果,与万朝敏等^[13]研究结果一致。

在本研究中,研究组两岁以下及两岁以上AAD患儿腹泻持续时间明显短于对照组 ($P<0.05$),且研究组中两岁以上AAD患儿腹泻持续时间明显短于两岁以下。研究组两岁以下及两岁以上AAD患儿72 h好转率均明显高于对照组 ($P<0.05$),布拉氏酵母菌可缩短腹泻的病程,提高抗腹泻的疗效,特别是对于两岁以下患儿,可有效的改善患儿腹泻病症,与既往研究相符。郭慧玲^[14]研究显示,布拉氏酵母菌的使用能够将重度AAD从14.67%减少到0,布拉氏酵母菌能够减轻腹泻症状。同时本研究中治疗前后,研究组两岁以下及两岁以上AAD患儿血清IgG水平明显高于对照组 ($P<0.05$),与治疗前相比,对照组两岁以下及两岁以上AAD患儿血清IgG水平明显升高 ($P<0.05$),同时治疗后研究组中两岁以下及两岁以上AAD患儿血清IgG水平明显升高 ($P<0.05$),且两岁以上患儿IgG水平显著高于两岁以下 ($P<0.05$)。提示布拉氏酵母菌可提高患儿免疫能力,改善免疫系统功能^[15-16],年龄越小尤其是3岁以下患儿存在生理性免疫低下^[13],故而两岁以上患儿IgG水平高于两岁以下。

综上所述,布拉氏酵母菌对AAD有良好的预防效果,尤其是婴幼儿AAD表现出更好的预防效果,可提高患儿免疫能力,改善免疫系统功能,且无副反应,严格控制广谱抗生素的使用以及补充微生态制剂以防治AAD的策略应得到临床上的重视。

参考文献

[1] 卢光全,李儒贵.双歧杆菌四联活菌片预防小儿抗生

素相关性腹泻疗效观察[J].中国微生态学杂志,2015,27(6):692-695.

- [2] 蒲芳芳,王亚娟,石磊,等.重症监护室抗生素相关性腹泻流行现状与治疗[J].现代预防医学,2015,42(9):1719-1721.
- [3] 车媛,李秋荣.抗生素相关性腹泻与肠道真菌菌群多样性关系[J].肠外与肠内营养,2016,23(3):165-169.
- [4] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学(第7版)(上下)(精)[M].北京:人民卫生出版社,2012.
- [5] 方鹤松.小儿腹泻病的诊断和治疗[J].中华实用儿科临床杂志,2011,26(19):1537-1540.
- [6] 李焕琼,钟斌才.双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、肠球菌三联活菌散剂治疗婴幼儿肺炎抗生素相关性腹泻[J].实用医学杂志,2015(8):1329-1331.
- [7] Hattiangady B, Shetty A K. Neural stem cell grafting counteracts hippocampal injury - mediated impairments in mood, memory, and neurogenesis [J]. Stem Cells Transl Med, 2012, 1(9): 696.
- [8] Mustroph M L, Chen S, Desai S C, et al. Aerobic exercise is the critical variable in an enriched environment that increases hippocampal neurogenesis and water maze learning in male C57BL/6J mice [J]. Neuroscience, 2012, 219(1): 62.
- [9] 王文建.国内儿科微生态制剂的临床应用[J].中国实用儿科杂志,2010(7):557-559.
- [10] 蒋丽芳,魏洪平,吴莉萍,等.布拉氏酵母菌散对轮状病毒肠炎患儿肠道微生态的影响[J].中国微生态学杂志,2015,27(5):558-560.
- [11] 宗英红,朱璐卡,胡国华.逍遥丸联合布拉氏酵母菌治疗儿童肠易激综合征临床疗效观察[J].中国微生态学杂志,2016,28(4):443-445.
- [12] Hamilton G F, Boschen K E, Goodlett C R, et al. Housing in environmental complexity following wheel running augments survival of newly-generated hippocampal neurons in a rat model of binge alcohol exposure during the third trimester equivalent [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2012, 36(7): 1196-1204.
- [13] 万朝敏,俞惠,刘钢,等.布拉氏酵母菌预防婴幼儿抗生素相关性腹泻的多中心随机对照研究[J].中华儿科杂志,2017,55(5):349-354.
- [14] 郭慧玲.布拉氏酵母菌预防婴幼儿肺炎继发抗生素相关性腹泻的临床观察[J].中国药房,2012(18):1696-1698.
- [15] 马晓鹏,郝婷婷,刘世平,等.固本益肠片联合布拉氏酵母菌散和维生素C治疗小儿抗生素相关性腹泻的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(9):1412-1416.
- [16] 单丽沈,侯萍,王植嘉,等.布拉氏酵母菌散剂防治小儿急性支气管炎肺炎抗生素相关性腹泻的疗效分析[J].中国医科大学学报,2014,43(1):55-58.