

次。氨基糖苷类不良反应较多,治疗范围较窄,故限制了其临床应用。不良反应主要为肾脏、耳和神经毒性。与头孢菌素类联用时可加强其肾脏毒性作用。肾功能障碍时用量应根据血药浓度或按氨基糖苷类剂量表进行调整。

肝硬化合并细菌感染的治疗原则:①及早、足

量、联合应用抗生素,迅速控制感染,根据致病菌合理选择用药;②经常注意患者肝、肾动态,选择对其毒性小的药物;③疗程不宜过长,注意用药过程中菌群失调的发生;④选择费用相对低且疗效好的药物。

文章编号:1672-3384(2004)-05-0027-08

## 微生态制剂在消化系统疾病中的临床应用

【作者】 杨昭徐 李瑞军

首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R97; R57

【文献标识码】 B

微生态制剂(microecological preparation)或称为微生态调节剂(microecological modulator)是指利用正常的、非致病性微生物或促进其生长的物质制成的制剂。微生态制剂以活菌为主体,也包括死菌菌体及其组分和代谢产物,供口服或经由其他黏膜途径投入黏膜表面,能改善微生态的平衡,或刺激特异性和非特异性免疫机制。微生态制剂包括3类<sup>[1,2,3,9]</sup>:①益生菌(probiotics):能改善宿主肠道微生态平衡且含生理性活菌的微生物制剂,以及死菌菌体及其组分和代谢产物;②益生元(prebiotics):能选择性刺激或促进一种或几种生理性细菌在宿主结肠黏膜定植、生长或活化的物质;③合生元(synbiotics):是益生剂和益生元的组合制剂,可发挥两者的协同作用,大大提高调节微生态的功效<sup>[5,9]</sup>。

近20年来,随着微生态学研究的迅速发展,微生态制剂已广泛应用于临床,对维持或调整人体微生态平衡、治疗微生态失调相关性疾病(尤其是消化系统疾病)、增进健康起了很大作用。本文就其在消化系统疾病方面的临床应用现状作一综述。

### 1 微生态平衡与微生态平衡失调<sup>[6,9]</sup>

人一出生就与外界微生物接触,并很快在体内、体表形成了正常的微生物群。这些微生物为人类生命存在不可分割的组成部分。人类从出生到死亡,一直与其体内、体表的正常微生物保持着微生态平衡。微生态平衡是在长期历史进化过程中形成的正常微生物群与宿主在不同发育阶段的生理性组合,是细胞水平或分子水平上的平衡。一些疾病的发生与人体正常微生物群结构的改变和宿主的生理功能的改变密切相关。微生态失调是指正常微生物之间以及正常微生物与其宿主之间的微生态平衡由生理性组合转变为病理性组合的状态。这个平衡包括微生物与宿主两个方面,而不单是细菌的平衡。微生态失调是指正常菌群与宿主两方面的失调,而菌群失调是指正常菌群的失调。微生态失调包括菌群种类比例失调和定位转移(易位)两大类。菌群失调即菌群比例失调,是指肠道原生菌中微生物群落或种群发生定性或定量改变,细菌总数减少,表现为优势种群数量减少或明显减少,出现杆菌与球菌种群比例明显改变或倒置。

#### 1.1 菌群失调

菌群失调分为3度

1.1.1 I度失调 临床上无不适或仅有轻微排便异常, 常见于抗生素或化学疗法之后, 若停药可以自然恢复, 属可逆性改变。

1.1.2 II度失调 在诱因消除后, 仍保留原失调状态, 菌群生理性波动转变为病理性波动。见于慢性肠炎、慢性肾盂肾炎、慢性咽炎、慢性口腔炎等。

1.1.3 III度失调 又称菌群交替或二重感染, 肠道原籍菌大部分被抑制, 只有少数菌种占绝对优势, 过度繁殖, 如葡萄球菌、难辨梭状芽孢杆菌、绿脓杆菌、变形杆菌、白色念珠菌等。临床上常见于抗生素使用不当, 如使用时间过长、经常使用广谱抗生素; 久用或滥用皮质类固醇激素; 肿瘤化疗或放疗; 使用免疫抑制剂; 严重创伤等引起的应激状态等; 重症肝炎、糖尿病、恶性肿瘤以及存在免疫功能低下的疾病。应用抗生素的过程中, 大量具有定植抗力的原籍菌被抑杀, 耐药的难辨梭状芽孢杆菌趁机定植于肠黏膜, 其毒素可引起伪膜性肠炎。

## 1.2 定位转移

定位转移亦称易位, 定位转移分为横向转移和纵向转移。横向转移是由原定位向周围转移, 如下消化道菌向上消化道转移, 结肠菌向小肠转移, 引起小肠污染综合征 (small bowel contamination syndrome); 下泌尿道菌向肾盂转移, 阴道菌向子宫卵巢转移。纵向转移是指细菌由原位向肠黏膜深层乃至向全身转移。纵向转移常先有菌群失调, 病原微生物致肠黏膜充血、水肿与炎症, 细菌经淋巴、血行向淋巴结、肝脾、腹膜及全身转移。

定位转移的原因是菌群比例有重大变化, 出现优势繁殖而扩散; 或是由于疾病、手术、应用免疫抑制剂、放疗等导致宿主免疫功能低下、抵抗力降低, 使原籍菌结构失衡。

微生态制剂治疗方法基本点是从生理学观点出发, 调整正常微生物群的结构, 扶持正常菌群, 抑制致病菌或条件致病菌, 纠正微生态失调, 促进微生态平衡来防治疾病。

## 2 腹泻

感染性腹泻本质上就存在着菌群失调, 肠道致

病微生物占优势引起疾病。感染性腹泻可分为炎症性和非炎症性两大类。感染性腹泻主要致病微生物是志贺菌、沙门菌、弯曲菌、肠出血性大肠杆菌、难辨梭状芽孢杆菌和溶组织阿米巴等, 通常感染结肠, 侵入黏膜致充血水肿、炎症性渗出, 表现为多次小量排便, 肉眼可见黏液血便, 可有发热等中毒症状, 一般不发生脱水, 粪便常规检查白细胞阳性。非炎症性腹泻通常表现为大量的水泻, 粪便白细胞阴性, 病原微生物主要为病毒 (轮状病毒、诺瓦克病毒)、霍乱弧菌、产毒素性大肠杆菌、引起食物中毒的葡萄球菌以及蓝氏贾第鞭毛虫等, 这些病原体易感染小肠, 它们大多仅仅黏附在小肠内壁, 并不侵入上皮, 但刺激肠黏膜分泌, 导致明显脱水。在迁延性、慢性感染性腹泻中, 可能在大便中找不到致病菌或只见很少的致病菌如志贺菌, 但肠道出现双歧杆菌、乳杆菌等原籍菌减少, 而肠杆菌、肠球菌增加, 所以虽然致病菌消失了或减少了, 腹泻却仍持续一段时间, 这实际上是肠道微生态失调的调整过程<sup>[19-22]</sup>。

微生态制剂对微生态平衡失调相关性疾病具有良好的治疗作用。微生态制剂是通过补充或促进有益菌的繁殖, 重建正常菌群, 阻止致病菌的定植来纠正微生态失调。既能拮抗致病微生物起“生物杀手”作用, 又具有增强宿主防御机制起“生物屏障”作用。益生菌可定植于肠黏膜上皮细胞之间, 形成生物膜样结构, 阻碍外袭菌的占位和繁殖。双歧杆菌等益生菌通过其产生的脂磷壁酸 (lipoteichoic acid) 与肠黏膜上皮细胞相互作用, 紧密结合, 与其他厌氧菌一起共同占据肠黏膜表面, 形成生物屏障。生理性活菌微生态制剂通过竞争性抑制, 与致病性微生物争夺在肠道黏膜的黏附位点, 从而占位、参与肠生物屏障的构建, 竞争或排斥过路菌和外袭菌的定植。伯拉德酵母菌 (*saccharomyces boulardii*) 可抑制引起伪膜性肠炎的难辨梭状芽孢杆菌所产生的毒素与肠受体的结合, 从而具有保护作用。霍乱弧菌、志贺菌等能产生毒素, 活化肠上皮的腺苷环化酶并刺激 cAMP 的产生, 引起严重的分泌性水样便

腹泻,而伯拉德酵母菌的产物可与宿主肠上皮细胞受体发生作用,可下调霍乱弧菌等致病菌的毒素活化腺苷环化酶产生 cAMP,抑制水和电解质的分泌与丢失。病毒抑制肠道黏膜双糖酶的活力,从而不能分解和吸收摄入的含双糖类物质,后者在肠腔形成高渗性物质而致水样便腹泻,微生态制剂可补充或激活肠黏膜双糖酶的活性,防治病毒性腹泻<sup>[1-3]</sup>。

微生态制剂具有产生有机酸(如乙酸、丙酸、乳酸)、细菌素、过氧化氢等活性物质的作用,可抑制或杀死致病菌。双歧杆菌、乳杆菌、粪肠球菌等生理性细菌可产生短链脂肪酸,使肠道 pH 下降,拮抗伤寒杆菌、痢疾杆菌、绿脓杆菌和产气荚膜杆菌等致病菌。干酪乳杆菌 GG、植物乳杆菌、枯草芽孢杆菌和肠球菌可产生苯甲酸、甲基乙内酰脲、环丝素等,可抗革兰阳性和革兰阴性致病菌。枯草杆菌能产生活性肽类物质、枯草杆菌素、芽孢杆菌素和芽孢菌素,具有抗致病微生物作用。干酪乳杆菌 GG、植物乳杆菌、枯草芽孢杆菌可产生杀菌的过氧化氢。双歧杆菌可产生双歧杆菌素,嗜酸乳杆菌可产生嗜酸菌素、乳酸菌素等,对沙门菌、志贺菌、葡萄球菌、假单胞菌等有抑菌作用。双歧杆菌等可使肠道内结合型胆汁酸分解为游离型胆汁酸,后者有很强的抑制腐生菌的作用。这些实际上是在肠道黏膜起“化学屏障”的作用<sup>[3,4]</sup>。

微生态制剂中的活菌可促进人体的 B 细胞产生抗体,活菌本身也可作为非特异性免疫调节因子激活免疫细胞,促进免疫系统的发育、成熟,如实验研究表明,双歧杆菌、乳杆菌等复合微生态制剂可使血中 CD56<sup>+</sup>淋巴细胞、NK 细胞、CD4<sup>+</sup>细胞、CD25<sup>+</sup>细胞比例和活性增高,能刺激巨噬细胞产生 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、NO、IL-6、TNF- $\alpha$  等,有利于杀灭致病微生物,提高特异性抗体 IgA 产生<sup>[7-9]</sup>。

腹泻的发生率很高,我国成人平均每年每人发生腹泻 0.7 次,儿童 2.5~3.5 次。1993 年中国腹泻病诊断治疗方案研讨会已明确指出,仅 30% 腹泻的病因为侵袭性感染,需要抗生素治疗。但临床上因腹泻滥用抗生素的现象不少,不但无的放矢,而且

抑制正常菌群,加重菌群失调。

## 2.1 急性腹泻

急性腹泻一般诊治原则如下:

2.1.1 详尽采集病史和认真查体,积极确定病因、病原。粪便中有白细胞提示炎症性疾病,但应注意,缺血性肠病、炎性肠病或放射性肠病亦可导致粪便白细胞阳性,大多数实验室粪便培养仅能检出沙门菌、志贺菌和弯曲菌,若怀疑霍乱弧菌、大肠杆菌 O157:H7、耶尔森菌、难辨梭状芽孢杆菌感染,应进行特殊培养。难辨梭状芽孢杆菌细胞毒素检测是该菌感染的首选检查方法,若疑诊病毒感染,可采用酶联免疫吸附法检测轮状病毒、诺瓦克病毒。对患者菌群亦应进行分析。

2.1.2 积极处理严重并发症,纠正脱水、休克,预防继续通过胃肠道丢失体液和补充电解质是重要措施,可通过口服补液,必要时静脉补液。

2.1.3 加强支持治疗,食用易于消化的食物,要有新鲜蔬菜、充足的维生素。对腐败性腹泻,可采用高碳水化合物、低蛋白饮食,同时口服产乳酸菌的微生态制剂;对发酵性腹泻应进高蛋白、低碳水化合物饮食。

2.1.4 合理应用抗生素 抗生素治疗对大多数急性感染性腹泻患者无益。急性水样便患者(约占 70%)多为病毒或产毒素细菌感染,一般不用抗生素,只要进行液体疗法,患者多可自愈。对特异性抗生素治疗受益的成人病例为志贺菌、沙门菌、弯曲菌、产气单胞菌感染及溶组织阿米巴和贾第鞭毛虫感染等。对重症患者选用抗生素治疗,黏液脓性、黏液血性便患者(约占 30%)多为侵袭性细菌感染,宜选用一种有效的抗生素治疗,若用药 48~72 h 病情无好转,可考虑更换另一种抗生素。

2.1.5 合理应用微生态制剂 细菌性痢疾可选用氨苄青霉素或喹诺酮类药物,可同时选用对多种抗生素耐药的微生态制剂,如美常安、金双歧、米雅等。已有许多应用含地衣芽孢杆菌、双歧杆菌、酪酸菌等益生菌或合生元的微生态制剂与抗菌药物对照临床研究的报道,表明单用微生态制剂对于轻、



中型急性感染性腹泻有良好的治疗效果<sup>[11-18]</sup>。

①旅行者腹泻<sup>[19-22]</sup>：每年大约1 200万国际旅游者中，30%~40%会发生腹泻。5%~10%的患者发生痢疾，1%~2%的旅行者发生持续性腹泻，可转为慢性。发病与饮食结构和生活习惯改变有关，在60%~80%的旅行者腹泻患者的粪便中可分离出病原体，常见的是产毒素大肠杆菌，其次可检出志贺菌、沙门菌、弯曲菌、轮状病毒等，亦有病原不明者。抗生素似有预防效果，但是却极可能发生副作用，尤其是抗生素相关性肠炎以及阴道白色念珠菌病；儿童的主要危险包括骨髓造血不良再生性障碍性贫血，或出现抗生素耐药，细菌过度繁殖。微生态制剂有良好的防治效果，首次宜加量使用，病情稳定后再逐步停药。

②O157:H7致病性大肠杆菌肠炎<sup>[20-22]</sup>：1982年报道大肠杆菌O157:H7是一种致病菌。据调查平均每年发生2~3次大肠杆菌O157:H7的暴发性流行。大肠杆菌O157:H7是导致血性腹泻的重要原因。约有10%的患者并发溶血性尿毒综合征(hemolytic-uremic syndrome, HUS)。本病病死率高。大肠杆菌O157:H7的主要感染源是餐馆或家庭被污染的肉馅、瓜、菜和水。潜伏期3~5d。首发症状是水泻和腹绞痛。95%以上的病例有血性粪便。粪便经Sorbitol-MacConkey琼脂凝胶基质培养可确诊。治疗原则是通过口服和(或)静脉输液纠正脱水。尚无证据表明抗生素治疗有效，而且抗生素可刺激O157:H7致病性大肠杆菌表达志贺菌毒素基因而诱发急性肾功能衰竭，病死率高达90%以上。应用益生菌可拮抗O157:H7致病性大肠杆菌黏附和定植，有助于控制病原。

③抗生素相关性出血性结肠炎与伪膜性结肠炎：应用抗生素引起的以腹泻、血便、腹痛等为表现的结肠炎称为抗生素相关性结肠炎或抗生素相关性腹泻。本病有两个临床、病理类型：a.抗生素相关性出血性结肠炎<sup>[23, 25, 29, 30]</sup>是由口服青霉素(主要是氨苄青霉素、羟氨苄青霉素)以及三代头孢菌素(头孢呋辛)引起的结肠炎，一般在用药2~7d后

发生下腹痛伴水样泻，4~6h后出现血便。发病年龄5~86岁。发病6d内结肠黏膜可见出血及小溃疡，在停药后3d症状缓解。可能的机制是肠道致病菌过度繁殖及(或)变态反应。b.伪膜性结肠炎是梭状芽孢杆菌引起的结肠炎，其特点是肠黏膜表面由难辨梭状芽孢杆菌渗出所致的黄色或白色伪膜覆盖。难辨梭状芽孢杆菌是革兰阳性厌氧菌，70%婴儿和近30%健康成人的正常粪便菌群中存在该菌。健康情况下由于其他优势常驻菌的影响其不会过度繁殖。在接受抗生素治疗后正常肠道菌群发生变化，耐药的难辨梭状芽孢杆菌大量繁殖。该菌可产生A、B两种毒素，毒素B毒力更强，能直接损伤肠壁，导致伪膜性结肠炎。难辨梭状芽孢杆菌结肠炎主要是医源性疾病，引起难辨梭状芽孢杆菌腹泻或结肠炎的抗生素主要是林可霉素、头孢菌素、氨苄青霉素及羟氨苄青霉素。有原发病或免疫功能低下者，如晚期肿瘤、肝肾功能障碍、糖尿病、肿瘤化疗或放疗、艾滋病以及使用免疫抑制剂者易患本病。少数伪膜性肠炎患者无抗生素用药史，某些化疗药、肠缺血、严重烧伤、脊髓损伤和结肠梗阻亦可改变正常肠道菌群，出现难辨梭状芽孢杆菌相关性肠炎。伪膜性肠炎的主要临床表现是腹泻、发热、腹痛、脱水、中毒性巨结肠和肠穿孔，可危及生命。腹泻为水样，绿色，有黏液，少数为血性。本病一旦确诊，首先应停用有关抗生素，给予非特异性支持治疗，难辨梭状芽孢杆菌结肠炎患者可以口服甲硝唑(250mg，日4次，连续10d)、杆菌肽(25 000μV，每日4次，连续10d)或万古霉素(500mg，每日4次，连续10d)。过去曾有人用健康人粪便灌肠治疗，旨在补充肠道正常菌群，目前已废弃此方法(因该法既不卫生又易传染病毒性肝炎)，代之以微生态制剂。含有双歧杆菌、酪酸菌、乳酸杆菌<sup>[26-30]</sup>等制剂微生态制剂(1~2g，每日4次，连续14d)有良好的治疗作用，可重建正常的肠道菌群<sup>[27-30]</sup>。难辨梭状芽孢杆菌毒素的肠受体是一种对蛋白质酶敏感的高分子糖蛋白。非致病性的伯拉德酵母菌可抑制难辨梭状芽孢杆菌产生的毒素

与肠受体的结合,从而起到保护作用<sup>[24,25]</sup>。

④肠真菌病:肠真菌病主要由念珠菌、毛霉菌、组织胞浆菌和放线菌等引起,一般发生于免疫功能低下,长期使用糖皮质类固醇、广谱抗生素、抗肿瘤药物或接受放射治疗的患者,通常为院内感染。根据不同病原选择不同的抗真菌药。念珠菌性肠炎选用氟康唑、咪康唑、制霉菌素等;对放线菌性肠炎首选青霉素;组织胞浆菌性肠炎用两性霉素B。可在应用氟康唑等抗真菌药的同时应用耐抗真菌药的微生态制剂,如美常安(枯草杆菌、粪肠球菌)、米雅(芽孢酪酸菌)等;

⑤病毒性肠炎:病毒性肠炎首选微生态制剂,如原籍菌与共生菌联用:金双歧加整肠生(地衣芽孢杆菌)、培菲康(双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪链球菌)加整肠生,或大剂量美常安<sup>[9,10]</sup>。

⑥食物过敏性肠炎:临床前瞻性研究证实,婴幼儿早期给予益生菌,通过重建肠道微生态结构,可明显减少过敏反应发生率及缓解过敏症状。微生态制剂通过以下机制发挥抗过敏作用:a 调整 Th<sub>1</sub> 淋巴细胞/Th<sub>2</sub> 淋巴细胞比例,诱导 Th<sub>1</sub> 细胞向 Th<sub>2</sub> 细胞分化,抑制 IgE 的产生;b 减轻肠道炎症反应;c 降低小肠黏膜通透性,修复肠道屏障功能,遏制肠道内大分子抗原经细胞间和细胞内途径转运;d 纠正因肠道内定植的益生菌数量减少而导致的免疫系统障碍。因肠道菌群中双歧杆菌种类与过敏反应的发生有关,患儿双歧杆菌以青春型为主,而健康儿以婴儿型双歧杆菌为主<sup>[2,9]</sup>。

综上所述,微生态制剂适合用于下列急性腹泻:①非感染性腹泻;②轻型急性腹泻水样便者;③对于急性中型、重型腹泻的恢复期或已有菌群失调者;④病毒感染引起的腹泻;⑤抗生素相关性腹泻(抗生素相关性肠炎);⑥O157:H7 致病性大肠杆菌肠炎;⑦食物过敏性肠炎;⑧其他,如与饮食结构和生活习惯改变密切相关的旅行者腹泻等。

## 2.2 慢性腹泻

慢性腹泻的疾病中非感染性疾病亦较多,大多无需应用抗生素,微生态制剂可作为辅助性治疗药

物<sup>[31-39]</sup>治疗下列病因引起的腹泻:①胃部疾病:慢性萎缩性胃炎、胃大部切除术后胃酸缺乏等;②肠易激综合征;③肠道非感染性疾病:炎症性肠病、吸收不良综合征、放射性肠炎、肠道肿瘤等;④胰腺疾病:慢性胰腺炎、胰腺癌等;⑤肝胆疾病:肝硬化、慢性肝炎、胆石病、慢性胆囊炎等;⑥内分泌代谢疾病:甲亢、糖尿病等;⑦系统性疾病:系统性红斑狼疮、硬皮病等;⑧其他:抗生素使用不当、尿毒症等。一些慢性肠道感染如慢性菌痢、小肠细菌过度生长(如术后短肠综合征)等,亦常用微生态制剂治疗。对于以下几种特殊类型的腹泻,微生态制剂具有良好的治疗作用:

2.2.1 肠易激综合征(IBS)<sup>[33-38]</sup> 肠易激综合征的发病机制未明,可能与肠道菌群失调、胃肠动力异常、内脏感觉过敏、精神因素、食物因素等有关。据报道,50%~80%以上患者存在肠道菌群失调,双歧杆菌、类杆菌及肠杆菌数量减少,梭菌增加。应用双歧杆菌制剂后,双歧杆菌、类杆菌及肠杆菌数量明显增加,患者腹泻或腹泻与便秘交替、腹胀、腹痛症状缓解,小肠细菌过度生长有关试验测试阴转,临床有效率达 91.4%。

2.2.2 炎性肠病 炎性肠病是原因未明的慢性肠道炎性疾病,包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,可能由感染、遗传及免疫反应异常等多种因素的相互作用所致,以肠道局部免疫功能紊乱为主。近年来对发病中肠道菌群功能改变加以重视。在研究宿主与菌群之间可能发生的相互作用时,注意到菌群相关性对机体解剖结构和生理功能的影响,发现活动性肠炎患者肠道厌氧菌及乳杆菌数量普遍下降,肠球菌及酵母菌增加。肠道菌群失调导致肠上皮对致病菌反应过高。目前微生态制剂在炎症性肠病的临床应用尚在探索阶段<sup>[9]</sup>。

### 2.2.3 乳糖不耐受症

乳糖酶缺乏是指各种原发性或继发性小肠黏膜刷状缘乳糖酶缺乏。原发性乳糖酶缺乏为小肠先天性刷状缘单一乳糖酶缺乏。成人乳糖酶缺乏常见。随年龄增长,小肠乳糖酶的活性逐渐减低,饮牛奶

或食入奶类制品后出现腹胀、排气、腹泻、腹鸣等症状,是因小肠内未被消化的乳糖增加了肠腔内渗透压,产生渗透性腹泻;乳糖在结肠被细菌发酵后产生有机酸和气体,引起上述乳糖不耐受症。防治该症的主要药物是含 $\beta$ -乳糖苷酶的原生菌制剂。如保加利亚乳杆菌、嗜酸乳杆菌、嗜热链球菌含有乳糖酶,可纠正乳糖酶缺乏,效果明显<sup>[39]</sup>。食用添加乳糖酶或乳糖已部分水解的酸奶,可防治乳糖吸收不良引起的不耐受症。

### 3 肝硬化及肝性脑病

研究资料表明,在肝硬化甚至在慢性肝炎阶段,即已存在肠道微生态失调,出现双歧杆菌、类杆菌减少,革兰阴性杆菌过度生长,且与慢性肝病的严重程度 Child-Pugh 分级相关。在肝硬化时,门脉高压,胃肠道淤血,使肠黏膜屏障功能受损,肠腔 pH 改变,导致菌群失调。失调程度与肝功能损害程度成正比。虽然肠道内的致病菌可产生大量内毒素,但完整的肠黏膜能发挥有效屏障作用。以专性厌氧菌为主的正常肠道菌群,也限制了致病菌极其内毒素与肠黏膜的接触,防止内毒素进入血循环。内毒素血症与肝功能损害互为因果,是肠源性内毒素血症、肝功能衰竭综合征的共同基础。肝性脑病的发生发展与内毒素血症密切相关。肠道菌群失调是血浆内毒素水平升高的重要原因之一<sup>[40-43]</sup>。

乳果糖、水苏糖同属低聚糖分子类益生元制剂。在肠道内不被吸收,有利于某些有益菌如乳酸杆菌、双歧杆菌的生长,可在肠道内分解成乳酸和醋酸,抑制致病菌的生长,防止人体受到感染。肝硬化患者服用乳果糖、水苏糖后,肠道双歧杆菌、乳酸杆菌增多。通过抑制有害菌,减少肠内腐败菌产生的毒素和含氮的有害物质,减少革兰阴性杆菌的内毒素的形成和释放,控制内毒素血症,减轻对肝的有害作用;降低肠道的 pH,使氨变为难吸收的离子型铵排出体外,降低血氨和脑内氨的浓度,减轻肝性脑病症状<sup>[44-51]</sup>。

微生态制剂(如双歧杆菌、乳杆菌)参与维生素的代谢,合成多种维生素(如 B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、

烟酸等);促进蛋白质的消化、吸收和利用;促进钙、铁、锌等的吸收;能抑制分解维生素的细菌,如双歧杆菌能抑制分解维生素 B<sub>1</sub> 的芽孢杆菌。微生态制剂(如肠球菌)参与脂质的代谢,降低血脂,对于改善肝功能是有益的<sup>[7-9]</sup>。

### 4 便秘<sup>[6]</sup>

乳果糖、水苏糖等低聚糖在肠道内经细菌作用后形成短链脂肪酸,能促进肠蠕动,增加肠腔内的渗透压,刺激肠腔水分分泌,从而缓解便秘症状。

### 5 抗肿瘤作用

实验研究发现,微生态制剂可抑制腐败菌的生长,减少一些致癌物质的产生,降解其产生的致癌物质;因酸化肠道、促进肠蠕动,缩短致癌物质与肠黏膜上皮的接触时间,有利于致癌物质的排泄。数种乳杆菌、双歧杆菌可结合某些致癌物质,如黄曲霉毒素 B<sub>1</sub>、亚硝酸胺等,双歧杆菌可吸附油炸食品、熏烤食品中致癌物质的诱变原。双歧杆菌能激活机体巨噬细胞的吞噬活性,产生 TNF- $\alpha$ 、Inf- $\gamma$ 、NO 等细胞因子,有助于杀灭癌细胞。双歧杆菌通过肿瘤细胞凋亡表达基因诱导肿瘤细胞凋亡,并可促进肿瘤细胞异变,诱导肿瘤细胞的老化和异质化,以便于体内吞噬细胞将其识别和捕杀。微生态制剂可增强肿瘤患者对放疗的耐受性,调整放疗、化疗过程中易出现的菌群失调<sup>[7-9,51,52]</sup>。

### 6 问题与展望

微生态制剂在临床应用方面已取得一定的效果,但目前有关微生态制剂的药理学研究,如对各种制剂相关活菌的药代动力学、定植时间、剂量、疗程等尚不清楚;对于药效的评估,从循证医学角度出发,尚缺乏大规模、多中心、随机、双盲、有严格对照的前瞻性临床试验和评价,因一些疾病本身存在自限性,对微生态制剂的确切防治效果尚应进行科学评价。微生态制剂对于具体疾病是作为首选治疗药物,常规治疗药物,还是辅助治疗药物均有待于准确定位和共识。微生态制剂一定会有广阔的临床应用前景。



## 【参考文献】

- [1] Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents: A neglected modality for treatment and prevention of selected intestinal vaginal infection. *JAMA*, 1996, 275: 870~876
- [2] Saxelin M. Colonization of the human gastrointestinal tract by probiotic bacteria. *Nutrition Today*, 1996, 31: 55~58
- [3] Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*, 1995, 125 (6): 1401~1412
- [4] Yoshio Araki, Akira Andoh, Yoshihide Fujiyama, et al. Short-term oral administration of a product derived from a probiotic, *Clostridium butyricum* induced on pathological effects in rats. *International Journal of Molecular Medicine*, 2002, 9: 173~182
- [5] 张勇, 余倩, 刘衡川, 等. 双歧乳中益生元对改善肠道菌群功效的研究. *中国微生态学杂志*, 2001, 13 (2): 78~80
- [6] Clausen MR, Mortensen PB. Lactulose, disaccharides and colonic flora: clinical consequences. *Drugs*, 1997, 53 (6): 930~942
- [7] 朱俊臣. 双歧杆菌对人体的生理作用及研究进展. *中国微生态学杂志*, 2000, 1: 53~55
- [8] 李英琪. 微生态制剂-双歧杆菌的生理学和药理学研究及应用进展. *现代应用药学志*, 1995, 12: 11~13
- [9] 熊德鑫. 现代肠道微生态学. 北京: 中国科学技术出版社, 2003, 189~212
- [10] Costa SF, Marinho I, Aralio EA, et al. Nosocomial fungemia: a 2-year prospective study. *J Hosp Infect*, 2000, 45: 69~76
- [11] 刘晓清, 盛瑞媛, 吴梓涛, 等. 地衣芽孢杆菌颗粒剂治疗急性腹泻的随机对照研究. *中国微生态学杂志*, 2000, 9 (10): 700~702
- [12] 李云平. 金双歧治疗急性腹泻 50 例疗效观察. *山东医药*, 2003, 43 (7): 14~16
- [13] 陈亚莉. 金双歧治疗小儿腹泻 188 例疗效观察. *陕西医学杂志*, 2003, 32 (10): 934~936
- [14] 瞿慧芬. 粪便涂片检查对婴幼儿秋季腹泻肠道微生态失调的观察. *中国微生态学杂志*, 2000, 4: 42~44
- [15] 甘立平, 杨昭徐, 傅丽娜, 等. 肠乐康治疗急性肠炎 694 例. *中国新药杂志*, 2001, 10 (6): 460~463
- [16] 程留芳, 甘立平, 董蕾. 酪立宁胶囊治疗急性慢性腹泻 70 例. *中国新药杂志*, 2002, 11 (4): 317~320
- [17] 张书红. 婴幼儿急性腹泻的微生态制剂灌肠疗法疗效观察. *天津医学*, 2003, 302 (9): 568~569
- [18] 刘静炎. 金双歧治疗婴幼儿迁延性腹泻. *药物与临床*, 2003, 24 (19): 69~71
- [19] Dupont H, Ericsson C. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. *N Engl J Med*, 1993, 328: 1821~1827
- [20] Su C, Brandt LL. *Escherichia coli* 0157: H7 infections in humans. *Ann Intern Med*, 1995, 123: 698~714
- [21] Consensus Conference Statement. *Escherichia coli* 0157:H7 infection—an emerging national health crisis, July 11~13 1994. *Gastroenterology*, 1995, 108: 1923~1934
- [22] Boyce T, Swerdlow D, Griffin P. *Escherichia coli* 0157: H7 and hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*, 1995, 333: 364~368
- [23] Bartlett JG. Pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated colitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH ed. *Feldman Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Harcourt Publishers Limited, 2001, 1633~1647
- [24] Mitty R, LaMont J. *Clostridium difficile* diarrhea: pathogenesis, epidemiology and treatment. *Gastroenterologist*, 1994, 2: 61~69
- [25] Surawicz, CM, Elmer GW, Speelman, P, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: A prospective study. *Gastroenterology*, 1989, 96: 981~986
- [26] Siitonen S, Vapaatalo H, Salminen S, et al. Effect of *Lactobacillus GG* yoghurt in prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Ann Med*, 1990, 22: 57~62
- [27] Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92: 739~750
- [28] Miller AM, Bassett ML, Dahlstrom JE, et al. Antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 13: 1115~1118
- [29] 黎介寿. 抗生素相关性肠炎-假膜性肠炎. *腹部外科*, 2000, 13: 188~189
- [30] 李云平, 许强, 胥飞. 金双歧预防抗生素相关性腹泻疗效. *河北医学*, 2002, 8 (12): 1129~1131
- [31] 王一平, 欧阳钦, 等. 金双歧及培菲康治疗慢性腹泻的随机对照研究. *四川医学*, 2000, 21 (7): 595~597
- [32] 吴安华. 老年顽固性肠道菌群失调诊治的体会. *中国微生态学杂志*, 1999, 4: 41~43
- [33] Primemtel M, Eyely J, Chow BA, et al. Eradication of small bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syn-

- drome. Am J Gastroenterol, 2000, 95: 3503~3506
- [34] Toskes PP, Kumar A. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome In: Feldman M. Scharschmidt BF. Sleisenger MH ed. Feldman Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 6th ed. Harcourt Publishers Limited, 2001, 1523~1535
- [35] 张达荣, 萧树东. 丽珠肠乐(回春生)治疗小肠细菌过度繁殖综合征及肠易激综合征的近期疗效观察. 中国微生态学杂志, 1993, 5: 16~21
- [36] 张厚德, 曾宗铭. 小肠细菌过度生长综合征与肠易激综合征关系研究. 中国微生态学杂志, 2001, 13 (4): 208~209
- [37] 傅丽娜, 张泰昌, 张尚忠, 等. 肠乐康治疗肠易激综合征 347 例. 中国新药杂志, 2001, 10 (6): 463~466
- [38] 张达荣, 董晓旭, 龙福宝, 等. 肠易激综合征患者服用酪酸梭菌制剂后肠道菌群状况. 中国微生态学杂志, 1999, 11 (3): 164~167
- [39] Shaw AD, Davies GJ. Lactose intolerance: problems in diagnosis and treatment. J Clin gastroenterol, 1999, 28: 869~872
- [40] Li LJ, Wu Z, Ma W, et al. Change in intestinal microflora in patients with chronic severe hepatitis. Chin Med, 2001, 114: 869~872
- [41] 华静, 李继强, 曾明德, 等. 肝硬化患者肠道菌群的研究. 中华肝病杂志, 1998, 6: 79~81
- [42] 吴仲文, 李兰娟, 马伟杭, 等. 慢性重症肝炎患者肠道定植抗力的研究. 中华肝病杂志, 2001, 6: 329~330
- [43] Van Derouwer SJH. Intestinal endotoxemia clinical significance. Gastroenterology, 1998, 94: 825~829
- [44] Murawaki Y, Kobayashi M, et al. Effects of lactulose on intestinal bacterial flora fecal organic acids in patients with liver cirrhosis. Hepatol Res, 2000, 17: 56~64
- [45] 李迎慧, 刘衡川, 余倩, 等. 肠康双歧杆菌增殖胶囊对肠道菌群影响的研究. 中国微生态学杂志, 2001, 13: 138~139
- [46] Horsmans Y, Solbreux PM, Daenens C, et al. Lactulose improves psychometric testing in cirrhotic patients with subclinical encephalopathy. Ali Pha Ther, 1997, 11: 165~170
- [47] Watanabe A, Sakai T, Sato S, et al. Clinical efficacy of lactulose in cirrhotic patients with and without subclinical hepatic encephalopathy. Hepatology, 1997, 26: 1410~1414
- [48] 李瑞军, 杨昭徐. 肝性脑病的药物治疗. 中国新药杂志, 2001, 10 (3): 75~79
- [49] 李春梅, 王超, 张成有, 等. 丽珠肠乐对肝硬化疗效的观察. 中国微生态学杂志, 1994, 6 (2): 21~23
- [50] 卜淑蕊, 关志明, 闫柱. 调整肠道菌群对肝硬化大鼠组织学的影响. 中国微生态学杂志, 2001, 13 (2): 83~84
- [51] 蔡访勤. 肠道菌群与结肠癌. 中国微生态学杂志, 1992, 3: 72~78
- [52] 孔宪寿, 王文凤, 陆立君. 分叉双歧杆菌对小鼠腹水瘤的抑制作用. 中国微生态学杂志, 1992, 4: 1~3

文章编号: 1672-3384 (2004) -05-0034-06

## 微生态制剂的分类及临床应用新进展

【作者】 牟方宏<sup>1, 2</sup> 胡伏莲<sup>1</sup>

1 北京大学第一医院 (北京 100034)

2 航天中心医院 (北京 100039)

【中图分类号】 R97

【文献标识码】 B

微生态学是近年来发展的一门新兴生命科学。在人的胃肠道栖息着大约  $10^{14}$  个, 约 400 多种, 占粪便湿重的 20%~40%, 可分为 3 大类: ①厌氧菌, 也称为共生菌或益生菌, 占总数的 99% 以上, 以双歧杆菌及类杆菌为代表, 这些细菌对宿主有益无

害, 有保持宿主健康的作用。②需氧菌, 包括韦氏梭菌、葡萄球菌、变形杆菌、假单胞菌等。在生态平衡时这些细菌数量少, 不会致病, 但如果数量超出了正常水平, 则引起宿主发病。③兼需氧菌, 即中间菌, 如乳杆菌、大肠杆菌、链球菌等, 数量介