

酪酸梭菌二联活菌对儿童抗菌药物相关性腹泻的预防作用及肠道菌群的影响

王安琪, 厉兰, 彭贻界, 刘文春*

恩施州中心医院 儿科, 湖北 恩施 445000

【摘要】目的 探讨酪酸梭菌二联活菌对儿童抗菌药物相关性腹泻(AAD)的预防作用及肠道菌群的影响。**方法** 选取2019年12月至2021年12月恩施州中心医院儿科接受抗菌药物治疗的患儿作为研究对象,按随机数字表法分为对照组和观察组。对照组给予常规抗感染药物治疗,观察组在对照组基础上加用酪酸梭菌二联活菌治疗。比较两组患儿住院时间、抗菌药物使用时间、AAD发生率、排便次数、腹泻持续时间、肠道菌群、炎症因子及不良反应发生情况。**结果** 共纳入患儿120例,对照组与观察组各60例。对照组患儿住院时间和抗菌药物使用时间均长于观察组,分别为 (9.32 ± 0.64) d比 (7.32 ± 0.56) d和 (9.17 ± 0.61) d比 (7.28 ± 0.54) d(均 $P < 0.05$)。对照组AAD发生率高于观察组(31.67%比11.67%)($\chi^2=7.070, P=0.008$)。对照组治疗第1、4、7天排便次数均多于观察组,腹泻持续时间长于观察组,腹泻发生时间早于观察组(均 $P < 0.05$)。两组患儿治疗1周后真杆菌、双歧杆菌、乳杆菌数量均升高,且与对照组相比观察组更高(t 值分别为8.868、13.633和7.221,均 $P < 0.001$);两组患儿大肠埃希菌、肠球菌数量均降低,且与对照组相比观察组更低(t 值分别为22.533、12.230,均 $P < 0.001$);两组患儿血清TNF- α 、IL-2、IL-6水平均降低,且与对照组相比观察组更低(均 $P < 0.001$)。**结论** 酪酸梭菌二联活菌能够有效降低住院抗菌药物治疗儿童AAD发生率,减轻其临床症状,同时改善患儿肠道菌群、降低炎症反应。

【关键词】 酪酸梭菌二联活菌;儿童;抗菌药物相关性腹泻;肠道菌群

【中图分类号】 R977.9;R725.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2023)03-0034-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.03.007

Effect of clostridium butyricum duplex viable on prevention and intestinal flora of antibiotic-associated diarrhea in children

WANG An-qi, LI Lan, PENG Yi-jie, LIU Wen-chun*

Department of Pediatrics, Enshi Central Hospital, Hubei Enshi 445000, China

【Abstract】 Objective To investigate the preventive effect of clostridium butyricum duplex viable on children with antibiotic-associated diarrhea (AAD) and the effect of intestinal flora. **Methods** Children who received antibiotic treatment in the Pediatrics Department of Enshi Central Hospital from December 2019 to December 2021 were selected as the research subjects, and divided into the control group and the observation group by random number table method. The control group was given conventional anti-infective treatment, and the observation group was additionally treated with clostridium butyricum dual viable bacteria powder. The length of hospital stay, antibiotic application time, AAD incidence, defecation frequency, diarrhea duration, intestinal flora, inflammatory factors and adverse reactions were compared in two groups. **Results** A total of 120 children were observed, 60 in the control group and 60 in the observation group. The length of hospital stay and antibiotic application time in the control group were longer compared with observation group of each group was (9.32 ± 0.64) d vs (7.32 ± 0.56) d, (9.17 ± 0.61) d vs (7.28 ± 0.54) d (all $P < 0.05$). The incidence of AAD in the control group was significantly

基金项目:湖北省恩施土家族苗族自治州科技计划(E20200013)

*通信作者:刘文春,硕士,主任医师,研究方向:小儿常见疾病。E-mail:283550100@qq.com

higher compared with the observation group (31.67% vs 11.67%) ($\chi^2=7.070$, $P=0.008$). The number of bowel movements in the control group on the 1st, 4th and 7th days of treatment were more than those in the observation group, and the duration of diarrhea was longer than that in the observation group, the time of diarrhea occurred earlier than that in the observation group (all $P<0.05$). One week after treatment, the numbers of *Eubacterium*, *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the two groups were increased, and compared with the control group, the numbers of the observation group were higher ($t=8.868$, 13.633, 7.221, all $P<0.001$). The numbers of *Escherichia coli* and *Enterococcus* decreased after treatment, and that were lower in the observation group compared with the control group ($t=22.533$, 12.230, all $P<0.001$). One week after treatment, the serum levels of TNF- α , IL-2 and IL-6 in the two groups were decreased, and compared with the control group, the TNF- α , IL-2 and IL-6 in the observation group were lower (all $P<0.001$). **Conclusion** Clostridium butyricum duplex viable can effectively reduce the incidence of AAD in hospitalized children treated with antibacterial drugs, alleviate their clinical symptoms, improve the intestinal flora, and reduce inflammatory response.

【Key words】 clostridium butyricum duplex viable; children; antibiotic-associated diarrhea; intestinal flora

抗菌药物相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)又称不明原因腹泻,是指使用抗菌药物后出现的无法用其他原因解释的腹泻,轻度患者常表现为腹泻,随着病情发展,患者出现发热、乏力、腹痛等症状,严重者会引起伪膜性肠炎,威胁患者生命安全^[1]。目前可以通过补充微生态制剂、单克隆抗体疗法和粪菌移植等多种方法进行治疗,其中益生菌是临床预防和治疗AAD的常用药物之一,包括乳酸杆菌、双歧杆菌等,能够通过多种机制维持肠道菌群平衡^[2]。酪酸梭菌二联活菌是临床较为常见的多联益生菌制剂,近年相关研究表明,酪酸梭菌二联活菌在急性慢性腹泻^[3]、新生儿黄疸^[4]等多种疾病的辅助治疗中已取得显著成效,但关于其与儿童AAD的相关研究尚少。本研究主要探讨酪酸梭菌二联活菌对儿童AAD的预防作用及肠道菌群的影响。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2019年12月至2021年12月恩施州中心医院儿科接受抗菌药物治疗的患儿作为研究对象。

纳入标准:①AAD诊断符合《医院感染诊断标准(试行)》^[5];②入院前未接受抗菌药物和益生菌治疗;③年龄1~7岁。排除标准:①入院前发生腹泻者;②合并营养不良者;③合并消化道畸形者;④不能配合本研究者。本研究已获得该院伦理委员会批准(审批号:20191206002),患儿家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 抽样与分组方法 纳入观察期内所有符合条

件的患儿,并按随机数字表法分入观察组与对照组。

1.2.2 治疗方法 对照组给予常规抗感染治疗,使用的抗菌药物为注射用头孢他啶(生产厂家:Anti-bióticos do Brasil Ltda;注册证号:H20130653),以每次50 mg/kg的剂量溶于0.9%氯化钠溶液中,每日静脉滴注2次。如果患儿出现AAD,则接受补液盐、蒙脱石散、纠正电解质紊乱以及饮食结构调整等对症治疗。观察组在对照组治疗基础上加用酪酸梭菌二联活菌散(生产厂家:科兴生物制药股份有限公司;批准文号:国药准字S20020014)治疗,每日2次,每次1袋。两组患儿均连续治疗1周。

1.2.3 观察指标 ①住院期间相关情况:住院时间、抗菌药物使用时间以及AAD的发病情况;②AAD患儿排便情况:治疗第1、4、7天的排便次数和发生腹泻时间、腹泻持续时间及停止时间;③肠道菌群:治疗前、治疗1周后的真杆菌、双歧杆菌、乳杆菌、大肠埃希菌和肠球菌数量变化。采集两组患儿治疗前、治疗1周后的新鲜大便标本1 mL,溶于9 mL 0.9%氯化钠溶液中,摇晃均匀后使用接种环将样本接种至MRS培养基,在37℃培养箱内培养72 h。通过菌落形态对各组菌群数量进行统计;④炎症因子:采集治疗前、治疗1周后患者清晨空腹外周静脉血5 mL,3000 r/min离心(离心半径10 cm)10 min后取上层清液,采用酶联免疫吸附试验检测治疗前、治疗1周后血清TNF- α 、IL-2和IL-6水平;⑤不良反应:记录患儿治疗期间不良反应发生情况。

1.2.4 统计分析 采用SPSS 21.0进行统计分析。正态分布连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 标准差表示,两组比较采用 t

检验。计数资料以百分率表示,两组比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较

共纳入患儿120例,对照组与观察组各60例。其中对照组男31例,女29例;年龄1~7岁,平均年龄(3.67±1.04)岁;体质量(17.34±3.73)kg;细菌性肺炎37例,败血症14例,化脓性脑膜炎3例,其他细菌感染6例。观察组男33例,女27例;年龄1~7岁,平均年龄(3.71±1.06)岁;体质量(17.84±3.76)kg;细菌性肺炎35例,败血症13例,化脓性脑膜炎4例,其他细菌感染8例。两组患儿一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组患儿住院时间、抗菌药物使用时间及腹泻相关情况比较

对照组患儿住院时间和抗菌药物使用时间均长于观察组($P<0.05$);对照组AAD发生率明显高于观察组($P<0.05$),见表1。

表1 两组患儿住院时间、抗菌药物使用时间及腹泻相关情况比较

组别	例数	住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	抗菌药物使用 时间(d, $\bar{x} \pm s$)	发生AAD [n(%)]
对照组	60	9.32±0.64	9.17±0.61	19(31.67)
观察组	60	7.32±0.56	7.28±0.54	7(11.67)
t/χ^2 值		15.726	17.970	7.070
P值		<0.001	<0.001	0.008

注:AAD表示抗菌药物相关性腹泻

2.3 两组AAD患儿排便次数和持续时间比较

对照组发生AAD 19例,观察组发生AAD 7例,对照组治疗第1、4、7天排便次数均多于观察组,发生腹泻时间早于观察组,腹泻持续时间长于观察组($P<$

0.05),见表2。

2.4 两组患儿治疗前后肠道菌群比较

两组患儿治疗1周后真杆菌、双歧杆菌、乳杆菌数量较治疗前均升高,且与对照组相比,观察组更高($P<0.05$);两组大肠埃希菌、肠球菌数量较治疗前均降低,且与对照组相比,观察组更低($P<0.05$),见表3。

2.5 两组患儿治疗前后炎症因子水平比较

两组患儿治疗1周后血清TNF- α 、IL-2、IL-6较治疗前均降低,且与对照组相比,观察组更低($P<0.05$),见表4。

2.6 两组患儿不良反应发生情况比较

两组患儿治疗期间均未发生与药物相关的皮疹、消化不良、恶心等不良反应。

3 讨论

3.1 酸梭菌二联活菌能够降低儿童抗菌药物相关性腹泻的发生率

抗菌药物是临床常用的药物,对特定微生物具有杀菌或抑菌作用,但是在发挥相关作用的同时还可能引起患者肠道菌群失调,诱发电解质紊乱、腹泻等并发症。AAD是使用抗菌药物后常见的并发症之一,好发于6岁以下儿童,其发病与抗菌药物引起的肠道菌群失调、肠道中胆汁和糖代谢失衡等有关^[6]。近年来,由于抗菌药物的不规范使用,导致AAD发病率逐年升高^[7]。对AAD进行早期预防和及时治疗,对改善患者预后具有重要意义。益生菌在临床上应用较为广泛,对免疫功能低下、消化不良、腹泻、便秘等疾病具有积极作用,最常用益生菌包括酵母菌、芽孢杆菌、乳酸菌、双歧杆菌等^[8]。益生菌能够与病原菌竞争黏附位点,影响病原菌定植;同时还可以分泌酸性物质降低环境pH值,抑制病原菌生长繁殖过程,进而达到

表2 发生抗菌药物相关性腹泻的患儿排便次数和腹泻发生时间及持续时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	排便次数(次)			发生腹泻时间(d)	腹泻持续时间(d)
		第1天	第4天	第7天		
对照组	19	6.48±2.03	4.97±1.32	3.25±1.24	3.15±0.16	4.83±2.17
观察组	7	4.31±1.36	3.76±1.04	2.04±0.93	5.04±0.23	3.02±1.21
t值		2.604	2.439	2.339	23.739	2.122
P值		0.016	0.015	0.028	<0.001	0.044

表3 两组患儿治疗前后肠道菌群比较(Ig copies/g, $\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=60)	观察组 (n=60)	t值	P值
真杆菌				
治疗前	7.35±0.63	7.29±0.61	0.530	0.579
治疗1周后	8.15±0.76*	9.43±0.82*	8.868	<0.001
双歧杆菌				
治疗前	7.63±0.67	7.58±0.64	0.418	0.677
治疗1周后	8.73±0.76*	10.75±0.86*	13.633	<0.001
乳杆菌				
治疗前	8.14±0.54	8.16±0.56	0.199	0.843
治疗1周后	8.87±0.67*	9.85±0.81*	7.221	<0.001
大肠埃希菌				
治疗前	10.06±0.94	10.26±0.93	1.172	0.244
治疗1周后	8.56±0.73*	6.05±0.46*	22.533	<0.001
肠球菌				
治疗前	9.47±0.87	9.35±0.85	0.764	0.446
治疗1周后	8.24±0.75*	6.79±0.53*	12.230	<0.001

注: *与同组治疗前比较, $P<0.05$

表4 两组患儿治疗前后炎症因子水平比较(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=60)	观察组(n=60)
TNF- α		
治疗前	76.35±10.46	76.07±10.41
治疗1周后	45.73±6.25*	33.47±5.38**
IL-2		
治疗前	51.07±18.54	51.34±18.67
治疗1周后	44.49±15.63*	34.28±13.26**
IL-6		
治疗前	54.32±11.43	54.76±11.45
治疗1周后	32.64±8.26*	24.51±7.54**

注: *与同组治疗前比较, $P<0.05$; **与对照组治疗后比较, $P<0.05$; TNF- α 表示肿瘤坏死因子 α ; IL-2表示白细胞介素2; IL-6表示白细胞介素6

治疗目的^[9]。本研究结果显示,对照组住院时间和抗菌药物使用时间长于观察组,AAD发生率明显高于观察组,表明酪酸梭菌二联活菌能够有效预防AAD发生,同时能够缩短住院时间和抗菌药物使用时间。对照组治疗第1、4、7天排便次数均多于观察组,腹泻持续时间长于观察组、发生腹泻时间早于观察组。表明预防性使用酪酸梭菌二联活菌能够减少AAD发生,同时缓解其临床症状。可能是因为酪酸梭菌二联活菌的成分接近人体正常菌群比例,预防性使用可以维

持肠道菌群平衡,有利于机体免疫功能的恢复,进而促进患儿早期康复。

3.2 酪酸梭菌二联活菌能够改善儿童抗菌药物相关性腹泻的肠道菌群

肠道菌群是指寄居在肠道中的各种微生物的总称,正常情况下这些微生物会保持动态平衡,共同参与机体的能量代谢、免疫调节、肠道黏膜屏障的维持。酪酸梭菌二联活菌主要成分为酪酸梭菌和婴儿型双歧杆菌,常用于急性非特异性感染引起的急性或慢性腹泻、肠道菌群失调等多种疾病^[10]。严海燕等^[11]研究发现,在复方胃蛋白酶颗粒治疗的基础上联用酪酸梭菌二联活菌,能够改善消化不良患儿的临床症状,提高治疗效果。本研究结果显示,两组患儿治疗1周后真杆菌、双歧杆菌、乳杆菌数量均升高,且与对照组相比,观察组更高;两组患儿治疗1周后大肠埃希菌、肠球菌数量均降低,且与对照组相比,观察组更低。表明酪酸梭菌二联活菌能够改善患儿的肠道菌群,维持肠道微生态的稳定。究其原因除与酪酸梭菌二联活菌的成分配比接近正常肠道菌群,有利于肠道益生菌的生长繁殖外,可能与益生菌进入人体后,促使吞噬细胞的吞噬作用加强,提高循环中的抗体水平,进而增强机体的免疫应答反应有关;此外,益生菌能够与肠道中的条件致病菌竞争定植位点,抑制其生长繁殖过程,进而维持肠道菌群平衡。

3.3 酪酸梭菌二联活菌能够降低儿童抗菌药物相关性腹泻的炎症反应

肠道菌群失调导致肠道益生菌减少,条件致病菌繁殖加快,造成肠黏膜屏障受损,引起机体炎症反应,而过多的炎症因子会进一步加重肠黏膜屏障受损和肠道菌群失调^[12]。炎症因子TNF- α 、IL-6能够反映体内炎症反应水平;IL-2能够刺激活化的T细胞生长和分化,增强T细胞的杀伤活性,可以反映机体的细胞免疫功能^[13]。钟晓波等^[14]研究发现,使用益生菌治疗后血清炎症因子降低,且肠道菌群恢复平衡。本研究结果显示,两组患儿治疗1周后血清TNF- α 、IL-2、IL-6水平均降低,且与对照组相比,观察组更低。表明酪酸梭菌二联活菌能够减轻患儿体内的炎症反应。可能是因为酪酸梭菌二联活菌能够维持肠道菌群平衡,修复受损的肠黏膜组织,使患儿免疫功能逐渐恢复,抑制炎症因子释放,进而减轻机体炎症反应。

综上所述,酪酸梭菌二联活菌能够有效降低抗菌药物治疗儿童AAD发生率,减轻其临床症状,同时改善患儿肠道菌群、降低炎症反应,且安全系数高,有临床推广价值。但本研究样本来源单一,后续将扩大样本来源,进一步验证其疗效性安全性。

【参考文献】

- [1] Velasco M, Requena T, Delgado-Iribarren A, et al. Probiotic yogurt for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53(10): 717-723.
- [2] García Trallero O, Herrera Serrano L, Bibián Inglés M, et al. Effect of the administration of a probiotic with a combination of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains on antibiotic-associated diarrhea [J]. *Rev Esp Quimioter*, 2019, 32(3): 268-272.
- [3] 吕俊玲, 李婷, 裴艺芳, 等. 酪酸梭菌二联活菌散治疗急性慢性腹泻有效性及安全性的系统评价 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18(9): 48-52.
- [4] 王秋云. 酪酸梭菌二联活菌散联合蓝光照射治疗新生儿黄疸的临床效果 [J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(5): 778-780.
- [5] 卫生部. 关于印发医院感染诊断标准(试行)的通知 [EB/OL]. (2011-11-07) [2022-04-01]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=18625>.
- [6] Liao W, Chen C, Wen T, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adults: a meta-analysis of rRandomized placebo-controlled trials [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2021, 55(6): 469-480.
- [7] Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota—a systematic review [J]. *J Infect*, 2019, 79(6): 471-489.
- [8] Ma Y, Yang JY, Peng X, et al. Which probiotic has the best effect on preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea? A systematic review and network meta-analysis [J]. *J Dig Dis*, 2020, 21(2): 69-80.
- [9] 陈小玉, 邵庆亮. 益生菌治疗抗菌药物相关性腹泻的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27(20): 4076-4080.
- [10] 曹珍珍, 刘增芳, 贺兆平, 等. 益生菌联合抗菌药物对抗菌药物相关性腹泻新生儿肠道菌群的影响 [J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(7): 806-809.
- [11] 严海燕, 李小芹, 秦凌云. 酪酸梭菌二联活菌散联合复方胃蛋白酶颗粒治疗小儿功能性消化不良的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(11): 2351-2355.
- [12] 郭苗苗, 张佳慧. 抗菌药物相关性腹泻患儿肠道菌群变化与血清细胞因子的关系 [J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(9): 1056-1059, 1064.
- [13] 冯爱民, 杨惠侠. 不同益生菌对抗菌药物相关性腹泻肺炎新生儿肠道菌群及促炎因子的影响 [J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(7): 808-811, 815.
- [14] 钟晓波, 江进平, 袁天明. 酪酸梭菌治疗对抗菌药物相关性腹泻患儿免疫功能和炎症因子的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(15): 1889-1892.

收稿日期: 2022-04-27 本文编辑: 杨昕