

临床常用微生态制剂的组成分析与合理用药

【作者】 吴斌 史亦丽

中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院药剂科 (北京 100032)

【摘要】 目的 为临床安全使用肠道微生态制剂提供参考。方法 通过复习国内外相关的文献和综合国内现有的肠道微生态制剂,对其制剂的组成进行列表并进行分析。结果 肠道微生态制剂根据组成为益生菌、益生元和合生素,且以益生菌制剂为主,多为口服制剂。结论 了解肠道微生态制剂的组成,尤其是益生菌制剂,有利于确保其安全和有效使用。

【关键词】 微生态药;组成分析;益生菌制剂;益生元

【中图分类号】 R459.3; R943

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-05-0021-05

由于现代生活方式、环境的改变,疾病谱也在发生变化,随着抗菌药物的发展,细菌的耐药性也在魔高一丈。因此,1994 年 WHO 针对全球抗菌药物耐药性增加的状况,建议在人类医学中加强疫苗预防,另外,还提出重新考虑应用微生物干扰治疗(microbial interference treatment, MIT)等几种过去的治疗方法^[1]。同时,随着微生态学理论与实践的不断发展,人们对维持正常菌群的生态平衡的重要性的认识越来越深刻。使微生物菌群重新获得平衡,可以达到已病治病,未病防病,无病保健的目的^[1-3]。促使了利用正常菌群或其促进物质所制成的生物制品——微生态制剂(microecologies)的发展,并在健康保健和临床医疗中广泛使用。用于医疗的这类制剂称为微生态药,本文通过对相关文献的复习,对国内临床常用的微生态制剂的组成进行综合列表,重点讨论临床颇为关注的益生菌制剂,并对安全有效使用进行讨论。

1 微生态药的组成

最初认识到对宿主起着有益作用的活的微生物具有维持和调整微生态平衡,达到防病、治病,增进健康的作用,并将其制成生物制剂用于保健和医疗。1974 年,美国学者 Parker 将这类含有活的微生物的制剂称为益生菌(probiotics)。随着微生态学的研究进展,发现益生菌作用不仅局限于对宿主

起着有益作用的活的微生物。因此,1996 年国际抗菌策略研究组(ISGNAS)^[4],将益生菌的定义修改为含活菌和(或)死菌包括其组成和产物的细菌制品,经口或其他黏膜途径投入,目的是改善黏膜表面微生物或酶的平衡,或者刺激特异性或非特异性免疫机制。进一步扩展为能够有益于维持和调整微生态平衡的物质,如益生元。我国学者在 1988 年提出使用“微生态制剂”这一术语来通称此类制剂。《临床用药须知》(中国药典 2005 版)将用于肠道的微生态制剂称为肠道微生态药。

由此可见,随着微生态研究的进展,微生态制剂已不限于活菌制剂的概念。微生态药组成可以是活菌、死菌、菌体组分及其代谢产物,也包括能够选择性刺激有益菌生长繁殖的益生元。

2 我国临床常用的微生态制剂

2.1 微生态制剂分类

目前,根据 ISGNAS 的定义,国内外已将微生态制剂分为 3 类^[4]:①益生菌,即细菌制品,指以能够促进肠内菌群生态平衡,对宿主起有益作用的生理性活菌为主的制剂,也包括死菌及其组成和产物;②益生元,指能够选择性地刺激肠内 1 种或几种益生菌生长繁殖,而且不被宿主消化的物质,常称双歧因子。这类物质包括各种寡糖类物质如果糖、水苏糖、棉子低聚糖、异麦芽低聚糖、玉米低

聚糖和大豆低聚糖等;③合生素(synbiotics),理论上是兼有上述益生菌和益生元成分和特性的合剂。微生态制剂在食品、保健品中广泛应用,而获得药物批准文号在临床使用的主要为益生菌制剂。

2.2 医用益生菌制剂

此类制剂根据组成,有单一活菌制剂:如地衣芽孢杆菌活菌胶囊、双歧杆菌活菌胶囊、乳酶生等;

多菌联合制剂:如双歧杆菌三联活菌胶囊、枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊等;死菌制剂:如乳酸菌素片、口服乳杆菌 LB 散等。国内获药品批准文号并正式生产的医用益生菌制剂除外用制剂,口服制剂均用于治疗各种原因引起的肠道菌群失调和菌群失调引起的疾病,见表 1。从表 1 可见,现有的品种以活菌制剂为主。

表 1 国内获药品批准文号并正式生产的医用益生菌制剂

商品名	主要组成	作用机制及特点	菌量或有效成分
乳酶生(表飞鸣)	嗜酸乳杆菌、粪链球菌、糖化菌	在肠内分解糖类生成乳酸,使肠内酸度增高,从而抑制肠内腐败菌的生长繁殖,并防止肠内蛋白质发酵,减少产气,具有促进消化和止泻的作用	0.15g 含活肠链球菌不得 < 500 万个 cfu*
丽珠肠乐	婴儿双歧杆菌	补充肠道的有益生理菌群,具有免疫赋活作用,增加机体免疫力	0.5 亿个 cfu/粒
培菲康、贝飞达	长双歧杆菌、乳酸杆菌和肠球菌	三联活菌胶囊,直接补充肠道有益生理菌群,调节肠道菌群平衡,具有免疫赋活作用,增加机体免疫能力	各活菌数分别 ≥ 0.1 亿个 cfu/粒
金双歧	长双歧杆菌、嗜热链球菌和保加利亚乳杆菌	补充肠道的有益生理菌群,调节肠道菌群平衡,具有免疫赋活作用,增加机体免疫力	0.5 亿个 cfu/片(长双歧杆菌)
聚克(复合乳酸菌肠溶胶囊)	嗜酸乳杆菌、乳酸乳杆菌、乳酸链球菌及具有抑菌活性的细菌素	乳酸菌以生物学途径调整肠道菌群。定植于肠内,形成生物学屏障;促进机体对营养物的分解、吸收;合成维生素;分解葡萄糖产生乳酸;抑制致病菌的繁殖生长;改善肠道运动功能;增强机体免疫力	活乳酸菌 ≥ 2 万个 cfu/粒
促菌生	蜡样芽孢杆菌(DM423)	在肠道内消耗多余的氧气,降低 pH 与 Eh(电势),创造适于生理性厌氧菌生存的环境,抑制致病菌或条件致病菌,缺点是疗程长、起效慢	≥ 6 亿个 cfu/粒
整肠生	地衣芽孢杆菌 BL20386 菌株	在肠道内消耗氧气,对葡萄球菌、酵母菌有拮抗作用,对双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、消化球菌生长有促进作用	2.5 亿个 cfu/粒
米雅 BM	丁酸梭状芽孢杆菌(酪酸菌)	是一种耐酸抗菌性很强的厌氧性芽孢杆菌,对肠内有益菌的增殖有促进作用,对有害菌有抑制作用。对氨基糖苷类、吡哌酸等有耐药性。对多数抗菌药物有较强的耐受性,可与其同服	1 亿个 cfu/粒
妈咪爱散剂(多维乳酸菌散)	粪链球菌、枯草杆菌,及维生素 C、维生素 B ₆ 、维生素 B ₁₂ 、烟酰胺、乳酸钙、氧化锌	粪链球菌和枯草杆菌可在肠道内定植并迅速繁殖;对多种病原菌有抗菌作用;能促进双歧杆菌等肠道有益菌群的生长繁殖;枯草杆菌可分泌促进消化的副消化酶,分解糖类、脂肪、蛋白质及一般消化酶所不能分解的物质,如纤维蛋白、明胶等,从而促进消化功能	屎肠球菌 1.35 × 10 ⁸ cfu、枯草杆菌 1.5 × 10 ⁷ cfu
美常安(肠溶胶囊)	屎肠球菌、枯草杆菌		屎肠球菌 4.5 × 10 ⁸ cfu、枯草杆菌 5.0 × 10 ⁷ cfu
乳酸菌素片	乳酸菌素(乳酸菌的发酵代谢产物)	本品在肠道形成保护层,阻止病原菌、病毒的侵袭;刺激肠道分泌抗体,提高肠道免疫力;选择性杀死肠道致病菌,保护促进有益菌的生长;调节肠黏膜水、电解质平衡;促进胃液分泌,增强消化功能	按乳酸菌素计(1.2g/片)
乐托尔	嗜酸乳杆菌的代谢产物及灭活杆菌制剂	嗜酸乳杆菌产生的化学物质(乳酸以及未知抗菌物质)具有直接的抑制细菌的作用;对肠黏膜有非特异性免疫刺激作用(增加 IgA 的合成);抑制病原体黏附和侵袭肠上皮细胞	灭活冻干嗜酸乳杆菌 10 × 10 ⁹ 个 cfu
干酵母	麦酒酵母的干燥菌体	富含 B 族维生素,对消化不良有辅助治疗的作用	B 族维生素
定菌生、延华	德氏乳杆菌	利用阴道内的正常菌群,保持阴道清洁度	≥ 0.25 × 10 ⁵ cfu
白天鹅气雾剂	枯草芽孢杆菌活菌制剂	用于治疗 and 预防烧伤、创伤创面感染	

* cfu 为细菌形成单位

随着微生物学的发展,益生菌的研究已不只局限于肠道菌群,也涉及阴道、皮肤、口腔的微生物平衡的研究,相关的治疗用制剂已被开发并应用于临床。如白天鹅气雾剂(枯草芽胞杆菌 BS224),用于烧伤创面感染的治疗;定菌生胶囊(德氏乳杆菌),阴道局部给药,用于由菌群紊乱而引起的细菌性阴道疾病的治疗。同时,有益菌的菌种也在不断研发,临床使用的益生菌的品种在不断增加。

3 微生物药中益生菌组分分析

由表 1 可见,我国获药品批准文号的微生物药以活菌制剂为主,并且多为多菌联合制剂。益生菌以乳酸菌为多见,也有些生理性真菌和芽胞杆菌。

3.1 益生菌的选择

生理正常微生物群可分为 3 类^[9]:原籍菌群;共生菌群;过路菌群。

原籍菌(autochthony)又称常住菌(resident flora):是由相对固定的细菌组成,有规律地定植于特定部位,成为宿主不可缺少的组成部分,具有相对固定、伴随终生、密度高、免疫原性低的特性。肠道原籍菌群主要由厌氧菌构成。

共生菌群是指与原籍菌有共生关系的生理性细菌,而与其他外籍菌有共生拮抗关系,一般无传染性,如肠道内的乳酸菌。

过路菌群(transient flora)亦称外籍菌群(allochthonous flora),是由非致病菌或条件致病菌所组成,来自周围环境或宿主其他生境,可在皮肤或黏膜上存留数小时、数天或数周。如果宿主免疫功能受损或常居菌群发生紊乱,过路菌群可在体内定植(colonization)、繁殖和引起疾病。肠道过路菌群为具有相当免疫原性的需氧菌或兼性厌氧菌,如芽胞杆菌、酵母菌、霉菌等。

因此,益生菌以正常微生物群的生理性活菌为主体,来源于宿主的生理优势菌,非常住共生菌及生理性真菌。对于肠道微生物药的活菌需要能通过宿主消化道屏障而存活下来,能在一定时间内定植在宿主消化道而发挥相当的生理作用,并在停止

应用后能自然地人体内消失。目前用于微生物药的益生菌菌种有乳酸菌(如双歧杆菌、乳酸杆菌、乳酸球菌、肠球菌)和芽胞杆菌(如地衣芽胞杆菌、蜡样芽胞杆菌、酪酸菌)、生理性真菌(如伯拉德酵母菌)。

3.2 乳酸菌

乳酸菌是指能利用糖类进行发酵,产出乳酸之细菌的总称。厌氧或兼性厌氧,耐酸的无芽胞的革兰阳性菌,在 pH 3.0 ~ 4.5 酸性条件下仍能够生存。此类菌用作益生菌应用最早、最广泛,种类繁多。目前至少可分为 18 个属,共有 200 多种。除极少数外,其中绝大部分都是人体内必不可少的且具有重要生理功能的菌群,其广泛存在于人体的肠道中。益生菌制剂主要应用的有双歧杆菌属、乳杆菌属、粪链球菌等,从表 1 可见,国内临床使用的益生菌以此类为主。

乳酸菌特点:是多种动物消化道主要的原籍菌和共生菌,能形成正常菌群;在微需氧或厌氧条件下产生乳酸;有较强耐酸性(有利于抵抗消化道的酸屏障);不耐热,65 ~ 75℃ 下死亡(储藏条件要求阴冷);厌氧菌(如双歧杆菌,在氧存在下不能生长,需要密闭的保存条件)。乳酸菌进入动物肠道后能在肠道中迅速进行吸附和定植,调节肠道内的微生态环境、酸碱度及各项有益菌群的比例。乳酸菌除了本身具有调节肠道微生态的功能外,其代谢过程中会产生许多有益物质,如乳酸菌素(acidoline)有效抑制大肠杆菌、沙门氏菌的生长。

3.3 芽胞杆菌

作为益生菌,主要为需氧芽胞杆菌中的非致病菌,以孢子的形式进入肠道并在消化道的生境中由休眠状态复活,在短期内繁殖成优势种群,可以消耗肠道中氧气,造成一种利于有益菌生长的厌氧环境,可与乳酸菌混合使用,产生协同作用,获得较好效果,并产生乳酸等有机酸类,降低肠道 pH 值,间接抑制其他致病菌生长。目前主要应用的有地衣芽胞杆菌、枯草芽胞杆菌、蜡样芽胞杆菌,多制成其

休眠状态的活菌制剂使用。

芽胞杆菌特点:具有芽胞,对热、射线和化学物质等有很强的抵抗力。故耐酸(酸性胃环境中能保持活性)、耐盐(耐唾液和胆汁的攻击)、耐高温(100℃),生长条件要求低、比较稳定(可以在室温下贮藏);在快速繁殖过程中,产生大量多种维生素、有机酸、氨基酸、蛋白酶(特别是碱性蛋白酶)、糖化酶、脂肪酶、淀粉酶,具有蛋白酶、脂肪酶、淀粉酶的高活性,在消化道中与消化酶类一同发挥作用。

3.4 生理性真菌

酵母、霉菌在动物消化道中很少存在,一般在消化道中不繁殖、不定植,但可生长、发育。酵母菌群进入肠道后在肠道内膜迅速吸附和定植,倍增繁殖,能够显著改善肠道的菌群比例,参与消化道内的代谢,具有广泛的酶活性,特别是对复杂的细胞壁结构物质具有较强的降解能力。研究表明,不同酵母菌株促进消化道中微生物生长的能力不同。布拉酵母菌还可在肠道中产生一种针对大肠杆菌等有害菌的杀菌菌素,目前微生态药中应用的主要为伯拉德酵母菌。

生理性真菌特点:需氧菌,喜生长在多糖偏酸环境中。富含蛋白质和多种 B 族维生素。不耐热,60~70℃ 温度下 1h 即死亡。

4 微生态药的合理应用

4.1 关注益生菌的安全性问题

由益生菌制剂的组分分析可见,微生态药多为有益的活的微生物。众所周知,微生物的致病性与非致病性是相对的,与其所处的生境密切相关。正常微生物菌群因定位转移和宿主转换都可能使宿主致病,如在肠道是正常菌,转移至其他部位就可能是致病菌;在动物是非致病菌,转移到人类就可能是致病菌。随着益生菌在临床应用范围不断扩大,考虑益生菌的在临床使用的安全性是极为重要的^[6-13]。笔者利用美国国立生物技术信息中心(NCBI)开发的网上检索系统 PubMed,检索 1990~2009 年 12 月发表的标题/摘要中含有 probiotic(s)

(限定“人用”)的文献,然后,以 safety 为检索词进行对文献进行 2 次检索,结果见表 2。可见随着益生菌的研究和应用的发展,安全性问题也越来越受到关注。

表 2 1900~2009 年在 PubMed 上关于益生菌和其安全性的文献

时间	总文献数	涉及安全性文献数	比例
1990~1994	25	0	0
1995~1999	219	14	6.39%
2000~2004	1275	73	5.73%
2005~2009	2741	233	8.50%

一个理想的肠道微生态药的益生菌必须具备以下几个条件:①来源于健康人体肠内,分类学上的地位非常明确,没有受过任何遗传工程修饰的天然菌株;②能抗胃酸及肠道消化液的作用,活着进入人体消化道的下部;③能在一定时间定植在人体肠内并在停止饮用后能自然地人体内消失;④能分泌产生有选择性地抗菌物质,但自身没有耐药性基因;⑤其改善微生态平衡的生理作用经临床试验(placebo-controlled, double-blind)严格验证过;⑥其安全性进行过严格验证。

4.2 多菌联合的协同作用

许多重要的生化过程靠一种微生物是不能完成或只能微弱进行,而必须依靠两种或多种微生物共存的条件下,共生、共荣、共养,使微生物的有害作用朝着出现有益效果的方向发展,从而完成这一优化的生化过程,获得安全有效的益生效果。

由 3.2~3.4 可见,乳酸菌、芽胞杆菌、酵母菌,各具特点及特殊的生长条件。为了保证活的益生菌通过宿主消化道屏障(高酸、胆盐等)而存活下来,活着进入消化道的下部并黏附与定植,在一定时间内发挥调节微生态平衡的作用,临床应用中可以利用益生菌间的差异,多菌联合以获得互相协同,达到扬长避短。如芽胞菌可提供厌氧环境,利于其他有益厌氧菌(如双歧杆菌)生长,同时抑制需氧性病原菌的生长;乳酸菌可提供酸性环境,有利于喜生长在多糖偏酸环境中的酵母菌的生长,同

时可抑制病原微生物生长。由表 1 可见,国内获批准的微生态药以多菌联合制剂为主。但在临床应用中,还可根据各制剂的益生菌组分,采用不同益生菌制剂的联合应用,如含厌氧菌制剂与含芽孢杆菌的制剂联合等,使益生作用达到最大化。

4.3 益生菌的合理使用

4.3.1 服用时间 乳酸菌、生理性真菌制剂不宜在空腹时服用,因为空腹时胃内的酸度大(pH 约为 2),乳酸菌易被胃酸杀死。因此,益生菌宜在饭后 2h 左右服用,此时胃液被稀释,胃内的酸碱度(pH 值上升到 3~5)适合于乳酸菌生长,有利于发挥作用。肠溶胶囊空腹时用一大杯水送服,以确保益生菌以活的状态进入肠道发挥生物作用。而乐托尔、乳酸菌素等死菌制剂不受影响,饭前饭后均可服用。

4.3.2 与其他药物的配伍 含活菌制剂不宜与收敛吸附剂如鞣酸、铋剂、活性炭、氢氧化铝及碱性药物同服,以免吸附或杀灭活菌。中药中往往含有鞣酸也不宜同时服用。

大多数活菌制剂对抗生素敏感,因此如果需要同时使用抗菌药物时应错开服药时间,如间隔 2~4h,以免影响肠道微生态药作用的发挥。但复合乳酸菌胶囊、酪酸菌对多种抗生素有较强的耐受性,故可与抗生素同用,又如整肠生对黄连素、氨苄西林钠、乙酰螺旋霉素等耐受,可以同时使用;而对环丙沙星、诺氟沙星、呋喃唑酮、亚胺培南/西司他丁不耐受,不宜同时使用。因此,在需要合用抗菌药物时,根据需要尽量选用不受抗菌药物影响的益生菌,也可以选用死菌制剂。

4.4 注意存放条件

益生菌中起主要作用的是活的微生物,虽然某些死菌、菌体组分及其代谢产物也有作用,但是保证制剂中活性微生物的含量对发挥其益生作用至关重要。我国卫生部于 2001 年 3 月 26 日颁布了“卫法监发[2001]84 号文件”,对益生菌类微生物制剂给予规范。其中明确规定“活菌类益生菌保健品在保存期内活菌数目不得少于 106/克”。

微生物的生存易受环境中温度、湿度、光照的

影响,厌氧菌更是不耐氧气,不同的菌种对温度、湿度、光照耐受力差异较大,芽孢杆菌耐受力最强。因此,严格遵循制剂要求的储存条件,采取适当的方法贮藏,对确保益生菌在标注的有效期内存活至关重要。如含双歧杆菌的培非康等,要求 2~8℃ 保存,且有效期为 1 年。同时要注意,大多数制剂为了确保活菌稳定性,采用比较有效的密闭包装,一旦打开使用,制剂失去了密闭下的相对稳定环境,会影响益生菌的活力,因此应尽快使用,尤其是含有双歧杆菌的制剂。

【参考文献】

- [1] WHO Scientific Working Group on Monitoring and Management of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents[J]. *Emerging Infectious Diseases*, 1995, 1:37.
- [2] Bengmark S. The “new” lifestyle - a threat to health[J]? *GUT*, 1998, 42:2-7.
- [3] Ishibashi N, Yamazaki S. Probiotics and safety[J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73:465S-470S.
- [4] 熊德鑫. 微生态研究的重要意义和实际应用[J]. *中国微生态学杂志*, 2001, 13:252-253.
- [5] 熊德鑫. 现代肠道微生态学[M]. 北京:中国科学技术出版社, 2003:189-190.
- [6] 龙小燕. 应尽快规范微生态制剂的质量标准[J]. *中国药业*, 2004, 13:20-21.
- [7] 胡学智. 国外微生态制剂的研究与市场概况[J]. *工业微生物*, 2002, 32:56-61.
- [8] 袁佩娜. 微生态制剂质量控制要求[J]. *中国微生态学杂志*, 2002, 14:187-188.
- [9] Kayser FH. Safety aspects of enterococci from the medical point of view[J]. *Int J Food Microbiol*, 2003, 88:255-262.
- [10] Montalto M, Arancio F, Izzi D, et al. Probiotics: history, definition, requirements and possible therapeutic applications[J]. *Ann Ital Med Int*, 2002, 17:157-165.
- [11] Saavedra J M, Abl-Hanna A, Moore N, et al. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety[J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79:261-267.
- [12] Donohue DC, Salminen S. Safety of probiotic bacteria[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 1996, 5:25-28.
- [13] 王刚. 微生态制剂若干问题[J]. *医药导报*, 2001, 20:123-124.