

微生物制剂的临床应用

吴东方 (首都医科大学附属北京朝阳医院 北京 100020)

中图分类号:R975

文献标识码:B

文章编号:1672-3384(2003)-04-0033-04

由于抗生素大量而广泛的使用,在治疗外源性感染杀灭有害菌的同时也杀灭了机体的正常有益菌群,导致内源性感染或机会感染。更为严重的是抗生素的应用促进细菌之间耐药因子(R因子)的自然传播,使细菌自身不断优选出更高致病性和传播性新菌株,对人体产生更大的威胁。细菌由敏感菌转化为耐药菌只需十几个小时,而一个新抗生素问世要几年、十几年。微生物学的出现提出了抗感染的新战略,即由抗菌时代演化为促菌时代。目前所提倡的“促菌治疗”是利用“益生菌”(包括活菌、死菌及其代谢产物如乳酸、醋酸短链脂肪酸和酶类)促进或改善微生态平衡,提高正常菌群的生物抗拮能力,达到增强抗感染的目的。

1 微生物制剂的概念及分类

微生物制剂是在微生物学理论的指导下,调整微生态失调(microdysbiosis),保持微生态平衡(mi-cro-eubiosis),提高宿主(人、动植物)健康水平或增进健康佳态(wellbeing)的生理性活菌制品(微生物)及其代谢产物以及促进这些生理菌群生长繁殖的物质制品。目前国际上已将其分成3个类型,即益生菌(probiotics)、益生元(prebiotics)和合生素(synbiotics)^[1]。

益生菌(probiotics)又称益生素,是指使用后通过改善宿主肠道菌群生态平衡而发挥有益作用,达到提高宿主(人和动物)健康水平和健康佳态的活菌制剂及其代谢产物。目前应用于人体的益生菌有双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、大肠杆菌、枯草杆菌、蜡样芽孢杆菌、地衣芽孢杆菌、丁酸梭菌和酵母菌等。

益生元(prebiotics)是指能够选择性地促进宿主肠道内原有的一种或几种有益细菌(益生菌)生长繁殖的物质,通过有益菌的繁殖增多,抑制有害细菌生长,从而达到调整肠道菌群,促进机体健康的目的。这类物质最早发现的是双歧因子(bifidusfactor)。各种寡糖类物质(oligosaccharides)或称低聚糖,常见的有乳果糖(lactulose)、蔗糖低聚糖(oligosucrose)、棉子低聚糖(oligofaffinose)、异麦芽低聚糖(oligomaltose)、玉米低聚糖(cornoligos-sacharides)和大豆低聚糖

(soybeanoligosaccha-rides)等。其他尚有一些有机酸及其盐类,如葡萄糖酸和葡萄糖酸钙以及我国的某些中草药类,如人参、党参、黄芪等或茶叶提取物亦能起到益生元的作用。

合生素(synbiotics)是指益生菌和益生元同时并存的制剂。此类制品是以益生菌和益生元同时并用,服用后到达肠腔可使进入的益生菌在益生元的作用下,再生繁殖增多,使之更有利于发挥抗病、保健的有益作用。

2 人体微生态概况

2.1 人体正常菌群

在正常人体各部位宿主细胞上定植(Colonization)的细菌群称正常菌群(包括细菌、真菌、病毒、原虫和其他微生物)。总重量达1.27kg,相当于肝脏重量,但产的酶比肝脏更多。广泛分布于人体表面及与外界相通的腔道,其中胃肠道正常分布1.2kg细菌,以各种消化道专性厌氧菌为主(如双歧杆菌、乳酸杆菌等等)。

2.2 人体正常菌群的生理功能

人体表面及外通性腔道的正常菌群的存在起着保持人体生态平衡和内环境稳定的重要作用。正常寄生的专性厌氧菌以肠道中的双歧杆菌为代表,称为“定植抗力因子”(CRF),具有对抗外来菌“定植”和限制外来菌过度生长能力,称为“定植抗力”(colonisationre-sistance,CR)。

2.3 人体生态失调和菌群失调

2.3.1 生态失调(dysbiosis) 是指人体正常菌群与外界环境相互适应过程中发生异常状态,此时正常菌群表现为种类、数量和定位改变,机体则出现病理变化而患病。生态失调表现为“菌群失调症”和“菌群定位转移”。

2.3.2 菌群失调症 机体在免疫力受损(如大量广谱抗生素应用、激素应用、长期患病、肿瘤、放射、手术、外伤等因素所致)或侵入菌数量多、毒力强,正常寄生菌不足以对侵入菌产生抑制时而致病。此外,正常寄生菌本身也在这种条件下产生致病作用,称为

“条件致病菌”而致“内源性感染”(endogenous infection),是菌群失调症的主要表现。

2.3.3 菌群定位转移(translocation) 正常菌群在机体发生应激状态(如休克、失血、饥饿等)或抗生素应用而致菌群比例失调时(如盲肠中大肠杆菌减少到不足 109CFU/g),厌氧菌不足 107CFU/g,离开了原有的生态定植部位,转移到其他部位产生感染而致病,是生态失调的又一种形式。定位转移的方式分类:①水平移位:例如,细菌自鼻咽部位→下呼吸道。细菌自下结肠上移→小肠或胃。②纵向移位:细菌从粘膜移位至→粘膜下肌层(表层菌→深层)。

3 微生态制剂的作用机理

微生态制剂的作用机理并不完全清楚,但研究认

表 1 临床常用微生态制剂及其特点

药物名称	活菌/死菌	菌种	含菌量	用法	有效期
丽珠肠乐	活菌制剂	双歧杆菌	0.5 亿	1~2 粒/次	1 年
整肠生	活菌制剂	地衣芽孢杆菌	2.5 亿	0.5g/次,3 次/d	2 年
培非康	活菌制剂	粪链球菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌		2~3 粒/次,2~3 次/d	1 年
米雅 BM	活菌制剂	酪酸菌(宫入菌)	54 万	1~2 片/次,3 次/d	3 年
金双歧	活菌制剂	长双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌	0.5 亿	4 片/次,2 次/d	1 年
复方乳酸菌胶囊(聚克)	活菌制剂	乳酸杆菌、嗜酸乳杆菌、乳酸链球菌	2 万	2~6 粒/d,2~3 次/d	2 年
乳酸菌素片	死菌制剂	乳酸菌素	0.5 亿	1~2g/次,3~6g/d。	
乐托尔	死菌制剂	经热处理的嗜酸性乳酸杆菌及代谢产物	100 亿	1 袋(800mg)/d,1 次/d	

4.1 活菌制剂

4.1.1 丽珠肠乐(回春生胶囊 Bifidobiogen)系双歧杆菌的单一活菌胶囊制剂,其作用特点为:①本品为厌氧菌,口服后,能迅速在肠道下部定植,建立起强大的生物学屏障机制,它通过磷壁酸与肠粘膜上皮细胞紧密结合,在肠粘膜表面形成以双歧杆菌为主体的微生物膜,阻止有害菌的定植和入侵。它所产生的胞外糖苷酶可以降解肠粘膜上皮细胞上作为潜在致病菌及其内毒素结合受体的复合多糖,使得潜在的致病菌不能在肠腔内定植。②双歧杆菌能发酵葡萄糖,产生大量的乳酸与醋酸,改善肠内环境,维持正常的肠蠕动,致使病菌不能在肠道生长、定植,并很快被排出体外。③本品尚能直接抑制或抵抗痢疾杆菌、伤寒杆菌、绿脓杆菌、变形杆菌、致病性大肠杆菌、真菌等致病菌的生长。④能在肠内合成多种维生素和生物酶,如维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆、维生素 B₁₂、维生素 K₁、尼克酸和叶酸等,并使肠道酸化,有利于二价铁、钙及维生素 D 的吸收,补充多种氨基酸和微量元

素。⑤本品还能增加机体免疫力,抗肿瘤和清除自由基,降低血中过氧化脂质,延缓细胞的衰老。⑥直接补充单一生理菌株,起效较慢。

4.1.2 整肠生(Entrocoordinatibiogen)为我国首次分离的地衣芽孢杆菌无毒菌株的活菌胶囊制剂,其作用特点为:①服用后以活菌进入人体肠道,在生长代谢过程中能产生多种抗菌活性物质,如短杆菌肽、枯草菌素、多粘菌素、制霉菌素以及通过其 D-氨基酸转氨酶使 7-氨基头孢菌素酸转变为头孢菌素 C 等,等于在肠内植入一个抗生素源,所以对致病菌有明显的生物拮抗作用。②地衣芽孢杆菌为兼性厌氧菌,该菌在有氧或无氧环境中皆较快生长,迅速消耗生态环境中的游离氧,造成肠道内低氧环境,促进了如双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌及消化性链球菌等厌氧菌的生长,起到了调整肠道菌群失调的作用,间接抑制其他致病菌生长,因而具有双向双重生态效应。③地衣芽孢杆菌不是肠道固有菌,不会在肠道内长期定植,一般停药 10d 即可全部排出体外。④地衣芽孢杆菌对三代头

4 消化内科临床常用的微生态制剂见表 1

孢菌素、庆大霉素、氧哌嗪青霉素等一类药不敏感,同时应用不会影响地衣芽孢杆菌在肠道内存活,但该菌体对环丙沙星、亚胺培南/西司他丁钠等一类药物高度敏感,不宜同时应用。

4.1.3 双歧三联活菌制剂(培菲康,Bifico)为粪链球菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌 3 种肠道固有菌的活菌胶囊制剂,其作用特点为:①这 3 种菌为健康人肠道正常菌群,口服给药后通过重建宿主的肠道菌群间的微生态平衡而治疗由内源性或外源性微生物引起的感染。其特点为 3 种菌能分别定植在肠道上、中、下部位,抑制整个肠道中的有害菌,消除整个肠道中的有害物质,抵制外来微生物的入侵,因而使宿主的生物屏障作用获得增强,具有明显抗感染作用。②3 种菌各有特点:上部为粪链球菌,系需氧菌,繁殖速度最快,12h 内达高峰;中部为嗜酸乳杆菌,为兼性厌氧菌,24h 进入生长稳定期;下部双歧杆菌为厌氧菌,48h 进入生长稳定期。这样组成了一个在不同条件下都能生长、作用快而持久的联合菌群。在整个肠粘膜表面形成一道生物屏障。能抑制肠内有害菌,如沙门菌、志贺菌、致病大肠杆菌及霍乱弧菌。③具有免疫调节作用。④能合成多种维生素,如尼克酸、叶酸、烟酸、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 等,促进人体对蛋白质消化吸收,能促进机体对钙、铁、磷、钴、维生素 D 的吸收与利用,有消化,促进食欲的功能。

4.1.4 米雅(BM Miya-BM)为酪酸菌(宫入菌)的活菌片剂。①本品能促进肠道内有益菌群(双歧杆菌、乳酸杆菌等)的增殖和发育。抑制肠内腐败菌的生长和繁殖,对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、副伤寒沙门菌、变形杆菌、痢疾杆菌有杀灭作用。②可抑制肠道内异常发酵产生的氨、胺、吲哚等有害物质,在肠道内可产生 B 族维生素(维生素 B₁、维生素 B₂、叶酸、烟酸)、维生素 K、淀粉酶等。③宫入菌的代谢产物酪酸是肠上皮细胞再生和修复的重要营养物质。④宫入菌是芽孢菌,在人体不受胃酸、胆汁等影响其生物活性,对多种抗生素有较强的耐受性,与抗生素并用时不会影响其生物作用。

4.1.5 复方乳酸菌胶囊(聚克 lactobacillus complex)含有乳酸杆菌、嗜酸乳杆菌、乳酸链球菌等多种活乳酸菌的肠溶胶囊。其特点为:①以上 3 种菌是维持人体肠道固有菌群平衡的主要菌类,能在肠道较好地定植、发育、增殖,对肠道致病菌有拮抗和抑制作用。其主要特点为直接补充乳酸菌,定植于肠道中、下部,24~48h 稳定增殖,产酸,拮抗致病菌。②本品可与 14

种抗生素同时使用(链霉素、新霉素、卡那霉素、庆大霉素、卡那霉素 B、红霉素、竹桃霉素、交沙霉素、四环素、多粘菌素 B、多粘菌素 E1、萘定酸、头孢氨苄、氨苄青霉素)。

4.1.6 金双歧(双歧三联活菌,Golden BifidRO)为长双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌等组成的活菌制剂。长双歧杆菌对人体安全性好、适应性好。经过驯化,长双歧杆菌抗氧化性增强,活菌存活时间长、活菌耐酸性增强、可有效通过胃酸屏障。长双歧杆菌和保加利亚乳杆菌中富含 β -半乳糖苷酶,提高中国人(尤其是老年人)对牛乳等奶制品的耐受性,促进乳品消化,增加钙质吸收。金双歧中的长双歧杆菌代谢过程中产生的乳酸和乙酸比其他双歧杆菌多,并且繁殖速度竞争排斥力强。

4.2 死菌制剂

4.2.1 乳酸菌素片(Lacbon tablet) 本品为乳酸菌菌体及其代谢产物的干燥混合物。其主要特点为:①乳酸菌在发酵过程中产生乳酸菌素(包括乳酸、醋酸及多种抗生素,如嗜酸菌素、乳酸杀菌素、嗜酸乳菌素等),有抑制致病菌的作用。②具有减少肠道有害物质的产生,降低内毒素水平,促进酪蛋白的消化吸收,促进肠蠕动作用。临床目前已很少应用,主要用于肠内异常发酵、消化不良、肠炎、小儿腹泻等。

4.2.2 乐托尔(Lactol Fort) 本品为含经热处理的嗜酸性乳酸杆菌及代谢产物(乳酸杀菌素、乳酸杆菌素、乳酸乳菌素、乳酸菌素)。本品对肠粘膜有很强的附着能力;其发酵过程的代谢产物对 G⁺ 及 G⁻ 菌有广谱抗菌作用,对细胞内病原体同样有效,其特点主要通过激活肠道上皮细胞分泌乳酸,增加局部 IgA 含量,间接发挥作用,性能稳定,不影响同时使用抗生素。每袋含 100 亿个菌体。

5 临床合理选用注意事项

5.1 微生态制剂与营养保健品不同,它有其适应证,应根据临床需要用药。

5.2 活菌制剂一般不宜与抗生素同时应用,但整肠生、米雅、聚克等可与抗生素合用。死菌制剂亦可与抗生素合用^[3]。

5.3 微生态制剂品种较多,作用机理大体相似,但具体应用时仍应根据临床特点和每一种微生态制剂生物学特性来选择药物。如:要尽快建立一个肠道的正常菌群,则宜用培菲康,因其为三联活菌制剂,3 种细菌分别定植在肠道上、中、下部位,以不同的速度进行繁殖,其作用快而持久。金双歧亦是三联活菌制剂,其中长双歧杆菌更适应于中国人。米雅是一种耐酸

抗腐败性能很强的厌氧芽孢杆菌,如用于伪膜性肠炎或抗食物中的毒素等,则选择米雅更为合适。

5.4 使用微生态制剂时,应注意其菌种,由于菌种不同其稳定性及药物制剂的效期也不同。

5.5 双歧杆菌的大量投入机体也可能会给病原菌提供铁的来源,铁含量充足与否决定了细菌毒力及代谢基因的表达能力,因此大量双歧杆菌所含的铁也可能为致病菌所利用,为其繁殖和毒力创造有利条件。

5.6 大量益生菌的开发使这些菌株选择的严格性受

到影响,有可能造成基因转移包括耐药基因转移的可能性。

参考文献

- [1] 鲍行豪,沈为民. 微生态制剂的研制与应用. 中国人畜共患病杂志,1999,15(1):61~64
- [2] 范学工,黄燕. 微生态制剂的临床应用. 中国实用内科杂志,2000,22(11):691~693
- [3] 钱康年. 微生态制剂临床应用概况. 中国医师杂志,2002;4(2):122~125

我院门诊调脂药的使用调查

张爱琴 白玉国 (首都医科大学附属北京安贞医院 北京 100029)

中图分类号:R972.6

文献标识码:B

文章编号:1672-3384(2003)-04-0036-03

1 血脂异常流行病学调查

随着社会和经济的发展,血脂代谢异常症已经成为一种常见病。目前国内外大量流行病学资料证明了血脂异常与心血管疾病有密切的关系。我国进行的多省市心血管疾病及危险因素的人群监测研究(MONICA 研究)对中国 16 个省市 500 万 25~64 岁的人群进行了为期 10 年(1984~1993)的心血管疾病和其主要危险因素的人群监测。10 年间按年龄性别分层随机抽样的方法,在 1984~1985,1988~1989 和 1993 年进行了 3 次包括血清总胆固醇(TC)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测定在内的横断面的危险因素调查。结果显示平均血清 TC 水平与人群冠心病发病率的高低显著相关(相关系数男女分别为 0.83 和 0.88)。

我国进行的 11 省市心血管疾病危险因素队列研究(1992 年基线调查)则从个体危险因素水平的角度研究了中国人血脂水平和动脉粥样硬化性疾病的关系和特点。研究表明,基线的血清 LDL-C 水平与其后的心血管病事件发病危险有显著性相关。在调整了年龄、性别、血压、吸烟、BMI 等有关危险因素后,按照美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次指南(NCEP/ATPⅢ)界定的水平,LDL-C 从理想水平($LDL-C < 2.6 \text{ mmol/L}$),到极高水平($LDL-C \geq 4.94 \text{ mmol/L}$),每增加一级其发生急性冠心病事件的危险增加 28%,发生急性缺血性脑卒中事件的危险增加 23%。11 省市队列研究调查(1992)各种血脂代谢异常的年龄标化患病率,各协作省市 35~64 岁人群总计的血脂异常的合计年龄标

化患病率高达 42.9%。在 11 个省市的研究人群中,有 6 个省市血脂超过临界水平以上者的合计患病率已超过 40%。由此推断,我国至少一项血脂异常的总人数应超过 1 亿人。所以治疗血脂异常已经越来越引起人们的重视。但血脂异常与出血性脑卒中事件发病危险无明显关联。^[1]

2 我院调脂药物的使用

据血脂治疗现状调查研究组 2000 年对我国广州、上海、北京 17 家医院 1 000 名患者的调查,目前我国接受药物治疗的高血脂患者中,血脂水平大多未达到要求的目标^[2]。这说明治疗血脂异常仍然是一个长期艰巨的任务。以下结合我院门诊 2002 年 10~12 月调脂药处方的情况,谈一下我院调脂药的使用。

2.1 资料来源

本次调查,共查我院 2002 年门诊处方 19 803 张,其中应用调脂药的处方 3 613 张。应用调脂药的处方占同期处方总数的 18.2%。患者年龄分布:20~96 岁。性别:男 2 105,女 1 508。大于 60 岁的老年患者 2 007,占总数的 55.6%。调脂药应用情况:应用他汀类调脂药处方有 2 340 张,应用贝特类调脂药的处方有 663 张,应用烟酸类调脂药有 403 张处方,应用多烯脂肪酸类调脂药有 301 张处方。处方用药种类数 1~7 种。其中联合用药的处方有 2 498 张,占调脂药处方总量的 69%。

2.2 我院应用的调脂药种类见表 1

我院 2002 年调脂药品消耗量占心血管药物总量的 30%。