·临床研究·

布拉氏酵母菌预防老年下呼吸道感染抗生素相关性腹泻研究

郭天聪*,宁欣,倪楠,边明艳,孟晓丹,薛运昕
(辽宁省金秋医院老年呼吸内科,沈阳 110016)

【摘 要】 **目的** 评价在老年下呼吸道感染患者中应用布拉氏酵母菌预防抗生素相关性腹泻(AAD)的有效性、安全性及副作用。**方法** 选择2016年3月至2017年5月辽宁省金秋医院老年呼吸内科收治的127例接受抗生素治疗的老年下呼吸道感染患者,将患者随机分为干预组(抗生素+预防性口服布拉氏酵母菌散)63例及对照组(抗生素+等剂量安慰剂)64例,分析2组AAD的发病率、其他腹部症状、便球杆比及药物相关副作用方面的差异。采用SPSS 19.0软件对数据统计分析,根据数据类型,组间比较采用t检验、χ^2检验或Fisher确切概率法。**结果** 干预组与对照组AAD发病率分别为11.11%(7/63)及26.56%(17/64),每日排便次数分别为(2.69±1.24)及(4.27±1.65)次,水样便比例分别为1.59%(1/63)和18.75%(12/64),2组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。干预组便球杆比>1/2所占比例显著低于对照组,差异有统计学意义[3.17%(2/63) *vs* 18.75%(12/64),$P<0.05$]。干预组无与布拉氏酵母菌相关的严重不良反应报道。**结论** 在老年下呼吸道感染人群中预防性应用布拉氏酵母菌能够减少AAD的发生,与常规治疗法比较未增加相关副作用,且未有与布拉氏酵母菌相关的严重不良反应发生。

【关键词】 老年人;布拉氏酵母菌;抗生素相关性腹泻;预防作用
【中图分类号】 R592; R714.253 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.05.082

Saccharomyces boulardii prevents antibiotic-associated diarrhea in elderly with lower respiratory tract infections

GUO Tian-Cong*, NING Xin, NI Nan, BINA Ming-Yan, MENG Xiao-Dan, XUE Yun-Xin
(Department of Geriatric Respiratory Diseases, Jinqiu Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110016, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the efficacy, safety and side effects of *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea (AAD) in elderly patients with lower respiratory tract infections. **Methods** A total of 127 hospitalized older patients with lower respiratory tract infections admitted in our department from March 2016 to May 2017 were prospectively enrolled in this study, and they were randomly divided into intervention group ($n=63$, antibiotics + preventive oral administration of *S. boulardii* powder) and control group ($n=64$, antibiotics + same volume of placebo). The incidence rate of AAD, other abdominal symptoms, fecal coccus-bacillus ratio and drug side effects were compared between the 2 groups. SPSS statistics 19.0 was used to perform the statistical analysis. Student's t test, Chi-square test or Fisher exact test was employed for comparison between groups based on different data types. **Results** The incidence rate of AAD was 11.11% (7/63) and 26.56% (17/64) respectively in the intervention group and the control group. The daily stool frequency was (2.69±1.24) and (4.27±1.65) times, and the percentage of the subjects with watery stool were 1.59% (1/63) and 18.75% (12/64), all with significant differences between the 2 groups ($P<0.05$). There were less patients with fecal coccus-bacillus ratio >1/2 in the intervention group than the control group [3.17% (2/63) *vs* 18.75% (12/64), $P<0.05$]. No severe adverse reaction related to *S. boulardii* occurred in the intervention group. **Conclusion** Preventive administration of *S. boulardii* can reduce the incidence of ADD, lead to no more obvious side effects compared with routine therapy, and doesn't cause severe adverse reaction relative to the bacteria in the elderly with lower respiratory infection.

【**Key words**】 aged; *Saccharomces boulardii*; antibiotic-associated diarrhea; preventive effect
Corresponding author: *GUO Tian-Cong*, *E-mail*: *daandianzi@126.com*

抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)是指因应用抗生素而导致的肠道黏膜急性炎症[1]。AAD发生率大约为5%~35%,一般是应用抗生素过程中或应用后12周内出现,其严重程度取决

收稿日期:2017-12-25; 修回日期: 2018-01-20
通信作者:郭天聪, E-mail: daandianzi@126.com

于抗生素的种类和患者的情况[2]。AAD通常是轻微的、自限性疾病，但由C型梭状芽孢杆菌引起的腹泻病情严重，可导致伪膜性肠炎、中毒性巨结肠，甚至死亡[3]。几乎所有抗生素均可导致AAD（除肠道内给药的万古霉素、肠道外给药的氨基糖甙类外），尤其是广谱抗生素，如青霉素类、头孢菌素类和克林霉素。住院治疗和年龄>65岁是AAD发生的主要危险因素[4]。笔者所在医院为老年病专科医院，老年感染患者多见，尤其以呼吸道感染者居多，临床工作中AAD时有发生，这不仅给患者带来痛苦，为医生的诊治工作造成难度，而且增加了医疗负担。益生菌属于微生物，当摄取足够量的时候，能够给机体带来益处[5]。近年来meta分析表明，益生菌对AAD的预防和治疗作用具有菌种特异性，如布拉氏酵母菌、鼠李糖乳杆菌GG（*Lactobacillus rhamnosus*, LGG）[6]。布拉氏酵母菌作为益生菌的一种，与酿酒酵母菌种类似，是由原产于印度地区的水果（如荔枝）的果皮中提取而来[7]。国外许多研究证明了布拉氏酵母菌预防性应用在AAD方面的积极作用[8]，而目前国内大部分研究主要集中在儿童中的应用[9]，关于老年人群的研究较少。本研究旨在评价布拉氏酵母菌对预防老年下呼吸道感染者出现AAD的有效性、安全性及副作用，为临床实践用药提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2016年3月至2017年5月辽宁省金秋医院老年呼吸内科收治的老年下呼吸道感染患者127例，将患者随机分为干预组和对照组。干预组应用抗生素同时给予布拉氏酵母菌散0.50 g（0.25 g/袋，百科达制药厂，法国），2次/d，冲服（与应用抗生素时间间隔>3 h），并持续应用至抗生素疗程结束后1周。对照组除给予抗生素外给以与干预组布拉氏酵母菌散等量的安慰剂。纳入标准：（1）年龄≥65岁；（2）入院后接受给予抗生素治疗（静脉用药）者；（3）患者入院时签署知情同意书。排除标准：（1）入院前即有腹泻症状（每日排糊状或水样便>3次）或入院前1个月内有腹泻病史者；（2）入院时生命体征不平稳或病情严重需要进入ICU进行治疗；（3）合并可能导致腹泻的疾病，如结肠肿瘤、炎症性肠病、肠结核或肠血管性疾病；（4）入院前1个月内应用过抗菌素；（5）入院前3个月内曾患AAD；（6）入院前已经口服益生菌者；（7）既往对布拉氏酵母菌有不良反应或过敏者；（8）空肠营养或全肠外营养者。AAD的诊断标准：依照卫生部卫医发（2001）《医院感染诊断标准（试行）》中AAD的诊断标准，入院后应用静脉抗菌素治疗出现腹泻，大便次数≥3次/d，可伴大便性状改变如水样变、血便、黏液脓血便或见斑块条索伪膜，大便常规提示无或少量白细胞，除外饮食、慢性肠炎急性发作的、护理不当等因素[10]。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 收集患者基本资料，包括年龄、性别、合并症及抗生素使用时间及种类。随访并记录2组患者临床表现，包括AAD发病率、患者应用抗生素治疗期间及停用抗生素4周内的腹部相关症状、排便情况（包括排便次数、粪便性状、便球杆比>1/2和1/2～1/10的例数）及与布拉氏酵母菌相关的严重不良反应。

1.2.2 AAD治疗方案 入选患者一旦出现AAD，均依据Högenauer等[11]提出的AAD管理方案，即轻型AAD只需停用抗生素并采用对症治疗（补充葡萄糖氯化钠以纠正离子紊乱），重型AAD停用抗生素后用甲硝唑治疗，或添加万古霉素治疗（不额外加用其他调整肠道菌群药物）。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件对数据进行分析。计量资料以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用t检验。计数资料以百分率表示，组间比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组患者基线资料比较

2组患者年龄、性别、合并症、抗生素使用时间及种类等方面差异无统计学意义（$P>0.05$；表1），具有可比性。

2.2 2组患者临床表现比较

干预组患者AAD发生率显著低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；2组患者在腹痛、腹胀、恶心及呕吐方面比较差异无统计学意义（$P>0.05$），且治疗过程中干预组未发现与布拉氏酵母菌相关的严重不良反应。干预组每日排便次数及出现水样便比例显著低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；2组患者便球杆比>1/2所占比例差异亦有统计学意义（$P<0.05$；表2）。

3 讨 论

据报道人体肠道菌群种类>1000种，总数达100万亿，其中99%是以双歧杆菌和类杆菌为主的专性厌氧菌，而以肠杆菌科为主的兼性厌氧菌的数

表1 2组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Intervention group (n=63)	Control group (n=64)	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	78.4±5.8	76.4±4.6	0.890
Gender(male/female, n)	39/24	38/26	0.860
Complications[n(%)]			
Pneumonia	37(58.7)	40(62.5)	0.720
AECOPD	22(34.9)	21(32.8)	0.850
Bronchiectasia	4(6.3)	3(4.7)	0.720
Time of antibiotic usage(d, $\bar{x}\pm s$)	12.6±5.3	13.1±3.8	0.640
Antibiotic[n(%)]			
Cefoxitin	25(39.7)	27(42.2)	0.860
Cefoperazone sodium and sulbactam sodium	13(20.6)	15(23.4)	0.830
Levofloxacin	18(28.6)	16(25.0)	0.690
Ertapenem	7(11.1)	6(9.4)	0.780

AECOPD: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

表2 2组患者临床表现比较

Table 2 Comparison of clinical manifestations between two groups

Item	Intervention group (n=63)	Control group (n=64)	P value
AAD incidence[n(%)]	7(11.11)	17(26.56)	0.040
Side effects[n(%)]			
Abdominal pain	12(19.05)	7(10.94)	0.220
Abdominal flatulence	10(15.87)	7(10.94)	0.450
Nausea	8(12.70)	5(7.81)	0.400
Vomiting	3(4.76)	1(1.56)	0.370
Daily stool frequency(times/d, $\bar{x}\pm s$)	2.69±1.24	4.27±1.65	0.040
Subjects with watery stool[n(%)]	1(1.59)	12(18.75)	0.001
Fecal coccus-bacillus ratio[n(%)]			
>1/2	2(3.17)	12(18.75)	0.005
1/2~1/10	5(7.94)	5(7.81)	0.979

AAD: antibiotic-associated diarrhea

量则极少[12]。这些肠道菌群大致分为有益菌(如双歧杆菌、地衣芽孢杆菌等)、有害菌(如产气荚膜杆菌、艰难梭菌等)和条件致病菌(如肠球菌、大肠杆菌等)。正常情况下,这些菌群在机体内保持平衡,但年龄老化是引起肠道菌群紊乱的独立危险因素[13]。随着年龄增长,机体可出现免疫功能减弱、胃酸分泌减少、胃动力障碍及营养状态差等情况,同时感染风险增大,老年人在接受抗菌素治疗过程中,极易引起肠道菌群失调,导致致病菌感染,引起相应症状,如AAD[14]。本次研究中对照组患者AAD发生率26.56%,与郑松柏等[15]的流行病学研究结果类似。

目前较多研究表明,益生菌对预防和治疗AAD方面有一定作用,但这种作用是有菌种特异性的,其中布拉氏酵母菌和LGG为常见的有效菌种。Shan等[9]研究证实了布拉氏酵母菌在预防和治疗儿童急性下呼吸道感染导致AAD方面的积极作用。本研究结果显示,干预组AAD发生率显著低于对照组(11.11% *vs* 26.56%),且每日排便次数、水样便比例均少于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),这与上述文献结果一致。

布拉氏酵母菌预防和治疗AAD的可能机制包括以下方面。(1)布拉氏酵母菌分泌的蛋白能够降低肠道上皮细胞环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的活性,而cAMP直接影响肠道黏膜的通透性,因此可减少分泌性腹泻的发生[16]。(2)布拉氏酵母菌能够刺激肠道上皮细胞多巴胺的生成,并能够激活肠道黏膜酶的活性,有利于肠道黏膜的修复[17]。(3)布拉氏酵母菌能够分泌蛋白酶,该蛋白酶可以水解C型梭状芽孢杆菌分泌的毒素,因此能够减少相关腹泻的发生。(4)布拉氏酵母菌还能够激活胃肠道免疫系统,如肠道吞噬细胞、肠道分泌的免疫球蛋白A以及其他非特异性免疫功能[18]。(5)布拉氏酵母菌不能被胃酸破坏,也不能被抗生素破坏,除非是抗真菌药物。布拉氏酵母菌的这些特性使得它成为检验益生菌在预防和治疗

AAD的一种适宜益生菌。本研究结果亦证实了预防性应用布拉氏酵母菌可以减少AAD的发生。

本次研究2组患者在腹痛、腹胀、恶心、呕吐等副作用方面无统计学差异，且干预组未有严重不良反应报道，证明布拉氏酵母菌的安全性较好，与Goldenberg等[19]的研究结果一致。但是，近年来有关于布拉氏酵母菌在治疗AAD过程中有导致真菌血症的个案报道[20]，主要发生在机体免疫力极低的情况，因此在免疫抑制人群中应用布拉氏酵母菌应特别注意。

综上，本研究证明了在老年人群中预防性应用布拉氏酵母菌可以减少AAD的发生。在副作用方面，虽然出现了一些胃肠道反应，但与其他益生菌药物相似，通常表现为轻微或短暂性的。本次试验的不足之处是4周的随访时间过短，因此，有必要改善本次研究，延长随访时间，更加准确地计算得到AAD发病率。本研究纳入老年下呼吸道感染人群，并得到有意义的结论，对将入选人群扩大至多器官感染患者的研究奠定了基础。在未来，老年感染人群预防性应用布拉氏酵母菌是否可以纳入指南中以及有何种限定标准，还需要更多的研究来支持。

【参考文献】

[1] Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, *et al*. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia[J]. N Engl J Med, 1978, 298(10): 531-534. DOI: 10.1056/NEJM197803092981003.

[2] Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, *et al*. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study[J]. J Antimicrob Chemother, 2001, 47(1): 43-50.

[3] Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, *et al*. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2012, 307(18): 1959-1969. DOI: 10.1001/jama.2012.3507.

[4] 王刚石，吴本俨. 益生菌在防止老年人抗生素相关性腹泻中的应用与思考[J]. 中华老年多器官疾病杂志，2015，14(8)：561-563. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.08.128.
Wang GS, Wu BY. Treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea in the elderly: the role of probiotics[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2015, 14(8): 561-563. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.08.128.

[5] Vandenplas Y, Veereman-Wauters G, De Greef E, *et al*. Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of diseases in infants and children[J]. J Pediatr (Rio J), 2011, 87(4): 292-300. DOI: 10.2223/JPED.2103.

[6] McFarland LV. Deciphering meta-analytic results: a mini-review of probiotics for the prevention of paediatric antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile infections[J]. Benef Microbes, 2015, 6(2): 189-194. DOI: 10.3920/BM2014.0034.

[7] Hennequin C, Thierry A, Richard GF, *et al*. Microsatellite typing as a new tool for identification of *Saccharomyces cerevisiae* strains[J]. J Clin Microbiol, 2001, 39(2): 551-559. DOI: 10.1128/JCM.39.2.551-559.2001.

[8] Pozzoni P, Riva A, Bellatorre AG, *et al*. *Saccharmyces boulardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(6): 922-931. DOI: 10.1038/ajg.2012.56.

[9] Shan LS, Hou P, Wang ZJ, *et al*. Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infection[J]. Benef Microbes, 2013, 4(4): 329-334. DOI: 10.3920/BM2013.0008.

[10] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志，2001，81(5)：314-320. DOI: 10.3760/j:issn:0376-2491.2001.05.027.
Minsitry of Health of the People's Republic of China. Diagnostic criteria for nosocomial infection (proposed)[J]. Natl Med J China, 2001, 81(5): 314-320. DOI: 10.3760/j:issn:0376-2491.2001.05.027.

[11] Högenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, *et al*. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea[J]. Clin Infect Dis, 1998, 27(4): 702-710.

[12] Qin J, Li R, Raes J, *et al*. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65. DOI: 10.1038/nature08821.

[13] Asha NJ, Tompkins D, Wilax MH. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *staphylococcus aureus*[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(8): 2785-2791. DOI: 10.1128/JCM.00165-06.

[14] Lenoir-Wijnkoop I, Nuijten MJ, Craiq J, *et al*. Nurtrition economic evaluation of a probiotic in the prevention of antibiotic-associated diarrhea[J]. Front Pharmacol, 2014, 5(13): 1-9. DOI: 10.3389/fphar.2014.00013.

[15] 郑松柏，唐曦，尹曙明，等. 抗生素相关性腹泻296例流行病学及临床分析[J]. 上海医学，2005，28(12)：1014-1017. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9934.2005.12.007.
Zheng SB, Tang X, Yin SM, *et al*. Epidemiology and clinical characteristics of 296 inpatients with antibiotic-associated diarrhoea[J]. Shanghai Med J, 2005, 28(12): 1014-1017. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9934.2005.12.007.

[16] Czerucka D, Roux I, Rampal P. *Saccharomyces boulardii* inhibits secretagogue-mediated adenosine 3′,5′-cyclic monophosphate induction in intestinal cells[J]. Gastroenterology, 1994, 106(1): 65-72.

[17] Vandenplas Y, Salvatore S, Vieira M, *et al*. Probiotics in infectious diarrhoea in children: are they indicated?[J]. Eur J Pediatr, 2007, 166(12): 1211-1218. DOI: 10.1007/s00431-007-0497-9.

[18] Czerucka D, Piche T, Rampal P. Review article: yeast as probiotics — *Saccharomyces boulardii*[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 26(6): 767-778. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03442.x.

[19] Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 12: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.

[20] Appel-da-Silva MC, Narvaez GA, Perez LR, *et al*. *Saccharomyces cerevisiae var. boulardii* fungemia following probiotic treatment[J]. Med Mycol Case Rep, 2017, 18: 15-17. DOI: 10.1016/j.mmcr.2017.07.007.

（编辑：张芙）