

· 老年人合理用药专栏 ·

益生菌在防治老年人抗生素相关性腹泻中的应用与思考

王刚石^{*}, 吴本俨

(解放军总医院南楼临床部消化内科, 北京 100853)

【摘要】 益生菌是一类能使其宿主获益的活体微生物, 应用广泛, 但目前并没有大数据支持其临床应用。很多临床研究证实了不同益生菌防治抗生素相关性腹泻(AAD)的有效性, 但基于近年的数据, 回答益生菌是否可降低老年人AAD发生率的科学依据尚显薄弱。总的来说, 益生菌有着非常好的安全记录, 特定人群包括AAD患者使用益生菌将会获益, 但需要个体化。

【关键词】 老年人; 抗生素相关性腹泻; 益生菌

【中图分类号】 R592; R574.62

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.08.128

Treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea in the elderly: the role of probiotics

WANG Gang-Shi^{*}, WU Ben-Yan

(Department of Geriatric Gastroenterology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Probiotics are living microbes which may give health benefit to the host. Despite their wide usage, the clinical use of probiotics lacks support from reasonable big data. Dozens of clinical studies have reported that probiotics are a promising strategy for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea (AAD). However, based on data from recent randomized controlled trials, it is hard to give a positive answer to whether probiotics could decrease the incidence of AAD in the elderly. Up till now, probiotics have a very good safety record. The use of probiotics may be beneficial for certain elderly patients including AAD, while needs be considered individually.

【Key words】 aged; antibiotic-associated diarrhea; probiotics

This work was supported by Healthcare Projects of Chinese PLA (12BJZ31, 13BJZ46).

Corresponding author: WANG Gang-Shi, E-mail: wanggangshi301@163.com

1 益生菌概述

益生菌是一类能通过调节肠道内微生物的平衡而使宿主获益的活体微生物。严格说来, “益生菌”一词仅可用于那些经人体临床试验证实可增进健康的活体微生物^[1]。益生菌可通过对肠道微生态系统进行药物或营养干预来最优化微生物和宿主的共生状态。其作用机制包括免疫效应和非免疫效应两方面, 免疫效应包括: 激活局部的巨噬细胞、增加抗原递呈和分泌型免疫球蛋白(sIg)A的产生、增加白介素10(IL-10)和转化生长因子β(TGF-β)的生成等, 后两者在对抗原产生免疫耐受中发挥作用; 非免疫效应则包括: 与病原体竞争营养物质和

竞争黏附定植、改变局部pH、产生细菌素、清除氧自由基、刺激上皮黏蛋白生成、增强肠黏膜屏障以及调节病原体衍生的毒素等。

目前, 临床上常用的益生菌种类有乳杆菌属(*Lactobacillus*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、酪酸梭菌(*Clostridium butyricum*)、枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)、地衣芽孢杆菌(*B. licheniformis*)、经过特殊处理的粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)和屎肠球菌(*E. faecium*), 以及布拉酵母(*Saccharomyces boulardii*)等; 也常见一些复合菌株制剂, 如: 枯草杆菌屎肠球菌二联活菌制剂(美常安)、双歧杆菌嗜酸乳杆菌粪肠球菌三联活菌制剂(培菲康)等。

收稿日期: 2015-04-28

基金项目: 军队保健课题(12BJZ31, 13BJZ46)

通信作者: 王刚石, E-mail: wanggangshi301@163.com

临床上能接受的益生菌必须来源于人类,在经历自口腔、胃酸屏障、消化酶和胆汁酸等之后还能存活,并向下经过小肠直至结肠,在肠道定植和增殖;益生菌的剂量必须合适,在成人希望能 $>10^9$ cfu/g,以维持它们的活力和浓度;购买和使用保质期合理的产品。除此之外,还需要在适合的人群进行随机、安慰剂对照双盲试验,以验证其对特定疾病的疗效。

2 益生菌在老年人抗生素相关性腹泻中的应用现状

益生菌现应用广泛,但并无大数据支持其临床应用。在许多人眼里,使用任何抗生素都需要用益生菌保护,事实上,这些均缺乏大研究支持下的指南。

抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)是伴随着抗生素使用而出现的、无法用其他原因解释的腹泻,在老年人群甚为常见。其出现可以早至用药后2~7d,也可以迟至停药后2~8周。文献报道AAD发生率5%~39%,其中住院患者的发生率更高。

约20%~30%的AAD因难辨梭菌感染(*C. difficile* infection, CDI)引起。正常成年人约5%~15%携带有*C. difficile*,长期看护机构中的老年人携带率高达57%。高毒力菌株(NAP1/BI/027, 078)的出现,部分解释了CDI发生率和严重度增高的原因,新菌株具有以下特征:毒性更大、A和B毒素更多、疾病复发率更高和对甲硝唑的反应更低。具有高CDI风险的因素包括:年龄 >65 岁、患有多种伴随疾病、免疫抑制状态、接受放化疗、炎症性肠病、肝硬变、住院时间长,以及应用质子泵抑制剂。CDI在我国的发病情况尚无大型的调查数据^[2],上海华山医院2007年3月至2008年4月的42936名出院患者中,抽了其中587名患者的粪便标本,发现56人有CDI的证据,且其中 >65 岁者占58.9%^[3]。

除*C. difficile*外,其他能导致AAD的已知细菌包括:产气荚膜梭菌(*C. perfringens*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、沙门菌属(*Salmonella*)、假丝酵母属(念珠菌属, *Candida*)等。具有胃肠道动力作用的抗生素,如红霉素属和克拉维酸,也可促进腹泻。

AAD发生的机制包括:抑制厌氧菌导致碳水化合物代谢下降,产生渗透性腹泻;抗生素导致胆汁酸代谢下降,结肠内次级胆汁酸增加,引起分泌性腹泻;抗生素破坏了共生菌的保护效应;对微生物多样性的破坏降低了结肠黏膜对条件病原菌的抵

抗,尤其是CDI。

益生菌预防AAD的可能机制包括:竞争性抑制病原微生物与上皮和黏膜的黏附,减少病原微生物的定植;分泌乙酸和乳酸,降低肠腔内pH,抑制一些病原的生长;通过产生一些抗微生物的分子,包括短链脂肪酸、细菌素和小菌素等,直接抑制特定病原菌的生长;*S. boulardii*可产生一种蛋白酶,降低*C. difficile* A和B毒素的毒性,可能对CDI有着特异的效果;发挥免疫调节效应,与致病菌的促炎效应相互作用。

理想的防治CDI的益生菌应能快速减轻AAD,防止共生菌群的破坏,替代既往损伤的菌群,并复原微生态功能;无毒、价格合理、便利可取、保存期适当;有随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)证明其有效性。

很多临床研究证实了不同益生菌治疗AAD的有效性,比如,多个荟萃分析结果认为益生菌降低AAD和CDI的风险分别可达42%和46%^[4,5]。同时,人们也意识到,相对于严格的大型RCTs而言,这些小型试验的治疗效果往往存在着被过度解读的危险。2013年,Allen等^[6]发表了一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心研究结果,他们调查了乳杆菌属和双歧杆菌属复合制剂对预防老年人AAD和CDI的作用。研究筛选了英国5所医院的年龄 ≥ 65 岁的住院患者,在7d之内接触过或正在使用抗生素,排除了有免疫抑制、人工心脏瓣膜、炎症性肠病、现患腹泻和既往3个月有CDI者。患者服用复合制剂[含有2株嗜酸乳杆菌(*L. acidophilus*)和2株双歧杆菌,共 6×10^{10} 个活菌]21d,停用抗生素后随访8周,在入组后8周内出现AAD和12周内出现CDI是研究的协同主要疗效指标。2941名患者(试验组1470例,安慰剂组1471例)的数据最终进入了试验的主终点评估。结果发现,益生菌组和安慰剂组发生AAD的患者数分别为159例(10.8%)和153例(10.4%),相对危险度=1.04,95%CI: 0.84~1.28, $P=0.71$;在益生菌组和安慰剂组诊断为CDI的患者数分别为12例(0.8%)和17例(1.2%),相对危险度=0.71,95%CI: 0.34~1.47, $P=0.35$;两组的住院天数、腹泻持续时间和严重程度接近。可见,该研究并未得出在老年人中应用益生菌可预防AAD的明确结论。该结论对错与否,可能仍会引起争议,比如,在CDI发生率 $<2\%$ 的研究中,即使所研究的药物(益生菌)疗效非常显著,由于病例数的原因,在一般的研究中也很难显现出“奇效”;人们也会讨论该研究是否用错了菌株,如选用其他菌株可能会更好,如,*S. boulardii*也被

用于预防CDI^[7], 不过其后同样也出现了有争议性的研究结果^[8]。不论如何, 在Allen的研究中, 两组间出现严重副作用的比例是相近的, 看来该研究所用的益生菌株在老年人群中是安全的。

需要注意的是, 在解读结果时, 要注意到生产厂商赞助所带来的偏倚, 即使是同样的RCTs结果, 由于解释的偏倚, 由盈利性组织资助的RCTs可能会趋向于一个更为阳性的结论^[9]。

3 存在的问题

总的来说, 益生菌有一个非常好的安全记录。在饮食中最常见的益生菌是酵母属和乳杆菌属等, 耐受性好, 最常见的副作用是胀气。由于这些产品无需通过食品药品监督管理局(FDA)管理, 对其可能出现的副作用和安全性问题缺乏数据。理论上, 确有一些安全性风险。其中之一便是抗生素抵抗的转移, 许多乳杆菌属菌株天然对万古霉素耐药, 不过, 乳杆菌属的耐药基因在染色体上, 好像还不至于转移至病原微生物如*S. aureus*。另一个理论上的风险是细菌从肠道移位到身体其他部位, 导致医源性感染。临床上确有细菌血症和真菌血症的报道, 但这些个案主要见于严重的免疫抑制者和早产儿。其他危险因素包括: 中心静脉导管、短肠综合征或者肠黏膜屏障损伤、心脏瓣膜病、经空肠造瘘管给予益生菌等。2008年荷兰的一项多中心随机双盲安慰剂对照研究探讨了在预期为急性重症胰腺炎患者中应用益生菌的效果。结果发现, 试验组和安慰剂组感染并发症的发生率差异无统计学意义, 试验组死亡率和肠道缺血发生率显著高于对照组, 因此, 在胰腺炎和重症疾病患者中使用益生菌要审慎^[10]。

由于参加试验的人群异质性、试验设计不同、研究质量和结果偏倚等风险, 客观全面地解释不同的研究结果是困难的。基于近年来新的数据和矛盾性的证据, 对于使用益生菌是否降低AAD的发生率这个问题很难做出一个肯定的答复。或许, 在一些特定的人群, 如有AAD病史, 或有发生AAD风险的患者, 可考虑预防性使用益生菌。至少, 由于并非每一名使用抗生素者都会发生AAD, 而且, AAD是自限性的, 并非所有使用抗生素者都需要预防性地应用益生菌。

我们希望将来有更多的大型RCTs解答临床面临的诸多问题, 如最获益的患者群、最有效的菌株、菌株-剂量-疾病状态间的最佳配比、常规使用益生

菌的真正风险和副作用等等。总而言之, 特定人群使用益生菌会获益, 但需要个体化。

【参考文献】

- [1] Guarner F, Khan AG, Garisch J, *et al.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011[J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46(6): 468-481.
- [2] Chen X, Lamont JT. Overview of *Clostridium difficile* infection: implications for China[J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2013, 1(3): 153-158.
- [3] Huang H, Wu S, Wang M, *et al.* Molecular and clinical characteristics of *Clostridium difficile* infection in an university hospital in Shanghai, China[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(12): 1606-1608.
- [4] 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.
- [5] Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, *et al.* Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2012, 157(12): 878-888.
- [6] Allen SJ, Wareham K, Wang D, *et al.* Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* diarrhea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial[J]. Lancet, 2013, 382(9900): 1249-1257.
- [7] Tung JM, Dolovich LR, Lee CH. Prevention of *Clostridium difficile* infection with *Saccharomyces boulardii*: a systematic review[J]. Can J Gastroenterol, 2009, 23(12): 817-821.
- [8] Pozzoni P, Riva A, Bellatorre AG, *et al.* *Saccharomyces 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.
- [9] Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, *et al.* Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events[J]? JAMA, 2003, 290(7): 921-928.
- [10] Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, *et al.* Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2008, 371(9613): 651-659.

(编辑: 王雪萍)