

儿童医院门诊益生菌制剂使用情况的调查分析

陈玉梅, 程茜, 谷容

(重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

【摘要】 目的 了解儿科临床益生菌制剂使用现状及存在问题, 为儿科医生合理使用益生菌制剂提供帮助。方法 抽取重庆医科大学附属儿童医院 2009 年 1 月至 12 月门诊处方 1 627 024 张, 并将 2 月、10 月含益生菌制剂的处方 9 173 张按临床诊断进行分类, 统计益生菌制剂使用情况, 使用制剂, 用药年龄, 用药科室及疾病, 益生菌制剂间的联用及与抗生素联用。结果 1 627 024 张门诊处方中含益生菌制剂处方为 54 950 张, 占总处方数的 3.38%。54 950 张含益生菌制剂处方中, 含双歧杆菌四联活菌片的处方最多, 为 19 052 张, 占 34.67% (19 052/54 950); 用药患者年龄≤1 岁的处方 43 163 张, 占 78.33% (43 163/54 950); 来自感染消化科的处方 31 048 张, 占 56.50% (31 048/54 950); 2 种益生菌制剂合用的处方 765 张, 占 1.39% (765/54 950); 与抗生素联用的处方 13 641 张, 占 24.82% (13 641/54 950)。2 月、10 月共 9 173 张含益生菌制剂处方中, 用于消化道疾病 5 717 张, 占 62.32% (5 717/9 173); 呼吸系统疾病 2 389 张, 占 26.04% (2 389/5 717); 新生儿黄疸 541 张, 占 5.90% (541/5 717); 过敏性疾病 525 张, 占 5.72% (525/5 717)。结论 儿科门诊常用双歧杆菌为主成分的益生菌制剂, 主要治疗肠道疾病, 1 岁以下婴儿为主要施治对象, 符合微生态制剂药理机制; 医生对微生态制剂的成分和耐药益生菌情况不够清楚, 造成益生菌制剂与抗生素联用较普遍, 并存在组成菌相同或类似的益生菌制剂联用。

【关键词】 益生菌制剂; 儿科; 使用现状
【中图分类号】R378 **【文献标识码】**A

A research and analysis on the application of probiotic preparations in Children's Hospital Outpatient units

CHEN Yu-mei, CHENG Qian, GU Rong
(Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

【Abstract】 Objective To study the application situation of probiotic preparations in pediatrics and provide assistance for their reasonable application. **Method** 1, 627, 024 pieces of prescriptions were chosen in Children's Hospital of Chongqing Medical University from January to December 2009, and 9, 173 pieces of prescriptions containing probiotics in both February and October were classified according to clinical diagnoses. The use of probiotic preparations, age, department, disease, and combined use of different probiotics and with antibiotics were analyzed. **Result** There were 54, 950 pieces of prescriptions containing probiotics. Accounting for 3.38% (54, 950/1, 627, 024). Of the 54, 950 prescriptions, quadruple Live Combined Bifidobacterium was the most frequently prescribed, accounting for 34.67%; 43, 163 pieces (78.33%) were prescribed to babies younger than 1 year old; The prescriptions from Gastroenterology department were 31, 048 pieces (56.50%). There were only 765 (1.39%) prescriptions containing more than two probiotics while 13, 641 (24.82%) pieces had combined probiotics. Among the 9, 173 pieces of prescriptions in February and October, 3, 015 pieces were for gastrointestinal diseases, accounting for 62.32% (5717/9173); 2, 389 pieces (26.04%) were for respiratory diseases; 541 pieces (5.90%) were for neonatal jaundice; 525 pieces (5.72%) were for anaphylactic diseases. **Conclusion** In pediatric outpatient clinic, Bifidobacterium preparations are the probiotics commonly used for treatment of intestinal diseases, with infants under 1 year old being the main target population. This is in accordance with the pharmacological mechanism of probiotics. Insufficient knowledge on the microecological agent ingredients and resistant probiotics has lead to more common use of probiotics combined with antibiotics, as well as the combined use of probiotics with similar or even the same ingredients.

【Key words】 Probiotics; pharmaceuticals; Pediatrics; Behavior in service

微生态制剂是根据微生态学原理, 利用对宿主有益的生理活性菌群或其代谢产物以及能促进这些生

理菌群生长繁殖的物质制成的制剂, 通过对机体微生态环境的调节, 保持微生态平衡, 促进宿主健康。根据微生态制剂所含成分的不同可分为益生菌 (probiotics)、益生元 (prebiotics) 和合生元 (synbiotics)。由于目前临床微生态制剂种类繁多, 应用广泛, 为了解微生态制剂的使用情况, 我们对重庆医科大学附属儿

【收稿日期】2010-08-20
【作者简介】陈玉梅 (1984-), 女, 硕士生, 从事肠道菌群与黏膜免疫研究, Email: cym840717@163.com; 程茜 (1967-), 通讯作者, 教授, Email: cheng5@126.com

童医院门诊处方进行了调查,现报告如下。

1 材料与方法

从医院计算机信息系统中调出 2009 年 1 月至 12 月重庆医科大学附属儿童医院门诊处方 1 627 024 张,统计益生菌制剂使用情况,主要使用制剂,用药年龄,用药科室,益生菌制剂间的联用及与抗生素联用等,并将 2 月、10 月含益生菌制剂的 9 173 处方张按临床诊断进行分类统计。

2 结果

2.1 益生菌制剂使用情况 2009 年 1 月至 12 月医院共 1 627 024 张门诊处方,其中含益生菌制剂的处方 54 950 张,占总处方数的 3.38%。

2.2 使用的微生态制剂 主要有双歧杆菌四联活菌片、双歧/乳杆菌嗜热链球菌三联活菌片、口服酪酸梭菌活菌散剂、枯草杆菌二联活菌颗粒、布拉氏酵母菌散剂和双歧/嗜酸乳杆菌肠球菌活菌散剂等。除口服酪酸梭菌活菌散剂及布拉氏酵母菌散剂外均为三联、四联制剂。54 950 张含益生菌制剂处方中,含双歧杆菌四联活菌片的处方 19 052 张,占 34.67%;双歧/乳杆菌嗜热链球菌三联活菌片的处方 16 310 张,占 29.68%;口服酪酸梭菌活菌散剂 8 646 张,占 15.73%;枯草杆菌二联活菌颗粒 6 096 张,占 11.09%;布拉氏酵母菌散剂 3 093 张,占 5.63%;双歧/嗜酸乳杆菌肠球菌活菌散剂 2 509 张,占 4.57%。

2.3 使用年龄 54 950 张含益生菌制剂的处方中患者年龄为 0 ~1 岁的处方 43 163 张,占 78.33%;2 ~6 岁的 9 814 张,占 17.86%;≥7 岁的 1 973 张,占 3.81%。

2.4 使用科室 54 950 张益生菌制剂门诊处方中来自消化感染科的处方 31 048 张,占 56.50%;新生儿科 7 497 张,占 13.64%;呼吸科 4 018 张,占 7.31%;血液科 1 543 张,占 2.81%;儿童保健科 1 685,占 3.07%;其他科 9 159 张,占 16.67%。

2.5 使用益生菌制剂的疾病 2 月、10 月 9 173 张益生菌制剂的处方中,诊断为急性慢性腹泻的处方 3 015 张,占 32.87%;诊断为功能性肠道病 2 352 张,占 25.64%;诊断为便秘 350 张,占 3.82%;诊断为肺炎、上感 2 389 张,占 26.04%;诊断为新生儿黄疸 541 张,占 5.90%;诊断为湿疹、变应性鼻炎及哮喘等变态反应性疾病 525 张,占 5.72%。

2.6 益生菌制剂间的联用情况 应用 1 种益生菌制剂的 54 185 张,占益生菌制剂处方总数的 98.61%;

2 种益生菌制剂合用的 765 张,占 1.39%;无 3 种及 3 种以上益生菌制剂合用的处方。组成菌相同或类似的益生菌制剂联用处方 14 张。

2.7 与抗感染药物合用情况 54 950 张益生菌制剂门诊处方中与抗感染药合用的处方共 13 641 张,占 24.82%;与口服抗感染药物合用的处方 10 644 张,占 19.37%;与非口服抗感染药物合用的处方 2 997 张,占 5.45%。

3 讨论

临床使用微生物调节剂主要是利用其抗感染、调节机体免疫功能和对代谢的影响,拮抗病原微生物,促进机体正常微生态平衡,使疾病康复。但是微生物调节剂不是万能药,更不能违背其药理机制使用。本文对儿童医院门诊益生菌制剂使用情况进行调查,了解微生物调节剂在儿科的使用现状和存在问题,以期引起儿科医生重视。

3.1 儿科门诊中常用微生态制剂为益生菌,主要为双歧杆菌制剂,1 岁以下婴儿使用较多。本次调查中发现医院使用的微生物调节剂主要是益生菌,以双歧杆菌为主,没有益生元和合生元。与国内医药市场没有益生元和合生元产品有关。婴儿出生前肠道是无菌的,生后不久肠道菌群开始定植。肠道菌的来源主要是母体和乳汁中的细菌和出生时的外环境,喂养方式直接影响肠道菌群的定植。随着辅食的添加,肠道菌群结构开始倾向于成人,儿童不同生长时期肠道菌群结构有所不同。正常肠道中以厌氧菌为优势菌,其中双歧杆菌占 98%是肠道菌群的重要组成部分。由于婴幼儿肠道菌群尚未完全建立,免疫功能不健全,机体抵抗力差,受外界因素的影响而发生菌群失调,易患某些疾病^[1]。研究发现新生儿时期肠道菌群结构发生改变,梭菌数量多而双歧杆菌数量少,易发生变态反应性疾病^[2];克隆病患者粪便中乳酸杆菌、双歧杆菌数量均减少^[3]。根据目前对肠道菌群的了解,特别是它们保护新生儿防止感染和调节免疫功能的生物学作用,人们开始尝试对肠道菌群不正常的新生儿和婴儿进行益生菌的补充,以完善其不完整的肠道微生态系统,从而预防各种感染性、过敏性疾病等的发生。已有研究表明双歧杆菌、乳酸杆菌可通过口服短暂的定植于婴幼儿肠道中建立正常的菌群并维持肠道微生态平衡^[4]。本调查中微生态制剂使用人群主要为 1 岁以下婴儿,而且以双歧杆菌制剂为主,符合肠道微生态的发生发展及变化规律。由于个体

出生后肠道结构和功能发育的差异, 疾病状态下菌群紊乱程度和方式可能存在不同, 因此医生在选择用药时还应该注意个体化和及时调整益生菌种类。

3.2 微生态制剂用于肠道疾病最多, 呼吸道疾病次之, 新生儿黄疸和过敏性疾病也有使用。微生态制剂目前儿科临床应用: (1) 小儿腹泻病: 腹泻是儿科常见的消化系统疾病。病因复杂, 一般分为: 感染性、抗生素相关性及各种原因导致的菌群失调性腹泻。微生态制剂通过增加腹泻者肠道内有益菌的数量和活力, 抑制致病菌的生长, 以恢复正常的菌群平衡, 达到缓解腹泻症状效果。(2) 功能性胃肠道疾病: 功能性胃肠道疾病病因不明确, 可能与肠道运动功能失调、内脏敏感性增高、黏膜免疫炎症、中枢和肠神经轴调节异常、肠道菌群紊乱等有关。益生菌具有酸化肠道、改善排便和调节肠道免疫炎症反应的作用, 临床上已观察到使用微生态制剂能改善功能性胃肠道疾病。(3) 肝胆疾病: 益生菌可以通过参与胆汁代谢, 降低肠道中 β -葡萄糖醛酸酶活性, 减少胆红素的肠肝循环, 酸化肠道、促进肠蠕动等机制促进胆红素转化和排泄。应用微生态制剂(妈咪爱)早期干预新生儿黄疸的临床对照研究结果发现, 妈咪爱能促胎便早排, 减少胆红素肝肠循环, 辅助退黄, 降低高胆红素血症发生^[6]。(4) 过敏性疾病: 现已有大量资料表明, 利用肠道正常菌群如乳酸杆菌、双歧杆菌、非致病性大肠埃希菌, 治疗湿疹、食物过敏等取得了良好的效果。INDRIO 和 SAVUNO 等的研究中从分娩前 3 个月开始给孕妇补充益生菌, 新生儿喂食含益生菌的奶粉并一直保持观察到 18 个月, 与对照组相比, 过敏性皮炎的发生率降低一半^[7, 8]。本调查 2 月、10 月 9 173 张处方中发现微生态制剂用于肠道疾病、新生儿黄疸和过敏性疾病, 符合微生态制剂的药理机制。还有一部分用于呼吸道疾病如肺炎上感, 目前临床上肺炎上感患儿病原菌大多不明而使用广谱抗生素作为常规治疗, 这会导致继发性腹泻, 益生菌可作为维持肠道菌群平衡预防继发性腹泻的有效手段之一^[5]。临床使用益生菌制剂还应注意一些问题: 有关高危人群, 如免疫缺陷或严重疾病患者包括母亲为 HIV 阳性患儿和伴有急慢性腹泻患儿, 应用益生菌的报道有限, 研究结论各异^[9, 10]。建议在相关数据获取之前, 严重免疫缺陷婴儿应慎用益生菌。

3.3 多种益生菌联合制剂使用为主, 但有组成菌相同或类似的益生菌制剂联用。正常情况下, 机体肠道

表层主要是大肠埃希菌和肠球菌, 属兼性厌氧或需氧菌; 中层是类杆菌为主的兼性厌氧菌; 深层即紧贴黏膜上皮者为双歧杆菌和乳酸杆菌。不同的益生菌作用机制各不相同, 有的益生菌可与病原菌竞争肠道内有限的生存空间与营养物质, 使病原菌的繁殖受到遏制; 有的益生菌如双歧杆菌等进入肠道后可以产生有机酸, 使肠道的 pH 降低, 致病菌因此难以生长, 数量逐渐减少; 乳酸杆菌、链球菌、芽胞杆菌等在生长代谢过程中可以产生一些多肽类抗菌物质如嗜酸菌素、乳糖菌素、杆菌肽等, 这些物质可抑制或杀死病原菌, 使肠道内活菌的数量和代谢发生改变, 呈现出广谱和非特异性的抗菌、抑菌和杀菌作用; 另外有些有益菌如蜡样芽胞杆菌等属于好氧菌, 在代谢过程中可大量消耗肠道内的氧气, 造成厌氧环境, 从而可以促进肠道原有厌氧菌的繁殖, 增加优势菌群的数量, 使肠道内环境的微生态恢复平衡。我院应用的微生态制剂除口服酪酸梭菌活菌散剂及布拉酵母菌散剂外均为多种益生菌菌株组成的三联、四联制剂。作用机制不同的益生菌菌株组成的微生态制剂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, 更容易恢复和维持肠道微生态平衡。此外, 在微生态制剂联用处方中还发现商品名为米雅与宝乐安的药品是以酪酸梭菌活菌为主组成菌相同的微生态制剂, 双歧杆菌四联活菌片、双歧/乳杆菌嗜热链球菌三联活菌片和双歧/嗜酸乳杆菌肠球菌活菌散剂等是以双歧杆菌为主组成菌相似的微生态制剂。这些组成菌相同或相似的微生态制剂联用的处方虽然很少, 但是仍说明了部分医师没有准确掌握各种微生态制剂的成分, 导致了不必要的浪费。

3.4 微生态制剂与抗生素联用较普遍且益生菌大多对抗生素敏感。微生态制剂在消化道疾病如腹泻、急慢性肠炎等中常与抗感染药物合用。临床应用抗感染药物的目的是控制感染, 但益生菌大多对抗生素敏感, XIAO 等对日本市场 23 株双歧杆菌耐药性检测结果表明: 所有菌株对氯霉素、氨苄西林、万古霉素和利奈唑胺敏感, 对氨基糖苷类耐药; 部分菌株对红霉素、克林霉素、利福平、四环素和甲氧苄啶敏感^[11]。LIU 等研究发现乳酸菌对氯霉素、四环素、氨苄西林、阿莫西林/克拉维酸、头孢菌素和亚胺培南等敏感^[12]。我院使用的微生态制剂多为双歧杆菌为主的活菌制剂, 与抗生素联合使用时会影响其疗效, 还可能会产生耐药菌株。微生态制剂与抗生素必须按照原则联

合使用。如必须同时应用时应选用针对病原菌的高效窄谱抗生素,且应用最小的有效治疗量,并错开服药时间,最好间隔2~3小时以上,或加大益生菌剂量,或选用一些死菌及其代谢产物制剂;对全身或肠道以外的感染最好避免使用口服抗生素。布拉氏酵母菌、酪酸菌和芽胞杆菌制剂对抗生素不敏感,可以与抗生素同时使用。

随着对人体微生物生态学的深入研究和发 展,微生态制剂的研发和生产的品种越来越多且使用也越来越广泛,但我们缺少一个微生态制剂临床使用指南。为此,希望对儿科微生态感兴趣的相关专家学者及临床医师,积极开展儿科微生态的临床研究,制定微生态制剂在儿科临床使用指南,以指导临床合理使用微生态制剂。

【参考文献】

[1] MARQUES T M, WALL R, ROSS R P, et al. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environment factors[J]. Curr Opin Biotechnol, 2010, 21 (2): 149-156.

[2] KUITUNEN M. Probiotics prevent allergic diseases in high-risk children[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2009, 5 (3): 221-224.

[3] GUARNER F. The intestinal flora in inflammatory bowel disease: normal or abnormal[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2005, 21 (4): 414-418.

[4] SALMINEN S J, GUEIMONDE M, ISOLAURI E. Probiotics that modify

disease risk[J]. J Nutr, 2005, 135 (5): 1294-1298.

[5] 培菲康防治婴幼儿肺炎继发腹泻协作组. 培菲康预防婴幼儿肺炎继发腹泻随机、多中心临床研究[J]. 临床儿科杂志, 2006, 10 (10): 848-849.

[6] 闫魂娟. 微生态制剂早期干预新生儿黄疸的临床研究[J]. 中国微生态学杂志, 2008, 20 (1): 77-79.

[7] INDRIO F, RIEZZO G, RAIMONDI F, et al. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns[J]. J Pediatr, 2008, 152 (6): 801-806.

[8] SAVINO F, PELLE E, PALUMERI E, et al. Lactobacillus reuteri ATCC 55730 versus simeticone in the treatment of infant colic: a perspective randomized study[J]. Pediatrics, 2007, 119 (1): e124-e130.

[9] CHOURAQUI J P, Van EGROO L D, FICHOT M C. Acidified milk formula supplemented with Bifidobacterium lactis: impact on infant diarrhea in residential care settings[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004, 38 (3): 288-292.

[10] WEIZMAN Z, ASLI G, ALSHEIKH A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents[J]. Pediatrics, 2005, 115 (1): 5-9.

[11] XIAO J Z, TAKAHASHI S, ODAMAKI T, et al. Antibiotic susceptibility of bifidobacterial strains distributed in the Japanese market[J]. Bio-sci Biotechnol Biochem, 2010, 74 (2): 336-342.

[12] LIU C, ZHANG Z Y, DONG K, et al. Antibiotic resistance of probiotic strains of lactic acid bacteria isolated from market foods and drugs[J]. Biomed Environ Sci, 2009, 22 (5): 401-412.

(上接第1016页)正常发育,其机制至少包括两个方面:一方面是金葡菌L型可诱发脐静脉内皮细胞凋亡,破坏了内皮细胞的正常功能,导致运输给胎儿的丰富营养物质及氧气的减少,使胎儿发育时营养不良;另一方面,金葡菌L型可直接感染胚胎,致使其发育迟缓或畸形。但金葡菌L型感染通过胎盘后,在体内这两种机制是否同时存在,还是以某一方面为主,还有待进一步的实验证实。

【参考文献】

[1] 林特夫. 细菌L型的生物学性状与致病性[C]. 见: 黄谷良, 林特夫, 郭秉兰. 细菌L型与疾病[M]. 北京: 学苑出版社, 1991: 49-87.

[2] 汪万英, 夏佩莹, 张世魏, 等. 金黄色葡萄球菌及其L型对小鼠妊娠的影响[J]. 中华病理学杂志, 1994, 23 (3): 175.

[3] 夏佩莹, 刘勇, 汪万英, 等. 金黄色葡萄球菌L型感染对小鼠垂直传播及DNA原位杂交的研究[J]. 中国人兽共患病杂志, 1999, 5 (5): 56-58.

[4] 李勇, 朱新安. 着床后体外全胚胎培养[C]. 见: 李勇, 张天宝. 发育毒理学研究方法和实验技术[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 7-37.

[5] AUGUSTINE-RAUCH K, ZHANG C X, PANZICA-KELLY J M. *In vitro* developmental toxicology assays: A review of the state of the science of rodent and zebrafish whole embryo culture and embryonic stem cell assays[J]. Birth Defects Res C Embryo Today, 2010, 90 (2): 87-98.

[6] FLICK B, KLUG S. Whole embryo culture: an important tool in developmental toxicology today[J]. Curr Pharm Des, 2006, 12 (12): 1467-1488.

[7] SCHWARTZ B G, ECONOMIDES C, MAYEDA G S, et al. The endothelial cell in health and disease: its function, dysfunction, measurement and therapy[J]. Int J Impot Res, 2010, 22 (2): 77-90.

[8] DEJANA E, TOURNIER-LASSERVE E, WEINSTEIN B M. The control of vascular integrity by endothelial cell junctions: molecular basis and pathological implications[J]. Dev Cell, 2009, 16 (2): 209-221.