

文章编号:1005-2224(2017)02-0081-10

DOI:10.7504/ek2017020601

# 益生菌儿科临床应用循证指南

中华预防医学会微生态学分会儿科学组

执笔:陈洁,程茜,黄志华,黄永坤,黄瑛,楼金珏,舒赛男,武庆斌,王文建,王宝西,张琳,郑跃杰

制定专家(单位拼音排序):安徽省立医院(潘家华);重庆医科大学儿童医院(程茜、刘作义);第四军医大学西京医院(钱新宏);第四军医大学唐都医院(王宝西);福建医科大学第一附属医院(吴斌);广西医科大学第一附属医院(陈玉君,王琳琳);广东省妇幼保健院(赵长安);贵阳市儿童医院(朱莉);华中科技大学同济医学院同济医院(黄志华,舒赛男);华中科技大学同济医学院附属协和医院(王琳);河北医科大学第三医院(张琳,梁庆红);河南新乡市第一人民医院(姜秀莉);海口市妇女儿童医院(王梅);哈尔滨医科大学附属第二医院(王玮);吉林大学第一医院(王朝霞);昆明医科大学第一附属医院(黄永坤);南京医科大学南京儿童医院(李玫);南方医科大学附属深圳市妇幼保健院(董国庆);首都医科大学附属北京儿童医院(沈惠青);复旦大学附属儿科医院(黄瑛);上海交通大学医学院附属儿童医学中心(蒋丽蓉);四川大学华西第二医院(万朝敏);深圳市儿童医院(王文建、郑跃杰);苏州大学附属儿童医院(武庆斌);山西省儿童医院(张镁砾);青岛医学院附属医院儿科(林荣军);武汉市儿童医院(梅红);浙江大学医学院附属儿童医院(陈洁、江米足);珠海市妇幼保健院(马廷和);中国医科大学附属盛京医院(毛志芹);郑州市儿童医院(李小芹);中南大学湘雅医院(邹明祥)

中图分类号:R72 文献标志码:C

随着人体共生菌群(commensal microbiota)及其基因组的总和-人体微生物组(microbiome)与人体健康和疾病关系研究取得了一系列突破性进展,益生菌越来越受到临床医生的重视。益生菌(probiotics)是指给予一定数量的、能够对宿主健康产生有益作用的活的微生物。益生菌作为药物在临床上的应用日益广泛,在世界上许多组织和国家制定了益生菌循证评价和推荐指南<sup>[1-4]</sup>。但与化学药物不同,益生菌为活的微生物,其作用效果具有明显的菌株特异性,即某一菌株的治疗作用不代表本属或种的益生菌均具有这一作用。目前国内使用的益生菌大多数是由国内的公司研制的,基本上没有在国外使用,仅有部分国外公司研制进口的益生菌在国内使用,所以,以国外使用的益生菌菌株为基础制定的循证评价和推荐指南显然不适合于国内。

2010年中华预防医学会微生态学分会儿科学组制定了《微生态制剂儿科应用专家共识(2010年10月)》<sup>[5]</sup>,并且在全国几十个城市及多个会议上进行了宣讲和推广,对提高广大儿科医生正确规范

地使用益生菌发挥了很大的作用。6年来,随着微生物生态学知识的普及和提高,益生菌在国内的临床应用研究水平也不断提高,如本指南引用的文献中有75%是近6年发表的,其中近20%为多中心、随机对照(RCT)研究、Meta分析和系统综述等高级别研究证据,为此,微生态学分会儿科学组依据牛津循证医学中心(OCEBM)临床证据水平分级与推荐意见强度的标准,对近10年来国内儿童使用的益生菌临床应用文献进行了系统的检索评价,以此制定了针对国内使用的益生菌在儿科应用的循证临床实践指南。

## 1 国内使用的益生菌

目前国内使用的益生菌有20余种,主要有双歧杆菌、乳杆菌、酪酸梭菌、布拉酵母菌、肠球菌、地衣芽孢杆菌和蜡样芽孢杆菌等,尽管使用的细菌种类与国外相同,但是菌株绝大多数与国外不同。菌株(strain)是指来自不同来源的同一菌种的细菌,也称为该菌的不同菌株,如青春型双歧杆菌DM8504株、长双歧杆菌NQ-1501株等。与其他药物的标识不同,益生菌的剂量以每个包装含有的

通讯作者: ,电子邮箱:

细菌菌落数(colony forming units,CFU)表示,CFU相当于活菌的数量。国内临床使用的益生菌汇总表1。

## 2 方法学

2.1 检索数据库 计算机检索中文数据库包括中国期刊全文数据库(CNKI)、万方全文数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)和中文科技期刊数据库(维普)。英文数据包括PubMed/Medline、Embase、Cochrane Library。文献纳入的范围包括:(1)近10年

文献(2006.01—2016.10);(2)年龄18岁以下;(3)国内使用的所有益生菌药物(表1,检索通用名和商品名)的RCT研究、Meta分析和系统综述。

2.2 证据等级评价与推荐意见强度 对收集的文献采用OCEBM临床证据水平分级进行评价,并且形成推荐意见<sup>[6-7]</sup>,见表2。推荐的强度依次为A、B、C和D。

## 3 益生菌儿科应用推荐

### 3.1 胃肠道疾病

#### 3.1.1 儿童腹泻病 急性腹泻病的主要治疗原则

表1 国内使用的益生菌

商品名	通用名	菌种(菌株编号)	CFU/包、袋或片	贮藏条件
<b>原籍菌制剂</b>				
丽珠肠乐	双歧杆菌活菌胶囊 双歧杆菌活菌散	青春型双歧杆菌(DM8504)	> 5×10 <sup>8</sup>	阴凉处
培菲康	双歧杆菌三联活菌散 双歧杆菌三联活菌胶囊	长双歧杆菌(NQ-1501) 嗜酸乳杆菌(YIT2004) 粪肠球菌(YIT0072)	> 1×10 <sup>7</sup> > 1×10 <sup>7</sup> > 1×10 <sup>7</sup>	2~8℃避光
贝飞达	双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊	长双歧杆菌(NQ-1501) 嗜酸乳杆菌(YIT2004) 粪肠球菌(YIT0072)	> 1×10 <sup>7</sup> > 1×10 <sup>7</sup> > 1×10 <sup>7</sup>	2~8℃避光
金双歧	双歧杆菌乳杆菌三联活菌片	长双歧杆菌(NQ-1501) 保加利亚乳杆菌(NQ-2508) 嗜热链球菌(NQ-5405)	> 0.5×10 <sup>6</sup> > 0.5×10 <sup>6</sup> > 0.5×10 <sup>6</sup>	2~8℃避光
思连康	双歧杆菌四联活菌片	婴儿双歧杆菌(CICC6069) 嗜酸乳杆菌(YIT2004)	> 0.5×10 <sup>6</sup> > 0.5×10 <sup>6</sup>	2~8℃避光 2~8℃避光
普乐拜尔	双歧杆菌四联活菌片	粪肠球菌(YIT0072) 蜡状芽孢杆菌(DM423)	> 0.5×10 <sup>6</sup> > 0.5×10 <sup>5</sup>	
聚克	复合乳酸菌胶囊	乳酸乳杆菌 嗜乳酸杆菌(YIT2004) 乳酸链球菌	> 2×10 <sup>5</sup>	≤20℃避光
常乐康	酪酸梭菌二联活菌胶囊 酪酸梭菌二联活菌散	酪酸梭状芽孢杆菌(CGMCC0313.1) 婴儿型双歧杆菌(CGMCC0313.2)	> 1×10 <sup>8</sup> > 1×10 <sup>9</sup>	2~8℃避光
宝乐安	酪酸梭菌活菌散剂	酪酸梭状芽孢杆菌(CGMCC0313.1)	> 1.5×10 <sup>7</sup>	室温
阿泰宁	酪酸梭菌活菌胶囊		> 6.3×10 <sup>5</sup>	
常立宁	酪酸梭菌活菌片剂		> 5.25×10 <sup>5</sup>	
适怡	酪酸梭菌糖化菌肠球菌活菌片 酪酸梭菌糖化菌肠球菌活菌散剂	酪酸梭菌(To-A) 肠球菌(T-110)	1×10 <sup>9</sup>	室温
米雅	口服酪酸梭菌活菌散剂 口服酪酸梭菌活菌片	酪酸梭状芽孢杆菌(MIYAIRI 588)	> 1×10 <sup>6</sup>	室温
<b>共生菌制剂</b>				
妈咪爱	枯草杆菌二联活菌颗粒	枯草杆菌(R-179) 屎肠球菌(R-026)	> 1.5×10 <sup>7</sup> > 1.35×10 <sup>8</sup>	≤25℃避光
美常安	枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊	枯草杆菌(R-179) 屎肠球菌(R-026)	> 5×10 <sup>7</sup> > 4.5×10 <sup>8</sup>	≤25℃避光
整肠生	地衣芽孢杆菌活菌颗粒 地衣芽孢杆菌活菌胶囊 地衣芽孢杆菌活菌片剂	地衣芽孢杆菌(BL20386)	> 2.5×10 <sup>8</sup>	室温
肠复康	促菌生/乐腹康	蜡样芽孢杆菌(DM423)	> 20×10 <sup>8</sup>	≤25℃避光
源首胶囊	蜡样芽孢杆菌活菌制剂	蜡样芽孢杆菌(DM423)	> 20×10 <sup>8</sup>	≤25℃避光
爽舒宝	凝结芽孢杆菌活菌片	凝结芽孢杆菌(TBC169)	> 1.75×10 <sup>7</sup>	室温干燥
<b>真菌制剂</b>				
亿活	布拉酵母菌散 布拉酵母菌胶囊	布拉酵母菌	> 3.25×10 <sup>8</sup>	≤25℃避光

表2 牛津临床证据水平分级与推荐意见强度

推荐强度	证据级别分级
A	同质RCT的系统评价(IA)、单个RCT(可信区间窄)(IB)和全或无结论式研究(IC)
B	同质队列研究的系统评价(IIA)、单个队列研究(包括低质量RCT,如随访率<80%)(IIB)、结果研究及生态学研究(II C)、同质病例对照研究的系统评价(IIIA)和单个病例对照研究(3B),或是A级证据的外推得出的结论
C	病例分析、低质量的队列和病例对照研究(IV),或B级证据外推得出的结论
D	基于经验未经严格论证的专家意见,或是基于基础医学研究得出的证据(V)

是预防和治疗脱水、继续进食以及合理使用药物等,使用益生菌可以缩短腹泻病程,减少住院时间。推荐使用布拉酵母菌散(A)<sup>[8-10]</sup>,双歧杆菌三联活菌散(A)<sup>[11-12]</sup>,双歧杆菌四联活菌片(B)<sup>[13-14]</sup>,枯草杆菌二联活菌颗粒(B)<sup>[15-16]</sup>,酪酸梭菌活菌散剂(B)<sup>[17-18]</sup>,酪酸梭菌二联活菌散(B)<sup>[19-20]</sup>,地衣芽孢杆菌活菌颗粒(B)<sup>[21]</sup>,复合乳酸菌胶囊(B)<sup>[22]</sup>,双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(B)<sup>[23]</sup>和双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(B)<sup>[24]</sup>。

迁延性及慢性腹泻病因复杂,需要积极寻找病因并予去除病因治疗。在综合治疗的同时使用益生菌可以减轻症状、缩短病程,推荐使用布拉酵母菌散(B)<sup>[25-26]</sup>,双歧杆菌三联活菌散(B)<sup>[27]</sup>,双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(B)<sup>[28]</sup>,双歧杆菌四联活菌片(B)<sup>[29]</sup>,枯草杆菌二联活菌颗粒(B)<sup>[30]</sup>,酪酸梭菌活菌散剂(B)<sup>[31]</sup>,双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(C)<sup>[32]</sup>和复合乳酸菌胶囊(C)<sup>[33]</sup>。

**3.1.2 抗生素相关性腹泻(AAD)的预防** AAD的发生与使用的抗生素种类及疗程,患者的年龄、住院时间以及并发症等因素有关,在使用抗生素的同时使用益生菌能够明显减少AAD的发生率,并且减轻AAD的程度<sup>[34-35]</sup>。推荐使用布拉酵母菌(A)<sup>[35-36]</sup>,酪酸梭菌二联活菌散(A)<sup>[37]</sup>,双歧杆菌三联活菌散/胶囊(A)<sup>[38]</sup>,双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(A)<sup>[39]</sup>,酪酸梭菌活菌散剂(B)<sup>[40]</sup>,枯草杆菌二联活菌颗粒(B)<sup>[41]</sup>,和地衣芽孢杆菌(B)<sup>[42]</sup>。

艰难梭菌相关性腹泻是AAD的一种严重类型,推荐使用布拉酵母菌(A)<sup>[36,43]</sup>。

**3.1.3 化疗相关性腹泻(CID)的防治** CID是肿瘤患儿接受化疗过程中最常见的并发症之一,其发生率和严重程度因个体差异和接受的化疗方案不同而不同<sup>[44-45]</sup>,在使用化疗药物的同时使用益生菌能够明显减少CID的发生率。推荐酪酸梭菌二联活菌散(B)<sup>[46]</sup>,双歧杆菌四联活菌片(B)<sup>[46]</sup>,双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(B)<sup>[47]</sup>和地衣芽孢杆菌活菌颗粒(B)<sup>[48]</sup>。

**3.1.4 炎症性肠病(IBD)的治疗** 目前没有符合

纳入标准的益生菌在儿童IBD中应用的RCT研究,难以形成推荐意见。国内益生菌主要用于成人轻、中度活动期溃疡性结肠炎(UC)的辅助治疗。降低成人UC内镜下评分的益生菌,推荐双歧杆菌活菌散/胶(D)<sup>[49]</sup>、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(D)<sup>[50]</sup>和枯草杆菌二联活菌胶囊(D)<sup>[49]</sup>。降低Sutherland疾病活动性指数的益生菌,推荐枯草杆菌二联活菌胶囊(B)<sup>[49]</sup>和双歧杆菌活菌散/胶囊(D)<sup>[49]</sup>。提高UC临床疗效的益生菌,推荐双歧杆菌三联活菌散/胶囊(B)<sup>[51]</sup>、双歧杆菌四联活菌片(B)<sup>[52]</sup>和枯草杆菌二联活菌胶囊(B)<sup>[53]</sup>,双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(C)<sup>[54]</sup>和双歧杆菌活菌胶囊(D)<sup>[55]</sup>。益生菌在成人的治疗经验可供儿童参考。

**3.1.5 肠易激综合征(IBS)的治疗** 目前缺乏国内益生菌在儿童IBS中应用的报道,难以形成推荐意见。成人研究表明,在IBS常规对症治疗基础上添加益生菌可以提高临床疗效。推荐使用双歧杆菌三联活菌胶囊(B)<sup>[56-57]</sup>、枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊(B)<sup>[58-59]</sup>,双歧杆菌四联活菌片(C)<sup>[60]</sup>和酪酸梭菌活菌胶囊(D)<sup>[61]</sup>。益生菌在成人IBS中的应用可以为儿童IBS的研究提供依据。

**3.1.6 乳糖不耐受的治疗** 益生菌辅助治疗婴幼儿乳糖不耐受,可明显缩短疗程和住院时间。推荐双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(B)<sup>[62-64]</sup>,枯草杆菌二联活菌颗粒(B)<sup>[64-65]</sup>,双歧杆菌三联活菌散(B)<sup>[66]</sup>和酪酸梭菌二联活菌散(B)<sup>[67-69]</sup>。

**3.1.7 功能性便秘** 对于儿童功能性便秘,益生菌可改善粪便肠道运输时间,增强肠道的运动频率,使排便次数和粪便黏稠度明显改善,并且可以缓解排便疼痛和困难症状,降低功能性便秘的复发率。推荐使用双歧杆菌三联活菌散(A)<sup>[70]</sup>,双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(C)<sup>[71]</sup>,双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(C)<sup>[72]</sup>,枯草杆菌二联活菌颗粒(C)<sup>[73]</sup>,酪酸梭菌二联活菌散(C)<sup>[74]</sup>,布拉酵母菌(C)<sup>[75]</sup>和地衣芽孢杆菌(C)<sup>[76]</sup>。

**3.1.8 幽门螺杆菌(Hp)感染的治疗** 质子泵抑制剂为基础的三联疗法联合益生菌治疗能够提高儿

童Hp根除率,降低不良反应发生率。推荐使用布拉酵母菌(B)<sup>[77-78]</sup>,双歧杆菌四联活菌片(C)<sup>[79]</sup>,酪酸梭菌二联活菌胶囊(C)<sup>[80]</sup>,枯草杆菌二联活菌颗粒(C)<sup>[81]</sup>,双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(C)<sup>[82]</sup>和双歧杆菌三联活菌散/胶囊/肠溶胶囊(C)<sup>[83]</sup>。

### 3.2 肝胆疾病

3.2.1 胆汁淤积性肝病的治疗 遗传代谢因素、感染因素、胆道发育异常、围生期等因素均可导致儿童胆汁淤积性肝病,胆汁淤积性肝病的治疗以护肝、利胆退黄及病因治疗为主。益生菌作为辅助治疗,有助于预防肠道菌群紊乱及细菌和内毒素移位、修复肠黏膜屏障、促进胆汁排泄等作用<sup>[84]</sup>。但文献报道较少<sup>[85-87]</sup>,难以形成推荐意见。

3.2.2 肝硬化的治疗 肝硬化常为各种肝病进展的结果,肝硬化患者存在肠道菌群紊乱、易位,可伴发肠源性内毒素血症、自发性细菌性腹膜炎,甚至肝性脑病。益生菌治疗肝硬化及其并发症的研究主要集中在成人<sup>[88-89]</sup>或动物实验,难以形成儿童的推荐意见。

### 3.3 新生儿疾病

3.3.1 新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC) NEC是导致早产儿死亡最常见的原因,由多种因素引起,需要综合治疗。大量研究显示,益生菌有益于NEC的预防及治疗,可降低早产儿NEC的发生率及病死率、NEC的严重程度,而针对NEC患儿,益生菌可缩短其病程及腹胀时间<sup>[90-93]</sup>。推荐双歧杆菌三联活菌散(B)<sup>[94-95]</sup>,双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(B)<sup>[96]</sup>,酪酸梭菌活菌散剂(B)<sup>[97]</sup>,布拉酵母菌(B)<sup>[98-100]</sup>,酪酸梭菌二联活菌散(C)<sup>[101]</sup>,枯草杆菌二联活菌颗粒(C)<sup>[102]</sup>和双歧杆菌四联活菌片(C)<sup>[103-104]</sup>。

3.3.2 新生儿黄疸 新生儿黄疸又称新生儿高胆红素血症,是新生儿胆红素代谢异常,引起血中胆红素升高而出现皮肤、巩膜及黏膜黄染。引起新生儿黄疸原因很多,在综合治疗基础辅助益生菌治疗可降低胆红素浓度,缩短黄疸持续时间。推荐枯草杆菌二联活菌颗粒(A)<sup>[105]</sup>,双歧杆菌三联活菌散/胶囊(A)<sup>[106]</sup>,地衣芽孢杆菌活菌颗粒(B)<sup>[107]</sup>,布拉酵母菌(B)<sup>[108]</sup>,双歧杆菌四联活菌片(B)<sup>[109]</sup>,双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(B)<sup>[110]</sup>和酪酸梭菌二联活菌散(B)<sup>[111]</sup>。

3.3.3 早产儿喂养不耐受 益生菌可降低早产儿喂养不耐受的发生率,促进患儿体重增长,能减少

早产儿喂养过程中呕吐、胃潴留、腹胀的发生,缩短其达全胃肠道营养的时间,节省住院时间,减少静脉营养的不良反应。添加益生菌的早产儿大便性状更接近母乳喂养儿。推荐双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(B)<sup>[112-116]</sup>,双歧杆菌三联活菌散(B)<sup>[115,117-120]</sup>,双歧杆菌三联活菌胶囊/肠溶胶囊(B)<sup>[121-123]</sup>,枯草杆菌二联活菌颗粒(B)<sup>[112,115]</sup>,酪酸梭菌活菌散(B)<sup>[115,124]</sup>,布拉酵母菌散(B)<sup>[115,125]</sup>,酪酸梭菌二联活菌散(B)<sup>[126]</sup>和双歧杆菌活菌胶囊(B)<sup>[127]</sup>。

### 3.4 过敏性疾病

3.4.1 过敏性疾病的治疗 对于婴幼儿湿疹,除了局部治疗以外,益生菌作为全身辅助治疗,能够明显改善湿疹评分,提高疗效,降低复发率。推荐使用双歧杆菌三联活菌散(C)<sup>[128]</sup>,双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(C)<sup>[129]</sup>,双歧杆菌四联活菌片(C)<sup>[130]</sup>,酪酸梭菌活菌散剂(C)<sup>[131]</sup>,枯草杆菌二联活菌颗粒(C)<sup>[132]</sup>,凝结芽孢杆菌活菌片(C)<sup>[133]</sup>,布拉酵母菌散(C)<sup>[134]</sup>和酪酸梭菌二联活菌散(C)<sup>[135]</sup>。疗程一般1个月。

对于食物过敏、过敏性鼻炎和哮喘的辅助治疗,国内仅有个别报道<sup>[136-138]</sup>,无法形成推荐意见。

3.4.2 过敏性疾病的预防 国内使用的益生菌仅有个别报道<sup>[139]</sup>。国际上指南推荐使用益生菌预防婴儿过敏,特别是对于发生过敏性疾病高风险的婴儿,推荐母亲在妊娠后期和哺乳期及出生以后婴儿使用益生菌<sup>[140-143]</sup>。

### 3.5 健康促进作用

3.5.1 反复呼吸道感染的预防 益生菌可以明显减少呼吸道感染发生次数、发热时间、咳嗽及喘息时间和抗生素使用时间。推荐使用口服酪酸梭菌活菌散剂(A)<sup>[144]</sup>,酪酸梭菌活菌散剂(C)<sup>[145]</sup>,酪酸梭菌二联活菌散(C)<sup>[146]</sup>和双歧杆菌三联活菌散(C)<sup>[147]</sup>,疗程2~3个月。

3.5.2 腹泻病的预防 益生菌对于儿童腹泻病,包括社区获得性腹泻病和医院获得性腹泻病的预防作用研究很少,仅有双歧杆菌三联活菌散预防医院获得性腹泻病的报道,目前暂不能形成推荐意见。

## 4 益生菌使用和评价中应注意的问题

4.1 菌株特异性和剂量依赖性 益生菌的作用具有明显的菌株特异性和剂量依赖性,即某一菌株

的治疗作用并不代表本属或种的益生菌均具有这一作用。不同的菌株,发挥作用所需的剂量不同,甚至同一菌株针对不同的疾病所需的剂量也可能不相同,需要进一步的实验和临床评价。

**4.2 多种菌与单一菌、联合用药的评价** 由于各种益生菌使用的菌株和剂量不同,目前很难评价多种菌与单一菌制剂的优劣;目前尚无证据证明多种益生菌联合使用较单一药物有更好的临床疗效。

**4.3 与抗生素合用问题** 益生菌为活的微生物,应避免与抗生素同时服用。若需同时应用抗生素,应加大益生菌剂量或错开服药时间,最好间隔2~3 h以上。布拉酵母菌、酪酸梭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。

**4.4 个体化** 肠道菌群紊乱的程度和方式存在个体差异,因此不同患者对同一药物同一剂量的效果可能出现差异,选择使用时应该个体化。

## 5 益生菌药物的安全性

对益生菌安全性的担心目前主要集中在所使用菌株能否引起潜在感染和是否能携带和传递耐药性,但是迄今为止,全球范围内没有益生菌引起严重毒副作用的报道,国内未见到使用益生菌引起感染和传播耐药的报道。

益生菌主要使用的菌种如乳杆菌、双歧杆菌、酪酸梭菌和肠球菌,主要分离自健康人肠道,作为人体的一部分,这些菌是人类进化过程中形成的,且有些菌株作为发酵菌种应用已经有上百年的历史。来自人体肠道以外的菌株如布拉酵母菌、地衣芽孢杆菌和蜡样芽孢杆菌也在临床应用了几十年,益生菌的安全性得到了时间的验证<sup>[148]</sup>。国外有报道与乳杆菌相关联的心内膜炎、肺炎和脑膜炎个别病例的报道,均为免疫功能受损的患者<sup>[149]</sup>。国外个别报道在免疫功能受损或有基础疾病的患者可以发生布拉酵母菌或枯草杆菌菌血症,因此,对特殊人群使用这些菌株时应引起重视<sup>[150]</sup>。肠球菌是条件致病菌,已成为医院内感染的重要病菌之一,其对万古霉素耐药菌株日益增多,已经引起密切关注。但是益生菌的安全性也存在菌株特异性,研究证实,屎肠球菌R0026株没有携带耐药和毒力基因<sup>[151]</sup>。

关于益生菌对新生儿特别是早产低体重儿的安全性,国内文献(28周~36周,体重1000~

2400 g)几乎没有明确提及副反应,国外对此意见不一,欧洲儿童胃肠及营养协会认为,没有足够证据支持在早产儿使用益生菌是安全的<sup>[152]</sup>,但西班牙肠道喂养实践指南则指出,益生菌对极低出生体重(32周,出生体重1150 g)早产儿不仅有疗效而且是安全的<sup>[153]</sup>。

此外部分益生菌辅剂中含有牛奶成分,对于牛奶过敏的患儿则会发生过敏症状;有的益生菌中含有能诱发炎症的麸质蛋白,可能会加重乳糜泻患者的病情<sup>[154]</sup>。

## 6 今后研究建议

**6.1 提高益生菌在儿科临床研究的设计水平** 尽管益生菌在我国儿科临床应用研究的文章很多,但是在研究的设计等方面与国外研究比较仍然存在一定的差距,表现在许多研究虽然标明是RCT,而随机的方法没有详细描述,对照绝大多数是空白对照;几乎缺乏双盲安慰剂对照的临床研究。这些大大都降低了临床研究证据的效力。研究所发表的文章均是中文,几乎没有在国际上杂志发表。因此,建议各个单位在将来开展益生菌儿童临床应用研究时,最好采用多中心、RCT或随机双盲安慰剂对照设计。此外,还应关注益生菌在特定疾病的最佳疗程,同一种益生菌的不同剂量或不同疾病不同剂量、多种益生菌联合使用或交替使用的效果评价,以及对市场上益生菌的安全性监测。

**6.2 拓展益生菌在儿科临床应用的适应证** 目前国内使用的益生菌临床研究大多数集中在急性腹泻病、AAD病、新生儿及婴儿黄疸、NEC等方面。在对正常婴幼儿的健康促进方面研究不多,在过敏性疾病高危儿童的预防和治疗,如婴儿湿疹、食物过敏、过敏性鼻炎和持续性喘息等,研究的文章更少,这些与国外存在比较大的差距。另外在IBD和IBS等方面,与成人的研究也存在较大的差距。

加强对牛奶蛋白过敏患儿益生菌临床应用研究。随着对牛奶蛋白过敏的不断认识,牛奶蛋白过敏的病例越来越多,益生菌的应用也越来越得到重视,但许多益生菌中可能添加了牛奶作为佐剂,患儿服用后可影响牛奶蛋白过敏患儿的治疗效果,因此在开展这方面应用和研究时应该清楚使用的益生菌是否含有牛奶成分。

值得强调的是,本指南中对某一疾病没有评

价和推荐的益生菌,并不代表这种益生菌没有效果,只是目前还没有这方面的临床应用研究或仅有个别报道,难以形成推荐建议,提示将来需要在这些疾病开展进一步研究。

6.3 加强益生菌在儿科临床应用的基础研究 尽管益生菌的临床应用日益广泛,但是关于益生菌对特定疾病的作用机制,特别是对免疫调节和对代谢的作用仍然不完全清楚。益生菌作为药物,口服或灌肠进入胃肠道以后的体内过程,包括存留时间、在体内定植和繁殖、对原有菌群的影响、不同益生菌之间的相互作用等,均需要深入的研究。

正常人肠道菌群受食物成分、饮食及生活习惯等因素的影响,不同来源的菌株研制的益生菌,如来源于不同地域人群、人体还是环境中,对人体的作用有无区别,也是值得研究的方面。

利益冲突

本指南的制定与任何企业无关联,无潜在的利益获取和利益冲突。

参考文献

[1] Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics [J]. *Pediatrics*, 2010, 126(6):1217-1231.

[2] 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.

[3] Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. The Use of Probiotics For The Management of Acute Gastroenteritis. A Position Paper By The Espghan Working Group For Probiotics [J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 2014, 58(4):531-539.

[4] Floch MH, Walker WA, Sanders ME, et al. Recommendations for Probiotic Use--2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(Suppl 1):S69-73.

[5] 中华预防医学会微生物学会儿科学组. 微生物制剂儿科应用专家共识(2010年10月) [J]. *中国实用儿科杂志*. 2011, 26(1):20-23.

[6] 陈耀龙,李幼平,杜亮,等. 医学研究中证据分级和推荐强度的演进 [J]. *中国循证医学杂志*, 2008, 8(2):127-133.

[7] Oxford Centre for Evidence-Based Medicine—Levels of Evidence (March 2009) [OE]. Available online: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> (accessed on 1 January 2015).

[8] Szajewska H, Skorka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children [J]. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2007, 25(3):257-64.

[9] Dinleyici EC, Eren M, Ozen M, et al. Effectiveness and safety of

*Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(4):395-410.

[10] Feizizadeh S, Salehi-Abargouei A, Akbari V. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute diarrhea [J]. *Pediatrics*, 2014, 134(1):e176-191.

[11] 李豪,杨永志,武庆斌,等. 双歧杆菌三联活菌制剂治疗婴幼儿轮状病毒肠炎临床疗效 Meta 分析 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(7):537-541.

[12] 卢瑞,林足治. 培菲康和思密达联合治疗小儿腹泻的临床研究 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2015, 20(5):524-525.

[13] 王小菊,王彩英,赵永平,等. 双歧杆菌联合蒙脱石散治疗婴幼儿腹泻 300 例疗效观察 [J]. *中国医药指南*, 2014, 12(23):221-222.

[14] 韩玫瑰. 双歧杆菌四联活菌片和蒙脱石散治疗婴幼儿腹泻疗效观察 [J]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(9):136-137.

[15] 屈忠慧. 枯草杆菌二联活菌颗粒治疗小儿腹泻病的临床疗效研究 [J]. *当代医学*, 2012, 18(2):116-117.

[16] 童本利. 思密达联合妈咪爱治疗小儿腹泻病的疗效观察 [J]. *现代诊断与治疗*, 2013, 24(4):831-832.

[17] 周静. 口服酪酸梭菌活菌散治疗小儿急性腹泻疗效观察 [J]. *中国误诊学杂志*, 2010, 10(19):4580.

[18] 王瑞峰. 思密达联合宝乐安治疗小儿急性腹泻的效果分析 [J]. *现代诊断与治疗*, 2013, 24(16):3684-3685.

[19] 李伟光. 酪酸梭菌二联活菌散剂联合蒙脱石散剂在小儿腹泻中的应用 [J]. *中国当代医药*, 2012, 19(20):90-91.

[20] 欧亚娟,刘雪琴. 酪酸梭菌、婴儿型双歧杆菌二联活菌治疗小儿急性腹泻病的临床观察 [J]. *儿科药学杂志*, 2010, 16(1):23-24.

[21] 郑鑫. 地衣芽孢杆菌活菌制剂(整肠生)加蒙脱石散治疗婴幼儿急性腹泻疗效观察 [J]. *海峡药学*, 2012, 24(10):173-174.

[22] 罗翠琴,纳春祥,罗成兵. 复合乳酸菌胶囊辅助治疗婴幼儿腹泻的临床观察 [J]. *吉林医学*, 2011, 32(35):7507.

[23] 刘小云. 双歧三联活菌片治疗小儿腹泻的 Meta 分析 [J]. *右江民族医学院学报*, 2014, 36(6):879-880.

[24] 周家文,罗歆,罗瑛. 贝飞达联合思密达治疗小儿腹泻疗效分析 [J]. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(12):2818-2819.

[25] 朱孝琳. 锌制剂联合布拉酵母菌治疗小儿迁延性腹泻疗效观察 [J]. *儿科药学杂志*, 2014, 20(1):22-24.

[26] 田晓霖,冯妍. 布拉氏酵母菌散剂治疗小儿迁延性腹泻效果观察 [J]. *中国实用医药*, 2016, 11(21):184-185.

[27] 邓焕明. 培菲康治疗小儿迁延性腹泻病 [J]. *国际医药卫生导报*, 2006, 12(1):30-31.

[28] 刘红卫,杨景云. 贝飞达治疗小儿迁延性腹泻的临床研究 [J]. *中国微生态学杂志*, 2006, 18(1):61-62.

[29] 郭文萍. 思连康四联活菌片治疗小儿迁延性腹泻病疗效分析 [J]. *中国误诊学杂志*, 2009, 9(15):3601-3602.

[30] 王春燕. 葡萄糖酸锌联合枯草杆菌肠球菌二联活菌多维颗粒用于儿童迁延性腹泻的疗效 [J]. *中国微生态学杂志*, 2014, 26(12):1418-1420.

[31] 姚丽,李晶,黄慧桃. 酪酸梭菌活菌散与蒙脱石散间隔应用

- 治疗小儿迁延性腹泻 62 例临床研究[J]. 中国微生态学杂志, 2010, 22(10): 922-924.
- [32] 李晓冰. 金双歧治疗婴儿迁延性腹泻病疗效观察[J]. 青海医药杂志, 2006, 36(2): 34-35.
- [33] 章丽星. 聚克治疗小儿慢性及迁延性腹泻 100 例分析[J]. 实用临床医药杂志, 2008, 12(11): 51.
- [34] Alam S, Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children[J]. Indian Pediatr, 2009, 46(6): 491-496.
- [35] Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 62(4): 87-91.
- [36] 方宝霞, 吴松潮, 陈富超, 等. 布拉酵母菌预防儿童抗生素相关性腹泻疗效的 Meta 分析[J]. 儿科药学杂志, 2013, 19(10): 5-7.
- [37] 酪酸梭菌二联活菌散剂预防肺炎儿童抗生素相关性腹泻研究协作组. 酪酸梭菌二联活菌散剂预防肺炎儿童抗生素相关性腹泻的多中心随机对照临床试验[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(10): 732-736.
- [38] 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, 24(10): 848-849.
- [39] 柴建华, 常洪美, 李炼, 等. 金双歧预防国内婴幼儿抗生素相关性腹泻的 Meta 分析[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(7): 789-793.
- [40] 王莉. 酪酸梭菌米雅预防肺炎患儿抗生素相关腹泻的临床观察[J]. 中国卫生标准管理, 2014, 5(16): 14-15.
- [41] 郭艳辉, 郭荣辉, 王秋华, 等. 预防性应用微生态制剂对婴幼儿肺炎抗生素相关性腹泻的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(34): 478.
- [42] 吴水冰, 王锦文. 微生态制剂预防和治疗婴幼儿抗生素相关性腹泻临床研究[J]. 河北医药, 2012, 34(8): 1164-1165.
- [43] Szajewska H, Kotodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 42(7): 793-801.
- [44] 黄志华, 郑跃杰, 武庆斌. 实用儿童微生态学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 378-383.
- [45] Toucheffu Y, Montassier E, Nieman K, et al. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis - current evidence and potential clinical applications[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 40(5): 409-421.
- [46] 敖苗, 刘玉峰. 不同剂型益生菌预防儿童急性淋巴细胞白血化疗所致腹泻的比较[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(10): 932-934.
- [47] 杜淑旭, 唐泓, 武万水, 等. 双歧杆菌制剂对大剂量甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病患者所致胃肠道不良反应的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(15): 1185-1186.
- [48] 乐少华, 李健. 整肠生防治儿童白血化疗继发腹泻的临床观察[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(17): 121.
- [49] 谭琰, 邹开芳, 杨天, 等. 微生态制剂对溃疡性结肠炎患者治疗前后临床疗效观察[J]. 中华消化内镜杂志, 2008, 25(2): 77-81.
- [50] 李琨, 张彩凤, 夏永华, 等. 微生态制剂对溃疡性结肠炎的治疗效果及作用机制研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2013, 16(4): 336-339.
- [51] 潘仕海. 双歧杆菌三联活菌胶囊对溃疡性结肠炎患者血清白介素-6、8 和 10 水平的影响及疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(10): 1169-1171.
- [52] 陈丽, 申建刚, 谢小月. 谷氨酰胺、双歧杆菌四联活菌片和美沙拉嗪联用对溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 中国临床研究, 2015, 28(4): 454-456.
- [53] 姜小龙. 美沙拉嗪与枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊联用治疗溃疡性结肠炎疗效探讨[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(3): 386-387.
- [54] 姚应琴, 张亚梅, 崔翔, 等. 口服益生菌联合康复新液灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(1): 44-45.
- [55] 邱春雷, 严红, 吴雄健, 等. 溃疡性结肠炎的微生态学改变及双歧杆菌的治疗作用研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(26): 3077-3082.
- [56] 梁克荣. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合曲美布汀对肠易激综合征患者血清炎症因子水平的影响及疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(12): 1414-1417.
- [57] 吴银伟. 双歧三联活菌胶囊对腹泻型肠易激综合征患者肠道菌群的影响及疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(4): 438-440.
- [58] 张险峰, 江应安, 方春华. 美常安联合得舒特治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察[J]. 临床消化病杂志, 2009, 21(1): 25-27.
- [59] 王磊, 高鸿亮, 姚萍. 美常安联合乳果糖治疗老年肠易激综合征便秘型的疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(8): 928-931.
- [60] 岑永豪. 双歧杆菌四联活菌联合谷维素治疗肠易激综合征的临床观察[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(1): 22-24.
- [61] 王益平. 酪酸梭菌活菌胶囊联合乳果糖治疗便秘型肠易激综合征疗效及对患者血清胃肠激素水平的影响[J]. 药物流行病学杂志, 2015, 24(8): 454-456.
- [62] 原庆辉, 高晓岩, 李佳, 等. 金双歧治疗婴儿继发性乳糖不耐受 65 例临床分析[J]. 中国初级卫生保健, 2006, 20(2): 89-90.
- [63] 张珖仙. 金双歧加蒙脱石散治疗婴儿继发性乳糖不耐受临床分析[J]. 长治医学院学报, 2009, 23(4): 290-291.
- [64] 刘亚萌, 江爱清, 陈春花. 益生菌辅助治疗婴幼儿继发性乳糖不耐受症疗效探讨[J]. 医学信息, 2015, (17): 82.
- [65] 麦海燕. 枯草杆菌二联活菌颗粒治疗继发性乳糖不耐受 172 例分析[J]. 中国医药导报, 2009, 6(19): 113-114.
- [66] 乔瑞君. 双歧杆菌三联活菌治疗婴幼儿轮状病毒肠炎继发性乳糖不耐受的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(19): 129-130.
- [67] 李瑞士. 常乐康和蒙脱石散治疗小儿继发性乳糖不耐受症临床分析[J]. 医药论坛杂志, 2008, 29(20): 50-51.

[68] 张丽,赵莉. 酪酸梭菌、婴儿型双歧杆菌三联活菌制剂治疗儿科最常见3种不同类型腹泻的疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志,2014,22(2):104-105.

[69] 陈青. 双歧杆菌及酪酸梭菌联合治疗婴儿继发性乳糖不耐受72例[J]. 天津医药,2007,35(3):237.

[70] 李豪,杨永志,杨蓉,等. 双歧杆菌三联活菌胶囊/散治疗儿童功能性便秘临床疗效的Meta分析[J]. 中国微生态学杂志,2016,28(9):1034-1039.

[71] 陈英远,宁晓红,刘淑娟. 贝飞达治疗小儿功能性便秘疗效观察[J]. 中国实用医药,2013,8(16):172-173.

[72] 朱增燕,濮旭萍. 微生态制剂和乳果糖联合治疗儿童功能性便秘疗效分析[J]. 苏州大学学报:医学版,2011,31(6):1019-1021.

[73] 陈科,程昕然,章岚,等. 枯草杆菌三联活菌颗粒改善幼儿功能性便秘临床疗效评价[J]. 中国实用儿科杂志,2013,28(8):618-620.

[74] 王燕霞,金陵芳,宁宏伟. 酪酸梭菌三联活菌散治疗儿童功能性便秘的疗效观察[J]. 海峡药学,2013,25(3):224-225.

[75] 方旭仙,胡国华. 布拉氏酵母菌散联合乳果糖治疗小儿功能性便秘效果观察[J]. 中国乡村医药,2016,23(3):24-25.

[76] 杜琼芳,蒋永爱. 地衣芽孢杆菌联合莫沙必利治疗功能性便秘疗效观察[J]. 实用中西医结合临床,2014,14(8):70-71.

[77] Hurduc V, Plesca D, Dragomir D, et al. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children [J]. *Acta Paediatr*, 2009,98(1):127-131.

[78] 赵红梅,欧阳红娟,段柏平,等. 三联疗法联合布拉氏酵母菌治疗儿童幽门螺杆菌感染的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志,2014,16(3):230-233.

[79] 周玉洁. 思连康在儿童幽门螺杆菌根治中的疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志,2012,20(10):458-459.

[80] 许玲芬,杨晓琳,郭静,等. 酪酸梭菌三联活菌辅助治疗儿童幽门螺杆菌感染的随机对照临床试验[J]. 中国微生态学杂志,2016,28(4):413-416.

[81] 张玲,窦会娟,赵振宇. 益生菌辅助治疗儿童幽门螺杆菌感染的疗效观察[J]. 中国现代医药杂志,2010,12(11):92-93.

[82] 王文建,罗红英,魏菊荣,等. 益生菌对腹痛儿童幽门螺杆菌根除的影响[J]. 中国微生态学杂志,2011,23(10):916-917.

[83] 龚芳红,贺松,张德纯,等. 国内益生菌制剂清除幽门螺杆菌感染临床疗效的Meta分析[J]. 中国微生态学杂志,2009,21(9):817-821.

[84] 庞晓丽,王朝霞. 肠道微生态与婴儿胆汁淤积性肝病的关系[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(8):1221-1225.

[85] 王英姿,汪祝萍,程海英. 更昔洛韦加金双歧治疗巨细胞病毒感染引起婴儿淤胆型肝炎综合征临床观察[J]. 医学研究杂志,2007,36(10):71-73.

[86] 王岩,苏萍,韩进天,等. 早产儿肠道外营养相关性胆汁淤积的临床研究[J]. 临床儿科杂志,2009,27(10):926-929.

[87] 万盛华,黄雄七,罗红,等. 培菲康联合更昔洛韦治疗婴儿巨细胞病毒性肝炎疗效观察[J]. 江西医学院学报,2006,46(5):112-114.

[88] 赵凯,张跃新. 轻微肝性脑病的治疗现状[J]. 临床肝胆病杂志,2014,30(10):1094-1096.

[89] 蔡丽蓉,王雯. 地衣芽孢杆菌治疗肝硬化并自发性细菌性腹膜炎的临床疗效研究[J]. 中国微生态学杂志,2012,24(1):49-51.

[90] 王小玲,李雄,康兰,等. 预防性使用益生菌对降低极低出生体重早产儿坏死性小肠结肠炎发病率和病死率的Meta分析[J]. 中国当代儿科杂志,2015,17(8):852-858.

[91] Lau CS, Chamberlain RS. Probiotic administration can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: A meta-analysis [J]. *J Pediatr Surg*, 2015,50(8):1405-1412.

[92] Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials [J]. *Lancet*, 2007,369(9573):1614-1620.

[93] Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011,4:CD005496.

[94] 庄小原,李联侨,高璇璇,等. 坏死性小肠结肠炎早产儿病因及微生态制剂预防作用[J]. 实用儿科临床杂志,2007,22(18):1392-1393.

[95] 史婧奕,吕志宝. 双歧杆菌三联活菌散预防早产儿坏死性小肠结肠炎的初步探讨[J]. 临床小儿外科杂志,2016,15(1):72-75.

[96] 杜逸亭,罗德幸,刘阳. 微生态制剂预防早产儿坏死性小肠结肠炎的作用研究[J]. 中国微生态学杂志,2013,25(2):173-175.

[97] 韩炳超,李宗芳,范秀芳,等. 酪酸梭菌预防早产儿坏死性小肠结肠炎的疗效观察[J]. 中国微生态学杂志,2008,20(6):584-585.

[98] 王祥,赵赛,杨丽娟,等. 布拉氏酵母菌预防早产儿坏死性小肠结肠炎的前瞻性研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2013,2013(5):669-671.

[99] Demirel G, Erdeve O, Celik IH, et al. *Saccharomyces boulardii* for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a randomized, controlled study [J]. *Acta Paediatr*, 2013, 102(12):e560-565.

[100] Serce O, Benzer D, Gursoy T, et al. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* on necrotizing enterocolitis or sepsis in very low birth weight infants: a randomised controlled trial [J]. *Early Hum Dev*, 2013,89(12):1033-1036.

[101] 赵林静,张磊,石计朋. 酪酸梭菌三联活菌散预防极低出生体质量儿坏死性小肠结肠炎112例[J]. 医药导报,2015,34(3):350-353.

[102] 罗悦. 妈咪爱治疗新生儿坏死性小肠结肠炎的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2013,6(18):63.

[103] 王时群. 双歧杆菌四联活菌对早产儿疗效影响分析[J]. 亚太传统医药,2013,9(9):167-168.

- [104] 任波. 双歧杆菌四联活菌片预防早产儿坏死性小肠结肠炎的临床观察[J]. 儿科药学杂志, 2010, 16(2): 24-25.
- [105] 吴俊超, 杨洪清, 杨静清, 等. 妈咪爱佐治新生儿高胆红素血症疗效的 Meta 分析[J]. 数理医药学杂志, 2014, 27(2): 161-166.
- [106] 李豪, 杨永志, 杨蓉, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊/散治疗新生儿黄疸临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国微生物学杂志, 2016, 36(10): 1143-1148.
- [107] 李鹏程, 丁艺艺. 整肠生治疗新生儿黄疸的临床观察[J]. 南通大学学报: 医学版, 2012, 32(1): 69-70.
- [108] 赵环, 朱碧君. 布拉酵母菌散联合蒙脱石散早期预防新生儿高胆红素血症的疗效[J]. 中国微生物学杂志, 2015, 27(2): 193-195.
- [109] 朱尚品, 沈莉. 茵栀黄口服液联合思连康治疗新生儿高胆红素血症 108 例临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(3): 353-354.
- [110] 周丽. 金双歧辅治早产儿高胆红素血症 76 例[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(14): 1102-1103.
- [111] 蒙传开. 常乐康辅助治疗新生儿高胆红素血症 137 例疗效观察[J]. 海南医学, 2009, 20(6): 63-64.
- [112] 贺湘英, 李琪, 梁琨, 等. 金双歧片治疗极低出生体质量儿喂养不耐受[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(2): 138-139.
- [113] 胡晓艳, 周于新, 徐颂周, 等. 益生菌防治低出生体重早产儿喂养不耐受的临床观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(9): 693-695.
- [114] 彭芬, 吴华莉. 微生态制剂治疗新生儿窒息后喂养不耐受及其对胃动素水平的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(30): 4615-4618.
- [115] 冯琼. 常见不同类型益生菌对早产儿喂养不耐受防治效果研究[J]. 安徽医药, 2015, 19(10): 2020-2021.
- [116] 裴雪梅, 高然, 万胜明, 等. 益生菌联合大剂量红霉素治疗早产儿喂养不耐受的疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(5): 13-14.
- [117] 顾勇, 胡芳, 茅双根, 等. 益生菌制剂治疗极低出生体重儿喂养不耐受的临床研究[J]. 中国微生物学杂志, 2009, 21(5): 451-452.
- [118] 周霖, 钱嫵, 卢田天, 等. 早期添加益生菌对晚期早产儿喂养及排便影响的研究[J]. 中华全科医学, 2013, 11(6): 894-895.
- [119] 曾旦丹, 史婧奕, 陈一欢, 等. 肠道益生菌联合温生理盐水灌肠改善早产儿喂养不耐受疗效分析[J]. 海南医学, 2015, 26(24): 3634-3636.
- [120] 许东宝, 汪浩文, 祝选娇, 等. 益生菌对低体重早产儿喂养不耐受和生长发育的影响[J]. 皖南医学院学报, 2011, 30(1): 48-50.
- [121] 廖镇宇, 黄瑞文, 肖艾青. 双歧杆菌三联活菌胶囊防治低出生体重早产儿喂养不耐受疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2013, 19(3): 9-12.
- [122] 刘丽芳, 张伟忠, 廖均梅. 母乳及益生菌治疗早产儿喂养不耐受的效果[J]. 右江民族医学院学报, 2014, 36(1): 51-52.
- [123] 吕霞, 张素平, 赵倩. 益生菌治疗早产儿喂养不耐受临床分析[J]. 长治医学院学报, 2012, 26(3): 207-209.
- [124] 刘丽丽, 李晶, 谢丹, 等. 酪酸梭菌活菌散在防治早产儿喂养不耐受方面的应用[J]. 中国微生物学杂志, 2011, 23(4): 342-343.
- [125] 张小青. 布拉酵母菌散联合非营养性吸吮治疗早产儿喂养不耐受的疗效观察[J]. 中国微生物学杂志, 2015, 27(1): 60-62.
- [126] 王玉梅. 常乐康联合吗叮啉治疗早产儿喂养不耐受的疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2015, 7(4): 380-382.
- [127] 朱明哲, 刘红. 双歧杆菌治疗早产儿喂养不耐受疗效观察[J]. 滨州医学院学报, 2007, 30(2): 149-150.
- [128] 鲁艳, 程利民, 方木平, 等. 双歧杆菌三联活菌散对婴幼儿湿疹肠道菌群、免疫功能及细胞因子的影响[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(10): 13-15.
- [129] 李业瑜. 肠道益生菌治疗婴幼儿湿疹疗效观察[J]. 山西医药杂志: 上半月, 2012, 41(21): 1135-1137.
- [130] 郭艳辉, 牟昱丹, 王洪声, 等. 微生态制剂辅助治疗婴幼儿湿疹的临床效果研究[J]. 大连医科大学学报, 2015, (6): 571-573, 588.
- [131] 赵景岩. 酪酸梭菌活菌散佐治婴儿湿疹 38 例疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(23): 56.
- [132] 高志虹, 赵素香. 益生菌制剂佐治婴儿湿疹疗效观察[J]. 中国临床研究, 2013, 26(1): 51-52.
- [133] 魏明香, 颜荣, 罗海标, 等. 凝结芽孢杆菌活菌片治疗婴儿湿疹 36 例疗效观察[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(12): 943-945.
- [134] 周光中. 布拉氏酵母菌佐治婴儿湿疹的临床观察[J]. 黑龙江医学, 2015, 39(2): 187-189.
- [135] 魏兵, 李奇玉, 蒋静, 等. 不同剂量酪酸梭菌、婴儿型双歧杆菌三联活菌治疗婴儿湿疹的临床观察[J]. 中国医师杂志, 2013, 15(9): 1225-1227.
- [136] 张丽丽, 刘肇杰, 李海峰, 等. 金双歧治疗儿童慢性过敏性鼻炎临床研究[J]. 中医学报, 2013, 28(3): 446-447.
- [137] 汪仁涛, 石盾, 黄兴楚, 等. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊佐治儿童哮喘的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(2): 54-55.
- [138] 王少燕. 微生态制剂佐治儿童支气管哮喘的疗效分析[J]. 实用医技杂志, 2012, 19(6): 637-638.
- [139] 葛洋新. 早期口服培菲康对婴儿湿疹患儿的干预分析[J]. 医学信息, 2015, (39): 194.
- [140] Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, et al. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper [J]. World Allergy Organ J, 2012, 5(11): 148-167.
- [141] Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis [J]. Allergy, 2015, 70(11): 1356-1371.
- [142] Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, et al. Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood: A

PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(8):e2562.

[143] Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics[J]. *World Allergy Organ J*, 2015, 8(1):4.

[144] 季伟, 赵德育, 沈照波, 等. 酪酸梭菌 588 预防婴幼儿反复呼吸道感染多中心随机对照研究[J]. *儿科药学杂志*, 2015, 21(4): 13-17.

[145] 王井和, 胡国华, 史训统. 宝乐安治疗小儿反复呼吸道感染疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2007, 16(19): 2674-2675.

[146] 张永红, 王燕, 刘慧婷. 酪酸梭菌双歧杆菌二联活菌治疗儿童反复呼吸道感染临床疗效观察[J]. *中国药物与临床*, 2011, 11(10): 1221-1222.

[147] 余志婉, 张新玲, 薛立军. 培菲康佐治小儿反复呼吸道感染的临床观察[J]. *中华全科医学*, 2010, 8(3): 319-320.

[148] 郑跃杰, 黄志华. 正确认识评价和使用益生菌药物[J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26(1): 24-26.

[149] Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(Suppl 2): S129-134.

[150] Singhi SC, Kumar S. Probiotics in critically ill children [version 1; referees: 2 approved] [J]. *F1000Research*, 2016, 5 (F1000 Faculty Rev): 407.

[151] Tompkins TA, Hagen KE, Wallace TD, et al. Safety evaluation of two bacterial strains used in Asian probiotic products[J]. *Can J Microbiol*, 2008, 54(5): 391-400.

[152] Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 50(1): 85-91.

[153] Espinosa Fernandez MG, Sánchez-Tamayo T, Moreno Algarra MC, et al. New clinical practice guideline on enteral feeding in very low birth weight infants; second part [J]. *Nutr Hosp*, 2014, 30(2): 329-337.

[154] Nazareth S, Lebwohl B, Voyksner JS, et al. 108 Widespread Contamination of Probiotics With Gluten, Detected by Liquid Chromatography- Mass Spectrometry [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(4): S28.

(2016-10-30 收稿)