

# 布拉氏酵母菌对小儿AAD预防及对免疫的影响

张 艺, 孙礼宾\*

安徽医科大学附属巢湖医院普儿科, 安徽 合肥

收稿日期: 2024年1月21日; 录用日期: 2024年2月14日; 发布日期: 2024年2月21日

## 摘 要

目的: 研究应用布拉氏酵母菌散剂预防小儿肺炎抗生素相关性腹泻(AAD)的效果, 及其对机体免疫方面的影响。方法: 选择我科使用抗生素治疗的75例肺炎患儿, 依据不同的治疗方式分为观察组和对照组, 观察组32例, 对照组43例。对照组使用抗生素、常规对症治疗, 观察组则在此基础上预防性应用布拉氏酵母菌散剂。两组患儿出现腹泻后均予以蒙脱石散、补液等对症治疗, 比较两组患儿AAD发生情况、腹泻持续时间, 及治疗前后的T淋巴细胞亚群、免疫球蛋白水平。结果: 观察组患儿AAD的发生率显著低于对照组, 腹泻持续时间显著短于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后观察组血CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、IgA、IgM和IgG高于对照组, CD8<sup>+</sup>低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 治疗前两组血以上指标水平比较差异未见统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: 应用抗生素治疗的肺炎患儿早期服用布拉氏酵母菌, 能够有效降低患儿AAD发生风险, 缩短患儿腹泻持续时间, 改善机体免疫功能。

## 关键词

布拉氏酵母菌, 抗生素相关性腹泻, 淋巴细胞亚群, 免疫球蛋白, 影响

# Effects of *Saccharomyces boulardii* on Prevention and Immunity of AAD in Children

Yi Zhang, Libin Sun\*

Department of Pediatrics, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Jan. 21<sup>st</sup>, 2024; accepted: Feb. 14<sup>th</sup>, 2024; published: Feb. 21<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** To study the effect of *Saccharomyces boulardii* powder on the prevention of pediatric

\*通讯作者。

**pneumonia antibiotic-associated diarrhea (AAD) and its effect on immunity. Methods:** 75 children with pneumonia treated with antibiotics were divided into observation group (32 cases) and control group (43 cases) according to different treatment methods. The control group was treated with antibiotics and conventional symptomatic treatment, and the observation group was treated with prophylaxis of *Saccharomyces boulardii* powder on this basis. Patients in both groups were given symptomatic treatment such as montmorillonite powder and rehydration after diarrhea. The occurrence of AAD, the duration of diarrhea, and the levels of T lymphocyte subsets and immunoglobulin before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** The incidence of AAD in observation group was significantly lower than that in control group, and the duration of diarrhea was significantly shorter than that in control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, IgA, IgM and IgG in the observation group were higher than those in the control group, and the levels of CD8<sup>+</sup> were lower than those in the control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in the levels of blood indexes above between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Early administration of *Saccharomyces boulardii* can effectively reduce the risk of AAD, shorten the duration of diarrhea and improve immune function in children with pneumonia treated with antibiotics.

## Keywords

*Saccharomyces boulardii*, Antibiotic-Associated Diarrhea, Lymphocyte Subsets, Immunoglobulin, Infection

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

抗生素相关性腹泻(AAD)是指使用抗生素后发生的、与抗生素相关的腹泻,且不能用其他原因解释。据统计,在使用抗生素进行治疗时,约有11%~40%的小儿会出现抗生素相关性腹泻[1],是儿童药源性腹泻的常见类型。国内外相关研究显示,抗生素相关性腹泻的发生可能和肠道微生态失衡、肠黏膜屏障功能障碍和免疫功能紊乱有关[2]。轻度抗生素相关性腹泻可延长患儿住院时间,浪费医疗资源,增加交叉感染的风险,严重者可出现伪膜性结肠炎,还可并发感染性休克、中毒性巨结肠、肠穿孔等,甚至出现死亡[3],对患儿的生长发育造成极大威胁。因此预防儿童抗生素相关性腹泻的发生尤为重要。除合理应用抗菌药物外,口服外源性微生态制剂成为临床防治儿童抗生素相关性腹泻的重要策略之一。布拉氏酵母菌具有两层细胞壁,对抗生素天然耐药,可与抗生素同时应用,而其调节肠道菌群、改善机体免疫的疗效不受影响[4];它还具有良好的耐热性,不受患儿体温的影响;还可耐受胃酸、胃蛋白酶等消化酶的作用,经口服进入肠道后仍有较高的活性。故本实验选用布拉氏酵母菌,研究其在小儿肺炎AAD预防方面的疗效及对小儿免疫功能的影响,报道如下。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

选择2023年4月至2023年11月期间安徽医科大学附属巢湖医院普儿科使用抗生素治疗的75例肺炎患儿为研究对象,根据治疗方式不同分为观察组( $n = 32$ )和对照组( $n = 43$ )。观察组中男童21例,女童11例,年龄1~13岁,平均( $5.7 \pm 2.5$ )岁。对照组中男童23例,女童20例,年龄1~11岁,平均( $6.0 \pm 2.8$ )岁。

岁。对照组与观察组患儿性别、年龄等一般情况比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。纳入标准: ① 确诊为支气管肺炎, 且使用抗生素治疗; ② 大便次数每天 3 次以上; ③ 入院前未经过抗生素、微生态制剂治疗; ④ 入院前无腹泻。排除标准: ① 先天性胃肠道畸形的患儿; ② 腹泻发生在使用抗生素治疗前; ③ 合并其他消化系统疾病、严重感染、免疫缺陷。④ 大便常规、培养等检查提示为感染性腹泻者。我院伦理学委员会已批准同意本实验, 患儿家长对本研究内容知情同意。

## 2.2. 治疗方法

对照组予以抗生素、祛痰雾化等对症支持治疗, 观察组在予以抗生素、祛痰雾化等对症治疗的基础上加用布拉氏酵母菌散剂(法国百科达制药厂; 批号: 国药准字 SJ20150051; 规格: 0.25 g/袋\*6 袋/盒), 3 岁以下 0.25 g/次, 1 次/天, 3 岁以上 0.25 g/次, 2 次/天, 连续用药 7 天。两组肺炎患儿出现腹泻后常规予以蒙脱石散治疗(浙江仟源海力生制药有限公司; 批号: 国药准字 H19980050; 规格: 3 g/袋\*6 袋/盒), 儿童 1 岁以下每日 1 袋, 分 3 次服, 1~2 岁每日 1~2 袋, 分 3 次服, 2 岁以上每日 2~3 袋, 分 3 次服。脱水者根据脱水程度、大便次数及量进行补液治疗、饮食调整等。补液原则参照第九版诸福棠实用儿科学相关内容。比较两组肺炎患儿抗生素治疗期间腹泻发生率、腹泻持续时间及治疗前后相关指标。检测指标包括: ① 免疫球蛋白(IgA、IgM、IgG), 检测方法选用胶乳免疫比浊法, 试剂盒为柏荣诊断产品(上海)有限公司产品; ② T 淋巴细胞亚群( $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ ), 均在流式细胞仪辅助下进行相关检测与计算, 试剂盒和试剂为中生医疗科技(合肥)有限公司产品。具体操作按照试剂盒说明书进行。

## 2.3. 统计学方法

采用 SPSS26.0 统计学软件对数据进行处理分析, 计数资料采用率(%)表示, 比较采用  $\chi^2$  检验, 等级资料采用秩和检验, 计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 比较采用 t 检验, 均以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 抗生素使用期间二组腹泻发生情况比较

抗生素使用期间, 观察组有 3 例儿童发生腹泻, 腹泻发生率为 9.4%, 对照组有 10 例儿童发生腹泻, 腹泻发生率为 23.3%, 观察组腹泻发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.756, P = 0.029$ ), 见表 1。

Table 1. Comparison of diarrhea occurrence between the two groups during antibiotic use example (%)  
表 1. 抗生素使用期间二组腹泻发生情况比较 例(%)

组别	腹泻	未发生腹泻
观察组(32)	3 (9.4%)	29 (90.6%)
对照组(43)	10 (23.3%)	33 (76.7%)
$\chi^2$	4.756	
P 值	<0.05	

### 3.2. 二组腹泻患儿腹泻持续时间比较

观察组腹泻患儿的腹泻持续时间小于 3 天的有 2 例儿童, 占 66.7%, 在 3~5 天之间的有 1 例儿童, 占 33.3%, 对照组腹泻持续时间小于 3 天的有 1 例儿童, 占 10%, 3~5 天之间的有 4 例儿童, 占 40%, 5 天以上有 5 例儿童, 占 50%。二组比较, 观察组腹泻患儿腹泻持续时间较对照组腹泻患儿显著缩短, 差异有统计学意义( $Z = 1.983, P = 0.047$ ), 见表 2。

**Table 2.** Comparison of diarrhea duration in two groups of children with diarrhea example (%)  
**表 2.** 二组腹泻患儿腹泻持续时间比较 例(%)

组别	<3 d	3~5 d	>5 d
观察组(32)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)
对照组(43)	1 (10.0%)	4 (40.0%)	5 (50.0%)
Z 值	1.983		
P 值	<0.05		

### 3.3. 二组患儿治疗前后的体液免疫、细胞免疫指标水平比较

使用抗生素前, 二组患儿体液免疫指标(IgA, IgG, IgM)、细胞免疫指标(CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T)水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 抗生素应用后, 二组患儿的血 IgA、IgG、IgM、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 水平升高显著, 而 CD8<sup>+</sup>较前明显下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且观察组血 IgA、IgG、IgM、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>较于对照组明显升高, CD8<sup>+</sup>较于对照组明显降低( $P < 0.05$ ), 见表 3、表 4。

**Table 3.** Comparison of serum immunoglobulin level between the two groups before and after antibiotic application ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)**表 3.** 抗生素应用前后二组患儿血免疫球蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s$ , g/L)

组别	例数	IgA		IgG		IgM	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	32	1.59 ± 0.54	2.23 ± 0.57	9.08 ± 3.07	11.85 ± 2.85	1.40 ± 0.57	2.08 ± 0.67
对照组	43	1.48 ± 0.48	1.89 ± 0.49	10.00 ± 2.50	10.38 ± 2.50	1.55 ± 0.48	1.76 ± 0.48
t 值		0.916	2.695	1.413	2.338	1.201	2.358
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

**Table 4.** Comparison of blood lymphocyte subsets between the two groups before and after antibiotic application ( $\bar{x} \pm s$ , %)**表 4.** 抗生素应用前后二组患儿血淋巴细胞亚群水平比较( $\bar{x} \pm s$ , %)

组别	例数	CD4 <sup>+</sup>		CD8 <sup>+</sup>		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	32	25.53 ± 7.03	33.73 ± 6.83	31.69 ± 9.81	22.96 ± 8.89	1.50 ± 0.50	1.98 ± 0.55
对照组	43	27.59 ± 6.07	30.14 ± 6.26	30.52 ± 7.46	27.20 ± 7.33	1.59 ± 0.47	1.74 ± 0.47
t 值		1.335	2.361	0.588	2.262	0.787	2.030
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

## 4. 讨论

肺炎是小儿最常见的呼吸系统感染性疾病, 也是我国 5 岁以下儿童死亡的主要原因之一。大部分健康的儿童可通过自身的天然防御功能抵御病原体感染, 但免疫系统受损的儿童形成肺炎的风险较高, 故提高儿童的免疫功能可以降低儿童肺炎患病率, 促进疾病恢复, 缩短治疗时长。

抗生素在我国小儿肺炎的治疗中具有很高的占比, 相关调查研究显示, 我国部分地区儿科门诊抗生素的应用率可达 60%~80%, 在儿科病房抗生素的使用率甚至高达 90% 以上。随着抗生素的广泛应用, 一些不良反应也接踵而至。其中抗生素相关性腹泻是抗生素使用后最常见的不良反应。由于婴幼儿肠道发

育不完善, 肠道微生态不稳定, 胃内酸度低, 免疫力低, 相关补体水平低, 更容易发生抗生素相关性腹泻。轻症抗生素相关性腹泻可能只表现为大便变稀、次数增多, 但由于家长和医护的不重视、儿童代谢快、对水和电解质的需求高, 再加上肺炎本身对机体的损害, 导致患儿进展为重症抗生素相关性腹泻的风险大大增加。据研究显示, 抗生素相关性腹泻的发生主要与以下机制有关: ① 肠道菌群失衡: 肠道是菌群定居人体的主要部位, 正常情况下, 人体肠道中约含有 500~1000 多种菌群。肠道菌群中的各种细菌相互制约, 保持一定的平衡。使用抗生素不仅能杀灭病原菌, 也能杀灭或抑制肠道正常菌群, 而对抗生素耐药的菌群大量增殖, 从而导致菌群失调[5]。② 条件致病菌感染: 使用抗生素会导致菌群失调, 对抗生素耐药的菌群如大肠杆菌等, 在大量增殖等同时也会产生内毒素, 导致腹泻。抗生素还可通过变态反应损伤肠黏膜, 导致肠道屏障功能受损, 肠道中的条件致病菌从而繁殖、移位引起肠道感染。③ 干扰肠道中碳水化合物的代谢: 菌群失调导致肠道中碳水化合物、膳食纤维的发酵减少, 短链脂肪酸合成不足, 水和电解质吸收减少, 肠腔内的液体渗透压升高; 肠道可利用的能量不足, 导致肠道上皮细胞损伤, 从而导致腹泻的发生。菌群失调也可导致肠道鹅脱氧胆酸浓度升高, 从而引起分泌性腹泻。④ 抗生素对肠道的直接刺激作用: 抗生素经口服后直接进入肠道, 静脉应用后能在肝内代谢, 通过胆汁排入肠腔。多种高浓度的抗生素可刺激肠道胃动素受体, 导致肠道蠕动增加, 从而导致腹泻。小儿发生抗生素相关性腹泻的高危因素可能与以下方面有关: ① 年龄在 3 岁以下的儿童; ② 原发疾病病情严重的患儿; ③ 住院患儿、重症监护病房(ICU)患儿较门诊患儿更易发生抗生素相关性腹泻; ④ 进行胃镜或其他胃肠侵入操作的患儿; ⑤ 使用抗生素种类为三代头孢菌素类、大环内酯类、青霉素类的患儿; ⑥ 抗菌药物使用时间长或者联合用药的患儿; ⑦ 低出生体重儿、早产儿。

近年来, 国内外许多研究显示, 微生态制剂治疗抗生素相关性腹泻效果显著。如黄怡秋[6]等人研究表明, 双歧杆菌三联活菌能够使抗生素相关性腹泻治疗的显效率和总体有效率大大提高, 对儿童抗生素相关性腹泻的治疗与康复具有积极作用。黄莉莉[7]等人研究表明益生菌可以降低小鼠稀便率、腹泻指数, 从而改善小鼠腹泻。但如果还未发生抗生素相关性腹泻时即使用微生态制剂, 那么预防效果如何? 对儿童免疫功能方面的影响又有那些? 本实验正是基于此问题进行研究。研究结果显示, 与对照组相比, 观察组肺炎患儿抗生素相关性腹泻发生率更低, 腹泻持续时间更短, 表明布拉氏酵母菌对预防肺炎患儿抗生素相关性腹泻的效果显著。一方面布拉氏酵母菌可通过抑制肠道氯离子的分泌而抑制肠道分泌液体[4]; 另一方面它还能使肠道分泌短链有机酸的菌群增多[8], 而短链有机酸如乙酸、丙酸、丁酸等, 可使肠道增加了对水和电解质的吸收, 进而使肠道渗透压降低, 减轻腹泻症状。还有研究显示, 布拉氏酵母菌可以调节胃肠激素水平[9], 松弛胃肠道平滑肌, 抑制直肠肠紧张性, 从而缓解腹泻。观察组 CD8<sup>+</sup>T 细胞显著低于对照组, 表明布拉氏酵母菌能抑制病原微生物, 促进厌氧益生菌的繁殖, 维持肠道菌群平衡。观察组 IgA、IgG、IgM、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 细胞改善情况优于对照组, 表明布拉氏酵母菌能够促进机体分泌免疫球蛋白, 刺激免疫细胞增殖, 增强患儿机体体液免疫及细胞免疫, 从而提高患儿免疫功能。二组患儿在治疗过程中均未发生口干、荨麻疹、肠套叠、便秘、惊厥、粒细胞减少等不良反应, 提示儿童使用布拉氏酵母菌安全性良好。

布拉氏酵母菌进入肠道后可通过占位性效应、营养竞争、产生抗菌物质拮抗肠道病原体, 减少病原体和肠道黏膜的接触, 形成空间屏障, 而促进肠道菌群和肠黏膜的恢复。布拉氏酵母菌还可分泌多种营养物质营养肠道上皮细胞, 并促进其增殖、修复。病原体进入机体后, 巨噬细胞、树突状细胞等抗原提呈细胞会将其抗原提呈给 B 细胞, B 细胞大量增殖并活化为浆细胞, 从而分泌免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM, 参与体液免疫。IgG 是血清免疫球蛋白的主要成分, 也是抗细菌、抗毒素和抗病毒抗体的主要组成部分。它还是唯一能通过胎盘的免疫球蛋白, 母亲的 IgG 可通过胎盘转移给胎儿, 成为胎儿的天然被动免疫, 对新生儿时期抗感染意义非凡。分泌型 IgA 可通过呼吸道黏膜和消化道, 可抑制细菌黏附宿主细胞, 中



和病毒并调理抗原以进行清除, 构成机体黏膜局部免疫的主要部分。IgM 是机体受感染后最先出现的免疫球蛋白, 其杀菌、激活补体、免疫调理和凝集作用强大。由于其分子体积大, 不易透出血管, 故成为抗血管内感染的第一线抗体, 对防止菌血症、败血症有重要意义。抗原提呈细胞也会将病原体的抗原提呈给 T 细胞, 活化的 T 细胞在自分泌或旁分泌的细胞因子作用下开始分化为 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 细胞。其中, CD4<sup>+</sup>T 细胞可以辅助 B 细胞分泌抗体 CTL 细胞杀伤靶细胞参与体液与细胞免疫; CD8<sup>+</sup>T 细胞可以特异性杀伤靶细胞而参与细胞免疫。布拉氏酵母菌作为真菌, 其细胞壁能够刺激肠道, 使免疫球蛋白的分泌增多, 增强体液免疫; 其代谢物还可以刺激相关免疫细胞, 促进免疫细胞增殖, 从而增强肠道细胞免疫。

通过以上内容可得出, 预防性应用布拉氏酵母菌可降低肺炎患儿抗生素相关性腹泻发生率, 缩短AAD 病程, 增强机体免疫功能, 应用前景广阔。

## 参考文献

- [1] 吴慧娟. 双歧杆菌四联活菌片辅治抗生素相关性小儿腹泻的临床疗效及对患儿免疫功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(19): 143-145. <https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.19.057>
- [2] 李风峰, 宋元玲, 吕建东, 等. 喜炎平注射液联合布拉氏酵母菌散剂对肺炎继发腹泻患儿肠黏膜屏障状态和免疫功能的影响[J]. 河北医药, 2020, 42(2): 244-246+250.
- [3] 徐前. 儿童抗生素相关性腹泻的研究进展[J]. 继续医学教育, 2022, 36(1): 165-168.
- [4] 向金波, 罗军, 胡小燕, 等. 布拉氏酵母菌防治儿童抗生素相关性腹泻的研究进展[J]. 中国药房, 2021, 32(8): 1020-1024.
- [5] Bhalodi, A.A., van Engelen, T.S.R., Virk, H.S. and Wiersinga, W.J. (2019) Impact of Antimicrobial Therapy on the Gut Microbiome. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74, i6-i15. <https://doi.org/10.1093/jac/dky530>
- [6] 黄怡秋, 许春娣, 王歆琼, 等. 双歧杆菌三联活菌散/胶囊治疗儿童抗生素相关性腹泻临床疗效的 meta 分析[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(9): 1032-1038. <https://doi.org/10.13381/j.cnki.cjm.202309007>
- [7] 黄莉莉, 颜克旭, 李玟玟, 等. 益生菌制剂对抗生素诱导腹泻模型小鼠肠道菌的调节作用[J/OL]. 现代食品科技: 1-8. <https://doi.org/10.13982/j.mfst.1673-9078.2024.2.1579>, 2024-01-07.
- [8] 林丽, 谷翠红, 王硕, 等. 短链脂肪酸对抗生素相关性腹泻的作用及机制研究[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(19): 61-66.
- [9] 王王星, 王盛. 布拉氏酵母菌散联合果糖二磷酸钠对轮状病毒性肠炎患儿胃肠激素、炎症因子、免疫功能的影响[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(18): 3164-3166.