

肠道微生态制剂老年人临床应用中国专家共识(2019)



扫一扫下载指南原文

中华医学会老年医学分会《中华老年医学杂志》编辑委员会
通信作者: 杨云梅, Email: yangyunmei2008@sina.com; 拓西平, Email: xptuo_01@126.com

【摘要】 肠道微生态与老年人的健康长寿及功能关系密切,肠道微生态制剂在老年人中的使用逐渐受到重视,但国内外现无针对老年人肠道微生态制剂使用的规范化指南与共识。为此,中华医学会老年医学分会组织老年科、消化科、微生物学等专家,制定本共识,进一步规范肠道微生态制剂在老年人及相关性疾病中的使用。
【关键词】 肠道微生态制剂; 临床应用
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.04.002

Chinese expert consensus on clinical application of intestinal microecological agent in the elderly
Chinese Geriatrics Society, Editorial Board of Chinese Journal of Geriatrics
Corresponding author: Yang Yunmei, Email: yangyunmei2008@sina.com; Tuo Xiping, Email: xptuo_01@126.com
【Abstract】 Intestinal microecological agent; Clinical application
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.04.002

健康人口腔、呼吸道、胃肠道、泌尿道、阴道及皮肤等部位存在微生态系统。其中肠道微生态系统最重要且复杂,占人体总细菌量的 80% 左右。当人体受年龄、环境、饮食、用药、疾病等因素影响时,肠道微生态失衡,又称为肠道菌群失衡,主要指由于肠道菌群组成改变、细菌代谢活性变化或菌群在局部分布变化而引起的失衡状态,表现为肠道菌群在种类、数量、比例、定位转移(移位)和生物学特征上的变化。肠道微生态失衡可导致代谢性疾病、炎症性肠病、肿瘤、内源性感染等疾病的发生、发展。肠道微生态制剂是微生物学发展的重要成果,它应用益生菌及其代谢产物或促进有益菌生长的制品,以调节人体与肠道微生态间的平衡。与成人比较,老年人群肠道微生态稳定性和多样性下降^[1]。为此,我们制定此共识以进一步规范肠道微生态制剂在老年人群中的正确使用。

一、肠道微生态系统

人体肠道内栖息着 10^{14} 个细菌,是正常细胞数的 10 倍,基因数的 100 倍。肠道细菌约有 400~500 种,主要包括拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门、变形杆菌门和疣微菌门等,其中前两者占 90% 左右,此外,肠道内还定植着正常病毒群、真菌群、螺旋体群等。与成年人比较,老年人群肠道微生态稳定性和多样性下降,双歧杆菌和厚壁菌数量减少,肠杆菌科和某些变形杆菌增加,拟杆菌变得更加丰富。

二、肠道微生态制剂在肠道疾病中的应用

1. 炎症性肠病:炎症性肠病主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病,肠道菌群在炎症性肠病中起着关键的致病作用,同时慢性炎症亦通过改变肠道的氧化和代谢环境引起微生态失调。结肠炎症刺激 γ -干扰素产生,其通过吞噬先天免疫细胞产生活性氧,这些活性氧最终形成无氧呼吸产物,兼性厌氧菌利用这些产物生长,导致菌群多样性下降,这些失调的菌群可能进一步促进真菌(特别是念珠菌)的生长,反过来通过甲壳质和 β 葡聚糖抗原呈递细胞激活 1 型 T 辅助细胞途径加剧炎症^[2]。

国外研究结果显示,VSL3#(为干酪乳杆菌、植物乳杆菌、嗜乳酸杆菌、德氏乳杆菌保加利亚亚种、长双歧杆菌、短双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、唾液链球菌嗜热亚种组成的益生菌混合制剂)在治疗、缓解术后贮袋炎临床症状和克罗恩病诱导缓解方面有一定的作用^[3],而大肠杆菌 Nissle 1917 对缓解克罗恩病临床症状有益^[4]。在国内,枯草杆菌二联活菌^[5]、双歧杆菌三联活菌^[6]是治疗炎症性肠病最常用的益生菌,在美沙拉嗪基础上加用上述益生菌可提高疗效,且副作用小。此外,双歧杆菌四联活菌^[7]、干酪乳杆菌^[8]等也被发现对炎症性肠病有效。

推荐意见:炎症性肠病患者可在美沙拉嗪基础上联用双歧杆菌三联活菌(420 mg, 3 次/d, 疗程 4

~8 周)或枯草杆菌二联活菌(500 mg, 3 次/d, 疗程 $\geq$ 4 周)。

2. 肠易激综合征:肠道微生态失衡是肠易激综合征的特点之一,肠易激综合征患者肠道中肠杆菌科等促炎菌群相对丰富,而乳酸杆菌和双歧杆菌相应减少,肠道微生物群的稳定性、多样性降低^[9]。肠道微生态失衡引起肠易激综合征的具体机制为感染、炎症、饮食、药物等因素导致肠道紧密连接和通透性发生改变,进而改变肠道微生物,引起炎症细胞浸润、免疫细胞功能变化、细胞因子释放,从而导致肠易激综合征发生或恶化^[10]。

国外指南和共识推荐含有双歧杆菌、乳杆菌、大肠杆菌和凝结芽孢杆菌的益生菌或短链低聚果糖、低聚半乳糖等益生元用于减轻肠易激综合征导致的胃肠胀气,改善腹痛并缓解整体症状,改善生活质量^[11]。国内研究中,歧杆菌三联活菌、双歧杆菌四联活菌是最常用肠易激综合征的辅助用药,枯草杆菌二联活菌、地衣芽孢杆菌活菌、凝结芽孢杆菌活菌片、酪酸梭菌肠球菌三联活菌片、酪酸梭菌活菌等也被用于肠易激综合征治疗,效果肯定。

推荐意见:肠易激综合征患者中可应用双歧杆菌三联活菌(420 mg, 3 次/d, 疗程 4~8 周)、双歧杆菌四联活菌(1.5 g, 3 次/d, 疗程 4~8 周)作为辅助用药。也可尝试使用枯草杆菌二联活菌、地衣芽孢杆菌活菌、凝结芽孢杆菌活菌片、酪酸梭菌肠球菌三联活菌片、酪酸梭菌活菌等益生菌制剂。

3. 急性感染性腹泻:急性感染性腹泻,也称为急性胃肠炎。研究结果显示,急性感染性腹泻患者常存在肠道菌群失调、肠黏膜屏障功能异常。除口服补液盐、抗菌药物应用、调节水电解质紊乱、止泻药物外,肠道微生态制剂也是临床常用的治疗药物^[12]。国内外指南推荐罗伊氏乳杆菌 ATCC 55730、鼠李糖乳杆菌 GG、干酪乳杆菌 DN-114 001 和酿酒酵母菌等益生菌治疗急性腹泻,可有效缩短腹泻病程^[12-13]。而适量服用鼠李糖乳杆菌 GG、干酪乳杆菌 DN-114 001 和酿酒酵母菌可起到预防感染性腹泻的作用。2016 年国内一项针对中老年急性感染性腹泻的研究观察了 84 例患者,平均年龄(62.2 $\pm$ 5.8)岁。结果提示抗菌药物基础上加用双歧杆菌三联活菌胶囊能提高总有效率,缩短腹泻时间($P < 0.05$),而不良反应发生率无差异^[14]。

推荐意见:老年急性感染性腹泻患者可在常规补液、纠正电解质紊乱等基础上,采用抗菌药物联用双歧杆菌三联活菌制剂(1260 mg, 3 次/d),症状

控制后益生菌继续服用 1~2 周。

4. 抗菌药物相关性腹泻:抗菌药物相关性腹泻又称抗菌药物相关菌群失调性腹泻。除停用抗生素、对症支持、口服甲硝唑或万古霉素、谨用止泻药等治疗外,应用肠道微生态制剂已成为临床上抗菌药物相关性腹泻防治中的重要手段。国内外共识推荐使用布拉氏酵母菌、双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌、嗜热链球菌、肠球菌、芽孢杆菌等防治抗菌药物相关性腹泻^[13,15],此外,合生元和益生元也有相同或类似作用。国内研究结果显示,使用枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊可治疗老年人抗菌药物相关性腹泻^[16]。

推荐意见:抗菌药物相关性腹泻患者可在常规治疗基础上联用枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊(500 mg, 3 次/d, 服用至症状控制后 2 周)。

5. 慢性便秘:慢性便秘是一种常见的老年综合征。便秘患者常伴随肠道专性厌氧菌减少,潜在致病菌和真菌增加,这种菌群变化通过改变短链脂肪酸和 5-羟色胺引起胃肠动力障碍。同时,膳食纤维摄入量不足也是便秘的重要原因之一^[17]。治疗慢性便秘除生活方式调整、泻药、润滑性药物、促分泌药外,微生态制剂也是常用的治疗药物。

国外指南和共识推荐双歧杆菌、乳杆菌、嗜热链球菌的某些菌株及乳果糖、低聚果糖等益生元用于治疗慢性便秘^[11]。中国老年人慢性便秘的评估与处理专家共识推荐双歧杆菌三联活菌制剂、乳果糖等作为老年人慢性便秘常用的治疗方法^[18]。双歧杆菌三联活菌制剂与常规泻药联用可提高功能性便秘的疗效、降低复发率。乳果糖作为一种益生元可单用或联用治疗慢性便秘,特别适用于合并有慢性心功能不全和肾功能不全的患者。同样,双歧杆菌乳杆菌四联活菌片也是治疗便秘的常用辅助药物^[19]。

推荐意见:老年便秘患者可使用双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(1~2 g, 3 次/d, 疗程 2~4 周)、双歧杆菌三联活菌散(1 g, 2 次/d, 疗程 4 周)、双歧杆菌三联活菌胶囊(630 mg, 2 次/d, 疗程 4 周)、双歧杆菌乳杆菌四联活菌片(0.5~1.5 g, 3 次/d, 疗程 4 周)、乳果糖(15~45 ml/d, 疗程 2~4 周)等肠道微生态制剂。

6. 肝硬化:肝硬化是各种慢性肝病发展的终末阶段,由于肠肝轴的存在,患者不同程度的存在肠道菌群失调,表现为大肠杆菌等病原菌增加和小肠细菌过度生长^[20]。肠道菌群失调可进一步导致

肠道通透性改变,内毒素和细菌进入门静脉循环,引起免疫激活,最终导致肝脏损伤及全身炎症。临床上除引起菌群失调常见症状外,还可加重肝硬化患者症状,诱发内毒素血症、自发性腹膜炎、肝性脑病等并发症。

国外指南推荐 VSL # 3、乳果糖及含有嗜热链球菌、保加利亚乳杆菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌和干酪乳杆菌的酸奶预防和治疗肝性脑病,国内共识也推荐使用肠道微生态制剂治疗肝性脑病^[15]。地衣芽孢杆菌、枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊、复方嗜乳酸杆菌、双歧杆菌三联活菌胶囊、酪酸梭菌二联活菌散剂、乳果糖等是国内常用的肝性脑病辅助用药。

推荐意见:肝硬化肝性脑病患者可使用地衣芽孢杆菌(0.5 g,3 次/d,疗程 4 周)、枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊(0.5 g,3 次/d,疗程 1~2 周)、复方嗜乳酸杆菌(1 g,2~3 次/d,疗程 2 周以上)、双歧杆菌三联活菌胶囊(420 mg,3 次/d,疗程 2 周)、酪酸梭菌二联活菌散剂(1 g,3 次/d,疗程 4 周)、乳果糖(30~60 ml/d,疗程 2~4 周)作为辅助用药。

三、肠道微生态制剂在肿瘤放化疗中的应用

1. 化疗:化疗容易引起肠道微生态失衡^[21],具体表现为梭菌、肠杆菌科等有害菌增加,乳杆菌、双歧杆菌等有益菌下降,可引起急性黏膜炎、内源性感染、营养不良等毒副反应,最常见的毒副反应是化疗诱导腹泻,其发生率可高达 50%~80%,影响化疗疗效。肠道微生态制剂能缓解化疗诱导腹泻。通常使用止泻药物、肠道微生态制剂等处理化疗诱导腹泻。2016 年一项 Meta 分析纳入 9 项安慰剂随机对照研究(1 265 例),益生菌组与对照组比较,腹泻发生率下降($OR = 0.47, P = 0.002$)^[22]。国内亦有多项研究结果表明,化疗期间使用肠道微生态制剂(枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片等)能防治化疗诱导腹泻^[23]。

推荐意见:化疗期间可使用枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊(500 mg,3 次/d)、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(2 g,2 次/d)等防治化疗诱导腹泻。

2. 放疗:放射性肠炎是放疗常见并发症,临床表现为腹痛、腹泻、黏液血便,严重者出现肠坏死、肠穿孔、阴道直肠瘘等。益生菌通过增强肠道屏障功能、提高免疫力和刺激肠道修复机制在放射性肠炎的治疗中发挥了重要作用。国内多项研究结果表明,放疗期间使用地衣芽孢杆菌活菌胶囊、双歧

三联活菌肠溶胶囊、酪酸梭菌活菌胶囊等益生菌可防治放射性肠炎^[24]。

推荐意见:放疗期间可使用地衣芽孢杆菌活菌胶囊(口服,0.5 g,3 次/d)、双歧三联活菌肠溶胶囊(口服,420 mg,3 次/d)、酪酸梭菌活菌胶囊(保留灌肠,1 g,3 次/周)等防治放射性肠炎。

四、肠道微生态制剂在代谢性疾病中的应用

代谢综合征是一组复杂的代谢紊乱症候群,以胰岛素抵抗为基础,主要包括内脏型肥胖、糖尿病或糖耐量受损、血脂代谢紊乱及高血压等,且患病率随增龄而升高。代谢综合征常伴肠道微生态失调现象,肠道菌群通过影响脂多糖、短链脂肪酸、肠轴、胃肠激素等调控宿主能量代谢、诱发全身慢性轻度炎症反应,从而对代谢综合征产生重要影响^[25]。Bernini 等^[26]指出,每日摄入含有乳酸双歧杆菌 HN019 的发酵乳 45 d 后体质指数、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇下降($P < 0.05$),此外,肿瘤坏死因子 α ($P = 0.033$)和白细胞介素 6($P = 0.044$)亦降低。2017 年一项观察益生元对代谢综合征影响的 Meta 分析结果表明,每日补充 10 g 菊粉型果聚糖、抗性淀粉或菊粉对代谢综合征有益,能减轻体重,减少促炎状态,改善血糖和胰岛素稳态,增加高密度脂蛋白胆固醇和降低三酰甘油或低密度脂蛋白胆固醇水平^[27]。

推荐意见:代谢综合征可试用含有双歧杆菌、果聚糖、抗性淀粉、菊粉、低聚果糖的肠道微生态制剂。

五、肠道微生态制剂在老年危重症的应用

危重症的肠道微生态特征是共生菌群破坏和潜在的致病菌过度生长,导致对院内感染的高度易感性。益生菌可保护肠道屏障,减少病原菌过度生长,减少细菌易位和内源性感染。2016 年一项 Meta 分析结果提示,益生菌使用与感染和呼吸机相关性肺炎减少相关^[28]。国内研究结果显示,酪酸梭菌活菌胶囊、双歧杆菌三联活菌制剂、双歧杆菌乳杆菌嗜热链球菌三联活菌片、枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊等益生菌可改善危重症预后^[29-31]。

推荐意见:危重症患者可使用酪酸梭菌活菌胶囊(0.4 g,3 次/d)、双歧杆菌三联活菌制剂(420~840 mg,2 次/d)、双歧杆菌乳杆菌嗜热链球菌三联活菌片(1~2 g,3 次/d)及枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊(0.5 g,3 次/d)联合双歧杆菌乳杆菌嗜热链球菌三联活菌片(2 g,3 次/d)1 周,疗程推荐 1~2 周。

六、肠道微生态制剂在健康老年人中的应用

随增龄,老年人群肠道微生态稳定性和多样性下降,致病菌比例上升,益生菌比例下降,导致肠道代谢吸收功能减弱、黏膜修复屏障功能受损、免疫系统功能下降,全身性感染的风险增高^[32]。研究结果表明,长期、适量服用肠道微生态制剂可通过调整微生物群组分来改善胃肠功能、促进营养物质吸收、提高免疫功能、预防感染、调控血糖血脂等有助于老年人群的健康^[33]。

推荐意见:健康老年人长期口服双歧杆菌三联活菌制剂(420 mg,3 次/d)、味乐舒(2.0 g,1~2 次/d)改善肠道健康。

七、粪菌移植在老年患者中的应用意义

艰难梭菌相关腹泻占抗菌药物相关性腹泻 30%,国内外已经进行了多项评估益生菌防治老年人艰难梭菌相关腹泻有效性的研究^[34],结果显示益生菌在预防和治疗方面均有疗效,肠道微生态制剂主要是乳酸杆菌、双歧杆菌及益生菌合剂(包含嗜酸乳杆菌 NCFM、副干酪乳杆菌 Lpc-37、动物双歧杆菌乳酸亚种 BL-04 和乳双歧杆菌 Bi-07)。而对于复发性难辨梭状芽孢杆菌感染,美国指南^[35]、欧洲^[36-37]及中国^[38]专家共识推荐粪菌移植治疗。

表 1 已批准上市的肠道微生态活菌制剂(2015 年中国药典三部)

制品名称	细菌种类	上市时间(年)	含量
双歧杆菌活菌胶囊	青春型双歧杆菌	1996	0.5×10^8
双歧杆菌活菌散	青春型双歧杆菌	2004	1×10^8
双歧杆菌三联活菌胶囊	长型双歧杆菌 嗜酸乳杆菌 粪肠球菌	1995	$\geq1\times10^7$
双歧杆菌三联活菌散	长型双歧杆菌 嗜酸乳杆菌 粪肠球菌	1997	$\geq1.0\times10^7$
双歧杆菌乳杆菌三联活菌片	长型双歧杆菌 保加利亚乳杆菌 嗜热链球菌	1998	$\geq0.5\times10^7$
地衣芽孢杆菌活菌胶囊	地衣芽孢杆菌	1995	2.5×10^8
		2008	2.5×10^8
		2015	5×10^8
地衣芽孢杆菌活菌颗粒	地衣芽孢杆菌	2007	5×10^8
		2014	2.5×10^8
蜡样芽孢杆菌活菌胶囊	蜡样芽孢杆菌	1998	$\geq2.0\times10^8$
蜡样芽孢杆菌活菌片	蜡样芽孢杆菌	1997	$\geq2.0\times10^8$
		2002	$\geq4.0\times10^8$
双歧杆菌四联活菌片	婴儿双歧杆菌 嗜酸乳杆菌 粪肠球菌 蜡样芽孢杆菌	2006	$\geq1.5\times10^6$
酪酸梭菌活菌胶囊	酪酸梭状芽孢杆菌	2004	$\geq5\times10^7$
		2004	$\geq1.5\times10^7$
酪酸梭菌活菌散	酪酸梭状芽孢杆菌	2004	$\geq1.5\times10^7$
		2014	1×10^7
酪酸梭菌活菌片	酪酸梭状芽孢杆菌	2004	$\geq1.5\times10^7$
		2014	1×10^7
凝结芽孢杆菌活菌片	凝结芽孢杆菌	2005	$\geq5.0\times10^7$
酪酸梭菌二联活菌胶囊	酪酸梭状芽孢杆菌 婴儿型双歧杆菌	2002	$\geq1\times10^7$
酪酸梭菌二联活菌散	酪酸梭状芽孢杆菌 婴儿型双歧杆菌	2002	$\geq1\times10^7$
枯草杆菌活菌胶囊	枯草芽孢杆菌	2003	$\geq2.5\times10^7$
枯草杆菌肠球菌二联活菌多维颗粒	枯草芽孢杆菌 屎肠球菌	2010	1.5×10^8
枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊	枯草芽孢杆菌 屎肠球菌	2003	5.0×10^8

除抗菌药物治疗无效或复发的难辨梭状芽孢杆菌感染可行粪菌移植外,因检验条件限制无法明确病原菌的难治性抗菌药物相关性腹泻、伪膜性肠炎也可考虑粪菌移植。单次粪菌移植治疗难辨梭状芽孢杆菌感染失败的危险因素包括:年龄超过 65 岁、病情严重或合并严重并发症、接受粪菌移植时的住院状态及既往难辨梭状芽孢杆菌感染相关的住院次数^[39]。免疫抑制状态不是粪菌移植治疗难辨梭状芽孢杆菌感染的禁忌证^[40]。无条件自行开展粪菌移植的医院,应选择非营利性中心粪菌库来源的粪菌移植冻存制品实施粪菌移植。粪菌移植途径包括:经鼻空肠管、空肠造瘘管或回/结肠造口肛侧端、结肠途径肠道深部植管^[41]。

八、肠道微生态制剂应用的注意事项

1. 益生菌服用时间:益生菌服用时间能影响活菌到达肠道的数量,多数研究推荐与食物同服,但食物温度不能过热,煮熟的燕麦片加牛奶保护效果最佳;布拉氏酵母菌基本不受食物的影响。益生菌为活的微生物,应避免与抗菌药物同时服用,以免影响疗效。若需同时应用抗菌药物,应加大益生菌剂量或错开服药时间,最好间隔 2~3 h 以上。布拉氏酵母菌、酪酸菌和芽孢杆菌制剂对抗菌药物不敏感,可与抗菌药物同时使用。

2. 不良反应:益生元安全性高,毒性小,个别患者可出现腹痛、腹泻、腹胀等消化道症状,随着服用时间延长,症状会自动消失。

益生菌是安全性很高的一类药物,罕见的不良反应是菌血症,对免疫功能低下的老年人,应用时注意观察。

3. 储存方式:除地衣芽孢杆菌、酪酸梭菌、凝结芽孢杆菌、枯草杆菌制剂可常温保存外,其他肠道微生态制剂需低温保存,注意避光、密封。由于益生菌是活菌,储存期间易死亡,建议尽量使用出厂时间较近的产品。

老年微生态研究起步较晚,但也取得了一定的成绩,随着微生态研究的深入和国家对老龄化研究的不断投入,相信老年微生态事业将飞速发展,特别是在人体微生态随增龄的演变与宿主协同影响器官功能减退的机制方面将取得重大的突破。并将建立与增龄相关的不同年龄阶段人群的标准化微生态样品库;解析长寿家族人体微生态变化及其与宿主遗传因素的关联与互作机制;找出健康长寿人群的人体微生态特征,挖掘干预靶点和途径;建立一套促进增龄过程机体健康和有助于提高机体

健康寿命的微生态技术体系。

执笔(按姓氏汉语笔画排序):归崎峰;杨云梅;张发明
指导专家:李兰娟(浙大一院传染病诊治国家重点实验室 感染性疾病诊治创新协同中心)

专家组成员(按姓氏汉语笔画排序):丁西平(安徽省立医院干部科);于普林(北京医院国家老年医学中心);方宁远(上海交通大学医学院附属仁济医院老年科);王建业(北京医院泌尿外科);王晓明(第四军医大学第一附属医院老年科);王海燕(安徽省立医院干部科);王新华(浙江省中医院老年科);归崎峰(浙大一院老年科);许国强(浙大一院消化科);陈书艳(上海新华医院老年科);陈莉(安徽省立医院干部科);陈新宇(浙江医院消化科);沈干(安徽省保健委);吴安华(中南大学湘雅医院感染控制中心);吴仲文(浙大一院感染科);杨云梅(浙大一院老年科);严静(浙江医院重症医学科);张玉(上海华山医院老年科);张发明(南京医科大学第二附属医院消化医学中心);张勤(浙大一院老年科);张颖(合肥市第一人民医院干部科);拓西平(海军军医大学第一附属医院老年科);郑松柏(复旦大学附属华东医院消化科);胡予(复旦大学附属中山医院老年科);胡世莲(安徽省立医院老年科);侯韦莲(安徽省立医院营养科);赵奇江(绍兴市越城区斗门街道卫生服务中心内科);赵晓红(浙大一院老年科);钟远(上海市第六人民医院老年科);顾朋颖(安徽省立医院南区干部科);顾海峰(浙大一院老年科);秦环龙(同济大学附属第十人民医院普外科);徐哲荣(浙大一院老年科);袁杰力(大连医科大学微生态学教研室);殷实(安徽省立医院干部科);梁冰(蚌埠医学院第一附属医院老年科);董碧蓉(四川大学华西医院老年科);鲁翔(南京医科大学第二附属医院老年科);蹇在金(中南大学湘雅二医院老年科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. N Engl J Med, 2016, 75 (24): 2369-2379. DOI: 10. 1056/NEJMra1600266.

[2] Ni J, Wu GD, Albenberg L, et al. Gut microbiota and IBD: causation or correlation [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14 (10): 573-584. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.88.

[3] Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis[J]. Dis Colon Rectum, 2007, 50 (12): 2075-2082-2084. DOI: 10.1007/s10350-007-9068-4.

[4] Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic escherichia coli nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine [J]. Gut, 2004, 53 (11): 1617-1623. DOI:10.1136/gut.2003.037747.

[5] 陈慕媛,李辉标,陈新林,等.枯草杆菌二联活菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎 Meta 分析[J].中国医院药学杂志,2018,38(13):1399-1422. DOI:10.13286/j.cnki.chinhospmarmarmacy.2018.13.12.

Chen MY, Li HB, Chen XL, et al. Meta-analysis of live combined bacillus subtilis and enterococcus faecium enteric-coated capsules combined with mesalazine in treating ulcerative colitis [J]. Chin J Hosp Pharm, 2018, 38 (13): 1399-1422. DOI: 10. 13286/j. cnki.

chinhosppharmarmacyj.2018.13.12.

- [6] 廖煜, 杨天文. 双歧杆菌三联活菌联合美沙拉嗪治疗中国炎症性肠病患者疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(2): 140-147. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2018.02.009.
Liao Y, Yang TW. Efficacy and safety of bifidobacterium triple viable bacteria combined with mesalmine for Chinese patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis [J]. J Shanxi Med Univ, 2018, 49(2): 140-147. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2018.02.009.
- [7] 王友多, 陈华. 美沙拉嗪联合双歧杆菌四联活菌治疗活动期溃疡性结肠炎的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(3): 326-327. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.14.
Yang YD, Chen H. Clinical observation of mesalazine combined with bifidobacterium tetravaccine (live) in the treatment of ulcerative colitis [J]. China Pharm, 2016, 27(3): 326-327. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.14.
- [8] 邢晔陈, 庞智, 刘志峰, 等. 干酪乳杆菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性观察[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(10): 703-705. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.10.015.
Xing WC, Pang Z, Liu ZF, et al. Efficacy and safety of lactobacillus casei combined with mesalazine in the treatment of ulcerative colitis [J]. Chin J Dig, 2016, 36(10): 703-705. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.10.015.
- [9] Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, et al. A review of microbiota and irritable bowel syndrome: future in therapies [J]. Adv Ther, 2018, 35(3): 289-310. DOI: 10.1007/s12325-018-0673-5.
- [10] Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome [J]. N Engl J Med, 2017, 376(26): 2566-2578. DOI: 10.1056/NEJMra1607547.
- [11] Hungin APS, Mitchell CR, Whorwell P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms-an updated evidence-based international consensus [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(8): 1054-1070. DOI: 10.1111/apt.14539.
- [12] Farthing M, Salam MA, Lindberg G, et al. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective [J]. J Clin Gastroenterol, 2013, 47(1): 12-20. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826df662.
- [13] 中华预防医学会微生物学会儿科学组. 微生态制剂儿科应用专家共识(2010 年 10 月) [J]. 中国实用儿科杂志, 2011, (1): 20-23.
Pediatric Group, Chinese Society of Microecology, Chinese Preventive Medicine Association. Expert consensus on pediatric application of probiotics [J]. Chin J Pract Pediatr, 2011, (1): 20-23.
- [14] 王巍, 崔立红. 利福昔明片联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗中老年急性感染性腹泻 84 例 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(9): 1036-1039. Wang W, Cui LH. Efficacy of rifaximin tablet combined with bifid-triple viable capsule in 84 middle-aged and elderly patients of acute infectious diarrhea [J]. Chin J New Drugs, 2016, 25(9): 1036-1039.
- [15] 中华预防医学会微生物学会. 中国消化道微生态调节剂临床应用专家共识(2016 版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(3): 193-206. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2016.03.001.
Chinese Society of Microecology, Chinese Preventive Medicine Association. Chinese expert consensus on clinical application of microecological agent in digestive tract (2016 version) [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2016, 9(3): 193-206. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2016.03.001.
- [16] 张立波, 王沙南. 美常安治疗因抗生素使用过量导致肠道菌群失调所致腹泻的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 6(34): 1666-1667. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.06.112.
Zhang LB, Wang SN. Clinical effect of Mei Changan on treatment of antibiotic-associated diarrhea [J]. Chin J Gerontol, 2014, 6(34): 1666-1667. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.06.112.
- [17] Huang L, Zhu Q, Qu X, et al. Microbial treatment in chronic constipation [J]. Sci China Life Sci, 2018, 61(7): 744-752. DOI: 10.1007/s11427-017-9220-7.
- [18] 中华医学会老年医学分会. 老年人慢性便秘的评估与处理专家共识 [J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(4): 371-381. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.04.007.
Chinese Geriatric Society. Expert consensus on the assessment and treatment of chronic constipation in the elderly [J]. Chin J Geriatr, 2017, 36(4): 371-381. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.04.007.
- [19] 朱鸿明, 张玫, 黄新恩, 等. 双歧杆菌四联活菌片治疗老年慢性功能性便秘临床观察 [J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(4): 88-91. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2018.04.023.
Zhu HM, Zhang M, Huang XE, et al. Clinical observation of bifidobacterium tetravaccine tablets (live) in treatment of elderly patients with chronic functional constipation [J]. Med & Pharm J Chin PLA, 2018, 30(4): 88-91. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2018.04.023.
- [20] Acharya C, Bajaj JS. Altered microbiome in patients with cirrhosis and complications [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(2): 307-321. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.008.
- [21] Gui QF, Lu HF, Zhang CX, et al. Well-balanced commensal microbiota contributes to anti-cancer response in a lung cancer mouse model [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 5642-5651. DOI: 10.4238/2015.May.25.16.
- [22] Wang YH, Yao N, Wei KK, et al. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Clin Nutr, 2016, 70(11): 1246-1253. DOI: 10.1038/ejcn.2016.102.
- [23] 谭国柱, 杨福利, 刘强. 枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊治疗化疗相关性腹泻疗效观察 [J]. 山东医药, 2010, 26(50): 59. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2010.26.033.
Tan GZ, Yang FL, Liu Q. The efficacy of live combined B. subtilis and E. faecium enteric-coated capsules on chemotherapy-associated diarrhea [J]. Shandong Med J, 2010, 26(50): 59. DOI: 10.3969/j.

- issn.1002-266X.2010.26.033.
- [24] 杜振华, 潘雪. 整肠生预防急性放射性肠炎的疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 6(29): 715-717. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201706024.
- Du ZH, Pan X. Effect of bacillus licheniformis capsule, live on preventing acute radiation enteritis [J]. Chin J Microecol, 2017, 6(29): 715-717. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201706024.
- [25] de Clercq NC, Frissen MN, Groen AK, et al. Gut microbiota and the gut-brain axis: new insights in the pathophysiology of metabolic syndrome [J]. Psychosom Med, 2017, 79(8): 874-879. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000495.
- [26] Bernini LJ, Simão AN, Alfieri DF, et al. Beneficial effects of bifidobacterium lactis on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: a randomized trial. effects of probiotics on metabolic syndrome[J]. Nutrition, 2016, 32(6): 716-719. DOI: 10.1016/j.nut.2015.11.001.
- [27] O'Connor S, Chouinard-Castonguay S, Gagnon C, et al. Prebiotics in the management of components of the metabolic syndrome[J]. Maturitas, 2017, 104: 11-18. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.07.005.
- [28] Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, et al. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2016, 19: 262. DOI: 10.1186/s13054-016-1434-y.
- [29] 宋维鹏, 刘丽. 益生菌联合丙氨酰谷氨酰胺对外科危重患者肠屏障功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(8): 1076-1078, 1081. DOI: 10.13210/j.cnki.jhm.20150811.005.
- Song WP, Liu L. Effect of probiotics in combined with alanyl glutamine on gut barrier function in severely ill patients[J]. J Hainan Med Univ, 2015, 21(8): 1076-1078, 1081. DOI: 10.13210/j.cnki.jhm.20150811.005.
- [30] 魏炜. 微生态制剂对危重病患者胃肠功能障碍的治疗作用[J]. 临床外科杂志, 2008, 16(6): 406-408. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2008.06.021.
- Wei W. Influence of microecologiao modular on the severity of gastrointestinal dysfunction in cases with multipleorgan dysfunction syndrome[J]. J Clin Surg, 2008, 16(6): 406-408. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2008.06.021.
- [31] 张天卿. 酪酸梭菌活菌胶囊联合早期肠内营养对危重病患者营养状况及胃肠道并发症的影响[J]. 药物流行病学杂志, 2015, 3(24): 152-154.
- Zhang TQ. Influence of clostridium butyricum capsules combined with early enteral nutrition on nutrition state and gastrointestinal complication of patients with critical illness[J]. Chin J Pharmacoepidemiol, 2015, 3(24): 152-154.
- [32] 杨云梅. 老年肠道微生态新进展[J]. 中华保健医学杂志, 2016, 18(1): 1-6. DOI: 10.3969/.issn.1674-3245.2016.01.001.
- Yang YM. Progression of intestinal microecology in the elderly[J]. Chin J Health Care Med, 2016, 18(1): 1-6. DOI: 10.3969/.issn.1674-3245.2016.01.001.
- [33] Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Human intestinal microbiota and healthy ageing[J]. Ageing Res Rev, 2010, 9(2): 107-116. DOI: 10.1016/j.arr.2009.10.004.
- [34] Lahtinen SJ, Forssten S, Aakko J, et al. Probiotic cheese containing lactobacillus rhamnosus HN001 and lactobacillus acidophilus NCFM? modifies subpopulations of fecal lactobacilli and clostridium difficile in the elderly[J]. Age(Dordr), 2012, 34(1): 133-143. DOI: 10.1007/s11357-011-9208-6.
- [35] Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of clostridium difficile infections [J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(4): 478-498; quiz 499. DOI: 10.1038/ajg.2013.4.
- [36] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H. et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. Gut, 2017, 66(4): 569-580. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
- [37] Konig J, Siebenhaar A, Hogenauer C, et al. Consensus report: faecal microbiota transfer-clinical applications and procedures[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(2): 222-239. DOI: 10.1111/apt.13868.
- [38] 中华预防医学会微生态学分会儿科微生态学组. 关于儿童粪菌移植的技术规范共识[J]. 中国微生态杂志, 2016, 28(4): 479-482. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201604028.
- Pediatric group, Chinese Society of Microecology, Chinese Preventive Medicine Association. Consensus on technical specifications of fecal microbiota transplantation in children [J]. Chin J Microecol, 2016, 28(4): 479-482. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201604028.
- [39] Fischer M, Kao D, Mehta SR, et al. Predictors of early failure after fecal microbiota transplantation for the therapy of clostridium difficile Infection: a multicenter study[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(7): 1024-1031. DOI: 10.1038/ajg.2016.180.
- [40] Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of clostridium difficile infection in immunocompromised patients[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(7): 1065-1071. DOI: 10.1038/ajg.2014.133.
- [41] Peng Z, Xiang J, He Z, et al. Colonic transendoscopic enteral tubing: a novel delivering way for fecal microbiota transplantation [J]. Endosc Int Open, 2016, 4(6): E610-E613. DOI: 10.1055/s-0042-105205.

(收稿日期: 2019-01-28)

(本文编辑: 段春波)