

探讨急性脑血管病并发抗生素相关性腹泻后应用枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊治疗的效果

张海霞¹, 阿帕尔·卡哈尔^{2*}, 缪林益¹

(1. 新疆医科大学第七附属医院药学部; 2. 新疆医科大学第七附属医院神经内科, 新疆 乌鲁木齐 830028)

【摘要】目的 分析枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊治疗急性脑血管病并发抗生素相关性腹泻对患者症状缓解、胃肠激素及肠道菌群的影响。**方法** 选取 2020 年 5 月至 2022 年 5 月新疆医科大学第七附属医院收治的急性脑血管病并发抗生素相关性腹泻患者 50 例, 依照随机数字表法分为对照组和观察组, 各 25 例。对照组患者实施口服或鼻饲蒙脱石散常规治疗, 观察组患者口服或鼻饲枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊治疗, 均持续治疗 2 周。对比治疗后两组患者腹痛、腹胀、大便溏稀等症状缓解时间, 治疗前后血清前列腺素 E₂ (PGE₂)、胃泌素 (GAS)、胃动素 (MTL) 及肠道菌群变化情况。**结果** 观察组患者腹痛、腹胀、大便溏稀等症状缓解时间均短于对照组; 治疗后, 两组患者血清 PGE₂、GAS、MTL 水平均较治疗前降低, 且观察组低于对照组; 两组患者乳酸杆菌、双歧杆菌含量均升高, 且观察组高于对照组; 观察组患者肠球菌和两组患者肠杆菌含量均降低, 且观察组低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 急性脑血管病并发抗生素相关性腹泻患者应用枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊进行治疗, 可有效缓解腹痛、大便溏稀等症状, 调节胃肠激素, 改善肠道菌群, 促进肠道功能恢复, 提升整体治疗效果。

【关键词】 急性脑血管病; 抗生素相关性腹泻; 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊; 胃肠激素; 肠道菌群

【中图分类号】 R743.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.10.0036.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.10.012

脑血管病是脑血管病变引起的脑功能障碍性疾病, 以运动、语言、感觉、意识障碍等为临床表现, 且患者急性发病后神经功能会受到损伤, 长期卧床于床会引发肺部感染。为了有效控制其病情需联合使用 2 种以上抗生素进行治疗, 但抗生素使用过量会引起继发性真菌感染、抗生素相关性腹泻等药物不良反应。抗生素相关性腹泻主要是指使用抗生素后肠道菌群紊乱导致的腹泻, 以大便溏稀、小便清长、乏力、气短等为临床症状, 临床多选择抗感染、止泻药物对其进行治疗。蒙脱石散是临床常用的治疗抗生素相关性腹泻的药物, 该药物属于双八面体蒙脱石的微粉, 对消化道内病毒、病菌和产生的毒素有较强的固定及抑制作用, 还可以对胃肠道黏膜进行有效覆盖, 使胃肠道黏膜的抵抗防御能力显著提高^[1]。治疗枯草二联活菌制剂是一种微生态制剂, 存在大量的正常菌群, 如枯草芽孢杆菌及屎肠球菌等, 进入患者体内后可以迅速在肠道繁殖, 并逐步成为肠道优势菌群, 调节患者肠道环境, 抑制肠道致病菌的生长, 从而有效地保护肠道, 且该药物本身具有较强的抗酸、抗胆汁作用, 有利于缓解抗生素相关性腹泻的临床症状^[2]。鉴于此, 本文旨在分析枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊治疗急性脑血管病并发抗生素相关性腹泻对患者症状缓解、胃肠激素及肠道菌群情况的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 5 月至 2022 年 5 月新疆医科大学第七附属医院收治的急性脑血管病并发抗生素相关性腹泻患者 50 例, 依照随机数字表法分为对照组和观察组, 各 25 例。对照组患者中男性 15 例, 女性 10 例; 年龄 41~74 岁, 平均 (57.28±10.43) 岁; BMI 22~27 kg/m², 平均 (24.34±2.16) kg/m²; 病程 1~5 d, 平均 (2.38±0.31) d。观察组患者中男性 14 例, 女性 11 例; 年龄 42~73 岁, 平均 (57.24±10.42) 岁; BMI 22~27 kg/m², 平均 (24.42±2.14) kg/m²; 病程 1~5 d, 平均 (2.42±0.42) d。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可比。纳入标准: ①符合《胃肠道感染实验诊断与临床诊治》^[3] 中抗生素相关性腹泻诊断标准; ②经 CT 或 MRI 诊断存在脑血管疾病; ③使用抗生素治疗 72 h 即出现腹泻者等。排除标准: ①肝、肾功能衰竭者; ②对微生态制剂过敏者; ③活动性消化道出血者等。本研究上报院内医学伦理委员会并获得审核批准, 且患者或其家属均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对两组患者均实施控制血压、颅内压、常规补液、纠正水和电解质紊乱等基础治疗。对照组口服或鼻饲蒙脱石散 [博福-益普生 (天津) 制药有限公司]

作者简介: 张海霞, 大学本科, 主管药师, 研究方向: 医院药学。

通信作者: 阿帕尔·卡哈尔, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 脑血管疾病诊疗。E-mail: 6081426@qq.com

司, 国药准字 H20000690, 规格: 3 g/包] 治疗, 6 g/次, 1 次/d, 持续治疗 2 周。观察组患者口服或鼻饲枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊(北京韩美药品有限公司, 国药准字 S20030087, 规格: 250 mg/粒)治疗, 500 mg/次, 3 次/d, 持续治疗 2 周。

1.3 观察指标 ①症状缓解时间。对比两组患者腹痛、腹胀、大便溏稀症状缓解时间。②胃肠激素。于治疗前后采集患者空腹状态下肘正中静脉血 3 mL, 离心分离血清(3 000 r/min, 15 min), 使用酶联免疫吸附法检测前列腺素 E₂ (PGE₂)、胃泌素 (GAS) 及胃动素 (MTL) 变化。③肠道菌群。于治疗前后采集患者粪便 0.5 g, 将粪便放置于无菌 0.9% 氯化钠溶液中, 按照 10 倍稀释法进行处理, 随后将其接种到无菌培养基中, 需氧菌培养 24 h, 厌氧菌培养 48 h, 以活菌平板计数法检测乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌、肠杆菌数量。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据, 计量资料经 S-W 检验符合正态分布, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者症状缓解时间比较 观察组患者腹痛、腹胀、大便溏稀等症状缓解时间均短于对照组, 差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05), 见表 1。

表 1 两组患者症状缓解时间比较 (d, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	腹痛	腹胀	大便溏稀
对照组	25	4.32 ± 0.51	3.18 ± 0.62	3.56 ± 0.22
观察组	25	2.78 ± 0.21	2.74 ± 0.22	1.94 ± 0.21
<i>t</i> 值		13.961	3.344	26.633
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患者前列腺素与胃肠激素比较 治疗后, 两组患者 PGE₂、GAS、MTL 水平较治疗前降低, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05), 见表 2。

2.3 两组患者肠道菌群比较 治疗后, 两组患者乳酸杆菌、双歧杆菌含量较治疗前均升高, 且观察组高于对照组; 观察组患者肠球菌和两组患者肠杆菌含量均下降, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 *P* < 0.05), 见表 3。

3 讨论

急性脑血管病虽然是一种非感染性疾病, 但由于患者年龄较大, 抵抗力下降, 存在容易感染的危险因素, 导致使用抗生素的机会增多, 而过量或滥用抗生素容易增加患者药物不良反应, 如抗生素相关性腹泻等^[4]。抗生素相关性腹泻为重症脑血管疾病继发的胃肠功能障碍之一, 若未得到及时控制可导致病情加重, 从而延长住院时间, 增加临床死亡率^[5]。抗生素相关性腹泻临床表现为一般性腹泻、结肠炎、假膜性肠炎, 是由于机体长期应用抗生素或抗生素应用不当, 导致肠道中敏感菌受到抑制, 而使致病菌大量繁殖并成为优势菌, 造成肠道内菌群失衡, 从而引起腹泻等症状发生^[6]。抗生素相关性腹泻多发生在应用抗抗生素药物后 5~10 d, 也可早至数小时或延迟至停药后 3~4 周, 其中青霉素、克林霉素、头孢菌素为主要的致病药物, 且口服应用相较于静脉应用更易发生抗生素相关性腹泻。该病具有起病急、病情进展迅速等特点, 在临床可表现为稀便、黏液便, 并出现腹痛、恶心、呕吐、发热等症状, 临床多选择止泻、抗感染药物治疗。蒙脱石散作为一种常用止泻药物, 对体内代谢产物、病毒、细菌等有着显著固定、吸附的作用, 可防止致病因子损伤肠道, 促使肠黏膜修复、再生, 进而改善胃肠道防御功能, 但起效

表 2 两组患者前列腺素与胃肠激素水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PGE ₂		GAS		MTL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	25.87 ± 3.11	21.28 ± 3.61*	68.71 ± 17.82	53.75 ± 10.34*	199.52 ± 61.42	155.82 ± 24.34*
观察组	25	25.68 ± 3.87	19.65 ± 1.01*	68.86 ± 16.62	48.26 ± 7.42*	199.07 ± 60.38	140.42 ± 20.21*
<i>t</i> 值		0.191	2.174	0.031	2.157	0.026	2.434
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, **P* < 0.05。PGE₂: 前列腺素 E₂; GAS: 胃泌素; MTL: 胃动素。

表 3 两组患者肠道菌群情况比较 (logCFU/g, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	乳酸杆菌		双歧杆菌		肠球菌		肠杆菌	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25	8.35 ± 0.41	8.81 ± 0.38*	9.55 ± 0.82	10.82 ± 0.61*	7.89 ± 0.62	7.74 ± 0.35	10.69 ± 0.46	9.11 ± 0.45*
观察组	25	8.38 ± 0.47	9.25 ± 0.16*	9.54 ± 0.34	11.43 ± 0.26*	7.88 ± 0.61	7.41 ± 0.06*	10.86 ± 0.52	8.62 ± 0.41*
<i>t</i> 值		0.241	5.336	0.056	4.600	0.057	4.647	1.224	4.025
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, **P* < 0.05。

相对较慢,过量用药可能导致便秘发生,对调整肠道菌群、改善机体炎症状态效果不佳,单一用药存在局限性^[7]。

枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊中含有枯草芽孢杆菌、屎肠球菌,枯草芽孢杆菌属于专性需氧菌,具有强大的“生物夺氧”能力,可大量消耗肠道内局部分子氧,使肠内环境趋于无氧状态,有利于双歧杆菌的生长;屎肠球菌则定植力强,定植于下肠道,处于膜菌群的最外层,构成外层生物屏障,坚固肠道黏膜屏障;且可以迅速繁殖,避免肠道内有害细菌数量增加,达到控制病情的目的^[8]。该药对酸、胆汁有一定的拮抗作用,同时具有热耐受性高、定植力强且对多种抗生素耐药的价值,有效克服了活菌制剂不能与抗菌药物联合使用的缺点,提高了整体治疗效果。枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊具有独立的整体肠溶包衣,可避免肠溶胶囊在胃液中出现裂缝和提前崩解的情况,在胃液中可2 h不崩解,在肠液中可于0.5 h内完全崩解,可确保活菌100%到达肠道,缩短各个症状持续时间。该药物还可降低局部氧浓度及氧还原电位,形成厌氧条件下的正常肠道优势群生长环境,从而抑制需氧致病菌的生长,减少细菌及内毒素移位,可迅速恢复肠道微生态平衡,继而改善其临床症状,缩短各个症状持续时间。本研究结果显示,观察组患者腹痛、腹胀、大便溏稀缓解时间较对照组均缩短,提示枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊应用在急性脑血管所致的抗生素相关性腹泻治疗中可有效缩短腹痛、腹泻等持续时间,促进症状快速缓解。

PGE₂为一种致炎激素,其释放增加使结肠杯状细胞分泌黏液增多,并通过增加细胞内环磷酸腺苷,抑制结肠环形肌收缩,使纵行肌收缩加强而出现腹泻的症状。胃肠激素的变化是调节胃肠运动的重要因素,胃肠激素分泌过多会引发腹泻^[9]。本研究结果显示,治疗后,两组患者PGE₂、GAS、MTL水平均降低,且观察组低于对照组,提示枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊治疗急性脑血管所致的抗生素相关性腹泻患者,有利于降低炎症反应程度,抑制胃肠道活动,改善腹泻症状。枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊可促进患者肠道生物屏障得到恢复,其中含有的蜡样芽孢杆菌,其作为肠道外需氧菌在肠道内定植后,可消耗肠道中的氧气,进而对双歧杆菌等人体肠道中正常存在的厌氧菌提供有利的环境,同时可对部分需氧菌进行抑制,达到促进患者胃肠道有益菌群恢复的目的^[10]。作为一种枯草杆菌二联活菌复合制剂,枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊中含有大量的正常菌群,在进入体内后可迅速在肠道内生长、繁殖,并发展成为优势菌群,可对致病菌进行抑制,达到与致病菌相互竞争的效果,促进肠道内有益菌群在短时间内恢复,继而改善肠道菌群状态^[11]。该胶囊中的屎肠球菌属于肠球菌属,作为人和动物肠道内的正常菌群,其与宿主的其他细菌处

于共生状态,可维持宿主正常生理功能,从而改善肠道菌群失衡的状态。本研究结果显示,治疗后观察组患者乳酸杆菌、双歧杆菌含量高于对照组,肠球菌、肠杆菌含量低于对照组,提示枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊经鼻饲给药治疗急性脑血管所致的抗生素相关性腹泻患者,有利于调整肠道菌群,改善肠道菌群状态,达到促进患者胃肠道功能恢复的目的,改善腹泻症状。

综上,使用枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊治疗急性脑血管病并发抗生素相关性腹泻,可有效缓解患者腹痛、腹胀、大便溏稀等症状,调节胃肠激素紊乱,改善肠道菌群,促进肠道功能恢复,提升整体治疗效果。但本次研究样本数量较少,因此研究结果存在偏倚性,后期将优化解决当前研究中存在的问题,为临床提供更高质量的治疗参考。

参考文献

- [1] 黄冬胜,宋洁,邱林.双歧杆菌四联活菌片联合蒙脱石散治疗抗生素相关性腹泻患者的临床效果及安全性[J].医疗装备,2021,34(21): 83-84.
- [2] 郑森.分析美常安对急性感染性腹泻患者肠道黏膜屏障功能及菌群的影响[J].中国实用医药,2020,15(27): 128-130.
- [3] 周庭银,倪语星,陈敏,等.胃肠道感染实验诊断与临床诊治[M].上海:上海科学技术出版社,2016: 263.
- [4] 梁妮,邓真麟,王棕可,等.附子理中汤治疗重症脑血管病继发抗生素相关性腹泻临床观察[J].广西中医药大学学报,2019,22(2): 5-8.
- [5] 陆冬慧,万燕明,蔺小培.细菌性重症肺炎患儿继发抗生素相关性腹泻预测模型的构建和验证[J].安徽医学,2022,43(11): 1289-1293.
- [6] 李树枫,肖琦.中药封包联合布拉氏酵母菌治疗儿童抗生素相关性腹泻50例[J].浙江中医杂志,2022,57(9): 658-659.
- [7] 陆红丽.双歧杆菌三联活菌散与蒙托石散治疗儿童抗生素相关性腹泻的疗效及安全性分析比较[J].系统医学,2018,3(11): 91-93.
- [8] 靳权.马来酸曲美布汀与美常安用于腹泻型肠易激综合征治疗中的临床效果[J].中国实用医药,2018,13(31): 139-140.
- [9] 颜玲玲,梁学书,张春兰,等.双歧杆菌四联活菌片联合安肠消痞汤对腹泻型肠易激综合征与功能性消化不良重叠患者胃肠激素水平的影响[J].中国微生态学杂志,2020,32(8): 925-928.
- [10] 武彩虹.枯草杆菌二联活菌胶囊(肠溶)马来酸曲美布汀联合治疗功能性腹泻的临床效果分析[J].基层医学论坛,2021,25(11): 1515-1517.
- [11] 黄文添,邓世富,潘晓丹,等.双歧杆菌四联活菌对高龄患者发生抗生素相关性腹泻的预防价值研究[J].中国处方药,2022,20(7): 95-97.