

复方阿嗟米特联合双歧杆菌三联活菌胶囊防治老年人抗生素相关性腹泻的临床效果

张延霞¹ 郭宗君² 任丽娟¹ 刘蕾¹

(1 泰安八十八医院老年医学科, 山东 泰安 271000; 2 青岛大学附属医院老年医学科)

[摘要] 目的 探讨复方阿嗟米特联合双歧杆菌三联活菌胶囊防治老年人抗生素相关性腹泻(antibiotic associated diarrhea, AAD)的临床效果及其机制。方法 回顾性分析 2019 年 10 月—2021 年 2 月泰安八十八医院老年医学科收治的感染性疾病或合并感染性疾病并静脉滴注抗生素的老年患者 62 例,依据治疗方式不同分为复方阿嗟米特联合双歧杆菌三联活菌治疗组(观察组)32 例和双歧杆菌三联活菌治疗组(对照组)30 例,均在应用抗生素的同时加服上述药物,共治疗 14 d。收集两组患者治疗期间 AAD 发生情况、腹泻发生时间、每天腹泻次数、腹泻持续时间并进行比较,收集患者治疗前和治疗第 14 天时的血红蛋白(Hb)、血浆白蛋白(Alb)和总蛋白(TP)及血清中的 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、补体 C3 与 C4 水平,进行两组治疗前后各生化指标的比较及治疗前后各生化指标差值的比较。结果 观察组治疗期间 AAD 发生率显著低于对照组($\chi^2=5.77, P<0.05$);观察组较对照组腹泻发生时间显著延迟、平均每天腹泻次数减少、腹泻持续时间缩短($t=8.72\sim 16.20, P<0.05$);两组患者治疗第 14 天时,观察组血清中 CRP、IL-6、C3、C4 水平治疗前后差值均显著高于对照组($t=-97.39\sim -29.05, P<0.05$);观察组血液中 Hb、血浆中 Alb 和 TP 水平治疗前后差值均显著低于对照组($t=25.96\sim 87.98, P<0.05$)。结论 复方阿嗟米特联合双歧杆菌三联活菌防治老年人 AAD 效果显著,考虑与其改善患者营养状况、提高免疫功能、减轻炎症反应有关。

[关键词] 腹泻;复方阿嗟米特;抗菌药;预防和治疗;药物相关性副作用和不良反应;二裂菌属;治疗结果;老年人

[中图分类号] R442.2

[文献标志码] A

Clinical effect of compound azintamide combined with bifidobacteria triple viable capsules in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea in the elderly

ZHANG Yanxia, GUO Zongjun, REN Lijuan, LIU Lei (Department of Geriatrics, Taian 88 Hospital, Taian 271000, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical effect and mechanism of compound azintamide combined with bifidobacteria triple viable capsules in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea (AAD) in the elderly. **Methods** A retrospective analysis was performed for 62 elderly patients with or comorbid with infectious diseases who were admitted to Department of Geriatrics, Taian 88 Hospital, from October 2019 to February 2021 and received intravenous drip of antibiotics, and according to the treatment method, they were divided into observation group with 32 patients (treated with compound azintamide combined with bifidobacteria triple viable capsules) and control group with 30 patients (treated with bifidobacteria triple viable capsules alone). The drugs were used in addition to antibiotics for 14 d. The two groups were compared in terms of the incidence rate of AAD, time to the onset of diarrhea, number of times of diarrhea per day, and duration of diarrhea during treatment, as well as related biochemical parameters before treatment and on day 14 of treatment, including hemoglobin (Hb), plasma albumin (Alb), total protein (TP), and the serum levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and complement C3 and C4. **Results** Compared with the control group, the observation group had a significantly lower incidence rate of AAD during treatment ($\chi^2=5.77, P<0.05$), as well as a significantly long time to the onset of diarrhea, a significant reduction in the mean number of times of diarrhea per day, and a significantly shorter duration of diarrhea ($t=8.72-16.20, P<0.05$). Compared with the control group on day 14 of treatment, the observation group had significantly greater changes in the serum levels of CRP, IL-6, C3, and C4 ($t=-97.39--29.05, P<0.05$), and the differences in the levels of blood Hb, plasma Alb, and plasma TP before and after treatment in the observation group were significantly lower than those in the control group ($t=25.96-87.98, P<0.05$). **Conclusion** Compound azintamide combined with bifidobacteria triple viable capsules has a marked clinical effect in the prevention and treatment of AAD in the elderly by improving nutritional status, enhancing immune function, and alleviating inflammatory response.

[KEY WORDS] Diarrhea; Compound azamite; Anti-bacterial agents; Prevention and therapy; Drug-related side effects and adverse reactions; Bifidobacterium; Treatment outcome; Aged

rhea, AAD)是感染性疾病患者长期大剂量应用抗生素后常见并发症,住院患者发病率为 5%~39%,以单纯腹泻型和结肠炎型最为常见^[1-3],其发生与肠道菌群失调关系密切,老年人 AAD 的发生率相对较高^[4-5]。AAD 会影响原发疾病的治疗与恢复,不仅可使老年人身体一般状况下降、原有病情加重,严重的甚至还有中毒性巨结肠、麻痹性肠梗阻的危险,导致病死率升高。目前益生菌制剂是临床上治疗 AAD 常用药物,能有效调节肠道菌群的数量,改善肠道免疫功能^[6-7]。复方阿嗟米特具有促进食物消化,促进肠道蠕动、减轻腹胀和利胆作用,可提高胆汁分泌,促进食物的消化吸收^[8]。近年来有关益生菌治疗 AAD 的研究较多,但有关复方阿嗟米特联合双歧杆菌三联活菌防治 AAD 的研究尚未见相关报道。本研究选择泰安八十八医院老年医学科收治的感染性疾病或合并感染性疾病并静脉滴注抗生素的老年患者,观察复方阿嗟米特联合双歧杆菌三联活菌防治老年患者 AAD 的临床效果和和相关生化指标变化,探讨其可能的防治机制。

1 临床资料

回顾性分析 2019 年 10 月—2021 年 2 月泰安八十八医院老年医学科收治的 62 例患感染性疾病或合并感染性疾病(肺部感染或泌尿系感染)患者的临床资料。患者纳入标准:①发病时即静脉滴注头孢类抗生素,同时服用双歧杆菌三联活菌的患者,或同时服用复方阿嗟米特与双歧杆菌三联活菌的患者;②65 岁以上患者;③符合 2001 年卫生部颁布的《医院感染诊断标准》^[9]中 ADD 诊断标准者;④所需临床资料完整者。排除标准:同时患有消化系统疾病、血液系统疾病、自身免疫疾病、甲状腺疾病、肿瘤及严重的心、肺、肝肾功能障碍者。共收集符合条件的患感染性疾病或合并感染性疾病并静脉滴注抗生素的患者 62 例,依据治疗方法的不同,分为复方阿嗟米特联合双歧杆菌三联活菌治疗组(观察组)32 例和双歧杆菌三联活菌治疗组(对照组)30 例。两组患者均根据药敏试验结果给予抗生素抗感染治疗及基础疾病的治疗,对照组在此基础上给予双歧杆菌三联活菌胶囊(晋城海斯制药有限公司,批准文号:国药准字 S19993065,商品名:贝飞达)每次 3 粒,每天 2 次;观察组在对照组的基础上再给予复方阿嗟米特肠溶片(杨洲一洋制药有限公司,批准文号:国药准字 H20000232,商品名:泌特),每次 2 片,每天 3 次。两组患者均治疗 14 d。

收集两组患者的一般临床资料,包括年龄、基础疾病等,并收集两组患者治疗期间 AAD 发生率、不良反应发生情况、腹泻发生时间、平均每天腹泻次数、腹泻持续时间,以及治疗前和治疗第 14 天时的生化指标,包括血红蛋白(Hb)、血浆白蛋白(Alb)和总蛋白(TP),血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)以及补体 C3、C4 水平。

2 结 果

2.1 两组患者一般临床资料

观察组患者年龄 78~96 岁,平均为(85.27±1.82)岁,体质量指数为 25.44 kg/m²;吸烟者 1 例,饮酒者 1 例,合并基础疾病≥3 种。对照组年龄为 75~92 岁,平均(83.31±1.79)岁,体质量指数为 25.71 kg/m²,吸烟者 1 例,饮酒者 1 例,合并基础疾病≥3 种。两组患者的年龄、吸烟状况、体质量指数、饮酒比例、基础疾病等比较差异无统计学意义。

2.2 两组患者防治效果比较

治疗期间观察组、对照组患者中发生 AAD 者分别为 5 例和 13 例,差异具有显著性($\chi^2=5.77$, $P<0.05$);两组均无不良反应发生。观察组和对照组 AAD 发生时间分别为应用抗生素后第(8.00±1.79)天和第(4.00±1.82)天,平均每天腹泻次数分别为(4.72±1.16)、(9.58±1.20)次,腹泻持续时间分别为(3.89±1.07)、(8.35±1.10)d,两组比较差异均有显著性($t=8.72\sim 16.20$, $P<0.05$)。

2.3 两组患者生化指标比较

两组患者治疗第 14 天时血清中 CRP、IL-6、C3、C4 水平较治疗前显著下降($t=79.54\sim 482.55$, $P<0.05$),观察组血清中 CRP、IL-6、C3、C4 水平治疗前后差值均显著高于对照组,差异有统计学意义($t=-97.39\sim -29.05$, $P<0.05$);观察组治疗第 14 天时血液中 Hb、血浆 Alb 和 TP 水平较治疗前无显著差异($P>0.05$),对照组患者治疗第 14 天时血液中 Hb、血浆 Alb 和 TP 水平较治疗前显著下降,差异有显著性($t=27.84\sim 71.76$, $P<0.05$),观察组血液中 Hb、血浆中 Alb 和 TP 水平治疗前后差值均显著低于对照组,差异具有显著性($t=25.96\sim 87.98$, $P<0.05$)。见表 1。

3 讨 论

既往研究显示,成人肠道中有 1 000~1 150 种细菌定植,在细菌总数中,双歧杆菌和类杆菌占比超过 90%。随着年龄的增长,老年人肠道菌群种类和

表 1 两组患者治疗前后生化指标比较 (n = 62, x ± s)

组别	CRP(ρ/g · L ⁻¹)			IL-6(ρ/ng · L ⁻¹)			C3(ρ/g · L ⁻¹)			C4(ρ/g · L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后
对照组	67.93±1.11	27.01±1.45	40.92±1.31	22.02±0.39	10.20±0.55	11.82±0.49	4.09±0.05	2.12±0.02	1.97±0.04	3.14±0.03	3.18±0.03
观察组	68.85±1.16	10.12±1.54	58.73±1.33	22.70±0.41	7.19±0.62	15.51±0.51	4.27±0.05	1.31±0.03	2.96±0.04	3.18±0.03	3.18±0.03

组别	C4(ρ/g · L ⁻¹)		Hb(ρ/g · L ⁻¹)			TP(ρ/g · L ⁻¹)			Alb(ρ/g · L ⁻¹)		
	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照组	1.27±0.05	1.87±0.04	128.83±1.56	92.52±1.84	36.31±1.60	62.02±1.39	50.19±1.70	11.83±1.40	36.08±1.10	28.57±0.96	7.51±1.10
观察组	0.73±0.02	2.45±0.03	129.10±1.54	128.35±1.61	0.75±1.58	61.79±1.38	61.34±1.31	0.45±1.37	35.33±1.12	35.11±1.09	0.22±1.11

数量逐渐发生变化,其中益生菌数量出现不同程度减少^[10-12]。

老年患者常罹患多种疾病,而许多疾病的发生发展均与肠道菌群的失调有关,同时这些疾病亦会加重肠道菌群的失调,二者相互作用进一步导致了肠道菌群的种类及数量的显著减少;再者由于老年人胃肠道黏膜存在老化萎缩情况,致使胃肠道存在不同程度的供血不足、肠道蠕动功能降低等,导致肠道菌群的生存环境与生存条件下降,从而使肠道内益生菌等有益菌的数量显著减少,最终导致老年人肠道菌群失调。抗生素的应用使肠道细菌包括益生菌的数量进一步下降,而老年人抗生素的应用时间又普遍较长,因而老年人更容易发生 AAD。老年人罹患感染性疾病的概率随着年龄增长而上升,首先是因老年人的器官机能状况、免疫功能均存在不同程度的下降,对致病性细菌的抵抗力亦随之降低,从而导致其患感染性疾病的概率增加;另外,老年人基础疾病多、用药品种多数量多,导致疾病之间的相互影响和药物之间的相互不良作用增加,这些均对机体与器官功能造成不利影响,进一步增加了感染性疾病的易感性。但老年人对感染与炎症的反应能力差,临床症状往往不典型或无症状;再者老年人的患病特点是多病共存,其他疾病的症状可能会掩盖感染性疾病的症状,导致感染性疾病不能及时发现而延误诊断和治疗。

目前,临床上对于 AAD 的发病机制尚不完全明确,可能主要与下列的因素有关:①抗生素在杀灭机体致病菌的同时,对肠道益生菌也有灭菌作用,导致其数目急剧减少,益生菌的助消化作用降低使患者消化吸收功能下降^[13];②抗生素可对患者肠道黏膜造成直接损害,使上皮纤毛萎缩,降低细胞内酶的活性,致患者正常脂肪吸收减少,出现吸收障碍性腹泻^[14];③抗生素的使用使肠道菌群紊乱,导致肠道多糖发酵及短链脂肪酸的形成受影响,致使肠道物理屏障被破坏,发生渗透性腹泻^[15];④初级胆酸不能正常代谢致分泌性腹泻。出现 AAD 常需给予适

当肠内营养治疗和止泻药物,以增强肠道黏膜屏障功能,减少有害物质的吸收,降低对肠道黏膜的刺激作用^[16-17]。

老年人体质和器官功能均下降,药物选用应遵循安全性好、无明显不良反应、药物之间相互作用少的原则。本研究使用的复方阿嗝米特和双歧杆菌三联活菌即符合该要求。益生菌可防治抗生素导致的肠道菌群紊乱,因其疗效好、不良事件发生率低而在临床广泛应用。复方阿嗝米特是临床常用的一种帮助消化的药物,它是一种复合制剂,含有促进消化的胰酶等消化酶,能够促进患者食欲、帮助消化、利胆、缓解腹部胀痛症状。本研究结果显示,观察组治疗期间 AAD 发生率显著低于对照组,观察组较对照组腹泻发生时间显著延迟、平均每天腹泻次数减少、腹泻持续时间缩短,说明复方阿嗝米特联合双歧杆菌三联活菌能有效地防治 AAD。两组患者经治疗后均无不良反应发生。

本研究显示,观察组患者血液中 Hb 以及血浆 Alb 和 TP 水平治疗前后无显著差异,而对照组治疗后较治疗前显著下降,上述指标治疗前后的差值比较,观察组均显著低于对照组,治疗后观察组患者的营养状况优于对照组,考虑原因为复方阿嗝米特通过促进食物消化吸收和利胆的作用增加了营养物质的吸收,显著改善了患者的营养状况。两组患者治疗后血清中 CRP、IL-6、C3、C4 水平较治疗前均显著下降,上述指标治疗前后的差值比较,观察组显著高于对照组,治疗后观察组患者的炎症好转情况优于对照组,原因应该为,复方阿嗝米特可通过促进患者营养物质吸收而升高了血浆总蛋白水平,进一步促进了免疫球蛋白和免疫相关物质的合成,提高了机体免疫功能和抗炎灭菌能力,从而促进了炎症的吸收与好转,使患者的炎症标志物降低。观察组患者治疗期间 AAD 的发生率显著低于对照组,并且观察组患者较对照组腹泻发生时间显著延迟、平均每天腹泻次数显著减少,腹泻持续时间显著缩短,腹泻症状显著轻于对照组,分析原因可能为,复方阿

噻米特通过促进脂肪、多糖与胆酸的代谢吸收,从而提高患者肠道局部免疫功能,增强肠道黏膜物理屏障功能。两组患者采用复方阿噻米特与双歧杆菌三联活菌治疗,治疗期间未见不良反应,提示复方阿噻米特联合双歧杆菌三联活菌治疗的安全性好,能较好地保护患者肠道黏膜分泌吸收功能。

综上所述,复方阿噻米特联合双歧杆菌三联活菌可以有效地防治老年感染性疾病患者的 AAD,其作用机制可能为,复方阿噻米特联合双歧杆菌三联活菌治疗可以较好地改善老年患者的消化吸收功能,改善患者的营养状态并提高其机体的免疫功能,从而降低其炎症反应水平。本研究尚存在一定局限性,如病例数较少、观察指标不够全面,有待后续研究进一步完善。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过泰安八十八医院伦理委员会批准(文件号 S2021-030-02)。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:张延霞、任丽娟、刘蕾参与了研究设计;张延霞、郭宗君参与了论文写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 徐元平,杨辉,魏继红,等.重症肺炎临床特点及其并发抗生素相关性腹泻的临床分析[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2021,7(4):472-474.
- [2] 兰鹏,刘新桥.抗生素相关性腹泻治疗的研究进展[J].中国当代医药,2020,27(12):33-37.
- [3] 郑晓青,祝焕杰,赵骏,等.呼吸内科住院患者抗生素相关性腹泻的临床特征及危险因素分析[J].浙江医学,2020,42(18):1981-1983,1987.
- [4] 白银双.中老年危重症患者抗生素相关性腹泻 98 例临床分析

[J].中国处方药,2022,20(6):121-123.

- [5] 王娟娟,卢险峰.呼吸系统危重症老年患者抗生素相关性腹泻临床观察[J].中外医学研究,2022,20(24):171-175.
- [6] 卢刚.益生菌制剂治疗抗生素相关性腹泻的效果观察[J].中国农村卫生,2021,13(24):59,61.
- [7] 刘颖强.益生菌预防老年下呼吸道感染抗生素相关性腹泻研究[J].航空航天医学杂志,2021,32(5):559-560.
- [8] 彭津津.复方阿噻米特肠溶片联合乳酸菌素片对功能性消化不良患者胃动力及复发的疗效[J].现代诊断与治疗,2021,7(6):894-895.
- [9] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)摘登(1)[J].新医学,2005,36(8):495.
- [10] 王虹,王悦之,荣星喻,等.宏转录组测序分析老年抗生素相关性腹泻患者肠道菌群组成及耐药通路特点[J].中国微生物学杂志,2022,8(4):413-419.
- [11] 吴蓓,张媛,冯欣.营养序贯干预对老年肺炎患者抗生素相关性腹泻的疗效[J].中国老年学杂志,2022,42(14):3452-3454.
- [12] 钟琴娟,叶建樑,唐宁,等.黄芪建中汤肠内灌注对抗生素相关性腹泻患者肠道菌群、粘膜功能及炎性因子表达的影响[J].世界华人消化杂志,2020,28(3):92-97.
- [13] 张海霞,阿帕尔·卡哈尔,缪林益.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[J].现代医学与健康研究电子杂志,2023,7(10):36-38.
- [14] 王睿菁,郑冰心,曲连悦.加强监护病房患者抗菌药物相关性腹泻临床分析[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(10):1273-1275,1280.
- [15] 曾芹静,严向锋,张海萍,等.行肠外营养治疗的 ICU 重症患者发生抗生素相关性腹泻的影响因素分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(1):52-55.
- [16] 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.
- [17] 虞崇娜,徐爱月,林孝银.ICU 患者肠内营养相关性腹泻的诱发因素分析[J].当代医药论丛,2020,18(19):163-164.

(本文编辑 耿波)

(上接第 454 页)

- [11] BADER-MEUNIER B, CAVÉ H, JEREMIAH N, et al. Are RASopathies new monogenic predisposing conditions to the development of systemic lupus erythematosus? Case report and systematic review of the literature [J]. Semin Arthritis Rheum, 2013,43(2):217-219.
- [12] EKVALL S, WILBE M, DAHLGREN J, et al. Mutation in NRAS in familial Noonan syndrome: Case report and review of the literature[J]. BMC Med Genet, 2015,16:95.
- [13] RIEUX-LAUCAT F, KANELLOPOULOS J M, OJCIUS D M. Scaling the tips of the ALPS[J]. Biomed J, 2021,44(4):383-387.
- [14] GÁMEZ-DÍAZ L, GRIMBACHER B. Immune checkpoint deficiencies and autoimmune lymphoproliferative syndromes[J]. Biomed J, 2021,44(4):400-411.

- [15] MEYNIER S, RIEUX-LAUCAT F. FAS and RAS related apoptosis defects: From autoimmunity to leukemia[J]. Immunol Rev, 2019,287(1):50-61.
- [16] QUAIO C R, CARVALHO J F, DA SILVA C A, et al. Autoimmune disease and multiple autoantibodies in 42 patients with RASopathies[J]. Am J Med Genet A, 2012,158A(5):1077-1082.
- [17] 吴正宙,黄科,方建培,等. RAS 基因相关自身免疫性白细胞增殖性疾病进展为幼年型粒单核细胞白血病 1 例报告[J].临床儿科杂志,2019,37(4):256-259.
- [18] 何庭艳,李成荣,夏宇,等. RAS 基因相关性自身免疫淋巴增殖性疾病二例并文献复习[J].中华儿科杂志,2017,55(11):853-857.

(本文编辑 耿波)