

DOI: 10.19538/j.ek2024010601

益生菌儿科临床应用循证指南(2023)

中华预防医学会微生物学分会

执笔(按姓氏首字汉语拼音顺序排序):陈洁,程茜,华子瑜,黄永坤,黄志华,李小芹,李在玲,舒赛男,王宝西,王文建,武庆斌,张琳,郑跃杰

制定单位及专家(按单位首字汉语拼音顺序排序):北京大学第三医院(李在玲);重庆医科大学附属儿童医院(程茜,华子瑜);福建医科大学第一附属医院(吴斌);复旦大学附属儿科医院(黄璞);广东省妇幼保健院(赵长安);广西医科大学第一附属医院(陈玉君);河北医科大学第三医院(张琳);河南省儿童医院(李小芹);湖北省妇幼保健院(胡赤军);华中科技大学同济医学院附属同济医院(黄志华,舒赛男);江西省儿童医院(万盛华);空军军医大学唐都医院(王宝西);空军军医大学西京医院(孙新);昆明医科大学第一附属医院(黄永坤);南方医科大学附属深圳妇幼保健院(董国庆);南京医科大学附属儿童医院(李玫);青岛大学附属医院(林荣军);深圳市儿童医院(王文建,王朝霞,郑跃杰);首都医科大学附属北京儿童医院(沈惠青);四川大学华西第二医院(王朝敏);苏州大学附属儿童医院(武庆斌,严永东);武汉市儿童医院(梅红);新乡市第一人民医院(姜秀菊);浙江大学医学院附属儿童医院(陈洁,江米足);中国医科大学附属盛京医院(毛志芹)

【摘要】 益生菌作为药物、食品或膳食补充剂用于儿科疾病防治的有效性和安全性已被广泛证实。近年来关于益生菌的研究数据不断更新。为了使医师更好地认识和使用益生菌,中华预防医学会微生物学分会儿科专家在2017年发布的《益生菌儿科临床应用循证指南》基础上,查询国内外新发表的文献并结合中国当前实际情况,制定指南,以期指导我国儿科临床规范应用益生菌。

【关键词】 益生菌;循证指南;儿童

中图分类号:R72 文献标志码:C

Evidence-based guideline for pediatric clinical application of probiotics (2023) Society of Microecology, Chinese Preventive Medical Association

Corresponding author: SHU Sai-nan, E-mail: shusainan@163.com; WANG Wen-jian, E-mail: wujxx@126.com

Abstract The efficacy and safety of probiotics as drugs, foods or dietary supplements for the prevention and treatment of pediatric diseases have been widely confirmed. In recent years, research on probiotics has been continuously updated. To help physicians better understand and use probiotics, pediatric experts from the Microecology Branch of the Chinese Society of Preventive Medicine have developed this guideline based on the "Evidence-Based Guideline for Pediatric Clinical Application of Probiotics" published in 2017, combined newly published literature from China and abroad, and considered the current actual situation in China, with a view to guiding the standard clinical application of probiotics in pediatrics in China.

Keywords probiotics; evidence-based guideline; child

益生菌是一类活的微生物,当给予足够的剂量时,对宿主健康有益,其作为药物、食品或膳食补充剂已被广泛应用于儿科疾病的防治^[1-2]。国内益生菌有处方益生菌和非处方益生菌两类。2017年中华预防医学会微生物学分会儿科学组对2006—2016年国内儿童使用的益生菌临床应用文献进行总结梳理,制定了《益生菌儿科临床应用循

证指南》^[3],该指南对指导儿科医生正确规范使用益生菌药物起到了重要作用。近年来,益生菌制剂种类不断增多,益生菌药物和临床研究不断发展,新的研究成果不断涌现,为了使医师更好地将益生菌药物应用于儿科疾病防治,及时更新知识,并与国际研究进展接轨,中华预防医学会微生物学分会儿科专家基于国内已获批益生菌药物[国药准字)和国内儿科常用益生菌菌种(如鼠李糖乳杆菌 GG(Lactobacillus rhamnosus GG, LGG)、动物

通信作者:舒赛男,电子信箱:shusainan@163.com;王文建,电子信箱:wujxx@126.com

双歧杆菌乳亚种 Bb-12 等], 查阅国内外循证证据 (系统性评价、Meta 分析、随机对照试验), 依据牛津循证医学中心 (Oxford Centre for Evidence-based Medicine, OCEBM) 临床证据水平分级和推荐意见强度的标准, 深入分析国内外益生菌儿科临床应用的循证医学证据, 结合我国的具体情况, 在 2017 版循证指南基础上进行了增补、更新和修订, 对适用于儿科的国内益生菌药物和常用益生菌菌种给出了推荐或建议, 希望能为儿科医生正确规范使用益生菌提供参考与指导。

本指南已在国际实践指南注册平台进行注册 (注册号: PREPARE-2023CN577)。

1 国内外使用的益生菌

目前国内使用的益生菌种类与国外不尽相同, 约有 20 余种, 依据菌株来源和作用机制主要分为原籍菌 (如双歧杆菌、乳杆菌、酪酸梭菌、肠球菌)、共生菌 (如枯草芽孢杆菌、地衣芽孢杆菌和蜡样芽孢杆菌) 和真菌 (布拉氏酵母菌) 三大类。菌株 (strain) 是指来自不同来源的同一菌种的细菌, 如长型双歧杆菌 NQ-1501 (中国) 与 BB536 (日本)、嗜热链球菌 NQ-5404 (中国) 与 SD5207 (意大利)、婴儿型双歧杆菌 CGMCC0313.2 (中国) 与 65624 (美国)、嗜酸乳杆菌 YIT2004 (中国) 与 CL1285 (加拿大) 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细菌菌落数 (colony forming units, CFU) 表示, CFU 相当于活菌的数量。目前国内临床使用的益生菌汇总见表 1。

2 方法学

2.1 检索数据库 检索数据库包括中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据知识服务平台和 PubMed 或 Medline。以目前国内所有益生菌药物的商品名和通用名以及国内常用的益生菌菌种 [如动物双歧杆菌 (*Bifidobacterium animalis*)、LGG、罗伊氏乳杆菌 (*Lactobacillus reuteri*) 等] 为主要检索词, 检索时间不限。文献纳入标准为: (1) 研究类型为荟萃分析、系统评价和随机对照研究 (RCT); (2) 研究对象年龄在 18 岁以下 (若无则将成人相关数据作为参考); (3) 研究干预措施为表 1 所述益生菌药物、VSL#3 和上述国内儿科常用益生菌菌种; (4) 中文文献发表于北京大学中文核心期刊目录或《中国微生态学杂志》。文献排除标准为: (1) 研究所用益生菌药物或菌种在中国尚未批

准可用; (2) 研究结果来自于动物实验或细胞实验; (3) 发表语言非中文或非英文; (4) 无法获取全文。

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 (表 2) 进行评价, 并且形成推荐意见。推荐的强度依次为 A、B、C 和 D。

3 益生菌儿科推荐

3.1 胃肠道疾病

3.1.1 儿童腹泻病

3.1.1.1 急性腹泻病的治疗 儿童急性腹泻病是一组由多病因引起的、以腹泻为主要症状的临床综合征, 根据病因可分为感染性和非感染性腹泻两类, 伴或不伴恶心、呕吐、发热等症状, 可继发脱水、电解质紊乱, 严重者可危及生命; 其主要治疗原则是预防和治疗脱水、继续进食及合理使用药物等。使用益生菌有助于缩短腹泻病程和减少住院时间^[4-5], 提高临床疗效^[6-7], 降低长期腹泻风险^[8]。推荐使用布拉氏酵母菌散 (A)^[4-5]、双歧杆菌三联活菌散/胶囊 (A)^[6,9-10]、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片 (A)^[7,11-12]、枯草杆菌二联活菌颗粒 (A)^[13-14]、酪酸梭菌二联活菌散 (A)^[15]、酪酸梭菌活菌散 (A)^[16-17]、蜡样芽孢杆菌活菌胶囊 (A)^[18]、地衣芽孢杆菌活菌胶囊 (A)^[19]、双歧杆菌四联活菌片 (A)^[20]、LGG (A)^[21]、VSL#3 (A)^[22] 和罗伊氏乳杆菌 DSM17938 (A)^[23-24]。

3.1.1.2 迁延性腹泻的治疗 迁延性腹泻的病因复杂, 需要积极寻找病因并给予针对性治疗。在综合治疗的同时辅助使用益生菌有助于纠正肠道微生态失衡^[25]、提高临床疗效和缩短病程^[26-27]。推荐使用布拉氏酵母菌散 (A)^[28]、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片 (A)^[26,29]、枯草杆菌二联活菌颗粒 (A)^[30]、酪酸梭菌活菌散 (A)^[31]、双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊 (A)^[32] 和 LGG (A)^[33]。

3.1.1.3 抗生素相关性腹泻 (antibiotic-associated diarrhea, AAD) 的预防 AAD 是在应用抗生素过程中或结束后发生的腹泻, 由抗生素引起肠道微生态失衡, 导致特定病原体过度生长及微生物群功能改变所介导^[34]。AAD 与使用的抗生素种类及疗程、患者的年龄、住院时间及基础病等因素相关, 在使用抗生素的同时使用益生菌能够明显减少 AAD 发生^[35-36], 并且减轻 AAD 的严重程度^[37]。推荐使用布拉氏酵母菌散 (A)^[38-42]、酪酸梭菌二联活

表1 国内使用的益生菌药物

商品名	通用名	菌种(菌株编号)	CFU(每包、袋、片或粒)	辅料成分	用法用量
原籍菌制剂					
丽珠 肠乐	双歧杆菌活菌 胶囊	青春型双歧杆菌(DM8504)	0.5×10^8	乳糖等	餐后口服;成人1次1~2粒,早晚各1次
	双歧杆菌活菌 散	青春型双歧杆菌(DM8504)	$\geq 1.0 \times 10^8$	乳糖等	餐后口服;早晚各服1次,每次1袋;儿童酌减;用凉开水调服
培菲 康	双歧杆菌三联 活菌散	长型双歧杆菌(CMCC P0001) 嗜酸乳杆菌(CMCC P0002) 粪肠球菌(CMCC P0003)	$\geq 1.0 \times 10^7$ $\geq 1.0 \times 10^7$ $\geq 1.0 \times 10^7$	脱脂奶粉、麦 芽糊精、蔗果 低聚糖等	口服,用温水冲服;0~1岁儿童,1次半包;1~5岁儿童,1次1包;6岁以上儿童及成人,1次2包;1日3次
	双歧杆菌三联 活菌胶囊	长型双歧杆菌(CMCC P0001) 嗜酸乳杆菌(CMCC P0002) 粪肠球菌(CMCC P0003)	$\geq 1.0 \times 10^7$	未知	口服;1日2次,每次2~4粒,重症加倍,饭后半小时温水服用;儿童用药酌减,婴幼儿服用时可将胶囊内药粉用温开水或温牛奶冲服
贝飞	双歧杆菌三联 活菌肠溶胶囊	长型双歧杆菌(NQ-1501) 嗜酸乳杆菌(YIT2004) 粪肠球菌(YIT0072)	$\geq 0.21 \times 10^6$ $\geq 0.21 \times 10^6$ $\geq 0.21 \times 10^6$	玉米淀粉、乳 糖等	口服,成人1次2~4粒,1日2次
金双 歧	双歧杆菌乳杆 菌三联活菌片	长型双歧杆菌(NQ-1501) 保加利亚乳杆菌(NQ-2508) 嗜热链球菌(NQ-5405)	$\geq 0.5 \times 10^7$ $\geq 0.5 \times 10^6$ $\geq 0.5 \times 10^6$	脱脂奶粉、乳 糖、葡萄糖等	口服,1次4片,1日2~3次;温开水或温牛奶冲服;6月龄内婴儿1次1片,1日2~3次;6月龄至3岁小儿1次2片,1日2~3次;3~12岁小儿1次3片,1日2~3次;温开水或温牛奶冲服,婴幼儿可将药片碾碎后溶于温牛奶冲服
思连 康	双歧杆菌四联 活菌片	婴儿型双歧杆菌(CICC6069) 嗜酸乳杆菌(YIT2004) 粪肠球菌(YIT0072) 蜡样芽孢杆菌(DM423)	$\geq 0.5 \times 10^6$ $\geq 0.5 \times 10^6$ $\geq 0.5 \times 10^6$ $\geq 0.5 \times 10^5$	未知	口服,成人1日3次,1次3片,重症可加倍服用或遵医嘱;餐后用温开水或温牛奶送服
普乐 拜尔	双歧杆菌四联 活菌片	婴儿型双歧杆菌(CICC6069) 嗜酸乳杆菌(YIT2004) 粪肠球菌(YIT0072) 蜡样芽孢杆菌(DM423)	未知	未知	口服;成人1次3片,1日3次,重症可加倍服用或遵医嘱
聚克	复合乳酸菌胶 囊	乳酸乳杆菌 嗜酸乳杆菌(YIT2004) 乳酸链球菌	≥ 70 ≥ 7000 $\geq 1.4 \times 10^4$	淀粉	口服;成人1次1~2粒,1日3次
常乐 康	酪酸梭菌二联 活菌胶囊	酪酸梭状芽孢杆菌(CGMCC0313.1) 婴儿型双歧杆菌(CGMCC0313.2)	$\geq 0.42 \times 10^7$ $\geq 0.42 \times 10^6$	淀粉、无水葡 萄糖	口服;1次3粒,1天2次;用凉开水送服;急性腹泻,连用3~7 d;慢性腹泻,连用14~21 d,或遵医嘱;儿童,1次1粒,1日2次,或遵医嘱;不能吞服胶囊者,可取胶囊内粉末用凉开水、果汁或牛奶送服
	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)	$\geq 0.5 \times 10^7$ $\geq 0.5 \times 10^6$	淀粉、无水葡 萄糖	口服;1次3袋,1日2次;用凉开水送服;急性腹泻,连用3~7 d;慢性腹泻,连用14~21 d,或遵医嘱;儿童,1次1袋,1日2次,或遵医嘱;用凉开水、果汁或牛奶送服
宝乐 安	酪酸梭菌活菌 散	酪酸梭状芽孢杆菌(CGMCC0313.1)	$\geq 7.5 \times 10^6$	葡萄糖	口服;儿童,1次1袋,1日2~3次;用温开水冲服;急性腹泻,疗程3~7 d;慢性腹泻,疗程14~21 d
阿泰 宁	酪酸梭菌活菌 胶囊	酪酸梭状芽孢杆菌(CGMCC0313.1)	$\geq 6.3 \times 10^6$	淀粉、葡萄糖	口服;成人,1次3粒,1日2次;急性腹泻,疗程3~7 d;慢性腹泻,疗程14~21 d

续表 1

商品名	通用名	菌种(菌株编号)	CFU(每包、袋、片或粒)	辅料成分	用法用量
常立宁	酪酸梭菌活菌片	酪酸梭状芽孢杆菌(CGMCC0313.1)	$\geq 5.25 \times 10^6$	葡萄糖等	口服;成人,1次2片,1日3次;儿童,1次1片,1日2~3次;用温开水送服;急性腹泻,疗程3~7d;慢性腹泻,疗程14~21d;幼儿可直接嚼服,或碾碎后溶于温水或牛奶中冲服
适怡	酪酸梭菌肠球菌三联活菌片	酪酸梭菌(To-A) 肠球菌(T-110) 糖化菌(To-A)	$1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^8$ $2 \times 10^5 \sim 4 \times 10^8$ $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^8$	未知	口服;成人1次2片,1日3次;5周岁以上、15周岁以下按成人的半量服用;3月龄以上至5岁的小儿请遵医嘱,用温水溶散后服用
	酪酸梭菌肠球菌三联活菌散	酪酸梭菌(To-A) 肠球菌(T-110) 糖化菌(To-A)	未知	未知	口服;成人1次1包,1日3次;3月龄以上,15周岁以下按成人的半量服用
米雅	酪酸梭菌活菌散	酪酸梭状芽孢杆菌(MIYAIRI588)	$\geq 1.0 \times 10^6$	乳糖、淀粉等	口服;成年人每次0.5~1g(0.5~1包),1日3次
	酪酸梭菌活菌片	酪酸梭状芽孢杆菌(MIYAIRI588)	$3.5 \times 10^5 \sim 3.5 \times 10^8$	乳糖、白糖、玉米淀粉等	口服;通常成年人每次1~2片,1日3次
共生菌制剂					
妈咪爱	枯草杆菌二联活菌颗粒	枯草芽孢杆菌(R-179) 屎肠球菌(R-026)	1.5×10^7 1.35×10^8	未知	用低于40℃的水或牛奶冲服,也可直接服用;2周岁以下:1次1袋,1日1~2次;2周岁以上:1次1~2袋,1日1~2次
美常安	枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊	枯草芽孢杆菌(R-179) 屎肠球菌(R-026)	5.0×10^7 4.5×10^8	未知	12岁以上儿童及成人:口服,1次1~2粒,1日2~3次;或遵医嘱
整肠生	地衣芽孢杆菌活菌颗粒	地衣芽孢杆菌(BL20386)	$\geq 5.0 \times 10^8$	乳糖等	口服;成人1次1袋;儿童1次0.5袋;1日3次;首次加倍;服用时将颗粒溶于水或牛奶中混匀后服用
	地衣芽孢杆菌活菌胶囊	地衣芽孢杆菌(BL20386)	$\geq 2.5 \times 10^8$	乳糖,玉米淀粉	口服;成人1次2粒;儿童1次1粒;1日3次;首次加倍;对吞咽困难者,服用时可打开胶囊,将药粉加入少量温水或奶液混合后服用
促菌生、肠复康	蜡样芽孢杆菌活菌制剂	蜡样芽孢杆菌(DM423)	$> 20 \times 10^8$	未知	未知
源首	蜡样芽孢杆菌活菌胶囊	蜡样芽孢杆菌(DM423)	$\geq 2.0 \times 10^8$	乳糖、玉米淀粉	口服;成人1次2粒,1日3次;儿童剂量减半,服用时可倒出药粉加入少量温开水或奶液服用
爽舒宝	凝结芽孢杆菌活菌片	凝结芽孢杆菌(TBC169)	$\geq 1.75 \times 10^7$	无水葡萄糖、羧甲淀粉钠等	口服;成人首次服6片,以后1次3片,1日3次,用温开水送服;急性腹泻,连用3~7d;慢性腹泻或慢性便秘,连用14~21d
真菌制剂					
亿活	布拉氏酵母菌散	布拉氏酵母菌(CNCM I-745)	$\geq 1.0 \times 10^9$	果糖、乳糖等	口服;成人每次2袋,每天2次;3岁以上儿童每次1袋,每天2次;3岁以下儿童每次1袋,每天1次;将小袋之内容物倒入少量温水或甜味饮料中,混合均匀后服下;也可以与食物混合或者倒入婴儿奶瓶中服用;本品可在任何时候服用,但为取得速效,最好不在进食时服用

菌散(A)^[43-44]、双歧杆菌三联活菌散(A)^[45-48]、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(A)^[49-52]、枯草杆菌二联活菌颗粒(A)^[53]、双歧杆菌四联活菌片(A)^[54-55]、地衣芽孢杆菌胶囊(A)^[56]、凝结芽孢杆菌活菌片(A)^[57]、酪酸梭菌活菌散(A)^[58-60]、双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(A)^[61]和LGG(A)^[62-63]。

3.1.1.4 化疗相关性腹泻(chemotherapy induced diarrhea, 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。益生菌可通过调节肠道微生物群、改善免疫功能及降低促炎性细胞因子,降低CID的发生风险^[64]。荟萃分析显示,CID患者添加益生菌治疗可显著降低肿瘤化疗相关腹泻发生率,并提高总有效率和缩短腹泻持续时间^[65]。建议使用益生菌治疗CID时,根据益生菌菌株的类型、给药剂量、给药时间、患儿耐受性及肿瘤治疗阶段,给予个体化方案。

3.1.2 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的治疗 IBD是一种涉及消化道的慢性复发性炎症疾病,主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),常规使用糖皮质激素和免疫抑制剂等药物治疗。IBD患者肠道菌群失调,进而影响肠功能屏障和肠道免疫功能。理论上,益生菌可以直接影响肠道微生物组,从而纠正IBD潜在的微生态失衡,改善IBD的治疗效果^[66]。目前益生菌治疗CD患者的临床研究较少,文献报道较多的是应用益生菌治疗UC,研究显示VSL#3可诱导轻度至中度UC的缓解^[67],作为辅助治疗能降低UC疾病活动指数评分^[68]。对于UC患儿尤其是轻度和中度缓解期的活动性UC患儿,推荐使用VSL#3(A)^[69]。对于CD患儿,尚缺乏益生菌应用的证据,难以形成推荐意见。

3.1.3 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的治疗 IBS是儿科常见的以腹胀、腹痛或腹部不适等为主要症状的一种功能性肠病。根据罗

马IV标准,IBS是功能性胃肠病范畴中功能性腹痛病的一种类型,其主要治疗原则是在建立良好医患关系基础上,根据主要症状类型采用止泻药、解痉剂、导泻剂及益生菌等进行对症治疗^[70]。在常规对症治疗基础上辅助使用益生菌有助于改善IBS儿童的腹痛症状,荟萃分析显示益生菌辅助治疗相比安慰剂能明显降低腹痛严重程度、减少腹痛频率或增加腹痛治疗成功率^[71-73],患者可考虑在症状发作时开始服用益生菌,并根据病情需要持续治疗。推荐使用布拉氏酵母菌散(A)^[74]、LGG(A)^[75-77]和VSL#3(A)^[78]。需注意,尽管益生菌是IBS的有希望和合理的治疗选择,但证据的总体质量和数量相对较弱,仍需更高质量的RCT,尤其是在国内进行的研究来进一步论证。

3.1.4 功能性便秘的防治 功能性便秘是儿科常见的由非器质性因素引起的胃肠动力障碍性疾病,其治疗主要包括排便习惯训练、饮食调整、适量运动、足量饮水等基础治疗以及渗透性通便剂、微生态制剂等药物治疗^[79]。益生菌在儿童功能性便秘治疗中的作用尚存争议,有RCT显示益生菌可能增加排便频率和减少大便失禁^[80-82]。但多项荟萃分析发现,相较于安慰剂或儿童标准治疗,益生菌在改善功能性便秘儿童的排便频率、大便失禁频率、治疗成功率、排便疼痛和腹痛方面差异无统计学意义^[83-85]。目前临床证据尚不足以支持益生菌用于防治儿童功能性便秘,难以形成推荐意见。

3.1.5 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的治疗 FD是儿科常见的消化系统功能紊乱性疾病,患儿常伴有餐后腹胀、早饱、恶心、呕吐、嗝气、厌食或上腹痛、上腹部烧灼感等临床症状,治疗方案包括调整饮食结构、培养良好作息习惯等一般治疗和精神心理干预,并可选用促胃动力药、抑酸药等进行对症治疗^[86]。益生菌在儿童FD中应用的RCT数据有限,目前几乎没有证据支持益生菌在儿童FD中的有益作用,难以形成推荐意见。

表2 OCEBM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(I A)、单个RCT(可信区间窄)(I B)和全或无结论式研究(I C)
B	同质队列研究的系统评价(II A)、单个队列研究(包括低质量RCT,如随访率<80%)(II B)、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(III A)和单个病例对照研究(III B),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)

3.1.6 乳糖不耐受(lactose intolerance, LI)的治疗

LI是指摄入乳糖或含乳糖食物后因乳糖消化吸收不良引发一系列消化道症状的临床综合征,主要包括腹痛、腹泻、恶心、胀气和(或)腹胀中的1种或多种^[87]。其症状因人而异,取决于摄入的乳糖量、乳糖酶表达的程度、小肠传输时间以及肠道微生物组的代谢功能^[87-88]。根据病因可被分为4种不同类型,即原发性乳糖酶缺乏(又称成人型低乳糖酶症)、继发性乳糖酶缺乏、发育性(新生儿)乳糖酶缺乏及先天性乳糖酶缺乏^[87]。由于缺乏特异度高、敏感度高的检测方法,婴幼儿LI的诊断主要依据详细的临床病史和无乳糖饮食^[87],其治疗方法主要是根据病情程度采取无乳糖配方、低乳糖奶粉或调整饮食方式、应用乳糖酶和益生菌等^[88-89]。具有乳糖酶(又称 β -半乳糖苷酶)活性的益生菌,如长型双歧杆菌及其亚种婴儿型双歧杆菌、德氏乳杆菌保加利亚亚种(保加利亚乳杆菌)等可基于LI的作用机制治疗儿童LI^[89]。但益生菌治疗儿童乳糖不耐受的RCT数据有限,研究表明使用益生菌能提高临床疗效^[88-89]。推荐使用酪酸梭菌二联活菌散(A)^[90]。

3.1.7 幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染的治疗 儿童Hp感染与消化性溃疡、慢性胃炎、特发性血小板减少性紫癜和难治性铁缺乏等密切相关。质子泵抑制剂联合两种抗菌药物的标准三联疗法或含铋剂的四联疗法(即铋剂联合三联疗法)是根治Hp的主要治疗方案^[91-92],研究显示在根除治疗前和整个根除治疗过程中使用益生菌,以及使用益生菌超过2周,可提高Hp清除率,降低不良反应发生率,提高依从性^[93-94]。推荐使用布拉氏酵母菌散(A)^[95-96]、酪酸梭菌二联活菌胶囊(A)^[97]、双歧杆菌三联活菌散(A)^[98]和双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(A)^[99]。

3.2 肝胆疾病

3.2.1 胆汁淤积性肝病的治疗 儿童胆汁淤积性肝病病因复杂,常见因素包括遗传代谢因素、感染性因素、先天性胆管发育异常等,其治疗以护肝、利胆退黄及病因治疗为主^[100]。益生菌作为胆汁淤积性肝病的辅助治疗,有助于预防肠道菌群紊乱及细菌和内毒素移位、修复肠道黏膜屏障、促进胆汁排泄等作用^[101]。目前有两项益生菌辅助治疗婴儿胆汁淤积性肝病的RCT,结果显示使用益生菌对肠道菌群恢复和免疫平衡具有一定作用^[102],可

改善临床症状并促进肝功能恢复^[103]。推荐使用双歧杆菌三联活菌散或胶囊(A)^[102-103]。

3.2.2 肝硬化的治疗 肝硬化常为各种慢性肝病进展的结果,患者存在肠道菌群紊乱、易位,可伴发肠源性内毒素血症、自发性腹膜炎,甚至肝性脑病,需要尽快开始病因治疗,必要时抗炎、抗肝纤维化,并积极防治腹腔积液、消化道出血等各种并发症^[104]。益生菌在成人肝硬化及其并发症中的应用的研究显示使用益生菌有助于恢复肠道菌群^[105]、保护肠黏膜屏障功能^[106]、降低血氨和内毒素水平、减少自发性腹膜炎和肝性脑病等并发症发生^[107-108],包括双歧杆菌三联活菌胶囊^[105,109]、双歧杆菌四联活菌片^[110-111]、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片^[106,108,112]、酪酸梭菌二联活菌胶囊^[113]、枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊^[114-116]、布拉氏酵母菌散^[117]、地衣芽孢杆菌活菌胶囊^[118]、双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊^[119]、酪酸梭菌活菌胶囊^[120]、VSL#3^[121-122]和LGG^[123]。但目前尚缺乏益生菌在儿童肝硬化及其并发症中应用的报道,难以形成推荐意见。

3.3 新生儿疾病

3.3.1 新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)的防治 NEC是严重威胁新生儿特别是早产儿和低出生体重儿生命的肠道疾病,而早产儿或患病的新生儿是NEC的高发人群。NEC的病因及发病机制尚未明确,既往研究表明NEC与早产、低出生体重、感染、全身及黏膜免疫系统发育不成熟、配方奶喂养、肠黏膜缺血-氧合不足等多种危险因素密切相关^[124]。近些年,NEC微生物学研究认为肠道菌群失衡是NEC发生的重要基础原因,其中肠道共生菌种定植减少或出现异常菌种定植及其异常的定植模式是发生NEC的关键危险因素^[125]。2020年欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养协会(European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN)发布了早产儿与益生菌的临床应用建议,专家组有条件地建议应用LGG,或动物双歧杆菌乳亚种Bb-12联合其他益生菌菌株,因其可降低NEC的发生风险^[126]。国内益生菌制剂如双歧杆菌三联活菌散^[127-129]、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片^[130-131]、布拉氏酵母菌散^[132]、酪酸梭菌二联活菌散^[133]、枯草杆菌二联活菌颗粒^[134]、双歧杆菌四联活菌片^[135]、酪酸梭菌活菌散^[136]等在预防早产儿NEC发生方面可能有一定益处,但仍需更多高质量临床研究证据进一步验证。在此,难以形成推

荐意见。

3.3.2 新生儿黄疸的治疗 新生儿黄疸又称新生儿高胆红素血症,临床一般通过光疗、药物辅助治疗及必要时换血等综合治疗来降低血清胆红素水平和预防胆红素脑病等并发症发生^[137],在综合治疗的基础上联合益生菌有助于降低胆红素浓度^[138-139],缩短黄疸持续时间和病程^[139-140]。推荐使用枯草杆菌二联活菌颗粒(A)^[139]、双歧杆菌三联活菌散/胶囊(A)^[138, 141-142]、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(A)^[143-144]、布拉氏酵母菌散(A)^[140, 145-146]、酪酸梭菌二联活菌散(A)^[147]、酪酸梭菌活菌散(A)^[148-149]、双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(A)^[150]、地衣芽孢杆菌活菌胶囊(A)^[151]、凝结芽孢杆菌活菌片(A)^[152]、蜡样芽孢杆菌活菌胶囊(A)^[153]和LGG(A)^[154]。

3.3.3 早产儿喂养不耐受的防治 早产儿喂养不耐受是指肠内喂养后乳汁消化障碍,主要表现为喂奶后胃潴留、腹胀、吐奶等,其病因尚不明确,迄今也无国际统一的诊断标准^[155]。国内发布的《早产儿喂养不耐受临床诊疗指南(2020)》指出,益生菌具有通过多种途径提高肠道成熟度及改善肠道功能的潜能,可缩短达全肠内营养时间,且无不良反应,弱推荐使用益生菌来预防或治疗早产儿喂养不耐受^[155]。多项研究也发现,益生菌可降低早产儿喂养不耐受的发生率^[156]和缩短其达到全肠道喂养时间^[157]。推荐使用双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(A)^[158-160]、双歧杆菌三联活菌散(A)^[156, 161-162]、枯草杆菌二联活菌颗粒(A)^[163]、布拉氏酵母菌散(A)^[164-166]、酪酸梭菌二联活菌散(A)^[157]、酪酸梭菌活菌散(A)^[167]和LGG(A)^[168]。

3.3.4 早产儿晚发败血症的预防 早产儿和(或)低出生体重儿是晚发败血症的首要危险因素。多项荟萃分析表明,益生菌能降低早产儿晚发败血症的发生风险^[169-172]。临床研究亦发现双歧杆菌三联活菌散^[128]、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片^[131]、布拉氏酵母菌散^[166]、酪酸梭菌二联活菌散^[173]等国内益生菌制剂和罗伊氏乳杆菌DSM17938^[174-175]可能降低早产儿晚发败血症的发生率,但仍需更多高质量临床证据支持,难以形成推荐意见。

3.4 过敏性疾病

3.4.1 过敏性疾病的治疗 儿童常见的过敏性疾病包括湿疹、食物过敏、过敏性鼻炎和哮喘等,其中湿疹的治疗主要包括皮肤基础护理、局部外用

药物治疗^[176]。而益生菌作为全身辅助治疗,能明显缓解湿疹症状^[177],降低湿疹评分,提高临床疗效和降低复发率^[178]。推荐使用双歧杆菌三联活菌散或胶囊(A)^[179-181]、布拉氏酵母菌散(A)^[178]、双歧杆菌四联活菌片(A)^[182]、凝结芽孢杆菌活菌片(A)^[177]、LGG(A)^[183-185]和动物双歧杆菌乳亚种Bb-12(A)^[186]。过敏性鼻炎和哮喘是儿童主要的过敏性呼吸道炎症性疾病,其治疗方法主要是针对患儿呼吸道病变进行对症药物治疗^[187-188]。目前益生菌应用于过敏性哮喘的研究很少,仅有使用双歧杆菌四联活菌片辅助治疗过敏性哮喘可提高临床疗效的报道^[189],暂不能形成推荐意见。针对过敏性鼻炎,辅助使用益生菌有助于增加鼻部症状缓解率^[190],降低其临床症状评分^[190],改善肺通气功能和生活质量^[190]。推荐使用双歧杆菌三联活菌散(A)^[191]、布拉氏酵母菌散(A)^[192-193]。

牛奶蛋白过敏是儿童食物过敏最常见的一种类型,研究显示牛奶蛋白过敏患儿在常规对症支持治疗基础上联合应用布拉氏酵母散、LGG对腹泻症状具有改善作用^[194-195],目前使用国内临床应用的菌种进行辅助治疗的报道有限,尚无足够的证据证实益生菌在食物过敏治疗中的作用,难以形成推荐意见。

3.4.2 过敏性疾病的预防 研究表明母亲在妊娠后期和哺乳期和(或)婴儿在出生以后使用益生菌可预防婴幼儿湿疹发生,尤其是对于过敏性疾病发生风险高的婴儿有预防作用^[196-197]。推荐使用LGG(A)^[198-200]、鼠李糖乳杆菌HN001(A)^[201-202]、LGG与动物双歧杆菌乳亚种Bb-12混合制剂(A)^[203]。此外,针对食物(牛奶蛋白)过敏的儿童,其后期出现湿疹、过敏性鼻炎、持续性咳嗽和哮喘等其他过敏性疾病的风险较高,仅有牛奶蛋白过敏患儿使用含有LGG水解蛋白配方粉能减少其他过敏性疾病的发生率的报道^[204]。目前尚无充分证据支持母亲孕期、哺乳期及婴儿出生以后添加益生菌可以预防食物过敏及除湿疹以外的其他过敏性疾病。

3.5 反复呼吸道感染 反复呼吸道感染是儿科常见临床疾病,主要与先天性因素、自身免疫功能低下、维生素及微量元素缺乏等因素有关,其病情易于迁延反复,严重影响患儿生长发育^[205]。反复呼吸道感染处理原则为寻找致病因素、并给予针对性处理和采取预防性措施^[206]。研究表明使用益生

菌可以明显减少呼吸道感染发生次数、咳嗽、发热时间和抗生素使用时间^[207]。推荐使用双歧杆菌四联活菌片(A)^[207]、布拉氏酵母菌散(A)^[208]、酪酸梭菌活菌胶囊(A)^[209]、LGG与动物双歧杆菌乳亚种Bb-12混合制剂(A)^[210]。

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 益生菌的作用效果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不代表本属或本种的益生菌均有这一作用,同一菌株的不同剂量对同一疾病的疗效亦有所差异,如有研究显示双倍剂量益生菌制剂组抗生素诱导的肠道菌群失调发生率显著低于常规剂量组^[211]。此外,不同菌株发挥作用所需的剂量可能不同,甚至同一菌株针对不同的疾病所需的剂量可能也不同,需要进一步的临床试验评估不同剂量下的疗效差异。

4.2 多种菌联合用药与单一菌的评价 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;多项荟萃分析结果表明,多菌株联合使用能降低新生儿坏死性小肠结肠炎发生率和病死率,而相较之下,单一菌株的应用未能带来类似的临床获益^[212-214]。未来仍需进一步的临床研究评估最佳的菌株联合方式。

4.3 与抗生素合用 益生菌为活的微生物,理论上应避免与抗生素同时服用。然而多项研究显示,益生菌与抗生素联合使用能有效预防抗生素相关性腹泻,在三联疗法(质子泵抑制剂+两种抗生素)基础上联合使用益生菌能提高临床疗效,且未见不良反应发生^[215-216]。也有研究对比了抗生素与益生菌同时治疗1周或抗生素治疗1周后再接受为期1周的益生菌治疗对感染新生儿肠道微生物群的影响,结果显示,与抗生素治疗后延迟使用益生菌相比,在使用抗生素的同时使用益生菌对肠道微生物群更有益,尤其是在促进双歧杆菌丰富度方面,该研究提示,在抗生素治疗期间尽早使用益生菌可能具有重塑肠道微生物群的潜力,但仍需要进一步研究以充分了解两者同时使用的长期疗效^[217]。为了避免两者相互作用,在同时应用益生菌与抗生素时可以加大益生菌剂量或错开服药时间,最好间隔2~3 h以上。布拉氏酵母菌对抗生素不敏感^[218],酪酸梭菌等芽孢杆菌类益生菌受抗生素的影响也较小,可以与抗生素同时服用。

4.4 个体化用药 肠道微生态失衡的程度和方式存在个体化差异,不同患者对同一药物同一剂量的效果可能出现差异,如一项荟萃分析显示相较于年龄较大湿疹患儿,益生菌在年龄<1岁的患儿中应用治疗效果更佳;与轻度湿疹患儿相比,中重度湿疹患儿经益生菌治疗的效果更好^[219],故应基于患者年龄、疾病严重程度等对益生菌药物进行个体化选用。

4.5 其他 需注意的是,益生菌同益生元(prebiotics)、合生元(synbiotics)、后生元(postbiotics)都有维持或促进健康的作用,但有着本质区别,益生元是指被宿主微生物选择性利用、能够改善肠道微生物组成或活性而对宿主健康有益的发酵性食品成分,一般不能被机体消化吸收;益生菌和益生元的组合即为合生元;后生元是对宿主有健康益处的失活的微生物成分或其代谢产物^[220]。益生菌可作为药物或膳食补充剂应用,然而,膳食补充剂主要是针对普通人群用以改善或维持健康,在质量监督标准方面与药物存在差异^[220]。此外,含有同一菌种的不同益生菌药物其储藏方法、用法、用量等存在差异,临床应结合药品说明书和医生指导说明进行使用(见表1)。

5 益生菌药物的安全性

益生菌药物的安全性一直是临床医师最关注的问题。理论上,益生菌引起的副反应主要包括全身感染、机体代谢活动受损、过度免疫刺激、胃肠道副反应(如肠道气体形成)及携带和传递抗生素耐药性等^[221-222]。全球范围内有个例报道使用益生菌可引发全身感染等安全性问题,如免疫功能受损患者发生乳杆菌相关菌血症和心内膜炎^[223];在严重神经系统疾病或恶性肿瘤患者中引发酵母菌、芽孢杆菌败血症等^[224-225]。因此,对合并严重基础疾病或有免疫缺陷的特殊人群应遵照医生建议谨慎使用益生菌。

2021年一项系统性综述分析近25年来1537项研究发现,49例与儿童使用益生菌相关的侵入性感染病例,大多年龄在2岁以下,且均有促使侵入性感染发展的疾病,主要包括早产和留置静脉导管^[226]。2022年一项对早产儿使用益生菌出现败血症的系统性综述,纳入1569项研究,发现32例因益生菌引发的败血症,大多出生孕周<32周^[227]。鉴于早产儿使用益生菌的临床获益和潜在

风险并存^[228],对于早产儿应用益生菌,专家组建议,临床医生需充分与早产儿家属沟通,使其了解潜在获益和风险,且使用的益生菌菌株需满足不含抗生素耐药性质粒基因的安全条件。对于极早产儿和极低出生体重儿需谨慎应用益生菌。

肠球菌是人体肠道正常菌群,但也是常见的条件病原菌,可能具有转移抗生素耐药基因的特性^[229]。对于肠球菌益生菌菌株,建议从毒力因子等多方面仔细评估其安全性。有研究显示,屎肠球菌 R0026 株未携带耐药和毒力基因^[230];粪肠球菌 CMCC-P0003 未见明显的毒力因子表型特征,对临床常用抗生素未出现耐药结果^[231],可能提示肠球菌不同菌株间生物学特性存在差异。

此外,在临床上选择益生菌时,关注其辅料成分同样至关重要,如部分益生菌药物辅料中含有牛奶成分,对于牛奶过敏的患儿则会发生过敏症状;有的益生菌药物中含有乳糖成分,可能会加重乳糖不耐受患儿的病情。故在选择益生菌药物时应关注其辅料成分,避免选择含有加重患儿病情的辅料成分的益生菌药物。

6 结语

本指南通过梳理和总结国内临床使用益生菌药物和菌种的临床证据,对其在胃肠道疾病、肝胆疾病、新生儿疾病、过敏性疾病、反复呼吸道感染等疾病中的应用给出了推荐意见,并就益生菌使用和评价中应注意的问题以及益生菌药物的安全性进行讨论,以供临床参考。需注意的是,本指南中,对于没有在某一疾病中进行评价或推荐的益生菌,并不代表其对该疾病没有效果,只是目前在这方面的临床研究证据欠缺或仅有个别报道,提示将来需要在这些疾病开展进一步研究。

利益冲突 本指南的制定与任何企业无关联,无影响其科学性与可信度的经济利益冲突

参考文献

[1] 国家儿童医学中心(北京),《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 微生态制剂儿科处方审核建议[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(6): 415-423.

[2] Depoorter L, Vandenplas Y. Probiotics in pediatrics. a review and practical guide[J]. Nutrients, 2021, 13(7): 2176.

[3] 中华预防医学会微生态学分会儿科学组. 益生菌儿科临床应用循证指南[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(2): 81-90.

[4] 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.

[5] Szajewska H, Kołodziej M, Zalewski BM. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children— a 2020 update [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51(7): 678-688.

[6] 张胤,朱衡,刘庆,等. 双歧杆菌三联活菌片辅助治疗小儿急性感染性腹泻的效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9): 1427-1431.

[7] 古碧霞. 金双歧治疗婴幼儿病毒性腹泻疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2011, 23(9): 841.

[8] Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25(3): 257-264.

[9] 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.

[10] 蔡海芳. 双歧杆菌三联活菌散对儿童轮状病毒性肠炎患者肠道菌群及肠黏膜通透性的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(4): 434-437.

[11] 谢咏梅,高珊,王丽媛,等. 益生菌与口服免疫球蛋白辅助治疗儿童轮状病毒肠炎的疗效比较[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(11): 1000-1005.

[12] 王丽媛,谢咏梅,汪志凌,等. 益生菌调节轮状病毒肠炎患儿肠道菌群的动态变化[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(7): 489-491.

[13] 赵小玲,伍佩鸣,彭大侠. 妈咪爱与利巴韦林治疗婴幼儿轮状病毒肠炎 148 例报告[J]. 中国实用儿科杂志, 1998, 13(3): 27-28.

[14] 郭彤,蒋红英. 妈咪爱联合利巴韦林、思密达治疗婴幼儿轮状病毒肠炎的观察[J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(6): 545-546.

[15] 侯冰文,涂建平. 常乐康佐治婴幼儿急性腹泻疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2004, 16(3): 185.

[16] 柴昶虹. 酪酸梭菌活菌散联合抗菌药治疗小儿急性细菌感染性腹泻临床疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(10): 936-938.

[17] 赵红立,秦立波. 酪酸梭菌活菌散与蒙托石散间隔联用治疗婴幼儿病毒性腹泻疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2011, 23(1): 60-61.

[18] 李侠,徐华,詹玲,等. 蜡芽芽孢杆菌活菌制剂与蒙脱石联合治疗小儿病毒性腹泻[J]. 中国新药与临床杂志, 2001, 20(5): 396-398.

[19] 王战胜,王世秀. 整肠生与双嗜达莫联合治疗小儿轮状病毒肠炎 156 例[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(10): 617-618.

[20] 李亚娟. 普乐拜尔与利巴韦林治疗婴幼儿轮状病毒肠炎 148 例[J]. 实用儿科临床杂志, 2003, 18(3): 236.

[21] Li YT, Xu H, Ye JZ, et al. Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in treatment of acute pediatric diarrhea: A systematic

- review with meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25 (33):4999-5016.
- [22] Dubey AP, Rajeshwari K, Chakravarty A, et al. Use of VSL[sharp]3 in the treatment of rotavirus diarrhea in children: preliminary results [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42 (Suppl 3 Pt 1):S126-149.
- [23] Dinleyici EC, Dalgic N, Guven S, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2015, 91(4):392-396.
- [24] Dinleyici EC, PROBAGE Study Group, Vandenplas Y. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 effectively reduces the duration of acute diarrhoea in hospitalized children [J]. *Acta Paediatr*, 2014, 103(7):300-305.
- [25] 杨艳君. 儿童迁延性腹泻患者肠道菌群和肠黏膜屏障功能的变化以及双歧杆菌三联活菌散的干预作用 [J]. *中国微生态学杂志*, 2018, 30(6):700-702.
- [26] 谢晓丽, 周文智, 张辉, 等. 双歧杆菌活菌制剂治疗婴幼儿迁延性、慢性腹泻随机对照研究 [J]. *中国微生态学杂志*, 2004, 16(5):314.
- [27] 刘方旭, 许乐. 双歧杆菌四联活菌片治疗迁延性、慢性腹泻的随机对照临床研究 [J]. *中华消化杂志*, 2016, 36(12):822-825.
- [28] 周君芬. 布拉酵母菌散联合蒙脱石散治疗儿童迁延性腹泻的疗效观察 [J]. *中国微生态学杂志*, 2014, 26(7):815-817.
- [29] 许丹彦. 金双歧联合思密达治疗小儿迁延性腹泻 80 例分析 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2011, 19(4):416.
- [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] 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.
- [33] Basu S, Chatterjee M, Ganguly S, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG in persistent diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2007, 41 (8):756-760.
- [34] McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment [J]. *Future Microbiol*, 2008, 3 (5):563-578.
- [35] Lukasik J, Dierix T, Besseling-van der Vaart I, et al. Multispecies probiotic for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Pediatr*, 2022, 176(9):860-866.
- [36] Baù M, Moretti A, Bertoni E, et al. Risk and protective factors for gastrointestinal symptoms associated with antibiotic treatment in children: a population study [J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2020, 23(1):35-48.
- [37] Xu HB, Jiang RH, Sheng HB. Meta-analysis of the effects of *Bifidobacterium* preparations for the prevention and treatment of pediatric antibiotic-associated diarrhea in China [J]. *Complement Ther Med*, 2017, 33:105-113.
- [38] Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(7):793-801.
- [39] 布拉氏酵母菌预防儿童肺炎继发腹泻临床协作组. 布拉氏酵母菌预防儿童肺炎继发性腹泻的多中心随机对照研究 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(11):866-871.
- [40] 林晓晓, 蔡喆, 林光勇. 布拉氏酵母菌散剂预防婴幼儿抗菌药物相关性腹泻临床观察 [J]. *中国微生态学杂志*, 2018, 30(3):327-329.
- [41] 万朝敏, 俞慧, 刘钢, 等. 布拉酵母菌预防婴幼儿抗生素相关性腹泻的多中心随机对照研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(5):349-354.
- [42] 柴建华, 常洪美, 李炼. 布拉酵母菌预防我国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(3):284-288.
- [43] 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.
- [44] 甄兴刚, 千海琴, 朱永杰, 等. 益生菌对化脓性扁桃腺炎治疗后发生抗生素相关性腹泻的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(5):101-104.
- [45] 刘浩, 陈鸿健, 邢益平, 等. 双歧杆菌三联活菌在小儿抗生素相关性腹泻预防与治疗的临床观察 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(22):5685-5687.
- [46] 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.
- [47] 朱小莉, 姚炳华, 张亚明. 培菲康预防婴幼儿呼吸道感染继发腹泻的疗效观察 [J]. *现代预防医学*, 2012, 39(10):2465-2466.
- [48] 柯丹红, 高璇璇, 李联侨. 微生态制剂预防新生儿抗生素相关性腹泻的临床研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2009, 19(10):1211-1213.
- [49] 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.
- [50] 余霞辉, 舒红文, 罗健, 等. 金双歧辅助治疗小儿扁桃腺炎的临床研究 [J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(2):169-173.
- [51] 赵璇珠, 高锐, 李玲. 应用金双歧防治婴幼儿肺炎继发性腹泻的临床分析 [J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(14):2626-2628.
- [52] 梁秀安. 微生态制剂预防儿科 ICU 抗生素相关性腹泻的临床观察 [J]. *中国微生态学杂志*, 2005, 17(5):385-387.
- [53] 尤月娟, 高云华. 枯草杆菌二联活菌散防治抗生素相关性腹泻疗效的系统评价 [J]. *中国药房*, 2015, 36(27):3806-3808.
- [54] 卢光全, 李儒贵. 双歧杆菌四联活菌片预防小儿抗生素相关性腹泻疗效观察 [J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(6):692-

- 695.
- [55] 胡祥英,宋欣宜,郑光强,等.双歧杆菌四联活菌在预防小儿抗生素相关性腹泻的临床应用[J].中国微生态学杂志,2009,21(8):745-746.
- [56] Zhou Q, Dai W, Bao Y, et al. Baseline gut microbiome impacts probiotics *Bacillus licheniformis* CMCC63516 in modulating the gut microbiome and preventing antibiotic-associated diarrhea: A double-blind, randomized controlled trial [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(4): e1184.
- [57] 王秀华,赵红立,周慧,等.凝结芽孢杆菌活菌片预防小儿肺炎继发性腹泻疗效观察[J].中国微生态学杂志,2012,24(6):534-536.
- [58] 刘军,马红玲.酪酸梭菌活菌散防治小儿肺炎继发性腹泻的效果及卫生经济学评价[J].中国微生态学杂志,2015,27(3):313-317.
- [59] 马春英,姚晶晶.宝乐安预防抗生素相关性腹泻的临床疗效[J].中国微生态学杂志,2015,27(2):178-181.
- [60] 周慧,李洪福,崔云龙.酪酸梭菌活菌散与抗菌药间隔序贯应用预防抗生素相关性腹泻疗效观察[J].中国微生态学杂志,2009,21(8):743-744.
- [61] 张赤,彭罕鸣,曹晓晓,等.双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊预防小儿肺炎继发性腹泻180例临床观察[J].中国药房,2010,21(18):1687-1689.
- [62] Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(10): 1149-1157.
- [63] Esposito C, Roberti A, Turrà F, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea and related complications in pediatric patients who underwent hypospadias repair: a comparative study using probiotics vs placebo [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2018, 10(2): 323-328.
- [64] Thet D, Areepium N, Siritientong T. Effects of probiotics on chemotherapy-induced diarrhea [J]. *Nutr Cancer*, 2023, 75(10): 1811-1821.
- [65] Lu D, Yan J, Liu F, et al. Probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea: a meta-analysis [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2019, 28(4): 701-710.
- [66] Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(1): 16-27.
- [67] Sood A, Midha V, Makharia GK, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7(11): 1202-1209.
- [68] Tursi A, Brandimarte G, Papa A, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(10): 2218-2227.
- [69] Miele E, Pascarella F, Giannetti E, et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(2): 437-443.
- [70] Devanarayana NM, Rajindrajith S. Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(21): 2211-2235.
- [71] Korterink JJ, Ockeloen L, Benninga MA, et al. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *Acta Paediatr*, 2014, 103(4): 365-372.
- [72] Fatahi S, Hosseini A, Sohoul M, et al. Effects of probiotic supplementation on abdominal pain severity in pediatric patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *World J Pediatr*, 2022, 18(5): 320-332.
- [73] Xu HL, Zou LL, Chen MB, et al. Efficacy of probiotic adjuvant therapy for irritable bowel syndrome in children: A systematic review and meta-analysis [J]. *P Lo S One*, 2021, 16(8): e0255160.
- [74] 宗英红,朱璐卡,胡国华.逍遥丸联合布拉氏酵母菌治疗儿童肠易激综合征临床疗效观察[J].中国微生态学杂志,2016,28(4):443-445.
- [75] Francavilla R, Miniello V, Magistà AM, et al. A randomized controlled trial of *Lactobacillus* GG in children with functional abdominal pain [J]. *Pediatrics*, 2010, 126(6): e1445-1452.
- [76] Gawrońska A, Dziechciarz P, Horvath A, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG for abdominal pain disorders in children [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(2): 177-184.
- [77] Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(12): 1302-1310.
- [78] Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51(1): 24-30.
- [79] 杨婷,江米足.儿童功能性便秘的诊治进展[J].中华儿科杂志,2020,58(7):611-614.
- [80] Kubota M, Ito K, Tomimoto K, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and magnesium oxide in children with functional chronic constipation: a double-blind and randomized clinical trial [J]. *Nutrients*, 2020, 12(1): 225.
- [81] Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, et al. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *J Pediatr*, 2010, 157(4): 598-602.
- [82] Tabbers MM, de Milliano I, Roseboom MG, et al. Is *Bifidobacterium breve* effective in the treatment of childhood constipation? Results from a pilot study [J]. *Nutr J*, 2011, 10: 19.

- [83] Carrie AMW, Benninga MA, Tabbers MM. Effectiveness of probiotics in children with functional abdominal pain disorders and functional constipation: A systematic review [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52(Suppl 1):S10-S26.
- [84] Wojtyniak K, Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children [J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 176(9):1155-1162.
- [85] Liu L, Wang A, Shi H, et al. Efficacy and safety of probiotics and synbiotics for functional constipation in children: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Clin Nutr*, 2023, 42(10):1817-1826.
- [86] 中华医学会儿科学分会消化学组, 中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会消化学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童功能性消化不良诊断和治疗共识(2022版) [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(8):751-755.
- [87] Committee HM. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents [J]. *Pediatrics*, 2006, 118(3):1279-1286.
- [88] Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, et al. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management [J]. *Gut*, 2019, 68(11):2080-2091.
- [89] Aponte M, Murru N, Shoukat M. Therapeutic, prophylactic, and functional use of probiotics: a current perspective [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11:562048.
- [90] 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.
- [91] 中华医学会儿科学分会消化学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童幽门螺杆菌感染诊治专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(7):496-498.
- [92] Lai HH, Lai MW. Treatment of pediatric *Helicobacter pylori* infection [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(6):11060757.
- [93] Shi X, Zhang J, Mo L, et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis [J]. *BMC Med*, 2019, 98(15):e15180.
- [94] Penumetcha SS, Ahluwalia S, Irfan R, et al. The efficacy of probiotics in the management of *Helicobacter pylori*: a systematic review [J]. *Cureus*, 2021, 13(12):e20483.
- [95] 贺金娥, 王微, 高春燕. 布拉氏酵母菌散剂联合三联疗法对儿童幽门螺杆菌感染的治疗 [J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(2):171-173.
- [96] 梅昭均, 李丹丹, 罗再春, 等. 布拉氏酵母菌补充三联疗法根除儿童幽门螺杆菌的疗效: 随机对照试验的 Meta 分析 [J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(2):161-165.
- [97] 许玲芬, 杨晓琳, 郭静, 等. 酪酸梭菌二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.
- [98] 杨映, 黄建亭, 邵山鹰. 益生菌联合三联疗法治疗小儿幽门螺杆菌感染的疗效分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(23):5757-5758, 5761.
- [99] 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.
- [100] 王东伟, 吴捷. 婴儿胆汁淤积性肝病的治疗进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2021, 48(12):838-842.
- [101] 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.
- [102] 江玲, 单庆文, 王琳琳, 等. 益生菌治疗对婴儿胆汁淤积性肝病肠道菌群及相关细胞因子的影响 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(12):945-948.
- [103] 李红, 鄢素琪, 王芳, 等. 双歧杆菌三联活菌对婴儿胆汁淤积性肝病患儿肝功能的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(22):1996-1998.
- [104] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(6):770-786.
- [105] 曹秀廷, 孟伟明, 苏延娟, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊治疗乙型肝炎肝硬化肝硬化的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(14):1601-1603.
- [106] 丁道献, 朱贤勇. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片对肝硬化自发性腹膜炎患者肠黏膜屏障功能的保护作用 [J]. *中国微生态学杂志*, 2014, 26(5):549-551.
- [107] 李波, 邓存良. 恩替卡韦联合双歧杆菌乳杆菌三联活菌片治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床疗效观察 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(5):669-672.
- [108] 卢世云, 潘秀珍. 益生菌对肝硬化自发性腹膜炎的预防及对肝功能的影响 [J]. *中国微生态学杂志*, 2018, 30(10):1181-1184.
- [109] 陈欢, 袁慧鑫, 李秀惠. 双歧杆菌活菌制剂联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化临床疗效的 meta 分析 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(3):258-264.
- [110] 那妍, 娄宪芝. 微生态制剂联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效 [J]. *中国医科大学学报*, 2020, 49(2):144-146.
- [111] 王军梅, 靳晓利. 微生态制剂辅助治疗肝硬化肝性脑病的疗效及对肠道菌群的影响 [J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(1):74-77.
- [112] 郭婧, 张军, 郑鹏远. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片对肝硬化腹水白细胞计数及腹泻影响的临床观察 [J]. *中国微生态学杂志*, 2013, 25(5):577-579.
- [113] Xia X, Chen J, Xia J, et al. Role of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with HBV-induced liver cirrhosis [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(9):3596-3604.
- [114] 占国清, 谭华炳, 李儒贵, 等. 枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊对肝硬化失代偿期患者的临床疗效 [J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(10):1169-1172.
- [115] 曹玲, 彭玲玲, 李秀婷. 枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊对失代偿期肝硬化患者的保护作用 [J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(2):182-185.
- [116] Shi J, Li F. Clinical study of probiotics combined with lactulose for minimal hepatic encephalopathy treatment [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 35(7):777-781.
- [117] Maslennikov R, Efremova I, Ivashkin V, et al. Effect of probiotics on hemodynamic changes and complications

- associated with cirrhosis: A pilot randomized controlled trial[J]. *World J Hepatol*, 2022, 14(8): 1667-1677.
- [118] 蔡丽蓉, 王雯. 地衣芽胞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.
- [119] 柴能明, 郑平燕. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊对慢性乙型肝炎后肝硬化患者肝功能及血清细胞因子水平的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2014, 26(8): 910-913.
- [120] 王炯, 刘敏, 王军, 等. 酪酸梭菌治疗轻微型肝性脑病的临床疗效[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(5): 541-544.
- [121] Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(6): 1327-1337.
- [122] Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, et al. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(6): 1003-1008.
- [123] Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Randomised clinical trial: Lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(10): 1113-1125.
- [124] Thänert R, Keen EC, Dantas G, et al. Necrotizing enterocolitis and the microbiome: current status and future directions [J]. *J Infect Dis*, 2021, 223(12 Suppl 2): S257-S263.
- [125] Gupta A, Paria A. Etiology and medical management of NEC [J]. *Early Hum Dev*, 2016, 97: 17-23.
- [126] van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, et al. Probiotics and preterm infants: a position paper by the European society for paediatric gastroenterology hepatology and nutrition committee on nutrition and the European society for paediatric gastroenterology hepatology and nutrition working group for probiotics and prebiotics [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020, 70(5): 664-680.
- [127] 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.
- [128] 宫晨, 杨琍琦, 程雁. 益生菌对NICU早产儿的肠道菌群代谢功能及临床疾病的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(7): 1132-1136.
- [129] 茹彩旺, 吴福根, 秦涛, 等. 双歧杆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*, 2013, 25(1): 45-46, 49.
- [130] 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.
- [131] 乔立兴, 唐月华, 王伟, 等. NICU内早产儿早期肠道内添加益生菌的临床观察[J]. *中国微生态学杂志*, 2012, 24(11): 1011-1013.
- [132] Gao X, Wang Y, Shi L, et al. Effect and safety of *Saccharomyces boulardii* for neonatal necrotizing enterocolitis in preterm infants: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Trop Pediatr*, 2021, 67(3): 22.
- [133] 赵林静, 张磊, 石计朋. 酪酸梭菌三联活菌散预防极低出生体重儿坏死性小肠结肠炎 112 例[J]. *医药导报*, 2015, 34(3): 350-353.
- [134] Men G, Wang L, Lu X, et al. Can *Enterococcus faecium* prevent NEC in preterm infants: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Med*, 2023, 102(32): e34787.
- [135] 朱峰, 黄启凌, 李莹莹. 双歧杆菌四联活菌片预防极低出生体重儿坏死性小肠结肠炎[J]. *医药导报*, 2013, 32(5): 614-615.
- [136] 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.
- [137] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(10): 745-748.
- [138] Liu W, Liu H, Wang T, et al. Therapeutic effects of probiotics on neonatal jaundice [J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(5): 1172-1175.
- [139] 吕一枝, 李志飞, 徐军, 等. 茵栀黄口服液联合枯草杆菌二联活菌颗粒治疗新生儿病理性黄疸临床观察[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(4): 1007-1009.
- [140] Demirel G, Celik IH, Erdev O, et al. Impact of probiotics on the course of indirect hyperbilirubinemia and phototherapy duration in very low birth weight infants [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(2): 215-218.
- [141] Jiao Y, Jin Y, Meng H, et al. An analysis on treatment effect of blue light phototherapy combined with Bifico in treating neonatal hemolytic jaundice [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 1360-1364.
- [142] 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]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(10): 1143-1148.
- [143] 龚春竹, 程昕然. 金双歧预防早期新生儿高胆红素血症的临床观察[J]. *中国微生态学杂志*, 2018, 30(3): 317-319.
- [144] 周川芬, 柴建华, 贺竹, 等. 金双歧辅助治疗新生儿高胆红素血症疗效的 Meta 分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(12): 1396-1400.
- [145] 唐炜, 卢红艳, 孙勤, 等. 布拉氏酵母菌联合光疗治疗新生儿高胆红素血症的疗效: 前瞻性随机对照研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(11): 1149-1153.
- [146] Hu D, Wang Y, Yang S, et al. Impact of *Saccharomyces boulardii* on jaundice in premature infants undergoing phototherapy [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2023, 99(3): 263-268.
- [147] 孙丽华. 常乐康治疗新生儿高胆红素血症 46 例[J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(S1): 165.
- [148] 李灵, 郑永霞, 陈边防. 宝乐安联合金酸萍颗粒对新生儿黄疸的治疗[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(6): 712-714.
- [149] 姚建宏, 李小艳, 张新华, 等. 酪酸梭菌活菌散辅助治疗新生儿黄疸的随机多中心临床疗效观察[J]. *中国微生态学*

- 杂志,2016,28(10):1178-1180.
- [150] 张慧娟,王翠霞,董一慧,等.茵栀黄联合三联活菌治疗新生儿黄疸的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(19):1742-1744,1748.
- [151] 田杰,郭沂新.地衣芽孢杆菌治疗新生儿母乳性黄疸的疗效观察[J].中国微生态学杂志,2016,28(10):1172-1174.
- [152] 郭红,王秀华,魏红娟,等.凝结芽孢杆菌活菌片治疗母乳性黄疸的临床观察[J].中国微生态学杂志,2012,24(8):733-734.
- [153] 欧燕芬.源首胶囊治疗新生儿高胆红素血症疗效观察[J].中国微生态学杂志,2005,17(6):463.
- [154] Mutlu M, Aslan Y, Kader Ş, et al.Preventive effects of probiotic supplementation on neonatal hyperbilirubinemia caused by isoimmunization [J].Am J Perinatol, 2020, 37(11):1173-1176.
- [155] 中国医师协会新生儿科医师分会循证专业委员会.早产儿喂养不耐受临床诊疗指南(2020)[J].中国当代儿科杂志,2020,22(10):1047-1055.
- [156] Qiao LX, Zhu WY, Zhang HY, et al.Effect of early administration of probiotics on gut microflora and feeding in pre-term infants: a randomized controlled trial [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(1):13-16.
- [157] 陈艳娟,谢润华,余文霞,等.微生态制剂对早产儿喂养不耐受及早期生长发育的影响[J].实用儿科临床杂志,2008,23(14):1108-1109.
- [158] 杨璐颖,阮晓宇,王灵芝.益生菌联合早期微量喂养对早产儿肠道菌群及免疫功能影响的相关性研究[J].中国微生态学杂志,2019,31(6):694-698.
- [159] 贺湘英,李琪,梁琨,等.金双歧片治疗极低出生体重儿喂养不耐受[J].实用儿科临床杂志,2007,22(2):138-139.
- [160] 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.
- [161] 胡文辉,应亚萍,金丽虹.双歧杆菌三联活菌散联合非营养性吸吮对喂养不耐受早产儿血清胃肠激素水平的影响[J].中国微生态学杂志,2020,32(12):1438-1440.
- [162] 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].中国微生态学杂志,2009,21(5):451-452.
- [163] 李学英.早期应用微生态制剂对极低出生体重儿影响的临床观察[J].中国微生态学杂志,2016,28(11):1299-1302.
- [164] Xu L, Wang Y, Wang Y, et al.A double-blinded randomized trial on growth and feeding tolerance with *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in formula-fed preterm infants [J].J Pediatr (Rio J), 2016, 92(3):296-301.
- [165] 周学锋,童露云.布拉酵母菌散联合早期微量喂养对早产儿喂养不耐受及肠道菌群的影响[J].中国微生态学杂志,2019,31(8):919-922.
- [166] 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.
- [167] 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].中国微生态学杂志,2011,23(4):342-343.
- [168] 姜丽,徐浩,孙玄,等.早期口服益生菌对早产儿免疫系统及消化系统的影响[J].中国微生态学杂志,2020,32(9):1050-1055.
- [169] Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, et al.Probiotic supplementation and late-onset sepsis in preterm infants: a meta-analysis [J].Pediatrics, 2016, 137(3):e20153684.
- [170] 黎杰勇,何志勋,王伟名,等.益生菌预防极低出生体重儿迟发型败血症的Meta分析[J].中国当代儿科杂志,2021,23(6):599-607.
- [171] Deshpande G, Jape G, Rao S, et al.Benefits of probiotics in preterm neonates in low-income and medium-income countries: a systematic review of randomised controlled trials [J].BMJ Open, 2017, 7(12):e017638.
- [172] Deshmukh M, Patole S.Prophylactic probiotic supplementation for preterm neonates—a systematic review and Meta-analysis of nonrandomized studies [J].Adv Nutr, 2021, 12(4):1411-1423.
- [173] 任亚方,王琍琍.微生态制剂对早产儿肠道细菌定植的影响[J].中国当代儿科杂志,2010,12(3):192-194.
- [174] Oncel MY, Sari FN, Arayici S, et al.*Lactobacillus reuteri* for the prevention of necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial [J].Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2014, 99(2):F110-115.
- [175] Athalye-Jape G, Rao S, Patole S.*Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as a probiotic for preterm neonates: a strain-specific systematic review [J].J Parenter Enteral Nutr, 2016, 40(6):783-794.
- [176] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会皮肤病学分会,等.儿童特应性皮炎基层诊疗指南(2023年)[J].中华全科医师杂志,2023,22(1):8-18.
- [177] 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.
- [178] 官正进,林敏.布拉氏酵母菌联合左西替利嗪治疗小儿特应性皮炎的临床疗效及安全性评价[J].中国微生态学杂志,2016,28(5):561-563.
- [179] 王运玉.口服双歧杆菌三联活菌散对婴幼儿湿疹患者的疗效[J].中国微生态学杂志,2018,30(4):438-440.
- [180] 李丽萍,卢淑娇,陈美珍.口服益生菌联合丁酸氢化可的松乳膏治疗婴儿湿疹临床观察[J].中国皮肤性病学杂志,2012,26(12):1089-1090.
- [181] Lin RJ, Qiu LH, Guan RZ, et al.Protective effect of probiotics in the treatment of infantile eczema [J].Exp Ther Med, 2015, 9(5):1593-1596.
- [182] 王波,孙琦.益生菌在儿童湿疹中的治疗作用临床疗效观察[J].中国微生态学杂志,2014,26(10):1209-1210.

- [183] Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial [J]. *Allergy*, 2005, 60(4):494-500.
- [184] Wu YJ, Wu WF, Hung CW, et al. Evaluation of efficacy and safety of *Lactobacillus rhamnosus* in children aged 4-48 months with atopic dermatitis: An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017, 50(5):684-692.
- [185] Carucci L, Nocerino R, Paparo L, et al. Therapeutic effects elicited by the probiotic *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG in children with atopic dermatitis. The results of the ProPAD trial [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022, 33(8):e13836.
- [186] Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, et al. Probiotics in the management of atopic eczema [J]. *Clin Exp Allergy*, 2000, 30(11):1604-1610.
- [187] 中华儿科杂志编辑委员会, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议(2020年版) [J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(9):708-717.
- [188] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会. 儿童过敏性鼻炎诊疗——临床实践指南 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(3):169-175.
- [189] 丁蓉, 张振兴, 陆超. 微生态制剂辅助普米克令舒提高过敏性鼻炎患儿免疫功能 [J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(1):57-61.
- [190] Wang X, Tan X, Zhou J. Effectiveness and safety of probiotic therapy for pediatric allergic rhinitis management: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2022, 162:111300.
- [191] 陶雪莹, 岑超, 何俐莹. 过敏性鼻炎患儿肠道菌群变化及双歧杆菌三联活菌散对其辅助治疗效果 [J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(12):1409-1412.
- [192] 邵莉, 苏婵, 胡国华. 布拉氏酵母菌联合孟鲁斯特钠治疗变应性鼻炎的疗效观察 [J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(1):78-81.
- [193] 方国兴, 李忠, 苏婵, 等. 布拉氏酵母菌联合盐酸左西替利嗪治疗小儿变应性鼻炎的疗效观察 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(21):1649-1652.
- [194] Basturk A, Isik İ, Atalay A, et al. Investigation of the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in infants with cow's milk protein allergy: a randomised double-blind placebo-controlled trial [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2020, 12(1):138-143.
- [195] Tan W, Zhou Z, Li W, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG for cow's milk allergy in children: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9:727127.
- [196] Sun S, Chang G, Zhang L. The prevention effect of probiotics against eczema in children: an update systematic review and meta-analysis [J]. *J Dermatolog Treat*, 2022, 33(4):1844-1854.
- [197] 殷道根, 何珍, 段学燕, 等. 孕期及婴幼儿期补充益生菌预防儿童特应性皮炎效果的Meta分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(1):82-88.
- [198] Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2001, 357(9262):1076-1079.
- [199] Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, et al. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(4):1019-1021.
- [200] Lundelin K, Poussa T, Salminen S, et al. Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention: Evidence from a follow-up study of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28(2):170-175.
- [201] Wickens K, Black PN, Stanley TV, et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(4):788-794.
- [202] Wickens K, Barthow C, Mitchell EA, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in early life on the cumulative prevalence of allergic disease to 11 years [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(8):808-814.
- [203] Schmidt RM, Pilmann LR, Bruun S, et al. Probiotics in late infancy reduce the incidence of eczema: A randomized controlled trial [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019, 30(3):335-340.
- [204] Canani RB, Costanzo MD, Bedogni G, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(6):1906-1913.
- [205] 林立, 李昌崇. 儿童反复呼吸道感染判断条件和防治 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(4):249-252.
- [206] 张波. 反复呼吸道感染的临床概念和处理原则 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(62):194.
- [207] Li KL, Wang BZ, Li ZP, et al. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection [J]. *World J Pediatr*, 2019, 15(3):255-261.
- [208] 方国兴, 胡国华. 维生素D联合布拉氏酵母菌治疗小儿反复呼吸道感染的临床疗效研究 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(34):4284-4288.
- [209] 张新红. 酪酸梭菌活菌胶囊和羧甲淀粉钠联用对反复呼吸道感染患儿的免疫调节作用 [J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(10):1181-1184.
- [210] Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy—a randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Br J Nutr*, 2009, 101(11):1722-1726.
- [211] Wu J, Gan T, Zhang Y, et al. The prophylactic effects of BIFICO on the antibiotic-induced gut dysbiosis and gut microbiota [J]. *Gut Pathog*, 2020, 12:41.

- the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2023, 76(2):232-247.
- [14] van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, et al. Probiotics and preterm infants: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020, 70(5):664-680.
- [15] 国家儿童医学中心(北京).《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 微生物制剂儿科处方审核建议[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(6):415-423.
- [16] 国家卫生健康委. 关于《可用于食品的菌种名单》和《可用于婴幼儿食品的菌种名单》更新的公告[EB/OL]. (2022-08-25) [2023-09-21] <http://www.nhc.gov.cn/sps/s7892/202208/1d6c229d6f744b35827e98161c146afb.shtml>
- [17] 张晋东, 郭阳阳, 段丽萍. 下一代益生菌的研究进展[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(6):697-702.
- [18] Singh TP, Natraj BH. Next-generation probiotics: a promising approach towards designing personalized medicine [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2021, 47(4):479-498.
- [19] 周鑫, 张雪, 陈耀凯, 等. *Akkermansia muciniphila* 作为下一代益生菌的潜力[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(2):239-244.
- [20] 贺凯茹, 乌日娜, 丁瑞雪, 等. 下一代益生菌 Akk 菌的研究进展[J]. 微生物学通报, 2022, 49(6):2308-2324. (2023-10-12收稿)

(上接第 15 页)

- [212] Chang HY, Chen JH, Chang JH, et al. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An updated meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0171579.
- [213] Chi C, Li C, Buys N, et al. Effects of probiotics in preterm infants: a network Meta-analysis [J]. *Pediatrics*, 2021, 147(1):e20200706.
- [214] Jiang T, Zhang H, Xu X, et al. Mixed probiotics decrease the incidence of stage II-III necrotizing enterocolitis and death: A systematic review and meta-analysis [J]. *Microb Pathog*, 2020, 138:103794.
- [215] D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis [J]. *BMJ*, 2002, 324(7350):1361.
- [216] Fang HR, Zhang GQ, Cheng JY, et al. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur J Pediatr*, 2019, 178(1):7-16.
- [217] Zhong H, Wang XG, Wang J, et al. Impact of probiotics supplement on the gut microbiota in neonates with antibiotic exposure: an open-label single-center randomized parallel controlled study [J]. *World J Pediatr*, 2021, 17(4):385-393.
- [218] 冯东华, 郑钟立, 林勇平, 等. 益生菌对 16 种抗生素的耐药性分析[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(10):1176-1180.
- [219] Zhao M, Shen C, Ma L. Treatment efficacy of probiotics on atopic dermatitis, zooming in on infants: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Dermatol*, 2018, 57(6):635-641.
- [220] World gastroenterology. Probiotics and prebiotics [EB/OL]. (2023-02-01) [2023-11-27] <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
- [221] Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(Suppl 2):S129-134.
- [222] Kothari D, Patel S, Kim SK. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111:537-547.
- [223] Ambesh P, Stroud S, Franzova E, et al. Recurrent *Lactobacillus* bacteremia in a patient with leukemia [J]. *J Invest Med High Impact Case Rep*, 2017, 5(4):2324709617744233.
- [224] Burkhardt O, Köhnlein T, Pletz M, et al. *Saccharomyces boulardii* induced sepsis: successful therapy with voriconazole after treatment failure with fluconazole [J]. *Scand J Infect Dis*, 2005, 37(1):69-72.
- [225] Oggioni MR, Pozzi G, Valensin PE, et al. Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis* [J]. *J Clin Microbiol*, 1998, 36(1):325-326.
- [226] D'Agostin M, Squillaci D, Lazzarini M, et al. Invasive infections associated with the use of probiotics in children: a systematic review [J]. *Children (Basel)*, 2021, 8(10):924.
- [227] Kulkarni T, Majarikar S, Deshmukh M, et al. Probiotic sepsis in preterm neonates—a systematic review [J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(6):2249-2262.
- [228] Underwood MA. Arguments for routine administration of probiotics for NEC prevention [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2019, 31(2):188-194.
- [229] Wang X, Yang Y, Huycke MM. Risks associated with enterococci as probiotics [J]. *Food Res Int*, 2020, 129:108788.
- [230] 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.
- [231] 中华消化杂志编辑委员会. 双歧杆菌三联活菌散/胶囊应用于消化系统疾病的中国专家共识(2021版)[J]. 中华消化杂志, 2022, 42(4):224-239. (2023-11-27收稿)