

DOI:10.19538/j.ek2024080601

《欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养学学会关于益生菌治疗儿童胃肠道疾病的立场文件》解读

吕 焱,甄长君,陈 洁

【摘要】 肠道菌群对人类健康有着不可忽视的关键性作用,而益生菌是靶向肠道菌群重要且有效的干预手段之一。欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养学学会(ESPGHAN)益生菌和益生元工作组近年来发布了若干份关于使用益生菌预防或治疗儿童胃肠道疾病的临床指南。而2022版ESPGHAN关于益生菌治疗儿童胃肠道疾病的立场文件对早期指南中所包含的适应证进行了更新及补充,针对儿童胃肠道疾病使用益生菌提供了最全面的应用建议。该文在对文件进行解读的基础上,结合中国实际情况,以期指导医生进行临床决策。

【关键词】 益生菌;胃肠道疾病;儿童;立场文件

中图分类号:R72 文献标志码:A

Interpretation of Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of ESPGHAN LYU Yao, ZHEN Chang-jun, CHEN Jie. Department of Gastroenterology, the Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine; National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China
Corresponding author: CHEN Jie, E-mail: 6185020@zju.edu.cn

Abstract The gut microbiome plays a critical role in human health, and probiotics are one of the important and effective interventions targeting the gut microbiome. In recent years, the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Working Group published several clinical guidelines on the use of probiotics for preventing or treating gastrointestinal disorders in children. The 2022 edition of the ESPGHAN Position Paper on Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders updates and complements the indications contained in the earlier guidelines, providing the most comprehensive recommendations for the use of probiotics in pediatric gastrointestinal disorders. On the basis of the interpretation of this position paper, this article takes the situation in China into consideration, with a view to guiding pediatricians in their clinical decision-making.

Keywords probiotics; gastrointestinal disorder; child; position papers

肠道菌群在人类健康和疾病中的作用逐渐被发现和关注,多种胃肠道疾病都与肠道菌群失调有关,如功能性胃肠病(FGIDs)、坏死性小肠结肠炎(NEC)、炎症性肠病(IBD)、乳糜泻等,可能涉及免疫、内分泌、代谢及神经调节等多种因素。与成人相比,儿童和婴儿胃肠道发育尚不成熟,多种因素可对肠道菌群产生影响,导致疾病的发生,肠道菌群失调在儿童胃肠道疾病中的发病机制越来越凸显,两者之间的关系为益生菌的临床应用提供了一定的依据。益生菌源于希腊语“对生命有

益”,国际营养学界普遍认可的定义是:定植于人体内,对宿主有益的活性微生物,能产生确切健康功效,从而改善人体微生物平衡、发挥有益作用的活性微生物的总称。益生菌是儿科临床最常用的微生态制剂,在儿科胃肠道疾病、新生儿疾病中具有广泛的应用。基于这一现状,欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养学学会(ESPGHAN)在早期指南的基础上发布了2022版关于益生菌治疗儿童胃肠道疾病的立场文件,对益生菌防治儿童胃肠道疾病的适应证进行了更新及补充^[1]。文件纳入了2021年12月之前所有系统评价和(或)Meta分析,以及随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),且至少有两个RCT研究的益生菌菌株才会被写入建议。本文将结合《益生菌儿科临床应用

基金项目:浙江省自然科学基金(LQ22H160006)

作者单位:浙江大学医学院附属儿童医院消化内科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,浙江 杭州 310052

通信作者:陈洁,电子邮箱:6185020@zju.edu.cn

循证指南(2023)》^[2]和其他国内外最新共识及指南,并纳入2021年12月后发表的相关文献,对该立场文件进行归纳总结。

1 治疗急性胃肠炎

2014年,ESPGHAN 益生菌和益生元工作组首次发布了益生菌治疗儿童急性胃肠炎的立场文件,提出部分益生菌可作为补液治疗的补充疗法^[3],但在2020年更新的最新指南中给出了“弱”的建议^[4]。美国胃肠病协会(AGA)在2020版临床实践指南中也有条件地建议北美急性感染性胃肠炎儿童不要使用益生菌^[5]。Freedman等^[6]在2022年报道的两项多中心随机对照试验发现,与安慰剂相比,使用益生菌(加拿大:瑞士乳杆菌R0052和鼠李糖乳杆菌R0011的组合制剂;美国:鼠李糖乳杆菌GG)在开始治疗后并没有减轻症状的严重程度。但国内2020版及2021版相关共识仍推荐在轮状病毒感染所致的急性胃肠炎中给予益生菌治疗,在常规治疗基础上联合使用双歧杆菌三联活菌散可改善患儿肠道微生态平衡,降低肠道黏膜通透性,减少肠液的分泌和渗出^[7-8]。而孟鸿鑫^[9]和姜友志等^[10]分别在2022年报道了益生菌辅助治疗轮状病毒性肠炎患儿的单中心随机对照研究,结论均支持双歧杆菌乳杆菌三联活菌片有较好的临床疗效。

ESPGHAN在立场文件中对以下几种益生菌拟定了建议。

1.1 鼠李糖乳杆菌GG(ATCC 53103) 接受鼠李糖乳杆菌GG治疗后,患儿的腹泻持续时间及排便量减少,并且腹泻持续超过3d的风险降低,此外,对住院患儿给予鼠李糖乳杆菌GG可显著减少其的住院时间^[11]。

建议:可以推荐使用鼠李糖乳杆菌GG(ATCC 53103)(剂量 $\geq 1 \times 10^{10}$ CFU/d,连用5~7d),证据可信度:低,推荐等级:弱^[1]。

1.2 布拉氏酵母菌 布拉氏酵母菌能够减少患儿腹泻的持续时间及频率,缩短患儿的住院时间,并降低第2天至第7天发生腹泻的风险^[4,12-14]。有研究报道,与安慰剂相比,布拉氏酵母菌是减少腹泻持续时间最有效的益生菌^[15]。

建议:可推荐使用布拉氏酵母菌(250~750 mg/d,连用5~7d),证据可信度:低,推荐等级:弱^[1]。

1.3 罗伊氏乳杆菌(DSM 17938) 与安慰剂相比,应用罗伊氏乳杆菌DSM 17938可将腹泻持续时间缩短0.87 d,并增加第2天的治愈率^[16]。此外,因急性胃肠炎住院的患儿中,接受罗伊氏乳杆菌DSM 17938治疗的住院时间较短^[13]。

建议:可推荐使用罗伊氏乳杆菌DSM 17938(日剂量为 $1 \times 10^8 \sim 4 \times 10^8$ CFU,连用5d),证据可信度:非常低,推荐等级:弱^[1]。

1.4 其他 其他建议包含:(1)可推荐使用鼠李糖乳杆菌19070-2和罗伊氏乳杆菌DSM 12246的组合制剂(每株 2×10^{10} CFU,连用5d),证据可信度:非常低,推荐等级:弱。(2)不推荐使用瑞士乳杆菌R0052和鼠李糖乳杆菌R0011的组合制剂,证据可信度:中等,推荐等级:强。(3)可能不推荐使用克劳氏芽孢杆菌O/C、SIN、N/R和T菌株,证据可信度:非常低,推荐等级:弱^[1]。

2 预防抗生素相关性腹泻(AAD)

AAD是抗菌药物使用后最常见的不良反应,AAD会延长原发疾病的恢复时间、增加医疗费用,重者可引起死亡^[17]。ESPGHAN最早在2016年的指南中提出,当存在抗生素种类、抗生素治疗持续时间、年龄、住院需要、并发症或既往有AAD发作等危险因素时,推荐使用益生菌预防AAD^[18]。AGA在2020版临床实践指南中没有就使用益生菌预防AAD提出任何建议,但有条件地推荐某些益生菌用于预防接受抗生素治疗的儿童艰难梭菌感染^[5]。国内2021版的共识也指出益生菌协同抗生素应用能够明显降低AAD的发病率或减轻AAD的程度,但对免疫抑制、危重症、结构性心脏病及中央静脉导管置管等人群应该谨慎使用^[8]。值得注意的是,国内使用的益生菌菌株与国外存在差别,推荐使用布拉氏酵母菌CNCM I-745、酪酸梭菌二联活菌散、双歧杆菌三联活菌散或胶囊、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片等^[17]。刘克锋等^[19]2022年发表的Meta分析表明酪酸梭菌活菌可以有效治疗和预防婴幼儿AAD,且不良反应少。此外,黄怡秋等^[20]2023年报道的另一项Meta分析指出双歧杆菌三联活菌散或胶囊能显著提高儿童AAD的显效率和总体有效率,有助于改善临床预后并加速康复。

建议:可推荐使用高剂量的布拉氏酵母菌CNCM I-745或鼠李糖乳杆菌($\geq 50 \times 10^8$ CFU/d)与抗生素治疗同时应用以预防门诊和住院儿童AAD,

证据可信度:中等,推荐等级:强^[1]。

3 预防院内腹泻

交叉感染是院内腹泻病发生的主要原因,虽多为自限性疾病,但容易在住院患儿中发生反复的交叉感染,加重感染患儿基础疾病的病情,延长住院时间。2018年ESPGHAN益生菌和益生元工作组给出了使用益生菌预防儿童医院内腹泻的建议,并推荐使用鼠李糖乳杆菌GG,可降低医院感染性腹泻及症状性轮状病毒胃肠炎的发生风险^[21]。

建议:(1)可推荐住院期间使用鼠李糖乳杆菌GG($\geq 1 \times 10^9$ CFU/d),证据可靠度:中等,推荐等级:弱。(2)不推荐使用罗伊氏杆菌DSM 17938,证据可信度:高,推荐等级:强^[1]。

4 预防坏死性小肠结肠炎(NEC)

NEC是一种主要发生在新生儿特别是早产儿的肠道炎症性疾病,其特征以肠道损伤为主,严重者可导致肠穿孔甚至死亡,早期症状可表现为喂养不耐受、腹胀和血便。肠道菌群失调可能是引起NEC机制之一,故使用益生菌制剂促进新生儿肠道菌群平衡可能在一定程度上预防NEC^[22]。ESPGHAN在2020版益生菌和早产儿的立场文件中有条件地推荐使用单菌株益生菌鼠李糖乳杆菌GG(ATCC 53103)或婴儿双歧杆菌BB-02、乳双歧杆菌BB-12和嗜热链球菌TH-4的联合制剂来预防NEC^[23]。Samara等^[24]2022年发表的研究表明补充益生菌混合物可加速肠道微生物组的成熟,并减少极早产儿的肠道炎症。李兵飞等^[25]也在2023年报道口服双歧杆菌三联活菌散剂可有效降低早产低体重新生儿NEC的发病率,促进早产儿肠道菌群稳定,增强患儿免疫能力。但需要注意的是,由于早产儿和极低出生体重儿的免疫系统发育不成熟,使用益生菌可能会导致细菌不受控制地生长,从而增加感染和新生儿败血症的风险,因此,能否常规使用益生菌预防NEC仍具有争议^[26-27]。

建议:(1)可推荐使用鼠李糖乳杆菌GG(剂量范围 $1 \times 10^9 \sim 6 \times 10^9$ CFU),证据可靠度:低,推荐等级:弱。(2)可推荐联合使用婴儿双歧杆菌BB-02、双歧杆菌BB-12和嗜热链球菌TH-4(每种菌株 $3.0 \times 10^8 \sim 3.5 \times 10^8$ CFU),证据可信度:低,推荐等级:弱。(3)无法建议支持或反对使用罗伊氏乳杆

菌DSM 17938,证据可靠度:非常低。(4)无法建议支持或反对联合使用双歧杆菌NCDO 1453和嗜酸乳杆菌NCDO 1748,证据可靠度:非常低到中等。(5)可能不推荐使用短双歧杆菌BBG-001,证据可靠度:低至中等,推荐等级:弱。(6)可能不推荐使用布拉氏酵母菌,证据可靠度:极低至中等,推荐等级:弱^[1]。

5 幽门螺杆菌(Hp)感染

Hp感染通常发生于儿童期并持续至成年,与慢性胃炎、消化性溃疡、成年期胃癌等疾病密切相关^[28]。Hp感染可通过改变胃肠道生物、机械和黏膜免疫等屏障影响宿主的胃肠道菌群变化,此外,根除Hp所使用的抗生素治疗也会干扰儿童胃肠道菌群的平衡,导致菌群紊乱^[29]。ESPGHAN在2017年的儿童和青少年Hp感染管理指南中不建议在根除治疗中常规添加益生菌^[28],但国内《中国儿童幽门螺杆菌感染诊治专家共识(2022)》^[30]提出,益生菌可以在一定程度上减少细菌定植,联合使用可减少、治疗相关不良反应,提高患儿治疗依从性,从而在一定程度上提高Hp根除率,因此需结合患儿病情来考量是否添加益生菌。目前有证据表明布拉氏酵母菌与标准三联疗法一起给药可显著降低治疗相关不良反应的发生风险,并增加Hp根除率^[1]。

建议:可推荐Hp根除治疗时联合使用布拉氏酵母菌CNCM I-745,以提高Hp根除率并减少胃肠道不良反应,证据可靠度:非常低,推荐等级:弱^[1]。

6 炎症性肠病(IBD)

IBD是指原因不明的一组非特异性慢性胃肠道炎症性疾病,包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和未定型IBD(inflammatory bowel disease unclassified, IBDU)^[31]。IBD患者肠道菌群的多样性及丰富度降低,益生菌可通过改变肠道菌群,增加抗菌物质产生,加强肠屏障功能及黏膜免疫调节而发挥作用。有研究发现益生菌对治疗轻中度的UC有一定帮助,未发现对CD的确切疗效,但这些研究多针对成人,缺乏儿童患者的数据^[1,32]。国内最新的专家共识中也未给出是否使用益生菌治疗的意见或建议^[31]。

建议:无法建议支持或反对使用益生菌治疗

儿童IBD^[1]。

7 功能性胃肠病(FGIDs)

7.1 婴儿肠绞痛 婴儿肠绞痛是一种良性的、自限性的功能性胃肠病,是于1~4月龄出现长期哭闹和(或)难以安抚的一种行为综合征,发病机制尚不清楚,可能与胃肠道相关,但不能用生理结构或生化异常来解释,研究较多的包括微生物菌群失调或炎症、肠道和神经发育不成熟、肠激素失调等因素^[33-34]。

7.1.1 治疗婴儿肠绞痛 益生菌可减少肠道炎症反应,保护肠道黏膜屏障和上皮功能,抑制肠道病原菌的生长,从而改善婴儿肠绞痛症状^[34]。应用罗伊氏乳杆菌DSM 17938或双歧杆菌BB-12可减少母乳喂养的肠绞痛婴儿的哭闹时间,提高治疗成功率,但对配方乳品喂养的婴儿的疗效尚不明确^[35]。

建议:(1)可推荐使用罗伊氏乳杆菌DSM 17938(每日 1×10^8 CFU,至少服用21 d)治疗母乳喂养婴儿的肠绞痛,证据可靠性:中等,推荐等级:弱。(2)无法建议支持或反对在配方奶喂养的婴儿中使用罗伊氏乳杆菌DSM 17938。(3)可能推荐使用双歧杆菌BB-12(每日 1×10^8 CFU,持续21~28 d)治疗母乳喂养婴儿的肠绞痛,证据可靠性:中等,推荐等级:弱^[1]。

7.1.2 预防婴儿肠绞痛 益生菌在预防婴儿肠绞痛方面证据有限。

建议:无法建议支持或反对使用益生菌预防婴儿肠绞痛^[1]。

7.2 功能性腹痛病(functional abdominal pain disorders, FAPD) FAPD是儿童期最常见的疾病,全世界25%的儿童和婴儿受其影响,包括功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、腹型偏头痛和非特异性功能性腹痛(non-specific functional abdominal pain, FAP-NOS),可能与微生物-脑-肠轴的功能或结构完整性的破坏有关^[36]。目前,ESPGHAN和AGA均未对益生菌治疗FAPD给出具体建议,虽然有些研究发现罗伊氏乳杆菌DSM 17938和鼠李糖乳杆菌GG可缓解患者腹痛、腹泻等症状,但研究结果存在显著异质性^[1,4-5]。国内《2020年中国肠易激综合征专家共识意见》^[37]认为,益生菌对改善IBS症状有一定疗效,但无法给出结论性意见。

2023版益生菌循证指南也未对儿童FD形成推荐意见^[2]。但有共识推荐双歧杆菌三联活菌散或胶囊配合其他药物用于治疗儿童FD,以改善临床症状^[8]。陈岩岩等^[38]2023年发表的Meta分析表明双歧杆菌三联活菌散或胶囊可改善FD儿童的临床症状并缩短病程,提高血清胃动素水平,从而促进胃肠收缩,加快胃排空。

建议:(1)可推荐使用罗伊氏乳杆菌DSM 17938(剂量为每日 1×10^8 CFU~ 2×10^8 CFU)减少FAPD患儿的疼痛强度,证据可靠度:中等,推荐等级:弱。(2)可能推荐使用鼠李糖乳杆菌GG(剂量为 1×10^9 CFU~ 3×10^9 CFU,每天2次)减少IBS儿童的疼痛频率和强度,证据可靠度:中等,推荐等级:弱^[1]。

7.3 功能性便秘 2014版ESPGHAN及北美儿科胃肠病、肝脏病和营养学会指南建议,益生菌不应用于治疗儿童功能性便秘^[39]。2023版益生菌儿科循证指南也未对儿童功能性便秘形成推荐意见^[2]。但国内有共识认为双歧杆菌三联活菌散或胶囊可考虑在常规治疗药物基础上用于防治儿童功能性便秘^[8]。此外,赵倩义等^[40]2023年研究报道双歧杆菌四联活菌片联合乳果糖能够改善功能性便秘患儿的临床症状,增加排便频次,平衡肠道菌群,提高生活质量。

建议:可能不推荐使用益生菌作为治疗儿童功能性便秘的单一或辅助疗法,证据可靠度:中等,推荐等级:弱^[1]。

8 乳糜泻

乳糜泻是一种主要影响小肠的自身免疫性疾病,是由遗传易感个体摄入麸质引起^[41]。尽管在成人中有研究表明益生菌可以改善部分无麸质饮食的乳糜泻患者的持续性胃肠道症状,但数据和证据的总体质量很低,并且在儿童中缺乏相关研究^[1,41]。

建议:无法建议支持或反对将益生菌应用于儿童乳糜泻^[1]。

9 小肠细菌过度增长(SIBO)

SIBO是一种异质性疾病,与小肠内微生物的过度生长有关,其特征为非特异性胃肠道症状,如腹胀、腹痛、腹泻、肠胃胀气和呕吐,有时也有非胃肠道症状,如代谢性酸中毒和神经系统症状,通常

见于胃肠道动力和解剖结构改变、接受抑酸治疗或最近发生肠道感染的儿童^[1]。目前缺乏益生菌防治SIBO患儿的相关研究。

建议:无法建议支持或反对使用益生菌治疗或预防小肠细菌过度生长^[1]。

10 胰腺炎

在成人中,多种益生菌制剂增加了重症急性胰腺炎患者肠系膜缺血的病死率,未发现儿童胰腺炎使用益生菌的随机对照试验研究^[42-43]。国内相关共识也未给出益生菌治疗的意见或建议^[44]。

建议:无法建议支持或反对使用益生菌治疗胰腺炎^[1]。

11 结语

国内使用的益生菌种类与国外不完全相同,国内临床研究所应用的益生菌试剂或菌种也与国外有差异,而本立场文件纳入的研究也未包含国内研发的益生菌试剂^[1-2]。因此,对部分疾病,国内共识、指南或临床研究给出了与立场文件不同的意见,如双歧杆菌三联活菌散/片/胶囊可考虑用于改善儿童轮状病毒性胃肠炎、儿童AAD等^[7-10,20]。此外,部分疾病缺乏国内外儿童的研究队列,或已有研究存在异质性,仍需要更多高质量的证据进行验证。我国儿科医生在决策时,也应参考国内情况、最新研究和患儿个体差异进行评估。国内共识、指南或临床研究的不同意见或结论均已在本文相应位置注明。

益生菌正在越来越多的应用于儿童人群,但如何适当地使用益生菌仍存在一定的不确定性。此次ESPGHAN发布的益生菌治疗儿童胃肠道疾病的立场文件是广泛适用的,对于我国临床医生的决策提供了指导和意见,但同时也要结合国内具体的临床情况来进行个体化治疗。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Szajewska H, Berni CR, Domellöf M, et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2022, 76(2):232-247.
- [2] 中华预防医学会微生物学会. 益生菌儿科临床应用循证指南(2023)[J]. *中国实用儿科杂志*, 2024, 39(1):1-15.
- [3] Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(4):531-539.
- [4] Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. Use of probiotics for the management of acute gastroenteritis in children: an update [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020, 71(2):261-269.
- [5] Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(2):697-705.
- [6] Freedman SB, Finkelstein Y, Pang XL, et al. Pathogen-specific effects of probiotics in children with acute gastroenteritis seeking emergency care: a randomized trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(1):55-64.
- [7] 长三角免疫规划一体化项目组,中华医学会感染病学分会儿童感染和肝病学组. 儿童轮状病毒胃肠炎预防诊疗专家共识(2020年版)[J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(4):392-405.
- [8] 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.
- [9] 孟鸿鑫. 益生菌制剂对轮状病毒性肠炎患儿肠道菌群和免疫功能的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(2):183-186, 200.
- [10] 姜友志,陈春喜,高海元,等. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿病毒性肠炎对炎症水平及肠道菌群的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(5):580-584, 590.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Mourey F, Sureja V, Kheni D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in infants and children with acute diarrhea [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39(11):347-351.
- [14] Khan N, Munir SS. To determine outcome of probiotics in treatment of acute diarrhoea in children [J]. *Age*, 2021, 2(1):2.
- [15] Li Z, Zhu G, Li C, et al. Which probiotic is the most effective for treating acute diarrhea in children? A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Nutrients*, 2021, 13(12):4319.
- [16] Patro-Gołąb B, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for treating acute gastroenteritis in children. An update [J]. *Nutrients*, 2019, 11

- (11):2762.
- [17] 郑跃杰,武庆斌,方峰,等. 儿童抗生素相关性腹泻诊断、治疗和预防专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(6):424-430.
- [18] Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62(3):495-506.
- [19] 刘克锋,赵杰,何亮伟,等. 酪酸梭菌活菌对防治婴幼儿抗生素相关性腹泻安全性和有效性的Meta分析[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(2):168-174.
- [20] 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.
- [21] Hojsak I, Szajewska H, Canani RB, et al. Probiotics for the prevention of nosocomial diarrhea in children [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(1):3-9.
- [22] Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(3):255-264.
- [23] 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.
- [24] Samara J, Moossavi S, Alshaikh B, et al. Supplementation with a probiotic mixture accelerates gut microbiome maturation and reduces intestinal inflammation in extremely preterm infants[J]. *Cell Host & Microbe*, 2022, 30(5):696-711.
- [25] 李兵飞,丁青,武肖静,等. 口服微生态制剂对早产低体重新生儿坏死性小肠结肠炎的预防效果[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(5):554-557, 563.
- [26] 桑田,王颖. 肠道微生态与新生儿坏死性小肠结肠炎[J]. 中国小儿急救医学, 2023, 30(2):90-97.
- [27] Neu J. Probiotics and necrotizing enterocolitis [J]. *Clin Perinatol*, 2014, 41(4):967-978.
- [28] Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016) [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(6):991-1003.
- [29] 谢勇,吕农华. 幽门螺杆菌感染与胃肠道微生态研究进展[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(4):219-221.
- [30] 中华医学会儿科学分会消化组, 国家儿童医学中心消化专科联盟, 中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童幽门螺杆菌感染诊治专家共识(2022)[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(7):580-587.
- [31] 中华医学会儿科学分会消化组, 中华医学会儿科学分会临床营养学组. 儿童炎症性肠病诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(7):501-507.
- [32] 中华预防医学会微生物学会. 中国微生态调节剂临床应用专家共识(2020版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2020, 13(4):241-256.
- [33] Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al. 儿童功能性胃肠病罗马IV标准[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(1):4-14.
- [34] Zeevenhooven J, Browne PD, L'Hoir MP, et al. Infant colic: mechanisms and management [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(8):479-496.
- [35] Sung V, D'Amico F, Cabana MD, et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis [J]. *Pediatrics*, 2018, 141(1):e20171811.
- [36] Thapar N, Benninga MA, Crowell MD, et al. Paediatric functional abdominal pain disorders [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):89.
- [37] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 2020年中国肠易激综合征专家共识意见[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(12):803-818.
- [38] 陈岩岩,施晨晨,张清清,等. 双歧杆菌三联活菌散/胶囊治疗儿童功能性消化不良的Meta分析[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(6):674-680.
- [39] Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(2):258-274.
- [40] 赵倩义,豆子莹,张骁. 双歧杆菌四联活菌片联合乳果糖对儿童功能性便秘患者排便频次及肠道菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(10):1173-1177.
- [41] Catassi C, Verdu EF, Bai JC, et al. Coeliac disease [J]. *Lancet*, 2022, 399(10344):2413-2426.
- [42] Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 371(9613):651-659.
- [43] Abu-El-Haija M, Kumar S, Quiros JA, et al. Management of acute pancreatitis in the pediatric population: a clinical report from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(1):159-176.
- [44] 中华医学会儿科学分会肝胆外科学组. 小儿慢性胰腺炎诊断与治疗专家共识(2023)[J]. 中华小儿外科杂志, 2023, 44(7):577-585.

(2024-02-20收稿)