

微生物制剂—活菌制剂现状

重庆医科大学检验系87级 重庆 630046 陈婷梅

指导老师 张德纯

自抗生素问世以来,曾挽救了无数人的生命,但它在发挥其有益于人类作用的同时,不免留下了某些菌群失调的遗憾。目前常用的菌群调整疗法主要有营养调整、投菌措施、活菌制剂以及菌群促进物质,其中活菌制剂的方法疗效佳、针对性强。1981年,我国著名微生物学家魏曦教授曾预言:“光辉的抗生素之后的时代将是活菌制剂的时代!”本文主要从活菌制剂的应用入手,介绍了活菌制剂的种类、定植、作用机制等方面,并着重阐述促菌生、双歧杆菌制剂和乳杆菌等制剂的应用及临床展望。

1. 活菌制剂的概况

活菌制剂是利用对宿主无害甚至有益的活菌来拮抗外籍菌或过盛菌,通过生物拮抗作用,来达到防治疫病和提高健康水平目的的生物制剂。

1.1 常用的活菌制剂

1.1.1 乳杆菌 乳制品酸牛奶是含有活乳杆菌的牛乳,其制剂有乳杆菌发酵食品、乳杆菌菌粉及乳杆菌提取物,能入药的乳杆菌有嗜酸乳杆菌、乳酪乳杆菌、短乳杆菌、莱氏乳杆菌、植物乳杆菌和纤维二糖乳杆菌等。

1.1.2 双歧杆菌 目前是国外应用最广泛的活菌制剂,各技术先进国家几乎均有生产,如西德、美国、日本等。我国武汉首次制成双歧杆菌活菌酸乳。重庆医科大学临床微生物教研室研制的双歧豆奶经过试销,受到广大用户的认可和热烈欢迎,目前正在与厂方联系准备投入成批生产。在临床上,双歧杆菌应用方兴未艾,我国由康白等人

研制的回春生制剂是青春型双歧杆菌制剂(*Bifidobacterium adolescentis*)对肝炎、肝硬化等有较好疗效。

1.1.3 其它菌种 如大肠杆菌和肠球菌均有活菌制剂,但应用不如前两种广泛。

1.1.4 全菌群 用健康人正常大便混悬液作为一种活菌制剂,称为全菌群制剂,用它作保留灌肠,对伪膜性肠炎或其它菌交替症,在抗生素失效情况下,此是切实可行、疗效卓著的治疗方法。

1.1.5 中国独创的活菌制剂——促菌生(*Cereobiogen*)它是大连医学院康白等人从土壤中分离得到的需氧蜡样芽胞杆菌制成的生物夺氧的活菌制剂。通过临床实践证明,它对许多病理情况下的肠道功能紊乱有很好疗效。乳康生(*Lacto-cereobiogen*)是康白等人研制的第二代促菌生,其临床疗效比促菌生又有更多的优越之处。

活菌制剂进入人体能否定植,直接影响治疗效果。而它在肠道内定植必须是耐药的菌株制成的活菌制剂,如双歧杆菌。某些活菌制剂进入机体后不能繁殖,就要增加某些营养物质以促进其生产,如给予胡萝卜、乳糖、野芝麻糖等扶植双歧杆菌;用乳糖和蔗糖作为乳杆菌选择性促进剂。在活菌制剂定植时还要注意宿主的种属特异性。此外,活菌制剂的生产菌种,应用同种属的宿主中分离,这些都是影响活菌制剂定植的条件,在应用中很重要。

目前,国内外对活菌制剂的应用范围逐渐扩大,已从原来的治病过渡到防病、健身上来,许多活菌已成为食品添加剂,应用于

食品保健方面。

1.2 活菌制剂的临床应用

1.2.1 婴幼儿保健 以双歧杆菌效果最好。

1.2.2 清理肠道作用 双歧杆菌、乳杆菌、蜡样芽胞杆菌等均有此作用。

1.2.3 治疗肝昏迷 双歧杆菌和乳杆菌均能抑制肠道腐败菌和产生尿素酶的细菌,从而可治疗因血氨过高引起的肝昏迷。

1.2.4 降低胆固醇 服用乳杆菌活菌制剂能抑制羟甲基戊二酸辅酶A还原酶(hydroxymethylglutaryl CoA)从而降低胆固醇。

1.2.5 抗衰老作用 双歧杆菌可抑制肠道中需氧与兼氧菌的生长繁殖而使肠道中产氮量大为减少,而使人体延缓衰老,永葆青春。

1.2.6 防癌作用 双歧杆菌可促进吞噬细胞的吞噬活性,增进机体的一系列免疫功能,降解肠道中亚硝胺等致癌物质,刺激免疫器官的发育而达抗肿瘤作用。

1.2.7 抗创伤感染 1981年,苏联曾报告他们在头皮烧伤病人的创面上撒上正常皮肤菌群成员嗜脂性棒状杆菌,使其定植。定植后致病菌消失,感染灶也随之愈合。美国报告用健康人体的正常菌群都可以用作活菌制剂,通过生物拮抗作用来治疗外来致病菌的感染。

2. 促菌生的应用

自从Haconel提出厌氧菌是占整个正常菌群90%以上的主要成员以来,大连医学院微生物学教研室在康白教授的领导下,从生物厌氧法想到了用需氧菌作为吸氧剂。他们分离的需氧芽胞杆菌,通过鉴定和临床应用,证明分离的DM423菌株是一株安全而有效的菌种[2]。

通过康白等人的实验证明:促菌生在服药期间可以在肠道内定植,在停药后或在治愈后可自然消失。根据这一结果,有人提出

是否可以把本菌在大便中的消失作为临床治愈和菌群恢复的指标[3]。

促菌生的临床应用主要有以下几方面:

2.1 治疗婴幼儿腹泻

汪天柱等人的实验观察,促菌生对婴幼儿腹泻的治愈率为92.6%,且疗效快,无副作用,优于氯霉素治疗效果[4]。根据不同医院调查综合,促菌生对婴幼儿腹泻的治愈率为93.47%[2]。

2.2 预防和治疗急性细菌性痢疾

根据张慧贞等人观察,促菌生和抗生素在治疗菌痢时,其有效率无明显差异,但促菌生对恢复肠道正常菌群的作用优于抗生素[5]。

2.3 治疗慢性腹泻

2.4 治疗预防成人腹泻

2.5 治疗肝炎、肝硬化病人的腹胀及其它体征

华方德等人实验认为促菌生对肝炎、肝硬化具有消除腹胀、改善食欲和促进睡眠的间接治疗作用[6]。

2.6 治疗精神病

张国礼用促菌生治疗精神病9例后认为,促菌生对精神病的疗效可能与其调整肠道菌群有关[7]。

2.7 手术抗感染

刘广余等人通过对18例直肠癌手术抗感染的分析证明,用促菌生抗感染是一个可行的方法[8]。

促菌生还可用于兽医,对羊羔痢、仔猪下痢、雏鸡白痢均有很好疗效。

促菌生作用机制尚待进一步探讨,现在认为主要有四个方面:夺氧、争夺营养、消除气体、调节生态平衡,其中夺氧是它的主要机制,它能消耗肠道内的多余氧气,降低pH和氧化还原电势(Eh),创造适于生理性厌氧环境。

目前,促菌生第二代产品乳康生业已问世,它是蜡样芽胞菌和干酪乳杆菌制成的双

联活菌制剂。由于乳杆菌主要在上消化道定植,而蜡样芽胞杆菌在下消化道繁殖。两者相配合在临床治疗肝炎及肝硬化^[9]和治愈后的复发率都证明乳康生比促菌生有明显的优越性^[10]。

3. 双歧杆菌的应用

双歧杆菌是人类大肠内优势菌,菌群失调的恢复最主要的是双歧杆菌的恢复。双歧杆菌制剂是国际上应用较为广泛的制剂之一,我国康白等人研制的回春生就是青春型双歧杆菌制剂。

3.1 婴幼儿保健

美国儿科学会指出,母乳喂养是婴儿发生坏死性结肠炎的一个前提因素,人乳喂养则可预防此病发生。为了使人工营养儿也能获得更多的双歧杆菌,可补充双歧杆菌制剂,以增强抵抗力。

3.2 调整肠菌群失调

用抗生素和放疗后引起的菌群失调,双歧杆菌常减少,可补充双歧杆菌达到良好疗效。日本T.Oikawa发现,在用抗生素治疗小孩脓毒症或肺炎后,小孩出现水样便。经检查表明,肠菌群无致病菌出现,念珠菌、肠球菌、双歧杆菌等数量减少,尤其是双歧杆菌。通过3~7天服用双歧杆菌制剂,症状缓解,肠菌群也随之恢复正常^[11]。

3.3 治疗肠功能紊乱

对腹泻、便秘或两者交替、乳糖不耐症、脂肪泻、急慢性肠炎(包括痢疾),使用双歧杆菌效果良好。何郁泉等人用复方双歧杆菌制剂两歧双歧杆菌、嗜酸乳酸杆菌、粪链球菌治疗成人腹泻的总有效率达95%^[12]。

3.4 治疗肝脏病

用回春生治疗肝硬化、各型肝炎时发现治疗后TTT、ZnTT、A/G均有不同程度改善,其疗效优于常规治疗药物^[13]。德国D.Mating发现,严重肝硬化病人每天口服120克含双歧杆菌的牛奶可提高肝脏解毒能力^[14]。康白等人也认为在治疗肝硬化病人

内毒素血症时,服用双歧杆菌是一个有效的方法^[15]。

3.5 治疗皮肤科疾患

对肛周搔痒、肛周湿疹双歧杆菌显示了较好的疗效。

临床上除直接使用双歧杆菌制剂外,还可用它的促进剂。促菌生是双歧杆菌的生物促进剂,它能消耗肠道内的氧气,提供有利于双歧杆菌生长的低氧环境^[16]。

3.6 在畜牧兽医方面的应用

3.7 轻工业方面的应用

双歧杆菌可产生大量乳酸、醋酸、VitB₂、B₁、B₆、B₁₂叶酸及泛酸,近年来许多国家用它作为发酶菌种制成酸奶。

3.8 卫生防疫方面的应用

双歧杆菌可作为人类粪便污染的指标,还通过检测B/E可推测污水处理是否有效和处理后的时间长短。

3.9 抗肿瘤方面的应用

双歧杆菌抗肿瘤作用尚处于动物实验阶段。王跃等人用婴儿双歧杆菌治疗小鼠肉瘤S₁₈₀,结果表明,双歧杆菌对S₁₈₀有明显抑制作用。如果本菌能应用于临床肿瘤治疗,与目前常用的细菌制剂卡介苗、短小棒状杆菌等相比,可能有一定的优越性^[17]。

双歧杆菌在肠道的定植是十分牢固的,植入的耐药双歧杆菌分布情况与内源性双歧杆菌的分布相符合。双歧杆菌作用机制有屏障作用、营养作用、抗癌作用和控制内毒素作用以及增强机体的非特异性免疫反应,提高宿主对放射线耐受性等几方面。

4. 乳杆菌

乳杆菌是一种古老的活菌制剂。19世纪,梅奇尼科夫就是提倡喝酸牛奶防病健身。乳酸杆菌是肠道正常菌群之一,它在乳品发酶工业上的应用极其广泛。最近报告指出乳酸杆菌具有抗肿瘤作用。蔡访勤等人研究表明,口服乳酸杆菌的动物,对其免疫功能呈现刺激作用,而且抗肿瘤也有一定刺激

作用；在食物中补充乳酸杆菌，对宿主肠道中厌氧菌群有扶植作用，对需氧菌群生长则起限制作用，这有助于宿主调整肠道正常菌群彼此之间的相互关系，维持微生态环境的平衡^[18]。利用乳酸杆菌具有“整理肠道”作用，在兽医上可用于治疗鸡白痢等，Goldin 和 Gorbach 等在人和大鼠发现摄食含有嗜乳酸性乳酸杆菌的食物，能明显降低粪便菌群 β -葡萄糖苷酸酶、偶氮还原酶和硝基还原酶活性，且推迟用二甲胍（DMH）诱发实验性肿瘤的时间。乳酸杆菌中某些菌株还参与合成复方活菌制剂，在治疗疾病中发挥着很大作用，如乳康生、复方双歧杆菌制剂等。

5. 活菌制剂临床应用的条件和展望

近年来，由于实验技术大大提高，厌氧菌培养得到成功，因此活菌制剂也有新的发展。临床应用包括了厌氧菌的多种菌种，剂型有粉剂、片剂、胶囊、冻干制剂和食品等多种类型。这些制剂能在室温下保存，有效时间长，便于携带、服用方便、无副作用，能广泛应用于治疗人类和畜类感染性疾病，在某些方面起到相当于抗生素的作用，而且优越于抗生素。

活菌制剂也不是万能的，在适当的条件下使用它才能发挥其有益的作用。

5.1 应用条件

5.1.1 适应症的选择 活菌制剂适用于各种原因引起的肠菌群失调。目前主要用于肠道感染、肠菌群失调，其疗效可以肯定。但对于病毒性肝炎、精神病的治疗机制待进一步探讨。国外有人认为严重损伤、结核、恶病质等应列为活菌制剂治疗的禁忌症。

5.1.2 活菌制剂必须保持相当的活菌数量。

5.1.3 在运用活菌制剂的同时，必须治疗并发症、原有疾病和改善全身情况，包括提高病人的免疫功能和营养调整等方法。

5.1.4 有些病人病情较严重，单用活

菌制剂效果不好，可以作大便菌群的定性和定量试验，检出过盛菌与缺失菌。根据过盛菌的药敏试验，选用能杀死过盛菌的窄谱抗生素，以降低其数量。而对缺失菌则用有关的活菌制剂或加用营养调整方法促进其繁殖。对菌群失调十分严重、久治不愈、用菌群调整不能奏效者，则先用在肠道中不被吸收的抗生素，如新霉素、卡那霉素和制霉菌素等口服，将肠内大部分需氧菌清扫一下，然后用健康人的大便混悬液灌肠，在肠道建立一个新的菌群。经检查，新定植的菌群如有缺陷，还可再行调整。通过这种方法对顽固性慢性肠炎病例，可取得满意疗效。

5.2 活菌制剂应用的展望

5.2.1 活菌制剂和抗生素同用 在严重感染如败血症合并肠菌群紊乱时，温怡裘等建议在静注抗生素同时，加服活菌制剂。在这种情况下，两者干扰不大。因此，可以培养对常用抗生素耐药的菌株制成活菌制剂，扩大活菌制剂的使用范围^[19]。

5.2.2 新生儿的应用 某些学者建议新生儿出生后立即口服双歧杆菌以帮助肠菌群迅速建立，希望由此可以预防和减少新生儿感染症，这种方法比用抗生素好得多。

5.2.3 活菌制剂在身体各部位广泛应用 温怡裘建议凡有菌群的器官、部位进行正常菌群的研究并制作相应的菌剂以治疗该部位的菌群失调^[19]。

5.2.4 菌种和菌型有待进一步增加

5.2.5 深入研究活菌制剂作用机制，广泛开拓活菌制剂应用范围。

在抗生素、免疫抑制剂应用日益普遍的今天，人们已认识到它们在恢复人体健康的同时，也附带了某些菌群失调的阴影。人们在寻找更为优越的治病防病措施，活菌制剂便受到了人们的热切关注，因为它能克服菌群失调的弊端。正如魏曦教授所说，活菌制剂是一朵20世纪末期开出的生物科学技术的

一朵鲜花。只要我们肯尽心培植，它一定会在不久的将来大放异彩！

参 考 文 献

1. 魏酸、康白,正常菌群与健康,上海:上海科学技术出版社,1985: 258
2. 康白.促菌生的研究总结报告,大连医学院学报 1984; 6 (1): 1
3. 温怡裘,等.促菌生治疗肠道病77例的疗效观察,大连医学院报 1984; 6 (1): 46
4. 汪天柱,等.促菌生对婴幼儿腹泻治疗效果及其机制的研究,大连医学院学报 1984; 6 (1): 33~35。
5. 张慧贞,等.促菌生治疗急性细菌性痢疾临床疗效观察,大连医学院学报; 1984; 6 (1) 49。
6. 华方德,等.促菌生治疗肝炎、肝硬化病人的腹胀及其它体征的临床效果观察(1),大连医学院学报 1984; 6 (1): 61
7. 张国礼,DM₄,活菌制剂治疗精神病9例临床观察,大连医学院学报1984; 6 (1): 66
8. 刘广余,等.对促菌生控制外科手术感染的临床与实验室观察,第三届全国微生物生态学学术讨论会论文专辑, 1985: 136
9. 华方德,等.乳康生对肝硬化及慢性肝炎的治疗作用,第三届全国微生物生态学学术讨论会论文专辑, 1985: 73
10. 王述普,等.对乳康生治愈后的病例复发率的调查,第三届全国微生物生态学学术讨论会论文专辑, 1985: 73
11. T.Oikawa, eta 1 ·Clinical Application of Bifidobacterium breve Preparation to Child. Abstracts of the 10th International Bifidobacterium Conference, Sept, 12-13, 1990. Keidanren kaikan, Tokyo, Japan; 37.
12. 何郁泉,等.复方双歧杆菌制剂治疗成人腹泻疗效观察,中国微生物学杂志 1990; 2 (3)
13. 李春梅,等.青春型双歧杆菌活菌制剂(回春生)对肝硬化病人的疗效观察,中国微生物学杂志 1990; 2 (1): 24
14. D.Muting.Bifidum-milk and Chronic Liver Disease. Abstracts of the 10th International Bifidobacterium Conference, Sept, 12-13 1990Keidanren, Kaikam Tokyo, Japan; 39
15. Bai Kang,et al.Research on the Therapeutic Efficacy of Bifidobiogen for Endotoxemia in Patients with Hepatic Cirrhosis, Abstracts of the 10th International Bifidobacterium Conference, Sept. 1-13, 1990, Keidauren Keikan; Tokyo, Japan; 56
16. Wei Xi and Kang Bai,Bacillus cereus Cereobiogenas a Growth Promotor of Bifidobacterium inInfantile, 康白论文集,中国微生物学杂志编辑部, 1989; 163
17. 王跃,等.婴儿双歧杆菌对小鼠肉瘤S₁₈₀的抑制作用,中国微生物学杂志 1989; 1 (1): 21
18. 蔡访勤,等.口服乳酸杆菌对实验动物免疫功能及肠道正常菌群的影响,中国微生物学杂志; 1989; 1 (1): 25
19. 温怡裘.活菌制剂的临床应用及展望,第三届全国微生物生态学学术讨论会论文专辑, 1985: 111