

# 布拉氏酵母菌防治儿童抗生素相关性腹泻的研究进展<sup>Δ</sup>

向金波\*, 罗 军#, 胡小燕, 竺 琴(三峡大学第二临床医学院, 湖北 宜昌 443001)

中图分类号 R985;R424.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)08-1020-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.08.21

**摘要** 目的:探讨布拉氏酵母菌防治儿童抗生素相关性腹泻的研究进展。方法:查询相关文献,对布拉氏酵母菌的生物学和药动学特征,防治儿童抗生素相关性腹泻的作用机制、疗效和安全性的研究进展进行综述。结果与结论:布拉氏酵母菌具有对抗生素天然耐药和高度稳定性的生物学特性;其在体内能顺利到达肠道,可维持益生菌活性,且不在肠道中持续定植。布拉氏酵母菌的作用机制尚不完全清楚,但其对肠道病原微生物的抑制作用及对肠黏膜的直接作用可能是其潜在作用机制。现有证据均表明了布拉氏酵母菌预防及治疗儿童抗生素相关性腹泻的有效性及安全性,但有关该菌引起的不良反应仍应引起临床重视。目前关于布拉氏酵母菌的用药方案尚缺乏相关指南及专家共识的指导,有待于在后期研究中不断完善。

**关键词** 布拉氏酵母菌;益生菌;儿童;抗生素相关性腹泻;生物学特征;药动学特征;作用机制;疗效;不良反应

随着抗生素在儿童感染性疾病中的广泛使用,抗生素相关性腹泻(Antibiotic-associated diarrhea, AAD)已成为儿科临床的常见并发症,是儿童药源性腹泻的常见类型<sup>[1-3]</sup>。据估计,在接受广谱抗生素治疗的过程中,约有11%~40%的儿童会出现AAD<sup>[4-5]</sup>。抗生素的使用可能会造成大量肠道病原菌快速增殖,进而导致其肠道菌群失调<sup>[6-7]</sup>。因此,引入外源性益生菌,使用益生菌制剂成为临床防治儿童AAD的重要策略之一<sup>[2,7-15]</sup>。世界胃肠组织的《益生菌全球共识》推荐将布拉氏酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)作为防治儿童AAD的益生菌之一<sup>[16]</sup>。近年来,布拉氏酵母菌制剂作为药品在欧洲、北美和南美、中东和亚洲超过80多个国家的儿科临床中得到了广泛应用<sup>[17]</sup>。布拉氏酵母菌对抗生素天然耐药并具有高度稳定性<sup>[14,18]</sup>,但其作用机制尚不完全清楚,且现有研究确定的机制并不能完全反映其与人体的全部相互作用。为了解近年来布拉氏酵母菌相关制剂应用于儿童AAD的研究进展,笔者查询相关文献,对布拉氏酵母菌的生物学和药动学特征及其防治儿童AAD的作用机制、治疗有效性和安全性进行如下综述。

## 1 布拉氏酵母菌的生物学特性

### 1.1 遗传学特点

布拉氏酵母菌是由Henri教授于1923年从印度尼西亚的荔枝和山竹果皮中分离出来的一种非致病性酵母菌。其在遗传学上与酿酒业中广泛使用的啤酒酵母菌极为相似,二者拥有几乎相同的基因组序列,故在其生物学物种划分问题上,布拉氏酵母菌是作为一个单独的种属还是啤酒酵母菌的变种,业界已经争论很久<sup>[15,19-22]</sup>。但二者又具有显著不同的生物学特征:布拉氏酵母菌最适宜生长温度为37℃,具有耐酸性;而啤酒酵母菌则适

宜在30~33℃下生长,在酸性条件下的生存活力显著下降<sup>[23]</sup>。Offei等<sup>[19]</sup>在2019年发表的一项研究表明,布拉氏酵母菌能在37℃的环境中产生高水平的乙酸,可以抑制细菌生长,这可能是其发挥益生菌独特作用的关键;该研究团队还对布拉氏酵母菌和啤酒酵母菌进行了全基因组测序,通过数量性状基因座定位技术在布拉氏酵母菌中发现了两个特有基因*sdh1F317Y*和*whi2S287\**,并认为其可能是通过显著影响抑制细菌生长的乙酸的生成量来发挥益生菌治疗活性,尤其是*whi2S287\**等位基因,其拷贝数越高则影响越明显;但在啤酒酵母菌的研究中并没有同样的发现。这项研究结果首次从分子角度解释了布拉氏酵母菌发挥益生菌作用的遗传学基础,也再次诠释了其与啤酒酵母菌的部分差异。

### 1.2 对抗生素天然耐药

一般情况下,细菌性益生菌对抗生素普遍敏感。抗生素可通过干扰细菌细胞壁合成、损伤细胞膜、抑制细菌蛋白质合成及核酸代谢而导致细菌性益生菌的活性下降<sup>[24]</sup>。与细菌性益生菌不同,布拉氏酵母菌属于真菌类益生菌,其细胞壁由内外两层组成,形成天然屏障,抗生素不能突破细胞壁与其真菌核蛋白体结合而干扰其核酸合成,这使得布拉氏酵母菌对抗生素天然耐药<sup>[14,18]</sup>。因此,当布拉氏酵母菌与抗生素同时使用时,其活力不受后者影响。

此外,随着抗生素在临床的广泛应用,抗生素的耐药性(AMR)已经成为一个全球性的公共卫生问题<sup>[25]</sup>。导致AMR细菌出现的一个关键因素是质粒介导的AMR基因转移。质粒是一种可以编码不同功能基因组的环状DNA,可在细菌之间水平传播,细菌性益生菌与胃肠道原籍菌之间也可能发生耐药质粒的传播<sup>[22-23]</sup>。而真菌与细菌之间缺乏遗传物质传递,因此布拉氏酵母菌不会促进抗生素AMR的传播,从而有利于临床对AMR的控制<sup>[18,26-27]</sup>。

### 1.3 体积大、稳定性良好

人类肠道共生的微生物约有 $1 \times 10^{14}$ 个,绝大多数原籍菌为细菌,真菌不足全部微生物的0.1%,从正常肠道

<sup>Δ</sup> 基金项目:湖北省卫生计生委科研立项项目(No. WJ2017M226)

\* 主治医师,硕士研究生。研究方向:儿童感染、肾脏病、免疫疾病。电话:0717-6555214。E-mail:415326896@qq.com

# 通信作者:主任医师,博士。研究方向:儿童感染、肾脏病、免疫疾病。电话:0717-6554671。E-mail:luojunne@163.com

分离出来的大部分真菌为白色念珠菌,没有发现布拉氏酵母菌<sup>[26]</sup>。布拉氏酵母菌的体积较大,细胞直径约10 μm,为普通细菌的10倍左右,能借助体积优势在肠道内对细菌构成空间屏障,干扰细菌的生长繁殖<sup>[28]</sup>。

布拉氏酵母菌还具有良好的稳定性,不仅耐热,也耐高温,最适宜生长温度与人体温度相当(37℃左右)。研究发现,当孵育温度达52℃并维持1h后,其在培养液中仍能保持65%的活力;在28~37℃的温度范围内,随温度升高,布拉氏酵母菌生长越旺盛,而普通益生菌则生长缓慢或不再生长<sup>[22]</sup>。可见,高度的热稳定性可能是其作为益生菌有效治疗发热性腹泻的原因。布拉氏酵母菌不仅具有热稳定性,而且能耐受胃酸、胃蛋白酶、胰蛋白酶和胆盐等消化酶的降解<sup>[9, 14-15, 23, 29]</sup>。Hossain等<sup>[15]</sup>研究发现,80%的布拉氏酵母菌通过胃液后仍可成功存活,同时还表现出了良好的疏水亲和力;此外随时间延长,其快速自聚集率在2h和24h时分别为54.76%和97.35%,这使得布拉氏酵母菌能在肠道内迅速繁殖并重新分布。布拉氏酵母菌表现出的高度稳定性是其顺利通过上消化道、在肠道存活并保持活力的重要原因。

## 2 布拉氏酵母菌的药动力学特征

益生菌的治疗作用效力取决于其在通过人体胃肠道的过程中能否存活并保持其功能和活力,以及对肠道微生物群的有利影响<sup>[30-31]</sup>。胃肠道环境的动态模拟研究结果显示,布拉氏酵母菌对胃和小肠环境具有良好的适应性,但不能在结肠中持续定植<sup>[15]</sup>。Edwards等<sup>[21]</sup>的研究证实,小鼠灌胃布拉氏酵母菌菌液1h后,可在小鼠盲肠和结肠组织中检测到大量活的布拉氏酵母菌;到3h时,小鼠胃和小肠组织中几乎没有布拉氏酵母菌残留,且已有部分菌株随粪便排出体外。一项在健康志愿者中开展的临床研究显示,健康志愿者口服布拉氏酵母菌制剂后没有发现其在体内发生吸收和移位,单剂量给药可在肠道中迅速消除;每天给药2次,持续3天后,该菌可在结肠达到稳态浓度,并在3~5天后从肠道中完全清除<sup>[21]</sup>。Blehaut等<sup>[32]</sup>的研究显示,8例健康志愿者口服布拉氏酵母菌 $5 \times 10^9$  CFU, qd, 连续6天后,测得其半衰期为6h,第3天可在结肠组织中达到稳态浓度( $2 \times 10^7$  CFU),停止服药后第4天可被完全排出体外。这表明,布拉氏酵母菌在肠道上皮的附着时间较为短暂,是以活菌状态一过性通过人和动物的消化道,并能迅速地从中被清除。

## 3 布拉氏酵母菌的作用机制

布拉氏酵母菌的作用机制目前尚不完全清楚,体内及体外研究发现,在儿童感染性疾病状态下,布拉氏酵母菌对肠道病原菌的抑制作用和对肠黏膜的直接作用可能是其主要作用靶点和潜在作用机制<sup>[8]</sup>。

### 3.1 对肠道致病菌的抑制作用

研究表明,口服布拉氏酵母菌对健康受试者的肠道微生物群没有影响,但能通过拮抗肠道致病微生物而促

进腹泻患者肠道菌群的恢复<sup>[8]</sup>。小鼠和细胞模型研究表明,其对致病微生物(艰难梭菌、霍乱弧菌、沙门氏菌、志贺氏菌、大肠埃希菌、轮状病毒等)具有抑制作用,其作用主要是通过竞争和产生抗菌物质抑制病原菌增殖、分泌特异性蛋白酶拮抗细菌毒素、调节修饰病原菌相关信号通路等来实现的<sup>[8, 14, 26, 33]</sup>。

布拉氏酵母菌属于兼性厌氧菌,可通过有氧呼吸作用消耗肠道内氧气而形成厌氧环境,抑制需氧致病菌的生长,促进乳酸杆菌、双歧杆菌等厌氧益生菌的增殖;其对营养物质的消耗也可导致致病菌的营养受限<sup>[34-35]</sup>。布拉氏酵母菌在肠道生长过程中产生的有机酸、细菌素、过氧化氢、双乙酰或胺等化合物具有抗菌活性,对病原菌的增殖具有抑制作用<sup>[22, 35]</sup>。Ener等<sup>[36]</sup>的临床研究显示,布拉氏酵母菌能将成人和儿童AAD的持续时间和住院时间缩短至少1天,这可能与布拉氏酵母菌显著增加结肠短链有机酸的分泌相关。Offei等<sup>[19]</sup>发现,布拉氏酵母菌产生的高浓度乙酸对大肠埃希菌有显著的抑制作用,而乙酸可降低肠道pH值,可增强短链有机酸的抗菌活性,因此高浓度乙酸和低pH值的协同作用增强了布拉氏酵母菌抑制病原菌增殖的能力。

布拉氏酵母菌可分泌分子量为54、120 kDa的特异性蛋白酶拮抗细菌毒素<sup>[22, 28, 37]</sup>。动物研究证实,分子量为54 kDa的丝氨酸蛋白酶能通过水解作用降解肠毒素,并通过阻断艰难梭菌毒素A和B与小肠隐窝特异性受体的结合而抑制艰难梭菌毒素A和B的活性<sup>[22]</sup>;分子量为120 kDa的蛋白酶虽然没有蛋白降解作用,但可以特异性对抗霍乱弧菌毒素A诱导的小肠上皮细胞内腺苷酸环化酶活性增高所致的水和电解质过度分泌<sup>[28]</sup>。Buts等<sup>[38]</sup>报道了布拉氏酵母菌释放的一种分子量为63 kDa的蛋白磷脂酶,该蛋白磷脂酶可诱导大肠埃希菌055:B5释放的脂多糖发生脱磷脂反应,导致具有致病作用的大肠杆菌内毒素失活。

还有研究称,布拉氏酵母菌能在肠腔中释放一种分子量较小的耐热性水溶性抗炎因子,该因子能抑制艰难梭菌相关作用信号途径的激活,其可能的机制是布拉氏酵母菌可通过影响白细胞介素8的合成和核因子κB(NF-κB)的核转位,抑制细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)和c-Jun氨基末端激酶(JNK)的磷酸化,进而干扰ERK1/2、JNK、NF-κB等信号通路的激活,从而加速艰难梭菌的凋亡<sup>[28, 39-41]</sup>。

### 3.2 对肠黏膜的直接作用

布拉氏酵母菌对肠黏膜的直接作用包括对肠上皮细胞的重建作用、营养作用、抑制肠道液体分泌作用和免疫调节作用<sup>[8]</sup>。

3.2.1 对肠上皮细胞的重建作用 肠道致病菌可以通过肌球蛋白轻链激酶(MLCK)介导的肌球蛋白轻链(MLC)磷酸化来破坏肠上皮细胞间的紧密连接,而布拉氏酵母菌能与肠道黏膜的上皮细胞结合,抑制产毒性大肠埃希菌释放MLCK,从而阻止其介导的MLC磷酸化

所造成的紧密连接断裂,促进受损上皮细胞的重建并保持肠上皮黏液层的完整性<sup>[28,42-43]</sup>。

3.2.2 营养作用 肠道致病菌可破坏未成熟的肠上皮细胞并抑制肠上皮细胞产生双糖酶进而引起渗透性腹泻,布拉氏酵母菌可分泌精胺、亚精胺等多胺类物质,这些物质被肠道吸收后能促进小肠上皮细胞蛋白质的合成和蛋白酶的表达并加快DNA的复制,进而促进肠上皮细胞的成熟和转化,并促进双糖酶、氨肽酶的产生,发挥对肠黏膜的营养作用<sup>[42]</sup>。

3.2.3 抑制肠道液体分泌作用 肠道液体的分泌是由Cl<sup>-</sup>介导的。Ca<sup>2+</sup>通道、血管活性肠肽、前列腺素E<sub>2</sub>受体等均可驱动Cl<sup>-</sup>在肠黏膜上分泌,导致肠道液体分泌增加,因此这些通道及受体也是AAD的潜在治疗靶点<sup>[8]</sup>。研究发现,布拉氏酵母菌可通过抑制由Ca<sup>2+</sup>通道、血管活性肠肽、前列腺素E<sub>2</sub>受体等介导Cl<sup>-</sup>的分泌而发挥抑制肠道液体分泌的作用<sup>[8]</sup>。

3.2.4 免疫调节作用 研究还发现,布拉氏酵母菌的细胞壁含有一种葡聚糖,能够刺激肠黏膜分泌免疫球蛋白,增强肠黏膜的免疫屏障功能<sup>[28]</sup>。Buts等<sup>[38]</sup>研究发现,小鼠口服布拉氏酵母菌0.5 mg/g, tid,可使其胃肠隐窝处分泌型球蛋白A(SIgA)的含量提高80%,回肠处和绒毛膜处的SIgA含量分别提高75%和69%,而且隐窝处多聚免疫球蛋白受体的含量提高63%。此外,布拉氏酵母菌与肠上皮细胞、树突状单核细胞、巨噬细胞和/或淋巴细胞的相互作用所产生的代谢物可以刺激免疫细胞,发挥调节肠道免疫功能的作用<sup>[8,14,23,35]</sup>。

#### 4 布拉氏酵母菌防治儿童AAD的有效性

Wan等<sup>[44]</sup>对10家大型教学医院和儿童医院进行了多中心随机对照试验以评价布拉氏酵母菌预防儿童AAD的有效性。该研究涉及408例年龄为1个月~3岁的非肠道感染但需使用抗生素治疗的住院患儿,对照组患儿(195例)给予抗生素及其他常规治疗,预防组患儿(213例)在对照组的基础上单日用布拉氏酵母菌250 mg。结果显示,在使用抗生素期间,预防组患儿AAD的发生率为10.3%(22例),显著低于对照组的29.2%(57例, $P<0.05$ );且停用抗生素后14天内,预防组新发腹泻的病例占比(2.3%, 5/213)仍显著低于对照组(16.4%, 32/195, $P<0.05$ )。最近一项关于布拉氏酵母菌预防成人及儿童AAD有效性的荟萃分析纳入了21项随机对照试验,共计4780例患者<sup>[45]</sup>。该研究结果显示,与安慰剂相比,使用布拉氏酵母菌的患者发生AAD的风险从18.7%降低到了8.5%;亚组分析结果表明,在儿童亚组中,服用布拉氏酵母菌的患儿发生AAD的风险为8.8%,显著低于未使用布拉氏酵母菌患儿的20.9%( $P<0.05$ )。Shan等<sup>[46]</sup>对333例下呼吸道感染、需要静脉注射抗生素的患儿开展了一项开放性随机对照试验,在第一阶段,患儿随机分为A组(167例)和B组(166例),A组患儿加用布拉氏酵母菌并随访2周;第二阶段,将B组发生了AAD的患儿随机分为B1组(布拉氏酵母菌+口服

补液盐)和B2组(口服补液盐)。结果,第一阶段中,排除失访病例后,A组患儿的腹泻发生率(11/139,7.9%)显著低于B组(42/144,29.2%);第二阶段中,B1组腹泻患儿5天后的治愈率(91.3%)显著高于B2组(21.1%),差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。上述研究均表明,布拉氏酵母菌不仅可降低儿童AAD的发生风险,而且可显著提高AAD的治愈率。

#### 5 布拉氏酵母菌防治儿童AAD的安全性

益生菌制剂应用于临床往往存在耐药基因转移、微生物从肠道转移至其他组织、肠道内滞留和不良反应发生等潜在风险<sup>[23]</sup>。由前文中布拉氏酵母菌独特的生物学特性可知,前三项潜在风险相对较低,即不同于细菌性益生菌,布拉氏酵母菌目前尚未出现抗细菌药物或抗真菌药物耐药基因转移<sup>[26-27]</sup>;在健康志愿者中开展的药动学研究也表明,布拉氏酵母菌在服用3~5天后即可被完全清除,未见持续定植<sup>[21,27]</sup>。

不良反应发生方面,在90个随机对照试验中均未见关于布拉氏酵母菌致严重不良反应的报道,只有少数患儿发生了轻度到中度不良反应,包括过荨麻疹、顽固性便秘、口干等,在危重、免疫力低下以及中央静脉置管的患儿中可能有真菌感染风险,部分患儿血培养布拉氏酵母菌呈阳性<sup>[23,26]</sup>。Romanio等<sup>[47]</sup>报道了1例患有唐氏综合征并伴严重营养不良的患儿,因长期反复使用广谱抗生素治疗后导致慢性腹泻和喂养不耐受,使用布拉氏酵母菌治疗4天后继发真菌血症伴严重感染性休克,但经抗真菌治疗后,血培养转阴性,后期没有出现进一步的临床并发症。Hwang等<sup>[48]</sup>报道了1例布拉氏酵母菌引起的罕见的儿童胃肠道过敏反应。在Szajewska等<sup>[45]</sup>纳入的21个随机对照试验( $n=4780$ )的荟萃分析以及Wan等<sup>[44]</sup>纳入的10个多中心临床随机对照试验的研究中均未发现明显不良事件,提示布拉氏酵母菌防治儿童AAD具有较高的安全性。

#### 6 结语

布拉氏酵母菌基于其独特的生物学特性,在临床防治儿童AAD中占据显著优势。药动学研究表明,该菌可以顺利到达肠道,可保持益生菌活性且不在肠道中持续定植,保障了临床治疗的有效性和安全性;其作用机制虽不完全清楚,但对肠道病原微生物的抑制作用及对肠黏膜的直接作用被认为是潜在机制,然而目前已知机制背后的遗传基础尚未完全明确。众多国内外研究表明,布拉氏酵母菌预防及治疗儿童AAD有效且安全,为儿童AAD的临床治疗提供了新的思路。但是,国内外现有相关共识及指南均缺乏对儿童预防性使用布拉氏酵母菌用药剂量的推荐,儿科临床使用布拉氏酵母菌的用药方案目前以药品说明书推荐方案为准,即3岁以上儿童每次250 mg, bid;3岁以下儿童每次250 mg, qd。但儿童有其独特的生理特点,在年龄、体质量、体表面积、肠道菌群分布、代谢能力等方面表现出较大的个体差异性,对药物的吸收、分布、代谢和排泄能力不同,而且不

同病理类型腹泻的病理生理机制并不完全相同<sup>[49]</sup>。因此,仅按年龄段来推荐用药剂量并不合理。今后有必要开展依据体质量及不同类型腹泻特点的相关用药研究,以帮助临床制定更为合理的用药方案。此外,有关布拉氏酵母菌的不良事件鲜有报道,但其在中心静脉置管患者中的不良反应仍然不应完全忽视。

### 参考文献

- [1] PLOTNIKOVA E Y, YU Z V. Place of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea[J]. *Ter Arkh*, 2015, 87(5): 127-131.
- [2] SILVERMAN M A, KONNIKOVA L, GERBER J S. Impact of antibiotics on necrotizing enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46(1): 61-76.
- [3] MANTEGAZZA C, MOLINARI P, D'AURIA E, et al. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: a review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus* GG during and after antibiotic treatment[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 128: 63-72.
- [4] CAI J, ZHAO C, DU Y, et al. Comparative efficacy and tolerability of probiotics for antibiotic-associated diarrhea: systematic review with network meta-analysis[J]. *United Eur Gastroenterol J*, 2018, 6(2): 169-180.
- [5] NASIRI M J, GOUDARZI M, HAJIKHANI B, et al. Clostridioides (*Clostridium*) difficile infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis[J]. *Anaerobe*, 2018, 50(1): 32-37.
- [6] GUO Q, GOLDENBERG J Z, HUMPHREY C, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 4(4): CD004827.
- [7] GOLDENBERG J Z, YAP C, LYTVYN L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017[2020-12-21]. <https://doi.org/10.1002/1465-1858.CD006095.pub3>. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4.
- [8] CZERUCKA D, RAMPAL P. Diversity of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 mechanisms of action against intestinal infections[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(18): 2188-2203.
- [9] KABBANI T A, PALLAV K, DOWD S E, et al. Prospective randomized controlled study on the effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and amoxicillin-clavulanate or the combination on the gut microbiota of healthy volunteers[J]. *Gut Microbes*, 2017, 8(1): 17-32.
- [10] STIER H, BISCHOFF S C. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 influences the gut-associated immune system[J]. *MMW Fortschr Med*, 2017, 159(Suppl 5): S1-S6.
- [11] RUI X, MA S X. A retrospective study of probiotics for the treatment of children with antibiotic-associated diarrhea[J]. *Medicine*, 2020, 99(23): e20631.
- [12] SELIG D J, DELUCA J P, LI Q, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 probiotic does not alter the pharmacokinetics of amoxicillin[J/OL]. *Drug Metab Pers Ther*, 2020[2020-12-21]. <http://dx.doi.org/10.1515/dmpt-2019-0032>. DOI: 10.1515/dmpt-2019-0032.
- [13] KOON H W, SU B, XU C, et al. Probiotic *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 prevents outbreak-associated *Clostridium difficile*-associated cecal inflammation in hamsters[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311(4): 610-623.
- [14] TERCIOLO C, DAPOIGNY M, ANDRE F. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption[J/OL]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2019[2020-12-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30804678/>. DOI: 10.2147/CEG.S181590.
- [15] HOSSAIN M N, AFRIN S, HUMAYUN S, et al. Identification and growth characterization of a novel strain of *Saccharomyces boulardii* isolated from soya paste[J/OL]. *Front Nutr*, 2020[2020-12-21]. <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2020.00027>. DOI: 10.3389/fnut.2020.00027.
- [16] FLOCH M H, WALKER W A, SANDERS M E, et al. Recommendations for probiotic use: 2015 update: proceedings and consensus opinion[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(Suppl 1): S69-S73.
- [17] MCFARLAND L V. From yaks to yogurt: the history, development, and current use of probiotics[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(Suppl 2): S85-S90.
- [18] NEUT C, MAHIEUX S, DUBREUIL L J. Antibiotic susceptibility of probiotic strains: is it reasonable to combine probiotics with antibiotics? [J]. *Med Mal Infect*, 2017, 47(7): 477-483.
- [19] OFFEI B, VANDECRUYS P, DE GRAEVE S, et al. Unique genetic basis of the distinct antibiotic potency of high acetic acid production in the probiotic yeast *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*[J]. *Genome Res*, 2019, 29(9): 1478-1494.
- [20] MEIER-DÖRNBERG T, KORY OI, JACOB F, et al. *Saccharomyces cerevisiae* variety *diastaticus* friend or foe: spoilage potential and brewing ability of different *Saccharomyces cerevisiae* variety *diastaticus* yeast isolates by genetic, phenotypic and physiological characterization[J/OL]. *Fems Yeast Res*, 2018[2020-12-21]. <http://dx.doi.org/10.1093/femsyr/foy023>. DOI: 10.1093/femsyr/foy023.
- [21] EDWARDS I L, GITSHAM P, BURTON N, et al. Genotypic and physiological characterization of *Saccharomyces boulardii*, the probiotic strain of *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2007, 73(8): 2458-2467.
- [22] PAIS P, ALMEIDA V, YILMAZ M, et al. *Saccharomyces boulardii*: what makes it tick as successful probiotic? [J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 6(2): 78.
- [23] MCFARLAND L V. The microbiota in gastrointestinal

- pathophysiology[M]. Boston: Academic Press, 2017: 145-164.
- [24] MOHR K I. History of antibiotics research[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2016, 398:237-272.
- [25] BUCKNER M, CIUSA M L, PIDDOCK L. Strategies to combat antimicrobial resistance: anti-plasmid and plasmid curing[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2018, 42(6):781-804.
- [26] KAŻMIERCZAK-SIEDLECKA K, RUSZKOWSKI J, FIC M, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: a non-bacterial microorganism used as probiotic agent in supporting treatment of selected diseases[J]. *Curr Microbiol*, 2020, 77(9):1987-1996.
- [27] MORÉ M I, SWIDSINSKI A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2015, 8:237-255.
- [28] 武庆斌, 郑跃杰, 黄永坤. 儿童肠道菌群基础与临床[M]. 北京: 科学出版社, 2019: 212-227.
- [29] GRAFF S, CHAUMEIL J C, BOY P, et al. Formulations for protecting the probiotic *Saccharomyces boulardii* from degradation in acidic condition[J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(2):266-272.
- [30] CORDONNIER C, THÉVENOT J, ETIENNE-MESMIN L, et al. Dynamic in vitro models of the human gastrointestinal tract as relevant tools to assess the survival of probiotic strains and their interactions with gut microbiota[J]. *Microorganisms*, 2015, 3(4):725-745.
- [31] GHORBANI-CHOBGHLO H, NIKAEIN D, KHOSRAVI A R, et al. Effect of microencapsulation on *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* viability in the gastrointestinal tract and level of some blood biochemical factors in wistar rats[J]. *Iran J Microbiol*, 2019, 11(2):160-165.
- [32] BLEHAUT H, MASSOT J, ELMER G W, et al. Disposition kinetics of *Saccharomyces boulardii* in man and rat[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 1989, 10(4):353-364.
- [33] MORÉ M I, VANDENPLAS Y. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 improves intestinal enzyme function: a trophic effects review[J/OL]. *Clin Med Insights Gastroenterol*, 2018[2020-12-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5808955/>. DOI: 10.1177/1179552217752679.
- [34] BERMUDEZ-BRITO M, PLAZA-DÍAZ J, MUÑOZ-QUEZADA S, et al. Probiotic mechanisms of action[J]. *Ann Nutr Metab*, 2012, 61(2):160-174.
- [35] BAJAJ B K, CLAES I, LEBEER S. Functional mechanisms of probiotics[J]. *J Microbiol, Biotechnol Food Sci*, 2015, 4(4):321-327.
- [36] ENER C D, ATES K, METEHAN O, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in different clinical conditions[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(11):1593-1609.
- [37] HAN Y, LOU J. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of diarrhea secondary to pneumonia in children: a randomized controlled multicenter clinical study[J]. *CJPP*, 2020, 35(11):866-871.
- [38] BUTS J, DEKEYSER N, STILMANT C, et al. *Saccharomyces boulardii* produces in rat small intestine a novel protein phosphatase that inhibits *Escherichia coli* endotoxin by dephosphorylation[J]. *Pediatr Res*, 2006, 60(1):24-29.
- [39] JUSTINO P, FRANCO A X, PONTIER-BRES R, et al. Modulation of 5-fluorouracil activation of Toll-like/MyD88/NF- $\kappa$ B/MAPK pathway by *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 probiotic[J]. *Cytokine*, 2020. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154791.
- [40] CHEN X, KOKKOTOU E G, MUSTAFA N, et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits ERK1/2 mitogen-activated protein kinase activation both in vitro and in vivo and protects against *Clostridium difficile* toxin A-induced enteritis[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(34):24449-24454.
- [41] CHANG C, WANG K, ZHOU S N, et al. Protective Effect of *Saccharomyces boulardii* on deoxynivalenol-induced injury of porcine macrophage via attenuating p38 mapk signal pathway[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2017, 182(1):411-427.
- [42] MORÉ M I. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: the medicinal yeast improves intestinal enzyme function[J]. *MMW Fortschr Med*, 2019, 161(Suppl 4):S20-S24.
- [43] RODRIGUES A C, CARA D C, FRETEZ S H, et al. *Saccharomyces boulardii* stimulates sIgA production and the phagocytic system of gnotobiotic mice[J]. *J Appl Microbiol*, 2000, 89(3):404-414.
- [44] WAN C M, YU H, LIU G, et al. A multicenter randomized controlled study of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants and young children[J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2017, 55(5):349-354.
- [45] 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.
- [46] SHAN L S, HOU P, WANG Z J, et al. Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections[J]. *Benef Microbes*, 2013, 4(4):329-334.
- [47] ROMANIO M R, CORAINE L A, MAIELO V P, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a pediatric patient after treatment with probiotics[J]. *Revista Paulista de Pediatria*, 2017, 35(3):361-364.
- [48] HWANG J B, KANG K J, KANG Y N, et al. Probiotic gastrointestinal allergic reaction caused by *Saccharomyces boulardii*[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009, 103(1):87-88.
- [49] IVANOVSKA V, RADEMAKER C M, VAN DIJK L, et al. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(2):361-372.

(收稿日期:2020-11-17 修回日期:2021-02-04)

(编辑:孙冰)