

中西医结合治疗抗生素相关性腹泻的药物研究进展[△]

章从恩^{1*}, 马致洁¹, 黄璐琦^{2#} (1. 首都医科大学附属北京友谊医院中药剂科, 北京 100050; 2. 中国中医科学院中药资源中心, 北京 100700)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)07-0769-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.001

摘要 抗生素相关性腹泻(AAD)主要是指由抗菌药物使用造成的其他原因无法解释的腹泻。随着抗菌药物的广泛使用,AAD的发病率逐渐升高,影响了患者的生活质量和疾病治疗进程,AAD的治疗逐渐成为临床重要问题。西医对于AAD的常规治疗方案如停用相关抗菌药物、联合应用益生菌制剂可在一定程度上缓解病情,但存在部分危重患者的治疗效果仍需提高等问题。中医药治疗AAD有一定的理论优势及资源优势,为AAD的临床治疗提供了大量选择。近年来,中药有效成分、中药单味药物及中药复方治疗AAD取得了一定的研究进展。同时,中西医结合治疗AAD也逐渐受到临床重视,为治疗AAD提供了新的思路 and 选择。本文梳理近年来中西医药物单用及联合应用治疗AAD的研究进展,进行初步归纳阐述,以期对临床用药有所裨益。

关键词 中医药; 西医药; 抗生素相关性腹泻; 治疗方法; 研究进展

Progress of Traditional Chinese and Western Medicine in The Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea[△]

ZHANG Congen¹, MA Zhijie¹, HUANG Luqi² (1. Dept. of Traditional Chinese Medicine Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. National Resource Center for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

ABSTRACT Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is mainly defined as diarrhea caused by antimicrobial drug use and unexplained by other causes. With the widespread use of antimicrobial drug, the incidence of AAD is increasing, affecting the quality of life of patients and the course of disease treatment. The treatment of AAD is becoming an important clinical issue. The conventional treatment regimen of Western medicine for AAD, such as discontinuation of relevant antimicrobial drug and combined application of probiotics, can alleviate the disease to a certain extent, yet there are some problems such as the treatment effect of some critically ill patients still needs to be improved. Traditional Chinese medicine has certain theoretical advantages and resource advantages in the treatment of AAD, which provides a large number of selections for the clinical treatment of AAD. In recent years, the effective components of traditional Chinese medicine, single traditional Chinese medicine and compound traditional Chinese medicine in the treatment of AAD have achieved certain research progress. Meanwhile, the treatment of AAD with traditional Chinese medicine and Western medicine has gradually received clinical attention, which provides new ideas and options for the treatment of AAD. In this paper, in order to benefit the clinical use of drugs, the research progress of single and combined application of traditional Chinese and Western medicines in the treatment of AAD in recent years is reviewed, and the preliminary summary is made.

KEYWORDS Traditional Chinese medicine; Western medicine; Antibiotic-associated diarrhea; Treatment methods; Research progress

自抗菌药物问世以来,其在治疗各种微生物感染方面起

了极其重要的作用,但近年来抗菌药物滥用现象不断加剧,抗菌药物的不良反应给患者带来了严重的危害,如过敏反应、耐药性等,其中抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)为抗菌药物常见的不良反应^[1-2]。AAD是主要由抗菌药物应用导致的,其他原因无法解释的腹泻(注:严格而言,抗生素与抗菌药物两者概念有较大交叉但互不包含,抗生素不包括合成类抗菌药物,而抗病毒、抗衣原体、抗肿瘤等抗生素不属于抗菌药物。目前,抗生素相关性腹泻涉及的药物绝大部

[△] 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 82004032);中国博士后基金面上项目(No. 2018M631704);北京市医院管理局“青苗”计划专项经费资助项目(No. QML20210107);中华中医药学会“青年人才托举工程”项目(No. QNRC2-C13)

* 主管药师。研究方向:中药消化药理与毒理。E-mail: zce820@163.com

通信作者:研究员。研究方向:中药资源与分子生药学。E-mail: huangluqi01@126.com

分为抗菌药物。临床使用习惯和文献约定俗成的记载主要应用“抗生素相关性腹泻”一词,而非“抗菌药物相关性腹泻”,故本文采用“抗生素相关性腹泻”进行论述^[3]。AAD 的症状范围从轻度、自限性腹泻到更严重的假膜性结肠炎,甚至可能导致中毒性巨结肠或死亡^[4]。轻度 AAD 主要表现为大便次数增多及性状变稀,一般无特定细菌感染;重度 AAD 主要表现为致病菌(如艰难梭菌)大量繁殖,引起肠黏膜损伤和结肠炎症而发生腹泻。国外文献报道,AAD 患病率为 5%~39%^[4-5]。AAD 的发生可能导致患者住院时间延长、医疗费用增加和诊断程序增加等,增加患者的负担^[6]。

目前,西医对 AAD 尚无特效治疗方法,其治疗主要包括停用或更换诱发 AAD 的抗菌药物,采用粪菌移植或益生菌改善肠道菌群等,但其疗效及安全性还需要进一步评估^[7]。尤其是艰难梭菌感染引起的艰难梭菌相关性腹泻(*Clostridium difficile* associated diarrhea, CDAD),约占 AAD 的 25%~33%,易复发,在欧美等国不断出现暴发流行,近年来 CDAD 的国内发病率也逐渐升高,严重威胁公共卫生安全^[8]。越来越多的药物研究结果表明,采用中医或中西医结合治疗 AAD 较西医基础治疗具有一定优势,但目前未见相关系统综述。故本文主要从 AAD 的西医认识与药物治疗、AAD 的中医学认识与药物治疗、中西药联合治疗 AAD 研究进展 3 个方面进行综述,以期 AAD 的临床治疗及深入研究提供参考。

1 AAD 的西医认识与药物治疗

1.1 AAD 的发病机制

AAD 的发病机制复杂,大量研究结果表明,AAD 的发病机制主要为:抗菌药物使正常肠道菌群受到破坏,导致肠道代谢(如碳水化合物代谢、胆汁酸代谢)及肠道屏障功能改变,改变肠道定植抗性而导致机会致病菌的过度生长,肠道水液代谢紊乱;此外,部分抗菌药物,如红霉素、阿莫西林克拉维酸还可以直接刺激肠道,促进肠道蠕动而产生腹泻^[9-10]。

1.2 西医药物治疗方法

西医通常认为,抗菌药物导致肠道菌群失调引起腹泻,因此,当发生 AAD 时,首先停用正在使用的抗菌药物,或是替换为风险性低的抗菌药物,然后根据具体状况,选择合适的药物进行治疗。目前主要治疗方法如下:

1.2.1 常规药物治疗方法:对于 AAD 患者,一般可摄入低渣膳食,以减少大便次数和量;可采用营养支持治疗,如纠正液体丢失及电解质失衡的支持治疗,维护水、电解质及酸碱平衡,必要时可输注白蛋白或血浆等;同时,避免使用抑制肠蠕动的药物(如止泻药),以免引起内毒素的蓄积。

1.2.2 抗菌药物的停用及抗菌药物治疗:对于无特定细菌感染的 AAD,一般首先停用抗菌药物或调整抗菌药物。即使有致病菌感染如 CDAD,部分患者仅停用抗菌药物也有效^[11]。因此,针对所有 AAD 患者,如果不影响原发病的恢复,均应考虑立即停用抗菌药物治疗;另外,如病情需要,一般考虑换用窄谱或有针对性、敏感的抗菌药物。针对有艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)感染的 AAD,常用的治疗药物为甲硝唑和万古霉素^[11]。但是,甲硝唑和万古霉素难以杀灭芽孢,且

容易破坏肠道有益菌群,导致复发率较高。新型抗菌药物,如非达霉素,其抗菌谱窄,对肠道菌群的破坏较小,治疗应答率高且复发率明显低于万古霉素。其他针对 CD 感染的抗菌药物有硝唑尼特、替考拉宁、利福平、利福昔明及索托霉素等,但研究结果显示,其作用与万古霉素相比没有明显优势^[12]。另外,在研抗菌药物 Ridinilazole 的 II 期随机试验结果显示,其对 CDAD 的临床缓解率明显优于万古霉素^[13]。

1.2.3 微生物制剂:使用微生物制剂如益生菌作为 AAD 的治疗或预防方法成为近年来的研究热点,研究结果表明,口服微生态制剂能显著降低 AAD 的发生率,益生菌在欧洲被广泛用于腹泻的治疗。使用益生菌可以重建肠道正常菌群,并有效抑制致病菌的生长,目前临床上常用的有双歧杆菌制剂、乳杆菌和地衣芽孢杆菌制剂等^[14]。尽管一些细菌和酵母菌株作为益生菌预防 AAD 的证据很充分,但用于 CDAD 的证据却比较弱,故一般不推荐 CDAD 使用微生物制剂^[15]。益生菌制剂预防 AAD 的 Meta 分析结果提示,益生菌制剂可降低儿童及成人 AAD 发生率,其中酿酒酵母菌和鼠李糖乳杆菌对预防儿童 AAD 最有效,而老年患者为干酪乳杆菌,且目前尚无患者发生菌血症、真菌血症或其他严重不良反应的报道^[16-17]。

1.2.4 其他治疗方法:对于 CDAD 的治疗,大量研究结果显示,粪菌移植疗法有显著疗效,采用灌肠或口服胶囊制剂进行粪菌移植显示出较好的疗效^[18];静脉用免疫球蛋白(含有抗 CD 抗体)、抗毒素药物 Bezlotoxumab 已被用于部分复发性或重症 CDAD 结肠炎患者^[19];阴离子结合树脂如 Tolevamer 是专为治疗 CDAD 研制的 CD 毒素结合树脂,对于严重的或暴发性的 CDAD 有一定的治疗作用^[20]。

2 AAD 的中医学认识与药物治疗

2.1 病因病机、辨证分型与治法则

AAD 主要临床表现为腹泻,以稀水样便为主,可伴有不同程度的发热、腹痛等,按临床表现可属于中医学的“泄泻”范畴。病位为脾、胃、大肠,并包括肝、肾等脏。不同医家对其病因病机的认识有所不同:袁志仁等^[21]认为,抗菌药物的滥用可损伤元气,终致使脾主运化的功能失常,从而水谷精微不能分清别浊并走大肠而诱发 AAD,证属脾虚湿盛;郑雅等^[22]认为,脾肾阳虚是老年 AAD 的根本内因,为发病之本,而药毒、水湿则是重要病邪,为致病之标;严玉莲等^[23]认为,其病机为脾虚湿盛;何成诗^[24]认为,其病机为本虚标实,脾肾阳虚为发病之根本,风湿相搏、正虚邪犯为致病之标;刘琳等^[25]认为,血瘀证在 AAD 的辨证分型中占有重要地位。综上,主流观点认为 AAD 的病机主要是抗菌药物为苦寒之品,使用日久,加上素体虚弱,脾胃虚寒,脾阳受损,迁延日久至肾阳虚衰;抗菌药物使用日久,药毒内积,而脾阳受损,失于运化水湿,湿与毒相合,积滞于肠道,气滞血瘀,引起腹痛、腹泻。

李云虎等^[26]通过临床观察发现,AAD 根据临床症状表现、腹部体征可分为脾胃虚寒、肾虚失固和虚实夹杂 3 个证型。王云鹏^[27]选择符合纳入标准的 80 例 AAD 患者,对其临床资料进行调研分析,发现 AAD 的中医证候主要有寒湿困脾

证、湿热内蕴证、脾胃虚弱证和脾肾阳虚证 4 种类型;各证型中,脾肾阳虚证最多(占 52.5%);青年患者以湿热内蕴证、脾胃虚弱证为常见,中年患者以脾胃虚弱证为常见,老年患者中脾肾阳虚证最常见。穆晓静等^[28]的研究结果发现,AAD 可分为:脾虚湿盛,虚实夹杂型;虚寒为主,脾肾阳虚型;脾肾阳虚兼寒热错杂型等。

“方从法出,法随证立”,中医遣方用药的精髓在于辨证用药。兰鹏等^[29]根据 AAD 的临床辨证分析,将 AAD 的治法治则归纳为:实证为主,宜运脾行气,驱邪外出;虚实夹杂,宜健脾益气,渗湿止泻;久病体虚,宜温肾暖脾,固肠止泻。舒青龙等^[30]认为,从中医学整体观念、辨证论治角度出发,对 AAD 的治疗措施除首先停用抗菌药物以外,最重要的是在辨证准确的基础上,针对素体虚弱的病本采用健脾益气之法,再根据兼证之不同以治其标,若脾阳不足,邪从寒化,则加强温阳补脾之力,若脾虚湿阻,郁而化热,则配以清利之品。

2.2 中医药治疗方法及研究进展

目前,中医药治疗 AAD 已经进行了大量的基础和临床研究,主要可分为中药有效成分、单味药及复方研究 3 个方面;同时,中医外治法如穴位贴敷等方面也有所涉及。

2.2.1 中药有效成分:部分功能性食物及天然药物所含多糖对改善 AAD 有一定作用,研究结果发现,紫甘薯中非淀粉多糖^[31]及红藻(*Gelidium pacificum* Okamura)多糖^[32]能改善 AAD 大鼠肠道菌群,改善肠道短链脂肪酸代谢,并可在一定程度上改善 AAD 的腹泻症状。同时,分析文献发现,关于中药中多糖类成分治疗 AAD 的文献报道较多,尚未见其他类成分的相关报道。Li 等^[33]发现,人参多糖可以改善 AAD 小鼠肠道菌群,并有利于 AAD 的治疗;祁玉丽等^[34]发现,人参中性多糖可通过调节 AAD 小鼠肠道菌群的组成和多样性,加快 AAD 的恢复;任多多等^[35-36]发现,西洋参多糖可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)炎症通路,促进大鼠肠道结构修复,改善肠道菌群丰度和多样性,进而缓解克林霉素磷酸酯导致的 AAD。除此之外,有文献报道,五味子多糖^[37]、黄芪多糖^[38]及中华仙影海葵多糖^[39]均能加快肠道菌群的恢复,改善腹泻症状而治疗 AAD。

2.2.2 单味中药:随着单味中药研究的深入,中药对肠道菌群的调节作用逐渐被揭示。部分中药如人参、党参、黄芪、山药、白术和冬虫夏草等具有补益功能,其对肠道菌群有显著的调节作用。分析文献发现,目前部分补益类单味中药对 AAD 的治疗有积极作用。Qu 等^[40]发现,发酵人参可改善肠道菌群结构,减轻结肠炎症,并减轻 AAD 的腹泻症状。Zhang 等^[41]发现,山药可恢复拟杆菌属及梭状芽孢杆菌属菌群丰度,促进肠道短链脂肪酸的生成,并可改善氨苄西林导致的 AAD。李月等^[42]发现,西洋参可以显著改善 AAD 大鼠腹泻程度,改善肠道病理变化,其在改善 AAD 的同时可改善肠道菌群,恢复菌群碳水化合物等代谢过程。另外,本课题组经研究发现,温性中药如生姜、干姜对 AAD 有显著的治疗作用。研究结果显示,生姜可恢复肠道菌群结构,改善肠道屏障功能,对 AAD 有显著改善作用^[43];干姜能显著提高肠道菌群丰度及多样性,减轻肠道炎症,改善 AAD 的腹泻症状^[44]。

2.2.3 中药复方:近年来,随着 AAD 动物模型的发展^[45],中药复方治疗 AAD 的实验研究逐渐增多。Li 等^[46]发现,和调健脾汤可通过改善肠道黏膜的通透性和免疫功能,修复肠道黏膜损伤,调节肠道菌群的结构和多样性,预防 AAD 的发生。研究结果显示,参苓白术散可改变肠道菌群结构而减轻 AAD^[47]。Yang 等^[48]发现,香连片可通过恢复肠道菌群、减弱肠黏膜损伤而改善 AAD。Hui 等^[49]发现,七味白术散可通过恢复小鼠肠道菌群多样性,改善菌群结构而减轻腹泻症状。除此之外,关于 AAD 的治疗国内有大量临床报道。AAD 的基本证型主要为脾肾阳虚、寒湿困脾及湿热内蕴等,然临证中患者病情复杂多变,往往表现为虚实夹杂。分析文献发现,脾肾阳虚是 AAD 最主要的临床辨证分型,其在报道中占有主要地位。脾肾阳虚型 AAD 的治疗,以温补脾阳为基础,代表方有附子理中汤、加味胃关煎等。而后根据临床辨证随证加减,如水湿盛者,应选用五苓散、参苓白术散等健脾渗湿的方剂;虚寒盛者,应选用附子理中汤等以温中散寒;脾阳亏虚累及肾时,治以温补脾肾阳气、涩肠固脱,代表方如四神丸、真武汤和四逆汤等。脾阳不足,易生湿,湿浊内蕴化热,灼伤阴津,阴阳两伤,虚实夹杂,在治疗上,则应根据阴阳虚损的程度而定,如阴津损耗较重者可用增液汤,阳气虚损重者可用四君子汤,注意加用小量清热除湿之剂,以防止余邪的留恋或复发^[50]。张艳敏等^[51]观察了附子理中汤加减治疗脾肾阳虚型 AAD 的临床疗效,结果显示,对于 AAD 脾肾阳虚证患者,在常规治疗基础上加用附子理中汤加减治疗,可有效减轻患者腹泻症状,缩短腹泻病程,提高临床疗效。何成诗^[24]观察了加味胃关煎治疗 AAD 脾肾阳虚证患者的临床疗效,治疗组患者予以加味胃关煎治疗,对照组患者予以甲硝唑、双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗,结果显示,加味胃关煎治疗脾肾阳虚型 AAD 具有较好的临床效果。聂伟等^[52]的研究结果显示,胃苓汤加减治疗脾虚湿滞型 AAD,能有效改善症状,提高患者的免疫功能。部分医家还自拟方剂治疗脾肾阳虚型 AAD。龚丹霞^[53]自拟温肾健脾汤治疗 ICU 脾肾阳虚型 AAD 患者,结果显示,自拟温肾健脾汤治疗 AAD(脾肾阳虚证)的临床疗效良好。卢恩仕等^[54]自拟姜苡止泻汤对脾肾阳虚型 AAD 患者进行治疗,结果显示,姜苡止泻汤治疗 AAD 脾肾阳虚证的临床疗效较好,可显著改善患者的临床症状,抑制致病菌异常繁殖,扶植益生菌生长,从而调整肠道菌群结构,促进胃肠功能恢复。除此之外,不同医家针对临床患者的具体辨证情况,积累了诸多治疗 AAD 的遣方用药经验。范兴恩^[55]认为,湿邪内生或湿热内蕴是部分 AAD 的重要病机,采用葛根苓连汤治疗 AAD,发现其疗效优于益生菌。黄煦霞等^[56]认为,寒热错杂是老年 AAD 的病机关键,采用乌梅丸加减治疗老年 AAD,取得了很好的疗效。

2.2.4 其他治疗方法:文献报道,中药穴位贴敷可用于治疗 AAD。贾国华等^[57]选取 36 例腹泻患儿,观察豆豉贴治疗婴幼儿 AAD 脾肾阳虚型的临床疗效,结果显示,其临床疗效较好。此外,还有文献报道中医联合疗法治疗 AAD。刘同坤等^[58]将 54 例 AAD 患者随机分为两组,治疗组 29 例患者予以七味白术散加减(党参、茯苓、炒白术、藿香叶、木香、甘草、葛根、干姜

和补骨脂)联合督灸治疗,对照组 25 例患者予以布拉氏酵母菌散,结果显示,七味白术散加减联合督灸治疗 AAD 疗效较好,可明显改善临床症状,快速温补脾、肾阳气,达到止泻效果。

3 中西药联合治疗 AAD 的研究进展

3.1 中药联合益生菌制剂

AAD 发生的主要机制为肠道菌群紊乱,采用益生菌制剂来恢复肠道正常菌群、恢复肠道屏障功能是目前临床治疗 AAD 的重要方法。分析文献发现,有大量关于中药联合益生菌制剂治疗 AAD 的报道。Shao 等^[59]通过 AAD 动物模型实验,发现汉斯德巴氏酵母菌联合七味白术片可改善肠道菌群,恢复肠道短链脂肪酸代谢。朱红^[60]回顾性分析了 85 例儿童 AAD 患者,发现应用参苓白术颗粒联合布拉氏酵母菌散及维生素 C 治疗 AAD 患儿的效果较好,可有效改善 T 细胞亚群水平;钟伟恩等^[61]采用随机分组临床试验,研究参苓白术颗粒联合布拉氏酵母菌散治疗 AAD 患儿,发现在西药治疗基础上加用参苓白术颗粒的效果更好,有利于缩短 AAD 患儿的症状缓解时间,改善免疫功能。杨丽萍等^[62]将 100 例 AAD 患儿随机分为 2 组,治疗组患儿予以胃肠安丸与双歧杆菌三联活菌胶囊治疗,对照组患儿予以双歧杆菌三联活菌胶囊治疗,结果显示,胃肠安丸联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗方案能够有效提高儿童 AAD 的临床治疗有效性。黄江明等^[63]选择住院肠内营养支持患者中发生 AAD 的患者 120 例,随机分为两组,对照组患者采用常规治疗+益生菌治疗,观察组采用常规治疗+马齿苋煎煮液和益生菌联合治疗,结果发现,马齿苋联合益生菌治疗对肠内营养支持患者 AAD 的临床疗效佳,起效快。还有诸多关于中药联合益生菌制剂治疗 AAD 的临床研究报道,结果显示,与单用益生菌制剂相比,中药联合益生菌制剂治疗 AAD 的疗效普遍更显著。

3.2 中药联合其他常规西药疗法

中药除与益生菌制剂联合治疗 AAD 外,也有文献报道中药联合其他西药常规治疗方法,如中药联合纠正液体丢失及电解质失衡的支持治疗,联合蒙脱石散及山莨菪碱等对症治疗 AAD 等。袁潮钢等^[64]采用黄芪建中汤加减联合常规西药治疗 60 例儿童 AAD 患者,常规西药治疗方法为停用引起 AAD 的抗菌药物,给予适当的补充液体和维持机体电解质、酸碱平衡等治疗,同时给予蒙脱石散治疗,结果显示,联合治疗组患儿的疗效显著高于西药常规治疗组。屠徐飞等^[65]采用加味异功散联合常规疗法治疗 54 例小儿 AAD 患者,常规西药疗法为予以防止水、电解质和酸碱平衡紊乱,营养支持等治疗措施,并服用双歧杆菌三联活菌散、蒙脱石散和匹多莫德颗粒剂,结果显示,内服加味异功散联合常规疗法治疗 AAD 脾胃虚寒证患儿,能有效减轻症状,缩短病程,降低复发率,临床疗效确切。罗勇等^[66]以 84 例 AAD 患者为研究对象,研究中医敷贴法联合西医内科基础疗法治疗 AAD 的效果,结果显示,采用中医敷贴法(由肉桂、附子、干姜、白术和党参等制成)联合西医内科基础治疗可以提高临床疗效,改善患者的临床症状。许长琮等^[67]观察了肠泰合剂联合山莨菪碱治疗 AAD 患

者的疗效,结果显示,肠泰合剂联合山莨菪碱治疗 AAD 有协同作用。

3.3 中西药联合治疗 CDAD

CDAD 的临床治疗指南推荐其主要用药为甲硝唑及万古霉素,但近年来临床应用中发现,万古霉素及甲硝唑仅能杀死菌体而难以清除芽孢,同时会继续加重肠道菌群及肠道代谢紊乱,治疗后的复发率可高达 20%~30%。马致洁等^[68]的研究结果显示,生姜泻心汤联合万古霉素治疗 CD 感染小鼠,与单用万古霉素比较,其治疗作用稳定,无明显复发迹象。有研究基于 CD 感染小鼠模型,发现小檗碱与万古霉素联合应用较单用万古霉素取得了更好的治疗效果^[69]。Wultańska 等^[70]通过体外实验研究发现,小檗碱联合万古霉素对 CD 有协同抑制作用,联合用药对 CD 生物膜的形成有更好的抑制作用。Jung 等^[71]发现,尖叶牛膝提取物与双歧杆菌培养上清液对 CD 有协同抗菌作用。可见,相对比单独使用西药治疗,中西药联合治疗 CDAD 往往能获得更加显著的疗效,值得进一步推广应用。

4 讨论及展望

AAD 属中医“泄泻”范畴,脾肾阳虚、湿毒内生为 AAD 的主要病机。中医、西医认识 AAD 有相通之处,结合中医正邪理论,抗菌药物的应用导致“正气”损伤,肠道屏障功能被破坏,机体消化、吸收等功能紊乱,出现中医脾虚证的证候;肠道屏障功能的破坏导致菌群移位,致病菌(如 CD)感染使 AAD 进一步发展,此为中医所称之“邪气”或“湿毒内生”。《黄帝内经》中记载,“正气存内,邪不可干”,表现为“正气”的肠道屏障功能(包括肠道菌群屏障、免疫屏障等)是治疗和预防 AAD 的关键。针对 CDAD 的治疗,正气不足是 CDAD 疾病的主要特点,疾病急性初期,往往以邪气亢盛为主,正气不虚(相对不足);疾病后期,邪气虽减,但正气受损明显,因此,感染 CD 时,不仅要杀灭细菌(驱邪),更重要的是增强机体的正气(防御力)。

中医药在治疗 AAD 方面具有较多优势:临床使用悠久,且无明显的耐药菌产生;具有广谱抗菌作用;能恢复人体微生态平衡;能调节免疫和增强抗感染免疫(增强机体防御力);药材资源丰富等^[30]。中医药在 AAD 治疗方面的应用前景广阔,但目前的研究也存在诸多问题。如当前 AAD 的临床研究多为单中心研究,其样本量一般较小,缺乏多中心、随机、大样本的对照研究,以病案报道的形式居多;纳入研究的病例诊断标准不统一、疗效指标不统一以及缺乏长时间随访等,限制了其推广的证据等级。

中西医结合是未来治疗 AAD 的重要方向,但目前中西医结合治疗 AAD 的研究大部分局限于简单的中药加西药治疗的模式上。如何充分发挥中医与西医的治疗优势,如在西医治疗的基础上,如何解决 AAD 易复发等问题,是今后研究的重要方向。另外,在中医药治疗 AAD 基础研究方面也有待进一步加强,将传统中医辨证及西医微观机制研究有机结合,从分子生物学层次探索中西药单用或联合治疗 AAD 的药效学机制,将为 AAD 的治疗提供重要参考和指导。

- [1] MAMMADOVA K, HASANOV H, BAGHIROVA S, et al. Antibiotics and side effect of theirs[J]. Int J Med Res Health Sci, 2019, 3(1): 86-92.
- [2] MCFARLAND L V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment[J]. Future Microbiol, 2008, 3(5): 563-578.
- [3] 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: 32-37.
- [4] MCFARLAND L V. Risk factor for antibiotic-associated diarrhea. A review of the literature[J]. Ann Med Interne (Paris), 1998, 149(5): 261-266.
- [5] GUO L T, SUN J J, LIU Y, et al. Risk factors for antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 5000-5007.
- [6] GHIA C J, WAGHELA S, RAMBHAD G S. Systematic literature review on burden of *Clostridioides difficile* infection in India[J]. Clin Pathol, 2021, 14: 2632010X211013816.
- [7] GIANNELLI F R. Antibiotic-associated diarrhea [J]. JAAPA, 2017, 30(10): 46-47.
- [8] ROLDAN G A, CUI A X, POLLOCK N R. Assessing the burden of *Clostridium difficile* infection in low- and middle-income countries [J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(3): e01747-17.
- [9] LICHTMAN J S, FERREYRA J A, NG K M, et al. Host-microbiota interactions in the pathogenesis of antibiotic-associated diseases[J]. Cell Rep, 2016, 14(5): 1049-1061.
- [10] TURNER N A, SAULLO J L, POLAGE C R. Healthcare associated diarrhea, not *Clostridioides difficile*[J]. Curr Opin Infect Dis, 2020, 33(4): 319-326.
- [11] OLSON M M, SHANHOLTZER C J, LEE J T Jr, et al. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991 [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 1994, 15(6): 371-381.
- [12] NELSON R L, SUDA K J, EVANS C T. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 3(3): CD004610.
- [13] VICKERS R J, TILLOTSON G S, NATHAN R, et al. Efficacy and safety of ridinilazole compared with vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a phase 2, randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority study [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(7): 735-744.
- [14] GUARINO A, GUANDALINI S, LO VECCHIO A. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea [J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49 Suppl 1: S37-S45.
- [15] PATTANI R, PALDA V A, HWANG S W, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis[J]. Open Med, 2013, 7(2): e56-e67.
- [16] HAYES S R, VARGAS A J. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea[J]. Explore (NY), 2016, 12(6): 463-466.
- [17] 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.
- [18] POMARES BASCUÑANA R Á, VESES V, SHETH C C. Effectiveness of fecal microbiota transplant for the treatment of *Clostridioides difficile* diarrhea: a systematic review and meta-analysis [J]. Lett Appl Microbiol, 2021, 73(2): 149-158.
- [19] CHO J M, PARDI D S, KHANNA S. Update on treatment of *Clostridioides difficile* infection [J]. Mayo Clin Proc, 2020, 95(4): 758-769.
- [20] RANFTLER C, NAGL D, SPARER A, et al. Binding and neutralization of *C. difficile* toxins A and B by purified clinoptilolite-tuff [J]. PLoS One, 2021, 16(5): e0252211.
- [21] 袁志仁, 李宝翠, 刘惠芳. 健脾利湿止泻汤配合益生菌治疗小儿抗生素相关性腹泻 60 例[J]. 陕西中医, 2007, 28(11): 1520.
- [22] 郑雅, 刘冬梅, 袁方. 基于虚、毒、湿论治老年抗生素相关性腹泻[J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(6): 518-520.
- [23] 严玉莲, 欧阳和木. 参苓白术散对预防老年抗生素相关性腹泻的作用观察[J]. 中医研究, 2007, 20(12): 32-33.
- [24] 何成诗. 加味胃关煎治疗抗生素相关性腹泻脾肾阳虚证的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(9): 46-47, 50.
- [25] 刘琳, 徐国丽, 姚卫海, 等. 防治抗生素相关性腹泻不可忽视血瘀证[J]. 世界中医药, 2014, 9(3): 278-280.
- [26] 李云虎, 姚卫海. 辨证分型治疗抗生素相关性腹泻[J]. 中医杂志, 2014, 55(17): 1509-1510, 1530.
- [27] 王云鹏. 成人抗生素相关性腹泻的中医证候分布规律研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [28] 穆晓静, 杜锦辉. 中医药防治抗生素相关性腹泻研究进展[J]. 疾病监测与控制, 2016, 10(9): 732-733.
- [29] 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.
- [30] 舒青龙, 葛来安, 谢燕飞, 等. 中药复方对抗生素相关性腹泻微生态药理的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2012, 24(5): 457-459, 465.
- [31] BIE N N, DUAN S Q, MENG M, et al. Regulatory effect of non-starch polysaccharides from purple sweet potato on intestinal microbiota of mice with antibiotic-associated diarrhea [J]. Food Funct, 2021, 12(12): 5563-5575.
- [32] CUI M X, ZHOU R M, WANG Y J, et al. Beneficial effects of sulfated polysaccharides from the red seaweed *Gelidium pacificum* Okamura on mice with antibiotic-associated diarrhea [J]. Food Funct, 2020, 11(5): 4625-4637.
- [33] LI S S, QI Y L, CHEN L X, et al. Effects of *Panax ginseng* polysaccharides on the gut microbiota in mice with antibiotic-associated diarrhea [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 124: 931-937.
- [34] 祁玉丽, 李珊珊, 曲迪, 等. 人参中性多糖对小鼠肠道菌群组成及多样性的影响[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(4): 811-818.
- [35] 任多多, 邵紫君, 刘松鑫, 等. 西洋参多糖对克林霉素磷酸酯诱导的抗生素相关性腹泻的改善作用[J]. 食品工业科技, 2021, 42(12): 354-361.
- [36] REN D D, LI S S, LIN H M, et al. *Panax quinquefolius* polysaccharides ameliorate antibiotic-associated diarrhoea induced by lincomycin hydrochloride in rats via the MAPK signaling pathways [J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 4126273.

- [37] QI Y L, CHEN L X, GAO K, et al. Effects of *Schisandra chinensis* polysaccharides on rats with antibiotic-associated diarrhea[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 124: 627-634.
- [38] LI S S, QI Y L, REN D D, et al. The structure features and improving effects of polysaccharide from *Astragalus membranaceus* on antibiotic-associated diarrhea[J]. Antibiotics (Basel), 2019, 9(1): 8.
- [39] CUI M X, WANG Y, ELANGO J, et al. *Cereus sinensis* polysaccharide alleviates antibiotic-associated diarrhea based on modulating the gut microbiota in C57BL/6 mice[J]. Front Nutr, 2021, 8: 751992.
- [40] QU Q S, YANG F, ZHAO C Y, et al. Effects of fermented ginseng on the gut microbiota and immunity of rats with antibiotic-associated diarrhea[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 267: 113594.
- [41] ZHANG N, LIANG T S, JIN Q, et al. Chinese yam (*Dioscorea opposita* Thunb.) alleviates antibiotic-associated diarrhea, modifies intestinal microbiota, and increases the level of short-chain fatty acids in mice[J]. Food Res Int, 2019, 122: 191-198.
- [42] 李月, 王焕君, 章从恩, 等. 西洋参对抗生素相关性腹泻大鼠肠道菌群的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 97-101, 268-272.
- [43] MA Z J, WANG H J, MA X J, et al. Modulation of gut microbiota and intestinal barrier function during alleviation of antibiotic-associated diarrhea with *Rhizoma Zingiber officinale* (Ginger) extract[J]. Food Funct, 2020, 11(12): 10839-10851.
- [44] 张学强, 章从恩, 于小红, 等. 干姜改善抗生素相关性腹泻及对肠道菌群的作用研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(5): 1316-1326.
- [45] ZHANG W D, ZHU B, XU J H, et al. *Bacteroides fragilis* protects against antibiotic-associated diarrhea in rats by modulating intestinal defenses[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1040.
- [46] LI X Y, WU Y Y, XU Z Y, et al. Effects of Hetiao Jianpi Decoction on intestinal injury and repair in rats with antibiotic-associated diarrhea[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e921745.
- [47] LV W J, LIU C, YE C X, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of antibiotic-associated diarrhea with herbal formula[J]. Int J Biol Macromol, 2017, 105(Pt 3): 1622-1629.
- [48] YANG L J, ZHANG Q, HUANG J Y, et al. Xianglian Pill ameliorates antibiotic-associated diarrhea by restoring intestinal microbiota and attenuating mucosal damage[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 264: 113377.
- [49] HUI H Y, WU Y, ZHENG T, et al. Bacterial characteristics in intestinal contents of antibiotic-associated diarrhea mice treated with Qiweibaizhu powder[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e921771.
- [50] 郭婷, 高培阳. 中医药治疗抗生素相关性腹泻研究进展[J]. 广西中医药, 2019, 42(6): 71-74.
- [51] 张艳敏, 庞建中. 附子理中汤加减治疗抗生素相关性腹泻脾肾阳虚证的疗效观察[J]. 医学信息, 2019, 32(5): 162-164.
- [52] 聂伟, 丁金玲, 陶明. 胃苓汤加减治疗脾虚湿滞型抗生素相关性腹泻临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(2): 90-92.
- [53] 龚丹霞. 自拟温肾健脾汤治疗 ICU 抗生素相关性腹泻(脾肾阳虚证)患者的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(45): 177-178.
- [54] 卢恩仕, 于建红, 刘峰, 等. 姜芩止泻汤治疗抗生素相关性腹泻脾肾阳虚证疗效及对肠道菌群结构的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(3): 124-130.
- [55] 范兴恩. 葛根芩连汤治疗 ICU 抗生素相关性腹泻效果观察[J]. 中国乡村医药, 2016, 23(1): 27.
- [56] 黄煦霞, 朱颖亮. 乌梅丸加温清并用治疗老年抗生素相关性腹泻浅析[J]. 广西中医药, 2021, 44(3): 58-59.
- [57] 贾国华, 邢国献, 吕占平, 等. 豆蔻贴治疗小儿脾肾阳虚泄泻的临床研究[J]. 河北中医, 2016, 38(1): 39-41, 45.
- [58] 刘同坤, 刘二委. 七味白术散加温联合督灸治疗抗生素相关性腹泻 29 例[J]. 中医研究, 2017, 30(4): 35-36.
- [59] SHAO H Q, ZHANG C Y, WANG C H, et al. Intestinal mucosal bacterial diversity of antibiotic-associated diarrhea (AAD) mice treated with *Debaryomyces hansenii* and Qiweibaizhu powder[J]. 3 Biotech, 2020, 10(9): 392.
- [60] 朱红. 参苓白术颗粒联合布拉酵母菌散及维生素 C 治疗小儿抗生素相关性腹泻的疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(32): 4693-4695.
- [61] 钟伟恩, 叶红, 谭益秋, 等. 参苓白术颗粒联合西药治疗对抗生素相关性腹泻患儿免疫功能的影响[J]. 黑龙江医学, 2022, 46(4): 439-441.
- [62] 杨丽萍, 马静岩, 贾丽霞, 等. 胃肠安丸联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗儿童抗生素相关性腹泻疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(26): 2858-2860.
- [63] 黄江明, 刘凤鸣. 马齿苋联合益生菌对肠内营养支持患者抗生素相关性腹泻的疗效分析[J]. 系统医学, 2018, 3(10): 37-39.
- [64] 袁潮钢, 曹丽芳. 黄芪建中汤加温联合常规西药治疗儿童抗生素相关性腹泻 60 例[J]. 中国中医药科技, 2022, 29(1): 141-142.
- [65] 屠徐飞, 吴志强, 陈霞萍, 等. 加味异功散联合常规疗法治疗小儿抗生素相关性腹泻临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(15): 32-35.
- [66] 罗勇, 冷阳, 吴云来. 中医敷贴法联合西医内科基础疗法治疗抗生素相关性腹泻的临床疗效分析[J]. 医学综述, 2018, 24(12): 2493-2496.
- [67] 许长琼, 倪小毅. 肠泰合剂联合山莨菪碱治疗抗生素相关性腹泻的临床研究[J]. 中国实用医药, 2014, 9(23): 160-161.
- [68] 马致洁, 吕治, 于小红, 等. 生姜泻心汤对感染难辨梭菌小鼠的治疗作用研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(11): 1281-1285, 1290.
- [69] LV Z, PENG G L, LIU W H, et al. Berberine blocks the relapse of *Clostridium difficile* infection in C57BL/6 mice after standard vancomycin treatment[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(7): 3726-3735.
- [70] WULTAŃSKA D, PIOTROWSKI M, PITUCH H. The effect of berberine chloride and/or its combination with vancomycin on the growth, biofilm formation, and motility of *Clostridioides difficile* [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39(7): 1391-1399.
- [71] JUNG S M, CHOI S I, PARK S M, et al. Synergistic antimicrobial effect of *achyranthes japonica* nakai extracts and bifidobacterium supernatants against *Clostridium difficile* [J]. Food Sci Biotechnol, 2008, 17(2): 402-407.

(收稿日期:2022-04-17 修回日期:2022-05-08)