

布拉氏酵母菌在治疗儿童胃肠道疾病的应用现状

Status in the application of *Saccharomyces boulardii* versus in the treatment of pediatric diarrhea

牟丽莉^{1a}, 陈剑钊^{1a}, 庄梅^{1a},
薛金莲^{1b}, 陈兰兰^{1b}, 杨颖^{1b},
刘勇^{1c}, 闫美兴²

(1. 日照市中心医院, a. 药学部; b. 儿科;
c. 耳鼻喉科, 山东, 日照 276800; 2. 青岛妇女儿童
医院 药学部, 山东 青岛 266034)

MOU Li-li¹, CHEN Jian-zhao¹,
ZHUANG Mei¹, XUE Jin-lian^{1b},
CHEN Lan-lan^{1b}, YANG Ying^{1b},
LIU Yong^{1c}, YAN Mei-xing²

(1. a. Department of Pharmacy;
b. Department of Pediatrics; c.
Department of Otolaryngology, Rizhao
Central Hospital, Rizhao 276800,
Shandong Province, China; 2.
Department of Pharmacy, Qingdao
Women and Children's Hospital,
Qingdao 266034, Shandong Province,
China)

基金项目: 山东省药学会科研基金资助项目
(SDSYXH-KY-202208)

作者简介: 牟丽莉(1985-), 女, 主管药师, 主要
从事临床药学方面的工作

通信作者: 闫美兴, 主任药师, 硕士生导师
Tel: (0532) 68661278
E-mail: meixing@163.com

摘要: 布拉氏酵母菌作为唯一一种真菌类益生菌, 在治疗多种胃肠道疾病方面疗效显著。与传统的细菌类益生菌制剂不同, 布拉氏酵母菌以其抗炎、抗菌、酶促、代谢和抗毒素等多种生物活性而备受关注。布拉氏酵母菌不属于人体原籍菌, 不易被胃酸破坏, 具有良好的稳定性和耐受作用。临床研究表明, 布拉氏酵母菌对于急性腹泻、抗菌药物相关性腹泻、炎症性肠病以及肠易激综合征等胃肠道疾病具有积极的治疗效果, 并且具有较高的口服安全性。尽管布拉氏酵母菌的具体作用机制尚未完全明确, 但其在临床上的治疗效果已得到了广泛认可。本文综述了布拉氏酵母菌在治疗儿童胃肠道疾病的应用进展, 为未来布拉氏酵母菌的研究方向和临床应用提供参考。

关键词: 布拉氏酵母菌; 儿童腹泻; 胃肠道疾病; 临床研究

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.03.026

中图分类号: R975 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)03-0428-05

Abstract: *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*), as the sole fungal probiotic, exhibits significant therapeutic efficacy in treating various gastrointestinal disorders. In contrast to traditional bacterial probiotic preparations, *S. boulardii* stands out for its diverse array of biological activities, including anti-inflammatory, antibacterial, enzymatic, metabolic, and anti-toxin properties. *S. boulardii* is not indigenous to the human microbiome and is resistant to gastric acid, ensuring its stability and tolerability. Clinical research indicates that *S. boulardii* offers a positive therapeutic effect in treating gastrointestinal disorders such as acute diarrhea, antibiotic-induced diarrhea, inflammatory bowel disease, and irritable bowel syndrome, while also demonstrating high oral safety. Although the specific mechanisms of action of *S. boulardii* remain unclear, its clinical efficacy has been widely recognized. This article provides an overview of the advancements in *S. boulardii*'s application in treating childhood gastrointestinal diseases, serving as a reference for future research directions and clinical applications of this fungus.

Key words: *Saccharomyces boulardii*; pediatric diarrhea; gastrointestinal disease; clinical research

儿童胃肠道疾病为儿科常见病、多发病, 因儿童的消化系统尚未完全发育, 使其比成人更容易受到各种胃肠道疾病的侵袭。益生菌制剂在胃肠道疾病中的作用已得到公认^[1], 已被推荐用于各种原

因所致的腹泻、肠病等胃肠道疾病的治疗^[2]。布拉氏酵母菌作为唯一一种真菌类益生菌制剂,具有调节肠道菌群平衡、增强免疫力、改善腹泻等症状的作用。临床研究表明,其对于急性腹泻、抗菌药物相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhoea, AAD)、艰难梭菌感染相关性腹泻(clostridium difficile-associated diarrhea, CDAD)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)以及肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)等胃肠道疾病具有积极的治疗效果,并且具有较高的口服安全性^[1-3]。本文阐述了布拉氏酵母菌的作用机制,并总结了布拉氏酵母菌在儿童胃肠道疾病方面的应用进展,为临床胃肠道疾病的治疗和临床研究提供参考和思路。

1 布拉氏酵母菌作用机制

布拉氏酵母菌是一类独特的真菌,因其被证实具有显著的益生菌效果而受到广泛关注。布拉氏酵母菌最初由 Henri Boulard 在 20 世纪初期从东南亚的热带水果中分离得到,并在 1950 年代初期于法国首次应用于腹泻的治疗^[4]。研究表明,布拉氏酵母菌具备抗炎、抗菌、酶促、代谢以及抗毒素的多种生物活性,可以调节肠道菌群,增强肠道的屏障功能,其分泌的许多蛋白酶具有抗毒素作用^[5]。此外,其还可以调节多种信号通路以增强肠道免疫力^[5]。

布拉氏酵母菌的肠道抗炎作用机制可能包括以下几个方面^[6]:①布拉氏酵母菌及其分泌的蛋白质能够通过干预炎症核因子 κB (nuclear factor - κB , NF - κB) 的激活途径,调节促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)细胞外调节蛋白水解酶 1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)和分裂原活化蛋白激酶 p38(mitogen-activated protein kinase, MAPK - p38)的活性,从而抑制促炎细胞因子的产生;②通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor - γ , PPAR - γ),布拉氏酵母菌增强了肠道上皮细胞的保护机制,减轻了肠道炎症和 IBD 的病理影响;③布拉氏酵母菌释放的蛋白酶能够切割艰难梭菌毒素 A 及其受体,抑制细菌过度生长和对宿主细胞的黏附,同时刺激产生毒素 A 的抗体;④布拉氏酵母菌可能通过在肠系膜淋巴结中捕获 T 细胞,从而干预 IBD 的发病机制。

2 临床研究

多项临床研究表明,布拉氏酵母菌具有多种生物活性,能改善肠道微生物环境,抑制有害微生物生长,从而有效治疗多种不同原因所致的腹泻(包括急性腹

泻、AAD、CDAD、IBS、IBD 等)^[3-4,7]。此外,布拉氏酵母菌在儿童腹泻治疗中能够减少腹泻持续时间,降低住院时间,并改善患儿的免疫功能^[6]。尽管,布拉氏酵母菌在治疗腹泻方面显示出了积极的效果,但仍需要更多的高质量研究来进一步验证其疗效和安全性。

2.1 急性腹泻

根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)和联合国儿童基金会的数据,每年有 190 万 5 岁以下儿童死于腹泻,儿童急性腹泻是全球 5 岁以下儿童死亡的第 2 大原因,仅次于肺炎,对该年龄段儿童的健康构成了重大威胁^[8]。据估计,每名 5 岁以下儿童平均每年会经历约 3 次急性腹泻事件。腹泻不仅增加了儿童的死亡风险,还可能导致生长迟缓、营养不良和认知发展受阻等长期后果^[8]。脱水是腹泻致死的主要原因,因此 WHO 推荐使用口服补液盐溶液(oral rehydration salt solution, ORS)进行治疗,该方案包含大量液体和电解质。但 ORS 对于缩短腹泻持续时间的效果有限,也不能恢复肠道菌群的平衡或清除病原体。国际小儿胃肠病学、肝病学和营养学会联合会工作组,欧洲小儿胃肠病学、肝病学和营养学会/欧洲小儿传染病学会,中国中华医学会儿科学分会消化组、儿科消化病、感染病以及流行病学学会,已将布拉氏酵母菌纳入其急性腹泻治疗指南,作为强推荐级别^[9-11]。

一项涉及 60 例儿童的随机对照临床研究表明^[12],布拉氏酵母菌预防儿童腹泻发生率的中位数(四分位数)显著低于安慰剂组[4(2) vs. 5(2.5)] ($P < 0.05$)。此外,布拉氏酵母菌治疗儿童腹泻持续时间(四分位数)显著低于安慰剂组[3(2) vs. 4(2.5)] ($P < 0.05$)。上述研究表明,布拉氏酵母菌可以显著降低急性腹泻的频率和持续时间。

FLOREZ 等^[13]进行了系统回顾和荟萃分析,共有 174 项研究,纳入 32 430 例儿童,结果表明,布拉氏酵母菌联合锌的治疗被认为是最佳干预措施之一,布拉氏酵母菌联合锌的治疗与标准治疗(standard treatment, STND)相比,腹泻持续时间减少 35 ~ 40 h,显著优于 STND。

一项荟萃分析纳入了 73 项研究,共涉及 12 315 例儿童,涉及 21 项干预措施,结果分析显示^[14],布拉氏酵母菌[均差值(mean difference, MD) = -1.25 d, 95% 置信区间(confidence interval, CI) = -1.59 ~ -0.91]与安慰剂相比,布拉氏酵母菌(MD = -0.95 d, 95% CI = -1.33 ~ -0.58)与不治疗相比,均显著缩短了腹泻的持续时间($P < 0.05$)。

儿童急性腹泻的主要病原体为病毒,尤其是轮状病毒。流行病学研究表明,几乎所有5岁以下儿童都至少经历过一次轮状病毒感染。DAS等^[15]对布拉氏酵母菌治疗急性轮状病毒腹泻的疗效和安全性进行了随机对照双盲试验,研究对象为60例轮状病毒阳性的急性水样腹泻患儿(3个月至5岁),结果显示,布拉氏酵母菌组的中位住院时间显著短于安慰剂组(60 h vs 89 h, 95% CI = -41.2 ~ -16.8, $P < 0.05$),布拉氏酵母菌组的总住院时间也明显缩短于安慰剂组(74 h vs 91 h, 95% CI = -33.46 ~ -0.54, $P < 0.05$)。

2.2 AAD

抗菌药物是儿童最常用的药物之一,尽管其目的是促进患者从急性感染性疾病中恢复,但药物不良反应也不容忽视,AAD是抗菌药物使用后最常见的药物不良反应,儿童尤其更易发生^[16]。AAD的发生与多种因素有关,包括患者年龄、抗菌药物使用类型、宿主因素及住院治疗等。文献报道的儿童AAD发病率为6.2% ~ 80.0%,其中门诊患儿发病率为6.2% ~ 75.0%,住院患儿发病率为22.6% ~ 80.0%,儿科重症监护病房发病率最高为80.0%^[17-18]。艰难梭菌是引起AAD的主要病原体^[19],导致的AAD也最严重,几乎所有的抗菌药物相关性伪膜性结肠炎均由该菌引起。AAD临床表现从轻度腹泻到暴发性假膜性结肠炎不等,引起腹痛、发热和血性腹泻等症状^[20]。AAD会延长原发疾病的恢复时间、增加医疗费用,以及增加结肠炎或中毒性巨结肠等并发症的风险,严重者可引起死亡^[16,20]。

对于AAD,《中国儿童急性感染性腹泻病临床实践指南》^[11]推荐应用布拉氏酵母菌。布拉氏酵母菌在预防AAD方面具有显著疗效,能够降低AAD的发生风险及医疗费用^[21-22]。一项包含21项随机对照试验、4780例患者的荟萃分析显示^[22],与安慰剂或不治疗相比,布拉氏酵母菌显著降低了患者发生AAD的风险,从18.7%降至8.5%[相对危险度(risk ratio, RR) = 0.47, 95% CI = 0.38 ~ 0.57]。在儿童患者中,布拉氏酵母菌可将AAD风险从20.9%降至8.8%(RR = 0.43, 95% CI = 0.30 ~ 0.60)。万朝敏等^[23]开展的包含408例(预防组213例,对照组195例)1~3岁儿童患者的临床研究,在抗菌药物使用期间给予布拉氏酵母菌,研究结果表明,预防组AAD的发生率显著低于对照组(10.3% vs 29.2%, $P < 0.05$),停用抗菌药物后14 d内,预防组新发腹泻率也显著低于对照组(2.4% vs 16.4%, $P < 0.05$)。该研究表明布拉氏酵母菌在使用抗菌药物期间和停药后14 d内预防婴幼儿

儿AAD是有效且安全的,可以作为预防婴幼儿AAD的首选药物之一^[23]。2016年欧洲小儿胃肠病、肝病和营养学会益生菌工作组^[24]和2024年中华预防医学会微生态分会儿科学组制定的《益生菌儿科临床应用循证指南(2023)》^[2]发布的益生菌预防儿童AAD指南中,强推荐使用布拉氏酵母菌。

2.3 IBS

IBS是一种儿童常见的功能性胃肠病,常以反复腹痛和大便性质或频率改变为主要特征。该病在青少年中的发生率高于年龄更小的儿童。在世界范围内在儿童中,IBS患病率从2%到24%不等。DEVANARAYANA等^[25]对亚洲儿童进行的流行病学调查显示,IBS总体发病率为12.4%,我国儿童和青少年IBS发病率>15%,已公布的数据表明,肠易激综合征在亚洲儿童和青少年中是一个重大问题。IBS的治疗需个体化,可用药物包括解痉药、膳食纤维、渗透性泻药或止泻药如洛哌丁胺等。近年来,益生菌在IBS治疗中的作用受到关注^[26]。

布拉氏酵母菌是一种广泛使用的真菌类微生物制剂,通过上调肠道血清素转运蛋白和调节肠道微生物群来抑制肠道蠕动,用于治疗IBS^[27]。涉及3011例患者的20项随机对照试验报告了^[28]益生菌对全球IBS症状改善率的疗效,结果显示,益生菌与安慰剂相比,显著提高了IBS症状改善率(RR = 1.401, 95% CI = 1.182 ~ 1.662, $P < 0.001$),研究间异质性具有统计学意义($I^2 = 71.7\%$, $P < 0.001$)。一项随机、双盲、安慰剂对照试验探讨益生菌布拉氏酵母菌对腹泻显性肠易激综合征(diarrhea-predominant Irritable bowel syndrome, IBS-D)患者促炎细胞因子和抗炎细胞因子的影响^[29],结果显示,布拉氏酵母菌与安慰剂相比,在改善IBS-D患者细胞因子谱、组织学和生活质量方面优于安慰剂。

2.4 IBD

IBD是一组包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),是一种病因尚不明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病。UC和CD临床表现相似,且均可导致胃肠道的广泛炎症^[30]。IBD流行于北美、欧洲和大洋洲,IBD的患病率约为每10万人中有50~200例CD,每10万人中有120~200例UC。然而,在亚洲和非洲,IBD的发病率和患病率呈上升趋势。因此,IBD已成为21世纪的全球性疾病,具有较大的社会经济负担^[31]。IBD的病因和发病机制被认为与环境因素、肠道菌群、遗传因素、免疫因素等多个因素相关^[32]。

越来越多的学者关注到 IBD 患儿的肠道菌群变化^[33],基于调节肠道菌群作用的布拉氏酵母菌亦被广泛用于 IBD 的治疗,并取得了良好的疗效。一项包含 27 项随机对照试验的荟萃分析和系统评价,其中 3 项 IBD 儿童试验的分析显示^[34],在 IBD 患儿治疗中,布拉氏酵母菌具有显著优势($P < 0.01$)。

目前,在 IBD 治疗过程中,《ESPEN 实用指南:炎症性肠病的临床营养》^[35]《2018 ESPGHAN 意见书:儿童炎症性肠病患者的营养管理》^[36]和《2018 ECCO/ESPGHAN 循证指南:儿童溃疡性结肠炎的管理》^[37]等均推荐布拉氏酵母菌进行辅助治疗。布拉氏酵母菌一方面可以对肠道菌群失调进行有效调节,另一方面可以改善微生物环境,使肠道菌群处于平衡的状态中,降低消化道感染发生的概率。

3 安全性

布拉氏酵母菌不会破坏患儿肠道内的正常菌群平衡,在肠道内具有很好的适应性和稳定性,且在停药后不会在肠道内持续定植,具有良好的安全性^[38]。

布拉氏酵母菌对比双歧杆菌三联活菌治疗儿童腹泻安全性的 Meta 分析(包括 898 例患者)显示^[7]:6 项研究报道了药物不良反应发生情况,2 项研究提及治疗期间未见药物不良反应发生;2 项研究提及无严重药物不良反应发生;2 项研究提及药物不良反应发生情况:布拉氏酵母菌组共计 5 例(2 例上腹部不适、1 例便秘、1 例恶心、1 例呕吐),双歧杆菌组共计 6 例(1 例上腹部不适、1 例便秘、1 例呕吐、1 例皮疹、1 例口干、1 例胃肠道不适),均无严重药物不良反应发生。结果显示,布拉氏酵母菌与双歧杆菌三联活菌治疗儿童腹泻安全性相当,在统计学上差异无统计学意义[比值比(odds ratio, OR) = 0.65, 95% CI = 0.05 ~ 8.03, $P > 0.05$]。

布拉氏酵母菌对比其他细菌类益生菌治疗儿童腹泻安全性显示^[39]:其中 12 项研究报道了药物不良反应发生情况,其中 6 项研究提及治疗期间未见药物不良反应或严重药物不良反应;6 项研究提及具体药物不良反应发生情况:布拉氏酵母菌组共计 17 例(3 例胃部不适、6 例口干便秘、5 例恶心呕吐、3 例皮疹),细菌类益生菌组共计 20 例(6 例胃部不适、6 例口干便秘、3 例恶心呕吐、5 例皮疹),2 组均无严重药物不良反应。结果显示,布拉氏酵母菌与其他细菌类益生菌治疗儿童腹泻安全性相当,在统计学上差异无统计学意义($OR = 0.85$, 95% CI = 0.44 ~ 1.62, $P > 0.05$)。

4 讨论

布拉氏酵母菌作为一种真菌类微生物制剂,已有

超过 60 年的临床应用历史。研究已经证实了布拉氏酵母菌对于多种原因所致的儿童胃肠道疾病疗效显著,包括急性腹泻、AAD、IBD 以及 IBS 等;且布拉氏酵母菌具有良好的安全性,多项研究证实了其与其他类细菌类益生菌安全性相当,无严重药物不良反应发生。尽管国内外已有大量关于布拉氏酵母菌在儿童胃肠道疾病治疗中疗效、安全性的研究报道,但目前尚缺乏对该药物的全面系统评价,需在后续研究中继续进行研究,这将有助于更好地权衡其使用的收益与风险,为临床儿童胃肠道疾病患者口服益生菌制剂的选择提供科学依据,为消化系统疾病的防治提供新的思路和策略。

参考文献:

- [1] KIM S K, GUEVARRA R B, KIM Y T, et al. Role of probiotics in human gut microbiome - associated diseases [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2019, 29(9): 1335—1340.
- [2] 陈洁,程茜,华子瑜,等. 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, 20.
- [3] KORA A J. *Probiotics in The Prevention and Treatment of Diarrheal Disease* [M]. Massachusetts (USA): Academic Press, 2022: 107—115.
- [4] CHAN M Z A, LIU S Q. Fortifying foods with synbiotic and postbiotic preparations of the probiotic yeast, *Saccharomyces boulardii* [J/OL]. *Curr Opin Food Sci*, 2022, 43: 216—224. 2021-12-01 [2024-08-01]. <https://cqvip.com/doc/journal/2714043559/>.
- [5] 史刚刚,韩梅,郝敬鹏,等. 布拉氏酵母菌的作用机制及其在溃疡性结肠炎中应用的研究进展[J]. 国际生物医学工程杂志, 2021, 44(2): 5.
- [6] POTHOUKAKIS C. Review article: Anti-inflammatory mechanisms of action of *Saccharomyces boulardii* [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30(8): 826—833.
- [7] 张潇丹,王瑞芹,刘璐,等. 布拉氏酵母菌对比双歧杆菌三联活菌治疗儿童腹泻有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2024, 35(2): 226—230.
- [8] FARTHING M, SALAM M A, LINDBERG G, et al. Acute diarrhea in adults and children: A global perspective[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2013, 47(1): 12—20.
- [9] GUARINO A, VECCHIO A L, DIAS J A, et al. Universal recommendations for the management of acute diarrhea in nonmalnourished children[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 67(5): 586—593.
- [10] GUARINO A, ASHKENAZI S, GENDREL D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe; Update 2014[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59(1): 132—152.
- [11] 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. 中国儿童急性感染性腹泻病临床实践指南[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(7): 483—488.
- [12] MAHYAR A, AYAZI P, PASHAEI H, *et al.* The effect of the yeast probiotic *Saccharomyces boulardii* on acute diarrhea in children [J/OL]. *J. Compr*, 2021, 12(4): e117391. 2021-11-13 [2024-08-01]. <https://cqvip.com/doc/journal/2806586123>.
- [13] FLOREZ I D, VERONIKI A A, AL KHALIFAH R, *et al.* Comparative effectiveness and safety of interventions for acute diarrhea and gastroenteritis in children: A systematic review and network meta-analysis [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0207701. 2018-12-05 [2024-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30517196/>.
- [14] 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.
- [15] DAS S, GUPTA P K, DAS R R. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in acute rotavirus diarrhea: Double blind randomized controlled trial from a developing country [J]. *J Trop Pediatr*, 2016, 62(6): 464—470.
- [16] 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.
- [17] MCFARLAND L V, OZEN M, DINLEYICI E, *et al.* Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and clostridium difficile infections [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(11): 3078—3104.
- [18] 武庆斌, 郑跃杰, 黄永坤. 儿童肠道菌群基础与临床[M]. 第2版. 北京: 科学出版社, 2019: 358—373.
- [19] REAGAN C M, SHIVARAMAIAH G, HONNAVAR P, *et al.* Management of antibiotic associated diarrhea [J]. *IRJGH*, 2019, 2(1): 1—6.
- [20] ZHOU H, XU Q, LIU Y, *et al.* Risk factors, incidence, and morbidity associated with antibiotic-associated diarrhea in intensive care unit patients receiving antibiotic monotherapy [J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(10): 1908—1915.
- [21] VERMEERSCH S J, VANDENPLAS Y, TANGHE A, *et al.* Economic evaluation of *S. boulardii* CNCM I-745 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea in hospitalized patients [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2018, 81(2): 269—276.
- [22] SZAHEWSKA H, KOLODZIEJ M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(7): 793—801.
- [23] 万朝敏, 俞蕙, 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.
- [24] SZAJEWSKA H, CANANI R B, GUARINO A, *et al.* Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62(3): 495—506.
- [25] DEVANARAYANA N M, RAJINDRAJITH S, PATHMESWARAN A, *et al.* Epidemiology of irritable bowel syndrome in children and adolescents in Asia [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 60(6): 792—798.
- [26] CAMILLERI M. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: A review [J]. *JAMA*, 2021, 325(9): 865—877.
- [27] GU Y, WANG C, QIN X, *et al.* *Saccharomyces boulardii*, a yeast probiotic, inhibits gut motility through upregulating intestinal serotonin transporter and modulating gut microbiota [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2022, 181: 106291. 2020-07-08 [2024-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35690329/>.
- [28] LI B, LIANG L, DENG H, *et al.* Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 332. 2020-04-03 [2024-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32317962/>.
- [29] ABBAS Z, YAKOOB J, JAFRI W, *et al.* Cytokine and clinical response to *Saccharomyces boulardii* therapy in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: A randomized trial [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(6): 630—639.
- [30] CHANG J T. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(27): 2652—2664.
- [31] CHOU J W, LAI H C, CHANG C H, *et al.* Epidemiology and clinical outcomes of inflammatory bowel disease: A hospital-based study in central Taiwan [J/OL]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 2019: 4175923. 2019-07-13 [2024-08-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31312216/>.
- [32] RAMOS G P, PAPADAKIS K A. Mechanisms of disease: Inflammatory bowel diseases [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(1): 155—165.
- [33] SOKOL H, LEDUCQ V, ASCHARD H, *et al.* Fungal microbiota dysbiosis in IBD [J]. *Gut*, 2017, 66(6): 1039—1048.
- [34] GANJI-ARJENAKI M, RAFIEIAN-KOPAEI M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2091—2103.
- [35] BISCHOFF S C, ESCHER J, HEBUTERNE X, *et al.* ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease [J]. *Nutr Hosp*, 2020, 39(3): 632—653.
- [36] MIELE E, SHAMIR R, ALOI M, *et al.* Nutrition in pediatric inflammatory bowel disease: A position paper on behalf of the porto inflammatory bowel disease group of the European society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(4): 687—708.
- [37] TURNER D, RUEMMELE F M, ORLANSKI-MEYER E, *et al.* Management of paediatric ulcerative colitis, Part 1: Ambulatory care—an evidence-based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 67(2): 257—291.
- [38] 向金波, 罗军, 胡小燕, 等. 布拉氏酵母菌防治儿童抗生素相关性腹泻的研究进展 [J]. 中国药房, 2021, 32(8): 1020—1024.
- [39] 牟丽莉, 张潇丹, 刘璐, 等. 布拉氏酵母菌治疗儿童腹泻的有效性和安全性分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(17): 2575—2579.

(收稿日期 2024-08-07)