

# 双歧杆菌联合谷氨酰胺对抗生素相关性腹泻 患儿肠屏障功能与炎症因子的影响

王菊平, 李永春, 李小芹, 汤 昱

**【摘要】 目的** 探讨双歧杆菌三联活菌制剂联合谷氨酰胺对抗生素相关性腹泻患儿肠屏障功能与炎症因子的影响。**方法** 选取 2015-04/2017-10 月于作者医院住院治疗的抗生素相关性腹泻儿童 326 例, 采用随机数字表法将患儿分为研究组( $n=163$ )和对照组( $n=163$ )。对照组仅使用双歧杆菌三联活菌制剂治疗, 研究组在该治疗方式的基础上加用谷氨酰胺。比较两组患儿临床疗效、肠屏障功能情况、免疫状态及炎症因子变化水平。**结果** 研究组经过联合用药治疗后, 其临床有效率显著高于对照组, 组间比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前两组患儿肠屏障功能各水平经统计学比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 治疗后研究组细菌内毒素(bacterial endotoxin, BT)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)以及 D-乳酸(D-Lactic acid, D-LC)水平均显著低于对照组各指标水平, 且两组间比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ ); 治疗后, 两组患儿 BT、DAO 及 D-LC 水平均较治疗前显著降低, 治疗前后比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。治疗前两组纳入患儿炎症因子各水平经统计学比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 治疗后研究组白细胞介素 8(interleukin-8, IL-8)、超敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平均显著低于对照组各指标水平, 白细胞介素 12(interleukin-12, IL-12)水平显著高于对照组, 组间比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ ); 治疗后, 两组患儿 IL-8、hs-CRP 水平均较治疗前表现为明显降低状态, IL-12 水平表现为明显升高状态, 治疗前后比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。治疗前两组纳入患儿免疫状态相关因子水平经统计学比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 治疗后研究组 CD8<sup>+</sup> 水平均显著低于对照组, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 水平显著高于对照组, 组间比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ ); 治疗后, 两组患儿 CD8<sup>+</sup> 水平均较治疗前表现为明显降低状态, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 水平表现为明显升高状态, 治疗前后比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。**结论** 对抗生素相关性腹泻患儿给予双歧杆菌三联活菌制剂联合谷氨酰胺治疗可大大缓解临床症状, 减轻炎症反应, 并对其肠屏障功能的改善具有积极作用。

**【关键词】** 双歧杆菌三联活菌; 谷氨酰胺; 抗生素相关性腹泻; 肠屏障功能; 免疫; 疗效

**【中图分类号】** R 725.7

**【文献标识码】** A

doi:10.13730/j.issn.1009-2595.2018.07.005

## Effect of Bifidobacterium Combined with Glutamine on Intestinal Barrier Function and Inflammatory Factors in Children with Antibiotic Associated Diarrhea

WANG Juping, LI Yongchun, LI Xiaojin, TANG Yu. Department of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan 450018, China

**【Abstract】 Objective** To explore the effects of bifidobacterium combined with glutamine on intestinal barrier function and inflammatory factors in children with antibiotic associated diarrhea. **Methods** A total of 326 children with antibiotic associated diarrhea were selected in authors' hospital from April 2015 to October 2017. All patients were divided into study group ( $n=163$ ) and control group ( $n=67$ ) by the random number table method. The control group was treated only with bifidobacterium triple viable, and the study group added glutamine on the basis of the above treatment. The clinical efficacy, intestinal barrier function, immune status and inflammatory factors were compared between two groups. **Results** After the study group was treated with combination therapy, the clinical efficiency of the study group was significantly higher than that of the control group ( $P<0.05$ ). There was no significantly difference in children's intestinal barrier function before treatment between two groups ( $P>0.05$ ), and the levels of bacterial endotoxin (BT), diamine oxidase (DAO) and D-lactic acid (D-LC) in the study group were significantly lower than those of the control group ( $P<0.01$ ). The levels of BT, DAO and D-LC in the two groups after treatment were both lower than these before treatment ( $P<0.01$ ). There was no significantly difference in levels of inflammatory factors before treatment between two groups

( $P>0.05$ ), after treatment, the levels of interleukin-8 (IL-8) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in the study group were observably lower than those in the control group and the levels of interleukin-12 (IL-12) were markedly higher than those in the control group ( $P<0.01$ ). After treatment, the levels of IL-8 and hs-CRP in both two groups were observ-

**【基金项目】** 2015 年度河南省医学科技攻关计划项目 (201504069)

**【作者单位】** 450018 河南郑州, 郑州大学附属儿童医院药学部 (王菊平), 消化科 (李永春、李小芹), 呼吸科 (汤 昱)

ably lower than those before treatment, and the level of IL-12 was dramatically elevated ( $P < 0.01$ ). No differences were found in the levels of immune state related factors between two groups before treatment ( $P > 0.05$ ), after treatment, the level of CD8<sup>+</sup> in the study group was markedly lower than that in the control group and the levels of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.01$ ). The levels of CD8<sup>+</sup> in both two groups after treatment were observably lower than those before treatment and the levels of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> were remarkably increased ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Bifidobacterium triple viable combines with glutamine therapy can relieve the clinical symptoms, reduce the inflammatory reaction and have a positive effect on the improvement of intestinal barrier function in children with antibiotic associated diarrhea. It is worthy of clinical promotion.

**【Key words】** Bifidobacterium triple viable; Glutamine; Antibiotic associated diarrhea; Intestinal barrier function; Immunity; Curative effect

抗生素相关性腹泻属于儿科高发的一种临床疾病,是指患儿采用抗生素治疗后因机体肠道菌群发生紊乱而造成腹泻,其主要临床表现为大便性状水样或为糊样,且一日次数超过 3 次<sup>[1]</sup>。如今抗生素在临床的使用较为广泛,尽管其大大提高了感染性疾病患儿的治愈率,但由于抗生素使用不当,使得患儿机体正常肠道菌群数量明显减少,导致临床抗生素相关性腹泻的患病率逐年攀升。研究报道,经抗生素治疗后该病的患病率可达 30%~50%<sup>[2]</sup>。现阶段,临床多采用双歧杆菌三联活菌制剂以达到纠正肠道菌群紊乱,恢复肠道功能作用,但部分患儿单用该药物效果不佳<sup>[3]</sup>。有研究发现谷氨酰胺在治疗儿童急性腹泻中可通过修复机体肠道黏膜的完整性而阻止病情进展<sup>[4]</sup>。目前临床有关双歧杆菌三联活菌制剂联合谷氨酰胺治疗儿童抗生素相关性腹泻尚少。本研究主要探讨双歧杆菌三联活菌制剂联合谷氨酰胺对抗生素相关性腹泻患儿肠屏障功能与炎症因子的影响。现将研究结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

搜集 2015-04/2017-10 月于作者医院住院治疗的抗生素相关性腹泻儿童 326 例作为研究对象,且符合《中国腹泻病诊断治疗方案》<sup>[5]</sup>中有关该病的诊断标准。所有参与患儿依据随机数字表法均分为研究组和对照组,各 163 例。研究组男 82 例,女 81 例;年龄 6 个月~5 岁,平均( $3.81 \pm 0.41$ )岁;基础疾病:扁桃体炎 36 例,急性支气管炎 33 例,肺炎 27 例,上呼吸道感染 42 例,其它感染 25 例。对照组男 83 例,女 80 例;年龄 6 个月~6 岁,平均( $3.94 \pm 0.55$ )岁;基础疾病:扁桃体炎 37 例,急性支气管炎 35 例,肺炎 25 例,上呼吸道感染 41 例,其它感染 25 例。两组患儿主要临床基线资料,经统计分析均未显示出显著性差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究相关事宜均经作者医院医学伦理委员会审批同意,所有患儿家属均已经签署知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合诊断标准者;②抗生素治疗前未出现腹泻者;③对本研究无禁忌症者;④临床资料完整者;⑤不存在血液疾病者;⑥免疫系统正常者;⑦年龄小于 10 岁者。排除标准:①伴有心、肝、肾等严重病变者;②状态意识差者;③胃肠道畸形者;④中途退出研究者。

### 1.3 方法

两组患儿首先给予止泻、营养支持、纠正水和电解质紊乱及抗炎等常规治疗,对照组在常规治疗基础上加用双歧杆菌三联活菌散(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字 S10970105),口服,1 g/次,3 次/d;研究组在对照组的基础上给予复方谷氨酰胺颗粒(河北医科大学制药厂,国药准字 H20040870)口服,半袋/次,2 次/d。两组患儿均连续用药 2 周。

### 1.4 观察指标及疗效判定标准

①临床疗效评价依据《腹泻病诊断治疗指南》<sup>[6]</sup>,其中显效:为患儿 72 h 内大便次数恢复正常,且临床症状彻底消失;有效:指患儿经过治疗 72 h 后,大便次数能够明显减少,且临床症状得到显著缓解;无效即为经过治疗,患儿大便次数和临床症状未得到任何改善,甚者出现加重现象。临床有效率 = (显效 + 有效)例数/总例数  $\times 100\%$ 。②采集两组患儿治疗前后晨起空腹静脉血 3 ml,经离心分离血清,并将标本保存用于检测。采用酶联免疫吸附测定法检测并比较两组患儿细菌内毒素(bacterial endotoxin, BT)、二胺氧化酶(di-amine oxidase, DAO)以及 D-乳酸(D-Lactic acid, D-LC)等肠屏障功能。采用放射免疫吸附法检测并比较两组患儿白细胞介素 8、12(interleukin-8, 12, IL-8、IL-12)、超敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)等炎症因子水平变化。采用流式细胞仪检测并比较两组患儿 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞亚群变化。

### 1.5 统计学处理

使用 SPSS 20.0 软件对研究数据进行统计学分

析,计量资料以均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内治疗前后比较采用配对样本  $t$  检验,两组组间比较采用独立  $t$  检验,方差不齐采校  $t'$  检验;计数资料以百分比(%)表示,采用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床有效率比较

研究组经过联合用药治疗后,其临床有效率显著高于对照组,组间比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患儿临床有效率比较

Table 1 Comparison of clinical efficiency between two groups

组别	显效(n)	有效(n)	无效(n)	临床有效率(%)
研究组(n=163)	98	53	12	92.64
对照组(n=163)	82	57	24	86.57
$\chi^2$ 值	—	—	—	4.497
P 值	—	—	—	0.034

2.2 两组患儿治疗前后肠屏蔽功能比较

治疗前两组患儿肠屏蔽功能各水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后研究组 BT、DAO 及 D-LC 水平均显著低于对照组各指标水平,组间比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。治疗后,两组患儿 BT、DAO 及 D-LC 水平均较治疗前显著降低,治疗前后比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后肠屏蔽功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of intestinal barrier function between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	BT(U/L)	DAO(U/L)	D-LC(mg/L)
研究组(n=163)			
治疗前	58.13±8.86 <sup>##</sup>	30.55±6.42 <sup>##</sup>	66.95±20.01 <sup>##</sup>
治疗后	5.96±0.21	8.98±0.51	11.45±3.85
对照组(n=163)			
治疗前	58.12±8.79 <sup>##</sup>	30.51±6.38 <sup>##</sup>	66.48±19.97 <sup>##</sup>
治疗后	11.06±0.18 <sup>**</sup>	12.31±0.86 <sup>**</sup>	25.16±3.71 <sup>**</sup>
$t'$ 值	75.155	42.761	34.773
$t'$ 值	68.339	36.094	25.972
$t$ 值	235.415	42.521	32.738

注: $t'$ 值为研究组治疗前后比较, $t'$ 值为对照组治疗前后比较, $t$ 值为治疗后组间比较;组间比较,\*\* $P<0.01$ ;组内比较,## $P<0.01$

2.3 两组患儿治疗前后炎症因子水平比较

治疗前两组纳入患儿炎症因子各水平经统计学比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后研究组 IL-8、hs-CRP 水平均显著低于对照组各指标水平,IL-12 水平显著高于对照组,组间比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。治疗后,两组患儿 IL-8、hs-CRP 水平均

较治疗前明显降低,IL-12 水平明显升高,治疗前后比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of the levels of inflammatory factors between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	IL-8(pg/ml)	IL-12(pg/ml)	hs-CRP(mg/L)
研究组(n=163)			
治疗前	5.82±0.79 <sup>##</sup>	120.57±16.34 <sup>##</sup>	3.20±0.51 <sup>##</sup>
治疗后	3.40±0.61	150.49±19.77	2.08±0.39
对照组(n=163)			
治疗前	5.80±0.78 <sup>##</sup>	129.56±16.33 <sup>##</sup>	3.21±0.50 <sup>##</sup>
治疗后	4.52±0.54 <sup>**</sup>	145.74±15.68 <sup>*</sup>	2.59±0.42 <sup>**</sup>
$t_1$ 值	30.955	14.893	22.272
$t_2$ 值	17.226	9.125	12.122
$t_3$ 值	17.552	2.403	11.360

注: $t_1$ 值为研究组治疗前后比较, $t_2$ 值为对照组治疗前后比较, $t_3$ 值为治疗后组间比较;组间比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;组内比较,## $P<0.01$

2.4 两组患儿治疗前后免疫状态比较

治疗前两组纳入患儿免疫状态相关因子水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后研究组 CD8<sup>+</sup> 水平均显著低于对照组,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 水平显著高于对照组,组间比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。治疗后,两组患儿 CD8<sup>+</sup> 水平均较治疗前表现为明显降低状态,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 水平表现为明显升高状态,治疗前后比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 4。

表 4 两组患儿治疗前后免疫功能比较 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of immune function between two groups before and after treatment (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

时间	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>
研究组(n=163)			
治疗前	44.18±7.56 <sup>##</sup>	32.34±4.85 <sup>##</sup>	28.90±5.11 <sup>##</sup>
治疗后	60.11±8.29	37.76±4.47	20.19±4.77
对照组(n=163)			
治疗前	44.15±7.48 <sup>##</sup>	32.35±4.76 <sup>##</sup>	28.87±5.12 <sup>##</sup>
治疗后	52.20±8.17 <sup>**</sup>	35.24±4.61 <sup>**</sup>	23.56±4.59 <sup>**</sup>
$t_1$ 值	18.127	10.491	15.908
$t_2$ 值	9.278	5.568	9.859
$t_3$ 值	8.676	5.010	6.450

注: $t_1$ 值为研究组治疗前后比较, $t_2$ 值为对照组治疗前后比较, $t_3$ 值为治疗后组间比较;组间比较,\*\* $P<0.01$ ;组内比较,## $P<0.01$

3 讨论

现阶段随着临床使用抗生素的大幅度增多,导致抗生素相关性腹泻的发病率日趋增高,以往研究表明该病的发生同抗生素直接作用、胆汁酸分泌异常关系密切,且年龄愈小,使用抗生素时间愈长,患病风险愈大<sup>[7-8]</sup>。近年来,随着对疾病的深入研究,临床认为该病的发生发展同机体肠道菌群紊乱亦密不可分,故在

营养支持、止泻等常规治疗基础上需有效改善患儿肠道菌群的紊乱<sup>[9-12]</sup>。双歧杆菌三联活菌制剂作为临床最为广泛的益生菌制剂,对改善肠道菌群紊乱具有显著效果,但由于儿童机体功能发育尚未成熟,器官功能有待完善,使得部分患儿对单用该药治疗效果不明显<sup>[13]</sup>。有学者研究结果证实,谷氨酰胺能够为机体小肠黏膜细胞以及快速增生细胞核免疫细胞提供充足能源,并最大程度抑制体内炎症反应的发生,改善肠道功能,有效促进病情恢复<sup>[14]</sup>。

本研究在常规治疗的基础上采用双歧杆菌三联活菌制剂联合谷氨酰胺治疗,结果显示研究组临床有效率显著高于对照组,两组间差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。说明双歧杆菌三联活菌制剂联合谷氨酰胺治疗能够有效缓解患儿临床症状,提高治疗效果。可能是双歧杆菌三联活菌制剂作为一种微生态制剂,不仅能够扶植机体正常菌群,有效修复紊乱的肠道菌群,还可以加速机体毒素排出,对疾病的改善发挥显著作用;同时谷氨酰胺可有效修复机体损伤肠黏膜,对阻止病情进展效果明显<sup>[15-18]</sup>。抗生素相关性腹泻一旦发生极易损伤患儿肠屏障功能,而 DAO 为临床常见的一种高活性酶,只会在机体肠道功能受损时,水平异常升高;而 D-LC 是反应肠屏障功能的灵敏指标,当机体肠道功能正常时, D-LC 基本不会进入血液循环系统,且其水平高低同病情严重程度呈正相关;BT 水平愈高,提示机体炎症反应程度越重<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,经过联合用药治疗后两组患儿 BT、DAO 及 D-LC 水平均明显降低,组间比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示联合用药可有效修复患儿肠屏障功能,可能是在双歧杆菌三联活菌制剂治疗的基础上,谷氨酰胺能够更加抑制机体致病菌的繁殖生长,并在最大程度上减缓因肠道受损导致的炎症反应,对肠黏膜发挥显著的保护作用。本研究结果显示,与治疗前相比,治疗后两组  $CD8^+$  水平均明显降低,  $CD3^+$ 、 $CD4^+$  水平明显升高,组间比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),同时治疗后两组 IL-8、hs-CRP 水平均明显降低,IL-12 水平明显升高,组间比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。可能是联合用药对机体正常菌群进行有效补充,并可以最大程度抑制有害菌群的生长繁殖,对维持机体肠道菌群稳定发挥显著功效,同时可加快机体对免疫球蛋白的合成,从而提高患儿免疫功能<sup>[20]</sup>。

综上所述,对抗生素相关性腹泻患儿给予双歧杆菌三联活菌制剂联合谷氨酰胺治疗能够有效缓解临床症状,抑制炎症反应发生,修复受损的肠屏障功能,并对其免疫状态的改善具有积极作用,效果确切。因本

研究为单中心研究,样本量较少,所选择指标有限,取得的结果可能有一定的偏差,后续将扩大样本量深入研究。

## 参 考 文 献

- [1] 吴让琼,杨静容. 小儿抗生素相关性腹泻的临床治疗及疗效影响因素[J]. 华南国防医学杂志, 2015, 29(2): 104-106
- [2] Bergogne-Bér  zin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea[J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 16(4): 521-526
- [3] 董 路,邹丽芬. 双歧杆菌活菌制剂治疗儿童抗生素相关性腹泻 55 例疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(2): 152-153
- [4] 胡 啸. 谷氨酰胺佐治儿童急性腹泻疗效观察[J]. 药物与人, 2014, 27(10): 101
- [5] 全国腹泻病防治学术研讨会. 中国腹泻病诊断治疗方案[J]. 中国实用儿科杂志, 1998, 13(6): 381-384
- [6] 叶礼燕,陈凤钦. 腹泻病诊断治疗指南[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2009, 24(19): 1538-1540
- [7] Szajewska H, Ko  dziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 42(7): 793-801
- [8] 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
- [9] 龚 露,胡 兰. 谷氨酰胺强化的营养支持治疗在危重患儿中的研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(5): 690-694
- [10] McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, *et al.* Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(11): 3078-3104
- [11] 林 斌. 复方谷氨酰胺联合三联活菌胶囊治疗腹泻型肠易激综合征的安全性和有效性分析[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(5): 149-151
- [12] 排日扎提·排尔哈提. 复配益生菌制剂用于危重症抗生素相关性腹泻患者的营养治疗评价研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017
- [13] 卢光全,李儒贵. 双歧杆菌四联活菌片预防小儿抗生素相关性腹泻疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(6): 692-695
- [14] 程国平,李自华,戴 昕,等. 抗生素相关性腹泻患儿艰难梭菌感染分析[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(3): 220-224
- [15] 韩凤昭,李振知. 抗生素相关性腹泻的危险因素分析及治疗对策[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(9): 1239-1241
- [16] 王 威,岳 妍,郝莉莉,等. 微生态制剂治疗抗生素相关性腹泻临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(6): 1258-1260
- [17] Ko  dziej M, Szajewska H. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: protocol of a randomised controlled trial[J]. BMJ Open, 2017, 7(1): e013928
- [18] 曲 华,李 玢. 不同锌制剂治疗小儿抗生素相关性腹泻及预防腹泻的临床效果比较[J]. 中国全科医学, 2014, 17(8): 940-942
- [19] 李焕琼,钟斌才. 双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、肠球菌三联活菌散剂治疗婴幼儿肺炎抗生素相关性腹泻[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(8): 1329-1331
- [20] Johnston BC, Goldenberg JZ, Parkin PC. Probiotics and the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Infants and Children[J]. JAMA, 2016, 316(14): 1484-1485