

# 益生菌辅助防治化疗相关性腹泻的Meta分析

李锐<sup>1\*</sup>,李月<sup>2</sup>,袁建梅<sup>1</sup>,郑泰浩<sup>1</sup>,石学军<sup>1#</sup>(1.重庆医科大学附属永川医院肿瘤科,重庆 402160;2.重庆医科大学附属永川医院消化内科,重庆 402160)

中图分类号 R975.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)09-1220-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.09.19

**摘要** 目的:系统评价益生菌辅助防治化疗相关性腹泻(CID)的有效性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索EMBase、Cochrane图书馆、PubMed、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库,收集益生菌辅助防治CID的随机对照试验(RCT),提取资料并根据Cochrane Hand book 5.0推荐的“风险偏倚评估”工具评价质量,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:最终纳入10项RCT,共871例患者。Meta分析结果显示,在常规对症治疗的基础上加用益生菌可以显著降低肿瘤患者总腹泻率[OR=0.31,95%CI(0.20,0.49), $P<0.001$ ]和Ⅲ~Ⅳ级腹泻率[OR=0.09,95%CI(0.03,0.24), $P<0.001$ ],提高总有效率[OR=4.16,95%CI(2.40,7.23), $P<0.001$ ]和完全缓解率[OR=2.55,95%CI(1.66,3.90), $P<0.001$ ],差异均有统计学意义;但对患者Ⅰ~Ⅱ级腹泻率[OR=0.86,95%CI(0.48,1.56), $P=0.62$ ]和部分缓解率[OR=1.00,95%CI(0.67,1.50), $P=1.00$ ]影响不大,差异均无统计学意义。结论:化疗前使用益生菌可有效预防肿瘤患者严重CID的发生;在治疗CID中,联用益生菌亦可以提高常规对症治疗的疗效。

**关键词** 化疗相关性腹泻;益生菌;系统评价;Meta分析;随机对照试验

## Probiotics in Adjunctive Prevention and Treatment of Chemotherapy-induced Diarrhea: A Meta-analysis

LI Rui<sup>1</sup>, LI Yue<sup>2</sup>, YUAN Jianmei<sup>1</sup>, ZHENG Taihao<sup>1</sup>, SHI Xuejun<sup>1</sup> (1.Dept. of Tumor, the Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China; 2.Dept. of Gastroenterology, the Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically evaluate the effectiveness of probiotics in adjunctive prevention and treatment of chemotherapy-induced diarrhea (CID), and to provide evidence-based reference in the clinic. METHODS: All relevant randomized controlled trials (RCTs) of probiotics in adjunctive prevention and treatment of CID were collected by searching EMBase, Cochrane library, PubMed, CJFD, VIP, Wanfang databases and CBM. Meta-analysis were performed with Rev Man 5.2 software after data extraction and quality evaluation by Cochrane Hand book 5.0 “risk-bias assessment tool”. RESULTS: 10 RCTs were included, involving 871 patients. The results of Meta-analysis showed that addition of probiotics on the basis of conventional symptomatic therapy significantly reduced the total rate of diarrhea in cancer patients [OR=0.31, 95% CI(0.20, 0.49),  $P<0.001$ ] and III-IV diarrhea rate [OR=0.09, 95% CI(0.03, 0.24),  $P<0.001$ ], improved overall response rate [OR=4.16, 95% CI(2.40, 7.23),  $P<0.001$ ] and complete remission rate [OR=2.55, 95% CI(1.66, 3.90),  $P<0.001$ ], with statistical significance. The probiotics had little effect on I - II level diarrhea rate [OR=0.86, 95% CI(0.48, 1.56),  $P=0.62$ ] and partial remission rate [OR=1.00, 95% CI(0.67, 1.50),  $P=1.00$ ], with statistical significance. CONCLUSIONS: The use of probiotics before chemotherapy can effectively prevent the occurrence of severe CID in cancer patients; in the treatment of CID, the combination of probiotics can also improve therapeutic efficacy of conventional symptomatic treatment.

**KEYWORDS** Chemotherapy-induced diarrhea; Probiotics; Systematic review; Meta-analysis; Randomized controlled trial

化疗是恶性肿瘤的有效治疗方法,化疗相关性腹泻(Chemotherapy induced diarrhea, CID)是肿瘤患者接受化疗过程中出现的常见不良反应<sup>[1]</sup>。许多化疗药物都可导致CID,其中又以伊立替康和5-氟尿嘧啶最为常见<sup>[2]</sup>。CID的主要症状包括发热、过度口渴、头晕、腹部

绞痛、水样大便、便血等,严重的可导致脱水、电解质紊乱、甚至死亡。世界范围内的CID发生率约为50%~80%。CID的发生可导致化疗药物用药延迟,剂量减少,强度降低,并且在某些情况下,可能导致停药,这些都会降低化疗效果,从而导致肿瘤患者预后变差<sup>[3]</sup>。

on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and

\* 硕士研究生。研究方向:恶性肿瘤的诊断与治疗。电话:023-85381653。E-mail: liruienjoy@foxmail.com

# 通信作者:主任医师,教授,硕士生导师。研究方向:恶性肿瘤的诊断与治疗。E-mail: shixuejun88@sina.com

the relation with oxaliplatin administration[J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(7): 1999-2007.

(收稿日期:2016-05-22 修回日期:2017-01-19)

(编辑:申琳琳)

许多药物被用于CID的治疗,其中包括谷氨酰胺、硫糖铝、洛哌丁胺、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等,但是疗效并不理想<sup>[4]</sup>。益生菌是活的微生物,主要包括乳酸菌和双歧杆菌菌株,其作为药物或食品补充剂可调节和维持肠道微环境的稳定<sup>[5]</sup>。目前,益生菌被广泛应用于CID的防治,但各项研究样本量较小,结果存在争议。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了益生菌防治CID的疗效,以期为临床提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT);语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 经细胞学或组织学确诊的肿瘤患者;接受化疗前无腹泻病史;无其他腹泻易感因素;患者性别、年龄、种族及国籍不限;肿瘤类型与分期不限。

1.1.3 干预措施 用药目的不同,给予的干预措施亦不同。预防CID:试验组患者给予益生菌及常规支持治疗,对照组患者仅给予常规支持治疗。益生菌主要包括双歧杆菌、乳酸菌、链球菌、大肠杆菌、乳酸乳球菌、肠球菌以及酵母菌等;常规支持治疗主要包括化疗前预处理、补液等。治疗CID:试验组患者给予益生菌及常规对症治疗,对照组患者仅给予常规对症治疗。常规对症治疗主要给予蒙脱石散、洛哌丁胺或安慰剂等。

1.1.4 结局指标和疗效判定标准 预防CID的结局指标包括:①总腹泻率、②I~II级腹泻率、③III~IV级腹泻率;治疗CID的结局指标包括:④总有效率、⑤部分缓解率、⑥完全缓解率。按照《美国国立癌症研究所常见不良反应术语标准第4.0版(National cancer institute-common terminology criteria for adverse events version 4.0, NCI-CTCAE 4.0)》将腹泻分为I~V级<sup>[6]</sup>。其中,I级:与基线相比,排便次数增加<4次/d,排出物轻度增加;II级:排便次数增加4~6次/d,排出物中度增加;III级:排便次数增加≥7次/d且排出物重度增加甚至影响生活;IV级:危及生命,需要紧急治疗;V级:导致死亡。完全缓解(CR):治疗72h粪便性状及次数恢复正常,全身症状消失;部分缓解(PR):治疗72h粪便性状及次数明显好转,全身症状明显改善;无效:治疗72h粪便性状、次数及全身症状均无好转甚至恶化。总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。

1.1.5 排除标准 ①非RCT;②无上述结局指标或者上述结局指标未进行有效对比;③失访率>20%;④试验组与对照组间基线均衡性差;⑤方法学质量较差的研究;⑥重复的研究。

### 1.2 检索策略

以“Chemotherapy-induced diarrhea”“CID”“Yeast”“Bifidobacterium”“Accharomyces”“Lactococcus”“Probiotics”“Lactobacillus”等英文检索词检索PubMed、EM-Base、Cochrane图书馆(2016年3期)等数据库;以“化疗

相关性腹泻”“双歧杆菌”“酵母菌”“乳球菌”“益生菌”“乳酸菌”等中文检索词检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库。检索时限均为各数据库建库起至2016年4月。同时,手工检索相关资源和纳入文献的参考文献。

### 1.3 资料提取

两位研究者严格按照纳入与排除标准独立进行文献筛选、资料提取及质量评价。遇到分歧时,讨论解决。提取资料主要包括:1)纳入研究基本信息——第一作者、发表年份、研究类型(试验分期),文献来源等;2)研究信息——样本量、各组研究对象基线可比性、干预措施等;3)结局指标——总腹泻率、I~II级腹泻率、III~IV级腹泻率、总有效率、完全缓解率、部分缓解率等。

### 1.4 质量评价

根据Cochrane Hand book 5.0推荐的“风险偏倚评估”工具按照以下7个方面进行判断:1)随机分配方法;2)分配隐藏;3)对研究对象及研究人员是否采用盲法;4)结果评估是否采用盲法;5)结局数据的完整性;6)选择性报道结局;7)其他偏倚。针对每项研究,作出“低风险”“不清楚”“高风险”的评价;对评价结果有争议时,讨论解决。

### 1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行数据处理和分析。计数资料以比值比(OR)及其95%置信区间(CI)为效应指标。以 $\chi^2$ 检验及 $I^2$ 判断各研究间的异质性。各研究间无统计学异质性( $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ )时,采用固定效应模型进行统计分析;反之,采用随机效应模型进行合并分析。Meta分析的检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。此外,采用倒漏斗图评价可能的发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检出相关文献248篇,剔除重复文献70篇,阅读文题和摘要排除内容不符的文献130篇,初步纳入相关文献48篇;阅读全文进一步筛选,排除非RCT 23篇,排除不符合纳入标准的RCT 15篇,最终纳入10篇(项)研究<sup>[7-16]</sup>。文献筛选流程图见图1。

10项研究共包含871例患者,其中试验组485例,对照组386例。纳入研究基本信息见表1。纳入研究分组均采用随机方法,其中Mego M等<sup>[7]</sup>研究采用了双盲和分配隐藏的方法,其余研究未提及具体的盲法和分配隐藏方法。所有研究数据结果完整、无选择性报道结果,两组患者基线均具有可比性。纳入研究质量评价结果见图2、图3。

### 2.2 Meta分析结果

2.2.1 总腹泻率 5项研究报道了总腹泻率,合计477例患者<sup>[7-11]</sup>。各研究间无统计学异质性( $P = 0.88, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型进行合并分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者总腹泻率显著低于对照组,差

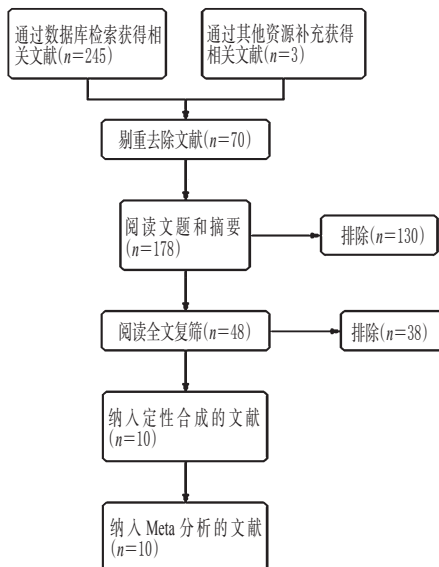


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Literature scanning process

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic characteristics of the articles included in this study

第一作者及发表年份	国家/地区	例数		化疗方案	干预措施		结局指标
		试验组	对照组		试验组	对照组	
Mego M (2015 <sup>[7]</sup> )	斯洛伐克	23	23	伊立替康	双歧杆菌+常规支持治疗	常规支持治疗	①②③
敖苗 (2012 <sup>[8]</sup> )	中国	148	51	大剂量甲氨蝶呤	双歧杆菌、嗜酸乳菌、粪链球菌+常规支持治疗	常规支持治疗	①②③
方立萍 (2011 <sup>[9]</sup> )	中国	18	18	伊立替康	双歧杆菌+常规支持治疗	常规支持治疗	①②③
杜淑旭 (2010 <sup>[10]</sup> )	中国	76	76	大剂量甲氨蝶呤	双歧杆菌+常规支持治疗	常规支持治疗	①
刘基巍 (2000 <sup>[11]</sup> )	中国	22	22	化疗	双歧杆菌+常规支持治疗	常规支持治疗	①②③
庄贤翔 (2015 <sup>[12]</sup> )	中国	37	37	化疗	双歧杆菌+常规对症治疗	常规对症治疗	④⑤⑥
张素芳 (2014 <sup>[13]</sup> )	中国	63	63	化疗	双歧杆菌+常规对症治疗	常规对症治疗	④⑤⑥
谭国柱 (2010 <sup>[14]</sup> )	中国	29	27	化疗	枯草杆菌肠球菌二联活菌+常规对症治疗	常规对症治疗	④⑤⑥
宁方颖 (2014 <sup>[15]</sup> )	中国	39	39	化疗	双歧杆菌+常规对症治疗	常规对症治疗	④⑤⑥
张冬梅 (2013 <sup>[16]</sup> )	中国	30	30	含铂类化疗方案(FOLFOX4方案)	双歧杆菌+常规对症治疗	常规对症治疗	④⑤⑥

图2 偏倚风险条形图

Fig 2 Graph for risk of bias

研究	随机序列生成 (selection bias)	分配隐藏 (selection bias)	参与者和人员盲法 (performance bias)	结局评估盲法 (detection bias)	不完整结局数据 (attrition bias)	选择性报告 (reporting bias)	其他偏倚
谭国柱 2010	?	?	?	?	?	?	?
方立萍 2011	?	?	?	?	?	?	?
杜淑旭 2010	?	?	?	?	?	?	?
张素芳 2014	?	?	?	?	?	?	?
张冬梅 2013	?	?	?	?	?	?	?
庄贤翔 2015	?	?	?	?	?	?	?
宁方颖 2014	?	?	?	?	?	?	?
刘基巍 2000	?	?	?	?	?	?	?
Mego 2015	?	?	?	?	?	?	?

图3 偏倚风险总结

Fig 3 Summary for risk of bias

异有统计学意义[OR=0.31, 95% CI (0.20, 0.49),  $P < 0.001$ ]。

2.2.2 I ~ II级腹泻率 4项研究报道了I ~ II级腹泻率, 合计325例患者<sup>[7-9, 11]</sup>。各研究间无统计学异质性( $P=0.76, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行合并分析, 详见图5。Meta分析结果显示, 两组患者I ~ II级腹泻率比较差异无统计学意义[OR=0.86, 95% CI (0.48, 1.56),  $P=0.62$ ]。

2.2.3 III ~ IV级腹泻率 4项研究报道了III ~ IV级腹泻率, 合计325例患者<sup>[7-9, 11]</sup>。各研究间无统计学异质性( $P=0.72, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行合并分析, 详见图6。Meta分析结果显示, 试验组患者III ~ IV级腹泻率显著低于对照组, 差异有统计学意义[OR=0.09, 95% CI (0.03, 0.24),  $P < 0.001$ ]。

2.2.4 总有效率 5项研究报道了总有效率, 合计394例患者<sup>[12-16]</sup>。各研究间无统计学异质性( $P=0.67, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行合并分析, 详见图7。Meta分

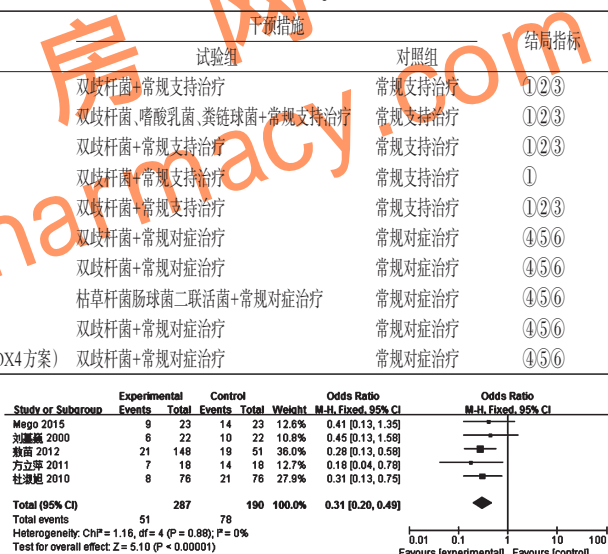


图4 两组患者总腹泻率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of total rate of diarrhea in 2 groups

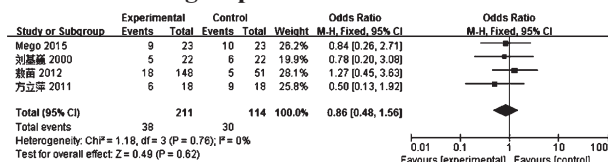


图5 两组患者I ~ II级腹泻率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of I - II level diarrhea rate in 2 groups

析结果显示, 试验组患者总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义[OR=4.16, 95% CI (2.40, 7.23),  $P < 0.001$ ]。

2.2.5 部分缓解率 5项研究报道了部分缓解率, 合计394例患者<sup>[12-16]</sup>。各研究间无统计学异质性( $P=0.61$ ,

$I^2=0$ ),采用固定效应模型进行合并分析,详见图8。Meta分析结果显示,两组患者部分缓解率比较差异无统计学意义[OR=1.00,95%CI(0.67,1.50), $P=1.00$ ]。

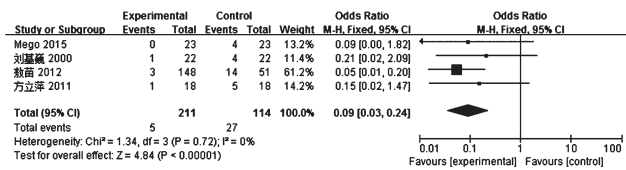


图6 两组患者Ⅲ~Ⅳ级腹泻率的Meta分析森林图  
Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of III - IV level diarrhea rate in 2 groups

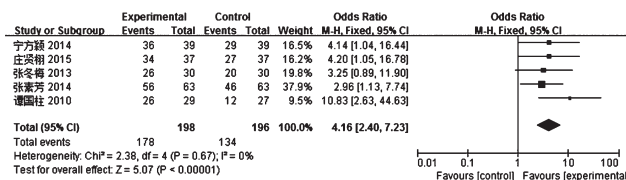


图7 两组患者总有效率的Meta分析森林图  
Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of overall response rate in 2 groups

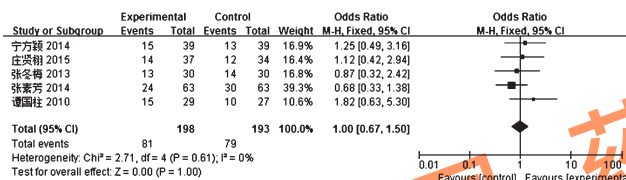


图8 两组患者部分缓解率的Meta分析森林图  
Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of partial remission rate in 2 groups

2.2.6 完全缓解率 5项研究报道了完全缓解率,合计394例患者<sup>[12-16]</sup>。各研究间无统计学异质性( $P=0.47$ ,  $I^2=0$ ),采用固定效应模型进行合并分析,详见图9。Meta分析结果显示,试验组患者完全缓解率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=2.55,95%CI(1.66,3.90), $P<0.001$ ]。

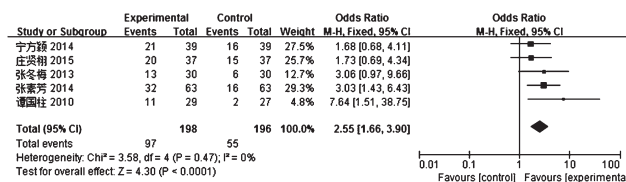


图9 两组患者完全缓解率的Meta分析森林图  
Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of complete remission rate in 2 groups

### 2.3 安全性

纳入的10项研究均未见明显不良反应发生,提示益生菌辅助防治CID不仅效果显著,而且安全性良好。

### 2.4 发表偏倚分析

选择总腹泻率、总有效率为指标,绘制倒漏斗图评价发表偏倚,详见图10、11。如图10、11所示,倒漏斗图左右基本对称,提示纳入研究存在发表偏倚的可能性较小。

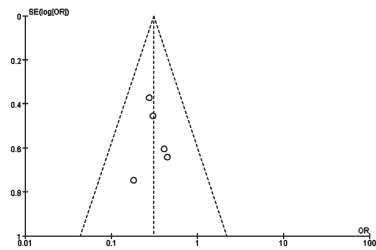


图10 总腹泻率的倒漏斗图  
Fig 10 Inverted funnel plot of total rate of diarrhea

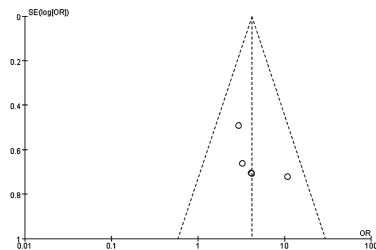


图11 总有效率的倒漏斗图  
Fig 11 Inverted funnel plot of total effective rate

## 3 讨论

益生菌是一类活的微生物,能够通过抑制有害细菌在胃肠黏膜上的附着和生长提高胃肠黏膜的黏膜屏障功能,其通过与免疫细胞相互作用促进白细胞介素10的分泌和抑制促炎细胞因子的产生发挥免疫调节作用<sup>[5]</sup>。有研究报道,益生菌还能通过降低pH、分泌抗菌肽、抑制细菌侵袭以及减少细菌黏附到肠上皮等多种机制直接发挥抗微生物的功能<sup>[17]</sup>。因此,益生菌可维持肠道内环境稳定和完整,从而可用于预防和治疗CID。临床工作中,益生菌制剂,尤其是双歧杆菌活菌常常用于预防化疗患者腹泻的发生和CID的治疗。但是目前关于益生菌防治CID的相关研究结果不尽相同,可能是由于各研究设计、样本来源和样本量有限等原因造成的。因此,目前关于益生菌对CID的防治效果并没有一个比较令人信服结论。这对临床工作中用或不用益生菌、医患沟通等方面造成了很大的困扰。因此,本研究结合临床实际需要,对益生菌防治CID的效果进行了Meta分析,以期临床工作和研究提供可靠的循证医学证据。

本次系统评价纳入研究均经过严格的质量评价,各研究质量均较高,经过荟萃分析,能够得出稳定、可靠的结论。本研究共纳入10项RCT,合计871例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总腹泻率、Ⅲ~Ⅳ级腹泻率显著低于对照组,总有效率和完全缓解率显著高于对照组差异均有统计学意义。这说明益生菌能够有效降低CID总腹泻率和重度腹泻率,并且联用益生菌可以显著提高常规对症治疗的总有效率和完全缓解率。两组患者Ⅰ~Ⅱ级腹泻率和部分缓解率比较,差异无统计学意义。这提示益生菌在预防轻度腹泻的发生和提高常规对症治疗的部分缓解率方面并无优势。

本研究的局限性在于:(1)纳入文献较少,各项研究

间患者例数相差较大,个别研究患者例数较少;(2)多数研究的随机方法、是否隐藏以及是否采取盲法未进行具体描述,各研究间可能存在异质性;这些都可能造成发表偏倚和其他偏倚,从而降低Meta分析结果的可靠性。但鉴于肿瘤相关治疗研究结果受盲法影响可能性较小,本研究结果仍然较可靠,可为临床治疗提供循证参考。同时,希望以后进行更多、更大型的多中心、多种族的益生菌防治CID的RCT双盲试验,以便进行更严格、可靠的Meta分析,从而明确益生菌防治CID的效果。

综上所述,化疗前使用益生菌可有效预防肿瘤患者CID的发生;在治疗CID中,联用益生菌可以提高常规对症治疗的疗效。

### 参考文献

- [1] Richardson G, Dobish R, Pharm B. Chemotherapy induced diarrhea[J]. *J Oncol Pharm Practice*, 2007, 13(4): 181-198.
- [2] van DHB, Peeters M, Hendlisz A, et al. Long-acting octreotide as secondary prevention of chemotherapy-induced diarrhea: proof of concept[J]. *Minerva Chir*, 2016, 71(2):91-97.
- [3] Tarricone R, Koush DA, Nyanzi-Wakholi B. A systematic literature review of the economic implications of chemotherapy-induced diarrhea and its impact on quality of life[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 99(3):37-48.
- [4] Touchefeu Y, Montassier E, Nieman K, et al. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy or radiation induced gastrointestinal mucositis current evidence and potential clinical applications[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(5):409-421.
- [5] Peitsidou K, Karantanos T, Theodoropoulos GE. Probiotics, prebiotics, synbiotics: is there enough evidence to support their use in colorectal cancer surgery?[J]. *Dig Surg*, 2012, 29(5):426-438.
- [6] Muehlbauer PM, Thorpe D, Davis A, et al. Putting evidence into practice: evidencebased interventions to prevent, manage, and treat chemotherapy-and radiotherapy-induced diarrhea[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2009, 13(3): 336-341.
- [7] Mego M, Chovanec J, Vochoyanova-Andrejalova I, et al. Prevention of irinotecan induced diarrheaby probiotics: a randomized double blind, placebo controlled pilot study [J]. *Complement Ther in Med*, 2015, 23(3):356-362.
- [8] 敖苗,刘玉峰.不同剂型益生菌预防儿童急性淋巴细胞白血病化疗所致腹泻的比较[J]. *临床儿科杂志*, 2012, 10(30):932-934.
- [9] 方立萍,吴紫权,宋晨.双歧杆菌活菌胶囊预防CPT-11引起的化疗相关性腹泻的疗效观察[J]. *中国微生物学杂志*, 2011, 23(3):241-242.
- [10] 杜淑旭,唐泓,武万水,等.双歧杆菌制剂对大剂量甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病患者所致胃肠道不良反应的影响[J]. *实用儿科临床*, 2015, 25(15):1185-1186.
- [11] 刘基巍,周涛,张洁,等.双歧杆菌DM-8504活菌制剂预防化疗引起的腹泻疗效观察[J]. *中国微生物学杂志*, 2000, 12(3):178-179.
- [12] 庄贤翔,裴仁治,陆滢,等.双歧杆菌三联活菌胶囊对白血病化疗所致腹泻患者肠黏膜屏障功能的影响及疗效观察[J]. *中国医药导报*, 2015, 1(12):110-113.
- [13] 张素芳.益生菌治疗消化道肿瘤化疗相关性腹泻的疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2014, 9(30):138-139.
- [14] 谭国柱,杨福利,刘强.枯草杆菌肠球菌二联活菌胶囊治疗化疗相关性腹泻疗效观察[J]. *山东医药*, 2010, 50(26):59.
- [15] 宁方颖.双歧杆菌三联活菌胶囊对化疗相关性腹泻患者肠黏膜屏障功能的保护作用[J]. *中国微生物学杂志*, 2014, 26(7):813-814.
- [16] 张冬梅,陈媛,王蓉,等.益生菌治疗化疗相关性腹泻的前瞻性研究[J]. *临床消化病杂志*, 2013, 25(1):20-22.
- [17] Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and Meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease[J]. *Clin Nutr*, 2013, 32(3): 353-360.

(收稿日期:2016-04-18 修回日期:2016-11-29)

(编辑:申琳琳)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅