

全球现有儿童腹泻临床实践指南的循证评价^Δ

张 扬^{1,2,3*}, 全淑燕^{1,2,3}, 曾力楠^{1,2,3}, 黄 亮^{1,2,3}, 汪志凌⁴, 蒋璐灿^{1,2,3}, 黄宗瑶^{1,2,3}, 张伶俐^{1,2,3#} (1. 四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041; 2. 四川大学华西第二医院循证药学中心, 成都 610041; 3. 出生缺陷与相关妇女儿童疾病教育部重点实验室, 成都 610041; 4. 四川大学华西第二医院儿科, 成都 610041)

中图分类号 R452;R720.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)08-1109-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.08.24

摘要 目的:评价全球现有儿童腹泻临床实践指南,为临床实践和我国儿童腹泻循证指南的制定提供证据和方法学参考。方法:计算机系统检索PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普、万方等数据库及指南相关网站,并补充检索纳入文献的参考文献,检索时限均为建库起至2017年12月,采用指南研究与评价系统II(AGREE II)评价指南的方法学质量,由2名研究员独立完成,以组内相关系数(ICC)分析计算不同研究者评价结果的组间差异,并分析比较各指南的异同。结果:初检获得1 168篇相关文献,最终纳入指南15个,其中美国3个,英国2个,世界卫生组织(WHO)2个,意大利、欧洲、印度、澳大利亚、马来西亚、新西兰、南非和中国各1个。15个指南中,10个为循证指南,5个为非循证指南,指南证据级别与推荐强度方法不一。两名研究员评价得分 $ICC > 0.75, P < 0.05$,表明组间评价一致性高。15篇指南总体质量不高,纳入指南在AGREE II各领域得分从高到低依次为:范围与目的(84.44%)、表达的清晰性(79.82%)、参与人员(45.74%)、制定的严谨性(41.18%)、编辑的独立性(36.39%)、应用性33.89%。指南推荐的主要防治方式大体一致:(1)预防和治疗脱水是儿童腹泻病治疗的关键环节;(2)各指南普遍认为补液期间继续母乳喂养可降低患儿脱水风险;(3)推荐锌制剂治疗腹泻以缩短病程;(4)合理使用抗菌药物等。结论:全球现有儿童腹泻指南整体质量有待提高。我国尚无综合全面的儿童腹泻循证指南,且我国目前儿童腹泻治疗现状和WHO标准存在一定差距,需建立规范化治疗方案。建议以AGREE II条目为参考标准,同时结合国际指南报告规范标准,综合考虑我国儿童腹泻疾病负担及发病特征,制定符合我国国情的高质量儿童腹泻循证指南。

关键词 儿童腹泻;儿童急性胃肠炎;临床实践指南;指南研究与评价系统II;循证评价

Evidence-based Evaluation of Global Existed Diarrhea Guidelines of Children

ZHANG Yang^{1,2,3}, QUAN Shuyan^{1,2,3}, ZENG Linan^{1,2,3}, HUANG Liang^{1,2,3}, WANG Zhiling⁴, JIANG Lucan^{1,2,3}, HUANG Zongyao^{1,2,3}, ZHANG Lingli^{1,2,3} (1. Dept. of Pharmacy, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Evidence-based Pharmacy Center, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Key Lab of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 4. Dept. of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the global existed diarrhea guidelines of children, and provide evidence and methodology reference for clinical practice and the formulation of diarrhea evidence-based guideline of children in China. **METHODS:** Retrieved from PubMed, Embase, CBM, CNKI, VIP, Wanfang databases and related websites, references included in studies were retrieved additionally from database building to Dec. 2017. The methodological quality of the guideline was evaluated by 2 researchers independently with guideline evaluation tool II (AGREE II). ICC analysis was used to calculate the differences between the evaluation results of 2 researchers and analyze the difference of the guidelines. **RESULTS:** A total of 1 168 literatures were collected primarily, and 15 guidelines were involved finally, among which 3 guidelines were from USA, 2 from British, 2 from WHO, each one from Italy, Europe, India, Australia, Malaysia, New South Wales, South Africa and China, respectively. Of 15 guidelines, there were 10 evidence-based guidelines and 5 non-evidence-based guidelines; evidence levels of guidelines and the method of recommendation intensity were different. ICC of 2 researchers were higher than 0.75 ($P < 0.05$), indicating good homogeneity among them. The quality of 15 guidelines were not high enough, and the scores of included guidelines in the field of AGREE II in descending order

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81373381)

* 硕士研究生。研究方向:循证药学研究与实践。电话:028-85503205。E-mail:ethereal9@126.com

通信作者:主任药师,博士生导师,博士。研究方向:循证药物决策与管理、循证临床药学研究与实践。电话:028-85503205。E-mail:zhanglingli@scu.edu.cn

were as follows: scope and purpose (84.44%), clarity of presentation (79.82%), stakeholder involvement (45.74%), rigor of development (41.18%), editorial independence (36.39%) and applicability (33.89%). Main prevention and treatment method recommended by guideline included that (1) prevention and treatment of dehydration was the key link in the

treatment of children's diarrhea; (2) guidelines generally believed continuous breastfeeding during rehydration could reduce the risk of dehydration in children; (3) zinc preparation was recommended to shorten the course of diarrhea; (4) antibiotics were used rationally, etc. CONCLUSIONS: The quality of global existed diarrhea guidelines of children should be improved. There is no comprehensive diarrhea evidence-based guideline of children in China, and there is a large discrepancy between the situation of pediatric diarrhea therapy in China and WHO standard; it is urgent to establish a standard treatment. It is suggested to formulate high quality pediatric diarrhea guideline in accordance with the national conditions of China, based on standards for international guideline report, comprehensively considering disease burden and characteristics of pediatric diarrhea in China.

KEYWORDS Pediatric diarrhea; Pediatric acute gastroenteritis; Clinical guideline; AGREE II; Evidence-based evaluation

腹泻是由多病因、多因素引起的儿科常见疾病^[1]。临床主要表现为大便次数增多且大便性状改变,呈稀便、水样便、黏液便或脓血便,可伴有发热、呕吐、腹痛,重者可出现水、电解质、酸碱平衡紊乱和全身中毒症状^[2]。迁延性和慢性腹泻常伴有营养不良、贫血、免疫功能低下、生长发育迟缓等并发症^[3]。在1~59月龄儿童中,因腹泻死亡的占10%,居于第二位^[4]。世界卫生组织(WHO)和联合国国际儿童紧急救援基金会(UNICEF)的数据显示,儿童腹泻主要发生在发展中国家,严重可致死亡^[5]。

我国儿童腹泻的治疗现状与WHO的标准尚存在一定差距,WHO建议采用低渗口服补液盐(ORS)替代标准ORS,而低渗ORS在全球的普及率约为55%,在欧美国家的使用率高达80%,在我国的使用率却低于20%,距WHO制定的90%的目标相差甚远^[6]。因此,我国儿童腹泻治疗需建立规范化的治疗方案。目前,世界上已有许多儿童腹泻临床实践指南,但指南质量参差不齐,使用低质量临床指南的推荐意见反而可能会对患儿造成伤害。因此,评价指南的质量对于临床决策具有重要意义^[7]。本研究使用临床指南研究与评价系统II(AGREE II)对国内外儿童腹泻指南进行综合评价,比较各指南推荐内容的异同,以期为临床决策提供参考,同时为我国儿童腹泻循证临床实践指南的制定提供参考。

1 资料和方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①疾病为儿童腹泻(包括急性腹泻和慢性腹泻),由于急性胃肠炎临床多表现为腹泻(大便水样或次数增加)、伴或不伴呕吐、腹痛及发热,故儿童急性胃肠炎的指南亦纳入;②对象为0~18岁儿童;③文献类型为临床实践指南;④语言限定为中文和英文。

1.1.2 排除标准 ①数据无法提取的文献;②由医疗机构制定且仅限于该医疗机构使用的指南;③成人指南,包括成人与儿童合并的指南;④指南的系统评价、综述、译本;⑤指南的旧版本;⑥专家共识。

1.2 检索策略

计算机检索(1)数据库:PubMed、Embase(Ovid)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库等;(2)指南相关网站:包括中国临床指南文库(China Guideline Clearinghouse, CGC, <http://cgc-chinaebm.org/>)、美国国家指南文库(National

Guideline Clearinghouse, NGC, <https://www.guideline.gov/>)、美国儿科学会(American Academy of Pediatrics, AAP, <https://www.aap.org/>)、国际指南联盟(Guideline International Network, GIN, <http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library/>)、英国国家卫生和临床示范研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE, <https://www.nice.org.uk/>)、苏格兰院际指南网络(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN, <http://www.sign.ac.uk/>)、世界卫生组织(World Health Organization, WHO, <http://www.who.int/en/>);(3)补充检索纳入文献的参考文献。检索词包括“Diarrhea”“Diarhoea”“Acute gastroenteritis”,检索时限均为各数据库建库起至2017年12月。

1.3 文献筛选和数据提取

由两名研究员分别按纳入与排除标准,使用预先设计好的资料提取表格独立筛选并提取纳入文献数据,如遇分歧则讨论,由第三名研究员仲裁决定。数据提取的内容包括:发表年份、发布机构/组织、国家、适用人群、药物治疗的推荐意见、证据分级标准和推荐强度。

1.4 指南质量评价

由两名研究员使用AGREE II独立完成指南质量评价,如遇分歧则讨论,由第三名研究员仲裁决定。AGREE由AGREE协作网开发,用于评价指南的质量,可供卫生保健提供者、指南制定者、卫生决策者和相关的教育工作者使用^[8]。现广泛应用的为2009年的更新版本AGREE II,由1个用户手册、6个领域(包含23个条目)、2个总体评估三部分组成。6个领域为:范围与目的(3个条目)、参与人员(3个条目)、制定的严谨性(8个条目)、表达的清晰性(3个条目)、应用性(4个条目)和编辑的独立性(2个条目)。完成23个条目评价后对指南进行总体评价,包括指南总体质量评分和“是否推荐使用这个指南”。对每个条目和指南的总体评价按7分制评价,条目给予7分表示极其同意,1分为没有此项内容,当指南不能满足AGREE II的条目全部标准时,根据情况给予2~6分。指南某一领域标准化得分(%)=(两名评价员评价分数之均值-可能获取的最低分值)/(可能获取的最高分值-可能获取的最低分值)×100%。领域标准化得分越高,反映制定该领域指南的方法越完善,其报告的完整程度越高^[9-10]。

1.5 数据分析

组内相关系数(ICC)是衡量和评价观察者间信度和复测信度的信度系数指标之一^[11]。采用SPSS 16.0软件分析数据;采用ICC值评价两名研究员对指南评价结果的一致性;ICC<0.4时,表明一致性差;0.4≤ICC<0.75时,表明一致性中等;ICC≥0.75时,表明一致性好^[12]。P<0.05表示差异有统计学意义。

1.6 指南推荐治疗药物的比较

整理各纳入指南推荐的防治措施,比较不同的儿童腹泻指南在推荐内容上的差异,内容包括预防、ORS、营养管理和药物治疗等。

2 结果

2.1 指南检索、筛选结果及纳入指南基本特征

初检获得1 168篇相关文献,最终纳入15篇指南^[13-27],文献筛选流程图见图1。其中,美国3个^[15,21,24],英国2个^[13-14],WHO 2个^[25-26],意大利^[16]、欧洲^[17]、印度^[18]、澳大利亚^[19]、马来西亚^[20]、新南威尔士^[22]、南非^[23]和中国^[25]各1个。10个指南^[13-14,17,19,21,23-27]是循证指南,5个指南^[15-16,18,20,22]是非循证指南,发布于2001—2016年间,指南证据级别与推荐强度方法不一。纳入指南基本特征见表1[表中,指南①:*Acute Diarrhoea in Children (Racecadotril as an Adjuvant to Oral Rehydration)*^[13];指南②:*Diarrhoea and Vomiting Caused by Gastroenteritis (Diagnosis, Assessment and Management in Children Younger than 5 Years)*^[14];指南③:*Oral Rehydration Therapy (Ort) in Children*^[15];指南④:*Guidelines for the Approach to Outpatient Children with Acute Diarrhea*^[16];指南⑤:*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPGHAN/ESPID) Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe (Update 2014)*^[17];指南⑥:*IAP Guidelines 2006 on Management of Acute Diarrhea*^[18];指南⑦:*Evidence Based Guideline for the Management of Diarrhoea with or Without Vomiting in Children*^[19];指南⑧:*Guidelines on the Management of*

Acute Diarrhoea in Children(2011)^[20];指南⑨:*Use of Lactobacillus Rhamnosus GG in Children with Acute Gastroenteritis*^[21];指南⑩:*Infants and Children (Management of Acute Gastroenteritis, Fourth Edition)*^[22];指南⑪:*Management Guidelines for Acute Infective Diarrhoea/Gastroenteritis in Infants*^[23];指南⑫:*Evidence-based Care Guideline for Prevention and Management of Acute Gastroenteritis (AGE) in Children Aged 2 Months to 18 Years*^[24];指南⑬:*WHO Recommendations on the Management of Diarrhoea and Pneumonia in HIV-infected Infants and Children: (Version 1)*^[25];指南⑭:*Pocket Book of Hospital Care for Children Guidelines for the Management of Common Childhood Illness (Second Edition)*^[26];指南⑮:中国儿童急性感染性腹泻病临床实践指南^[27]。

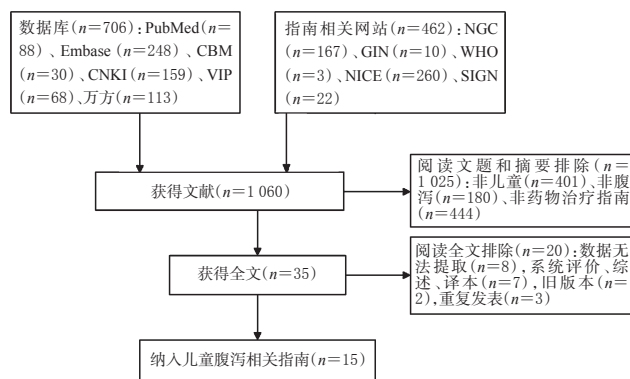


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.2 指南评价结果

两名不同研究员对指南评价结果的ICC值及其检验结果如表1所示,15篇指南评价的ICC值均大于0.75,且P<0.05,表明结果具有统计学意义,表明研究员评价结果的一致性良好。下文中为方便表述,表1中的各指南均以国家及文献编号表示。

2.2.1 范围与目的 本领域包括指南的总目的、涵盖的

表1 纳入指南的基本特征和AGREE II评价结果

Tab 1 Basic information of included pediatric diarrhea guidelines and results of AGREE II evaluation

纳入指南编号	国家	制定时间	发布机构/组织	范围与目的, %	参与人员, %	制定的严谨性, %	表达的清晰性, %	应用性, %	编辑的独立性, %	ICC	≥60%领域数	≤30%领域数	推荐级别
①	英国	2013年	NICE	88.89	50.00	37.50	86.11	41.67	45.83	0.97	2	0	B
②	英国	2009年	NICE	83.33	55.56	39.58	83.33	45.83	54.17	0.88	2	0	B
③	美国	2010年	NGC	83.33	69.44	67.71	88.89	52.08	20.83	0.99	4	1	B
④	意大利	2001年	Department of Paediatrics University "Federico II"	86.11	72.22	45.83	80.56	27.08	12.50	0.99	3	2	B
⑤	欧洲	2014年	ESPGHAN/ESPID	80.56	25.00	30.21	77.78	22.92	70.83	0.98	3	2	B
⑥	印度	2003年	Indian Academy of Pediatrics National Task Force	80.56	44.44	33.33	55.56	16.67	16.67	0.99	1	2	B
⑦	澳大利亚	2005年	Health for Kids Guideline Development Group	86.11	16.67	25.00	83.33	25.00	12.50	0.98	2	4	C
⑧	马来西亚	2011年	Malaysian Pediatric Association	86.11	50.00	44.79	80.56	41.67	62.50	0.99	3	0	B
⑨	美国	2011年	Cincinnati Children's Hospital Medical Center	80.56	52.78	55.21	86.11	39.58	16.67	0.99	2	1	B
⑩	新南威尔士	2014年	Department of Health New South Wales	88.89	52.78	27.08	80.56	39.58	0.00	0.99	2	2	B
⑪	南非	2011年	Department of Pediatrics and Child Health	86.11	41.67	25.00	80.56	35.42	0.00	0.98	2	2	B
⑫	美国	2011年	NGC	88.89	25.00	66.62	80.56	22.92	62.50	0.99	4	2	B
⑬	WHO	2010年	WHO Department of Health	83.33	55.56	60.42	83.33	58.33	83.33	0.94	4	0	B
⑭	WHO	2013年	WHO	88.89	41.67	18.75	83.33	31.25	16.67	0.98	2	2	B
⑮	中国	2016年	中华医学会儿科学会消化学组	75.00	33.33	40.62	66.67	8.33	70.83	0.94	3	1	B

卫生问题和适用的目标人群,15篇循证指南均较为充分地进行了描述,本领域平均分为84.44%。

2.2.2 参与人员 本领域主要包括指南制定小组成员是否合理、是否考虑目标人群(患者)的观点及是否明确指南的使用者,本领域平均得分为45.74%。8个指南得分较高^[13-16, 20-22, 25],提供了指南制定小组成员的基本信息;7个指南得分较低^[17-19, 23-24, 26-27],仅简单介绍或只列出了指南制定小组成员名单,未能对制定小组成员进行详细说明。

2.2.3 制定的严谨性 本领域主要涉及证据检索方法和标准、证据利弊权衡、推荐意见形成方法及与证据的关联性、外部评审、指南的更新,本领域平均分为41.18%。美国(指南③⑫)^[15, 24]、WHO(指南⑬)^[25]指南得分较高,欧洲^[17]、WHO^[25]指南均采用GRADE证据分级标准,美国指南(指南⑫)^[24]采用证据等级量表,中国指南^[27]采用牛津证据分级标准,澳大利亚^[19]和南非^[23]指南未详细说明证据的分级标准和分级方法。在检索证据方面,得分最高的是WHO^[25]和美国^[24]指南,均提供了检索证据的详细策略,澳大利亚指南^[19]虽然描述了制定过程进行了检索,但并未报告具体的检索策略;3个美国指南^[15, 21, 24]均是由专家共识形成推荐意见;而其他指南未提及推荐意见形成的方法。15个指南均在不同程度上考虑了对健康的益处、不良反应和危害,但缺乏相关数据。6个指南^[14-15, 23-25, 27]提及在发表前经过外部评审,但无更多详细信息。WHO^[25]和马来西亚^[20]指南在指南更新方面得分较高,清楚陈述了指南的更新步骤。

2.2.4 表达的清晰性 本领域涉及推荐意见的明确性及重要推荐是否清晰,本领域平均得分为79.82%。所有指南均能明确推荐意见,但有些无推荐意见形成方法。所有指南重要的推荐意见容易识别,重要信息都使用了包括黑体字、流程图或用彩色表格等方式突出显示。

2.2.5 应用性 本领域主要涉及指南实施的促进和阻碍因素、是否提供了实施工具或建议、是否考虑实施中潜在的资源成本、是否提供了监测标准,本领域得分较低,平均为33.89%。所纳入的指南得分均小于60%。美国(指南③)^[15]和WHO(指南⑬)^[25]指南得分较高,澳大利亚指南^[19]在推荐监测儿童尿量时未对具体的监测方法作描述;马来西亚^[20]和欧洲^[17]指南通过简易表格使之易于推广实施;英国(指南②)^[14]、美国(指南③)^[15]、新南威尔士^[22]指南提供了实施工具,且描述清晰简洁、易于识别推广。

2.2.6 编辑的独立性 本领域主要涉及指南制定过程赞助方的观点是否影响指南内容以及小组成员的利益冲突情况,本领域得分参差不齐,平均得分为36.39%。WHO指南(指南⑬)^[25]得最高分为83.33%,其次是中国^[27]和欧洲^[17]指南,均为70.83%。其余指南涉及的编辑独立性相关信息较少或几乎无该领域信息,得分较低:美国指南(指南③⑫)^[15, 24]有赞助单位名称,但未

声明;澳大利亚指南^[19]未提及赞助信息,且指南指定人员未进行利益冲突声明;马来西亚^[20]、欧洲^[17]、美国(指南③⑫)^[15, 24]以及中国^[27]指南指出了指南制定小组成员均不存在利益冲突,该条目得分较好。

2.2.7 总体评价 15个指南总体质量不高,14个为B,1个为C。AGREE II 6个领域得分最高的为范围与目的(84.44%),其次为表达的清晰性(79.82%)、参与人员(45.74%)、制定的严谨性(41.18%)、编辑独立性(36.39%),最低为应用性(33.89%)。研究者对美国(指南③⑫)^[15, 24]和WHO(指南⑬)^[25]指南的总体评分较高,均值为6分(共7分),且推荐使用。

2.3 指南推荐治疗药物比较

对纳入的指南内容进行汇总,比较不同儿童腹泻指南在推荐内容上的差异,结果见表2。

2.3.1 预防 英国(指南②)^[14]、WHO(指南⑬)^[25]、马来西亚^[20]、新南威尔士^[22]、南非^[23]以及中国^[27]指南均提及了关于预防儿童腹泻或儿童急性胃肠炎或急性感染性腹泻的措施和手段。英国指南(指南②)^[14]指出应该以家庭预防为主,包括注意卫生以及用水安全等;WHO指南(指南⑬)^[25]指出通过服用维生素A等营养补剂以及注意安全用水和卫生来规避腹泻;马来西亚^[20]和南非^[23]指南均指出应该采用母乳喂养或针对性的注射轮状病毒疫苗来预防急性腹泻的发生;新南威尔士指南^[22]亦指出应采用母乳喂养,并增强营养,同时提及注射轮状病毒疫苗对预防急性胃肠炎有益;中国指南^[27]指出应注意个人卫生和环境卫生、提倡母乳喂养、积极防治营养不良、合理应用抗菌药物以及轮状病毒疫苗来预防急性感染性腹泻的发生;其余指南均未提及预防儿童腹泻的相关事宜。

2.3.2 补液 除美国指南(指南⑨)^[21]未对补液进行说明外,其余指南均推荐使用ORS补液,且首选口服ORS或低渗ORS补液治疗轻、中度脱水;无静脉输液条件的中、重度脱水选择ORS鼻饲管补液等。ORS III是WHO推荐的低渗ORS,不仅能预防和治疗轻、中度脱水,还能减少20%的粪便量,减少30%的呕吐率,减少33%的静脉补液率,WHO要求90%以上的腹泻儿童应使用ORS III^[28]。欧洲指南^[17]强推荐的儿童腹泻一线方案是低渗ORS;马来西亚指南^[20]指出对于霍乱引起的腹泻应使用等渗ORS,其他如轮状病毒等引起的腹泻,应优先考虑低渗ORS;美国指南(指南③⑫)^[15, 24]推荐电解质溶液和母乳,而不推荐运动型饮料;南非指南^[23]指出,高糖低钠类液体(如可乐、运动型饮料等)将导致更加严重的脱水症状,不适用于患儿的治疗;英国指南(指南②)^[14]推荐少量多次使用低渗ORS。若患儿休克或严重脱水则采取静脉输液方式,并需行临床评估,当口服补液不可行时,欧洲指南^[17]强推荐鼻饲途径进行肠内补液,并建议在静脉补液前进行;新南威尔士指南^[22]还推荐频繁呕吐患儿使用鼻饲补液。

2.3.3 营养管理 英国(指南②)^[14]和澳大利亚^[19]指南均

表2 各指南主要推荐内容比较

Tab 2 Comparison of major recommendations of included guidelines

纳入指南	预防	补液	营养管理	常规药物治疗						
				止吐药	止泻药	吸附剂	抗分泌药	锌制剂	益生菌	抗菌药物
①	-	ORS补液	饮食建议适量摄入流质食物	不推荐	不推荐	不推荐	推荐消旋卡多曲辅助治疗	-	-	-
②	家庭预防	低渗ORS,少量多次	补液期间,母乳持续喂养	-	不推荐	-	-	-	-	细菌感染、营养不良以及免疫受损情况下可使用
③	-	ORS补液	-	-	-	-	-	-	-	-
④	-	ORS补液	早期喂养,少量多次,母乳持续喂养	不推荐	不推荐	不推荐	推荐住院患儿可辅助使用消旋卡多曲	-	推荐使用部分可及的且有足够证据证明有效的益生菌,如鼠李糖乳杆菌(LGG)	不推荐常规使用抗菌药物
⑤	-	低渗ORS(在口服补液不可行时鼻饲补液)	维持先前固定授乳前提下尽早恢复正常饮食(一般补液后4h即可不再限制乳糖摄入)	不推荐	不推荐	双面体蒙脱石散	消旋卡多曲	锌制剂	LGG、布拉氏酵母菌	不推荐常规使用抗菌药物,仅在病原学培养阳性时,针对性选择抗菌药物,如阿奇霉素、头孢曲松钠等
⑥	-	低渗ORS	母乳喂养并未证明有效	-	-	-	不推荐	锌制剂	部分推荐,如嗜酸乳酸杆菌	-
⑦	-	ORS补液	母乳喂养	不推荐	不推荐	-	-	-	推荐	-
⑧	母乳喂养、疫苗	低渗ORS	母乳持续喂养	不推荐	不推荐	可联合用药	-	锌制剂	可联合用药	在急性腹泻期根据病原学结果选择性使用阿奇霉素、多西环素或阿莫西林等
⑨	-	-	-	-	-	-	-	-	推荐LGG	-
⑩	疫苗(针对轮状病毒)	口服、鼻饲、静脉ORS	继续母乳喂养,并增强营养	不推荐	不推荐	-	-	锌制剂	推荐	不推荐
⑪	母乳、疫苗、讲卫生、注意用水安全	低渗ORS	无需改变饮食状况	不推荐	不推荐	-	-	锌制剂	可联合用药	在急性胃肠炎情况下酌情使用环丙沙星
⑫	-	口感较好的ORS	-	不推荐	不推荐	-	-	-	推荐LGG	不推荐
⑬	维生素A,注意安全用水和卫生	低渗ORS	多元化补充微量元素,低乳糖或无乳糖饮食	不推荐	不推荐	不推荐	-	锌制剂	-	环丙沙星
⑭	-	首选ORS	母乳持续喂养,持续性腹泻患儿补充多元微量元素	不推荐	不推荐	-	-	锌制剂	-	不推荐常规使用抗菌药物
⑮	注意个人卫生和环境卫生、提倡母乳喂养、积极防治营养不良、合理应用抗菌药物以及轮状病毒疫苗	轻、中度脱水:ORS或低渗ORS;重度脱水:静脉补液;无静脉输液条件的中、重度脱水:鼻饲管补液	补液后尽早恢复进食。婴幼儿继续母乳喂养,配方奶喂养者选择低乳糖或无乳糖配方,年龄较大儿童饮食不加以限制	不推荐	不推荐	推荐使用蒙脱石散水样腹泻	-	锌制剂	益生菌对治疗儿童急性感染性腹泻具有疗效,尤其是对病毒感染导致的水样腹泻具有显著疗效	痢疾样腹泻患儿、疑似霍乱合并重度脱水、早产儿、合并免疫缺陷的儿童应用抗菌药物治疗

注:“-”代表指南原文中未提及相关信息

Note:“-” means no related information in original guideline

认为在补液期间继续母乳喂养,可降低患儿脱水风险,有助于加快恢复,同时饮食建议多摄入流质食物;意大利指南^[16]指出应该早期喂养且少量多次,如果是母乳喂养患儿应继续母乳喂养;欧洲指南^[17]强推荐补液以后要尽快恢复喂养;新南威尔士指南^[22]建议增强营养;而南非指南^[23]建议饮食习惯不变;马来西亚指南^[20]推荐母乳持续喂养,且不推荐使用稀释配方;WHO指南^[25-26](指南⑬⑭)指出应该多元化补充微量元素,低乳糖或无乳糖饮食,母乳持续喂养等;中国指南^[27]指出补液后应尽早恢复进食,婴幼儿继续母乳喂养,配方奶喂养者选择低乳糖或无乳糖配方,而年龄较大儿童饮食则不加以限制。

2.3.4 药物治疗 ①止吐药。所有指南均不推荐使用止吐药。②止泻药。所有指南均不推荐使用洛哌丁胺。③吸附剂。欧洲指南^[17]推荐使用蒙脱石,但不推荐其他吸附剂,如高岭土、硅镁土和活性炭;中国指南^[27]推荐使用蒙脱石治疗儿童急性水样腹泻。④抗分泌药。欧洲指南^[17]推荐消旋卡多曲用于急性胃肠炎的治疗;英国指南(指南①)^[13]推荐口服补液的同时可以使用消旋卡多曲辅助治疗儿童腹泻;意大利指南^[16]推荐住院患儿可辅助使用消旋卡多曲。⑤锌制剂。WHO指南(指南⑬⑭)^[25-26]推荐使用锌制剂,有利于缩短腹泻病程、减轻病情,并预防以后2~3个月发生腹泻;中国指南^[27]指出

补锌治疗有助于改善急性腹泻并和慢性腹泻病患儿的临床预后,减少腹泻复发,推荐急性感染性腹泻患儿进食后即予以补锌治疗,小于6个月的患儿,每天补充元素锌10 mg,大于6个月的患儿,每天补充元素锌20 mg,共10~14 d;欧洲指南^[17]认为,在发展中国家大于6个月的急性胃肠炎患儿在治疗时补锌有益,但在锌缺乏地区,补锌效果不明确;南非指南^[23]推荐锌用量为每天10~20 mg,连续3周,可缩短腹泻时间;印度指南^[18]认为补锌治疗作为口服补液治疗的辅助治疗手段,可缩短腹泻周期;马来西亚指南^[20]认为,补锌对营养不良的急性胃肠炎患儿有效;新南威尔士指南^[22]也指出锌的可能临床益处,并推荐使用。⑥益生菌。属于微生态疗法。欧洲指南^[17]强烈推荐LGG、布拉氏酵母菌作为辅助治疗手段能有效减少腹泻患儿症状持续时间;美国指南(指南⑫)^[24]推荐尽早使用LGG;中国指南^[27]指出益生菌对治疗儿童急性感染性腹泻有效,尤其是对病毒感染导致的水样腹泻具有显著疗效;意大利指南^[16]推荐使用部分可及的且有足够证据证明有效的益生菌如LGG;其他指南亦有部分提及益生菌可能的临床益处,但未具体推荐用法用量。⑦抗菌药物。抗菌药物不是治疗儿童腹泻的常规用药,只在特定病原体或临床确诊的情况下才使用,主要使用指征为沙门氏菌、志贺氏菌和霍乱弧菌引起的以下情况:疑似或确认败血症患儿;伴随肠外感染蔓延的患儿;患有沙门氏菌引起的胃肠炎且小于6个月的患儿;营养不良或患儿免疫低下且患有沙门氏菌引起的胃肠炎患儿。英国指南(指南②)^[14]指出在明确细菌感染或营养不良以及免疫受损情况下可使用,但未提及抗菌药物的种类;WHO指南(指南⑬)^[25]指出痢疾早期可酌情使用环丙沙星;欧洲指南^[17]主要推荐在急性胃肠炎情况下,根据指征使用阿奇霉素和头孢曲松钠,替代药物有头孢克肟、环丙沙星等;马来西亚指南^[20]亦推荐在急性腹泻中,根据病原学结果使用阿奇霉素多西环素或阿莫西林;南非指南^[23]推荐在急性胃肠炎早期使用环丙沙星。各指南对特定情况下使用抗菌药物的推荐及用法用量见表3。

2.3.5 其他 中国指南^[27]中提及的采用辨证方药、针灸、穴位注射及推拿等中医治疗方法,其疗效有待于大规模临床试验验证,以支持临床决策。

3 讨论

本研究纳入的儿童腹泻指南大多为B级,整体质量有待提高,领域得分较高的是“范围与目的”和“表达的清晰性”,而“参与人员”“制定的严谨性”“编辑的应用性”“独立性”等领域需要加强。在“参与人员”领域,未考虑目标人群的偏好和价值观,可能会使指南的推荐意见存在偏倚。通过对纳入指南推荐的防治措施进行比较,笔者发现,各指南推荐的防治措施基本一致。母乳喂养和ORS被认为能有效治疗腹泻患儿,但各指南推荐的ORS浓度不同;止吐药和止泻药基本上不被推荐;蒙

表3 各指南对特定情况下使用抗菌药物的推荐及用法用量

Tab 3 Recommendation, usage and dosage of antibiotics use by each guideline under certain circumstance

纳入指南	抗菌药物推荐情况
①	-
②	有以下情况可考虑使用抗菌药物:败血症;细菌感染的肠外感染;沙门氏菌(小于6个月的婴幼儿,营养不良或免疫功能不全);志贺氏菌痢疾;阿米巴痢疾;霍乱;有出过国经历的家庭,应确定传染源,根据菌株类型对因治疗
③	-
④	不推荐常规使用抗菌药物
⑤	志贺氏菌:阿奇霉素,第1天,12 mg/kg;后4 d,6 mg/kg 沙门氏菌:头孢曲松钠50~100 mg/(kg·d) 霍乱弧菌:阿奇霉素10 mg/(kg·d) 弯曲杆菌:阿奇霉素10 mg/(kg·d),持续3 d
⑥	-
⑦	-
⑧	志贺氏菌:阿奇霉素(第1天,12 mg/kg;后4 d,6 mg/kg)/头孢曲松钠(50 mg/kg) 沙门氏菌:阿莫西林(40~50 mg/kg)/头孢曲松钠(50 mg/kg) 霍乱弧菌:多西环素(4.4 mg/kg)/阿奇霉素(第1天,12 mg/kg;后4 d,6 mg/kg) 弯曲杆菌:阿奇霉素4~7 mg/kg,iv
⑨	-
⑩	不推荐
⑪	痢疾早期推荐环丙沙星3 d
⑫	不推荐
⑬	痢疾早期使用环丙沙星
⑭	不推荐常规使用
⑮	即使怀疑为细菌性腹泻时,不首先推荐使用抗菌药物,因为大多数病原菌所致急性腹泻均是局限性的,对于痢疾样腹泻患儿,疑似霍乱合并严重脱水、免疫缺陷病、早产儿以及有慢性潜在疾病儿童推荐应用抗菌药物。关于应用何种抗菌药物,由于我国各地抗菌药物耐药情况不同,可根据粪培养结果和药敏结果以及患儿临床情况进行选择。值得注意的是:当确定为鼠伤寒杆菌和肺炎克雷伯菌引起的急性感染性腹泻,强烈推荐使用亚胺培南

注:“-”代表指南原文中未提及及相关信息

Note:“-” means no related information in original guideline

脱石、消旋卡曲多、补充锌制剂和益生菌则被推荐作为联合用药,但指南基本上未提及这些药物的具体用量,因此可作为今后重点研究的方向;除特定情况,指南不推荐使用抗菌药物,以免造成耐药并延误病情。腹泻是儿科消化系统常见疾病,易造成患儿脱水和电解质紊乱,严重可致死亡。注意饮食、环境卫生,养成良好的卫生习惯,提倡母乳喂养,及时添加辅食,注意气候变化,避免过热或受凉,合理应用抗菌药物以及轮状病毒疫苗是预防儿童腹泻的上策。

本研究尚存在一定的局限性。首先,AGREE II工具在评价指南时只注重指南制定方法和指南报告质量的评价,而对指南证据质量和推荐内容真实可靠性评价不足,可能会出现得分与真实质量不符合的情况。此外,其相关评价分值虽然有助于比较临床指南质量,但没有设定临床指南好坏的临界值;其次,本研究纳入指南数量较少,语种仅限中英文,且一些指南仅针对急性感染性腹泻或急性胃肠炎患儿,内容未涵盖慢性腹泻等,可能对评价结果造成一定偏倚,故本结论仅供参考。建议在指南制定过程中,应考虑患者和公众的选

择;指南制定者应详细说明有关证据检索和选择方面的内容,以及形成推荐意见的方法(如何确定达成共识、是否进行投票等);同时在推荐意见形成过程中应考虑成本和资源利用情况;在考虑对健康的益处、副作用和危害时需提供更多数据,保证指南质量;在指南的应用方面,可制作指南摘要、流程图、翻译指南,同时提供指南相关附件及其他文件的获取信息,能更好地促进指南实施;指南制定过程中,存在利益冲突时可能影响指南推荐意见的形成,因此在指南中应声明利益冲突情况,同时应描述利益冲突类型及其评价和管理方法,有助于用户判断指南推荐意见是否受到利益冲突的影响,从而作出正确决策。

我国儿童腹泻的治疗现状和 WHO 标准存在差距,需建立规范化的治疗方案,虽然中华医学会儿科学会消化学组在 2009 年制定的《儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识》基础上制定了《中国儿童急性感染性腹泻病临床实践指南》,但我国尚无高质量的、综合全面的儿童腹泻循证指南,建议以 AGREE II 条目为参考标准,结合国际指南报告规范(RIGHT)标准条目^[29],综合考虑我国儿童腹泻的疾病负担、人种及卫生资源条件,循证制定出高质量的符合我国国情的儿童腹泻指南^[30]。同时,建议针对益生菌、蒙脱石散以及针灸、推拿等中医疗法开展进一步的高质量原始研究,可以依托国际高风险用药人群组(INRUD)平台在全国范围内形成协作网,开展多中心前瞻性研究和流行病学调查,为儿童循证临床指南的制定提供高质量本土化证据。

[致谢:国际合理用药网络中国中心组高风险用药人群药物管理组;教育部长江学者创新团队发展计划创新团队(IRT0935)。]

参考文献

[1] KOTLOFF KL, NATARO JP, BLACKWELDER WC, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS) : a prospective, case-control study[J]. *Lancet*, 2013, 382(9888) : 209-222.

[2] BAQUI AH, BLACK RE, YUNUS MD, et al. Methodological issues in diarrhoeal diseases epidemiology: definition of diarrhoeal episodes[J]. *Int J Epidemiol*, 1991, 20(4) : 1057-1063.

[3] ALMROTH S, LATHAM MC. Rational home management of diarrhea[J]. *Lancet*, 1995, 345(8960) : 709-711.

[4] WANG H, LIDDELL CA, COATES MM, et al. Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013[J]. *Lancet*, 2014, 384(9947) : 957-979.

[5] Institute for Health Metrics and Evaluation. *Global burden of disease (GBD)* [EB/OL]. [2016-04-08]. <http://www.healthdata.org/gbd>.

[6] WHO, UNICEF. 预防及控制肺炎和腹泻的综合性全球行动计划 [EB/OL]. (2013-04-12) [2016-12-01]. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/pneumonia_diarrhoea_plan_20130412/zh/.

[7] BROUWERS MC, KHO ME, BROWMAN GP, et al. AGREE: advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare[J]. *Can Med Assoc J*, 2010, 182(8) : 839-842.

[8] The AGREE Next Steps Consortium. *Appraisal of guidelines for research and evaluation II* [EB/OL]. [2016-04-08]. <http://www.agreetrust.org/>.

[9] 谢利民, 王文岳. 临床指南研究与评价系统 II : 简介[J]. *中西医结合学报*, 2012, 10(2) : 160-165.

[10] 韦当, 王聪尧, 肖晓娟, 等. 指南研究与评价(AGREE II) 工具实例解读[J]. *中国循证儿科杂志*, 2013, 8(4) : 316-319.

[11] 王维, 陈青山, 刘治民. 应用 Excel 完成组内相关系数 ICC 的计算和评价[J]. *中国卫生统计*, 2008, 25(3) : 314-315.

[12] 胡志强, 张伶俐, 李幼平, 等. 新生儿细菌性脑膜炎药物治疗循证指南的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(1) : 28-35.

[13] NICE. Evidence summary: new medicine. *ESNM12: acute diarrhoea in children: racecadotril as an adjunct to oral rehydration* [EB/OL]. (2013-03-12) [2017-06-10]. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm12>.

[14] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis: diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years* [EB/OL]. (2009-04-01) [2017-09-16]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg84>.

[15] Medical Services Commission. *Oral rehydration therapy (ORT) in children* [DB/OL]. [2010-09-01]. <https://www.guideline.gov/summaries/archive/withdrawn/2129>.

[16] GUARINO A, ALBANO F. Guidelines for the approach to outpatient children with acute diarrhea[J]. *Acta Paediatrica*, 2001, 90(10) : 1087-1095.

[17] 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.

[18] BHATNAGAR S, LODHA R, CHOUDHURY P, et al. IAP guidelines 2006 on management of acute diarrhea[J]. *Indian Pediatr*, 2007, 44(5) : 380-389.

[19] HARRIS C, WILKINSON F, MAZZA D, et al. Evidence based guideline for the management of diarrhoea with or without vomiting in children[J]. *J Aust Fam Physician*, 2008, 37(6) : 22-29.

卡前列素氨丁三醇辅助预防前置胎盘剖宫产术中术后出血疗效与安全性的系统评价^Δ

刘 姣*, 江 宁, 杨美春, 方 刚*(广西中医药大学壮医药学院, 南宁 530200)

中图分类号 R543.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)08-1116-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.08.25

摘要 目的:系统评价卡前列素氨丁三醇辅助预防前置胎盘剖宫产术中术后出血的疗效与安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库和PubMed,收集卡前列素氨丁三醇(试验组)对比常规治疗或常规治疗联用米索前列醇(对照组)辅助预防前置胎盘剖宫产术中术后出血的随机对照试验(RCT),提取资料并按Cochrane系统评价员手册5.2.0评价质量后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:最终纳入18项RCT,包括1 824例患者。Meta分析结果显示,试验组产妇产前中出血量[MD=-138.16,95%CI(-162.97,-113.35), $P<0.001$]、术后2 h出血量[MD=-134.33,95%CI(-149.87,-118.79), $P<0.001$]、术后24 h出血量[MD=-150.78,95%CI(-171.20,-130.37), $P<0.001$]和术后出血发生率[OR=0.22,95%CI(0.10,0.47), $P<0.001$]显著低于对照组,差异均有统计学意义;试验组产妇不良反应发生率显著低于对照组[OR=2.37,95%CI(1.09,5.17), $P=0.03$],差异有统计学意义。结论:卡前列素氨丁三醇可辅助降低前置胎盘剖宫产术中及术后出血量,且不增加不良反应的发生。

关键词 卡前列素氨丁三醇;前置胎盘;剖宫产;产后出血;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Romethamine for Assisted Prevention of Intraoperative and Postoperative Hemorrhage in Placenta Previa Puerpera during Caesarean Section: a Systematic Review

LIU Jiao, JIANG Ning, YANG Meichun, FANG Gang (Zhuang Medical College, Guangxi University of TCM, Nanning 530200, China)

- [20] Malaysian Paediatric Association. *Guidelines on the management of acute diarrhoea in children*: 2011[EB/OL]. (2012-05-08) [2017-09-10]. <http://www.mpaweb.org.my/article.php?aid=409>.
- [21] Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Best evidence statement (BEST): use of *Lactobacillus rhamnosus GG* in children with acute gastroenteritis[DB/OL]. (2011-04-15) [2017-11-12]. <http://www.cincinnatichildrens.org/media/cincinnati%20childrens/home/service/j/anderson-center/.../probiotics-lgg.pdf>.
- [22] NSW health. *Infants and children: Management of acute gastroenteritis: fourth edition*[EB/OL]. (2014-12-01) [2017-10-18]. <http://www.health.nsw.gov.au/kidsfamilies/paediatric/Documents/algorithm-gastro.pdf>.
- [23] WITTENBERG DF. Management guidelines for acute infective diarrhoea/gastroenteritis in infants[J]. *S Afr Med J*, 2012, 102(2): 104-107.
- [24] Cincinnati Children's Hospital Medical Center. *Evidence-based care guideline for prevention and management of acute gastroenteritis (AGE) in children aged 2 months to 18 years*[EB/OL]. [2011-12-21] <https://www.guideline.gov/summaries/archive>.
- [25] WHO. *WHO recommendations on the management of diarrhoea and pneumonia in HIV-infected infants and children: version 1*[M]. Geneva: World Health Organization, 2010: 7-14.
- [26] WHO. *Pocket book of hospital care for children guidelines for the management of common childhood illness: second edition*[M]. Maltas: World Health Organization Press, 2013: 125-143.
- [27] 中华医学会儿科学分会消化学组. 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.
- [28] HAHN S, KIM YJ, GARNER P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review[J]. *Child Care Health Dev*, 2001, 323 (7304): 81-85.
- [29] CHEN Y, YANG K, MARUŠIĆ A, et al. A Reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 128-132.
- [30] 张伶俐, 李幼平, 张川, 等. 中国儿童临床指南现状分析及循证临床指南评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(9): 991-999.

^Δ 基金项目:广西科学研究与技术开发计划项目(No.桂科重1355001-4-1);广西高校重点实验室项目(No.桂教科研[2014]6号)

* 医师, 硕士研究生。研究方向: 妇科内分泌。E-mail: 979700681@qq.com

通信作者: 副教授, 博士。研究方向: 壮医药、中医妇科的基础研究与应用。电话: 0771-3134025。E-mail: fglzyz@126.com

(收稿日期: 2017-10-17 修回日期: 2018-03-09)

(编辑: 孙 冰)