

# 枯草杆菌二联活菌防治抗生素相关性腹泻疗效的系统评价

尤月娟<sup>1\*</sup>, 高云华<sup>2#</sup>(1. 山东大学齐鲁儿童医院药剂科, 济南 250002; 2. 军事医学科学院卫生勤务与医学情报研究所, 北京 100850)

中图分类号 R977.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)27-3806-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.23

**摘要** 目的: 系统评价枯草杆菌二联活菌预防和治疗抗生素相关性腹泻(AAD)的疗效, 以为临床治疗提供循证参考。方法: 计算机检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库, 收集枯草杆菌二联活菌(试验组)对比安慰剂(对照组)预防和治疗AAD的随机对照试验(RCT), 对符合纳入标准的临床研究进行资料提取和质量评价后, 采用Rev Man 5.0统计软件进行系统评价。结果: 共纳入21项RCT, 合计3 881例患者, 根据用药目的不同将其分为预防用药和治疗用药。Meta分析结果显示, 预防试验组患者腹泻发生率显著低于对照组[OR=0.27, 95%CI(0.22, 0.32),  $P<0.001$ ], 平均住院时间显著短于对照组[MD=-53.19, 95%CI(-79.63, -26.75),  $P<0.001$ ]; 治疗试验组患者临床总有效率显著高于对照组[OR=6.76, 95%CI(4.16, 10.98),  $P<0.001$ ], 差异均有统计学意义。结论: 枯草杆菌二联活菌预防和治疗AAD的疗效较好。但受纳入研究方法学和样本量限制, 该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

**关键词** 枯草杆菌二联活菌; 抗生素相关性腹泻; 疗效; 系统评价

## Systematic Review of the Efficacy of Live Combined *Bacillus Subtilis* and *Enterococcus Faecium* in the Prevention of and Treatment Antibiotic Associated Diarrhea

YOU Yue-juan<sup>1</sup>, GAO Yun-hua<sup>2</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Qilu Children's Hospital of Shandong University, Jinan 250002, China; 2. Institute of Health Service and Medical Information, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the efficacy of Live combined bacillus subtilis and enterococcus faecium in the prevention and treatment of Antibiotic associated diarrhea (AAD), and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from CBM, CJFD and Wanfang database, randomized controlled trials (RCT) of Live combined bacillus subtilis and enterococcus faecium (test group) versus placebo (control group) in the prevention and treatment of AAD. After data extract and quality evaluation, systematical evaluation was performed by using Rev Man 5.0 statistics software. RESULTS: A total of 21 RCT were included, involving 3 881 patients. According to the purpose of different purpose of drug use, the RCT were divided into prevention group and treatment group. Results of Meta-analysis showed the incidence of diarrhea in prevention test group was significantly lower than control group [OR=0.27, 95% CI(0.22, 0.32),  $P<0.001$ ], the average hospitalization time in prevention test group was significantly less than control group [MD=-53.19, 95%CI(-79.63, -26.75),  $P<0.001$ ], and the total clinical effective rate in treatment test group was significantly higher than control group [OR=6.76, 95%CI(4.16, 10.98),  $P<0.001$ ]. CONCLUSIONS: The efficacy of Live combined bacillus subtilis and enterococcus faecium are good in the prevention and treatment of AAD. However, due to the limit of methodological quality and sample size, it remains to be further verified with more rigorously designed and long-term follow-up of large-scale RCT.

**KEYWORDS** Live combined bacillus subtilis and enterococcus faecium; Antibiotic associated diarrhea; Efficacy; Systematic review

枯草杆菌二联活菌含有枯草芽孢杆菌和屎肠球菌, 可调节人体肠道环境, 促进肠道正常菌群的生长繁殖, 抑制肠道致病菌的生长, 从而有效地保护肠道。抗生素相关性腹泻(Antibiotic associated diarrhea, AAD)是指患者因感染性疾病, 在接受抗菌药物治疗过程中或治愈后, 继发于原发病而发生的非感染性腹泻。临床对AAD的治疗多采用综合疗法, 除给予营养支持治疗外, 去除诱因、调整肠道内菌群平衡是治疗的

关键步骤。目前国内研究枯草杆菌二联活菌的临床报道较多, 但鲜见针对此类研究进行系统评价的文章。为此, 本研究采用系统评价的方法, 对枯草杆菌二联活菌预防和治疗AAD的随机对照试验(RCT)进行系统评价, 以为临床治疗提供更可靠的循证医学证据。

### 1 资料与方法

#### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内公开发表的RCT; 无论是否采用盲法。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 均符合2001年原卫生部办公厅颁发的《医院感染诊断标准(试行)》<sup>[1]</sup>中AAD的临床诊断标准, 年龄<12

\* 主管药师。研究方向: 临床药学。E-mail: pharmacist\_gao@126.com

# 通信作者: 助理研究员, 硕士。研究方向: 医学信息。E-mail: pharmacist\_gao@126.com

岁,不受性别、种族、教育程度的限制。

1.1.3 干预措施 预防:①试验组患者采用基础预防+枯草杆菌二联活菌,对照组患者采用基础预防;②试验组患者采用枯草杆菌二联活菌预防,对照组患者采用其他阳性药物预防。治疗:①试验组患者采用基础治疗+枯草杆菌二联活菌,对照组患者采用基础治疗;②试验组患者采用枯草杆菌二联活菌治疗,对照组患者采用其他阳性药物治疗。忽略不同基础预防措施、不同基础治疗措施、不同阳性药物的差异。两组患者治疗剂量、疗程不限。

1.1.4 结局指标 腹泻发生率、平均住院时间、临床总有效率。

1.1.5 排除标准 ①基础治疗联合枯草杆菌二联活菌且未设基础治疗为对照组的研究;②枯草杆菌二联活菌联合阳性药物治疗且未设阳性药物治疗为对照组的研究。

## 1.2 检索策略

计算机检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库和万方数据库,检索时限均为1979年1月—2014年6月。以“枯草杆菌二联活菌”“抗生素相关腹泻”为主题词、自由词,制定检索式检索文献,并收集厂家未发表的临床研究资料。

## 1.3 资料提取和质量评价

1.3.1 资料提取 制定文献评价登记表,查找纳入评价文献的全文,由两位研究人员经统一培训后按规范的评价方法独立评价,逐篇阅读初选研究,填写单个文献评价登记表。提取的研究信息包括原文题目、研究对象、作者、研究方法、干预措施、结局测量与评价、统计分析、不良反应情况报道、结论推导及评价人等。

1.3.2 质量评价 由两位研究人员独立按照RCT的4条质量评价标准进行评价:①随机方法;②分配隐藏;③对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法;④有无失访或退出情况。如果上述4条质量评价标准均完全满足,则该研究存在偏倚的可能性最小,质量为A级;如果①满足,其他3条满足其中1条,则该研究存在相应偏倚的可能性为中度,质量为B级;如果①满足,其他3条均不满足,则该研究存在偏倚的可能性为高度,质量为C级<sup>[2]</sup>。

## 1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。计数资料采用比值比(OR)为效应分析统计量;计量资料采用均数差(MD)为效应分析统计量,区间估计采用95%可信区间(CI)。采用 $q$ 检验对纳入研究进行异质性检验,若研究间无统计学异质性( $P>0.05, I^2<50%$ ),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析<sup>[3]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

对上述数据库,按照相应检索式进行检索,共检出85篇有关枯草杆菌二联活菌防治AAD的临床研究,均为RCT,对上述研究进行筛选,最终纳入21篇(项)RCT,合计3881例患者<sup>[4-24]</sup>。根据21项研究枯草杆菌二联活菌的用途不同,将其分为预防和治疗AAD两类:枯草杆菌二联活菌预防AAD的研究共11项<sup>[4-14]</sup>,采用腹泻发生率和平均住院时间为结局指标;枯草杆菌二联活菌治疗AAD的研究共10项<sup>[15-24]</sup>,采用临床总有效率为结局指标。

### 2.2 方法学质量评价结果

按照上述质量评价标准进行评价,纳入的21项RCT均对患者的基线情况进行了报道,所有研究均未报道随机方法、分配隐藏、盲法和退出或失访<sup>[4-24]</sup>。文献质量均为C级。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 腹泻发生率 11项研究(共计3099例患者)报道了腹泻发生率<sup>[4-14]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.69, I^2=0$ ),采用固定效应模型合并效应量进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者腹泻发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.27, 95%CI(0.22, 0.32),  $P<0.001$ ]。

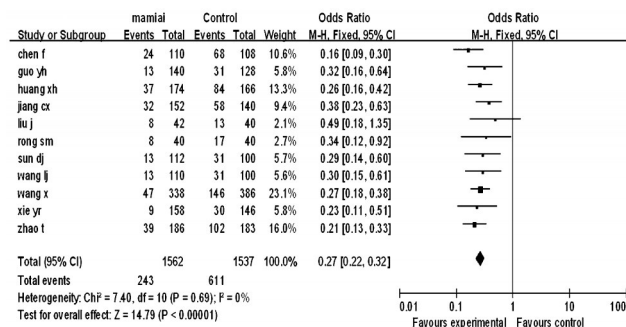


图1 两组患者腹泻发生率的Meta分析森林图

### Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of diarrhea incidence in 2 groups

2.3.2 平均住院时间 3项研究(共计1246例患者)报道了平均住院时间<sup>[4, 12-13]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P<0.001, I^2=97%$ ),采用随机效应模型合并效应量进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者平均住院时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD=-53.19, 95%CI(-79.63, -26.75),  $P<0.001$ ]。

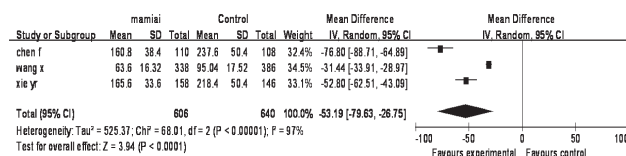


图2 两组患者平均住院时间的Meta分析森林图

### Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of average hospitalization time in 2 groups

2.3.3 临床有效率 10项研究(共计781例患者)报道了临床总有效率<sup>[15-24]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.96, I^2=0$ ),采用固定效应模型合并效应量进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者临床总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=6.76, 95%CI(4.16, 10.98),  $P<0.001$ ]。

### 2.4 安全性

所有研究均报道未见不良反应发生,提示枯草杆菌二联活菌防治AAD安全性较好。

### 2.5 发表偏倚分析

选取枯草杆菌二联活菌预防AAD研究的腹泻发生率为指标,以各效应量标准误的倒数SE[log(OR)]为纵坐标、OR为横坐标,绘制倒漏斗图,详见图4。结果,倒漏斗图底端小样本研究呈现一定的不对称性,但整体上所有研究围绕中心线基本

呈对称排列,提示本研究发表偏倚不大。

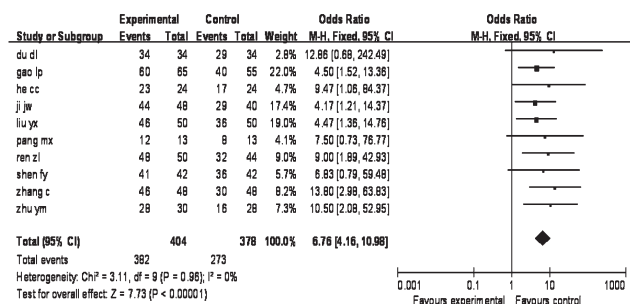


图3 两组患者临床总有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of total clinical effective rate in 2 groups

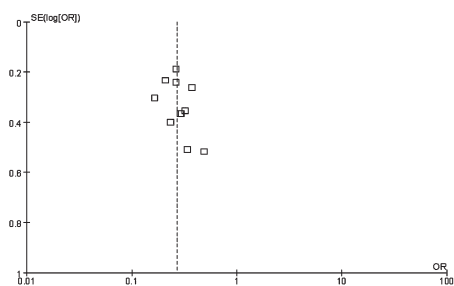


图4 腹泻发生率的倒漏斗图

Fig 4 Invert funnel plot of diarrhea incidence

### 3 讨论

本研究主要采用Rev Man 5.0统计软件进行分析,根据治疗目的不同,分为预防和治疗AAD两类研究进行Meta分析。结果显示,枯草杆菌二联活菌预防试验组患者腹泻发生率显著低于对照组,平均住院时间显著短于对照组,差异均有统计学意义;枯草杆菌二联活菌治疗试验组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义,说明枯草杆菌二联活菌预防和治疗AAD疗效均较好。另外,由于所有研究均报道未见不良反应发生,提示枯草杆菌二联活菌防治AAD的安全性较好。

本研究主要涉及婴幼儿AAD,未涉及其他腹泻,且筛选过程中,并未重点考虑患者年龄、疾病类型、疗程、剂量等因素带来的异质性,故可能对结果产生一定程度的影响。然而,对于异质性较大的分析结果,笔者也采用了随机效应模型进行修正,以尽可能减少异质性对结果的影响。

综上所述,枯草杆菌二联活菌预防和治疗AAD的疗效较好。受纳入研究质量和样本量限制,该结论有待设计严格、长期随访的大样本RCT进一步验证。

### 参考文献

[1] 卫生部办公厅.医院感染诊断标准:试行[S].2001.  
 [2] 杨克虎.循证医学[M].北京:人民卫生出版社,2007:122-137.  
 [3] Cochrane Collaboration. RevMan 5.1 User Guide[EB/OL]. [2014-06-18].http://tech.cochrane.org/revman/documentation/rm5userguide.pdf.  
 [4] 陈芳,潘小莉.妈咪爱预防婴幼儿肺炎继发性腹泻病的有效性观察[J].中国医药指南,2012,10(10):254.

[5] 郭艳辉,郭荣辉,王秋华,等.预防性应用微生态制剂对婴幼儿肺炎抗生素相关性腹泻的疗效观察[J].中国医药指南,2013,11(34):478.  
 [6] 黄雪华.妈咪爱预防小儿肺炎继发腹泻的临床观察[J].右江医学,2009,37(2):161.  
 [7] 江超雄,陈芝琴,王慧,等.微生态制剂预防小儿肺炎继发腹泻的研究[J].现代中西医结合杂志,2009,18(20):2370.  
 [8] 刘静.妈咪爱预防小儿肺炎抗生素相关性腹泻临床分析[J].中国现代医药杂志,2007,9(3):128.  
 [9] 戎书敏,高玉卿.微生态制剂防治婴幼儿肺炎并发腹泻40例[J].中国药业,2009,18(13):63.  
 [10] 孙佃军.妈咪爱预防小儿肺炎继发腹泻的临床研究[C]//中华医学会第十三届全国儿科呼吸学术会议论文汇编.北京:中华医学会,2012:2.  
 [11] 王丽菊.预防性应用妈咪爱对小儿肺炎继发腹泻的效果分析[J].航空航天医药,2010,21(5):829.  
 [12] 王珣,蔡艳,米本勇.婴幼儿抗生素相关性腹泻临床分析[J].中外医疗,2008(23):15.  
 [13] 谢雅茹,崔燕,陈亚梅,等.妈咪爱对预防新生儿肺炎抗生素相关性腹泻的干预作用[J].中国临床研究,2013,26(5):472.  
 [14] 赵彤,潘振,何文雯.妈咪爱预防婴幼儿肺炎继发腹泻的临床观察[J].临床合理用药,2009,2(19):612.  
 [15] 杜东玲.妈咪爱在婴幼儿抗生素相关性腹泻病中的应用[J].中国社区医师:医学专业,2013,15(8):153.  
 [16] 高立品.枯草杆菌肠球菌二联活菌多维颗粒治疗婴幼儿肺炎抗生素相关性腹泻[J].中国乡村医药,2009,16(4):41.  
 [17] 何成川.妈咪爱联合思密达治疗小儿抗生素相关性腹泻24例[J].中国药业,2013,22(15):81.  
 [18] 季坚卫,龚丽梅.微生态制剂治疗婴幼儿抗生素相关性腹泻疗效观察[J].社区医学杂志,2007,5(4):31.  
 [19] 刘玉霞,王庆九.妈咪爱治疗婴幼儿抗生素相关性腹泻临床报告[J].职业与健康,2005,21(5):779.  
 [20] 庞铭兴.妈咪爱在治疗小儿肺炎继发腹泻中的疗效观察[J].临床合理用药,2013,6(1c):55.  
 [21] 任紫兰.妈咪爱治疗小儿肺炎继发腹泻的疗效观察[J].吉林医学,2010,31(9):1205.  
 [22] 申馥英.枯草杆菌二联活菌颗粒治疗小儿抗生素相关性腹泻的临床观察[J].医学信息,2010,23(6):1896.  
 [23] 张超.妈咪爱在抗生素相关性腹泻中的应用[J].中国煤炭工业医学杂志,2013,16(2):212.  
 [24] 褚咏梅.妈咪爱散剂预防抗生素所致小儿腹泻的疗效分析[J].中国临床实用医学,2009,3(12):105.

(收稿日期:2014-12-01 修回日期:2015-02-11)

(编辑:刘柳)