

布拉氏酵母菌散治疗儿童抗生素相关性腹泻的Meta分析[△]

杨春松^{1,2,3*}, 张伶俐^{2,3}, 闫沛静¹, 李黎⁴, 朱彩蓉^{1#}(1.四川大学华西公共卫生学院, 成都 610041; 2.四川大学华西第二医院药学部/循证药学中心, 成都 610041; 3.四川大学出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041; 4.四川大学华西第二医院病案科, 成都 610041)

中图分类号 R972.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0334-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.17

摘要 目的:系统评价布拉氏酵母菌散治疗儿童抗生素相关性腹泻(AAD)的疗效,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBase、Cochrane对照试验中心数据库、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,收集布拉氏酵母菌散(试验组)对比常规治疗(对照组)治疗儿童AAD的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的研究提取资料并进行质量评价后,采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入6项研究,合计746例患者。Meta分析结果显示,试验组患者有效率[RR=1.21, 95%CI(1.08, 1.35), P=0.001]、治愈率[RR=1.81, 95%CI(1.48, 2.20), P<0.001]、腹泻持续时间[MD=-1.95, 95%CI(-2.56, -1.34), P<0.001]显著优于对照组,差异均有统计学意义。结论:布拉氏酵母菌散能有效治疗儿童AAD。

关键词 布拉氏酵母菌散; 抗生素相关性腹泻; 儿童; Meta分析; 疗效

Saccharomyces Boulardii Powder in the Treatment of Antibiotic Associated Diarrhea in Children: A Meta-analysis

YANG Chunsong^{1, 2, 3}, ZHANG Lingli^{2, 3}, YAN Peijing¹, LI Li⁴, ZHU Cairong¹(1. West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Dept. of Pharmacy/Evidence-based Pharmacy Center, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Key Laboratory of Birth Defects and Related Disease of Women and Children, Sichuan University, Ministry of Education, Chengdu 610041, China; 4. Dept. of Medical Records, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy of Saccharomyces boulardii powder in the treatment of antibiotic associated diarrhea (AAD) in children, and provide evidence-based reference for clinical medication. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, EMBase, Cochrane Controlled Trails Database, CBM, CJFD, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCT) about Saccharomyces boulardii powder (test group) versus conventional treatment (control group) in the treatment of AAD in children were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.0 software after quality assessment and data extract. RESULTS: A total of 6 RCTs were included, involving 746 patients. Results of Meta-analysis showed effective rate [RR=1.21, 95%CI(1.08, 1.35), P<0.001], cure rate [RR=1.81, 95%CI(1.48, 2.20), P<0.001] and duration of diarrhea [MD=-1.95, 95%CI(-2.56, -1.34), P<0.001] in test group were significantly better than control group, the difference was statistically significant. CONCLUSIONS: Saccharomyces boulardii powder can effectively treat the AAD in children.

KEYWORDS Saccharomyces boulardii powder; Antibiotic associated diarrhea; Children; Meta-analysis; Efficacy

抗生素相关性腹泻(AAD)是指应用抗菌药物后继发腹泻,为较常见的药品不良反应^[1]。11%~40%的儿童在抗菌药物治疗开始或停止治疗后的2个月内发生AAD^[2]。大量、长期

地使用抗菌药物易引起肠道菌群失调,破坏肠道微生态环境,继而发生AAD。目前,微生态制剂的使用是治疗AAD的有效方法,经口服微生态制剂来维护或恢复患者肠道的正常菌群,

[9] Li L, Su Q, Wang Y, *et al.* Effect of atorvastatin (Lipitor) on myocardial apoptosis and caspase-8 activation following coronary microembolization[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2011, 61(2):399.

[10] Xu M, Hao H, Jiang L, *et al.* In vitro inhibitory effects of ethanol extract of Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) and its components on the catalytic activity of soluble epoxide hydrolase [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(4):444.

[11] Chen X, Guo J, Bao J, *et al.* The anticancer properties of *Salvia miltiorrhiza* Bunge (*Danshen*): a systematic review [J]. *Med Res Rev*, 2014, 34(4):768.

(收稿日期:2015-08-30 修回日期:2015-12-03)

(编辑:陈宏)

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81373381)

* 药师, 硕士研究生。研究方向:卫生统计学在循证药学中的应用。电话:028-85503054-86。E-mail:yangchunsong_123@126.com

通信作者:教授, 博士。研究方向:卫生统计学在流行病学中的应用。电话:028-85502090。E-mail:cairong.zhu@hotmail.com

进而增强其免疫功能,促进钙、铁及各种维生素的吸收^[3]。布拉氏酵母菌散是一种生理性真菌制剂,不会被胃酸、胆酸、抗菌药物等破坏,能迅速在肠道内达到有效浓度,且服药期间其浓度能在肠道保持恒定水平,停药2~5 d后在患者粪便中找不到该菌。提示布拉氏酵母菌不会在肠道内永久定植,是十分安全的微生态制剂^[4]。

有关研究评价了布拉氏酵母菌散预防儿童AAD的有效性和安全性,显示其能有效预防AAD的发生^[5]。然而,布拉氏酵母菌散治疗儿童AAD的疗效尚未见系统评价。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了布拉氏酵母菌散治疗儿童AAD的疗效,以为临床提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

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

1.1.2 研究对象 纳入患者均符合2001年原卫生部办公厅颁发的《医院感染诊断标准(试行)》中AAD的临床诊断标准。纳入标准^[4]:①接受抗菌药物治疗的患者;②入院时大便外观及常规检查正常,在使用抗菌药物3~5 d后发生腹泻;③大便每日增加,水样便或稀便,无脓血;④大便镜检未见或见少量白细胞,且无特异性致病菌生长。排除标准:①以成年人和非抗菌药物引起的腹泻为研究对象;②数据不全、无法提取数据的研究;③重复发表的文献。患者年龄范围为0~18岁,种族和性别不限。

1.1.3 干预措施 所有患者均给予补液、补充电解质、纠正酸中毒等常规治疗;试验组患者在常规治疗的基础上加服布拉氏酵母菌散。

1.1.4 结局指标 主要指标包括:①有效率;②治愈率。次要指标包括:③腹泻持续时间。

1.2 检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBase、Cochrane对照试验中心数据库、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库。检索时限均为各数据库建库起至2014年8月。中文检索词包括“布拉氏酵母菌”“抗生素相关性腹泻”;英文检索词包括“Antibiotic associated diarrhea”“Saccharomyces boulardii”等。

1.3 资料提取和质量评价

由两位研究者独立阅读文献题目和摘要后,排除明显不相关的文献,最后再阅读全文以确定纳入情况。两位研究者独立使用统一的资料提取表进行资料提取,提取的信息包括:研究的一般特征、患者的基本特征、样本量、干预措施、治疗时间、结局评价指标及报道的不良反应等。采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对以下6个方面进行评价:1)随机序列的产生;2)分配方案隐藏的实施;3)分配方案盲法的实施;4)结局资料的完整性;5)选择性报告;6)其他偏倚来源。两位研究者根据上述标准进行评价,如有分歧则根据第三方意见达成一致。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。分类变量采

用相对危险度(RR)为效应分析统计量;连续性变量采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)为效应分析统计量,区间估计采用95%可信区间(CI)表示。通过 I^2 统计量判定异质性程度,采用 χ^2 检验判断统计学异质性,若各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2\leq 50\%$),则采用固定效应模型进行效应分析;反之,则采用随机效应模型进行效应分析。若异质性明显,则使用敏感性分析探讨异质性产生的原因。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检出相关文献85篇,其中英文38篇、中文47篇。去除重复文献39篇,阅读题目和摘要后排除31篇,阅读全文后排除9篇,最终纳入6篇(项)研究^[6-11],均为中文文献。共746例患者,其中男性416例、女性330例;年龄为1个月~3岁;布拉氏酵母菌散用药剂量为0.125~0.25 g/次,每日1次或2次;疗程为3~7 d。患者疾病类型方面,1项研究纳入患者的疾病为肺炎^[6],1项为腹泻^[11],1项为消化系统疾病^[8],3项不清楚^[7,9-10]。纳入文献的试验组与对照组患者在性别、年龄、病程等基线资料方面差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 纳入研究质量评价结果

纳入的6项研究中,均提及了“随机”,但均未对具体随机方法进行描述。所有研究均未报道是否实施隐藏和盲法分配方案,故不能排除选择性偏倚和测量性偏倚的可能性。所有研究均未报道失访,故结局数据完整。所有研究均未报道临床试验注册,故不清楚是否存在选择性报告。纳入研究的基线资料差异均无统计学意义,故未发现其他偏倚来源。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 3项研究(共264例患者)报道了有效率^[6,10-11],各研究间无统计学异质性($P=0.96, I^2=0$),采用固定效应模型进行效应分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.21, 95%CI(1.08, 1.35), $P=0.001$]。

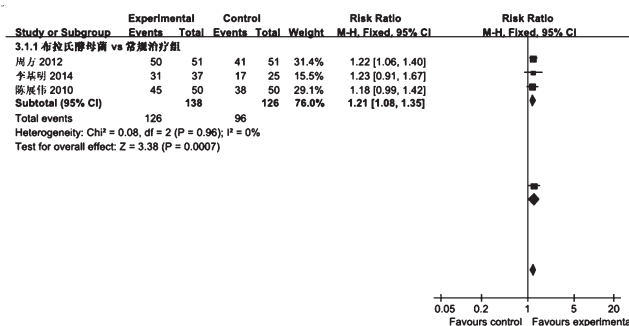


图1 两组患者有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the efficacies in 2 groups

2.3.2 治愈率 4项研究(共352例患者)报道了治愈率^[7-9,11],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效应分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者治愈率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.81, 95%CI(1.48, 2.20), $P<0.001$]。

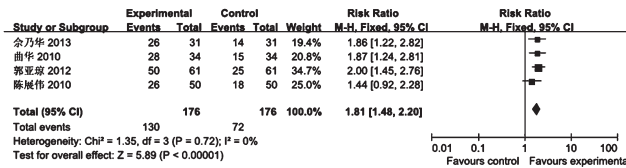


图2 两组患者治愈率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the cure rates in 2 groups

2.3.3 腹泻持续时间 5项研究(共416例患者)报道了腹泻持续时间^[6-10],各研究间有统计学异质性($P < 0.001, I^2 = 88%$),采用随机效应模型进行效应分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者腹泻持续时间显著短于对照组,差异有统计学意义[MD = -1.95, 95% CI (-2.56, -1.34), $P < 0.001$]。

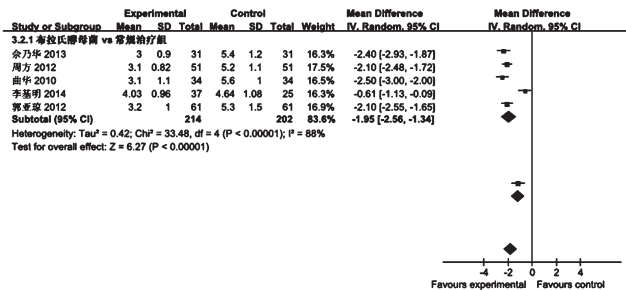


图3 两组患者腹泻持续时间的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the diarrhea duration in 2 groups

2.4 不良反应

纳入的6项研究中,只有2项研究报道了未见不良反应发生^[9-10],其余4项均未报道不良反应(ADR)。

2.5 发表偏倚

以治愈率为指标,绘制倒漏斗图,详见图4。由图4可知,各研究在倒漏斗图两侧分布不对称,提示可能存在发表偏倚。

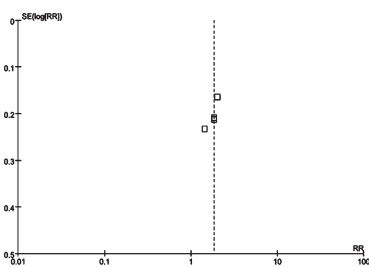


图4 两组患者治愈率的倒漏斗图

Fig 4 Funnel plot of the cure rates in 2 groups

3 讨论

本研究提示布拉氏酵母菌散在治疗AAD的有效率、治愈率和腹泻持续时间方面优于常规治疗。纳入的6项研究中,2项研究报道了未发生不良反应,其余4项未报道ADR。不良反应报道的缺乏,提示未来研究中应加强对布拉氏酵母菌散不良反应的记录和报道。

虽然本研究证实了布拉氏酵母菌散治疗AAD的有效性和

安全性,但值得注意的是由于纳入研究质量方面的原因,该系统评价的结果需谨慎对待。第一,在所有纳入的研究中,均为单中心研究,缺乏多中心研究;第二,所有纳入的研究大多数为常规治疗作为对照,缺乏合理的安慰剂对照;第三,绝大多数研究均未进行临床试验注册,尚不明确是否存在选择性报告的风险;第四,布拉氏酵母菌散治疗腹泻持续时间的Meta分析中,异质性较大,敏感性分析显示结果稳定,其异质性的主要原因为基础疾病、年龄和治疗天数差异。

基于当前的研究证据,布拉氏酵母菌散能有效治疗儿童AAD,未发现不良反应,但因国内外均缺乏高质量的随机双盲对照试验,故布拉氏酵母菌散治疗AAD的疗效和安全性尚需进一步评价。

参考文献

- [1] Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(2): 145.
- [2] Turck D, Bernet JP, Marx J, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37(1): 22.
- [3] 陈梅枝,郭爱红.布拉氏酵母菌预防小儿肺炎继发腹泻疗效观察[J].山东医药,2010,50(9):97.
- [4] Kurug LZ, Koturoqilu G. Effects of saccharomyces boulardii in children with acute diarrhea[J]. *Acta Paediatr*, 2005, 94(1): 44.
- [5] 方宝霞,吴松潮,陈富超,等.布拉氏酵母菌预防儿童抗生素相关性腹泻疗效的Meta分析[J].儿科药学杂志,2013, 19(10): 5.
- [6] 李基明,张慧芬,谢辉,等.布拉氏酵母菌防治婴幼儿肺炎继发抗生素相关腹泻的临床研究[J].药学实践杂志,2014, 32(3): 222.
- [7] 余乃华.布拉氏酵母菌治疗婴幼儿抗生素相关性腹泻的疗效分析[J].吉林医学,2013,34(27): 5 618.
- [8] 郭亚琼.布拉氏酵母菌治疗婴幼儿抗生素相关性腹泻的临床研究[J].中国医药指南,2012,10(18): 199.
- [9] 曲华,陈琪玮,刘立旻,等.布拉氏酵母菌治疗婴幼儿抗生素相关性腹泻临床观察[J].中国实用儿科杂志,2010,25(4): 301.
- [10] 周方,李小芹,于静,等.布拉氏酵母菌与婴幼儿抗生素相关性腹泻的临床研究[J].中国医药指南,2012,10(34): 182.
- [11] 陈展伟.布拉氏酵母菌治疗小儿急性腹泻的临床观察[J].中国当代医药,2010,17(31): 46.

(收稿日期:2015-03-02 修回日期:2015-08-27)

(编辑:刘柳)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅