

· 综述 ·

2013 年欧洲益生菌治疗下消化道病症指南解读

李璟, 王蔚虹*

(北京大学第一医院消化科, 北京 100034)

【摘要】目的: 益生菌种类繁多, 该指南解读有助于临床医生了解特定的益生菌在不同下消化道病症中的治疗作用。
方法: 对2013年10月欧洲初级保健胃肠病学会(ESPGCG)发布的《益生菌治疗下消化道病症的指南》内容整理和解读。
结果和结论: 以目前循证医学研究为证据, 特定的益生菌有助于肠易激综合征及抗生素相关性腹泻(包括幽门螺杆菌根除)的缓解, 但在便秘、排气、旅行者腹泻等其他适应证的使用尚待进一步研究。

【关键词】 益生菌; 下消化道病症; 指南; 治疗

【中图分类号】 R975

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)01-0001-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.01.001

Interpretation of an international guide regarding on probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice

LI Jing, WANG Wei-hong*

(Department of Gastroenterology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

【Abstract】 Objective: To provide clinicians a practical guidance on the role of specified probiotics in managing lower gastrointestinal symptoms/problems. **Methods:** An evidence based international guide regarding on probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice was interpreted. **Results and conclusion:** Based on current evidence-based medicine, specified probiotics can provide benefit in IBS and antibiotic-associated diarrhoea; other indications such as constipation, flatulence, traveler diarrhea need further research.

【Keywords】 probiotics; lower GI symptoms; guidelines; treatment

肠道菌群的改变可能参与多种胃肠道疾病, 特别是肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发病^[1]。益生菌作为有益于人体健康的肠道微生物, 可以通过弥补肠道正常菌群的不足, 起到调节和维持肠道微生态平衡的作用。目前已有大量的研究证实, 益生菌在预防和治疗下消化道病症的疗效和安全性得到临床医生的广泛认可^[2-3], 但如何针对不同的病症选择合适的益生菌成为一个难题。为帮助临床医生选择合适的益生菌治疗成人下消化道病症, 欧洲初级保健胃肠病学会(ESPGCG)于2013年10月发布了《益生菌治疗下消化道病症的指南》^[4], 笔者就该指南做一解读, 供我国医生在临床决策中参考。

1 指南推出的背景

从概念上看, 益生菌作为一类对宿主有益的活性微生物, 与益生元及合生元不同。益生元是一种膳食补充剂, 是通过选择性的刺激一种细菌的生长及活性而对宿主产生有益影响的不可被消化的食品成分; 合生元则是由益生菌和益生元共同组成。目前为止, 尚无益生菌正确使用的临床指南, 这不仅是因为益生菌涵盖种类广大, 还因为益生菌的疗效受到其组成、配伍、用量及使用人群的影响。因此, 临床医生难以做到对下消化道病症的患者有针对性地使用益生菌。

2 指南的循证医学方法

该指南建立在对 PubMed 和 Embase 全面检索

[收稿日期] 2014-03-17

[作者简介] 李璟, 女, 硕士研究生, 研究方向: 消化内科

[通讯作者] *王蔚虹, 女, 教授, 研究方向: 幽门螺杆菌相关疾病、肠道微生态, Tel: (010) 83575788, E-mail: wangweihong@medmail.com.cn

的基础上, 纳入所有评估益生菌对下消化道症状影响的研究。为保证获得高质量的证据, 确定的排除标准为: ①没有安慰剂对照的研究; ②交叉研究的洗脱期少于2周; ③随访率小于80% (除非随访时间超过4周) 的研究; ④没有计算样本量的研究; ⑤没有报告症状评分、没有将症状或症状群的应答率作为主要终点事件或次要终点事件。专家们根据国际证据分级与推荐评估系统对总体证据水平进行了分级: ①高 (100% 一致性): 进一步的研究几乎不可能改变现有观点; ②中 (70%~100% 一致性): 进一步研究会现有观点产生较大影响, 可能改变现有观点; ③低: 进一步研究会现有观点产生很大影响, 将可能改变现有观点; ④极低: 现有观点尚不肯定。指南共纳入37篇关于益生菌治疗成人下消化道症状的高质量文献。研究多评价益生菌对IBS和抗生素相关性腹泻 (antibiotic-associated diarrhoea, AAD) 的治疗, 前者有19项研究 (包括2项便秘型IBS研究, 4项腹泻型IBS研究), 后者有10项 (包括4项幽门螺杆菌根除的研究)。研究共指南涉及了32种益生菌, 主要包含乳酸菌或双歧杆菌, 小部分包含酵母菌, 用量为每次 $1 \times 10^6 \sim 4 \times 10^{11}$ CFU (集落形成单位), 每天2次或3次, 37项研究涉及的主要病症和益生菌使用的适应证, 以及不同益生菌的主要成分、剂量和适应证, 见表1, 2。

3 指南的推荐

指南依据现有的循证医学证据, 为临床医生提供了一份关于使用益生菌对治疗成人下消化道病症疗效的详细说明, 并提出有关益生菌使用的一般性建议。

3.1 肠易激综合征 (IBS)

3.1.1 特定的益生菌有助于降低所有患者的整体症状以及部分IBS患者的腹痛症状。同意: 100% (证据级别: 高)。

3.1.2 在部分 (< 80%) 便秘型IBS (IBS-C) 患者中, 特定的益生菌使用可能有助于缓解整体症状。同意: 80% (证据级别: 低)。

3.1.3 在部分 (< 80%) 腹泻型IBS (IBS-D) 患者中, 特定的益生菌使用有助于缓解整体症状。同意: 100% (证据级别: 中)。

3.2 腹痛

在部分 (< 80%) IBS患者中, 特定的益生菌使

用有助于减轻腹痛症状。同意: 100% (证据级别: 高)。

3.3 腹胀

在部分 (< 80%) IBS患者中, 特定的益生菌使用有助于减轻腹胀症状。同意: 70% (证据级别: 中)。

3.4 排气

目前所研究的益生菌, 不能减轻IBS患者的排气症状。同意: 90% (证据级别: 低)。

3.5 便秘

在部分 (< 80%) IBS患者中, 特定的益生菌可能有助于减轻便秘症状。同意: 60% (证据级别: 低)。

3.6 排便习惯

在部分 (< 80%) IBS患者中, 特定的益生菌使用有助于改善患者的排便频率及协调性。同意: 70% (证据级别: 中)。

3.7 腹泻

3.7.1 目前所研究的益生菌, 不能减轻IBS患者的腹泻症状。同意: 80% (证据级别: 低)。

3.7.2 对于使用抗生素的患者, 益生菌作为辅助用药可减少或防止AAD的发生及其持续时间和程度。同意: 100% (证据级别: 高)。

3.7.3 对于行幽门螺杆菌根除治疗的患者, 益生菌

表1 研究中的主要病症及益生菌使用适应证

症状	适应证						合计
	IBS ¹⁾	FGID ²⁾	抗生素治疗	HP ³⁾ 根除治疗	乳酸不耐受	健康人/轻微消化道症状者	
IBS (整体症状)	16	0	0	0	0	0	16
腹痛	18	2	0	0	1	2	23
腹胀	15	1	0	0	1	2	19
排气	10	2	0	0	1	2	15
(治疗) 腹泻	3	2	0	0	1	1	7
(预防) 腹泻	0	0	6	4	0	0	10
便秘	2	2	0	0	0	0	4
排便习惯	17	1	0	0	0	3	21
健康生活质量	12	1	0	0	0	2	15
合计	19	2	6	4	1	5	37

注: ¹⁾ 肠易激综合征; ²⁾ 功能性消化道疾病; ³⁾ 幽门螺杆菌。

表 2 指南推荐的证据级别和相应的益生菌¹⁾

意见	证据级别	同意度 /%	有支持证据的益生菌	支持证据不足的益生菌
特定的益生菌有助于降低所有患者的整体症状及部分 IBS 患者的腹痛症状	高	100	两歧双歧杆菌 MIMBb75, 婴儿长双歧杆菌 35624, 大肠杆菌 DSM17252	植物乳杆菌 MF1298
在部分便秘型 IBS 患者中, 特定的益生菌可能有助于缓解整体症状	低	80	动物乳酸双歧杆菌 DN-173 010	婴儿长双歧杆菌 35624
在部分腹泻型 IBS 患者中, 特定的益生菌有助于缓解整体症状	中	100	婴儿长双歧杆菌 35624	VSL#3 ²⁾
在部分 (<80%) IBS 患者中, 特定的益生菌有助于减轻腹痛症状	高	100	凝结芽孢杆菌 GBI-30, 6086, 动物乳酸双歧杆菌 DN-173 010, HN019, 两歧双歧杆菌 MIMBb75, 婴儿长双歧杆菌 35624, 大肠杆菌 DSM17252	动物乳酸双歧杆菌 DN-173 010
在部分 (<80%) IBS 患者中, 特定的益生菌有助于减轻腹胀症状	中	70	动物乳酸双歧杆菌 DN-173 010, 两歧双歧杆菌 MIMBb75, 婴儿长双歧杆菌 35624, 大肠杆菌 DSM17252, 罗伊氏乳杆菌 DSM17938	凝结芽孢杆菌 GBI-30, 6086, 动物乳酸双歧杆菌 DN-173 010
目前所研究的益生菌不能减轻 IBS 患者的排气症状	低	90	动物乳酸双歧杆菌 DN-173 010, HN019	凝结芽孢杆菌 GBI-30, 6086, 动物乳酸双歧杆菌 DN-173 010
在部分 (<80%) IBS 患者中, 特定的益生菌可能有助于减轻便秘	低	60	动物乳酸双歧杆菌 DN-173 010, HN019	两歧双歧杆菌 MIMBb75
在部分 (<80%) IBS 患者中, 特定的益生菌有助于改善患者的排便频率及协调性	低	70	动物乳酸双歧杆菌 Bb12, DN-173 010, HN019, 两歧双歧杆菌 MIMBb75, 婴儿长双歧杆菌 35624, 大肠杆菌 DSM17252	
目前所研究的益生菌, 不能减轻 IBS 患者的腹泻症状	低	80	罗伊氏乳杆菌 DSM17938	动物乳酸双歧杆菌 Bb12, HN019
对于使用抗生素的患者, 益生菌辅助用药可减少或防止 AAD 发生及持续时间和程度	高	100	副干酪乳杆菌 DN-114 001	LAB4 ³⁾ , Lacidofil cap ⁴⁾
对于 HP 根除治疗的患者, 益生菌辅助用药可减少或防止 AAD 生及持续时间和程度	高	100	鼠李糖乳杆菌 GG	—
使用益生菌后, 患者因部分症状缓解而生活质量提高	中	80	动物乳酸双歧杆菌 DN-173 010, 两歧双歧杆菌 MIMBb75, 大肠杆菌 DSM17252	凝结芽孢杆菌 GBI-30, 6086, 婴儿长双歧杆菌 35624
在一级预防中, 益生菌在有下消化道病症的患者中使用有良好的安全性	高	100	动物乳酸双歧杆菌 DN-173 010, HN019, 双歧杆菌 MIMBb75, 婴儿长双歧杆菌 35624	大肠杆菌 DSM17252, 发酵乳杆菌 VRI-003 PCC, 植物乳杆菌 MF1298
特定益生菌的使用对减轻部分 IBS 患者症状有一定作用, 可作为常规治疗的辅助用药	NA	90	—	—
需要根据患者症状、临床适应症及相应研究证据选择益生菌种类; 没有益生菌可全方位缓解 IBS 患者症状	NA	80	—	—
治疗有下消化道症状患者时, 益生菌使用需持续 1 个月; 益生菌剂量的选择需根据相应研究的证据及生产厂家的推荐	NA	80	—	—

注: ¹⁾表中未列出尚在研究中的益生菌; ²⁾市售商品, 含有 8 种益生菌(嗜热链球菌, 短双歧杆菌, 长双歧杆菌, 婴儿双歧杆菌, 嗜酸乳杆菌, 植物乳杆菌, 副干酪乳杆菌, 保加利亚乳杆菌); ³⁾市售商品, 含有乳酸杆菌和双歧杆菌; ⁴⁾市售商品, 含有乳酸杆菌。

作为辅助用药可减少或防止AAD的发生及其持续时间和程度。同意：100%（证据级别：高）。

3.8 健康生活质量

3.8.1 使用益生菌后，患者因部分症状缓解而使生活质量提高。同意：80%（证据级别：中）。

3.8.2 不良反应 在一级预防中，益生菌在有下消化道病症的患者使用有良好的安全性。同意：100%（证据级别：高）。

3.9 一般性建议

3.9.1 益生菌可作为辅助用药 特定益生菌的使用在减轻部分IBS患者症状上有一定作用，并且可以作为常规治疗的辅助用药。同意：90%（证据级别：不适用）。该建议来自共识小组的临床经验。对常规治疗疗效确切的IBS患者，益生菌应考虑作为辅助用药而非替代治疗；对常规治疗疗效欠佳的IBS患者，益生菌的使用或可作为替代方案。

3.9.2 益生菌种类的选择 益生菌的选择，需要根据患者的症状、临床适应证及相应研究证据共同确定；没有益生菌可以全方位缓解IBS患者的所有症状。同意：80%（证据级别：不适用）。该建议来自临床研究中观察到的现象，即某些益生菌对IBS患者的部分症状有缓解作用，但对另一些症状则无明显作用。

3.9.3 益生菌使用的时间和剂量的选择 在治疗下消化道病症的患者时，益生菌的使用需持续1个月；益生菌剂量的选择需根据相应研究证据及生产厂家的推荐。同意：80%（证据级别：不适用）。该建议来自入组的大部分研究（21/24）益生菌使用的持续时间超过4周。

共识中各意见的临床实用性见表3。临床研究的证据显示，多种双歧杆菌、乳酸杆菌对IBS相关的症状及抗生素相关性腹泻有较好的疗效及安全性。共识推荐的多种含有双歧杆菌及乳酸杆菌的混合益生菌制剂（培菲康、金双歧等）目前我国也有销售，并已广泛应用，因此，该指南在我国具有较好的参考价值。值得注意的是，益生菌的作用具有特异性，不应将一种益生菌的有效性推及到另一种。另外，特定益生菌对不同人群、不同病症的作用也有差别。在治疗下消化道病症时，需要确保益生菌的用量及疗程。在能够耐受的情况下，益生菌至少需要用足一个月。除此以外，益生菌还应该规律性使用，这是因为菌株的作用

表3 指南对临床医生实用性的建议

证据级别	高	中	低	极低
	IBS患者的整体症状及腹痛症状	腹泻型IBS患者的整体症状	便秘型IBS患者的整体症状	IBS患者的排气症状 ¹⁾
症状/适应证	防止或减少抗生素使用患者（使用包括幽门螺杆菌根除者）的腹泻症状	IBS患者的排便及腹胀症状		IBS患者腹泻症状
对临床医生的指导意义	有支持证据益生菌应该在临床使用	有支持证据益生菌能够在临床使用	有支持证据益生菌可考虑在临床使用	目前没有证据支持益生菌在临床使用

注：¹⁾ 此条建议最初被认为是低证据级别（而非极低证据级别），通过Delphi程序反馈后降级为极低。

是短暂的，其作用经过数天后可完全消失。

益生菌在IBS患者及预防AAD（包括幽门螺杆菌根除）的有效性达到高度一致，但对便秘、排气、旅行者腹泻等其他适应证的使用证据尚待进一步的临床研究。由于儿童与成人肠道菌群组成及数量不同，该指南未纳入儿童的相关临床研究，不适用于儿童下消化道病症的使用。

该指南是临床医生合理应用益生菌改善消化道症状迈出的重要一步，有助于指导临床医生依据患者的下消化道病症选择益生菌的种类、成分和剂量，使患者得到最大获益。

【参考文献】

- [1] Dupaul-Chicoine J I, Dagenais M, Saleh M. Crosstalk between the intestinal microbiota and the innate immune system in intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(10): 2227-2237.
- [2] Walsh C J, Guinane C M, O'Toole P W, et al. Beneficial modulation of the gut microbiota[J]. FEBS Lett, 2014, pii: S0014-5793(14)00254-3.
- [3] Quigley E M. Prebiotics and probiotics: their role in the management of gastrointestinal disorders in adults[J]. Nutr Clin Pract, 2012, 27(2): 195-200.
- [4] Hungin A P S, Mulligan C, Pot B, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice-an evidence-based international guide[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 38(8): 864-886.