

## 酪酸梭菌二联活菌散治疗急慢性腹泻有效性及安全性的系统评价

吕俊玲<sup>1</sup>,李婷<sup>1</sup>,裴艺芳<sup>1</sup>,薛薇<sup>2</sup>,李超<sup>1</sup>,张田<sup>1</sup>,赵紫楠<sup>1\*</sup>

1. 北京医院 药学部, 2. 临床试验研究中心 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730

**【摘要】目的** 通过对酪酸梭菌二联活菌散治疗成人及儿童急慢性腹泻的有效性和安全性进行系统评价, 为临床用药决策提供循证医学证据。**方法** 系统检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、中国生物医学文献数据库等数据库, 检索时限从建库至2020年6月20日。由2位研究者根据纳排标准独立完成文章筛选、质量评价及数据提取, 并对数据结果进行分析。**结果** 共纳入7项临床研究, 涉及患者1122例, 适应证包括儿童抗菌药物相关性腹泻、儿童急性腹泻、成人腹泻型肠易激综合征等。5项研究结果显示, 酪酸梭菌二联活菌散可有效预防和治疗儿童抗菌药物相关性腹泻; 1项随机对照试验(RCT)结果显示, 酪酸梭菌二联活菌散治疗儿童急性腹泻的疗效和安全性良好; 1项RCT结果显示, 酪酸梭菌二联活菌散可有效治疗成人腹泻且安全性良好。**结论** 酪酸梭菌二联活菌散在预防与治疗儿童及成人多种腹泻方面均具有良好的有效性和安全性。

**【关键词】** 益生菌; 酪酸梭菌二联活菌散; 腹泻; 安全性; 有效性; 系统评价

**【中图分类号】** R975.3; R442.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2020)09-0048-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.09.009

### Efficacy and safety of combined clostridium butyricum and bifidobacterium powders, live in acute and chronic diarrhea: a systematic review

LV Jun-ling<sup>1</sup>, LI Ting<sup>1</sup>, PEI Yi-fang<sup>1</sup>, XUE Wei<sup>2</sup>, LI Chao<sup>1</sup>, ZHANG Tian<sup>1</sup>, ZHAO Zi-nan<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmacy, 2. Clinical Trial Center, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

**【Abstract】 Objective** This study was designed to systematically review the efficacy, safety and economy of combined clostridium butyricum and bifidobacterium powder, live in acute and chronic adult diarrhea in order to provide evidence-based medical evidence for clinical medication decision. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, CBM databases were searched. Two researchers independently conducted article screening, quality evaluation and data extraction based on the inclusion/exclusion criteria, and the data in the literature was analyzed. **Results** A total of 7 clinical studies were included, 1122 patients were involved, including diarrhea secondary to pneumonia in children, antibiotics-associated diarrhea in children, children with acute diarrhea, irritable bowel syndrome in adults with diarrheal disease. The results of 5 studies showed that combined clostridium butyricum and bifidobacterium powder, live could effectively prevent and treat children's antibiotics-associated diarrhea; one RCT showed that it had good effect and safety on acute diarrhea in children; one RCT showed that it was effective and safe in the treatment of adult diarrhea. **Conclusion** Combined clostridium butyricum and bifidobacterium powder, live is effective in the prevention and treatment of various kinds of diarrhea in children and adults with good safety.

**【Key words】** probiotics; combined clostridium butyricum and bifidobacterium powder, live; diarrhea; safety; efficacy; systematic review

基金项目:“重大新药创制”国家科技重大专项(项目编号:2017zx09101001)

\*通信作者:赵紫楠, E-mail: bellazhao2015@163.com

微生态调节剂是在微生态学理论指导下生产的一类能够调节肠道微生态失衡,保持微生态平衡,提高宿主健康水平或增进健康状态的生理性活菌制品;同时也包括这些菌体的代谢产物,以及促进这些生理菌群生长繁殖的生物制品<sup>[1]</sup>。目前,国内外较为一致的意见是把微生态调节剂分为益生菌、益生元和合生元3个部分<sup>[2]</sup>。益生菌所采用的菌种主要来源于宿主正常菌群中的生理性优势细菌、非常驻的共生菌和生理性真菌3大类。生理性优势细菌多为产乳酸性细菌,大致包括7个菌属的上百个菌种;非常驻的共生菌在宿主体内的占位密度低,是具有一定免疫原性的兼性厌氧菌或需氧菌,可以是原籍菌群、外籍菌群或环境菌群;生理性真菌包括益生酵母<sup>[1]</sup>。目前,已有国内外多项循证指南和专家共识肯定了益生菌在临床不同领域应用的价值<sup>[1-6]</sup>,现有研究<sup>[7]</sup>也对益生菌在肺炎、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统疾病、消化系统及肝脏系统等疾病中应用的效果和安全性进行了探讨。

酪酸梭菌二联活菌包含酪酸梭状芽孢杆菌和婴儿型双歧杆菌2个菌株,均为世界卫生组织(World Health Organization, WHO)或世界粮农组织(Food and Agriculture Organization, FAO)认定的原籍菌菌株<sup>[8]</sup>,是0~1岁婴幼儿体内的高丰度菌株<sup>[9]</sup>。目前,国内已有包括双歧杆菌、酪酸梭菌、枯草杆菌、地衣芽孢杆菌、布拉酵母菌等20多种益生菌类药品上市。而酪酸梭菌二联活菌是已上市益生菌药品中唯一一类经国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准的可在老幼孕哺等特殊人群中应用的益生菌药物。本文通过系统检索的方法,对酪酸梭菌二联活菌中的散剂在成人及儿童急慢性腹泻中应用的有效性和安全性进行循证评价,以期为临床用药决策提供临床获益和风险证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

纳入标准:①研究对象:各种原因引起的急慢性腹泻,年龄不限;②干预措施:酪酸梭菌二联活菌散,

剂量和疗程不限;③对照措施:安慰剂或其他阳性治疗药物,剂量和疗程不限;④结局指标:不限;⑤研究类型:试验性研究和含对照的观察性研究。排除标准:①重复发表的文献;②无法获得全文的文献;③非统计源以上的期刊证据。

### 1.2 方法

**1.2.1 文献检索方法** 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、美国临床试验数据库(ClinicalTrials.gov)、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库等,检索时限从建库至2020年6月20日。英文检索词为“combined clostridium butyricum and bifidobacterium powders, live”“combined clostridium butyricum and bifidobacterium”“changlekang”“diarrhea”;中文检索词为“酪酸梭菌二联活菌”“常乐康”“腹泻”。

**1.2.2 资料提取与质量评价** 由2名研究者按照纳排标准独立完成文献筛选,提取纳入文献的资料并交叉核对。如遇分歧,通过讨论或与第3位研究者商议并达成共识。提取资料包括:①研究类型及基本信息(第一作者、发表年份);②观察组和对照组患者基本信息;③结局指标和研究结果;④用于质量评价的指标。本研究采用Cochrane系统评价手册5.1.0版推荐的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)风险偏倚评估工具<sup>[10]</sup>对RCT进行方法学质量评价;队列研究和病例对照研究采用Newcastle-Ottawa量表(NOS)<sup>[11]</sup>。

### 1.3 统计学方法

本文对纳入研究的结局指标采用描述性分析的方法,应用Microsoft Excel 2016对纳入文章的结局指标进行汇总、分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果与纳入研究的基本特征

根据检索策略共检索文献247篇,剔除及阅读题目和摘要后初筛得到166篇。进一步获取全文进行复筛,最终纳入7项研究,涉及患者1122例。其中RCT 6项,前瞻性队列研究1项。涉及儿童相关研究

共6项,成人相关研究1项。研究目的为治疗各类腹泻研究5项,预防各类腹泻研究2项。纳入人群包括儿童抗菌药物相关性腹泻、儿童腹泻、儿童急性腹泻、儿童乳糖不耐受性腹泻等。纳入研究的基本特征

见表1。

## 2.2 纳入研究的方法学质量评价

6项RCTs描述了随机序列的产生、盲法和有无失访与退出,仅1项RCT描述了分配隐藏;纳入的1项队

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究目的	患者人群	纳入研究类型	观察组/对照组(例)	药物治疗方案	疗程	结局指标
冯爱民等 2019 <sup>[12]</sup>	治疗	新生儿肺炎合并抗菌药物相关性腹泻	RCT	45/45	观察组:酪酸梭菌二联活菌散+蒙脱石散+基础治疗 对照组:布拉酵母+蒙脱石散+基础治疗	3 d	临床疗效、住院时间、停止腹泻时间、粪便益生菌含量、IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平、总有效率、不良反应发生率
张慧娟等 2013 <sup>[13]</sup>	治疗	婴幼儿抗菌药物相关性腹泻	RCT	65/55	观察组:酪酸梭菌二联活菌散+蒙脱石散+抗菌药物+常规治疗 对照组:蒙脱石散+抗菌药物+常规治疗	-	大便秘性状改变时间、腹泻持续时间、腹泻次数减少时间、总有效率
郑跃杰等 2012 <sup>[14]</sup>	预防	儿童抗菌药物相关性腹泻	RCT	193/179	观察组:酪酸梭菌二联活菌散+抗菌药物+对症支持治疗+蒙脱石散(出现腹泻后) 对照组:抗菌药物+对症支持治疗+酪酸梭菌二联活菌散(出现腹泻后)+蒙脱石散(出现腹泻后)	7 d	抗菌药物相关性腹泻发生率、腹泻发生时间、不良事件、药物相关不良反应
周颜等 2008 <sup>[15]</sup>	预防	新生儿抗菌药物相关性腹泻	前瞻性队列研究	50/50	观察组:酪酸梭菌二联活菌散+抗感染 对照组:抗感染+酪酸梭菌二联活菌散(出现腹泻后)	-	腹泻发生率
李朝友等 2011 <sup>[16]</sup>	治疗	儿童抗菌药物相关性腹泻、儿童乳糖不耐受性腹泻	RCT	110/114	观察组:酪酸梭菌二联活菌散+对症治疗 对照组:对症治疗	急性腹泻:3~7 d;慢性腹泻:14 d或至大便正常	总有效率
欧亚娟等 2010 <sup>[17]</sup>	治疗	小儿急性腹泻	RCT	60/60	观察组:酪酸梭菌二联活菌散+蒙脱石散+一般治疗 对照组:蒙脱石散+一般治疗	3 d	总有效率、腹泻持续时间、主要症状消失时间、住院时间
李延领等 2012 <sup>[18]</sup>	治疗	腹泻型肠易激综合征	RCT	48/48	观察组:酪酸梭菌二联活菌散+乌灵胶囊 对照组:谷维素+乳酶生	4周	有效率、不良反应

注:RCT表示随机对照试验;-表示未记录;IL-2表示白细胞介素-2;IL-6表示白细胞介素-6;TNF- $\alpha$ 表示肿瘤坏死因子 $\alpha$

列研究为病例对照研究, 观察组和对照组的诊断恰当、代表性强、定义清晰, 2组之间具有可比性, 且2组采用相同的调查方法, 研究未涉及无应答率的相关内容。

## 2.3 系统评价结果

### 2.3.1 儿童抗菌药物相关性腹泻 5项临床试验<sup>[12-16]</sup>

对酪酸梭菌二联活菌散在抗菌药物相关性腹泻中的应用进行了研究, 研究疗程为3~14 d不等。其中包括4项RCTs、1项前瞻性队列研究。其中2项研究<sup>[14-15]</sup>涉及预防用药, 另3项研究<sup>[12-13, 16]</sup>为治疗用药。预防方案为观察组抗菌药物+酪酸梭菌二联活菌散+常规治疗, 在出现腹泻后加用蒙脱石散。对照组不予益生菌类预防或予其他类益生菌类。结果显示, 酪酸梭菌二联活菌散较布拉氏酵母菌对预防儿童抗菌药物相关性腹泻的效果更佳。治疗用药方面, 研究结果显示, 在常规治疗的基础上加用酪酸梭菌二联活菌散或酪酸梭菌二联活菌散与布拉氏酵母菌、枯草杆菌二联活菌相比, 能有效提高患儿的治疗总有效率、缩短住院时间、缩短腹泻时间, 且安全性良好。

### 2.3.2 儿童腹泻 1项RCT<sup>[17]</sup>对酪酸梭菌二联活菌散在儿童急性腹泻中的治疗作用进行了研究。

研究疗程为3~5 d不等。治疗方案为酪酸梭菌二联活菌散组在常规治疗的基础上加用酪酸梭菌二联活菌散, 对照组仅予常规治疗。结果显示, 酪酸梭菌二联活菌散组患儿的止泻时间、粪便形状恢复正常时间、大便检查恢复正常时间、住院时间显著短于对照组, 总有效率显著优于对照组, 且安全性良好。

### 2.3.3 成人腹泻 1项RCT<sup>[18]</sup>对酪酸梭菌二联活菌散治疗成人腹泻型肠易激综合征腹泻的效果进行了研究, 疗程为4周。

结果显示, 酪酸梭菌二联活菌散组的疗效显著优于对照组, 安全性方面酪酸梭菌二联活菌散组出现1例皮疹和1例恶心, 对照组无不良反应发生。

## 3 讨论

酪酸梭菌二联活菌散的主要成分为酪酸梭状芽孢杆菌活菌菌粉和婴儿型双歧杆菌活菌菌粉, 酪酸梭

状芽孢杆菌在肠道中能暂时定植, 保持约10 d后排出体外; 婴儿型双歧杆菌为常驻有益菌, 口服后可在肠道长期定植生长。目前, NMPA在儿童、孕产妇等特殊人群领域的药品使用非常严格, 而本品是已上市益生菌药品中唯一一类批准可用于老年、幼儿和孕产妇特殊人群的益生菌品种。本研究结果显示, 该药在特殊人群特别是儿童中有循证证据支持。由于该药为活菌制剂, 应该在2~8℃下避光保存。如果在运输和储藏时出现冷藏条件间断, 间断时间不应超过7 d并应避免光照和受热, 否则会影响药物的活性和效果。

目前, 临床已有针对酪酸梭菌二联活菌散在儿童肺炎继发性腹泻、抗菌药物相关性腹泻、成人腹泻、炎症性肠病、肠易激综合征、幽门螺旋杆菌感染、功能性便秘等多个领域的相关研究。目前, NMPA批准的酪酸梭菌二联活菌散适应证为用于急性非特异性感染引起的急慢性腹泻, 抗菌药物、慢性肝病等多种原因引起的肠道菌群失调, 相关的急慢性腹泻和消化不良。本研究通过系统评价的方法, 针对酪酸梭菌二联活菌散在各种原因导致的急慢性腹泻中应用的效果和安全性进行了评价。结果显示, 酪酸梭菌二联活菌散在预防和治疗儿童抗菌素药物相关性腹泻、儿童急性腹泻、成人腹泻型肠易激综合征等方面均具有良好的有效性和安全性。

综上所述, 酪酸梭菌二联活菌散在预防与治疗儿童及成人多种腹泻方面均具有良好的有效性和安全性。但本研究也存在一定的局限性, 包括纳入研究的文章质量普遍较低、纳入研究的给药方案存在差异等, 还需要设计合理、多中心、大样本、高质量的RCT加以验证。

## 【参考文献】

- [1] 中华预防医学会微生态学分会. 中国消化道微生态调节剂临床应用专家共识[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(12): 793-804.
- [2] Hrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition[J]. Am J Clin Nutr, 2001, 73(Suppl 2): S361-S364.
- [3] Cameron D, Seng Hock Q, Kadim M, et al. Probiotics for gastrointestinal disorders: proposed recommendations for children of the Asia-Pacific region[J]. World J Gastroenterol, 2017,

- 23(45): 7952-7964.
- [4] Cruchet S, Furnes R, Maruy A, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts [J]. *Pediatric Drugs*, 2015, 17(3): 199-216.
- [5] 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.
- [6] 陈洁,程茜,黄瑛,等. 益生菌儿科临床应用循证指南[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(2): 6-15.
- [7] 赵紫楠,金鹏飞,李可欣,等. 微生态制剂在呼吸系统疾病的研究进展及其在新冠肺炎中的应用价值[J]. *中国合理用药探索*, 2020, 17(4): 9-13.
- [8] Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food[EB/OL]. (2001-04-30)[2020-07-29].[https://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf).
- [9] Bckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life [J]. *Cell Host & Microbe*, 2015, 17(5): 690-703.
- [10] Higgins J P T, Green S E. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. the cochrane collaboration (eds) [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol*, 2011, 5(Suppl 2): S38.
- [11] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in Meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [12] 冯爱民,杨惠侠. 不同益生菌对抗生素相关性腹泻肺炎新生儿肠道菌群及促炎因子的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(7): 808-811,815.
- [13] 张慧娟,李同川,林秀珍,等. 酪酸梭菌二联活菌散治疗婴幼儿抗生素相关性腹泻疗效观察[J]. *儿科药学杂志*, 2013, 19(12): 24-26.
- [14] 郑跃杰,毛志芹,武庆斌,等. 酪酸梭菌二联活菌散剂预防肺炎儿童抗生素相关性腹泻的多中心随机对照临床试验[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(10): 732-736.
- [15] 周颜,陶桂霞,郑艳艳,等. 早期服用常乐康对新生儿抗生素相关性腹泻的影响[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2008, 16(7): 76.
- [16] 李朝友,石微娜,黄会芝,等. 酪酸梭菌二联活菌制剂治疗儿科不同类型腹泻的疗效观察[J]. *中国微生态学杂志*, 2011, (10): 918-920.
- [17] 欧亚娟,刘雪琴. 酪酸梭菌、婴儿型双歧杆菌二联活菌治疗小儿急性腹泻病的临床观察[J]. *儿科药学杂志*, 2010, 16(1): 23-24.
- [18] 李延领,李金柱. 酪酸梭菌二联活菌散联合乌灵胶囊治疗腹泻型肠易激综合征疗效观察[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2012, 14(9): 65.

收稿日期:2020-08-20 本文编辑:蒋少薇