

益生菌制剂治疗儿童手足口病临床疗效和安全性的Meta-分析

岑敏¹, 赵丹¹, 熊婷¹, 王沁¹, 赵焕秋^{2*}

1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院) 儿科, 湖北 黄石 435000

2. 鄂东医疗集团黄石市妇幼保健院 儿科, 湖北 黄石 435000

摘要: **目的** 系统评价益生菌制剂治疗儿童手足口病的临床疗效和安全性。**方法** 计算机检索PubMed、Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库, 搜集益生菌制剂治疗儿童手足口病的随机对照试验(RCTs), 检索时限均为建库至2019年12月, 采用RevMan 5.3软件进行Meta-分析。**结果** 共纳入16个RCTs, 共1 605例患儿。Meta-分析结果显示, 与常规治疗相比, 联用益生菌制剂能显著提高临床有效率[RR=1.26, 95%CI=(1.20, 1.32)]; 缩短退热时间[MD=-0.76, 95%CI=(-0.84, -0.36)]; 疱疹结痂时间[MD=-1.23, 95%CI=(-1.33, -1.13)]; 口腔溃疡愈合时间[MD=-1.06, 95%CI=(-1.36, -0.72)]; 减小二胺氧化酶水平[MD=-0.81, 95%CI=(-0.96, -0.65)]; D-乳酸水平[MD=-2.40, 95%CI=(-2.76, -2.03)]和内毒素水平[MD=-0.14, 95%CI=(-0.15, -0.12)]; 降低TNF- α 水平[MD=-0.87, 95%CI=(-1.46, -0.28)]; CRP水平[MD=-0.35, 95%CI=(-0.47, -0.24)]和IL-6水平[MD=-4.69, 95%CI=(-7.09, -2.29)], 组间比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。在不良反应发生率, 两组的差异无统计学意义。**结论** 益生菌制剂能缩短儿童手足口病患者的临床体征改善时间、改善肠黏膜屏障功能、提高免疫功能和降低炎症因子水平, 且安全性较好, 值得临床推广。

关键词: 益生菌; 手足口病; 儿童; 临床疗效; 安全性; Meta-分析

中图分类号: R978.7, R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)09-1884-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.040

Meta-analysis of clinical efficacy and safety of probiotics in treating children with hand- foot-and- mouth disease

CEN Min¹, ZHAO Dan¹, XIONG Ting¹, WANG Qin¹, ZHAO Huanqiu²

1. Department of Pediatrics, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435000, China

2. Department of Pediatrics, Huangshi Maternal and Child Health Hospital of Edong Medical Group, Huangshi 435000, China

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the clinical efficacy and the safety of probiotics in the treatment of hand, foot and mouth disease (HFMD) in children. **Methods** Pubmed, Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP and WanFang Data were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) of probiotics in the treatment of children with HFMD from inception to December 2019, Meta-analysis was performed by RevMan 5.3 software. **Results** A total of 16 RCTs involving 1 605 children were included. Meta-analysis results showed that compared with conventional treatment, combined probiotic preparations can significantly: improve total effective rate [RR = 1.26, 95%CI = (1.20, 1.32)]; shorten fever time [MD = -0.76, 95%CI = (-0.84, -0.36)], herpes crusting time [MD = -1.23, 95%CI = (-1.33, -1.13)], oral ulcer healing time [MD = -1.06, 95%CI = (-1.36, -0.72)]; reduced DAO levels [MD = -0.81, 95%CI = (-0.96, -0.65)], D-LA levels [MD = -2.40, 95%CI = (-2.76, -2.03)] and ET levels [MD = -0.14, 95%CI = (-0.15, -0.12)]; reduce TNF- α levels [MD = -0.87, 95%CI = (-1.46, -0.28)], CRP levels [MD = -0.35, 95%CI = (-0.47, -0.24)] and IL-6 levels [MD = -4.69, 95%CI = (-7.09, -2.29)], the differences between two group were statistically significant ($P < 0.01$). There were no significant differences in rate of ADR. **Conclusion** For the children with HFMD, probiotic can short the time for improvement, improve intestinal mucosal barrier function, improve immune function and reduce inflammatory factor levels, and have better safety, worth of clinical promotion.

Key words: probiotics; hand foot-mouth disease; children; clinical efficacy; safety; Meta-analysis

收稿日期: 2020-02-03

第一作者: 岑敏, 女, 本科, 主治医师, 研究方向为小儿呼吸内科。Tel: 15997136182 E-mail: cenmin1900@sina.com

*通信作者: 赵焕秋, 女, 本科, 主治医师, 研究方向为儿科临床。Tel: 13797779353 E-mail: 745746374@qq.com

手足口病(hand foot-mouth disease, HFMD)属于丙类传染病,是儿童常见传染病之一,主要由肠道病毒引起,临床常表现为发热和手、足、口腔等部位的皮疹、溃疡等常见,严重者可致心肌炎、脑膜炎等致命性并发症^[1]。目前,尚无治疗手足口病的特异性抗病毒药物,临床以对症治疗为主,旨在缩短临床体征恢复时间,减少复发次数为主。《手足口病诊疗指南(2018年版)》^[1]建议手足口病除抗病毒治疗外,还应注意加强免疫功能调节。益生菌制剂是用于补充肠道生理菌或通过改变肠道的酸碱度来促进有益的酸性菌生长,从而纠正菌群失调。国内外学者研究报道益生菌制剂可以增强肠道免疫功能,对肠道病毒具有显著杀灭作用,抑制已感染病毒的复制^[2-3],因此益生菌制剂对手足口病应具有一定辅助治疗作用。目前很多说明书未推荐益生菌制剂用于手足口病的治疗,同时尚无检索相关循证医学研究,给临床超说明书合理用药提供一定困惑。本文采用Meta-分析法,对近年来国内外公开发表益生菌制剂治疗儿童手足口病的临床随机对照研究进行系统评价,旨在为临床治疗和超说明书用药管理提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究对象 明确诊断为手足病的儿童患者,年龄小于14岁,性别不限,诊断依据为《手足口病诊疗指南》(2018版),病程在72 h内。

1.1.2 干预措施 对照组予以普通抗病毒治疗(利巴韦林、 α -干扰素、清热解毒中药制剂等),观察组在对照组的基础上加用益生菌制剂。

1.1.3 结局指标 ①临床有效率(包括显效和有效,显效:体温恢复正常,口腔溃疡及手足疱疹消退,一般状态正常,患儿无其他并发症。有效:体温正常,口腔溃疡及手足疱疹明显减少,一般状态好转,无其他并发症);②临床体征(退热时间、疱疹结痂时间、口腔溃疡愈合时间、食欲正常时间和腹泻消失时间);③肠黏膜屏障功能指标[二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(D-LA)、内毒素(ET)水平];④炎症因子水平[肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素(IL)和C-反应蛋白(CRP)];⑤不良反应发生率。

1.1.4 研究类型 临床随机对照研究(RCT)。

1.2 文献排除标准

(1)非临床RCT,(2)重复发表的文献,(3)对照组和观察组抗病毒药物不一致者,(4)无有效数据提取或存在明显数据缺陷者,(5)综述、会议论文、

动物研究、体外研究等,(6)存在明显发表偏倚性文献。

1.3 文献检索

计算机系统检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和维普中文期刊全文数据库(VIP)、万方数据库、PubMed、Cochrane Library数据库。中文检索词:益生菌、微生态制剂、酪酸梭菌、凝结芽孢杆菌、双歧杆菌、手足口病、儿童、随机对照研究。英文检索词:probiotics、Microecological preparations、*Clostridium butyricum*、*Bacillus coagulans*、*Bifidobacterium*、hand-foot-mouth disease、children、randomized controlled trials。检索年限均为从数据库建库至2019年12月。同时手动检索纳入文献的参考文献中符合本研究纳入及排除标准的有效文献。

1.4 文献筛选及有效数据提取

严格按照文献纳入及排除标准,由两名研究者独立进行文献筛选、提取有效数据,并进行交叉核对,若遇分歧,则讨论协商解决或请教第三位研究者。提取数据资料包括研究第一作者与发表时间、偏倚风险评价的关键要素、研究对象的基线特征(年龄、性别等)、试验组与对照组的干预措施、各结局指标和结果测量数据。采用Cochrane系统评价员手册5.3推荐的偏倚风险评估工具^[4]评价纳入研究的偏倚风险,对随机方法、分配隐藏、受试者盲法、结果评价盲法、数据完整性、选择性报告、其他偏倚等7个方面进行评价。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3统计分析软件对符合纳入研究文献有效数据进行Meta-分析。临床有效率、不良反应发生率为计数资料采用比值比(RR)分析,临床体征改善时间、肠黏膜屏障功能和炎症因子水平为计量资料,采用均数差(MD)分析,根据95%置信区间(95%CI)表示。依据 χ^2 检验进行异质性分析,当 $P>0.10$ 、 $I^2<50\%$ 时,表明纳入的研究无异质性,采用固定效应模型进行Meta-分析;反之各研究存在异质性,需分析异质性来源,无临床异质性则采用随机效应模型进行Meta-分析。绘制倒漏斗图来进一步分析观察是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献基本特征

初检索到相关文献328篇,删除重复文献后得到113篇,再通过文献来源筛选得到34篇,删除资料不符合本研究标准的文献,最终得到16篇

RCTs^[5-20],均为中文文献。共纳入1 605例患儿,其中观察组811例、对照组794例。纳入文献的基本特征见表1。

2.2 文献质量评价

纳入的16篇RCTs中,14篇研究^[5-13,15-17,19-20]提及具体且正确的随机方法,2项研究^[14,18]未提及随机方法;3项研究^[9,17,20]研究采用单盲。16项研究均在报

告中指出进行了组间的基线比较且报告基线相似度高,具有可比性;6项研究^[5,11,13,17-18,20]报告提及随访,纳入文献的质量评价见表2。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 临床有效率 纳入15项研究^[5-10,12-20],各研究间为同质性($P=0.96$ 、 $I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta-分析(图1)。结果显示试验组临床有效率显

表1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic characteristics of included literatures

纳入文献	组别	n/例	年龄/岁	给药方式、剂量	疗程/d	评价指标
姚竞研 ^[5]	对照	35	9.2±4.1	普通抗病毒治疗	3	①④
2014	观察	35	8.8±3.9	+酪酸梭菌活菌散(≤1岁、0.5 g/次,2次/d,>1岁、1 g/次,2次/d,温水冲服)		
孙颖慧 ^[6]	对照	46	3.8±2.3	普通抗病毒治疗	3	①②④
2017	观察	46	3.7±2.1	+酪酸梭菌活菌散(0.5 g/次,2次/d,餐中或餐后温开水送服)		
岳佳 ^[7]	对照	61	3.8±0.4	普通抗病毒治疗	5	①③
2019	观察	62	3.5±0.5	+酪酸梭菌活菌散(500 mg/次,3次/d,po)		
张连丰 ^[8]	对照	55	3.8±1.1	普通抗病毒治疗	5	①④
2018	观察	55	3.7±1.5	+酪酸梭菌活菌散(100~150 mL温水口服,0.5 g/次,2次/d)		
柯胜忠 ^[9]	对照	30	2.82±0.54	普通抗病毒治疗	3	①②③
2018	观察	30	2.87±0.56	+酪酸梭菌活菌散(500 mg/次,3次/d,po)		
章颖 ^[10]	对照	50	5.1±1.8	普通抗病毒治疗	5	①④
2018	观察	53	5.3±1.2	+酪酸梭菌活菌散(0.5 g/次,2次/d,温水送服)		
蔡勉珊 ^[11]	对照	54	—	普通抗病毒治疗	7	②③
2019	观察	54	—	+酪酸梭菌活菌散(500 mg/次,3次/d,po)		
薛秀丽 ^[12]	对照	16	1.5±1.2	普通抗病毒治疗	3	①②
2010	观察	18	1.7±1.1	+酪酸梭菌活菌散(1岁以下0.5 g/次;1岁以上1 g/次,3次/d,po)		
陈冰蓉 ^[13]	对照	20	1.5±0.8	普通抗病毒治疗	3	①②
2010	观察	20	1.4±0.7	+酪酸梭菌活菌散(1岁以下0.5 g/次;1岁以上1 g/次,3次/d,po)		
顾惠东 ^[14]	对照	40	2~5	普通抗病毒治疗	3	①②
2014	观察	40	2~5	+酪酸梭菌活菌散(1 g/次,3次/d,温水送服)		
邓星梅 ^[15]	对照	42	1.73±0.5	普通抗病毒治疗	7	①②
2018	观察	42	1.83±0.4	+凝结芽孢杆菌活菌片(1岁以下2.1 g/d,1岁以上3.15 g/d,分3次服)		
钱慧丽 ^[16]	对照	40	1.7±0.4	普通抗病毒治疗	7	①②
2013	观察	41	1.7±0.3	+凝结芽孢杆菌活菌片(1岁以下0.70 g/次,1岁以上1.05 g/次,3次/d,温水送服)		
魏红娟 ^[17]	对照	33	3.2±1.2	普通抗病毒治疗	3~7	①②
2010	观察	31	3.3±0.9	+凝结芽孢杆菌(1岁以下0.70 g/次,1岁以上1.05 g/次;3次/d,温水送服)		
张月玲 ^[18]	对照	80	3~6	普通抗病毒治疗	7	①②④
2017	观察	80	3~7	+双歧杆菌三联活菌胶囊(1 g/次,3次/d)		
张桂 ^[19]	对照	135	2.1±0.3	普通抗病毒治疗	7	①②
2010	观察	145	2.4±0.6	+双歧杆菌三联活菌散(0~1岁0.5 g/次;1~5岁1 g/次;6岁以上2 g/次,3次/d)		
陈必全 ^[20]	对照	57	1.8±0.75	普通抗病毒治疗	5	①②
2016	观察	59	1.9±0.83	+地衣芽孢杆菌颗粒剂(0.25 g/次,3次/d,首次加倍)		

①-临床有效率;②-临床体征改善时间;③-肠黏膜屏障功能指标,④-炎症因子水平,⑤-不良反应发生率

①-clinical effectiveness; ②-clinical signs improvement time; ③-intestinal mucosal barrier function indicators, ④-levels of inflammatory factors, ⑤-incidence of adverse reactions

表2 纳入文献的质量评价

Table 2 Quality evaluation of included literatures

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	数据完整性	选择性报告	其他偏倚来源
姚竞研,2014 ^[5]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
孙颖慧,2017 ^[6]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
岳佳,2019 ^[7]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
张连丰,2018 ^[8]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
柯胜忠,2018 ^[9]	随机数字表	不清楚	单盲	完整	无	不清楚
章颖,2018 ^[10]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
蔡勉珊,2019 ^[11]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
薛秀丽,2010 ^[12]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
陈冰蓉,2010 ^[13]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
顾惠东,2014 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
邓星梅,2018 ^[15]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
钱慧丽,2013 ^[16]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
魏红娟,2010 ^[17]	随机数字表	不清楚	单盲	完整	无	不清楚
张月玲,2017 ^[18]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
张桂芹,2010 ^[19]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
陈必全,2016 ^[20]	随机数字表	不清楚	单盲	完整	无	不清楚

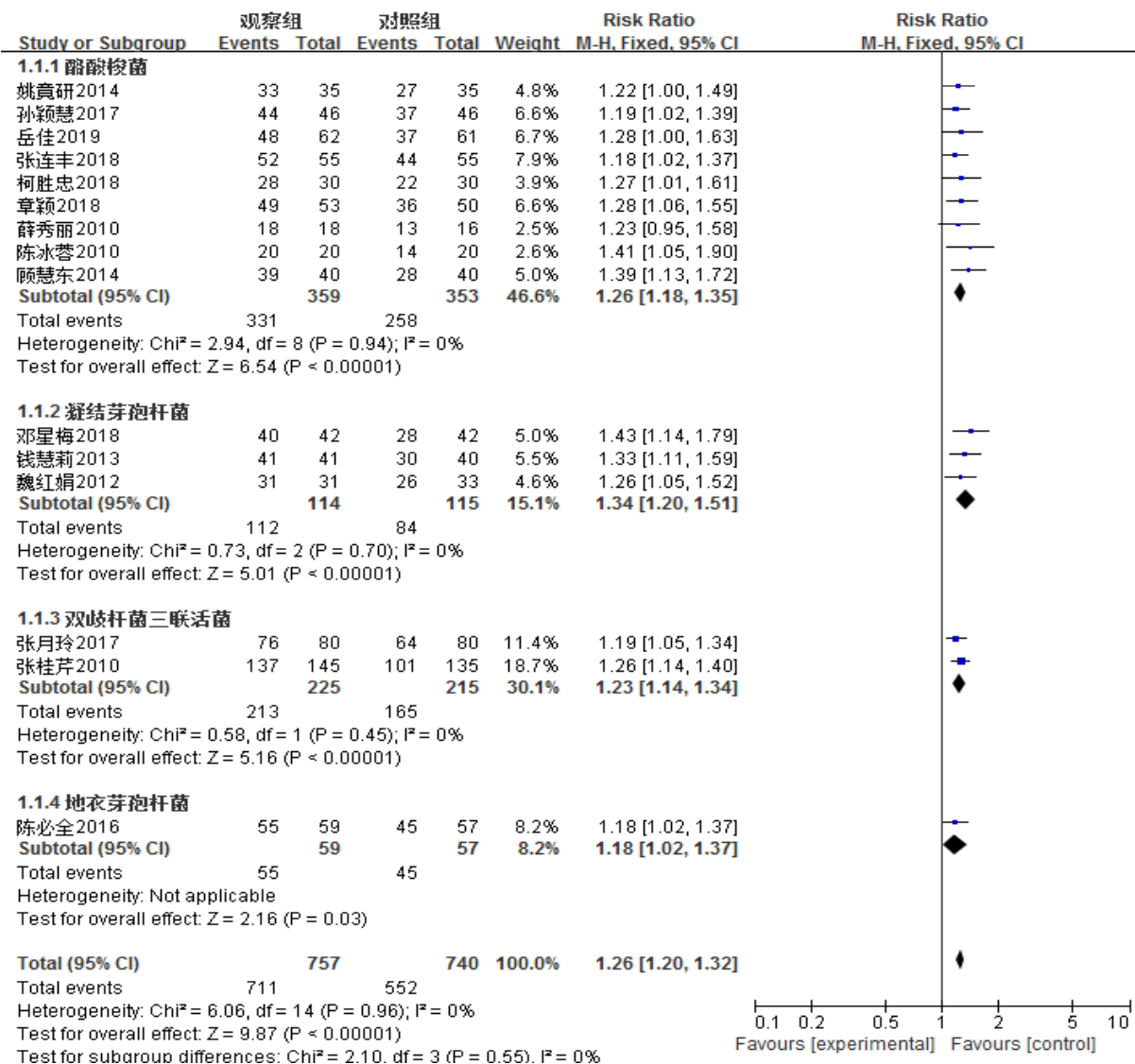


图1 两组临床有效率的Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot for Meta-analysis of clinical effectiveness between two groups

著优于对照组[RR=1.26, 95%CI=(1.20, 1.32), $P<0.01$]。按照益生菌类别进行亚组分析显示, 酪酸梭菌组[RR=1.26, 95%CI=(1.18, 1.35), $P<0.01$]、凝结芽孢杆菌组[RR=1.34, 95%CI=(1.20, 1.51), $P<0.01$]、双歧杆菌三联活菌组[RR=1.23, 95%CI=(1.14, 1.34), $P<0.01$]和地衣芽孢杆菌组[RR=1.18, 95%CI=(1.02, 1.37), $P=0.03$]的临床有效率均显著优于对照组。

2.3.2 临床体征改善时间 退热时间、疱疹结痂时间和腹泻消失时间, 各研究间为同质性($P>0.10$, $I^2<50\%$), 采用采用固定模型进行 Meta-分析; 口腔溃疡愈合时间和食欲正常时间的各研究间存在异质性($P<0.10$, $I^2>50\%$), 异质性来源考虑为不同研究者的主管认知差异造成, 采用随机模型进行 Meta-分析。结果显示, 观察组退热时间[MD=-0.76, 95%CI=(-0.84, -0.36), $P<0.01$]、疱疹结痂时间[MD=-1.23, 95%CI=(-1.33, -1.13), $P<0.01$]、口腔溃疡愈合时间[MD=-1.06, 95%CI=(-1.36, -0.72),

$P<0.01$]、食欲正常时间[MD=-1.02, 95%CI=(-1.13, -0.92), $P<0.01$]和腹泻消失时间[MD=-1.28, 95%CI=(-1.48, -1.08), $P<0.01$]均小于对照组。按照益生菌类别进行亚组分析显示, 除地衣芽孢杆菌组退热时间与对照组比较无显著差异外, 其他益生菌组的退热时间、疱疹结痂时间、口腔溃疡愈合时间、食欲正常时间和腹泻消失时间均显著小于对照组($P<0.01$)。见表3。

2.3.3 肠黏膜屏障功能指标 纳入3篇文献^[7,9,11]中(益生菌均为酪酸梭菌)报道了两组对手足口病患儿的肠黏膜屏障功能指标(DAO、D-AL和ET), 各研究间为同质性($P>0.10$, $I^2<50\%$), 采用采用固定模型进行 Meta-分析。结果显示, 观察组治疗前后 DAO 减少值[MD=-0.81, 95%CI=(-0.96, -0.65), $P<0.01$]、D-LA 减少值[MD=-2.40, 95%CI=(-2.76, -2.03), $P<0.01$]和 ET 减少值[MD=-0.14, 95%CI=(-0.15, -0.12), $P<0.01$]均大于对照组。见表4。

2.3.4 炎症因子水平 CRP 各研究间为同质性($P>$

表3 两组临床体征改善时间的 Meta-分析

Table 3 Meta-analysis of clinical signs improvement time between two groups

临床表现	纳入文献	异质性检验		分析模型	MD	95%CI	P值
		P	$I^2/\%$				
退热时间	12 ^[6,9,11-20]	0.04	47	固定模型	-0.76	-0.84~-0.68	0.000
酪酸梭菌组	6 ^[6,9,11-14]	0.16	36	固定模型	-0.74	-0.86~-0.62	0.000
凝结芽孢杆菌组	3 ^[15-17]	0.39	0	固定模型	-0.83	-0.95~-0.70	0.000
双歧杆菌三联活菌组	2 ^[18-19]	0.01	83	随机模型	-0.76	-0.84~-0.68	0.000
地衣芽孢杆菌组	1 ^[20]	—	—	—	-0.33	-0.77~0.11	0.140
疱疹结痂时间	12 ^[6,9,11-20]	0.01	36	固定模型	-1.23	-1.33~-1.13	0.000
酪酸梭菌组	6 ^[6,9,11-14]	0.14	39	固定模型	-1.13	-1.28~-0.98	0.000
凝结芽孢杆菌组	3 ^[15-17]	0.96	0	固定模型	-1.34	-1.72~-0.96	0.000
双歧杆菌三联活菌组	2 ^[18-19]	0.11	60	随机模型	-1.35	-1.50~-1.20	0.000
地衣芽孢杆菌组	1 ^[20]	—	—	—	-0.96	-1.33~-0.59	0.000
口腔溃疡愈合时间	4 ^[6,11,18-19]	0.01	72	随机模型	-1.06	-1.36~-0.72	0.000
酪酸梭菌组	2 ^[6,11]	0.85	0	固定模型	-1.14	-1.43~-0.86	0.000
双歧杆菌三联活菌组	2 ^[18-19]	0.003	89	随机模型	-1.01	-1.51~-0.51	0.000
食欲正常时间	9 ^[9,12-17,19-20]	0.009	61	随机模型	-1.02	-1.13~-0.92	0.000
酪酸梭菌组	4 ^[9,12-14]	0.38	2	固定模型	-1.25	-1.44~-1.07	0.000
凝结芽孢杆菌组	3 ^[15-17]	0.83	0	固定模型	-0.99	-1.18~-0.79	0.000
双歧杆菌三联活菌组	1 ^[19]	—	—	—	-0.78	-0.95~-0.61	0.000
地衣芽孢杆菌组	1 ^[20]	—	—	—	-1.42	-1.85~-0.99	0.000
腹泻消失时间	4 ^[9,14-16]	0.15	43	固定模型	-1.28	-1.48~-1.08	0.000
酪酸梭菌组	2 ^[9,14]	0.26	22	固定模型	-1.13	-1.38~-0.89	0.000
凝结芽孢杆菌组	2 ^[15-16]	0.95	0	固定模型	-1.56	-1.90~-1.22	0.000

表4 两组肠黏膜屏障功能指标的Meta-分析

Table 4 Meta-analysis of intestinal mucosal barrier function index between two groups

肠黏膜屏障功能指标	纳入文献	异质性检验		分析模型	MD	95%CI	P值
		P	I ² /%				
DAO	3 ^[7,9,11]	0.48	0	固定模型	-0.81	-0.96~-0.65	0.000
D-LA	3 ^[7,9,11]	0.36	2	固定模型	-2.40	-2.76~-2.03	0.000
ET	3 ^[7,9,11]	0.53	0	固定模型	-0.14	-0.15~-0.12	0.000

0.10、 $I^2 < 50\%$), 采用采用固定模型进行Meta-分析; TNF- α 和 IL-6 的各研究间均为异质性 ($P < 0.10$ 、 $I^2 > 50\%$), 异质性来源考虑为不同计量单位所致, 采用随机模型进行Meta-分析。结果显示, 观察组 TNF- α 减少值 [MD=-0.87, 95%CI=(-1.46, -0.28), $P < 0.01$], CRP 减少值 [MD=-0.35, 95%CI=(-0.47, -0.24), $P < 0.01$] 和 IL-6 减少值 [MD=-4.69, 95%CI=(-7.09, -2.29), $P < 0.01$] 均大于对照组。按照益生菌类别进行亚组分析显示, 酪酸梭菌组和双歧杆菌三联活菌组 TNF- α 减少值和 IL-6 减少值均大于对照组 ($P < 0.01$); 酪酸梭菌组的 CRP 减少值均大于对照组 ($P < 0.01$)。见表5。

2.3.5 不良反应发生率 10项仅描述用药及随访

期间未发现不良反应, 6项研究^[6-7,10-11,17,19]对不良反应发生率进行定量报道, 益生菌均为酪酸梭菌, 各研究间为同质性 ($P=0.87$ 、 $I^2=0$), 采用固定效应模型进行Meta-分析(图2)。结果显示, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 [RR=1.03, 95%CI=(0.64, 1.88), $P=0.91$]。

2.4 发表偏倚性分析

分别用临床有效率、退热时间绘制倒漏斗图(图3、4)。由图可知, 所有数据点对称分布于倒漏斗图对称轴的两侧。临床有效率绘制的倒漏斗图中, 大部分数据点均匀分布于倒漏斗图的顶部, 提示发表偏倚性较小; 而退热时间倒漏斗图中, 大部分数据点分布于倒漏斗图的中部, 提示各研究间

表5 两组炎症因子水平的Meta-分析

Table 5 Meta-analysis of inflammatory factor levels between two groups

炎症因子指标	纳入文献	异质性检验		分析模型	MD	95%CI	P值
		P	I ² /%				
TNF- α	5 ^[5-6,8,10,18]	0.000	95	随机模型	-0.87	-1.46~-0.28	0.000
酪酸梭菌组	4 ^[5-6,8,10]	0.000	96	随机模型	-1.48	-2.62~-0.34	0.000
双歧杆菌三联活菌组	1 ^[18]	—	—	—	-0.70	-0.83~-0.57	0.000
CRP	2 ^[5,8]	0.31	3	固定模型	-0.35	-0.47~-0.24	0.000
酪酸梭菌组	2 ^[5,8]	0.31	3	固定模型	-0.35	-0.47~-0.24	0.000
IL-6	4 ^[6,8,10,18]	0.000	96	随机模型	-4.69	-7.09~-2.29	0.000
酪酸梭菌组	4 ^[6,8,10]	0.000	96	随机模型	-5.72	-10.44~-1.00	0.000
双歧杆菌三联活菌组	1 ^[18]	—	—	—	-1.94	-2.34~-1.54	0.000

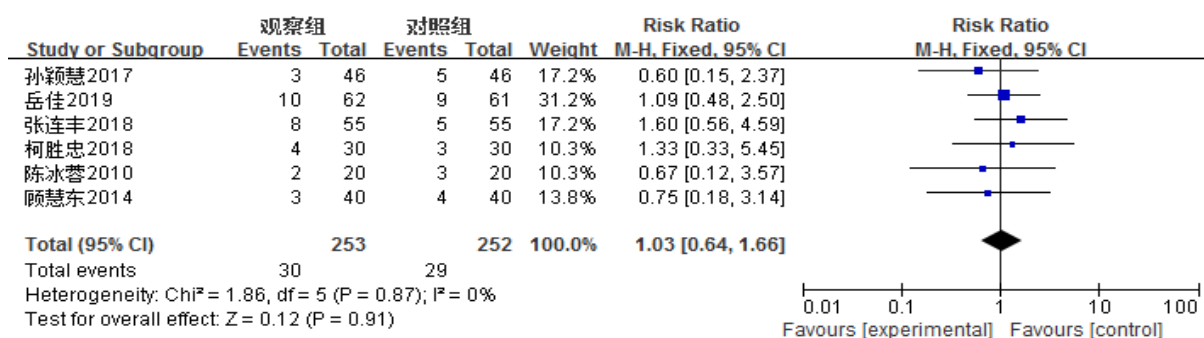


图2 两组不良反应发生率的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot for Meta-analysis of ADR between two groups

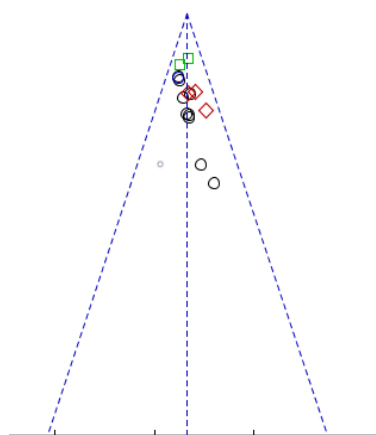


图3 临床有效率的倒漏斗图

Fig. 3 Inverted funnel plot of clinical effectiveness

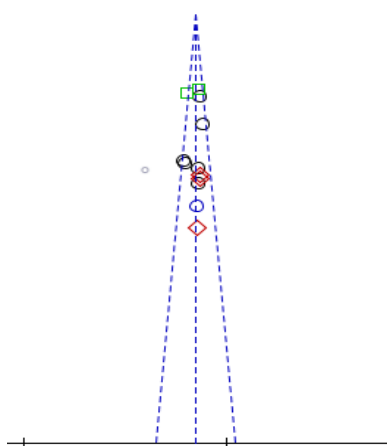


图4 退热时间的倒漏斗图

Fig. 4 Inverted funnel plot of fade fever time

存在异质性,可能存在发表性偏倚。

3 讨论

手足口病是一种由肠道病毒引起的急性传染性疾病,从2008年手足口病在我国大范围流行,至今仍是我国发病率最高、死亡病例数最多的丙类传染病,严重影响儿童健康^[21]。因此,探讨有效的治疗方案对于防治该病具有重要意义。

3.1 纳入文献基本特征

Meta-分析相对于一般临床随机对照研究,具有纳入样本量大、评价指标较全面,临床推荐等级较高,是近年来国际普遍采用的循证医学研究方法,而纳入文献的全面性和有效性是Meta-分析有效性的关键。本研究对纳入研究进行严格的筛选,共纳入16篇文献,均为前瞻性随机对照研究,样本量较大(1 605例患者),共涉及四种益生菌制剂(酪酸梭菌活菌散10篇、双歧杆菌三联活菌2篇、凝结芽孢杆菌活菌3篇和地衣芽孢杆菌1篇),因此本研究结

果代表性较好。本文分别以临床体征改善时间、受损肠黏膜屏障功能修复、机体免疫功能、炎症因子及临床有效率和不良反应发生率等评价指标对益生菌制剂治疗儿童手足口病的有效性和安全性进行系统评价,评价结果比较全面,研究结果更具有说服力。纳入研究的方法学质量普遍较高,绝大部分研究采用准确的随机方法,所有研究均进行了组间的基线比较且报告,纳入研究数据报告完整,无明显发表偏倚性,本研究结果分别采用固定和随机两种模型进行Meta-分析结果相似,显示稳定性较好,这些提高了本研究疗效和安全性评价结论的可信度。

3.2 本研究Meta-分析结果分析

本研究结果显示,与单用常规抗病毒治疗相比,联用益生菌制剂在改善临床症状(退热、疱疹消退、口腔疱疹溃疡愈合、食欲恢复及腹泻消失等)、临床有效率等方面均有优势,从而减少住院时间,有助于减轻患儿身心痛苦及父母经济负担,同时减少传染给他人的风险。手足口病发病机制尚未完全明确,近年来有研究表明,肠道屏障功能改变可能与手足口病发病有关,重症、危重症手足口病患者存在肠道通透性增加、肠黏膜屏障功能受损,血浆DAO、D-乳酸(D-LA)、内毒素均可反映肠道屏障功能受损^[22-23]。

本研究结果显示,益生菌制剂能显著提高手足口病患者肠道DAO、D-LA和内毒素水平,提示益生菌制剂具有促进受损肠黏膜屏障功能的修复作用。Zhu等^[24]也报道使用益生菌制剂治疗有效的手足口病患者的DAO、D-LA和内毒素水平显著高于治疗无效的患儿。近年来研究发现机体的细胞屏障、机体免疫功能改变及炎症因子在病毒的感染及发病过程起到重要作用,益生菌制剂辅助治疗儿童呼吸系统疾病取得较好疗效^[25]。手足口病患者多伴有不同程度的免疫功能紊乱,对疾病的恢复和预后起负面影响^[26-27]。本研究结果显示,联用益生菌制剂在降低TNF- α 、CRP和IL-6水平方面较单用常规抗病毒治疗更具有优势,提示益生菌制剂能显著改善手足口病患者免疫功能和炎症因子水平,从而改善预后,减少再次感染风险。在安全性方面,益生菌是指适量摄取后对宿主健康有益的一类微生物,短期、少量使用安全性较好^[28]。本研究也显示,联用益生菌制剂并没有增加不良反应发生率,而且对减少腹泻发生率有辅助作用,提示安全性较好。

3.3 本研究局限性

本文仍存在部分局限性:(1)纳入研究样本量总体较小,且缺乏多中心、大样本研究。(2)虽然纳入文献质量较好,但高质量文献较少,大部分研究未明确分配隐藏,退出与失访等,也未报道和描述不良反应事件,仅有少数研究采用单盲(仅对患儿实施盲法,而对研究的实施者未实行盲法),这些也增加了偏倚的潜在风险。(3)部分研究指标纳入文献数较少,研究结果存在统计学偏倚的风险。(4)本研究纳入双歧杆菌三联活菌、凝结芽孢杆菌活菌和地衣芽孢杆菌的文献数量太少,无法进行亚组分析,无法系统评价不同益生菌间疗效和安全性的差异。(5)临床体征改善时间等指标的各研究间存在异质性,考虑有不同研究者认知差异引起,也增加了偏倚的潜在风险。由于本研究的局限性,未来需要更多设计严谨的高质量、多中心的随机双盲临床研究进一步验证本文的结论,将会对临床的决策更有参考价值。

综上,相对于常规抗病毒治疗,联用益生菌制剂治疗儿童手足口病在改善临床症状、修复受损肠黏膜屏障功能、降低炎症因子水平等方面均有优势,安全性提示未增加不良反应发生率,值得临床推广。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(3): 161-166.
- [2] Ivec M, Botic T, Koren S, et al. Interaction of macrophages with probiotic bacteria lead to increased antiviral response against vesicular stomatitis virus [J]. Antiviral Res, 2007, 75(3): 266-274.
- [3] 黄海, 张清敏, 徐建设, 等. 复合益生菌体外抑菌杀病毒作用研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(1): 30-35.
- [4] Higgins J P, Altman D G, Gtzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343(1): d5928-5933.
- [5] 姚竞妍. 酪酸梭菌活菌散辅助治疗手足口病对患儿血清超敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 水平的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(7): 809-811.
- [6] 孙颖慧, 奚旭阳. 酪酸梭菌活菌散联合利巴韦林对儿童手足口病血清炎症因子的影响 [J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(2): 171-173.
- [7] 岳佳, 梁雪, 刘景伟, 等. 酪酸梭菌活菌散联合人免疫球蛋白治疗重症手足口病患儿的临床效果 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(27): 204-207.
- [8] 张连丰. 酪酸梭菌活菌散联合利巴韦林治疗小儿手足口病疗效及对患儿心肌酶和炎症因子的影响 [J]. 中国乡村医药, 2018, 25(6): 17-18.
- [9] 柯胜忠, 张多. 肠道益生菌联合人免疫球蛋白治疗重症手足口病的疗效分析及对肠黏膜屏障功能的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(8): 1226-1230.
- [10] 章颖, 华洁. 酪酸梭菌活菌散联合利巴韦林治疗小儿手足口病疗效及对患儿心肌酶和炎症因子的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(1): 49-51.
- [11] 蔡勉珊, 陈莹, 方炳雄. 预防性使用益生菌对重症手足口病患儿肠道功能的影响 [J]. 山西医药杂志, 2019, 48(10): 1143-1146.
- [12] 薛秀丽. 酪酸梭菌活菌散在治疗手足口病中的应用 [J]. 中国微生态学杂志, 2010, 22(11): 1033-1035.
- [13] 陈冰蓉, 沈丽萍, 金骥翔, 等. 酪酸梭菌活菌散辅助治疗手足口病疗效观察 [J]. 中国儿童保健杂志, 2010, 18(6): 527-529.
- [14] 顾慧东, 李裕昌, 邱晓菊, 等. 手足口病采用酪酸梭菌活菌散辅助治疗的临床效果分析 [J]. 中国医药科学, 2014, 4(6): 107-109.
- [15] 邓星梅, 刘媛. 热毒宁注射液联合凝结芽孢杆菌活菌片治疗重症手足口病的疗效分析 [J]. 中外医疗, 2018, 37(3): 129-131.
- [16] 钱慧莉, 阎志新, 张有起, 等. 凝结芽孢杆菌活菌片联合热毒宁注射液治疗手足口病的疗效观察 [J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(9): 1050-1054.
- [17] 魏红娟, 赵红立, 任尚申, 等. 凝结芽孢杆菌活菌制剂在手足口病中的应用 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(4): 355-358.
- [18] 张月玲. 双歧杆菌治疗儿童手足口病及对血清IL-6、IL-1 β 和TNF- α 水平的影响 [J]. 包头医学院学报, 2017, 33(12): 36-38.
- [19] 张桂芹. 双歧杆菌三联活菌散联合利巴韦林治疗小儿手足口病疗效观察 [J]. 中国医药导刊, 2010, 12(11): 1941-1942.
- [20] 陈必全, 陈晓枫, 袁子清, 等. 地衣芽孢杆菌颗粒治疗小儿手足口病(普通型)的临床疗效 [J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(3): 305-308.
- [21] 徐强, 刘虹, 胡思源, 等. 抗病毒口服液治疗小儿手足口病肺脾湿热证的随机对照、多中心临床研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(5): 973-978.
- [22] Grootjans J, Thuijls G, Verdam F, et al. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut [J]. World J Gastroint Surg, 2010, 2(3): 61-65.
- [23] 刘宇阳, 张玉凤, 邓慧玲. 不同严重程度手足口病患儿肠道屏障功能的研究 [J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(11): 846-849.
- [24] Zhu F, Jiang Z, Li H W. Intestinal probiotics in relieving clinical symptoms of severe hand, foot, and mouth

- disease and potential mechanism analysis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 42(21): 4214-4218.
- [25] 夏 雯, 柯灵芝, 利 莉, 等. 益生菌制剂对儿童反复呼吸道感染的治疗和免疫功能影响的系统评价 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(1):140-146.
- [26] Zhou J F, Chen Z Y, Yang S M, et al. Clinical features and peripheral blood T lymphocyte subsets in hand, foot and mouth disease according to different pathogens [J]. *Indian J Pediatr*, 2017, 84(2): 124-127.
- [27] 刘晓梅, 崔振泽, 景淑军. 手足口病患儿童淋巴细胞亚群和免疫球蛋白及补体C3、C4水平分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(12): 1203-1207.
- [28] Whelan K, Myers C E. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(3): 687-703.