

抗生素相关性腹泻治疗方案的有效性及其安全性评价: 基于 15 种中药联合益生菌治疗方案的网状 Meta 分析[△]

唐泽惟^{1,2*}, 章从恩¹, 赵奎君¹, 马致洁^{1#}, 浦仕彪^{2#} (1. 首都医科大学附属北京友谊医院中药剂科, 北京 100050; 2. 云南中医药大学中药学院, 昆明 650500)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)05-0582-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.05.016



摘要 目的:基于网状 Meta 分析,评价不同中药联合益生菌治疗抗生素相关性腹泻(AAD)的疗效及安全性,为临床安全用药方案提供循证医学依据。方法:在万方数据库、维普数据库、中国知网、中华医学期刊数据库、PubMed、Web of Science 等数据库中检索中药联合益生菌治疗 AAD 的随机对照试验(观察组干预措施为中药联合益生菌,对照组干预措施为单纯使用益生菌),检索时间截至 2023 年 1 月。采用贝叶斯网状 Meta 分析方法,对不同中药联合益生菌治疗 AAD 的安全性和有效性进行评价。结果:筛选出 21 篇随机对照试验文献,涉及患者 2 093 例;使用的中药包括健脾补肾固摄汤、人参败毒散或健脾止泻汤、四逆汤联合四神汤、参术止泻汤、乌梅丸、巴特日-7 味丸、胃肠安丸、参苓白术颗粒(参苓白术散)、小儿腹泻散、参苓白术散+补肺汤、醒脾养儿颗粒、儿泻停颗粒、黄芪建中汤、马齿苋煎煮液、固本益肠片共 15 种。以总有效率为基础指标进行贝叶斯网状 Meta 分析,结果显示,人参败毒散或健脾止泻汤的效果最佳($OR=12, 95\%CI=3.1\sim 78.0$),且差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:文献研究前后患者的身体指标未见异常,15 种中药联合益生菌治疗 AAD 的研究方案未对患者造成伤害;同时在鼠类的 AAD 模型复现上也得到了相应的证实,可以认为本次网状 Meta 分析的结果是安全、可靠的。本研究中的中药联合益生菌治疗 AAD 的疗效均优于单纯使用益生菌,能有效缩短病程,为临床用药提供了循证医学证据,但仍需要更多的研究支持和验证。

关键词 抗生素相关性腹泻;中药联合益生菌;总有效率;安全性;贝叶斯网状 Meta 分析

Efficacy and Safety Evaluation of Treatment Protocols for Antibiotic-Associated Diarrhea: Meta-Analysis Based on 15 Kinds of Traditional Chinese Medicine Combined with Probiotics[△]

TANG Zewei^{1,2}, ZHANG Congen¹, ZHAO Kuijun¹, MA Zhijie¹, PU Shibiao² (1. Dept. of Traditional Chinese Medicine Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Academy of Traditional Chinese Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of different traditional Chinese medicine combined with probiotics in the treatment of antibiotic-associated diarrhea (AAD), so as to provide evidence-based medical evidence for safe drug use in clinic. **METHODS:** Wanfang Data, VIP, CNKI, Chinese Medical Journal Network, PubMed and Web of Science databases were retrieved to collect randomized controlled trial of traditional Chinese medicine combined with probiotics in the treatment of AAD (the observation group was given traditional Chinese medicine combined with probiotics, while the control group received probiotics), the retrieval time was from the establishment of the database to Jan. 2023. Bayesian network Meta-analysis was used to evaluate the safety and efficacy of different traditional Chinese medicine combined with probiotics in the treatment of AAD. **RESULTS:** A total of 21 randomized controlled trials including 2 093 patients were enrolled. The 15 kinds of traditional Chinese medicines were respectively Jianpi Bushen Gushe decoction, Renshen Baidu powder or Jianpi Zhixie decoction, Sini decoction combined with Sishen decoction, Shenzhu Zhixie decoction, Wumei pill, Bateriaqiwei pill, Weichang'an pill, Shenling Baizhu granule (Shenling Baizhu powder), Xiao'er Fuxie powder, Shenling Baizhu powder combined with Bufei decoction, Xingpi Yang'er granule, Erxieting granule, Huangqi Jianzhong decoction, Portulane decoction, Guben Yichang tablet. Bayesian network Meta-analysis based on total effective rate showed that the efficacy of Renshen Baidu powder or Jianpi Zhixie decoction was the most effective ($OR=12, 95\%CI=3.1\sim 78.0$), the difference was statistically significant($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** No abnormalities were seen in the physical parameters of patients

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82374053);国家自然科学基金青年科学基金项目(No. 82004032);北京市医院管理中心青年人才培养项目(No. QML20210107);高层次公共卫生技术人才建设项目(No. 学科带头人-02-28)

* 硕士研究生。研究方向:临床中医学。E-mail:435781863@qq.com

通信作者 1:主任药师。研究方向:中药消化药理与毒理。E-mail:mazj2021@163.com

通信作者 2:教授。研究方向:中药药理与临床。E-mail:pushi511@126.com

before and after the literature research, and the protocol of 15 kinds of traditional Chinese medicine combined with probiotics in the treatment of AAD do not cause any harm to the patients. Corresponding verification in a mouse model of AAD also supports the safety and reliability of the results of network Meta-analysis for AAD treatment. Moreover, the efficacy of traditional Chinese medicine combined with probiotics in the treatment of AAD is superior to probiotics alone, which can effectively shorten the course of disease, and provide evidence-based medicine for the treatment of AAD, but require further research support and validation.

KEYWORDS Antibiotic-associated diarrhea; Traditional Chinese medicine combined with probiotics; Overall efficacy; Safety; Bayesian network Meta-analysis

随着广谱抗菌药物在全世界的广泛使用,长时间使用该类药物导致抗生素相关性腹泻(antibiotic associated diarrhea, AAD)的发病率升高。AAD是指发生在抗菌药物使用之后、与抗菌药物有关的腹泻类疾病^[1]。AAD发病取决于抗菌药物类型(克林霉素、青霉素和头孢菌素等广谱抗菌药物)、机体因素(免疫功能低、高龄)、住院时间长等因素,其复发率高达20%~25%,给临床治疗带来诸多困难,逐渐威胁到公共卫生安全^[2-5]。目前,西医治疗AAD没有特效药,一般对症治疗,如使用益生菌(双歧杆菌、布拉氏酵母菌、嗜酸乳杆菌、酪酸梭菌等)、抗菌药物(万古霉素、甲硝唑等)等进行治疗^[6]。益生菌治疗有直接调节肠道菌群结构、丰度的作用,能降低AAD患病风险,有一定的预防作用^[7-8]。但也存在疗效不稳定、可能存在传播疾病的风险等问题。中医对AAD没有统一的认识,现代中医把AAD归为“泄泻”范畴,使用的药方一般以健脾胃、除湿、温阳止泻的功效为主^[9]。中药因其多成分、多靶点的治疗优势,在临床治疗AAD方面也逐渐被重视,不同中医名家对治疗泄泻有各自独到见解,中药方剂都有不同的侧重。研究表明,中药联合益生菌能显著提升疗效,避免了传统益生菌治疗的部分缺点^[10]。但是,目前不同中药方剂联合益生菌治疗AAD缺乏直接对比的证据。本研究旨在对15种中药联合益生菌治疗AAD的疗效展开比较分析,但传统Meta只能进行两个干预措施之间的分析对比,不能进行多种干预措施的比较,并且15种中药联合益生菌治疗缺乏直接比较的临床数据支持。因此,本研究采用贝叶斯网状Meta分析为框架,对15种中药联合益生菌治疗AAD的有效性和安全性进行评估,为临床安全用药提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:(1)纳入对象为医院就诊的使用抗菌药物且发生AAD的患者,年龄、性别、种族、病因并不计入本次分析的影响因素中;(2)纳入研究类型为中药联合益生菌治疗AAD的随机对照试验(RCT),且文献中纳入总有效率等指标;(3)观察组干预措施为中药联合益生菌,对照组干预措施为单纯使用益生菌。

1.1.2 排除标准:非RCT、综述、动物实验的研究;不是长期使用抗菌药物引起腹泻的研究;干预措施为单独使用中药或益生菌的RCT研究;会议纪要、重复发表、Meta分析等文献。

1.2 文献检索方法

采用关键词、主题词的检索方式,检索数据库包括万方数据库、维普数据库、中国知网、中华医学期刊数据库、PubMed、Web of Science等。检索截止时间为2023年1月。

1.3 文献筛选与信息提取

在文献筛选过程中,2名研究者独立阅读文献题目和摘要进行初筛,初筛后的文献通过阅读全文进行二次筛选,交叉核对筛选结果,有分歧则通过共同讨论的方式决定是否纳入,若讨论后仍存在分歧,则可由第3名研究者协助解决。在筛选过程中,记录每个步骤的选择和排除原因。对于要排除的文章,需进行偏倚风险分析,进一步决定是否排除。使用统一表格提取文献中的信息,包括发表年份、研究者的一般信息、样本量、研究方法、干扰因素、检测指标。

1.4 文献质量评价

采用美国卫生保健质量和研究机构(AHRQ)横断面研究标准作为偏倚评价工具,其包括内外有效性、偏倚、数据完整性等评估要点,可以对研究的质量进行全面评估,并判断结果的可靠性和适用性。AHRQ横断面研究标准见表1。2名研究者独自进行评价,“是”为1分,“否”为0分,“不清楚”为0分,满分10分(1~3分为低质量,4~7分为中等质量,8~10分为高质量);评分若有争议,采用讨论的方式解决,如果解决不了,可由第3名研究者介入讨论,并投票表决。

表1 AHRQ横断面研究标准

评价条目	是	否	不清楚
D1. 是否明确了资料来源(调查、文献回顾)?	√	x	—
D2. 是否列出了暴露组/非暴露组(病例和对照组)的纳入及排除标准或参考以往的出版物?	√	x	—
D3. 是否给出了鉴别患者的时间阶段?	√	x	—
D4. 评价者的主观因素是否掩盖了研究对象的其他方面情况?	√	x	—
D5. 描述了任何为保证质量进行的评估?	√	x	—
D6. 解释了排除分析任何患者的理由?	√	x	—
D7. 描述了如何评价和(或)控制混杂因素的措施?	√	x	—
D8. 如果可能,解释了分析中如何处理丢失数据的情况?	√	x	—
D9. 总结了患者的应答率及数据收集的完整性?	√	x	—
D10. 如果有随访,查明预期患者不完整数据所占比例或随访结果?	√	x	—

1.5 统计学方法

采用R 4.2.2软件进行网状Meta分析,使用该软件中的贝叶斯框架,这种方法是建立在马尔科夫链蒙特卡洛(MCMC)分析的基础上进行数据统计、处理。本研究以总有效率作为基础指标,采用比值比(OR)为效应统计指标,并以此为基础计算效应量95%CI。如果 $I^2 \leq 50\%$,说明模型异质性较小;如果 $I^2 > 50\%$,说明模型异质性较大,需要排除异质性。使用R软件绘制网状图、森林图、建立一致性模型,进行等级排名、一致性检验,同时使用R软件分析的结果表示不同的干预措施的直接比较和间接比较的区别。因为本研究的所有药物之间没有直接比较,即没有闭环,所以采用一致性模型进行网状Meta分析,且不能进行模型局部一致性检验。计算规模

缩减因子 (PSRF), PSRF 值趋近于 1, 说明是一个满意的收敛模型, 一致性模型分析结果比较可靠。使用 R 软件绘制纳入文献偏倚风险条形图和交通图。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究的基础信息

在指定文献数据库中检索相关文献, 初次检索得到文献 1 256 篇, 包括中文文献 1 174 篇, 英文文献 82 篇; 剔除重复发表文献 625 篇, 排除不随机、综述、干预措施不符合等文献 519 篇; 最后进行全文阅读, 排除标准不相符、内容不全的文献 91 篇, 最终纳入文献 21 篇^[11-31], 见图 1。涉及患者共 2 093 例; 涉及的中药包括健脾补肾固摄汤 (A)、人参败毒散或健脾止泻汤 (C)、四逆汤联合四神汤 (D)、参术止泻汤 (E)、乌梅丸 (F)、巴特日-7 味丸 (G)、胃肠安丸 (H)、参苓白术颗粒 (参苓白术散) (I)、小儿腹泻散 (J)、参苓白术散+补肺汤 (K)、

醒脾养儿颗粒 (L)、儿泻停颗粒 (M)、黄芪建中汤 (N)、马齿苋煎煮液 (O)、固本益肠片 (P); 涉及的益生菌 (B) 包括双歧杆菌、布拉氏酵母菌、嗜酸乳杆菌, 见表 2—3。

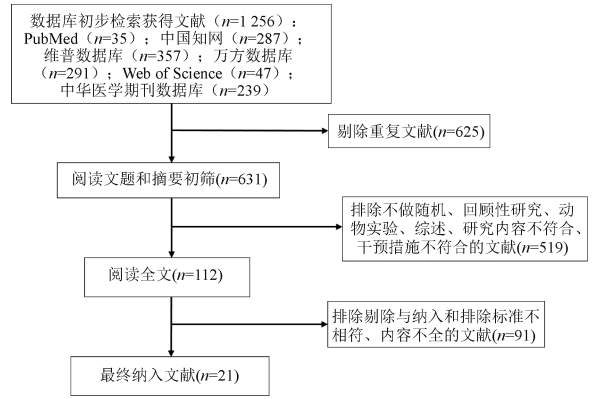


图 1 文献检索流程

表 2 纳入文献中的患者基础信息

编号	文献	患者人群	病例数(对照组/观察组)	男性(对照组/观察组)/例	女性(对照组/观察组)/例	年龄(对照组/观察组)
1	邓佳澜(2020年) ^[29]	ICU 患者	45/45	29/28	16/17	24~70 岁/23~71 岁
2	齐帅印(2021年) ^[18]	ICU 患者	50/50	26/20	24/30	23~77 岁/23~79 岁
3	张胜睿(2016年) ^[17]	ICU 患者	46/46	24/25	22/21	34~65 岁/34~65 岁
4	邵兴等(2020年) ^[24]	ICU 患者	40/40	27/25	13/15	30~70 岁/30~70 岁
5	木金雪(2021年) ^[15]	小儿	40/40	18/20	22/20	1~6 岁/1~6 岁
6	孔凡(2019年) ^[27]	中老年	30/30	27/25	3/5	78~99 岁/80~100 岁
7	张敏珍(2018年) ^[30]	小儿	39/39	24/23	15/16	6~45 个月/7~46 个月
8	韩非等(2017年) ^[23]	中老年	45/45	20/22	25/23	20~78 岁/18~80 岁
9	杨丽萍等(2016年) ^[25]	小儿	50/58	31/26	27/24	6 个月至 3 岁/6 个月至 3 岁
10	罗琳琳(2014年) ^[12]	小儿	60/60	35/37	25/23	7~40 d/8~37 d
11	姚娜(2019年) ^[13]	小儿	42/42	22/23	20/19	4~23 d/3~25 d
12	阮小东(2019年) ^[31]	小儿	57/57	—	—	0.5~6 岁(3.28±1.02)
13	孟豪(2020年) ^[11]	中老年	30/30	16/14	14/16	60.3~71.3 岁/63.0~72.0 岁
14	唐翔(2015年) ^[21]	小儿	60/60	40/38	20/22	8~39 d/7~38 d
15	祁会娟(2020年) ^[28]	小儿	42/42	22/23	20/19	8 个月至 6 岁/7 个月至 6 岁
16	曹芳(2016年) ^[16]	小儿	60/100	—	—	1~12 个月/1~12 个月
17	李军婷等(2018年) ^[14]	中老年	41/41	24/25	17/16	19~75 岁/18~72 岁
18	钟琴娟等(2020年) ^[20]	中老年	74/74	43/41	31/33	20~65 岁/19~66 岁
19	马静岩等(2017年) ^[26]	小儿	52/51	35/37	16/15	6 个月至 7 岁/6 个月至 7 岁
20	黄江明等(2018年) ^[22]	中老年	60/60	40/39	20/21	36~86 岁/36~88 岁
21	马晓鹏等(2016年) ^[19]	小儿	60/60	28/34	32/26	1 个月至 6 岁/3 个月至 6 岁

注:“—”表示未提及。

2.2 文献质量评价

通过 AHRQ 横断面研究标准对纳入的文献进行评分, 使用 R 软件绘制偏倚风险评估条形图和偏倚风险评估交通图, 见图 2—3。9 篇文献^[11, 14-16, 18, 20, 27-28, 31] 的风险评估为低风险, 12 篇文献^[12-13, 17, 19, 21-26, 29-30] 的风险评估为中风险; 21 篇文献^[11-31] 的综合 AHRQ 评分均>6 分, 提示文献偏倚风险较小。

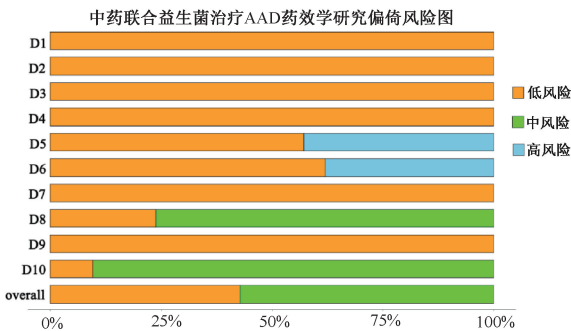


图 2 偏倚风险评估条形图

中药联合益生菌治疗AAD药效研究的偏倚风险分析
Risk of bias domains

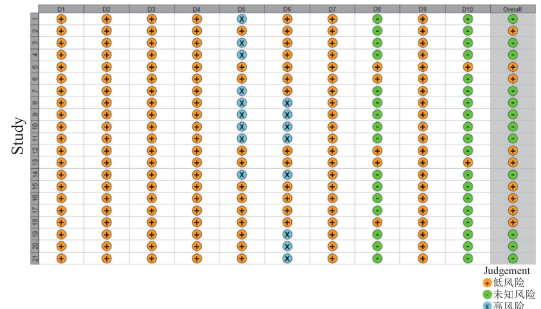


图 3 偏倚风险评估交通图

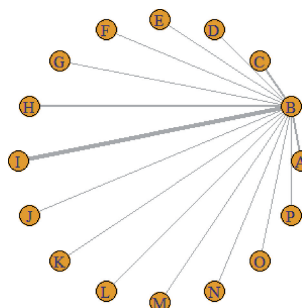
2.3 网状 Meta 分析结果

2.3.1 网络关系图: 选用总有效率为网状 Meta 分析的基础指标绘制网络关系图, 见图 4。

2.3.2 一致性模型分析: 采用总有效有进行贝叶斯网状 Meta 分析, 建立与 B 比较的一致性模型, 绘制出一致性模型的森林

表 3 纳入文献中的用药基本信息

编号	文献	治疗药物		治疗时间/d	总病例数(对照组/观察组)	总有效(对照组/观察组)/例	总有效率(对照组/观察组)/%
		对照组	观察组				
1	邓佳澜(2020年) ^[29]	A	B	5~7	45/45	33/43	73.33/95.56
2	齐帅印(2021年) ^[18]	C	B	7	50/50	38/49	76.00/98.00
3	张胜睿(2016年) ^[17]	C	B	7	46/46	33/44	71.74/95.65
4	邵兴等(2020年) ^[24]	D	B	10	40/40	26/35	65.00/87.50
5	木金雪(2021年) ^[15]	E	B	5	40/40	34/37	85.00/92.50
6	孔凡(2019年) ^[27]	F	B	5	30/30	13/17	43.33/56.67
7	张敏珍(2018年) ^[30]	A	B	7	39/39	31/38	79.49/97.44
8	韩非等(2017年) ^[23]	G	B	5	45/45	39/43	86.67/95.56
9	杨丽萍等(2016年) ^[25]	H	B	4~7	50/58	39/55	78.00/94.83
10	罗琳琳(2014年) ^[12]	I	B	5	60/60	51/58	85.00/96.67
11	姚娜(2019年) ^[13]	I	B	5	42/42	34/40	80.95/95.24
12	阮小东(2019年) ^[31]	J	B	14	57/57	47/54	82.46/94.74
13	孟豪(2020年) ^[11]	K	B	8	30/30	24/28	80.00/93.33
14	唐翔(2015年) ^[21]	I	B	5	60/60	51/59	85.00/98.33
15	祁会娟(2020年) ^[28]	L	B	5	42/42	34/40	80.95/95.24
16	曹芳(2016年) ^[16]	M	B	3	60/100	26/60	43.33/60.00
17	李军婷等(2018年) ^[14]	I	B	7	41/41	33/40	80.49/97.56
18	钟琴娟等(2020年) ^[20]	N	B	14	74/74	59/70	79.73/94.59
19	马静岩等(2017年) ^[26]	H	B	7	52/51	41/47	78.85/92.16
20	黄江明等(2018年) ^[22]	O	B	7	60/60	43/56	71.67/93.33
21	马晓鹏等(2016年) ^[19]	P	B	14	60/60	44/56	73.33/93.33



线的粗细代表研究数量的多少。

图 4 网络关系图

图,见图 5。其中,D、E、F、G、J、K、L、M 的 95% CI 横线与无效线相交,差异无统计学意义($P \geq 0.05$);A、C、H、I、N、O、P 的 95% CI 横线并没有触及中间的无效线,差异有统计学意义($P < 0.05$),且所有中药联合 B 治疗 AAD 的疗效均比单独使用 B 好($OR > 1$)。建立一致性模型,对各指标进行数据分析,与 B 相比 PSRF 值均趋近与 1,说明一致性模型的收敛性比较好,一致性模型分析的结果比较可靠。 $I^2 = 0$,说明异质性较小,是一个满意的收敛模型。

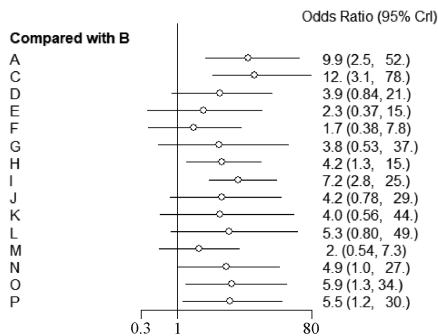


图 5 15 种中药联合益生菌与单纯使用益生菌比较的森林图

2.3.3 总有效率的网状 Meta 分析结果:总有效率的贝叶斯网

状 Meta 分析结果见表 4—5。与 B 比较,D、E、F、G、J、K、L、M 的差异均无统计学意义($P \geq 0.05$),A、C、H、I、N、O、P 的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。采用不同干预方式,进行总有效率概率排序和综合排序,见表 6—7;等级排序图见图 6。分析结果显示,15 种中药联合 B 治疗 AAD 的疗效排序为 C>A>I>O>P>L>N>H>J>K>D>G>E>M>F>B;log(OR) 值显示,15 种中药联合 B 治疗 AAD 的疗效均比单纯使用 B 好。

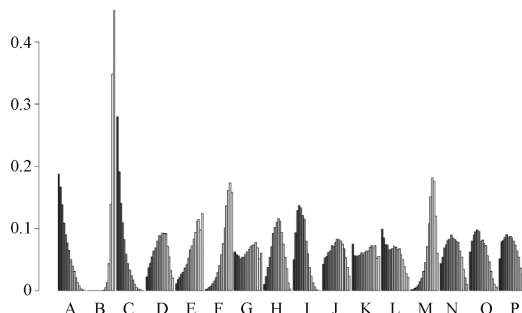


图 6 总有效率等级排序图

2.3.4 总有效率网状 Meta 分析的异质性检验:总有效率异质性检验结果见图 7。可见,B vs. A、C vs. B、D vs. B、H vs. B、I vs. B、N vs. B、O vs. B、P vs. B 的两两相比,网状比较的差异均有统计学意义($P < 0.05$);E vs. B、F vs. B、G vs. B、J vs. B、K vs. B、L vs. B、M vs. B 的部分数据的差异无统计学意义($P \geq 0.05$);B vs. A、C vs. B、H vs. B、I vs. B 的 $I^2 = 0$,提示各研究间不存在异质性,符合等级排序结果。

3 讨论

AAD 的发病是由长时间使用抗菌药物引起,主要临床表现为腹泻。导致 AAD 的主要致病菌包括艰难梭菌、产气荚膜梭菌等菌群。使用抗菌药物破坏了肠道菌群,致病菌迅速挤占肠道空间,其毒素破坏肠道黏膜,造成结肠损伤,从而导致肠炎。且患者住院时间和抗菌药物使用时间、类型,以及联合使用多种抗菌药物等因素都会影响患病风险^[32-34]。接受抗菌药

表 4 总有效率的贝叶斯网状 Meta 分析结果 (A—H) [OR (95%CI)]

干预措施	A	B	C	D	E	F	G	H
A	1	—	—	—	—	—	—	—
B	2.29 ^a (0.91~3.94)	1	—	—	—	—	—	—
C	-0.22 (-2.56~1.89)	-2.51 ^a (-4.35~-1.14)	1	—	—	—	—	—
D	0.93 (-1.22~3.20)	-1.37 (-3.06~0.17)	1.13 (-0.95~3.63)	1	—	—	—	—
E	1.49 (-0.93~3.90)	-0.84 (-2.73~0.99)	1.68 (-0.68~4.28)	0.49 (-1.89~3.02)	1	—	—	—
F	1.77 (-0.30~4.01)	-0.52 (-2.06~0.96)	1.99 (-0.03~4.46)	0.86 (-1.31~3.09)	0.33 (-2.08~2.72)	1	—	—
G	0.96 (-1.70~3.53)	-1.34 (-3.61~0.63)	1.18 (-1.44~3.92)	0.02 (-2.70~2.55)	-0.52 (-3.37~2.22)	-0.83 (-3.52~1.67)	1	—
H	0.85 (-1.03~2.85)	-1.44 ^a (-2.71~-0.29)	1.07 (-0.78~3.29)	-0.08 (-2.05~1.94)	-0.60 (-2.81~1.62)	-0.92 (-2.87~0.99)	-0.10 (-2.48~2.45)	1
I	0.31 (-1.54~2.19)	-1.98 ^a (-3.20~-1.02)	0.54 (-1.33~2.60)	-0.63 (-2.63~1.29)	-1.14 (-3.35~0.97)	-1.48 (-3.39~0.33)	-0.67 (-2.98~1.79)	-0.54 (-2.19~1.02)
J	0.86 (-1.51~3.20)	-1.44 (-3.36~0.24)	1.08 (-1.32~3.68)	-0.08 (-2.59~2.28)	-0.62 (-3.30~1.98)	-0.09 (-2.85~2.74)	-0.09 (-2.85~2.74)	-0.003 (-2.17~2.07)
K	0.91 (-1.82~3.47)	-1.39 (-3.78~0.57)	1.14 (-1.70~3.88)	-0.02 (-2.88~2.54)	-0.57 (-3.52~2.16)	-0.87 (-3.71~1.59)	-0.04 (-3.13~3.00)	0.038 (-2.59~2.38)
L	0.62 (-2.04~3.16)	-1.68 (-3.89~0.22)	0.84 (-1.83~3.53)	-0.32 (-3.01~2.27)	-0.86 (-3.65~1.80)	-1.18 (-3.83~1.31)	-0.35 (-3.22~2.61)	-0.23 (-2.78~2.08)
M	1.61 (-0.26~3.69)	-0.69 (-1.99~0.61)	1.82 (-0.01~4.10)	0.69 (-1.31~2.79)	0.15 (-2.07~2.42)	-0.17 (-2.13~1.84)	0.66 (-1.70~3.26)	0.76 (-0.97~2.56)
N	0.72 (-1.52~2.99)	-1.58 ^a (-3.29~-0.03)	0.94 (-1.29~3.45)	-0.21 (-2.50~2.05)	-0.74 (-3.28~1.71)	-1.06 (-3.32~1.14)	-0.25 (-2.83~2.22)	-0.15 (-2.26~1.88)
O	0.53 (-1.71~2.74)	-1.78 ^a (-3.53~-0.26)	0.73 (-1.43~3.12)	-0.41 (-2.68~1.82)	-0.94 (-3.44~1.50)	-1.26 (-3.51~0.93)	-0.46 (-3.04~2.30)	-0.36 (-2.38~1.61)
P	0.59 (-1.63~2.84)	-1.71 ^a (-3.39~-0.17)	0.81 (-1.31~3.28)	-0.36 (-2.64~1.96)	-0.90 (-3.33~1.59)	-1.21 (-3.42~0.99)	-0.35 (-2.98~2.37)	-0.28 (-2.35~1.72)

注：“—”为重复数字；“^a”表示 P<0.05。

表 5 总有效率的贝叶斯网状 Meta 分析结果 (I—P) [OR (95%CI)]

干预措施	I	J	K	L	M	N	O	P
A	—	—	—	—	—	—	—	—
B	—	—	—	—	—	—	—	—
C	—	—	—	—	—	—	—	—
D	—	—	—	—	—	—	—	—
E	—	—	—	—	—	—	—	—
F	—	—	—	—	—	—	—	—
G	—	—	—	—	—	—	—	—
H	—	—	—	—	—	—	—	—
I	1	—	—	—	—	—	—	—
J	0.54 (-1.59~2.61)	1	—	—	—	—	—	—
K	0.60 (-2.01~2.92)	0.05 (-2.81~2.90)	1	—	—	—	—	—
L	0.30 (-2.08~2.56)	-0.25 (-3.08~2.45)	-0.33 (-3.20~2.77)	1	—	—	—	—
M	1.29 (-0.28~3.06)	0.75 (-1.35~3.03)	0.71 (-1.64~3.42)	0.99 (-1.32~3.59)	1	—	—	—
N	0.43 (-1.54~2.41)	-0.13 (-2.56~2.29)	-0.18 (-2.86~2.70)	0.12 (-2.44~2.79)	-0.90 (-3.04~1.10)	1	—	—
O	0.20 (-1.75~2.22)	-0.36 (-2.76~2.07)	-0.38 (-3.06~2.39)	-0.10 (-2.66~2.61)	-1.09 (-3.28~0.87)	-0.18 (-2.54~2.08)	1	—
P	0.28 (-1.66~2.22)	-0.27 (-2.68~2.16)	-0.31 (-2.97~2.45)	-0.03 (-2.54~2.65)	-1.03 (-3.13~0.97)	-0.14 (-2.41~2.21)	0.06 (-2.16~2.40)	1

注：“—”为重复数字。

表 6 总有效率概率排序

干预措施	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
A	0.187	0.167	0.139	0.109	0.090	0.076	0.065	0.050	0.040	0.031	0.021	0.014	0.007	0.003	0.002	0.000
B	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.004	0.013	0.043	0.139	0.348	0.450
C	0.279	0.191	0.140	0.109	0.083	0.058	0.044	0.033	0.024	0.017	0.011	0.006	0.003	0.002	0.001	0.000
D	0.022	0.037	0.044	0.055	0.064	0.069	0.080	0.089	0.088	0.092	0.092	0.092	0.071	0.054	0.032	0.020
E	0.011	0.018	0.022	0.026	0.030	0.036	0.042	0.052	0.065	0.072	0.083	0.094	0.113	0.114	0.098	0.124
F	0.002	0.003	0.005	0.008	0.011	0.016	0.021	0.030	0.040	0.058	0.075	0.101	0.136	0.161	0.174	0.158
G	0.063	0.058	0.056	0.052	0.054	0.054	0.059	0.063	0.067	0.070	0.073	0.073	0.078	0.069	0.052	0.060
H	0.010	0.023	0.038	0.054	0.071	0.092	0.102	0.110	0.116	0.112	0.094	0.075	0.054	0.035	0.013	0.004
I	0.050	0.093	0.129	0.137	0.133	0.121	0.115	0.080	0.060	0.038	0.024	0.013	0.006	0.002	0.000	0.000
J	0.042	0.053	0.055	0.061	0.064	0.073	0.071	0.078	0.083	0.082	0.080	0.075	0.068	0.053	0.038	0.024
K	0.075	0.056	0.056	0.056	0.057	0.061	0.058	0.062	0.064	0.064	0.069	0.073	0.069	0.073	0.052	0.055
L	0.099	0.085	0.074	0.073	0.065	0.066	0.068	0.071	0.069	0.066	0.068	0.058	0.050	0.038	0.028	0.022
M	0.002	0.003	0.004	0.006	0.009	0.014	0.020	0.031	0.045	0.070	0.108	0.151	0.182	0.176	0.119	0.060
N	0.043	0.053	0.069	0.074	0.081	0.083	0.089	0.085	0.082	0.079	0.078	0.064	0.053	0.035	0.021	0.010
O	0.063	0.080	0.090	0.095	0.098	0.095	0.080	0.081	0.076	0.073	0.056	0.047	0.031	0.020	0.011	0.006
P	0.052	0.078	0.080	0.086	0.090	0.086	0.087	0.085	0.080	0.073	0.064	0.053	0.036	0.027	0.013	0.007

表 7 总有效率综合排序

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
0.776	0.056	0.834	0.483	0.324	0.218	0.482	0.506	0.704	0.510	0.496	0.585	0.251	0.556	0.622	0.599

物治疗诱发 AAD 的患者占有使用抗菌药物治疗的患者的比例为 5%~35%^[11]，其比例相当高，发病率也逐年升高，对患者的健康构成了严重威胁，并且对全球的公共卫生安全带来了不可忽视的风险。

本次网状 Meta 分析结果显示，根据总有效率分析结果排序依次为 C>A>I>O>P>L>N>H>J>K>D>G>E>M>F>B；15 种

中药联合 B 的疗效均优于单独使用 B (OR 均>1)，与预期结果相符合，多种分析的结果均一致。

西医治疗 AAD 使用益生菌的疗效存在一定的局限性，并不稳定。益生菌制剂在人类肠道中表现出个体差异，存在不同程度的定植抗性，很多情况下只在服用益生菌制剂期间有短暂疗效^[35]。使用个体化微生物组的治疗方案，优化益生菌的定

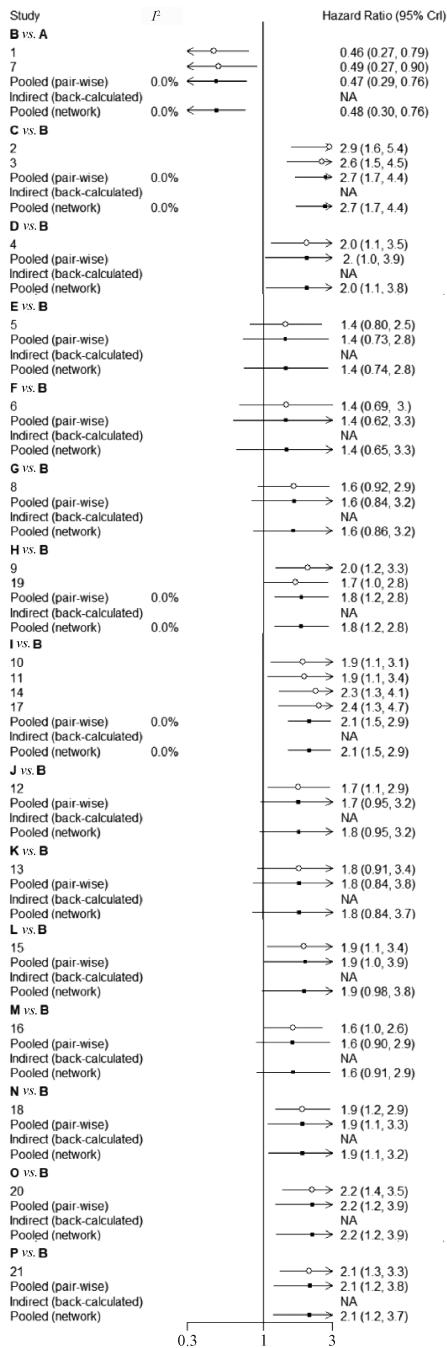


图7 总有效率异质性检验

植,虽然达到了治疗的目的,但是带来了更高的治疗成本,可能超出患者承受范围^[36]。中医认为,泄泻与肠胃运化失调密切相关,特别是抗菌药物属于“苦寒”之品,容易损伤脾胃,导致脾胃阳亏^[11,15,27]。本身体质虚弱,加之“苦寒”之品,对肠胃的损伤更加严重,最终导致泄泻。中医临床在治疗AAD方面,常使用健脾温阳、运化解毒的方案^[11,15,27]。例如,本次网状Meta分析中的人参败毒散,方中人参、羌活、茯苓均能改善AAD的症状,加之联合益生菌调节肠道菌群的作用,可达到标本兼治,提高临床疗效。

安全性分析:所有纳入的文献均报告未见异常,所有患者均未出现不良反应。有8篇文献^[11,14-15,18-20,24,27]还采用了除总

有效率以外的指标进行药效评价。章从恩等^[37]研究发现,使用理中汤煎煮液和双歧杆菌三联活菌胶囊可恢复大鼠的菌群丰度;罗雪娅等^[38]研究发现,嗜酸乳杆菌能恢复肠道菌群失调状态;张文嫦等^[39]研究发现,参苓白术散能恢复肠道菌群丰度,改善仔鼠肠道屏障结构的完整性;屈青松^[40]研究发现,发酵人参能够恢复肠道菌群丰度,修复肠道炎症。由上述研究可知,中药联合益生菌的疗效优于单独使用益生菌,并且根据所列文献研究,接受治疗前后对比,患者的身体指标未见异常,15种中药联合益生菌治疗AAD的方案未对患者造成伤害;且在鼠类的模型复现上也得到了相应的证实^[41]。因此,本次Meta分析的结果是科学且可行的。

本次网状Meta分析的不足之处:(1)部分文献检测指标不足,部分文献仅检测了总有效率1个指标;(2)仅2篇文献提到随访结果,在后续病情的发展、是否复发、促进患者病情的稳定等方面缺乏一定的研究;(3)部分文献单篇纳入样本量较少,且重复性实验数据量不足,难免对分析结果造成影响。

综上所述,本研究结果显示,在总有效率方面,中药联合益生菌治疗AAD的疗效优于传统的单纯使用益生菌治疗,解决了临床上治疗AAD疗效不佳的难题。通过贝叶斯网状Meta分析,缩短了治疗AAD的药物疗效对比所需的时间,节约了临床研究的成本,同时能快速筛选出治疗效果相对较好的临床用药方案,为临床用药提供了参考依据,但仍需要更多、更高质量的研究来进一步支持和验证。

参考文献

- [1] MCFARLAND L V. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment[J]. Future Microbiol, 2008, 3(5): 563-578.
- [2] RAMIREZ J, GUARNER F, BUSTOS FERNANDEZ L, et al. Antibiotics as major disruptors of gut microbiota[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 572912.
- [3] BARTLETT J G. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea[J]. N Engl J Med, 2002, 346(5): 334-339.
- [4] REVOLINSKI S L, MUNOZ-PRICE L S. Clostridium difficile in immunocompromised hosts; a review of epidemiology, risk factors, treatment, and prevention[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(12): 2144-2153.
- [5] MA H Y, ZHANG L, ZHANG Y S, et al. Combined administration of antibiotics increases the incidence of antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 1047-1054.
- [6] SONG J H, KIM Y S. Recurrent Clostridium difficile infection; risk factors, treatment, and prevention[J]. Gut Liver, 2019, 13(1): 16-24.
- [7] HÖGENAUER C, HAMMER H F, KREJS G J, et al. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea[J]. Clin Infect Dis, 1998, 27(4): 702-710.
- [8] MEKONNEN S A, MERENSTEIN D, FRASER C M, et al. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea[J]. Curr Opin Biotechnol, 2020, 61: 226-234.
- [9] 曹锡英, 赵利华, 杨佳灵, 等. 老年抗生素相关性腹泻的中医药研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(7): 169-171.
- [10] 郭婷, 高培阳. 中医药治疗抗生素相关性腹泻研究进展[J]. 广西中医药, 2019, 42(6): 71-74.
- [11] 孟豪. 补益脾肺法治疗肺病患者抗生素相关性腹泻(脾肺亏虚证)临床疗效观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020: 52.

(下转第593页)