

# 复方嗜酸乳杆菌联合不同解痉剂治疗腹泻型肠易激综合征有效性和安全性的系统评价

李代晓<sup>1,2\*</sup>, 李慧博<sup>1</sup>, 邢亚兵<sup>1,3</sup>, 赵荣生<sup>1#</sup> (1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 承德医学院附属医院药学部, 河北承德 067000; 3. 郑州大学附属儿童医院药学部, 郑州 450018)

中图分类号 R975 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)12-1513-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.12.019



**摘要** 目的: 系统评价复方嗜酸乳杆菌辅助治疗腹泻型肠易激综合征( IBS-D) 的有效性和安全性。方法: 检索 PubMed、Embase、the Cochrane library、中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方数据库及维普数据库等, 收集复方嗜酸乳杆菌治疗 IBS 的随机对照试验, 检索日期截至 2022 年 1 月。按照纳入与排除标准筛选文献、提取资料并进行质量评价, 应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 纳入 13 项随机对照试验, 涉及 1 394 例患者。Meta 分析结果显示, 复方嗜酸乳杆菌联合不同解痉剂( 曲美布汀、匹维溴铵、奥替溴铵) 治疗 IBS-D 的总有效率高于单纯使用曲美布汀 ( $OR=3.47, 95\%CI=1.73\sim 6.94$ )、单纯使用匹维溴铵 ( $OR=3.94, 95\%CI=2.45\sim 6.35$ )、单纯使用奥替溴铵 ( $OR=6.26, 95\%CI=3.21\sim 12.22$ ), 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。在改善 IBS-D 临床症状方面, 与单纯使用解痉剂比较, 联合应用复方嗜酸乳杆菌能显著降低腹痛评分 ( $MD=-0.33, 95\%CI=-0.38\sim -0.27$ )、腹泻评分 ( $MD=-0.32, 95\%CI=-0.39\sim -0.26$ )、大便性状异常化率 ( $MD=-0.20, 95\%CI=-0.26\sim -0.14$ ), 减少日均排便次数 ( $MD=-1.74, 95\%CI=-2.14\sim -1.34$ ), 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。联合应用复方嗜酸乳杆菌与单纯使用解痉剂的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $OR=1.07, 95\%CI=0.51\sim 2.25, P=0.85$ )。结论: 复方嗜酸乳杆菌辅助治疗 IBS-D 具有一定的作用, 且安全性良好。

**关键词** 复方嗜酸乳杆菌; 腹泻型肠易激综合征; 解痉剂; 有效性; 安全性

## Efficacy and Safety of Compound Lactobacillus Acidophilus Combined with Different Antispasmodic Agents in the Treatment of Diarrhea Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review

LI Daixiao<sup>1,2</sup>, LI Huibo<sup>1</sup>, XING Yabing<sup>1,3</sup>, ZHAO Rongsheng<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Hebei Chengde 067000, China; 3. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of Compound lactobacillus acidophilus in the adjuvant treatment of diarrhea irritable bowel syndrome (IBS-D). **METHODS:** Randomized controlled trials about Compound lactobacillus acidophilus in the treatment of IBS were retrieved from the PubMed, Embase, the Cochrane library, CBM, CNKI, Wanfang Data and VIP up to Jan. 2022. After literature screening according to inclusion and exclusion criteria, data extraction and quality evaluation, Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS:** A total of 13 RCTs were included, involving 1 394 patients. Results of Meta-analysis showed that the total effective rate of Compound lactobacillus acidophilus combined with different antispasmodic agents (trimebutine, pinaverium bromide, otilonium bromide) in the treatment of IBS-D was higher than that of trimebutine alone ( $OR=3.47, 95\%CI=1.73\sim 6.94$ ), pinaverium bromide alone ( $OR=3.94, 95\%CI=2.45\sim 6.35$ ), otilonium bromide alone ( $OR=6.26, 95\%CI=3.21\sim 12.22$ ), with statistical significance ( $P<0.05$ ). In terms of improving the clinical symptoms of IBS-D, compared with antispasmodic agents alone, it combined with Compound lactobacillus acidophilus could significantly reduce the abdominal pain score ( $MD=-0.33, 95\%CI=-0.38\sim -0.27$ ), diarrhea score ( $MD=-0.32, 95\%CI=-0.39\sim -0.26$ ), abnormal stool frequency ( $MD=-0.20, 95\%CI=-0.26\sim -0.14$ ), and decreased average daily defecation times ( $MD=-1.74, 95\%CI=-2.14\sim -1.34$ ), with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR between combined with Compound lactobacillus acidophilus and antispasmodic agents alone ( $OR=1.07, 95\%CI=0.51\sim 2.25, P=0.85$ ). **CONCLUSIONS:**

\* 主管药师。研究方向: 临床药学。E-mail: lidaixiao2008@126.com

# 通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药学、循证药学和临床药物治疗评价等。E-mail: zhaorongsheng@bjmu.edu.cn

Compound lactobacillus acidophilus might have certain value in the adjuvant treatment of IBS-D, and have good safety.

**KEYWORDS** Compound lactobacillus acidophilus; Diarrhea irritable bowel syndrome; Antispasmodic agents; Efficacy; Safety

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是以腹痛伴有排便习惯发生改变为特征, 且没有器质性病变的常见功能性肠病, 欧美国家成人 IBS 患病率为 10%~20%, 我国约为 10%<sup>[1]</sup>。腹泻型肠易激综合征 (diarrhea irritable bowel syndrome, IBS-D) 为我国最常见的 IBS 亚型。目前, IBS 的病因病机尚未完全阐明, 可能与胃肠动力学异常、内脏高敏感性、肠道感染、肠道微生态失衡、社会心理因素以及菌群-肠-脑轴失调等有关<sup>[2]</sup>。IBS 症状反复发作或慢性迁延, 对生活质量和社交功能有很大影响<sup>[3-4]</sup>。其治疗以对症治疗为主, 常用的药物有解痉剂、调节内脏感觉的药物、止泻剂及肠道微生态制剂等。根据国内外相关报道, 益生菌治疗 IBS-D 具有一定疗效, 但当前不同研究对于益生菌治疗 IBS-D 的疗效评价存在不同意见, 可能与相关研究采用的益生菌品种、剂量、剂型、使用方法以及疗效评价标准不同有关<sup>[5]</sup>。复方嗜酸乳杆菌片是由中国株嗜酸乳杆菌、日本株嗜酸乳杆菌、粪链球菌及枯草杆菌组成的国内首个含嗜酸乳杆菌的活性乳酸菌制剂, 主要治疗由肠道菌群失调引起的肠功能紊乱性疾病。复方嗜酸乳杆菌片作为缓解症状药物, 被广泛应用于 IBS-D 的辅助治疗中, 但目前尚缺乏对其有效性和安全性的循证药理学证据。为此, 本研究对复方嗜酸乳杆菌联合不同解痉剂治疗 IBS-D 的疗效和安全性进行评价, 以期合理用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准: (1) 研究类型为随机对照试验 (RCT)。(2) 研究对象为符合罗马 III 诊断标准<sup>[6]</sup>的 IBS-D 患者, 其性别、年龄不限。(3) 干预措施, 观察组患者给予复方嗜酸乳杆菌联合解痉剂治疗, 对照组患者给予解痉剂单药治疗, 疗程为 2 周至 1 个月。(4) 主要结局指标为临床疗效、不良反应发生率, 次要结局指标为临床症状改善情况, 包括腹痛、腹泻、大便异常化率及日均排便次数等。疗效判定标准, 显效为临床症状基本消失, 大便性状、频率恢复正常, 没有排便不舒服的感觉; 有效为临床症状部分改善, 大便性状、频率有改善, 排便不舒服感觉变轻; 无效为治疗后患者临床症状没有改善或者进一步恶化。总有效率 = (显效病例数 + 有效病例数) / 总病例数 × 100%。

1.1.2 排除标准: 重复发表的文献; 不能获得原文的文献; 缺乏足够信息判定是否符合纳入标准的研究等。

### 1.2 文献检索方法

检索 PubMed、Embase、the Cochrane library、中国生物医学文献服务系统 (SinoMed)、中国知网 (CNKI)、万方数据库及维普数据库 (VIP) 等, 以题名 = “肠易激综合征” and (关键词 = “复方嗜酸乳杆菌” OR 摘要 = “复方嗜酸乳杆菌”)、(Compound Lactobacillus Acidophilus [Title/Abstract]) AND (Irritable bowel syndrome [Title/Abstract]) 作为检索式进行全面检索。检索时限为建库至 2022 年 1 月。

### 1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由 2 名研究者独立按照纳入与排除标准筛选文献, 并交

又审核, 如有分歧则与第 3 名研究者共同商定决策最终方案。根据事先设计的资料表提取数据, 包括第一作者、见刊年份、样本例数、年龄、具体干预方法、疗程及结局指标等。应用 Cochrane 系统评价员手册 5.1<sup>[7]</sup> 推荐的偏倚风险评估工具对纳入的研究开展质量评价。

### 1.4 统计学方法

Meta 分析采用 RevMan 5.3 软件。纳入研究之间的异质性应用  $\chi^2$  检验, 若各研究之间无统计学异质性 ( $P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$ ), 应用固定效应模型分析; 反之, 则应用随机效应模型分析。连续型变量报告加权均数差 (WMD), 二分类变量报告比值比 (OR) 或危险比 (RR), 标注 95% CI。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程与结果

在 PubMed、Embase 中未检索到相关文献, 在其余数据库初检后获得相关文献 200 篇, 删除重复文献后剩余 69 篇, 阅读文题、摘要后删除不符合标准的研究, 最终纳入 13 篇文献<sup>[8-20]</sup>, 见图 1。

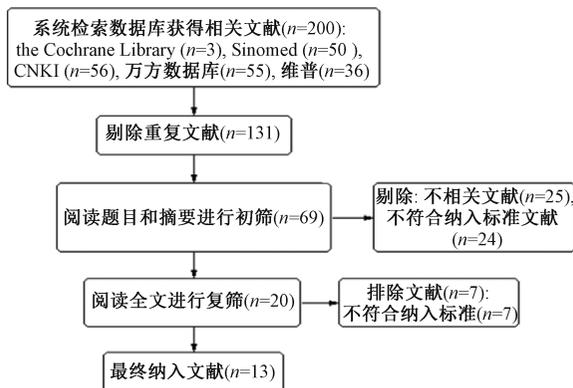


图 1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening process

### 2.2 纳入研究基本特征和质量评价

13 篇文献共包含 1 394 例患者, 其中观察组 702 例, 对照组 692 例。纳入研究的基本特征见表 1。质量评价结果显示, 7 项研究<sup>[8,10-11,13,16-17,19]</sup> 提到随机序列形成方法, 其余 6 项研究仅说明为“随机分组”; 13 项研究均没有说明是否存在其他偏倚, 纳入研究质量一般, 见图 2—3。

### 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效性: (1) 总有效率。12 项 RCT<sup>[8-15,17-20]</sup> 报告了总有效率, 亚组分析结果显示, 复方嗜酸乳杆菌 + 曲美布汀治疗组患者的总有效率优于曲美布汀组 ( $OR = 3.47, 95\% CI = 1.73 \sim 6.94$ ); 复方嗜酸乳杆菌 + 匹维溴铵治疗组患者的总有效率优于匹维溴铵组 ( $OR = 3.94, 95\% CI = 2.45 \sim 6.35$ ); 复方嗜酸乳杆菌 + 奥替溴铵治疗组患者的总有效率优于奥替溴铵组 ( $OR = 6.26, 95\% CI = 3.21 \sim 12.22$ ), 上述差异均有统计学意义

表 1 纳入研究的基本特征

Tab 1 General characteristics of included studies

文献	病例数	年龄/岁(平均值、范围)		干预措施		疗程/d	临床结局
		对照组	观察组	对照组(单药治疗组)	观察组(联合治疗组)		
王任之等(2011年) <sup>[8]</sup>	86	46.00	48.30	曲美布汀 1次 0.1 g, 1日 3次	对照组方案+复方嗜酸乳杆菌 1次 1 g, 1日 3次	28	①②
华国安等(2015年) <sup>[9]</sup>	120	46.80	45.90	曲美布汀 1次 0.1 g, 1日 3次	对照组方案+复方嗜酸乳杆菌 1次 1 g, 1日 3次	30	①②③
陈新(2017年) <sup>[10]</sup>	132	38.90	37.50	曲美布汀 1次 0.1 g, 1日 3次	对照组方案+复方嗜酸乳杆菌 1次 1 g, 1日 3次	30	①②③
胡先平等(2018年) <sup>[11]</sup>	176	48.50	44.20	匹维溴铵 1次 50 mg, 1日 3次	对照组方案+复方嗜酸乳杆菌 1次 1 g, 1日 3次	28	①③
刘晓等(2017年) <sup>[12]</sup>	90	41.37	41.86	匹维溴铵 1次 50 mg, 1日 3次	对照组方案+复方嗜酸乳杆菌 1次 1 g, 1日 3次	28	①②③
李毅等(2021年) <sup>[13]</sup>	104	58.80	58.90	匹维溴铵 1次 50 mg, 1日 3次	对照组方案+复方嗜酸乳杆菌 1次 1 g, 1日 3次	28	①②③
张鸣鸣等(2018年) <sup>[14]</sup>	114	18~67		匹维溴铵 1次 50 mg, 1日 3次	对照组方案+复方嗜酸乳杆菌 1次 1 g, 1日 3次	28	①②
周昌锋等(2021年) <sup>[15]</sup>	62	36.88	36.71	匹维溴铵 1次 50 mg, 1日 3次	对照组方案+复方嗜酸乳杆菌 1次 0.5 g, 1日 3次	30	①②
刘春托(2021年) <sup>[16]</sup>	100	38.40	37.90	匹维溴铵 1次 50 mg, 1日 3次	对照组方案+复方嗜酸乳杆菌 1次 1 g, 1日 3次	28	③
冯小丽等(2019年) <sup>[17]</sup>	104	45.32	45.21	奥替溴铵 1次 40 mg, 1日 3次	对照组方案+复方嗜酸乳杆菌 1次 1 g, 1日 3次	14	①②
曹世莲(2020年) <sup>[18]</sup>	86	37.30	38.50	奥替溴铵 1次 80 mg, 1日 2次	对照组方案+复方嗜酸乳杆菌 1次 1 g, 1日 3次	28	①
姜自萍(2020年) <sup>[19]</sup>	160	57.15	57.68	奥替溴铵 1次 80 mg, 1日 2次	对照组方案+复方嗜酸乳杆菌 1次 1 g, 1日 3次	28	①
苏哲(2011年) <sup>[20]</sup>	60	—	—	奥替溴铵 1次 80 mg, 1日 3次	对照组方案+复方嗜酸乳杆菌 1次 1 g, 1日 3次	28	①

注:①总有效率;②不良反应;③临床症状;“—”表示无法获得相关资料

Note:①total effective rate;②adverse reactions;③clinical symptoms;“—” indicates unable to obtain related data

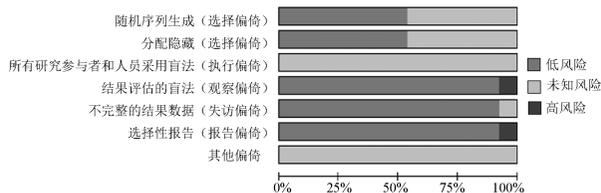


图 2 纳入研究的偏倚风险图

Fig 2 Risk of bias of included studies



图 3 偏倚风险结果明细图

Fig 3 Detailed results of risk of bias

( $P < 0.05$ ), 见图 4。(2) 临床症状改善情况。①腹痛、腹泻及大便性状异常化率。2 项 RCT<sup>[9-10]</sup> 报告了腹痛、腹泻评分及大便性状异常化率, Meta 分析结果显示, 与对照组比较, 观察组治疗方案可显著降低患者的腹痛评分 ( $MD = -0.33, 95\% CI = -0.38 \sim -0.27, P < 0.05$ )、腹泻评分 ( $MD = -0.32, 95\% CI = -0.39 \sim -0.26, P < 0.05$ ) 及大便性状异常化率 ( $MD = -0.20, 95\% CI = -0.26 \sim -0.14, P < 0.05$ ), 差异均有统计学意义。②排便次数。6 项 RCT<sup>[9-13, 16]</sup> 报告了日均排便次数, Meta 分析结果显示, 与对照组比较, 观察组治疗方案可显著减少患者的日均排便次数 ( $MD = -1.74, 95\% CI = -2.14 \sim -1.34, P < 0.05$ ), 差异有统计学意义。

2.3.2 安全性: 6 项 RCT<sup>[8-9, 13-15, 17]</sup> 提到不良反应发生情况, 常见不良反应为恶心、轻度腹泻、腹胀、心悸、口干和皮疹等, 未见严重不良反应发生。其中, 观察组 296 例患者中, 发生不良反应 15 例, 不良反应发生率为 5.07%; 对照组 294 例患者中, 发生不良反应 14 例, 不良反应发生率为 4.76%。各研究间异质性小 ( $P = 0.38, I^2 = 6\%$ ), 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示, 观察组与对照组患者的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $OR = 1.07, 95\% CI = 0.51 \sim 2.25, P = 0.85$ ), 见图 5。

### 3 讨论

IBS-D 是一种常见的功能性胃肠疾病, 其发生是多因素共同导致的结果, 一种药物治疗往往难以得到满意的效果<sup>[21]</sup>。临床上多采用 2 种或 2 种以上不同作用机制的药物进行联合治疗, 以改善治疗效果。

解痉剂为 IBS-D 的一线治疗药物<sup>[22-23]</sup>。匹维溴铵、奥替溴铵为胃肠道高选择性钙通道拮抗剂, 通过抑制钙离子进入肠壁平滑肌细胞而发挥解痉作用。曲美布汀为消化道平滑肌的双向调节剂, 可以使胃肠道的异常运动恢复正常, 从而缓解疼痛。复方嗜酸乳杆菌为活性乳酸菌, 不仅能够调节肠道微生物种类, 还能降解糖类产生的乳酸, 提升肠道酸性程度, 从而抑制肠道致病菌繁殖, 对维持肠道菌群平衡、保护肠黏膜屏障功能具有重要作用<sup>[24]</sup>。蔡丽君等<sup>[25]</sup>的研究结果显示, 复方嗜酸乳杆菌可有效保护 IBS-D 大鼠肠黏膜屏障, 降低肠黏膜通透性。Ford 等<sup>[26-27]</sup>的研究结果提示, 使用含有乳杆菌科和双歧杆菌科菌株中 1 种或 2 种的多菌株益生菌对 IBS 的症状改善效果更明显。

本研究共纳入 13 篇 RCT 文献, 评价了复方嗜酸乳杆菌联合不同解痉剂与解痉剂单药治疗 IBS-D 的有效性和安全性。结果表明, 复方嗜酸乳杆菌联合不同解痉剂治疗 IBS-D, 能明显提高临床治疗总有效率, 减少患者腹痛、腹泻, 降低大便异常化率, 减少日均排便次数, 治疗结局均优于解痉剂单药治疗, 说明复方嗜酸乳杆菌在辅助治疗 IBS-D 中有一定的价值, 与 Barraza-Ortiz 等<sup>[28]</sup>的研究结果一致。安全性方面, 常报道的复方嗜酸乳杆菌的不良反应为恶心、轻度腹泻、腹胀、心悸、口干和皮疹等, 目前发表的临床研究未报道患者使用复方嗜酸乳

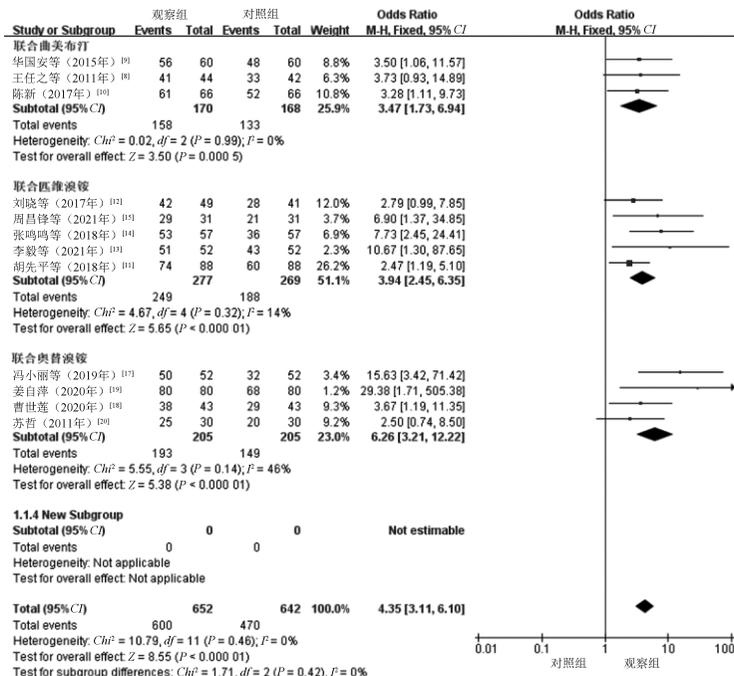


图4 观察组与对照组 IBS-D 患者总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the comparison of total effective rate in IBS-D patients between observation group and control group

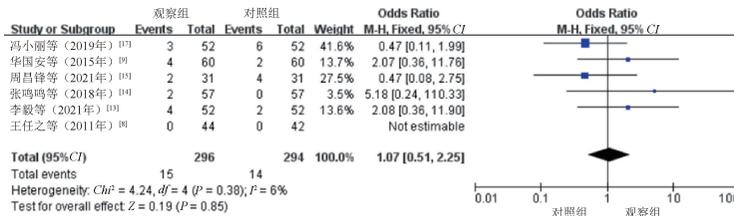


图5 观察组与对照组 IBS-D 患者不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the comparison of the incidence of ADR in IBS-D patients between observation group and control group

杆菌后发生严重不良反应的数据,具有良好的安全性,该结果与前期研究结果相似<sup>[29]</sup>。总的来说,应用益生菌制剂的真正风险更多与患者的健康受损状况有关,而不是益生菌制剂中使用的微生物菌株<sup>[30]</sup>。因此,在应用益生菌制剂治疗前,需评估个体健康状况、疾病严重程度和其他风险因素,尤其是在身体和肠道免疫屏障可能严重受损的情况下,从而有效避免或减少对宿主的潜在副作用和有害后果。

本研究的局限性:(1)纳入的13项RCT中,仅7项描述了随机方法,所有研究未提及是否采用盲法,多数研究未描述是否分配隐藏,有1项研究存在高偏倚风险;(2)评价复方嗜酸乳杆菌对IBS-D症状影响的次要结局指标异质性较大、评价方法不统一,纳入定量合成的数据少,整体文献质量一般,可能会对统计分析结果有一定影响。

综上所述,目前的研究证据支持复方嗜酸乳杆菌辅助治疗IBS-D具有一定的价值和良好的安全性,但仍有待于进一步开展高质量的临床研究进行证实。

### 参考文献

[1] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版

社,2018:385-387.

[2] GWEE K A, LEE W W R, LING K L, et al. Consensus and contentious statements on the use of probiotics in clinical practice: a south east Asian gastro-neuro motility association working team report[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(10): 1707-1716.

[3] BUONO J L, CARSON R T, FLORES N M. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea [J]. Health Qual Life Outcomes, 2017, 15(1): 35.

[4] FRÄNDEMÄRK Å, TÖRNBLOM H, JAKOBSSON S, et al. Work productivity and activity impairment in irritable bowel syndrome (IBS): a multifaceted problem[J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(10): 1540-1549.

[5] 中华预防医学会微生物生态学分会.中国微生态调节剂临床应用专家共识(2020版)[J].中华临床感染病杂志,2020,13(4):241-256.

[6] DROSSMAN D A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process [J]. Gastroenterology, 2006, 130(5): 1377-1390.

(下转第1521页)