

## 益生菌防治化疗性腹泻的 meta 分析\*

卢冬雪<sup>1</sup> 严晶<sup>2</sup> 吴华<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:系统评价益生菌在预防和治疗化疗性腹泻(chemotherapy-induced diarrhea,CID)中的安全性和有效性,为临床实践提供循证依据。方法:检索包括 EMbase、Cochrane 图书馆、PubMed、中国知网、维普数据库、中国生物医学文献数据库和万方数据库在内的电子数据库,搜索截至 2023 年 9 月 31 日接受益生菌治疗的 CID 的随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)。使用 RevMan 5.1 统计软件提取数据并评估所鉴定文献的质量以进行 meta 分析。结果:共纳入包括 1 032 例患者的 13 项 RCT。研究结果提示,止泻等常规对症疗法联合益生菌制剂可显著降低化疗期间的总腹泻率( $OR=0.33,95\%CI:0.21\sim0.51,P<0.001$ )和 III~IV 级腹泻率( $OR=0.12,95\%CI:0.04\sim0.39,P<0.001$ ),进而提升总有效率( $OR=4.26,95\%CI:2.55\sim7.12,P<0.001$ ),并缩短腹泻持续时间( $MD=-1.92,95\%CI:-1.96\sim-1.88,P<0.001$ ),但在 I~II 级腹泻患者中差异无统计学意义( $OR=0.73,95\%CI:0.39\sim1.38,P=0.330$ )。同时,没有一项研究报告有不良反应发生。结论:预防性或同时在化疗期间应用益生菌制剂可有效防治肿瘤患者发生 CID,安全性良好。

**[关键词]** 益生菌;化疗性腹泻;肠道菌群;腹泻持续时间

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.08.15

[中图分类号] R256.34 [文献标志码] A

## Meta-analysis of probiotics in the prevention and treatment of chemotherapy-induced diarrhea

LU Dongxue<sup>1</sup> YAN Jing<sup>2</sup> WU Hua<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Acupuncture and Moxibustion and Massage College & Health Preservation and Rehabilitation College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China;<sup>2</sup>The First Clinical Laboratory, Nanjing University of Chinese Medicine)

Corresponding author: WU Hua, E-mail: 170589@njucm.edu.cn

**Abstract Objective:** To systematically evaluate the safety and efficacy of probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea(CID), so as to provide the evidence-based evidence for clinical practice. **Methods:** Electronic databases, including EMbase, Cochrane Library, PubMed, CNKI, CBM, VIP and Wanfang databases, were retrieved to search for the randomized controlled trial(RCT) of CID among patients with malignant tumors treated with probiotics as of September 31, 2023. Later, the RevMan 5.1 statistical software was employed to extract data and assess the quality of the identified literature for meta-analysis. **Results:** Thirteen RCT involving a total of 1 032 patients were included into the current meta-analysis. Results of this meta-analysis suggested that conventional symptomatic therapy combined with probiotics could significantly reduce the total diarrhea rate in tumor patients( $OR=0.33,95\%CI:0.21-0.51,P<0.001$ ) and grade III-IV diarrhea( $OR=0.12,95\%CI:0.04-0.39,P<0.001$ ), increase the total effective rate( $OR=4.26,95\%CI:2.55-7.12,P<0.001$ ), and shorten the duration of diarrhea( $MD=-1.92,95\%CI:-1.96-1.88,P<0.001$ ), with significant difference. But among patients with grade I-II diarrhea( $OR=0.73,95\%CI:0.39-1.38,P=0.330$ ), the difference was not statistically significant. Besides, none of the enrolled study had reported adverse reactions. **Conclusion:** Probiotics can prevent and treat CID of tumor patients effectively during chemotherapy, with less adverse events.

**Key words** probiotics; chemotherapy-induced diarrhea; gut microbiota; duration of diarrhea

化疗是抗肿瘤综合疗法中的主要手段之一,化疗性腹泻(chemotherapy-induced diarrhea,CID)是

较为常见的化疗不良反应之一<sup>[1]</sup>,可由多种化疗药物引起,其中以 5-氟尿嘧啶(5-Fu)和伊立替康(CPT-11)最为常见,比例高达 50%~80%<sup>[2]</sup>。CID 不仅会降低患者的生活质量、延长住院时间,还会中断癌症治疗、降低治愈率、增加治疗费用、恶化疾病预后,甚至导致严重的循环衰竭,出现电解

\* 基金项目:江苏省高校项目(No:23KJB360013)

<sup>1</sup>南京中医药大学针灸推拿学院·养生康复学院(南京,210023)

<sup>2</sup>南京中医药大学第一临床实验室

通信作者:吴华,E-mail:170589@njucm.edu.cn

质失衡和化疗相关的死亡。

由于原发疾病的复杂性和化疗的多样性,目前尚无统一的 CID 治疗方法。2022 年 NCCN 指南推荐抑制肠蠕动的洛哌丁胺可以用作治疗 CID 的一线药物<sup>[3]</sup>;抑制肠分泌的奥曲肽不仅可以用作 III 级或更高级别的 CID 的一线药物,还可以用于 I、II 级 CID 之后持续腹泻患者或具有洛哌丁胺高风险因素的患者,但是其临床疗效仍不令人满意。

研究表明,大多数 CID 患者伴有菌群失调、肠道黏膜通透性增加、肠道黏膜屏障破坏<sup>[4]</sup>。谷氨酰胺、益生菌制剂以及活性炭在临床指南中被推荐用来防治 CID,但迄今为止尚缺乏循证医学证据支持。益生菌包括乳酸菌、双歧杆菌和酵母菌,它们可以通过调节肠道菌群维持肠道微环境的稳态<sup>[5-6]</sup>,但用于治疗 CID 的临床疗效尚存在争议和不一致性。因此,本文通过评价益生菌制剂防治 CID 的临床疗效和安全性,为临床推广应用提供循证医学证据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 纳入标准

**1.1.1 研究类型** 所有关于单一或联合使用益生菌治疗 CID 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)以及符合要求的交叉研究和平行研究都将纳入本研究,没有语言或双盲(单盲)的要求。

**1.1.2 研究对象** 经病理诊断或细胞学诊断确诊的肿瘤患者,化疗进行前无腹泻史,不受年龄、性别、种族以及国籍的影响。

**1.1.3 干预措施** CID 预防:对照组仅予如化疗前补液等化疗相关的常规支持治疗;试验组在对照组的基础上给予口服益生菌制剂来预防 CID。CID 治疗:对照组给予药物、安慰剂等常规对症治疗;试验组给予益生菌制剂联合常规对症治疗。

**1.1.4 结局指标类型及疗效评价标准** ①总有效率;②腹泻总发生率;③ I ~ II 级腹泻发生率;④ III ~ IV 级腹泻发生率;⑤腹泻持续时间。

根据美国国家癌症研究所常见不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE 5.0),腹泻包括 I ~ V 级<sup>[7]</sup>,与基线相比,排便频率增加(<4 次/d),轻度腹泻,为 I 级;排便频率增加(4~6 次/d),中度腹泻,为 II 级;排便频率增加至 7 次/d 或更多,伴随严重增加的排泄,甚至可能影响日常生活,为 III 级;可危及生命,需要紧急干预,为 IV 级;会增加死亡的发生,为 V 级。

此外,完全缓解(complete remission, CR)指排便频率和排便症状在 72 h 内恢复正常,全身症状

得到缓解;部分缓解(partly remission, PR)指用药后 72 h 内排便频率和排便症状均有较好的改善,全身症状均有明显改善;无效指在干预 72 h 后,大便性状、频率和全身症状均未明显缓解或有加重。总有效率=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%。

### 1.2 排除标准

①相关资料不完整或无相关结局指标的研究;② CID 诊断标准不合理的研究;③ 结合放疗的 RCT;④重复发表。

### 1.3 文献检索

电子数据库包括 PubMed、Cochrane 图书馆、EMbase 数据库,使用关键字检索并识别合格的研究,包括“益生菌”或“酵母菌”或“双歧杆菌”、“lactococcus”或“乳酸菌”,“化疗所致腹泻”或“化疗和腹泻”,“随机对照试验”或“临床试验”。使用“益生菌”、“双歧杆菌”、“乳酸菌”、“枯草芽孢杆菌”、“培菲康”、“肠道健康”、“化疗相关腹泻”、“CID”等关键词检索中文数据库中的“随机对照试验”或“临床研究”,包括中国知网、万方数据库、维普数据库和中国生物医学文献数据库,检索文献截至日期为 2023 年 9 月 31 日。为了收集更多的研究,纳入了所有相关的 RCT,不限制发表语种。具体的检索策略如表 1 所示,使用 PubMed 数据库检索方案作为示例。

### 1.4 数据收集与分析

**1.4.1 数据选择** 在初始数据库检索后,删除重复的文档,并将从上述数据库中检索到的符合条件的研究转移到 EndnotesX7 创建的数据库中。然后,由两位研究者独立阅读、识别、选择临床文献,并记录排除的详细原因。研究者之间的分歧可以通过协商来解决,如果不能达成一致意见,也可由第三方来协商。

**1.4.2 数据提取** 根据 Cochrane 系统评价标准编制统一的数据提取表,提取纳入文献的基本特征。包括第一作者姓名、发表时间、诊断标准、干预方案、分配隐蔽、盲法实施、疗效判断指标、研究结果、不良事件等。

**1.4.3 偏倚风险评估** 采用 Cochrane 手册(5.1.0 版),由两名评价员根据偏倚的评价标准对方法质量进行评估<sup>[8]</sup>。评价标准包括:①生成随机序列;②分配隐蔽;③受试者和其他工作人员是否双盲;④结果评价的盲法;⑤结果信息不充分;⑥有选择性地报道结果;⑦其他偏倚。偏倚分为低风险、高风险和不明确风险;当评价标准的 7 个域全部被划分为低偏倚风险时,则可以判断该纳入试验具有低偏倚风险。

表 1 PubMed 检索策略

步骤	检索策略
#1	((((chemotherapy)AND diarrhea))OR chemotherapy-induced diarrhea)OR CID)
#2	(((Yeast)OR Bifidobacterium)OR Lactococcus)OR probiotics)OR Lactobacillus (((randomized controlled trial [pt]OR controlled clinical trial [pt]OR randomized controlled trial[mh]OR double-blind method[mh]OR single-blind method[mh]OR clinical trial[pt]OR clinical trials[mh] OR("clinical trial")[tw]OR singl * [tw]OR doubl * [tw]OR trebl * [tw]OR tripl * [tw] AND (mask * [tw] OR blind * [tw])) OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR
#3	follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control * [tw] OR prospective * [tw] OR volunteer * [tw] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]).)))NOT((systematic reviews OR meta-analysis))) NOT (((Cohort studies or case reports or Letter or Historical Article or comment).pt))) NOT (((comment OR editorial OR meta-analysis OR practice-guideline OR review OR letter OR journal correspondence)))
#4	#1 and #2 and #3

注:以上显示了文献筛选过程,结合了医学主题词(MeSH)和自由词检索。

### 1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.1 统计软件(Cochrane 协作组)进行统计分析。此外,在进行 meta 分析之前,所有纳入研究的异质性均被评估,且根据提取表格中记录的信息对临床和方法学上的异质性进行评估。通常,Cochrane Q 和  $I^2$  可以评估异质性,其中 Q 统计量定义为所有研究估计的偏差的平方和的加权,  $P < 0.1$  表示异质性差异有统计学意义,  $I^2$  定义为观察到的百分比,  $0 \sim < 25\%$  表示不存在异质性,  $25\% \sim < 50\%$  表示中等异质性,  $50\% \sim < 75\%$  表示明显的异质性,  $75\% \sim 100\%$  表示高度的异质性。如果各研究存在异质性(Q 统计量  $P < 0.1$  或  $I^2 > 50\%$ ), 将选择随机效应模型(random effect model, REM); 否则, 将使用固定效应模型(fixed effect model, FEM), 并结合相似的检验进行 meta 分析。如果有足够的数据, 可以根据不同的变量进行亚组分析, 包括不同的干预措施和结果措施。二分类资料的结局指标以比值比(odds ratio, OR) 和 95% CI 的形式表示, 连续资料的结局指标以均数差(mean difference, MD) 和 95% CI 的形式表示。亚组分析后, 若  $I^2$  仍属于明显异质性区间, 则进行敏感性分析以排除不同的影响因素; 若敏感性分析的结果不会改变分析结果, 则采用敏感性分析的结果<sup>[9]</sup>。

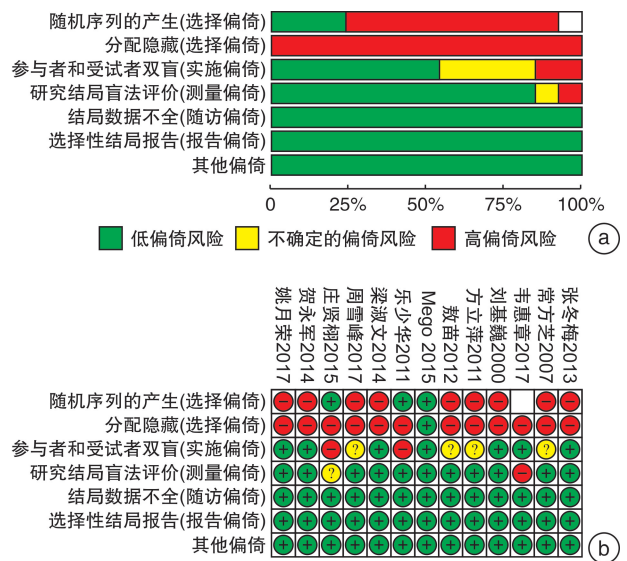
## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初步检索文献 980 篇, 排除重复文献 357 篇, 之后, 阅读文章标题和摘要, 剔除不相关文献 576 篇, 初步被纳入研究的文献有 47 篇。接着, 选择初步纳入研究的文献全文进行阅读和排除, 删除 17 篇非 RCT 和 16 篇动物研究的文献。有 1 篇文献未找到全文, 结果共纳入了 13 项 RCT 文献<sup>[10-22]</sup>。

13 项 RCT 共纳入了 1 032 例患者, 其中试验

组和对照组分别为 520 例和 512 例。13 项 RCT 均采用了随机化分组的方法, 但只有 Mego 等<sup>[22]</sup> 的研究应用了双盲法和分配隐藏, 其他 12 项 RCT 均未提及盲法或分配隐藏。13 项 RCT 的数据资料均完整, 组别之间存在基线可比性。纳入研究的质量评价结果见图 1, 纳入研究的基本信息见表 2。



a: 偏倚风险表; b: 偏倚风险摘要。

图 1 纳入研究的质量评价结果图

### 2.2 meta 分析结果

2.2.1 总腹泻率 包括 441 例患者的 6 项研究报告了 CID 总腹泻率<sup>[11-13, 19-20, 22]</sup>。异质性检验表明, 各研究间异质性差异无统计学意义 ( $P = 0.91, I^2 = 0\%$ ), 因此采用 FEM。结果显示,  $OR = 0.33, 95\% CI: 0.21 \sim 0.51$ , 两组差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ), 说明益生菌可以较大程度降低 CID 的总发病率(图 2)。

表 2 纳入研究的基本信息

文献	国家	发表时间	样本量/例		化疗方案	干预措施		用药目的	结局指标
			试验组	对照组		试验组	对照组		
常方芝等 <sup>[10]</sup>	中国	2007	21	23	胃癌:5-Fu+阿霉素+丝裂霉素;结肠直肠癌:FOLFIRI	奥曲肽+常规治疗+培菲康	奥曲肽+常规治疗	治疗	①
韦惠章等 <sup>[11]</sup>	中国	2017	30	30	CPT-11+5-Fu	化疗+双歧杆菌	化疗	预防	②③④⑤
方立萍等 <sup>[12]</sup>	中国	2011	18	18	CPT-11	化疗+双歧杆菌	化疗	预防	②③④⑤
乐少华等 <sup>[13]</sup>	中国	2011	58	58	阿糖胞苷	地衣芽孢杆菌胶囊	安慰剂	预防+治疗	②
梁淑文等 <sup>[14]</sup>	中国	2014	44	41	希罗达+奥沙利铂	常规治疗+培菲康+蒙脱石散	常规治疗+蒙脱石散	治疗	①
姚月荣等 <sup>[15]</sup>	中国	2017	63	63	化疗	洛哌丁胺+双歧杆菌	洛哌丁胺	治疗	①
张冬梅等 <sup>[16]</sup>	中国	2013	30	30	FOLFOX4	地衣芽孢杆菌胶囊+常规治疗	蒙脱石散+常规治疗	治疗	①
周雪峰等 <sup>[17]</sup>	中国	2017	45	63	化疗	蒙脱石散+常规治疗+双歧杆菌	蒙脱石散+常规治疗	治疗	①
贺永军等 <sup>[18]</sup>	中国	2014	55	53	化疗	枯草芽孢杆菌+洛哌丁胺+常规治疗	常规治疗+蒙脱石散	治疗	①
敖苗等 <sup>[19]</sup>	中国	2012	74	51	环磷酰胺	双歧杆菌	安慰剂	预防	②
刘基巍等 <sup>[20]</sup>	中国	2000	22	22	5-Fu+紫杉醇	双歧杆菌+化疗	化疗	预防	②③④⑤
庄贤栩等 <sup>[21]</sup>	中国	2015	37	37	化疗	双歧杆菌+常规治疗	常规治疗	治疗	①⑤
Mego 等 <sup>[22]</sup>	斯洛伐克	2015	23	23	CPT-11+5-Fu	双歧杆菌+乳酸杆菌	安慰剂	预防	②③④⑤

注:①总有效率;②总腹泻率;③ I ~ II 级腹泻率;④ III ~ IV 级腹泻率;⑤腹泻持续时间。

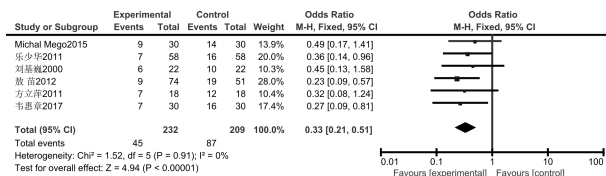


图 2 总腹泻率 meta 分析的森林图

2.2.2 总有效率 包含 605 例患者的 7 项研究提到了总有效率<sup>[10,14-18,21]</sup>。异质性检验表明,各研究间异质性差异无统计学意义( $P=1.00, I^2=0\%$ ),遂采用 FEM。结果显示,  $OR=4.26, 95\%CI: 2.55\sim 7.12$ , 两组间差异有统计学意义 ( $P<0.001$ ), 提示与常规对症治疗相比, 联合益生菌制剂可显著提高总有效率(图 3)。

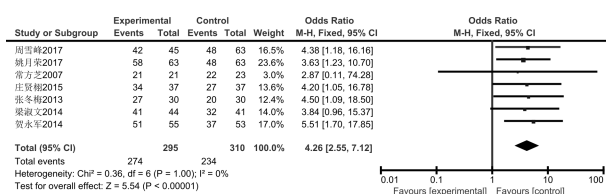


图 3 总有效率 meta 分析的森林图

2.2.3 I ~ II 级腹泻率 共包含 186 例患者的 4 项研究报告了 I ~ II 级腹泻率<sup>[11-12,20,22]</sup>。异质性检验表明,各研究间异质性差异无统计学意义 ( $P=0.94, I^2=0\%$ ), 因此采用 FEM。结果显示,  $OR=0.73, 95\%CI: 0.39\sim 1.38$ , 两组间差异无统计学意义 ( $P=0.330$ ), 说明益生菌和常规支持治疗对 CID I ~ II 级的预防效果相同(图 4)。

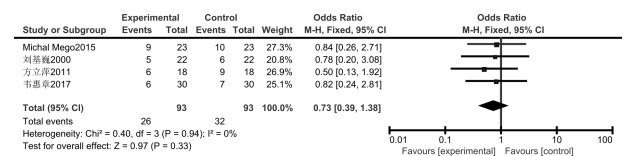


图 4 I ~ II 级腹泻率 meta 分析的森林图

2.2.4 III ~ IV 级腹泻率 包括 186 例患者的 4 项研究报告了 III ~ IV 级腹泻率<sup>[11-12,20,22]</sup>。异质性检验表明,各研究间异质性差异无统计学意义 ( $P=0.93, I^2=0\%$ ), 遂采用 FEM。结果显示,  $OR=0.12, 95\%CI: 0.04\sim 0.39$ , 两组间差异有统计学意义 ( $P<0.001$ ), 说明益生菌可以显著降低 III ~ IV 级腹泻率(图 5)。

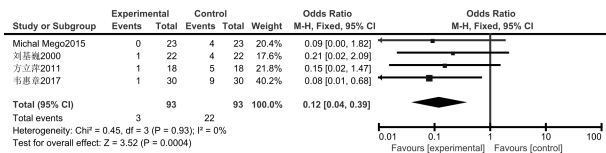


图 5 III ~ IV 级腹泻率 meta 分析的森林图

**2.2.5 腹泻持续时间** 5 项涉及 512 例患者的研究提到了腹泻持续时间<sup>[11-12,20-22]</sup>。经异质性检验,各研究间异质性差异无统计学意义 ( $P = 0.30, I^2 = 18\%$ ),故采用 FEM。结果示,  $MD = -1.92, 95\%CI: -1.96 \sim -1.88$ , 两组间差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ),提示益生菌制剂能有效缩短腹泻持续时间(图 6)。

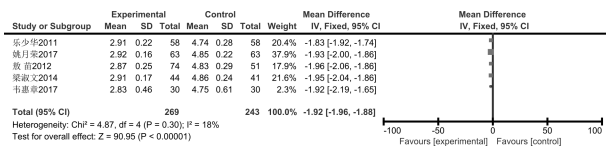
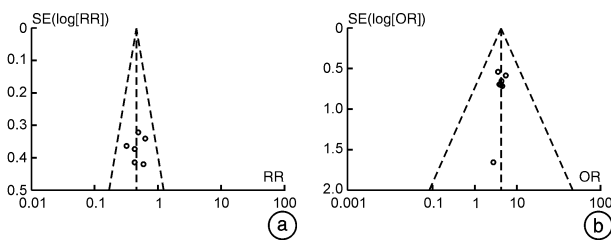


图 6 腹泻持续时间 meta 分析的森林图

**2.2.6 不良反应** 纳入的 13 项 RCT 均未出现显著的不良反应,提示益生菌制剂防治 CID 的安全性较好,值得临床推广以及进一步进行深入的基础研究。

**2.2.7 发表偏倚分析** 总腹泻率、总有效率为结局指标,使用倒漏斗图进行发表偏倚评价。结果显示,倒漏斗图基本对称,提示入组研究存在较低的发表偏倚(图 7)。



a:总腹泻率的漏斗图;b:总有效率的漏斗图。

图 7 发表偏倚分析

### 3 讨论

本文总结了来自评估益生菌预防或治疗 CID 效果的 RCT 现有证据,纳入了 13 项研究,涉及 1 032 例参与者。6 项是预防研究,其中 3 项比较了益生菌与常规治疗(140 例参与者),3 项比较了益生菌与安慰剂(287 例参与者);8 项是治疗性研究,其中 6 项比较了益生菌与其他活性药物(531 例参与者),1 项比较了益生菌与传统治疗方法(74 例参与者),1 项比较了益生菌与安慰剂(116 例参

与者),同时该项研究也是一项预防性研究。

### 3.1 主要研究结果

本研究显示,益生菌对腹泻发生率的有益影响 ( $OR = 0.33, 95\%CI: 0.21 \sim 0.51$ ),包括对 III 级或更高级别严重腹泻的有益影响 ( $OR = 0.12, 95\%CI: 0.04 \sim 0.38$ ),但没有影响 I ~ II 级腹泻的发生 ( $OR = 0.73, 95\%CI: 0.39 \sim 1.38$ )。没有研究报告严重不良事件或与腹泻相关的不良事件(证据的确定性低)。

7 项研究显示益生菌对总有效率有促进作用 ( $OR = 4.26, 95\%CI: 2.55 \sim 7.12$ ),5 项研究显示益生菌对腹泻持续时间有缩短作用 ( $MD = -1.92, 95\%CI: -1.96 \sim -1.88$ )。这些研究报告的严重不良事件的发生率差异无统计学意义。

### 3.2 研究意义

CID 是放疗和化疗后常见的胃肠道不良事件,严重影响了肿瘤患者的生存质量。基础和临床研究均显示,接受化疗的患者肠道菌群丰度发生了显著改变,如双歧杆菌、梭菌属、梭菌组 XIVa 的丰度显著减少,而肠杆菌、拟杆菌的丰度出现明显升高,诱发肠道黏膜炎症,最终出现腹泻<sup>[23]</sup>。

益生菌是一种活性微生物,其在预防和治疗化疗后胃肠道不良反应中的作用已在动物实验和临床研究中得到证实<sup>[24-26]</sup>。其可能机制包括抑制有害菌在胃肠黏膜的黏附和定植、维持胃肠道的黏膜屏障完整性、修复损伤的空肠绒毛、下调肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-6 和 IL-1 $\beta$  mRNA 的表达,从而调节免疫功能。但受不同类型的纳入及排除标准、样本来源以及样本量大小的限制,导致益生菌防治 CID 的结果不完全一致,无法得出一个令人信服的循证医学结论。因此,本课题组根据临床实际需要,对益生菌防治 CID 的作用进行了调查和分析,有望为临床防治 CID 提供循证医学证据。

### 3.3 局限性

本 meta 分析存在一些局限性:(1)地域分布:最终纳入 meta 分析的 13 项研究中,有 12 项在中国进行并以中文发表,只有 1 项在斯洛伐克进行并以英文发表。

(2)方法质量学差:本文只有 6 项入组研究使用了随机数字表对参与者分组,没有研究对退出和放弃<sup>[10-11,16,18-19,22]</sup>这一方法进行阐述。此外,只有 1 项研究提到随机序列生成、分配隐藏、参与者和工作人员盲法或结果盲法评估。同时,缺乏多中心试验和大样本量也是方法质量学差的原因之一。

(3)显著的异质性:首先,在本研究中异质性的来源包括治疗策略(益生菌菌株、剂量和治疗时间)、年龄、肿瘤类型和结局指数。在 CID 的预防

方面,有 3 项安慰剂对照研究(包含 287 例参与者)和 3 项常规治疗对照研究(包含 140 例参与者),因此证据的确定性很低。在 CID 的治疗方面,一共有 8 项研究,5 项研究对益生菌和其他有效治疗方法进行了比较,并提供了中等确定性的证据。尽管有 2 项研究比较了益生菌与安慰剂或传统疗法,揭示了益生菌的有益作用,但它提供了较低确定性的证据。根据分析结果,入组研究的异质性较低,因此未进行亚组分析或敏感性分析。再者,本研究只收录了 13 篇文献,英文研究数目不足<sup>[19]</sup>,只有 1 项研究是在斯洛伐克进行,其他研究都是在中国进行,且每个随机对照试验的患者例数相差较大,参与者例数基本较少。第三,大多数研究的随机化方法(即盲法或分配隐藏)没有详细描述,研究之间可能存在异质性。第四,纳入的研究结果均为阳性结果,安全性评估显示,有一些没有发生不良事件,有一些没有出现差异有统计学意义的不良事件,这可能会导致发表偏倚等,从而降低了 meta 分析结果的可信度。最后,所有的 RCT 都没有涉及生活质量评估,但长期 CID 将不可避免地导致患者生活质量的降低,这也是结局的局限性。

(4)短期干预和随访:纳入的 13 项研究中,大部分研究的治疗时间为 2 周,没有一项研究提及 2 周~1 个月的随访时间。然而,CID 是一种慢性复发性疾病,适当的治疗时间和随访时间也应该包括在研究观察中。

#### 4 结论

益生菌在临床中广泛用于便秘或腹泻,本研究结果表明,益生菌制剂防治 CID 临床疗效确定、安全性良好,应予临床推广应用。然而,纳入本文的研究方法质量偏差,研究缺少安全性数据评估和对患者体力评分、生命质量的评估。因此,需要进一步严格设计,采用多中心和大规模临床随机对照试验,以改善目前研究的局限性,并增强证据的可信度,为临床提供循证医学证据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Akbarali HI, Muchhala KH, Jessup DK, et al. Chemotherapy induced gastrointestinal toxicities [J]. *Adv Cancer Res*, 2022, 155: 131-166.

[2] Dahlgren D, Sjoblom M, Hellstrom PM, et al. Chemotherapeutics-induced intestinal mucositis: Pathophysiology and potential treatment strategies [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 681417.

[3] NCCN. 癌症相关感染的预防和治疗指南(2022.3 版) [EB/OL]. [2023-09-16]. <https://nccn.medlive.cn/guide/index>.

[4] Nobre LMS, Fernandes C, Florencio KGD, et al. Could paraprobiotics be a safer alternative to probiotics for

managing cancer chemotherapy-induced gastrointestinal toxicities? [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2023, 55: e12522.

- [5] Xia C, Jiang C, Li W, et al. A Phase II Randomized Clinical Trial and Mechanistic Studies Using Improved Probiotics to Prevent Oral Mucositis Induced by Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 618150.
- [6] Huang G, Khan R, Zheng Y, et al. Exploring the role of gut microbiota in advancing personalized medicine [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1274925.
- [7] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies [J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, 112(1): 90-92.
- [8] Cumpston MS, McKenzie JE, Welch VA, et al. Strengthening systematic reviews in public health: guidance in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2nd edition [J]. *J Public Health(Oxf)*, 2022, 44(4): e588-e592.
- [9] 刘鸣. 系统评价: Meta-分析设计与实施方法 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 98-107.
- [10] 常方芝, 孙方利, 马文香, 等. 消化道肿瘤化疗相关性腹泻的治疗研究 [J]. *上海医药*, 2007, 28(11): 523-525.
- [11] 韦惠章, 何海滨, 麦哲林, 等. 双歧杆菌对晚期大肠癌伊立替康化疗相关性腹泻的影响研究 [J]. *中国实用医药*, 2017, 12(5): 125-126.
- [12] 方立萍, 吴紫权, 宋晨, 等. 双歧杆菌活菌胶囊预防 CPT-11 引起的化疗相关性腹泻的疗效观察 [J]. *中国微生态学杂志*, 2011, 23(3): 241-242.
- [13] 乐少华, 李健. 整肠生防治儿童白血病化疗继发腹泻的临床观察 [J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2011, 13(17): 121-121.
- [14] 梁淑文, 屈昌民, 王晓英, 等. 益生菌治疗结肠癌患者术后化疗相关性腹泻的效果观察 [J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(24): 4686-4688.
- [15] 姚月荣, 李新宇. 益生菌治疗妇科恶性肿瘤患者化疗相关性腹泻的疗效观察 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2017, 36(11): 4510-4515.
- [16] 张冬梅, 陈媛, 王蓉, 等. 益生菌治疗化疗相关性腹泻的前瞻性研究 [J]. *临床消化病杂志*, 2013, 25(1): 20-23.
- [17] 周雪峰, 何璞, 王石健, 等. 益生菌对白血病化疗后继发腹泻患者的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(36): 3248-3252.
- [18] 贺永军, 孙翠清, 吕芳芳. 美常安联合洛哌丁胺治疗化疗相关性腹泻临床研究 [J]. *医药论坛杂志*, 2014, 35(4): 116-117.

- 概述[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(1): 172-178.
- [8] 杨林, 汪念, 石拓, 等. 半夏调中颗粒联合养元通络针法治疗寒热错杂型糖尿病胃轻瘫的随机对照研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(3): 209-213, 219.
- [9] 林家坤. 张仲景治阳三十六法钩玄之四[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(9): 134-135, 156.
- [10] 李昊天, 谢晶日. 谢晶日运用风药治疗腹泻型肠易激综合征经验[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(9): 712-714.
- [11] 林家坤. 张仲景治阳三十六法钩玄之八[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(1): 134-136.
- [12] 李冀, 邓夏焯, 尹柏坤, 等. 辛开苦降法治疗消化系统疾病研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(3): 8-11.
- [13] 付建武, 杨明, 钟凌云, 等. 参苓白术散中薏苡仁炮制品种的考证[J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(5): 91-94.
- [14] 周婉妃, 杨洁. 黄元御《四圣心源》论治黄疸病初探[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(10): 818-820.
- [15] 林家坤. 张仲景治阳三十六法钩玄之二[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(7): 125-126, 171.
- [16] 李岩鑫, 卢笑晖, 商庆新. 卢笑晖运用“双寒理论”治疗胸痹心痛[J]. 中医学报, 2020, 35(6): 1243-1247.
- [17] 湛韬, 毛以林, 李杰. 陈士铎附子用药解析[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1): 69-72.
- [18] 陈旭, 贾波. 《四圣心源》之“木气下陷”病机证治刍议[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(4): 443-444, 454.

(收稿日期: 2024-03-11)

(上接第 721 页)

- [19] 敖苗, 刘玉峰. 不同剂型益生菌预防儿童急性淋巴细胞白血病化疗所致腹泻的比较[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(10): 932-934.
- [20] 刘基巍, 周涛, 张洁, 等. 双歧杆菌 DM-8504 活菌制剂预防化疗引起的腹泻疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2000, 12(3): 57-58.
- [21] 庄贤栩, 裴仁治, 陆滢, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊对白血病化疗所致腹泻患者肠粘膜屏障功能的影响及疗效观察[J]. 中国医药导报, 2015, 12(3): 110-113.
- [22] Mego M, Chovanec J, Vochyanova-Andrejalova I, et al. Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: A randomized double blind, placebo controlled pilot study[J]. Complement Ther Med, 2015, 23(3): 356-362.
- [23] Yeung CY, Chiang Chiau JS, Cheng ML, et al. Modulations of probiotics on gut microbiota in a 5-fluorouracil-induced mouse model of mucositis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(5): 806-814.
- [24] Barroso FAL, de Jesus LCL, da Silva TF, et al. Lactobacillus delbrueckii CIDCA 133 Ameliorates Chemotherapy-Induced Mucositis by Modulating Epithelial Barrier and TLR2/4/Myd88/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway[J]. Front Microbiol, 2022, 13, 858036.
- [25] Shen SR, Chen WJ, Chu HF, et al. Amelioration of 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis by Streptococcus thermophilus ST4 in a mouse model. [J]. PLoS One, 2021, 16: e0253540.
- [26] Jakubauskas M, Jakubauskiene L, Leber B, et al. Probiotic Supplementation Attenuates Chemotherapy-Induced Intestinal Mucositis in an Experimental Colorectal Cancer Liver Metastasis Rat Model[J]. Nutrients, 2023, 15: 1117.

(收稿日期: 2023-11-13)