[7] 中华预防医学会儿童保健分会. 中国儿童维生素 A、维生素 D 临床应用专家共识[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(1): 110-116.
[8] 胡亚美, 江载芳, 申昆玲, 等. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
[9] 王卫平, 孙锟, 常立文, 等. 儿科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
[10] 纪小艺, 吴敏. 抽动障碍患儿治疗前后多巴胺 D2 受体与转运体 mRNA 的表达[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(4): 297-300.
[11] MOLLY B, MOLL E, ROSELLO A, et al. Vitamin D levels in children and adolescents with chronic tic disorders: a multicentre study [J]. European child & adolescent psychiatry, 2021: 1-12. doi: 10.1007/S00787-021-01757-Y.
[12] 孙雪松, 王丽敏, 王禹, 等. 儿童抽动障碍与维生素 A、D、$B_{12}$ 水平的研究进展[J]. 微量元素与健康研究, 2021, 38(2): 61-62.
[13] 杨茂玲, 肖农, 陈洁, 等. 维生素 A 缺乏影响胶质源性神经营养因子抑制大鼠缺氧缺血脑损伤后细胞增殖的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(2): 142-146.
[14] GUO M, ZHU J, YANG T, et al. Vitamin A improves the symptoms of autism spectrum disorders and decreases 5-hydroxytryptamine (5-HT): a pilot study [J]. Brain Res Bull, 2018, 137: 35-40. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.11.001.
[15] 汪琼, 王国亮, 韩斐, 等. 抽动障碍患儿 T 淋巴细胞亚群水平变化的分析[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(6): 1-4.
[16] KESBY J P, TURNER K M, ALEXANDERl S, et al. Developmental vitamin D deficiency alters multiple neurotransmitter systems in the neonatal rat brain [J]. Int J Dev Neurosci, 2017, 62: 1-7. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2017.07.002.
[17] KARAYAGMURLU A, OGUTLU H, ESIN I S, et al. The role of nerve growth factor (NGF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in tic disorders [J]. Pak J Med Sci, 2018, 34(4): 844-848.
[18] FLEET J C. Rapid membrane-initiated actions of 1,25 dihydroxyvitamin D: what are they and what do they mean? [J]. J Nutr, 2004, 134(12): 3215-3218.
[19] LI H H, XU Z D, WANG B, et al. Clinical improvement following vitamin $D_3$ supplementation in children with chronic tic disorders [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 15: 2443-2450. doi: 10.2147/NDT.S212322.
[20] ESPINOSA-DIEZ C, MIGUEL V, MENNERICH D, et al. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress [J]. Redox Biol, 2015, 6: 183-197. doi: 10.1016/j.redox.2015.07.008.
[21] 徐雁, 李舜伟, 张毅, 等. 不同剂量维生素 E 对慢性间断性缺氧大鼠记忆能力及脑内单胺类神经递质的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2003, 25(3): 333-336.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2021-09-02 修回日期:2021-10-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.11.010

· 论著 ·

# 益生菌治疗儿童功能性腹痛的 Meta 分析

李惠芳[1], 付锦锦[1], 王君[1,2], 段宇航[1](1. 北京中医药大学中日友好临床医学院, 北京 100029; 2. 中日友好医院儿科, 北京 100029)

[摘要] **目的**: 评价益生菌治疗儿童功能性腹痛(FAP)的临床疗效。**方法**: 采用主题词与自由词相结合的方式在 PubMed、中国知网、万方数据知识服务平台、维普数据库中检索国内外开展的关于益生菌治疗儿童 FAP 的临床随机对照试验(RCT), 检索时间均为建库至 2021 年 3 月 1 日。使用 RevMan 5.3 和 Stata 14.0 软件进行 Meta 分析。**结果**: 最终纳入 11 篇 RCT 文献(益生菌组 625 例, 对照组 558 例)。Meta 分析显示, 益生菌治疗儿童 FAP 在缓解腹痛程度(SMD = −0.33, 95% CI −0.64 ~ −0.02, $P$<0.05)、临床治愈率(OR = 2.37, 95% CI 1.36 ~ 4.13, $P$<0.05)方面优于安慰剂; 在降低腹痛发生频率、腹痛持续时间等方面益生菌组与对照组比较差异无统计学意义。**结论**: 益生菌治疗儿童功能性腹痛, 在临床治愈率及降低腹痛程度方面优于安慰剂, 但在降低腹痛发生频率及持续时间等方面和安慰剂比较差异无统计学意义, 提示可能需要开展多中心随机双盲对照试验, 明确益生菌的种类、剂量和疗程, 以提供更有力的证据支撑。

[关键词] 功能性腹痛; 益生菌; 儿童; Meta 分析
[中图分类号] R725.7 [文献标识码] A [文章编号] 1672-108X(2022)11-0035-06

## Meta-Analysis of Probiotics in the Treatment of Functional Abdominal Pain in Children

Li Huifang[1], Fu Jinjin[1], Wang Jun[1,2], Duan Yuhang[1](1. *China-Japan Friendship School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100029, *China*; 2. *Department of Pediatrics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing* 100029, *China*)

**基金项目**: 国家自然科学基金, 编号 81641191。
**作者简介**: 李惠芳(1993.11−), 女, 硕士, 主要从事儿童消化系统疾病研究, E-mail: 18236417926@163.com。
**通讯作者**: 王君(1970.08−), 女, 博士, 研究员, 主要从事儿童消化系统疾病研究, E-mail: junw20042003@qq.com。

[**Abstract**] **Objective**: To evaluate the clinical efficacy of probiotics in the treatment of functional abdominal pain (FAP) in children. **Methods**: Clinical randomized controlled trials (RCT) on probiotics in the treatment of FAP in children performed at home and abroad were searched in PubMed, CNKI, Wanfang and VIP database by the combination of subject terms and free terms. The retrieval time was from the establishment of the database to Mar. 1st, 2021. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 and Stata 14.0 software. **Results**: Eleven RCT (625 cases in the probiotic group and 558 cases in the control group) were eventually included. Meta-analysis showed that probiotics in the treatment of children with FAP was superior to placebo in relieving abdominal pain (SMD = −0.33, 95%CI from −0.64 to −0.02, $P<0.05$) and clinical cure rate (OR = 2.37, 95%CI from 1.36 to 4.13, $P<0.05$). There was no statistically significant difference between the probiotic group and control group in terms of decreasing the frequency and duration of abdominal pain. **Conclusion**: Probiotics in the treatment of children with FAP is superior to placebo in terms of clinical cure rate and relieving abdominal pain. Yet there is no significant difference in terms of decreasing frequency and duration of abdominal pain compared with placebo, suggesting that the multi-center randomized double-blind controlled trial may be needed to clarify the category, dose and duration of probiotics to provide stronger evidence.

[**Keywords**] functional abdominal pain; probiotics; children; Meta-analysis

功能性腹痛(functional abdominal pain, FAP)是指反复发作或持续性存在的腹部疼痛,且无可解释的器质性原因[1],全球总发病率约为 13.5%[2]。儿童 FAP 的管理包括药物治疗、饮食干预、益生菌以及心理认知疗法,但远期疗效不理想,症状易反复,给患儿的学习和生活及其家长的工作都造成了不同程度的影响。近年来,益生菌治疗儿童 FAP 成为研究热点。益生菌是在肠道中生存及代谢的活性微生物,当给予足够量时,能够对宿主健康产生有益作用,被认为是儿童 FAP 潜在的有益且安全的一种治疗选择[3]。有研究表明,益生菌可以通过调节肠道菌群平衡、改善胃肠道高敏感性、调节胃肠道动力、调节脑-肠轴以及维持肠道屏障功能等机制发挥治疗儿童 FAP 的作用[4]。近年来国内外有多项研究观察益生菌治疗儿童 FAP 的疗效,取得了一定的成果,但临床结论不一。因此,本研究拟采用 Meta 分析的方法,评价国内外开展的益生菌对比安慰剂治疗儿童 FAP 的临床疗效,以期为儿童 FAP 的治疗提供一定的理论基础。

## 1 资料和方法

### 1.1 文献纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)3~18 岁儿童,且符合 FAP 的诊断标准,诊断参考罗马诊断标准或 Apley 和 Naish 标准等;(2)研究类型为益生菌对比安慰剂治疗儿童 FAP 的临床随机对照试验(RCT);(3)干预措施为在对症治疗的基础上,治疗组为益生菌(益生菌的种类、剂量等不受限制),对照组为安慰剂或空白对照;(4)主要结局指标包括腹痛程度、腹痛发生频率、临床治愈率其中的 1 项或多项;次要结局指标包括腹痛持续时间,恶心、腹胀等其他消化道症状,大便性状,肠道通透性,因腹痛造成的患儿的学习、活动和父母工作的缺勤以及用药情况等。

排除标准:(1)FAP 疾病诊断不明确,或有慢性胃肠炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、胆道蛔虫症、阑尾炎等器质性疾病史;(2)重复或内容不全的文献,如仅有摘要但无全文且联系不到作者的文献,或数据严重缺失的文献;(3)结局指标不一致。

### 1.2 文献检索策略

根据研究目标确定检索词,中文检索词为“功能性腹痛、肠易激综合征、功能性消化不良、腹型偏头痛、儿童、青少年、小儿、微生态、益生菌、菌、随机对照、随机、RCT”;英文检索词为“functional abdominal pain, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, abdominal migraine, pediatric, children, child, probiotics, prebiotics, synbiotics, randomized controlled trial, RCT”。基于以上检索词,在 PubMed、中国知网、万方数据库、维普数据库进行系统检索,检索时间为建库至 2021 年 3 月 1 日。

### 1.3 文献筛选、质量评价及资料提取

两位研究者根据文献纳入标准和排除标准独立进行文献筛选。按照 Cochrane 协作网制定的偏倚风险评价工具进行评估,分析纳入文献的随机分配、分配方案隐藏、受试者和研究人员盲法、结局评价者盲法、不完整数据、选择性结局报告及其他 7 个方面的偏倚程度。此过程如遇分歧通过第 3 位审查者讨论达成一致来做出最终决定。将最终纳入文献的基本信息进行提取并建立 Excel 表格,交叉核对达成一致。从每项研究中提取信息包括第一作者、发表年份、年龄、样本量、FAP 所参考的诊断标准类别、干预措施、益生菌种类及剂量、干预疗程。

### 1.4 统计学方法

将数据提取后,使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 版软件进行分析。二分类变量、连续性变量分别使用相对危险度、比值比(OR)和均数差(MD)作为疗效指标分析,并给出 95%可信区间(CI),$P<0.05$ 为差异有统计学意义。对所纳入的文献进行异质性检验,若研究间异质性差异无统计学意义($I^2<50\%$, $P>0.1$),采用固定效应模型;若研究间异质性较大,有统计学意义($I^2>50\%$, $P<0.10$),则采用随机效应模型。

## 2 结果

### 2.1 文献检索和纳入文献的基本情况

共检索出 182 篇文献,经阅读文题和摘要剔除不符合的文献后获得 32 篇,进一步阅读全文,排除干预措施

及观察指标不符合的文献后，最终纳入 11 篇[5-15]，共 1 183 例患儿，其中益生菌组 625 例，对照组 558 例。文献筛选流程见图 1，文献基本特征见表 1。

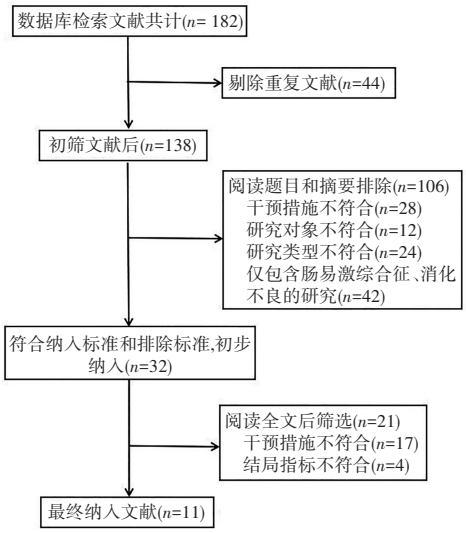



**图 1 文献筛选流程图**

### 2.2 文献质量评价

11 篇文献中 9 篇做到了 Cochrane 协作网制定的偏倚风险评价工具中的随机分配原则（7 篇用计算机分配，2 篇用随机数表），为低风险偏倚；7 篇文献采取了双盲，为低风险偏倚；8 篇结局报告完整，为低风险偏倚。其他具体质量评价见图 2、图 3。

### 2.3 Meta 分析结果

**2.3.1 益生菌对腹痛程度评分的影响** 纳入的 11 项研究[5-15]均观察并记录了益生菌治疗结束后 FAP 患儿的腹痛程度评分，11 项研究间异质性较大（$I^2$ = 84%，$P$< 0.01），故采用随机效应模型。结果显示，两组在缓解腹痛程度方面比较差异有统计学意义（SMD = −0.33，95% CI −0.64～−0.02，$P$<0.05），提示益生菌治疗儿童 FAP，在缓解腹痛程度上优于安慰剂。其中 7 项研究[5-11]还观察了随访结束时（随访时间 4～8 周）的腹痛程度评分，结果提示益生菌治疗儿童 FAP，缓解腹痛程度的远期疗效也优于安慰剂（SMD = −0.66，95% CI −1.27～−0.04，$P$<0.05）。见图 4。

**表 1 纳入文献一般特征**

| 作者及发表年份 | 年龄/岁 | 样本量/例 | | 诊断标准 | 干预措施 | | 益生菌日剂量 | 疗程/周 | 随访时间/周 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | T | C | | T | C | | | |
| Eftekhari K,等[5] 2015 | 4～16 | 40 | 40 | 罗马Ⅲ | 罗伊乳杆菌 | 安慰剂 | $1\times10^8$ CFU | 4 | 4 |
| Weizman Z,等[6] 2014 | 6～15 | 47 | 46 | 罗马Ⅲ | 罗伊乳杆菌 17938 | 安慰剂 | $1\times10^8$ CFU | 4 | 4 |
| Maragkoudaki M,等[7] 2017 | 5～16 | 27 | 27 | 罗马Ⅲ | 罗伊乳杆菌 17938 | 安慰剂 | $2\times10^8$ CFU | 4 | 4 |
| Romano C,等[8] 2010 | 6～16 | 32 | 28 | 罗马Ⅲ | 罗伊乳杆菌 17938 | 安慰剂 | $2\times10^8$ CFU | 4 | 4 |
| Jadrešin O,等[9] 2020 | 4～18 | 24 | 22 | 罗马Ⅲ | 罗伊乳杆菌 17938 | 安慰剂 | $1\times10^8$ CFU | 12 | 4 |
| Jadrešin O,等[10] 2017 | 4～18 | 26 | 29 | 罗马Ⅲ | 罗伊乳杆菌 17938 | 安慰剂 | $1\times10^8$ CFU | 12 | 4 |
| Francavilla R,等[11] 2010 | 5～14 | 69 | 67 | 罗马Ⅱ | 鼠李糖杆菌 GG 株 | 安慰剂 | $6\times10^9$ CFU | 8 | 8 |
| Gawronska A,等[12] 2007 | 6～16 | 24 | 23 | 罗马Ⅱ | 鼠李糖杆菌 GG 株 | 安慰剂 | $6\times10^9$ CFU | 4 | 无随访 |
| 吴启富[13] 2013 | 6～12 | 60 | 60 | Apley and Naish | 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊+对症治疗 | 对症治疗、心理、行为及饮食指导 | 500 mg | 8 | 无随访 |
| 陈文捷[14] 2008 | 3～13 | 54 | 35 | Apley and Naish | 双歧杆菌三联活菌片+对症治疗 | 对症治疗（具体未提及） | 2 粒 | 8 | 无随访 |
| 陈国荣[15] 2017 | 4～13 | 40 | 40 | 罗马Ⅲ | 双歧杆菌+对症治疗 | 对症治疗（腹痛严重时，予口服颠茄合剂治疗） | 1～5 岁 3 粒，>5 岁 6 粒 | 6 | 无随访 |

注：T 为益生菌组，C 为对照组

虽然益生菌治疗儿童 FAP 在缓解腹痛程度上优于安慰剂，但 Meta 分析时发现 $I^2$>50%，提示各组间异质性较大，可信度较低。故按照治疗疗程进行亚组分析，发现当疗程为 4 周和 8 周时，两组比较差异无统计学意义（4 周 MD = −0.68，95% CI −1.90～0.54，$P$>0.05；8 周 MD = −0.17，95% CI −0.67～0.32，$P$>0.05）；但当疗程为 12 周时，益生菌效果明显优于安慰剂（MD = −0.18，95% CI −0.25～−0.10，$P$<0.01），说明益生菌在缓解 FAP 儿童腹痛程度方面可能与疗程有一定相关性，疗程越长其缓解腹痛程度效果越好。见图 5。

**2.3.2 益生菌对腹痛发生频率的影响** 纳入的文献中有 8 项研究[5-7,11-15]观察了益生菌治疗前后患儿腹痛频率的变化，各项研究间异质性差异有统计学意义（$I^2$ = 94%，$P$<0.01），故采用随机效应模型，结果提示益生菌治疗儿童 FAP 在降低腹痛发生频率方面和安慰剂比较差异无统计学意义（SMD = −0.70，95% CI −1.40～0.00，$P$>0.05）。8 项研究中有 4 项研究[5-7,11]观察了治疗结束后随访时（随访时间 4～8 周）腹痛发生率，提示益生菌治疗儿童 FAP 在降低腹痛发生频率的远期治疗效果方面和安慰剂比较差异无统计学意义（$P$>0.05）。见图 6。

**2.3.3 益生菌对儿童功能性腹痛临床治愈率的影响** 6 项研究[9-10,12-15]观察了益生菌治疗后儿童 FAP 的治愈率，即腹痛完全缓解。各项研究间异质性差异无统计学意义（$I^2$ = 20%，$P$>0.05），故采用固定效应模型，结果提示益生菌治疗儿童 FAP 在临床治愈率方面显著优于安慰剂（OR = 2.37，95% CI 1.36～4.13，$P$<0.05），见图 7。

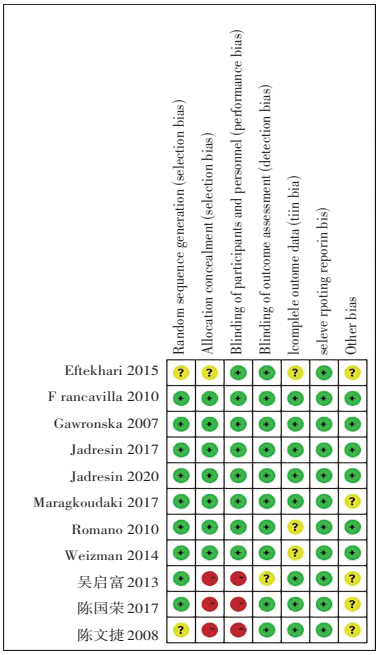



图 2　纳入研究的总体偏倚风险

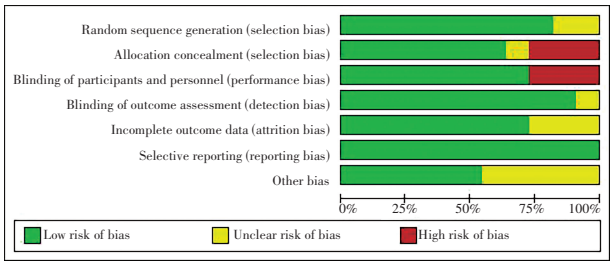



图 3　纳入研究的偏倚风险

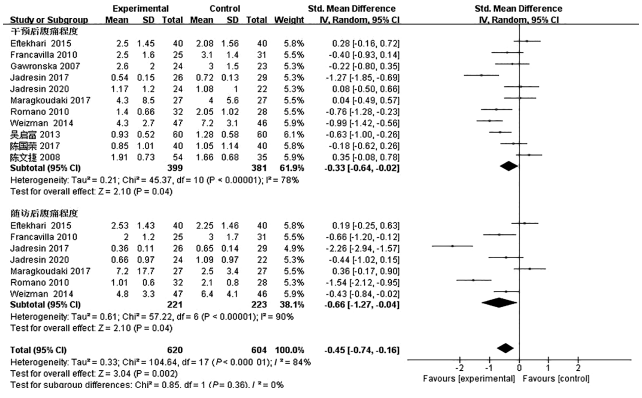



图 4　益生菌对比安慰剂对腹痛程度影响的 Meta 分析森林图

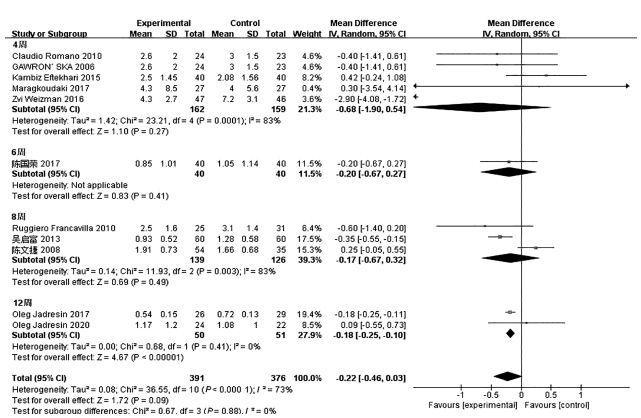



图 5　益生菌对比安慰剂不同疗程对腹痛程度影响的亚组分析

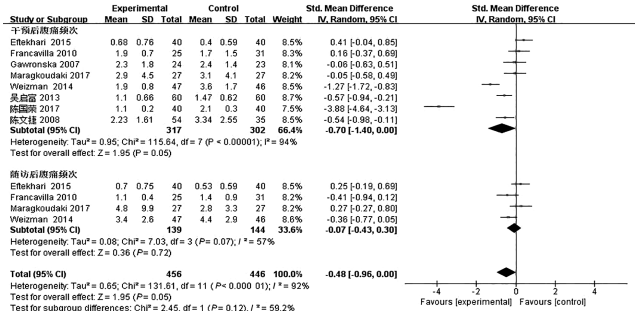



图 6　益生菌对比安慰剂对腹痛发生率影响的 Meta 分析

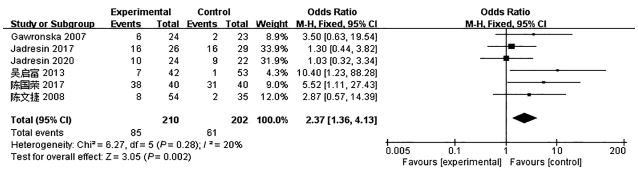



图 7　益生菌对比安慰剂治疗儿童 FAP 治愈率的 Meta 分析

2.3.4　益生菌对胃肠道其他症状的影响　吴启富[13]研究发现，与安慰剂比较益生菌在缩短 FAP 患儿腹痛持续时间上效果更好。Weizman Z 等[6]的研究发现，益生菌在减少 FAP 患儿腹胀发生频率上优于安慰剂（$P<0.05$）。Jadrešin O 等[9-10]的 2 项研究发现，益生菌与安慰剂在改善患儿大便性状方面比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。Maragkoudaki M 等[7]研究发现，与对照组比较，益生菌组在减少 FAP 患儿恶心发生率上效果更好（48.0% *vs* 19.2%），差异有统计学意义（$P<0.05$）。

2.3.5　益生菌对 FAP 儿童学校、活动缺勤情况的影响　5 项研究[6-7,9-10,12]观察了 FAP 患儿因腹痛所致的学习、活动缺勤的情况，益生菌组与对照组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.3.6　益生菌对 FAP 儿童使用药物情况的影响　2 项研究[7,11]对益生菌在减少 FAP 患儿因腹痛而使用止痛药物的次数上进行了观察，发现在治疗 4 周及随访 4 周时，益生菌组与安慰剂组在使用止痛药物的次数方面比较差异均无统计学意义（$P$ 均>0.05）。

2.3.7　益生菌对 FAP 儿童父母工作缺勤情况的影响　Maragkoudaki M 等[7]观察了治疗结束及随访时父母因孩子 FAP 而缺勤的频次，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.4　发表偏倚及敏感性分析

11 项研究[5-15]均观察了干预前后腹痛程度的变化，且有 7 项研究[5-11]分析了随访过程中腹痛程度的比较，对其使用 RevMan 5.3 工具绘制的漏斗图发现点均匀的分布在垂轴两侧，左右不对称，说明纳入的研究之间可能存在发表偏倚，见图 8。

再对其中观察治愈率的 6 项研究[9-10,12-15]进行 Begg 检验所绘制的漏斗图（图 9）可以看出，点分布在垂轴两侧，左右不对称，且 $P<0.05$，说明纳入研究存在发表偏倚。关于益生菌对比安慰剂治疗儿童 FAP 后及随访时的腹痛发生频率的研究，应用 RevMan 5.3 工具绘制的漏斗图（图 10）可以看到点均匀的分布在垂轴两侧，左右不对称，说明纳入的研究之间可能存在发表偏倚。分

析原因,可能和各研究之间纳入对象的诊断标准不同,使用的益生菌的种类、剂量、疗程以及各项研究之间使用的腹痛程度评分量表不尽相同等因素有关。

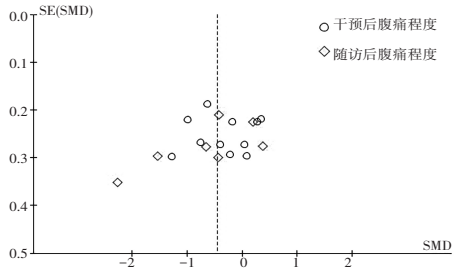



**图 8　益生菌对比安慰剂治疗儿童 FAP 关于腹痛程度的 Meta 分析漏斗图**

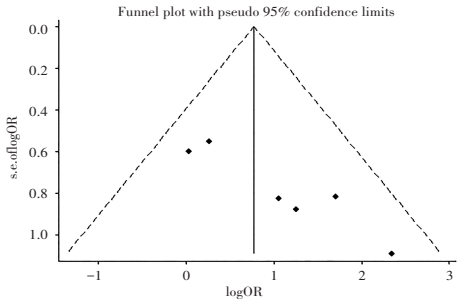



**图 9　益生菌对比安慰剂治疗儿童 FAP 治愈率的 Meta 分析漏斗图**

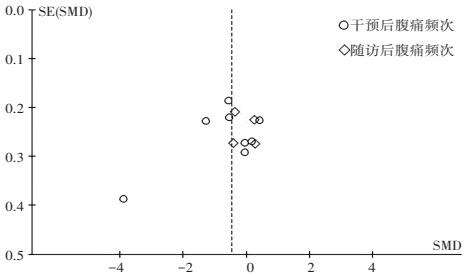



**图 10　益生菌对比安慰剂治疗儿童 FAP 关于腹痛发生频率的 Meta 分析漏斗图**

## 3　讨论

FAP 为功能性胃肠病(FGID)的一种,罗马Ⅳ标准里将 FGID 称为脑-肠互动异常,其症状的产生与胃肠动力紊乱、内脏高敏感性、自主神经功能失调以及肠道菌群失调等有关[16-18]。并且已有研究表明,FAP 患者肠道中双歧杆菌、乳酸杆菌数量较健康人群明显减少,而大肠埃希菌、肠球菌数量无明显差异[19]。肠道菌群分为共生菌、条件致病菌和病原菌三类,正常情况下肠道菌群间保持共生或拮抗的关系,共同维持肠道微生态的平衡,对人体健康发挥着至关重要的作用。其通过影响宿主的神经、免疫和内分泌活动以及神经通路的细菌代谢物分泌的相同机制来调节肠道疼痛[20-21],同时脑-肠轴在调节胃肠运动功能、内脏敏感性、机体应激反应及认知方面也发挥着十分重要的作用[22-23]。肠道菌群与脑-肠轴都能影响胃肠功能,并且两者之间存在双向联系,可互为影响[24]。通过补充益生菌可以干扰病原体,改善肠道屏障功能,并在免疫调节和神经递质的产生中起着重要作用[25],正是由于这些特性,益生菌已被建议作为 FAP 儿童的潜在治疗方法。近年来关于益生菌治疗儿童 FAP 的研究较多,但尚没有得出统一的结论。

本研究旨在分析益生菌治疗儿童 FAP 的临床疗效。本研究结果显示,与安慰剂比较,益生菌治疗儿童 FAP 在腹痛治愈率以及缓解腹痛程度上均有明显的优势,为临床治疗儿童 FAP 提供循证医学依据。但是,本荟萃分析存在一定的局限性:(1)纳入文献数量较少,结果仍需多中心大样本的随机对照试验证实;(2)纳入的研究本身存在所使用的益生菌菌种、服用疗程、结局评价工具以及评价标准的异质性;(3)其中有些研究观察的是腹痛为主的 FGID 患儿,且主要为肠易激综合征(IBS)患儿,而 FAP 患儿的研究数据有限;(4)由于数据有限,无法评估鼠李糖杆菌、罗伊乳杆菌等其他益生菌株或组合的全部潜在效果。因此,在今后临床研究中,可开展特定益生菌菌株或特定益生菌菌株联合治疗儿童 FAP 的 RCT 研究,尤其是在延长干预和随访周期内同时比较不同的益生菌菌株和剂量,同时在未来的研究中还应规范使用统一的结局评价工具,如腹痛评分标准、有效率评价标准等,这对临床意义重大。

综上所述,益生菌治疗儿童 FAP 在临床治愈率、缓解腹痛程度上与安慰剂相比有明显的优势,为临床使用益生菌治疗儿童 FAP 提供了一定的循证医学依据,但益生菌的种类、剂量及疗程的选择上仍有待开展多中心随机双盲对照试验以提供更有力的证据支撑。

## 参考文献:

[1] SPEE L A, LEEUWEN Y L, BENNINGA M A, et al. Prevalence, characteristics, and management of childhood functional abdominal pain in general practice [J]. Scand J Prim Health Care, 2013, 31(4): 197-202.

[2] KORTERINK J J, DIEDEREN K, BENNINGA M A, et al. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a Meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0126982.

[3] 李新贵. 益生菌类微生态制剂的临床应用[J]. 安徽医药, 2018, 22(7): 1395-1397.

[4] HOJSAK I. Probiotics in functional gastrointestinal disorders [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1125: 121-137. doi: 10.1007/5584_2018_321.

[5] EFTEKHARI K, VAHEDI Z, KAMALI A M, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus reuteri* for chronic functional abdominal pain in children [J]. Iran J Pediatr, 2015, 25(6): e2616.

[6] WEIZMAN Z, ABU-ABED J, BINSZTOK M. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of functional abdominal pain in childhood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Pediatr, 2014, 174: 160-164. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.003.

[7] MARAGKOUDAKI M, CHOULIARAS G, OREL R, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and a placebo both significantly reduced symptoms in children with functional abdominal pain [J]. Acta Paediatr, 2017, 106(11): 1857-1862.

[8] ROMANO C, FERRAU V, CAVATAIO F, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP) [J]. J

Paediatr Child Health, 2010, 50(10): E68-E71.
[9] JADREŠIN O, SILA S, TRIVIC I, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 is effective in the treatment of functional abdominal pain in children: results of the double-blind randomized study [J]. Clin Nutr, 2020, 39(12): 3645-3651.
[10] JADREŠIN O, HOJSAK I, MISAK Z, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the treatment of functional abdominal pain in children: RCT study [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64(6): 925-929.
[11] FRANCAVILLA R, MINIELLO V, MAGISTA A M, et al. A randomized controlled trial of lactobacillus GG in children with functional abdominal pain [J]. Pediatrics, 2010, 126(6): e1445-e1452.
[12] GAWRONSKA A, DZIECHIARZ P, HORVATH A, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25(2): 177-184.
[13] 吴启富. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊治疗儿童功能性腹痛 60 例[J]. 亚洲儿科病例研究, 2013, 1(1): 6-9.
[14] 陈文捷. 微生态制剂治疗儿童功能性再发性腹痛临床疗效观察[J]. 海峡药学, 2008, 20(11): 87-88.
[15] 陈国荣. 微生态制剂治疗儿童功能性再发性腹痛的疗效观察[J]. 临床研究, 2017, 25(8): 61-63.
[16] DROSSMAN D A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV [J]. Gastroenterology, 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
[17] KOPPEN I J, NURKO S, SAPS M, et al. The pediatric Rome IV criteria: what's new? [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 11(3): 193-201.
[18] ZEEVENHOOVEN J, KOPPEN I J, BENNINGA M A. The new Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers [J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2017, 20(1): 1-13.
[19] DIMIDI E, CHRISTODOULIDES S, SCOTT S M, et al. Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation [J]. Adv Nutr, 2017, 8(3): 484-494.
[20] RHEE S H, POTHOULAKIS C, MAYYER E A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 6(5): 306-314.
[21] CHICHLOWSKI M, RUDOLPH C. Visceral pain and gastrointestinal microbiome [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2015, 21(2): 172-181.
[22] 李宁宁, 方秀才. 脑-肠轴在肠易激综合征发病中的作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(2): 163-166.
[23] CARABOTTI M, SCIROCCO A, MASELLI M A, et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems [J]. Ann Gastroenterol, 2015, 28(2): 203-209.
[24] MAYER E A, SAVIDGE T, SHULMAN R J. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders [J]. Gastroenterology, 2014, 146(3): 1500-1512.
[25] SANCHEZ B, DELGADO S, BLANCO-MIGUEZ A, et al. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease [J]. Mol Nutr Food Res, 2017, 61(1). doi: 10.1002/mnfr.201600240.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2021-08-30 修回日期:2021-10-21)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.11.011

· 论著 ·

# 米力农注射液治疗儿童先天性心脏病合并重症肺炎及心力衰竭的疗效与安全性的 Meta 分析

张湘云,王亚洲,张笃飞 (海南省妇女儿童医学中心,海南省儿童医院,海口 570000)

[摘要]**目的**:系统评价米力农注射液治疗儿童先天性心脏病(CHD)合并重症肺炎及心力衰竭的疗效。**方法**:计算机检索 PubMed、EMBase、the Cochrane Library、万方数据库、中国医学生物文献数据库、中国知网,收集有关米力农注射液治疗儿童 CHD 合并重症肺炎及心力衰竭的随机对照试验(对照组给予常规对症治疗+多巴胺注射液或洋地黄,试验组给予常规对症治疗+米力农注射液),检索时限均为建库至 2018 年 8 月。由 2 名评价者独立选择文献、提取资料和评估方法学质量后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析,并使用 Jadad 系统评价质量。**结果**:共纳入 5 项随机对照试验,398 例患儿。与对照组比较,试验组总有效率(OR=1.25,95%CI 1.13~1.37,$P<0.01$)、心率平稳时间(SMD=-1.28,95%CI -1.65~-0.91,$P<0.01$)、呼吸或咳嗽症状平稳时间(SMD=-2.18,95%CI -4.02~-0.34,$P<0.05$)和心功能指标(LVEF)改善情况(SMD=1.14,95%CI 0.66~1.62,$P<0.01$)均具有明显优势。两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义(OR=1.31,95%CI 0.57~3.03,$P>0.05$)。**结论**:米力农治疗儿童 CHD 合并重症肺炎及心力衰竭可较快改善临床症状与心功能,提高总有效率。但由于文献质量的局限性,仍需大样本双盲随机试验的证据支持。

[关键词]米力农注射液;儿童;先天性心脏病;重症肺炎;心力衰竭;Meta 分析
[中图分类号]R725.4 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2022)11-0040-05

**作者简介**:张湘云(1983.06-),女,大学本科,主要从事儿童心血管疾病临床工作,E-mail:871711970@qq.com。
**通讯作者**:张笃飞(1974.07-),男,硕士,主任医师,主要从事儿童心血管疾病临床工作,E-mail:18689922455@163.com。