

DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2009.06.002

## 口服益生菌预防早产儿严重坏死性小肠结肠炎 疗效和安全性的 Meta 分析

程国强<sup>1</sup> 王来栓<sup>1</sup> 周文浩

**摘要 目的** 评价口服益生菌预防早产儿严重坏死性小肠结肠炎(NEC)的疗效和安全性。**方法** 制定原始文献的纳入标准、排除标准及检索策略,检索 PubMed、EMBASE、Ovid、Springer、中国期刊全文数据库、万方数据库、维普中文科技期刊数据库及中国生物医学文献光盘数据库等。应用 Cochrane 协作网推荐的方法评价文献质量。采用 RevMan 4.22 软件对满足纳入标准的有关口服益生菌预防早产儿严重 NEC(Ⅱ期及以上)的 RCT 研究进行 Meta 分析。主要观察指标为严重 NEC 的发生率、总病死率、NEC 相关病死率和院内感染导致脓毒症的发生率。**结果** 共检索到 107 篇文献,符合纳入标准的 10 项 RCT 研究(共 2 117 例早产儿)进入 Meta 分析,文献质量评价 8 篇为 A 级,1 篇为 B 级,1 篇为 C 级。各研究间的基线水平差异较大,出生体重,胎龄,益生菌应用的种类、剂量、开始应用时间和治疗持续时间等均有差异。Meta 分析结果表明,益生菌组可显著降低严重 NEC 的发生率和总病死率,OR 分别为 0.34(95% CI:0.22~0.55,  $P < 0.000 1$ )和 0.36(95% CI:0.22~0.58,  $P < 0.000 1$ )。无证据表明预防性口服益生菌可减少院内感染导致脓毒症的发生率和 NEC 相关的病死率,OR 分别为 0.94(95% CI:0.62~1.42)和 0.48(95% CI:0.16~1.47)。所有研究均未见口服益生菌导致相应菌株全身感染的发生。**结论** 预防性口服益生菌可显著降低早产儿严重 NEC 的发生率和总病死率。对低出生体重儿可给予口服益生菌预防 NEC 的发生。现有的研究尚不能证实预防性口服益生菌对超低出生体重儿的疗效和安全性。有关超低出生体重儿预防性口服益生菌的安全性和疗效仍有待大规模的临床多中心 RCT 研究予以明确。

**关键词** 早产儿; 益生菌; 坏死性小肠结肠炎; 超低出生体重儿; Meta 分析

### *The effect of oral probiotics on the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis of its efficacy and safety*

CHENG Guo-qiang<sup>1</sup>, WANG Lai-shuan<sup>1</sup>, ZHOU Wen-hao( Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 1 Equal contributions to the study )

**Corresponding Author:** ZHOU Wen-hao, E-mail: zhou\_wenhao@yahoo.com.cn

**Abstract Objective** To compare the efficacy and safety of prophylactic enteral probiotics administration versus placebo or no treatment in the prevention of severe NEC and sepsis in preterm infants. **Methods** Standard search strategy for the Cochrane Neonatal Review Group was performed by two review authors. Searches were made in PubMed, EMBASE, Ovid, Springer and CNKI databases with the terms "Preterm or newborn or infants or very low birth weight or extremely low birth weight and probiotics or lactobacillus or bifidobacterium or saccharomyces and necrosis enterocolitis. Only randomized or quasi-randomized controlled trials which involved enteral administration of any live microbial supplement ( probiotics ) and measured at least one prespecified clinical outcome such as morbidity of severe NEC, sepsis or mortality were considered. Standard methods of the Cochrane Collaboration and its Neonatal Group were used to assess the methodological quality of the trials. RevMan 4.22 software was used to make meta analysis. **Results** 107 literatures were reviewed. The studies including full-term infants RCTs(  $n = 52$  ), reviews(  $n = 17$  ), commentators(  $n = 4$  ), documents not meeting the major results of the meta analysis(  $n = 15$  ), case-control studies(  $n = 3$  ), self-control studies(  $n = 2$  ), not randomized studies(  $n = 2$  ), data undetailed and to contact the author unsuccessfully studies(  $n = 10$  ) were excluded. Ten eligible trials randomizing 2 117 infants( 1 056 of treatment group and 1 061 of control group ) were included. The results of quality assessment were that 8 studies were A, 1 was B and 1 was C. Included trials were highly variable with regard to enrollment criteria such as birth weight and gestational age, baseline risk of NEC in the control group, timing, dose, formulation

**作者单位** 复旦大学附属儿科医院新生儿科, 卫生部新生儿疾病重点实验室 上海, 201102; 1 并列第一作者  
**通讯作者** 周文浩, E-mail: zhou\_wenhao@yahoo.com.cn

of the probiotics, and feeding regimens. Data regarding extremely low birth weight (ELBW) infants were few. In a meta analysis of trial data, enteral probiotics supplementation significantly reduced the incidence of severe NEC (stage II or above) (OR = 0.34, 95% CI: 0.22 - 0.55) and mortality (OR = 0.36, 95% CI: 0.22 - 0.58). There was no evidence on significant incidence reduction in nosocomial sepsis (OR = 0.94, 95% CI: 0.62 - 1.42) or in NEC-related deaths (OR = 0.48, 95% CI: 0.16 - 1.47). The hospitalized days were longer in treatment group than that in control group ( $P < 0.01$ ). The included trials were reported no systemic infection with the probiotics supplemental organism. **Conclusions** Enteral supplementation of probiotics reduced the risk of severe NEC and mortality in preterm infants. This analysis supports a change in practice in premature infants  $> 1\ 000$  g at birth. The safety and efficacy of administration of probiotic supplements could not be made in ELBW. A large randomized controlled trial is required to investigate the potential benefits and safety profile of probiotics supplementation in ELBW infants.

**Key words** Preterm; Probiotics; Necrotizing enterocolitis; Extremely low birth weight; Meta analysis

坏死性小肠结肠炎(NEC)是早产儿最常见的并发症之一,在活产婴儿中发病率为1‰~3‰。NEC主要发生于早产儿,尤其是极低出生体重儿(VLBW)和超低出生体重儿(ELBW),发病率分别为7%~14%和20%~40%。NEC病死率和神经系统预后不良的发生率也较高,病死率为10%~30%<sup>[1]</sup>。美国国立儿童健康和人类发展研究所的研究提示,NEC患儿神经系统发育不良和脓毒症的发生率显著增加<sup>[2,3]</sup>,全静脉营养相关并发症的发生率增加,住院时间延长。20%~40%的NEC患儿需要外科手术治疗,约1/3的NEC患儿发生肠穿孔<sup>[4]</sup>。尽管近年来新生儿监护技术和营养支持技术已有显著提高,但近20年来NEC的发生率并无显著降低,仍然是NICU的主要疾病和早产儿死亡的主要原因之一<sup>[5]</sup>。

NEC的确切发病机制尚不清楚,但肠道内细菌定植是NEC发生所必需的。与足月儿相比,发生NEC的高危儿存在异常定植细菌,而缺乏正常肠道菌群定植或定植的时间较晚<sup>[6,7]</sup>。

益生菌是活的微生物制剂,定植在肠腔内有益于宿主。早产小鼠模型的研究表明,益生菌可降低NEC的发生率<sup>[8]</sup>。临床研究也提示益生菌可减少高危新生儿NEC或院内感染导致脓毒症的发生率<sup>[9]</sup>。然而经肠道给予益生菌,理论上可增加继发性细菌脓毒症的危险性,尽管目前很少有证据支持这一假说,但也有乳酸杆菌脓毒症的个案报道<sup>[10]</sup>。益生菌预防早产儿(包括ELBW)NEC发生的作用仍不清楚。

因此,本研究检索2009年6月前发表的口服益生菌预防早产儿NEC的相关文献,应用Meta分析方法对符合纳入标准的研究进行定性和定量分析,旨在评价口服益生菌预防早产儿严重NEC的疗效和安全性,为NEC的预防提供依据。

## 1 方法

**1.1 文献纳入标准** 同时满足以下条件的文献被纳入:①研究对象为胎龄 $< 37$ 周(和)出生体重 $< 2\ 500$  g的早产儿;②RCT或半随机对照研究,发表形式和语种不限,盲法

和非盲法均纳入;③干预类型为益生菌组口服任何剂量的任何活菌制剂(益生菌),且疗程超过7 d;对照组给予安慰剂或支持治疗。

**1.2 文献排除标准** 符合下列条件之一的文献均被排除:①未设置对照组,历史性对照试验和病例对照试验;②随机方法不正确;③没有本研究设定的主要和次要观察指标。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 主要指标** 根据Bell标准<sup>[11]</sup>定义的严重NEC(II期及以上)发生率,院内感染导致脓毒症的发生率(以出生5 d后的血培养或脑脊液培养阳性明确诊断)。

**1.3.2 次要指标** 总病死率;NEC相关病死率;预防性口服益生菌所致的相应菌株全身感染发生率;静脉营养天数;达到全肠道喂养所需天数;总住院天数;NICU住院天数;体重增长;III度及以上颅内出血发生率;慢性肺病(CLD)、脑室周围白质软化(PVL)及早产儿视网膜病(ROP)的发生率;神经系统发育不良预后(纠正胎龄18个月时脑瘫、认知障碍、耳聋和视力障碍)的发生率。

### 1.4 文献检索策略

**1.4.1 数据库** Cochrane图书馆临床对照试验数据库、PubMed、EMBASE、Ovid、Springer、中国期刊全文数据库、万方数据库、维普中文科技期刊数据库及中国生物医学文献光盘数据库,检索文献时间均从建库至2009年6月。此外还手工检索会议记录和专题论文集(来源于复旦大学附属儿科医院拥有的资料)。

**1.4.2 中英文检索式** 英文检索式"Preterm OR newborn OR infants OR Very low birth weight OR Extremely low birth weight) AND (probiotics OR lactobacillus OR bifidobacterium OR saccharomyces) AND necrosis enterocolitis"。中文检索式"早产儿或新生儿或低出生体重儿或极低出生体重儿或超低出生体重儿,坏死性小肠结肠炎"。

**1.4.3 原文获取途径** 检索电子期刊全文数据库获取或直接与作者联系获取。

### 1.5 文献质量评价方法

**1.5.1 纳入和排除文献** 由2名评价者在对作者和单位等情况不知晓的条件下完成。评价者按照检索策略独立完

成初步检索,独立核对文献摘要,同时对入选文献的设计、实施和分析过程进行再评价。2名评价者有分歧时,通过讨论决定。

1.5.2 资料提取 ①一般信息:编号、评价员、文献题目、作者及联系方式、原始文献出处、语种、是否有资助、样本量及随机化方法;②研究对象的一般情况:性别、年龄和出生体重;③干预措施:所用药物名称、药物剂量和给药途径等;④临床主要观察指标和次要观察指标。

1.5.3 临床试验质量评价 对纳入 RCT 文献方法学的质量评价采用 Jadad 记分法。由 2 名评价者分别根据减少偏倚的最主要元素独立进行质量评价:①选择偏倚(分配隐藏方案的实施);②实施偏倚(对干预方法实施者实行的盲法);③失访偏倚(随机化后排除或失访);④测量偏倚(结局评价的盲法)。如 4 条质量评价标准均完全满足,则该研究存在选择、实施、失访和测量偏倚的可能性最低,评为 A 级;如果其中任一条或多条质量评价标准仅为部分满足(或不清楚),则该研究存在偏倚的可能性为中等,评为 B 级;如果其中任一条或多条质量评价标准完全不满足,则该研究存在偏倚的可能性为高度,评为 C 级。2 名评价者有分歧时,通过讨论决定。

1.5.4 偏倚状况分析 采用 Egger's 回归和漏斗图检验是否存在发表偏倚。

1.6 统计学方法 采用 RevMan 4.22 软件进行 Meta 分析,将资料进行定量综合。首先进行异质性检验,研究间异质性采用  $\chi^2$  检验,  $P \geq 0.1$  为研究间具有统计学同质性,采用固定效应模型分析;  $P < 0.1$  为研究间具有统计学异质性,采用随机效应模型分析。对无法进行 Meta 分析的文献进行描述性分析。计数资料选取 OR 及其 95% CI 表示,计量资料以 WMD 及其 95% CI 表示,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般情况 共检索到文献 107 篇,其中英文文献 95 篇,中文文献 6 篇,其他语种文献包括土耳其语、德语、瑞典语和法语共 6 篇,6 篇文献均有英文摘要。经过阅读摘要有 19 篇文献初筛被纳入,进一步阅读全文及与作者联系后,依据纳入和排除标准,最终纳入 10 篇英文文献<sup>[12~21]</sup>(图 1)。10 项研究中益生菌组纳入 1 056 例患儿,对照组纳入 1 061 例患儿。尽管所有纳入文献的研究对象均为胎龄 <37 周(和)出生体重 <2 500 g 的早产儿,但入选标准各研究间差异较大。文献<sup>[12,15~17,19]</sup>仅根据出生体重选择研究对象,文献<sup>[14,18]</sup>仅根据胎龄选择研究对象,文献<sup>[13,20,21]</sup>同时根据胎龄和出生体重选择研究对象。纳入的所有文献均包括 VLBW,文献<sup>[19,21]</sup>明确表明研究对象包括 ELBW。所有研究均给予不同种类和不同剂量的益生菌;各研究益生菌开始应用的时间和持续治疗时间不

尽相同。所有的研究主要结局包括严重 NEC、各种原因导致的死亡和院内感染导致脓毒症的发生率。纳入文献的基本情况见表 1。

2.2 文献质量 10 项研究均提及了随机分组,其中 9 篇文献<sup>[12,13,15~21]</sup>描述了具体随机方法,1 篇文献<sup>[14]</sup>未描述;8 篇文献<sup>[12~14,16,18~21]</sup>采用了分配隐藏方案,2 篇文献<sup>[15,17]</sup>未提及;9 篇文献<sup>[13~21]</sup>采用了研究者盲法,1 篇文献<sup>[12]</sup>未采用;9 篇文献<sup>[13~21]</sup>对于失访和退出进行了解释和说明,1 篇文献<sup>[12]</sup>未说明。10 项研究均报道了益生菌组和对照组的基线资料,两组基线资料差异均无统计学意义,具有可比性。其中 8 篇评为 A 级,1 篇评为 B 级,1 篇为 C 级(表 2)。

对报道严重 NEC 发生率的 10 篇文献<sup>[12~21]</sup>进行 Egger's 回归分析,并绘制漏斗图,提示存在发表偏倚(图 2)。

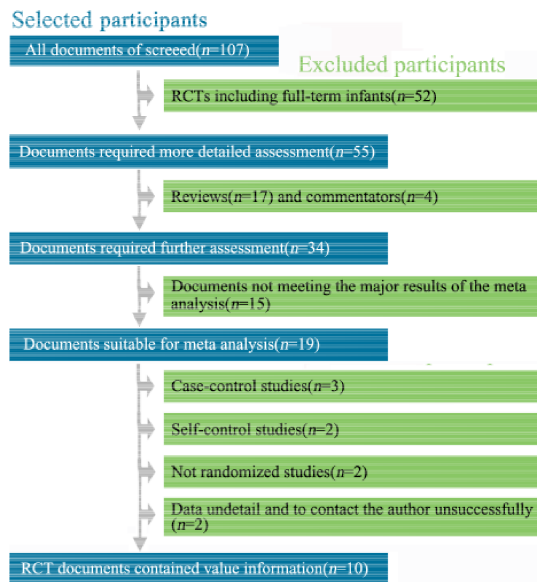


图 1 文献选择过程  
Fig 1 Studies selection process

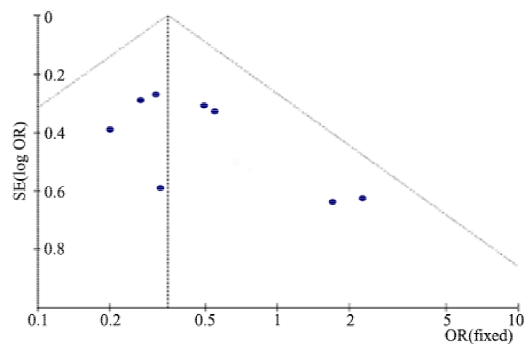


图 2 发表偏倚的漏斗图  
Fig 2 Funnel plot for publication bias

表1 纳入文献的一般情况

Tab 1 Basic data of included studies

Study	Design	n1/n2	GA /Birth weight	Probiotic agents	Dosage and duration	Feeding	Primary result
Kitajima 1997 <sup>[12]</sup>	RCT	45/46	<1 500 g	BB	0.5 × 10 <sup>9</sup> , once daily from first feed for 28 days	MM or FM	Gut colonization by BB
Dani 2002 <sup>[13]</sup>	Quasi-RCT	295/290	<33 weeks or <1 500 g	LBG	6 × 10 <sup>9</sup> CFU, once daily from first feed till discharge	MM, FM or DM	UTI, sepsis, NEC
Costalos 2003 <sup>[14]</sup>	RCT	51/36	28-32 weeks	SB	1 × 10 <sup>9</sup> · kg <sup>-1</sup> , twice daily from first feed for 30 days	FM	Gut function, stool colonisation
Bin-Nun 2005 <sup>[15]</sup>	RCT	72/73	<1 500 g	BI, ST, BBB	BI 0.35 × 10 <sup>9</sup> CFU, ST 0.35 × 10 <sup>9</sup> CFU, BBB 0.35 × 10 <sup>9</sup> CFU, once daily from first feed to 36 weeks corrected age	MM or FM	NEC
Lin 2005 <sup>[16]</sup>	RCT	180/187	<1 500 g	LBA, BI	LBA 1004356 and BI 1015697, twice daily from day 7 to discharge	MM or FM	NEC
Manzoni 2006 <sup>[17]</sup>	RCT	39/41	<1 500 g	LBC	6 × 10 <sup>9</sup> CFU, once daily from third day of life to six week or discharge	MM or DM	Gut colonisation by candida species
Mohan 2006 <sup>[18]</sup>	RCT	21/17	<37 weeks	BBL	1.6 × 10 <sup>9</sup> CFU, once daily from day 1 to day 3; 4.8 × 10 <sup>9</sup> CFU, once daily from day 4 to day 21	FM	Gut colonisation by BBL and enteric pathogens
Lin 2008 <sup>[19]</sup>	RCT	217/217	<1 500 g	BBB, LBA	LBA NCDO 1 748 and BBB NCDO 1 453, twice daily for 6 weeks	MM or FM	NEC or death
Samanta 2009 <sup>[20]</sup>	RCT	91/95	<32 weeks or <1 500 g	BI, BBB, LBA	BI, BBB and LBA, 2.5 × 10 <sup>9</sup> CFU, twice daily from first feed till discharge	MM	NEC, sepsis and death
Rougé 2009 <sup>[21]</sup>	RCT	45/49	<32 weeks or <1 500 g	BB 536-LGG	BB 536-LGG, 0.5 × 10 <sup>8</sup> CFU, once daily from first feed till discharge	MM or FM	Enteral feeding toleration and weight gain

Notes n1/n2: probiotics group/control group; GA: gestation age; BB: bifidobacterium breve; LBG: lactobacillus GG; SB: saccharomyces boulardii; BI: bifidobacteria infantis; ST: streptococcus thermophilus; BBB: bifidobacterium bifidus; LBA: lactobacillus acidophilus; LBC: bifidobacterium lactis; CFU: colony-forming unit; MM: mother's milk; FM: formula milk; DM: donor milk; UTI: urinary tract infection

表2 纳入文献质量评价结果

Tab 2 Quality assessment of included studies

Study	Generation of random	Allocation concealed	Blind-investigator	Blind of outcome assessors	Loss of follow-up	Baseline similarity	Quality grade
Kitajima 1997 <sup>[12]</sup>	Clear	Yes	No	No	Unknown	Similar	C
Dani 2002 <sup>[13]</sup>	Clear	Yes	Yes	Yes	Yes	Similar	A
Costalos 2003 <sup>[14]</sup>	Unknown	Yes	Yes	Yes	Yes	Similar	A
Bin-Nun 2005 <sup>[15]</sup>	Clear	Unknown	Yes	Unknown	Yes	Similar	B
Lin 2005 <sup>[16]</sup>	Clear	Yes	Yes	Yes	Yes	Similar	A
Manzoni 2006 <sup>[17]</sup>	Clear	No	Yes	Yes	Yes	Similar	A
Mohan 2006 <sup>[18]</sup>	Clear	Yes	Yes	Yes	Yes	Similar	A
Lin 2008 <sup>[19]</sup>	Clear	Yes	Yes	Yes	Yes	Similar	A
Samanta 2009 <sup>[20]</sup>	Clear	Yes	Yes	Yes	Yes	Similar	A
Rougé 2009 <sup>[21]</sup>	Clear	Yes	Yes	Yes	Yes	Similar	A

2.3 两组严重 NEC 的发生率比较 所有纳入的文献均报道了益生菌组和对照组严重 NEC 的发生率。异质性检验,  $P=0.54$ , 研究间具同质性, 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,  $OR=0.34$  (95% CI: 0.22 ~ 0.55), 提示益生

菌组可显著降低严重 NEC 的发生率,  $P < 0.000 1$  (图 3)。仅有 1 篇文献<sup>[19]</sup>报道了 ELBW 严重 NEC 的发生率, 显示益生菌组有降低严重 NEC 发生率的趋势, 但差异无统计学意义,  $OR=0.42$ , 95% CI: 0.12 ~ 1.49,  $P=0.18$  (图 3)。

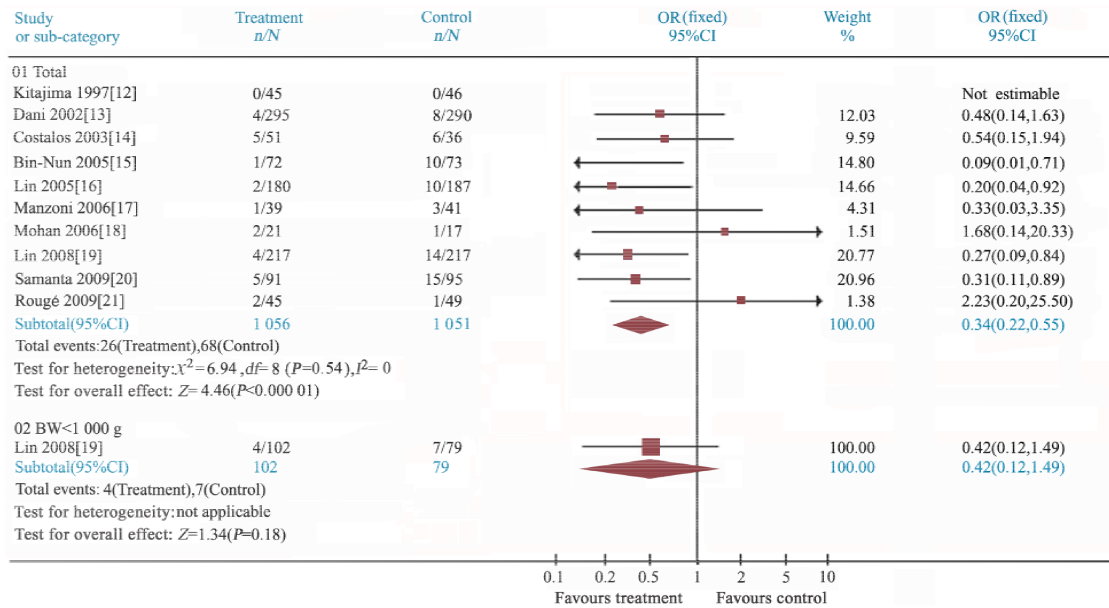


图3 益生菌组和对对照组严重 NEC 发生率的 Meta 分析  
Fig 3 Meta analysis of the incidence of severe NEC in treatment and control groups

2.4 两组总病死率比较 7 篇文献<sup>[13,15~17,19~21]</sup>报道了益生菌组和对对照组的总病死率。异质性检验,  $P=0.83$ , 研究间具同质性, 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,  $OR=0.36$  (95% CI: 0.22 ~ 0.58), 提示益生菌组总病死

率显著低于对照组,  $P<0.000 1$  (图 4)。仅有 1 篇文献<sup>[19]</sup>报道了 ELBW 的总病死率, 显示益生菌组有降低总病死率的趋势, 但差异无统计学意义,  $OR=0.06$ , 95% CI: 0.00 ~ 0.99,  $P=0.05$  (图 4)。

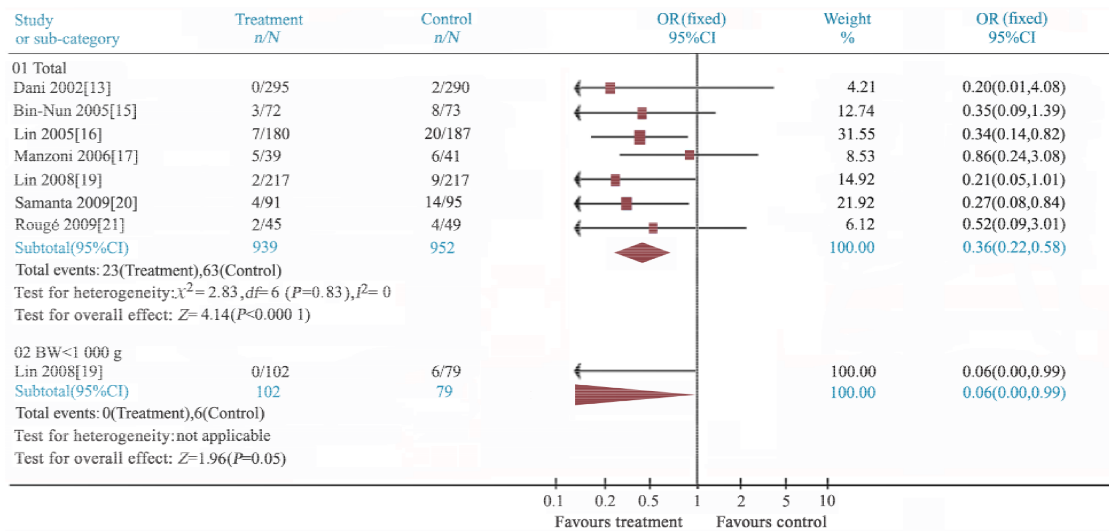


图4 益生菌组和对对照组总病死率的 Meta 分析  
Fig 4 Meta analysis of total mortality in treatment and control groups

2.5 两组 NEC 相关病死率分析 4 篇文献<sup>[13,15,19,21]</sup>报道了益生菌组和对对照组的 NEC 相关病死率。异质性检验,  $P=0.47$ , 研究间具同质性, 采用固定效应模型分析。Meta 分

析结果显示,  $OR=0.48$  (95% CI: 0.16 ~ 1.47), 提示益生菌组 NEC 相关病死率与对照组差异无统计学意义,  $P=0.20$  (图 5)。未见 ELBW 关于 NEC 相关病死率的资料报道。

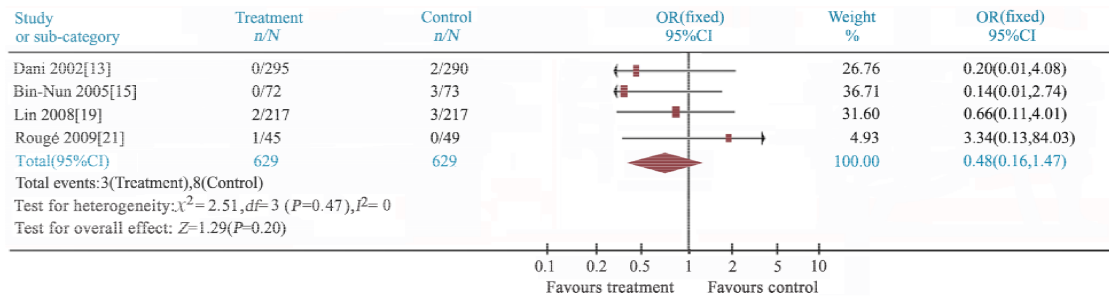


图5 益生菌组和对照组 NEC 相关病死率的 Meta 分析

Fig 5 Meta analysis of the mortality related to NEC in treatment and control groups

2.6 两组院内感染导致脓毒症的发生率 9 篇文献<sup>[12~17,19~21]</sup>报道了益生菌组和对照组院内感染导致脓毒症的发生率。异质性检验,  $P=0.02$ , 研究间具异质性, 采用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示,  $OR = 0.94$  (95% CI: 0.62 ~ 1.42), 提示益生菌组院内感染导致脓毒症的发生率与对照组差异无统计学意义,  $P=0.77$  (图 6)。

2.6 两组院内感染导致脓毒症的发生率 9 篇文献<sup>[19,21]</sup>报道了 ELBW 院内感染导致脓毒症的发生率, 异质性检验  $P=0.98$ , 研究间具同质性, 采用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示,  $OR = 1.75$  (95% CI: 0.92 ~ 3.33), 提示 ELBW 预防性口服益生菌组院内感染导致脓毒症的发生率与对照组差异无统计学意义,  $P=0.09$  (图 6)。

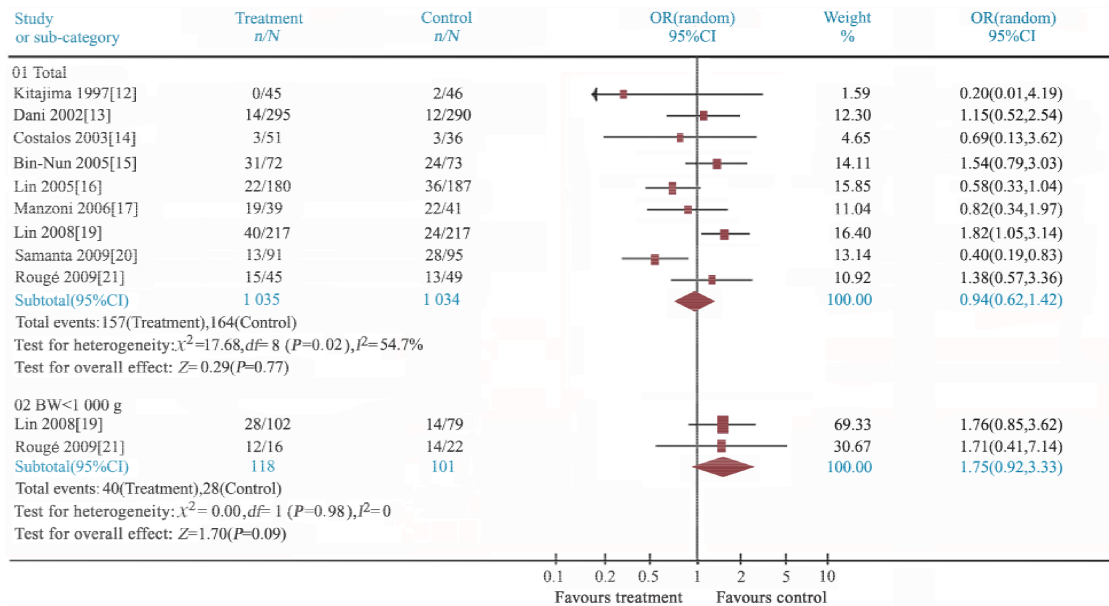


图6 益生菌组和对照组院内感染导致脓毒症发生率的 Meta 分析

Fig 6 Meta analysis of the incidence of sepsis in treatment and control groups

2.7 两组静脉营养的天数 共检索到 3 篇文献<sup>[13,16,17]</sup>, 报道了益生菌组和对照组静脉营养的天数。异质性检验,  $P=0.18$ , 研究间具同质性, 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,  $WMD = 0.45$  (95% CI: -0.53 ~ 1.43), 益生菌组静脉营养的天数与对照组差异无统计学意义,  $P=0.37$  (图 7)。所有纳入文献未见 ELBW 静脉营养天数的资料报道。

2.8 两组达到全肠道喂养所需天数 6 篇文献<sup>[12,15,17,19~21]</sup>报道了益生菌组和对照组达到全肠道喂养所需天数。异质性检验,  $P < 0.1$ , 研究间具异质性, 采用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示,  $WMD = -1.98$  (95% CI: -4.90 ~ 0.94), 提示益生菌组达到全肠道喂养的时间与对照组差异无统计学意义,  $P=0.18$  (图 8)。未见 ELBW 达到全肠道喂养所需天数的资料报道。

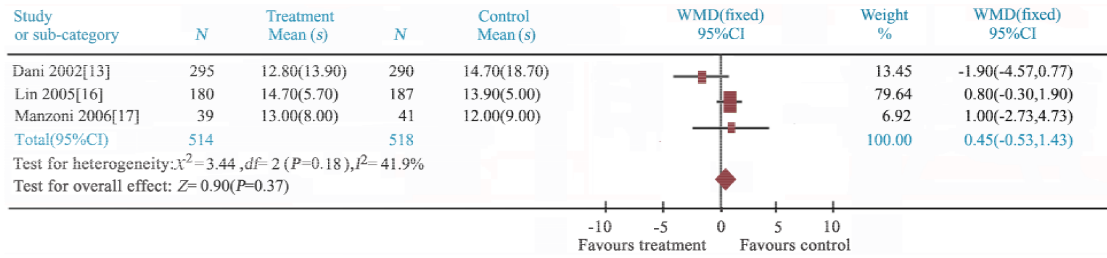


图7 益生菌组和对照组静脉营养天数的 Meta 分析

Fig 7 Meta analysis of days of parenteral nutrition in treatment and control groups

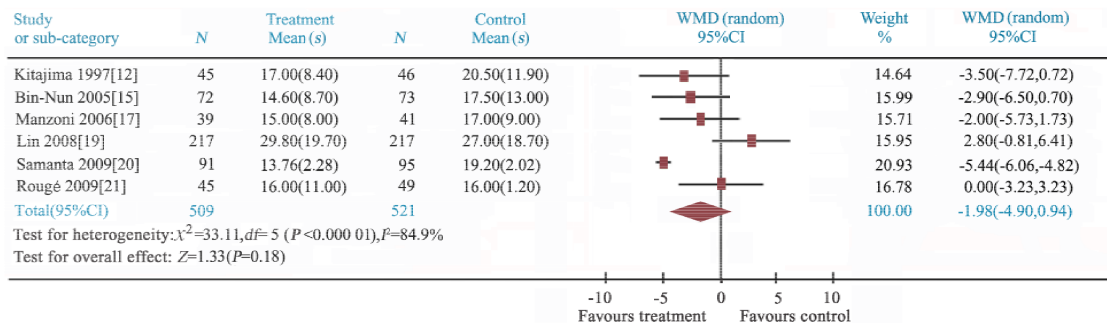


图8 益生菌组和对照组达到全肠道喂养所需天数的 Meta 分析

Fig 8 Meta analysis of days to achieve full enteral feeding in treatment and control groups

2.9 住院天数 3 篇文献<sup>[16,20,21]</sup>报道了益生菌组和对照组的住院天数。异质性检验,  $P=0.65$ , 研究间具同质性, 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,  $WMD = -2.00$

(95% CI:  $-2.77 \sim -1.23$ ), 提示益生菌组住院天数与对照组差异有极显著统计学意义,  $P < 0.00001$  (图 9)。未见 ELBW 住院天数的资料报道。

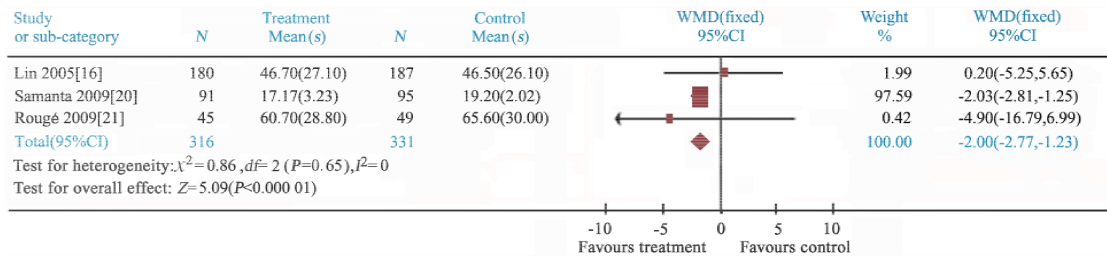


图9 益生菌组和对照组住院天数的 Meta 分析

Fig 9 Meta analysis of duration ( days ) of hospitalization in treatment and control groups

2.10 两组 NICU 住院天数 3 篇文献<sup>[16,17,19]</sup>报道了益生菌组和对照组的 NICU 住院天数。异质性检验,  $P=0.41$ , 研究间具同质性, 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,  $WMD = 1.54$  (95% CI:  $-1.70 \sim 4.79$ ), 提示益生菌组 NICU 住院天数与对照组差异无统计学意义,  $P=0.35$  (图 10)。未见 ELBW 关于 NICU 住院天数的资料报道。

数、每天增长克数或每天每公斤增长克数评估), 故结果无法进行 Meta 分析。

2.11 两组体重增长 3 篇文献<sup>[14,16,21]</sup>报道了益生菌组和对照组的体重增长情况, 均未提示两组差异有统计学意义。因 3 项研究体重增长的评估方法不同( 分别按每周增长克

2.12 两组 III 度及以上颅内出血发生率 3 篇文献<sup>[16,19,20]</sup>报道了益生菌组和对照组 III 度及以上颅内出血的发生率。异质性检验,  $P=0.98$ , 研究间具同质性, 采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,  $OR = 0.61$  (95% CI:  $0.34 \sim 1.10$ ), 益生菌组 III 度及以上颅内出血的发生率与对照组差异无统计学意义 (  $19/488$  vs  $31/499, P=0.10$  )。未见 ELBW 关于 III 度及以上颅内出血发生率的资料报道。

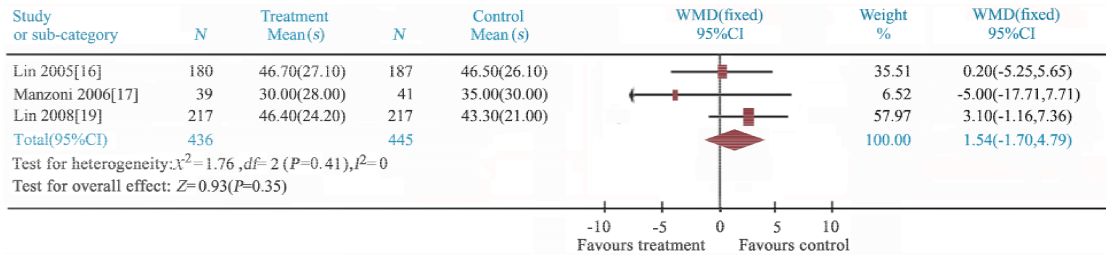


图 10 益生菌组和对照组 NICU 住院天数的 Meta 分析

Fig 10 Meta analysis of duration ( days ) hospitalized in NICU in treatment and control groups

2.13 两组其他并发症的发生率 1 篇文章<sup>[19]</sup>报道了益生菌组和对照组 CLD 及 PVL 的发生率。益生菌组和对照组 CLD 的发生率分别为 32.1% 和 23.2%，多因素回归分析显示，OR=0.89(95% CI:0.52~1.54)；益生菌组和对照组 PVL 的发生率分别为 6.0% 和 4.2%，多因素回归分析显示，OR=0.79(95% CI:0.32~1.92)；两组 CLD 和 PVL 发生率的差异均无统计学意义。1 篇文章<sup>[17]</sup>报道了两组 ROP 发生率，益生菌组和对照组 ROP 的发生率分别为 40% 和 45%，两组差异无统计学意义( $P=0.30$ )。

2.14 与口服益生菌相关的全身感染发生率 所有纳入的文献均未见口服益生菌导致相关菌株全身感染的发生。

2.15 神经系统发育不良预后的发生率 所有纳入的文献均无相关报道。

### 3 讨论

3.1 文献质量和证据强度 本 Meta 分析纳入了 8/10 篇 A 级证据, B 级和 C 级各 1 篇文章, 样本量也不大, 说明本研究总体上文献质量和证据强度是较高的。纳入文献均采用随机方法, 1 篇文章<sup>[15]</sup>未提及分配隐藏方案, 选择偏倚的可能性不大。9 篇文章<sup>[13~21]</sup>明确采用双盲法, 1 篇文章<sup>[12]</sup>未采用, 该研究占总样本量比例较小(91/2117 例), 所以对测量偏倚的影响不大。纳入的所有文献中仅有 1 篇文章<sup>[12]</sup>未提及随访和失访问题, 失访偏倚的可能性不大。纳入的所有文献益生菌组和对照组的基本资料均具有可比性。本研究 2 篇文章<sup>[18,21]</sup>报道了口服益生菌后严重 NEC 的发生率有增高趋势, 3 篇文章<sup>[12,13,16]</sup>有降低趋势, 4 篇文章<sup>[15,16,19,20]</sup>证明可降低严重 NEC 的发生率, 1 篇文章<sup>[12]</sup>报道未发生 NEC, 从漏斗图分析可见存在发表偏倚, 可能与口服益生菌所致的负性作用的研究较难发表, 抑或这一类研究较少有关。这在一定程度上影响本研究结果的判读。纳入的文献仅有 3 篇<sup>[13,16,19]</sup>对样本量进行了估计, 且均为大样本设计较好的资料, 占纳入病例的 65.5%(1386/2117 例), 因此对结果的解释还是应该慎重。

3.2 预防性口服益生菌的疗效 Meta 分析结果提示早产儿预防性口服益生菌可显著降低严重 NEC 的发生率和总病死率; NEC 相关病死率两组间差异无统计学意义。由于

益生菌具有降低肠道致病菌的数量和侵袭, 促进胃肠道发育和功能成熟的作用, 因此口服益生菌有益于降低疾病的严重程度<sup>[22]</sup>。但对此结果进行解释时仍应慎重, 应考虑到患儿特征、开始给予益生菌的时间、益生菌的种类和剂量。另外, 尽管已严格定义 NEC 和分期, 但对 NEC 的管理和外科干预指征在各个新生儿病房均不一致。目前的研究在入选标准和喂养方式上也不一致, 母乳喂养可影响 NEC 的发生率。乳酸杆菌和双歧杆菌是最常应用的益生菌。每一种益生菌在不同的人群有不同的定植率。何种益生菌较好, 或联合应用益生菌效果是否更好目前仍不清楚。

尽管有 5 篇文章<sup>[12,14,16,17,20]</sup>结果表明给予益生菌可预防院内感染导致脓毒症的发生, 但 Meta 分析结果并未显示差异有统计学意义。所有纳入的文献中仅 2 篇文章对发生 NEC 的高危人群 ELBW 进行了报道, 但因病例数较少, 益生菌对 ELBW 的疗效仍不能作出评价<sup>[19,21]</sup>。院内感染导致脓毒症的病原菌可为革兰阴性菌、革兰阳性菌及其他致病菌, 所有文献均未进行病原菌的比较。另外, 院内感染导致脓毒症的发生率受多重因素的影响, 如胎龄、出生体重、机械通气、脐动静脉置管、外周中心静脉置管和抗生素应用等, 所有研究对多重因素的影响均未进行进一步的分析。上述因素可能是造成结果存在差异的原因。由于院内感染导致脓毒症的发生机制较复杂, 单独应用益生菌可能不足以降低院内感染导致脓毒症的发生率。

本 Meta 分析结果表明, 预防性口服益生菌可显著缩短总住院天数, 但对 NICU 住院天数无显著影响。益生菌组达到全肠道喂养所需天数与对照组差异无统计学意义, 但研究间具异质性, 据此不能得出肯定的结论, 仍需喂养方式具有可比性的大样本 RCT 研究来评价。预防性口服益生菌对早产儿其他并发症如严重的颅内出血、CLD、PVL 和 ROP 的发生率与对照组差异均无统计学意义。由于相关的研究资料较少, 尚不能得出肯定的结论。有关远期随访的结局如神经系统发育、儿童胃肠道发育、呼吸系统和过敏性疾病等, 至今尚未见文献报道。

3.3 预防性口服益生菌的安全性 早产儿应用益生菌的安全性也是一个重要问题。已有新生儿乳酸杆菌脓毒症的报道<sup>[10]</sup>, 但均发生于短肠综合征的早产儿。本研究纳入的



所有文献均未报道口服益生菌导致相应菌株全身感染的发生,因此从本 Meta 分析结果可以认为预防性口服益生菌是安全的,患儿可很好耐受。但是,对免疫功能较弱的 ELBW 口服益生菌时仍应该慎重。本 Meta 分析仅 1 篇文章<sup>[14]</sup>应用酵母菌作为益生菌,婴儿耐受性较好,粪便检查示大肠埃希菌和肠球菌的数量减少,双歧杆菌和链球菌的数量增加,但样本量较小( $n=87$ ),且酵母菌治疗期间真菌脓毒症的发生已有报道<sup>[23]</sup>,故安全性仍需要大规模的临床研究进一步评估。

3.4 本 Meta 分析的不足之处和局限性 尽管本 Meta 分析应用了完整和广泛的文献检索方法,以减少发表偏倚;同时为减少分析的偏差,Meta 分析的每一步均由 2 名作者独立完成。但结果的有效性仍然受到下列因素的影响:①大多数研究<sup>[12,14,15,17,18,21]</sup>的样本量较小,所纳入的文献间存在发表偏倚;②入选标准各研究间差异较大;③所纳入的研究应用益生菌的种类和剂量也不同;④喂养方式存在差异,ELBW 的资料较少。

3.5 结论 ①预防性口服益生菌可显著降低早产儿严重 NEC 的发生率和总病死率,研究结果支持对出生体重 > 1 000 g 的早产儿给予预防性口服益生菌。对于 ELBW 预防性口服益生菌的疗效和安全性缺乏充分的资料,不能按照 VLBW 的处理方式给予口服益生菌。②进一步的研究方向:需要涉及 ELBW 的大样本 RCT 研究证实预防性口服益生菌的安全性,获取严重 NEC 发生率、病死率和脓毒症发生率的数据资料;对早产儿其他并发症的影响和远期疗效也应进一步观察;对益生菌功能做更多了解,通过更安全、有效的制剂和更长的干预时间进行研究。

### 参考文献

[1] Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*, 2005, 115(3):696-703

[2] Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*, 2004, 292(19):2357-2365

[3] Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 2002, 110(2 Pt 1):285-291

[4] Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol*, 2003, 8(6):449-459

[5] Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet*, 2006, 368(9543):1271-1283

[6] Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J*, 2001, 15(8):1398-1403

[7] Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis*, 2003, 16(4):349-355

[8] Caplan MS, Miller-Catchpole R, Kaup S, et al. Bifidobacterial supplementation reduces the incidence of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Gastroenterology*, 1999, 117(3):577-583

[9] Schanler RJ. Probiotics and necrotizing enterocolitis in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2006, 91(6):395-397

[10] Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 38(4):457-458

[11] Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*, 1978, 187(1):1-7

[12] Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, et al. Early administration of *Bifidobacterium breve* to preterm infants: randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1997, 76(2):101-107

[13] Dani C, Biadaioli R, Bertini G, et al. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate*, 2002, 82(2):103-108

[14] Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Hum Dev*, 2003, 74(2):89-96

[15] Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr*, 2005, 147(2):192-196

[16] Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 2005, 115(1):1-4

[17] Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(12):1735-1742

[18] Mohan R, Koebnick C, Schildt J, et al. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(11):4025-4031

[19] Lin HC, Hsu CH, Chen HL, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 2008, 122(4):693-700

[20] Samanta M, Sarkar M, Ghosh P, et al. Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight newborns. *J Trop Pediatr*, 2009, 55(2):128-131

[21] Rougé C, Piloquet H, Butel MJ, et al. Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(6):1828-1835

[22] Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(6):478-485

[23] Perapoch J, Planes AM, Querol A, et al. *Fungemia* with *Saccharomyces cerevisiae* in two newborns, only one of whom had been treated with ultra-levura. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000, 19(6):468-470

(收稿日期: 2009-09-01 修回日期: 2009-10-14)  
(本文编辑:张萍)