

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.07.038

益生菌治疗妊娠期便秘疗效的 Meta 分析*

黄玉普¹, 李运明^{2△}, 李希¹, 谢梦瑶¹, 刘颖¹

(1. 四川省第二中医医院, 四川 成都 610031; 2. 中国人民解放军西部战区总医院信息科, 四川 成都 610083)

摘要:目的 系统评价益生菌治疗妊娠期便秘的临床疗效。方法 检索 PubMed, Embase, The Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, CBM, 中文科技期刊全文数据库(VIP), 中国知网(CNKI), 万方数据库(WanFang Data), 收集关于益生菌治疗妊娠期便秘的随机对照试验(RCTs), 检索时间均从自建库至2018年12月。由2位研究员独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入5个RCTs, 752例患者; Meta 分析结果显示, 益生菌组的总有效率高于对照组 [$OR = 6.01, 95\% CI(2.05, 17.64), P = 0.001$]; 与基线比较, 益生菌组每周增加排便次数多于对照组 [$MD = 3.07, 95\% CI(2.45, 3.68), P < 0.000 01$]; 亚组分析显示, 双歧杆菌能增加每周排便频次。结论 益生菌可有效治疗妊娠期便秘, 增加妊娠期便秘患者的每周排便频次。

关键词: 益生菌; 妊娠期便秘; Meta 分析; 随机对照试验

中图分类号: R969.4; R984

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)07-0130-05

Meta-Analysis on the Efficacy of Probiotics for Constipation During Pregnancy

HUANG Yupu¹, LI Yunming², LI Xi¹, XIE Mengyao¹, LIU Ying¹

(1. Sichuan Second Hospital of TCM, Chengdu, Sichuan, China 610031; 2. Department of Information, The General Hospital of Western Theater Command, Chengdu, Sichuan, China 610083)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy of probiotics in the treatment of constipation during pregnancy. **Methods** Databases including PubMed, Embase, The Cochrane Library, Clinical Trials.gov, CBM, VIP, CNKI and WanFang Data were electronically searched from inception to December 2018 to collect randomized controlled trials(RCTs) on probiotics in the treatment of constipation during pregnancy. Two reviewers independently screened literature, extracted data, and assessed risk of bias of included studies. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 5 RCTs involving 752 patients were included. The results of meta-analysis showed that: compared with control group, the probiotics more efficiently in the total effective rate [$OR = 6.01, 95\% CI(2.05, 17.64), P = 0.001$]. Compared with the baseline, the number of defecations per week in probiotics group [$MD = 3.07, 95\% CI(2.45, 3.68), P < 0.000 01$] was better than that in control group. Subgroup analysis showed that bifidobacterium could increase the weekly frequency of defecation during pregnancy. **Conclusion** Probiotics can effectively treat constipation during pregnancy and increase the weekly frequency of stool in patients with constipation during pregnancy.

Key words: probiotics; constipation during pregnancy; meta-analysis; randomized controlled trial

全球范围便秘的患病率为 0.70% ~ 29.6%^[1], 由于特殊的解剖特点、生理特性与心理因素, 妊娠期便秘更常见, 国外报道发生率高达 40%^[2]。妊娠期便秘发生的主要原因是妊娠期黄体产生大量孕激素, 使肠道平滑肌张力和活动减弱, 粪便在肠中积留时间延长, 水分逐渐被吸收, 导致大便干结而便秘。另外, 妊娠期运动减少及饮食生活改变, 会导致肠道内有益菌数量大量减少, 肠道水分减少, 蠕动减慢, 均可引起或加重便秘。妊娠期便秘危及母体及胎儿, 可引起腹痛、腹胀, 严重者可导致肠梗阻, 并发早产。分娩时, 堆积在肠管中的粪便妨碍胎儿下降, 导致产程延长甚至难产, 还会引起生殖系统疾病^[3-4]。益生菌可促进肠道蠕动, 能直接补充肠道内生理性菌群, 降低肠腔 pH, 改善肠道内的微生态环境, 促进肠道运动, 加快结肠传输, 同时减少肠道对有害物质的吸收, 并能软化粪便, 促进其排出^[5-6]。本研究中对国内外近年来益生菌治疗妊娠期便秘的效果进行了系统

评价, 为妊娠期便秘的临床治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准

纳入标准: 研究类型为随机对照试验(RCTs); 研究对象根据公认的诊断标准(Rome III 诊断标准)诊断为妊娠期便秘; 干预措施, 试验组患者给予益生菌, 对照组患者给予安慰剂或其他药物(如小麦纤维素)或生活干预; 结局指标, 临床总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%, 根据“中国慢性便秘的诊疗指南”(2007 版)制订的标准评价临床疗效; 排便频次。

排除标准: 合并使用影响益生菌的药物(如抗生素或其他微生态制剂, 包括酸奶等); 合并其他影响肠道微生态的疾病(如炎症性肠病等); 无法获取全文或缺失以上结局指标数据的文献; 重复发表文献; 非中、英文文献。

1.2 检索策略

检索数据库包括 PubMed, Embase, The Cochrane

*基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会普及应用项目[18PJ531]。

第一作者: 黄玉普, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)hyptotti@163.com。

△通信作者: 李运明, 男, 博士研究生, 副主任技师, 硕士研究生导师, 研究方向为流行病学与卫生统计学, (电子信箱)lee3082@sina.com。

Library, ClinicalTrials.gov, CBM, 以及中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国知网(CNKI)、万方数据库 WanFangData。检索时间均从中国知网建库至 2018 年 12 月,收集国内外应用益生菌治疗妊娠期便秘的所有 RCTs。英文检索词包括 probiotics, prebiotics, synbiotics, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Bacillus coagulans*, pregnancy, pregnant, gestation, gravidity, fetation, conception, parturition, constipation, functional constipation; 中文检索词包括益生菌、乳酸杆菌、双歧杆菌、酵母菌、凝结芽孢杆菌、妊娠、怀孕、便秘和功能性便秘。检索策略采用“和”与“or”检索。

1.3 文献筛选及资料提取

由 2 位研究者分别按纳入与排除标准独立进行文献筛选和资料提取,交叉核对,如存在分歧则通过协商或请求第三位研究者协助解决。文献筛选时首先阅读文题,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读摘要和全文,以确定是否纳入。若数据缺失则通过与原文作者联系获取更详细的信息。提取文献基本情况包括纳入研究的基本信息,第一作者姓名、所在国家或省份、文献发表年份;研究对象的基线特征,治疗组与对照组样本量大小、患者年龄、妊娠周期;干预措施的具体细节包括益生菌种类、疗程、剂型及患者的具体措施;偏倚风险评价的关键要素,研究所用对照方法、是否采取随机、盲法;结局指标和结果测量数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 位研究者独立评价纳入研究的偏倚风险,并交叉核对。采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 中 RCT 的偏倚风险评价工具评估纳入 RCTs 的偏倚风险。

1.5 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 软件对纳入文献进行 Meta 分析。计数资料以比值比(OR)为效应指标,计量资料以均数差(MD)为效应指标,各效应量均给出其点估计值和 95% CI。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析(检验水准为 $\alpha=0.1$),同时结合 I^2 定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性,则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若各研究结果间存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,或只行描述性分析。Meta 分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。采用倒漏斗图评价发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得 130 篇文献,经逐层筛选后最终共纳入 5 个 RCTs。文献筛选流程及结果见图 1。纳入研究的基本特征见表 1。偏倚风险评价结果显示,随机方法中,文献[7-8]为随机数字表法(其余不清楚),分配隐藏均不

清楚,盲法均为开放,均无失访和退出患者,均无选择性报告研究结果,其他偏倚来源均不清楚。

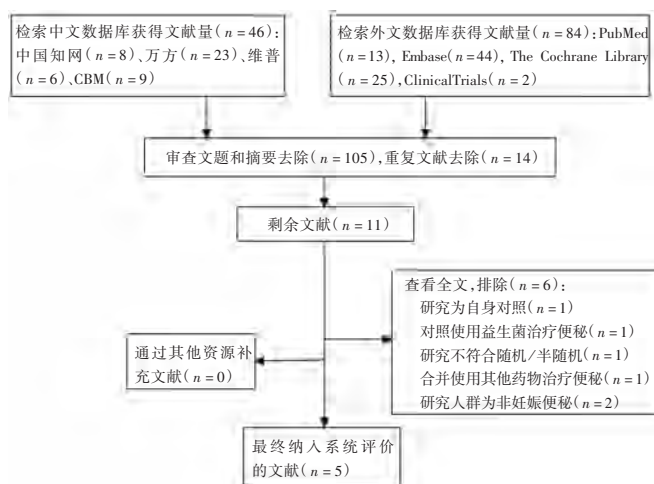


图1 文献筛选流程及结果

2.2 Meta 分析

总有效率:5 个研究^[7-11]报道,共 752 例患者,治疗组 386 例,对照组 366 例。各纳入研究间存在明显异质性($\chi^2=25.73, P<0.0001, I^2=84\%$)。采用随机效应模型合并,结果显示益生菌治疗组总有效率明显高于对照组 [$OR=6.01, 95\% CI(2.05, 17.64), P=0.001$],详见图 2。敏感性分析未发现单项研究对统计学异质性贡献较大。

排便频次:4 个研究^[7-10]报道,益生菌组间与对照组间均存在明显异质性($\chi^2=39.30, P<0.00001, I^2=92\%$ 和 $\chi^2=428.73, P<0.00001, I^2=99\%$)。采用随机效应模型合并,结果显示,服用益生菌 2 周后,每周排便次数较基线增加 3.07 次 [$95\% CI(2.45, 3.68), P<0.00001$],详见图 3。对照组每周排便次数较基线增加 1.70 次 [$95\% CI(-0.13, 3.53), P=0.07$],详见图 4。敏感性分析显示,益生菌组未发现单项研究对统计学异质性贡献较大,对照组中张丽霞等^[7]研究对异质性贡献较大($\chi^2=1.63, P<0.44, I^2=0\%$)。Meta 分析结果提示,服用益生菌可增加妊娠期便秘患者每周排便频次,疗效优于对照组。分别对含双歧杆菌和凝结芽孢杆菌的研究进行亚组分析(图 5),虽然两组都存在异质性,但双歧杆菌组($P<0.05$),提示双歧杆菌能增加妊娠期每周排便频次。

2.3 发表偏倚

针对总有效率这一结局指标绘制倒漏斗图进行发表偏倚检验,结果见图 6。可见,漏斗图对称性不佳,可能存在发表偏倚。

3 讨论

妊娠期便秘的治疗原则是根据便秘程度和病因及类型,采用个体化综合治疗,恢复正常排便。目前,国内外指南、专家共识推荐^[12-13]其主要治疗措施为非药物

表1 纳入研究的基本特征表

纳入研究	地区	组别	总例数	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	妊娠周期($\bar{x} \pm s$, 周)	干预措施	疗程	结局指标
张丽霞 2016 ^[7]	浙江	对照组	70	28.10 $\pm$ 3.90	33.10 $\pm$ 3.20	小麦纤维素颗粒	2周	①②
		治疗组	70	27.80 $\pm$ 4.10	33.40 $\pm$ 2.90	凝结芽孢杆菌活菌 1.575 $\times 10^8$ cfu/d		
王兰平 2012 ^[8]	河北	对照组	40	25.58 $\pm$ 3.14	24.90 $\pm$ 6.40	生活干预	2周	①②
		治疗组	40	25.18 $\pm$ 3.26	22.51 $\pm$ 7.10	生活干预 + 凝结芽孢杆菌活菌片 1.575 $\times 10^8$ cfu/d		
任梅江 2013 ^[9]	河北	对照组	40	26.88 $\pm$ 3.94	18.47 $\pm$ 11.5	生活干预	2周	①②
		治疗组	60	27.25 $\pm$ 3.90	18.69 $\pm$ 9.90	生活干预 + 凝结芽孢杆菌活菌片 + 益生菌低聚糖粉(低聚果糖、聚葡萄糖粉、青春双歧杆菌) 1.575 $\times 10^8$ cfu/d		
陈娟 2015 ^[10]	河南	对照组	76	27.20 $\pm$ 4.60	13~28	生活干预	10周	①②
		治疗组	76	27.20 $\pm$ 4.60	13~28	生活干预 + 青春双歧杆菌 2 $\times 10^{10}$ cfu/d		
张庆 2015 ^[11]	河南	对照组	140	26.80 $\pm$ 5.30		生活干预	3周	①
		治疗组	140	26.80 $\pm$ 5.30		生活干预 + 酪酸梭状芽孢杆菌 2 $\times 10^7$ cfu/d、双歧杆菌 2 $\times 10^6$ cfu/d		

注:①为临床有效率,②为大便频次。

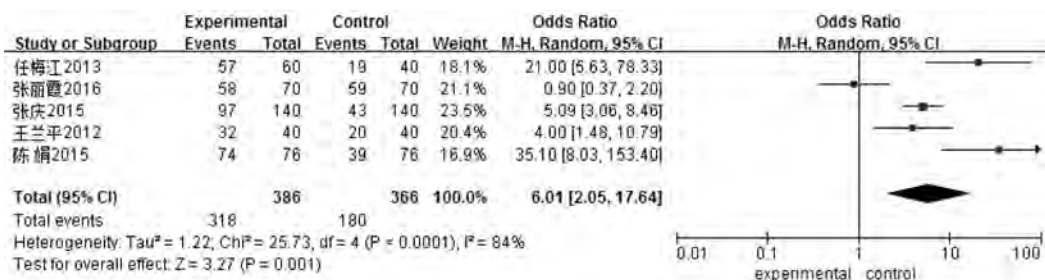


图2 两组治疗妊娠期便秘总有效率

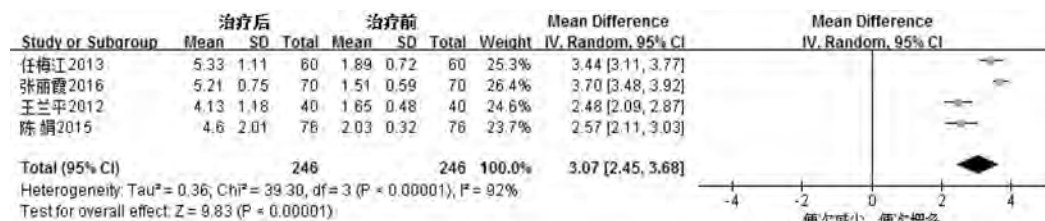


图3 益生菌组治疗前后排便频次的变化

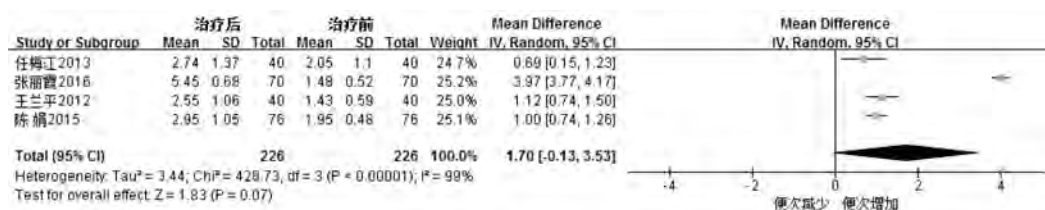


图4 对照组治疗前后排便频次的变化

与药物干预。轻度便秘可通过改变饮食结构、调整生活方式和增加运动等非药物干预。当非药物干预无法改善便秘症状时,则需结合病情选择适宜的药物进行干预。目前,临床常用药物有容积性导泻药(如小麦纤维素颗粒)、渗透性导泻药(如乳果糖和聚乙二醇)、刺激性导泻药(如番泻叶和蓖麻油)、润滑性导泻药(如甘油和多库酯钠)及中药等。这些药物虽能缓解便秘症状,但都不能从根本上解决问题,加之妊娠期用药的安全性问题,使其临床应用受限。近年来,随着对妊娠期便秘研究的深入,发现妊娠期便秘与肠道菌群失调密切相关,一些临床试验及系统评价均已证实益生菌可有效治疗便秘^[14-16]。但益

生菌治疗妊娠期便秘是否有效尚存在争议^[17-18]。

本研究中共纳入 5 个 RCTs。Meta 分析结果显示,益生菌对妊娠期便秘有明显疗效,但所选研究中存在显著异质性。虽有研究得出治疗组与对照组对每周排便频次影响的差异不显著,但因对照组与治疗组均采用了益生菌,两组治疗后均较治疗前增加了排便频次^[17];两组组内比较也提示^[18],服用益生菌后可明显增加每周排便频次。益生菌的种类繁多,且某一菌属又有菌种和菌株的差异,故本研究中分别对含双歧杆菌和凝结芽孢杆菌的研究进行了亚组分析,显示双歧杆菌能有效增加每周的排便频次。

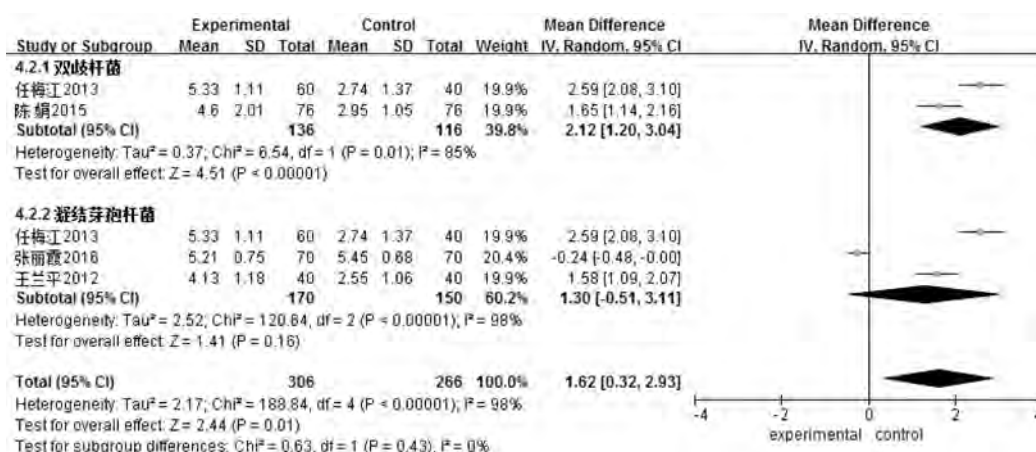


图5 益生菌亚组与对照组治疗后排便频次的变化

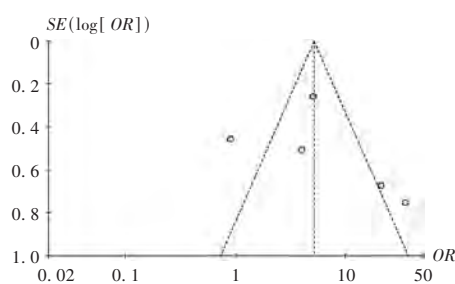


图6 倒漏斗图分析

根据功能性胃肠病的 Rome III 诊断标准,便秘的主要症状包括排便频次、排便时伴疼痛、腹痛、大便失禁、用力排便、大便硬度引起的堵塞等。尽管目前有一些研究支持益生菌可缓解妊娠期妇女便秘的其他症状及粪便性状总评分,但研究太少,无法得出明确结论。本研究中纳入研究的随访时间多在2周,尚无长期应用后大便情况改变的报道,但摄入益生菌后,部分菌体可到达结肠并定植,产生多种代谢产物,降低结肠内 pH,刺激肠道蠕动,从而缩短结肠通过时间,改善便秘。益生菌要发挥作用需要一定时间,故 10~14 d 的益生菌摄入似乎并不能对妊娠期便秘相关症状产生明确影响。另外,由于不同菌种及浓度对便秘相关症状的影响可能不同,需要更多相关研究明确其影响。

本研究存在局限性,基于倒漏斗图显示对称性不佳,可能存在发表偏倚。文献纳入对象较少,且研究对象均来自中国,在同类研究中,阳性结果的论文比阴性结果的论文更易被接受和发表。因此系统、全面、无偏倚地检索出所有与课题有关的文献,是减少发表偏倚的重要方法。同时,文献存在以下问题影响结果可靠性:1)纳入研究数量较少,这可能导致发表偏倚;2)仅以中文出版的文献可能产生选择偏倚;3)纳入研究中,部分研究未描述具体随机方法和是否隐藏分组,研究质量可能偏低;4)5 篇文献均未应用盲法,但盲法可最大限度地避免来自受试者及观察者的主观偏倚;5)不同治疗方法、不同治疗时间等可能存在异质性而对研究结果产生影响;6)一

些临床症状,如排便费力、块状便或硬便、排便不尽感、肛门直肠梗阻或堵塞感、需要手助排便情况需要进一步研究分析。临床试验应严格采用随机分配方法,如盲法,充分实施分配隐藏,采用相同纳入标准和结局指标评价方法,详细报道随访结果,同时应尽量收集所有相关文献,包括阴性结果文献,从而减少偏倚的产生。

综上所述,益生菌可有效治疗妊娠期便秘,增加妊娠期便秘患者的每周排便频次。但受纳入研究质量及数量较少等因素的限制,尚需更多高质量、大样本研究予以进一步验证。

参考文献:

- [1] MUGIE SM, BENNINGA MA, LORENZO CD. Epidemiology of constipation in children and adults: A systematic review[J]. Gastroenterology, 2011, 25(1): 3-18.
- [2] CULLEN G, O'DONOGHUE D. Constipation and pregnancy[J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2007, 21(5): 807-818.
- [3] 陈颖茵. 妊娠期便秘非药物护理干预的初步探讨[J]. 全科护理, 2009, 7(4): 297-298.
- [4] 陈惠娟, 孙建利, 夏舟岚, 等. 益生菌联合小麦纤维素对妊娠晚期孕妇肠道微生物的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(15): 3556-3557.
- [5] WAITZBERG DL, LOGULLO LC, BITTENCOURT AF, et al. Effect of synbiotic in constipated adult women - a randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response[J]. Clin Nutr, 2013, 32(1): 27-33.
- [6] SPILLER R. Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 28(4): 385-396.
- [7] 张丽霞, 沈华祥, 曹云飞, 等. 小麦纤维素颗粒联合凝结芽孢杆菌活菌片治疗晚期妊娠便秘的临床观察[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(11): 1333-1336.
- [8] 王兰平, 任梅江. 凝结芽孢杆菌活菌片治疗妊娠期便秘的临床观察[J]. 中国微生态学杂志, 2012, 24(9): 814-816.
- [9] 任梅江, 徐芳, 张君娜, 等. 凝结芽孢杆菌活菌片联合益生