

中图分类号: R969.4; R975 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)17-0115-10  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.17.029



## 双歧杆菌三联活菌胶囊 / 散防治新生儿喂养不耐受临床疗效的 Meta 分析

杨 鸣, 雷蓓蓓, 李静靓, 杨小玲, 熊 娟, 郭 静, 左业欣, 闫 军<sup>△</sup>

(重庆市九龙坡区人民医院, 重庆 400050)

**摘要:**目的 为新生儿喂养不耐受的临床防治提供参考。方法 采用计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献及 PubMed, Embase, The Cochrane Library, Web of Science 数据库中双歧杆菌三联活菌胶囊 / 散防治新生儿喂养不耐受的随机对照试验(RCT), 检索时限为自建库起至 2022 年 6 月 15 日, 由 2 名研究者独立筛选文献, 并提取相关数据, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析, 二分类变量以比值比(OR)和 95% 置信区间(95%CI)表示, 连续性变量以加权均数差(MD)和 95%CI 表示。通过 Q 检验和 I<sup>2</sup> 检验进行异质性检验, 通过 Stata 15.1 软件进行 Egger 检验判断是否存在发表偏倚。结果 共纳入 23 项 RCT, 涉及 1 803 例新生儿。其中, 预防性研究 14 项(1 007 例), 治疗性研究 9 项(796 例)。Meta 分析结果显示, 预防性使用双歧杆菌三联活菌胶囊 / 散可显著降低新生儿喂养不耐受的发生率[OR = 0.29, 95%CI(0.21, 0.41), P < 0.000 01], 显著缩短患儿的达全肠道喂养时间[MD = -2.49, 95%CI(-3.33, -1.64), P < 0.000 01], 恢复出生体质量时间[MD = -2.11, 95%CI(-2.57, -1.66), P < 0.000 01], 住院时间[MD = -4.62, 95%CI(-5.69, -3.54), P < 0.000 01], 但坏死性结肠炎发生率组间无显著差异[OR = 0.23, 95%CI(0.05, 1.10), P = 0.07]; 治疗性使用双歧杆菌三联活菌胶囊 / 散可显著提高治疗有效率[OR = 5.15, 95%CI(2.74, 9.68), P < 0.000 01], 显著缩短患儿的达全肠道喂养时间[MD = -5.18, 95%CI(-7.20, -3.16), P < 0.000 01], 恢复出生体质量时间[MD = -3.99, 95%CI(-4.41, -3.57), P < 0.000 01], 住院时间[MD = -4.01, 95%CI(-6.09, -1.92), P = 0.000 2]。结论 服用双歧杆菌三联活菌胶囊 / 散可有效预防或治疗新生儿喂养不耐受, 缩短达全肠道喂养时间和住院时间, 促进生长发育。

**关键词:** 双歧杆菌三联活菌胶囊 / 散; 新生儿; 喂养不耐受; 临床疗效; Meta 分析

### Clinical Efficacy of Live Combined Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus Capsules / Powder in the Prevention and Treatment of Neonatal Feeding Intolerance: A Meta - Analysis

YANG Ming, LEI Beibei, LI Jingliang, YANG Xiaoling, XIONG Juan, GUO Jing, ZUO Yexin, YAN Jun  
(Jiulongpo District People's Hospital, Chongqing, China 400050)

**Abstract : Objective** To provide a reference for the clinical prevention and treatment of neonatal feeding intolerance (FI).

第一作者: 杨鸣, 女, 大学本科, 主管护师, 研究方向为新生儿护理, (电子信箱)83300365@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者: 闫军, 男, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向为新生儿消化性疾病的诊治, (电子信箱)1220722100@qq.com。

refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO - 4538 - 12, ATTRACTION - 2): a randomised, double - blind, placebo - controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 390(10111):2461 - 2471.

[13] SKOVLUND E, LEUFKENS HGM, SMYTH JF. The use of real - world data in cancer drug development[J]. Eur J Cancer, 2018, 9(101):69 - 76.

[14] BUROCK S, MEUNIER F, LACOMBE D. How can innovative forms of clinical research contribute to deliver affordable cancer care in an evolving health care environment? [J]. Eur J Cancer, 2013, 49(13):2777 - 2783.

[15] 陈 晨, 刘峰晗, 吴 斌, 等. 真实世界研究对临床药师的挑战与机遇[J]. 中国药业, 2022, 31(4):8 - 10.

[16] SHEN L, BAI YX, LIN XY, et al. First - Line (1L) nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo in patients (pts) with advanced gastric cancer / gastroesophageal junction cancer / esophageal adenocarcinoma (GC / GEJC / EAC): CheckMate 649 Chinese subgroup analysis[J]. Cancer Res, 2021, 81(13S):CT184.

[17] KHOZIN S, CARSON KR, ZHI J, et al. Real - World Outcomes of Patients with Metastatic Non - Small Cell Lung Cancer Treated with Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitors in the Year Following U. S. Regulatory Approval[J]. Oncologist, 2019, 24(5):648 - 656.

[18] HAGI T, KUROKAWA Y, KAWABATA R, et al. Multicentre biomarker cohort study on the efficacy of nivolumab treatment for gastric cancer[J]. Br J Cancer, 2020, 123(6):965 - 972.

[19] TAKAHASHI Y, SUNAKAWA Y, INOUE E, et al. Real - world effectiveness of nivolumab in advanced gastric cancer: the DELIVER trial (JACCRO GC - 08)[J]. Gastric Cancer, 2022, 25(1):235 - 244.

[20] KAWAZOE A, SHITARA K, BOKU N, et al. Current status of immunotherapy for advanced gastric cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2021, 51(1):20 - 27.

[21] 金子妍, 何治尧, 徐 琨. 免疫抑制剂用于肿瘤免疫治疗的免疫相关不良事件研究进展[J]. 中国药业, 2021, 30(20):1 - 4.

(收稿日期:2022-11-23;修回日期:2023-03-29)

**Methods** Randomized controlled trials (RCTs) of Live Combined Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus Capsules / Powder in the prevention and treatment of neonatal FI in the CNKI, Wanfang, VIP, CBM, PubMed, Embase, The Cochrane Library, Web of Science database were searched from the inception of the database to June 15, 2022, and the studies were independently screened by two researchers. Relevant data were extracted and Meta-analysis was performed by the RevMan 5.3.0 software. The binary variables were represented by odd ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI), while the continuous variables were represented by weighted mean difference (MD) and 95%CI. Heterogeneity test was conducted through the  $Q$  test and  $I^2$  test, and the Egger test was performed by the Stata 15.1 software to determine whether there was a publication bias. **Results** A total of 23 RCTs with 1 803 neonates were enrolled, including fourteen preventive studies (1 007 cases) and nine therapeutic studies (796 cases). The Meta-analysis results showed that prophylactic use of Live Combined Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus Capsules / Powder could significantly reduce the incidence of neonatal FI [OR = 0.29, 95% CI (0.21, 0.41),  $P < 0.000 01$ ], significantly shorten the time to reach the total enteral feeding in neonates [MD = -2.49, 95% CI (-3.33, -1.64),  $P < 0.000 01$ ], significantly shorten the time to birth weight recovery [MD = -2.11, 95% CI (-2.57, -1.66),  $P < 0.000 01$ ], and significantly shorten the length of hospital stay [MD = -4.62, 95% CI (-5.69, -3.54),  $P < 0.00001$ ], but there was no significant difference in the incidence of necrotizing colitis between the two groups [OR = 0.23, 95% CI (0.05, 1.10),  $P = 0.07$ ]. The therapeutic use of Live Combined Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus Capsules / Powder could significantly improve the treatment effective rate [OR = 5.15, 95% CI (2.74, 9.68),  $P < 0.000 01$ ], significantly shorten the time to reach the total enteral feeding in neonates [MD = -5.18, 95% CI (-7.20, -3.16),  $P < 0.000 01$ ], significantly shorten the time to birth weight recovery [MD = -3.99, 95% CI (-4.41, -3.57),  $P < 0.000 01$ ], and significantly shorten the length of hospital stay [MD = -4.01, 95% CI (-6.09, -1.92),  $P = 0.000 2$ ]. **Conclusion** Live Combined Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus Capsules / Powder can effectively prevent or treat neonatal FI, shorten the time to reach the total enteral feeding in neonates and the length of hospital stay, and promote the growth and development of neonates.

**Key words:** Live Combined Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus Capsules / Powder; neonates; feeding intolerance; clinical efficacy; Meta-analysis

新生儿喂养不耐受(FI)是指新生儿特别是早产儿喂养后出现胃潴留,伴腹胀、呕吐等临床症状<sup>[1]</sup>。早产儿FI发生率为30%,极低出生体质量早产儿FI的发生率为76%<sup>[2]</sup>,每年有40万~60万例早产儿发病。FI的病因尚不清楚,可能与早产儿胃肠道发育不成熟、围产期疾病、喂养方式、配方奶喂养等因素相关<sup>[3]</sup>。FI会导致患儿营养物质摄入不足,出现宫外生长发育迟缓,进一步延长静脉营养时间,增加医院感染、胆汁淤积、肝功能受损、代谢紊乱,甚至坏死性小肠结肠炎(NEC)的风险<sup>[4]</sup>。故新生儿FI的防治十分必要。防治方法主要包括母乳亲喂、特殊奶粉喂养、母乳强化剂及益生菌疗法<sup>[5-9]</sup>,其中益生菌疗法改善肠道微生态是防治新生儿FI的研究热点。双歧杆菌三联活菌胶囊/散(商品名培菲康)是一种由双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌制成的益生菌制剂,可直接补充人体正常生理细菌,调整肠道菌群平衡,进一步抑制和清除肠道中致病菌,减少肠源性毒素的产生,促进机体对营养物质的消化和吸收,合成机体所需维生素,激发机体免疫力。目前,关于双歧杆菌和新生儿FI的研究较多,但多为单中心研究,且样本量较小。本研究中严格遵循PRISMA 2020版<sup>[10]</sup>声明,对双歧杆菌三联活菌胶囊/散治疗新生儿FI的研究结果进行Meta分析,为临床防治新生儿FI提供参考。现报道如下。

## 1 方法

### 1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:符合《实用新生儿学(第4版)》中新生儿FI的诊断标准<sup>[11]</sup>;RCT;予双歧杆菌三联活菌胶囊/散(商品名培菲康)干预;试验组与对照组除服用双歧杆菌三联活菌胶囊/散外,其他治疗措施相同。

排除标准:NEC,先天性消化系统畸形,先天性心脏病,严重呼吸系统疾病,重度窒息,重症感染;资料不全,统计指标不明确;重复发表、未公开发表的文献。

### 1.2 结局指标

在Meta分析中,根据双歧杆菌三联活菌胶囊/散所提供的干预性质将纳入研究分为预防性研究(对未患有FI的新生儿进行预防)或治疗性研究(对已患有FI的新生儿进行治疗)。预防性研究、治疗性研究主要结局指标分别为①FI发生率、②有效率,次要结局指标分别为③达全肠道喂养时间、④恢复出生体质量时间、⑤住院时间、⑥NEC发生率。

### 1.3 文献检索策略

采用计算机检索中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)、中国生物医学文献(CBM)及PubMed, Embase, The Cochrane Library, Web of Science数据库中已发表的双歧杆菌三联活菌胶囊/散预防和/或治疗新生儿FI的相关文献,限中英文,检索时限为自建库起至

2022年6月15日。中文检索词为“培菲康”“双歧杆菌三联活菌”“喂养不耐受”“喂养困难”;英文检索词为“lived combined bifidobacterium”“lactobacillus and enterococcus”“bifid triple viable”“Bifidobacterium Triple Live Bacteria”“Bifico”“Peifeikang”“feeding intolerance”“feeding difficulties”。

#### 1.4 文献筛选

由2名研究者通过阅读标题与摘要初筛文献,阅读全文,根据纳入与排除标准独立筛选出符合标准的文献,并提取资料。如有分歧,由第3名研究者仲裁。

#### 1.5 数据提取

1)一般信息,包括作者、发表年份、研究中心、标题、样本量;2)研究对象的纳入与排除标准;3)用药信息;4)组间的基线比较,包括样本量、男女比例、平均胎龄、平均体质量;5)结局指标。

#### 1.6 纳入文献质量评价

按Cochrane系统评价手册5.3.0提供的偏倚风险评估工具评价纳入文献的质量,由2名研究者独立完成,如有分歧,由第3名研究者仲裁。评价内容包括随机序列生成(选择偏倚)、分配隐藏(选择偏倚)、对研究者和受试者施盲(实施偏倚)、研究结局的盲法评价(测量偏倚)、结果数据的完整性(随访偏倚)、选择性报告研究结果(报告偏倚)、其他偏倚。所有内容均采用“低偏倚风险”“高偏倚风险”“不清楚”进行评价。采用推荐分级的评估、制定与评价(GRADE)系统对结局指标进行证据质量评价,包括偏倚风险、一致性、间接性、精确性、发表偏倚5个方面。

#### 1.7 统计学处理

使用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3软件对纳入文献进行Meta分析。二分类变量采用比值比(OR)及95%置信区间(95%CI)表示;连续型变量采用加权均数差(MD)及95%CI表示,其中体质量增长量因单位不一采用标准化均数差(SMD)及95%CI表示。通过Q检验和I<sup>2</sup>检验进行异质性检验,若P ≥ 0.1或I<sup>2</sup> < 50%,则合并数据采用固定效应模型分析;反之,则合并数据采用随机效应模型分析。P < 0.05为差异有统计学意义。生成倒漏斗图,同时使用Stata 15.1软件进行Egger检验,判断发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

共检索到文献388篇,去除重复文献后剩余292篇,阅读标题和摘要后有250篇文献因研究目的与本研究不符而被排除,进一步阅读全文后排除19篇文献,最终纳入23项RCT<sup>[12-34]</sup>,其中,中文文献22篇<sup>[12-24,26-34]</sup>、英文文献1篇<sup>[25]</sup>,预防性研究14篇<sup>[12-25]</sup>、治疗性研究

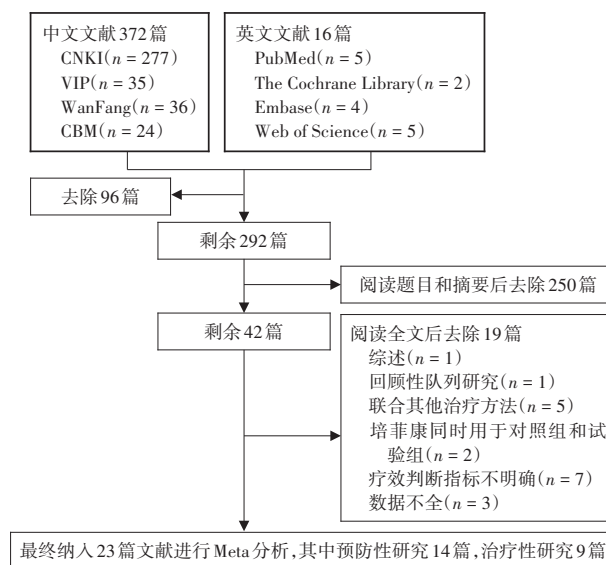


图1 文献筛选流程

Fig.1 Flow chart of literature screening

9篇<sup>[26-34]</sup>。文献筛选流程见图1。

### 2.2 纳入文献基本特征

纳入的23项RCT中,共涉及1 803例新生儿,其中预防性研究14项、1 007例,治疗性研究9项、796例。纳入文献的基本特征见表1。

### 2.3 文献质量评价

纳入的23项RCT中,6项<sup>[17,19,22,25-27]</sup>具体描述了随机序列产生的方法;3项<sup>[12,15,29]</sup>采用错误的随机序列产生方法,其中2项<sup>[15,29]</sup>采用奇偶顺序进行随机,1项<sup>[12]</sup>利用入院时间进行随机;其余RCT均只提及随机分组,但未说明具体方法。2项RCT<sup>[19,25]</sup>具体描述盲法和分配隐藏方法,3项RCT<sup>[19,22,25]</sup>描述数据测量时的盲法。3项RCT<sup>[18,22,25]</sup>提及受试者退出,其中1项<sup>[25]</sup>采用意向性分析。1项RCT<sup>[13]</sup>因入组人数仅40例,在其他偏倚中列为高偏倚风险。纳入研究偏倚风险见图2和图3。

### 2.4 Meta分析

#### 2.4.1 预防性研究

FI发生率:共纳入12项RCT<sup>[12-13,15-19,21-25]</sup>,涉及870例新生儿。异质性检验结果显示,P = 0.94,I<sup>2</sup> = 0,故采用固定效应模型合并效应量进行后续Meta分析。结果显示,组间差异显著[OR = 0.29,95%CI(0.21,0.41),P < 0.000 01]。详见图4 A。

达全肠道喂养时间:共纳入11项RCT<sup>[12,14-16,18-24]</sup>,涉及836例新生儿。异质性检验结果显示,P < 0.000 01,I<sup>2</sup> = 93%,则进行敏感性分析,并基于剂量、疗程、平均胎龄、平均体质量进行亚组分析,均未找到异质性来源,故采用随机效应模型合并效应量进行后续Meta分析。结果显示,组间差异显著[MD = -2.49,95%CI

表1 纳入文献的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

第一作者 及发表年份	研究中心	样本量(男/女,例)		剂型	用药信息		平均胎龄( $\bar{X} \pm s$ ,周)		平均体质量( $\bar{X} \pm s$ ,g)		结局指标	
		试验组	对照组		每日总药量(g)	干预时间(d)	试验组	对照组	试验组	对照组		
预防性研究	宫晨2021 <sup>[13]</sup>	中国	20(13/7)	20(11/9)	散剂	2.0		33.85 ± 1.55	34.04 ± 1.38	2 140.00 ± 370.00	2 090.00 ± 320.00	①④⑥
	顾勇2009 <sup>[14]</sup>	中国	28	28	散剂	1.5	14					③④
	梁静玲2012 <sup>[15]</sup>	中国	36(24/12)	35(19/16)	散剂	1.5	21	30.20 ± 2.60	31.10 ± 2.30	1 277.00 ± 129.00	1 315.00 ± 116.00	①③④⑤
	陆丽娟2016 <sup>[16]</sup>	中国	38(22/16)	38(19/19)	散剂	2.0		32.36 ± 2.40	32.47 ± 2.19	1 752.33 ± 546.70	1 771.31 ± 568.56	①③④
	QIAO 2017 <sup>[25]</sup>	中国	30(17/13)	30(16/14)	散剂	1.0	14	32.40 ± 1.60	32.10 ± 1.90	1 653.00 ± 476.00	1 532.00 ± 412.00	①
	舒国琴2021 <sup>[17]</sup>	中国	35(19/16)	35(18/17)	散剂	1.0	14	32.54 ± 2.27	32.67 ± 2.19	1 761.48 ± 312.59	1 723.59 ± 298.43	①④⑤⑥
	王华2013 <sup>[19]</sup>	中国	62(39/23)	71(42/29)	散剂	1.0	14	32.30 ± 1.90	32.60 ± 1.70	1 996.00 ± 356.00	2 027.00 ± 315.00	①③⑥
	王华2014 <sup>[18]</sup>	中国	28	29	散剂	1.0	14					①③
	王莉莉2016 <sup>[20]</sup>	中国	40(25/15)	40(22/18)	散剂	0.66	14	33.91 ± 2.14	33.20 ± 2.31	1 810.00 ± 530.00	1 750.00 ± 630.00	③④
	许东宝2011 <sup>[21]</sup>	中国	35	35	胶囊剂*	1.0	28	33.91 ± 2.11	33.97 ± 1.89	1 881.70 ± 359.73	1 979.90 ± 369.22	①③④
	闫静2021 <sup>[22]</sup>	中国	41(22/19)	41(23/18)	散剂	0.5		32.14 ± 2.38	32.36 ± 2.49	1 277.52 ± 112.34	1 284.68 ± 113.45	①③⑤
	曾旦丹2015 <sup>[12]</sup>	中国	35	33	散剂	1.0		34.17 ± 1.82	34.42 ± 1.99	2 087.34 ± 364.67	2 106.56 ± 411.69	①③④⑥
	张学花2010 <sup>[23]</sup>	中国	36	36	胶囊剂*	3.0						①③④⑥
	周霖2013 <sup>[24]</sup>	中国	36(19/17)	36(20/16)	散剂	1.0		35.22 ± 0.60	34.96 ± 0.61	2 546.29 ± 389.40	2 492.29 ± 340.86	①③④⑤
治疗性研究	胡文辉2020 <sup>[26]</sup>	中国	38(19/19)	38(22/16)	散剂	1.0	21	33.30 ± 1.70	33.10 ± 1.60	1 613.00 ± 192.00	1 657.00 ± 184.00	②③④
	琚燕燕2021 <sup>[27]</sup>	中国	32(18/14)	32(17/15)	散剂	1.5	5~7	31.92 ± 0.84	32.17 ± 0.74	1 874.16 ± 92.08	1 885.54 ± 87.63	②③④⑤
	王同友2012 <sup>[30]</sup>	中国	32	32	胶囊剂*	1.5	5~7					②
	王昌林2017 <sup>[28]</sup>	中国	48	48	胶囊剂*	1.0						③④⑤⑥
	王晖2019 <sup>[29]</sup>	中国	45(21/24)	45(22/23)	散剂	1.5						②③⑤
	肖毅华2018 <sup>[31]</sup>	中国	50(25/25)	50(27/23)	散剂	1.5	7~10					②⑤
	杨晴晴2020 <sup>[32]</sup>	中国	50(29/21)	50(22/28)	散剂	1.0	30			1 030.00 ± 310.00	1 120.00 ± 330.00	③④
	张方平2018 <sup>[33]</sup>	中国	32(14/18)	32(15/17)	散剂	1.0		32.60 ± 1.10	32.10 ± 0.80	1 360.00 ± 140.00	1 310.00 ± 250.00	③④
周建2014 <sup>[34]</sup>	中国	73(42/31)	69(36/33)	散剂	1.0	7	35.10 ± 0.50	34.90 ± 0.60	2 785.00 ± 257.00	2 747.00 ± 214.00	③④	

注:\*指将胶囊剂的服用剂量换算为散剂的剂量。

Note:\* refers to converting the dose of capsules into the dose of powder.

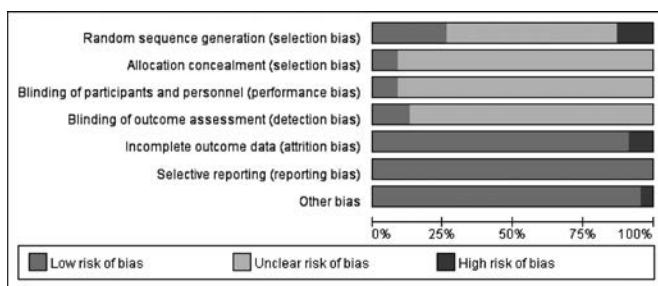


图2 纳入研究的偏倚风险项目所占比例

Fig. 2 Proportion of bias risk items in the included studies

(-3.33, -1.64),  $P < 0.000 01$ 。详见图4 B。

恢复出生体质量时间:共纳入10项RCT<sup>[12-17,20-21,23-24]</sup>,涉及674例新生儿。异质性检验结果显示, $P < 0.000 01$ ,  $I^2 = 92%$ (图4 C),则进行敏感性分析,将出生体质量过低或过高的3项RCT<sup>[15,23-24]</sup>排除后,各研究间异质性显著降低( $P = 0.21$ ,  $I^2 = 28%$ ),故采用固定效应模型合并效应量进行后续Meta分析。结果显示,组间差异显著[ $MD = -2.11, 95\%CI(-2.57, -1.66), P < 0.000 01$ ]。

详见图4 C'。

住院时间:共纳入4项RCT<sup>[15,17,22,24]</sup>,涉及294例新生儿。异质性检验结果显示, $P < 0.000 01$ ,  $I^2 = 93%$ (图4 D),逐一剔除并进行敏感性分析,发现1项RCT<sup>[24]</sup>可能为异质性来源,分析原因可能为纳入患儿为晚期早产儿,胎龄较大,剔除该项研究后各研究间异质性显著降低( $P = 0.71$ ,  $I^2 = 0$ ),故采用固定效应模型合并效应量进行后续Meta分析。结果显示,组间差异显著[ $MD = -4.62, 95\%CI(-5.69, -3.54), P < 0.000 01$ ]。详见图4 D'。

NEC发生率:共纳入5项RCT<sup>[12-13,17,19,23]</sup>,涉及383例新生儿。异质性检验结果显示, $P = 0.78$ ,  $I^2 = 0$ ,故采用固定效应模型合并效应量进行后续Meta分析。结果显示,组间无显著差异[ $OR = 0.23, 95\%CI(0.05, 1.10), P = 0.07$ ]。详见图4 E。

#### 2.4.2 治疗性研究

有效率:共纳入5项RCT<sup>[26-27,29-31]</sup>,涉及394例新

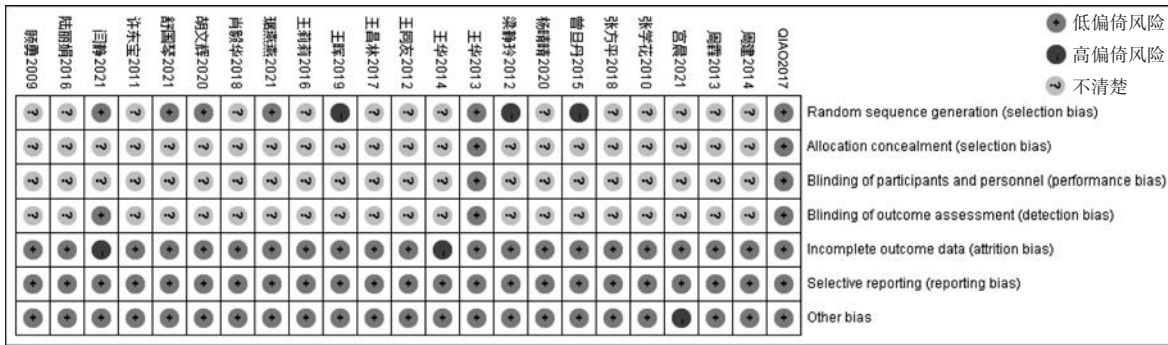
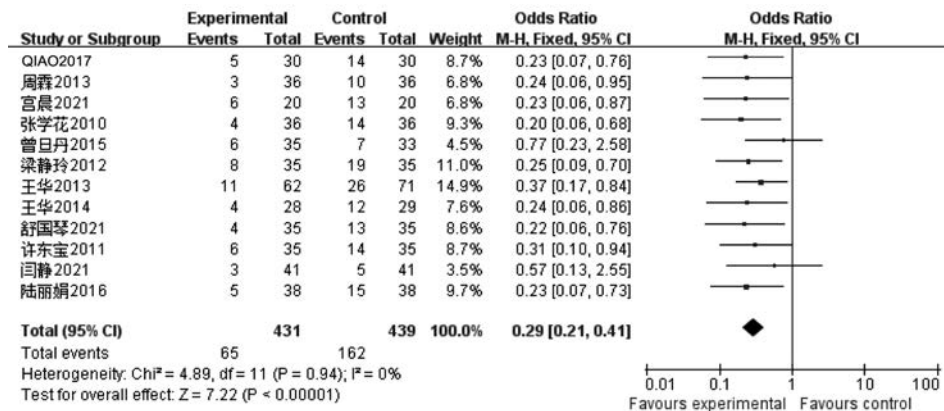
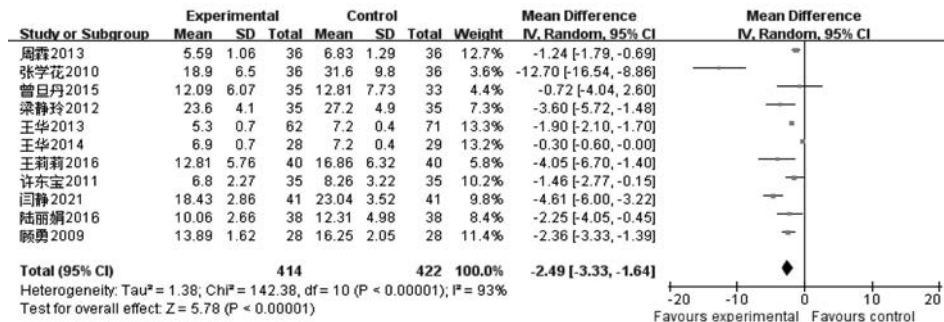


图3 纳入研究的偏倚风险分析

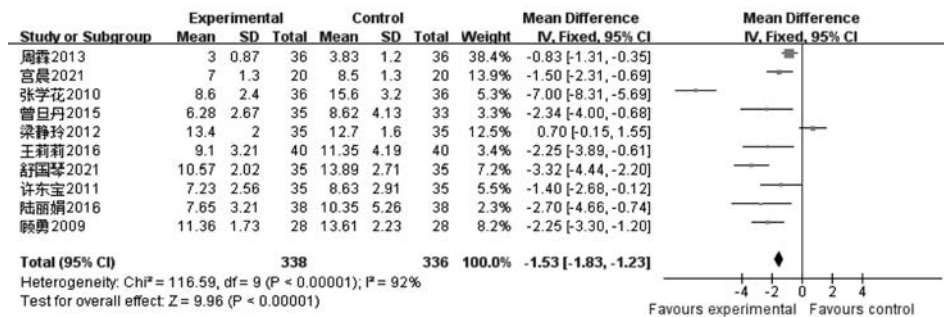
Fig. 3 Analysis of bias risk in the included studies



A



B



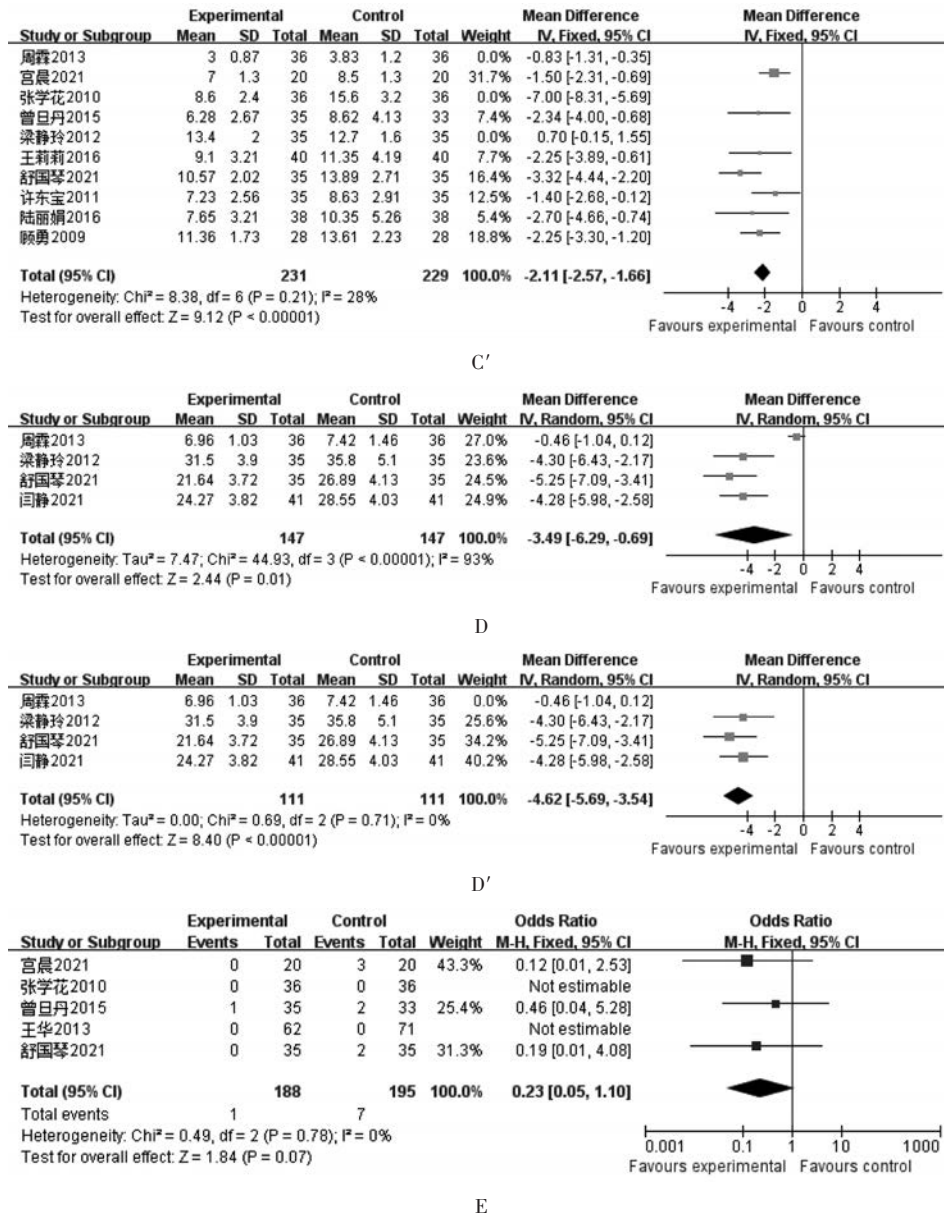
C

A. FI发生率 B. 达全肠道喂养时间 C,C'. 恢复出生体质量时间 D,D'. 住院时间 E. NEC发生率

图4 预防性研究中双歧杆菌三联活菌胶囊/散治疗新生儿FI结局指标的Meta分析森林图

A. Incidence of FI B. Time to reach the total enteral feeding C,C'. Time to birth weight recovery D,D'. Length of hospital stay E. Incidence of necrotizing enterocolitis

Fig. 4 Meta-analysis forest plots of the outcome indicators of Live Combined Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus Capsules / Powder in the treatment of neonatal FI in preventive studies



A. FI发生率 B. 达全肠道喂养时间 C, C'. 恢复出生体重质量时间 D, D'. 住院时间 E. NEC发生率

续图 4 预防性研究中双歧杆菌三联活菌胶囊 / 散治疗新生儿 FI 结局指标的 Meta 分析森林图

A. Incidence of FI B. Time to reach the total enteral feeding C, C'. Time to birth weight recovery D, D'. Length of hospital stay E. Incidence of necrotizing enterocolitis

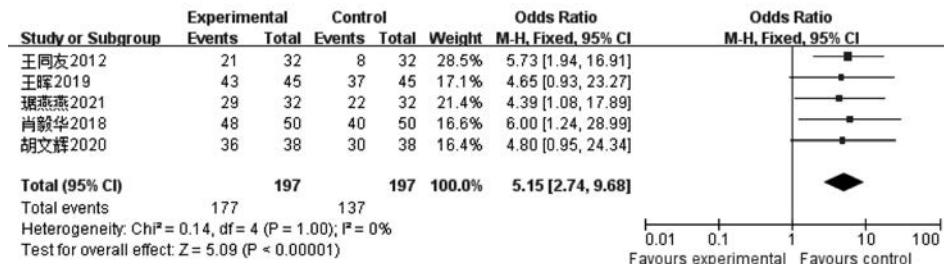
Continued Fig. 4 Meta-analysis forest plots of the outcome indicators of Live Combined Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus Capsules / Powder in the treatment of neonatal FI in preventive studies

生儿。异质性检验结果显示,  $P = 1.00$ ,  $I^2 = 0$ , 故采用固定效应模型合并效应量进行后续 Meta 分析。结果显示, 组间差异显著 [ $OR = 5.15$ ,  $95\%CI (2.74, 9.68)$ ],  $P < 0.00001$ 。详见图 5 A。

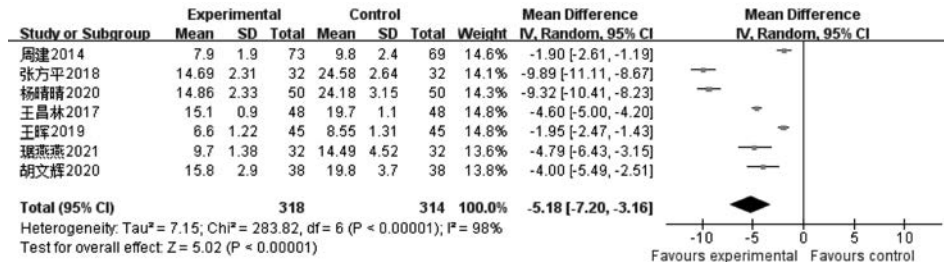
达全肠道喂养时间: 共纳入 7 项 RCT<sup>[26-29, 32-34]</sup>, 涉及 632 例新生儿。异质性检验结果显示,  $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 98\%$ , 则进行敏感性分析, 并基于剂量、疗程、平均胎龄、平均体重质量进行亚组分析, 均未找到异质性来源, 故采用随机效应模型合并效应量进行后续 Meta 分析。结果显示, 组间差异显著 [ $MD = -5.18$ ,  $95\%CI$

( $-7.20, -3.16$ ),  $P < 0.00001$ ]。详见图 5 B。

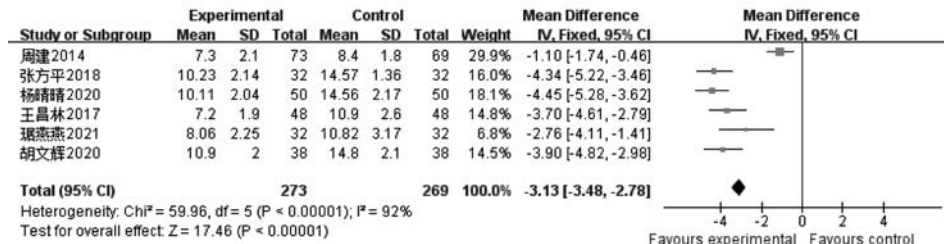
恢复出生体重质量时间: 共纳入 6 项 RCT<sup>[26-28, 32-34]</sup>, 涉及 542 例新生儿。异质性检验结果显示,  $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 92\%$  (图 5 C), 逐一剔除文献进行敏感性分析, 发现 1 项 RCT<sup>[34]</sup> 可能是异质性来源, 分析原因可能为纳入患儿为晚期早产儿, 胎龄较大, 剔除该项 RCT 后, 各研究间异质性显著降低 ( $P = 0.25$ ,  $I^2 = 26\%$ ), 故采用固定效应模型合并效应量进行后续 Meta 分析。结果显示, 组间差异显著 [ $MD = -3.99$ ,  $95\%CI (-4.41, -3.57)$ ],  $P < 0.00001$ 。详见图 5 C'。



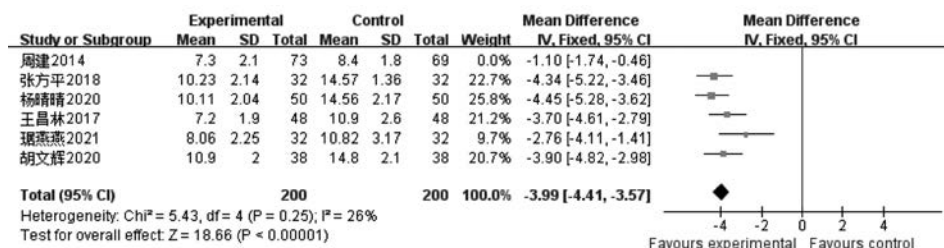
A



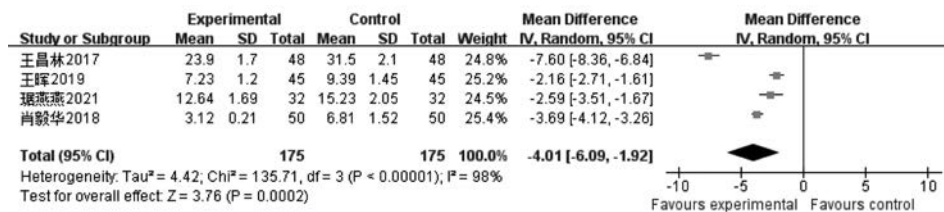
B



C



C'



D

A. 有效率 B. 达全肠道喂养时间 C, C'. 恢复出生体质量时间 D. 住院时间

图5 治疗性研究中双歧杆菌三联活菌胶囊 / 散治疗新生儿FI结局指标的Meta分析森林图

A. Effective rate B. Time to reach the total enteral feeding C. Time to birth weight recovery D. Length of hospital stay

Fig. 5 Meta-analysis forest plots of the outcome indicators of Live Combined Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus Capsules / Powder in the treatment of neonatal FI in therapeutic studies

住院时间:共纳入4项RCT<sup>[27-29,31]</sup>,涉及350例新生儿。异质性检验结果显示, $P < 0.0001$ , $I^2 = 98%$ ,则进行敏感性分析,并基于剂量、疗程、平均胎龄、平均体质量进行亚组分析,均未找到异质性来源,故采用随机

效应模型合并效应量进行后续Meta分析。结果显示,组间差异显著 $[MD = -4.01, 95%CI(-6.09, -1.92)]$ , $P = 0.0002$ 。详见图5D。

NEC发生率:仅1项RCT<sup>[28]</sup>报告了NEC发生率,无

法进行 Meta 分析。

### 2.5 偏倚分析

因建议纳入研究不少于 10 项时才绘制倒漏斗图,故本研究中对预防性研究的主要结局指标 FI 发生率进行发表偏倚分析,利用倒漏斗图进行定性分析,结果两侧对称性较差(图 6)。但采用 Egger 检验进行分析时未检测出发表偏倚( $P = 0.998$ )。

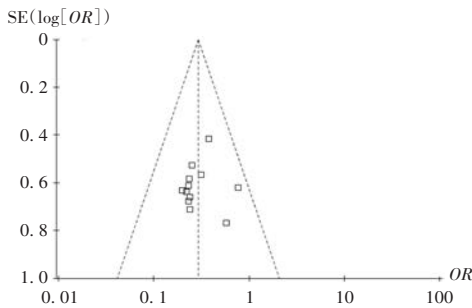


图 6 预防性研究 FI 发生率的倒漏斗图

Fig. 6 Inverted funnel plot of the incidence of FI in preventive studies

### 2.6 证据质量分级

通过 GRADE 系统对结局指标进行证据质量分级,结果见表 2。

## 3 讨论

### 3.1 纳入文献质量评价

本研究中共纳入 23 篇 RCT,文献质量评价显示,仅 2 篇文献质量较高,剩余 21 篇文献存在问题主要包括:未具体说明随机方法或使用错误的随机方法;未报道分配隐藏方案;未明确是否对研究者/受试者进行施盲及检测时进行施盲;数据不完整,甚至缺少基线比较的具体数据;未提及患儿的剔除、脱落及失访的数据。这些文献质量较低,影响了结果的真实性与可靠性。

### 3.2 临床意义与结果分析

#### 3.2.1 双歧杆菌三联活菌胶囊/散作用机制

新生儿尤其是早产儿胃肠道发育不成熟是一种普遍现象,主要表现为胃肠道动力差、胃酸及消化酶分泌

少、肠道菌群定植、局部免疫不成熟等,导致其无法完全耐受肠内营养而出现一系列消化系统候群<sup>[35]</sup>。目前,FI 尚无明确的临床诊断标准。MOORE 等<sup>[36]</sup>认为,满足以下 3 项中的 2 项即可诊断为 FI。1)胃潴留量大于前次喂养量的 50%(24 h 内不少于 2 次);2)呕吐和/或腹胀;3)打乱肠内喂养计划,表现为禁食、减奶量或连续不少于 2 d 奶量无法增加。出现 FI 时常会导致患儿肠内喂养量减少,恢复出生体质量时间及达全肠道喂养时间延长,体质量增长缓慢,住院时间延长。双歧杆菌三联活菌胶囊/散包括双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌,可促进有益菌肠道菌群定植、抑制致病菌的定植和生长<sup>[37-39]</sup>;菌群通过代谢产生乳酸等酸性物质,降低肠道 pH 值,直接杀死或抑制有害菌的生长<sup>[40]</sup>;且可分泌短链脂肪酸、乳酸等物质,改善肠黏膜营养,促进肠黏膜屏障修复<sup>[39]</sup>。同时,双歧杆菌可产生免疫球蛋白 A (IgA),激活 T 淋巴细胞非特异性免疫功能,诱导免疫细胞聚集,激活免疫与炎症反应<sup>[41]</sup>。双歧杆菌三联活菌胶囊/散通过以上多重机制来平衡菌群,提高肠道成熟度,改善肠道功能,减少 FI 的发生,改善症状,缩短达全肠道喂养时间、恢复出生体质量时间及住院时间。

#### 3.2.2 预防性研究

本研究中纳入 14 项预防性研究,结果显示,预防性服用双歧杆菌三联活菌胶囊/散可有效降低 FI 发生率,缩短达全肠道喂养时间、恢复出生体质量时间及住院时间。其中,达全肠道喂养时间异质性较大,且未找到异质性来源,逐一剔除某项研究观察异质性及结果变化时均未发现明显变化,提示 Meta 分析结果较稳定。住院时间的 Meta 分析纳入了 4 项 RCT,异质性较高,排除了 1 项胎龄较大的 RCT<sup>[24]</sup>后异质性降低,该项 RCT 纳入患儿为晚期早产儿。恢复出生体质量时间的 Meta 分析纳入了 10 项 RCT,异质性较高,排除了 3 项出生体质量

表 2 预防性研究和治疗性研究结局指标的证据质量分级

Tab. 2 Evidence quality grading of outcome indicators for preventive and therapeutic studies

结局指标	RCT(项)	样本量(例)	效应量	偏倚风险	一致性	间接性	精确性	发表偏倚	证据分级
预防性研究									
FI 发生率	12	870	0.29 [0.21, 0.41]	降 1 级	不降级	不降级	不降级	不降级	中级
达全肠道喂养时间	11	836	-2.49 [-3.33, -1.64]	降 1 级	降 1 级	不降级	不降级	不降级	低级
恢复出生体质量时间	7	460	-2.11 [-2.57, -1.66]	降 1 级	不降级	不降级	不降级	降 1 级	低级
住院时间	3	222	-4.62 [-5.69, -3.54]	降 1 级	降 1 级	不降级	降 1 级	降 1 级	极低级
NEC 发生率	5	383	0.23 [0.05, 1.10]	降 1 级	不降级	不降级	不降级	降 1 级	低级
治疗性研究									
有效率	5	394	5.15 [2.74, 9.68]	降 1 级	不降级	不降级	不降级	降 1 级	低级
达全肠道喂养时间	7	632	-5.18 [-7.20, -3.16]	降 1 级	降 1 级	不降级	不降级	降 1 级	极低级
恢复出生体质量时间	5	400	-3.99 [-4.41, -3.57]	降 1 级	降 1 级	不降级	不降级	降 1 级	极低级
住院时间	4	350	-4.01 [-6.09, -1.92]	降 1 级	降 1 级	不降级	降 1 级	降 1 级	极低级

量过高或过低的RCT<sup>[15,23-24]</sup>后异质性降低,提示恢复出生体质量时间的异质性由出生体质量的差异导致,两者间有较强的相关性。

NEC发生率的Meta分析共纳入5项RCT,结果显示,预防性服用双歧杆菌三联活菌胶囊/散无法减少NEC的发生,与吕媛等<sup>[42]</sup>的研究结果一致。NEC是新生儿期严重的胃肠道疾病,死亡率较高<sup>[43]</sup>。HULL等<sup>[43]</sup>研究表明,低出生体质量儿(<2.5 kg)NEC发病率显著低于极低出生体质量儿(<1.5 kg)。但本研究中纳入研究<sup>[12-13,17,19,23]</sup>及吕媛等<sup>[42]</sup>的回顾性研究中患儿的平均体质量均大于1.5 kg,故NEC的发病率很低,且纳入样本量太少,导致检验效能低,可能无法检验出试验组与对照组间NEC发病率的差异。但ACETI等<sup>[44]</sup>研究表明,益生菌的预防性应用可减少NEC的发生。故需进一步开展关于双歧杆菌三联活菌胶囊/散和NEC的大样本、多中心临床研究。

### 3.2.3 治疗性研究

本研究中纳入9项RCT,结果显示,服用双歧杆菌三联活菌胶囊/散进行治疗,可有效治疗FI,缩短达全肠道喂养时间、恢复出生体质量时间、住院时间。其中,达全肠道喂养时间、住院时间异质性均较大,且未寻找到异质性来源,逐一剔除某项研究,异质性及结果均无明显变化,提示Meta分析结果较稳定。恢复出生体质量时间的Meta分析纳入了6项RCT,异质性较高,排除了1项胎龄较大的RCT<sup>[34]</sup>后异质性降低,提示胎龄对恢复出生体质量时间有较大影响。

### 3.2.4 双歧杆菌三联活菌临床使用

双歧杆菌三联活菌剂型包括胶囊剂和散剂,散剂规格为每袋1 g,含有 $1 \times 10^7$  cfu活菌;胶囊剂规格为每粒210 mg,含有 $1 \times 10^7$  cfu活菌。在预防性研究中,12项RCT<sup>[12-20,22,24-25]</sup>使用散剂,大部分研究治疗剂量为每天1 g,治疗时间为14 d;在治疗性研究中,7项RCT<sup>[26-27,29,31-34]</sup>使用散剂,大部分研究治疗剂量为每天1 g或1.5 g,治疗时间约为7 d。在此用药剂量和时间上,患儿可获得良好疗效。故建议在基础治疗联用合适剂量的双歧杆菌三联活菌散剂(散剂较胶囊剂更易服用),可有效预防或治疗新生儿FI。

### 3.3 纳入研究的证据分级

结局指标的证据等级总体偏低,仅预防性研究中FI发生率的证据级别为中级,其余皆为低级或极低级。主要原因:1)纳入研究的质量大部分偏低,未明确随机方法、分配隐藏方案、施盲方法,数据不完整,存在偏倚风险;2)部分研究结局具有显著异质性,存在不一致性;3)部分研究结局纳入研究较少,样本量低,可能存

在不精确性及发表偏倚。

### 3.4 研究局限性

纳入的25项研究均在中国进行,且文献质量总体偏低,影响Meta分析结果真实性;部分研究结局异质性较大,且无法找到异质性来源,影响Meta分析结果的临床意义;报道NEC发生率的研究较少,治疗性研究中仅1项RCT,影响双歧杆菌三联活菌胶囊/散对NEC预防和分析。

### 3.5 结语

预防性或治疗性服用双歧杆菌三联活菌胶囊/散可有效预防或治疗新生儿FI,缓解患儿症状,缩短达全肠道喂养时间和住院时间,促进生长发育。但本研究中纳入文献质量偏低,仍需长期、多中心、大样本RCT加以验证。

### 参考文献

- [1] 唐 军. 早产儿喂养不耐受:一个重要的临床问题[J]. 中华围产医学杂志,2020,23(3):177-181.
- [2] 路军英,刘 丹. 早产儿喂养不耐受的临床特征及影响因素[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(3):151-152.
- [3] 刘 霞,李志奇. 早产儿喂养不耐受[J]. 国际儿科学杂志,2015,42(4):385-388.
- [4] NG E, SHAH VS. Erythromycin for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm infants [J]. Cochrane Database Syst Rev,2008,16(3):CD001815.
- [5] FORD SL, LOHMANN P, PREIDIS GA, et al. Improved feeding tolerance and growth are linked to increased gut microbial community diversity in very - low - birth - weight infants fed mother's own milk compared with donor breast milk [J]. The American Journal of Clinical Nutrition,2019,109(4):1088-1097.
- [6] SURMELI - ONAY O, KORKMAZ A, YIGIT S, et al. Feeding intolerance in preterm infants fed with powdered or liquid formula: a randomized controlled, double - blind, pilot study [J]. European Journal of Pediatrics,2013,172(4):529-536.
- [7] RODRIGUEZ NA, MEIER PP, GROER MW, et al. Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives [J]. Journal of Perinatology Official Journal of the California Perinatal Association,2009,29(1):1-7.
- [8] ATHALYE - JAPE G, DESHPANDE G, RAO S, et al. Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: a systematic review [J]. American Journal of Clinical Nutrition,2014,100(6):1508-1519.
- [9] 广东省医学会儿科学分会新生儿学组,杨伊琳,庄思齐,等. 口服红霉素治疗早产儿喂养不耐受的多中心临床对照研究[J]. 中国新生儿科杂志,2012,27(5):302-307.
- [10] PAGE MJ, MCKENZIE JE, BOSSUYT PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic

- reviews[J]. BMJ, 2021, 372: n71.
- [11] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学(第4版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 104 - 105.
- [12] 曾旦丹, 史婧奕, 陈一欢, 等. 肠道益生菌联合温生理盐水灌肠改善早产儿喂养不耐受疗效分析[J]. 海南医学, 2015, 26(24): 3634 - 3636.
- [13] 官晨, 杨琍琦, 程雁. 益生菌对NICU早产儿的肠道菌群代谢功能及临床疾病的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(7): 1132 - 1136.
- [14] 顾勇, 胡芳, 茅双根, 等. 益生菌制剂治疗极低出生体重儿喂养不耐受的临床研究[J]. 中国微生物学杂志, 2009, 21(5): 451 - 452.
- [15] 梁静玲, 曹虹, 杨涛, 等. 口服益生菌预防极低出生体重儿喂养不耐受临床观察[J]. 中华全科医师杂志, 2012, 11(8): 619 - 620.
- [16] 陆丽娟. 小培菲康治疗早产儿喂养不耐受疗效观察[J]. 常州实用医学, 2016, 32(1): 18 - 19.
- [17] 舒国琴, 乐燕. 早期肠内微量喂养母乳联合益生菌对早产儿喂养情况及肠道菌群的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(21): 110 - 112.
- [18] 王华, 乔林霞, 黄玉香, 等. 早期补充益生菌对早产儿喂养及肠道菌群的影响[J]. 中国血液流变学杂志, 2014(2): 287 - 289.
- [19] 王华, 乔林霞, 朱文英, 等. 早期口服双歧杆菌三联活菌散对早产儿喂养不耐受的影响[J]. 中国血液流变学杂志, 2013(2): 335 - 337.
- [20] 王莉莉, 朱慧. 早期益生菌干预对早产儿胃肠功能和生长发育的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(21): 161 - 163.
- [21] 许东宝, 汪浩文, 祝选娇, 等. 益生菌对低体重早产儿喂养不耐受和生长发育的影响[J]. 皖南医学院学报, 2011, 30(1): 48 - 50.
- [22] 闫静, 祖婷. 益生菌制剂联合母亲声音刺激疗法、间歇持续喂养在极低出生体重早产儿中的作用探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(6): 863 - 866.
- [23] 张学花, 万冰, 袁久莉. 极低出生体重儿早期微量喂养联合口服培菲康36例临床观察[J]. 齐鲁护理杂志, 2010, 16(9): 7 - 8.
- [24] 周霖, 钱熾, 卢田天, 等. 早期添加益生菌对晚期早产儿喂养及排便影响的研究[J]. 中华全科医学, 2013, 11(6): 894 - 895.
- [25] QIAO LX, ZHU WY, ZHANG HY, et al. Effect of early administration of probiotics on gut microflora and feeding in pre-term infants: a randomized controlled trial[J]. Journal of Maternal - Fetal and Neonatal Medicine, 2017, 30(1): 13 - 16.
- [26] 胡文辉, 应亚萍, 金丽虹. 双歧杆菌三联活菌散联合非营养性吸吮对喂养不耐受早产儿血清胃肠激素水平的影响[J]. 中国微生物学杂志, 2020, 32(12): 1438 - 1440.
- [27] 琺燕燕. 小剂量红霉素联合双歧杆菌三联活菌散治疗早产儿喂养不耐受的疗效观察[J]. 疾病监测与控制杂志, 2021, 15(1): 21 - 24.
- [28] 王昌林, 王晓蕾, 李雅雯. 双歧杆菌三联活菌对低出生质量早产儿喂养不耐受的疗效[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(36): 80 - 81.
- [29] 王晖. 益生菌治疗新生儿喂养不耐受的临床疗效[J]. 中国处方药, 2019, 17(1): 84 - 85.
- [30] 王同友, 王红兵. 小剂量红霉素联合微生态制剂治疗早产儿喂养不耐受疗效观察[J]. 山东医药, 2012, 52(33): 64 - 65.
- [31] 肖毅华. 益生菌治疗新生儿喂养不耐受的临床疗效[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(27): 116 - 118.
- [32] 杨晴晴. 用双歧杆菌三联活菌散治疗极低出生体重儿喂养不耐受的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(5): 31 - 32.
- [33] 张方平. 微生态制剂联合母乳喂养治疗极低出生体重儿喂养不耐受的临床效果[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(11): 2472 - 2474.
- [34] 周建, 方锦平, 蒋璐瑶. 双歧杆菌三联活菌散治疗晚期早产儿喂养不耐受的效果[J]. 中国乡村医药, 2014, 21(11): 31 - 32.
- [35] NEU J. Gastrointestinal maturation and implications for infant feeding[J]. Early Hum Dev, 2007, 83(12): 767 - 775.
- [36] MOORE TA, WILSON ME. Feeding intolerance: a concept analysis[J]. Adv Neonatal Care, 2011, 11(3): 149 - 154.
- [37] 刘昕宇. 粪肠球菌JY32基因组学及其免疫调节作用的研究[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2020.
- [38] 余倩, 周蓉, 裴晓方, 等. 双歧杆菌活菌液对肠道菌群调节效果的研究[J]. 现代预防医学, 2008, 35(20): 4038 - 4040.
- [39] 李桂花, 葛绍阳, 桑跃, 等. 长双歧杆菌BB68S对便秘人群的通便和调节肠道菌群作用[J]. 中国奶牛, 2019(12): 22 - 25.
- [40] 肖仔君, 陈惠音, 杨汝德. 嗜酸乳杆菌及其应用研究进展[J]. 广州食品工业科技, 2003(S1): 90 - 92.
- [41] 朱海娟, 蔡燕. 口服双歧杆菌对极低出生体重儿免疫功能的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(12): 944 - 946.
- [42] 吕媛, 舒桂华, 徐翔, 等. 早产儿培菲康应用的临床观察[J]. 现代医学, 2015, 43(11): 1413 - 1416.
- [43] HULL MA, FISHER JG, GUTIERREZ IM, et al. Mortality and Management of Surgical Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates: A Prospective Cohort Study[J]. Journal of the American College of Surgeons, 2014, 218(6): 1148 - 1155.
- [44] ACETI A, GORI D, BARONE G, et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review and meta-analysis[J]. Italian Journal of Pediatrics, 2015, 41: 89.

(收稿日期: 2022 - 11 - 15; 修回日期: 2023 - 03 - 02)