

同时手为劳动器官,有其暴露性,在实现手部功能时不可避免出现损伤、压伤的风险,且手部软组织薄弱,若处理不当,极可能造成创口愈合不良,影响患者生活质量,部分甚至可能出现焦虑、抑郁等负面心理状况,导致自信心丧失、兴趣丧失、意志行为减少。此外,手部含丰富神经末梢,创伤后多伴强烈疼痛感,影响患者睡眠质量,部分因恐惧手外伤后疼痛,无法完成康复训练,导致临床恢复效果差。因此必须重视手外伤后患者疼痛干预及治疗^[5]。

京万红软膏为临床常用外敷药,属中药膏剂,含血余炭、桃仁、当归、地黄、黄柏、红花、金银花、黄柏、木瓜、没药、穿山甲、冰片、栀子、川芎、大黄等成分,有其去腐生肌、止痛解毒、活血消肿之效,方中大黄、栀子、地榆收敛止血,泻火解毒;穿山甲祛瘀生肌,通络止血;没药、乳香消肿生肌、活血止痛;当归排脓消肿,补血托疮;冰片止痛消炎,透皮吸收作用好。且已有临床研究^[6]证实京万红软膏有其显著镇痛效果,可促进创面愈合,促进肉芽生长,同时患者新生皮肤柔软、平整,血运恢复好。本研究中对对照组予以常规护理,观察组在京万红软膏治疗的基础上辅以疼痛护理,重视心理护理、疼痛干预、皮肤护理及患指康复训练,建立社会支持,安抚患者情绪,提高依从性。结果发现,观察组干预不同时间疼痛程度改善情况

明显优于对照组,且患者患指水肿恢复优于对照组,皮肤血液循环恢复优良率高于对照组,对比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与韩秀兰^[7]等报道结果一致,证实在手外伤患者临床干预中采用京万红软膏联合疼痛护理,可减轻患者患指疼痛程度,减轻水肿,促进皮肤血运恢复,有其较高的临床应用价值。

参考文献

- (1) 彭柳兰. 手外伤患者心理状况与应对方式的相关性研究(J). 中国医药导报, 2010, 7(16): 35-36.
- (2) 胡央红. 手外伤患者的疼痛护理(J). 中国基层医药, 2011, 18(19): 2728-2729.
- (3) 曹卉娟, 邢建民, 刘建平, 等. 视觉模拟评分法在症状类结局评价测量中的应用(J). 中医杂志, 2009, 50(7): 600-602.
- (4) 韩笑, 杨丹, 张彩顺, 等. 手外伤术后手部功能锻炼的研究(J). 东南大学学报(医学版), 2011, 30(6): 936-938.
- (5) 李立洁, 杨宁. 疼痛护理干预在手外伤治疗中的应用价值分析(J). 现代中西医结合杂志, 2015, 24(28): 3175-3176.
- (6) 陈莹, 唐艳君. 京万红软膏联合蒲黄治疗压疮的效果观察(J). 护理研究, 2012, 26(2): 127-128.
- (7) 韩秀兰, 许轶, 张桂芳, 等. 促进屈肌腱滑动对手外伤患者僵硬手功能恢复的影响(J). 中国康复医学杂志, 2013, 28(8): 731-734.

益生菌预防婴幼儿湿疹复发作用的 Meta 分析

周 佳¹, 许正浩¹, 赵华伟^{2*} (1. 浙江中医药大学基础医学 杭州 310053; 2. 浙江大学医学院附属儿童医院 杭州 310052)

摘要: 目的 评价辅助添加益生菌对婴幼儿湿疹复发的影响作用。方法 全面检索中英文数据库(中国知网、维普、万方、Pubmed、Embase 和 Cochrane database of systematic reviews)中已发表的益生菌影响婴幼儿湿疹复发的临床随机对照研究。研究的筛选和数据提取分析由两位作者独立进行。纳入的临床研究使用改良的 Jadad 量表进行评分。数据根据异质性情况采用固定或随机效应模型进行 meta 分析。结果 共 14 项临床随机对照研究(1375 例研究对象)被纳入本次研究。其中 10 项随机对照研究(915 例研究对象)是以全部受试患儿为基数进行考察,分析表明添加益生菌能显著降低湿疹复发率($RR = 0.378$, 95% $CI: 0.320 \sim 0.445$, $P < 0.001$);另有 4 项研究(460 例研究对象)以治愈或显效的患儿为基数进行考察,分析表明添加益生菌仍可以显著降低湿疹复发率($RR = 0.201$, 95% $CI: 0.073 \sim 0.555$, $P = 0.002$)。结论 现有的证据初步表明湿疹治疗时添加益生菌可以预防婴幼儿湿疹的复发。

关键词: 益生菌; 湿疹; 复发; meta 分析

中图分类号: R969.3 文献标识码: B 文章编号: 1006-3765(2016)-06-04108-0152-03

湿疹是婴幼儿时期最常见的变态反应性皮肤病,主要表现为明显瘙痒、红斑丘疹或丘疱疹,可伴有水肿,严重影响患儿的生活质量^[1]。湿疹的发病机制尚不明确,难以根治,常会导致急性、亚急性湿疹反复发作或因搔抓、摩擦及饮食环境刺激而演变为慢性湿疹,甚至引起可能伴随其他免疫性疾病的高发^[2]。临床上一般给予口服抗组胺药及皮质类固醇激素,治疗效果肯定^[3]。但大部分患者停药后易复发,湿疹的复发率很高,国内报道随访 6 个月复发率可达 42.6%^[4]。如何预防湿疹的复发是临床亟待解决的问题。

近来,研究发现益生菌可能通过调节肠道微生态影响机体免疫系统功能,从而有助于婴幼儿免疫系统疾病的治疗^[5]。前期研究也已经发现益生菌是对婴幼儿湿疹具有一定的治疗和一级预防作用^[6,7]。但是,益生菌对湿疹复发的

作用目前尚未得到一致认可。因此,本研究主要对此进行探讨并进行 Meta 分析,以进一步明确益生菌预防湿疹复发的作用。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索中国知网、维普、万方、Pubmed 和 Web of science 数据库,收集截至 2016 年 4 月 12 公开发表的关于国内益生菌对湿疹治疗后复发影响作用的临床随机对照文献。中文检索词“湿疹”、“菌”、“复发”;英文检索关键词 Pubmed 为 (“probiotics” [MeSH Terms]) or (“prebiotics” [MeSH Terms]) or (“synbiotics” [MeSH Terms]) or (“lacto-bacillus” [MeSH Terms]) or (“bifidobacterium” [MeSH Terms]) and (“eczema” [MeSH Terms]) or (“dermatitis , atopic” [MeSH Terms]); Web of science 为: 主题: (probiotics or

prebiotics or synbiotics or lactobacillus or lactobacilli or bifidobacteria or bifidobacterium) and 主题: (Eczema or atopic dermatitis)。除此之外,我们还对近3年内所有益生菌治疗湿疹 meta 分析相关文章中纳入的临床研究进行了检索^(8,9)。

1.2 文献纳入标准 ①原始资料为已公开发表的文献;②原始文献必须是临床随机对照试验;③结果均包含湿疹治疗后3~6个月的复发情况;④两组之间除服用益生菌外的其他处理因素基本相同。

1.3 文献排除标准 结局数据不完整;重复报道;原始文献试验设计不严谨(如诊断及疗效判定标准不规范、样本资料交代不清或不全等)。

1.4 评价方法 所得符合纳入标准文献由2位作者单独浏览阅读文献标题、摘要和全文等。每一篇入选文献采用改良的Jadad法进行评价,包括随机分配方法产生、分配隐藏、是否采用盲法、失访情况描述、不良反应、统计方法。分值范围为0~8分,由2名研究者独立评分。

1.5 统计分析 使用 Comprehensive Meta-Analysis 软件合并资料计算相对危险度(RR)和95%可信区间(CI);利用Q值检测对各研究结果进行一致性研究,若纳入的各研究无异质性($P > 0.05$),用固定效应模型进行分析。反之则用随机效应模型进行数据合并;发表偏移分析:发表性偏移采用 Egger's 回归分析,若 $P > 0.05$,则判定不存在明显的发表偏移。

2 结果

经检索有14项临床随机对照研究(见表1)统计了湿疹治疗后的复发情况。共计检索中文文献条目263条,浏览题目及摘要后剩余20篇文献进行了全文阅读,最终有14项符合纳入排除标准。检索英文文献1047条,浏览题目及摘要后剩余26篇进行了全文阅读,最终0项符合纳入排除标准(仅1篇在不良反应中提及存在2例患者复发,但没有说明其分组情况)。

表1 纳入文献的基本特征

文献	益生菌种类	疗程	随访	文献评分
张华梅 2010	枯草杆菌肠球菌二联活菌多维颗粒	28d	3个月	2
郝宁 2011	凝结芽孢杆菌活菌片	28d	6个月	5
曾慧勤 2012	凝结芽孢杆菌活菌片	28d	6个月	4
陈应福 2012	双歧杆菌四联活菌片	28d	6个月	4
李业瑜 2012	双歧杆菌乳杆菌三联活菌片	30d	6个月	3
李定印 2012	双歧杆菌三联活菌胶囊	28d	6个月	3
林立 2012	双歧杆菌三联活菌散	30d	3个月	2
江艳珍 2013	酪酸梭菌二联活菌散	28d	6个月	3
魏兵 2013	酪酸梭菌二联活菌散	10d	3个月	5
张敏慧 2013	双歧杆菌三联活菌散	30d	6个月	4
张月 2014	纽曼斯益生菌	28d	3个月	3
郭艳辉 2015	双歧杆菌四联活菌片	30d	3个月	3
周光中 2015	布拉氏酵母菌散剂	90d	3个月	2
何军 2015	双歧杆菌四联活菌片	14d	3个月	3
张华梅 2010	枯草杆菌肠球菌二联活菌多维颗粒	28d	3个月	2
郝宁 2011	凝结芽孢杆菌活菌片	28d	6个月	5

注:双歧杆菌四联活菌片(婴儿双歧杆菌+嗜酸乳杆菌+粪肠球菌+蜡样芽孢杆菌);双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(长型双歧杆菌+保加利亚乳杆菌+嗜热链球菌);双歧杆菌三联活菌胶囊(长型双歧杆菌+嗜酸乳杆菌+粪肠球菌);酪酸梭菌二联活菌散(酪酸梭菌+婴儿型双歧杆菌);纽曼斯益生菌(双歧杆菌 BB12+鼠李糖乳杆菌 LGG)

2.1 以全部受试患儿为基数评价益生菌对湿疹复发率影响的 meta 分析

2.1.1 在10项^(10~19)研究中湿疹患儿共915例,其中,辅用益生菌组503例,总复发率为24.3%,对照组412例,总复发率为62.9%。Q检验值为5.472($P = 0.791$), I^2 值为0.000(< 0.50)表明各研究间不存在异质性差异,故采用固定效应模型。由图1的 meta 分析结果可发现,RR值为0.378(95% CI:0.320~0.445), $P < 0.001$ 。RR值 < 1 ,说明口服益生菌组的复发风险小于对照组,提示辅助使用益生菌能显著降低婴幼儿湿疹治疗后的复发率。

2.1.2 发表偏移评估发表偏移的评估采用 Egger's 回归分析,Egger's 回归检测结果: $t = 2.297$, $P = 0.0507$, $P > 0.05$ 但接近0.05提示发表偏移较小尚不显著。

2.2 以治愈或显效患儿为基数评价益生菌对湿疹复发率影响的 meta 分析

2.2.1 在4项^(20~23)研究中湿疹有好转的患儿共367例,其中,辅用益生菌组202例,其复发率为23.8%,对照组165例,其复发率为73.9%。Q检验值为19.438($P < 0.001$), I^2 值为84.567(> 50)表明各研究间存在异质性差异,故采用随机效应模型计算RR值。由图2的 meta 分析结果可发现,RR值为0.201(95% CI:0.073~0.555), $P = 0.002$ 。RR值 < 1 ,说明口服益生菌组的复发风险小于对照组,提示辅助使用益生菌能显著降低婴幼儿湿疹治疗后的复发率。

2.2.2 发表偏移评估发表偏移的评估采用 Egger's 回归分析,Egger's 回归检测结果: $t = 4.278$, $P = 0.0505$, $P > 0.05$ 但接近0.05提示发表偏移较小尚不显著。

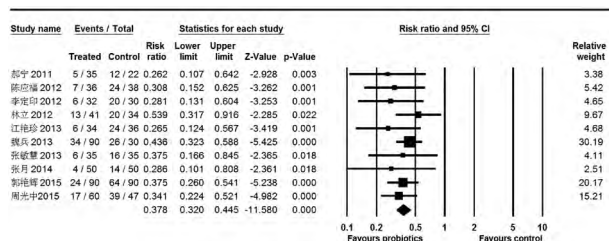


图1 以全部受试患儿为基数评价益生菌对湿疹复发率影响的森林图

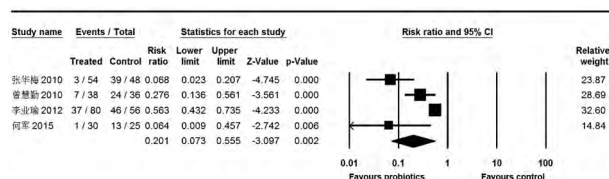


图2 以治愈或显效患儿为基数评价益生菌对湿疹复发率影响的森林图

3 讨论

虽然以往 meta 分析研究表明益生菌对亚洲及欧洲婴幼儿湿疹均有一定的预防和治疗作用⁽⁶⁻⁹⁾,但是有关益生菌对湿疹复发是否具有预防作用目前尚未得到一致认可。临床上婴幼儿湿疹往往会停药后易复发,而长期反复使用激素类等外用药容易引起诸多不良反应,如何降低复发率是婴幼儿湿疹治疗的重要临床难题。本研究整理分析后表明无论是以全部受试患儿为基数,还是以之前治疗后痊愈或显效的患儿为基数,湿疹治疗时若辅助添加益生菌均能够显著降低其复发率。此外,除了本研究纳入的文献,还有 2 篇国外研究也涉及益生菌对湿疹治疗的长期影响。其中 D. Sístek 等⁽²⁴⁾在 2006 年的研究中发现,对于有食物过敏的婴幼儿给与乳杆菌和双歧杆菌 12 周,比安慰剂组的湿疹评分显著降低,并且在停药 4 周后这种显著差异仍然存在;另外, S. Weston 等⁽²⁵⁾在 2005 年时也发现与安慰剂相比,连续给与乳杆菌 8 周可以显著改善治疗过程中不同时间点的湿疹评分,这种效果可以持续到停药后 8 周的时间。这些结果虽然没有直接研究复发率,但也间接提示治疗后坚持口服益生菌可能有助于预防湿疹复发。因此,本研究提示益生菌可能是预防婴幼儿湿疹复发的新的辅助治疗策略。

目前,益生菌干预湿疹的相关机制尚不清楚,相关研究较少。国内外研究表明口服益生菌可以调节体内相关免疫炎症因子表达,促进免疫细胞发育等⁽⁵⁾。同时,目前少量临床研究⁽²⁶⁻²⁷⁾表明益生菌对与湿疹密切相关的过敏性鼻炎及哮喘等免疫系统相关疾病也有积极的作用。这些研究提示口服益生菌可能通过调节免疫系统,比如促进湿疹患儿免疫系统发育成熟,从而促进湿疹消退并防止复发。

当然,由于目前关于国内益生菌用于湿疹复发的研究还比较少,纳入文章质量评分偏低,尚有很多不足的方面,并且纳入研究之间所采用的益生菌的种类、来源、制剂类型及用法用量等都没有统一的标准。部分临床报道为无安慰剂非双盲临床随机对照研究。因此,更高质量的临床研究还有待进一步开展。

总之,本研究证明了益生菌能显著降低婴幼儿湿疹的复发率,对临床上的一大难题提供了一定的解决方案。

参考文献

- Weidinger S. and Novak N. Atopic dermatitis (J). Lancet 2016 387 (10023): 1109-1122.
- Schmitt J. , Schwarz K. , Baurecht H. , Hotze M. , Folster-Holst R. , Rodriguez E. , Lee Y. A. , Franke A. , Degenhardt F. , Lieb W. , Gieger C. , Kabesch M. , Nothen M. M. , Irvine A. D. , McLean W. H. , Deckert S. , Stephan V. , Schwarz P. , Aringer M. , Novak N. and Weidinger S. , Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease , and a decreased risk for type 1 diabetes (J). J Allergy Clin Immunol , 2016 137(1) : 130-136.
- 中华医学学会皮肤性病学分会免疫学组. 湿疹诊疗指南(2011 年)(J). 中华皮肤科杂志 2011 44(1) : 5-6.
- 刘冰, 伏瑾. 婴儿湿疹的临床特征分析 (J). 中国麻风皮肤病杂志 2006 22(7) : 541-542.
- Klaenhammer T. R. , Kleerebezem M. , Kopp M. V. , and Rescigno M. , The impact of probiotics and prebiotics on the immune system (J). Nat Rev Immunol 2012 12(10) : 728-734.
- 赵华伟, 王慧娟. 益生菌对亚洲儿童湿疹治疗作用的 meta 分析 (J). 数理医药学杂志 2014 (5) : 590-591.
- 赵华伟, 叶肖栗, 林燕. 益生菌对亚洲儿童湿疹预防作用的 Meta 分析 (J). 海峡药学 2014 (8) : 83-84.
- Chang Y. S. , Trivedi M. K. , Jha A. , Lin Y. F. , Dimaano L. , and Garcia-Romero M. T. , Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials (J). JAMA Pediatr 2016 170(3) : 236-242.
- Kim S. O. , Ah Y. M. , Yu Y. M. , Choi K. H. , Shin W. G. , and Lee J. Y. , Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials (J). Ann Allergy Asthma Immunol 2014 113(2) : 217-226.
- 郝宁. 肠道益生菌治疗婴儿湿疹的疗效观察 (J). 实用心脑血管病杂志 2011 19(7) : 1173-1174.
- 陈应福. 双歧杆菌四联活菌片治疗婴儿湿疹 36 例疗效观察 (J). 中国优生优育 2012 18(2) : 95-96.
- 李定印. 双歧杆菌三联活菌胶囊治疗婴儿湿疹疗效观察 (J). 基层医学论坛 2012 (29) : 3860-3861.
- 林立, 王涛, 巩彦民, 曾银珍, 贾健. 益生菌治疗婴儿湿疹的疗效分析及对血清 IgE 的影响 (J). 国际医药卫生导报 2012 18(15) : 2162-2163.
- 江艳珍. 常乐康治疗婴儿湿疹的疗效观察 (J). 健康必读(中旬刊) 2013 12(1) : 305-306.
- 魏兵, 李奇玉, 蒋静, 于佳平, 翟爽, 宋佳璇. 不同剂量酪酸梭菌、婴儿型双歧杆菌三联活菌治疗婴儿湿疹的临床观察 (J). 中国医师杂志 2013 15(9) : 1225-1227.
- 张敏慧. 益生菌在婴幼儿湿疹的应用及对肠道菌群和免疫功能与细胞因子水平的影响研究 (J). 临床合理用药杂志 2013 6(6) : 13-14.
- 张月, 郭华彬. 益生菌辅助治疗婴幼儿湿疹的临床观察 (J). 现代药物与临床 2014 29(4) : 401-403.
- 郭艳辉, 牟昱丹, 王洪声, 郭艳杰. 微生态制剂辅助治疗婴幼儿湿疹的临床效果研究 (J). 大连医科大学学报 2015 (6) : 571-573, 588.
- 周光中. 布拉氏酵母菌佐治婴儿湿疹的临床观察 (J). 黑龙江医学 2015 39(2) : 187-189.
- 张华梅, 李建丽. 枯草杆菌肠球菌二联活菌多维颗粒佐治婴幼儿湿疹的临床观察 (J). 中国现代医生 2010 48(19) : 150-150, 154.
- 曾慧勤. 凝结芽孢杆菌活菌片治疗婴儿湿疹 40 例疗效观察 (J). 医药前沿 2012 (29) : 175.
- 李业瑜. 肠道益生菌治疗婴幼儿湿疹疗效观察 (J). 山西医药杂志 2012 41(11) : 1135-1137.
- 何军, 姜宝安. 双歧杆菌四联活菌片联合消炎癣湿药膏治疗幼儿湿疹 (J). 中国民间疗法 2015 23(12) : 61-62.
- Sístek D. , Kelly R. , Wickens K. , Stanley T. , Fitzharris P. , and Crane J. , Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children (J). Clin Exp Allergy 2006 36(5) : 629-633.
- Weston S. , Halbert A. , Richmond P. , and Prescott S. L. , Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial (J). Arch Dis Child 2005 90(9) : 892-897.
- Chen Y. S. , Jan R. L. , Lin Y. L. , Chen H. H. , and Wang J. Y. , Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis (J). Pediatr Pulmonol 2010 45(11) : 1111-1120.
- Azad M. B. , Coneys J. G. , Kozyrskyj A. L. , Field C. J. , Ramsey C. D. , Becker A. B. , Friesen C. , Abou-Setta A. M. , and Zarychan-ski R. , Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis (J). BMJ 2013 347: f6471.