

益生菌预防 CDI 真的有效吗?

▲ 南通市第一人民医院 李培

益生菌预防艰难梭菌感染效果存疑



艰难梭菌 (CD) 是医院和社区感染性腹泻尤其是伪膜性肠炎等相关疾病的重要病原体。艰难梭菌感染 (CDI) 已成为全球公共卫生威胁, 愈受受到关注。益生菌被定义为“活的微生物, 当给予足够量时, 会给予宿主带来健康益处”。在临床上, 益生菌常被用于接受抗菌药物治疗患者的 CDI 一级预防或正在接受 CDI 治疗以防复发的二级预防。支持这一适应证的证据主要来自 Meta 分析。但这些 Meta 分析因不同益生菌配方、不同研究方法和条件、不同抗菌药物治疗、以及试验数据规模过小导致偏倚严重, 结果的变异性高, 缺乏说服力。



扫一扫
关联阅读全文

通常认为, 益生菌活性的主要机制包括抑制细菌生长, 如通过细菌素分泌、短链脂肪酸的产生、降低 pH 值抑制细菌生长, 抑制细菌毒力因子表达, 防止病原菌定植, 调节一个或多个黏膜和 (或) 系统免疫反应, 和 (或) 改善胃肠道屏障完整性。益生菌作为膳食补充剂在市场销售, 带有“改善肠道健康、提供天然益处”的宣传, 产生了巨大吸引力, 由此每年创造 400 亿美元产业。

在临床上, 益生菌常被用于接受抗菌药物治疗患者的 CDI 一级预防或正在接受 CDI 治疗以防复发的二级预防。Placide 研究是迄今规模最大的益生菌一级预防双盲临床研究。该研究招募了近 3000 例正在接受抗菌药物治疗的老年住院患者, 结果显示, 益生菌组有 159 例 (10.8%)、安慰剂组有 153 例 (10.4%) 发生抗菌药物相关性腹泻 (AAD) 或 CDI (RR=1.04, P=0.71), 作者认为益生菌对预防 AAD 或 CDI

没有益处。一项包括 Placide 研究在内的 Meta 分析, 也得出益生菌在住院老年人群中预防 CDI 没有显著益处的结论。

2017 年的 Cochrane 研究综述了益生菌在抗菌药物治疗的成人和儿童 CDI 一级预防, 纳入了 31 项研究, 共计 8672 例患者。其中有 27 项研究被认为有很高或不清楚的偏倚风险, 超半数研究有数据缺失。虽然作者得出益生菌有一定益处的结论, 但亚组分析发现, 仅基线 CDI 风险 > 0.5% 的患者获益。这篇 Cochrane 综述的结论被批评存在误导性, 因为 31 项研究中仅 4 项显示获益, 而且纳入了小型的、质控欠佳的研究, 其结果受到 CDI 基线风险 > 15% 的 5 项研究的严重影响, 这一基线风险远远高于世界上任何一家医院的水平。

另一项 Meta 分析专门探究了由嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌和鼠李糖乳杆菌 3 个乳杆菌菌株组合, 3 个 RCT 研究中, 仅一项中国的接受抗菌

药物治疗的老年患者研究显示该组合对 CDI 一级预防有效。但该研究中 CDI 的背景发病率极高 (近 24%, 34 例), 这在大多数医疗保健机构中都很少见。

最近一项对 19 个 RCT 研究的 Meta 分析得出结论, 益生菌在抗菌药物治疗的 2 d 内开始使用, CDI 风险降低 70%; 在抗菌药物治疗 2 d 后开始使用, CDI 风险降低 30%。但这些研究排除了包括免疫受损、接受癌症治疗、ICU 或存在胃肠道疾病的患者。

临床医生最关注的是抗菌药物治疗期间或之后服用益生菌是否促进抗菌药物副反应的恢复。但目前关于抗菌药物的抗菌谱对微生物菌群的影响、以及对益生菌使用的影响信息有限。同样, 对益生菌如何、以及是否改变肠道微生物菌群了解有限。近年研究发现, 抗菌药物暴露后, 益生菌在肠道微生物菌群重建过程中的作用存在个体差异, 甚至可能延迟结肠正常微生物菌群的恢复。

缺乏严格监管 三成以上益生菌产品或与标签信息不一致

在美国, 即使没有疗效数据, 益生菌也可以获得 FDA 的“GRAS (generally recognized as safe)””。GRAS 物质是指那些“在食品中使用、有经过证明的安全记录的物质”。其依据是 1958 年之前的使用历史或已发表的科学证据, 在使用前无需 FDA 批准。

由于缺少类似药品的严格监管, 益生菌不受最低制造标准的约束, 也无需在销售益生菌产品时进行证明功效的科学研究。对市场上销售的益生菌制剂的组成研究发现, 至少 30% 的产品存在实际活菌数量、生物体浓度、类型和产品标

签上提供的信息不一致。此外, 益生菌产品的标签还存在分类错误或虚构的微生物名称; 无法存活的菌株、受污染的产品或功能特性降低也较为常见。虽然益生菌通常被认为是安全的, 但目前的研究尚不足以说明益生菌安全性问题, 在脆弱的患者尤其如此, 如高龄、危重、早产儿、免疫抑制、短肠综合征、心脏瓣膜异常、以及静脉导管、假体材料或装置植入患者。

PROPATRIA 研究引发了临床医生对益生菌安全性的关注。该研究旨在评估益生菌制剂对急性胰腺炎感染并发症的有效性, 结果益生菌组的死亡

率显著增加 (RR=2.53), 但对感染并发症没有任何可测量的影响。这项研究中, 益生菌治疗组继发于肠缺血的死亡率显著增加。虽然这一不良后果的机制尚不清楚, 但该试验被认为是益生菌造成有害影响的一个例子。

目前尚没有足够的证据推荐任何益生菌用于 CDI 的一级预防或二级预防。益生菌尚未获得任何 CDI 标准预防和治疗推荐, FDA 也未批准任何用于疾病治疗和预防的益生菌。益生菌在 CDI 治疗和预防中的作用仍有待更多有严格质控的基础和临床研究来给出答案。

激素在 COVID-19 重症患者的治疗价值获证

▲ 浙江大学附属邵逸夫医院感染科 皮博睿

多年来糖皮质激素在病毒性肺炎和急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 中的应用一直存在争议, 在新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 暴发流行期间, 有关糖皮质激素的指导意义也并不一致。我国《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第八版)》提出, 对于氧合指标和影像学快速恶化、炎症反应过度激活的患者, 可酌情短期内使用糖皮质激素。2020 年 3 月, 拯救脓毒症运动小组在《成人 COVID-19 重症患者管理指南》中推荐, 对于需要机械通气的 ARDS 患者给予全身性糖皮质激素治疗 (弱推荐)。而大部分

指南通常由于缺乏证据不推荐使用糖皮质激素, 如美国感染病学会于 2020 年 4 月发布的 COVID-19 诊治指南 (有条件推荐, 极低质量证据)。

然而 COVID-19 大流行促使世界各国推出了高质量的糖皮质激素随机对照试验。截至 2020 年 7 月 24 日, 已有 55 项用于治疗 COVID-19 的糖皮质激素研究在临床试验数据库注册。



扫一扫
关联阅读全文

2020 年 6 月, 英国的 RECOVERY 研究发布初步结果: 地塞米松可使 COVID-19 重症患者的死亡率降低 1/3。该结果一经公布便引起了广泛关注, 并致使多数正在进行的糖皮质激素临床研究停止招募。2021 年 2 月, RECOVERY 研究在《新英格兰医学杂志》正式发表结果: 地塞米松可降低需要接受有创或无创呼吸支持的 COVID-19 重症患者的 28 d 死亡率。

2020 年 9 月, 《美国医学会杂志》(JAMA) 发表了 3 项多中心随机对照研究和 1 项 WHO 发起的 Meta 分析。其中, 3 项临床研究均在 2020 年 6 月 RECOVERY 研究初步结果发布后停止招募。REMAP-CAP 研究将 8 个国家 121 个 ICU 收治的 384 例 COVID-19 患者随机分为氢化可的松固定剂量组、氢化可的松休克依赖组和无激素治疗组。结果显示, 对于需要接受 ICU 治疗的 COVID-19 重症患者, 氢化可的松可减少患者接受脏器支持的天数。

CoDEX 研究将巴西 41 个 ICU 收治的 299 例 COVID-19 重症患者随机分为地塞米松治疗组和常规治疗组。结果显示, 地塞米松治疗组无需机械通气天数更长 (6.6 d 与 4.0 d), 第 7 天 SOFA 评分更低 (6.1 与 7.5)。

CAPE COD 是法国开展的多中心双盲 RCT 研究, 将 9 个 ICU 收治的 149 例 COVID-19 患者随机分为低剂量氢化可的松和安慰剂组。结果显示, 氢化可的松组治疗失败率为 42.1%, 安慰剂组为 50.7%, 两组间无统计学差异 (p=0.29), 作者推测可能与提前终止试验导致动力不足。

同期刊出的 Meta 分析共收集来自 12 个国家 1703 例 COVID-19 危重患者。分析显示, 与常规治疗和安慰剂治疗相比, 糖皮质激素可降低 COVID-19 危重患者的 28 d 全因死亡率, 其中地塞米松和氢化可的松疗效相仿; 同时并未增加严重不良事件发生的风险。

上述临床研究和 Meta 分析为糖皮质激素用于治疗 COVID-19 重症患者提供了有力的证据, 标志着 COVID-19 的治疗向前迈出了重要一步。然而关于糖皮质激素的应用, 还有较多的临床问题有待进一步解决, 如最佳剂量、起始时机、持续时间等, 仍需要世界各国医生不懈地努力和探索。

●
结
语

感染病学专栏 (45)

IDSC

主办: 中国医药教育协会感染疾病专业委员会
协办: 解放军呼吸病研究所

主 编: 刘又宁 俞云松
执行主编:
王 睿 徐英春 黄晓军
邱海波 王明贵 陈佰义
胡必杰

本期轮值主编: 梁志欣
编 委:
陈良安 解立新 施 毅
曹 彬 李光辉 马晓春
张湘燕 刘开彦

青年编委:
余丹阳 蔡 芸 陈文森
胡付品 胡 炯 黄英蓉
梁志欣 杨启文 张静萍
周 华

EVEREST MEDICINES
云 顶 新 耀