

益生菌辅助治疗变应性鼻炎疗效的 Meta 分析

程 怡¹,林晓红²,廖若莎³,罗笑容²

(1. 广州中医药大学第二临床医学院,广东 广州 510405; 2. 广东省中医院 罗笑容名医工作室,广东 广州 510120; 3. 广州中医药大学第二附属医院 儿科,广东 广州 510120)

摘 要: **目的** 通过 Meta 分析对益生菌辅助治疗变应性鼻炎 (AR) 的临床疗效进行评价。**方法** 系统检索知网、万方、PubMed 数据库,检索发表自 2010 年 1 月—2019 年 12 月使用益生菌治疗 AR 的文献,按照纳入及排除标准筛选并提取数据资料、行质量评价。采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入随机对照试验 13 例,共 1 268 例患者,其中常规治疗 + 益生菌组 631 例,常规治疗 + 安慰剂或仅常规治疗组 637 例。Meta 分析结果显示:常规治疗 + 益生菌组治疗后鼻部症状评分较常规治疗 + 安慰剂或仅常规治疗组降低,差异具有统计学意义 ($MD = -1.84, 95\% CI = [-2.43, -1.24], P < 0.05$)。两组治疗 AR 有效率存在差异,但差异无统计学意义 ($RR = 1.36, 95\% CI = [1.00, 1.85], P = 0.05$)。**结论** 常规治疗 + 益生菌组与常规治疗 + 安慰剂或仅常规治疗组比,治疗后 AR 鼻部症状评分下降;两组治疗总有效率差异无统计学意义。

关 键 词: 变应性鼻炎; 益生菌; Meta 分析

中图分类号: R765.21

Efficacy of Probiotics in the treatment of allergic rhinitis: a Meta-analysis

CHENG Yi¹, LIN Xiaohong², LIAO Ruosha³, LUO Xiaorong²

(1. The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, District Luo Xiaorong Famous Doctor Studio, Guangzhou 510120, China; 3. Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

Abstract: **Objective** The clinical efficacy of probiotics in the treatment of allergic rhinitis (AR) was evaluated by Meta analysis. **Methods** Literatures about the effect of probiotics on AR were searched in PubMed, CNKI and WanFang Data from Jan 2010 to Dec 2019. The quality of the screened literature and the extracted data was evaluated according to a criteria of inclusion and exclusion. Then Meta-analysis was performed using RevMan 5.2 software. **Results** A total of 13 Randomized controlled trials (RCTs) involving in 1 268 patients were included in the Meta-analysis. There were 631 cases in the regular treatment and probiotic group, and 637 cases in the regular treatment and placebo or only regular treatment group. The results of Meta-analysis showed that the nasal symptom score reduced significantly between the two groups, and more reduction in the regular treatment and probiotic group ($MD = -1.84, 95\% CI = [-2.43, -1.24], P < 0.05$). There was a difference in the effective rate of AR treatment between the two groups, but the difference was not statistically significant ($RR = 1.36, 95\% CI = [1.00, 1.85], P = 0.05$). **Conclusions** The nasal symptom score of AR decreased after treatment in the regular treatment and probiotic group, which was compared to the regular treatment and placebo or only regular treatment group. And there was no statistically significant difference in the total effective rate between the two groups.

Keywords: Allergic rhinitis; Probiotic; Meta-analysis

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是一种变态反
应性疾病,以反复发作的喷嚏、鼻涕、鼻塞、鼻痒为主

要症状。近年来由于环境污染等各种因素,其发病
率逐年升高,且常合并变应性皮炎、哮喘等其他变应

基金项目:国家中医药管理局科研课题(14GG2X02)。
作者简介:程 怡,女,在读硕士研究生。
通信作者:廖若莎,Email: chindhd2002444@sina.com

性疾病。AR 反复发作,影响患者日常生活。目前药物治疗以糖皮质激素、抗组胺药、抗白三烯药为主,但尚无可靠有效的治愈措施。

近来研究表明,胃肠道免疫功能为全身淋巴系统免疫功能的 2/3,其中变应性疾病与肠道微生物环境有密切的关系,菌群失调与过敏过程发生、发展有重要关联^[1]。益生菌即对宿主有益的肠道活性微生物,其可通过调节肠道微生态系统对全身免疫系统进行调控,对变应性疾病的防治或有有益效应。

目前关于益生菌治疗 AR 的疗效尚无统一观点。一项 Meta 分析显示,孕期和新生儿服用益生菌能够有效预防婴幼儿特应性皮炎,但儿童 AR 及哮喘的发生率与仅常规治疗组相比无明显差异^[2]。此外也有研究以 AR 患者的生活质量评分、症状评分等为评价指标做 Meta 分析,发现与安慰剂组相比较,益生菌对 AR 患者的症状改善明显,且不同菌属的益生菌治疗 AR 疗效无明显差异^[3]。目前关于益生菌治疗 AR 是否有益尚无明确定论,本研究意在通过评价和分析近 10 年益生菌治疗的随机对照实验,为临床中使用益生菌治疗 AR 提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 2010 年 1 月—2019 年 12 月在国内发表的益生菌治疗 AR 的文献。数据库为:中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库资源系统及 PubMed,中文以“益生菌;变应性鼻炎、过敏性鼻炎”为检索词进行检索;外文数据库以“Allergic Rhinitis;probiotics”为检索词。

1.2 文献纳入、排除标准标准

纳入标准:①研究类型:随机对照研究,采用或未采用盲法;②纳入对象:确诊为 AR 的患者。病情轻重不限,病史长短、年龄、性别不限,合并或不合并哮喘。;③干预措施:试验组接受常规治疗及口服益生菌治疗(益生菌种类不限);对照组给予常规治疗加安慰剂或仅采用与益生菌组相同常规治疗方案治疗;④结局指标:治疗后鼻部症状评分(VAS 评分、症状评分)及临床有效率(症状缓解率)。

排除标准:①确认妊娠及新生儿期患者;②诊断欠明确、数据不完整的临床研究;③结局结局指标与本研究评价指标不符的临床研究;④非临床研究、学位论文;⑤重复发表的研究。

1.3 文献筛选与资料提取

由两名研究者独立阅读,剔除与此次研究无关的文献以确定符合纳入标准的文献。两位研究者评价后对纳入文献进行交叉核对,意见不一致时通过讨论决定是否纳入。

确定所纳入文献后,提取其基本资料(包括患者年龄、病例数、处理措施、结局指标等)并汇总。

1.4 质量评价

使用改良 JADAD 评分表(总分 7 分)对纳入研究进行方法学质量评价,其内容包括:随机序列的产生;随机化隐藏;盲法;退出与失访。(JADAD 总分 >3 分视为高质量文献)。由两名评价员独立进行文献质量评价,对结果行一致性分析。

1.5 统计学分析

使用 RevMan 5.2 对纳入研究进行分析,通过 P 值和 I^2 ,进行异质性分析。 $I^2 < 31\%$ 时,使用固定效应模型加权合并, $I^2 > 31\%$ 时,使用随机效应模型加权合并。若 $P < 0.05$ 则差异具有统计学意义。[参照《医学统计学(8 年制,第 2 版)》第 25 章第 4 节 I^2 为 31% ~ 56% 时无法排除其异质性存在, $I^2 > 56\%$ 时,提示各研究间存在较大异质性]。

2 结果

2.1 检索结果

依据上述文献检索策略,初步得到中英文文献共 634 篇,通过软件去重、阅读文题及摘要进行初筛,再按照纳入标准和排除标准进行筛选,最后纳入 13 篇文献,包括 9 篇中文及 4 篇英文文献(图 1),共计纳入 1268 例患者,其中常规治疗 + 益生菌组 631 例,常规治疗 + 安慰剂或常规治疗组 637 例。

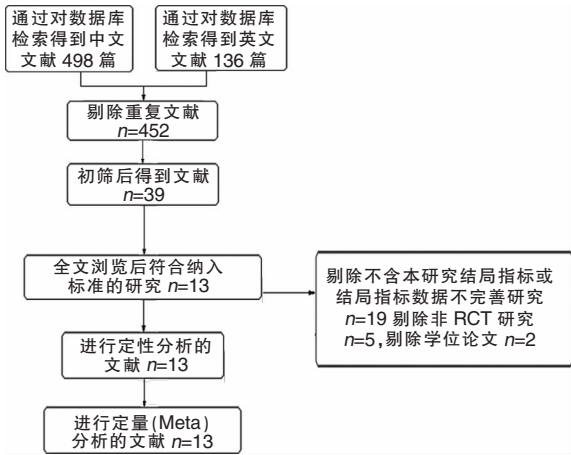


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的基本特征

13 篇文献中纳入 AR 不合并有哮喘者共 4 篇^[4-7], 余纳入患者不排除合并哮喘(可能合并哮喘)^[8-16](表 1)。益生菌治疗时间为 4 周至 6 个月(中位数时间 8 周)。患者病情严重程度分布均匀。所有研究均描述了基线资料,基线具有可比性。

2.3 质量评价

根据改良 JADAD 量表对纳入文献进行质量评价,对两研究员结果进行一致性评价($\kappa \geq 0.75$)。所纳入文献有 6 篇高质量文献^[4,6,11,13-14,16], 余为低质量文献(表 2)。

2.4 偏倚风险

所有研究均声称采用随机分组法,3 篇文献未描述随机分配法^[6,11,14]。6 篇文献采用了恰当的盲法^[6,11,13-14,16]。1 篇文献未说明患者脱落原因^[12]。所有文献选择发表及其他偏倚风险均未知(图 2)。

2.5 Meta 分析结果

2.5.1 鼻部症状评分 9 篇文献^[4-8,12-15],报道了常

规治疗加益生菌治疗组与常规治疗加安慰剂或常规治疗组治疗后鼻部症状评分,结果显示: $P < 0.05$, $I^2 = 92\%$,采用随机效应模型加权合并,结果 $MD = -1.84, 95\% CI = [-2.43, -1.24], P < 0.05$,可得出两组治疗后鼻部症状评分有差异,且常规治疗加益生菌组鼻部症状评分低于常规治疗加安慰剂组或仅常规治疗组(图 3)。

将结局指标含鼻部症状评分的 9 篇文献按所纳入所有文献的治疗中位数时间(8 周)进行分组,行亚组分析(图 4)。治疗总疗程 ≤ 8 周组与 > 8 周组相比, $P < 0.05$,可认为两组间存在差异,且有统计学意义。总疗程 > 8 周组鼻炎症状评分($MD = -2.64, 95\% CI = [-3.28, -2.00]$)低于总疗程 ≤ 8 周组($MD = -1.29, 95\% CI = [-2.15, -0.43]$)。

2.5.2 总有效率 常规治疗加益生菌治疗组与常规治疗加安慰剂或常规治疗组比较,结果显示: $P < 0.05, I^2 = 82\%$,采用随机效应模型,行加权合并分析,结果 $RR = 1.36, 95\% CI = [1.00, 1.85], P = 0.05$ 。

表 1 纳入研究文献的基本特征

文献	年龄组(岁)	是否排除 合并哮喘患者	干预措施 对照组(试验组)	疗程(周)	结局指标
2017 乔燕等 ^[4]	18 ~ 60	是	INCS + 抗组胺药 × 2 周 (INCS + 抗组胺药 × 2 周 + 常乐康 6 周)	8	VAS、RQLQ IL-10
2017 邵莉等 ^[5]	3 ~ 14	是	INCS + 顺尔宁 (INCS + 顺尔宁 + 布拉酵母菌)	4	VAS、症状评分
2015 陈红江等 ^[6]	18 ~ 63	是	抗组胺药 + 纤维素胶囊 (抗组胺药 + 益生菌胶囊)	4	VAS sIgE、IL-4、IFN- γ
2017 方国兴等 ^[7]	3 ~ 14	是	INCS + 抗组胺药 (INCS + 抗组胺药 + 布拉氏酵母菌)	4	症状评分/有效率
2018 王燕等 ^[8]	18 ~ 60	否	INCS + 抗组胺药 (INCS + 抗组胺药 + 培菲康)	4	VAS、RQLQ1
2019 章燕燕等 ^[9]	19 ~ 59	否	抗组胺药 (抗组胺药 + 敏利停)	12	症状评分 sIgE、TlgE、IL-4
2017 金日群等 ^[10]	18 ~ 60	否	抗组胺药 + INCS (抗组胺药 + INCS + 敏利停)	12	症状评分 sIgE、TlgE、IL-4
2019 Ahmed 等 ^[11]	0.5 ~ 5	否	抗组胺药 LP-33	6	有效率
2019 高晓平等 ^[12]	23 ~ 63	否	白三烯受体拮抗剂 (白三烯受体拮抗剂 + 培菲康)	12	哮喘控制量表、肺功能、症状评分 IFN- γ 、IL-4
2013 Lin 等 ^[13]	6 ~ 12	否	常规治疗 + 安慰剂 (常规治疗 + 益生菌 PM-A0006)	12	症状评分/SMS4 IgE
2013 Singh 等 ^[14]	20 ~ 65	否	安慰剂 (益生菌 NCC2818)	8	TNSS
2019 谭燕萍等 ^[15]	2 ~ 13	否	抗哮喘治疗 (抗哮喘治疗 + 布拉氏酵母菌)	24	症状评分 C-ACT、FEV1、PEF、FVC
2010 Chen 等 ^[16]	6 ~ 12	否	按需给药 + PM-A005 (按需给药 + 安慰剂)	8	有效率 FEV1、PEF、C-ACT

注:RQLQ:鼻结膜生存质量评分;
SNOT-22:鼻腔鼻窦结局测试;
TNSS:鼻部症状评分;
FEV1:第 1 秒用力呼气流量;
NCC2818:动物双歧杆菌;

sIgE:血清特异性变应原 IgE;
CARAT:鼻炎哮喘控制情况;
IFN- γ :干扰素 γ ;
PEF:最大呼气流量;
PM-A005:加氏乳酸杆菌

TlgE:血清总 IgE;
VAS:视觉模拟评分法;
C-ACT:儿童哮喘控制测试;
FVC:用力肺活量;

SF-36:健康调查简表;
SMS:症状用药评分;
IL-4/10:白介素 4/10;
INCS:鼻内糖皮质激素;

表 2 纳入研究的方法学质量评价

文献	随机序列产生	分配隐藏	盲法	退出与失访	总分
2017 乔燕等 ^[4]	2	1	0	1	4
2017 邵莉等 ^[5]	2	0	0	0	3
2015 陈红江 ^[6]	1	1	2	1	5
2017 方国兴等 ^[7]	2	1	0	0	3
2018 王燕等 ^[8]	2	1	0	0	3
2019 章燕燕等 ^[9]	2	0	0	0	3
2017 金日群等 ^[10]	2	0	0	0	3
2019 Ahmed 等 ^[11]	1	1	2	0	4
2019 高晓平等 ^[12]	2	1	0	0	3
2013 Lin 等 ^[13]	2	2	2	1	7
2013 Singh 等 ^[14]	2	1	2	1	6
2019 谭燕萍 ^[15]	2	1	0	0	3
2010 Chen 等 ^[16]	2	2	2	1	7

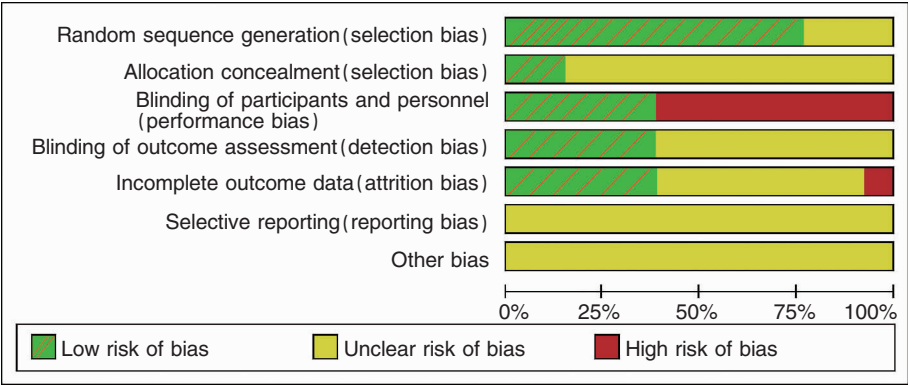


图 2 纳入文献偏倚风险

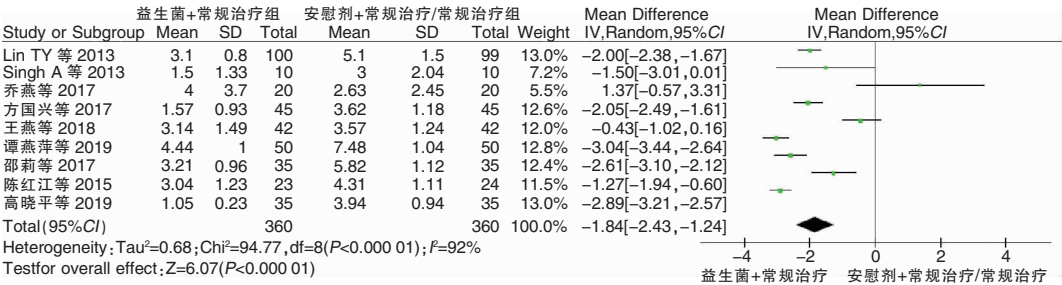


图 3 两组治疗后鼻部症状评分的 Meta 分析

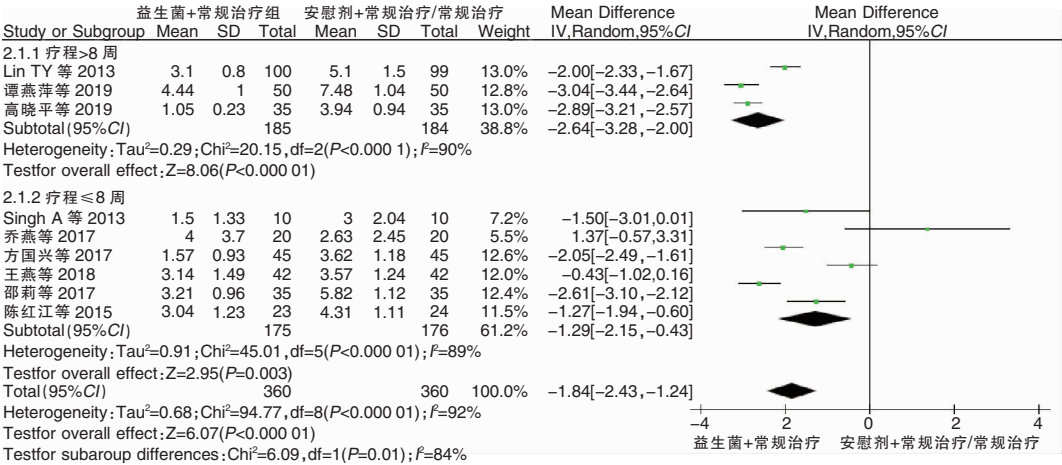


图 4 针对鼻部症状评分的亚组分析

因目前纳入研究数目较少,故暂不认为两组总有效率差异有统计学意义(图 5)。

将结局指标为有效率的文献按照纳入患者不合并哮喘、不排除合并哮喘(可能合并哮喘及明确诊断哮喘)进行亚组分析(图 6)。不合并哮喘与不排除合并哮喘组相比, $P<0.05$,可认为两组间存在差异,且有统计学意义。不合并哮喘组 $RR=2.07$, $95\%CI=[1.14,3.04]$, $P<0.05$,可认为益生菌+常规治疗治疗 AR 不合并哮喘患者有效率与对照组相比存在差异,益生菌与疗效可能存在正相关性。不排除合并哮喘组 $RR=1.16$, $95\%CI=[0.91,1.48]$, $P>0.05$,尚不能认为益生菌组治疗 AR 可能合并哮喘者疗效与不合并哮喘者存在差异。

3 讨论

3.1 疗效分析

通过对近 10 年研究益生菌治疗 AR 文献的 Meta 分析可看出:使用益生菌联合常规药物治疗者鼻部症状评分较治疗前下降,两组治疗后症状评分存在差异,且益生菌组症状评分低于对照组。故通过对此次纳入文献研究可证实益生菌联合常规药物

治疗能有效改善 AR 患者鼻部症状。结合亚组分析可得出,益生菌辅助治疗 AR 时间 >8 周者鼻部症状评分低于治疗 ≤ 8 周者。目前尚不足以证实益生菌治疗时间与鼻部症状积分存在相关关系,是否时间越长疗效越好仍需进一步研究。

益生菌联合常规药物治疗 AR 与单纯常规药物或常规药物加安慰剂治疗相比存在疗效上的差异,但因为纳入文献数目较少,且均以症状积分改善情况评价有效率,因而存在一定主观误差,故暂认为两组差异无统计学意义。目前控制哮喘症状用药可一定程度上影响 AR 症状,为此行亚组分析。将纳入文献按照不合并哮喘、可能合并哮喘分为两组:其中不排除合并哮喘组即可能合并哮喘组中,仅 1 篇文献^[16]所纳入患者一定合并哮喘,余 3 篇^[9-11]所纳入患者中合并哮喘人数未知,此增加了数据偏倚风险。结合亚组分析,认为益生菌+常规治疗组针对 AR 不合并哮喘患者可能提升一定疗效,但仍需进一步证实。目前暂不能认为益生菌+常规治疗组能提升可能合并哮喘患者治疗的有效率。

综上所述,虽然益生菌联合常规药物治疗 AR 能有效改善患者鼻部症状,但总有效率较单纯常规药物或常规药物加安慰剂治疗组相比无明显提升。

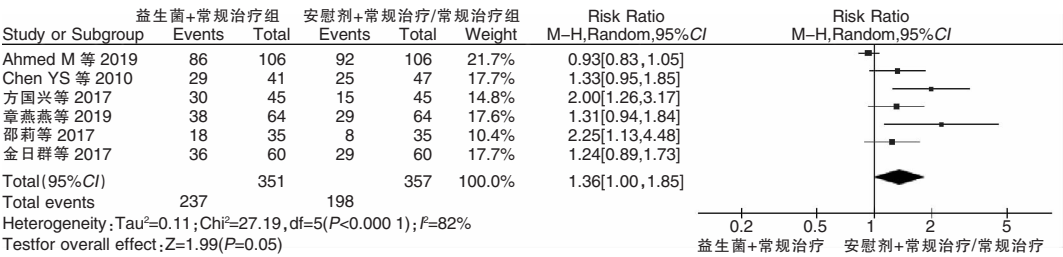


图 5 两组治疗有效率 Meta 分析

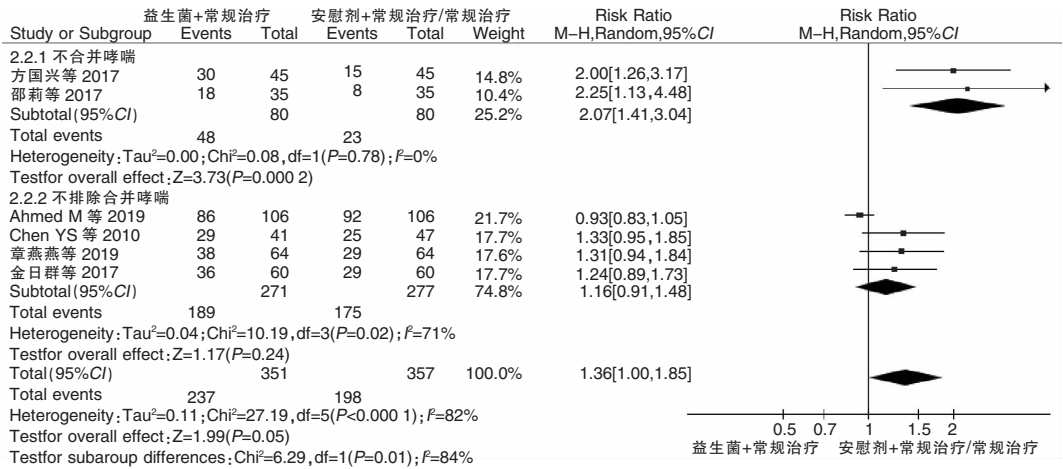


图 6 针对有效率的亚组分析

3.2 研究的局限性

此次研究纳入 13 篇文献中,所应用益生菌包括:培菲康(含双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、肠球菌三联活菌)^[8,12],敏利停(含 GL-104、GL-156、MP-108)^[9-10],布拉酵母菌^[5,7,15]等,每种使用文献数目较少,暂无法进行有效分层分析。目前尚无各种类益生菌治疗 AR 高质量文献,此次研究,暂不能得出各种类益生菌治疗 AR 是否存在疗效差异。

4 总结

近来,已有大量的随机对照试验结果表明益生菌可用于治疗 AR,但对其疗效观点不一。目前认为益生菌可能在 AR 的预防、治疗中起到一定作用。但尚缺乏大量、高质量随机对照研究。此外使用菌株的种类、给药时间、宿主菌群等,都可能影响益生菌治疗的最终临床疗效。

故而对益生菌菌群及其针对 AR 的治疗开展大样本随机对照研究,明确治疗的有效性、探索最佳疗程、寻求最佳的治疗菌属,为变应性疾病的治疗提供更可靠的循证医学支持或成为进一步研究的方向。

参考文献:

[1] 李勇,李静. 益生菌在儿童变应性鼻炎中的应用[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志,2018,26(3):177-181.

[2] Jalali MM, Soleimani R, Alavi Foumani A, et al. Add-on probiotics in patients with persistent allergic rhinitis: A randomized cross-over clinical trial[J]. Laryngoscope, 2019, 129(8): 1744-1750.

[3] 叶树凤,刘哲,汪雅芳,等. 益生菌治疗变应性鼻炎临床疗效的 Meta 分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(6):467-474.

[4] 乔燕,刘涛,张克军,等. 酪酸梭菌三联活菌胶囊辅助治疗变应性鼻炎的疗效观察[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(17):1315-1321.

[5] 邵莉,苏婵,胡国华. 布拉酵母菌联合孟鲁斯特钠治疗变应性鼻炎的疗效观察[J]. 中国微生态学杂志,2017,29(1):78-81.

[6] 陈红江,高明华,邹帆,等. 特异益生菌株对变应性鼻炎患者的

免疫调节作用[J]. 第三军医大学学报,2015,37(2):154-157.

[7] 方国兴,李忠,苏婵,等. 布拉氏酵母菌联合盐酸左西替利嗪治疗小儿变应性鼻炎的疗效观察[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(21):1649-1652.

[8] 王燕,冯娟,张华. 益生菌在辅助治疗变应性鼻炎中的效果分析[J]. 新疆医科大学学报,2018,41(6):674-676.

[9] 章燕燕,胡犁丽,陈小桂,等. 益生菌治疗过敏性鼻炎的临床疗效及对相关免疫因子的影响[J]. 当代医学,2019,25(33):174-176.

[10] 金日群,廖志莹,王英斌,等. 活性益生菌治疗过敏性鼻炎的临床观察及免疫调节作用分析[J]. 中国现代医生,2017,55(5):66-68.

[11] Ahmed M, Billoo AG, Iqbal K. Efficacy of probiotic in perennial allergic rhinitis under five year children: A randomized controlled trial[J]. Pak J Med Sci, 2019,35(6):1538-1543.

[12] 高晓平,樊建华. 益生菌联合孟鲁司特钠咀嚼片治疗支气管哮喘伴变应性鼻炎的临床疗效及对免疫功能影响研究[J]. 山西医药杂志,2019,48(21):2662-2665.

[13] Lin TY, Chen CJ, Chen LK, et al. Effect of probiotics on allergic rhinitis in Df, Dp or dust-sensitive children: A randomized double blind controlled trial[J]. Indian Pediatr, 2013,50(2):209-213.

[14] Singh A, Hacini-Rachinel F, Gosoni ML, et al. Immune-modulatory effect of probiotic Bifidobacterium lactis NCC2818 in individuals suffering from seasonal allergic rhinitis to grass pollen: an exploratory, randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. Eur J Clin Nutr, 2013,67(2):161-167.

[15] 谭燕萍,李景新,欧晓华,等. 益生菌对支气管哮喘伴变应性鼻炎患儿 Th17/Treg 免疫平衡的调控作用研究[J]. 现代诊断与治疗,2019,30(2):242-244.

[16] Chen YS, Lin YL, Jan RL, et al. Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis [J]. Pediatric Pulmonol, 2010, 45(11):1111-1120.

(收稿日期:2020-01-02)

本文引用格式:程 怡,林晓红,廖若莎,等. 益生菌辅助治疗变应性鼻炎疗效的 Meta 分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2020,26(6):676-681. DOI:10.11798/j. issn. 1007-1520. 202006015

Cite this article as: CHENG Yi, LIN Xiaohong, LIAO Ruosha, et al. Efficacy of Probiotics in the treatment of allergic rhinitis: a Meta-analysis[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2020,26(6):676-681. DOI:10.11798/j. issn. 1007-1520. 202006015