

中国急危重症患者抗菌药物相关性腹泻发生率的Meta分析



樊冰心¹, 黄 丽², 吴 浩², 李佳玲³, 肖 蓉⁴, 王 智¹, 王宇迪⁵, 刘素蓉²

1. 成都中医药大学护理学院 (成都 610000)
2. 成都市第一人民医院护理部 (成都 610000)
3. 成都中医药大学眼科学院 (成都 610000)
4. 成都中医药大学医学与生命科学学院 (成都 610000)
5. 西南财经大学天府学院 (四川德阳 618000)

【摘要】目的 系统评价国内急危重症患者抗菌药物相关性腹泻 (AAD) 发生情况, 为合理使用抗菌药物提供循证依据。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、VIP 和 SinoMed 数据库, 搜集关于中国急危重症患者 AAD 发生率的研究, 检索时限均从建库至 2024 年 4 月 23 日。由 2 位研究者独立筛选文献、提取数据并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 Stata 17.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 50 项研究, 包括 26 512 例研究对象。Meta 分析结果显示, 中国急危重症患者 AAD 发生率为 26.5% [95%CI (22.9%, 30.1%)]。亚组分析结果显示, 中国急危重症儿童 AAD 发生率为 40.6% [95%CI (30.7%, 50.4%)]。中国急危重症成人 AAD 发生率为 18.7% [95%CI (16.1%, 21.4%)]。其中华东儿童、西南成人 AAD 发生率最低, 东北儿童、华北成人 AAD 发生率最高。**结论** 我国急危重症患者 AAD 发生率较高, 需要开展有效的干预举措, 如合理遴选与规范化使用抗菌药物、早期预防和发现 AAD 的发生等, 以降低急危重症患者因 AAD 导致的医疗负担, 提升预后质量。

【关键词】 抗菌药物相关性腹泻; 急危重症患者; 发生率; Meta 分析

【中图分类号】 R 453.2 **【文献标识码】** A

The incidence of antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients in China: a Meta-analysis

FAN Bingxin¹, HUANG Li², WU Hao², LI Jialing³, XIAO Rong⁴, WANG Zhi¹, WANG Yudi⁵, LIU Surong²

1. College of Nursing, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, China
2. Department of Nursing, Chengdu First People's Hospital, Chengdu 610000, China
3. College of Ophthalmology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, China
4. College of Medicine and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, China
5. Tianfu College, Southwestern University of Finance and Economics, Deyang 618000, Sichuan Province, China

Corresponding author: LIU Surong, Email: Liusurong2004@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202410118

通信作者: 刘素蓉, 主任护师, 硕士研究生导师, Email: Liusurong2004@163.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

【Abstract】Objective To systematically review the incidence of antibiotic-associated diarrhea (AAD) in critically ill patients in China, and to provide evidence-based basis for the rational use of antibiotics. **Methods** PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, WanFang Data, VIP and SionMed databases were electronically searched to collect studies on the incidence of AAD in acute and critically ill patients in China from inception to April 23, 2024. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of the included studies. Meta-analysis was then performed using Stata 17.0 software. **Results** A total of 50 studies involving 26,512 subjects were included. Meta-analysis results showed that the incidence of AAD in critically ill patients in China was 26.5% [95%CI (22.9%, 30.1%)]. Subgroup analysis showed that the incidence of AAD in critically ill children in China was 40.6% [95%CI (30.7%, 50.4%)], and in critically ill adults in China was 18.7% [95%CI (16.1%, 21.4%)], among which the incidence of AAD in children in East China and adults in Southwest China was the lowest. The incidence of AAD in children and adults in Northeast China was the highest. **Conclusion** The incidence of AAD in critically ill patients in China is relatively high, and it is necessary to carry out effective intervention measures, such as rational selection and standardized use of antibiotics, early prevention and detection of AAD occurrence, to reduce the medical burden caused by AAD in critically ill patients and improve the quality of prognosis.

【Keywords】 Antibiotic associated diarrhea; Critically ill patients; Incidence rate; Meta-analysis

抗菌药物相关性腹泻 (antibiotic-associated diarrhea, AAD) 是使用抗菌药物后因肠道菌群失衡引起的常见不良反应, 表现为无法用其他原因解释的腹泻^[1-2]。研究^[3]表明, 我国医院抗菌药物使用率居全球首位, 超出国际平均水平 30% 以上。急危重症患者因病情复杂, 抗菌药物使用种类更多、疗程更长且多联合用药, 对肠道菌群的影响尤为显著, AAD 的发生率更高^[4-5]。AAD 对急危重症患者影响明显, 轻则腹泻, 重则引发电解质紊乱、脱水及全身感染, 甚至危及生命^[6], 同时还会增加住院时间、医疗费用及病死率, 进一步加重医疗负担^[7]。

急危重症患者 AAD 的高发生率是卫生健康领域亟待解决的重要问题。尽管已有较多相关研究, 但由于研究地区和发表年份各不相同, 各研究间 AAD 发生率存在差异, 缺乏具有临床指导意义的综合性分析。因此, 本研究通过系统收集和整合相关文献, 采用 Meta 分析全面评估我国急危重症患者 AAD 的发生率, 为优化抗菌药物使用政策、推动医护人员开展 AAD 的预防和诊治工作、减轻患者疾病负担及提升预后提供重要的循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

横断面研究、前瞻性队列研究和回顾性队列

研究。

1.1.2 研究对象

国内的急危重症患者, 与《危重症患者的定义和管理思路》^[8]的诊断标准相符; 住院期间接受抗菌药物治疗; 入院时无腹泻症状。

1.1.3 结局指标

AAD 发生率。AAD 的诊断标准参考《医院感染诊断标准 (试行)》^[9]。

1.1.4 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除: ①文献类型为综述或 Meta 分析; ②仅有摘要的文献、叙述性评论等; ③数据重复发表的文献, 仅纳入最新的研究; ④偏倚风险评价结果较低的文献 (横断面研究偏倚风险评价 < 4 分, 队列研究偏倚风险评价 < 5 分)。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、VIP 和 SinoMed 数据库, 检索时限均从建库至 2024 年 4 月 23 日。检索策略包括既定的主题词和关键词组合, 使用布尔逻辑运算的检索方法。中文检索词包括: 急症、重症、危重症、重症监护病房、抗菌药物相关性腹泻, 英文主检索词包括: intensive care units、critical illness、pseudomembranous enterocolitis、*Clostridioides difficile*、*Helicobacter pylori*、China 等。根据各

个数据库的检索结果不断修正完善检索策略，并通过人工检索补充灰色文献等确保检索全面。以 PubMed 数据库为例，具体的检索策略见框 1。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选、提取相关数据并交叉核对，如遇分歧，与第 3 名研究者协商解决。

文献筛选时首先阅读题目和摘要，排除明显不相关文献，然后阅读全文纳入最终文献。提取的资料主要包括：题名、第一作者、发表年份、调查地区、研究类型、调查人数、AAD 人数、AAD 发生率、患者来源等。缺少的资料尽量联系作者进行补充。

```
#1 "critical illness" [Mesh] OR "intensive care units" [Mesh] OR critically ill patients [Title/Abstract] OR critical patient [Title/Abstract] OR severe patients [Title/Abstract] OR intensive care unit [Title/Abstract] OR intensive care units [Title/Abstract] OR ICU [Title/Abstract] OR intensive care department [Title/Abstract] OR ICU intensive care units [Title/Abstract] OR unit, intensive care [Title/Abstract] OR critical illness [Title/Abstract] OR critical care [Title/Abstract] OR critically illness [Title/Abstract] OR critical [Title/Abstract] OR critically ill [Title/Abstract]
#2 antibiotic-associated diarrhea [Title/Abstract] OR antibiotic associated diarrhea [Title/Abstract] OR antibiotic associated diarrhoea [Title/Abstract] OR antibiotic-associated diarrhoea [Title/Abstract] OR antibiotic associated [Title/Abstract] OR clostridium difficile [Title/Abstract] OR clostridium difficile infecton [Title/Abstract] OR helicobacter pylori [Title/Abstract] OR H pylori [Title/Abstract] OR pseudomembranous enterocolitis [Title/Abstract] OR enteritis, pseudomembranous [Title/Abstract] OR pseudomembranous enteritis [Title/Abstract] OR colitis, pseudomembranous [Title/Abstract] OR pseudomembranous colitis [Title/Abstract] OR antibiotic-associated colitis [Title/Abstract] OR antibiotic associated colitis [Title/Abstract] OR colitis, antibiotic-associated [Title/Abstract] OR clostridium enterocolitis [Title/Abstract] OR helicobacter nemestrinae [Title/Abstract] OR campylobacter pylori [Title/Abstract] OR campylobacter pylori subsp. pylori [Title/Abstract] OR campylobacter pyloridis [Title/Abstract] OR "enterocolitis, pseudomembranous" [Mesh] OR "Clostridioides difficile" [Mesh] OR "Helicobacter pylori" [Mesh]
#3 "China"[Mesh] OR China[Title/Abstract] OR Chinese[Title/Abstract]
#4 #1 AND #2 AND #3
```

框1 PubMed检索策略
Box 1. Search strategy in PubMed

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险并交叉核对，如遇分歧，与第 3 名研究者协商解决。横断面研究选择美国卫生保健质量和研究机构（Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ）^[10] 推荐的偏倚风险标准进行评价，0~3 分为低质量，4~7 分为中等质量，8~11 分为高质量；队列研究则采用纽卡斯尔-渥太华量表（Newcastle-Ottawa Scale, NOS）^[11] 进行评价，0~4 分为低质量，5~6 分为中等质量，≥ 7 分为高质量^[12]。

1.5 统计学分析

采用 Stata 17.0 软件进行单组率的 Meta 分析。纳入研究结果间的异质性采用 Q 检验进行分析，同时结合 I^2 定量判断异质性的 大小。若各研究结果间无统计学异质性（ $I^2 < 50\%$ 且 $P > 0.1$ ），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（ $I^2 \geq 50\%$ 或 $P \leq 0.1$ ），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。Meta 分析的水准为 $\alpha=0.05$ 。对于明显存在的异质性采用 Meta 回归、亚组分析或敏感性分析等方法

进行分析。采用漏斗图、Egger's 检验和剪补法检测是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得文献 1 045 篇，经过筛选，最终纳入文献 50 篇^[13-62]，文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入横断面研究 11 篇，队列研究 39 篇。文献涵盖 21 个省份的人群，包括 26 512 例患者，其中 32 篇文献的研究对象为成人，16 篇文献的研究对象为儿童，2 篇文献的研究对象为全年龄段人群。纳入研究的基本特征见表 1。

纳入研究的偏倚风险评价结果见表 1，纳入的 11 项横断面研究评分为 4~6 分，39 项队列研究评分为 7~8 分，表明纳入研究质量均可。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 发生率

共纳入 50 项研究^[13-62]，其中 32 项在急危重症成人中进行调查，16 项在急危重症儿童中进行调查，剩余 2 项在全年龄段中进行调查。各研究

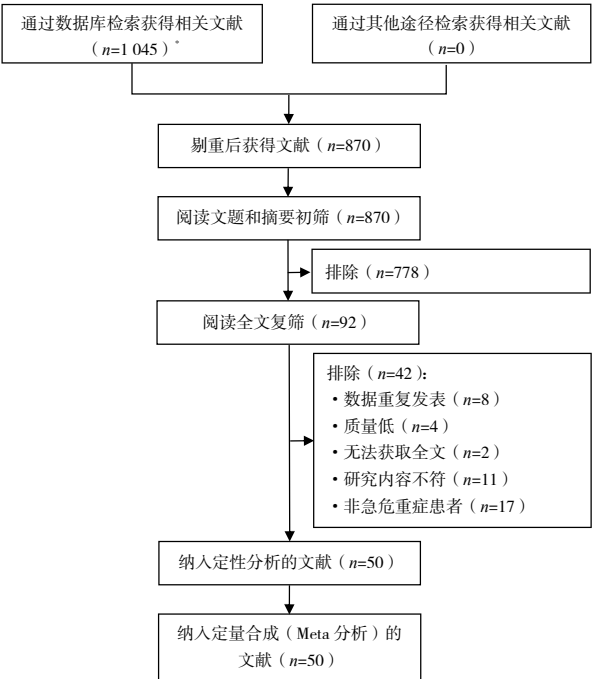


图1 文献筛选流程

Figure 1. Flow chart of the literature screening

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=59)、Embase (n=86)、Web of Science (n=68)、Cochrane Library (n=55)、CNKI (n=190)、WanFang Data (n=190)、VIP (n=132)、SinoMed (n=265)。

间有统计学异质性 ($I^2=98.9\%$, $P < 0.001$)，采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，中国急危重症患者 AAD 的发生率为 26.5% [95%CI (22.9%, 30.1%)]。见表 2。

2.3.2 亚组分析

按年龄段、性别、调查地区、联用抗菌药物、抗菌药物疗程、侵袭性操作、禁食、机械通气等进行亚组分析。结果显示，儿童 AAD 发生率高于成人，且女童高于男童，而成人性别差异不明显。地区分布上，东北儿童和华北成人 AAD 发生率最高，华东儿童和西南成人最低。联合使用抗菌药物及延长疗程的 AAD 风险较高。有侵袭性操作、禁食及机械通气患者的 AAD 发生率较高，尤其是机械通气儿童，发生率高于平均水平。年龄 ≤ 3 岁、C 反应蛋白水平 $\geq 5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 及白细胞计数 $\geq 15 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 儿童的 AAD 发生率高于其他儿童，见表 2。进一步分析发现，以抗菌药物疗程和是否有侵袭性操作为分组可显著降低研究异质性 ($I^2 < 50\%$, $P > 0.5$)，表明这些因素是异质性的影响因素，而其他因素对异质性影响较小。

表1 纳入研究的基本特征及偏倚风险评价结果

Table 1. Basic characteristics and bias risk assessment results of included studies

纳入研究	成人/儿童	调查地区	患者来源	研究类型	发生率 (AAD人数/调查人数)	偏倚风险评价得分
刘先军 2005 ^[13]	成人	湖北 (华中)	呼吸系统危重	横断面研究	9.24% (34/368)	4
是若春 2006 ^[14]	成人	北京 (华北)	ICU	回顾性队列研究	25.00% (48/192)	8
赵松 2006 ^[15]	成人	北京 (华北)	SICU	横断面研究	14.34% (70/488)	5
杜伟华 2009 ^[16]	成人	湖北 (华中)	危重	回顾性队列研究	23.98% (59/246)	7
宋雪艳 2009 ^[17]	成人	吉林 (东北)	急性脑血管	回顾性队列研究	8.47% (50/590)	7
陈丽芬 2010 ^[18]	成人	浙江 (华东)	急性脑血管	回顾性队列研究	7.95% (42/528)	7
侯杰 2010 ^[19]	成人	广东 (华南)	ICU	横断面研究	15.56% (28/180)	6
李叔慧 2010 ^[20]	成人	北京 (华北)	危重	横断面研究	57.78% (78/135)	4
陈萍 2011 ^[21]	成人	重庆 (西南)	危重	横断面研究	3.93% (174/4 431)	5
王旭东 2011 ^[22]	成人	北京 (华北)	危重	回顾性队列研究	24.77% (109/440)	7
阳海红 2011 ^[23]	儿童	湖南 (华中)	PICU	回顾性队列研究	14.73% (105/713)	7
杨爱祥 2011 ^[24]	成人	浙江 (华东)	感染性休克 (ICU)	回顾性队列研究	26.39% (90/341)	8
黄孟良 2013 ^[25]	成人	广东 (华南)	危重	横断面研究	5.98% (126/2 106)	5
黄学慧 2013 ^[26]	全体	四川 (西南)	危重	横断面研究	32.86% (23/70)	5
唐升宏 2013 ^[27]	成人	湖南 (华中)	ICU	回顾性队列研究	0.62% (82/1 322)	7
吴建红 2013 ^[28]	成人	江苏 (华东)	危重	横断面研究	19.35% (12/62)	5
鲍连生 2014 ^[29]	儿童	湖北 (华中)	重症细菌性肺炎	回顾性队列研究	70.59% (132/187)	7
李秀斌 2014 ^[30]	成人	四川 (西南)	危重	横断面研究	13.75% (11/80)	4
林卫英 2014 ^[31]	成人	浙江 (华东)	ICU	横断面研究	16.28% (7/43)	5
崔艳苹 2015 ^[32]	儿童	黑龙江 (东北)	重症细菌性肺炎	回顾性队列研究	80.00% (120/150)	7
付焕巧 2015 ^[33]	儿童	河北 (华北)	重症细菌性肺炎	回顾性队列研究	67.27% (74/110)	7
郭晓静 2015 ^[34]	成人	江西 (华东)	ICU	横断面研究	16.15% (21/130)	5
李自华 2015 ^[35]	儿童	湖北 (华中)	重症细菌性感染	回顾性队列研究	36.74% (399/1 086)	8

续表1

纳入研究	成人/ 儿童	调查地区	患者来源	研究类型	发生率（AAD人数/ 调查人数）	偏倚风险 评价得分
刘迎春 2015 ^[36]	儿童	黑龙江（东北）	重症细菌性肺炎	回顾性队列研究	80.00%（120/150）	7
蒲芳芳 2015 ^[37]	全体	四川（西南）	ICU	回顾性队列研究	30.66%（210/685）	8
钟嘉荣 2015 ^[38]	成人	广东（华南）	呼吸系统危重	回顾性队列研究	5.31%（52/980）	7
康咏萍 2016 ^[39]	成人	宁夏（西北）	ICU	回顾性队列研究	26.00%（52/200）	7
杨宇 2016 ^[40]	儿童	广东（华南）	重症感染	回顾性队列研究	55.42%（92/166）	7
陈晨 2017 ^[41]	成人	湖北（华中）	重症细菌性肺炎	回顾性队列研究	19.93%（114/572）	8
高健梅 2017 ^[42]	成人	辽宁（东北）	呼吸系统危重	回顾性队列研究	13.27%（69/520）	7
高琳本 2017 ^[43]	成人	山东（华东）	神经重症	回顾性队列研究	29.23%（76/260）	8
李洁 2017 ^[44]	儿童	河南（华中）	重症细菌性肺炎	回顾性队列研究	36.74%（798/2 172）	7
朱德胜 2017 ^[45]	儿童	湖南（华中）	重症细菌性肺炎	回顾性队列研究	26.59%（326/1 226）	7
樊婷 2018 ^[46]	儿童	湖北（华中）	重症细菌性肺炎	回顾性队列研究	36.67%（110/300）	7
李沛 2018 ^[47]	成人	湖南（华中）	ICU	回顾性队列研究	10.91%（24/220）	7
孙莉萍 2018 ^[48]	成人	新疆（西北）	重症细菌性肺炎	回顾性队列研究	16.84%（33/196）	8
Litao 2018 ^[49]	成人	陕西（西北）	ICU	回顾性队列研究	30.03%（88/293）	8
岑丽莲 2019 ^[50]	成人	广东（华南）	重症细菌性肺炎	回顾性队列研究	34.00%（34/100）	7
廖思森 2019 ^[51]	儿童	广东、广西（华南）	重症细菌性肺炎	回顾性队列研究	21.13%（180/852）	7
马明 2019 ^[52]	成人	山东（华东）	ICU	回顾性队列研究	13.46%（21/156）	7
王琦婧 2019 ^[53]	儿童	浙江（华东）	重症细菌性肺炎	回顾性队列研究	5.81%（78/1 342）	7
王蕊 2019 ^[54]	成人	辽宁（东北）	危重症	回顾性队列研究	15.83%（19/120）	7
杨仁泽 2019 ^[55]	成人	福建（华东）	ICU	回顾性队列研究	34.26%（74/216）	8
成亨亭 2020 ^[56]	儿童	河南（华中）	重症细菌性肺炎	回顾性队列研究	17.54%（47/268）	7
祁巧芳 2020 ^[57]	儿童	河南（华中）	重症细菌性肺炎	回顾性队列研究	55.56%（70/126）	7
陈丽君 2021 ^[58]	儿童	浙江（华东）	重症细菌性肺炎	回顾性队列研究	13.97%（25/179）	7
徐元平 2021 ^[59]	成人	安徽（华东）	重症细菌性肺炎	回顾性队列研究	28.36%（19/67）	7
陆冬慧 2022 ^[60]	儿童	安徽（华东）	重症细菌性肺炎	回顾性队列研究	34.18%（81/237）	8
王娟娟 2022 ^[61]	成人	北京（华北）	呼吸系统危重	回顾性队列研究	40.63%（39/96）	7
崔雅婷 2024 ^[62]	成人	北京（华北）	ICU	回顾性队列研究	15.34%（125/815）	8

注：ICU. 重症监护病房（intensive care unit）；SICU. 外科重症监护病房（surgery intensive care unit）；PICU. 儿童重症监护病房（pediatric intensive care unit）。

表2 中国急危重症患者AAD发生率的Meta分析及亚组分析

Table 2. Meta-analysis and subgroup analysis of the incidence of AAD in critically ill patients in China

亚组	纳入研究数	纳入例数	异质性检验结果		效应 模型	发生率及其 95%CI（%）
			P	I ² （%）		
AAD总发生率	50 ^[13-62]	26 512	<0.001	98.9	随机	26.5（22.9，30.1）
年龄段分布						
儿童	16 ^[23, 29, 32-33, 35-36, 40, 44-46, 51, 53, 56-58, 60]	9 264	<0.001	99.3	随机	40.6（30.7，50.4）
成人	32 ^[13-22, 24-25, 27-28, 30-31, 34, 38-39, 41-43, 47-50, 52, 54-55, 59, 61-62]	16 493	<0.001	97.0	随机	18.7（16.1，21.4）
性别						
男性	28 ^[14, 24, 29, 32-37, 40-41, 44-46, 48-51, 53-62]	6 632	<0.001	97.5	随机	33.8（27.5，40.1）
儿童	15 ^[29, 32-33, 35-36, 40, 44-46, 51, 53, 56-58, 60]	4 394	<0.001	98.6	随机	41.1（30.6，51.6）
成人	12 ^[14, 24, 34, 41, 48-50, 54-55, 59, 61-62]	1 784	<0.001	81.8	随机	24.6（19.8，29.4）
女性	28 ^[14, 24, 29, 32-37, 40-41, 44-46, 48-51, 53-62]	1 655	<0.001	97.8	随机	36.7（29.4，43.9）
儿童	15 ^[29, 32-33, 35-36, 40, 44-46, 51, 53, 56-58, 60]	1 291	<0.001	98.8	随机	46.4（34.7，58.1）
成人	12 ^[14, 24, 34, 41, 48-50, 54-55, 59, 61-62]	290	<0.001	71.7	随机	23.3（18.8，27.7）
调查地区						
华中	13 ^[13, 16, 23, 27, 29, 35, 41, 44-47, 56-57]	8 806	<0.001	99.1	随机	27.8（19.4，36.3）
华中儿童	8 ^[23, 29, 35, 44-46, 56-57]	6 078	<0.001	98.3	随机	36.5（27.3，45.6）
华中成人	5 ^[13, 16, 27, 41, 47]	2 728	<0.001	95.6	随机	13.8（7.5，20.1）

续表2

亚组	纳入研究数	纳入例数	异质性检验结果		效应模型	发生率及其95%CI (%)
			<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)		
华东	12 ^[18, 24, 28, 31, 34, 43, 52-53, 55, 58-60]	3 561	<0.001	96.1	随机	20.2 (14.1, 26.3)
华东儿童	3 ^[53, 58, 60]	1 758	<0.001	97.7	随机	17.8 (2.3, 33.3)
华东成人	9 ^[18, 24, 28, 31, 34, 43, 52, 55, 59]	1 803	<0.001	93.6	随机	21.2 (13.8, 28.5)
华南	6 ^[19, 25, 38, 40, 50-51]	4 384	<0.001	98.4	随机	21.7 (14.1, 29.3)
华南儿童	2 ^[40, 51]	1 018	<0.001	98.6	随机	38.1 (4.5, 71.7)
华南成人	4 ^[19, 25, 38, 50]	3 366	<0.001	93.8	随机	11.7 (7.3, 16.2)
西南	4 ^[21, 26, 30, 37]	5 266	<0.001	98.8	随机	20.0 (2.5, 37.6)
西南成人	2 ^[21, 30]	4 511	0.011	84.5	随机	8.1 (1.4, 17.6)
东北	5 ^[17, 32, 36, 42, 54]	1 530	<0.001	99.5	随机	39.4 (13.9, 64.9)
东北儿童	2 ^[32, 36]	300	1.000	—	随机	80.0 (75.5, 84.5)
东北成人	3 ^[17, 42, 54]	1 230	0.010	78.1	随机	11.9 (7.7, 16.1)
华北	7 ^[14-15, 20, 22, 33, 61-62]	2 276	<0.001	97.5	随机	34.4 (23.3, 45.5)
华北儿童	1 ^[33]	110	—	—	—	67.3 (58.5, 76.0)
华北成人	6 ^[14-15, 20, 22, 61-62]	2 166	<0.001	96.2	随机	28.8 (19.7, 38.0)
西北成人	3 ^[39, 48-49]	689	0.002	84.2	随机	24.3 (16.3, 32.3)
联用抗菌药物						
是	25 ^[19, 23-24, 28-32, 34-35, 40, 43-44, 46, 48-50, 53, 55-61]	4 742	<0.001	99.5	随机	42.9 (28.5, 57.2)
儿童联用	12 ^[23, 29, 32, 35, 40, 44, 46, 53, 56-58, 60]	3 621	<0.001	99.7	随机	53.7 (32.2, 75.3)
成人联用	13 ^[19, 24, 28, 30-31, 34, 43, 48-50, 55, 59, 61]	1 121	<0.001	75.7	随机	32.3 (26.6, 37.9)
否	25 ^[19, 23-24, 28-32, 34-35, 40, 43-44, 46, 48-50, 53, 55-61]	4 164	<0.001	95.7	随机	17.2 (12.8, 21.7)
儿童单用	12 ^[23, 29, 32, 35, 40, 44, 46, 53, 56-58, 60]	3 305	<0.001	97.5	随机	18.9 (12.4, 25.5)
成人单用	13 ^[19, 24, 28, 30-31, 34, 43, 48-50, 55, 59, 61]	859	<0.001	72.8	随机	15.4 (10.9, 19.9)
抗菌药物疗程						
>7 d	7 ^[23, 29, 32-33, 43, 50, 58]	928	<0.001	99.6	随机	57.1 (24.8, 89.3)
儿童	5 ^[23, 29, 32-33, 58]	837	<0.001	99.7	随机	62.8 (23.9, 101.7)
成人	2 ^[43, 50]	91	0.790	0.0	固定	42.8 (32.7, 53.0)
≤7 d	7 ^[23, 29, 32-33, 43, 50, 58]	551	<0.001	92.0	随机	23.5 (12.7, 34.3)
儿童	5 ^[23, 29, 32-33, 58]	502	<0.001	94.6	随机	27.9 (14.2, 41.7)
成人	2 ^[43, 50]	49	0.353	0.0	固定	13.0 (3.6, 22.3)
侵袭性操作						
是	4 ^[23, 47, 51-52]	666	<0.001	94.1	随机	27.1 (12.7, 41.5)
儿童	2 ^[23, 51]	505	<0.001	94.3	随机	36.1 (18.2, 54.1)
成人	2 ^[47, 52]	161	0.526	0.0	固定	17.2 (11.4, 23.1)
否	4 ^[23, 47, 51-52]	1 275	0.004	77.8	随机	8.0 (4.5, 11.5)
儿童	2 ^[23, 51]	1 060	<0.001	92.4	随机	8.0 (2.1, 13.9)
成人	2 ^[47, 52]	215	0.656	0.0	固定	7.8 (4.2, 11.4)
禁食						
成人禁食	5 ^[15, 17-18, 47, 52]	599	0.053	57.3	随机	22.1 (16.7, 27.5)
成人不禁食	5 ^[15, 17-18, 47, 52]	1 383	0.001	79.2	随机	6.1 (3.3, 8.8)
机械通气	10 ^[35, 44-46, 48, 55, 57-58, 60, 62]	3 284	<0.001	96.7	随机	39.0 (29.8, 48.2)
儿童机械通气	7 ^[35, 44-46, 57-58, 60]	2 466	<0.001	80.8	随机	42.0 (36.8, 47.2)
成人机械通气	3 ^[48, 55, 62]	818	<0.001	95.8	随机	28.9 (8.3, 49.4)
儿童年龄≤3岁	5 ^[23, 29, 32-33, 51]	1 295	<0.001	99.8	随机	62.7 (24.1, 101.3)
儿童C反应蛋白水平						
≥5 mg · L ⁻¹	5 ^[35, 44, 46, 57, 60]	2 034	0.098	48.9	固定	39.8 (37.7, 41.9)
<5 mg · L ⁻¹	5 ^[35, 44, 46, 57, 60]	1 887	0.009	70.4	随机	35.2 (30.4, 40.1)

续表2

亚组	纳入研究数	纳入例数	异质性检验结果		效应模型	发生率及其 95%CI (%)
			<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)		
儿童白细胞计数						
≥15 × 10 ⁹ · L ⁻¹	6 ^[35, 44–46, 57, 60]	2 278	<0.001	85.6	随机	37.9 (32.0, 43.7)
<15 × 10 ⁹ · L ⁻¹	6 ^[35, 44–46, 57, 60]	2 869	<0.001	87.6	随机	35.0 (29.4, 40.5)
儿童中性粒细胞百分比						
≥65%	7 ^[33, 35, 45–46, 57–58, 60]	1 383	<0.001	94.7	随机	39.1 (27.8, 50.4)
<65%	7 ^[33, 35, 45–46, 57–58, 60]	1 881	<0.001	95.7	随机	40.6 (29.5, 51.7)

2.4 敏感性分析

采用逐一剔除法进行敏感性分析，观察单项研究对总合并效应值的影响。结果显示，中国急危重症患者 AAD 发生率为 22.90%~30.12%，合并效应量未见明显改变，结果与剔除前总效应量基本一致，提示 Meta 分析结果较稳定。

2.5 Meta回归分析

为探究可能影响异质性的因素，本研究对亚组分析中 $I^2 > 50\%$ 且纳入文献 ≥ 10 篇的变量进行 Meta 回归分析。结果显示，总体年龄段分布、男性年龄段分布、女性年龄段分布、总体是否联用抗菌药物、成人是否联用抗菌药物、儿童是否联用抗菌药物及联用抗菌药物的年龄段分布均为异质性的显著影响因素 ($P < 0.05$)，见表 3。分析表明，儿童急危重症患者 AAD 发生率高于成人，且男性和女性儿童的 AAD 发生率均高于相应性别的成人。此外，无论总体患者、成人或儿童，联用抗菌药物者 AAD 发生率高于单用者，且联用抗菌药物的儿童发生率也

高于成人。

2.6 发表偏倚

本研究纳入文献大于 10 篇，绘制漏斗图显示不对称，见图 2。Egger's 检验 ($t=7.55$, $P < 0.001$)，提示可能存在发表偏倚。采用剪补法进行校正，新纳入 25 项虚拟研究数据，合并效应值 0.088 [95%CI (0.049, 0.127)， $P < 0.001$]，说明发表偏倚并未逆转 Meta 分析结果，结论可靠。

2.7 AAD发生率的时间变化趋势

中国急危重症患者 AAD 发生率呈缓慢上升趋势且波动较大，其中 2015 年总体发生率达到最高值 40.5%。成人 AAD 发生率总体呈上升趋势，于 2022 年达到 40.6% 的峰值；相比之下，儿童 AAD 发生率自 2014 年达到最高点后呈逐步下降趋势。由于我国急危重症患儿 AAD 相关研究起步较晚，且 2020 年未检索到急危重症成人 AAD 发生率的相关文献，趋势图中部分线段存在缺失。见图 3。

表3 中国急危重症患者AAD发生率的Meta回归结果

Table 3. Meta-regression results of the incidence of AAD in critically ill patients in China

协变量	<i>B</i> (95%CI)	SE	<i>P</i>
年龄段分布 (成人/儿童)	-0.210 (-0.314, -0.106)	0.052	<0.001
性别	-0.028 (-0.139, 0.083)	0.055	0.614
成人 (男性/女性)	0.010 (-0.064, 0.084)	0.036	0.777
儿童 (男性/女性)	-0.052 (-0.233, 0.129)	0.088	0.561
男性 (成人/儿童)	-0.159 (-0.306, -0.013)	0.071	0.034
女性 (成人/儿童)	-0.214 (-0.374, -0.054)	0.078	0.011
华中 (成人/儿童)	0.079 (-0.144, 0.301)	0.110	0.480
华东 (成人/儿童)	0.003 (-0.222, 0.228)	0.112	0.979
是否联用抗菌药物	-0.254 (-0.366, -0.143)	0.055	<0.001
成人是否联用抗菌药物	-0.167 (-0.247, -0.087)	0.039	<0.001
儿童是否联用抗菌药物	-0.340 (-0.542, -0.138)	0.097	0.002
联用 (成人/儿童)	-0.212 (-0.406, -0.017)	0.094	0.034
单用 (成人/儿童)	-0.031 (-0.117, 0.056)	0.042	0.475
机械通气 (成人/儿童)	0.149 (-0.043, 0.341)	0.083	0.112

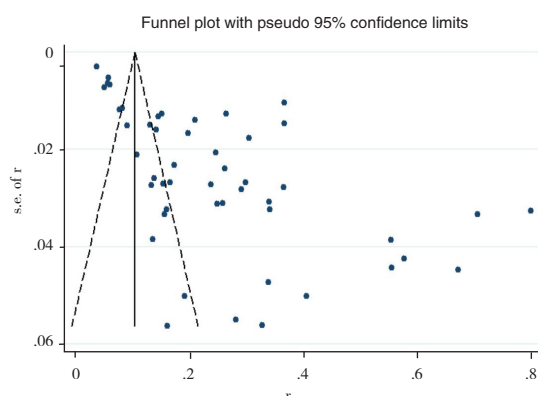


图2 中国急危重症患者AAD发生率的漏斗图

Figure 2. Funnel plot of the incidence of AAD in critically ill patients in China

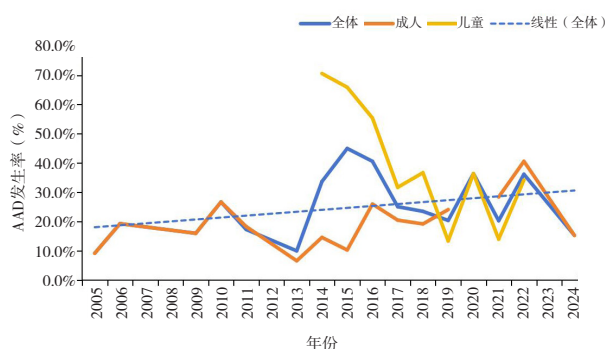


图3 中国急危重症患者AAD发生率时间变化趋势

Figure 3. Temporal trends in the incidence of AAD in critically ill patients in China

3 讨论

3.1 我国急危重症患者AAD总发生率

本研究发现我国急危重症患者 AAD 发生率为 26.5%，高于 Gorkiewicz^[63] 的研究结果。亚组分析显示，成人急危重症患者 AAD 发生率为 18.7%，儿童急危重症患者为 40.6%，均高于国内外既往研究^[1, 60, 62, 64]。可能与我国抗菌药物使用水平较高、急危重症患者免疫力低下、抗菌药物使用频繁有关^[3, 65-66]。且本研究纳入的重症细菌性肺炎患者，抗菌药物治疗仍是主要方法，进一步加剧了抗菌药物的过度使用^[67]。目前，针对 AAD 缺乏特效治疗，主要依靠对症支持和重建肠道菌群，但疗效有限^[68-69]。因此，建议相关部门制定针对重症细菌性肺炎的预防或控制策略，从源头减少 AAD 的发生。

3.2 时间变化趋势对AAD发生率的影响

时间趋势分析显示，自 2015 年以来，我国急危重症患者 AAD 发生率总体呈下降趋势，但

2020 年和 2022 年发生率出现小幅上升，形成“M”形波动。这一变化可能与新型冠状病毒疫情期间呼吸系统危重症患者增多、抗菌药物使用量急剧上升有关^[70]。

3.3 对AAD发生率影响的亚组分析

3.3.1 不同地区的影响

东北儿童 AAD 发生率最高，其次为华北儿童，华东儿童最低；成人中，华北 AAD 发生率最高，其次为西北和华东，西南成人最低。造成这些差异的原因可能包括：①各地区纳入人群的病种、病情严重程度和儿童年龄差异；②区域性医疗资源和抗菌药物使用的不同；③各地区研究发表年份的差异，存在抗菌药物使用和医疗技术的迭代更新。未来可通过加强不同地区医院间的抗菌药物合理使用交流与合作，优化治疗策略，降低 AAD 发生率。

3.3.2 侵袭性操作和机械通气的影响

住院期间接受侵袭性操作的急危重症患者 AAD 发生率高于未接受侵袭性操作者，与廖思森等^[51] 研究结果一致。急危重症患者免疫力低下，进行侵袭性操作（如机械通气）会增加感染风险^[71-72]，进而可能导致治疗性或预防性抗菌药物使用增加，增加 AAD 发生的风险。因此，临床医护人员应充分认识侵袭性操作的影响，严格遵守操作适应证，熟练掌握无菌技术，强化院感防控，以降低患者感染风险，从而减少抗菌药物使用。

3.3.3 禁食和年龄≤3岁的影响

禁食，特别是在合并严重感染和休克的情况下，会导致肠黏膜萎缩、营养摄取障碍、胃肠动力改变和消化道功能紊乱^[18, 73]，从而显著增加患者使用抗菌药物后发生 AAD 的风险，与马明等^[52] 的研究结果一致。因此，建议临床应动态评估患者胃肠道功能，待功能恢复后尽早解除禁食或开展肠内外营养，以增强机体抵抗力、保护肠黏膜及其屏障功能，从而降低 AAD 发生风险。

此外，年龄≤3岁的急危重症儿童 AAD 发生率明显高于其他儿童，可能与其免疫系统免疫功能不完善、肠黏膜屏障较弱以及血清免疫球蛋白和肠道分泌型 IgA 水平较低有关^[29, 74]。针对这一人群，需在确保生命安全的基础上，严格控制广谱抗菌药物的使用，结合细菌检验技术选择特效抗菌药物，并根据需要调整给药途径，辅以益生菌制剂^[53, 75]。

3.3.4 C反应蛋白水平、白细胞计数和中性粒细胞百分比的影响

C 反应蛋白 $\geq 5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 和白细胞计数 $\geq 15 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 的急危重症儿童 AAD 发生率高于 C 反应蛋白 $< 5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 和白细胞计数 $< 15 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 的儿童, 这与王琦婧等^[53]和陆冬慧等^[60]的研究一致。C 反应蛋白和白细胞计数通常与细菌感染的严重程度相关, 升高的水平提示病情恶化, 可能导致抗菌药物使用量和联用概率增加, 从而提高菌群失调的风险^[60]。

然而, 中性粒细胞百分比 $\geq 65\%$ 与 $< 65\%$ 的儿童 AAD 发生率差异不大, 且与儿童总体发生率相似, 符合李自华等^[35]和陈丽君等^[58]的研究结果, 表明对于危重症细菌性感染儿童, AAD 的发生更多是由抗菌药物过度使用导致的肠道益生菌比例降低和菌群失调引起, 而非由细菌感染直接引起^[35, 46]。

3.4 年龄段分布、联用抗菌药物的影响

Meta 回归分析结果表明, 年龄段和是否联用抗菌药物是本研究异质性的影响因素。就年龄段而言, 与成人相比, 儿童的胃肠道黏膜免疫防御机制尚不完善, 肠道菌群处于动态演变中, 易受到外界因素影响, 抗菌药物的应用容易导致肠道微生态失衡, 进而促进内源性条件致病菌过度生长, 引发 AAD^[58]。此外, 不论是全年龄段、成人还是儿童急危重症患者, 联用抗菌药物的 AAD 发生率显著高于单用抗菌药物者。几乎所有抗菌药物均可能导致 AAD^[62], 且联用抗菌药物种类越多和疗程越长, 患者肠道菌群失调的风险越大^[60]。急危重症患者由于原发疾病严重, 常伴随肠道上皮细胞缺血缺氧、细菌移位及肠黏膜屏障功能减退^[73], 进一步增加 AAD 发生的风险。因此, 临床应在面对急危重症患者, 特别是儿童时, 综合评估病情, 进行用药重整、药学监护和用药教育^[76], 以降低 AAD 的发生率。

本研究存在一定的局限性: ①存在发表偏倚。本研究纳入的文献时间跨度较大, 样本量差异较大, 且纳入人群的病种和病情各异, 抗菌药物使用及诊疗技术存在差异, 导致 AAD 发生率差异较大。由于研究对象为急危重症患者, 其抗菌药物使用率和使用量较高, 可能导致报告结果偏大, 从而使得最终结论存在高估的可能性。②部分文献未对性别、抗菌药物疗程、是否联用抗菌药物

等因素进行分组, 导致部分亚组文献数量较少, 未来有必要进一步探索这些亚组的相关结果。

综上所述, 我国急危重症患者 AAD 发生率较高, 其中东北和华北地区的发生率更高。为降低 AAD 发生率, 减轻医疗负担, 改善患者预后并减少不良事件, 未来医院应加强对 AAD 的重视和抗菌药物临床使用管理, 提升医护人员对 AAD 的认识, 强化预防措施并改进治疗方法。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Mekonnen SA, Merenstein D, Fraser CM, et al. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2020, 61: 226–234. DOI: [10.1016/j.copbio.2020.01.005](https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.01.005).
- 2 Lukasik J, Dierikx T, Besseling-van der Vaart I, et al. Multispecies probiotic for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Pediatr*, 2022, 176(9): 860–866. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2022.1973](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.1973).
- 3 肖洁, 于兴志, 杨丽萍, 等. 补土雅解方治疗抗生素相关性腹泻的作用机制[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(8): 2743–2751. [Xiao T, Yu XZ, Yang LP, et al. Study of "Butuyajie" compound on improving antibiotic-associated diarrhea[J]. *World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 25(8): 2743–2751.] DOI: [10.11842/wst.20220902007](https://doi.org/10.11842/wst.20220902007).
- 4 Neumann T, Krüger M, Weisemann J, et al. Innovative and highly sensitive detection of *Clostridium perfringens* enterotoxin based on receptor interaction and monoclonal antibodies[J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(4): 266. DOI: [10.3390/toxins13040266](https://doi.org/10.3390/toxins13040266).
- 5 Dai M, Liu Y, Chen W, et al. Rescue fecal microbiota transplantation for antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 324. DOI: [10.1186/s13054-019-2604-5](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2604-5).
- 6 Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, et al. Antibiotics as major disruptors of gut microbiota[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 572912. DOI: [10.3389/fcimb.2020.572912](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912).
- 7 Takedani Y, Nakamura T, Fukiwake N, et al. Clinical characteristics and factors related to antibiotic-associated diarrhea in elderly patients with pneumonia: a retrospective cohort study[J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1): 317. DOI: [10.1186/s12877-021-02267-x](https://doi.org/10.1186/s12877-021-02267-x).
- 8 李杰. 危重症患者的定义和管理思路[A]. 《中华急诊医学杂志》第三届组稿会暨急诊医学学术研讨会论文汇编[C]. 中华医学会急诊医学分会, 中华急诊医学杂志编辑委员会, 2004: 41–46.
- 9 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314–320. [Ministry of Health of the

- PRC. Diagnostic criteria for nosocomial infections (proposed)[J]. National Medical Journal of China, 2001, 81(5): 314–320. DOI: [10.3760/j.issn:0376-2491.2001.05](https://doi.org/10.3760/j.issn:0376-2491.2001.05).
- 10 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta 分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(4): 297–299. [Zeng XT, Liu H, Chen X, et al. Meta-analysis series 4: evaluation tools for the quality of observational study[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2012, 4(4): 297–299.] DOI: [10.3969/j.1674-4055.2012.04.004](https://doi.org/10.3969/j.1674-4055.2012.04.004).
 - 11 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle–Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603–605. DOI: [10.1007/s10654-010-9491-z](https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z).
 - 12 李乾, 赵欣, 张晓维, 等. 国内成人肿瘤患者 PICC 相关性血栓发生率的 Meta 分析 [J]. 中华护理杂志, 2022, 57(3): 348–355. [Li Q, Zhao X, Zhang XW, et al. Incidence of peripherally inserted central catheter-related thrombosis in Chinese adult cancer patients: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Nursing, 2022, 57(3): 348–355.] DOI: [10.3761/j.issn.0254-1769.2022.03.016](https://doi.org/10.3761/j.issn.0254-1769.2022.03.016).
 - 13 刘先军, 涂明利, 刘为舜, 等. 呼吸系统危重症患者抗生素相关性腹泻的临床分析 [J]. 实用医学杂志, 2005, 21(21): 2433–2434. DOI: [10.3969/j.issn.1006-5725.2005.21.038](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2005.21.038).
 - 14 是若春, 张新征, 方雷, 等. 重症监护室抗生素相关性腹泻临床分析 [J]. 中华全科医师杂志, 2006, 5(1): 23–25. [Shi RC, Zhang XZ, Fang L, et al. Clinical features of antibiotic-associated diarrhea in intensive care unit[J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2006, 5(1): 23–25.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2006.01.007](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2006.01.007).
 - 15 赵松, 王小文, 李文雄, 等. 外科 ICU 抗生素相关性腹泻临床研究 [J]. 医学研究杂志, 2006, 35(10): 49–50. [Zhao S, Wang XW, Li WX, et al. The clinical investigation and analysis of antibiotic associated diarrhea in surgical intensive care unit[J]. Journal of Medical Research, 2006, 35(10): 49–50.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-548X.2006.10.024](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-548X.2006.10.024).
 - 16 杜伟华, 李曙平, 钟雷. 老年危重患者抗生素相关性腹泻临床分析 [J]. 中华保健医学杂志, 2009, 11(2): 125–127. [Du WH, Li SP, Zhong L. A clinical analysis of antibiotic associated diarrhea in critically ill elderly patients[J]. Chinese Journal of Health Care and Medicine, 2009, 11(2): 125–127.] <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=30181438>.
 - 17 宋雪艳. 急性脑血管病患者抗生素相关性腹泻危险因素的临床分析 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(17): 49–50. DOI: [10.3969/j.issn.1673-9523.2009.17.031](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-9523.2009.17.031).
 - 18 陈丽芬. 急性脑血管病患者合并 AAD 危险因素的分析及预防护理 [J]. 海峡药学, 2010, 22(6): 203–204. DOI: [10.3969/j.issn.1006-3765.2010.06.110](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2010.06.110).
 - 19 侯杰, 郭应军, 邓冲. 危重患者抗生素相关性肠炎与抗生素的合理使用 [J]. 广东医学, 2010, 31(8): 1002–1003. DOI: [10.3969/j.issn.1001-9448.2010.08.029](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-9448.2010.08.029).
 - 20 李叔慧, 祁爱英. 老年危重患者抗生素相关性腹泻的护理 [J]. 中国实用护理杂志, 2010, 26(5): 29–30. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2010.02.048](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2010.02.048).
 - 21 陈萍, 刘丁, 王豪, 等. 重危患者抗生素相关性腹泻流行病学及临床分析 [J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(10): 790–792. [Chen P, Liu D, Wang H, et al. Clinical analysis of intensive care patients with antibiotic associated diarrhea[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2011, 36(10): 790–792.] DOI: [10.13461/j.cnki.cja.004870](https://doi.org/10.13461/j.cnki.cja.004870).
 - 22 王旭东, 腾立英, 朱立. 老年危重症患者抗生素相关性腹泻 109 例临床分析 [J]. 中国临床医生, 2011, 39(5): 38–40. http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=37756408&from=Qikan_Search_Index.
 - 23 阳海红, 陈建设, 吕小元. PICU 患者抗生素相关性腹泻相关因素研究 [J]. 医学理论与实践, 2011, 24(9): 1032–1034. DOI: [10.19381/j.issn.1001-7585.2011.09.025](https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2011.09.025).
 - 24 杨爱祥. 感染性休克患者抗生素相关性腹泻的临床分析 [D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
 - 25 黄孟良. 重危患者抗生素相关性腹泻流行病学分析 [J]. 当代医学, 2013, 19(12): 136–137. http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=45477486&from=Qikan_Search_Index.
 - 26 黄学慧. 探讨危重患者抗生素相关性肠炎与抗生素的合理使用 [J]. 医药前沿, 2013, (8): 340–341. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/Ch9QZXJpb2RpY2FsQ0hJTMV3UzlwMjUwUwMTE2MTYzNjE0Eg55aXleTlwtMTMwODQxNhoIandDhlOWc%3D>.
 - 27 唐升宏. 重症监护病房 AAD 调查与艰难梭菌病原检测 [D]. 长沙: 中南大学, 2013. DOI: [10.7666/d.y2423555](https://doi.org/10.7666/d.y2423555).
 - 28 吴建红. 危重症患者并发抗生素相关性肠炎与抗生素使用的相关性分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(11): 103–104. DOI: [10.3969/j.issn.1008-5971.2013.11.053](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-5971.2013.11.053).
 - 29 鲍连生, 张振, 张多. 重症细菌性肺炎患儿继发抗生素相关性腹泻临床分析 [J]. 临床儿科杂志, 2014, (6): 562–563. [Bao LS, Zhang Z, Zhang D. Clinical analysis of antibiotic associated diarrhea in children with severe bacterial pneumonia[J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2014, (6): 562–563.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-3606.2014.06.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3606.2014.06.016).
 - 30 李秀斌. 危重患者 80 例抗生素相关性肠炎与抗生素的合理使用研究 [J]. 医药前沿, 2014, (27): 118–119. [Li XB. The research of the relationship between the use of 80 critically ill patients with antibiotic associated colitis and antibiotics[J]. Yiyao Qianyan, 2014, (27): 118–119.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-1752.2014.27.103](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-1752.2014.27.103).
 - 31 林卫英, 何安慧. ICU 危重患者抗生素相关性肠炎患病率及抗生素合理使用 [J]. 今日健康, 2014, 13(4): 17. https://wenku.baidu.com/view/c8176385f78a6529657d537f?fr=xueshu&wktts_=1741612163070.
 - 32 崔艳苹. 重症感染细菌性肺炎患儿继发抗生素相关性腹泻的临床研究 [J]. 中国伤残医学, 2015, 23(11): 130–131. DOI: [10.13214/j.cnki.cjotadm.2015.11.101](https://doi.org/10.13214/j.cnki.cjotadm.2015.11.101).
 - 33 付焕巧. 重症细菌性肺部感染儿童抗生素相关性腹泻状况调查 [J]. 中国药业, 2015, (6): 46–47. [Fu HQ. Investigation of antibiotic associated diarrhea situation in children with severe bacterial lung infection[J]. China Pharmaceuticals, 2015, (6): 46–

- 47.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zgyy201506024>.
- 34 郭晓静, 魏桂林. 危重患者抗生素相关性肠炎的发生及其合理使用分析[J]. 抗感染药学, 2015, 12(5): 685–686. DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2015.05-019.
- 35 李自华, 程国平, 汪在华, 等. 细菌性重症肺炎患儿抗生素相关性腹泻发病率及高危因素分析[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(8): 698–701. [Li ZH, Cheng GP, Wang ZH, et al. Incidence and risk factor analysis of antibiotic-associated diarrhea of pediatric patients with severe bacterial pneumonia[J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2015, 33(8): 698–701.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2015.08.005.
- 36 刘迎春. 儿内科重症细菌性感染患儿继发抗生素相关性腹泻的临床探索[J]. 航空航天医学杂志, 2015, 26(6): 715–716. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1434.2015.06.028.
- 37 蒲芳芳, 王亚娟, 石磊, 等. 重症监护室抗生素相关性腹泻流行现状与治疗[J]. 现代预防医学, 2015, 42(9): 1719–1721, 1726. [Pu FF, Wang YJ, Shi L, et al. The epidemic status and treatment of antibiotic-associated diarrhea in ICU[J]. Modern Preventive Medicine, 2015, 42(9): 1719–1721, 1726.] DOI: CNKI:SUN:XDFY.0.2015-09-059.
- 38 钟嘉荣, 谭嘉莉, 余秀峰. 呼吸系统危重症患者抗生素相关性腹泻的临床观察[J]. 北方药学, 2015, 12(12): 41–42. <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=7108183040>.
- 39 康咏萍, 王花. 重症监护室抗生素相关性腹泻临床分析[J]. 中华全科医师杂志, 2016, (16): 56–57. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2006.01.007. (有问题, 其他打开都不是这两个人)
- 40 杨宇, 林冰纯, 邹新英. 重症感染患儿抗生素相关性腹泻临床分析[J]. 中国实用医药, 2016, 11(14): 32–33. [Yang Y, Lin BC, Zou XY. Clinical analysis of antibiotic-associated diarrhea in severe infection children[J]. China Practical Medicine, 2016, 11(14): 32–33.] DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.14.016.
- 41 陈晨, 伍三兰, 韩勇, 等. 老年重症细菌性肺炎患者抗生素相关性腹泻的临床特征与治疗策略[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(17): 2843–2846. [Chen C, Wu SL, Han Y, et al. Clinical analysis and treatment of antibiotic-associated diarrhea in senile patients with severe bacterial pneumonia[J]. The Journal of Practical Medicine, 2017, 33(17): 2843–2846.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.17.009.
- 42 高健梅. 呼吸系统危重症患者抗生素相关腹泻的临床观察[J]. 中国医药指南, 2017, 15(3): 52–53. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChpNaW5lcBlcmVZGljYWxDSEkyMDIzMDMyMRIPemd5eXpuMjAxNzAzMDM5Ggg4aWUxbWN3cA%3D%3D>.
- 43 高琳本. 神经重症患者抗生素相关性腹泻的临床分析[D]. 山东青岛: 青岛大学, 2017.
- 44 李洁. 小儿细菌性重症肺炎并发抗生素相关性腹泻患儿的影响因素[J]. 中国民康医学, 2017, 29(4): 35–37. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2017.04.015.
- 45 朱德胜, 曾方玲, 刘潇, 等. 细菌性重症肺炎患儿抗菌药物相关性腹泻患病率及高危因素分析[J]. 实用检验医师杂志, 2017, 9(2): 105–107. [Zhu DS, Zeng FL, Liu X, et al. Prevalence and risk factors of antibiotic associated diarrhea in children with severe bacterial pneumonia[J]. Chinese Journal of Clinical Pathologist, 2017, 9(2): 105–107.] <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=672673784>.
- 46 樊婷. 细菌性重症肺炎患儿继发抗生素相关性腹泻的危险因素分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(3): 134–136. [Fan T. Risk factors of secondary antibiotic-associated diarrhea in children with severe bacterial pneumonia[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(3): 134–136.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotl-SYXL201803046.htm>.
- 47 李沛. 重症监护病房患者抗生素相关性腹泻临床分析[J]. 北方药学, 2018, 15(12): 191, 196. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2018.12.146.
- 48 孙莉萍, 王芳, 谢秀华. 重症细菌性肺炎患者抗生素相关性腹泻的发生情况及危险因素探究[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(12): 126–129. [Sun LP, Wang F, Xie XH. Study on the occurrence and risk factors of antibiotic associated diarrhea in patients with severe bacterial pneumonia[J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version), 2018, 10(12): 126–129.] DOI: 10.12037/YXQY.2018.12-29.
- 49 Litao G, Jingjing S, Yu L, et al. Risk factors for antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 5000–5007. DOI: 10.12659/MSM.911308.
- 50 岑丽莲, 李南洋, 黄玉环, 等. 老年重症细菌性肺炎患者抗生素相关性腹泻影响因素分析[J]. 内科, 2019, 14(4): 487–489. [Cen LL, Li NY, Huang YH, et al. Analysis of influencing factors for antibiotic-related diarrhea in the elderly patients with severe bacterial pneumonia[J]. Internal Medicine, 2019, 14(4): 487–489.] DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2019.04.32.
- 51 廖思森, 肖宗浩, 陈爱萍, 等. 小儿细菌性重症肺炎并发抗生素相关性腹泻的影响因素分析[J]. 中国当代医药, 2019, 26(26): 91–93. [Liao SS, Xiao ZH, Chen AP, et al. Analysis of influential factors of antibiotic-associated diarrhea in children with severe bacterial pneumonia[J]. China Modern Medicine, 2019, 26(26): 91–93.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2019.26.027.
- 52 马明, 毛萍. ICU 抗生素相关性腹泻的临床研究[J]. 饮食保健, 2019, 6(35): 48–49. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/Ch9QZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjUwMTE2MTYzNjE0Eg95aW5zYmoyMDE5MzUwNTkaCDg3aHg1cmVn>.
- 53 王琦婧, 俞栋, 尹惠梅, 等. 重症细菌性感染患儿继发抗生素相关性腹泻的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(8): 1214–1217. [Wang QJ, Yu D, Yin HM, et al. Clinical analysis of secondary antibiotic-associated diarrhea in children with severe bacterial infection[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2019, 29(8): 1214–1217.] DOI: 10.11816/cn.ni.2019-180762.
- 54 王蕊. 危重患者抗生素相关性肠炎与抗生素的合理使用现状分析[J]. 航空航天医学杂志, 2019, 30(11): 1374–1375. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1434.2019.11.039.
- 55 杨仁泽. 重症病房抗生素相关性腹泻现况调查及其相关因素

- 分析[D].福州:福建医科大学,2019.
- 56 成亭亭,黄曼云.重症细菌性感染患儿继发抗生素相关性腹泻的影响因素分析[J].河南医学研究,2020,29(30):5601-5603. DOI: [10.3969/j.issn.1004-437X.2020.30.010](#).
 - 57 祁巧芳.70例重症细菌性感染患儿发生抗生素相关性腹泻的危险因素分析及其防治策略[J].抗感染药学,2020,17(6):869-872. DOI: [10.13493/j.issn.1672-7878.2020.06-027](#).
 - 58 陈丽君,金小娟,傅晓珍,等.小儿细菌性重症肺炎并发抗生素相关性腹泻危险因素分析[J].中国妇幼保健,2021,36(9):2114-2117. DOI: [10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2021.09.050](#).
 - 59 徐元平,杨辉,魏继红,等.重症肺炎临床特点及其并发抗生素相关性腹泻的临床分析[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2021,14(4):472-474. [Xu YP, Yang H, Wei JH, et al. Clinical characteristics of severe bacterial pneumonia in the elderly and analysis of risk factors for antibiotic-associated diarrhea diarrhea[J]. Chinese Journal of Lung Diseases(Electronic Edition), 2021, 14(4): 472-474.] DOI: [10.3877/cma.J.issn.1674-6902.2021.04.017](#).
 - 60 陆冬慧,万燕明,蒯小培.细菌性重症肺炎患儿继发抗生素相关性腹泻预测模型的构建和验证[J].安徽医学,2022,43(11):1289-1293. DOI: [10.3969/j.issn.1000-0399.2022.11.010](#).
 - 61 王娟娟,卢险峰.呼吸系统危重症老年患者抗生素相关性腹泻临床观察[J].中外医学研究,2022,20(24):171-175. [Wang JJ, Lu XF. Clinical observation of antibiotic associated diarrhea in elderly patients with critically ill respiratory system[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2022, 20(24): 171-175.] DOI: [10.14033/j.cnki.cfm.2022.24.044](#).
 - 62 崔雅婷,毛智,刘超,等.ICU老年重症患者抗生素相关性腹泻的关联因素分析[J].解放军医学院学报,2024,45(2):163-168. [Cui YT, Mao Z, Liu C, et al. Factors associated with antibiotic-associated diarrhea in elderly critically ill patients[J]. Academic Journal of Chinese PLA Medical School, 2024, 45(2): 163-168.] DOI: [10.12435/j.issn.2095-5227.2023.166](#).
 - 63 Gorkiewicz G. Nosocomial and antibiotic-associated diarrhoea caused by organisms other than *Clostridium difficile*[J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 33(Suppl 1): S37-S41. DOI: [10.1016/S0924-8579\(09\)70015-9](#).
 - 64 McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(11):3078-3104. DOI: [10.3748/wjg.v22.i11.3078](#).
 - 65 权雪,周大勇.基于数据挖掘探讨中医药治疗重症肺炎用药规律[J].中医临床研究,2022,14(1):38-42. [Quan X, Zhou DY. Exploring the medication rules of treating severe pneumonia in TCM based on data mining[J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2022, 14(1): 38-42.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-7860.2022.01.009](#).
 - 66 Chen X, Cao K, Wei Y, et al. Metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of severe pneumonias caused by *Chlamydia psittaci*[J]. Infection, 2020, 48(4): 535-542. DOI: [10.1007/s15010-020-01429-0](#).
 - 67 Benešová M, Bernatová S, Mika F, et al. SERS-tags: selective immobilization and detection of bacteria by strain-specific antibodies and surface-enhanced raman scattering[J]. Biosensors (Basel), 2023, 13(2): 182. DOI: [10.3390/bios13020182](#).
 - 68 张峰华,张碧清,吴州丽,等.酪酸梭菌活菌散对新生儿肺炎抗生素相关性腹泻的疗效分析[J].医学动物防制,2022,38(3):258-261. [Zhang FH, Zhang BQ, Wu ZL, et al. Efficacy analysis of *Clostridium butyricum* powder for antibiotic-associated diarrhea in neonatal pneumonia[J]. Journal of Medical Pest Control, 2022, 38(3): 258-261.] DOI: [10.7629/yxdwzf202203014](#).
 - 69 卢恩仕,于红建,刘峰,等.姜芡止泻汤治疗抗生素相关性腹泻脾肾阳虚证疗效及对肠道菌群结构的影响[J].中国中医药信息杂志,2022,29(3):124-130. [Lu ES, Yu HJ, Liu F, et al. Efficacy of Jiangqian Zhixie decoction on antibiotic-related diarrhea with spleen-kidney Yang deficiency syndrome and its effects on intestinal microflora structure[J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2022, 29(3): 124-130.] DOI: [10.19879/j.cnki.1005-5304.202107604](#).
 - 70 Peghin M, Vena A, Graziano E, et al. Improving management and antimicrobial stewardship for bacterial and fungal infections in hospitalized patients with COVID-19[J]. Ther Adv Infect Dis, 2022, 9: 20499361221095732. DOI: [10.1177/20499361221095732](#).
 - 71 邓欣,王佳琳,晏嘉,等.导管相关血流感染金黄色葡萄球菌耐药性及其生物膜形成机制[J].中华医院感染学杂志,2024,34(6):826-831. [Deng X, Wang JL, Yan J, et al. Drug resistance and biofilm formation mechanisms of *Staphylococcus aureus* causing catheter-related and bloodstream infection[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2024, 34(6): 826-831.] DOI: [10.11816/cn.ni.2024-231210](#).
 - 72 邝绍樑,潘学军,尹少燕.糖皮质激素辅助治疗肺炎支原体肺炎患儿的免疫、炎症指标的影响研究[J].岭南急诊医学杂志,2018,23(2):136-138,156. [Kuang SL, Pan XJ, Yin SY. Effects of glucocorticoid on immunological and inflammatory markers in children with mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Lingnan Journal of Emergency Medicine, 2018, 23(2): 136-138, 156.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-301X.2018.02.014](#).
 - 73 戴罕之,张胜,林荣海.危重症患者营养治疗途径的研究进展[J].实用医学杂志,2024,40(4):585-590. [Dai HZ, Zhang S, Lin RH. The latest developments in nutritional therapy pathways for patients in critical condition[J]. The Journal of Practical Medicine, 2024, 40(4): 585-590.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5725.2024.04.026](#).
 - 74 赵茜茜,张国强,李中跃.儿童腹胀的临床特点及病因分析[J].中国当代儿科杂志,2019,21(10):1022-1027. [Zhao QQ, Zhang GQ, Li ZY. Clinical features and etiology of abdominal distension in children[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2019, 21(10): 1022-1027.] DOI: [10.7499/j.issn.1008-8830.2019.10.013](#).
 - 75 邹标,舒赛男.益生菌在儿童抗生素相关性腹泻应用进

- 展[J]. 中国实用儿科杂志, 2024, 39(1): 36–42. [Zou B, Shu SN. Application progress of probiotics in the antibiotic-associated diarrhea in children[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2024, 39(1): 36–42.] DOI: [10.19538/j.ek.2024010607](https://doi.org/10.19538/j.ek.2024010607).
- 76 张欣悦, 李智, 杨平, 等. 临床药师参与重症监护室重症感染患者抗感染治疗效果研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(8): 877–883. [Zhang XY, Li Z, Yang P, et al. Study on

the effect of clinical pharmacists participating in anti-infection treatment for severe infection patients in the intensive care unit[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(8): 877–883.] DOI: [10.12173/j.jissn.1005-0698.202405021](https://doi.org/10.12173/j.jissn.1005-0698.202405021).

收稿日期: 2024 年 10 月 25 日 修回日期: 2025 年 01 月 13 日
 本文编辑: 杨 燕 洗静怡