

固本益肠片联合布拉氏酵母菌散和维生素 C 治疗小儿抗生素相关性腹泻的临床研究

马晓鹏¹, 郝婷婷^{2*}, 刘世平¹, 成 钧³

1. 延安大学附属医院 儿科, 陕西 延安 716000
2. 延安大学附属医院 消化内科, 陕西 延安 716000
3. 西北妇女儿童医院 儿科重症监护病房, 陕西 延安 710061

摘要: **目的** 探讨固本益肠片联合布拉氏酵母菌散和维生素 C 治疗小儿抗生素相关性腹泻的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 5 月—2015 年 5 月延安大学附属医院收治的抗生素相关性腹泻患儿 120 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组口服布拉氏酵母菌散, 0.25 g/次, 患儿 ≥ 3 岁: 2 次/d, 患儿 < 3 岁: 1 次/d。且对照组还口服维生素 C 颗粒, 0.5 g/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服固本益肠片, 1.28 g/次, 3 次/d。两组患儿均治疗 2 周。观察两组的临床疗效及复发率, 同时比较临床症状、免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 M (IgM) 及 T 细胞亚群 (CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺) 的变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 73.3%、93.3%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组的复发率分别为 18.3%、5.0%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组腹泻缓解时间、发热缓解时间、恶心缓解时间、呕吐缓解时间及治愈时间较对照组均缩短, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组 IgG、IgA、IgM、CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺ 及 CD⁴⁺/CD⁸⁺ 均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的升高程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 固本益肠片联合布拉氏酵母菌散和维生素 C 治疗小儿抗生素相关性腹泻具有较好的临床疗效, 能降低复发率, 缩短症状缓解时间与治疗时间, 增强患儿免疫功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 固本益肠片; 布拉氏酵母菌散; 维生素 C 颗粒; 小儿抗生素相关性腹泻; 免疫球蛋白; T 细胞亚群

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)09-1412-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.09.022

Clinical study on Guben Yichang Tablets combined with Saccharomyces Boulardii Sachets and vitamin C in treatment of antibiotic-associated diarrhea in children

MA Xiao-peng¹, HAO Ting-ting², LIU Shi-ping¹, CHENG Jun³

1. Department of Pediatrics, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China
2. Department of Gastroenterology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China
3. Pediatric Intensive Care Unit, Northwest Women and Children's Hospital, Yan'an 710061, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Guben Yichang Tablets combined with Saccharomyces Boulardii Sachets and vitamin C in treatment of antibiotic-associated diarrhea in children. **Methods** Children (120 cases) with antibiotic-associated diarrhea in Yan'an University Affiliated Hospital from May 2013 to May 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. Children in the control group were *po* administered with Saccharomyces Boulardii Sachets, 0.25 g/time, age ≥ 3 years: twice daily, age < 3 years: once daily. And children in the control group were also *po* administered with Vitamin C Granules, 0.5 g/time, once daily. Children in the treatment group were *po* administered with Guben Yichang Tablets on the basis of the control group, 1.28 g/time, three times daily. Children in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and clinical symptoms, IgG, IgA, IgM, and T cell subsets (CD³⁺, CD⁴⁺, CD⁸⁺, and CD⁴⁺/CD⁸⁺) in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 73.3% and 93.3%, respectively,

收稿日期: 2016-04-08

作者简介: 马晓鹏 (1981—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向为儿科感染性疾病。Tel: 13892139929 E-mail: maxiaopeng1981@126.com

*通信作者 郝婷婷 (1982—), 女, 研究方向是消化内科疾病的诊疗。

and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the recurrence rate in the control and treatment groups were 18.3% and 5.0%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, diarrhea relief time, fever relief time, nausea relief time, vomiting relief time, and cure time in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IgG, IgA, IgM, CD^{3+} , CD^{4+} , CD^{8+} , and CD^{4+}/CD^{8+} in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Guben Yichang Tablets combined with Saccharomyces Boulardii Sachets and vitamin C has clinical curative effect in treatment of antibiotic-associated diarrhea in children, and can reduce recurrence rate, shorten clinical symptoms relief time and cure time, enhance immune function, which has a certain clinical application value.

Key words: Guben Yichang Tablets; Saccharomyces Boulardii Sachets; Vitamin C Granules; antibiotic-associated diarrhea in children; immunoglobulin; T cell subsets

抗生素相关性腹泻即给予抗生素后导致患者肠道菌群失调而引起的常见药源性腹泻,其发病的主要原因是不合理的使用抗生素及长时间使用广谱抗菌药物等^[1]。儿童是受抗生素相关性腹泻影响的主要人群,该疾病可造成患儿肠道菌群失调,引起相关致病菌的大量增殖及人体正常菌群数量减少,甚至可引发伪膜性结肠炎而直接威胁患儿的生命安全^[2]。免疫功能降低是抗生素相关性腹泻常见的并发症之一,其往往可加剧疾病的发生与发展^[3]。目前临床对于抗生素相关性腹泻多采用止泻,补充电解质并给予微生态制剂治疗。布拉氏酵母菌是近年新上市的微生态制剂,其对抗生素所致肠内菌群失调性腹泻疗效较好^[4];维生素C不仅可有效加强腹泻患者抵抗病毒感染与清除炎症作用,还可缓解自由基对肠道黏膜的损伤^[5];而固本益肠片可有效改善腹泻患者免疫力,拮抗由于腹泻所致的肠道痉挛^[6]。此外,中药化药结合治疗抗生素相关性腹泻往往较单一化药治疗具有更好的疗效。本研究在对该疾病治疗的过程中发现,利用固本益肠片与布拉氏酵母菌散和维生素C联合用于治疗小儿抗生素相关性腹泻相比单独使用化药治疗具有更好的临床效果。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2013年5月—2015年5月延安大学附属医院收治的抗生素相关性腹泻患儿120例作为研究对象,其中男62例,女58例;年龄1月~6岁,平均 (3.1 ± 0.9) 岁;使用第一代头孢患儿38例,第三代头孢患儿77例,青霉素类患儿5例;患儿基础疾病包括上呼吸道感染67例,急性支气管炎及支气管肺炎33例,急性化脓性扁桃体炎20例;患儿出现轻中度腹泻105例,重度腹泻15例。

纳入标准:(1)年龄在1月~6岁的患儿且给予抗生素治疗前未出现腹泻等胃肠道症状的患儿;(2)根据文献^[7]中对于免疫降低的相关标准,出现并发免疫功能降低的抗生素相关性腹泻患儿;(3)监护人同意参与本研究,并获得医院伦理委员会批准,且签署知情同意书的患儿。

排除标准:(1)对药物过敏或是有过敏体质的患儿;(2)合并有严重心脏病,糖尿病或其他严重疾病的患儿;(3)入院前使用过布拉氏酵母菌散、固本益肠片或维生素C的患儿。

1.2 药物

固本益肠片由沈阳绿洲制药有限责任公司生产,规格0.32 g/片,产品批号2013020390;布拉氏酵母菌散由法国百科达制药厂生产,规格0.25 g(菌粉)/袋,产品批号2013020922;维生素C颗粒由湖南方盛制药股份有限公司生产,规格2 g(含维生素C 0.1 g)/片,产品批号2013012290。

1.3 分组和治疗方法

所有患儿利用随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各60例。其中对照组男34例,女26例,年龄1月~6岁,平均 (3.0 ± 0.8) 岁;使用第一代头孢患儿20例,第三代头孢37例,青霉素类3例;患儿基础疾病包括上呼吸道感染34例,急性支气管炎及支气管肺炎18例,急性化脓性扁桃体炎8例。治疗组男28例,女32例,年龄3月~6岁,平均 (3.3 ± 1.0) 岁;使用第一代头孢患儿18例,第三代头孢40例,青霉素类2例;患儿基础疾病包括上呼吸道感染33例,急性支气管炎及支气管肺炎15例,急性化脓性扁桃体炎12例。两组患儿年龄、性别、腹泻程度、抗生素使用种类及基础疾病等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患儿均给予合适常规治疗，如抗炎，补充电解质等。对照组口服布拉氏酵母菌散，0.25 g/次，患儿≥3岁：2次/d，患儿<3岁：1次/d。且对照组还口服维生素C颗粒，0.5 g/次，1次/d。治疗组在对照组的基础上口服固本益肠片，1.28 g/次，3次/d。两组患儿均治疗2周。

1.4 临床疗效评判标准^[8]

显著改善：患儿大便次数≤3次/d，大便成形且全身症状消失；进步：患儿大便次数≤3次/d，大便中水分较少且全身症状得到有效改善；无效：患儿大便次数≥3次/d，大便中水分较多且全身症状均无好转甚至恶化。

总有效率 = (显著改善 + 进步) / 总例数

复发情况：患儿经过治疗后病情得到治愈或者好转，停药后7d之内腹泻症状再次加重，继续原治疗方案有效。

复发率 = 停药后7d内复发例数 / 总例数

1.5 观察指标

治疗前后分别对患儿进行空腹抽血，利用单向琼脂扩散法检测免疫球蛋白G (IgG)、免疫球蛋白A (IgA)、免疫球蛋白M (IgM)水平；利用流式细胞仪检测外周血T细胞亚群(CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺)水平。

1.6 不良反应

观察所有患儿治疗期间出现的不良反应情况，若出现严重不良反应，应立即停药并给予对症治疗。

1.7 统计学方法

应用SPSS 17.0统计软件对本研究中的数据进

行统计分析。其中计数资料则以率描述，组间比较采用 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用t检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效与复发率比较

治疗后，对照组显著改善23例，进步21例，总有效率为73.3%；治疗组显著改善31例，进步25例，总有效率为93.3%，两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后，对照组和治疗组复发率分别为18.3%、5.0%，两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表1。

2.2 两组临床症状比较

治疗后，治疗组腹泻缓解时间、发热缓解时间、恶心缓解时间、呕吐缓解时间及治愈时间较对照组均缩短，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组免疫球蛋白和T细胞亚群比较

治疗后，对照组和治疗组IgG、IgA、IgM、CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺及CD⁴⁺/CD⁸⁺均明显升高，同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；且治疗组这些观察指标的升高程度明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表3。

3 讨论

抗生素是儿科使用量最大的药物之一，在应用于小儿感染治疗时，其不仅能够杀灭致病菌，还能够对人体正常共生菌群产生影响，造成菌群失调，尤其是益生菌的数量骤降，最终导致抗生素相关性腹泻。有研究表明，该疾病常能够导致患儿并发免

表1 两组临床疗效及复发率比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies and recurrence rate between two groups

组别	n/例	临床疗效			复发情况		
		显著改善/例	进步/例	无效/例	总有效率/%	复发例数/例	复发率(%)
对照	60	23	21	16	73.3	11	18.3
治疗	60	31	25	4	93.3*	3	5.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组临床症状比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 2 Comparison on clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	腹泻缓解时间/d	发热缓解时间/d	恶心缓解时间/d	呕吐缓解时间/d	治愈时间/d
对照	4.91 ± 1.12	3.62 ± 0.92	3.72 ± 0.90	4.02 ± 1.01	12.12 ± 2.07
治疗	1.92 ± 0.83*	1.71 ± 0.79*	2.09 ± 0.81*	2.39 ± 1.08*	8.91 ± 1.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组免疫球蛋白和T细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)
Table 3 Comparison on Immunoglobulin and T cell subsets between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	观察时间	血清免疫球蛋白/(g·L ⁻¹)			T细胞亚群/%			
		IgG	IgA	IgM	CD ³⁺	CD ⁴⁺	CD ⁸⁺	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺
对照	治疗前	7.32±0.81	1.27±0.12	1.29±0.15	46.1±6.8	32.7±6.0	26.2±4.1	1.24±0.37
	治疗后	9.16±0.89*	1.75±0.17*	1.71±0.20*	55.5±7.2*	37.1±5.3*	33.5±4.6*	1.32±0.34*
治疗	治疗前	7.11±0.94	1.21±0.11	1.31±0.14	47.2±7.0	32.9±5.9	27.1±3.9	1.21±0.34
	治疗后	13.31±0.94*▲	2.37±0.14*▲	2.21±0.22*▲	65.5±8.2*▲	45.4±6.2*▲	32.1±4.1*▲	1.42±0.40*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: ▲P<0.05
*P<0.05 vs same group before treatment; ▲P<0.05 vs control group after treatment

免疫功能降低, 并由此引起相关继发性疾病。固本益肠片主要由延胡索、黄芪、当归、赤石脂、党参、白芍、白术、木香、补骨脂、地榆、山药及儿茶等中药组成^[9]。其中延胡索为固本益肠片的最主要组份, 该味中药具有扩张冠状血管、镇痛镇静、降低冠脉阻力、增加血流量的作用, 现代药理学研究证实, 延胡索中多糖成分能够有效提高免疫力, 改善免疫功能障碍^[10]; 地榆则具有抗菌、收敛、抗炎及止血的功效^[11]; 党参则具有增强机体免疫、抗溃疡、抗应激作用、增强造血功能、抗心肌缺血、抗缺氧及益智等药理作用^[12]; 而黄芪能够有效增强非特异性免疫功能, 具有抗衰老、抗溃疡、抗菌及保肝等活性。总之, 固本益肠片具有较好的抗腹泻作用, 方中以延胡索、党参、黄芪、山药及炙甘草健脾补气, 以固其本; 补骨脂收涩止泻, 温补肾阳; 白术、山药兼能固涩, 且健脾滋肾; 炮姜温中散寒, 可振奋脾阳。

本研究结果表明, 治疗组患儿总有效率为93.3%, 明显高于对照组患儿; 同时, 治疗组患儿复发率为5.0%, 低于对照组患儿。腹泻、发热及恶心呕吐等症状是小儿抗生素相关性腹泻的主要临床表现, 可对患儿健康造成严重威胁, 故对上述指标观察是小儿抗生素相关性腹泻疗效评价的重要指标。本研究中, 治疗组患儿治愈时间(8.91±1.87)d、腹泻缓解时间(1.92±0.83)d、发热缓解时间(1.71±0.79)d、恶心缓解时间(2.09±0.81)d、呕吐缓解时间(2.39±1.08)d均短于治疗组, 这说明了固本益肠片的使用能够更有效的缓解患儿症状, 缩短治愈时间, 对提高患儿生活质量有重要意义。

免疫球蛋白IgG、IgA及IgM和T淋巴细胞亚群CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺及CD⁴⁺/CD⁸⁺含量均是评价患儿免疫系统水平的重要指标。本研究结果表明, 治疗组与对照组患儿治疗后血清免疫球蛋白IgG、IgA

及IgM和T淋巴细胞亚群CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺及CD⁴⁺/CD⁸⁺水平较治疗前均有明显改善, 而治疗后治疗组患儿上述水平改善程度明显优于对照组, 这说明了上述治疗方法均能够明显提高患儿免疫功能且联合用药方法改善程度更优。上述结论提示固本益肠片的使用能够有效提高抗生素相关性腹泻患儿免疫功能, 对改善抗生素相关性腹泻患儿并发免疫功能降低具有较好的治疗效果, 其具体机制在于该处方中的延胡索、党参及黄芪等多种成分均能够有效改善患儿免疫功能; 此外, 固本益肠片的振奋脾阳、健脾滋肾、收涩止泻及健脾补气功效能够有效缓解患儿由于抗生素相关性腹泻所导致的症状, 加速患儿疾病症状的缓解及自身免疫功能的恢复, 对于免疫力的提高亦具有重要作用。

尽管该实验获得了较为满意的结果, 但是由于样本量的不足, 患儿年龄段以及并发症之间存在着一定的差异, 这种差异是否会对疗效产生影响还有待进一步论证。

综上所述, 固本益肠片联合布拉氏酵母菌散和维生素C治疗小儿抗生素相关性腹泻具有较好的临床疗效, 能降低复发率, 缩短症状缓解时间与治疗时间, 增强患儿免疫功能, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] Luzina E V, Lareva N V. Antibiotic-associated diarrhea in clinical practice [J]. *Ter Arkh*, 2013, 85(2):85-88.
[2] Avery L M, Zempel M, Weiss E. Case of antibiotic-associated diarrhea caused by Staphylococcus aureus enterocolitis [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2015, 72(11): 943-951.
[3] 廖述霞, 谢冬梅, 罗双红, 等. 匹多莫德佐治小儿抗生素相关性腹泻的临床疗效及其免疫功能的影响 [J]. *儿科药理学杂志*, 2014, 20(9): 20-22.
[4] 董欣敏, 张 剑, 齐桂玲. 布拉氏酵母菌在预防婴幼儿

- 抗生素相关性腹泻中的疗效观察 [J]. 中华全科医学, 2014, 12(8): 1329-1330.
- [5] 鞠一萍. 双黄连、大剂量维生素 C 治疗急性水样腹泻疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2009, 4(10): 157-158.
- [6] 张 玮, 朱艳娜, 王洪刚. 固本益肠片联合双歧杆菌四联活菌片对腹泻病人的疗效研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(6): 1414-1415.
- [7] 郑跃杰, 黄志华, 刘作义, 等. 微生态制剂儿科应用专家共识(2010 年 10 月) [J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(1): 20-23.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. 现代实用医学, 2003, 15(7): 460-465.
- [9] 艾 辉, 杨惠云. 固本益肠片联合常乐康治疗功能性腹泻 160 例 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(31): 3422.
- [10] 王 红, 田 明, 王 淼, 等. 延胡索现代药理及临床研究进展 [J]. 中医药学报, 2010, 38(6): 108-111.
- [11] 叶招澆, 阎 澜, 李洪娇, 等. 中药地榆的药理作用及临床应用研究进展 [J]. 药学服务与研究, 2015, 15(1): 47-50.
- [12] 冯佩佩, 李忠祥, 原 忠. 党参属药用植物化学成分和药理研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(4): 307-311.