

## 硫酸锌联合布拉酵母菌预防儿童抗生素相关性腹泻的疗效观察

陶子君, 王 艳, 张立云

廊坊市第四人民医院 儿科, 河北 廊坊 065700

**摘要:** **目的** 研究硫酸锌联合布拉酵母菌预防儿童抗生素相关性腹泻的临床疗效。**方法** 选取2012年3月—2015年8月廊坊市第四人民医院儿科收治的120例支气管肺炎患儿, 随机分为对照组和治疗组, 每组各60例。入院后所有患儿进行对症以及抗感染治疗。对照组患儿在抗生素治疗的第一天开始口服布拉酵母菌散, 1~3岁, 0.25 g/次, 1次/d; 年龄>3岁, 0.25 g/次, 2次/d。治疗组患儿在对照组治疗基础上口服硫酸锌颗粒, 1~5 g/次, 3次/d。两组均连续治疗3 d。在治疗过程中如果有腹泻发生, 立即使用蒙脱石散, 并进行补液治疗。观察两组抗生素相关性腹泻的发生时间、发生率并对腹泻程度进行分级。观察两组的临床疗效, 记录两组患儿的大便次数、大便次数恢复时间、大便性状恢复时间及腹泻总疗程。**结果** 治疗过程中, 对照组和治疗组抗生素相关性腹泻的发生率分别为43.33%、26.67%, 治疗组轻度、中度腹泻患者少于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗组腹泻发生时间明显晚于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对照组和治疗组的总有效率分别为61.54%、81.25%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗第1天时, 两组患儿的大便次数比较无统计学意义; 第3、5天时, 两组患儿大便次数显著减少, 同治疗第1天比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组治疗第3、5天时的大便次数少于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗组大便次数、性状恢复时间、腹泻总疗程均显著短于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 硫酸锌联合布拉酵母菌可降低抗生素相关性腹泻的发生率, 促进抗生素相关性腹泻病情恢复, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 硫酸锌颗粒; 布拉氏酵母菌散; 儿童抗生素相关性腹泻

**中图分类号:** R975; R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)10-1547-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.10.008

## Clinical observation of zinc sulfate combined with saccharomyces boulardii in prevention of antibiotic associated diarrhea in children

TAO Zi-jun, WANG Yan, ZHANG Li-yun

Department of Pediatrics, Langfang Fourth People's Hospital, Langfang 065700, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of zinc sulfate combined with saccharomyces boulardii in prevention of antibiotic associated diarrhea in children. **Methods** Patients (120 cases) with bronchial pneumonia in Department of Pediatrics of Langfang Fourth People's Hospital from March 2012 to August 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. All patients were given symptomatic and anti-infection treatment. Patients in the control group were *po* administered with Saccharomyces Boulardii Sachets on the first day of the antibiotic treatment, 1 — 3 years old, 0.25 g/time; > 3 years old, 0.25 g/time, twice daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Zinc Sulfate Granules on the basis of the control group, 1 — 5 g/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 3 d. If the patients had diarrhea occurred in the process of treatment, and they were used with Montmorillonite Powder immediately, and gave them rehydration therapy. After treatment, the occurrence, time, and degree of antibiotic associated diarrhea in two groups were compared. After treatment, the efficacy was evaluated, and the stool frequency, stool frequency recovery time, stool character recovery time, and diarrhea total course in two groups were recorded. **Results** In the process of the treatment, the incidence of antibiotic associated diarrhea in the control and treatment groups were 43.33% and 26.67%, respectively, and patients of mild, moderate diarrhea in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). Diarrhea occurred time in the treatment group was significantly later than that in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). The

收稿日期: 2016-01-27

基金项目: 廊坊市科技支撑计划项目

作者简介: 陶子君 (1974—), 主治医师, 研究方向是小儿感染性疾病等的诊疗。Tel: (0316)7238538 E-mail: taozijun74@163.com

clinical efficacies in the control and treatment groups were 61.54% and 81.25%, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). On the first day of the treatment, there was no statistical significance between two groups about the stool frequency. On the third and fifth day of the treatment, stool frequency decreased significantly, and the difference was statistically significant in the same group compared to the first day of treatment ( $P < 0.05$ ). The stool frequency on the third and fifth day in the treatment group was less than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). The stool frequency recovery time, stool character recovery time, and diarrhea total course in the treatment group were shorter than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Zinc sulfate combined with saccharomyces boulardii can reduce the incidence of antibiotic associated diarrhea, and can promote disease situation recovery, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Zinc Sulfate Granules; Saccharomyces boulardii sachets; antibiotic associated diarrhea

抗生素相关性腹泻是在使用广谱抗生素中发生的以腹泻为临床表现的肠道菌群失调症, 是一种医源性感染的主要表现之一<sup>[1]</sup>。由于人群以及抗生素使用种类、数量等差异, 典型抗生素相关性腹泻的发生率在 3%~39%。但随着目前抗生素的大量使用, 加之儿童的免疫功能、肠道菌群等尚不十分成熟, 对感染的抵抗力差, 因此, 抗生素相关性腹泻在儿童中的发生率呈现出逐年增长的趋势<sup>[2]</sup>。抗生素相关性腹泻的发生严重影响了病情的恢复, 延长了住院时间, 因此, 抗生素相关性腹泻的防治越来越引起大家的广泛关注。布拉酵母菌是一种生理性酵母菌制剂, 具有天然耐抗生素以及口服后不容易被消化酶灭活的特点, 在抗生素相关性腹泻的防治中起到一定效果, 并得到了较为广泛的应用<sup>[3]</sup>。锌元素是影响儿童肠道结构和功能发育的重要元素, 补锌可以在很大程度上加快损伤肠黏膜的再生能力, 改善腹泻症状<sup>[4]</sup>。因此, 本研究将硫酸锌与布拉酵母菌两种药物联合应用到了儿童抗生素相关性腹泻的治疗中, 并对疗效以及安全性进行了分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2012 年 3 月—2015 年 8 月廊坊市第四人民医院儿科收治的 120 例支气管肺炎患儿作为研究对象, 所有患儿均符合儿童支气管肺炎的诊断标准<sup>[5]</sup>。其中男 71 例, 女 49 例; 年龄 1~8 岁, 平均年龄为 (3.63±1.25) 岁。经家属同意并签订知情同意书。

**纳入标准** (1) 非重型支气管肺炎患者; (2) 年龄 ≤ 8 岁; (3) 患儿检查大便性状正常, 无或含少量白细胞; (4) 入院时无腹泻症状发生。

**排除标准** (1) 患有先天性心脏病或肝、肾功能不全的患儿; (2) 有严重感染或全身性感染患儿; (3) 经诊断确认有呼吸道病毒感染的患儿; (4) 在入院前 10 d 内使用过抗生素的患儿; (5) 有严重

的免疫缺陷患儿。

### 1.2 药物

硫酸锌颗粒由神威药业集团有限公司生产, 规格 5 g : 20 mg, 产品批号 20120114; 布拉氏酵母菌散由法国百科达制药厂生产, 规格 0.25 g/袋, 产品批号 20120278。

### 1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有患儿随机分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。其中, 对照组男 35 例, 女 25 例; 年龄 1~8 岁, 平均年龄 (3.57±1.28) 岁。治疗组男 36 例, 女 24 例; 年龄 1~8 岁, 平均年龄 (3.78±1.14) 岁。两组患儿的性别组成、年龄、病情、抗生素使用方式、种类等资料比较均无统计学意义, 具有可比性。

入院后所有患儿进行对症以及抗感染治疗, 使用的抗生素种类主要有头孢菌素、大环内酯类以及青霉素类。对照组患儿在抗生素治疗的第 1 天开始口服布拉酵母菌散, 1~3 岁, 0.25 g/次, 1 次/d; 年龄 > 3 岁, 0.25 g/次, 2 次/d。治疗组患儿在对照组治疗基础上口服硫酸锌颗粒, 1~5 g/次, 3 次/d。两组均连续治疗 3 d。在抗生素使用过程如果有腹泻情况发生, 立即使用蒙脱石散, 并进行补液治疗。

### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[6]</sup>

**显效:** 治疗 72 h 后, 临床症状完全消失, 大便次数以及性状恢复正常; **有效:** 临床症状有显著的好转, 大便次数减少, 性状明显改善; **无效:** 临床表现、大便性状以及次数等均无好转甚至发生恶化。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.5 评级指标

治疗后, 密切观察两组的腹泻发生时间、抗生素相关性腹泻发生率并对腹泻程度进行分级<sup>[7]</sup>; 记录患儿的大便次数、大便次数恢复时间、大便性状恢复时间及腹泻总疗程。患儿大便次数较平时增多

至3次/d以上,伴有大便性状的改变即诊断为腹泻。

### 1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无上腹不适、呕吐、恶心等不良反应。

### 1.7 统计学方法

利用统计软件 SPSS 19.0 处理研究所得数据,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料分别采用频数和频率的形式表示,比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组腹泻发生时间、腹泻程度及抗生素相关性腹泻发生率比较

治疗过程中,对照组发生抗生素相关性腹泻 26 例,发生率为 43.33%,其中轻度 14 例,中度 8 例,重度 4 例;治疗组发生 16 例,发生率为 26.67%,其中轻度 9 例,中度 3 例,重度 4 例;治疗组抗生素相关性腹泻发生率明显低于对照组,且治疗组轻、中度腹泻患者少于对照组,两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对照组和治疗组的腹泻发生时间

分别为  $(3.23 \pm 0.99)$ 、 $(4.15 \pm 1.22)$  d,治疗组发生时间明显晚于对照组,两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组临床疗效比较

对照组显效 10 例,有效 6 例,总有效率为 61.54%;治疗组显效 8 例,有效 5 例,总有效率为 81.25%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 两组大便情况及腹泻总疗程比较

治疗第 1 天,两组大便次数比较无统计学意义;第 3、5 天时,两组患儿大便次数显著减少,同治疗第 1 天比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );且治疗组治疗第 3、5 天时的大便次数少于对照组,两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗组大便次数、性状恢复时间、腹泻总疗程均显著短于对照组,两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 3。

### 2.4 不良反应

两组抗生素相关性腹泻患儿经过治疗后均未发生明显的不良反应,肝、肾功能未见异常。

表 1 两组腹泻发生时间、腹泻程度及抗生素相关性腹泻发生率比较

Table 1 Comparison on diarrhea time, diarrhea degree, and incidence between two groups

组别	n/例	腹泻程度/例			抗生素相关性 腹泻发生率/%	腹泻发生时间/d
		轻度	中度	重度		
对照	60	14	8	4	43.33	3.23 ± 0.99
治疗	60	9*	3*	4	26.67*	4.15 ± 1.22*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	26	10	6	10	61.54
治疗	16	8	5	3	81.25*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组大便情况及腹泻总疗程比较

Table 3 Comparison on stool situation and diarrhea total course between two groups

组别	n/例	大便次数/次			大便次数恢复时间/d	大便性状恢复时间/d	腹泻总疗程/d
		第 1 天	第 3 天	第 5 天			
对照	26	4.88 ± 1.21	3.89 ± 0.46*	2.17 ± 0.62*	6.22 ± 1.31	6.87 ± 1.33	7.27 ± 0.78
治疗	16	4.91 ± 1.09	3.06 ± 0.88* <sup>▲</sup>	1.22 ± 0.41* <sup>▲</sup>	5.11 ± 1.17 <sup>▲</sup>	5.82 ± 1.59 <sup>▲</sup>	6.31 ± 1.45 <sup>▲</sup>

与同组第 1 天比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs the first day in the same group; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group

### 3 讨论

随着广谱抗生素的大量使用,尤其是第 2、3 代头孢或广谱青霉素的使用,大大提高了抗生素相关性腹泻的发生率<sup>[8]</sup>。抗生素相关性腹泻发生的机制较为复杂,但其具体发病机制还没有明确。目前大部分学者认为,抗生素相关性腹泻的发生与不合理应用抗生素引起的肠道菌群失调、多糖发酵、胆汁酸代谢障碍、损害肠黏膜后的吸收障碍及代谢负担加重等具有密切的关系<sup>[9]</sup>。因此,合理使用广谱类抗生素是降低抗生素相关性腹泻发生的最有效方法。但由于在治疗中不可避免地使用大量抗生素,因此,做好抗生素相关性腹泻的预防也具有重要意义。由于儿童的消化系统、免疫系统等发育不完全,容易在使用抗生素过程中发生肠道菌群紊乱,引发抗生素相关性腹泻,成为抗生素相关性腹泻的最主要发病群体<sup>[10]</sup>。

本研究结果发现,治疗组患儿抗生素相关性腹泻的发生率为 26.67%,而对照组为 43.33%。两种药物联合应用显著降低了抗生素相关性腹泻的发生率,且延后了其发生时间。布拉酵母菌散是一种无毒的真菌类微生态制剂,进入消化系统后可以避免被消化酶灭活,而且能耐受大部分广谱类抗生素,对预防腹泻具有重要作用<sup>[11]</sup>。布拉酵母菌散在肠道中快速定植后,通过大量的消耗 O<sub>2</sub> 以及分解 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 制造有益双歧杆菌和乳酸菌的生长环境,维持肠道中的微生态环境平衡;另外,能刺激网状内皮和补体系统,促进分泌型 IgA 和其他免疫蛋白的分泌,提高肠道的免疫屏障<sup>[12]</sup>。肠道中微生态的平衡及肠道免疫屏障的建立在一定程度上降低了抗生素相关性腹泻的发生率。也有研究发现,抗生素引起的肠黏膜损伤,会导致黏膜出现充血、水肿及分泌功能亢进等反应,引发腹泻;其次还有可能导致无刷状缘的立方细胞代替小肠黏膜带有微绒毛的上皮细胞,使葡萄糖及氯化钠等的运转发生障碍,从而引起腹泻<sup>[13]</sup>。锌作为一种金属酶的组成成分,能促进机体免疫系统发育,降低机体的氧化应激损伤。补充锌元素可以促进肠黏膜再生,提高刷状缘酶含量,促进肠黏膜恢复,进而降低腹泻发生率、改善腹泻症状,因此,硫酸锌在防治抗生素相关性腹泻具有重要作用<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,两种药物联合应用后显著改善了患儿的腹泻次数及性状,提高了总有效率,进一步说明硫酸锌联合布拉酵母菌可促进抗

生素相关性腹泻的恢复。

综上所述,硫酸锌联合布拉酵母菌可降低抗生素相关性腹泻的发生率,促进抗生素相关性腹泻病情恢复,具有一定的临床推广应用价值。

### 参考文献

- [1] 何学琴,黄娟,罗燕军,等. 儿童抗生素相关性腹泻危险因素分析 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(34): 5606-5607.
- [2] 柴建华,常洪美,李炼. 布拉酵母菌预防我国婴幼儿抗生素相关性腹泻的 Meta 分析 [J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(3): 284-288.
- [3] Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(7): 63-73.
- [4] 孔霞,于莹. 低渗口服补液盐联合补锌治疗轮状病毒腹泻的临床观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(24): 174-176.
- [5] 胡亚美,江载芳,诸福棠. 实用儿科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1171-1299
- [6] 全国腹泻病防治学术研讨会. 腹泻病疗效判断标准的补充建议 [J]. 中国实用儿科杂志, 1998, 13(6): 384.
- [7] 卫生部. 中国腹泻病诊断治疗方案 [J]. 中国实用儿科杂志, 1998, 13(6): 381-383.
- [8] Zocco M A, Garcovich M, Gasbarrini A. *Saccharomyces boulardii* and antibiotic-associated diarrhea: effectiveness of prophylactic use [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(9): 1441.
- [9] 宋宴宏,彭建霞,张建丽,等. 布拉酵母菌预防儿童抗生素相关性腹泻临床研究 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(16): 2785-2787.
- [10] Xie C, Li J, Wang K, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2015, 13(2): 128-134.
- [11] 高海亮,呼旭东. 布拉酵母菌预防新生儿感染性肺炎继发腹泻的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(9): 1040-1043.
- [12] 李婕. 小儿急性腹泻应用布拉氏酵母菌治疗的疗效及对细胞免疫功能的影响研究 [J]. 现代预防医学, 2015, 42(11): 2104-2106.
- [13] 王秀丽,刘进生,方辉,等. 婴幼儿急性腹泻病血锌水平及补锌治疗的临床观察 [J]. 安徽医学, 2013, 34(4): 434-436.
- [14] 黄烈华,孙薇薇. 锌制剂对小儿腹泻病患者红细胞免疫及细胞免疫的影响研究 [J]. 海南医学院学报, 2013, 19(1): 104-106.