

奥替溴铵联合双歧杆菌四联活菌片治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究

陈雅菲

新乡市中心医院 消化内科, 河南 新乡 453000

摘要: **目的** 探讨奥替溴铵片联合双歧杆菌四联活菌片治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效。**方法** 选取2015年6月—2017年1月新乡市中心医院收治的腹泻性肠易激综合征患者126例为研究对象,按随机分组法将所有患者分为奥替溴铵组、双歧杆菌四联活菌组和联合组,每组各42例。奥替溴铵组口服奥替溴铵片,1片/次,3次/d。双歧杆菌四联活菌组口服双歧杆菌四联活菌片,3片/次,3次/d。联合组给予奥替溴铵片联合双歧杆菌四联活菌片,方法同上。3组患者均治疗2个月。观察3组的临床疗效,比较3组的消化道症状改善、血清细胞因子水平和生活质量量表(IFS-QOL)评分。**结果** 治疗后,奥替溴铵组、双歧杆菌四联活菌组和联合组总有效率分别为76.2%、69.0%、95.2%,联合组总有效率显著高于奥替溴铵组和双歧杆菌四联活菌组,总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,3组症状严重程度评分和症状频率评分均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且联合组这些观察指标明显低于奥替溴铵组和双歧杆菌四联活菌组,3组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,联合组大便次数恢复正常时间和大便性状恢复正常时间显著短于奥替溴铵组和双歧杆菌四联活菌组,比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,3组肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-8(IL-8)水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且联合组这些观察指标明显低于奥替溴铵组和双歧杆菌四联活菌组,比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,3组肠易激综合征 IFS-QOL 评分显著下降,生活质量评分量表(SF-36)评分显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且联合组这些观察指标的改善程度明显优于奥替溴铵组和双歧杆菌四联活菌组,比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 奥替溴铵片联合双歧杆菌四联活菌片治疗腹泻型肠易激综合征具有较好的临床疗效,可改善消化道症状,提高生活质量,调节 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 奥替溴铵片; 双歧杆菌四联活菌片; 腹泻性肠易激综合征; IFS-QOL 评分; SF-36 评分

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)10-1967-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.035

Clinical study on otilonium bromide combined with Bifidobacterium Quadruple Viable Tablets in treatment of diarrhea irritable bowel syndrome

CHEN Ya-fei

Department of Gastroenterology, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Otilonium Bromide Tablets combined with Bifidobacterium Quadruple Viable Tablets in treatment of diarrhea irritable bowel syndrome. **Methods** Patients (126 cases) with diarrhea irritable bowel syndrome in Xinxiang Central Hospital from June 2015 to January 2017 were randomly divided into otilonium bromide, bifidobacterium quadruple viable, and treatment groups, and each group had 42 cases. Patients in the otilonium bromide group were *po* administered with Otilonium Bromide Tablets, 1 tablet/time, three times daily. Patients in the bifidobacterium quadruple viable group were *po* administered with Bifidobacterium Quadruple Viable Tablets, 3 tablets /time, three times daily. Patients in the treatment group were given Otilonium Bromide Tablets and Bifidobacterium Quadruple Viable Tablets, usage and dosage were the same as the above. Patients in three groups were treated for 2 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and improvements of digestive symptoms, serum cytokine levels, quality of life scores in three groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the otilonium bromide, bifidobacterium quadruple viable, and treatment groups were 76.2%, 69.0%, and 95.2%, respectively, and there was difference among three groups ($P < 0.05$). After treatment, symptom severity scores and symptom frequency scores in three groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P <$

收稿日期: 2017-06-07

作者简介: 陈雅菲(1975—),女,硕士,主治医师,研究方向:功能性胃肠病。Tel: 18336080130 E-mail: zhang15 tt@163.com

0.05)。And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the otilonium bromide and bifidobacterium quadruple viable groups, with significant difference among three groups ($P < 0.05$). After treatment, the recovery time of stool frequency and stool traits in the treatment group were significantly shorter than those in the otilonium bromide and bifidobacterium quadruple viable groups, and there was difference among three groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-6, and IL-8 in three 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 lower than those in the otilonium bromide and bifidobacterium quadruple viable groups, with significant difference among three groups ($P < 0.05$). After treatment, the IBS-QOL scores in three groups were significantly decreased, but the SF-36 scores in three 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 better than those in the otilonium bromide and bifidobacterium quadruple viable groups, with significant difference among three groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Otilonium Bromide Tablets combined with Bifidobacterium Quadruple Viable Tablets has clinical curative effect in treatment of diarrhea irritable bowel syndrome, can improve digestive symptoms, enhance the quality of life, and regulate the levels of TNF- α , IL-6, and IL-8, which has a certain clinical application value.

Key words: Otilonium Bromide Tablets; Bifidobacterium Quadruple Viable Tablets; diarrhea irritable bowel syndrome; IBS-QOL score; SF-36 score

腹泻型肠易激综合征是消化科常见的功能性肠道疾病,患者典型症状为腹泻和肠道功能紊乱,还伴有腹痛、腹部不适、排便异常等^[1]。腹泻型肠易激综合征并不引起肠道器质性病变,但反复发作对患者的正常工作和生活带来严重影响^[2]。有研究表明,奥替溴铵、双歧杆菌四联活菌片单独治疗腹泻型肠易激综合征均有一定的疗效^[3-4]。为了探讨奥替溴铵联合双歧杆菌四联活菌片治疗腹泻性肠易激综合征的临床疗效及对血清细胞因子的影响,本研究选取新乡市中心医院收治的 126 例腹泻性肠易激综合征患者进行了研究。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 6 月—2017 年 1 月新乡市中心医院收治的腹泻性肠易激综合征患者 126 例为研究对象,其中男 66 例,女 60 例;年龄 22~58 岁,平均 (39.5 ± 6.5) 岁;病程 8 个月~7 年,平均 (3.5 ± 0.8) 年。所有患者均符合罗马 III 中的诊断标准^[5]。

排除标准:严重心肝肾等脏器疾病;治疗药物禁忌症;妊娠期或哺乳期妇女;合并有消化道恶性肿瘤疾病;治疗前 1 个月使用其他药物治疗。

1.2 分组和治疗方法

按随机分组法将所有患者分为奥替溴铵组、双歧杆菌四联活菌组和联合组,每组各 42 例。其中奥替溴铵组男 23 例,女 19 例;年龄 22~58 岁,平均 (38.7 ± 5.8) 岁;病程 11 个月~6 年,平均 (3.6 ± 0.8) 年。双歧杆菌四联活菌组男 21 例,女 21 例;年龄 23~57 岁,平均 (40.5 ± 7.1) 岁;病程 8 个月~7 年,平均 (3.5 ± 0.7) 年。联合组男 22 例,女 20

例;年龄 23~56 岁,平均 (39.4 ± 6.5) 岁;病程 9 个月~7 年,平均 (3.5 ± 0.9) 年。3 组患者在病症、年龄、性别等基线资料上比较差异均无统计学意义,具有可比性。

奥替溴铵组口服奥替溴铵片(晋城海斯制药有限公司生产,规格 40 mg/片,产品批号 20091225),1 片/次,3 次/d。双歧杆菌四联活菌组口服双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药有限公司生产,规格 0.5 g/片,产品批号 C14302156468),3 片/次,3 次/d。联合组给予奥替溴铵片联合双歧杆菌四联活菌片,方法同上。3 组患者均治疗 2 个月。对于肠炎、腹泻情况较严重的患者,可酌情增加用量。在治疗期间停止使用止泻剂和其他抗生素。

1.3 临床疗效评价标准^[6]

显效:患者腹泻症状,大便次数、频率及性状均恢复正常,肠道内无感染,无腹痛;有效:患者腹泻、腹痛有所减轻,大便次数每天低于 3 次,肠道内无感染;无效:患者腹泻、腹痛,大便次数、频率及性状均无改善,腹痛严重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 临床消化道症状评分^[7] (1) 症状严重程度评分:无症状记 1 分;有感觉但可忍受记 2 分;干扰正常的活动记 3 分;影响正常工作记 4 分;严重影响正常工作记 5 分。(2) 症状频率评分:无症状记 1 分;症状发作频率低于 1 次/周记 2 分;症状发作频率低于 4 次/周记 3 分;几乎每天都发作,但每天发作间隔时间长记 4 分;每天都发作,每天发作间隔时间短记 5 分。

1.4.2 大便情况观察 记录两组患者的大便次数、大便性状恢复正常时间。

1.4.3 血清细胞因子水平检测 在治疗前后,抽取所有患者清晨空腹静脉血,采用酶联免疫法检测血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)水平变化,试剂盒均来自上海基免实业有限公司。

1.4.4 肠易激综合征生活质量量表(IBS-QOL)评估 IBS-QOL 内容包括健康忧虑、行为障碍、人际关系、焦虑、性行为、社会反应等8个因子,满分为100分,得分越低,则对患者生活质量影响越小^[8]。

1.4.5 生活质量评分量表(SF-36)评估 SF-36包括8个维度:总体健康、生理功能、生理职能、情感职能、躯体疼痛、生命活力、社会功能、精神健康,满分为100分,得分越高,生活质量越好^[8]。

1.5 不良反应观察

观察两组患者治疗后不良反应发生情况,包括恶心、头痛、头晕、腹泻等。

1.6 统计学分析

研究结果数据采用SPSS 19.0统计学处理软件,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料两组之间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗后,奥替溴铵组、双歧杆菌四联活菌组和联合组总有效率分别为76.2%、69.0%、95.2%,联合组总有效率显著高于奥替溴铵组和双歧杆菌四联活菌组,总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 消化道症状改善比较

治疗后,3组症状严重程度评分、症状频率评分均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且联合组这些观察指标明显低于奥替溴铵组和双歧杆菌四联活菌组,比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

治疗后,联合组大便次数恢复正常时间和大便性状恢复正常时间显著短于奥替溴铵组、双歧杆菌四联活菌组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 血清细胞因子水平比较

治疗后,3组TNF- α 、IL-6和IL-8水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且联合组这些观察指标明显低于奥替溴铵组和双歧杆菌四联活菌组,比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表1 3组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies among three groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
奥替溴铵	42	20	12	10	76.2
双歧杆菌四联活菌	42	15	14	13	69.0
联合	42	29	11	2	95.2 ^{##}

与奥替溴铵组比较: * $P < 0.05$; 与双歧杆菌四联活菌组比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs otilonium bromide group; [#] $P < 0.05$ vs bifidobacterium quadruple viable group

表2 3组消化道症状改善比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

Table 2 Comparison on improvement of digestive symptoms among three groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

组别	症状严重程度评分/分		症状频率评分/分		大便次数恢复	大便性状恢复
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	正常时间/d	正常时间/d
奥替溴铵	4.02 $\pm$ 1.22	2.79 $\pm$ 0.91 [*]	3.97 $\pm$ 1.09	2.89 $\pm$ 0.91 [*]	26.83 $\pm$ 8.12	28.59 $\pm$ 8.75
双歧杆菌四联活菌	3.91 $\pm$ 1.08	3.08 $\pm$ 1.02 [*]	3.93 $\pm$ 0.96	3.04 $\pm$ 1.01 [*]	31.26 $\pm$ 9.24	33.61 $\pm$ 9.57
联合	3.94 $\pm$ 1.26	2.27 $\pm$ 0.96 ^{##▲}	3.89 $\pm$ 1.05	2.31 $\pm$ 0.87 ^{##▲}	20.30 $\pm$ 7.25 ^{##▲}	22.74 $\pm$ 5.80 ^{##▲}

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与奥替溴铵组治疗后比较: [#] $P < 0.05$; 与双歧杆菌四联活菌组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs otilonium bromide group after treatment; [▲] $P < 0.05$ vs bifidobacterium quadruple viable group after treatment

表3 3组血清细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 42$)Table 3 Comparison on serum cytokine levels among three groups ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)		IL-6/(ng·mL ⁻¹)		IL-8/(ng·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
奥替溴铵	55.24±15.72	39.12±13.64 [*]	19.84±5.77	9.96±3.15 [*]	4.27±1.18	2.35±0.46 [*]
双歧杆菌四联活菌	55.73±14.28	34.75±12.69 [*]	20.37±6.14	10.04±3.72 [*]	4.82±1.36	2.97±0.58 [*]
联合	56.49±16.29	25.13±10.36 ^{*#▲}	21.92±6.83	9.14±3.26 ^{*#▲}	4.15±1.25	1.65±0.37 ^{*#▲}

与同组治疗前比较: ^{*} $P < 0.05$; 与奥替溴铵组治疗后比较: [#] $P < 0.05$; 与双歧杆菌四联活菌组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs otilonium bromide group after treatment; [▲] $P < 0.05$ vs bifidobacterium quadruple viable group after treatment

2.4 IBS-QOL 和 SF-36 评分比较

治疗后, 3组 IBS-QOL 评分显著下降, SF-36 评分显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且联合组这些观察指标的改善程度明显优于奥替溴铵组和双歧杆菌四联活菌组, 比较

差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表4。

2.5 不良反应比较

在治疗过程中, 奥替溴铵组、双歧杆菌四联活菌组和联合组不良反应发生率分别为 7.1%、4.8%、4.8%, 比较差异无统计学意义, 见表5。

表4 3组 IBS-QOL 和 SF-36 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 42$)Table 4 Comparison on IBS-QOL scores and SF-36 scores among three groups ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	IBS-QOL 评分/分		SF-36 评分/分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
奥替溴铵	79.15±13.77	29.64±10.24 [*]	52.73±11.68	74.29±16.37 [*]
双歧杆菌四联活菌	79.85±14.46	39.75±11.37 [*]	51.92±12.44	69.82±15.29 [*]
联合	80.26±15.38	16.82±6.85 ^{*#▲}	51.49±12.72	83.51±18.47 ^{*#▲}

与同组治疗前比较: ^{*} $P < 0.05$; 与奥替溴铵组治疗后比较: [#] $P < 0.05$; 与双歧杆菌四联活菌组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs otilonium bromide group after treatment; [▲] $P < 0.05$ vs bifidobacterium quadruple viable group after treatment

表5 3组不良反应比较 ($n = 42$)Table 5 Comparison on adverse reactions among three groups ($n = 42$)

组别	恶心/例	头痛/例	头晕/例	腹泻/例	不良反应发生率/%
奥替溴铵	0	1	1	1	7.1
双歧杆菌四联活菌	0	1	1	0	4.8
联合	1	0	1	0	4.8

3 讨论

肠易激综合征多发于中青年, 是一种功能性肠道疾病, 并无明显器质性病变, 其临床症状主要为腹痛、腹泻、排便次数增多、粪便性质改变等, 发病机制尚不明确^[9]。有研究提示可能是由于患者肠道菌群异位导致小肠优势菌群改变, 引发菌群失调, 对肠道营养吸收功能产生影响, 最后引发肠易激综合征^[10]。

双歧杆菌四联活菌片是一种肠道微生态制剂, 其主要成分包括4种肠道益生菌, 分别为双歧杆菌、

酪酸菌、乳酸杆菌和肠球菌, 这些菌可在肠道内生长繁殖, 形成一道生物屏障, 抑制致病菌的生长。主治由肠道菌群失调而引起的腹泻、便秘、消化不良等^[11]。双歧杆菌四联活菌片可纠正肠道菌群种类、数量, 恢复肠道菌群的平衡, 从而促进胃肠道对营养的吸收以及肠道蠕动功能的恢复, 可明显改善肠道神经的敏感性, 达到根治疾病的目的。奥替溴铵是一种钙离子通道的阻滞剂, 可选择性作用于胃肠道平滑肌, 同时还是毒蕈碱受体和速激肽 NK-2 受体的拮抗剂^[12]。奥替溴铵主治胃肠道痉挛以及胃

肠道蠕动功能障碍,如肠易激综合征、胃炎、肠炎、十二指肠等,可对胃肠道平滑肌产生解痉作用,可明显缓解腹痛。但也存在缺点,如当患者出现腹泻症状,则会大小便发作频繁,患者口服的奥替溴铵会很快随着大小便排出体外,从而降低药效^[13]。双歧杆菌四联活菌片与奥替溴铵联合应用可起到互相补充的作用,在较短时间内就可改善患者的肠道不适症状,促进肠道菌群恢复正常,从而加速胃肠道功能的恢复。本研究结果中,联合组的总有效率(95.2%)显著高于奥替溴铵组、双歧杆菌四联活菌组(76.2%、69.0%)。治疗后,联合组症状严重程度评分、症状频率评分以及大便次数恢复正常时间、大便性状恢复正常时间均显著优于奥替溴铵组、双歧杆菌四联活菌组($P<0.05$)。联合组 IBS-QOL 评分显著低于奥替溴铵组和双歧杆菌四联活菌组,而 SF-36 评分显著高于两组($P<0.05$)。说明两药联合使用可有效缓解患者的胃肠道症状,改善肠道菌群平衡,提高患者生活质量。

人体肠道内寄生着大量微生物菌群,以益生菌为主。

有研究表明^[14],肠易激综合征患者的外周血和肠黏膜细胞表达的炎性因子 TNF- α 、IL-6、IL-8 等明显升高,提示肠易激综合征患者可能是以 Th1 反应为主,会导致 Th1/Th2 平衡的失调。TNF- α 是一种促炎因子,主要由 T 淋巴细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)等免疫细胞分泌,属于 Th1 类细胞因子,对于神经-内分泌-免疫系统具有调节作用^[15]。IL-6、IL-8 主要由 T 细胞、巨噬细胞、B 细胞等免疫细胞分泌,参与机体的免疫应答、急性反应等,可诱发肠黏膜炎性反应^[16]。Th1 反应通过激活免疫反应,促进炎性因子的释放,会导致肠黏膜对各种刺激敏感性的增加,进而引发菌群失调,发生胃肠道反应^[17]。本研究中,经过治疗后,联合组 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平显著低于奥替溴铵组、双歧杆菌四联活菌组($P<0.05$)。说明联合用药可显著改善肠道黏膜的炎性状态。

综上所述,奥替溴铵片联合双歧杆菌四联活菌片治疗腹泻型肠易激综合征具有较好的临床疗效,可改善消化道症状,提高生活质量,调节细胞因子水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 余 玮,金 奕.中西医结合治疗腹泻型肠易激综合征研究进展 [J]. 现代中医药,2017,37(2): 89-92.
- [2] 曹 健.腹泻型肠易激综合征中医证型分布及相关因素的研究 [D]. 福建中医药大学,2014.
- [3] 邓 伟.奥替溴铵治疗肠易激综合征的临床疗效观察 [J]. 中国医药导报,2010,7(7): 47.
- [4] 傅丽霞.双歧杆菌四联活菌片治疗腹泻型肠易激综合征患者的疗效及对血清脑肠肽水平的影响 [J]. 中国微生态学杂志,2017,29(2): 179-181.
- [5] 罗马委员会.罗马委员会功能性胃肠病罗马III诊断标准 [J]. 胃肠病学,2006,11(12): 761-765.
- [6] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组.肠易激综合征诊断和治疗的共识意见(2007,长沙) [J]. 中华消化杂志,2008,28(1): 38-40.
- [7] 张声生,李乾构,魏 玮,等.肠易激综合征中医诊疗共识意见 [J]. 中华中医药杂志,2010,25(7): 1062-1065.
- [8] 中国行为医学编辑委员会.行为医学量表手册 [M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2005: 54-59.
- [9] 康丽丽,唐艳萍.腹泻型肠易激综合征中医治疗研究进展 [J]. 中国中西医结合外科杂志,2016,22(4): 414-416.
- [10] 王东旭,林连捷,林 艳,等.益生菌对腹泻型肠易激综合征患者疗效及肠道菌群的影响 [J]. 中国现代医学杂志,2015,25(27): 67-70.
- [11] 吴 崑,严红丽,张卫国.肠易激综合征患者应用双歧杆菌四联活菌联合谷维素治疗的疗效观察 [J]. 东南国防医药,2016,18(4): 398-401.
- [12] 袁耀宗,许 斌,柯美云,等.奥替溴铵治疗肠易激综合征有效性和安全性的研究 [J]. 胃肠病学,2003,8(5): 279-282.
- [13] 陈雪娥,王承党.奥替溴铵和匹维溴铵治疗 84 例腹泻型肠易激综合征的疗效和安全性 [J]. 中华消化杂志,2016,36(5): 343-346.
- [14] 曾 文.双歧杆菌四联活菌联合谷维素治疗女性肠易激综合征的疗效及对患者血清 TNF- α 、IL-6 的影响 [J]. 医学临床研究,2016,33(11): 2136-2139.
- [15] 郑海涵,吴正祥.TNF- α 在 IBD 发病机制中的调节 [J]. 胃肠病学和肝病杂志,2011,20(2): 191-193.
- [16] 李德才.Th 细胞在机体免疫应答中的作用 [J]. 中华现代临床医学杂志,2009,7(4): 318-321.
- [17] 刘雅丽,杨锡强.趋化因子及其配体在 TH1/TH2 介导的免疫反应中的作用 [J]. 中国当代儿科杂志,2002,4(3): 263-266.