

王氏保赤丸联合酪酸梭菌二联活菌散治疗婴幼儿牛奶蛋白过敏性腹泻的临床研究

马新, 鲁婧, 于静, 黄艳艳

郑州大学附属儿童医院 消化内科, 河南 郑州 450053

摘要: **目的** 探讨王氏保赤丸联合酪酸梭菌二联活菌散治疗婴幼儿牛奶蛋白过敏性腹泻的临床疗效。**方法** 回顾性选取2021年9月—2023年10月郑州大学附属儿童医院收治的婴幼儿牛奶蛋白过敏性腹泻患儿112例,根据治疗方式的不同分为对照组(56例)和治疗组(56例)。对照组口服酪酸梭菌二联活菌散,1袋/次,2次/d。在对照组的基础上,治疗组王氏保赤丸,6丸/次,1次/d。两组连服药7d。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者缓解症状时间,嗜酸性粒细胞计数(EOS)、免疫球蛋白E(IgE)、粪便中嗜酸性粒细胞计数,及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (INF- γ)、转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-6(IL-6)水平。**结果** 治疗后,治疗组临床总有效率为94.64%,明显高于对照组(83.93%, $P<0.05$)。治疗后,治疗组症状缓解时间均明显早于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组患者EOS、IgE、粪便EOS计数均明显低于治疗前($P<0.05$),且治疗组均明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组患者血清TGF- β 、TNF- α 、IL-6水平明显低于治疗前,而INF- γ 水平明显高于治疗前($P<0.05$),且治疗组血清学水平明显好于对照组($P<0.05$)。**结论** 酪酸梭菌二联活菌散与王氏保赤丸协同治疗,可显著缓解腹泻症状,明显提升患儿免疫能力,减弱炎症反应状态。

关键词: 王氏保赤丸; 酪酸梭菌二联活菌散; 婴幼儿牛奶蛋白过敏性腹泻; 嗜酸性粒细胞计数; 肿瘤坏死因子- α ; 转化生长因子- β

中图分类号: R975

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)04-0966-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.04.025

Clinical study on Wang's Baochi Pills combined with Combined Clostridium Butyricum and Bifidobacterium Powders in treatment of infantile milk protein allergic diarrhea

MA Xin, LU Jing, YU Jing, HUANG Yanyan

Department of Gastroenterology, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450053, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Wang's Baochi Pills combined with Combined Clostridium Butyricum and Bifidobacterium Powders in treatment of infantile milk protein allergic diarrhea. **Methods** A total of 112 infants with milk protein allergic diarrhea treated in Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University from September 2021 to October 2023 were selected retrospectively, and they were divided into control group (56 cases) and treatment group (56 cases) according to the different treatment methods. Patients in the control group were *po* administered with Combined Clostridium Butyricum and Bifidobacterium Powders, 1 bag/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Wang's Baochi Pills on the basis of the control group, 6 pills/time, once daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the symptom relief time, IgE, EOS, and fecal EOS, and the levels of serum TGF- β , TNF- α , IL-6 and INF- γ in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 94.64%, which was significantly higher than that of the control group (83.93%, $P<0.05$). After treatment, the time of symptom relief in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the counts of EOS, IgE and fecal EOS in two groups were significantly lower than those before treatment, and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of TGF- β , TNF- α and IL-6 in two groups were significantly lower than those before treatment, but the level of INF- γ was significantly increased ($P<0.05$), and the level of serology in the treatment group was

收稿日期: 2023-11-06

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20210645)

作者简介: 马新, 女, 主治医师, 研究方向为消化科。E-mail: 16041450@qq.com

significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined treatment of Combined Clostridium Butyricum and Bifidobacterium Powders and Wangshi Baochi Pills can significantly relieve the symptoms of diarrhea, significantly improve the immune ability of children, and weaken the state of inflammatory reaction.

Key words: Wang's Baochi Pills; Combined Clostridium Butyricum and Bifidobacterium Powders, Live; infantile milk protein allergic diarrhea; EOS; TNF- α ; TGF- β

过敏性疾病在婴幼儿时期是最常见的疾病，其病因较为复杂，其中接触过敏原是引起身体产生过敏反应的主要原因^[1]。由于婴幼儿的消化酶分泌不足及功能不完善，免疫系统功能不成熟，胃肠道黏膜的完整性易遭到破坏^[2]，肠道通透性升高，可使其患食物过敏的风险性增加，常累及消化系统，症状一般表现为恶心、腹痛、呕吐、腹泻及反流等，严重影响儿童的生活质量和身心健康^[3]。祖国传统中医学认为该病归“泄泻”“注下”等范畴，因小儿脾胃之体相对薄弱，故更易受到损伤^[4]，导致脾胃功能失调，致使水谷运化失司，水谷中精微之气无法顺利布泽，清气与浊气混杂不分，与污浊之物混合而下从而导致了泄泻疾病的发生^[5]。王氏保赤丸具有健脾消积、祛痰去滞的功效，能加速推进肠道内容物的速度，对处于紧张状态的胃肠道平滑肌有明显的松弛作用^[6]。酪酸梭菌二联活菌散是微生态制剂，含有有益菌厌氧芽孢杆菌，可减轻炎症介质对肠黏膜的损害。从而促进肠黏膜上皮细胞再生和修复^[7]。为此，本研究采用王氏保赤丸联合酪酸梭菌二联活菌散治疗婴幼儿牛奶蛋白过敏性腹泻。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

回顾性分析 2021 年 9 月—2023 年 10 月郑州大学附属儿童医院收治的 112 例婴幼儿牛奶蛋白过敏性腹泻患儿的临床资料，其中男婴幼儿 58 例，女婴幼儿 54 例；年龄 3.5~19 个月，平均年龄 (11.16 ± 5.21) 个月；病程 2~6.5 d，平均病程 (3.38 ± 0.79) d。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：(1) 符合《婴幼儿牛奶蛋白过敏症的诊断和治疗指南》^[8]诊断标准；(2) 家属同意签订知情书。排除标准：(1) 有明显器质性消化道畸形疾病；(2) 家族药物过敏史；(3) 有明显不可控制的哮喘；(4) 重度脱水者或合并 2 个以上器官功能损害者；(5) 严重营养不良及精神性疾病。

1.3 药物

酪酸梭菌二联活菌散由科兴生物制药股份有限公司生产，规格 500 mg/袋，产品批号 202108018、

202307030。王氏保赤丸由精华制药集团股份有限公司生产，规格 0.3 g/丸，产品批号 202106019、202308024。

1.4 分组及治疗方法

随机数字法将患者分为对照组 (56 例) 和治疗组 (56 例)，其中对照组男婴幼儿 31 例，女婴幼儿 25 例；年龄 3.5~19 个月，平均年龄 (11.24 ± 4.60) 个月；病程 2.0~6.5 d，平均病程 (3.42 ± 0.84) d。治疗组男婴幼儿 27 例，女婴幼儿 29 例；年龄 4.6~17 个月，平均 (11.43 ± 6.57) 个月；病程 3.0~5.5 d，平均病程 (3.29 ± 0.67) d。两组资料性别、年龄、病程比较差异无统计学意义，具有可比性。

两组均给予饮食干预，停用普通奶粉，根据病情评估选择合适的氨基酸奶粉或配方水解蛋白奶。对照组口服酪酸梭菌二联活菌散，1 袋/次，2 次/d。治疗组在对照组基础上口服王氏保赤丸，6 丸/次，1 次/d。两组连服药 7 d 观察治疗情况。

1.5 疗效评价标准^[9]

显效：患儿腹泻症状 (腹痛、腹泻) 基本消失，大便次数降至 2 次/d。有效：患儿呕吐、反流症状有所好转其他症状消失，大便次数有所减少。无效：症状未见改变，其病情加重。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 腹泻相关症状 药物治疗期间，记录分析患儿呕吐、反流、腹痛、腹泻的症状缓解情况。

1.6.2 血常规测定 收集治疗前后血常规指标，采集患儿血液 3 mL，使用德国惠高 368 型全自动生化血液分析仪检测嗜酸性粒细胞计数 (EOS)，同时采用免疫比浊法测定免疫球蛋白 E (IgE) 含量，严格遵循试剂标准进行。

1.6.3 便常规测定 治疗前后收集腹泻患儿新鲜粪便样本，使用棉签在粪便处挑取 1 g 左右标本，采用 Gomori 染色法检测粪便嗜酸性粒细胞 (EOS) 计数，同时用 1 000 倍显微镜观察 50 个视野测定结果。

1.6.4 婴幼儿血清学 晨时抽取所有空腹患儿静脉血 3 mL 送检，使用离心机分离血清，采用酶联免疫吸附法测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ

(INF- γ)、转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 执行试剂盒说明方法操作。

1.7 不良反应观察

药物干预后, 观察因药物所引发的轻度皮疹和轻度胃部不适等不良反应, 家属及时告知医生并分析比较。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件, 计数资料用 χ^2 检验, 以百分比表示, 计量资料用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组临床总有效率为 94.64%, 明显高于对照组 (83.93%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组缓解症状时间比较

治疗后, 治疗组呕吐、反流、腹痛、腹泻等症状缓解时间均明显早于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血常规和便常规比较

治疗后, 两组 EOS、IgE 和粪便 EOS 计数均明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 EOS、IgE 和粪便 EOS 计数均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学比较

治疗后, 两组患者血清 TGF- β 、TNF- α 和 IL-6 水平明显低于治疗前, 而 INF- γ 水平明显高于治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 TGF- β 、TNF- α 和 IL-6 水平均低于对照组, INF- γ 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	56	32	15	9	83.93
治疗	56	46	7	3	94.64*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom relief time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	呕吐缓解时间/d	反流缓解时间/d	腹泻缓解时间/d	腹痛缓解时间/d
对照	56	6.28 $\pm$ 1.65	4.73 $\pm$ 1.32	5.97 $\pm$ 1.38	4.36 $\pm$ 1.08
治疗	56	5.19 $\pm$ 0.69*	3.26 $\pm$ 0.76*	4.26 $\pm$ 0.77*	3.05 $\pm$ 0.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组 IgE、EOS 和粪便 EOS 计数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on IgE, EOS, and fecal EOS between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IgE 计数/(IU·mL ⁻¹)		粪便 EOS 计数/(个/50 个视野)		EOS 计数/($\times 10^9$ ·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	56	8.65 $\pm$ 1.27	6.80 $\pm$ 1.24*	11.26 $\pm$ 3.15	5.14 $\pm$ 0.75*	1.09 $\pm$ 0.46	0.86 $\pm$ 0.22*
治疗	56	8.74 $\pm$ 1.31	3.18 $\pm$ 0.79* [▲]	11.31 $\pm$ 2.73	2.28 $\pm$ 0.37* [▲]	1.06 $\pm$ 0.37	0.57 $\pm$ 0.19* [▲]

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.

表 4 两组血清学水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	INF- γ /(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TGF- β /(ng·L ⁻¹)
对照	56	治疗前	0.43 $\pm$ 0.08	36.42 $\pm$ 9.06	38.24 $\pm$ 11.57	68.52 $\pm$ 21.75
		治疗后	1.39 $\pm$ 0.14*	24.48 $\pm$ 8.42*	26.74 $\pm$ 8.29*	54.27 $\pm$ 15.34*
治疗	56	治疗前	0.52 $\pm$ 0.06	36.51 $\pm$ 8.14	38.31 $\pm$ 10.49	68.61 $\pm$ 20.83
		治疗后	3.27 $\pm$ 0.49* [▲]	17.63 $\pm$ 5.19* [▲]	13.57 $\pm$ 4.72* [▲]	43.29 $\pm$ 11.38* [▲]

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.

2.5 两组不良反应比较

药物干预治疗后, 对照组出现轻度皮疹 1 例, 治疗组出现胃部不适 1 例, 均自行消退。两组不良率比较差异无统计学意义。

3 讨论

牛奶蛋白过敏症是因进食牛奶蛋白后引起异常免疫反应, 过敏反应可重复出现, 是一种变态反应性疾病, 在婴儿期和幼儿期最为普遍^[10]。牛奶及其制品是婴幼儿在日常生活中接触最多的食物^[11]。婴幼儿胃肠道保护屏障尚未发育完善, 免疫系统未成熟, 并且小儿体内的肠道黏膜细胞排列稀疏, 肠道黏膜通透性也会增加^[12]。作为机体的一个黏膜屏障, 胃肠道可直接与外界环境接触, 而外环境中又暴露了大量的外源性蛋白质, 过敏原易通过黏膜细胞进入血液而引起过敏症状^[13]。中医学认为该病属于“小儿泄泻”范畴, 其病位主要在脾胃, 与肝、肾等脏器有关。小儿泄泻常见的病因包括脾胃虚弱、饮食积滞等, 病因虚实夹杂, 其病机多为脾虚湿盛, 若机体脾胃功能失调, 气机升降失常, 清浊不分, 混杂而下, 引起泄泻^[14]。王氏保赤丸由大黄、巴豆霜、黄连、制南星、川贝母、姜淀粉共计 6 种中药材组成。诸药合用能明显提高松弛状态的胃肠道平滑肌紧张度, 对消化酶中的胃蛋白酶活性有明显的激活作用^[15]。酪酸梭菌二联活菌散由糖化菌、酪酸梭菌、肠球菌组成, 能调节肠道微环境, 增加肠道益生菌含量, 从而改善患儿的症状^[16]。

本研究结果显示, 药物干预后与对照组比较, 治疗组呕吐、反流、腹痛、腹泻等症状缓解时间均缩短, 治疗组 PLT、EOS、IgE 和粪便 EOS 计数均低于对照组。说明同时应用王氏保赤丸与酪酸梭菌二联活菌散治疗, 利于机体及消化系统损伤修复, 可显著改善免疫状况, 降低机体免疫炎症反应。本研究结果显示, 与对照组比较, 治疗组治疗后的 TGF- β 、TNF- α 和 IL-6 水平均低于对照组, 而 INF- γ 水平明显高于对照组。说明药物王氏保赤丸与酪酸梭菌二联活菌散联合治疗, 能降低患儿腹泻次数, 其中 INF- γ 因子能诱导自身免疫反应, 其水平减弱可诱发婴幼儿机体免疫系统降低, 使过敏症状加重。TGF- β 水平升高能在牛奶蛋白过敏严重过程中起到重要作用, 从而加重免疫炎症反应, 促使病情缓解减慢^[17]。TNF- α 是重要炎症因子, 其水平升高可诱导其他炎症因子的释放, 以加重损伤肠道黏膜。IL-6 升高水平可诱导靶细胞产生大量的炎症因子, 聚集

到炎症区域, 引起机体组织损伤, 加重病情^[18]。

综上所述, 王氏保赤丸与酪酸梭菌二联活菌散协同治疗, 可显著缓解腹泻症状, 明显提升患儿免疫能力, 机体炎性反应状态减弱, 且安全有效, 值得借鉴应用。此外, 根据患儿的病情可采取饮食回避的干预方案, 对患儿父母宣教婴幼儿蛋白过敏的致病因素及危害性, 普及饮食回避治疗的健康知识。同时, 当发生婴幼儿蛋白过敏时, 可能出现瘙痒、皮肤损伤的情况, 因此对婴幼儿蛋白过敏患儿的生活环境进行必要指导, 如穿着纯棉且宽松的衣物, 保持室内通风, 不吸烟、不养宠物等都可为婴幼儿蛋白过敏患儿的治疗起到辅助作用, 增强治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙梅. 小儿过敏性慢性腹泻 [J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(1): 8-10.
- [2] 黄美颖, 王兴旭. 小儿牛奶蛋白过敏症状临床诊治分析 [J]. 东方食疗与保健, 2017(3): 313-314.
- [3] 王沁芳, 赵青. 牛奶蛋白过敏所致婴儿腹泻临床分析 20 例 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(31): 131-132.
- [4] 李京鹏, 王蒙蒙, 高平, 等. 中医小儿健脾推拿法辅助治疗婴幼儿牛奶蛋白过敏的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2020, 27(30): 152-154.
- [5] 程国珍. 中医治疗小儿腹泻 59 例的临床观察 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(18): 131-132.
- [6] 倪志军. 王氏保赤丸治疗小儿秋季腹泻 40 例临床观察 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(8): 306-307.
- [7] 吕元成. 酪酸梭菌活菌散对小儿腹泻的治疗效果 [J]. 中国实用医刊, 2018, 45(18): 107-109.
- [8] 陈同辛, 张慧. 婴幼儿牛奶蛋白过敏症的诊断和治疗指南 [J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(21): 1697-1700.
- [9] 沈晓明, 桂永浩. 临床儿科学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [10] 石庆生, 黄广丽, 王鸣飞, 等. 婴幼儿牛奶蛋白过敏致腹泻诊断分析与治疗 [J]. 医学信息, 2017, 30(3): 291-292.
- [11] 王林. 双歧杆菌对牛奶蛋白过敏腹泻婴儿外周血嗜酸性粒细胞及免疫炎症指标的影响 [J]. 医药卫生, 2022(1): 40-43.
- [12] 邹素娟, 李文彬. 婴儿牛奶蛋白过敏性腹泻应用深度水解蛋白配方奶粉治疗的效果研究 [J]. 中外医学研究, 2016, 14(27): 113-114.
- [13] Gryboski J D. The role of allergy in diarrhea: Cow's milk

- protein allergy [J]. *Pediatr Ann*, 1985, 14(1): 31-32.
- [14] 顾云俊, 吴云川. 中医治疗小儿腹泻的研究进展 [J]. 黑龙江中医药, 2010, 39(3): 61-62.
- [15] 杨红叶, 包镭, 杨婷. 王氏保赤丸穴位贴敷治疗 72 例小儿腹泻临床观察 [J]. 上海医药, 2017, 38(9): 28-29.
- [16] 袁胜男. 探讨酪酸梭菌二联活菌散(常乐康)联合思密达治疗小儿腹泻的临床效果 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(75): 114.
- [17] 潘淑, 张婧, 马瑜珊. 婴幼儿腹泻病原微生物检测及血清 IFN- γ , IL-6, TGF- β 的变化分析 [J]. 河北医学, 2019, 25(3): 671-675.
- [18] 蒋之华, 汤卫红, 王忠敏, 等. 玉屏风散治疗儿童牛奶蛋白过敏性腹泻效果及对血清 IL-6 和 TNF- α 水平影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(9): 756-758.

[责任编辑 金玉洁]