

复方嗜酸乳杆菌片联合蒙脱石散治疗婴幼儿肺炎抗生素相关性腹泻的临床研究

袁雪¹, 陈玺²

1. 杨凌示范区医院儿科, 陕西 杨凌 712100

2. 西安交通大学医学院第二附属医院儿科, 陕西 西安 710004

摘要: 目的 探讨复方嗜酸乳杆菌片联合蒙脱石散治疗婴幼儿肺炎抗生素相关性腹泻 (antibiotic associated diarrhea, AAD) 的疗效。方法 选取 80 例 AAD 患儿, 按随机数字表法分为两组, 对照组 (39 例) 口服蒙脱石散, 观察组 (41 例) 给予蒙脱石散联合嗜酸乳杆菌片, 观察并记录两组患者治疗后的疗效, 临床症状缓解情况, 免疫功能变化及治疗期间不良反应发生情况, 评价复方嗜酸乳杆菌片联合蒙脱石散治疗 AAD 的疗效。结果 治疗后观察组有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组退热时间、纠正脱水时间、止泻时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组血清免疫球蛋白 IgG、IgA 水平均明显上升 ($P < 0.05$), T 淋巴细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 水平均明显上升 ($P < 0.05$), 相比之下, 对照组治疗前后血清免疫球蛋白和 T 淋巴细胞亚群无明显变化。治疗期间, 两组均无明显不良反应发生。结论 复方嗜酸乳杆菌片联合蒙脱石散对 AAD 具有较好的治疗效果, 能迅速改善腹泻症状, 提高小儿体内免疫球蛋白水平, 值得临床推广使用。

关键词: 蒙脱石散; 复方嗜酸乳杆菌片; 抗生素相关性腹泻; 疗效; 不良反应

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)01-0083-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.01.015

Clinical observation of Montmorillonite combined with Compound Eosinophil-Lactobacillus Tablet in treatment of pneumonia infants of antibiotic associated diarrhea

YUAN Xue¹, CHEN Xi²

1. Pediatrics, Yangling Demonstration Zone Hospital, Yangling 712100, China

2. The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (Xibei Hospital), Xi'an 710004, China

Abstract: Objective To discuss the clinical observation of Montmorillonite combined with Compound Eosinophil-Lactobacillus Tablet in the treatment of pneumonia infants of antibiotic associated diarrhea (AAD). **Methods** Eighty pneumonia infants with antibiotic associated diarrhea were selected, they were divided into two groups according to the random number table method. The observation group (41 cases) was given Montmorillonite. The control group (39 cases) was given Montmorillonite and Compound Eosinophil-Lactobacillus. The efficacy of Montmorillonite combined with compound Eosinophil-Lactobacillus Tablet in the treatment of pneumonia infants of antibiotic associated diarrhea was evaluated by efficacy, clinical symptom, immune function changes and adverse reactions during the treatment period. **Results** After treatment, the effective rate of observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the fever time, correcting dehydration time, and antidiarrheal time of observation group was shorter than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum IgG, IgA, and T lymphocyte subsets of CD_3^+ , CD_4^+ levels were significantly increased in the observation group ($P < 0.05$). There was no statistical significance on CD_8^+ before and after treatment. In contrast, there were no statistical significance on the serum immunoglobulin and T lymphocyte subsets before and after treatment in the control group. During the treatment period, no adverse reaction occurred in two groups. **Conclusion** In summary, Montmorillonite combined with Compound Eosinophil-Lactobacillus Tablet had a good effect on AAD. They could quickly improve the symptoms of diarrhea and immunoglobulin levels in children. It was worthy of clinical use.

Key words: Montmorillonite; Compound Eosinophil-Lactobacillus Tablet; antibiotic associated diarrhea; efficacy; adverse reaction

收稿日期: 2016-05-25

作者简介: 袁雪 (1983—), 女, 陕西咸阳市人, 本科, 主治医师, 研究方向为支气管肺炎、支气管哮喘等呼吸系统疾病, 小儿腹泻病、鹅口疮等消化系统疾病。Tel: 15829793935 E-mail: yuanxue_198306@medicine360.net

随着抗生素在儿科临床上的广泛应用, 婴幼儿肺炎抗生素相关性腹泻 (AAD) 发病率也随之升高, 治疗 AAD 的关键在于纠正胃肠道菌群紊乱^[1]。常规给予其他抗生素对抗致病菌的侵袭, 短期能消除肠道感染症状, 但不利于肠道正常菌群平衡的重建。有研究发现, 采用安全性较高的益生菌制剂, 如复方嗜酸乳杆菌片, 能显著改善 AAD 症状^[2]。本文探究将不同作用机制的药物联用对 AAD 的治疗效果, 自 2012 年 5 月—2015 年 10 月, 杨凌示范区医院儿科选取了 80 例 AAD 患儿进行临床研究, 以期为 AAD 患儿的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取杨凌示范区医院 2012 年 5 月—2015 年 10 月收治的 AAD 患儿 80 例, 入组标准: ①符合支气管肺炎诊断标准, 在抗生素治疗同时或治疗后发生不同程度腹泻; ②粪便为黄色米汤样或蛋花汤样, 伴有轻度或中度脱水症状; ③服用抗生素前无腹泻症状; ④经本院伦理委员会同意, 每位患儿家属均签署书面知情同意书。排除肝肾功能不全、阿米巴痢疾、伤寒疾病患儿。按随机数字表法分为两组, 其一般资料没有统计学差异, 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

| 组别 | n/例 | 性别(男/女) | 年龄/月 | 体质量/kg | 病程/d | 抗生素类别/例 | | 抗生素疗程/d | 大便次数/(次·d ⁻¹) |
|----|-----|---------|----------|----------|---------|---------|------|---------|---------------------------|
| | | | | | | 头孢类 | 青霉素类 | | |
| 对照 | 39 | 20/19 | 11.9±4.4 | 11.3±4.3 | 3.6±1.4 | 21 | 18 | 7.4±1.5 | 6.7±1.5 |
| 观察 | 41 | 23/18 | 12.0±3.6 | 10.8±4.1 | 3.5±1.2 | 25 | 16 | 7.5±1.3 | 6.6±1.7 |

1.2 给药方案

对所有入院患儿给予常规治疗, 口服补盐液或静脉输液以纠正脱水、酸中毒和电解质紊乱, 调整日常饮食。对照组口服蒙脱石散 (扬子江药业集团有限公司, 规格为每袋含蒙脱石 3 g, 生产批号 111015), 将本品 1 袋倒入 50 mL 温开水中, 搅拌均匀后服用。12 月以下患儿, 1 袋/d; 12~24 月患儿, 1~2 袋/d; 24 月以上患儿, 2~3 袋/d; 均分 3 次服用。观察组在对照组给药基础之上, 加服复方嗜酸乳杆菌片 (通化金马药业集团股份有限公司, 规格为 0.5 g, 生产批号 120128), 12 月以下患儿, 0.25 g/次, 3 次/d; 12 月~36 月患儿, 0.25~0.50 g/次, 3 次/d。服药时需与蒙脱石散间隔 30 min。两组均以 7 d 为 1 个疗程, 治疗 1 个疗程后评价疗效。

1.3 观察指标

临床症状: 观察并记录两组患儿退热时间、脱水纠正时间、止泻时间。免疫功能变化: 抽取患儿外周静脉血, 通过全自动生化分析仪 (上海科华实验系统有限公司), 测量两组患儿治疗前、治疗后血清免疫球蛋白 IgG、IgA、T 淋巴细胞亚群 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺水平; 不良反应: 随访 1 个月期间, 观察患儿是否出现胃部不适、恶心、呕吐、便秘等不良反应。

1.4 疗效判定

显效: 治疗 48 h 内, 小儿大便次数减少或恢复正常次数, 大便异常、发热、腹痛等临床症状消失。有效: 治疗 72 h 内, 大便次数减少至 4 次/d, 全身症状明显改善, 大便性状好转。无效: 大便次数未减少或病情恶化。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.5 统计方法

所有数据采用 SPSS 17.0 软件进行分析, 将调查统计的内容作为变量, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料用率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疗效对比

治疗后观察组有效率为 92.7%, 明显高于对照组的 76.9%, 两组比较差异显著 ($P < 0.05$), 观察组中有 38 例患儿、对照组 30 例患儿治疗后大便次数明显减少或大便次数恢复正常水平, 见表 2。

表 2 治疗后两组疗效对比

Table 2 Comparison on curative effect between two groups

| 组别 | 例数/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 有效率/% |
|----|------|------|------|------|-------|
| 对照 | 39 | 15 | 15 | 9 | 76.9 |
| 观察 | 41 | 24 | 14 | 3 | 92.7* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 临床症状缓解情况对比

治疗后, 观察组退热时间、纠正脱水时间、止泻时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患儿症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the symptom disappearance time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 退热时间/d | 纠正脱水时间/d | 止泻时间/d |
|----|----|------------|------------|------------|
| 对照 | 39 | 2.99±0.72 | 2.64±0.83 | 4.52±1.37 |
| 观察 | 41 | 1.76±0.31* | 1.92±0.42* | 3.37±1.34* |

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 免疫功能对比

治疗前, 两组在血清免疫球蛋白 IgG、IgA, T 淋巴细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 水平上相比, 差异没有统计学意义; 治疗后, 观察组血清免疫球蛋白 IgG、IgA 水平明显上升 ($P < 0.05$), T 淋巴细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 水平明显上升, CD_8^+ 水平与治疗前相比没有明显变化。相比之下, 对照组治疗前后血清免疫球蛋白和 T 淋巴细胞亚群均无明显变化, 见表 4。

2.4 不良反应

治疗期间, 两组均无明显不良反应发生。

表 4 治疗前后两组免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on immune function between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/例 | 时间 | 血清免疫球蛋白/(g·L ⁻¹) | | T 淋巴细胞亚群/% | | |
|----|-----|-----|------------------------------|-------------|------------|------------|----------|
| | | | IgG | IgA | CD_3^+ | CD_4^+ | CD_8^+ |
| 对照 | 39 | 治疗前 | 6.68±1.48 | 1.46±0.24 | 45.3±5.1 | 28.6±3.4 | 25.0±2.8 |
| | | 治疗后 | 6.77±1.64 | 1.48±0.43 | 46.4±4.5 | 29.7±3.6 | 25.8±2.5 |
| 观察 | 41 | 治疗前 | 6.64±1.52 | 1.34±0.21 | 44.7±4.8 | 30.7±3.1 | 24.8±2.7 |
| | | 治疗后 | 9.77±1.64*# | 1.68±0.43*# | 52.4±4.5*# | 36.7±3.6*# | 25.8±2.5 |

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

3 讨论

支气管肺炎是儿科临床最为常见的疾病之一, 临床常采用广谱抗生素予以治疗。然而在治疗过程中不合理的应用抗生素导致患儿出现了以腹泻为主要症状的胃肠道表现, 即 AAD。有临床资料显示, 婴幼儿肺炎患者 AAD 发生率为 59.1%^[3]。

AAD 的发生常与如下病因发生有关: ① 抗生素服药剂量超常规或服药时间较长, 在杀灭呼吸道及肺部病原菌同时, 对肠道有益菌群也具有杀灭作用, 造成肠道微生态系统失衡, 金黄色葡萄球菌、产酸克雷伯杆菌及念珠菌等感染发病的机会增加, 从而导致腹泻, 肠道菌群紊乱是 AAD 发生和发展的基础; ② 婴幼儿消化和免疫系统发育不成熟, 对外界环境变化耐受性差; ③ 抗生素引起的不良反应使得肠上皮纤毛萎缩及细胞内双糖酶含量降低, 对葡萄糖等碳水化合物吸收作用也随之降低, 使得肠液中水分和电解质大量累积, 引起渗透性腹泻^[4-5]。

AAD 治疗的关键是纠正胃肠道菌群失调, 恢复胃肠道黏膜功能。蒙脱石散是含有双八面体的蒙脱石微粉, 广泛应用于小儿腹泻的治疗, 起效快, 不良反应极少^[6]。口服后能均匀地分布到胃肠黏膜表

面, 增强消化道黏膜的保护能力, 对消化道内的病毒、细菌有着极强的固定吸附和抑制作用, 能吸附病原体, 使之丧失致病活性, 随着粪便排出体外。蒙脱石散能降低金黄色葡萄球菌、产酸克雷伯杆菌及念珠菌等致病菌在肠道菌群中所占比例, 纠正肠道菌群紊乱现象, 从而达到治疗腹泻的目的^[7]。相比之下, 益生菌制剂则从增加肠道内有益菌群达到治疗腹泻目的, 通过促进双歧杆菌、乳酸菌、蜡样芽孢杆菌等益生菌在肠道内定植, 抑制致病菌生长, 从而调节肠道菌群。复方嗜酸乳杆菌片是由中国株嗜酸乳杆菌、日本株嗜酸乳杆菌、粪链球菌和枯草杆菌等 4 种菌粉组成的复方片剂, 为肠道菌群调整药。可分解糖类产生乳酸, 提高肠道酸度, 从而抑制肠道致病菌繁殖^[8]。

本研究中, 治疗后观察组有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$), 观察组中有 38 例患儿, 对照组 30 例患儿治疗后大便次数明显减少或大便次数恢复正常水平, 说明两药物联用具有协同作用, 能有效改善 AAD 症状, 使其大便次数及性状恢复正常。蒙脱石散主要从抑制致病菌数量和提高了消化道肠黏膜对病菌的抵抗力达到治疗目的, 而复方嗜酸乳杆菌

片则从增加益生菌数量和提高肠道酸度达到治疗目的。与对照组相比,观察组临床症状消失速度较快($P<0.05$),说明蒙脱石散和复方嗜酸乳杆菌片联用,能迅速改善肠道内环境,纠正肠道菌群紊乱现象,恢复肠道输送和维持肠道细胞正常吸收分泌功能,从而改善婴幼儿腹泻症状;治疗后,观察组血清免疫球蛋白 IgG、IgA 水平明显上升($P<0.05$),T 淋巴细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 水平明显上升,相比之下,对照组治疗前后血清免疫球蛋白和 T 淋巴细胞亚群无明显变化,说明复方嗜酸乳杆菌片在一定程度上改善了观察组婴幼儿细胞免疫情况。枯草杆菌是复方嗜酸乳杆菌有效成分之一,其中,枯草芽孢杆菌能刺激人体免疫器官的增殖发育,激活 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞,提高婴幼儿体内免疫球蛋白水平。进一步研究发现,治疗期间,两组婴幼儿均无明显不良反应发生,说明联合用药方案安全性较好。

综上所述,蒙脱石散联用复方嗜酸乳杆菌片对 AAD 具有较好的治疗效果,能迅速改善腹泻症状,提高小儿体内免疫球蛋白水平,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 陈 练, 汤韶斌, 华晓星. 蒙脱石散联合复方嗜酸乳杆菌片治疗婴幼儿腹泻的临床疗效研究 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(18): 3092-3093.
- [2] 罗文雄, 张春风. 口服双歧杆菌治疗婴幼儿肺炎抗生素相关性腹泻 140 例临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(1):115.
- [3] Szajewska H, Koodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(7):793-801.
- [4] Wright K, Wright H, Murray M. Probiotic treatment for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in geriatric patients: a multicentre randomised controlled pilot study [J]. *Australas J Ageing*, 2015, 34(1):38-42.
- [5] 张慧芬, 李基明, 谢 辉, 等. 微生态制剂对婴幼儿肺炎继发抗生素相关性腹泻的防治作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013(6):351-354.
- [6] Larcombe S, Hutton M L, Lyras D, et al. Involvement of Bacteria Other Than *Clostridium difficile* in Antibiotic-Associated Diarrhoea[J]. *Trends Microbiol*, 2016, 24(6):463-476.
- [7] Haran J P, Hayward G, Skinner S, et al. Factors influencing the development of antibiotic associated diarrhea in ED patients discharged home: risk of administering IV antibiotics[J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32(10):1195-1199.
- [8] 赵 倩, 吴怡玲. 复方嗜酸乳杆菌治疗小儿 β -内酰胺相关性腹泻的临床疗效及对免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(1): 27-28.