

炎琥宁注射液联合消旋卡多曲颗粒对小儿轮状病毒肠炎心肌酶谱以及临床疗效的影响

占桂香, 黄新造*

黄石市鄂东医疗集团市中医医院(市传染病医院) 感染科, 湖北 黄石 435000

摘要: **目的** 观察炎琥宁注射液联合消旋卡多曲颗粒对轮状病毒肠炎(RVE)患儿心肌的保护作用, 探讨其相关的作用机制和临床疗效。**方法** 选取鄂东医疗集团黄石市中医医院 2013 年 12 月—2016 年 6 月治疗的 RVE 患儿 116 例, 随机分为消旋卡多曲颗粒对照组和炎琥宁注射液联合消旋卡多曲颗粒观察组, 每组 58 例。使用 ELISA 法测定肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、白介素-17(IL-17)、白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 比较两组的临床有效率和不良反应。**结果** 治疗前两组 CK、CK-MB、LDH、IL-17、IL-6 和 TNF- α 表达无显著性差异, 治疗后两组上述指标均显著降低($P < 0.05$ 、 0.01), 但观察组对上述指标的减低作用显著高于对照组($P < 0.05$)。观察组临床治疗有效率为 94.8%, 显著高于对照组的 81.0%($P < 0.05$)。观察组临床治疗不良反应率为 8.6%, 对照组的不良反应率为 6.9%, 两组比较无显著性差异。**结论** 消旋卡多曲颗粒联合炎琥宁注射液治疗小儿轮状病毒肠炎可以抑制炎症反应, 保护患儿心肌损伤, 临床疗效显著, 且使用安全。

关键词: 消旋卡多曲颗粒; 炎琥宁注射液; 轮状病毒肠炎; 白介素-17; 心肌损伤

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)02-0258-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.02.025

Effect of Succinate Injection combined with Racecadotril on myocardial enzyme in children with rotavirus enteritis and its clinical significance

ZHAN Gui-xiang, Huang Xin-zao

Department of infection, Huangshi Traditional Chinese Medicine, Edong Healthcare Group, Huangshi 435000, China

Abstract: **Objective** To observe the protective effect of Racecadotril combined with Succinate Injection on myocardial injury in children with rotavirus enteritis and explore its clinical significance. **Methods** Totally 116 cases of children with rotavirus enteritis from Huangshi Traditional Chinese Medicine of Edong Healthcare Group were selected in this study. Patients were randomly divided into Racecadotril control group ($n = 58$) and Racecadotril combined with Succinate Injection observation group ($n = 58$). The levels of CK, CK-MB, LDH, IL-17, IL-6, and TNF- α were detected by ELISA analysis. The rates of clinic effects and adverse reaction were compared. **Results** There was no significant difference of CK, CK-MB, LDH, IL-17, IL-6, and TNF- α between two groups before treatment. After treatment, they were all decreased in two groups ($P < 0.05$, 0.01). However, they were all lower in observation group than those in control group after treatment ($P < 0.05$). The rate of clinic effects was 94.8% in observation group, which was higher than 81.0% in control group ($P < 0.05$). The rate of adverse reaction was 8.6% in observation group and 6.9% in control group. There was no significant difference between two groups. **Conclusion** Racecadotril combined with Succinate Injection inhibits the inflammatory response to protect myocardial injury in RVE children, with significantly clinical efficacy and safety.

Key words: Racecadotril; Succinate Injection; rotavirus enteritis; IL-17; myocardial injury

轮状病毒肠炎(rotavirus enteritis, RVE)是小儿腹泻的重要病因, 5 岁以下的婴幼儿患该病的几率较高, 占婴幼儿腹泻的 30%~50%, 主要病损在

肠道, 临床表现为腹泻^[1]。由于婴幼儿的肠黏膜屏障功能和免疫功能不成熟, 轮状病毒在侵犯肠道的同时可以进入血液循环而侵犯肠外的肾脏等器官,

收稿日期: 2015-10-18

作者简介: 占桂香, 副主任医师, 研究方向为小儿内科疾病治疗。Tel: 13098398119 E-mail: 419520616@qq.com

*通信作者 黄新造, 副主任医师, 研究方向为各种传染病的临床救治及内科病。Tel: (0714) 6283702 E-mail: 165658805@qq.com

其中以心肌损害较为多见^[2]。临床观察发现约 70% 的 RVE 患儿可发现心肌酶谱的改变,不同程度的心肌损害严重影响了患儿的临床预后^[3], RVE 对心肌的损害正逐渐引起儿科工作者的关注^[4]。

消旋卡多曲(Racecadotril)是一个脑啡肽酶抑制剂,可使肠腔内分泌的水和电解质减少,且不影响胃肠道的正常蠕动及肠道基础分泌,临床上已用于小儿腹泻的治疗^[5]。近年来的研究观察到消旋卡多曲可以减少炎症因子的释放,调节患者的免疫反应^[6]。炎琥宁注射液是用穿心莲提取物制备的中药制剂,广泛应用于病毒性疾病的治疗,张振龙^[7]观察到炎琥宁注射液在小儿 RVE 患者的治疗中可以发挥抗病毒和抑制血清细胞因子炎症因子的作用。因此,本研究观察了消旋卡多曲颗粒联合炎琥宁注射液对 RVE 患儿心肌的保护作用,探讨其可能的作用机制和临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取鄂东医疗集团黄石市中医医院儿科 2013

年 12 月—2016 年 6 月住院治疗的 RVE 患儿 116 例, RVE 诊断参照《儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识》^[8]。其中男 62 例、女 54 例,年龄 1~5 岁,平均 (3.28 ± 0.58) 岁,病程 4~27 h,平均 (19.59 ± 4.37) h,脱水程度:轻度 35 例、中度 55 例,重度 26 例。

排除标准:严重的心、肝、肾、肺、脑等重要脏器严重功能障碍者,伴发病毒性心肌炎或者非病毒性肠炎者,证实为细菌性肠炎、痢疾、霍乱以及全身性疾病、中毒、寄生虫感染、恶性肿瘤等引起的腹泻,治疗前 4 周使用过免疫调节剂及糖皮质激素等药物者。

116 例 RVE 患儿使用随机数字法分为消旋卡多曲颗粒治疗对照组和消旋卡多曲颗粒联合炎琥宁注射液治疗观察组,每组 58 例。两组 RVE 患儿在性别、年龄、病程、腹泻次数、脱水程度一般临床资料方面具有可比性,差异无统计学意义,见表 1。所有患儿家属均知晓本实验,并签署知情同意书,本研究所有治疗均符合本院伦理委员会的规定,并获得批准。

表 1 两组临床资料比较

Table 1 Comparison on clinical data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	病程/h	腹泻次数/(次·d ⁻¹)	脱水程度/例		
		男	女				轻度	中度	重度
对照	58	30	28	3.26±0.57	19.62±4.34	7.23±2.12	18	26	14
观察	58	32	26	3.31±0.59	19.56±4.42	7.18±2.07	17	29	12

1.2 治疗方法

对照组患儿口服消旋卡多曲颗粒(四川百利药业有限责任公司产品,生产批号 20130922,规格 10 mg/袋),≤1 岁、10 mg/次、2 次/d, >1 岁、20 mg/次、3 次/d。观察组患儿在对照组基础上加用炎琥宁注射液(海南灵康制药有限公司产品,生产批号 20131016,规格 5 mL:80 mg),10 mg/kg,5% 生理盐水 100 mL 稀释后静脉缓慢滴注,1 次/d。两组均 7 d 为 1 疗程。

1.3 心肌酶的检测

患儿治疗前和疗程结束治疗后,采取静脉血 2 mL,1 500 ×g 离心 10 min,分离上层血清,-70 ℃ 冻存。肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和乳酸脱氢酶(LDH)使用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,检测试剂盒购自上海盈公生物技术有限公司(批号 lot20131102)。由本院检验科按照试剂盒说明书使用日本东芝 7150 型自动生化分析仪。

1.4 炎症因子的检测

患儿治疗前和疗程结束治疗后,采取静脉血 2 mL,1 500 ×g 离心 10 min,分离上层血清,-70 ℃ 冻存。白介素-17(IL-17)、白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)使用 ELISA 法测定,检测试剂盒购自上海盈公生物技术有限公司(批号 lot20131027)。由本院检验科按照试剂盒说明书使用日本东芝 7150 型自动生化分析仪。

1.5 临床疗效判定

参照《儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识》^[8]。显效:治疗 3 d 内患儿体温、大便性状及次数恢复正常;有效:治疗 3 d 内患儿临床症状和体征明显好转;无效:治疗 3 d 内患儿临床症状和体征无明显改善甚至恶化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.6 统计分析

应用 SPSS 16.0 软件处理数据,计数资料使用

率表示,采用 χ^2 检验,计量资料以表示,采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CK、CK-MB 和 LDH 心肌酶谱的变化

两组治疗前 CK、CK-MB 和 LDH 心肌酶谱差异无统计学意义,治疗后两组上述指标均显著减低($P<0.05$ 、 0.01),但观察组对 CK、CK-MB 和 LDH

的降低作用显著高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.2 IL-17、IL-6 和 TNF- α 炎性因子表达的比较

两组治疗前炎性因子 IL-17、IL-6 和 TNF- α 表达无显著性差异。治疗后两组上述炎性因子表达均显著降低($P<0.05$ 、 0.01),但观察组对 IL-17、IL-6 和 TNF- α 因子的降低作用显著高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组治疗前、后 CK、CK-MB 和 LDH 表达的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=58$)

Table 2 Comparison on CK, CK-MB, and LDH before and after therapy ($\bar{x} \pm s$, $n=58$)

组别	CK/(U·L ⁻¹)		CK-MB/(U·L ⁻¹)		LDH/(U·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	132.54±26.23	97.84±18.22*	58.17±12.53	43.23±8.14*	226.35±40.12	162.38±32.65*
观察	134.17±26.15	74.51±13.36**▲	57.82±12.39	30.56±5.44**▲	231.03±42.43	124.72±17.93**▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组治疗前、后 IL17、IL-6 和 TNF- α 炎性因子表达的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=58$)

Table 3 Comparison on IL17, IL-6, and TNF- α before and after therapy ($\bar{x} \pm s$, $n=58$)

组别	IL-17/(ng·mL ⁻¹)		IL-6/(ng·mL ⁻¹)		TNF- α /(ng·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	41.13±8.04	32.64±6.12*	49.16±8.25	36.29±6.48*	58.72±11.15	43.22±8.27*
观察	41.27±8.11	23.65±4.37**▲	48.87±8.14	27.24±4.82**▲	58.61±10.84	31.56±6.74**▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

2.3 临床疗效比较

观察组显效 32 例,有效 23 例,临床治疗有效率为 94.8% (55/58); 对照组显效 23 例,有效 24 例,临床治疗有效率为 81.0% (47/58)。两组比较,观察组临床疗效显著高于对照组 ($P<0.05$)。

2.4 不良反应发生率的比较

观察组患儿中有腹痛 1 例、呕吐 3 例、皮疹 1 例,不良反应发生率为 8.6% (5/58),对照组患儿中有呕吐 2 例、嗜睡 1 例、便秘 1 例,不良反应发生率为 6.9% (4/58),两组临床不良反应发生率比较无显著差异。

3 讨论

消旋卡多曲颗粒通过其水解产物 tiorphan 抑制脑啡肽酶,延长脑啡肽的利用,激活胃肠道黏膜细胞上的阿片受体,减少肠腔内分泌的水和电解质,达到快速止泻的目的^[9],且对胃肠道蠕动和肠道基础分泌无明显影响,故不会引起便秘等相关副反应。炎琥宁注射液具有强效抗病毒和快速退热的作用,本研究联合两药,发现 RVE 患儿临床疗效得到显著的提升,说明炎琥宁注射液加强了消旋卡多曲

颗粒的临床治疗作用。

LDH、CK 和 CK-MB 心肌酶谱是判断心肌损害的重要实验室指标,临床上检测上述指标可直接反映心肌损害的程度。本研究观察到治疗后观察组患儿 LDH、CK 和 CK-MB 显著低于对照组,说明加用炎琥宁注射液后更加有利于 RVE 患儿受损伤心肌的修复。轮状病毒造成心肌损伤的机制有:病毒入血直接损伤心肌,腹泻引起的水电解质酸碱平衡紊乱损伤心肌,病毒毒素激发的全身炎症反应损伤心肌^[10]。IL-6 和 TNF- α 是经典的炎性因子,IL-17 因子调控经典炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的表达,促进炎症级联反应的发生^[10]。唐伟国等^[11]发现消旋卡多曲颗粒可降低 RVE 患儿体内的 IL-6 和 TNF- α 表达水平。本研究观察到治疗后观察组 IL-17、IL-6 和 TNF- α 表达显著低于对照组,提示联合治疗可抑制 RVE 患儿体内的炎症反应,炎琥宁注射液加强了消旋卡多曲颗粒对炎症介质的抑制作用可能是联合用药心肌保护作用的主要机制。

本研究在治疗过程中未出现严重的不良反应或毒副作用,临床不良反应发生率与对照组比较无显

著差异。治疗过程中的呕吐、腹痛、便秘、皮疹、嗜睡等副反应不影响患儿的治疗,均于停药后恢复,说明联合用药在 RVE 治疗方面有安全保障。

综上所述,本研究显示消旋卡多曲颗粒联合炎琥宁注射液治疗小儿轮状病毒性肠炎可以抑制炎症反应,保护患儿心肌损伤,临床疗效显著,临床使用安全。但由于受到实验条件的影响,IL-6 和 TNF- α 表达水平的降低是否是因为 IL-17 下调来实现的,以及 IL-17 下调的机制还有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 卢薇,唐小利. 消旋卡多曲联合甘草锌治疗轮状病毒性肠炎 62 例临床评价 [J]. 中国药业, 2015, 24(14): 54-55.
- [2] 陈兰举. 婴幼儿轮状病毒性肠炎并发肠道外脏器损害 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(2): 170-171.
- [3] 周优丽,沈增晖,姚云,等. 胃肠安丸对小儿轮状病毒性肠炎心肌损伤的保护作用及临床疗效 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(12): 898-899.
- [4] 高运金,陈圣玺. 小儿轮状病毒性肠炎肝功能和心肌酶谱检测的临床意义 [J]. 实用临床医学, 2014, 15(4): 80-82.
- [5] 陈火容,夏玉芳. 消旋卡多曲应用于小儿腹泻的临床疗效观察 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2015, 20(5): 498-499.
- [6] 陈青广,胡文辉. 消旋卡多曲治疗轮状病毒性肠炎患儿的疗效及对血清细胞因子的影响 [J]. 中国现代医生, 2013, 51(27): 72-74.
- [7] 张振龙. 小儿轮状病毒性肠炎患者应用炎琥宁注射液联合双歧三联活菌胶囊治疗的效果观察 [J]. 中国社区医师, 2015, 31(21): 71-72.
- [8] 中华医学会儿科学分会消化学组,中华医学会儿科学分会感染学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(8): 634-636.
- [9] 酆银芳,张莉. 消旋卡多曲联合葡萄糖酸锌治疗小儿轮状病毒性肠炎疗效观察 [J]. 儿科药学杂志, 2014, 20(9): 17-19.
- [10] 孙蕊蕊,刘晓东,栾孟福,等. 儿童轮状病毒性肠炎并发心肌损害的影响因素研究 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(4): 425-427.
- [11] Dong H, Qu S, Chen X, et al. Changes in the cytokine expression of peripheral Treg and Th17 cells in children with rotavirus enteritis [J]. Exp Ther Med, 2015, 10(2): 679-682.
- [12] 唐伟国. 消旋卡多曲颗粒联合培菲康治疗小儿轮状病毒性肠炎的疗效及对 TNF- α 和 IL-6 水平的影响 [J]. 广西医学, 2014, 36(10): 1447-1448.