

槐杞黄颗粒联合聚乙二醇4000散治疗儿童便秘疗效及对患儿肠道菌群、免疫功能的影响

贺媛媛¹, 贺陈龙², 李雅然³, 李薇娜¹, 李翠⁴, 徐立佳¹, 韩艳珺^{1*}

1. 邢台市人民医院 儿一科, 河北 邢台 054000

2. 邢台市第三医院 麻醉科, 河北 邢台 054000

3. 邢台市人民医院 内分泌科, 河北 邢台 054000

4. 邢台市人民医院 手术室, 河北 邢台 054000

摘要: 目的 研究槐杞黄颗粒联合聚乙二醇4000散治疗儿童便秘疗效及对患儿肠道菌群、免疫功能的影响。方法 选择2016年4月—2019年2月邢台市人民医院收治的便秘患儿96例, 采用随机数表法分为对照组和观察组, 每组各48例。对照组患儿分两次温水冲服聚乙二醇4000散, 1.5 g/(kg·d), 并根据患儿粪便嵌塞情况逐渐减量。观察组患儿在对照组的基础上温水冲服槐杞黄颗粒, 10 g/次, 2次/d。2周为1个疗程, 两组患儿均治疗2个疗程。观察两组患者的临床疗效, 比较两组患儿治疗前后免疫功能、肠道菌群水平、临床症状评分、中医证候总分、生存质量评分(HRQOL)及不良反应发生情况。结果 治疗后, 对照组总有效率为79.17%, 低于试验组总有效率93.75%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平升高, CD8⁺水平降低($P < 0.05$), 其中观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组, CD8⁺水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌水平升高, 葡萄球菌、大肠杆菌水平降低($P < 0.05$); 其中观察组双歧杆菌、乳酸杆菌水平高于对照组, 葡萄球菌、大肠杆菌水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组排便次数、排便难度、排便时间和大便性状等评分均降低($P < 0.05$); 其中观察组排便次数、排便难度、排便时间和大便性状评分低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组中医证候总分明显减少, HRQOL评分升高($P < 0.05$), 其中观察组中医证候总分低于对照组, HRQOL评分高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应发生率无明显差异。结论 槐杞黄颗粒联合聚乙二醇4000散治疗便秘患儿, 能够显著改善患儿便秘症状和生存质量, 提高免疫功能, 调节肠道内菌群水平, 效果显著。

关键词: 槐杞黄颗粒; 聚乙二醇4000散; 儿童便秘; 免疫功能; 肠道菌群; 生存质量

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)04-0729-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.026

Effect of Huaiqihuang Granules combined with Macrogol 4000 Powder on constipation, intestinal flora, and immune function in children

HE Yuanyuan¹, HE Chenlong², LI Yaran³, LI Weina¹, LI Cui⁴, XU Lijia¹, HAN Yanjun¹

1. Department of Pediatrics, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054000, China

2. Department of Anesthesiology, the Third Hospital of Xingtai, Xingtai 054000, China

3. Department of Endocrinology, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054000, China

4. Operating Room, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054000, China

Abstract: Objective To study the therapeutic effect of Huaiqihuang Granules combined with Macrogol 4000 Powder on constipation, intestinal flora, and immune function in children. **Methods** A total of 96 children with constipation admitted to Xingtai People's Hospital from April 2016 to February 2019 were randomly divided into control group and observation group, and each group had 48 cases. In the control group, children were *po* administered with Macrogol 4000 Powder in warm water for twice, 1.5 g/(kg·d), and the amount was gradually reduced according to the fecal impaction of the children. In the observation group, the children were *po*

收稿日期: 2019-12-25

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目(2019572)

第一作者: 贺媛媛(1984—)女, 硕士, 主治医师, 研究方向为儿童感染消化研究。E-mail: maimaixi79@163.com

*通信作者: 韩艳珺 E-mail: hj.1964@163.com

administered with Huaiqihuang Granules with warm water on the basis of the control group, 10 g/time, and twice daily. 2 weeks for a course of treatment, children were treated for two courses of treatment. The clinical efficacy in two groups was observed, and the immune function, intestinal flora level, clinical symptom score, total TCM syndrome score, HRQOL score, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate in the control group was 79.17%, which was lower than 93.75% in the observation group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in two groups were increased, and the levels of CD8⁺ were decreased ($P < 0.05$). And the levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), the level of CD8⁺ was lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of bifidobacteria and lactobacillus in the intestines of two groups were increased, while the levels of staphylococcus and escherichia coli were decreased ($P < 0.05$). And the levels of bifidobacteria and lactobacillus in the observation group were higher than those in the control group, the levels of staphylococcus and escherichia coli were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the score of defecation frequency, defecation difficulty, defecation time, and defecation character in two groups were all decreased ($P < 0.05$). And the defecation frequency, defecation difficulty, defecation time and stool character score in the observation group were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the total score of TCM syndromes in two groups were significantly decreased, and the HRQOL score were increased ($P < 0.05$). And the total score of TCM syndromes in the observation group was lower than that in the control group, while the HRQOL score was higher than that in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups. **Conclusion** Huaiqihuang Granules combined with Macrogol 4000 Powder can significantly improve the constipation symptoms and quality of life of children with constipation, improve the immune function, and regulate the level of intestinal flora, the effect is significant.

Key words: Huaiqihuang Granules; Macrogol 4000 Powder; children with constipation; immune function; intestinal flora; quality of life

便秘是近年来儿科消化门诊常见病之一,占就诊量的25%左右,患儿主要表现为排便频率降低,并伴有腹痛和排便疼痛,其中90%以上患儿便秘为功能性便秘^[1-2]。有资料显示^[3],随着年龄的增长,患儿便秘症状能够逐渐缓解,但有34%左右的患儿在成年后仍存在便秘症状。尽管便秘不会危及患儿生命,但长期便秘,不仅会引起肛周感染、肛裂、大便失禁等并发症^[4],还会影响患儿自尊心,引起抑郁、焦虑等负性情绪^[5],严重降低生活质量,给家庭带来极大困扰。目前儿童功能性便秘的发病机制尚未阐明,临床也存在多种学说解释,治疗上也并无统一标准,西医有心理干预、调整饮食结构合生活方式、通便剂、润滑剂和微生态调节剂等治疗方式。有证据表明聚乙二醇4000散在治疗儿童便秘上有一定疗效^[6],但未有中西医结合治疗相关报道。本次研究采用枸杞黄颗粒联合聚乙二醇4000散治疗邢台市人民医院2016年4月—2019年2月期间收治的便秘患儿,取得满意结果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年4月—2019年2月邢台市人民医院收治的便秘患儿96例,男58例,女38例;年龄4~10岁,平均年龄(6.50±2.18)岁;病程2个月~5年,平均病程(1.82±0.90)年。采用随机数表法将患儿分为

对照组和观察组,每组各48例。其中对照组男30例,女18例;年龄4岁~10岁,平均年龄(6.41±2.03)岁;病程2个月~5年,平均病程(1.78±0.85)年。观察组男28例,女20例;年龄4岁~9岁,平均年龄(6.55±2.10)岁;病程2个月~4年,平均病程(1.86±0.92)年。两组患儿一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。本研究经邢台市人民医院医学伦理委员会批准(批号20160412)。

1.2 诊断标准

(1)符合《儿童和青少年功能性胃肠病罗马III标准》^[7]中儿童便秘诊断标准:排便频率≤2次/周;大便失禁≥1次/周;有粪便潴留;有排便困难、疼痛;直肠内有大量粪块;曾有粪便阻塞卫生间管道。至少满足以上2项,持续2月以上,方可确诊。

(2)符合《中医内科学》^[8]中气阴两虚的诊断标准 主症:大便干结、大便不调、排出困难、排便频率降低、时间延长;次症:腹痛、神疲乏力、腹胀、口干舌燥、面色白、食欲不振、四肢倦怠;舌脉:舌质淡、苔薄白、脉细弱。符合2项主症+2项次症,兼有舌脉象,即可确诊。

1.3 纳入标准

(1)符合1.2中诊断标准;(2)年龄在4~14岁;(3)患儿监护人同意参与本试验,签署知情同意书,并经过伦理委员会审核通过。

1.4 排除标准

(1)继发性病因引起的便秘;(2)有腹部手术史;(3)过敏体质;(4)合并重要脏器严重疾病。

1.5 治疗方法

两组患儿均给予常规非药物健康指导,包括心理指导、饮食结构改善和排便行为习惯训练等。对照组患儿分两次温水冲服聚乙二醇4000散(Beaufour Ipsen Industrie(法国),注册证号H20171247,规格10g/袋,批号194239),1.5g/(kg·d),并根据患儿粪便嵌塞情况逐渐减量。观察组患儿在对照组的基础上温水冲服槐杞黄颗粒(启东盖天力药业有限公司,国药准字B20020074,规格10g/袋,批号GM17)10g/次,2次/d。2周为1个疗程,两组患儿均治疗2个疗程。

1.6 疗效评价

依据《中医病症诊断及疗效标准》^[9]制定疗效评价标准,治愈:患儿排便频率达到2天1次,4周内未复发;好转:患儿排便频率加快,排便时间缩短,排便欠通畅;无效:患儿便秘病情未发生改善。

总有效率=(治愈+好转)/例数

1.7 观察指标

在治疗前后,抽取患儿空腹静脉血,采用流式细胞仪检测免疫功能,指标包括CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺含量,并计算CD4⁺/CD8⁺水平。收集患儿新鲜大便标本,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测样本当中各菌群含量。观察患儿临床症状,并对排便次数、排便难度、排便时间和大便性状等项目进行评分,按严重程度从无到重为0~3分^[10]。观察患儿中

医症候,对气阴两虚中的症候进行评分,每项从无到重为0~3分^[11]。采用儿童生存质量测定量表4.0^[12]评价患者健康相关生存质量(HRQOL),量表包括3部分,得分越高代表患儿生存质量越好,量表信度Cronbach's α 系数为0.91。观察并记录患儿在治疗过程中不良反应发生情况。

1.8 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料以构成比表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组总有效率为79.17%,低于观察组总有效率93.75%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患儿免疫功能的比较

治疗后,两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平升高,CD8⁺水平降低($P < 0.05$),其中观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组,CD8⁺水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患儿肠道菌群水平比较

治疗后,两组肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌水平升高,葡萄球菌、大肠杆菌水平降低($P < 0.05$);其中观察组双歧杆菌、乳酸杆菌水平高于对照组,葡萄球菌、大肠杆菌水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组患儿临床症状评分比较

治疗后,两组排便次数、排便难度、排便时间和

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	15	23	10	79.17
观察	48	21	24	3	93.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患儿免疫功能的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on immune function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	48	治疗前	24.61±2.76	32.35±4.68	24.07±2.51	1.36±0.38
		治疗后	29.80±3.65*	37.86±5.29*	22.31±2.12*	1.81±0.55*
观察	48	治疗前	24.52±2.96	32.66±4.52	24.26±2.78	1.38±0.40
		治疗后	33.79±4.28**	44.13±6.24**	19.68±1.99**	2.30±0.69**

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

大便性状等评分均降低($P < 0.05$);其中观察组排便次数、排便难度、排便时间和大便性状评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组患儿中医症候总分比较

治疗后,两组中医症候总分明显减少,HRQOL评分升高($P < 0.05$),其中观察组中医症候总分低于

对照组,HRQOL评分高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

2.6 两组不良反应的比较

对照组中出现2例腹泻,1例腹痛,不良反应发生率为6.25%。观察组出现1例腹泻,不良反应发生率为2.08%,两组不良反应发生率无明显差异。

表3 两组患儿肠道菌群水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on intestinal flora levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	葡萄球菌/(lgCFU·g ⁻¹)	双歧杆菌/(lgCFU·g ⁻¹)	乳酸杆菌/(lgCFU·g ⁻¹)	大肠杆菌/(lgCFU·g ⁻¹)
对照	48	治疗前	7.14±0.87	6.93±0.75	6.84±0.65	8.38±0.84
		治疗后	6.02±0.74*	8.89±1.00*	8.26±0.92*	7.19±0.70*
观察	48	治疗前	7.19±0.83	6.89±0.83	6.73±0.71	8.45±0.91
		治疗后	5.81±0.56**	9.77±1.25**	9.13±1.10**	6.32±0.57**

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 两组患儿临床症状评分的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on clinical symptom score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	排便次数评分	排便难度评分	排便时间评分	大便性状评分
对照	48	治疗前	1.41±0.32	1.64±0.23	1.82±0.30	1.39±0.34
		治疗后	1.16±0.24*	1.20±0.18*	1.26±0.25*	1.05±0.18*
观察	48	治疗前	1.45±0.29	1.66±0.26	1.78±0.33	1.41±0.32
		治疗后	0.98±0.19**	1.04±0.13**	1.03±0.16**	0.76±0.15**

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5 两组患儿中医症候总分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on total score of TCM symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	中医症候总分		HRQOL评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	16.98±3.86	9.50±1.76*	59.31±12.77	72.69±10.38*
观察	48	17.23±3.79	5.46±1.04**	60.95±12.48	83.65±12.13**

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

目前,儿童便秘的发生率呈逐年升高的趋势进展,有学者^[13]调查发现天津、重庆和江苏等6个省市地区10~18周岁儿童功能性便秘的发生率为25.92%;也有学者^[14]分析1995年1月—2014年4月期间的流行病学资料,发现儿童便秘患病率达18.8%,显著高于一般人群,从各类研究均可知,儿童便秘在我国普遍高发。关于其发病机制的研究,国内外尚无形成统一认识,目前主要认为是多种因素作用的结果,其中包括(1)遗传因素:有一部分患儿出生即发生便秘,有长期家族史;(2)排便习惯:

患儿在婴幼儿时期未建立良好的排便习惯,生活不规律,加上儿童进入学校,难免产生紧张情绪,抑制排便反射,久而久之,发生便秘;(3)肠道功能异常:一方面结肠运输功能发生障碍,吸收水分能力减弱,导致肠道排空速度降低,发生结肠慢运输型便秘,另一方面肛管内外括约肌功能紊乱,盆底肌反射性异常,导致患儿在排便时肛门异常收缩,阻塞排便,引起便秘;(4)肠道菌群:健康人群体内生理菌群处于动态平衡状态下,能够分泌各种酶类,起到溶解纤维素、分解碳水化合物等作用,并能产生有机酸,促进肠道蠕动,当肠道菌群紊乱,双歧杆菌

和乳酸杆菌减少,有害菌增多,导致肠道蠕动减慢,引起便秘^[15-16]。针对上述发病机制,西医采用改善生活习惯、调整心态、微生态制剂和泻剂等。

中医将儿童便秘归为“便秘”范畴,早在《素问·举痛论篇》曰“热气留于小肠…则坚干不得出,故痛而闭不通矣…”,认为大便干结会引起便秘与排便疼痛,历代医家提出“热秘”“气秘”“风秘”等学说,关于其病机,各代医家看法不一,有学说认为与脾胃有关,患儿饮食不节,导致脾胃失和,津液耗伤,肠失濡养,发生便秘。本研究发现患儿发病大多与气阴两虚密不可分,儿童处于发育状态中,身体机能尚未完全成熟,脾肾亏虚,津液气血运化无力,导致津液输布不足,大肠传导失职,导致糟粕内停,发生便秘^[17]。针对气阴两虚的证型,本研究采用槐杞黄颗粒进行治疗,既往研究大多集中于槐杞黄颗粒治疗呼吸道疾病与慢性肾衰竭患儿,均有不俗疗效。槐杞黄颗粒是由槐耳菌质、枸杞子与黄精组成的真菌类药物,有治疗气阴两虚的功效,槐耳菌质有扶正固本的功效,枸杞子为枸杞的成熟果实,具有补肝滋肾之功,黄精补气养阴,三药合用,有补肾健脾、益气养阴之功。

本研究结果显示,对照组总有效率、HRQOL评分低于观察组,观察组排便次数、排便难度、排便时间、大便性状评分、中医症候总分低于对照组($P < 0.05$),说明槐杞黄颗粒能够促进患儿便秘症状与生存质量的改善,效果优于单纯西药治疗。肠道是人体免疫系统的重要场所,有文献报道免疫功能异常是便秘的主要病因之一,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺是常见T淋巴细胞亚群^[18]。本研究发现,两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均显著升高,CD8⁺显著降低($P < 0.05$),而且观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组,CD8⁺水平低于对照组($P < 0.05$),提示槐杞黄颗粒能够增强患儿免疫功能,这与改善“气阴两虚”的作用密不可分。观察组肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌水平高于对照组,葡萄球菌、大肠杆菌水平低于对照组($P < 0.05$),说明槐杞黄颗粒能够提高双歧杆菌、乳酸杆菌数量,改善肠道菌群平衡,从而治疗便秘。两组不良反应发生率无明显差异,说明槐杞黄颗粒治疗不会增加用药风险。

综上所述,槐杞黄颗粒联合聚乙二醇4000散治疗便秘患儿能够显著改善便秘症状和生存质量,提

高免疫功能,调节肠道内菌群水平,效果显著。

参考文献

- [1] 黄文静. 4-5岁儿童功能性便秘流行病学特点、相关因素及对心理行为的影响[D]. 青岛: 青岛大学, 2012.
- [2] 刘元华, 洪明星, 廖品东. 成都市小儿功能性便秘流行病学调查[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(5): 777-778.
- [3] Ludvigsson J F., 朱新菊. 8000例儿童中便秘及其他胃肠道症状的流行病学调查研究[J]. 世界核心医学期刊文摘: 儿科学分册, 2006, 2(10): 16.
- [4] 黄迪, 李敏, 高翔羽. 儿童功能性胃肠病诊治进展[J]. 中华消化病与影像杂志: 电子版, 2017, 7(6): 261-269.
- [5] 张莉, 陈磊. 小儿便秘临床治疗研究进展[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(14): 191-192.
- [6] 寇温, 杨天宁, 武新安. 聚乙二醇4000治疗8岁以下儿童便秘安全性和疗效的系统评价[J]. 中国循证儿科杂志, 2016, 11(3): 215-218.
- [7] 余金丹, 陈洁. 儿童和青少年功能性胃肠病罗马III标准[J]. 临床消化病杂志, 2007, 19(5): 279-284.
- [8] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 249.
- [9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 18.
- [10] 中华医学会外科学分会肛肠外科学组. 便秘症状及疗效评估[J]. 中华胃肠外科杂志, 2005, 8(4): 355.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 30.
- [12] 王长军. PedsQLTM 4.0在功能性便秘患儿及其家庭生存质量研究中的适用性[D]. 西安: 第四军医大学, 2015.
- [13] 吕峻峰, 熊勇, 刘玉玲, 等. 儿童及青少年功能性便秘流行病学调查及危险因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(21): 3301-3303.
- [14] Chu H, Zhong L, Li H, et al. Epidemiology characteristics of constipation for general population, pediatric population, and elderly population in China [J]. Gastroenterol Res Pract, 2014: 532734.
- [15] 张璇, 姚笑. 中医药治疗儿童功能性便秘研究进展[J]. 江苏中医药, 2019, 51(3): 82-85.
- [16] 吴学东. 儿童功能性便秘的研究现状[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(33): 2950-2955.
- [17] 蔡翊鸿, 吴晔明. 中西医治疗儿童便秘研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(26): 2961-2964.
- [18] 黄裕, 陈启仪, 姜军, 等. 顽固性功能性便秘病人免疫功能的变化[J]. 肠外与肠内营养, 2015, 22(6): 340-342.