

小儿肠胃康颗粒联合消旋卡多曲治疗小儿病毒性腹泻的临床研究

嘎拉¹, 班玛初², 白员印³

1. 阿坝藏族羌族自治州人民医院 药剂科, 四川 阿坝州 624000

2. 阿坝藏族羌族自治州人民医院 儿科, 四川 阿坝州 624000

3. 阿坝藏族羌族自治州人民医院 中医科, 四川 阿坝州 624000

摘要: 目的 探讨小儿肠胃康颗粒联合消旋卡多曲颗粒治疗小儿病毒性腹泻的临床研究。方法 选取2019年1月—2019年12月阿坝藏族羌族自治州人民医院治疗的128例病毒性腹泻的患儿作为研究对象, 采用随机数字法将患者分为对照组和观察组, 每组各64例。对照组口服消旋卡多曲颗粒, 1.5 mg/(kg·次), 3次/d。观察组在对照组治疗的基础上开水冲服小儿肠胃康颗粒, 5 g/次, 3次/d。两组患儿治疗疗程均为1周。观察两组患者的临床疗效和临床症状改善情况, 同时比较两组治疗前后的血清白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和生长分化因子-15 (GDF-15) 水平及肠道菌群变化情况。结果 治疗后, 观察组总有效率为93.8%, 明显高于对照组的81.2%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组腹泻改善时间、呕吐改善时间、发热改善时间及病毒转阴时间均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组IL-6、TNF- α 及GDF-15水平均明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后观察组IL-6、TNF- α 及GDF-15水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组双歧杆菌、乳酸杆菌较治疗前均明显升高, 而大肠杆菌较治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组双歧杆菌、乳酸杆菌明显高于对照组, 而大肠杆菌明显低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 小儿肠胃康颗粒联合消旋卡多曲治疗小儿病毒性腹泻的疗效显著, 可以快速改善患儿的临床症状, 缩短病毒转阴时间, 同时降低肠道炎症反应, 改善肠道菌群微生态平衡, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 小儿肠胃康颗粒; 消旋卡多曲颗粒; 小儿病毒性腹泻; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 生长分化因子-15

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 12-2489-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.025

Clinical study on Xiaoer Changweikang Granules combined with racecadotril in treatment of viral diarrhea in children

GA La¹, BAN Machu², BAI Yuanyin³

1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Aba Tibetan and Qiang Autonomous Prefecture, Aba 624000, China

2. Department of Pediatrics, People's Hospital of Aba Tibetan and Qiang Autonomous Prefecture, Aba 624000, China

3. Department of Traditional Chinese Medicine, People's Hospital of Aba Tibetan and Qiang Autonomous Prefecture, Aba 624000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical study of Xiaoer Changweikang Granules combined with Racecadotril Granules in treatment of viral diarrhea in children. **Methods** A total of 128 children with viral diarrhea treated in the People's Hospital of Aba Tibetan and Qiang Autonomous Prefecture from January 2019 to December 2019 were selected as the research objects, and the patients were divided into control group and observation group by random number method, with 64 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Racecadotril Granules, 1.5 mg/kg, three times daily. Patients in the observation group were *po* administered with Xiaoer Changweikang Granules on the basis of control group, 5 g/time, and three times daily. The course of treatment was 1 week in two groups. After treatment, the clinical efficacy and improvement of clinical symptoms in two groups were observed, the serum levels of IL-6, TNF- α , and GDF-15, and intestinal flora in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate in the observation group was 93.8%, which was significantly higher than 81.2% in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the

收稿日期: 2020-04-02

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(2017PJ0082)

第一作者: 嘎拉(1985—), 男, 藏族, 四川省阿坝州人, 本科, 主管药师, 从事医院药学工作。

improvement time of diarrhea, vomiting, fever and virus turning negative in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, TNF- α , and GDF-15 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the levels of IL-6, TNF- α , and GDF-15 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, bifidobacteria and lactobacillus in two groups were significantly increased, while escherichia coli was significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, bifidobacteria and lactobacillus in the observation group were significantly higher than those in the control group, while escherichia coli was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaor Changweikang Granules combined with Racecadotril Granules in treatment of viral diarrhea in children has significant curative effect, which can quickly improve the clinical symptoms, shorten the time of virus turning negative, reduce intestinal inflammation, and improve the intestinal microecological balance, which has certain clinical popularization and application value.

Key words: Xiaor Changweikang Granules; Racecadotril Granules; Children; viral diarrhea in children; IL-6; TNF- α ; GDF-15

临床上儿童腹泻是由于喂养不当、菌群失调等多种因素引起的以腹泻为主的消化系统疾病,主要表现为腹泻、发热、呕吐等,同时伴有大便次数及性状的变化,严重者可能引起神经系统及心肌损伤。研究发现,病毒是儿童腹泻的主要病原菌,占80.0%,其中又以轮状病毒最常见,其次包括诺如病毒、科萨奇病毒等。目前儿童病毒性腹泻尚无特效治疗方案,临床主要以补液、纠正电解质紊乱、合理调配喂养、调节菌群失调等对症支持治疗为主^[1]。消旋卡多曲颗粒是一种1岁以上婴幼儿可以服用的止泻药,临床主要治疗急性腹泻^[2-3]。中医上腹泻属于“泄泻”范畴,为脾胃功能失调,脾虚湿盛,水运无力而至。小儿肠胃康颗粒含有党参、地胆草芽等祛除湿热、健脾补中的组分,因此具有调理脾胃、助运止泻的功效,可用于治疗儿童腹泻^[4-5]。为此本研究探讨了小儿肠胃康颗粒联合消旋卡多曲颗粒治疗小儿病毒性腹泻的疗效,为其临床应用提供可参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月—2019年12月阿坝藏族羌族自治州人民医院治疗的128例病毒性腹泻的患儿作为研究对象,其中男68例,女性60例;年龄3个月~3岁,平均年龄 (2.24 ± 0.32) 岁;病程1~3 d,平均病程 (1.64 ± 0.43) d。本次研究经医院伦理委员会审核通过,符合相关伦理标准。所有患儿家长均签订知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:所有患儿均符合《儿科学》诊断标准^[6],患儿有不同程度的腹泻症状,包括大便次数增加或性状改变(蛋花汤样或稀水样便),部分患儿可有呕吐或发热症状;病程 < 3 d,粪便病毒检测为阳性;粪便培养无细菌生长。

排除标准:严重的肝肾心肺功能不全患儿;胃肠道先天畸形患儿;先天性心脏病患儿;近期使用抗生素,合并其他感染等。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字法将患者分为对照组和观察组,每组各64例。对照组男33例,女31例;年龄3个月~3岁,平均年龄 (2.25 ± 0.31) 岁;病程1~3 d,平均病程 (1.63 ± 0.41) d。观察组男38例,女26例;年龄3个月~3岁,平均年龄 (2.23 ± 0.34) 岁;病程1~3 d,平均病程 (1.65 ± 0.44) d。两组临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服消旋卡多曲颗粒(四川百利药业有限责任公司,国药准字H20050411,规格10 mg/袋,生产批号1711241、1804022),1.5 mg/(kg·次),3次/d。观察组在对照组治疗的基础上开水冲服小儿肠胃康颗粒(温州海鹤药业有限公司,国药准字Z33020496,规格5 g/袋,生产批号20180406),5 g/次,3次/d。两组患儿治疗疗程均为1周。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效评价标准^[7] 显效:大便次数及性状恢复正常,无腹泻、呕吐及发热症状;有效:大便次数及性状均明显改善,腹泻、呕吐及发热症状好转;无效:大便次数及性状无变化,临床症状无改善甚至加重。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

1.4.2 临床症状改善情况 观察两组患儿腹泻、呕吐、发热等症状的改善时间和病毒转阴时间。

1.4.3 炎症因子水平 于治疗前后空腹抽取患儿静脉血检测血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及血清生长分化因子-15(GDF-15)水平。试剂盒均购自杭州赛基生物科技有限公司,严格按照说明进行。

1.4.4 炎症因子水平 采集两组患儿的粪便,采用

TL988-IV 四通道实时荧光定量 PCR 仪(上海何亦仪器仪表有限公司)检测患儿双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌 DNA,以每克粪便中 DNA 的 log 拷贝数表示。

1.5 统计学分析

数据采用 SPSS 22.0 软件包处理。采用 $\bar{x} \pm s$ 表示正态分布且方差齐的计量资料,行 t 检验;采用百分数表示计数资料,行 χ^2 检验;多组间比较采用方差分析检验总体间差异性,再以 SNK- q 检验行两两比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,观察组总有效率为 93.8%,明显高于对照组的 81.2%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

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	64	34	18	12	81.2
观察	64	40	20	4	93.8*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of inflammatory factors levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-6/(ng·mL ⁻¹)		TNF- α /(pg·mL ⁻¹)		GDF-15/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	64	134.13 $\pm$ 15.76	106.49 $\pm$ 10.33*	18.23 $\pm$ 1.36	14.01 $\pm$ 1.07*	820.78 $\pm$ 58.76	673.29 $\pm$ 7.35*
观察	64	135.37 $\pm$ 14.23	95.54 $\pm$ 11.53**	18.36 $\pm$ 1.51	10.41 $\pm$ 1.12**	821.32 $\pm$ 60.97	476.42 $\pm$ 8.97**

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 两组肠道菌群变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on intestinal flora changes between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	双歧杆菌/(log 拷贝数·g 粪便 ⁻¹)		乳酸杆菌/(log 拷贝数·g 粪便 ⁻¹)		大肠杆菌/(log 拷贝数·g 粪便 ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	64	7.33 $\pm$ 0.26	7.99 $\pm$ 0.33*	7.19 $\pm$ 0.23	7.47 $\pm$ 0.29*	7.78 $\pm$ 0.26	6.82 $\pm$ 0.27*
观察	64	7.37 $\pm$ 0.23	8.54 $\pm$ 0.53**	7.14 $\pm$ 0.33	7.93 $\pm$ 0.26**	7.82 $\pm$ 0.37	6.29 $\pm$ 0.35**

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

2.2 两组临床症状改善时间比较

治疗后,观察组腹泻改善时间、呕吐改善时间、发热改善时间及病毒转阴时间均明显低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组临床症状改善时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on improvement time of clinical symptoms between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	腹泻改善 时间/d	呕吐改善 时间/d	发热改善 时间/d	病毒转阴 时间/d
对照	64	3.18 $\pm$ 0.31	2.16 $\pm$ 0.35	2.57 $\pm$ 0.54	5.61 $\pm$ 0.24
观察	64	2.69 $\pm$ 0.29*	1.41 $\pm$ 0.47*	1.64 $\pm$ 0.45*	4.60 $\pm$ 0.28*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组炎症因子水平比较

治疗后,两组 IL-6、TNF- α 及 GDF-15 水平均明显降低($P < 0.05$);治疗后观察组 IL-6、TNF- α 及 GDF-15 水平明显低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组肠道菌群变化比较

治疗后,两组双歧杆菌、乳酸杆菌较治疗前均明显升高,而大肠杆菌较治疗前明显降低($P < 0.05$);治疗后,观察组双歧杆菌、乳酸杆菌明显高于对照组,而大肠杆菌明显低于对照组($P < 0.05$),见表 4。

3 讨论

临床上儿童病毒性腹泻是婴幼儿常见的疾病之一,如果处理不当容易引起全身中毒症状,出现

昏迷、休克等影响患儿生命安全,甚至可能造成患儿后期的营养不良,影响生长发育^[8]。目前儿童病毒性腹泻尚无特效药物,临床主要以对症支持治疗

为主,由于其发生突然且极易进展,因此需要早期积极给予止泻治疗,避免脱水、电解质紊乱等加重。

消旋卡多曲颗粒是脑啡肽酶的抑制剂,可以减少内源性脑啡肽的降解,进而保证消化系统脑啡肽的活性,避免水和电解质的分泌过多,同时其不影响胃肠道蠕动和肠道基础分泌^[9],因此是婴幼儿常用的止泻药。但研究发现^[10],部分婴幼儿单独使用消旋卡多曲颗粒效果并不理想。本研究发现,单独使用消旋卡多曲颗粒治疗的总有效率为81.2%。因此仍有约1/5的患儿效果不佳。中医上腹泻的外因主要是由于湿邪入侵致脾胃,致脾胃升降失宜,运化失常而发生泄泻;此外婴幼儿易过食,宿食内停同样伤脾胃而致泄泻;内因与脾虚最密切,对于婴幼儿而言,由于尚未发育完全,因此容易出现脾虚^[11-12]。小儿肠胃康颗粒主要组分为鸡眼草、地胆草、谷精草、夜明砂、蚕砂、蝉蜕、谷芽、盐酸小檗碱、木香、党参、麦冬、玉竹、赤芍、甘草^[4]。符合临床上中医治疗泄泻的原则:健脾益胃、助运止泻。研究指出,夜明砂可以加强中性粒细胞功能,提高机体抗病毒能力,缩短临床症状改善时间,并促进病毒更早的转阴^[13];地胆草、谷精草、赤芍等具有清热解毒功效,可以减少发热时间;玉竹通过抑制炎症反应减少消化系统渗出而改善腹泻症状^[14-15]。本研究结果显示,小儿肠胃康颗粒联合消旋卡多曲治疗儿童病毒性腹泻总有效率为93.8%,明显较单独使用消旋卡多曲颗粒治疗高;且观察组患儿腹泻改善时间、呕吐改善时间、发热改善时间及病毒转阴时间均明显低于对照组,提示联合治疗的患儿不仅总效率高,且可以更早的改善临床症状。

腹泻作为消化系统的炎症反应表现,可以刺激机体多种炎症因子升高。IL-6、TNF- α 是多种生物细胞释放的炎性因子,B细胞、T细胞识别危险信号后,释放并作用于其他炎性细胞,是二级炎症反应发生的启动因素^[16]。GDF-15是一种应激反应蛋白,具有抗炎反应、抗细胞凋亡的作用,已被证实是新的心肌损伤标记物之一^[17]。本研究发现,治疗后两组IL-6、TNF- α 及GDF-15水平较治疗前均明显降低;且观察组IL-6、TNF- α 及GDF-15较对照组降低更明显。由此可见,联合应用小儿肠胃康颗粒可以更好地降低患儿炎症反应,恢复肠道功能。小儿病毒性腹泻的发生主要与婴幼儿胃肠道发育不完全不能有效抵御病毒侵入有关,因此容易出现肠道菌群失调。本研究分析发现治疗后两组双歧杆菌、乳酸杆菌较治疗前均明显升高,大肠杆菌较治疗前

明显降低;且观察组肠道菌群改善更明显。

综上所述,小儿肠胃康颗粒联合消旋卡多曲治疗小儿病毒性腹泻的疗效显著,可以快速改善患儿的临床症状,缩短病毒转阴时间,同时降低肠道炎症反应,改善肠道菌群微生态平衡,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 焦富勇,康华,王可胜. 小儿轮状病毒性腹泻研究进展[J]. 国外医学:妇幼保健分册, 2002, 13(1): 42-45.
- [2] 刘素丽,冯 帆,黄向晖. 消旋卡多曲颗粒对轮状病毒肠炎患儿血清、粪细胞因子的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(4): 420-423.
- [3] 王 伟. 消旋卡多曲颗粒佐治小儿轮状病毒肠炎疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(12): 29-30.
- [4] 张 琳. 小儿腹泻应用小儿肠胃康颗粒治疗的临床疗效和安全性[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(10): 125, 128.
- [5] 谢金玉. 观察小儿肠胃康颗粒治疗腹泻病的疗效[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(61): 63.
- [6] 沈晓明,王卫平. 儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009: 247-257.
- [7] 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: 276.
- [8] 陈 坤,刘小利,王盈盈,等. 婴幼儿急性肠炎中轮状病毒检验及结果分析[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(6): 493-494, 497.
- [9] 王 燕,周承刚,张崇新. 消旋卡多曲颗粒治疗婴幼儿腹泻[J]. 华北煤炭医学院学报, 2009, 11(2): 214-215.
- [10] 王有良. 消旋卡多曲颗粒佐治小儿轮状病毒性腹泻的疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2009, 38(10): 958.
- [11] 李文凭,倪小青. 中医治疗小儿秋季腹泻研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(4): 507-509.
- [12] 田 燕. 中医综合疗法治疗秋季小儿消化不良性腹泻的效果[J]. 中国民康医学, 2019, 31(2): 113-114.
- [13] 罗金丽,顾成娟,赵林华. 夜明砂、晚蚕砂、五灵脂调整肠道菌群经验—全小林三味小方撮萃[J]. 吉林中医药, 2020, 40(1): 8-11.
- [14] 王英敏. 肠胃康颗粒联合酪酸梭菌活菌散治疗小儿消化不良性腹泻的疗效研究和安全性分析[J]. 包头医学, 2019, 43(1): 21-23.
- [15] 庞 维. 玉竹提取物A对小鼠腹腔巨噬细胞炎症因子产生的影响[D]. 沈阳:中国医科大学, 2010: 1-35.
- [16] 黄 金. 小儿腹泻患者的临床治疗及IL-6、TNF- α 炎性因子改善分析[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(5): 139-140.
- [17] 杨希帅. 生长分化因子-15(GDF-15)研究进展[D]. 太原:山西医科大学, 2012.