

· 临床研究 ·

双歧杆菌四联活菌片联合用药对小儿非感染性腹泻的疗效及血清中 IL-6、IL-17 表达影响研究*

吴立新¹, 张声生²

(1. 重庆市开县人民医院儿科, 重庆开县 405400; 2. 首都医科大学附属北京中医医院消化科, 北京 100010)

摘要:目的 探讨双歧杆菌四联活菌片联合用药对小儿非感染性腹泻的疗效及血清中白细胞介素(IL)-6、IL-17 表达的影响。方法 选择重庆市开县人民医院儿科收治的非感染性腹泻患儿 100 例, 采用双歧杆菌四联活菌片联合用药治疗 50 例为观察组; 采用常规治疗 50 例为对照组。比较两组患儿的疗效及血清中 IL-6、IL-17 表达水平。结果 观察组总有效率与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组止泻时间、痊愈时间明显短于对照组($P < 0.05$); 治疗 72 h 后观察组 IL-6、IL-17 表达水平低于对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 双歧杆菌四联活菌片联合用药治疗小儿非感染性腹泻疗效显著, 且血清中 IL-6、IL-17 表达水平恢复正常相对更快, 而且服用方便, 无明显不良反应, 适宜应用于临床。

关键词:腹泻; 双歧杆菌四联活菌片; 小儿非感染性腹泻; 治疗结果; 白细胞介素 6; 白细胞介素 17

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.15.008

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)15-1703-03

Effect of viable bifidobacterium quadruple combination use in treating children non-infectious diarrhea and its influence on serum IL-6, IL-17 expression^{*}

Wu Lixin¹, Zhang Shengsheng²

(1. Department of Pediatrics, Kaixian County People's Hospital, Chongqing 405400, China; 2. Department of Digestive Diseases, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine Capital Medical University, Beijing 100010, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of viable bifidobacterium quadruple combination use in treating children non-infectious diarrhea and its influence on serum IL-6, IL-17 expression. **Methods** 100 children with non-infectious diarrhea in this hospital were selected. The observation group (50 cases) was treated by viable bifidobacterium quadruple combination use and the control group (50 cases) by the conventional therapy. The effects and serum expression levels of IL-6 and IL-17 were compared between the two groups. **Results** The total effective rates had statistical differences between the two groups ($P < 0.05$). The stopping diarrhea time and recovery time in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). The expression levels of IL-6 and IL-17 after 72 h treatment in the observation group was lower than those in the control group without statistical difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Viable bifidobacterium quadruple combination use has significant effect in treating children non-infectious diarrhea, serum IL-6, IL-17 expression returning to normal rapidly, which is easy to take without significant adverse reactions and suitable for clinical application.

Key words: diarrhea; viable bifidobacterium quadruple; children non-infectious diarrhea; treatment outcome; interleukin-6; interleukin-17

腹泻是一种多因素多病原引起的疾病, 主要的临床表现为电解质紊乱、大便次数增多以及排稀便^[1]。按照病程可以分为慢性腹泻、迁延性腹泻、急性腹泻, 按照病因可以分为非感染性腹泻和感染性腹泻, 而非感染性腹泻属于常见的婴幼儿症状^[2]。本文采用双歧杆菌四联活菌片联合用药治疗小儿非感染性腹泻取得了显著的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 1 月至 2011 年 6 月重庆市开县人民医院收治的符合小儿非感染性腹泻诊断标准的患儿 100 例。根据治疗方法不同分为两组, 采用双歧杆菌四联活菌片联合用药治疗 50 例为观察组, 其中男 28 例, 女 22 例; 年龄 3 个月至 4 岁, 平均(1.5±0.8)岁; 病程 1~11 d, 平均 5.6 d; 轻度腹泻 10 例, 中度 35 例, 重度 5 例。采用常规治疗 50 例为对照组, 其中男 29 例, 女 21 例; 年龄 3 个月至 4 岁, 平均(1.7±

0.6)岁; 病程 2~10 d, 平均 5.1 d; 轻度腹泻 12 例, 中度 32 例, 重度 6 例。排除腹泻伴有严重呕吐、重度脱水, 诊断为大肠埃希菌肠炎、轮状病毒性肠炎、痢疾等感染性腹泻患儿。两组患儿性别、年龄、病程比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组: (1)调整饮食, 避免食用生冷、辛辣等刺激性食物, 改吃清淡易消化的食品, 少食多餐。(2)口服补液盐补液, 每包冲 752 mL 白开水, 每次腹泻后服用 50~100 mL。(3)口服益生菌颗粒(益生菌颗粒每 100 g 含长双歧杆菌 3.3×10^{10} CFU, 嗜酸乳杆菌 6.8×10^{10} CFU), <0.5 岁患儿每次 0.3 g, 1 次/天; 0.5~1.0 岁患儿每次 0.5 g, 1 次/天; >1 岁患儿每次 0.8 g, 1 次/天。观察组: 在对照组治疗的基础上加上用双歧杆菌四联活菌片(每片 0.5 g), <0.5 岁患儿每次 1 片,

2 次/天;0.5~1 岁患儿每次 2 片,2 次/天;>1 岁患儿每次 2 片,2~3 次/天。可将片剂溶于 50 ℃ 以下牛奶或温水中给不配合服药的患儿服用。

1.2.2 血清中白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-17 检测 入院后用药前抽取所有患儿外周静脉血 2 mL,两组患儿治疗 72 h 后取次日清晨空腹外周静脉血 2 mL,分离血清后放置于-70 ℃ 深低温冰箱待测,均使用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测,具体操作按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 疗效判断 按照全国小儿腹泻会议制定的标准评价疗效^[3]。显效:治疗 72 h 内大便性状、数量、次数恢复正常,临床症状消失;有效:治疗 72 h 内大便性状、数量、次数明显好转,水分明显减少,临床症状基本消失;无效:治疗 72 h 内大便性状、数量、次数无改善甚至加重。总有效率=显效+有效。

1.3 统计学处理 所有数据均应用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 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,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患儿疗效比较 观察组显效、无效例数以及总有效率与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	50	38(76.0)	9(18.0)	3(6.0)	47(94.0)
对照组	50	25(50.0)	12(24.0)	13(26.0)	37(74.0)
χ^2		7.250	0.542	7.440	7.440
P		<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患儿治疗后病情比较 观察组发生脱水 2 例,对照组 7 例,但两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 3.053, P > 0.05$);观察组止泻时间、痊愈时间明显短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患儿治疗后病情比较($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	止泻时间	痊愈时间
观察组	50	2.35 ± 1.21	4.62 ± 1.36
对照组	50	5.81 ± 1.08	8.13 ± 1.57
<i>t</i>		2.063	2.131
P		<0.05	<0.05

2.3 两组患儿血清中 IL-6、IL-17 表达水平比较 治疗 72 h 后观察组 IL-6、IL-17 表达水平低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗 72 h 后的 IL-6、IL-17 表达水平均明显低于入院时,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组血清中 IL-6、IL-17 表达水平比较($\bar{x} \pm s, pg/mL$)

组别	n	IL-6		IL-17	
		入院时	治疗 72 h 后	入院时	治疗 72 h 后
观察组	50	26.30 ± 8.10	8.6 ± 5.52*	28.20 ± 6.2	9.26 ± 3.83*
对照组	50	27.10 ± 7.60	10.8 ± 5.31*	28.60 ± 5.80	11.26 ± 3.18*

*: $P < 0.05$, 与入院时比较。

3 讨 论

腹泻是由多因素、多病原引起的以大便性状改变和大便次数增多为主要特点的常见疾病,一般分为非感染性和感染性腹泻,而婴幼儿以非感染性腹泻为主^[4]。由于婴幼儿抵抗力差、胃肠功能较弱、胃酸少、消化酶活性差,容易因气候变化、喂养不当、食物过敏等因素引发非感染性腹泻。非感染性腹泻主要包括秋季腹泻和消化不良性腹泻^[5]。有人认为腹泻似乎等同于肠炎,经常使用抗生素、止泻药自行治疗,但有些腹泻(如消化不良性、秋季以及过敏刺激引起的腹泻)为非感染性腹泻,使用抗生素不但无效,还会杀死肠道中的正常菌群,造成菌群紊乱而处于不稳定的状态,反而使腹泻加重。对于小儿腹泻需要找到具体原因,采用适当的方法进行治疗才能保证疗效,治疗不当会造成脱水、电解质、酸碱平衡紊乱或循环衰竭。

肠道内的菌群失调或多或少是造成小儿腹泻的间接病因或直接病因。患儿在腹泻时的肠道菌群变化明显,导致肠道固有屏障消失,肠道内致病原易于黏附、定植、繁殖,肠道微生态平衡受到严重破坏。随着对微生物致病认识的不断深入,在临床上越来越多的应用微生态制剂治疗腹泻。有文献报道微生态制剂治疗小儿腹泻取得了良好的疗效^[6-7]。双歧杆菌四联活菌片是通过分别培养双歧杆菌、粪链球菌、嗜酸乳杆菌和蜡样芽孢杆菌,之后收集菌体冷冻干燥再加辅料制成,属于新一代微生态活菌制剂。口服双歧杆菌四联活菌片可以补充小儿肠道正常生理细菌,调整肠道菌群,减少失调,促进肠道的消化和吸收功能,提高机体免疫力。补充的正常生理细菌在肠道内定植、繁殖形成拥有保护作用的生物屏障,防止致病菌定植、入侵,降低再次发生腹泻的概率。双歧杆菌是正常生理性细菌,具有有益于人体的作用,在代谢中产生乳酸杆菌肽、双歧杆菌肽、乳酸链球菌肽和活性抗菌物质等,降低肠道内的氧化还原电位和酸碱度值,使肠道内呈酸性环境^[8]。双歧杆菌还能抑制病毒或致病菌生长,拮抗、杀灭多种致病菌,形成化学屏障,发挥广泛的抗菌作用,修复受损的肠黏膜,使肠蠕动恢复正常。蜡样芽孢杆菌是可以大量消耗肠管内局部分子氧的兼性厌氧菌,为双歧杆菌等厌氧菌提供良好的生长环境,嗜酸乳杆菌能分泌乳酸菌素、嗜酸乳菌素、嗜酸杆菌素等抗生物素,以拮抗病原菌恢复肠道内的微生态平衡,减少吸收毒素代谢产物,从根本上治疗腹泻^[9-10]。双歧杆菌四联活菌片用于治疗小儿非感染性腹泻还能防止病情发展为感染性腹泻,本文服用双歧杆菌四联活菌片治疗的观察组总有效率高高于对照组,而且显效例数也明显高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。患儿的止泻时间和恢复时间明显缩短,可降低因患病时间过长引起感染的风险,防止长时间营养无法有效补充导致的营养不良对整个身体状态的影响。

IL-6 参与机体多种组织细胞的功能调节和生长分化,是机体免疫调节网络中的基本细胞因子。病毒、细菌的脂多糖和其他细胞因子是 IL-6 增高的因素,IL-6 作为启动抗菌炎症反应的关键细胞因子,具有强烈的致炎活性,直接对血管内皮细胞产生作用,增加通透性,其水平在细菌感染时升高。IL-17 也是具有强烈致炎反应活性的促炎细胞因子,主要由 Th17 细胞产生,在抵抗肠道感染中发挥重要作用^[11]。IL-17 在炎症部位募集中性粒细胞,诱导抗菌肽的产生和调节细胞介导的免疫反应,介导抗感染免疫。IL-17 能够诱导活化 T 细胞,刺激上皮

细胞、巨噬细胞和纤维细胞产生多种促炎介质 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1、一氧化氮合酶 2、金属蛋白酶、生长调节因子 α 和化学增殖素以诱导炎症。当前的研究显示,IL-17 广泛参与免疫应答及机体的炎症,在靶组织和血清中的高表达与移植排斥反应、自身免疫病、感染及肿瘤等疾病的发生、发展密切相关^[12-15]。在肠道菌群紊乱的影响下,抵抗致病原的能力逐步下降,IL-6、IL-17 介导肠道炎症及免疫,IL-6、IL-17 水平逐渐升高。本文观察组 IL-6、IL-17 表达水平低于对照组,可见应用双歧杆菌四联活菌片有效改善了肠道内的菌群失调,使肠道内微生态平衡恢复正常。

综上所述,双歧杆菌四联活菌片联合药物治疗小儿非感染性腹泻疗效显著,有效提高了治愈率,缩短了止泻时间和痊愈时间,其血清中 IL-6、IL-17 表达水平恢复正常相对更快,而且服用方便,无明显不良反应,适宜应用于临床。

参考文献:

- [1] 华琦. 培菲康联合思密达治疗非感染性腹泻的疗效[J]. 实用临床医学, 2011, 12(5): 29, 32.
- [2] 方鹤松, 魏承毓, 段怒诚, 等. 中国有关腹泻病诊断治疗方案[J]. 中国实用儿科杂志, 1998, 13(6): 381-384.
- [3] 周芳. 双歧杆菌四联活菌片辅助治疗小儿腹泻的临床观察[J]. 中国医药指南, 2010, 8(33): 30-31.
- [4] 廖洁廉. 双歧杆菌四联活菌片治疗小儿腹泻临床观察[J]. 中国医药导报, 2009, 6(34): 64, 66.
- [5] 卓燕舞, 吴美水, 林瑞凤. 小儿腹泻的相关因素及护理对策[J]. 医学理论与实践, 2009, 22(11): 1384-1385.
- [6] 石省军, 杨四喜. 健脾固脱方治疗小儿非感染性腹泻 90 例[J]. 山东中医杂志, 2010, 29(10): 676-677.

- [7] 董丽, 何涓, 任俐. 消旋卡多曲治疗婴幼儿非感染性腹泻疗效分析[J]. 中国社区医师: 医学专业半月刊, 2009, 11(19): 100.
- [8] 郭菊珍, 秦亚茹. 山药为主治疗婴幼儿非感染性腹泻 64 例[J]. 陕西中医, 2011, 32(7): 803.
- [9] 熊燕, 余中方, 凌婷. 温脾散脐贴治疗小儿非感染性腹泻 76 例[J]. 湖南中医杂志, 2011, 27(5): 72-73.
- [10] 江米足. 小儿腹泻病的发病机制[J]. 中国临床医生, 2009, 37(2): 15-17.
- [11] 张玉侠. 效应分子 IL-17 的抗感染作用[J]. 国际免疫学杂志, 2009, 32(3): 241-244.
- [12] 牛文元, 张镁晒, 赵青, 等. 感染性腹泻病和溃疡性结肠炎患儿血清 IL-17 的水平变化及意义[J]. 中国现代医生, 2010, 48(5): 58-59.
- [13] Kontorinis G, Psarommatis I, Karabinos C, et al. Incidence of non-infectious 'acute mastoiditis' in children[J]. J Laryngol Otol, 2012, 126(3): 244-248.
- [14] Michos A, Terzidis A, Kanariou M, et al. Association of allergic sensitization with infectious diseases burden in Roma and non-Roma children[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2011, 22(2): 243-248.
- [15] Ferrara F, Quaglia S, Caputo I, et al. Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases[J]. Clin Exp Immunol, 2010, 159(2): 217-223.

(收稿日期: 2012-11-18 修回日期: 2013-02-16)

(上接第 1702 页)

- [1] RNA transcripts by tumor suppressor p53 in colon Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(7 Pt 1): 2014-2024.
- [2] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for Cancer detection[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(30): 10513-10518.
- [3] 李莉, 林晓丹, 温旺荣. 茎环引物的 SYBR Green I 实时荧光定量 PCR 检测 miR-155 表达及其临床初步应用[J]. 检验医学, 2010, 25(4): 296-300.
- [4] Hwang HW, Mendell JT. MicroRNAs in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis[J]. Br J Cancer, 2006, 94(6): 776-780.
- [5] Sonkoly E, Stahle M, Pivarcsi A. MicroRNAs and immunity: novel players in the regulation of normal immune function and inflammation[J]. Semin Cancer Biol, 2008, 18(2): 131-140.
- [6] Sonkoly E, Janson P, Majuri ML, et al. MiR-155 is over-expressed in patients with atopic dermatitis and modulates T-cell proliferative responses by targeting cytotoxic T

lymphocyte-associated antigen 4[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(3): 581-589.

- [7] Wu H, Neilson JR, Kumar P, et al. miRNA profiling of naive, effect and memory CD8 T cells[J]. PLoS One, 2007, 2(10): e1020.
- [8] Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, et al. A mammalian microRNA expression Atlas based on small RNA library sequencing[J]. Cell, 2007, 129(7): 1401-1414.
- [9] Annoni A, Brown BD, Cantore A, et al. In vivo delivery of a microRNA-regulated transgene induces antigen-specific regulatory T cells and promotes immunologic tolerance[J]. Cell, 2009, 114(25): 5152-5161.
- [10] Nakamachi Y, Kawano S, Takenokuchi M, et al. MicroRNA-124a is a key regulator of proliferation and monocyte chemoattractant protein 1 secretion in fibroblast-like synovocytes from patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(5): 1294-1304.

(收稿日期: 2012-11-26 修回日期: 2013-02-17)