

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.14.023

锌剂辅助治疗对病毒性腹泻婴幼儿胃肠道功能恢复的影响

蒋茂林¹,袁 岚¹,霍俊明²,邓孝智¹,向 梅¹,刘丽荣¹,杨 静¹,谢晓丽^{1△}

(1.四川省成都市妇女儿童中心医院消化科 610091;2.重庆医科大学附属儿童医院重症医学科 400014)

[摘要] **目的** 探讨锌剂辅助治疗对病毒性腹泻婴幼儿胃肠道功能恢复的影响。**方法** 将成都市妇女儿童中心医院收治的 180 例轮状病毒性腹泻患儿分为对照组和观察组,每组 90 例,对照组患儿接受蒙脱石散+双歧杆菌三联活菌治疗,观察组在对照组基础上给予甘草锌治疗。观察比较两组患儿的临床疗效和恢复时间,以及胃肠道屏障、运动和消化吸收等功能相关指标。**结果** 治疗后 7 d,观察组总有效率显著高于对照组($P<0.05$),观察组的腹痛消失时间、大便次数恢复时间、大便性状恢复时间和住院时间均显著短于对照组($P<0.05$),观察组的血锌和 IgA 水平均显著高于对照组($P<0.05$),观察组的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、内毒素、二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸、胃泌素(GAS)、胃动素(MOT)水平和胃排空率(GER)显著低于对照组($P<0.05$),观察组的双歧杆菌和乳酸杆菌数量更高,而大肠埃希菌数量更低($P<0.05$)。**结论** 锌剂可增加轮状病毒性腹泻的治疗有效率,缩短恢复时间。

[关键词] 锌;轮状病毒感染;腹泻,婴儿;胃肠道功能**[中图分类号]** R57**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)14-2433-05

Effect of zinc supplemented therapy on recovery of gastrointestinal function in infants with viral diarrhea

JIANG Maolin¹,YUAN Lan¹,HUO Junming²,DENG Xiaozhi¹,XIANG Mei¹,
LIU Lirong¹,YANG Jing¹,XIE Xiaoli^{1△}

(1. Department of Gastroenterology, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan 610091, China; 2. Department of Critical Care Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of zinc supplemented therapy on recovery of gastrointestinal function in infants with viral diarrhea. **Methods** A total of 180 children with rotavirus diarrhea admitted to Chengdu Women and Children's Central Hospital were divided into the control group and the observation group with 90 cases in each group. The control group received montmorillonite powder and Bifid Triple Viable Capsule, gluconate zinc was given in the observation group additionally. Compared the clinical efficacy and recovery time of the two groups, as well as functional indicators such as gastrointestinal barrier, exercise and digestion and absorption. **Results** After 7 days' treatment, the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The times of abdominal pain disappeared, stool frequency recovered, stool character recovered and hospital stay in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P<0.05$). The levels of blood zinc and IgA in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), and the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), endotoxin, diamine oxidase (DAO), D-lactic acid, gastrin (GAS), motilin (MOT) and gastric emptying rate (GER) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The number of Bifidobacteria and Lactobacillus in the observation group was significantly higher, while the number of E. coli was significantly lower ($P<0.05$). **Conclusion** Zinc could increase the efficiency of treatment, shorten recovery time.

[Key words] zinc; rotavirus infections; diarrhea, infantile; gastrointestinal function

婴幼儿病毒性腹泻多由轮状病毒感染引起,好发于秋冬季节,流行性强^[1-2]。由于婴幼儿的免疫力较差,发生轮状病毒感染的风险较大。患儿临床表现为

腹泻、发热、呕吐等症状,不及时治疗会造成水电解质及酸碱平衡紊乱,严重影响其身体健康及正常发育^[3-4]。目前,临床上主要采用抗感染、抗病毒、补液

等方法治疗婴幼儿病毒性腹泻^[5]。蒙脱石散为临床常用止泻药物,对肠道病毒有较稳定的抑制作用^[6-7]。双歧杆菌三联活菌被报道有利于婴幼儿肠道微生物平衡,可以改善腹泻和肠道功能紊乱等症状^[8-9]。因此,蒙脱石散+双歧杆菌三联活菌的治疗方法在临床上得到了应用^[6-7]。近年来,随着对病毒性腹泻发生机制研究的深入,发现轮状病毒感染后主要侵袭小肠上皮细胞,造成细胞损伤从而引起腹痛、腹泻等症状^[2]。而锌对于维持小肠上皮细胞结构和功能具有重要作用,锌缺乏与轮状病毒性腹泻的病情恶化密切相关^[10-12]。最近的研究中,甘草锌等锌剂已被报道在小儿腹泻治疗过程中可辅助使用,并初见疗效^[13-14]。但以往报道主要从增强免疫力,改善免疫功能等方面来进行研究比较^[15],对于补锌与胃肠道功能恢复的相关性研究报道较少。本文系统地分析了锌剂辅助治疗轮状病毒性腹泻的疗效、临床症状恢复时间、免疫和炎症因子,以及内毒素、二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸、胃泌素(GAS)、胃动素(MOT)、生长抑素(SS)、胃窦收缩次数(FB)、胃体蠕动次数(FA)、胃排空率(GER)、双歧杆菌、乳酸杆菌和大肠埃希菌等胃肠道相关指标,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在成都市妇女儿童中心医院消化科就诊的轮状病毒腹泻患儿 180 例。纳入标准:(1)病情符合轮状病毒性腹泻的临床诊断标准,且经实验室检查确诊为轮状病毒性腹泻;(2)临床资料完整;(3)年龄均小于 36 个月;(4)入院前未使用止泻药、抗生素及抗病毒类药物;(5)在监护人陪同下,自愿签署知情同意书。排除标准:(1)锌制剂过敏;(2)药物过敏史;(3)严重心、脑、肺、肝、肾等器官功能不全。所有患儿分为观察组和对照组,每组各 90 例。两组患儿年龄、性别、体质量、病程、腹泻频次、脱水、呕吐、发热等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

项目	对照组($n=90$)	观察组($n=90$)	P
男/女(n/n)	50/40	43/47	0.296
年龄($\bar{x} \pm s$, 个月)	18.5 \pm 9.2	17.8 \pm 8.9	0.746
体质量($\bar{x} \pm s$, kg)	11.8 \pm 1.9	11.7 \pm 2.1	0.866
病程($\bar{x} \pm s$, d)	4.2 \pm 0.6	3.9 \pm 0.8	0.342
腹泻($\bar{x} \pm s$, 次/天)	7.1 \pm 1.4	6.9 \pm 1.2	0.687
脱水[n (%)]	68(75.56)	65(72.22)	0.610
呕吐[n (%)]	75(83.33)	77(85.56)	0.680
发热[n (%)]	46(51.11)	42(46.67)	0.550

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患儿入院后均进行常规的对症治疗,包括补液、补充电解质、抗感染、降温退热、补充维生素和营养等处理。待患儿进食后,均口服双歧杆菌三联活菌片(国药准字 S10950032),1 g/次,每天 3 次^[7]。对照组患儿采用蒙脱石散(国药准字 H20094210)治疗,1 岁以下患儿每天服用 3 g, >1 岁患儿每天服用 3~6 g,分 3 次口服^[6]。观察组在对照组的基础上给予甘草锌(国药准字 1328H4027)治疗,<6 个月患儿给予 10 mg/次,1 次/天; \geq 6 个月患儿给予 20 mg/次,1 次/天,连续治疗 7 d^[13]。

1.2.2 观察指标及检测方法

1.2.2.1 疗效评价标准 临床疗效评价参考《中国腹泻病诊断治疗方案》中的标准。显效:发热、脱水等各项临床症状、体征完全消失或显著好转,粪便性状、腹泻程度明显改善,胃肠道状况恢复正常。有效:发热、脱水等各项临床症状、体征有效好转,粪便性状、腹泻程度有所改善,胃肠道状况基本恢复正常。无效:治疗后患儿发热、脱水等各项临床症状未见好转或病情恶化,粪便性状、腹泻程度无改善,胃肠道状况未恢复甚至严重。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ ^[16-17]。

1.2.2.2 临床观察指标 详细记录两组患儿腹痛消失、呕吐停止、发热消退、大便次数和大便性状恢复、进食和住院时间。

1.2.2.3 血锌、炎症因子及免疫指标 治疗前和治疗后 7 d,分别抽取两组患儿肘静脉血,采用原子吸收光谱仪(岛津,日本)测定血清锌元素水平^[5],采用酶联免疫法测定患儿血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、免疫球蛋白(Ig)A 和 IgG 水平^[16],采用流式细胞分选仪(贝克曼库尔特,美国)检测 CD4⁺ 和 CD8⁺ 水平,并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值^[7]。

1.2.2.4 胃肠屏障功能指标 分别于治疗前和治疗后 7 d 采集两组患儿静脉血,采用鲎试剂偶氮显色法测定血浆内毒素水平^[8],采用分光光度法检测 D-乳酸和 DAO 水平。

1.2.2.5 胃肠激素和运动功能指标 分别于治疗前和治疗后 7 d,在进食后 1 h 采集两组患儿的静脉血,采用放射免疫法检测患儿血清 GAS、血浆 MOT 及 SS 的水平^[18]。采用超声显像仪测得空腹时胃窦部面积和进食后 1 h 胃窦部面积,胃排空率(GER)=(空腹时胃窦部面积-进食后 1 h 胃窦部面积)/空腹时胃窦部面积 $\times 100\%$ 。并观察记录进食后 1 h 内的胃窦收缩次数(FB)及胃体蠕动次数(FA)^[19]。

1.2.2.6 肠道菌群 分别于治疗前和治疗后 7 d 采集两组患儿的粪便标本,采用试剂盒提取粪便 DNA,

利用特异性引物进行 PCR 扩增,根据扩增曲线计算双歧杆菌、乳酸杆菌和大肠埃希菌的水平^[8,12]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,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 两组患儿临床症状恢复情况比较 观察组患儿的呕吐停止时间、发热消退时间和进食时间短于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患儿的腹痛消失时间、大便次数恢复时间、大便性状恢复时间和住院时间均显著短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组患儿血锌、炎症因子及免疫指标比较 治疗前,两组患儿血锌、TNF- α 、IL-6、IgA、IgG 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 7 d,观察组血锌、IgA、IgG 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平高于对照组,且血锌和 IgA 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组 TNF- α 和 IL-6 水平均低于对照组,且 TNF- α 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.3 两组患儿胃肠屏障功能比较 治疗前,两组患儿内毒素、DAO 和 D-乳酸水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 7 d,观察组内毒素、DAO 和 D-乳酸水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

2.4 两组患儿胃肠激素和运动指标比较 治疗前,两组患儿 GAS、MOT、SS、FB、FA 和 GER 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 7 d,两组患儿 SS、FB 和 FA 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但观察组 GAS、MOT 和 GER 水平均显著低于对照组($P < 0.01$),见表 4。

表 2 两组患儿临床恢复情况比较($\bar{x} \pm s$)

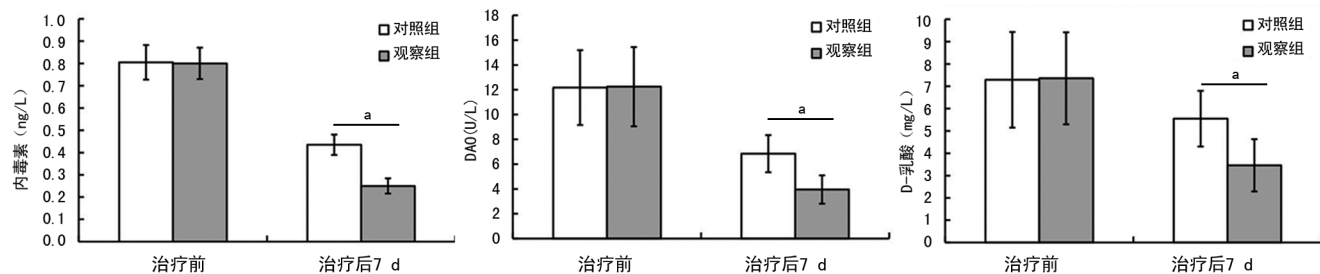
项目	对照组	观察组	<i>P</i>
腹痛消失时间(h)	75.38±10.14	54.09±7.06	0.026
呕吐停止时间(h)	57.62±5.28	41.85±3.91	0.147
发热消退时间(h)	65.02±4.71	57.13±3.74	0.256
大便次数恢复时间(h)	72.88±9.70	47.72±5.91	0.012
大便性状恢复时间(h)	129.34±16.63	91.43±11.81	0.003
进食时间(d)	3.71±0.78	3.29±0.75	0.887
住院时间(d)	9.01±1.89	7.18±1.12	0.036

2.5 两组患儿肠道菌群变化 治疗前,两组患儿双歧杆菌、乳酸杆菌和大肠埃希菌的数量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 7 d,观察组双歧杆菌和乳酸杆菌的数量显著高于对照组,而大肠埃希菌的数量显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。

2.6 两组患儿疗效比较 两组患儿显效率和有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但观察组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),见表 5。

表 3 两组患儿血锌、炎症因子及免疫指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前		<i>P</i>	治疗后 7 d		<i>P</i>
	对照组	观察组		对照组	观察组	
血锌($\mu\text{mol/L}$)	49.07±9.02	48.39±8.95	0.866	49.64±9.33	57.98±10.14	0.001
TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	4.75±0.85	4.74±0.81	0.759	3.03±0.74	1.93±0.55	0.041
IL-6($\mu\text{g/L}$)	135.87±48.32	138.10±50.18	0.824	94.55±42.33	81.75±41.25	0.184
IgA(g/L)	0.85±0.15	0.83±0.14	0.893	1.16±0.17	1.48±0.19	0.033
IgG(g/L)	6.95±1.23	6.93±1.15	0.796	10.19±1.94	12.75±2.05	0.135
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.19±0.23	1.18±0.25	0.812	1.33±0.31	1.46±0.37	0.274

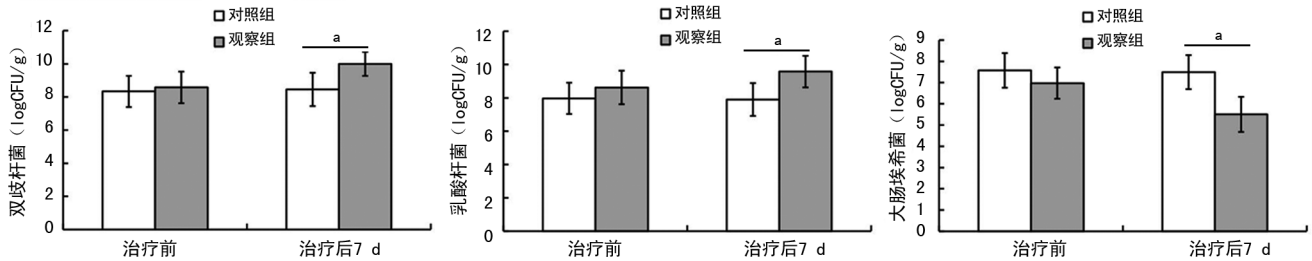


a: $P < 0.05$

图 1 两组患儿治疗前后内毒素、DAO 和 D-乳酸水平比较

表 4 两组患儿胃肠激素和运动指标比较

项目	治疗前		P	治疗后 7 d		P
	对照组	观察组		对照组	观察组	
GAS(ng/L)	171.16±29.02	166.58±28.95	0.854	124.19±19.33	102.05±20.14	0.038
MOT(ng/L)	548.13±50.85	546.64±50.81	0.659	434.34±40.74	343.42±40.55	0.023
SS(ng/L)	33.64±10.32	34.01±10.18	0.786	41.93±11.33	44.61±11.25	0.295
FB(次/min)	6.52±0.65	6.47±0.64	0.832	5.31±0.57	5.14±0.59	0.338
FA(次/min)	7.18±0.73	7.18±0.75	0.698	6.21±0.64	6.09±0.55	0.224
GER(%)	58.20±8.23	58.15±8.25	0.855	51.38±7.31	47.34±6.37	0.044



a: $P < 0.05$

图 2 两组患儿治疗前及治疗后 7 d 肠道菌群比较

表 5 两组患儿疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	90	41(45.55)	30(33.33)	19(21.11)	71(78.89)
观察组	90	51(56.66)	31(34.44)	8(8.89)	82(91.11)
P		0.135	0.874		0.021

3 讨论

在婴幼儿病毒性腹泻的治疗过程中, 锌剂已经被报道与多种止泻药或微生态制剂联用, 能提高治疗的总有效率。锌剂联合思密达治疗小儿腹泻的临床疗效显著, 且不良反应发生率较低^[20]。甘草锌联合秋泻灵能改善腹泻患儿的临床症状, 疗效显著^[21]。甘草锌联合蒙脱石散等治疗婴幼儿腹泻病临床效果显著, 复发率和不良反应发生率^[22-23]。锌剂联合思连康治疗小儿腹泻能显著促进临床症状的缓解, 提高治疗效果^[17]。锌剂联合酪酸梭菌治疗小儿腹泻的临床效果显著, 无不良反应^[16]。锌剂联合双歧四联活菌治疗小儿腹泻效果确切, 能够提高治疗效果^[9]。锌剂联合叶酸治疗小儿腹泻的临床疗效也更佳^[24]。

以往研究报道, 锌剂辅助治疗后, 观察组患儿的大便性状恢复正常时间、大便次数恢复正常时间、腹痛消失时间、腹胀消失时间、脱水纠正时间、体温恢复时间及住院时间等均低于对照组^[21, 24]。本研究结果与之相同, 但只有腹痛消失、大便次数恢复、大便性状恢复和住院时间的缩短具有统计学意义($P < 0.05$)。另据报道显示, 病毒性腹泻使得患儿胃肠黏膜受损, 使得机体的炎性反应增加, 免疫力下降^[7, 25]。在接受

锌剂辅助治疗后, 观察组患儿的血锌水平高于对照组^[5, 16], 血清 IL-6 和 TNF- α 水平低于对照组^[9, 16-17], 免疫细胞 CD4⁺/CD8⁺ 比值高于对照组^[15, 25], 血液 IgA 和 IgG 水平高于对照组。这些结果在本研究中也得到了验证, 治疗后 7 d, 观察组患儿血锌和 IgA 水平均显著高于对照组($P < 0.05$), 而观察组 TNF- α 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。锌剂对这些免疫和炎症因子的改善作用可能与其和巯基形成蛋白质, 阻止上皮细胞被破坏, 并修复上皮细胞^[13-14], 以及锌剂调节体内激素^[18], 改善患儿机体功能有关。

锌剂辅助治疗虽已得到较为广泛的应用, 但其对病毒性腹泻婴幼儿胃肠道功能恢复的影响鲜少被报道。之前, 只有少数研究提及锌剂辅助治疗后, 观察组患儿粪便中大肠埃希菌的水平低于对照组, 双歧杆菌和乳酸杆菌的水平均高于对照组。此外, 观察组患儿的胃肠屏障功能相关性指标血清内毒素、DAO 和 D-乳酸水平也被报道低于对照组, 这与本研究检测到的结果完全一致。此外, 本研究还观测了 GAS、MOT、SS、FB、FA 和 GER 等胃肠运动功能相关的指标, 结果显示, 锌剂辅助治疗后 7 d, 观察组 GAS、MOT 和 GER 水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。锌剂辅助治疗对病毒性腹泻婴幼儿胃肠道功能的改善作用可能与以下几点有关: (1) 补锌可以维持体内锌元素平衡, 恢复细胞对电解质和水分的吸收^[3]; (2) 锌剂对肠道微生物的生长有促进作用^[16]; (3) 锌剂可以帮助修复上皮细胞, 提高胃肠黏膜屏障功能^[8]; (4) 锌剂与 GAS 和 MOT 等激素有拮抗作用, 可以帮助改

善胃肠蠕动^[18]。

综上所述, 锌剂辅助治疗对患儿免疫功能和胃肠道功能的恢复有积极作用, 表明锌剂作为婴幼儿轮状病毒性腹泻的辅助治疗药物具有临床推广价值。

参考文献

[1] TAGBO B N, MWENDA J M, EKE C B, et al. Rotavirus diarrhoea hospitalizations among children under 5 years of age in Nigeria, 2011-2016 [J]. *Vaccine*, 2018, 36 (51): 7759-7764.

[2] LAIZANE G, KIVITE A, STARS I, et al. Health-related quality of life of the parents of children hospitalized due to acute rotavirus infection: a cross-sectional study in Latvia [J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1): 114.

[3] 吴风云, 肖娟娟. 甘草锌颗粒辅助治疗小儿病毒性肠炎疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(19): 64-65.

[4] GORDON M, AKOBENG A. Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses [J]. *Arch Dis Child*, 2016, 101(3): 234-240.

[5] 蒋艳云. 小儿轮状病毒性腹泻血锌水平变化及葡萄糖酸锌治疗观察[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(13): 139-140.

[6] 杨志华, 彭秀英. 蒙脱石散与双歧杆菌四联活菌片对小儿腹泻免疫功能的影响[J]. *华夏医学*, 2017, 30(5): 65-68.

[7] 李望云, 赵文娟, 胡勤. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻效果及对患儿免疫功能的影响[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2018, 10(2): 150-152.

[8] 欧阳美文, 周树根, 王磊鑫. 微生态制剂对小儿急性感染性腹泻患儿血清炎性因子、肠黏膜屏障功能、肠道菌群的影响研究[J]. *基层医学论坛*, 2018, 22(14): 1873-1875.

[9] 张俊玲. 双歧四联活菌联合锌剂治疗小儿腹泻的效果及对血清 hs-CRP 水平的影响[J]. *社区医学杂志*, 2017, 15(18): 55-57.

[10] DUTTA P, MITRA U, DUTTA S, et al. Zinc, vitamin A, and micronutrient supplementation in children with diarrhea: a randomized controlled clinical trial of combination therapy versus monotherapy [J]. *J Pediatr*, 2011, 159(4): 633-637.

[11] WILSON B K, VAZQUEZ-ANON M, STEP D L, et al. Effect of copper, manganese, and zinc supplementation on the performance, clinical signs, and mineral status of calves following exposure to bovine viral diarrhoea virus type 1b and subsequent infection [J]. *J Anim Sci*, 2016, 94(3): 1123-1140.

[12] GUTIÉRREZ-CASTRELLÓN P, ORTÍZ-HERNÁNDEZ

A A, LLAMOSAS-GALLARDO B, et al. Efficacy of racecadotril vs. smectite, probiotics or zinc as an integral part of treatment of acute diarrhea in children under five years: a Meta-analysis of multiple treatments [J]. *Gac Med Mex*, 2015, 151(3): 329-337.

[13] 陈威威, 郑婵娟, 薛海涛. 甘草锌颗粒辅助治疗小儿腹泻的临床疗效观察[J]. *中国民康医学*, 2018, 31(12): 25-26.

[14] 吴力力, 曾绮丹. 甘草锌颗粒治疗小儿慢性腹泻的临床疗效及其对患儿血锌水平的影响[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(S1): 229-231.

[15] 叶慧明. 不同锌制剂辅助治疗婴幼儿轮状病毒腹泻疗效及免疫功能影响分析[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(14): 2875-2877.

[16] 辛静, 徐曼. 酪酸梭菌联合锌制剂治疗小儿腹泻的有效性及对血锌、炎性因子水平的调节作用[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2017, 22(3): 353-355.

[17] 王吉, 左欣鹭, 焦健, 等. 思连康联合锌制剂对小儿腹泻的疗效及对患儿血清指标的影响[J]. *基因组学与应用生物学*, 2018, 37(3): 1030-1035.

[18] 范青, 张玮, 贾俊. 葛根苓连汤直肠滴注联合推拿对湿热型腹泻小儿血清胃泌素、血浆胃动素及生长抑素水平的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(23): 171-175.

[19] 李萍, 王芳, 陈锐, 等. 五家渠市健康儿童胃蠕虫超声正常值研究[J]. *泰山医学院学报*, 2016, 37(12): 1416-1417.

[20] 崔艳军, 刘万珍. 思密达保留灌肠联合口服锌制剂治疗小儿腹泻的临床效果分析[J]. *解放军预防医学杂志*, 2016, 34(3): 141.

[21] 于若谷, 辛晓莉. 秋泻灵联合甘草锌治疗婴幼儿轮状病毒肠炎的临床疗效观察[J]. *重庆医学*, 2015, 44(23): 3229-3230.

[22] EBERLIN M, CHEN M, MUECK T, et al. Racecadotril in the treatment of acute diarrhea in children: a systematic, comprehensive review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1): 124.

[23] 方旭仙, 胡国华. 醒脾养儿颗粒联合甘草锌治疗小儿轮状病毒肠炎的临床疗效观察[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2015, 23(8): 574-575.

[24] 张远明, 谭榕辉, 邹祖全. 锌剂联合叶酸佐治小儿腹泻随机对照试验的 Meta 分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(10): 1145-1149.

[25] 田随利. 锌对婴幼儿腹泻的作用及其对细胞免疫的影响[J]. *菏泽医学专科学校学报*, 2017, 29(1): 39-41.

(收稿日期: 2019-01-16 修回日期: 2019-04-08)