

# 王氏保赤丸联合微生态及锌制剂治疗对小儿迁延性腹泻血清及结肠灌洗液相关指标的影响

李霞<sup>1</sup> 吴嘉婴<sup>1</sup> 周小建<sup>2</sup>

(1 上海国际医学中心儿科, 上海, 201318; 2 上海交通大学附属第一人民医院儿科, 上海, 200080)

**摘要** 目的:研究王氏保赤丸联合微生态及锌制剂治疗对小儿迁延性腹泻血清及结肠灌洗液相关指标的影响。方法:选取2013年3月至2016年4月上海国际医学中心收治的迁延性腹泻儿童106例,随机分成对照组( $n=53$ )与观察组( $n=53$ )。对照组采用基础治疗和微生态及锌制剂治疗,观察组在对照组基础上采用王氏保赤丸联合治疗,比较2组患儿治疗前后血清和结肠灌洗液中相关指标水平变化,统计临床疗效。结果:2组治疗后血清及结肠灌洗液中白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、一氧化氮(NO)、丙二醛(MDA)水平均较治疗前下降,超氧化物歧化酶(SOD)及血锌值的水平比治疗前升高,组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且观察组比对照组更接近正常水平。观察组总有效率86.79%明显高于对照组的62.26%,2组间差异有统计学意义( $P<0.01$ )。结论:应用王氏保赤丸联合微生态及锌制剂治疗小儿迁延性腹泻可明显降低血清及结肠灌洗液中IL-6、IL-8、NO、MDA表达水平,升高SOD水平及血锌值,降低肠道炎症反应和氧化应激,在临床上值得推广。

**关键词** 王氏保赤丸;微生态制剂;锌制剂;小儿迁延性腹泻;血清;结肠灌洗液

## Effect of Wang's Baochi Pill Combined with Probiotics and Zinc Preparation on Serum and Colonic Lavage Indicators in Treating Pediatric Persistent Diarrhea

Li Xia<sup>1</sup>, Wu Jiaying<sup>1</sup>, Zhou Xiaojian<sup>2</sup>

(1 Department of Pediatrics, Shanghai International Medical Center, Shanghai 201318, China; 2 Department of Pediatrics, the first people's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China)

**Abstract Objective:** To study the effect of Wang's Baochi Pill combined with probiotics and zinc preparation on serum and colonic lavage indicators in treating pediatric persistent diarrhea. **Methods:** A total number of 106 children with persistent diarrhea in the hospital from March 2013 to April 2016 were randomly divided into control group and treatment group, with 53 cases in each group. The control group received routine treatment and probiotics and zinc preparation, while the treatment group additionally received Wang's Baochi Pill. The levels of serum and colonic lavage indicators were compared between the two groups before and after treatment, and the clinical efficacy was analyzed. **Results:** The levels of IL-6, IL-8, NO and MDA in serum and colonic lavage fluid after treatment were lower than those before the treatment ( $P<0.05$ ). The levels of superoxide dismutase (SOD) and serum zinc were higher than those before the treatment and the difference in the two groups was significant ( $P<0.05$ ), and the treatment group was closer to the normal compared with the control group. The total effective rate of treatment group was 86.79% which was higher than that of control group (62.26%), showing statistically significant difference between the two groups ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** Wang's Baochi Pill combined with probiotics and zinc preparation in the treatment of persistent diarrhea for children have better effect in serum and colonic lavage related indicators, which is worth of promotion.

**Key Words** Wang's Baochi Pill; probiotics; Zinc preparations; persistent diarrhea in children; Serum; Colonic lavage lotion

中图分类号:R272.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.06.034

小儿迁延性腹泻在儿科病房非常常见,其原因很多而且较难查找出来,同时其并发症多又较严重。临床医师在诊断和治疗中存在一定的困难,故又被称为难治性腹泻<sup>[1]</sup>。在临床上,微生态制剂是最常用的治疗药物,它通过调整微生物菌落从而起到保护人体内环境作用,达到有效抑制致病细菌生长、繁殖的目的,在小儿腹泻的治疗中有较好效果,另外儿童

长期腹泻可以引起体内锌值降低和吸收障碍,因此临床医师同时在腹泻患儿中加入锌制剂<sup>[2]</sup>。王氏保赤丸是由入胃、大肠经和肺经的中药大黄、黄连、制南星、川贝母等组成的复方制剂,在婴幼儿腹泻的辅助治疗中具有较好的临床应用效果<sup>[3]</sup>。本研究对我院收治的106例迁延性腹泻患儿采取微生态制剂联合锌制剂治疗,并对其中53例患儿联合王氏保赤丸

进行治疗,旨在比较患儿治疗前后血清及结肠灌洗液中白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、一氧化氮(NO)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平和血锌值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 3 月至 2016 年 4 月在本院接受治疗的迁延性腹泻患儿 106 例为研究对象。根据治疗方案不同,将患儿分为对照组与观察组,每组 53 例。对照组患儿中男 30 例,女 23 例,年龄在 1~6 岁,平均年龄(3.7±1.5)岁,平均病程(4.3±1.5)个月;观察组患儿中男 25 例,女 28 例,年龄 1~6 岁,平均年龄(3.7±1.6)岁,平均病程(4.2±1.8)个月。2 组患儿在性别、年龄、病程方面差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审议通过。

1.2 诊断标准 根据患儿大便形状、病程及发病时间等情况,并结合 2009 年《儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识》中的相关标准进行西医诊断;中医辨证参照《中医儿科学》第 2 版中的诊断标准。

1.3 纳入标准 符合中西医诊断标准者;属中医脾虚湿困症;所有患儿家属均知情同意。

1.4 排除标准 霍乱、痢疾等其他原因所致脓血便型肠炎;营养不良及重度腹泻型患儿;合并免疫功能缺陷患儿;合并心肝肾等重要脏器严重疾病患儿;对研究用药物有过敏史者。

1.5 脱落与剔除标准 治疗过程中出现严重过敏反应及并发症者;出现继发感染无法完成研究者;未按药物服用要求完成研究者;依从性差者;研究对象因个人原因无法完成研究自愿退出者;失访者。

1.6 治疗方法 对照组采用基础治疗和锌制剂(葡萄糖酸锌口服溶液,10 mL/支)治疗,患儿小于 1 岁,5 mL/次,患儿 1~3 岁时 10 mL/次,患儿 4~6 岁时 20 mL/次,均 2 次/d;微生态制剂(双歧杆菌三联活菌散,1 g/袋)治疗,用法:0~1 岁患儿 0.5 g/次;1~5 岁患儿 1 g/次;6 岁以上患儿 2 g/次,均 3 次/d。

观察组同时服用王氏保赤丸(精华制药集团股份有限公司生产,国药准字 Z32020645,规格 0.15 g(60 丸)/支),0~6 个月婴儿 5 粒/次,6 个月至 2 岁,每超过 1 个月加 1 粒,2~7 岁每超过半岁加 5 粒。比较 2 组连续治疗 15 d 的结果。

1.7 观察指标 取治疗前后 2 组患儿的静脉血 4 mL,2 100 r/min 离心 15 min,取血清于-26℃冰箱保存。取 2 组结肠灌洗液 4 mL,2 100 r/min 离心 10 min,取上清液置于-28℃冰箱保存。分别应用硝酸还原酶法、硫代巴比妥法及黄嘌呤氧化酶法测定样本中 NO、MDA 及 SOD 水平,应用酶联免疫吸附(ELISA)法测定样本中 IL-6、IL-8 水平,应用北京博辉创新光电技术股份公司的 BH 5100 型多通道原子吸收光谱仪测定血锌值。

1.8 疗效判定标准 参照文献<sup>[3]</sup>进行治疗后临床疗效判定,分为痊愈、显效、有效、无效,有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件对研究数据进行统计学分析,计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )表示,组内治疗前后比较采用配对  $t$  检验,2 组间比较采用独立  $t$  检验;计数资料以百分比表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后血清学相关指标值比较 治疗前 2 组患儿的血清学指标水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后 2 组血清中 IL-6、IL-8、NO、MDA 水平均较治疗前明显降低,SOD 水平和锌值较治疗前明显升高( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),且组间比较有统计学意义( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。见表 1。

2.2 2 组治疗前后结肠灌洗液相关指标比较 治疗前 2 组患儿的结肠灌洗液相关指标差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后 2 组结肠灌洗液中 IL-6、IL-8、NO、MDA 水平均较治疗前明显下降,SOD 水平均比治疗前明显升高( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),且组间比较有统计学意义( $P<0.01$ )。见表 2。

表 1 2 组治疗前后血清学相关指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 指标                       | 对照组( $n=53$ ) |               | 观察组( $n=53$ ) |                  |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|------------------|
|                          | 治疗前           | 治疗后           | 治疗前           | 治疗后              |
| NO( $\mu\text{mol/L}$ )  | 130.54±41.56  | 97.26±35.94** | 131.25±40.86  | 83.65±33.58**△   |
| MDA( $\mu\text{mol/L}$ ) | 2.85±0.91     | 1.96±1.01**   | 2.98±0.84     | 1.58±0.75**△     |
| SOD( $\mu\text{L}$ )     | 0.031±0.004   | 0.058±0.023** | 0.038±0.005   | 0.081±0.026**△△  |
| 锌值( $\mu\text{mol/L}$ )  | 58.02±4.68    | 64.21±5.68**  | 57.64±5.98    | 68.25±7.05**△△   |
| IL-6( $\text{ng/L}$ )    | 307.82±20.17  | 299.52±22.65* | 296.56±15.8   | 123.65±18.95**△△ |
| IL-8( $\text{ng/L}$ )    | 225.63±30.12  | 178.56±5.61** | 220.78±29.52  | 99.68±4.65**△△   |

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与对照组比较,△ $P<0.05$ ,△△ $P<0.01$ 。

表 2 2 组治疗前后结肠灌洗液相关指标比较(  $\bar{x} \pm s$  )

| 指标                       | 对照组( $n = 53$ )      |                          | 观察组( $n = 53$ )      |                                         |
|--------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------------------------|
|                          | 治疗前                  | 治疗后                      | 治疗前                  | 治疗后                                     |
| NO( $\mu\text{mol/L}$ )  | 90. 46 $\pm$ 30. 58  | 69. 03 $\pm$ 23. 21 * *  | 89. 35 $\pm$ 27. 54  | 56. 34 $\pm$ 24. 96 * * $\Delta\Delta$  |
| MDA( $\mu\text{mol/L}$ ) | 1. 78 $\pm$ 0. 64    | 1. 39 $\pm$ 0. 53 * *    | 1. 78 $\pm$ 0. 65    | 1. 02 $\pm$ 0. 35 * * $\Delta\Delta$    |
| SOD( $\mu\text{/L}$ )    | 0. 018 $\pm$ 0. 006  | 0. 024 $\pm$ 0. 008 *    | 0. 023 $\pm$ 0. 005  | 0. 035 $\pm$ 0. 006 * * $\Delta\Delta$  |
| IL-6( $\text{ng/L}$ )    | 280. 63 $\pm$ 45. 04 | 221. 56 $\pm$ 13. 56 * * | 285. 98 $\pm$ 54. 24 | 150. 98 $\pm$ 11. 94 * * $\Delta\Delta$ |
| IL-8( $\text{ng/L}$ )    | 405. 21 $\pm$ 17. 35 | 300. 59 $\pm$ 17. 31 * * | 404. 57 $\pm$ 10. 26 | 100. 68 $\pm$ 15. 64 * * $\Delta\Delta$ |

注:与治疗前比较,\*  $P < 0. 05$ ,\* \*  $P < 0. 01$ ;与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0. 01$ 。

2. 3 2 组临床疗效比较 对照组痊愈 6 例,显效 12 例,有效 15 例,无效 20 例,有效率 62. 26%; 观察组痊愈 10 例,显效 17 例,有效 19 例,无效 7 例,有效率 86. 79%。观察组总有效率明显高于对照组,2 组间差异有统计学意义(  $P < 0. 01$  )。

3 讨论

小儿腹泻是一组由多病原、多因素引起的以大便次数增多和大便性状改变为特点的消化道综合征,其中病程在 2 周至 2 个月之间的腹泻称为小儿迁延性腹泻。迁延性腹泻患儿均有食欲不振、消化吸收功能障碍等表现,是导致缺锌的主要原因<sup>[4]</sup>。锌是 DNA 和 RNA 聚合酶等 80 多种酶的组成成分和激活因子,在参与核酸及蛋白质的合成、氧化还原过程中扮演重要角色,故缺锌可引起小肠细胞组织、超微结构的变化,使小肠、大肠钠、水的净转运下降明显,从而导致腹泻,腹泻又引起血锌降低,两者之间形成恶性循环<sup>[5-6]</sup>。微生态制剂运用微生态原理,通过改变宿主细胞微生物菌落达到对人体肠道的保护作用,降低 IL-6、IL-8 等炎症反应因子表达水平。如今,在儿科腹泻治疗方案中,大多医师选择双歧杆菌三联活菌散<sup>[7-8]</sup>。

中医认为小儿迁延性腹泻属“泄泻”范畴,脾胃为后天之本,脾胃虚弱、胃滞食减、腹胀、腹泻,为诸种病症的主要基础。特别是小儿因脏腑娇嫩、脾血不足而致形体失养,故“脾胃两虚”是发病的根本<sup>[9]</sup>。王氏保赤丸是由入胃、大肠经的中药大黄、黄连和一组入肺经的中药制南星、川贝等组方,主治脾胃虚弱、胃呆食减、腹泻、便秘等肠胃道疾病,兼治痰厥惊风、喘咳、痰鸣和发热带呼吸道病。诸药结合,共奏清热泻火、化痰平喘、泻积导滞之功,可使患儿脏腑经络、四肢百骸得以滋养,气血生化有源,患儿脾胃健壮<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,治疗后对照组有效率 62. 26%;观察组有效率 86. 79%。观察组总有效率明显高于对照组,2 组间差异具有统计学意义。表明王氏保赤丸联合微生态及锌制剂可有效改善患儿临床症状,疗效确切,整体临床疗效优于微生态及

锌制剂的联合。

大部分学者一直认为肠道内感染是引起小儿迁延性腹泻的主要原因,此感染常伴有不同程度的炎症反应,有报道显示,肠道感染后会分泌大量 IL-6 和 IL-8,IL-6 过表达会导致机体内环境紊乱,IL-8 过表达使嗜碱性细胞、中性粒细胞和 T 淋巴细胞移动至血管内皮细胞,增强血管内皮细胞通透性,导致肠道电解质平衡紊乱<sup>[11-13]</sup>。各种腹泻性疾病中大量的羟自由基也可导致肠黏膜损伤,诱导一氧化氮合酶表达及其产物 NO 水平增高,NO 易与活性氧物质反应生成活性氮代谢产物,使肌纤维蛋白及微管蛋白氧化、细胞支架破坏,从而导致肠道屏障功能损伤<sup>[14]</sup>,也易形成氧化活性较强的 ONOO<sup>-</sup>,严重破坏 SOD 活性,SOD 是代表机体抗氧化能力指标,此外还会产生大量有毒物质 MDA,对机体造成损害<sup>[15]</sup>。本研究显示:与治疗前样本血清、结肠灌洗液有关指标水平比,治疗后的 2 组样本血清、结肠灌洗液中 IL-6、IL-8、NO、MDA 的水平均降低,SOD 水平升高,血锌值升高,组间差异有统计学意义。说明联合治疗后,患儿体内氧化及抗氧化平衡得到有效调整,肠黏膜逐渐恢复<sup>[16-19]</sup>,与陈静<sup>[20]</sup>报道相似。

综上所述,迁延性腹泻患儿采用王氏保赤丸联合微生态及锌制剂的治疗方法,可使血清及结肠灌洗液中 IL-6、IL-8、NO、MDA 表达水平明显降低,SOD 的表达水平提高,也使血锌值增高,有效降低肠道炎症反应和氧化应激,在临床上值得推广。

参考文献

[1] 张宏,姚丽萍,宋玉娥. 38 例小儿迁延性腹泻临床分析[J]. 中国医药导报,2010,7(1):189,192.

[2] 王冬萌,毕晶,孙正纤. 小儿迁延性腹泻与锌缺乏病发病关系研究[J]. 中国全科医学,2011,14(2):196-197.

[3] 杭晓娟. 推拿配合王氏保赤丸外敷治疗婴幼儿腹泻 40 例疗效观察[J]. 上海医药,2016,37(9):41-42,48.

[4] Wang HY, Yeh MK, Tian YF, et al. Effect of Prolonged Diarrhea in Renal Transplant Recipients at a Single Center in Taiwan[J]. Transplant Proc,2016,48(3):870-3.

[5] Bakens M, Gestel Y V, Bongers M, et al. Chance for surgical treatment of pancreatic cancer and prolonged survival is determined by

- hospital of initial diagnosis: A nationwide analysis[J]. *Pancreatology*, 2015, 15(3): S108.
- [6] 顾葵, 沈华琴, 赵普. 锌制剂防治小儿急性腹泻效果观察[J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(3): 249-251.
- [7] 冯改梅. 甘草锌颗粒联合蒙脱石散及微生态制剂治疗小儿急性腹泻疗效观察[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2015, 7(2): 131-133.
- [8] 黄静, 潘爱秀, 杨倚天. 微生态制剂治疗小儿肺炎继发腹泻疗效观察及护理体会[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(8): 941-943.
- [9] 王静, 梁山玉, 杨燕. 运脾止泻汤对脾虚型迁延性腹泻患儿肠道微生物的干预作用[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(6): 1322-1324.
- [10] 廖毅敏. 王氏保赤丸治疗儿童功能性消化不良的临床效果观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(11): 128-129.
- [11] 王志强. 思连康片加柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. *职业与健康*, 2010, 26(8): 953-954.
- [12] 李旭珍, 谢紫明, 娄卫东. 益生菌治疗溃疡性结肠炎疗效及对炎症细胞因子表达的影响[J]. *药物流行病学杂志*, 2010, 11(1): 614-615.
- [13] 魏思忱, 郑国启, 张秀刚, 等. 微生态制剂辅助治疗溃疡性结肠炎的疗效与安全性研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2011, 23(11): 1003-1005.
- [14] 张庆伟, 孟浩, 唐寅, 等. 温肾止泻方敷脐对脾肾阳虚型 IBS-D 患者 5-HT、NO 含量的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2016, 32(3): 217-219.
- [15] 曲华, 李玢. 不同锌制剂治疗小儿抗生素相关性腹泻及预防腹泻的临床效果比较[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(8): 940-942.
- [16] 严洁, 许红阳, 杨挺, 等. 肠道益生菌复合制剂预防重症监护病房抗生素相关性腹泻的临床应用[J]. *中国微生态学杂志*, 2008, 20(6): 596-597, 599.
- [17] 郭朝书, 黄中华, 周旋光, 等. 抗菌素与益生菌序贯治疗腹泻型肠易激综合征[J]. *中华全科医学*, 2011, 9(10): 1534-1535.
- [18] Lamberti LM, Taneja S, Mazumder S, et al. An external evaluation of the Diarrhea Alleviation through Zinc and ORS Treatment (DAZT) program in Gujarat and Uttar Pradesh, India[J]. *J Glob Health*, 2015, 5(2): 020409.
- [19] 顾春健, 施耀成. 迁延性腹泻儿童血清免疫球蛋白、血锌水平分析及葡萄糖酸锌的临床应用探讨[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(32): 5316-5318.
- [20] 陈静. 微生态制剂联合锌制剂治疗小儿迁延性腹泻病后血清及结肠灌洗液相关指标的评价[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(11): 1542-1544, 1547.

(2017-03-29 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 1349 页)

全可靠。综上所述, 南红药胶囊治疗溃疡性结肠炎患者疗效值得肯定, 有重要的临床意义。

#### 参考文献

- [1] 雷晓燕, 崔梅花. 溃疡性结肠炎的治疗进展[J]. *山东医药*, 2014, 54(6): 99-102.
- [2] 王新月, 王建云. 溃疡性结肠炎中医药治疗的关键问题与优势对策[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 2(27): 263-267.
- [3] 陈文杰, 杨勤. 溃疡性结肠炎中西医治疗进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15(3): 251-254.
- [4] 刘朝霞, 王静滨, 谢晶日. 中医学对溃疡性结肠炎的认识[J]. *中医药学报*, 2013, 41(4): 133-135.
- [5] 何玲, 马悦, 杜强, 等. 仙方活命饮加减治疗溃疡性结肠炎(活动期)84 例临床观察[J]. *成都中医药大学学报*, 2014, 37(1): 78-79.
- [6] 周婷婷, 全巧云. 溃疡性结肠炎发病机制的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2012, 21(12): 1163-1166.
- [7] 闵丽. 中药灌肠治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎临床研究进展[J]. *河北中医*, 2012, 34(11): 1738-1740.
- [8] 屈冬冬, 金世禄. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(3): 184-187.
- [9] 吴小平. 2012 中国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见解读(溃疡性结肠炎部分)[J]. *临床内科杂志*, 2015, 32(1): 70-71.
- [10] 兰平, 何晓生. 溃疡性结肠炎规范化诊治[J]. *中国实用外科杂志*, 2013, 33(7): 541-543.
- [11] 杨夏勇, 史仁杰. 中医药治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 19(19): 3570-3573.
- [12] 王晓梅, 祝鹏辉, 文颖娟, 等. 溃结宁合剂对溃疡性结肠炎大鼠血流变学及组织损伤的影响[J]. *现代中医药*, 2007, 27(1): 38-40.
- [13] 郭兵, 刘俊, 李海兵, 等. 云南红药胶囊治疗软组织损伤 49 例临床观察[J]. *云南中医中药杂志*, 2014, 35(4): 93-93.
- [14] 杨金润, 李娜, 彭华. 云南红药胶囊治疗眼底血症的临床观察[J]. *中国医药导刊*, 2015, 17(12): 1263-1264, 1269.
- [15] 黄河涛, 郭兵, 李海兵, 等. 云南红药胶囊在肛肠疾病术后应用 90 例临床观察[J]. *云南中医中药杂志*, 2014, 35(3): 31-33.

(2017-04-10 收稿 责任编辑: 徐颖)