

引用本文:熊学敏,邵荣昌,方丽玲,等.复合乳酸菌胶囊对小儿慢性腹泻病的疗效及对其肠道微生态的影响[J].安徽医药,2021,25(1):156-159.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.01.039.

◇ 药物与临床 ◇



复合乳酸菌胶囊对小儿慢性腹泻病的疗效 及其肠道微生态的影响

熊学敏¹,邵荣昌¹,方丽玲¹,姜勇超²,何茹²

作者单位:¹鄂州市中心医院儿科,湖北 鄂州 436000;²襄阳市中心医院

(湖北文理学院附属医院)儿科,湖北 襄阳 441021

通信作者:何茹,女,副主任医师,研究方向为儿科疾病诊疗,E-mail:304318193@qq.com

摘要: **目的** 探讨复合乳酸菌胶囊对小儿慢性腹泻病的疗效及对其肠道微生态的影响。**方法** 选取2017年1月至2018年10月湖北省鄂州市中心医院收治的82例患有慢性腹泻病的小儿,采用随机数字表法将其分为对照组与观察组,每组各41例,对照组给予口服补液盐、纠正水电酸碱平衡、抗感染治疗等常规治疗,观察组在对照组基础上给予复合乳酸菌胶囊治疗。比较两组治疗后的止泻时间及排便频率;比较两组小儿慢性腹泻病的临床疗效;比较两组治疗后的肠道微生态结构及复杂度;比较两组不良反应发生情况;**结果** 治疗后观察组的止泻时间 $[(2.24\pm 0.45)\text{d}]$ 显著短于对照组 $[(3.56\pm 0.71)\text{d}]$ ($P < 0.05$),排便频率 $[(1.59\pm 0.32)\text{次/日}]$ 显著低于对照组 $[(5.18\pm 1.04)\text{次/日}]$ ($P < 0.05$);两组小儿慢性腹泻病的临床疗效等级分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$),观察组总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$);治疗后两组小儿肠道微生物门水平组成基本一致,但不同菌门比例差异显著 ($P < 0.05$),且肠道中优势菌属丰度差异显著 ($P < 0.05$),其中,观察组的双歧杆菌属 $[(9.98\pm 1.99)\text{lg拷贝数/g湿便}]$ 、乳酸杆菌属 $[(8.68\pm 1.74)\text{lg拷贝数/g湿便}]$ 显著高于对照组 $[(8.26\pm 1.65)\text{lg拷贝数/g湿便}]$ 、 $[(7.34\pm 1.47)\text{lg拷贝数/g湿便}]$ ($P < 0.05$),大肠杆菌属 $[(6.12\pm 1.22)\text{lg拷贝数/g湿便}]$ 、肠球菌属 $[(6.43\pm 1.29)\text{lg拷贝数/g湿便}]$ 显著低于对照组 $[(7.86\pm 1.57)\text{lg拷贝数/g湿便}]$ 、 $[(7.86\pm 1.62)\text{lg拷贝数/g湿便}]$ ($P < 0.05$);观察组治疗后肠道微生态菌群丰富度(Chao1)指数 $[(5.32\pm 1.06)]$ 及菌群多样性香农(Shannon)指数 $[(3.17\pm 0.63)]$ 均显著高于对照组 $[(2.68\pm 0.54)]$ 、 $[(2.34\pm 0.47)]$ ($P < 0.05$);两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 复合乳酸菌胶囊治疗小儿慢性腹泻病可有效缩短小儿止泻时间,降低排便频率,增强疗效,改善肠道微生态结构及复杂度,且不会增加不良反应发生率。

关键词: 腹泻; 益生菌; 复合乳酸菌胶囊; 肠道微生态; 儿童,学龄前

Effect of compound lactobacillus capsule on chronic diarrhea in children and its effect on intestinal microecology

XIONG Xuemin¹, SHAO Rongchang¹, FANG Liling¹, JIANG Yongchao², HE Ru²

Author Affiliations: ¹Department of Pediatrics, Ezhou Central Hospital, Ezhou, Hubei 436000, China;

²Department of Pediatrics, Xiangyang Central Hospital (Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences), Xiangyang, Hubei 441021, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of compound lactobacillus capsule on chronic diarrhea in children and its effect on intestinal microecology. **Methods** A total of 82 children with chronic diarrhea admitted to the Ezhou Central Hospital of Hubei from January 2017 to October 2018 were selected and randomly divided into control group and observation group by random number table method, with 41 children in each group. The control group received routine treatment, and the observation group received complex lactobacillus capsule treatment on the basis of the control group. The antidiarrheal time, frequency of defecation after treatment, the clinical effect of chronic diarrhea in children, the changes of intestinal microecology after treatment and the adverse reactions in the two groups were compared. **Results** The antidiarrheal time of the observation group $[(2.24\pm 0.45)\text{d}]$ was significantly shorter than that of the control group $[(3.56\pm 0.71)\text{d}]$ ($P < 0.05$), and the frequency of defecation after treatment of the observation group $[(1.59\pm 0.32)\text{times/d}]$ was significantly lower than that of the control group $[(5.18\pm 1.04)\text{times/d}]$ ($P < 0.05$). The clinical efficacy grade distribution of chronic diarrhea in children in the two groups was significantly different ($P < 0.05$), and the total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the composition of intestinal microflora in the two groups was basically the same, but the proportion of different microflora was significantly dif-

ferent ($P < 0.05$), and the abundance of dominant bacteria in the intestine was significantly different ($P < 0.05$). The bifidobacterium [(9.98±1.99)lg copy/g wet stool] and lactobacillus [(8.68±1.74)lg copy/g wet stool] of the observation group were significantly higher than those of the control group [(8.26±1.65)lg copy/g wet stool, (7.34±1.47)lg copy/g wet stool] ($P < 0.05$), while escherichia coli [(6.12±1.22)lg copy/g wet stool], enterococcus [(6.43±1.29)lg copy/g wet stool] of the observation group were significantly lower than those of control group [(7.86±1.57)lg copy/g wet stool, (7.86±1.62)lg copy/g wet stool] ($P < 0.05$). The flora richness (Chao1) index [(5.32±1.06)] and population diversity (Shannon index) [(3.17±0.63)] of intestinal microecology in the observation group were significantly higher than those in the control group [(2.68±0.54), (2.34±0.47)] ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The compound lactobacillus capsule can effectively shorten the time of antidiarrheal disease, reduce the frequency of defecation, increase the curative effect, improve the structure and complexity of intestinal microecology, and it does not increase the incidence of adverse reactions.

Key words: Diarrhea; Probiotics; Complex lactobacillus capsules; Intestinal microecology; Child, preschool

小儿慢性腹泻病是儿科较为常见的消化道疾病, 以大便次数增多、大便性状改变等主要临床表现, 易导致小儿营养不良、生长发育障碍等, 严重影响小儿健康^[1]。据流行病学资料统计显示^[2], 全球导致5岁以下小儿死亡原因中, 腹泻病占据第2位(18.00%)。目前临床上对于小儿慢性腹泻病的治疗多采用抗生素、肠黏膜保护剂等药物, 但收效甚微。复合乳酸菌胶囊一种富含乳酸杆菌、乳酸链球菌、嗜乳酸杆菌的新型复方微生态制剂, 通过口服可在肠道内定植、繁育, 提高肠道益生菌含量, 调节肠道微生态失调, 抑制病原菌的滋生、繁殖, 在修复肠道黏膜方面疗效显著^[3-4]。据报道, 复合乳酸菌胶囊在小儿慢性腹泻病中应用疗效显著^[5], 但是关于其对慢性腹泻病小儿肠道微生态的影响报道尚少, 鉴于此, 本研究特采用分组方法探讨此问题, 以期临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2018年10月医院收治的82例患有慢性腹泻病的小儿, 采用随机数字表法将其分为对照组与观察组, 每组各41例。其中对照组男22例, 女19例, 年龄范围为6个月至6岁, 年龄(3.14±0.63)岁, 病程范围为2~4个月, 病程(3.58±0.71)个月, 其中, 感染后肠炎症16例, 乳糖不耐症8例, 肠易激综合征10例, 溃疡性结肠炎7例。观察组男20例, 女21例, 年龄范围6个月至6岁, 年龄(3.11±0.62)岁, 病程范围2~4个月, 病程(3.56±0.69)个月, 其中, 感染后肠炎症18例, 乳糖不耐症6例, 肠易激综合征9例, 溃疡性结肠炎8例。两组的一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

纳入标准: 符合小儿慢性腹泻病的诊断标准者^[6]; 年龄为6个月至6岁; 发病后未使用其它抗菌药物治疗者; 小儿近亲属知情并签署知情同意书; 所有小儿每天排便频率≥4次, 大便为水样或者蛋花

样, 无脱水现象。

排除标准: 严重营养不良者; 合并心、肝、肾等功能不全者; 存在药物过敏史者; 存在代谢性疾病或胃肠道畸形等疾病史者; 存在严重传染性疾病者; 中途退出研究或者转入其他医院者。

1.2 方法 对照组给予常规治疗: 入院后对小儿口服补液盐、纠正水电酸碱平衡、抗感染治疗、增强免疫、调节肠道菌群等常规治疗, 并指导小儿近亲属适当减少母乳喂养, 采用无乳糖奶粉配合米汤、面糊的方式进行喂养; 此外, 给予蒙脱石散(哈药集团中药二厂, 国药准字H20093375, 生产批号160914)口服治疗, 3克/次, 3次/日。

观察组在对照组的基础上联合复合乳酸菌胶囊(江苏美通制药有限公司, 国药准字H19980184, 生产批号160109)口服治疗, 年龄≤1岁的小儿, 0.5粒/次, 3次/日; 年龄>1岁的小儿, 1粒/次, 3次/日。

两组治疗时间均为7 d。

1.3 观察指标 比较两组治疗后的止泻时间、排便频率。比较两组小儿慢性腹泻病的临床疗效。显效: 治疗3 d后, 小儿大便次数、性状及全身症状均恢复正常; 有效: 治疗3 d后, 小儿大便次数、性状及全身症状均有所改善, 但尚未恢复正常; 无效: 治疗3 d后大便次数、性状及全身症状均无改善, 甚至呈加重趋势^[7]。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。比较两组治疗后的肠道微生态结构及复杂度。(1)肠道微生态结构检测方法: 对所有小儿取0.2 g的新鲜大便, 检测其大便样本的微生物总DNA, 并建立DNA文库, 利用DNAMAN软件拼接测序结果, 以获取其基因框架, 并预测代表基因的开放阅读框, 去除冗余。之后与肠道菌群数据库进行序列比对, 鉴别出肠道菌群的种类及结构, 并计算物种的丰度。(2)肠道微生态复杂度的检测方法: 利用Ion Torrent PGM技术对肠道菌群16S rRNA V3区进行聚合酶链式反应扩增进行高通量测序, 对测序

结果处理及聚类分析,利用 R 软件绘制丰富度(Chao1)指数及多样性(Shannon)指数箱线图。

比较两组不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 以 SPSS 24.0 软件为工具,利用 t 检验计量资料 $\bar{x} \pm s$,利用 χ^2 检验计数资料(%),若理论频数为 1~5 则需校正,若理论频数 < 1 则需利用 Fisher 确切概率法,等级分布资料以非参数秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 止泻时间、排便频率 表 1 所示,治疗后观察组的止泻时间显著短于对照组($P < 0.05$),排便频率显著低于对照组($P < 0.05$)。

表 1 小儿慢性腹泻 82 例止泻时间、治疗后排便频率的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	止泻时间/d	排便频率/(次/日)
对照组	41	3.56±0.71	5.18±1.04
观察组	41	2.24±0.45	1.59±0.32
t 值		10.055	21.126
P 值		< 0.001	< 0.001

2.2 临床疗效 表 2 所示,两组临床疗效等级分布差异显著($P < 0.05$),观察组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。

表 2 小儿慢性腹泻 82 例临床疗效比较/例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	41	24(58.54)	11(26.83)	6(14.63)	35(85.37)
观察组	41	28(68.29)	12(29.27)	1(2.44)	40(97.56)
$Z(\chi^2)$ 值			5.689		(3.905)
P 值			0.023		0.048

2.3 肠道微生物结构及复杂度 治疗后两组的粪便样本中共分为厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(Actinobacteria)、螺旋菌门(Spirochaetes)和梭杆菌门(Fusobacteria)6 大门,其中治疗后观察组粪便样本依次比例分别为 83.04%、2.15%、13.24%、1.10%、0.29%、0.11%,对照组粪便样本中的比例依次为 76.21%、3.58%、11.69%、3.82%、2.97%、1.73%,治疗后观察组粪便中厚壁菌门比例显著高于对照组。治疗后,观察组肠道中双歧杆菌属、乳杆菌属、肠球菌属、大肠杆菌属、嗜碱菌属、盐单胞菌属、节杆菌属、梭菌属、葡萄球菌属丰度分别为(50.95±9.53)%、(10.31±2.06)%、(10.16±2.03)%、(7.85±1.26)%、(6.73±1.14)%、(5.29±1.02)%、(3.24±0.57)%、(2.91±0.53)%、(2.56±0.42)%,对照组分别为(13.37±2.56)%、(9.40±1.48)%、(12.59±3.12)%、

(41.28±8.25)%、(7.48±1.33)%、(6.03±1.16)%、(3.66±0.62)%、(3.24±0.56)%、(2.95±0.53)%,其中观察组的双歧杆菌属、乳杆菌属显著高于对照组($P < 0.05$),大肠杆菌属、肠球菌属显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 小儿慢性腹泻 82 例治疗后肠道微生态优势菌群数量变化/(lg 拷贝数/g 湿便, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	双歧杆菌属	乳杆菌属	大肠杆菌属	肠球菌属
对照组	41	8.26±1.65	7.34±1.47	7.86±1.57	7.86±1.62
观察组	41	9.98±1.99	8.68±1.74	6.12±1.22	6.43±1.29
t 值		4.260	3.767	5.064	5.133
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

观察组治疗后肠道微生态 Chao1 指数、Shannon 指数均高于对照组($P < 0.05$),见表 4。

表 4 小儿慢性腹泻 82 例治疗后肠道微生态 Chao1 指数、Shannon 指数/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	Chao1 指数	Shannon 指数
对照组	41	2.68±0.54	2.34±0.47
观察组	41	5.32±1.06	3.17±0.63
t 值		14.210	6.762
P 值		< 0.001	< 0.001

2.4 不良反应发生情况 表 5 所示,两组治疗期间在呕吐、皮疹、便秘发生率及总发生率均差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 5 小儿慢性腹泻 82 例不良反应发生情况比较/例(%)

组别	例数	呕吐	恶心	皮疹	便秘	总发生率
对照组	41	1(2.44)	0(0)	0(0)	2(4.88)	3(7.32)
观察组	41	1(2.44)	2(4.88)	1(2.44)	1(2.44)	5(12.20)
χ^2 值		0.000	0.513		0.000	0.139
P 值		1.000	0.474	1.000 ^①	1.000	0.710

注:①采用 Fisher 确切概率法。

3 讨论

小儿慢性腹泻病是一种由多病源、多因素综合作用所导致的慢性消化道疾病,及时有效的治疗至关重要^[8-10]。目前临床上针对小儿慢性腹泻病尚无特殊疗法。因此,探讨复合乳酸菌胶囊治疗小儿慢性腹泻病的疗效及对其肠道微生态的影响意义重大。

研究显示,蒙脱石散可以吸附病毒,减轻病毒对胃肠道黏膜的损伤,提高胃肠道黏膜对致病因子防御能力的作用^[11]。本研究在蒙脱石散常规用药的基础上联合复合乳酸菌胶囊可有效改善小儿慢性腹泻病的临床症状,与黄新宇^[12]研究结果相符。推测其原因,可能是由于复合乳酸菌胶囊是一

种包含乳酸杆菌、乳酸链球菌、嗜乳酸杆菌的活菌制剂,口服后能够有效抑制机体致病菌滋生,并保障机体内正常肠道菌群吸收营养物质,分泌足够的乳酸,缓解胃肠道内的碱性环境,进而有效地抑制病原菌的增殖^[13-14]。此外,复合乳酸菌胶囊还可以促进消化酶的分泌,以增加对胃肠道的保护作用^[15]。本研究发现,观察组的止泻时间短于对照组,治疗后排便频率低于对照组,两组的临床疗效等级分布差异显著,且观察组的总有效率优于对照组,说明复合乳酸菌胶囊治疗小儿慢性腹泻病不仅能够改善临床症状,而且可以提高临床疗效。

本研究发现,治疗后两组的粪便样本中门水平微生物组成基本相似,但是不同的菌门比例有所差异,治疗后观察组的不同菌属丰度与对照组也有明显差异,观察组的双歧杆菌属、乳杆菌属优于对照组;此外,治疗后观察组肠道微生态 Chao1 指数和 Shannon 指数均高于对照组,提示复合乳酸菌胶囊治疗小儿慢性腹泻病可以改善肠道微生态结构及其复杂度。由于小儿自身免疫能力低下,容易受外界环境感染,且胃肠道内环境的修复力弱,一旦病菌侵入,肠道微生态菌群的结构与复杂度随之发生变化,导致肠道内的优势菌属减少,有害菌群增加,从而影响肠道功能^[16-17]。复合乳酸菌胶囊中的乳酸杆菌、乳酸链球菌、嗜乳酸杆菌可以吸附在肠道黏膜上,并降低肠道 pH 环境,抑制有害菌滋生繁殖,同时乳酸杆菌、乳酸链球菌、嗜乳酸杆菌还能够增加小儿肠道免疫力,维持机体内微生态平衡^[18-19]。总之,利用乳酸菌胶囊治疗小儿慢性腹泻病能够改善其肠道微生态结构及其复杂度。

此外,本研究中两组不良反应发生率的结果对比相近,说明复合乳酸菌胶囊治疗小儿慢性腹泻病的安全性好。综上所述,复合乳酸菌胶囊治疗小儿慢性腹泻病可有效缩短小儿止泻时间,降低排便频率,增加疗效,改善肠道微生态结构及复杂度,且不会增加不良反应发生率。

参考文献

- [1] TRUNINGER K. How to Manage Chronic Diarrhoea [J]. Praxis (Bern 1994), 2016, 105(3): 153-158.
- [2] 徐樾巍,王国丽,邱晓红,等.小儿慢性腹泻流行病学与病因研究[J].中国实用儿科杂志, 2009, 24(2): 112-115.
- [3] 王荣华,庄小灿,许卫兵.复合乳酸菌联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的临床效果[J].临床医学, 2017, 37(12): 100-102.
- [4] 蒋俊艳,万晓强,王苏,等.复合乳酸菌胶囊辅助三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效分析[J].现代消化及介入诊疗, 2019, 24(7): 801-803.
- [5] 李新茹,张九云,何莉,等.裴氏健脾固元膏穴位敷贴联合复合乳酸菌治疗小儿腹泻疗效观察[J].西部中医药, 2018, 31(7): 86-88.
- [6] 沈晓明,王卫平.儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社, 2008: 253-255.
- [7] 龚俊霞,孙祖红.复合乳酸菌胶囊联合蒙脱石散治疗小儿秋季腹泻临床分析[J].临床和实验医学杂志, 2012, 11(22): 1819, 1822.
- [8] AZIZ DA, MOIN M, MAJEED A, et al. Paediatric inflammatory bowel disease: clinical presentation and disease location [J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(4): 793-797.
- [9] CIECIEREGA T, DWEIKAT I, AWAR M, et al. Severe persistent unremitting dermatitis, chronic diarrhea and hypoalbuminemia in a child. Hartnup disease in setting of celiac disease [J]. BMC Pediatr, 2014, 14(6): 311-316.
- [10] 王志强,张丽云,张春霞,等.参苓白术散加减联合酪酸梭菌活菌散治疗小儿腹泻疗效观察[J].中国微生态学杂志, 2013, 25(11): 1304-1306.
- [11] 吴锋.喜炎平联用蒙脱石散治疗小儿腹泻的效果分析[J].实用心脑血管病杂志, 2018, 26(增1): 40-41.
- [12] 黄新宇.复合乳酸菌胶囊联合蒙脱石散治疗急性腹泻病临床分析[J].中国医学创新, 2017, 14(7): 48-51.
- [13] 何星,徐凯进,蒋国法,等.微生态制剂联合三联方案在抗幽门螺杆菌感染治疗中的作用[J].中国微生态学杂志, 2020, 32(5): 545-550.
- [14] 刘超,杨静,朱凤池,等.丹参注射液联合复合乳酸菌胶囊治疗溃疡性结肠炎的疗效评估[J].河北医药, 2019, 41(13): 2012-2014, 2018.
- [15] 朱虹,汤金海.血必净注射液联合益生菌对重症急性胰腺炎患者炎症反应及微循环的影响[J].中国中西医结合急救杂志, 2018, 25(2): 153-156.
- [16] CHISTI MJ, AHMED T, AHMED AM, et al. Hypermotremia in children with diarrhea: presenting features, management, outcome, and risk factors for death [J]. Clin Pediatr (Phila), 2016, 55(7): 654-663.
- [17] PERCEVAL C, SZAJEWSKA H, INDRIO F, et al. Prophylactic use of probiotics for gastrointestinal disorders in children [J]. Lancet Child Adolesc Health, 2019, 3(9): 655-662.
- [18] 吴建国.复合乳酸菌胶囊治疗腹泻病疗效观察[J].中华实用儿科临床杂志, 2002, 17(4): 406-407.
- [19] 季梦辰,崔立红.利福昔明联合复合乳酸菌胶囊治疗感染后肠易激综合征[J].中国新药杂志, 2016, 25(12): 1407-1412.

(收稿日期:2019-08-16,修回日期:2020-09-04)