

· 临床经验 ·

黄芪止泻合剂对轮状病毒肠炎患儿免疫功能的影响

陈欣欣 袁敬敬 任青

据流行病学调查,全球每年大约有 1.11 亿 5 岁以下儿童患轮状病毒肠炎,其中 2 500 万儿童需要门诊治疗,200 万儿童需要住院治疗^[1]。西医在轮状病毒感染性肠炎的治疗方面尚无特效药物,多采用保护胃肠黏膜、调节肠道菌群、补锌、维持水电解质及酸碱平衡等治疗^[2]。轮状病毒肠炎患儿多存在免疫功能低下^[3]。以黄芪为主的中药在调节机体免疫,增加抗病能力方面,具有独特优势,已广泛用于反复呼吸道感染、哮喘、慢性腹泻等病,疗效可靠^[4,5],但中医药对轮状病毒性肠炎患儿免疫功能的影响报道不多。本研究观察黄芪止泻合剂治疗轮状病毒肠炎的疗效,同时比较治疗前后肠道分泌型免疫球蛋白 A (secretory immunoglobulin A, SIgA)、免疫球蛋白、T 细胞亚群的变化,以探讨黄芪止泻合剂对轮状病毒肠炎患儿肠道局部免疫及全身免疫功能的影响,为中医药治疗轮状病毒肠炎提供依据。

资料与方法

1 诊断标准 参照《诸福棠实用儿科学》^[6]中轮状病毒肠炎的诊断标准:(1)腹泻,大便呈黄色水样或蛋花汤样,大便次数每天 >4 次,伴或不伴发热、呕吐;(2)大便镜检未发现脓细胞,大便培养未发现致病细菌生长;(3)大便轮状病毒抗原检测阳性。需同时具备上述 3 条可以诊断。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合诊断标准;年龄 6~36 个月;发病 3 天内就诊;监护人签署知情同意书。排除标准:重度脱水、电解质紊乱的患儿;营养不良等严重基础性疾病的患儿;伴有肝、肾、心、血液系统等严重全身性疾病的患儿;已接受相关治疗,可能影响诊断或疗效判定的患儿;服药极其困难,影响疗效判定的患儿。

3 一般资料 120 例均为 2016 年 9 月—2017 年 9 月在聊城市人民医院儿科住院的轮状病毒肠炎患

儿,按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 60 例。治疗组男性 37 例,女性 23 例;年龄 6 个月~3 岁,平均(1.22±0.89)岁;病程 1~3 天,平均(2.16±1.01)天。对照组男性 34 例,女性 26 例;年龄 6 个月~3 岁,平均(1.36±0.91)岁;病程 1~3 天,平均(2.05±0.98)天。两组性别、年龄、病程一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经聊城市人民医院医学伦理审查委员会批准(No. 2016-022)。

4 治疗方法 两组患儿均根据脱水情况给予口服补液或静脉补液,治疗组给予黄芪止泻合剂(黄芪 15 g 茯苓 9 g 白术 9 g 黄芩 6 g 黄连 6 g 藿香 6 g,以上药物水煎取汁 100 mL)。年龄 <1 岁者每次 5 mL,1~2 岁者每次 10 mL。每天 3 次,口服,口服不耐受者灌肠治疗,3 天为 1 个疗程。对照组给予蒙脱石散保护胃肠黏膜[思密达,3 g/袋,博福-益普生(天津)制药有限公司,批号:2016B01119, <1 岁,1/3 包,每天 3 次;1~2 岁,1/2 包,每天 3 次],双歧杆菌乳杆菌三联活菌片调节肠道菌群(金双歧,含双歧杆菌、乳杆菌、嗜热链球菌,内蒙古双奇药业股份有限公司生产,批号:20040716,0.5 g/片,含 0.5 亿个活菌,0~1 岁 1 片/次,1~2 岁 2 片/次,均每天 3 次,将药片溶于温水或牛奶中口服),3 天为 1 个疗程,两组均治疗 1 个疗程。

5 观察指标及检测方法

5.1 肠道 SIgA、IgA、IgG、IgM 及 T 细胞亚群检测 分别于治疗前、治疗后 5 天用无菌干燥容器采集约 10 g 大便直接放 -40 °C 冰箱保存,用于作 SIgA 测定(放射免疫分析试剂盒由上海放射免疫分析技术研究所提供);同时抽取静脉血送检行 IgA、IgG、IgM 及淋巴细胞亚群血清 T 淋巴细胞(CD3⁺)、辅助 T 淋巴细胞(CD4⁺)抑制 T 淋巴细胞(CD8⁺)和 CD4⁺/CD8⁺测定,其中散射比浊法检测免疫球蛋白水平(德国西门子公司 BN Prospec 型全自动蛋白分析仪,试剂盒由德国西门子公司提供);采用免疫荧光法检测淋巴细胞亚群水平(FACScan 型流式细胞仪,美国 BD 公司,试剂由卫生部武汉生物制品研究所提供)。所有检测均严格按说明书进行。

作者单位:山东省聊城市人民医院儿科(山东 252000)

通讯作者:陈欣欣, Tel: 0635-8272608, E-mail: chenxinxin0501@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20201116.057

5.2 疗效判断标准 根据 1998 年全国腹泻病防治学术研究会组织委员会制定的标准^[7]: (1) 显效: 治疗 72 h 内粪便性状及次数恢复正常, 发热、面色苍白、烦躁、精神萎靡、嗜睡等全身症状消失; (2) 有效: 治疗 72 h 内粪便性状及次数明显好转, 全身症状明显改善; (3) 无效: 治疗 72 h 内粪便性状、次数及全身症状均无好转甚至恶化。总有效率 (%) = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

5.3 安全性观察 观察两组患儿有无不良反应发生。

6 统计学方法 用 SPSS 13.0 统计软件包进行分析, 计量以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验或 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 (图 1) 两组患儿均顺利完成临床研究, 无脱落病例。未见不良反应发生。

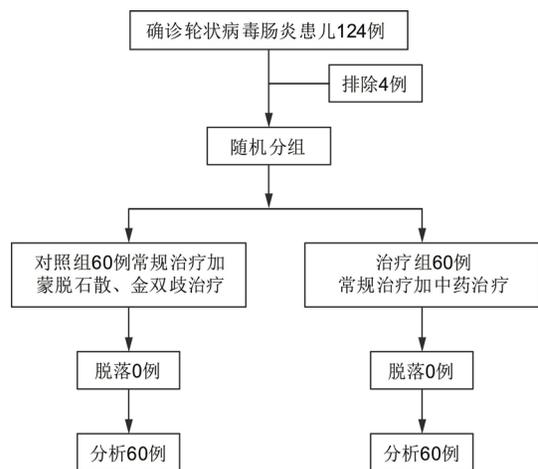


图 1 病例流程图

2 两组疗效比较 (表 1) 治疗组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.265, P < 0.05$)。

表 1 两组疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗	60	23 (38.3)	35 (58.3)	2 (3.3)	58 (96.7)
对照	60	17 (28.3)	32 (53.3)	11 (18.3)	49 (81.7)

3 两组治疗前后 IgA、IgG、IgM 及 SIgA 水平比较 (表 2) 治疗前两组 IgA、IgG、IgM 及 SIgA 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗后两组 IgA、IgG、IgM 及 SIgA 水平升高 ($P < 0.05$), 且治疗组高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

4 两组治疗前后 T 细胞亚群水平比较 (表 3) 治疗前两组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗后两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平升高 ($P < 0.05$), 且治疗组高于对照组 ($P < 0.05$); 两组 CD8⁺ 水平低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$)。

讨 论

轮状病毒能否致病取决于感染病毒的数量和机体免疫状态, 入侵病毒量多及免疫功能低下, 有助于病毒侵入。轮状病毒肠炎患儿, 多存在免疫功能低下^[8]。轮状病毒感染后细胞免疫受到抑制, B 细胞的活化及抗体的分泌亦减少, 降低了对 RV 感染的保护中和作用及对 RV 的清除作用。肠道黏膜免疫是机体抵御轮状病毒感染的主要机制, SIgA 是肠黏膜的主要免疫球蛋白, 是维持肠道黏膜稳态的第一道防线, 对轮状病毒

表 2 两组治疗前后 IgA、IgG、IgM 及 SIgA 水平比较 (g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IgG	IgA	IgM	SIgA
治疗	60	治疗前	5.11 ± 0.85	0.49 ± 0.09	1.01 ± 0.16	0.42 ± 0.11
		治疗后	9.89 ± 0.89* [△]	1.13 ± 0.22* [△]	1.81 ± 0.31* [△]	0.75 ± 0.15* [△]
对照	60	治疗前	4.65 ± 0.76	0.43 ± 0.08	0.98 ± 0.14	0.39 ± 0.10
		治疗后	7.90 ± 0.84*	0.85 ± 0.09*	1.43 ± 0.22*	0.56 ± 0.12*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同期比较, [△] $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后 T 细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗	60	治疗前	52.12 ± 7.53	22.97 ± 6.33	30.66 ± 4.01	0.78 ± 0.24
		治疗后	66.25 ± 8.22* [△]	44.25 ± 7.03* [△]	22.72 ± 2.87* [△]	1.98 ± 0.46* [△]
对照	60	治疗前	54.29 ± 7.42	24.41 ± 6.81	31.32 ± 3.88	0.85 ± 0.27
		治疗后	61.67 ± 6.28	34.05 ± 7.17*	26.53 ± 2.23*	1.31 ± 0.31*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同期比较, [△] $P < 0.05$

具有免疫保护及^[9]免疫中和^[10]作用。因此在临床治疗 RV 肠炎时,可以合理应用一些能调节细胞免疫、体液免疫,增强肠黏膜局部免疫,促进 SIgA 分泌的药物,以达到减轻症状,缩短疗程作用。

中医学认为,轮状病毒肠炎发病的内因是小儿脏腑娇嫩,脾常不足,卫外不固,易受外邪侵袭,外因是感受风寒湿热之邪所致。风寒湿热之邪困脾,脾的运化功能失常而发为腹泻。《小儿药证直诀·原序》指出:“小儿脏腑柔弱,易虚易实,易寒易热。”^[11]“脏腑柔弱”指小儿脏腑娇嫩,形气未充,对邪气的抵抗力较差。“易虚易实”指小儿一旦患病,则正气易虚而邪气易实,因此治疗应扶正祛邪、攻补兼施。黄芪止泻合剂是笔者根据轮状病毒肠炎的病因、病机及小儿生理病理特点,结合多年临床经验总结而成的经验方。方中黄芪为君药,既能健脾,又能益气固表,茯苓健脾渗湿,白术燥湿健脾,黄芩、黄连清利湿热,共为臣药,藿香疏散风寒,利湿,为佐药,诸药合用,共奏健脾益气、疏散风寒、清热利湿之效。研究表明,中药不仅通过阻断病毒繁殖过程中的某一环节,阻止其复制而直接清除病毒,还能通过增强机体的免疫力,激发调动免疫系统发挥抗病毒作用^[12]。黄芪的主要有效成分之一黄芪多糖能够促进机体产生多种免疫细胞因子,增强巨噬细胞的功能,杀死靶细胞,还能促进机体抗体的合成,增强体液免疫,并且能够刺激干扰素系统,提高机体对抗病毒诱生干扰素的能力,抑制病毒的繁殖,因此能够从多方面增强患者机体的免疫力^[13,14]。茯苓、白术等健脾药物亦能提高机体免疫力,如王丹等^[15]发现健脾益气化湿法能明显提高 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平,促进肠黏膜 SIgA 分泌增加。本研究结果显示,黄芪止泻合剂能明显提高轮状病毒肠炎患儿 IgA、IgG、IgM、SIgA、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平,降低 CD8⁺水平,说明黄芪止泻合剂能通过改善机体的细胞免疫、体液免疫功能,加强抗病毒作用。

综上所述,黄芪止泻合剂能够增强轮状病毒肠炎患儿的细胞免疫、体液免疫功能,增强肠黏膜局部免疫功能,促进 SIgA 分泌,提高临床疗效。因本研究所观察例数偏少,有待于在今后的研究中增加样本量进一步证实其安全性和有效性。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 刁连东, 汤奋扬, 吴疆, 等. 中国轮状病毒感染性腹泻免疫预防进展[J]. 中国疫苗和免疫, 2018, 24(4): 492-498.
- [2] 蔡莎, 朱庆雄. 轮状病毒感染研究进展[J]. 中国临床研究, 2019, 32(8): 1132-1134.
- [3] 宋翠领, 曹锦芬, 张晓, 等. 轮状病毒肠炎患儿相关性因子及免疫状态的变化[J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(1): 108-110.
- [4] 谢敏, 吕旭艳. 黄芪颗粒治疗小儿反复呼吸道感染(营卫失和型) 65 例临床疗效分析[J]. 中医儿科杂志, 2015, 11(4): 20-22.
- [5] 田应军. 黄芪注射液治疗小儿顽固性腹泻 48 例疗效分析[J]. 中医临床研究, 2012, 4(14): 69.
- [6] 江载芳, 申昆玲, 沈颖主编. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1385-1388.
- [7] 方鹤松, 魏承毓, 段恕诚, 等. 全国腹泻病防治学术研讨会组织委员会. 腹泻病疗效判断标准的补充建议[J]. 中国实用儿科杂志, 1998, 13(6): 381-384.
- [8] 盛欢, 吕伟. 轮状病毒性肠炎患儿肝功能、心肌损伤及免疫功能的变化及临床意义[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2019, 53(1): 87-90.
- [9] Corthesy B, Benureau Y, Perrier C, et al. Rotavirus anti-VP6 secretory immunoglobulin A contributes to protection via intracellular neutralization but not via immune exclusion[J]. J Virol, 2006, 80(21): 10692-10699.
- [10] Taminiou JA. Protective effect of rotavirus VP-6 specific IgA monoclonal antibodies that lack neutralizing activity[J]. J PediatrGastr Nutr Issn, 1998, 27(1): 123-123.
- [11] 宋·钱乙. 小儿药证直诀[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 11.
- [12] 李慧, 贾新华. 中药抗病毒机制的研究进展[J]. 江苏中医药, 2015, 47(6): 82-85.
- [13] 左军, 张文钊, 胡晓阳, 等. 黄芪现代药理及临床研究进展[J]. 中医药信息, 2014, 31(1): 11-112.
- [14] 何文涓, 袁志坚, 何晓升. 黄芪多糖的药理作用研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2012, 33(5): 692.
- [15] 王丹, 李桂凌, 郑诗华, 等. 儿宝颗粒对脾虚泻小儿免疫功能影响的观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10): 81-86.

(收稿: 2019-12-25 在线: 2020-12-30)

责任编辑: 白 霞