

菌定植时间能延迟^[4]。双歧杆菌乳杆菌三联活菌片是肠道微生态制剂,由长双歧杆菌、嗜热链球菌和保加利亚乳杆菌组成,其中主要成分长双歧杆菌具有繁殖速度极快、产酸能力极强、能快速适应各种环境等特点,具有更大的缓冲能力和适应能力。口服金双歧杆菌乳杆菌三联活菌片能扩散覆盖在肠道黏膜的表面,形成一层具有保护作用的生物学屏障,直接补充人体肠道内有益的生理性细菌,对于早期提高早产儿的免疫力,同时建立肠道内有益的微生态环境,促进早期喂养成功都有一定的益处^[5-6]。因此,尽早应用双歧杆菌三联活菌,能够使早产儿建立正常肠道菌群的时间明显提前,减少各类菌群失衡的发生,明显改善早产儿喂养的状况。

本文结果显示,治疗组胃潴留、腹胀、呕吐以及 NEC 发生明显少于对照组,两组患儿比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。提示早产低出生体质量儿早期服用双歧杆菌三联活菌可以明显地减轻低出生体质量儿的喂养不耐受,降低 NEC 的发生率;使早产儿较早的恢复出生体质量和尽早达全胃肠道喂养,缩短患儿的住院时间,同时可以减少静脉营养的时间,减少静脉营养并发症的发生率和住院费用,减轻家长的经济负担,最重要的是有利于早产儿的生长发育。

目前,儿科临床在早产儿使用益生菌药物的安全性

问题上还存在着一定争议,虽然还没有早产儿关于服用益生菌不良反应的报道,但由于益生菌的用量、用药时机、给药途径以及用药时间等均缺乏大样本量研究,因此,对于有免疫力低下或缺陷的患儿以及早产儿应用益生菌仍然应该谨慎,对于超低出生体质量儿的安全性尚需要大样本的研究。

参考文献:

- [1] 路军英, 刘丹. 早产儿喂养不耐受的临床特征及影响因素[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(3): 151-152.
- [2] 夏萍, 朱建幸. 早产儿喂养不耐受[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(2): 95-99.
- [3] 黄瑛, 曾纪骅. 新生儿喂养困难与红霉素促胃肠动力的研究[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(11): 696.
- [4] SCHWIERTZ A, GRUHL B, LOBNITZ M, et al. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants [J]. *Pediatr Res*, 2003, 54(3): 393-399.
- [5] 刘丽丽, 李晶, 谢丹, 等. 酪酸梭菌活菌散在防治早产儿喂养不耐受方面的应用[J]. 中国微生态学杂志, 2011, 23(4): 342-343.
- [6] 房晓, 段荣帅, 王山. 肠道菌群调节剂的研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2014(1): 142-144.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2017-02-08 修回日期:2017-04-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.05.009

· 论 著 ·

健脾利胆合剂联合熊去氧胆酸治疗婴儿胆汁淤积症的临床效果观察

张仕超, 汪莎莎, 李敬风, 丁娜, 任建红 (湖北医药学院附属十堰市太和医院, 湖北十堰 442000)

[摘要] 目的:探讨健脾利胆合剂联合熊去氧胆酸治疗婴儿胆汁淤积症的临床效果。方法:选择2015年6月至2017年6月我院收治的72例胆汁淤积症患儿,随机分为对照组和观察组各36例。对照组给予熊去氧胆酸,观察组给予熊去氧胆酸和健脾利胆合剂,比较两组患儿临床治疗效果、血清学生化指标水平和不良反应发生情况。结果:治疗后对照组和观察组的总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和γ-谷氨酰转氨酶(GGT)水平较治疗前显著降低($P < 0.05$),观察组TBIL、DBIL、ALT、AST和GGT水平显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组患儿治疗总有效率97.22%,显著高于对照组的75.00%($P < 0.05$)。两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:健脾利胆合剂联合熊去氧胆酸能够明显提高婴儿胆汁淤积症的治疗效果,值得临床推广应用。

[关键词] 健脾利胆合剂;熊去氧胆酸;胆汁淤积症;婴儿

[中图分类号] R725.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)05-0026-03

Jianpi Lidan Mixture Combined with Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Infants with Cholestasis

Zhang Shichao, Wang Shasha, Li Jingfeng, Ding Na, Ren Jianhong (Shiyan Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medical, Hubei Shiyan 442000, China)

作者简介: 张仕超(1985.12-),男,硕士,主治医师,主要从事儿童消化系统疾病研究,E-mail: zhangshichao76@163.com。

通讯作者: 汪莎莎(1984.04-),女,硕士,主治医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: 37737567@qq.com。

[Abstract] Objective: To explore the clinical effect of Jianpi Lidan mixture combined with ursodeoxycholic acid for the treatment of infants with cholestasis. **Methods:** A total of 72 cases of infants with cholestasis were admitted into our hospital from June 2015 to June 2017. The children were randomly divided into two groups of 36 cases in each. The control group was given ursodeoxycholic acid, and the observation group was given the Jianpi Lidan mixture combined with ursodeoxycholic acid. The therapeutic effect, serum biochemical indexes and the drug adverse reactions of the two groups were compared. **Results:** TBIL, DBIL, ALT, AST and GGT levels in the two groups were significantly reduced compared with those before treatment ($P<0.05$). The serum biochemical indexes of the observation group were significantly lower than the control group ($P<0.05$). The total effective rate of children in the observation group (97.22%) was significantly higher than that in the control group 75.00%, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of drug adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The treatment effect of Jianpi Lidan mixture combined with ursodeoxycholic acid for infants with cholestasis is significantly improved. There are broad prospects for clinical application.

[Keywords] Jianpi Lidan mixture; ursodeoxycholic acid; cholestasis; infants

婴儿胆汁淤积症是由于多种原因造成的婴儿肝细胞损伤,或肝内、外胆管阻塞所造成的持续性胆汁分泌排泄减少的一类疾病。目前,该疾病是儿科肝脏疾病住院治疗的首要病因^[1]。如果治疗不及时,会造成肝脏纤维化、肝硬化、肝衰竭,严重者会导致患儿死亡。目前治疗婴儿胆汁淤积症的药物种类十分有限,并且多数药物副作用很大^[2]。本研究探讨健脾利胆合剂与熊去氧胆酸联合应用对婴儿胆汁淤积症的治疗效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 6 月至 2017 年 6 月我院收治的 72 例胆汁淤积症患儿。采用随机数表法将患儿分为对照组和观察组各 36 例,其中对照组男 22 例,女 14 例,年龄 1~6(2.8±0.4)个月,观察组男 23 例,女 13 例,年龄 1~6(2.9±0.2)个月。两组患儿性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:皮肤和巩膜黄染,色灰暗;大便浅黄或灰白;尿黄深如浓茶;总胆红素(TBIL) $>171\text{ }\mu\text{mol/L}$,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)水平明显升高,且符合胆汁淤积症的诊断标准^[3],即 GGT 水平高于 3 倍正常值上限(ULN),碱性磷酸酶(ALP)水平高于 1.5 倍 ULN。

排除标准:不能进行相关的实验室指标检测和无法配合用药的患儿;没有按照规定疗程进行用药的患儿;有严重的并发症或不能耐受中药治疗的患儿。通过 B 型超声检查和十二指肠引流液测定排除胆道闭锁,通过血生化检查合并基因分析排除遗传代谢性肝病。

1.2 治疗方法

对照组患儿口服熊去氧胆酸片(江苏黄河药业股份有限公司,H32024715)15 mg/(kg·d);观察组患儿在服用熊去氧胆酸片的基础上,再同时服用健脾利胆合剂(茵陈 20 g、厚朴 7 g、白术 12 g、虎杖 10 g、熟大黄 5 g、茯苓 12 g、薏苡仁 20 g、当归 10 g、陈皮 12 g、甘草 6 g),每剂煎成 100 mL,采用口服或鼻饲,如仍有困难,改为中药灌肠,分 3~5 次服用。两组患儿均治疗 14 d 为 1 个疗

程,共治疗 2 个疗程。

1.3 观察指标

分别在治疗前后采集患儿清晨空腹静脉血,检测 TBIL、直接胆红素(DBIL)、ALT、AST 和 GGT 水平。严格观察有无皮疹、出血、低血糖和其他不良反应的发生。

1.4 临床疗效判断标准

显效:临床症状基本消失,TBIL 和 DBIL 下降 $\geq 50\%$;有效:临床症状明显改善,ALT、TBIL 和 DBIL 不同程度降低;无效:临床表现无改善或病情加重,TBIL 及 DBIL 无好转或升高。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

应用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后生化指标比较

治疗前两组患儿 TBIL、DBIL、ALT、AST 和 GGT 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患儿各项生化指标均较治疗前明显降低($P<0.01$),同时治疗后观察组 TBIL、DBIL、ALT、AST 和 GGT 水平显著低于对照组($P<0.01$)。见表 1。

表 1 两组患儿治疗前后肝脏生化指标比较

组别	时间	TBIL/ ($\mu\text{mol/L}$)	DBIL/ ($\mu\text{mol/L}$)	ALT/ (U/L)	AST/ (U/L)	GGT/ (U/L)
对照组	治疗前	124.15±34.81	96.87±21.55	149.67±28.12	163.22±23.90	234.99±31.14
	治疗后	79.22±19.11	62.89±16.71	97.79±21.14	127.33±18.96	176.43±23.55
	t	6.789	7.476	8.848	7.059	8.999
	P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
观察组	治疗前	126.98±32.45	99.87±25.66	159.49±29.88	160.02±19.84	240.61±28.89
	治疗后	43.18±9.07	32.76±11.80	87.43±17.38	115.06±19.14	126.48±20.33
	t	14.923	14.257	12.508	9.785	19.384
	P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
$t_{\text{治疗后}}$		10.223	8.837	2.271	2.733	9.633
$P_{\text{治疗后}}$		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 两组患儿临床疗效比较

观察组总有效率为 97.22%, 对照组总有效率为 75.00%, 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.432, P < 0.05$)。

表 2 两组患儿临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	36	18(50.00)	9(25.00)	9(25.00)	75.00
观察组	36	23(63.89)	12(33.33)	1(2.78)	97.22

2.3 两组患儿不良反应发生情况比较

对照组患儿出现药物不良反应 2 例, 其中 1 例为腹泻, 1 例为皮疹, 总不良反应发生率为 5.56% (2/36)。观察组患儿出现不良反应 3 例, 其中 2 例为腹泻, 1 例为皮疹, 总不良反应发生率为 8.33% (3/36)。两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组不良反应均比较轻微, 经过对症处理后消失。

3 讨论

目前, 胆汁淤积症是婴儿期肝病中最为常见的疾病。婴儿胆汁淤积症是由于多种原因造成的婴儿肝细胞损伤, 或肝内、外胆管阻塞所造成的持续性胆汁分泌排泄减少的一类疾病^[4]。该疾病的危害非常大, 胆汁淤积造成疏水性胆汁酸在肝脏内大量积蓄, 对肝细胞造成巨大的损害。如果治疗不及时, 会造成肝脏纤维化、肝硬化、肝衰竭, 严重者会导致患儿死亡。因为该病危害很大, 而且病因复杂, 所以临床强调尽早实行药物治疗, 以控制疾病进展^[5]。

熊去氧胆酸是鹅脱氧胆酸在 17 位上的差异异构体, 大多由鹅脱氧胆酸代谢而生成。该药物治疗婴儿胆汁淤积症的主要机制是改变胆汁酸的组成成分, 促进亲水性胆酸和内源性胆酸的分泌水平, 从而使疏水性和毒性胆汁酸所占的比例下降, 以此来缓解胆汁酸的毒性。有多项研究指出, 熊去氧胆酸具有降低胆酸水平以及改善肝功能的作用^[6-8]。不过, 该药物在应用时容易出现病情反复的现象, 因此限制了其在治疗婴儿胆汁淤积症上的临床应用。

健脾利胆合剂为中药复方制剂, 由于其成分复杂, 缺乏对其整方成分和作用机制的相关研究。但有报道指出, 该药物中的单味药物对胆汁淤积症具有治疗作用。有研究指出, 该药物中的茵陈能够加强胆汁的分泌和排泄, 保护肝细胞膜的通透性和完整性, 对肝脏具有很好的保护作用^[9]; 厚朴可以增加胆汁流量, 增强胃肠运动^[10]; 大黄中的大黄酸蒽酮可以抑制钠钾 ATP 酶的活性, 促进胆汁分泌, 增强胃肠动力, 同时还有利尿抗菌的功效; 陈皮中的陈皮苷可以增强胃动力, 增强机体免疫力, 并且提高各种酶的活性; 甘草可以促进肝细胞再生, 抑制肝纤维化的进展^[11]; 白术可以增强酶活性, 促进胃肠运动, 提高免疫力^[12]。因此, 健脾利胆合剂可以促进胆汁分泌和排泄, 促进胃肠功能, 提高机体免疫力, 对

婴儿胆汁淤积症具有潜在的治疗作用。

熊去氧胆酸对婴儿胆汁淤积症的治疗效果已经获得了医学界的广泛认可, 但是其与中药制剂的联合作用却鲜有报导。在本研究中, 因为熊去氧胆酸对肝外因素以及遗传代谢因素导致的胆汁淤积治疗效果不佳, 因此排除了胆道闭锁和遗传代谢性肝病的情况。我们发现, 当健脾利胆合剂和熊去氧胆酸合用时, 胆汁淤积症的生化指标如 TBIL、DBIL、ALT、AST 和 GGT 的降低水平比单用熊去氧胆酸效果更显著, 胆汁淤积症的治疗总有效率 (97.22%) 显著高于单独应用熊去氧胆酸 (75.00%), 并且两组患儿不良反应发生率无显著差异 ($P > 0.05$)。说明健脾利胆合剂联合熊去氧胆酸可能通过不同的作用途径共同降低血清胆汁酸水平, 改善婴儿胆汁淤积症的临床症状, 且安全性良好, 具有极高的临床应用价值和前景。但两药联合应用的具体作用机制有待进一步的探讨。

参考文献:

- [1] 李婷婷, 陈云. 妊娠肝内胆汁淤积症患者瘦素表达及与胎盘组织中凋亡调节基因的关系[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(5): 682-685.
- [2] 周智慧. 560 例妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇血清胆汁酸和肝酶指标与新生儿预后的关系[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(4): 516-519.
- [3] 曹建彪, 陈永平, 成军, 等. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识: 2015 年更新[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(10): 1563-1574.
- [4] 苏云娟, 邓春. 新生儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症的危险因素及防治进展[J]. 儿科药理学杂志, 2013, 19(12): 55-58.
- [5] 孙梅, 刘贤. 遗传代谢相关的婴儿胆汁淤积症的研究进展[J]. 中国临床医生杂志, 2012, 40(11): 28-32.
- [6] 徐晓琳. 牛黄有效成分抗脑梗死及调节内质网应激作用的比较研究[D]. 北京中医药大学, 2016.
- [7] 朱磊, 朱俊岭, 钮明杨, 等. 熊去氧胆酸对婴儿肝炎综合征炎症细胞因子的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(6): 1142-1144.
- [8] 蒋月霞. 熊去氧胆酸联合茵陈蒿口服液治疗妊娠期肝内胆汁淤积症疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(10): 1031-1032.
- [9] 孙远南, 冯健. 茵陈蒿的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国现代医生, 2011, 49(21): 12-14.
- [10] 张林, 王洪. 厚朴的现代药理研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2010, 29(8): 105-107.
- [11] 项好, 刘春生, 刘勇, 等. 甘草中主要活性成分和内源激素含量的动态变化规律研究[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(5): 339-343.
- [12] 关开, 杨凯, 王晓男. 参苓白术散加减联合蔗糖铁注射液治疗小儿缺铁性贫血临床研究[J]. 北京中医药, 2017, 36(5): 390-393.

(编辑: 杨丹)

(收稿日期: 2017-10-18 修回日期: 2017-12-05)