

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.13.028

肠道益生菌联合纳洛酮对重症手足口病患儿免疫球蛋白水平及肠黏膜屏障功能的影响*

陈冬梅, 田庆玲, 张润春, 冯雪, 杨硕, 张双, 宋鹏, 张晴

(河北省唐山市妇幼保健院, 河北 唐山 063000)

摘要:目的 探讨肠道益生菌联合纳洛酮治疗重症手足口病的疗效, 以及对患儿免疫球蛋白水平及肠黏膜屏障功能的影响。方法 选取医院 2018 年 3 月至 2020 年 3 月收治的重症手足口病患儿 112 例, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各 56 例。两组患儿均予常规治疗, 观察组患儿加用肠道益生菌联合纳洛酮治疗, 均连续治疗 1 周。结果 观察组患儿的总有效率为 89.29%, 显著高于对照组的 73.21% ($P < 0.05$); 观察组患儿的皮疹消退、退热、易惊消失、肢体震颤消失及住院的时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患儿的免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 M 水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 二胺氧化酶、D-乳酸、内毒素水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组和对照组的不良反应发生率相当 (14.29% 比 8.93%, $P > 0.05$)。结论 肠道益生菌联合纳洛酮治疗重症手足口病疗效较好, 可缩短患儿的临床症状消退时间, 提高免疫球蛋白水平, 改善肠道黏膜屏障功能, 且安全性较好。

关键词: 肠道益生菌; 纳洛酮; 手足口病; 免疫功能; 肠道黏膜屏障功能

中图分类号: R969.4; R975

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)13-0096-03

Effect of Intestinal Probiotics Combined with Naloxone on Immunoglobulin Level and Intestinal Mucosal Barrier Function in Children with Severe Hand-Foot-And-Mouth Disease

CHEN Dongmei, TIAN Qingling, ZHANG Runchun, FENG Xue, YANG Shuo, ZHANG Shuang, SONG Peng, ZHANG Qing

(Tangshan Maternal and Child Health Care Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract: Objective To investigate the effect of intestinal probiotics combined with naloxone on immunoglobulin level and intestinal mucosal barrier function in children with severe hand-foot-and-mouth disease (HFMD). **Methods** A total of 112 patients with severe HFMD admitted to our hospital from March 2018 to March 2020 were randomly selected and divided into the observation group and the control group, 56 cases in each group. The patients in the two groups were given routine treatment, on this basis, the patients in the observation group were given intestinal probiotics combined with naloxone. Both groups were continuously treated for one week. **Results** The total effective rate of the observation group was 89.29%, which was significantly higher than 73.21% of the control group ($P < 0.05$). The time of rash subsided, fever subsided, tremor disappeared and hospitalization in the observation group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of immunoglobulin A, immunoglobulin G and immunoglobulin M in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the levels of diamine oxidase, D-lactic acid and endotoxin in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (14.29% vs. 8.93%, $P > 0.05$).

Conclusion Intestinal probiotics combined with naloxone are effective and safe in the treatment of children with severe HFMD, which can shorten the disappearance time of clinical symptoms, improve the levels of immunoglobulin and the intestinal mucosal barrier function.

Key words: intestinal probiotics; naloxone; hand-foot-and-mouth disease; immune function; intestinal mucosal barrier function

手足口病是由于患儿在自身免疫力较弱的情况下, 受到外界肠道病毒侵袭感染而导致的一种急性传染病^[1]。流行病学调查显示, 手足口病的发病人群主要为 5 岁及以下儿童, 发病后表现为口痛, 厌食, 低热, 手、足、口腔等部位出现小疱疹等症状, 对患儿的健康造成严重威胁^[2-3]。该病发病隐匿, 病情发展快, 难以快速治愈, 且部分患儿在常规治疗无效后病情易加重, 转为危重型, 直接危及生命^[4]。目前, 重症手足口病的治疗尚无特效治疗方法, 仅通过抗炎、抗病毒、解热镇痛、营养支持治疗等手

段干预, 但疗效欠佳^[5]。肠道黏膜是肠道病毒侵入机体的主要途径, 也是肠道病毒增殖的主要场所, 提高患儿的肠黏膜屏障功能, 从而增强其免疫力, 有助于重症手足口病的治疗^[6-7]。本研究中探讨了肠道益生菌联合纳洛酮治疗重症手足口病的疗效, 以及对患儿免疫球蛋白水平及肠黏膜屏障功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 符合《手足口病诊疗指南(2018 年版)》^[8]中

*基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目[20160823]。

第一作者: 陈冬梅, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为感染及消化疾病的诊治, (电子信箱) chendongmeits@163.com。

相关诊断标准,确诊为重症手足口病;年龄2~8岁;表现为持续高热、精神萎靡、呼吸异常、循环功能异常、血糖持续升高等;对本研究所用药物无过敏反应。本研究方案经我院医学伦理学委员会批准,患儿家属或监护人对治疗方案知情同意并签署书面协议书。

排除标准:非重症或处于恢复期、缓解期;并发其他炎性或感染性疾病;先天性心脏病、组织器官畸形;治疗期间服用其他治疗药物而影响各项指标判断;基础资料不完整。

病例选择与分组:选取我院2018年3月至2020年3月收治的重症手足口病患儿112例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各56例。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患儿一般资料比较($n = 56$)

Tab. 1 Comparison of the children's general data between the two groups($n = 56$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,d)	体质量 ($\bar{X} \pm s$,kg)	体温 ($\bar{X} \pm s$,℃)
观察组	27/29	4.99 ± 1.97	2.98 ± 0.97	19.19 ± 4.01	39.41 ± 0.60
对照组	31/25	5.57 ± 1.80	2.75 ± 0.91	18.59 ± 4.12	39.58 ± 0.57
χ^2/t 值	0.572	1.627	1.294	0.781	1.537
P 值	0.449	0.107	0.198	0.436	0.127

1.2 方法

两组患儿均给予常规治疗,包括退热、抗炎、抗病毒、补液、维持水电解质平衡、饮食指导、补充维生素等。观察组患儿加用盐酸纳洛酮注射液(北京凯因科技股份有限公司,国药准字H20053602,规格为每支1mL:0.4mg)5mL,加入250mL 0.9%氯化钠注射液,静脉滴注,每日1次;口服双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(晋城海斯制药有限公司,国药准字S19993065,规格为每粒210mg),每次1粒,每日3次。两组患儿均连续治疗1周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:比较两组患儿的皮疹消退、退热、易惊消失、肢体震颤消失及住院时间。采集患儿治疗开始前1d、治疗结束后1d的空腹静脉血各3mL,采用Allegra X-15R型台式高速离心机(美国贝克曼公司)离心(5000 r/min)10 min,分离得血清。采用CytoFLEX型多功能流式细胞仪(美国贝克曼库尔特公司)检测患儿免疫功能指标[免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)]水平。采用酶联免疫吸附法检测患儿肠黏膜屏障功能指标[二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(D-LA)、内毒素(ET)]水平,检测仪器为Varioskan LUX型全自动多功能酶标仪(法国瓦里安公司),试剂盒购于北京伊斯康科技有限公司。操作步骤按仪器操作规程和试剂盒说明书要求进行。统计患儿治疗期间的不

良反应发生情况。

疗效判定^[8]:显效,治疗3d内,皮疹、发热、易惊、肢体震颤等症状消退;有效,治疗3d内,上述症状显著缓解,并在3~7d内消退;无效,治疗7d后,各项症状未缓解和消退。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患儿临床疗效比较[例(%), $n = 56$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 56$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	27(48.21)	23(41.07)	6(11.71)	50(89.29)
对照组	21(37.50)	20(35.71)	15(26.79)	41(73.21)
χ^2 值				4.747
P 值				0.029

表3 两组患儿症状消退时间和住院时间比较($\bar{X} \pm s$,d, $n = 56$)

Tab. 3 Comparison of symptom disappearance time and hospitalization time between the two groups($\bar{X} \pm s$,d, $n = 56$)

组别	症状消退时间				住院时间
	皮疹消退	退热	易惊消失	肢体震颤消失	
观察组	2.87 ± 0.82	3.11 ± 0.94	3.78 ± 0.91	4.19 ± 1.22	6.18 ± 1.79
对照组	3.65 ± 0.85	3.86 ± 0.95	4.68 ± 1.05	4.94 ± 1.36	7.73 ± 1.98
t 值	4.942	4.200	4.847	3.072	4.346
P 值	0.000	0.000	0.000	0.002	0.000

表4 两组患儿免疫球蛋白水平比较($\bar{X} \pm s$,mg/L, $n = 56$)

Tab. 4 Comparison of immunoglobulin levels between the two groups($\bar{X} \pm s$,mg/L, $n = 56$)

组别	IgA		IgG		IgM	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.91 ± 0.79	4.45 ± 0.96*	4.82 ± 1.45	9.10 ± 0.99*	3.10 ± 0.76	5.22 ± 0.98*
对照组	2.78 ± 0.76	3.86 ± 0.90*	4.70 ± 1.37	8.42 ± 0.96*	3.19 ± 0.78	4.45 ± 0.93*
t 值	0.887	3.355	0.450	3.690	0.618	4.265
P 值	0.377	0.001	0.653	0.000	0.537	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 5.

3 讨论

肠道黏膜是肠道病毒侵入机体的主要途径,也是肠道病毒增殖的主要场所,肠道内的致病菌作为感染手足口病有害的侵袭物,与肠道益生菌之间存在相互制约与依赖而维持微生态的动态平衡^[9]。手足口病感染的肠道病毒在患儿的肠道内大量增殖,造成肠道菌群结构比例

表5 两组患儿肠黏膜屏障功能指标比较($\bar{X} \pm s, n = 56$)

Tab. 5 Comparison of the indexes of intestinal mucosal barrier function between the two groups($\bar{X} \pm s, n = 56$)

组别	DAO(U/L)		D-LA(mg/L)		ET(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	9.23±2.98	3.97±1.02*	18.85±3.96	8.82±2.03*	1.97±0.52	0.69±0.21*
对照组	9.79±2.83	4.89±1.13*	17.93±3.87	10.17±2.19*	1.90±0.50	0.83±0.26*
t值	1.020	4.523	1.243	3.383	0.726	3.135
P值	0.310	0.000	0.216	0.001	0.469	0.002

表6 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%), $n = 56$]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), $n = 56$]

组别	血压升高	腹泻	皮疹	恶心呕吐	合计
观察组	2(3.57)	2(3.57)	2(3.57)	2(3.57)	8(14.29)
对照组	2(3.57)	1(1.79)	1(1.79)	1(1.79)	5(8.93)
χ^2 值					0.783
P值					0.376

失调,使肠黏膜屏障功能受损,进而降低免疫功能^[10]。因此,增强肠道免疫功能对于治疗手足口病具有重要的临床意义。

本研究中,观察组患儿给予双歧杆菌三联活菌联合纳洛酮治疗,相较于对照组患儿,临床疗效显著提高,观察组患儿的皮疹消退、退热、易惊消失、肢体震颤消失及住院的时间均显著短于对照组,表明双歧杆菌三联活菌胶囊联合纳洛酮治疗重症手足口病能提高临床疗效,促进各项症状的缓解。双歧杆菌三联活菌是由双歧杆菌、乳酸杆菌等多种肠道益生菌组成的微生态制剂,能调节肠道微生态平衡,可直接补充正常生理性细菌,调整肠道菌群,抵抗肠道有害致病菌的侵袭,从而改善肠道的微生态环境,对肠道内手足口病的易感病毒有清除和杀灭作用^[11-12]。纳洛酮为阿片受体拮抗剂,在休克、神经功能障碍、心肺复苏等治疗中有重要作用,也是一种良好的脑保护剂,可减轻重症手足口病患儿在发病期间的精神萎靡、神经功能缺损等症状^[13]。观察组患儿的免疫球蛋白水平(IgA, IgG, IgM)均显著高于对照组,表明双歧杆菌三联活菌能进一步提高患儿的免疫功能。DAO, D-LA, ET均为肠道屏障功能的代表性指标,肠黏膜损伤时,可被大量释放至血液中,导致全身血液中DAO, D-LA, ET的水平均显著升高,提示肠黏膜屏障功能受损^[14]。观察组患儿的DAO, D-LA, ET水平均显著低于对照组,表明双歧杆菌三联活菌能提高患儿的肠道屏障功能。观察组不良反应未显著增加,提示联合用药的安全性较好。

综上所述,采用肠道益生菌联合纳洛酮治疗重症手足口病疗效较好,可缩短患儿临床症状消退时间,提高免

疫球蛋白水平,改善肠黏膜屏障功能,且安全性较好。

参考文献

- [1] GUARDIOLA FA, BAHÍ A, BAKHROUF A, et al. Effects of dietary supplementation with fenugreek seeds, alone or in combination with probiotics, on gilthead seabream (*Sparus aurata*, L.) skin mucosal immunity[J]. Fish & Shellfish Immunology, 2017, 65(12):169-178.
- [2] 郭靖. 重症肠道病毒71型感染手足口病研究进展[J]. 中国药业, 2015, 24(5):4-6.
- [3] 李琼, 李蓬, 郭晏强, 等. 2008-2017年河南省平顶山市手足口病流行病学和病原谱特征[J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25(2):184-187.
- [4] WANG B, LI JL, WANG Y, et al. Understanding the epidemiological characteristics of EV71 and CVA16 infection to aid the diagnosis and treatment of hand, foot, and mouth disease[J]. Journal of Medical Virology, 2018, 91(2):201-207.
- [5] 施金枝, 王鲁文, 张佳佳, 等. 康复新液与甲泼尼龙治疗重症手足口病的临床疗效及对患儿免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(30):5868-5871.
- [6] 宋歌, 吕月涛, 狄林林, 等. 免疫肠内营养对重症肺炎病人肠黏膜屏障及免疫功能的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2017, 24(2):86-89.
- [7] 杨莹, 全菲亚. 干扰素联合炎琥宁对重症手足口病患儿疗效及免疫功能影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(10):1198-1199.
- [8] 国家卫生健康委员会办公厅. 关于印发手足口病诊疗指南(2018年版)的通知[EB/OL]. (2018-05-15)[2020-05-30]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=5db274d8697a41ea84e88eedd8bf8f63>.
- [9] 柯胜忠, 张多. 肠道益生菌联合人免疫球蛋白治疗重症手足口病的疗效分析及对肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(8):1226-1229.
- [10] 徐鹏飞, 邓慧玲, 王小燕, 等. 不同严重程度手足口病患儿肠道屏障功能和S-100蛋白水平变化的研究[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(2):239-241.
- [11] ZUO ZH, SHANG BJ, SHAO YC, et al. Screening of intestinal probiotics and the effects of feeding probiotics on the growth, immune, digestive enzyme activity and intestinal flora of *Litopenaeus vannamei*[J]. Fish & Shellfish Immunology, 2019, 86:160-168.
- [12] 刘素燕. 益生菌对重症手足口病的免疫功能的影响[J]. 中国处方药, 2018, 16(12):90-91.
- [13] 李砚文, 孔树佳, 肖云, 等. 纳洛酮联合芬太尼对胃癌术后患者胃肠功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(13):1920-1922.
- [14] 杨娟, 黄永坤, 王美芬, 等. 不同类型手足口病患儿肠黏膜屏障功能测定的临床意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(10):731-732.

(收稿日期:2020-07-01;修回日期:2020-10-23)