

· 论著 ·

锌制剂辅助益生菌对腹泻患儿肠道菌群平衡、肠屏障功能和免疫功能的影响

田斌斌^{1,*} 郭小凤² 申永霞³ 李婕¹

1. 开封市儿童医院急诊科(河南开封 475000)

2. 开封市儿童医院新生儿科(河南开封 475000)

3. 开封市儿童医院内科门诊(河南开封 475000)

【摘要】目的 探讨锌制剂辅助益生菌对腹泻患儿肠道菌群平衡、肠屏障功能和免疫功能的影响。**方法** 选取2018年03月至2020年11月在我院接收治疗的86例腹泻患儿,按照随机信封法分为2组,对照组(n=43例,接受双歧杆菌三联活菌散治疗),观察组(n=43例,接受双歧杆菌三联活菌散+葡萄糖酸锌颗粒治疗),比较2组治疗后肠道菌群、肠屏障功能以及免疫功能。**结果** 治疗7d观察组菌群平衡情况好于对照组($P<0.05$);治疗7d观察组内毒素、D-乳酸与二胺氧化酶水平低于对照组($P<0.05$);治疗7d观察组免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白G(IgG)与CD4/CD8水平高于对照组($P<0.05$)。**结论** 锌制剂辅助益生菌治疗小儿急性腹泻有助于调节患儿肠道菌群平衡、改善肠屏障功能及增强机体免疫功能,效果良好,临床可参考。

【关键词】 锌制剂; 益生菌; 小儿腹泻; 肠道菌群; 肠屏障功能; 免疫功能

【中图分类号】 R722.13+2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.02.031

Effects of Zinc Preparation Supplemented with Probiotics on Intestinal Flora Balance, Intestinal Barrier Function and Immune Function in Children with Diarrhea

TIAN Bin-bin^{1,*}, GUO Xiao-feng², SHEN Yong-xia³, LI Jie¹.

1. Department of Emergency, Kaifeng Children's Hospital, Kaifeng 475000, Henan Province, China

2. Department of Neonatal, Kaifeng Children's Hospital, Kaifeng 475000, Henan Province, China

3. Department of Internal Medicine Outpatient, Kaifeng Children's Hospital, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Abstract: **Objective** To explore the effects of zinc preparation supplemented with probiotics on intestinal flora balance, intestinal barrier function and immune function in children with diarrhea. **Methods** 86 children with diarrhea who received treatment in the hospital from March 2018 to November 2020 were selected and divided into two groups according to the random envelope method, including control group (n=43, receiving bifidobacterium triple viable powder) and observation group (n=43, given bifidobacterium triple viable powder + zinc gluconate granules treatment). The intestinal flora, intestinal barrier function and immune function were compared between the two groups after treatment. **Results** The flora balance in observation group was better than that in control group after 7 days of treatment ($P<0.05$). The levels of endotoxin, D-lactic acid and diamine oxidase in observation group after 7 days of treatment were lower compared with those in control group ($P<0.05$). The levels of immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin G (IgG) and CD4/CD8 were higher in observation group after 7 days of treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Zinc preparation supplemented with probiotics in the treatment of acute infantile diarrhea can help to regulate the balance of intestinal flora, improve the intestinal barrier function and enhance the body's immune function of children, and it has good effects and is worthy of clinical reference.

Keywords: Zinc Preparation; Probiotics; Infantile Diarrhea; Intestinal Flora; Intestinal Barrier Function; Immune Function

腹泻是儿科高发的消化系统疾病,其致病因素多与细菌感染、肠道菌群失衡以及患儿免疫力低下等有关^[1]。临床主要症状为腹痛、大便次数增多及大便形状的改变,如治疗不及时,会导致患儿严重脱水,给患儿生长发育带来不良影响^[2]。现阶段临床治疗小儿腹泻多采用益生菌纠正患儿肠道菌群失衡状态,重建肠屏障功能,但对于病毒性肠炎其缓解临床症状欠佳^[3]。据相关报道锌制剂可有效保护肠粘膜细胞,用于辅助治疗小儿腹泻效果良好^[4]。本研究特探讨锌制剂辅助益生菌对腹泻患儿肠道菌群平衡、肠屏障功能和免疫功能的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年03月至2020年11月在我院接收治疗的86例腹泻患儿,按照随机信封法分为2组,对照组(n=43例,接受双歧杆菌三联活菌散治疗),观察组(n=43例,接受双歧杆菌三联活菌散+葡萄糖酸锌颗粒治疗)。

纳入标准:确诊为小儿急性腹泻^[5];生化检查为病毒感染;年龄≥1岁,≤6岁;自患儿家属发现患儿腹泻起3d之内来我院

就诊;治疗前患儿8h空腹,且家属未自行应用药物治疗。排除标准:肝肾功能不全;免疫缺陷;对锌制剂过敏;肠道畸形。终止标准:患儿病情恶化。

1.2 方法 2组腹泻患儿均给予调整电解质紊乱、营养支持与补液等临床基础治疗。对照组给予益生菌治疗。餐后30 min温水冲服双歧杆菌三联活菌散(国药准字S10970105,规格1g/包),1~5岁儿童,1g/次;6岁2g/次,3次/d。观察组则给予益生菌+锌制剂治疗。餐后30 min温水冲服葡萄糖酸锌颗粒(国药准字H20083652,规格70 mg/包),10~21 kg,35mg/d,22~27 kg,70 mg/d。2组患儿均干预7d。

1.3 观察指标 肠道菌群平衡^[6]。分别取2组患儿腹泻起病时3d、7d自然排出未经污染的新鲜大便通过粪便涂片与革兰染色,进行菌群分析,并根据显微镜下观察到的细菌总数、球菌/杆菌比例与形态特点对肠道菌群失调程度进行分度。I度:粪便中细菌总数与球菌/杆菌比例有轻微改变,其中革兰阳性杆菌数量低于正常大便中的值,但革兰阴性杆菌数量稍高于正常值,革兰阳性球菌数量与正常值相比有增加或不变,酵母样菌、梭菌数量稍高于正常

【第一作者】田斌斌,女,主治医师,主要研究方向:内科方面的研究。E-mail:jyshuuuya@163.com

【通讯作者】田斌斌

值。II度：粪便中细菌总数与球菌/杆菌比例明显改变，其中革兰阳性杆菌数量明显减少，革兰阴性杆菌数量明显增多 $\geq 90\%$ ，革兰阳性球菌数量增多，球菌/杆菌比例产生倒置，酵母样菌与梭菌数量则明显升高。III度：粪便中细菌总数量显著降低，其中仅有一种真菌或细菌数量占绝对优势。肠屏障功能^[7]。治疗前、治疗7d后抽取患者清晨时空腹静脉血3mL，3000 r离心10分钟，取上清液利用分光光度法测定内毒素、D-乳酸及二胺氧化酶水平。免疫功能。将上述分离出的血清，利用免疫比浊法测定免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白G(IgG)水平，CD4/CD8利用免疫荧光标记法检测。以上操作严格按照试剂盒说明书进行，试剂盒均购于中拓生物。

1.4 统计学方法 本次涉及到的数据分析选用统计学软件SPSS 19.0，计数资料(n)用(%)表示，2组间计数资料 χ^2 检验；等级资料用秩和检验；计量资料如满足正态分布则用($\bar{x} \pm s$)表示，2组间

计量资料进行t检验；当P<0.05，则说明对比数据有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患儿一般资料对比 2组患儿一般资料无差别(P>0.05)，见表1。

2.2 2组患儿菌群平衡情况对比 2组患儿治疗前菌群平衡情况无差别(P>0.05)，治疗7d观察组菌群平衡情况好于对照组(P<0.05)，见表2。

2.3 2组患儿肠屏障功能对比 2组患儿治疗前内毒素、D-乳酸与二胺氧化酶无差别(P>0.05)，治疗7d观察组内毒素、D-乳酸与二胺氧化酶水平低于对照组(P<0.05)，见表3。

2.3 2组患儿免疫功能对比 2组患儿治疗前 IgM、IgG与CD4/CD8无差别(P>0.05)，治疗7d观察组IgM、IgG与CD4/CD8水平高于对照组(P<0.05)，见表4。

表1 2组患儿一般资料对比(n)

组别	n	平均年龄(岁)	性别(男/女)	平均体质指数(kg/m ²)	病程(d)		大便次数(次/d)	脱水程度(例)
					轻度	中度		
对照组	43	3.23±0.52	23/20	20.35±1.37	2.64±0.77	10.62±2.71	38(88.37)	5(11.63)
观察组	43	3.24±0.55	24/19	20.26±1.34	2.45±0.63	10.84±2.45	37(86.05)	6(13.95)
$\chi^2/t/Z$		0.087		0.308	1.252	0.395	0.310	
P		0.931		0.759	0.214	0.694	0.754	

表2 2组患儿菌群平衡情况对比(n, %)

组别	n	治疗前			治疗7d		
		I 度	II 度	III度	I 度	II 度	III度
对照组	43	25(58.14)	10(23.26)	8(18.60)	31(72.09)	9(20.93)	3(6.98)
观察组	43	26(60.47)	11(25.58)	6(13.95)	39(90.70)	4(9.30)	0(0.00)
Z		0.340			2.270		
P		0.731			0.023		

表3 2组患儿肠屏障功能对比

组别	n	内毒素(pg/mL)		D-乳酸(mg/mL)		二胺氧化酶(U/L)	
		治疗前	治疗7d	治疗前	治疗7d	治疗前	治疗7d
对照组	43	0.92±0.17	0.72±0.13 ^a	9.26±2.05	8.01±1.56 ^a	12.50±3.78	10.13±2.32 ^a
观察组	43	0.90±0.18	0.63±0.12 ^a	9.29±2.04	6.73±1.02 ^a	12.46±3.81	8.75±2.34 ^a
t		0.530	3.336	0.068	4.503	0.049	2.271
P		0.598	0.001	0.946	<0.001	0.961	0.026

注：2组患者组内对比^aP<0.05。

表4 2组患儿免疫功能对比

组别	n	IgM(g/L)		IgG(g/L)		CD4/CD8	
		治疗前	治疗7d	治疗前	治疗7d	治疗前	治疗7d
对照组	43	1.13±0.17	1.38±0.19 ^a	8.77±0.36	14.19±0.65 ^a	0.90±0.26	1.42±0.32 ^a
观察组	43	1.15±0.18	1.53±0.21 ^a	8.76±0.40	14.72±0.67 ^a	0.89±0.23	1.66±0.34 ^a
t		0.530	3.473	0.122	3.723	0.189	3.371
P		0.598	0.001	0.903	<0.001	0.851	0.001

注：2组患者组内对比^aP<0.05。

3 讨论

吴用等^[8]研究发现，锌制剂联合益生菌可以使轮状病毒感染患儿的临床症状消失，平衡胃肠道菌群的同时，且能改善胃肠激素水平，提高临床疗效。本研究显示，观察组治疗后菌群平衡情况好于对照组，说明锌制剂辅助益生菌治疗小儿腹泻有助于调节患儿肠道菌群平衡。分析原因可能为葡萄糖酸锌含有人体必需微量元素锌(Zn)，Zn为体内多种酶的重要组成成分，可提高DNA聚合酶、胸腺嘧啶核苷酸激酶的活性与肠黏膜上皮细胞稳定性，促进核酸与蛋白质合成，具有

抗氧化损伤的作用，可增强肠黏膜细胞自我修复水平^[9]；双歧杆菌三联活菌散含有粪链球菌与枯草杆菌，能通过直接补充患儿体内正常菌群，与分泌细菌素、肠活动素抑制肠道内有害菌群繁殖，二者联合使用协同增效，从而可有效调节患儿肠道菌群平衡。

蒋茂林等^[10]发现，锌制剂辅助治疗肠炎幼儿可帮助患儿早日恢复肠道功能，提高治疗有效率。本研究发现，观察组治疗后肠屏障功能优于对照组，说明锌制剂辅助益生菌治疗小儿腹泻有助于改善患儿肠屏障功能。分析原因可能为，锌具有抗氧化损伤

与保护肠上皮细胞膜功能的能力，可稳定肠黏膜上皮细胞，并促进受损的肠黏膜上皮细胞再生和修复，对肠黏膜细胞保护作用显著，从而可以改善患儿肠屏障功能。

唐秋华等^[11]研究发现锌剂+双歧杆菌三联活菌散用于治疗小儿腹泻可以提高患儿免疫功能，促进患儿肠道菌群恢复平衡，缓解临床不适症状，且疗效安全可靠。本研究表明，观察组免疫功能强于对照组，说明锌制剂辅助益生菌治疗小儿腹泻可提高患儿免疫功能。分析原因可能为葡萄糖酸锌中的Zn为机体含Zn酶和Zn依赖酶的活化剂，可提高肠黏膜刷状缘肽酶活性，促进免疫球蛋白的分泌^[12]；同时还可激活B淋巴细胞、诱导T淋巴细胞活化，参与抗体的形成及释放，进而可提高患儿免疫功能^[13]。叶莹莹等^[14]研究发现葡萄糖酸锌用于治疗迁延性腹泻可提高患儿免疫功能，缩短病程，避免病情复发。

综上所述，锌制剂辅助益生菌治疗小儿急性腹泻有助于调节患儿肠道菌群、改善肠屏障功能与提高机体免疫功能，效果良好，临床可参考。但本次研究也存在局限性，如本次患儿选样仅来自于我院，取样范围小，样本数量有仅86例，临床跟踪时间短，因此本次研究结果还需要多中心、大样本，延长临床跟踪时间等进一步深入探讨。

参考文献

- [1] 卢建华, 刘晓律. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻疗效及对患儿免疫功能的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14 (2): 125-127.
 - [2] 张燕. 蒙脱石散联合双歧杆菌四联活菌片治疗小儿腹泻110例疗效分析 [J]. 中国药物与临床, 2018, 18 (9): 1582-1583.
 - [3] 陈晓霞. 益生菌和免疫球蛋白治疗小儿轮状病毒性肠炎的疗效对比 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23 (10): 736-739.

- [4] 张娟, 付琪, 周长怀. 布拉氏酵母菌联合葡萄糖酸锌对小儿急性腹泻的疗效观察 [J]. 贵州医药, 2021, 45(11): 1776-1777.
 - [5] 邵伟芳, 刘祺, 林素珍, 等. 小儿急性腹泻常见病原微生物感染分析 [J]. 浙江临床医学, 2021, 23(12): 1806-1807, 1810.
 - [6] 孙爱玲, 裴敏青, 刘德光, 等. 罗伊氏乳杆菌对轮状病毒感染肠炎患儿免疫功能与肠道菌群及临床疗效的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(7): 1057-1061.
 - [7] 方秋月, 文多花, 付玲. 双歧杆菌活菌辅助治疗对慢性腹泻患儿肠屏障功能、炎性因子及细胞免疫的影响 [J]. 川北医学院学报, 2022, 37(4): 465-468.
 - [8] 吴用, 孙冕, 黄淑芹, 等. 葡萄糖酸钙锌口服液联合布拉酵母菌散剂治疗轮状病毒性腹泻的效果 [J]. 传染病信息, 2021, 34(4): 320-323, 346.
 - [9] 李德杰. ZIF-8的吸附机理、传感应用及降解产物与DNA碱基的相互作用 [D]. 山东: 山东师范大学, 2020.
 - [10] 蒋茂林, 袁袁, 霍俊明, 等. 锌制剂辅助治疗对病毒性腹泻婴幼儿胃肠道功能恢复的影响 [J]. 重庆医学, 2019, 48(14): 2433-2437.
 - [11] 唐秋华, 吴琴玉, 周红芬. 锌制剂联合双歧杆菌三联活菌散剂治疗小儿腹泻的效果及对肠道菌群和免疫功能的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(14): 3263-3266.
 - [12] 王丽艳. 热毒宁联合葡萄糖酸锌治疗小儿腹泻的疗效及对细胞免疫学的影响 [J]. 世界中医药, 2017, 12(11): 2679-2682.
 - [13] 许鑫松, 朱焰, 路攀. T淋巴细胞亚群检测、锌剂治疗在病毒及细菌感染性腹泻中的应用 [J]. 广东医学, 2021, 42(7): 792-795.
 - [14] 叶莹莹, 韦红, 马晓燕, 等. 葡萄糖酸锌治疗儿童迁延性腹泻的疗效及对患儿免疫功能的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(9): 1048-1051.

(收稿日期: 2022-08-22)
(校对编辑: 朱丹丹)

(上接第 66 页)

综上所述， $BMI > 24 \text{kg/m}^2$ 、 $HbA1c > 6\%$ 、疝囊大小 $> 5\text{cm}$ 是老年糖尿病患者腹腔镜疝补片修补术后预后不良的独立危险因素， BMI 指数联合 $HbA1c$ 对老年糖尿病患者腹腔镜疝补片修补术后的预后具有较好的预测价值，可为临床改善腹腔镜疝补片修补术后的预后提供依据。

参考文献

- [1] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317 (24): 2515–2523.
 - [2] Scheen A J, Van Gaal L F. Combating the dual burden: Therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2 (11): 911–922.
 - [3] 程靖, 张宝, 管石侠, 等. 肥胖患者血尿酸水平与骨骼肌、血脂的关系 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19 (12): 1628–1631.
 - [4] 姚旭东, 戴武, 曹永红. 无症状低血糖2型糖尿病患者持续血糖监测指标与尿白蛋白/肌酐比值的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30 (8): 566–570.
 - [5] 中华医学会外科学分会疝与腹壁外科学组, 中国医师协会外科医师分会疝和腹壁外科医师委员会. 成人腹股沟疝诊断和治疗指南 (2018年版) [J]. 中华疝和腹壁外科杂志 (电子版), 2018, 12 (4): 244–246.
 - [6] 林永彦, 王远博. 腹腔镜完全腹膜外补片植入术对男性腹股沟疝患者精索血管及睾丸功能的影响 [J]. 少儿健康杂志, 2022, 29 (5): 74–76.
 - [7] 吴晓华, 杨伟锋, 王健, 等. 腹腔镜与常规手术在嵌顿性腹股沟疝治疗中的应用 [J]. 中国医药科学, 2021, 11 (08): 166–169, 208.

- [8] 李志旺, 吴祖光, 李恩, 等. 腹腔镜完全腹膜外疝修补术与开放无张力疝修补术治疗腹股沟疝的疗效对比 [J]. 罕少疾病杂志, 2019, 26(5): 44-46.
 - [9] 唐健雄, 李绍杰. 我国疝与腹壁外科发展现状与展望 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2018, 25(12): 1409-1412.
 - [10] Liu Y, Zhou M, Zhu X, et al. Risk and protective factors for chronic pain following inguinal hernia repair: A retrospective study [J]. J Anesth. 2020 Jun; 34(3): 330-337.
 - [11] 万小宇, 钱云, 姚卫国. 腹股沟疝无张力修补术后复发的原因及再手术探讨 [J]. 河南外科学杂志, 2017, 23(2): 20-22.
 - [12] 马锐, 蒋会勇, 郭一君, 等. 腹腔镜全腹膜外疝修补术治疗腹股沟复发疝的临床分析(附47例报告) [J]. 腹腔镜外科杂志, 2017, 22(12): 949-951.
 - [13] 刘恒辰, 张新宇. 腹腔镜腹股沟疝修补术后复发疝的原因分析 [J]. 腹腔镜外科杂志, 2019, 24(2): 157-160.
 - [14] Moon R, Wier J, Teixeira A, et al. Laparoscopic hiatal hernia repair after initial failure of repair at the time of sleeve gastrectomy [J]. Soard, 2019, 15(10): S256-S257.
 - [15] Muroya D, Sato S, Okabe M, et al. Simultaneous laparoscopic total extraperitoneal inguinal hernia repair and laparoscopic appendectomy for Amyand's hernia: A case report [J]. J Med Case Rep, 2019, 13(1): 195.

(收稿日期: 2022-08-27)
(校对编辑: 朱丹丹)