

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.11.018

论著·临床研究

益生菌与口服免疫球蛋白辅助治疗 儿童轮状病毒肠炎的疗效比较

谢咏梅 高珊 王丽媛 汪志凌

(四川大学华西第二医院儿科, 四川 成都 610041)

[摘要] 目的 比较益生菌及口服免疫球蛋白对儿童轮状病毒肠炎的疗效。方法 150例轮状病毒肠炎患儿随机分为3组, 每组50例。3组患儿在给予基础治疗的同时给予不同的干预治疗方案。对照组予安慰剂治疗, 益生菌组予双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗, 免疫球蛋白组予抗轮状病毒鸡卵黄 IgY 口服治疗。每日记录大便次数、大便性状等临床症状, 并于治疗后1、3、5、7、9、11 d 收集新鲜大便标本, 镜检行大便菌群紊乱分度, 放射免疫法检测大便 SIgA 水平, 双抗体夹心酶联免疫法检测大便轮状病毒排泄量。结果 与对照组比较, 益生菌治疗组干预用药3 d 后菌群失调改善, 大便频次减少, 继发肠道细菌感染发生率降低 ($P<0.05$)。益生菌组病程与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。免疫球蛋白组用药1 d 后大便 SIgA 水平显著高于对照组 ($P<0.05$), 治疗3 d 后腹泻频次及大便病毒排泄量均低于对照组 ($P<0.05$)。免疫球蛋白组病程较对照组显著缩短 (4.5 ± 1.0 d vs 5.8 ± 1.7 d, $P<0.05$)。结论 对儿童轮状病毒肠炎, 益生菌能缓解菌群紊乱及预防继发感染, 但缓解临床症状较慢, 且不能缩短病程。口服免疫球蛋白显效快, 能快速清除病毒及促进机体 SIgA 生成, 且能缩短病程。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(11): 1000-1005]

[关键词] 轮状病毒; 益生菌; 免疫球蛋白; 随机对照试验; 儿童

Therapeutic effect of probiotics and oral IgY as supplementary drugs in the treatment of pediatric rotavirus enteritis: a comparative study

XIE Yong-Mei, GAO Shan, WANG Li-Yuan, WANG Zhi-Ling. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Gao S, Email: huaxigaoshan@163.com)

Abstract: Objective To compare the therapeutic effect of probiotics and oral immunoglobulin on pediatric rotavirus enteritis. **Methods** A randomized, controlled trial was conducted in 150 children with rotavirus enteritis who were randomly divided into control, probiotic and immunoglobulin groups ($n=50$ each). In addition to basic treatment, the control group was given placebo, the probiotic group was given live combined bifidobacterium and lactobacillus tablets, and the immunoglobulin group was orally given anti-rotavirus egg yolk immunoglobulin (IgY). Clinical symptoms such as stool frequency and stool properties were recorded every day. Fresh stool samples were collected on days 1, 3, 5, 7, 9 and 11 of treatment. Intestinal flora imbalance was detected and divided into three degrees by microscopic examination of stool. Fecal SIgA level and fecal rotavirus shedding were measured by radioimmunoassay and double-antibody sandwich ELISA respectively. **Results** Compared with the control group, the probiotic group had reduced intestinal flora imbalance, decreased stool frequency, and reduced incidence of secondary intestinal bacterial infection after 3 days of treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in disease course between the probiotic and control groups. Compared with the control group, the immunoglobulin group had a significantly increased fecal SIgA level after 1 day of treatment ($P<0.05$), significantly decreased frequency of diarrhea and fecal rotavirus shedding after 3 days of treatment ($P<0.05$), and a significantly shorter disease course (4.5 ± 1.0 vs 5.8 ± 1.7 days; $P<0.05$). **Conclusions** For children with rotavirus enteritis, probiotics can reduce intestinal flora imbalance and prevent secondary intestinal bacterial infection, but probiotics take a long time to relieve clinical symptoms and cannot shorten the course of disease. Oral immunoglobulin takes effect quickly and can rapidly eliminate rotavirus, promote the production of SIgA, and shorten the course of disease.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(11): 1000-1005]

Key words: Rotavirus; Probiotics; Immunoglobulin; Randomized controlled trial; Child

[收稿日期] 2013-04-03; [修回日期] 2013-05-01

[基金项目] 四川大学青年科学基金 (No. 2008053)。

[作者简介] 谢咏梅, 女, 博士, 讲师。

[通信作者] 高珊, 讲师。

轮状病毒感染是婴幼儿腹泻最常见病因之一,占每年婴幼儿腹泻病例的48.4%^[1]~77.1%^[2-3]。尽管轮状病毒疫苗的研发已开展多时,但接种人群、健康状况、流行病状况等差异导致疫苗疗效不稳定^[4],轮状病毒肠炎仍是秋冬季儿科医生的防治工作重点。在众多的治疗方案中,除了维持水电解质平衡是确切有效的治疗方式外,益生菌及口服免疫球蛋白是两类我国临床医生使用较多,且尚存疑问的两种辅助治疗方案。

尽管益生菌能减轻细菌感染的严重性及缩短病程^[5],但其对轮状病毒等病毒性肠炎的疗效仍存争议。轮状病毒肠炎的肠道菌群经历了怎样的动态变化,益生菌对轮状病毒肠炎菌群的调节作用怎样,该调节作用是否能确切地减轻病情及缩短病程,都还不十分清楚,许多问题有待深入研究。肠道的局部黏膜免疫是机体对抗轮状病毒感染的最重要免疫机制。在黏膜免疫机制中,分泌性IgA(secretory immunoglobulin A, SIgA),尤其是特异性的抗轮状病毒SIgA的产生与腹泻程度及病程息息相关。有研究显示,口服抗轮状病毒免疫球蛋白对轮状病毒肠炎有较好疗效,但相关研究数量仍非常有限,有待更多临床试验加以验证。而关于口服免疫球蛋白对内源性SIgA生成有否影响,尚未见相关研究报道。

为此,我们设计了此随机对照试验,以动态观察轮状病毒肠炎患儿肠道菌群变化情况,评估益生菌对轮状病毒肠炎患儿的肠道菌群及继发细菌感染状况的影响,并了解口服免疫球蛋白对轮状病毒肠炎的疗效情况,及其对机体内源性SIgA生成和病毒排泄量的影响,以提出相应的临床合理用药策略及建议。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

本研究采用随机对照试验方式,纳入四川大学华西第二医院确诊的轮状病毒肠炎患儿共150例,均为我院住院治疗及门急诊留院观察患儿。所有患儿按就诊顺序随机分为3组:对照组、益生菌治疗组和免疫球蛋白治疗组。3组患儿在给予基础治疗的同时给予不同的干预治疗方案。基础治疗包括口服蒙脱石散及补液对症支持治疗,所有患儿均维持原有奶粉喂养,未改去乳糖饮食。

(1)对照组:共50例,男孩29例,女孩21例,3个月至3.1岁,平均11月龄,基础治疗的同时

给予安慰剂口服,3次/d。(2)益生菌治疗组:共50例,男孩26例,女孩24例,3个月至3.3岁,平均13月龄,基础治疗的同时给予“金双歧”(双歧杆菌乳杆菌三联活菌片,内蒙古双奇药业股份有限公司),0.5g口服,3次/d。(3)免疫球蛋白治疗组:共50例,男孩27例,女孩23例,3个月至3.2岁,平均12月龄,基础治疗的同时给予“百贝宁”(抗轮状病毒鸡卵黄免疫球蛋白,anti-RV IgY,雅臣-爱克生物工程有限公司),1.0g口服,3次/d。所有患儿均在腹泻发病第1天纳入试验,各纳入组患儿的平均腹泻病程差异无统计学意义($P>0.05$),性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过了我院伦理委员会批准,并于中国临床试验中心注册(No. ChiCTR-OCC-00000572)。所有患儿家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入标准

纳入标准包括:(1)秋冬季腹泻婴幼儿,人工喂养,腹泻起病第1天,稀水便,无黏液脓血便;(2)大便ELISA快速检测法(深圳市赛尔生物技术有限公司)检测出轮状病毒抗原阳性;(3)就诊前未使用过微生态制剂及抗菌素者。

1.3 排除标准

排除标准包括:(1)出现严重并发症患儿,如重度脱水、休克、肺炎等;(2)大便中有脓细胞及红细胞,不能排除肠道细菌感染;(3)就诊前使用过微生态制剂及抗生素者;(4)腹泻期间有母乳喂养的患儿;(5)腹泻期间喂养改为去乳糖饮食的患儿。

1.4 临床观察

所有纳入病例于治疗后1、3、5、7、9、11d收集新鲜大便标本,立即冻存于 -80°C 。每日记录大便频次、大便性状、脱水状况等临床症状。对症状加重、腹泻迁延及出现脓血便的患儿复查大便常规。若细胞计数 $\text{WBC} \geq 5$ 个/HPF(高倍镜视野), $\text{RBC} \geq 5$ 个/HPF,并出现吞噬细胞,则诊断为继发肠道细菌感染^[5]。当患儿大便次数每日 ≤ 2 次,大便性状转正常,则认为病情痊愈。

1.5 菌群失调的诊断及分度

大便肠道菌群检查:取未经污染的自然排出新鲜大便,半小时内由经验丰富的同一检验师作粪便涂片、革兰染色,镜下观察细菌总数、形态特点、球/杆菌比例,将肠道菌群失调分为轻、中、重度(分别为I、II、III度),分度标准见表1及参考文献^[6]。

表 1 肠道菌群失调分度标准

分度	细菌总数	G ⁺ /G ⁻ 杆菌	G ⁺ 球菌	球菌 / 杆菌比例	酵母样菌及梭菌
正常	500~5000/ 油镜视野	G ⁺ 杆菌多于 G ⁻ 杆菌	少量 G ⁺ 球菌	约 25/75	无
I 度 (轻度)	正常低值或略减少, 101~500/ 油镜视野	均处于正常低值或轻度减少	正常高值或轻~中度增加	细菌比例轻度改变, 球菌增加, 杆菌减少	轻度增加
II 度 (中度)	明显减少, 11~100/ 油镜视野	均明显减少	显著增加	细菌比例明显改变, 球菌 / 杆菌比例倒置	明显增加
III 度 (重度)	显著减少, < 10/ 油镜视野	原来的大部分菌群被抑制。只有一种细菌或真菌占绝对优势。原有某种少数菌成为绝对优势菌。			

1.6 放射免疫法检测大便 SIgA 含量

新鲜大便标本冻存于 -80℃ 备用。大便标本以生理盐水 1:10 稀释 (1 g/9 mL) 后, 3000 rpm 4℃ 离心 30 min, 收集上清液, 以考马斯亮蓝法进行蛋白定量后, -80℃ 冻存备用。放射免疫检测 (radioimmunoassay, RIA) 按 SIgA ¹²⁵I-RIA 试剂盒 (海军放免技术中心, 北京) 操作说明进行, 放免检测分析仪 (SN-695B 型, 智能放免计数仪, 上海核所日环光电仪器有限公司) 自动绘制标准曲线并计算和打印检测结果。每个标本取 2 份, 每份测 2 次。

1.7 酶联免疫法定量检测大便轮状病毒排泄量

新鲜大便标本冻存于 -80℃ 备用。称重 100~200 mg 标本, 以生理盐水 0.3 mL/100 mg 稀释后, 超声匀浆, 15 000 rpm 4℃ 离心 30 min, 收集上清液, 以考马斯亮蓝法进行蛋白定量后, -80℃ 冻存备用。轮状病毒双抗体夹心 ELISA 试剂盒 (兰州生物制品研究所, 甘肃) 半定量检测大便中病毒排泄量, 实验操作按试剂盒说明进行。酶标仪 (550 型, BIO-RAD 公司, 加利福尼亚, 美国) 检测 OD450 吸光度值。每份标本检测 3 次, 3 次 OD 值的均值为该份标本轮状病毒排泄量^[7-8]。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 10.0 统计软件进行数据处理, 计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料用例数 (百分比) 表示。计量数据分析采用 *t* 检验、方差分析或 *q* 检验, 计数资料分析采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 益生菌治疗组与对照组疗效及菌群紊乱程度的比较

肠道菌群失调在对照组中较为常见。在整个腹泻病程中, 对照组菌群失调最高发生率分别为: I 度 42%, II 度 12%, III 度 8%, 轻度菌群失调可延续至腹泻消退后 3~5 d。在对照组中, 继发细菌感染率最高时为 18%。益生菌治疗组在干预用药后的第 1 天, 其菌群失调发生状况与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。用药 3 d 后, 益生菌方开始逐渐显效, 表现为菌群失调改善, 大便频次减少, 继发肠道细菌感染发生率降低, 见表 2。

益生菌治疗组的病程与对照组差异无统计学意义 (对照组 5.8 ± 1.7 d vs 益生菌组 5.5 ± 1.6 d, $t = 1.57$, $P = 0.12$)。

表 2 益生菌组与对照组的腹泻频次与菌群失调情况比较 [n=50; n (%) 或 $\bar{x} \pm s$]

治疗后 天数	对照组					益生菌组				
	腹泻 次数 /d	菌群失调 I 度	菌群失调 II 度	菌群失调 III 度	继发细菌 感染	腹泻 次数 /d	菌群失调 I 度	菌群失调 II 度	菌群失调 III 度	继发细菌 感染
1 d	8.1 ± 2.1	18(36)	2(4)	0(0)	1(2)	8.3 ± 2.1	16(32)	3(6)	0(0)	2(4)
3 d	7.9 ± 1.8	21(42)	4(8)	3(6)	5(10)	7.1 ± 1.7 ^a	19(38) ^a	5(10)	2(4)	6(12)
5 d	5.5 ± 1.0	20(40)	6(12)	4(8)	7(14)	3.5 ± 1.0 ^a	10(20) ^a	4(8) ^a	1(2) ^a	4(8) ^a
7 d	3.8 ± 0.9	15(30)	3(6)	3(6)	9(18)	2.5 ± 0.8 ^a	6(12) ^a	2(4) ^a	1(2) ^a	2(4) ^a
9 d	2.6 ± 0.7	10(20)	2(4)	1(2)	6(12)	1.7 ± 0.5 ^a	4(8) ^a	1(2) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a
11 d	1.9 ± 0.5	4(8)	1(2)	1(2)	3(6)	1.3 ± 0.2 ^a	2(4) ^a	1(2)	0(0) ^a	0(0) ^a

a: 与对照组相同时间点比较, $P < 0.05$ 。

2.2 免疫球蛋白治疗组与对照组疗效及 SIgA 分泌的比较

在对照组中,大便 SIgA 水平在前 3 d 上升缓慢,第 5 天开始出现快速上升,并同时伴随大便轮状病毒排泄量显著降低。免疫球蛋白治疗组中,大便 SIgA 的快速上升期较对照组出现更早,上升幅度更大 ($P<0.05$),于第 3 天开始出现快速上升。治疗 1 d 后至病程恢复期(第 11 天)免疫球蛋白治疗组大便 SIgA 水平均高于对照组 ($P<0.05$)。

免疫球蛋白治疗组患儿在给药 1 d 后,腹泻频次及大便病毒排泄量较对照组减少,但差异尚无统计学意义,但治疗 3 d 后至病程恢复期(第 11 天)免疫球蛋白治疗组腹泻频次及大便病毒排泄量均低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

免疫球蛋白治疗组病程较对照组病程缩短,差异有统计学意义(免疫球蛋白组 4.5 ± 1.0 d vs 对照组 5.8 ± 1.7 d, $t=2.69$, $P=0.015$)。

表 3 免疫球蛋白组与对照组的腹泻频次与 SIgA 分泌量比较 [$n=50$; $\bar{x} \pm s$]

治疗后天数	对照组			免疫球蛋白组		
	腹泻次数/d	SIgA(mg/g)	轮状病毒含量 ($\times 10^2$ ng/mL)	腹泻次数/d	SIgA(mg/g)	轮状病毒含量 ($\times 10^2$ ng/mL)
1 d	8.1 ± 2.1	0.45 ± 0.09	1.45 ± 0.34	7.5 ± 1.9	0.59 ± 0.11^a	1.31 ± 0.24
3 d	7.9 ± 1.8	0.56 ± 0.11	1.86 ± 0.38	5.7 ± 1.3^a	1.89 ± 0.23^a	0.75 ± 0.16^a
5 d	5.5 ± 1.0	1.91 ± 0.21	1.06 ± 0.27	3.5 ± 0.9^a	2.85 ± 0.31^a	0.45 ± 0.08^a
7 d	3.8 ± 0.9	2.61 ± 0.32	0.71 ± 0.15	2.1 ± 0.9^a	3.77 ± 0.36^a	0.22 ± 0.06^a
9 d	2.6 ± 0.7	2.87 ± 0.36	0.56 ± 0.09	1.2 ± 0.5^a	4.26 ± 0.41^a	0.11 ± 0.03^a
11 d	1.9 ± 0.5	2.99 ± 0.37	0.28 ± 0.04	0.7 ± 0.4^a	4.35 ± 0.47^a	0.08 ± 0.01^a

a: 与对照组相同时间点比较, $P<0.05$ 。

2.3 益生菌治疗组与免疫球蛋白治疗组疗效及病程的比较

益生菌及口服免疫球蛋白均能减轻轮状病毒患儿的腹泻等症状,但口服免疫球蛋白缓解症状较益生菌起效更快,用药第 1 天后腹泻频次即较

益生菌组显著减低 ($P<0.05$)。与对照组比较,免疫球蛋白组腹泻病程缩短 ($P<0.05$),而益生菌与对照组比较腹泻病程差异无统计学意义。免疫球蛋白组病程亦显著低于益生菌组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 对照组、益生菌组与免疫球蛋白组的腹泻频次及病程比较 [$n=50$; $\bar{x} \pm s$]

组别	腹泻次数/d						平均病程(d)
	1 d	3 d	5 d	7 d	9 d	11 d	
对照组	8.1 ± 2.1	7.9 ± 1.8	5.5 ± 1.0	3.8 ± 0.9	2.6 ± 0.7	1.9 ± 0.5	5.8 ± 1.7
益生菌组	8.3 ± 2.1	7.1 ± 1.7^a	3.5 ± 1.0^a	2.5 ± 0.8^a	1.7 ± 0.5^a	1.3 ± 0.2^a	5.5 ± 1.6
免疫球蛋白组	7.5 ± 1.9^b	5.7 ± 1.3^{ab}	3.5 ± 0.9^a	2.1 ± 0.9^a	1.2 ± 0.5^a	0.7 ± 0.4^{ab}	4.5 ± 1.0^{ab}

a: 与对照组比较, $P<0.05$; b: 与益生菌组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

在轮状病毒肠炎的治疗方案中,保持水电解质平衡是被证明确切有效的治疗方法。而在其他众多的辅助治疗方法中,益生菌及口服免疫球蛋白是被提及较多的两种方案^[9]。尽管有研究显示这两类药物均对轮状病毒肠炎有较好疗效,但仍有不少阴性结果,其究竟有否确切疗效尚有争议,有待更多的临床试验加以验证。

肠道菌群紊乱是应用益生菌治疗的药理学基础。有研究显示,在轮状病毒肠炎中乳酸杆菌、双歧杆菌等厌氧菌显著降低^[10],这将导致继发肠

道细菌感染的风险增加^[11]。明确轮状病毒肠炎患儿中菌群紊乱发生比例究竟有多高,将有助于指导益生菌等微生态制剂的应用。本研究检测到在腹泻急性期,对照组的菌群紊乱发生率为:轻度 42%,中度 8%,重度 6%,其中 20%~30% 的患儿菌群紊乱状态可延续至腹泻消退后 3~5 d,中重度菌群紊乱的患儿有更高的继发细菌感染风险。在对照组中,总共有 18% 的患儿出现程度不等的继发细菌感染情况。因此,轮状病毒肠炎患儿有应用益生菌制剂的必要性。

尽管益生菌在细菌性肠炎中有确切疗效,但其对轮状病毒肠炎的疗效尚未取得统一意见。有

研究显示在轮状病毒肠炎中,益生菌能缓解症状、缩短病程、降低慢性迁延性腹泻发生率^[12]。但也有研究显示,益生菌并不能缓解症状,也不能缩短轮状病毒肠炎病程,但的确有助于预防继发细菌感染及降低病毒排毒量^[7-8]。综合资料显示,益生菌对轮状病毒肠炎有轻微但并不显著的疗效,仅能缩短<1 d的病程^[13]。本研究结果显示,在益生菌干预治疗的早期(前1~3 d),大便频次及菌群紊乱等状况与对照组比较并无明显差异。干预治疗第3天起,益生菌才逐渐显现出减轻腹泻程度、缓解菌群紊乱、降低继发感染率等疗效。其起效时间约为3 d,同文献报道的72~79 h基本相符^[14]。益生菌制剂起效时间如此缓慢,这也能部分解释既往研究的矛盾结果。那么能否应用大剂量益生菌以加快显效时间呢?也有研究显示常规剂量与大剂量用药之间并无显著性差异^[15]。或许3 d是益生菌在肠道定植繁衍的最低必要时间,这就可解释益生菌起效缓慢的原因。如果大剂量用药不能缩短起效时间,那么联合应用益生元以辅助益生菌定植及繁衍,或许是更好的选择。同时本研究发现,在益生菌组及对照组中,分别有12%及30%的患儿肠道菌群紊乱状况会延续至腹泻消退后3~5 d才纠正,这或许是病后胃肠功能恢复缓慢的原因之一。因此,建议益生菌治疗疗程宜延长至腹泻消退后3~5 d,这将有利于肠道微环境重建及消化功能恢复。

本研究结果显示,在干预治疗后期,益生菌治疗组的继发细菌感染率从对照组的18%降到了4%,益生菌有确切的预防继发感染的功效。但是,尽管益生菌能减轻症状并缓解菌群紊乱,却不能显著缩短轮状病毒肠炎病程。可见,益生菌有助于减轻轮状病毒肠炎症状、缓解菌群紊乱及预防继发感染,但起效缓慢,约需3 d,且对缩短病程疗效甚微。建议将益生菌疗程延续至腹泻消退后3~5 d,联合应用益生元或许是较好的选择。

肠道黏膜免疫是机体抵御轮状病毒感染的机制^[16]。在所有黏膜免疫机制中,肠相关淋巴组织分泌的SIgA在其中扮演了最重要角色,对轮状病毒具有免疫保护^[17]及免疫中和^[18]作用。SIgA水平低下的患者病情往往较高水平者严重。这就为应用口服免疫球蛋白治疗轮状病毒肠炎提供了可能,各种特异性抗轮状病毒免疫球蛋白的口服制剂也相继问世。其中抗轮状病毒鸡卵黄免疫球蛋白是应用较多的制剂,其包含的IgY成分不被消化酶消化,能辅助清除肠道内病毒^[19]。多项研究显示,口服抗轮状病毒免疫球蛋白具有良好的

疗效^[19-21]。本研究结果也显示,治疗1 d后口服免疫球蛋白组腹泻频次即显著低于益生菌组,起效时间较益生菌快,并能显著缩短轮状病毒肠炎病程。因此,口服免疫球蛋白是腹泻急性期更佳的治疗选择。

口服免疫球蛋白对轮状病毒肠炎有确切的疗效,但这些外源性的免疫球蛋白对机体内源性SIgA的生成有无影响,尚不清楚。本研究结果显示,对照组大便中SIgA含量在病程前3 d上升缓慢,于病程第5天出现快速上升峰,并伴随病毒排泄量的显著降低。SIgA由缓慢量变到峰值分泌的转变过程提示,在病程早期,可能是少量非特异性的SIgA参与抵御感染。而到了病程后期,特异性免疫激活,大量特异性SIgA在对抗病毒感染中扮演了重要角色,并最终决定着病情程度及病程长短。有研究显示,特异性的抗轮状病毒SIgA在感染病毒后72 h开始产生^[22]。而本研究结果显示,这些特异性SIgA大量生成的峰值时间为第5天,这与轮状病毒肠炎病程一般为5~7 d是相符的。在轮状病毒肠炎的病程早期,有一个低SIgA水平期,这为口服免疫球蛋白制剂提供了用药基础。然而,到病程第5天后,机体自身生成的内源性SIgA已达到足够高的水平,足以抵御轮状病毒感染,此时口服免疫球蛋白就不再有必要。鉴于药物价格昂贵,从经济的角度权衡,建议仅在病程的第1~5天使用口服免疫球蛋白为更经济优化的方案,而不是像以往一样采用全程用药方式。对经济条件较好的普通患儿,可以仅在腹泻病程的前3 d使用。而对新生儿、有基础疾患或重症患儿,可在病程的前5 d使用,将有利于缓解症状及缩短病程,这是更符合社会经济学效益的给药方式。

口服抗轮状病毒IgY在体内具有中和病毒、阻扰病毒感染及保护黏膜损伤等作用。本研究结果显示,口服免疫球蛋白用药第3天可见大便病毒排毒量明显降低。这显示口服免疫球蛋白的确有较好的清除病毒作用,其疗效较之益生菌更为直接而迅速。在免疫球蛋白治疗组中,大便中SIgA水平较之对照组明显增高,且SIgA的上升峰期出现得更早,由对照组的5 d提早在3 d。这提示口服免疫球蛋白组较对照组有更强更快的免疫反应。有报道显示,轮状病毒能通过抑制Th细胞功能^[23]及损伤肠相关淋巴组织^[24]等途径,短暂抑制宿主免疫功能。口服免疫球蛋白能快速而直接地中和清除病毒,有助于减轻病毒造成的暂时性免疫抑制状态,这可能是免疫球蛋白治疗组有更快免疫反应的原因。至于口服免疫球蛋白能否参

与辅助抗原提呈作用而促进 SIgA 生成,则是值得进一步研究的议题。总之,对于轮状病毒肠炎患儿,口服免疫球蛋白能迅速控制症状,并有助于清除病毒及促进机体 SIgA 生成,是腹泻急性期较好的治疗方法。

综上,本研究结果显示,轻度的菌群紊乱在轮状病毒肠炎患儿中较为常见。益生菌有助于缓解菌群紊乱,并对预防继发细菌有确切疗效,但缓解临床症状缓慢,约 3 d 方能显效,且不能缩短轮状病毒肠炎病程。建议益生菌疗程宜延续至腹泻消退后 3~5 d。较之益生菌,口服免疫球蛋白能更快速地缓解临床症状,并有助于清除病毒及促进机体 SIgA 生成,且能缩短病程。建议在腹泻急性期的前 3~5 d 使用口服免疫球蛋白,是更为经济有效的方案。

【参 考 文 献】

- [1] Mattei A, Angelone AM, Michetti M, Sbarbati M, Ceci R, Murgano A, et al. Epidemiological impact of RV gastroenteritis in the Abruzzo Region: SDO analysis [J]. *Ann Ig*, 2009, 21(1): 41-49.
- [2] Palumbo E, Malorgio C, Siani A, Bonora G. Diarrhoea in children: aetiology and clinical aspects [J]. *Infez Med*, 2009, 17(2): 95-99.
- [3] 张春芳,贾立英. 亚洲地区轮状病毒感染的流行病学概况 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2006, 8(1): 79-82.
- [4] Goveia MG, Nelson CB, Ciarlet M. RotaTaq: Progress toward developing world access[J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(Suppl): S87-S92.
- [5] O'Ryan M, Lucero Y, O'Ryan-Soriano MA, Ashkenazi S. An update on management of severe acute infectious gastroenteritis in children [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010, 8(6): 671-682.
- [6] 张秀荣,徐智民. 肠道菌群粪便涂片检查图谱 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2000: 1-23.
- [7] Fang SB, Lee HC, Hu JJ, Hou SY, Liu HL, Fang HW. Dose-dependent effect of *Lactobacillus rhamnosus* on quantitative reduction of faecal rotavirus shedding in children [J]. *J Trop Pediatr*, 2009, 55(5): 297-301.
- [8] Mao M, Yu T, Xiong Y, Wang Z, Liu H, Gotteland M, et al. Effect of a lactose-free milk formula supplemented with bifidobacteria and streptococci on the recovery from acute diarrhoea [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2008, 17(1): 30-34.
- [9] 韦立功. 婴幼儿轮状病毒肠炎的药物治疗现状 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2001, 3(2): 207-209.
- [10] 张琳,丘学淑,李素娥. 婴幼儿轮状病毒肠炎肠道菌群的动态变化 [J]. *中华儿科杂志*, 1994, 32(5):282-284.
- [11] Ciftci E, Tapisiz A, Ozdemir H, G ü r i z H, Kendirli T, Ince E, et al. Bacteraemia and candidaemia: a considerable and underestimated complication of severe rotavirus gastroenteritis [J]. *Scand J Infect Dis*, 2009, 41(11-12): 857-861.
- [12] Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, et al. *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30(1): 54-60.
- [13] Tabbers MM, Benninga MA. Administration of probiotic lactobacilli to children with gastrointestinal problems: there is still little evidence [J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2007, 151(40): 2198-2202.
- [14] Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Moller PL, Tvede M, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2002, 21(5): 417-419.
- [15] Basu S, Paul DK, Ganguly S, Chatterjee M, Chandra PK. Efficacy of high-dose *Lactobacillus rhamnosus GG* in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(3): 208-213.
- [16] Gonzalez AM, Azevedo MS, Jung K, Vlasova A, Zhang W, Saif LJ. Innate immune responses to human rotavirus in the neonatal gnotobiotic piglet disease model [J]. *Immunology*, 2010, 131(2): 242-256.
- [17] Corthesy B, Benureau Y, Perrier C, Fourgeux C, Parez N, Greenberg H, 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.
- [18] Burns JW, Siadat-Pajouh M, Krishnaney AA, Greenberg HB. Protective effect of rotavirus VP6-specific IgA monoclonal antibodies that lack neutralizing activity [J]. *Science*, 1996, 272(5258): 104-107.
- [19] Sarker SA, Pant N, Juneja LR, Hammarstrom L. Successful treatment of rotavirus-induced diarrhoea in suckling mice with egg yolk immunoglobulin [J]. *J Health Popul Nutr*, 2007, 25(4): 465-468.
- [20] Sarker SA, Casswall TH, Juneja LR, Hoq E, Hossain I, Fuchs GJ, et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of hyperimmunized chicken egg yolk immunoglobulin in children with rotavirus diarrhea [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 32(1):19-25.
- [21] 童新国. 口服丙种球蛋白治疗轮状病毒腹泻 [J]. *中国当代儿科杂志*, 1999, 1(2): 92-93.
- [22] Ruggeri FM, Johansen K, Basile G, Kraehenbuhl JP, Svensson L. Antirrotavirus immunoglobulin A neutralizes virus in vitro after transcytosis through epithelial cells and protects infant mice from diarrhea [J]. *J Virol*, 1998, 72(4): 2708-2714.
- [23] Hennewig U, Schulz A, Adams O, Friedrich W, Gobel U, Niehues T. Severe combined immunodeficiency signaled by eosinophilia and lymphopenia in rotavirus infected infants [J]. *Klin Padiatr*, 2007, 219(6): 343-347.
- [24] Sato A, Iizuka M, Nakagomi O, Suzuki M, Horie Y, Konno S, et al. Rotavirus double-stranded RNA induces apoptosis and diminishes wound repair in rat intestinal epithelial cells [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(3): 521-530.

(本文编辑: 邓芳明)