

论著·临床研究

锌制剂辅助治疗婴幼儿轮状病毒性肠炎的疗效观察

江超雄¹ 许春娣² 杨长青³

(1.上海市第二人民医院儿科, 上海 200011; 2.上海交通大学医学院附属瑞金医院儿科, 上海 200025;
3.同济大学附属同济医院消化内科, 上海 200065)

[摘要] **目的** 探讨口服锌制剂对婴幼儿轮状病毒性肠炎的治疗效果及对后续3个月内再发腹泻的预防作用。**方法** 103例轮状病毒性肠炎患儿随机分为补锌治疗组(51例)及常规治疗组(52例)。两组均采用相同的综合治疗方案,在此基础上,补锌治疗组加服葡萄糖酸锌颗粒10d。观察两组治疗72h后的疗效、阳性症状消失所需的时间和肠道外脏器损害的恢复情况;同时随访观察两组患儿在后续3个月内再次腹泻的发生率。**结果** 补锌治疗组总有效率显著高于常规治疗组(90% vs 75%, $P<0.05$)。补锌治疗组治疗后高热、呕吐以及腹泻的持续时间均短于常规治疗组($P<0.05$)。后续3个月内补锌治疗组再次腹泻以及严重腹泻的发生率均明显低于常规治疗组($P<0.05$)。**结论** 口服锌制剂辅助治疗婴幼儿轮状病毒性肠炎有显著疗效,同时可降低患儿后续3个月再次发生腹泻的可能性以及减轻再发腹泻的严重程度。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 826-830]

[关键词] 锌制剂; 轮状病毒; 肠炎; 治疗; 预防; 婴幼儿

Therapeutic effects of zinc supplement as adjunctive therapy in infants and young children with rotavirus enteritis

JIANG Chao-Xiong, XU Chun-Di, YANG Chang-Qing. Department of Pediatrics, Second People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200011, China (Xu C-D, Email: chundixu55@163.com)

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effects of oral zinc supplement in infants and young children with rotavirus enteritis, and its preventive effects against diarrhea recurrence within 3 months after treatment. **Methods** A total of 103 infants and young children with rotavirus enteritis were randomly divided into zinc supplement group ($n=51$) and conventional treatment group ($n=52$). Both groups were equally treated with a comprehensive therapy, besides which the zinc supplement group received zinc gluconate granules for 10 days. The treatment outcomes were examined at 72 hours after treatment, and the time required for the disappearance of positive symptoms and the recovery of injured extra-intestinal organs were determined. In addition, these patients were followed up for 3 months to determine the incidence of diarrhea recurrence after treatment. **Results** The overall response rate in the zinc supplement group was significantly higher than that in the conventional treatment group (90% vs 75%; $P<0.05$). The durations of diarrhea, high fever, and vomiting in the zinc supplement group were significantly shorter than that in the conventional treatment group ($P<0.05$). In addition, the recurrence rate of diarrhea and the incidence of severe diarrhea within 3 months after treatment in the zinc supplement group were significantly lower than in the conventional treatment group ($P<0.05$). **Conclusions** Oral zinc supplement as adjunctive therapy is effective in treating infants and young children with rotavirus enteritis, and reducing the incidence and severity of diarrhea recurrence in the subsequent 3 months.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(9): 826-830]

Key words: Zinc supplement; Rotavirus; Enteritis; Treatment; Prevention; Infant and young child

[收稿日期] 2016-04-29; [接受日期] 2016-06-17

[基金项目] 上海市黄浦区科委资助科研项目(HKW201439)。

[作者简介] 江超雄,女,大学本科,副主任医师。

[通信作者] 许春娣,女,主任医师,教授。

轮状病毒 (rotavirus, RV) 感染是波及全球的一种常见疾病, 好发于婴幼儿时期, 秋冬季节为发病高峰。在世界范围内估计 5 岁以内的儿童 95% 至少经历 1 次 RV 感染, 其中有 1/5 需到医院就诊, 1/65 需住院治疗, 1/293 死亡^[1]。近年来随着对婴幼儿 RV 感染引起肠道外脏器损害研究的不断深入, RV 肠炎越来越受到重视。在 2004 年, 世界卫生组织和联合国国际儿童救援基金会建议对患急性腹泻病的儿童每天给予锌制剂辅助治疗, 旨在降低腹泻病的严重程度并预防接下来 2~3 个月腹泻病的发生率^[2]。但是, WHO 推荐的腹泻病补锌治疗方案是否适合我国儿童, 是否会减轻婴幼儿 RV 肠炎的严重程度, 是否会促进肠外脏器损害的恢复, 是否会降低患儿后续 3 个月再次发生腹泻的可能性, 有关这些方面的国内研究报道较少。本研究对 RV 感染的患儿在常规治疗的基础上补充锌制剂, 观察补锌治疗的意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

选取 2013 年 1 月至 2015 年 11 月在上海市第二人民医院进行诊治的急性腹泻患儿为研究对象。入选标准: (1) 急性腹泻患儿; (2) 病程在 48 h 之内; (3) 年龄: 3 个月至 3 岁; (4) 通过胶体金法检测大便 RV 抗原阳性 (RV 抗原检测试剂盒由北京润美康医药有限公司提供); (5) 患儿家属知情同意。

排除标准: (1) 大便呈黏冻脓血样或大便常规提示白细胞 >5 个 / 高倍和 / 或红细胞 >5 个 / 高倍; (2) 外周血白细胞总数超过 $12 \times 10^9/L$, CRP > 10 mg/L; (3) 除外罹患先天性心脏病、肝病以及癫痫等基础疾病的患儿。

将符合纳入标准的 103 例患儿采用随机数字表法分为补锌治疗组 (51 例, 年龄 3~35 个月) 及常规治疗组 (52 例, 年龄 3~33 个月)。两组患儿的一般临床资料比较差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 两组患儿治疗前一般资料的比较

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 月)	体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	男 / 女 (例)	高热 [n(%)]	呕吐 [n(%)]	轻度脱水 [n(%)]
常规治疗组	52	16 $\pm$ 8	11.0 $\pm$ 2.2	36/16	13(25)	34(65)	14(27)
补锌治疗组	51	15 $\pm$ 9	10.8 $\pm$ 2.2	34/17	16(31)	31(61)	19(37)
$\chi^2(t)$ 值		(0.465)	(0.619)	0.078	0.517	0.234	1.262
P 值		0.643	0.537	0.780	0.472	0.629	0.261

续表 1

组别	例数	中重度脱水 [n(%)]	呼吸道损害 [n(%)]	心肌损害 [n(%)]	肝脏损害 [n(%)]	泌尿系统损害 [n(%)]
常规治疗组	52	9(17)	38(73)	23(44)	8(15)	4(8)
补锌治疗组	51	7(14)	33(65)	26(51)	10(20)	2(4)
χ^2 值		0.252	0.842	0.470	0.318	0.157
P 值		0.616	0.359	0.493	0.573	0.692

1.2 治疗方案

两组患儿均给予微生态制剂、蒙脱石散剂、消旋卡多曲、饮食指导以及补液治疗 (视脱水情况而定), 如有实验室指标异常者除了常规治疗外同时进行相应的营养心肌、保肝、止咳化痰、维生素 C 改善微循环等处理。补锌治疗组在此基础上加服葡萄糖酸锌颗粒 (浙江杭康药业有限公司, 规格: 每袋 70 mg) 口服, 3~6 月龄者每次 70 mg (相当于锌元素 10 mg), 每天 1 次; 6 个月

至 3 岁者每次 140 mg (相当于锌元素 20 mg), 每天 1 次, 连服 10 d。

1.3 实验室及辅助检查

采集患儿静脉血, 采用日立生化分析仪检测血清天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 含量, 采用 PATHFAST 化学发光酶免疫试验检测血清肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、超敏肌钙蛋白 (TNT) 含量。如出现发热持续不退和 / 或剧烈咳嗽、肺部出现罗音者摄 X 线胸片,

如出现无热惊厥者行头颅 CT 及脑脊液穿刺, 同时均行血常规、ECG、血清降钙素原 (PCT) (采用 MAGLUMI 2000 全自动化学发光免疫分析仪) 以及尿微量白蛋白 (采用西门子 BNP 特定蛋白分析仪) 的检测。如有实验室指标异常者治疗 1 周后予以复查。

1.4 临床观察

观察两组治疗 72 h 后的疗效、阳性症状体征消失所需的时间和肠道外脏器损害的恢复情况; 门诊或电话随访所有的感染患者 3 个月 (每个月 1 次), 调查他们在随后 3 个月之内再次发生腹泻的情况以及服药期间恶心、呕吐等消化不良反应的发生情况。

1.5 肠外损害的判断标准

上呼吸道感染、支气管炎、肺炎诊断标准参见第 7 版《儿科学》^[3]。AST、CK-MB、TNT 有两项或两项以上异常表示存在心肌损害, ECG 提示 P-R 间期延长或 ST 段低平或倒置亦为心肌受损; 血清 ALT、AST 水平高于正常值表明存在肝脏损害; 尿常规中出现红细胞和 / 或尿蛋白以及尿微量白蛋白异常提示泌尿系统受损; 出现神志改变、脑膜刺激阳性、无热惊厥 (除外电解质紊乱引起) 提示神经系统受损。

1.6 疗效判断标准

根据 1998 年全国腹泻病防治学术研讨会制定的急性腹泻病疗效判断标准^[4]。(1) 显效: 治疗 72 h 内, 粪便次数及性状恢复正常, 全身症状消失; (2) 有效: 治疗 72 h 内, 粪便次数及性状明显好转, 全身症状明显改善; (3) 无效: 治疗 72 h 内, 粪便次数、性状及全身症状无明显好转, 甚至恶化。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理与分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用成组 t 检验; 计数资料用例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗总有效率的比较

经过补锌治疗 72 h 后, 补锌治疗组临床总

有效率为 90% (46/51), 常规治疗组总有效率为 75% (39/52), 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($\chi^2=4.123$, $P=0.042$), 见表 2。

表 2 两组患儿治疗 72 h 后疗效比较

组别	例数	显效 [n(%)]	有效 [n(%)]	无效 [n(%)]	总有效率 (%)
常规治疗组	52	12(23)	27(52)	13(25)	75
补锌治疗组	51	21(41)	25(49)	5(10)	90 ^a

注: a 示与常规治疗组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 两组阳性症状消失所需时间的比较

补锌治疗组治疗后高热、呕吐以及腹泻的持续时间均短于常规治疗组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患儿阳性症状持续时间的比较 ($\bar{x} \pm s$, d)

组别	高热		呕吐		腹泻	
	例数	时间	例数	时间	例数	时间
常规治疗组	13	3.1 $\pm$ 1.2	34	2.2 $\pm$ 0.9	52	4.8 $\pm$ 1.6
补锌治疗组	16	2.1 $\pm$ 1.2	31	1.7 $\pm$ 0.8	51	3.8 $\pm$ 1.5
t 值		2.187		2.237		3.083
P 值		0.038		0.029		0.003

2.3 两组肠道外脏器损害恢复情况的比较

治疗 1 周后, 复查两组患儿中提示异常的 AST、ALT、CK-MB、TNT, 比较两组的疾病恢复情况, 除 2 例失访者 (两组各 1 例) 外, 发现两组患儿心肌以及肝脏的损害大多数恢复良好 (补锌治疗组 2 例的 CK-MB 和 TNT 及常规治疗组 2 例 ALT、1 例 TNT 尚未达正常范围), 其中补锌治疗组 93% (28/30), 常规治疗组 89% (24/27) 的患儿恢复至正常值, 组间比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.015$, $P=0.902$)。各指标未恢复正常的患儿在第 3 周进行复查时各指标数值均已处于正常范围之内。泌尿系统的损害由于罹患人数较少, 未进行比较分析。

两组患儿症状体征亦均恢复良好, 对其中经 X 线胸片确诊罹患肺炎患儿的阳性症状体征消失时间进行比较分析, 发现补锌治疗组经补锌治疗后在发热、咳嗽、肺部罗音吸收等方面的持续时间均明显短于常规治疗组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组合并肺炎患儿阳性症状持续时间的比较

($\bar{x} \pm s, d$)				
组别	例数	发热	咳嗽	肺部罗音
常规治疗组	11	4.6 ± 1.4	8.1 ± 1.3	5.9 ± 1.2
补锌治疗组	13	3.6 ± 1.0	5.8 ± 1.5	4.5 ± 1.3
<i>t</i> 值		2.148	4.043	2.686
<i>P</i> 值		0.043	0.001	0.014

2.4 两组随访 3 个月期间腹泻再次发生情况的比较

补锌治疗组 51 例均完成了 10 d 口服葡萄糖酸

锌的治疗, 治疗期间未出现呕吐、恶心等消化道症状。治疗 2 个月后补锌治疗组有 2 人失访, 常规治疗组有 3 人失访; 3 个月后补锌治疗组有 5 人失访, 常规治疗组有 8 人失访。治疗后 2 个月及 3 个月, 补锌治疗组再次出现腹泻的患儿比例显著低于常规治疗组 ($P < 0.05$); 治疗后 3 个月中, 补锌治疗组无一例出现重型腹泻, 常规治疗组 6 例出现重型腹泻 (表 5)。

表 5 两组治疗后 3 个月内腹泻再次发生情况的比较 [n (%)]

组别	1 个月		2 个月		3 个月		
	例数	腹泻	例数	腹泻	例数	腹泻	重型腹泻
常规治疗组	52	5(10)	49	11(22)	44	17(39)	6(14)
补锌治疗组	51	1(2)	49	3(6)	46	8(17)	0(0)
χ^2 值		1.532		5.333		5.060	4.708
<i>P</i> 值		0.216		0.021		0.024	0.030

3 讨论

近期国外学者研究发现 RV 是发展中国家引起小儿腹泻最多见的病原体^[5], 而国内的学者也证实 RV 感染已上升为中国儿童腹泻的主要病因^[6], 而且越来越多的学者证实了 RV 肠炎会引起呼吸系统以及心、肝、肾和神经系统的损害^[7-8]。本研究显示, 103 例 RV 感染患儿中, 发生呼吸道感染及心、肝、肾损害的比例分别为 68.9%、47.6%、17.5% 和 5.8%。目前对 RV 肠炎的治疗通常采用饮食指导、肠道黏膜保护剂、微生态制剂以及根据脱水情况进行适当的补液治疗, 同时对于肠道外的其他脏器损害进行相应的营养心肌、保肝以及止咳化痰等处理。自从 1869 年 Raulin 发现锌与生物的生长发育有关以后, 大量研究证明锌是人体 14 种必需的元素之一。在微量元素中, 锌的含量仅次于铁, 广泛分布在人体各个器官。体内有近 300 种酶的活性与锌有关, 40 多种金属酶为含锌酶。锌几乎参与了所有人的正常生物活动, 对于某些创伤的愈合过程起到重要作用。而小肠在维持锌的体内稳定中起着重要的作用, 一旦机体从外界摄取不足或排出增加, 机体可迅速处于缺锌状态^[9]。康春华等^[10]的研究提示 RV 肠炎的患儿由于其饮食摄入减少、小肠吸收不良以及胃肠道丢失增多等因素导致了血锌水平明显低于同地区同年龄的健

康儿童水平, 故在患肠道疾病时补锌尤为重要。

不仅世界卫生组织和联合国国际儿童救援基金会建议对患急性腹泻病的儿童每天给予补锌治疗, 欧洲儿科年会在 2007 年亦把补锌治疗放入腹泻病的治疗指南中。近期有学者证实葡萄糖酸锌辅助治疗 RV 肠炎的疗效显著, 同时可缩短病程^[11]。Fischer 等^[12]认为锌缺乏易增加罹患腹泻、疟疾以及肺炎儿童的病死率, 对腹泻患儿辅助补充锌制剂可以明显降低缺锌的风险。本研究结果显示, 经过 72 h 的治疗后, 补锌治疗组的疗效明显优于常规治疗组; 同时高热、呕吐以及腹泻等主要临床症状的持续时间亦明显缩短。这些结果说明补锌对于减轻 RV 肠炎患儿的疾病严重程度有明显作用, 与上述报道^[11-12]一致。

本研究对两组患儿肠外脏器损害的恢复情况进行了比较, 发现治疗 1 周后两组心肌酶谱以及肝功能的损害恢复差异无统计学意义, 这与钱发英^[13]观察到的葡萄糖酸锌口服液联合消旋卡多曲治疗 RV 肠炎可以降低心肌酶谱的指标, 减轻肠道外心肌的损害的结果不相符合。分析其中原因, 可能与 RV 一般有 1 周左右的自限性, 而本研究是在 1 周后予以复查实验室指标进行分析的, 以后可以改为在治疗 3 d 后予以观察比较。而对于两组中罹患肺炎小儿的阳性症状体征持续时间比较中发现, 补锌治疗组在体温恢复正常、咳嗽缓解以

及肺部罗音吸收等方面所需时间明显短于常规治疗组,提示补锌治疗对于RV肠炎并发肺炎有显著疗效。

在对患儿的随访过程中,发现补锌治疗组治疗后第2个月和第3个月再次罹患腹泻的发生率明显低于常规治疗组;同时发现3个月内,补锌治疗组无一例重型腹泻发生,而常规治疗组有6例发生,提示连续补锌10d能降低腹泻患儿后续3个月再次发生腹泻的几率以及减轻疾病的严重程度。近期也有国外学者进行了一项大样本的研究调查,发现连续补锌5d和10d在预防腹泻患儿后续3个月的再次腹泻发生率方面的作用是相等的^[14]。5d短期服用可以提高患儿依从性、减少药物的使用、降低潜在的药物不良反应、减少医疗成本。腹泻患儿补锌治疗的最佳给药时间有待扩大样本量进一步研究。

目前对于补锌治疗腹泻的确切机制尚未明确,可能与以下几点有关:(1)锌能使肠道黏膜细胞再生,修复肠黏膜,有利于肠黏膜对钠和水的重吸收,缓解腹泻症状^[15]。(2)锌是多种酶的辅酶,补锌能够提高肠道上皮细胞刷状缘的双糖酶水平及活性^[16]。(3)锌可以促成T、B淋巴细胞的生成,激活多种免疫递质的活性^[17],提高细胞免疫反应,增加肠道分泌sIgA。(4)锌可以与细胞膜上的蛋白质中的巯基(-SH)形成蛋白质-SH-锌盐,维持肠道细胞膜的稳定性,对维持肠道结构与功能的完整起到重要的作用。(5)锌可以促进维生素A从肝脏转运出来,而后者是维持细胞黏膜的重要物质,从而有利于受伤肠道上皮的愈合,同时有利于肠道吸收功能的恢复。

综上所述,WHO推荐的腹泻病补锌治疗方案是适合我国儿童的,可减轻婴幼儿RV肠炎的严重程度,同时可降低患儿后续3个月再次发生腹泻的几率以及减轻再发腹泻的严重程度,但是对促进肠外脏器损害恢复的作用(除了小儿肺炎)方面不甚明显。另外,葡萄糖酸锌价格低廉,服用方法简便。因此补锌治疗在RV肠炎患儿中值得推广应用。

[参考文献]

- [1] Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea[J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(2): 304-306.
- [2] World Health Organization; UNICEF. Clinical management of acute diarrhoea-WHO/UNICEF Joint Statement[EB/OL]. (May, 2004). http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/who_fch_cah_04_7/en/.
- [3] 鲁继荣. 呼吸系统疾病[M]//沈晓明,王卫平. 儿科学. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2008:259-281.
- [4] 方鹤松,魏承毓,段恕诚,等. 98全国腹泻病防治学术研讨会会议纪要[J]. *中华儿科杂志*, 1999, 37(4): 239.
- [5] Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study[J]. *Lancet*, 2013, 382(9888): 209-222.
- [6] 张丽杰,方安. 中国婴幼儿轮状病毒腹泻的流行病学和疾病负担研究进展[J]. *中国计划免疫杂志*, 2007, 13(2): 186-191.
- [7] 张勇,马战英. 小儿轮状病毒肠炎与肠道外损害的临床分析[J]. *广东医学*, 2011, 32(6): 766-768.
- [8] 何扬帆,杨炳中,谭汉梅,等. 婴幼儿轮状病毒性肠炎肠外表现145例临床分析[J]. *重庆医学*, 2010, 39(8): 962-964.
- [9] 江超雄,王慧,许春娣,等. 消旋卡多曲颗粒联合葡萄糖酸锌治疗轮状病毒所致水样腹泻的疗效观察[J]. *儿科药学*, 2014, 20(9): 15-17.
- [10] 康春华,丘小汕,华莉,等. 轮状病毒肠炎患儿血锌水平变化及补锌治疗效果[J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(10): 765-766.
- [11] 张晓芬,刘晓红. 葡萄糖酸锌片辅助治疗轮状病毒性肠炎的疗效[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(14): 2433-2435.
- [12] Fischer Walk CL, Ezzati M, Black RE. Global and regional child mortality and burden of disease attributable to zinc deficiency[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2009, 63(5): 591-597.
- [13] 钱发英. 葡萄糖酸锌口服液联合消旋卡多曲治疗小儿轮状病毒肠炎的疗效观察[J]. *海峡药学*, 2013, 25(2): 172-173.
- [14] Alam DS, Yunus M, El Arifeen S, et al. Zinc treatment for 5 or 10 days is equally efficacious in preventing diarrhea in the subsequent 3 months among Bangladeshi children[J]. *J Nutr*, 2011, 141(2): 312-315.
- [15] Hambidge M. Human zinc deficiency[J]. *J Nutr*, 2000, 130(5S Suppl): 1344S-1349S.
- [16] Overbeck S, Rink L, Haase H. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2008, 56(1): 15-30.
- [17] 顾蓁,沈华琴,赵普. 锌制剂防治小儿急性腹泻效果观察[J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(3): 249-251.

(本文编辑:邓芳明)