

利巴韦林联合思连康治疗轮状病毒肠炎合并 良性惊厥患者的效果观察

吴 婷¹, 乔 娅^{2*}

(1. 苏州市第九人民医院儿科, 江苏 苏州 215200; 2. 榆林市儿童医院重症医学科, 陕西 榆林 719000)

摘 要: 为观察利巴韦林联合思连康对轮状病毒肠炎合并良性惊厥患儿的治疗效果, 选择 88 例轮状病毒肠炎合并良性惊厥患儿。以利巴韦林联合思连康治疗为观察组, 以单用利巴韦林治疗为对照组, 结果发现, 与对照组相比, 观察组治疗有效率显著升高(59.1% vs 84.1%), 住院时间、粪便成型时间和惊厥次数均显著降低, CD4⁺ 计数升高, IL-6、TNF- α 、IFN- γ 炎症因子水平显著降低。结果提示, 利巴韦林联合思连康治疗轮状病毒肠炎伴惊厥患儿, 比单用利巴韦林治疗能缩短患者的住院时间, 增强临床治疗效果。

关键词: 利巴韦林; 思连康; 轮状病毒; 肠炎; 惊厥

中图分类号: R725.7 文献标识码: A

Clinical efficacy of combination of ribavirin and Si Lian Kang in the treatment of patients suffered rotavirus enteritis with benign convulsion

WU Ting¹, QIAO Ya^{2*}

(1. Department of Pediatrics, Ninth People's Hospital, Suzhou 215200, Jiangsu, China;

2. Department of Critical Care Medicine, Yulin Children's Hospital, Yulin 719000, Shaanxi, China)

Abstract: To observe the therapeutic effect of ribavirin combined with Si Lian Kang on rotavirus enteritis in children with benign convulsion, 88 children with rotavirus enteritis complicated with benign convulsions were selected. They were treated with ribavirin and Si Lian Kang (observation group) and ribavirin alone (control group). Results showed, compared to the control group, the effective rate of observation group was higher (59.1% vs 84.1%), the length of hospital stay, fecal molding time and convulsions were significantly lower, the CD4⁺ count increased, and the levels of IL-6, TNF- α and IFN- γ inflammatory factors were significantly lower. Treatment of rotavirus enteritis complicated with convulsions with combination of ribavirin and silenkang can shorten hospitalization time and ensure clinical effect.

Key words: ribavirin; Si Lian Kang; rotavirus; enteritis; convulsion

轮状病毒肠炎主要是由轮状病毒引起的以腹泻和电解质紊乱为主要临床症状的儿科疾病^[1]。临床报道显示, 轮状病毒肠炎患儿常伴有发热、头晕, 甚至会引起心肌损伤^[2-3]。临床上, 对该病症并无有效的治疗方案可循, 主要以抗病毒治疗为主, 但效果并不理想^[4]。利巴韦林对多种 DNA 及 RNA 病毒有明显的抑制作用, 是一种广谱抗病毒药, 临床常用于治疗病毒性流感和肝炎等病毒性炎症。思连康是临床使用最为广泛的微生态制剂, 含有双

歧杆菌, 嗜酸乳杆菌, 粪肠球菌, 蜡样芽孢杆菌。其通过补充肠道正常菌群纠正菌群失调, 有效地清除病毒和细菌, 降低腹泻严重程度。思连康联合抗病毒药物利巴韦林对轮状病毒肠炎合并惊厥患儿的治疗探究鲜为少见。旨在通过本研究为其治疗提供一定的指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 10 月至 2017 年 10 月期间在我院接受诊治的轮状病毒肠炎合并良性惊厥患儿 88 例,

其中,男46例,女42例;年龄在0.4~2.7岁之间,平均年龄(2.36±0.17)岁;根据数字表法随机分为思连康组和对照组,每组各44例,思连康组男24例,女20例;年龄在0.4~2.8岁之间,平均年龄(2.15±0.46)岁;对照组男22例,女22例;年龄在0.5~2.7岁之间,平均年龄(2.54±0.43)岁;两组患儿一般资料无统计学意义($P>0.05$)。本研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 纳入和排除标准

均符合《医学微生物》中的诊断标准^[5];病程<2周,大便次数>4次/天,粪便含水量明显增多,大便轮状病毒检测阳性,大便镜检白细胞<3~5个,大便检验为轮状病毒感染;(2)患儿家属或监护人签署知情同意书;(3)无癫痫病史,精神运动正常;(4)排除患有严重心、肾、肺疾病的患儿;(5)排除患有病毒性脑炎、脑病患儿。

1.3 方法

两组患儿均给予去乳糖喂养,根据病情适当纠正离子紊乱和酸碱失衡以及相应的饮食指导。对照组采取利巴韦林注射液(江苏鹏鹞药业有限公司,国药准字H19993415,产品批号:1701252611、1704292611、1703166431)抗病毒治疗,给药剂量为通过5%葡萄糖注射液将利巴韦林溶液稀释成浓度1 mg/mL,10~15 mg/kg/天,2次/天,静脉缓慢滴注。观察组在对照组基础上给予思连康(杭州龙达新科生物制药有限公司,国药准字S20060010,生产编号:14200522504、D14202017061)治疗,患儿年龄<6个月,2次/天,1片/次;6个月~1岁,2次/天,2片/次;1~3岁,3次/天,2片/次。7天为一个疗程,治疗2个疗程。

利巴韦林注射液:用氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释成每1 mL含1 mg的溶液后静脉缓慢滴注。成人一次0.5 g,一日2次,小儿按体重一日10~15 mg/kg,分2次给药。每次滴注20分钟以上,疗程3~7日。

思连康临床用量及用法:六个月内婴儿一日2次,一次1片;六个月至一岁幼儿一日2次,一次2片;一岁至六岁幼儿一日2~3次,一次2片;六岁至十二岁儿童一日3次,一次2~3片。婴幼儿可将片剂溶于50℃以下温水或牛奶中服用。

1.4 观察指标

(1)疗效比较分析。依据中国腹泻病的诊断治疗方案^[5],于72小时内患儿粪便次数≤3次/天,呕吐、发热等临床症状恢复正常为显效;治疗72小时

内,患儿粪便次数≤4次/天,呕吐、发热等临床症状出现好转为有效;治疗72小时内,临床症状无好转或者恶化的为无效。有效率(%)=(显效+有效)/总例数×100。

(2)患儿住院时间、粪便成型时间、惊厥次数记录比较分析。

(3)炎症因子表达水平变化。取患儿治疗前后清晨空腹静脉血5 mL,使用北京四正柏生物科技有限公司的ELISA试剂盒检测CD4⁺、IL-6、TNF-α、IFN-γ,使用美国伯腾仪器有限公司的Synergy2多功能酶标仪测定吸光度。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件对本次研究相关数据进行处理与分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效比较分析

观察组治疗有效率为84.1%,对照组为59.1%,观察组治疗有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

表1 临床疗效比较 (例,%)

组别	显效	有效	无效	有效率
对照组	12(27.3)	14(31.8)	18(40.9)	26(59.1)
观察组	17(38.6)	20(45.5)	7(15.9)	37(84.1) ^a

与对照组比较,^a $P<0.05$ ($n=44$)

2.2 临床症状改善比较分析

观察组患儿住院时间、粪便成型时间和惊厥次数均显著低于对照组,有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

表2 临床症状改善情况比较

组别	住院时间(天)	粪便成型时间(天)	惊厥次数(次)
对照组	7.25±1.13	3.41±0.78	0.31±0.04
观察组	3.46±0.78	1.34±0.44	0.08±0.01
χ^2	4.352	4.571	5.743
P	0.020	0.018	0.001

($n=44$)

2.3 炎症因子和CD4⁺淋巴细胞变化情况比较

CD4⁺计数、IL-6、TNF-α、IFN-γ炎症因子水平变

化情况见表 3,治疗前,两组的各指标表达水平无统计学意义($P>0.05$),治疗后,CD4⁺计数升高,IL-6、TNF- α 、IFN- γ 炎症因子水平均一定程度下降,组间

比较,观察组 CD4⁺计数水平显著高于对照组,IL-6、TNF- α 、IFN- γ 炎症因子水平显著低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 炎症因子和 CD4⁺淋巴细胞变化情况比较

组别	CD4 ⁺ 计数(%)		IL-6(pg/mL)		TNF- α (pg/mL)		IFN- γ (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	16.48±2.37	32.41±6.94	9.03±1.16	7.74±1.05	2.01±0.26	1.85±0.19	10.74±0.78	9.36±0.64
观察组	16.85±2.64	43.38±8.04 ^a	8.97±1.23	5.82±0.97 ^a	2.00±0.29	1.68±0.14 ^a	10.35±0.72	8.12±0.59 ^a
χ^2	1.037	3.784	1.352	3.589	0.894	3.941	0.983	3.753
P	0.361	0.029	0.334	0.033	0.394	0.031	0.385	0.032

($n=44$)

3 讨 论

由轮状病毒引起的秋冬季胃肠炎占婴幼儿肠道感染病因的 40%^[6]。临床数据显示,轮状病毒主要感染 6 个月至 2 岁之间的婴幼儿,主要和 6 个月以下婴幼儿在母亲给予的抗体保护下,发病较少,而 2 岁以上的婴幼儿大部分遭受过轮状病毒的感染,机体产生了相应抗体,因而发病率也较低^[7-8]。由轮状病毒感染造成的肠炎具有较强的传染性,治疗不及时会引起严重的脱水、电解质紊乱,惊厥及心肌损害等症状。而针对部分患儿常伴有惊厥症状的原因目前尚无定论,多数学者认为其与病毒感染有密切关系,主要包括轮状病毒,诺如病毒等^[9]。临床上尚无特效抗轮状病毒的药物,利巴韦林作为一种鸟苷衍生物,可阻断单磷酸次嘌呤核苷向鸟苷酸转化,达到抑制病毒核酸的合成^[10]。相关文献报道显示,利巴韦林是一种广谱抗病毒药物,不易产生耐药性,副作用低^[11]。思连康富含人体有益肠道菌群,口服后可直接补充生理菌群,抑制有害菌群,帮助恢复生态平衡^[12]。文献调研发现,利巴韦林和思连康在胃肠炎腹泻中均具有显著疗效,但二者联合对轮状病毒肠炎的研究却鲜为少见。

本研究结果显示,思连康组治疗有效率显著高于对照组。思连康组患儿住院时间、粪便成型时间和惊厥次数均显著低于对照组。这说明,利巴韦林联合思连康在轮状病毒肠炎合并惊厥患儿的治疗中具有较好疗效。大量临床研究显示,利巴韦林针对病毒性疾病的防止中具有明显疗效,可以有效控制多数病毒和细菌的生长^[10,13]。其次,正常人体肠道菌群处于动态平衡状态中,其中 98% 为双歧杆菌,而胃肠炎腹泻均一定程度上导致肠道菌群失

调,双歧杆菌等有益菌群数量的下降,致使肠道生物屏障削弱,进一步促使病毒感染和病症的加重。思连康主要由双歧杆菌、乳酸菌等活菌组成,可直接在患儿肠道中繁殖,帮助肠道菌群恢复正常状态,形成生物屏障^[14]。丁燕苗等研究表明^[10],轮状病毒肠炎伴惊厥患儿经利巴韦林治疗,可以有效改善肠炎症状和降低惊厥次数。本研究结果与其结果基本保持一致。赵菁霞等学者^[15]认为,胃肠炎合并惊厥患儿机体内存在免疫功能紊乱,且怀疑 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 炎症因子参与了胃肠炎伴惊厥疾病的发生发展过程中。在本研究中,治疗前,两组患儿 CD4⁺计数、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 炎症因子水平无统计学意义,治疗后,CD4⁺计数升高,IL-6、TNF- α 、IFN- γ 炎症因子水平均一定程度下降,组间比较,思连康组 CD4⁺计数水平显著高于对照组,IL-6、TNF- α 、IFN- γ 炎症因子水平显著低于对照组。该结果说明利巴韦林联合思连康对改善轮状病毒肠炎伴惊厥患儿的免疫功能具有重要意义。张向利等学者^[16]指出,思连康不仅可以帮助胃肠炎患儿重建生物屏障,抑制病原菌,还可激发免疫力,减少肠源性毒素和产生和吸收。

综上所述,轮状病毒肠炎伴惊厥患儿行利巴韦林和思连康治疗,可以缩短住院时间和粪便成型时间,降低惊厥次数,改善免疫功能,保证临床治疗效果。

参考文献:

[1] 陈汉文. 消旋卡多曲联合蒙脱石散治疗小儿轮状病毒肠炎患者临床研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(6):637-40.
 [2] 穆亚宁,任晓红,刘春风. 赖氨酸颗粒联合消旋卡多曲治疗小儿轮状病毒性肠炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(9):1692-5.
 [3] BARZEEV N, KAPANDA L, TATE J E, et al. Effectiveness of a

- monovalent rotavirus vaccine in infants in Malawi after programmatic roll-out: an observational and case-control study[J]. *Lancet Infect Diss*, 2015, 15(4):422.
- [4] 鱼建飞, 白艳艳. 微生态制剂辅助治疗对小儿轮状病毒肠炎病程及肠道菌群的影响[J]. *结直肠肛门外科*, 2016, 12(3):253-5.
- [5] 陆德源. *医学微生物学*[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社, 2011:282-3.
- [6] MIHALOV-KOVÁCS E, GELLÉRT Á, MARTON S, et al. Candidate new rotavirus species in sheltered dogs, Hungary [J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(4):660.
- [7] 杨秀娟, 祁波. 中医药治疗婴幼儿轮状病毒肠炎的 Meta 分析及用药规律总结[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 9(6):1492-6.
- [8] 李月茹. 益生菌联合锌硒制剂治疗患儿轮状病毒性肠炎的临床研究[J]. *结直肠肛门外科*, 2016, 22(5):512-5.
- [9] 纪菲菲. 培菲康治疗婴幼儿轮状病毒肠炎伴良性惊厥 20 例疗效分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(1):61-3.
- [10] 丁燕苗, 李函. 利巴韦林联合酪酸梭菌活菌散治疗对轮状病毒肠炎患儿 T 淋巴细胞亚群和炎性因子的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(15):2142-4.
- [11] 朱秋玲, 严鹏科, 李军. 抗病毒口服液联合利巴韦林治疗小儿急性上呼吸道感染的疗效观察[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(22):3255-6.
- [12] KONGNUM K, HONGPATTARAKERE T. Cholesterol-lowering mechanism of lactic acid bacteria and *Bifidobacterium*, sp. isolated from breast milk and infant feces [J]. *J Biotechnology*, 2014, 185(1):S78.
- [13] 要冬颖, 王乾, 王园园, 等. 手足口病应用利巴韦林气雾剂联合蓝芩口服液治疗的临床效果评价[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 10(4):867-9.
- [14] WANG W, CHEN L, ZHOU R, et al. Increased proportions of bifidobacterium and the lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease[J]. *J Clinical Microbiology*, 2014, 52(2):398-406.
- [15] 赵菁霞. CD4+T 淋巴细胞、血清炎性因子在婴幼儿轻度胃肠炎伴良性惊厥中的表达[J]. *心理医生*, 2017, 23(14):45-6.
- [16] 张向利. 思密达联合思连康治疗婴幼儿轮状病毒肠炎的疗效观察[J]. *中外医学研究*, 2012, 10(3):21-2.
- (本文编辑:秦旭平)

(上接第 575 页)

参考文献:

- [1] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *CHINA CANCER*, 2016, 25(1):1-8.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-32.
- [3] CLARK T, MAXIMIN S, MEIER J, et al. hepatocellular carcinoma: review of epidemiology, screening, imaging diagnosis, response assessment, and treatment [J]. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2015, 44(6):479-86.
- [4] ZHOU M, GONG B, GU J, et al. EGFRvIII mRNA detection in the serum of patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Int*, 2010, 30(6):925-7.
- [5] LUO XY, XIE HL, LONG XL, et al. EGFRvIII mediates hepatocellular carcinoma cell invasion by promoting S100 calcium binding protein A11 expression [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e83332.
- [6] 龙晓兰, 周敏, 石必枝, 等. Cofilin-1 慢病毒载体的构建及其在 Huh-7 中的过表达[J]. *中南医学科学杂志*, 2012, 40(1):65-9.
- [7] RANGEL MP, ANTONANGELO L, ACENCIO MMP, et al. Detection of sputum cofilin-1 as indicator of malignancy [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(8):e7138.
- [8] WANG Y, KURAMITSU Y, UENO T, et al. Differential expression of up-regulated cofilin-1 and down-regulated cofilin-2 characteristic of pancreatic cancer tissues [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(6):1595-9.
- [9] NISHIMURA S, TSUDA H, KATAOKA F, et al. Overexpression of cofilin-1 can predict progression-free survival in patients with epithelial ovarian cancer receiving standard therapy [J]. *Hum Pathol*, 2011, 42(4):516-21.
- [10] WANG F, WU D, HE F, et al. Study on the significance of Cofilin-1 over expression in human bladder cancer [J]. *Tumori*, 2017, 103(6):537-42.
- [11] BRACALENTE C, RINFLECH AR, IBANEZ IL, et al. Cofilin-1 levels and intracellular localization are associated with melanoma prognosis in a cohort of patients [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(35):24097-108.
- [12] BAKER TM, WAHEED S, SYED V. RNA interference screening identifies clathrin-B and cofilin-1 as mediators of MT1-MMP in endometrial cancer [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 370(2):663-70.
- [13] KANELLOS G, FRAME MC. Cellular functions of the ADF/cofilin family at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(17):3211-8.
- [14] SHISHKIN S, EREMINA L, PASHINTSEVA N, et al. Cofilin-1 and other ADF/cofilin superfamily members in human malignant cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 18(1):10-8.
- (本文编辑:蒋湘莲)