

参苓白术散加减治疗抗生素相关性腹泻 脾胃虚寒证的临床观察

张广玉, 张勤生, 孙晓娜*, 张玉峰, 李振华, 李永亮, 王艳梅, 孙治霞
(河南省中医院, 郑州 450002)

[摘要] **目的:**探讨参苓白术散加减治疗抗生素相关性腹泻(AAD)脾胃虚寒证的疗效及对免疫功能、肠道菌群的影响。**方法:**随机115例患者按数字表法分为对照组57例和观察组58例。对照组采用双歧杆菌三联活菌散,2包/次,2次/d,温水冲服;蒙脱石散,1包/次,3次/d,温水冲服,并给予防止水、电解质与酸碱平衡紊乱措施,营养支持等处理。观察组在对照组治疗的基础上,给予内服参苓白术散加减,1剂/d。两组疗程均为连续治疗7d。进行治疗前后症状评分和肠道分泌型免疫球蛋白(SIgA)检测;检测治疗前后外周血免疫球蛋白A(IgA),免疫球蛋白G(IgG),免疫球蛋白M(IgM)水平和T淋巴细胞亚群(CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺),检测治疗前后粪便中粪便球杆菌,并行细菌培养,鉴定并计数双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌数量;检测治疗前后二胺氧化酶(DAO)和D-乳酸水平。**结果:**经秩和检验分析,观察组临床疗效优于对照组($Z=2.268$, $P<0.05$);观察组主要症状、次要症状评分和脾胃虚寒证积分均低于对照组($P<0.01$);观察组肠道SIgA水平高于对照组($P<0.01$);观察组患者IgA,IgG水平均高于对照组($P<0.01$);观察组患者CD3⁺,CD4⁺,CD4⁺/CD8⁺均高于对照组($P<0.05$),CD8⁺低于对照组($P<0.05$);观察组患者粪便球杆菌低于对照组($P<0.01$),肠球菌计数低于对照组($P<0.05$),双歧杆菌、乳酸杆菌计数均高于对照组($P<0.05$);观察组患者血清DAO和D-乳酸水平均低于对照组($P<0.01$)。**结论:**在益生菌等常规治疗的基础上,加服参苓白术散加减治疗AAD脾胃虚寒证患者,可进一步的减轻症状,提高临床疗效,并能提高机体免疫功能,调节肠道菌群,促进肠黏膜屏障的修复。

[关键词] 抗生素相关性腹泻;脾胃虚寒证;参苓白术散;免疫功能;肠道菌群

[中图分类号] R289;R25;R256;R256.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)19-0074-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191835

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190525.1800.001.html>

[网络出版时间] 2019-05-28 13:17

Clinical Observation of Addition and Subtraction Therapy of Shenling Baizhu San to Antibiotic-associated Diarrhea with Spleen-stomach Deficiency and Cold Syndrome

ZHANG Guang-yu, ZHANG Qin-sheng, SUI Xiao-na*, ZHANG Yu-feng, LI Zhen-hua,
LI Yong-liang, WANG Yan-mei, SUN Zhi-xia
(Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] **Objective:** To discussed the clinical efficacy of addition and subtraction therapy of Shenling Baizhu San to antibiotic-associated diarrhea (AAD) with spleen-stomach deficiency and cold syndrome, and to investigate its effects on immune function and intestinal flora. **Method:** One hundred and fifteen patients were randomly divided into control group (57 cases) and observation group (58 cases) by random number table. Patients in control group got Shuangqi Ganjun Sanlian Huojun San, 2 bags/time, 2 times/days. Mengtuoshi San,

[收稿日期] 20190422(003)

[基金项目] 河南省中医管理局项目(2015Y02050)

[第一作者] 张广玉, 硕士, 副主任中医师, 从事中西医结合消化疾病的临床研究, E-mail: zhanggy01@126.com

[通信作者] *孙晓娜, 主任医师, 从事肝胆脾胃病的临床研究, E-mail: 13598009262@163.com

1 bag/time, 3 times/days, and they also got measures to prevent disturbance of water, electrolyte, acid-base balance and nutritional support. Based on the treatment in control group, patients in observation group also got addition and subtraction therapy of Shenling Baizhu San, 1 dose/day. The course of treatment was 7 days in both groups. Before and after treatment, scores of symptoms, intestinal secretory immunoglobulin (SIgA) levels, peripheral blood immunoglobulin A (IgA), G (IgG), M (IgM) and T lymphocyte subsets ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$). Detection of bacillus faecalis in feces before and after treatment and the bacteria were cultured to identify and count bifidobacterium, lactobacillus and enterococcus. In addition, diamine oxidase (DAO) and D-lactic acid levels were detected before and after treatment. **Result:** In rank sum test, clinical efficacy in observation group was better than that in control group ($Z = 2.268$, $P < 0.01$). Scores of main symptoms, secondary symptoms, spleen-stomach deficiency and cold syndrome were lower than those in control group ($P < 0.01$). Levels of SIgA, IgA and IgG were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). Levels of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ were higher than those in control group ($P < 0.05$), while level of $CD8^+$ was lower than that in control group ($P < 0.05$). Bacillus in faeces was significantly lower than that in control group ($P < 0.01$). Count of enterococcus was lower than that in control group ($P < 0.05$), while counts of bifidobacterium and lactobacillus were higher than those in control group ($P < 0.05$). In addition, levels of DAO and D-lactic acid were significantly lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Based on conventional treatment, addition and subtraction therapy of Shenling Baizhu San can alleviate symptoms, improve clinical efficacy, improve immune function, regulate intestinal flora and promote the repair of intestinal mucosal barrier in the treatment of antibiotic-associated diarrhea (AAD) with spleen-stomach deficiency and cold syndrome.

[**Key words**] antibiotic-associated diarrhea; spleen-stomach deficiency and cold syndrome; Shenling Baizhu San; immune function; intestinal flora

抗生素相关性腹泻 (antibiotic-associated diarrhea, AAD) 指伴随着抗生素的使用而发生的无法用其他原因解释的腹泻, 是抗生素药物的不良反应表现^[1]。系统分析高龄、禁食、使用抑酸剂、低白蛋白水平、抗生素的联合使用等均是 AAD 的危险因素, AAD 使患者住院时间延长, 医疗费负担增加, 如不及时诊断并予以合理治疗, 可导致严重并发症, 增加病死率^[2]。腹泻的发生与抗生素直接作用使胃肠道动力增加, 或应用抗生素导致肠道正常菌群破坏, 致病菌过度增殖等因素有关, 现代医学采用经验性治疗, 包括调整抗生素、调整肠道微生态及对症支持治疗, 临床疗效欠佳, 且可能产生新的副反应^[3]。

中医认为抗生素多为清热解毒药物, 性苦寒, 能清热泻火解毒, 苦能燥湿, 燥伤阴, 寒能伤阳, 过量、长期使用, 阴伤胃无以受纳, 脾气 (阳) 不足, 运化功能受损, 而出现腹泻^[4]。王思文等^[5]用细胞学方法评价了常用的 10 种抗生素, 这些药物可使细胞密度减小, 固缩变圆, 均呈“寒性”表现。苦寒之药能大伐生气, 病重、久病、久用, 年老或年幼应用抗生素后, 使虚者更虚, 特别是中焦脾阳亏虚, 清气下陷, 水湿不化; 加之阴寒药毒内侵, 与水湿相合, 湿毒壅滞肠中, 发为泄泻, 此为 AAD 病机所在, 可见脾虚湿盛

为病机关键, 加之药毒邪气水湿相搏, 导致肠道微生态失衡, “虚、毒、湿”为主要病理要素^[6]。因临床治以健脾益气、化湿解毒之法。参苓白术散首载于《太平惠民和剂局方》, 具有健脾益气、渗湿止泻之功, 临床用于各类脾虚泄泻证, 试验研究表明本方可保护肠黏膜、调整肠道菌群、提高免疫及调节胃肠激素等, 能起到改善脾虚泄泻证的效果^[7]。已有学者观察到参苓白术散加味治疗老年脾虚湿盛型 AAD 有较好的效果, 优于单纯的西医疗法^[8]。本研究进一步的评价了参苓白术散加减治疗 AAD 脾胃虚寒证的临床疗效及对免疫功能、肠道菌群的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共 115 例患者, 均来源于 2017 年 5 月至 2018 年 11 月河南省中医院重症医学科、肺病科、肝胆脾胃病科住院部。依据 SAS 软件生成的随机按数字表法, 以入院就诊先后分为对照组 57 例, 其中男性 31 例, 女性 26 例, 年龄 26 ~ 68 岁, 平均 (57.43 ± 16.72) 岁; 腹泻病程 2 ~ 5 d, 平均 (3.42 ± 0.57) d; 平均住院天数 (14.87 ± 12.65) d; 使用抗生素种类有 1 种 11 例, 2 种 30 例, 3 种 16 例; 腹泻程度见轻度 16 例, 中度 41 例; 腹泻次数 3 ~ 10 次/d, 平均 (5.98 ± 2.41) 次/d。观察组 58

例,其中男性 32 例,女性 26 例,年龄 33 ~ 70 岁,平均(59.83 ± 15.52)岁;腹泻病程 2 ~ 6 d,平均(3.34 ± 0.52)d;平均住院天数(15.39 ± 11.65)d;使用抗生素种类有 1 种 10 例,2 种 29 例,3 种 19 例;腹泻程度见轻度 15 例,中度 43 例;腹泻次数 3 ~ 10 次/d,平均(6.11 ± 2.36)次/d。两组患者年龄、性别、腹泻病程、住院天数、腹泻程度、每天腹泻次数和抗生素种类等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审查批准(批号 2016HNZYKY102034)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照 2001 年卫生部《医院感染诊断标准(试行)》^[9]。①抗生素过程中或之后出现腹泻,便次 ≥ 3 次/d,且至少持续 2 d,大便形状改变,可伴有便血、腹胀、腹痛、发热(≥38℃),周围血白细胞升高等表现;②粪便涂片镜检显示肠道菌群失调,或发现有意义的优势菌群(阳性球菌、梭状杆菌或真菌);③并排除感染性疾病、功能性疾病、器质性疾病等导致的腹泻。

1.2.2 脾胃虚寒证诊断标准 参照中华中医药学会制定的《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》^[10]。主证大便时溏时泻,便次 ≥ 3 次/d,畏生冷饮食;次证腹痛,脘腹胀满,神疲倦怠,形寒肢冷,饮食减少,泻下完谷,面色少华;舌质淡,苔白腻,脉细弱。具备主证加次证 2 项,结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合 AAD 的西医诊断标准;②符合脾胃虚寒证辨证标准;③年龄 18 ~ 70 岁,性别不限;④意识清楚,生命体征平稳,能口服药物治疗;⑤取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①妊娠、准备妊娠或哺乳期的妇女;②合并有消化系统严重疾病者,可导致腹泻疾病如肠易激综合征、溃疡性结肠炎、克罗恩病等;③正在参加其他临床药物试验者;④合并严重肝肾、心肺功能不全者,出血性疾病,精神病患者;⑤恶性肿瘤、免疫功能极度低下、免疫抑制及免疫缺陷患者。

1.5 治疗方法 对照组采用双歧杆菌三联活菌散(上海信谊药厂有限公司,国药准字 S10970105),2 包/次,2 次/d,温水冲服;蒙脱石散(浙江海力生制药有限公司,国药准字 H19980050),1 包/次,3 次/d,温水冲服。并给予防止水、电解质与酸碱平衡紊乱措施,营养支持等处理。观察组西医处理措施同对照组,并服用参苓白术散加减,药物组成有党参片 20 g,麸炒白术 20 g,茯苓 15 g,莲子 15 g,砂仁 5 g^(后下),山药 15 g,白扁豆 20 g,肉豆蔻 10 g,吴茱萸

10 g,炮姜 10 g,甘草片 5 g,补骨脂 15 g;1 剂/d。饮片由医院中药房统一提供,采用煎药机煮煎 2 次,混合药液至 300 mL,分早、晚 2 次温服。两组疗程均为连续治疗 7 d。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①症状评分参照《中药新药临床研究指导原则》症状分级与评分标准,主要症状(大便次数、大便形状)记 0,2,4,6 分;次要症状记 0,1,2,3 分,见表 1。于治疗前后各评价 1 次。②肠道分泌型免疫球蛋白(SIg)A 含量采用比浊法测定粪便 SIgA 含量,试剂盒(上海将来生物科技有限公司,批号 20180925)。于治疗前后各检测 1 次。

表 1 症状分级与评分

Table 1 Symptom grading and scoring

主要症状	无/正常	轻	中	重
大便次数	≤2 次	3 ~ 4/d	5 ~ 8/d	≥9/d
大便形状	成形	不成形	稀溏	水样
腹痛	无	轻微	中度,能忍受	严重,不能忍受
腹胀	无	轻微	中度,能忍受	严重,不能忍受
神疲	无	精神不振	精神疲乏、懒言	精神萎靡
倦怠乏力	无	肢体倦怠	肢体乏力	全身无力
纳差	正常	饮食减少 1/3	饮食减少 2/3	终日不思饮食
肠鸣	正常	偶有	时有	持续不已
形寒肢冷	无	手足感觉冷	明显发冷	全身发冷,欲得温

1.6.2 次要疗效指标 ①免疫功能检测,采用免疫比浊法测定治疗前后外周血免疫球蛋白 A(Ig)A, IgG 和 IgM 水平,试剂盒(上海通蔚生物有限公司,批号分别为 1809074,1810039,1810G028);采用流式细胞仪检测治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群指标(CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺和 CD4⁺/CD8⁺),采用美国 BD 公司配套试剂盒(批号分别为 CD18047,CD1812068)。②肠道菌群,检测治疗前后粪便中粪便球杆菌,并行细菌培养,鉴定并计数双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌数量,结果以每克粪便湿质量中菌落形成单位的对数值(IgCFU/g)表示。③血清二胺氧化酶(DAO)和 D-乳酸水平,采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(南京建成生物科技有限公司,批号分别为 201812066,201701105)。于治疗前后各检测 1 次。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定标准。痊愈见症状、体征消失或基本消失,积分减少 ≥ 90%;显效见症状、体征明显改善,积分减少 ≥ 70%;有效见症状、体征明显好转,积分减

少 $\geq 30\%$; 无效见症状、体征无明显改善, 甚或加重, 积分减少不足 30% 。

1.8 统计学处理 数据管理采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 等级资料采用秩和检验, 均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 经秩和检验分析, 观察组临床疗效优于对照组, 比较差异有统计学意义 ($Z = 2.268, P < 0.05$), 见表 2。

2.2 两组患者治疗前后症状评分比较 与治疗前

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
对照	57	21	20	10	6
观察	58	32	19	7	0

相比较, 治疗后两组患者主要症状(大便次数、大便形状)评分、次要症状评分和脾胃虚寒证积分均明显下降 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组主要症状、次要症状评分和脾胃虚寒证积分均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of symptom scores between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	大便次数	大便形状	次要症状	脾胃虚寒证
对照	57	治疗前	5.04 \pm 0.95	5.14 \pm 1.03	10.74 \pm 2.56	10.74 \pm 2.56
		治疗后	1.19 \pm 0.38 ¹⁾	1.36 \pm 0.44 ¹⁾	3.21 \pm 0.81 ¹⁾	3.21 \pm 0.81 ¹⁾
观察	58	治疗前	5.12 \pm 0.97	5.08 \pm 0.99	11.17 \pm 2.63	11.17 \pm 2.63
		治疗后	0.63 \pm 0.21 ^{1,2)}	0.70 \pm 0.25 ^{1,2)}	2.03 \pm 0.69 ^{1,2)}	2.03 \pm 0.69 ^{1,2)}

注: 与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4, 6 同)。

2.3 两组患者治疗前后肠道 SIgA 水平变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后对照组肠道 SIgA 变化无统计学差异, 观察组肠道 SIgA 水平显著升高, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组肠道 SIgA 水平高于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.4 两组患者治疗前后外周血 IgA, IgG 和 IgM 水平变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者外周血 IgA, IgG 水平均有升高 ($P < 0.01$), 两组患者 IgM 治疗前后变化无统计学差异; 治疗后, 观察组患者 IgA, IgG 水平均高于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后肠道 SIgA 和外周血 IgA, IgG, IgM 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of changes in intestine SIgA, peripheral blood IgA, IgG and IgM between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) $g \cdot L^{-1}$

组别	时间	例数	肠道 SIgA	IgA	IgG	IgM
对照	治疗前	57	1.04 \pm 0.27	1.69 \pm 0.21	8.72 \pm 1.93	1.70 \pm 0.36
	治疗后		1.13 \pm 0.29	2.08 \pm 0.27 ¹⁾	11.25 \pm 2.77 ¹⁾	1.83 \pm 0.44
观察	治疗前	58	1.02 \pm 0.25	1.65 \pm 0.24	8.85 \pm 2.04	1.73 \pm 0.32
	治疗后		1.45 \pm 0.31 ^{1,2)}	2.41 \pm 0.26 ^{1,2)}	13.41 \pm 2.95 ^{1,2)}	1.91 \pm 0.49

2.5 两组患者治疗前后 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 水平变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 均有上升 ($P < 0.05$), CD8⁺ 下降 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 均高于对照组 ($P < 0.05$), CD8⁺ 低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。

情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者血清 DAO 和 D-乳酸水平均明显降低 ($P < 0.01$); 治疗后, 观察组患者血清 DAO 和 D-乳酸水平均低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 6。

2.6 两组患者治疗前后 DAO 和 D-乳酸水平变化

2.7 两组患者治疗前后肠道菌群变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者粪便球杆菌明显下降 ($P < 0.01$), 肠球菌计数下降 ($P < 0.05$), 双歧

表 5 两组患者治疗前后 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of changes in CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD3 ⁺ / %	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
对照	治疗前	57	46.81 ± 5.98	33.19 ± 4.58	32.74 ± 4.29	1.04 ± 0.20
	治疗后		56.63 ± 7.75 ¹⁾	38.26 ± 5.67 ¹⁾	29.87 ± 3.93 ¹⁾	1.25 ± 0.27
观察	治疗前	58	47.24 ± 6.15	33.68 ± 4.70	33.27 ± 4.38	1.02 ± 0.17
	治疗后		61.81 ± 8.29 ^{1,2)}	44.62 ± 6.88 ^{1,2)}	27.31 ± 3.72 ^{1,2)}	1.49 ± 0.35 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ P < 0.05;与对照组治疗后比较²⁾ P < 0.05。

表 6 两组患者治疗前后 DAO 和 D-乳酸水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of levels of DAO and D-lactic acid in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	DAO / mmol · L ⁻¹	D-乳酸 / mg · L ⁻¹
对照	57	治疗前	2.77 ± 0.81	1.79 ± 0.38
		治疗后	1.39 ± 0.46 ¹⁾	0.76 ± 0.27 ¹⁾
观察	58	治疗前	2.81 ± 0.94	1.75 ± 0.40
		治疗后	0.75 ± 0.26 ^{1,2)}	0.43 ± 0.15 ^{1,2)}

表 7 两组患者治疗前后肠道菌群变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison of changes in intestinal flora between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	粪便球杆菌 / %	双歧杆菌 / lgCFU/g	乳酸杆菌 / lgCFU/g	肠球菌 / lgCFU/g
对照	治疗前	57	1.25 ± 0.21	8.19 ± 0.48	8.74 ± 0.59	6.74 ± 0.47
	治疗后		0.31 ± 0.10 ²⁾	8.56 ± 0.52 ¹⁾	9.21 ± 0.63 ¹⁾	6.25 ± 0.42 ¹⁾
观察	治疗前	58	1.27 ± 0.22	8.15 ± 0.51	8.77 ± 0.56	6.79 ± 0.51
	治疗后		0.12 ± 0.05 ^{2,4)}	8.92 ± 0.53 ^{1,3)}	9.78 ± 0.74 ^{1,3)}	5.86 ± 0.34 ^{1,3)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01;与对照组治疗后比较³⁾ P < 0.05, ⁴⁾ P < 0.01。

活性营养物质吸收障碍而引起腹泻;抗生素可导致肠道正常菌群破坏,使肠道菌群的结构改变,使糖酵解减少,引起肠道内多糖增加,渗透性增高而导致腹泻;抗生素所导致的条件致病菌,如艰难梭菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌等过度增殖,导致感染性AAD;肠道菌群失衡紊乱也可破坏黏膜屏障,使消化吸收代谢受到影响,引发AAD;宿主肠黏膜免疫应答模式变化,使肠壁杯状细胞分泌的细胞间紧密连接蛋白量降低,增加了肠壁通透性,发生细菌移位和肠源性感染而引发AAD,等等^[3,10]。

益生菌制剂通过生物拮抗、黏附定植,具有免疫调节、生物多氧、抗炎反应、增强肠屏障功能,产酸抑制和营养素占有效应等途径,恢复或重建健康肠道菌群,重建肠道生物屏障,是AAD基础治疗措施^[11],但单一措施难以完全奏效,临床往往多种措施联合,以提高治疗效果。

AAD属于中医“泄泻”,抗生素乃“苦寒败胃之品”,《黄帝内经·素问》有载:“味过于苦,脾气不濡,

杆菌、乳酸杆菌计数均有升高(P < 0.05);治疗后,观察组患者粪便球杆菌低于对照组(P < 0.01),肠球菌计数低于对照组(P < 0.05),双歧杆菌、乳酸杆菌计数均高于对照组(P < 0.05),见表7。

3 讨论

AAD的发病机制非常复杂,研究认为红霉素、阿奇霉素类药物可直接引起胃肠道动力增加引起腹泻;部分抗生素的毒性作用抑制细胞内酶(双糖酶)

胃气乃厚”,对小儿、老年、体虚、久病之人,多为邪盛正虚,过度使用(久用、联合使用等)使脾阳受损,中焦不运,脾不能为胃行其津液,水湿运化失司,中焦气化不利,水谷精微随脾气下陷而作泻^[6,12]。AAD病机关键在脾,《景岳全书》云:“泄泻之本,无不由于脾胃”^[13]。李云虎等^[14]学者的总结,脾胃虚寒为AAD主要证型,以温补脾胃为法,能收到较好的治疗效果。

参苓白术散加减以党参片健脾益气,麸炒白术、茯苓健脾化湿,莲子补脾止泻,白扁豆健脾化湿和中,山药补脾养胃,砂仁化湿开胃、温脾止泻,肉豆蔻温中行气、涩肠止泻,炮姜温中健脾,吴茱萸散寒止痛、助阳止泻,补骨脂温脾止泻,甘草片益气和中,调和诸药;全方共奏温脾健胃,和中益气,化湿止泻之功。研究证实参苓白术散能增强肠道菌群,促进益生菌生长,克制病原菌或致病菌数量的上升;同时还具有调节大鼠肠道中淋巴细胞和炎症因子的作用^[15]。王彦芳等^[16]实验观察参苓白术散对脾虚水

湿不化模型大鼠的健脾功效,可能与恢复其胃肠功能,调节 Th1/Th2 平衡,升高免疫球蛋白有关。

本组结果显示,治疗后观察组主要症状、次要症状评分和脾胃虚寒证积分均低于对照组,观察组临床疗效优于对照组,可见在益生菌等常规治疗的基础上,采用参苓白术散加减内服,可明显的减轻腹泻等脾胃虚寒证相关症状,临床疗效优于单纯的益生菌治疗。

肠道 SIgA 是肠黏膜主要免疫球蛋白,肠道菌群紊乱,肠道黏膜屏障功能受损,SIgA 水平下降,检测粪便的 SIgA 有助于监测肠道菌群变化情况^[17]。本组资料显示治疗后观察组肠道 SIgA 水平高于对照组,IgA, IgG, CD3⁺, CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均高于对照组,CD8⁺ 低于对照组,提示了内服参苓白术散加减提高了机体的免疫功能,增强机体抗感染能力,有利于病邪的驱除。

AAD 的关键在于抗生素破坏了肠内菌群的生态平衡,致病菌的感染进一步恶化肠内菌群微生态系统失衡而引起 AAD 的发生^[18],调整肠道微生态,恢复肠道菌群结构是治疗 AAD 的关键。本组结果显示治疗后观察组患者粪便球杆菌低于对照组,肠球菌计数低于对照组,双歧杆菌、乳酸杆菌计数均高于对照组,提示了参苓白术散加减内服能调节 AAD 患者粪便球杆菌失衡情况,增加了益生菌数量,减少了致病菌数量,从而利于减轻腹泻等症状。

DAO 和 D-乳酸是反映肠黏膜完整性的指标,肠屏障功能破坏,DAO 和 D-乳酸可通过受损黏膜入血,因此检测二者水平可反映肠道黏膜结构和功能状态^[19]。本组资料显示治疗后观察组血清 DAO 和 D-乳酸水平均低于对照组,可见参苓白术散加减内服能修复 AAD 患者肠黏膜屏障,改善胃肠功能。

综上,在益生菌等常规治疗的基础上,参苓白术散加减内服治疗 AAD 脾胃虚寒证患者,可进一步的减轻症状,提高临床疗效,并能提高机体免疫功能,调节肠道菌群,促进肠黏膜屏障的修复。

[参考文献]

[1] 蒲芳芳,王亚娟,石磊,等.重症监护室抗生素相关性腹泻流行现状与治疗[J].现代预防医学,2015,42(9):1719-1721,1726.
[2] 毛婷,李吉莹,王胜红,等.我国成人患者抗生素相关性腹泻危险因素的 Meta 分析[J].中国药房,2018,29

(20):2845-2850.

[3] 朱承睿,马晓春.抗生素相关腹泻识别与处理[J].中国实用外科杂志,2016,36(2):168-171.
[4] 任维敏.苦寒伤胃与肠道菌群失调[J].光明中医,2011,26(2):210-211.
[5] 王思文,刘建利.用细胞学方法评价 10 种抗生素的寒热药性[J].西安交通大学学报:医学版,2015,36(3):408-413.
[6] 郑雅,刘冬梅,袁方.基于虚、毒、湿论治老年抗生素相关性腹泻[J].山东中医药大学学报,2017,41(6):518-520.
[7] 刘翠英,黄娟,施旭光.参苓白术散治疗脾虚泄泻证的研究进展[J].江西中医药,2016,47(11):68-71.
[8] 胡协鸣.参苓白术散加味治疗老年抗生素相关性腹泻 40 例疗效观察[J].新中医,2016,48(12):44-45.
[9] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[J].中华医学杂志,2001,81(5):314-320.
[10] 中华中医药学会.中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分[J].北京:中国中医药科技出版社,2008:83-86.
[11] 陈思敏,毛杰,陈志茹.益生菌联合水溶性膳食纤维对老年抗生素相关性腹泻的防治效果[J].天津医药,2018,46(3):284-287.
[12] 刘毛,陈宇清,邵瑛.邵瑛教授治疗小儿抗生素相关性腹泻的临床经验[J].中医药导报,2018,24(11):52-53.
[13] 赵越,刘明,庞永城,等.菌黄保肠合剂治疗抗生素相关性腹泻脾虚湿盛型临床体会[J].亚太传统医药,2017,13(16):99-100.
[14] 李云虎,姚卫海.辨证分型治疗抗生素相关性腹泻[J].中医杂志,2014,55(17):1509-1510.
[15] 辜沅,舒青龙.基于肠道微生态的参苓白术散药理研究进展[J].时珍国医国药,2018,29(3):674-676.
[16] 王彦芳,韩晓春,王媛,等.参苓白术散对脾虚水湿不化模型大鼠健脾功效的研究[J].中华中医药学刊,2019,37(1):60-63.
[17] 王丹,李桂凌,郑诗华.儿宝颗粒对脾虚泻小儿免疫功能影响的观察[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(11):241-250.
[18] 舒青龙,王萍,封勇,等.理中汤对抗生素相关性腹泻模型构建中肠道菌群变化的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(21):82-87.
[19] 韩正贵,陆江涛,王文静,等.宣肺通腑汤辅助治疗中老年重症肺炎合并胃肠功能障碍的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(16):188-193.

[责任编辑 何希荣]