

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.08.030

❖ 临床研究 ❖

双歧杆菌三联活菌联合蛋白琥珀酸铁治疗小儿营养性缺铁性贫血的临床疗效

伍玉梅, 文川

(中南大学湘雅二医院儿科, 湖南 长沙 410011)

【摘要】目的: 观察双歧杆菌三联活菌联合蛋白琥珀酸铁治疗小儿营养性缺铁性贫血(NIDA)的临床疗效及其对铁储备、免疫功能的影响。**方法:** 将 108 例 NIDA 患儿分为观察组和对照组, 每组各 54 例; 对照组患儿予以蛋白琥珀酸铁口服溶液, 观察组在对照组的基础上加服双歧杆菌三联活菌胶囊, 两组均连续治疗 8 周。观察两组患儿血清铁(SI)、铁蛋白(SF)、转铁蛋白(TRF)、血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)、平均红细胞容积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)等贫血相关指标变化; 检测患儿免疫功能指标(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺) ; 记录药物不良反应。**结果:** 治疗 8 周后, 观察组总有效率为 94.44%, 高于对照组的 79.63% ($P < 0.05$) ; 两组 SI、SF 水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$)、TRF 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$) , 且观察组的 SI、SF 水平高于对照组 ($P < 0.05$) , TRF 水平低于对照组 ($P < 0.05$) ; 两组 Hb、RBC、MCV、MCH 水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$) , 且观察组优于对照组 ($P < 0.05$) ; 两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前升高 ($P < 0.05$) , 且观察组均高于对照组 ($P < 0.05$) 。两组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 。**结论:** 蛋白琥珀酸铁与双歧杆菌三联活菌联用治疗小儿 NIDA 的疗效高于蛋白琥珀酸铁单用, 可改善患儿的铁储备, 增强免疫力, 且安全性较高。

【关键词】 营养性缺铁性贫血; 儿童; 蛋白琥珀酸铁; 双歧杆菌三联活菌; 疗效; 免疫功能

【中图分类号】 R556.3; R725.5 **【文献标志码】** A

Efficacy of bifid-triple viable capsule combined with iron protein succinylate in the treatment of nutritional iron deficiency anemia in children

WU Yu-mei, WEN Chuan

(Department of Pediatrics, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan, China)

【Abstract】 Objective: To observe the effect of bifid-triple viable capsule combined with iron protein succinylate in the treatment of nutritional iron deficiency anemia (NIDA) in children and its influence on iron reserve and immune function. **Methods:** A total of 108 children patients with NIDA were divided into observation group and control group, with 54 cases in each group. Control group was treated with iron protein succinylate oral solution, and observation group received iron protein succinylate oral solution + bifid-triple viable capsule. After 8 weeks of continuous treatment, the clinical efficacy was evaluated. The changes in anemia-related indicators such as serum iron (SI), ferritin (SF), transferrin (TRF), hemoglobin (Hb), red blood cell count (RBC), mean corpuscular volume (MCV) and mean corpuscular hemoglobin (MCH) were observed among the children patients. The immune function indicators (CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺) were detected, and the adverse drug reactions were recorded. **Results:** After 8 weeks of treatment, the total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group (94.44% vs. 79.63%, $P < 0.05$). The levels of SI and SF in the two groups were increased compared with those before treatment ($P < 0.05$), while the level of TRF was decreased compared with that before treatment ($P < 0.05$), and the levels of SI and SF of observation group were significantly higher than those of control group ($P < 0.05$), while the level of TRF was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). The Hb, RBC, MCV and MCH in the two groups were increased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group were significantly higher than the control group ($P < 0.05$). The levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the two groups were increased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ of observation group were significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** On the basis of iron supplementation with protein succinylate in children patients with NIDA, the combined application of bifid-triple viable capsule can further improve the therapeutic effect, and has a positive significance in improving the iron reserve and strengthening immunity of children patients, with good safety.

作者简介: 伍玉梅 (1981 -), 女, 主治医师。E-mail: xzhwym533@163.com

通讯作者: 文川, 博士。E-mail: chuanwen@csu.edu.cn

[Key words] Nutritional iron deficiency anemia; Children; protein succinylate; Bifid-triple viable capsule; Efficacy; Immune function

营养性缺铁性贫血(nutritional iron deficiency anemia, NIDA)是世界范围内小儿常见贫血类型,患儿可表现出食欲下降、精神不振、面色苍白、易哭闹等症状,若无及时有效治疗,可对消化、心血管、免疫、神经等多个系统产生负面影响,危害患儿生长发育及身心健康。口服铁剂是当前治疗 NIDA 的最主要手段,但当前可供选择的铁剂种类较多,蛋白琥珀酸铁为第二代补铁剂,与第一代无机铁剂相比具有减小胃肠道刺激、提高吸收效率等优势,目前在临床缺铁性贫血预防和治疗中均较广泛应用^[1]。既往关于小儿 NIDA 治疗的研究多聚焦于不同铁剂的吸收程度、耐受性、安全性等方面的比较,但随着近些年对 NIDA 的认识加深,临床发现肠道吸收障碍在 NIDA 发生及发展中也占居重要地位,因此如何提高肠道对铁的吸收也逐渐成为临床关注重点之一。双歧杆菌三联活菌是一种主要成分为长型双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌的三联活性益生菌,可恢复肠道微生态、改善肠道免疫功能、增强肠道营养吸收,在调节肠道菌群失调引起的肠道疾病中有一定的应用价值^[2]。本研究用双歧杆菌三联活菌联合蛋白琥珀酸铁治疗小儿 NIDA,旨在观察其疗效及对患儿铁储备、免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月至 2020 年 12 月中南大学湘雅二医院收治的 108 例 NIDA 患儿作为研究对象,并采用类随机分组方法对入院后的患儿进行编号,按单双号法前瞻性分为观察组和对照组,每组各 54 例。观察组中,男性 33 例,女性 21 例;年龄 6 个月~6 岁;体重 6.8~22.5 kg;贫血程度:轻度(血红蛋白 90~110 g/L)11 例,中度(血红蛋白 60~89 g/L)30 例,重度(血红蛋白 30~59 g/L)13 例。对照组中,男性 29 例,女性 25 例;年龄 6 个月~6 岁;体重 6.5~21.9 kg;贫血程度:轻度 15 例,中度 29 例,重度 10 例。两组患儿性别、年龄、体重、贫血程度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:符合第 8 版《诸福棠实用儿科学》^[3]中 NIDA 诊断标准;有不同程度精神萎靡、面色苍白、食欲减退等临床表征;年龄 6 个月~6 岁;可配合口服铁剂治疗;家属签署知情同意书。排除标准:其他原因所致贫血,如再生障碍性贫血、溶血性贫血、出血性贫血等;合并肝肾功能不全、严重消化系统疾病、免疫系统疾病、造血系统疾病、急慢性感染;入组前 3 个月有铁

剂应用或输血治疗;对研究药物过敏;精神异常。

1.2 方法

患儿入组后,均加强患儿家属营养教育,结合患儿病情及饮食习惯,予以针对性饮食指导,包括但不限于饮食习惯、饮食搭配等。对照组患儿予以蛋白琥珀酸铁口服溶液(济川药业),每日服用量按体重 1.5 mL/kg,2 次/d,饭前口服。观察组在对照组的基础上,加用双歧杆菌三联活菌胶囊(上海信谊药厂),饭后 0.5 h 温水服用,或将胶囊内药粉用温牛奶冲服,210 mg/次,2 次/d。两组均连续治疗 8 周,并评价临床疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 参照《儿童缺铁和缺铁性贫血防治建议》^[4]拟定疗效标准。显效:治疗后患儿精神不振、食欲减退、皮肤黏膜苍白等症状体征完全消失或恢复正常,血红蛋白(Hb)、血清铁(SI)、血清铁蛋白(SF)、转铁蛋白(TRF)等指标恢复正常水平;有效:临床症状体征明显改善,补铁 2 周 Hb 开始上升,4 周后 Hb 上升 ≥ 20 g/L,SI、SF 等指标有所改善,但未能完全恢复正常;无效:临床症状体征无明显改善,Hb 上升 < 20 g/L,SI、SF 等指标改善不明显。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.3.2 实验室指标检查 于治疗前、治疗 8 周后,采集患儿 6 mL 外周空腹静脉血标本,其中,2 mL 分离血清后,采用酶联免疫吸附法检测 SI,免疫散射比浊法检测 SF、TRF 水平;2 mL 用于检测 Hb、红细胞计算(RBC)、平均红细胞容积(MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(MCH)水平;2 mL 用于检测 T 淋巴细胞亚群,包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,并计算 CD4⁺/CD8⁺ 值。上述检测均采用日本希森美康公司 XN-10(B4)全自动血细胞分析仪,检测试剂盒均购自宁波瑞源生物科技有限公司,严格按试剂盒说明书操作。

1.3.3 不良反应 记录患儿的药物不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较行 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法;等级资料以频数表示,组间比较行秩和 t 检验;计量数据用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组内治疗前后比较行配对样本 t 检验,组间比较使用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗 8 周后,两组临床疗效比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且观察组的总有效率高于对照组 (94.44% vs. 79.63%, $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血清 SI、SF、TRF 水平比较

治疗前,两组 SI、SF、TRF 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 8 周,两组 SI、SF 均较治疗前升高 ($P < 0.05$),TRF 则均较治疗前降低 ($P < 0.05$);且观察组 SI、SF 水平高于对照组 ($P < 0.05$),TRF 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。见

表 2。

表 1 两组临床疗效比较 [n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组 (n=54)	22 (40.74)	29 (53.70)	3 (5.56)	51 (94.44)
对照组 (n=54)	13 (24.07)	30 (55.56)	11 (20.37)	43 (79.63)
Z/ χ^2 值				5.252
P 值				0.022

表 2 两组治疗前后 SI、SF、TRF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	SI ($\mu\text{mol/L}$)		SF ($\mu\text{g/L}$)		TRF (g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=54)	9.87 \pm 3.46	18.01 \pm 3.24*	15.68 \pm 4.54	38.27 \pm 8.34*	2.98 \pm 0.92	2.02 \pm 0.45*
对照组 (n=54)	10.21 \pm 3.35	15.72 \pm 3.85*	16.26 \pm 4.81	27.46 \pm 9.55*	2.86 \pm 0.84	2.44 \pm 0.57*
t 值	0.519	3.344	0.644	6.265	0.708	4.250
P 值	0.605	0.001	0.521	<0.001	0.481	<0.001

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.3 两组患者治疗前后外周血 Hb、RBC、MCV、MCH 水平比较

治疗前,两组 Hb、RBC、MCV、MCH 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 8 周后,两组 Hb、RBC、MCV、MCH 水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$),且观察组 Hb、RBC、MCV、MCH 水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组治疗前后免疫功能比较

治疗前,两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 8 周后,两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前升高 ($P < 0.05$),且观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组治疗前后 Hb、RBC、MCV、MCH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Hb (g/L)		RBC ($\times 10^{12}/L$)		MCV (fL)		MCH (pg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=54)	88.35 \pm 12.76	118.79 \pm 8.54*	4.02 \pm 0.36	4.49 \pm 0.28*	70.01 \pm 8.62	81.35 \pm 9.74*	23.22 \pm 3.41	28.08 \pm 2.94*
对照组 (n=54)	90.28 \pm 13.46	112.59 \pm 7.83*	4.07 \pm 0.49	4.28 \pm 0.33*	70.84 \pm 7.76	76.28 \pm 8.35*	23.54 \pm 3.12	26.28 \pm 2.25*
t 值	0.765	3.932	0.604	3.566	0.526	2.904	0.509	3.573
P 值	0.446	<0.001	0.547	<0.001	0.600	0.005	0.612	<0.001

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

表 4 两组治疗前后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=54)	41.65 \pm 4.72	54.61 \pm 5.98*	37.84 \pm 4.31	45.29 \pm 4.02*	1.16 \pm 0.22	1.67 \pm 0.34
对照组 (n=54)	41.87 \pm 4.93	49.76 \pm 5.81*	38.12 \pm 4.62	42.04 \pm 3.78*	1.21 \pm 0.25	1.43 \pm 0.28
t 值	0.237	4.275	0.326	4.328	1.103	4.004
P 值	0.813	<0.001	0.745	<0.001	0.272	<0.001

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.5 两组患者药物不良反应比较

治疗期间,两组均未见肝肾功能异常,治疗组出现 2 例恶心呕吐,1 例便秘,不良反应总发生率

5.56%;对照组出现 1 例恶心呕吐,1 例上腹疼痛,3 例便秘,不良反应总发生率 9.26%;两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P = 0.716$)。

3 讨论

药源性补充铁剂是快速提高 NIDA 患儿铁摄入、改善铁缺乏的重要手段。蛋白琥珀酸铁是一种有机铁剂,属于第二代补铁剂,补铁效果好且成本较低,在临床应用中较为常见。本研究显示,对照组患儿经蛋白琥珀酸铁补铁治疗后总有效率达 79.63%,患儿贫血相关指标及免疫功能指标也得到一定改善,提示蛋白琥珀酸铁对小儿 NIDA 有一定疗效,与贺金娥等^[5]研究基本一致。肠道吸收是机体铁元素摄入的最主要方式,小儿的肠道免疫功能尚未完善,小肠的吸收功能易受外界干扰,进而导致 NIDA 的发生率较高;而 NIDA 的发生及发展可通过影响相关含铁酶的活性进一步加剧肠道免疫系统失调、吸收功能下降等。益生菌是人体肠道菌群主要微生物,不仅可通过分泌多种蛋白质、脂类、糖类消化酶来提高宿主对肠道营养物质的吸收,还能产生泛酸、维生素 B1、B6 等多种维生素并抑制其他病原微生物的表达,在增强机体肠道屏障功能、提高免疫力等方面有重要作用^[6]。双歧杆菌三联活菌主要成分为长型双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌,三者可竞争性抑制肠道有害需氧菌,维护肠道微生态平衡;且当其定植于患儿肠道黏膜表面是,可促进肠道生物屏障修复及肠道黏膜免疫系统发育,改善肠道吸收功能^[7]。另外,肠道益生菌可抑制促炎症辅助性 T 细胞增殖、促进调节性 T 淋巴细胞分化,有利于减轻肠道菌群、食物抗原炎症免疫应答,保护肠道功能^[8]。本研究中,观察组应用蛋白琥珀酸铁联合双歧杆菌三联活菌治疗 NIDA 后,患儿总有效率高于对照组,可能与双歧杆菌三联活菌的生物活性相关。

临床常用 SI、SF、TRF 来反映机体铁储备及利用水平^[9]。本研究显示,治疗后的观察组 SI、SF 水平高于对照组,TRF 水平低于对照组,提示蛋白琥珀酸铁与双歧杆菌三联活菌的联合应用可进一步增强患儿的铁储备水平,提高铁吸收水平。Hb、RBC 是反映贫血的直观指标;MCV 是反映红细胞体积大小参数,MCH 是反映红细胞血红蛋白含量参数,当缺铁性贫血时因血红蛋白生成不足时,MCV、MCH 的表达水平下降^[10]。另外,观察组治疗后 Hb、RBC、MCV、MCH 水平均高于对照组,表明蛋白琥珀酸铁与双歧杆菌三联活菌的联合应用可更好地纠正患儿的贫血程度。此外,本研究还显示观察组患儿治疗后的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于对照组,

可能是因为:(1)双歧杆菌三联活菌可改善肠道微生态,提高肠道屏障功能、减轻肠道炎症水平、调节肠道免疫力,增加机体免疫力;(2)蛋白琥珀酸铁与双歧杆菌三联活菌联合应用后,患儿对铁的吸收能力增强,各种含铁酶或依赖酶的生物活性得到改善,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8 等 T 细胞的表达水平上调,机体的免疫功能增强。周蕾^[11]研究显示,金双歧三联活菌片与蛋白琥珀酸铁联用对 NIDA 的临床疗效较高,可增强患儿的铁储备能力并改善免疫功能,与本研究类似。另外,本研究两组患儿不良反应发生率均较低,且不良反应的症状较轻,且两组的发生率无统计学差异,表明双歧杆菌三联活菌联合蛋白琥珀酸铁治疗的安全性较高。

综上所述,双歧杆菌三联活菌联合蛋白琥珀酸铁治疗 NIDA,可提高临床疗效,改善患儿的铁储备能力、贫血指标和免疫功,且安全性好,有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] 程亚利,常祎,宜雄雄.蛋白琥珀酸铁联合促红细胞生成素防治高危早产儿贫血的临床价值[J].海南医学,2018,29(24):3487-3489.
- [2] 丁瑞雪,武俊瑞,岳喜庆,等.益生菌对肠道营养健康调控作用的研究进展[J].中国乳品工业,2018,46(1):24-32.
- [3] 江裁芳,申昆玲,沈颖.诸福棠实用儿科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2015:1813.
- [4] 《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童缺铁和缺铁性贫血防治建议[J].中国儿童保健杂志,2010,46(8):502-504.
- [5] 贺金娥,高春燕,师东琳.蛋白琥珀酸铁治疗小儿缺铁性贫血疗效观察[J].儿科学杂志,2017,23(5):20-22.
- [6] 郭平,姚欢迎.小儿营养性缺铁性贫血的相关因素分析[J].中华全科医学,2018,16(2):257-259,295.
- [7] Bron PA, Kleerebezem M, Brummer RJ, et al. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? [J]. British Journal of Nutrition, 2017, 117(1):93-107.
- [8] 郑岩,贺星,李环,等.双歧杆菌乳杆菌三联活菌片治疗诺如病毒性肠炎的前瞻性临床研究[J].中国新药杂志,2017,26(9):1034-1037.
- [9] 杜仁佳,张瑶.益生菌调节肠上皮细胞免疫反应的研究进展[J].微生物学免疫学进展,2018,46(1):80-84.
- [10] 赵风华.血清铁,铁蛋白,转铁蛋白联合检测在儿童营养性缺铁性贫血筛查中的价值[J].中国妇幼保健,2018,33(24):5833-5835.
- [11] 周蕾.蛋白琥珀酸铁口服液联合金双歧三联活菌片对营养性缺铁性贫血患儿血清 SI、SF、TRF 水平变化的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(21):123-126.

(收稿日期:2021-01-07

修回日期:2021-02-27)