

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.22.017

联合使用双歧杆菌对急性细菌感染性腹泻患儿 IL-6、IFN- γ 水平及肠道屏障功能的影响

沈春燕¹, 孟晓弘², 杨 艳³

1. 上海市宝山区罗店医院儿科, 上海 201908; 2. 上海市普陀区中心医院感染科, 上海 200062;
3. 上海市宝山区罗店医院检验科, 上海 201908

摘 要: **目的** 研究联合使用双歧杆菌对急性细菌感染性腹泻患儿炎性因子、肠道屏障功能的影响。**方法** 将 2017 年 10 月至 2019 年 1 月急性细菌感染性腹泻患儿 116 例纳入研究, 采用随机数字表法将纳入研究的患儿分为观察组和对照组(各 58 例); 两组患儿均进行对症支持治疗, 观察组同时联用双歧杆菌活菌片, 连续 6 d。观察两组患儿腹泻改善效果和改善时间, 于入组(T0)、治疗 3 d(T1)、治疗 6 d(T2)时检测两组患儿炎性细胞因子[白细胞介素-6(IL-6)、干扰素- γ (IFN- γ)]、肠道屏障功能指标[二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸]水平及肠道优势菌数量。**结果** T1 时, 观察组临床总有效率与对照组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); T2 时, 观察组临床总有效率高于对照组(100.00% vs. 89.66%, $P<0.05$)。两组患儿 IL-6、DAO、D-乳酸和肠球菌水平均随时间下降, IFN- γ 和乳杆菌、双歧杆菌水平则随时间升高(均 $P<0.05$); T1、T2 时刻, 观察组 IL-6、DAO、D-乳酸和肠球菌水平均低于对照组, IFN- γ 和乳杆菌、双歧杆菌水平均高于对照组(均 $P<0.05$)。观察组腹泻、腹痛改善时间均少于对照组($P<0.05$)。**结论** 联合使用双歧杆菌进行治疗, 可以降低小儿急性细菌感染性腹泻炎性因子水平、调节肠道屏障功能, 从而有效改善患儿腹泻、腹痛等症状, 为临床治疗小儿急性细菌感染性腹泻提供了新的解决方案。

关键词: 急性细菌感染性腹泻; 炎性因子; 肠道屏障; 双歧杆菌; 儿童

中图分类号: R446.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)22-3285-05

Effect of combined using Bifidobacteria regimen on IL-6, IFN- γ levels and intestinal barrier function in children with acute bacterial infectious diarrhea

SHEN Chunyan¹, MENG Xiaohong², YANG Yan³

1. Department of Pediatrics, Luodian Hospital of Baoshan District, Shanghai 201908, China;

2. Department of Infectious Diseases, Shanghai Putuo District Central Hospital, Shanghai 200062, China;

3. Department of Clinical Laboratory, Luodian Hospital of Baoshan District, Shanghai 201908, China

Abstract: **Objective** To study the effect of combined using Bifidobacteria on inflammatory factors and intestinal barrier function in children with acute bacterial infectious diarrhea. **Methods** A total of 116 children with acute bacterial infectious diarrhea in the hospital from October 2017 to January 2019 were enrolled in the study. The children were randomly divided into observation group and control group (58 cases each) by using random numbers method. The observation group was given Bifidobacterium tablets for 6 consecutive days. The improvement effect and time of acute bacterial infectious diarrhea in two groups were observed. The levels of inflammatory cytokines [interleukin-6 (IL-6), interferon- γ (IFN- γ)], intestinal barrier function indicators [diamine oxidase (DAO), D-lactic acid] and the number of dominant intestinal bacteria were detected at the time of admission (T0), treatment for 3 days (T1) and 6 days (T2). **Results** At T1, the total clinical effective rate had no significant difference ($P>0.05$); at T2, the total clinical effective rate of observation group was higher than that of the control group (100.00% vs. 89.66%, $P<0.05$). The levels of IL-6, DAO, D-lactic acid and Enterococcus decreased with time, while the levels of IFN- γ , Lactobacillus and Bifidobacterium increased ($P<0.05$). At T1 and T2, the levels of IL-6, DAO, D-lactic acid and Enterococcus in the observation group were lower than those in the control group, and the levels of IFN- γ , Lactobacillus and Bifidobacterium in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The improvement time of diarrhea and abdominal pain in the observation group was less than that in the control group ($P<0.05$). **Conclu-**

sion The combined use of bifidobacteria can effectively improve the symptoms of diarrhea and abdominal pain by reducing the levels of inflammatory factors in children with acute bacterial infectious diarrhea, and provides a new solution for clinical treatment of acute bacterial infectious diarrhea in children.

Key words: acute bacterial infectious diarrhea; inflammatory factor; intestinal barrier; Bifidobacteria; children

急性细菌感染性腹泻是一种感染细菌所致的常见传染性疾病,具有传染速度快、病情变化迅速等特点^[1],易合并电解质紊乱、脱水、酸中毒等严重并发症,可导致患儿死亡,已成为亟待解决的重要公共卫生问题^[2-3]。目前对于小儿急性细菌感染性腹泻以对症支持治疗为主,同时联合第三代抗菌药物,虽然疗效显著,但也容易影响肠道微生物组成及其多样性,如双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌群的定植^[4]。有研究显示,肠道微生物一旦发生变化,会引起肠道的炎性改变,加重病情,而且长期或大剂量使用抗菌药物可增加耐药菌株和免疫调节异常的产生概率,反而不利于快速、有效控制病情^[5]。寻找既保证治疗效果,又能稳定肠道微生物组成、提高肠道屏障功能的方法对促进急性细菌感染性腹泻患儿病情好转、改善其预后具有重要价值。临床目前常采取补充益生菌制剂来进行干预,但其相关报道的结论不一,且作用机制缺乏系统性研究和阐述^[6-7]。本研究探讨了联合使用双歧杆菌的干预方案对急性细菌感染性腹泻患儿炎性因子水平和肠道屏障功能的影响,旨在明确该方案的作用机制,为急性细菌感染性腹泻的治疗提供安全、有效的解决方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2017 年 10 月至 2019 年 1 月上海市宝山区罗店医院收治的小儿急性细菌感染性腹泻患儿共 116 例纳入研究。纳入标准:(1)符合《感染性腹泻诊断与治疗》^[8]中的有关诊断标准,经粪便常规检查明确诊断;(2)年龄 1~6 岁,且初次接受治疗;(3)入组前 7 d 无抗菌药物、免疫调节剂、益生菌制剂使用史;(4)检查和病历资料完善。排除标准:(1)非感染性腹泻;(2)合并重度脱水等严重并发症;(3)既往存在慢性炎症性肠病、慢性腹泻;(4)严重营养不良、免疫缺陷性疾病。男 73 例、女 43 例,年龄 1~6 岁,病程 24~72 h,脱水程度:轻度 85 例、中度 31 例,感染病原菌:大肠埃希菌 56 例、志贺菌 60 例。采用随机数字表法将纳入研究的患儿分为观察组和对照组(各 58 例),两组患儿性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。研究均取得患儿及家属知情同意并遵照医院伦理委员会批准的方案进行。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患儿均采用相同的对症处理及一般支持干预,如控制体温、补充水电解质和止泻等;抗感染治疗选用注射用头孢西丁(海南天煌制药有限公司,规格:每支 0.5 g)0.08~0.1 g/kg 加入 0.9% 氯化钠溶液 150 mL 静脉滴注,每天分 2 次滴注,连续滴注 4~5 d。观察组在上述治疗方案的基础上联合使用双歧杆菌活菌片(内蒙古双奇药业股份有限公司,规格:每片 0.5 g),1~3 岁者 2 片/次、3 次/天,3 岁以上者 3 片/次、3 次/天,温水冲服,连续 6 d。

表 1 两组急性感染性腹泻患儿临床资料分布				
临床资料	观察组($n=58$)	对照组($n=58$)	χ^2/t	P
性别[$n(\%)$]			0.957	0.136
男	36(62.07)	37(63.79)		
女	22(37.93)	21(36.21)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	4.85 $\pm$ 1.10	4.70 $\pm$ 1.24	0.863	0.783
病程($\bar{x}\pm s$,h)	49.80 $\pm$ 5.00	50.00 $\pm$ 5.94	0.161	0.682
脱水程度[$n(\%)$]			0.500	0.317
轻度	42(72.41)	43(74.14)		
中度	16(27.59)	15(25.86)		
病原菌类型[$n(\%)$]			1.108	0.476
大肠埃希菌	29(50.00)	27(46.55)		
志贺菌	29(50.00)	31(53.45)		

1.2.2 观察指标 观察两组患儿腹泻改善效果和改善时间,于入组(T0)、治疗 3 d(T1)、治疗 6 d(T2)时检测两组患儿炎性细胞因子[白细胞介素-6(IL-6)、干扰素- γ (IFN- γ)]、肠道屏障功能指标[二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸]水平及肠道优势菌数量。

1.2.3 样本来源、采集与检测 分别于 T0、T1、T2 清晨抽取纳入患儿 5 mL 外周静脉血,置入真空采血管,室温下采用低速离心机(日本日立公司,型号 05PR-22 型)以 2 500 r/min 离心,收集血清即刻测定 IL-6、IFN- γ 、DAO、D-乳酸水平,均通过北京爱立斯生物科技有限公司提供的雷杜 RT6100 型酶标仪,采用双抗体夹心-酶联免疫吸附法(ELISA)进行测定。IL-6、DAO、D-乳酸检测试剂盒由深圳焜英生物科技有限公司提供,IFN- γ 试剂盒由武汉华美生物工程有限公司提供。于 T0、T1、T2 时,采集患儿 1 g 新鲜粪便,稀释、匀浆后,取 0.01 mL 于培养基上接种、培养,通过法国生物梅里埃公司提供的 API20E 型菌群检测系统鉴定菌种类型,计算湿重粪便中菌落数对数值(log CFU/g)。

1.4 评价标准 参考《诸福堂实用儿科学》^[9] 的标准,临床治愈:腹泻消失,大便成形,大便次数 1~2 次/天,生化指标和粪便病原菌检测均为正常;显效:粪便基本呈形,大便次数 2~3 次/天,生化指标和粪便病原菌检测呈弱阳性;有效:腹泻次数下降 50%,粪便性状及主要症状改善;无效:腹泻等症状及生化指标、粪便病原菌检测结果无改变,甚至加重。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料用例数或百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患儿临床治疗效果的比较 T1 时,观察组临床总有效率与对照组比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.260, P > 0.05$);T2 时,观察组临床总有效率高于对照组($\chi^2 = 4.127, P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患儿临床治疗效果比较[n(%)]				
效果	观察组(<i>n</i> = 58)		对照组(<i>n</i> = 58)	
	T1	T2	T1	T2
临床治愈	42(72.41)	52(89.66)	37(63.79)	43(74.14)
显效	5(8.62)	3(5.17)	5(8.62)	7(12.07)
有效	2(3.45)	1(1.72)	1(1.72)	2(3.45)
无效	9(15.52)	0(0.00)	15(25.86)	6(10.34)
总有效	49(84.48)	56(96.55)	43(74.14)	52(89.66)

2.2 两组患者 T0、T1、T2 时 IL-6、IFN- γ 、DAO、D-乳酸水平的比较 两组患儿 IL-6、DAO、D-乳酸水平均随时间下降,IFN- γ 水平随时间升高,组内 T0、T1、T2 时比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且 T1、T2 时刻,观察组 IL-6、DAO、D-乳酸水平均低于对照组,IFN- γ 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者 T0、T1、T2 时 IL-6、IFN- γ 、DAO、D-乳酸水平变化比较($\bar{x} \pm s$)		
指标	观察组(<i>n</i> = 58)	对照组(<i>n</i> = 52)
IL-6(ng/L)		
T0	317.50 $\pm$ 28.40	319.40 $\pm$ 26.00
T1	156.40 $\pm$ 14.30 *	198.50 $\pm$ 16.40
T2	98.30 $\pm$ 9.50 *	139.00 $\pm$ 12.00
<i>F</i>	4.110	5.247
<i>P</i>	0.044	0.039
IFN- γ (pg/mL)		
T0	42.30 $\pm$ 12.00	41.00 $\pm$ 11.00
T1	117.50 $\pm$ 27.50	97.40 $\pm$ 21.80

续表 3 两组患者 T0、T1、T2 时 IL-6、IFN- γ 、DAO、D-乳酸水平变化比较($\bar{x} \pm s$)		
指标	观察组(<i>n</i> = 58)	对照组(<i>n</i> = 52)
T2	152.00 $\pm$ 21.00	122.00 $\pm$ 14.40
<i>F</i>	3.241	4.958
<i>P</i>	0.047	0.041
DAO(U/L)		
T0	13.38 $\pm$ 2.10	13.40 $\pm$ 2.20
T1	5.50 $\pm$ 1.84 *	8.11 $\pm$ 1.07
T2	3.98 $\pm$ 0.47 *	6.18 $\pm$ 1.06
<i>F</i>	4.204	4.825
<i>P</i>	0.045	0.042
D-乳酸(mg/L)		
T0	9.33 $\pm$ 2.03	9.40 $\pm$ 1.97
T1	5.76 $\pm$ 1.24 *	7.10 $\pm$ 1.50
T2	4.35 $\pm$ 1.10 *	6.58 $\pm$ 1.84
<i>F</i>	3.217	3.330
<i>P</i>	0.047	0.046

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组患儿 T0、T1、T2 时肠道菌群水平的比较 两组患儿乳杆菌、双歧杆菌水平均随时间升高,肠球菌水平随时间下降,组内 T0、T1、T2 时比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且 T1、T2 时,观察组乳杆菌、双歧杆菌水平均高于对照组,肠球菌水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组患儿 T0、T1、T2 肠道菌群变化比较(log CFU/g)		
菌种	观察组(<i>n</i> = 58)	对照组(<i>n</i> = 52)
乳杆菌		
T0	5.00 $\pm$ 0.84	4.98 $\pm$ 0.87
T1	8.01 $\pm$ 1.33 *	6.10 $\pm$ 1.01
T2	9.87 $\pm$ 1.47 *	6.97 $\pm$ 1.13
<i>F</i>	3.214	4.836
<i>P</i>	0.047	0.041
双歧杆菌		
T0	7.85 $\pm$ 1.00	7.80 $\pm$ 0.98
T1	9.44 $\pm$ 1.15 *	8.30 $\pm$ 1.09
T2	10.83 $\pm$ 1.19 *	8.46 $\pm$ 1.24
<i>F</i>	3.110	4.123
<i>P</i>	0.048	0.044
肠球菌		
T0	9.02 $\pm$ 1.27	9.06 $\pm$ 1.30
T1	6.11 $\pm$ 1.08 *	7.03 $\pm$ 1.17
T2	5.33 $\pm$ 0.22 *	6.96 $\pm$ 1.00
<i>F</i>	3.012	3.327
<i>P</i>	0.049	0.046

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.4 两组患儿腹泻等症状改善时间比较 观察组腹泻改善时间少于对照组[(30.00±5.20)h vs. (42.00±8.46)h, $t=4.391$, $P<0.05$],腹痛改善时间也少于对照组[(41.20±5.50)h vs. (52.10±8.62)h, $t=4.215$, $P<0.05$]。

3 讨论

小儿急性细菌性感染性腹泻多由志贺菌等病原微生物引起^[10],其中侵袭性细菌可致肠黏膜细胞功能性钠-水泵失调等,从而引起腹泻等相关症状^[11-12];产毒性细菌常引发炎症反应而直接损伤肠道上皮细胞,致肠道黏膜、肠细胞功能异常,随着病情进展,肠道致病菌所产生的内毒素水平持续升高,致肠道黏膜屏障功能进一步受到侵袭,一旦防御功能丧失,则无法有效抵抗炎症细胞因子的作用,造成内毒素进入血液,致感染症状不断加重^[13]。而肠道菌群作为肠道屏障防御系统(由肠道菌群、黏液层、肠道细胞构成^[14])较为重要的组成部分,其正常与否直接决定着肠道疾病发生、发展与严重程度,所以确保肠道菌群的稳定性、建立良好的微生态环境,利于改善肠道黏膜屏障功能,对抗炎症细胞因子、细菌内毒素致病作用。

本研究显示,联合使用双歧杆菌能明显提高小儿急性细菌性感染性腹泻临床治疗效果,改善腹泻、腹痛等临床症状,促进病情好转。检测小儿急性细菌性感染性腹泻炎症因子和肠道屏障功能指标的结果显示,联合使用双歧杆菌能明显降低血清 IL-6 水平、上调 IFN- γ 水平,有助于减轻机体炎症反应,避免炎症反应扩大而加重肠道感染引起的黏膜损伤,因此有利于临床症状的改善。DAO 是一种反映肠道黏膜屏障状态的指标,D-乳酸可以反映肠道黏膜缺血、缺氧状态和通透性^[15],联合使用双歧杆菌的治疗方案能降低二者水平且优于单纯对症支持治疗的方案,说明联合使用双歧杆菌能有效改善肠道屏障功能,从而提升对炎症细胞因子和内毒素的抵抗作用,利于促进病情好转。另外,结果还显示采用联合双歧杆菌治疗方案能明显增加肠道有益菌(乳杆菌、双歧杆菌)菌落数量、减少肠球菌数量,说明联合双歧杆菌治疗方案益于改善肠道微生态环境,进一步提升肠道屏障防御功能,利于及时扭转腹泻、感染等进程,缩短治疗时间。由此可见,联合双歧杆菌治疗方案对小儿急性细菌性感染性腹泻者具有减毒增效作用(即减轻炎症反应,增加肠道黏膜屏障防御效果)。有关机制可能如下。(1)研究表明肠道屏障包括机械屏障、生物屏障、化学屏障和免疫屏障^[16];而细菌性感染性腹泻及治疗期间使用抗菌药物均能引起肠道内双歧杆菌、乳杆菌等正常菌群锐减,而上述益生菌减少可引起肠道菌群与宿主微

生态环境间的微生态屏障(即生物屏障)受到不同程度影响^[17];生物屏障功能受损可直接影响机械屏障、化学屏障功能,三者相互作用。(2)双歧杆菌作为一种定植于肠道内的革兰阳性厌氧菌,在小儿 2 岁时已基本稳定^[18];该菌能够通过代谢机制产生乳酸、乙酸等挥发性短链脂肪,增加肠道内氢离子含量而形成梯度差,进而渗透入病原菌微生物细胞内,使细胞质酸化,从而引起细胞失活效应,因此能有效抑制沙门菌、大肠杆菌、志贺菌等多种病原菌^[19]。(3)双歧杆菌凭借其黏附作用而具有拮抗病原菌侵袭的效应,利于减轻肠源性内毒素诱发的炎症反应^[20]。

总之,联合双歧杆菌方案通过降低小儿急性细菌性感染性腹泻者炎症细胞因子水平、调节肠道屏障功能,能够有效改善患儿腹泻、腹痛等症状,为临床治疗小儿急性细菌性感染性腹泻提供了新的解决方案,值得采用多中心、大样本、增加检测指标等手段进一步深入研究,以便为该方案的推广和使用提供更加详实的理论依据。

参考文献

- [1] 梁玉彩,周瑞清,孙文琴. 小儿感染性腹泻的临床特征及流行病学调查研究[J]. 中国妇幼保健,2017,32(14): 3303-3305.
- [2] KOTLOFF K L. The burden and etiology of diarrheal illness in developing countries[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2017,64(4):799-814.
- [3] 黄伟,夏明月,李明丽,等. 急性腹泻患儿血清 25-羟维生素 D 与炎症细胞因子水平的关系[J]. 山东医药,2017,57(10):58-59.
- [4] SCHMUTZ C,SWISS S S,PHILIPP J B,et al. Acute gastroenteritis in primary care: a longitudinal study in the Swiss Sentinel Surveillance Network, *Sentinella*[J]. *Infection*, 2017,45(6):811-824.
- [5] LAMBERTI L M,ASHRAF S,CHRISTA L W,et al. A systematic review of the effect of rotavirus vaccination on diarrhea outcomes among children younger than 5 years [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016,35(9):992-998.
- [6] FLOREZ I D,AL-KHALIFAH R,JAVIER M S,et al. The effectiveness and safety of treatments used for acute diarrhea and acute gastroenteritis in children: protocol for a systematic review and network meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2016,5(1):1-9.
- [7] 苏良生. 哮喘患儿血清 IL-4、IFN- γ 、NO、TGF- β 1 水平变化及其临床意义[J]. 中国妇幼保健,2018,33(1):100-102.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 感染性腹泻诊断与治疗[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:1-7.
- [9] 胡亚美,江载芳,申昆玲,等. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:1378-1384. (下转第 3291 页)

儿童 MPP 患儿开始进行糖皮质激素治疗的条件^[11]。国内有关儿童 MPP 的研究同样显示,把血浆 LDH=353 IU/L 作为预测 RMPP 的临界值,考虑应用糖皮质激素进行治疗^[8]。本研究以 LDH $\geq$ 302 IU/L 作为应用糖皮质激素进行治疗的时机选择条件,结果显示观察组患儿的体温恢复时间、咳嗽缓解时间、肺部啰声消失时间、住院时间均短于对照组,治疗后两组患儿的 LDH 和 CRP 水平均低于治疗前,且治疗后观察组患儿 LDH 和 CRP 水平均低于对照组;提示在 SMPP 的治疗中,糖皮质激素与阿奇霉素联合使用,能够明显降低 MPP 患儿的 LDH 水平,LDH 水平可以为 SMPP 开始使用糖皮质激素治疗的时机选择提供依据,同时也能作为疗效评价的指标。

糖皮质激素作为 SMPP 的治疗手段之一,可以抑制过度的免疫反应,减少炎性细胞因子产生,改善预后。LDH 水平可作为糖皮质激素治疗 SMPP 的时机选择及疗效评价指标。

参考文献

[1] YAN C, SUN H, ZHAO H. Latest surveillance data on mycoplasma pneumoniae infections in children, suggesting a new epidemic occurring in Beijing[J]. J Clin Microbiol, 2016, 54(5):1400-1401.

[2] 翟佳羽, 林烈桔, 麦朗君, 等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿临床特点及危险因素分析[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(8):569-574.

[3] 陈志敏, 尚云晓, 赵顺英, 等. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30

(17):1304-1308.

[4] 姚慧生, 张睿, 刘立云, 等. 肺炎支原体耐药基因检测与难治性肺炎支原体肺炎的相关性分析[J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43(6):492-496.

[5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10):745-752.

[6] 俞珍惜, 刘秀云, 江载芳. 儿童重症肺炎支原体肺炎急性期的相关因素分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(4):246-249.

[7] 呼格吉乐图, 萨日娜. 血清乳酸脱氢酶在儿童难治性肺炎支原体肺炎的应用价值[J]. 中国中西医结合儿科学, 2016, 8(4):417-420.

[8] 罗玲云, 邱基庆, 曹冰冰, 等. LDH、CRP 在重症及难治性肺炎支原体肺炎诊断中的临床应用价值[J]. 临床医学工程, 2018, 25(1):67-68.

[9] 彭万胜, 刘恩梅. 糖皮质激素治疗儿童重症肺炎支原体肺炎研究进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(5):695-697.

[10] KAWAMATA R, YOKOYAMA K, SATO M, et al. Utility of serum ferritin and lactate dehydrogenase as surrogate markers for steroid therapy for Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. J Infect Chemother, 2015, 21(11):783-789.

[11] MIYASHITA N, KAWAI Y, INAMURA N, et al. Setting a standard for the initiation of steroid therapy in refractory or severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia in adolescents and adults[J]. J Infect Chemother, 2015, 21(3):153-160.

(收稿日期:2020-03-03 修回日期:2020-08-13)

(上接第 3288 页)

[10] 张海玉. 小儿感染性腹泻的病原菌分布特点及耐药性分析[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(23):88-90.

[11] 武育菁, 吴宏伟, 李振光. 健脾解毒汤联合西药治疗小儿急性感染性腹泻疗效及对炎症因子的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(3):516-518.

[12] TSOU A, GOETTEL J A, BISWAS A, et al. Development of a reductionist model to study interactions between the immune system and the gut microbiota in a murine model of inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2017, 152(5):S111-S112.

[13] 宋璐. 小儿感染性腹泻病的病原菌测定及药敏结果分析[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(A3):40-50.

[14] 刘贤芝, 于惠. 微生态制剂对小儿急性感染性腹泻患者血清炎性因子肠黏膜屏障功能肠道菌群的影响研究[J]. 中外女性健康研究, 2019, 1(1):18-19.

[15] CHISTI M J, AHMED T, AHMED A M, et al. Hypernatremia in children with diarrhea: presenting features,

management, outcome, and risk factors for death[J]. Clin Pediatr (Phila), 2016, 55(7):654-663.

[16] 潘淑, 张婧, 马瑜珊. 婴幼儿腹泻病原微生物检测及血清 IFN- γ IL-6 TGF- β 的变化分析[J]. 河北医学, 2019, 25(3):671-675.

[17] 欧阳美文, 周树根, 王磊鑫. 微生态制剂对小儿急性感染性腹泻患者血清炎性因子肠黏膜屏障功能肠道菌群的影响研究[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(14):1873-1875.

[18] 刘春贤, 方玉玲. 美洛西林联合微生态制剂治疗小儿感染性腹泻的疗效观察[J]. 北方药学, 2018, 15(2):32-33.

[19] 王蓬伟, 国平, 郭玉秀. 微生态制剂对小儿急性感染性腹泻患者肠黏膜屏障功能肠道菌群的影响研究[J]. 系统医学, 2018, 3(20):94-95, 100.

[20] 贾延贞. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗小儿腹泻的疗效观察[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(1):94-96.

(收稿日期:2020-02-23 修回日期:2020-07-23)