

## 小剂量红霉素联合多潘立酮治疗小儿功能性消化不良的疗效及安全性

何远娜, 李罗碧\*

(重庆三峡中心医院江南分院 儿童消化病区, 重庆 404000)

**【摘要】目的** 探究小剂量红霉素联合多潘立酮治疗小儿功能性消化不良的疗效及安全性。**方法** 选取2017年10月至2018年10月于重庆三峡中心医院江南分院接受治疗的功能性消化不良患儿100例,随机分为多潘立酮组与联合治疗组,多潘立酮组使用多潘立酮进行治疗,联合治疗组使用小剂量红霉素联合多潘立酮进行治疗。比较2组患儿临床症状消失时间,胃动力学相关指标,血清胃动素、胃泌素、一氧化氮(nitric oxide, NO)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平,临床疗效,胃电节律异常、胃动过缓发生情况以及不良反应发生情况。**结果** 治疗后,联合治疗组患儿食欲不振、恶心呕吐、腹胀、腹痛等临床症状消失时间均显著低于多潘立酮组( $P<0.05$ );联合治疗组患儿胃窦收缩频率、胃窦收缩幅度、胃窦运动指数水平均显著高于多潘立酮组( $P<0.05$ );联合治疗组胃动素、胃泌素、NO、5-HT水平均显著高于多潘立酮组( $P<0.05$ );联合治疗组患儿治疗总有效率(94.00%)显著高于多潘立酮组(80.00%)( $P<0.05$ );联合治疗组患儿胃电节律异常、胃动过缓发生率显著低于多潘立酮组( $P<0.05$ )。联合治疗组患儿不良反应发生率略高于多潘立酮组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 小剂量红霉素联合多潘立酮治疗小儿功能性消化不良,能够明显缩短患儿临床症状消失时间,改善胃动力,调控胃动素、胃泌素、NO、5-HT水平,治疗效果显著且安全性较高。

**【关键词】** 红霉素;多潘立酮;功能性消化不良;胃肠动力

**【中图分类号】** R57

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2020)03-0042-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.03.009

## Efficacy and safety of low-dose erythromycin combined with domperidone in the treatment of functional dyspepsia in children

HE Yuan-na, LI Luo-bi\*

(Digestive Ward for Children, Jiangnan Branch of Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the efficacy and safety of low dose erythromycin combined with domperidone in the treatment of functional dyspepsia in children. **Methods** A total of 100 children with functional dyspepsia who were treated in Jiangnan Branch of Chongqing Three Gorges Central Hospital from October 2017 to October 2018 were randomly divided into domperidone group and combined treatment group. The children in domperidone group were treated with domperidone, while those in the combined treatment group were treated with low-dose erythromycin and domperidone. The disappearance time of clinical symptoms, the related indexes of gastric dynamics, serum motilin, gastrin, nitric oxide (NO) and 5-hydroxytryptamine (5-HT), clinical curative effect, abnormal gastric electrical rhythm, occurrence of bradykinesia and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The disappearance time of clinical symptoms such as anorexia, nausea and vomiting, abdominal distension and abdominal pain in the combined treatment group was significantly shorter than that in the domperidone group ( $P<0.05$ ); the frequency, amplitude and motility index of gastric antrum in the combined treatment group were significantly higher than those in the domperidone group ( $P<0.05$ ); the serum levels of motilin, gastrin, NO and 5-HT in the combined treatment group were significantly higher than those in the domperidone group ( $P<0.05$ ); the over all

作者简介:何远娜,女,大学本科;研究方向:儿童消化疾病;E-mail:hu64457@163.com

\*通信作者:李罗碧,女,大学本科,主治医师;研究方向:儿童消化疾病;E-mail:luk8739@163.com

effective rate of combined treatment group (94.00%) was significantly higher than that of domperidone group (80.00%) ( $P < 0.05$ ); the incidence of abnormal gastric rhythm and slow gastric motility in the combined treatment group was significantly lower than that in the domperidone group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the combined treatment group was slightly higher than that in the domperidone group, but there was no significant difference ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The use of low dose erythromycin combined with domperidone can significantly shorten the time of disappearance of clinical symptoms, improve gastrointestinal motility, and regulate the levels of motilin, gastrin, NO and 5-HT in children with functional dyspepsia. The treatment effect is significant and safe.

**【Key words】** erythromycin; domperidone; functional dyspepsia; gastrointestinal motility

小儿功能性消化不良是指患儿有持续存在或反复发作的上腹痛、腹胀、早饱、嗝气、反酸、恶心等消化功能障碍症状,但经各项检查未发现器质性疾病,是小儿消化内科最常见的临床综合征,患儿通常抵抗力低下、营养不良、消瘦,对患儿的身体健康和生长发育造成严重的影响<sup>[1-2]</sup>。据相关流行病学调查数据显示,随着家庭条件的不断提升,儿童日常零食摄入量不断提升,饮食结构出现明显变化,导致小儿功能性消化不良发病率呈现连年上升趋势,已经引起广大家长和医生的关注,因此寻找一种安全有效的治疗方式具有重要意义<sup>[3]</sup>。多潘立酮是一种常用于治疗功能性消化不良的药物,但长期单独使用容易产生耐药性<sup>[4]</sup>。有学者在研究中使用小剂量红霉素对小儿功能性消化不良患儿进行治疗,取得了一定的临床疗效<sup>[5]</sup>。但目前关于小剂量红霉素联合多潘立酮治疗小儿功能性消化不良的研究相对较少。本研究小剂量红霉素联合多潘立酮治疗小儿功能性消化不良,旨在探究2者联合治疗小儿功能性消化不良的疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

2017年10月至2018年10月于重庆三峡中心医院江南分院(以下简称我院)接受治疗的功能性消化不良患儿作为研究对象。纳入标准:①所有患儿均符合中华医学会小儿功能性消化不良的诊断标准<sup>[6]</sup>;②均表现为上腹部持续疼痛、饱胀不适感,且排便后上述症状无改善。排除标准:①病历资料不全患儿;②对本文研究所用药物过敏患儿;③并发其他消化系统疾病患儿;④先天性心脏病患儿。患儿家属对本研究均知情,并签署知情同意书,本研究已获得我院伦

理委员会批准(审批号:IACUC-10-2017)。

### 1.2 方法

**1.2.1 抽样与分组方法** 纳入研究期间内符合标准的全部患儿,按照完全随机法分为多潘立酮组和联合治疗组。

**1.2.2 治疗方法** 多潘立酮组使用多潘立酮混悬液(生产厂家:西安杨森制药有限公司,批准文号:国药准字H10910084,规格:100 mL)进行治疗,每日3次,每次0.2 mL/kg,于饭前30 min服用。联合治疗组患儿在多潘立酮组治疗的基础上使用小剂量红霉素(生产厂家:陕西君寿堂制药有限公司,批准文号:国药准字H61023223,规格:0.25 g)进行治疗,每日3次,每日3~5 mg/kg,于饭前20 min口服。2组患儿均治疗1周。

**1.2.3 观察指标** ①临床症状消失时间:对2组患儿食欲不振、恶心呕吐、腹胀、腹痛等临床症状消失时间进行统计,并进行组间比较。②胃动力学相关指标:采用超声显像仪检测患儿胃窦收缩频率、胃窦收缩幅度、胃窦运动指数。其探头频率设置为3.5 MHz,连续测量3次,取平均值。③血清学指标:抽取2组患儿治疗前后清晨空腹静脉血5 mL,使用3000 r/min的离心机处理20 min后分离上层血清,在-70℃环境中保存待检。使用酶联免疫吸附实验法对血清胃动素、胃泌素、一氧化氮(nitric oxide, NO)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平进行检测,操作过程严格按照ELISA试剂盒说明书进行。④疗效评价:将2组患儿治疗效果分为显效、有效、无效3种评价标准。显效:临床症状消失,胃动力学相关指标水平以及胃动素、胃泌素、NO、5-HT水平恢复正常;有效:临床症状明显缓解,胃动力学相关指标水平以及胃动素、胃泌素、NO、5-HT水平明显改善;无效:临床症状未得到改善甚至加重。总有效率=(显效+有效)/组内

例数 $\times 100\%$ 。⑤其他指标及不良反应:对2组患儿胃电节律异常、胃动过缓发生情况进行统计,并进行组间比较。对2组患儿治疗过程中出现的腹泻、乏力、恶心呕吐等不良反应进行观察,并进行组间比较。

### 1.3 统计分析

使用SPSS 21.0软件进行分析。计量资料使用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较进行独立样本 $t$ 检验;计数资料用%描述,组间比较进行 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组患儿一般情况比较

共纳入患儿100例,多潘立酮组、联合治疗组各50例。多潘立酮组包括男童27例,女童23例,年龄4~12岁,平均年龄 $(7.9 \pm 2.5)$ 岁;联合治疗组包括男童29例,女童21例,年龄3~12岁,平均年龄 $(7.8 \pm 2.6)$ 岁。2组患儿一般资料比较差异无统计学意义, $P > 0.05$ ,具有可比性。

### 2.2 2组患儿临床症状消失时间比较

联合治疗组患儿食欲不振、恶心呕吐、腹胀、腹痛等临床症状消失时间均显著低于多潘立酮组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表1。

### 2.3 2组患儿治疗前后胃动力学相关指标水平比较

治疗前联合治疗组患儿胃窦收缩频率、胃窦收缩幅度、胃窦运动指数与多潘立酮组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后2组患儿胃窦收缩频率、胃

窦收缩幅度、胃窦运动指数水平均出现上升,且联合治疗组患儿胃窦收缩频率、胃窦收缩幅度、胃窦运动指数水平均显著高于多潘立酮组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表2。

### 2.4 2组患儿治疗前后血清胃动素、胃泌素、NO、5-HT水平比较

治疗前2组患儿血清胃动素、胃泌素、NO、5-HT水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后2组患儿血清胃动素、胃泌素、NO、5-HT水平均出现上升,且联合治疗组均显著高于多潘立酮组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表3。

### 2.5 2组患儿临床疗效比较

联合治疗组患儿治疗总有效率达94.00%(显效25例、有效22例、无效3例),显著高于多潘立酮组80.00%(显效22例、有效18例、无效3例),差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.332, P < 0.05$ )。

### 2.6 2组患儿胃电节律异常、胃动过缓发生情况比较

联合治疗组患儿胃电节律异常(2.00%)、胃动过缓发生率(4.00%)均显著低于多潘立酮组(14.00%, 16.00%),差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.891, 4.000, P < 0.05$ )。

### 2.7 2组患儿不良反应发生情况比较

联合治疗组患儿不良反应发生率为12.00%(腹泻2例、乏力2例、恶心呕吐2例)略高于多潘立酮组8.00%(腹泻1例、乏力1例、恶心呕吐2例),但2组比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.445, P > 0.05$ )。

表1 2组患儿治疗后临床症状消失时间比较( $d, \bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | 食欲不振            | 恶心呕吐            | 腹胀              | 腹痛              |
|-------|----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 多潘立酮组 | 50 | $4.12 \pm 0.65$ | $3.47 \pm 0.65$ | $3.28 \pm 0.58$ | $3.42 \pm 0.61$ |
| 联合治疗组 | 50 | $3.05 \pm 0.57$ | $2.55 \pm 0.47$ | $2.31 \pm 0.46$ | $2.63 \pm 0.52$ |
| $t$ 值 |    | 8.752           | 8.111           | 9.265           | 6.969           |
| $P$ 值 |    | $< 0.001$       | $< 0.001$       | $< 0.001$       | $< 0.001$       |

表2 2组患儿治疗前后胃动力学相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | 胃窦收缩频率(次/min)   |                 | 胃窦收缩幅度(mm)      |                 | 胃窦运动指数          |                 |
|-------|----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|       |    | 治疗前             | 治疗后             | 治疗前             | 治疗后             | 治疗前             | 治疗后             |
| 多潘立酮组 | 50 | $2.61 \pm 0.58$ | $3.41 \pm 0.81$ | $0.24 \pm 0.09$ | $0.29 \pm 0.11$ | $0.71 \pm 0.19$ | $1.12 \pm 0.28$ |
| 联合治疗组 | 50 | $2.65 \pm 0.55$ | $4.32 \pm 0.90$ | $0.26 \pm 0.07$ | $0.35 \pm 0.12$ | $0.74 \pm 0.22$ | $1.34 \pm 0.39$ |
| $t$ 值 |    | 0.354           | 5.314           | 1.243           | 2.606           | 0.729           | 3.239           |
| $P$ 值 |    | 0.724           | $< 0.001$       | 0.218           | 0.011           | 0.467           | 0.002           |

表3 2组患儿治疗前后胃动素、胃泌素、NO、5-HT水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标         | 多潘立酮组(n=50)    | 联合治疗组(n=50)    | t值    | P值    |
|------------|----------------|----------------|-------|-------|
| 胃动素(ng/L)  |                |                |       |       |
| 治疗前        | 186.58 ± 25.31 | 184.79 ± 25.19 | 0.354 | 0.724 |
| 治疗后        | 237.55 ± 28.61 | 265.38 ± 31.59 | 4.617 | 0.001 |
| 胃泌素(ng/L)  |                |                |       |       |
| 治疗前        | 127.68 ± 19.56 | 131.55 ± 20.13 | 0.975 | 0.332 |
| 治疗后        | 155.69 ± 21.58 | 179.53 ± 23.66 | 5.264 | 0.001 |
| NO(μmol/L) |                |                |       |       |
| 治疗前        | 41.36 ± 4.62   | 41.45 ± 4.59   | 0.098 | 0.922 |
| 治疗后        | 47.67 ± 5.11   | 55.32 ± 5.32   | 7.333 | 0.001 |
| 5-HT(ng/L) |                |                |       |       |
| 治疗前        | 37.05 ± 4.22   | 36.89 ± 4.19   | 0.190 | 0.849 |
| 治疗后        | 41.63 ± 4.35   | 46.85 ± 4.52   | 5.884 | 0.001 |

### 3 讨论

目前为止临床医学尚未将小儿功能性消化不良的发病机制研究透彻,大多数学者认为小儿功能性消化不良的发病可能与饮食结构、消化道功能异常、胃酸分泌以及胃肠功能紊乱等因素有关<sup>[7-8]</sup>。临床治疗小儿功能性消化不良常用的手段为药物治疗<sup>[9]</sup>。多潘立酮作为一种外周多巴胺受体拮抗剂,具有一定的止吐、促进胃动力的效果,能够直接对机体消化系统产生特异性作用,提升机体胃肠蠕动能力,解除机体消化系统动力障碍。相关研究结果显示,多潘立酮治疗小儿功能性消化不良,能够促进患儿胃排空,改善患儿胃动力,减轻胃酸对患儿胃黏膜造成的损伤<sup>[10-11]</sup>。但是,长期单独使用多潘立酮治疗功能性消化不良,容易出现机体耐药性情况。红霉素是一种广谱的大环内脂类抗生素,具有一定的抗菌作用,常用于感染性疾病的临床治疗。相关研究结果显示,红霉素可以促进机体胃肠运动,对功能性消化不良症状具有一定的治疗效果。但也有研究结果显示,红霉素应用剂量过大可能会导致机体肠胃过度收缩,引发一系列的不良反应,因此临床应用应以小剂量为主<sup>[12-13]</sup>。

大量临床研究表明,功能性消化不良临床症状主要表现为食欲不振、恶心呕吐、腹胀、腹痛等,对患儿进行有效的治疗,能够改善患儿临床症状,帮助患儿恢复身体健康、改善生活质量<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,小剂量红霉素联合多潘立酮治疗小儿功能性消化不

良,患儿食欲不振、恶心呕吐、腹胀、腹痛等临床症状消失时间均显著低于多潘立酮组,说明两者联合能够改善患儿临床症状,帮助患儿身体快速恢复。

消化道运动功能障碍与功能性消化不良的发生发展密切相关<sup>[15]</sup>。相关研究显示,功能性消化不良患儿胃窦收缩频率、胃窦收缩幅度、胃窦运动指数等胃动力学指标水平会出现异常,有效的治疗能够调控胃窦收缩频率、胃窦收缩幅度、胃窦运动指数,改善患儿胃动力水平。本研究结果显示,小剂量红霉素联合多潘立酮治疗小儿功能性消化不良,患儿胃窦收缩频率、胃窦收缩幅度、胃窦运动指数等胃动力学指标水平显著高于多潘立酮组,说明两者联合能够改善患儿胃动力,从而起到治疗效果。

胃肠激素能够对机体胃动力造成一定的影响,调节机体胃肠道功能。胃动素是一种兴奋性的肠胃激素,在胃肠道壁内的神经系统中均有存在<sup>[16]</sup>。胃泌素是一种肽类激素,主要由胃窦细胞进行合成和分泌,能够调节消化道的功能,并且维持消化道结构的完整性<sup>[17]</sup>。相关研究表示,NO对餐后胃底松弛、张力具有重要意义,可以对机体胃容量生理反射进行调节,还有研究表示,NO水平的异常可能会使机体出现胃容受性舒张功能障碍,还会对胃排空造成一定的影响<sup>[18-19]</sup>。5-HT是一种兴奋性神经递质,主要由内皮细胞分泌产生,能够对机体胃肠道运动进行一定的调节<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,小剂量红霉素联合多潘立酮治疗小儿功能性消化不良,患儿胃动素、胃泌素、NO、



5-HT水平显著高于多潘立酮组,说明两者联合应用能够通过调控胃动素、胃泌素、NO、5-HT水平改善患儿胃肠动力,从而达到治疗目的。

本研究对患儿在治疗过程中出现的胃电节律异常和胃动过缓发生情况进行了统计,相比单独使用多潘立酮,小剂量红霉素联合多潘立酮治疗患儿胃电节律异常和胃动过缓发生率较低,且联合治疗组患儿的治疗总有效率显著高于多潘立酮组患儿的治疗总有效率。说明两者联合应用,安全性更高,治疗效果更好。

另外,本研究结果显示,相比单独使用多潘立酮,小剂量红霉素联合多潘立酮治疗患儿不良反应发生率略高,但差异无统计学意义,说明两者联合应用安全性具有一定的保证。需要注意的是,使用红霉素可能会对机体肝脏组织产生一定的损伤,而本文研究中未出现肝脏损害病例,可能是因为红霉素用量较小,总治疗疗程较短,因此临床应用红霉素时需注重用量的把控。

综上所述,小剂量红霉素联合多潘立酮治疗小儿功能性消化不良,能够明显缩短患儿临床症状消失时间以及改善胃动力,调控胃动素、胃泌素、NO、5-HT水平,治疗效果显著且安全性较高,具有一定临床应用价值。

#### 【参考文献】

- [1] 董俊红. 双歧杆菌四联活菌片联合醒脾养儿颗粒治疗小儿功能性消化不良的临床分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2015, 20(3): 231-232.
- [2] 刘祖露, 谢胜, 廉永红, 等. 中医治疗小儿功能性消化不良的临床研究进展[J]. 环球中医药, 2018, 11(11): 1846-1850.
- [3] Carbone F, Tack J, Hoffman I. The intragastric pressure measurement: a novel method to assess gastric accommodation in functional dyspepsia children[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64(6): 918-924.
- [4] 潘军. 多潘立酮联合乳酶生治疗小儿功能性消化不良对临床疗效及不良反应的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(3): 388-390.
- [5] 马美琼. 小剂量红霉素治疗小儿功能性消化不良100例临床疗效[J]. 中国医药指南, 2016, 14(7): 146.
- [6] 胡谦. 小儿功能性消化不良的诊断与治疗[J]. 中国医药指南, 2016, 14(3): 135-136.
- [7] 齐纪芳. 小儿功能性消化不良的诊断和治疗现状[J]. 现代消化及介入诊疗, 2015, 20(5): 557-559.
- [8] 王小仙, 陈啸洪, 刘淑梅, 等. 小儿功能性消化不良的临床特征及治疗分析[J]. 中华全科医学, 2014, 12(4): 591-593.
- [9] Browne P D, Nagelkerke S C J, van Etten-Jamaludin F S, et al. Pharmacological treatments for functional nausea and functional dyspepsia in children: a systematic review [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2018, 11(12): 1195-1208.
- [10] 张少辉, 李宝静, 王志华, 等. 健胃消食口服液联合多潘立酮片治疗对小儿功能性消化不良患儿临床症状及腹胀积分的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(7): 121-123.
- [11] 沈春荣. 多潘立酮混悬液联合多酶片治疗小儿功能性消化不良的临床效果观察[J]. 中国基层医药, 2015, 22(16): 2507-2509.
- [12] 郑瑜力, 吴晓琴, 胡国华, 等. 布拉酵母联合小剂量红霉素治疗小儿功能性消化不良的临床观察[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(11): 1289-1291, 1296.
- [13] 伍鸣杰. 不同剂量红霉素治疗小儿功能性消化不良效果对比分析[J]. 中医临床研究, 2018, 10(12): 6-7.
- [14] 赵力芳, 贾鲲鹏. 猴头菌提取物联合双歧杆菌四联活菌治疗小儿功能性消化不良[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(12): 1425-1427.
- [15] 李新茹, 李国莹, 王燕侠, 等. 小儿功能性消化不良的中西医疗法研究进展[J]. 西部中医药, 2018, 31(2): 146-148.
- [16] 胡灵敏, 周亚敏, 梁小平, 等. 健脾调中散对功能性消化不良患儿的临床疗效及胃肠动力作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(2): 111-113.
- [17] 周秀荣, 苏瑞红, 徐贵芳, 等. 醒脾养儿颗粒治疗小儿功能性消化不良疗效及对血清胃动素、胃泌素、瘦素及神经肽Y含量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(20): 2171-2173, 2177.
- [18] 弭艳红, 弭艳旭, 王印宝, 等. 舒胃方对功能性消化不良患者胃排空率、胃动素及一氧化氮的影响[J]. 河北中医, 2016, 38(2): 191-193, 197.
- [19] 孙俊, 王宏志, 汪毅, 等. 柴芍六君子汤合半夏泻心汤加减治疗肝郁脾虚证功能性消化不良的临床效果及对患者NO、AChE、GAS、5-HT含量的影响[J]. 环球中医药, 2018, 11(3): 444-447.
- [20] 钟招梅, 杨洁. 柴枳平肝汤对功能性消化不良肝胃不和证患者血清5-HT、SS含量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(7): 721-724.

收稿日期: 2019-05-31 本文编辑: 任洁