

一定的行为治疗、认知治疗或心理干预,配合使用安慰剂,大部分症状会随着时间的推移而改善。治疗无效且伴有明显精神心理障碍的患者,可以请心理科协助诊治。最新的多中心对照研究显示三环类抗抑郁药阿米替林治疗儿童及青少年FD并不优于安慰剂,故精神类药物治疗儿童FD的还需谨慎。

总之,FD是儿童时期的常见病,需要广大儿科医生提高认识,规范化诊治,合理利用宝贵的医疗资源,改善患儿生活质量,减轻疾病造成的负担。

(参考文献略,读者需要可向编辑部索取)

收稿日期:2014-09-27

(本文编辑:姜晓庆)

2014年欧洲儿童急性胃肠炎治疗循证指南-抗感染治疗方案解读

张婷,江米足

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2014.11.002

【中图分类号】R725.7 【文献标志码】C 【文章编号】1671-0800(2014)11-1331-03

2008年,欧洲儿童胃肠、肝病和营养学会(ES-PGHAN)、欧洲儿童传染病学会(ESPID)制定了欧洲儿童急性胃肠炎(AGE)循证指南,为欧洲包括初级保健医生、儿科医生和家庭医生等在内的各级医护人员提供了新的诊治思路 and 标准。2009年,中华医学会儿科学分会消化学组和《中华儿科杂志》编委会在“中国腹泻病诊断治疗方案”的基础上,结合该循证指南,制定了“儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识”,进一步规范了我国儿童腹泻病的诊治。2014年,该循证指南进行了更新,纳入了近几年的循证医学证据,在证据质量、推荐强度方面略有不同,采用了推荐分级的评估、制定与评价(GRADE)系统。证据质量分为高质量、中等质量、低质量和极低质量,推荐强度分为强推荐和弱推荐。本文简要介绍2014年欧洲儿童急性胃肠炎循证治疗指南关于抗感染治疗部分的内容。

无论感染的是何种病原微生物,不伴有严重疾病的儿童急性胃肠炎通常具有自限性,而且发病早期病因往往难以明确。即使不经过特别的抗感染治疗,一般几天内临床就康复了,而致病微生物在相对

较短的时间被清除,通常需几天或数周。抗感染治疗可分抗生素治疗、抗寄生虫治疗和抗病毒治疗。绝大多数健康儿童罹患急性胃肠炎时不必进行抗感染治疗(强推荐,低质量证据)。

1 急性细菌性胃肠炎的抗生素治疗

抗生素并不是治疗急性细菌性胃肠炎的常规用药,只有在特定病原感染或临床确诊的情况下才应用(强推荐,低质量证据)。

1.1 志贺氏菌胃肠炎 培养证实或疑似志贺氏菌胃肠炎者推荐用抗生素治疗(强推荐,中等质量证据)。志贺氏菌感染的一线治疗药物为阿奇霉素,5d为1个疗程(强推荐,中等质量证据)。志贺氏菌感染的药物治疗:口服阿奇霉素 $5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,5d;静脉用头孢曲松 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,5d;甲氧苄啶/磺胺甲恶唑或氨苄青霉素,如这两种药物敏感时,可作为一线治疗。

16项Meta分析,包括1748例儿童和成人志贺氏菌痢疾感染的研究表明,合适的抗生素治疗可以缩短病程,如发热、腹泻持续时间及粪便排病原的时间,这对于降低日托中心、相关机构儿童和医院患儿之间的传染性是至关重要的。抗生素治疗也可以减少并发症,如志贺氏I型痢疾杆菌感染后发生溶血尿毒综合征的风险。世界卫生组织(WHO)推荐所有志贺氏菌感染可以用多西环素治疗,或3种二线

作者单位:310000 杭州 浙江大学医学院附属儿童医院

通信作者:江米足,博士、教授、主任医师、博士生导师,中华医学会儿科学分会消化学组副组长,浙江省医学会儿科学分会消化学组副组长,《世界华人消化杂志》、《中国实用儿科杂志》等儿科学核心期刊编委,《中华儿科杂志》审稿专家,发表论文60余篇,其中SCI收录9篇,参编专著2部。Email: mizu@zju.edu.cn

抗生素中的一种(如匹美西林、阿奇霉素、头孢曲松)。但志贺氏菌对抗生素的耐药率增加,欧洲也有类似的情况。因此,培养出的志贺氏菌要进行药物敏感性检测,并密切监测本区域的耐药情况。只有当培养的菌株对黄胺类药物和氨苄青霉素敏感或当地的资料提示敏感时可以选用这类抗生素。世界各地的耐药率也不尽相同,如在比利时,对奈定酸的耐药率为12.8%。在欧洲和美洲,对头孢曲松、阿奇霉素和多西环素的耐药有所报道,但不常见。目前口服经验性治疗志贺氏菌胃肠炎的一线药物是阿奇霉素5 d疗法,临床显示比头孢克肟或奈定酸更有效。静脉用一线治疗药物是头孢曲松5 d疗程。

1.2 沙门氏菌胃肠炎 沙门氏菌胃肠炎抗生素治疗无助于症状的减轻和并发症的防治,这与沙门氏菌的粪便排泄时间延长有关。健康儿童罹患沙门氏菌胃肠炎时不要应用抗生素(强推荐,中等质量证据)。高危儿童应用抗生素可以减少菌血症和肠道外感染的风险(强推荐,低质量证据)。高危因素包括新生儿和小于3个月婴儿;免疫缺陷[获得性免疫缺乏综合征(AIDS)、慢性肉芽肿病]、恶性肿瘤,尤其是白血病、淋巴瘤;解剖或功能性无脾症、镰刀形红细胞(贫血)病;类固醇(皮质类固醇)或免疫抑制剂治疗;炎症性肠病(IBD)或胃切除术后胃酸缺乏症(弱推荐,低质量证据)。沙门氏菌胃肠炎时用抗生素治疗并不缩短患儿发热和腹泻的持续时间,而且与带菌率增加有关。

1.3 弯曲菌胃肠炎 弯曲菌胃肠炎的抗生素治疗主要用于痢疾样腹泻患儿,可以减少日托监护中心和机构的传播。在早期(发病后3 d内)应用可减轻症状(强推荐,中等质量证据)。治疗药物可选用阿奇霉素,最好根据当地的耐药谱选择敏感药物(弱推荐,低质量证据)。

11项双盲随机对照试验的Meta分析表明,弯曲菌胃肠炎使用抗生素治疗可以缩短肠道症状持续时间1.3 d。如对弯曲菌引起痢疾样腹泻的患儿在发病3 d内应用效果更为明显。对130例空肠/结肠弯曲菌肠炎患儿进行的平行对照试验表明,阿奇霉素30 mg/kg单剂使用效果好于红霉素5 d疗程,且红霉素对发病60 h后才应用的病例效果不明显。抗生素使用可以明显缩短粪便中弯曲菌的排泄时间,减少传染性。对于抗生素治疗弯曲菌肠炎能否防止感染

后格林-巴利综合征的发生尚不清楚。大多可选用阿奇霉素治疗,并需要监测耐药情况。

1.4 霍乱弧菌胃肠炎 在补液的同时,对具有旅行经历的确诊或疑似病例推荐使用抗生素治疗(强推荐,中等质量证据)。一线治疗为阿奇霉素 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,持续3 d或 20 mg/kg 单剂量应用。二线治疗有多西环素 2 mg/kg 2次/d(适用于8岁以上患儿)、环丙沙星(适用于17岁以上患儿)、甲氧苄啶/磺胺甲恶唑(适用于敏感菌株),并推荐补锌治疗。

霍乱弧菌感染时使用合适的抗生素治疗可缩短腹泻的病程及粪便排病原的时间。WHO推荐<8岁的患儿可使用3~5 d的喹诺酮、甲氧苄啶/磺胺甲恶唑或红霉素治疗,较大年龄的患儿可用四环素治疗。随机对照研究表明单一剂量 20 mg/kg 阿奇霉素的疗效优于环丙沙星,较大年龄的患儿可用多西环素。耶尔森氏菌感染时抗生素治疗疗效研究资料有限,如有菌血症或肠外感染时推荐使用抗生素。对于比较少见的胃肠炎如非霍乱弧菌、嗜水气单胞菌、类志贺邻单胞菌感染时不推荐应用抗生素。

1.5 大肠杆菌胃肠炎 抗生素不能常规用于大肠杆菌引起的急性胃肠炎。治疗是非特异性的,应用抗生素可能会有副作用(弱推荐,极低质量证据)。产志贺毒素大肠杆菌(STEC),也称肠出血性大肠杆菌(EHEC),主要致病菌株为O157:H7,其引起的腹泻不推荐应用抗生素(强推荐,低质量证据)。产肠毒素大肠杆菌(ETEC)感染推荐应用抗生素(强推荐,中等质量证据)。

STEC引起腹泻的抗生素治疗不影响病程,也不影响病原的粪便排泄时间。两项关于STEC使用抗生素治疗及发生溶血尿毒综合征风险的病例对照研究的结果是相互矛盾的,目前倾向于不常规应用抗生素。ETEC或致病性大肠杆菌(EPEC)引起的胃肠炎使用抗生素可缩短病程,主要是腹泻的病程,并缩短病原的粪便排泄时间。利福昔明是一种广谱抗生素,可用于12岁以上ETEC或聚集性大肠杆菌(EAEC)胃肠炎引起的水样泻患儿。ETEC的一线治疗药物为阿奇霉素($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,持续3 d);二线治疗药物为头孢克肟($8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,持续5 d)。

1.6 艰难梭菌 艰难梭菌是抗生素相关性腹泻(AAD)及炎症性肠病(IBD)患儿严重腹泻时的常见

病原 高毒力菌株可引起严重症状,需要口服甲硝唑或万古霉素。轻症病例只需停用原有抗生素常可缓解,中重症病例推荐应用一线治疗:口服甲硝唑 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,持续 10 d;而口服万古霉素 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 主要针对耐药菌株。

1.7 抗生素相关性腹泻 抗生素相关性腹泻的定义:正常排便次数的变化,水样便达到至少每天 3 次持续 1 d (WHO 标准) 或 2 d,而没有其他方面的原因,如并发病毒或细菌感染,泻剂应用或其他原因,艰难梭菌检测可为阴性,一般可发生于抗生素使用的早期或初次使用后 2 ~ 6 周。抗生素相关性腹泻时不推荐应用抗生素,当病情严重程度为中度或重度时考虑使用(弱推荐,极低质量证据)。

1.8 急性胃肠炎散发病例的经验性抗生素治疗 散发性急性胃肠炎的病因并不清楚,这类病例可分成侵袭性(炎症性)和非侵袭性(水样性),有助于决定是否要用抗生素治疗。侵袭性胃肠炎以急性血便或黏液便伴发热为特征(粪检可见多形核白细胞),常见病原有志贺氏菌、弯曲菌和沙门氏菌。对住院患儿和日托中心患儿进行治疗是非常必要的,可减少志贺氏菌和弯曲菌的传播。抗生素要根据当地 3 种病原菌(志贺氏菌、弯曲杆菌和沙门氏菌)的流行病学和耐药谱进行调整(强推荐,中等质量证据)。水样泻患儿只有在近期出游或感染霍乱的情况下才推荐使用抗生素治疗(强推荐,中等质量证据)。血便伴低热或无发热是肠出血性大肠杆菌感染的特征,但也可能是轻度痢疾或沙门氏菌感染。只在细菌性痢疾的情况下才推荐抗生素治疗(弱推荐,低质量证据)。

1.9 静脉应用抗生素指征(强推荐,低质量证据) 静脉应用抗生素指征包括患者无法口服用药(呕吐、昏迷等);急性胃肠炎伴有发热者免疫功能低下;严重毒血症或已证实或疑似菌血症;新生儿和 < 3 个月婴儿伴发热。

1.10 肠道病原引起的全身感染或肠外器官累及时的抗感染治疗 少见情况下,肠道细菌可扩散引起肠道外感染,包括菌血症或局部感染,需要用抗生素,通常静脉应用。细菌性肠道病原引起的严重肠道外感染时推荐应用抗生素(强推荐,低质量证据)。

2 寄生虫感染引起胃肠炎时的抗寄生虫治疗

健康儿童不需要进行抗寄生虫治疗,但症状严

重者可酌情考虑(强推荐,极低质量证据)。兰氏贾地鞭毛虫感染比较常见,只有当引起严重疾病时才需要治疗(弱推荐,低质量证据)。一线药物为甲硝唑 $5 \sim 10 \text{ mg/kg}$ 3 次/d, 5 ~ 7 d,硝唑尼特 $100 \sim 200 \text{ mg/kg}$ 2 次/d 3 d,替硝唑 50 mg/kg 单次剂量(适合于 3 岁以上)。隐孢子虫感染主要发生在免疫低下儿童,可用硝唑尼特治疗(强推荐,低质量证据)。阿米巴结肠炎可用甲硝唑兰氏贾地鞭毛虫很少引起急性胃肠炎,但有证据显示引发病状时要进行治疗,一线药物甲硝唑 10 mg/kg 3 次/d, 7 ~ 10 d。阿苯达唑每天 1 次持续 5 d 的疗效与甲硝唑相当,替硝唑也有同样的效果,而硝唑尼特疗效稍差。

隐孢子虫引起急性胃肠炎在免疫功能正常患儿通常是自限性的,许多患者需要口服补液,但在营养不良或人类免疫缺陷病毒(HIV)感染儿童则是致命性因素。在医院或日托中心暴发时,卫生条件改善和预防措施与抗感染治疗同等重要。硝唑尼特可作为选用药物,但大多数国家难以获得。

如腹泻患儿来自疫区,实验室检查要鉴别是迪斯巴内阿米巴(非致病性)还是溶组织内阿米巴感染,后者需要尽快用甲硝唑治疗。

3 急性胃肠炎的抗病毒治疗

急性胃肠炎并没有特定的抗病毒治疗(强推荐,极低质量证据)。重症巨细胞病毒性结肠炎者,尤其伴有免疫功能不全的患儿,推荐用更昔洛韦治疗(强推荐,低质量证据)。轮状病毒感染的急性胃肠炎住院患儿,可以考虑口服免疫球蛋白(300 mg/kg)(弱推荐,极低质量证据)。病毒是急性胃肠炎的主要原因,通常是急性和自限性的,有些患儿或严重感染时需要特殊治疗。较一致的证据显示轮状病毒感染时口服免疫球蛋白(300 mg/kg)是有益的,可以加快恢复,促进免疫功能不全患儿病毒的清除。口服免疫球蛋白也推荐用于诺如病毒肠炎的治疗。

综上所述,2014 年欧洲儿童急性胃肠炎治疗循证指南有关抗感染治疗部分有很多新的变化,在治疗过程中需结合我国的实际情况,并根据证据质量及推荐等级合理选用治疗方案。

(参考文献略,读者需要可向编辑部索取)

收稿日期 2014-09-25

(本文编辑 姜晓庆)