



双歧杆菌三联活菌散预防早产儿坏死性小肠结肠炎的初步探讨

史婧奕 吕志宝

【摘要】 目的 评估双歧杆菌三联活菌散预防早产儿坏死性小肠结肠炎的临床效果。**方法** 选取 2012 年 1 月至 12 月收住上海市儿童医院新生儿科早产儿室患儿 224 例,依据相关入组标准(排除先天性消化道畸形、复杂先天性心脏病、遗传代谢病、染色体病、入院时日龄 >3 d、住院期间接受外科手术治疗,开始喂养前已出现呕吐、腹胀等严重消化道症状,入院时已诊断为坏死性小肠结肠炎;未使用促胃肠动力药物),最终入组 190 例,其中男婴 106 例,女婴 84 例;随机分为对照组及益生菌组,通过比较两组早产儿坏死性小肠结肠炎的发生率及其程度,来评价口服益生菌对 NEC 的预防效果;比较两组败血症发生率,了解并发症发生情况;通过比较达到全肠道营养的时间、恢复至出生体重时间、胎粪排尽时间、喂养不耐受的发生率,评估早产儿的喂养情况。**结果** 两组胎龄($F=1.552, P=0.2144$)、出生体重($F=1.415, P=0.2357$)、1 分钟 Apgar 评分($F=0.553, P=0.8143$)、5 分钟 Apgar 评分($F=0.047, P=0.828$)差异无统计学意义。在益生菌补充组中,坏死性小肠结肠炎(2.94% vs 13.6%, $\chi^2=7.4316, P=0.0064$)的发生率显著降低,且在发生 NEC 的患儿中,补充益生菌组的患儿疾病严重程度显著低下,虽补充益生菌组患儿败血症的发生率较对照组低下(2.9% vs 4.5%, $\chi^2=0.3426, P=0.56$),但差异无统计学意义。益生菌补充组患儿更快达到全肠道喂养时间($F=3.83, P=0.048$),恢复至出生体重($F=5.48, P=0.02$),并排尽胎粪($F=16.02, P<0.01$);而喂养不耐受(14.7% vs 30.09%, $\chi^2=26.784, P<0.01$)、出院时宫外生长发育迟缓(20.59% vs 42.05%, $\chi^2=10.256, P=0.0014$)的发生率低于对照组,差异有统计学意义。**结论** 通过早期口服双歧杆菌三联活菌散可以有效降低早产儿坏死性小肠结肠炎的发生率,减轻疾病严重程度,有利于促进早产儿喂养耐受性,且相对安全,对于早产儿的生长发育具有促进意义。

【关键词】 小肠结肠炎,坏死性;益生菌;早产儿

The clinical study of preventing necrotizing enterocolitis in premature infants by bifido triple viable powder supplementation. SHI Jing-yi, LV Zhi-bao. Department of General Surgery, Children's Hospital of Shanghai, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 20040, China

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of Bifido triple viable powder supplementation in preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants. **Methods** An observation study was performed in inborn infants from Jan. to Dec. 2012 in the preterm ward of neonatal department in Shanghai Children's Hospital. Infants were excluded when they had congenital malformation, genetic and metabolic diseases, chromosomal disease, surgical operation during hospitalizing, necrotizing enterocolitis (NEC), admitted after postage 1 day, prokinetic agents usage, discharged before regain birth weight. During the study period, 190 patients were finally enrolled, with 106 male and 84 female. Infants enrolled were randomly divided into two groups, control group and probiotics supplementation group. The incidence of necrotizing enterocolitis were compared to determine the prevention effect of probiotics supplementation. The incidence of sepsis as complication were also compared. To evaluate feeding situation, we measured the time they achieved external feeding, meconium passage completed, regain birth weight, as well as the incidence of feeding intolerance. Last but not least, the incidence of extrauterine growth retardation were compared while the babies were discharge. **Results** Between the two groups, there were no significant differences among gestational age ($F=1.552, P=0.2144$), birth weight ($F=1.415, P=$

0.235 7), 1 minute Apgar score ($F=0.553, P=0.814\ 3$), 5minute Apgar score ($F=0.047, P=0.828$). In probiotic supplementation group, necrotizing enterocolitis (2.94% vs 13.6%, $\chi^2=7.431\ 6, P=0.006\ 4$) were significantly lower, and the NEC babies were less severity in the probiotics group. Although the incidence of sepsis seems less in the probiotic supplement group, there had no statistical significance (2.9% vs 4.5%, low $\chi^2=0.3426, P=0.56$). Probiotic supplementation made it faster to achieve full enteral feeding time ($F=3.83, P=0.048$), regain birth weight ($F=5.48, P=0.02$), complete meconium passage ($F=16.02, P<0.01$). Feeding intolerance seemed less in the probiotics supplementation group (14.7% vs 30.09%, $\chi^2=26.784, P<0.01$), and the same trend could be found in extrauterine growth retardation (20.59% vs 42.05%, $\chi^2=10.256, P=0.001\ 4$). **Conclusions** Early supplementation of bifido triple viable powder can effectively reduce the incidence and the severity of necrotizing enterocolitis in preterm infants, and it was safe and could promoting feeding tolerance, and the growth of premature infants.

【Key words】 Enterocolitis; Necrotizing; preterm infants; probiotic

近年来随着新生儿急救技术的发展,临床上极低出生体重儿 (very low birth weight, VLBW)、早产儿的存活率得到较大提高,但由于早产儿胃肠道发育相对不成熟以及早产并发症等多因素的影响,坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 的发病率仍居高不下,其在早产儿和低出生体重儿中的发病率约为 3% ~ 7%,死亡率更是高达 15% ~ 30%;而且即使 NEC 痊愈,其神经系统发育障碍的发生率也明显增高,相关资料显示约有 25% 的小儿发生小头畸形和(或)严重神经系统损害^[1-3]。NEC 导致的肠功能障碍或衰竭,使得此类患儿常需要较长时间的肠道外静脉营养支持,与之相伴随的静脉营养相关并发症的发生率亦显著升高^[4]。因此如何采取积极有效的措施,改善早产儿喂养的耐受性,降低 NEC 的发病率,已经成为早产儿生后必须跨越的一大障碍,并对早产儿今后的生长发育有着重大影响。目前研究认为,肠道内添加益生菌有助于早产儿肠道内正常菌群的建立与定植,降低肠道炎症反应,促进肠道成熟,这些将有利于早产儿康复,并减少并发症^[5]。因此,我们通过给予早产儿在生后早期口服益生菌,以探讨降低 NEC 发生率并提高早产儿喂养耐受性的临床方法。

材料与方 法

一、研究对象

2012 年 1 月至 12 月上海市儿童医院新生儿科收治的早产儿 224 例,按照研究入选标准,最终入组病例 190 例,其中男性 106 例,女性 84 例。

入选标准:排除先天性出生缺陷、入院时即发生坏死性小肠结肠炎、入院时日龄 > 3 d、外科手术、开始喂养前已出现呕吐、腹胀等严重消化道症状,入院

时已明确诊断为 NEC;未使用促胃肠动力药物,均能住院接受治疗至恢复出生体重时。

二、研究方法

NEC、败血症及宫外生长发育迟缓 (extra-uterine growth retardation, EUGR) 的诊断参照《实用新生儿学》(第三版)诊断标准^[6]。

所有入选病例随机分为两组,益生菌组:于生后 24 h 开始口服双歧杆菌三联活菌散(上海信谊药厂生产,培菲康散剂,0.5 g/次,2 次/日),直至达到全肠道内营养日;对照组:仅予以常规喂养。两组患儿每日清晨均予以温生理盐水灌肠通便,以促进肠道蠕动,并记录每位早产儿每日大便次数及性状,以确定胎粪排尽的最终时间;记录每位早产儿每日上午 8 时的体重,精确到 1 g。

所有入组病例同时接受包括抗感染、呼吸、循环支持等基础治疗;同时在患儿达到完全肠道内营养前,予以统一的肠道外静脉营养管理,以确保不发生低血糖、电解质酸碱平衡紊乱。

两组均使用深度水解乳清蛋白配方奶粉(雀巢蔼儿舒)进行喂养;喂养起始量 $5\text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,加奶量 $\leq 20\text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。监测每位患儿的奶量变化及每日热卡摄入情况,以确定患儿最终通过肠道喂养可以获得 $100\text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (全肠道内营养)的时间点。

三、统计学方法

采用 SPSS 14.0 统计学软件,数值资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组间计数资料比较采用卡方检验,计量资料采用独立样本 t 检验。所有检验以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、基本情况

收治早产儿 224 例,其中 34 例因不符合入选标准而被剔除(先天性出生缺陷 2 例,入院时日龄 > 3 d、自动出院 12 例,喂养前即出现严重消化道症状 11 例,使用促胃动力药 9 例)。入选的 190 例早产儿中,男 106 例,女 84 例,男:女 = 1.26 : 1;平均出

生体重 (2 127. 15 ± 380. 83) g, 平均胎龄 (34. 05 ± 1. 87) 周。两组胎龄、出生体重、1 分钟 Apgar 评分、5 分钟 Apgar 评分等差异均无统计学意义 ($P > 0. 05$),见表 1。

表 1 两组早产儿一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	胎龄(周)	出生体重(克)	1 分钟 Apgar 评分	5 分钟 Apgar 评分
对照组	88	34. 34 ± 1. 86	2 164. 29 ± 384. 565	8. 69 ± 1. 62	9. 27 ± 0. 99
益生菌组	102	34. 03 ± 1. 57	2 102. 38 ± 344. 29	8. 63 ± 1. 86	9. 22 ± 1. 95
<i>t</i> 值		1. 552	1. 415	0. 055 3	0. 047 3
<i>P</i> 值		0. 214 4	0. 235 7	0. 814 3	0. 828

二、临床转归

1. 早产儿喂养耐受情况分析:两组达到全肠道营养时间 ($F = 3. 83, P = 0. 048$)、恢复至出生体重时间 ($F = 5. 48, P = 0. 02$)、胎粪排尽时间 ($F = 16. 02, P < 0. 01$) 差异有统计学意义,提示口服益生菌有利于早产儿更快排净胎粪、更早达到全肠道内营养、并恢复至出生体重,见表 2。

表 2 两组患儿喂养耐受情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	全肠道营养(d)	恢复出生体重的时间(d)	胎粪排尽时间(d)
对照组	11. 39 ± 5. 77	6. 97 ± 2. 81	6. 35 ± 3. 37
益生菌组	10. 19 ± 2. 12	4. 67 ± 2. 39	5. 88 ± 3. 5
<i>t</i> 值	3. 82	16. 02	5. 48
<i>P</i> 值	0. 048	< 0. 01	0. 02

2. 早产儿肠道相关疾病与并发症的转归:两组 NEC、喂养不耐受 (Feeding Intolerance, FI) 及败血症的发生率比较显示:益生菌组 NEC (2. 94% vs 13. 6%)、FI (14. 7% vs 30. 09%) 发生率均低于对照组,差异有统计学意义;而败血症 (2. 9% vs 4. 5%) 的发病率两组无差异。出院时 EUGR 的发生率,益生菌组低于对照组 (20. 59% vs 42. 05%)。见表 3。

表 3 两组早产儿肠道相关疾病与并发症的发生情况分析(例,%)

项目	NEC	FI	败血症	EUGR
对照组例	12 (13. 6)	30 (30. 09)	4 (4. 5)	37 (42. 05)
益生菌组例	3 (2. 94)	15 (14. 7)	3 (2. 9)	21 (20. 59)
χ^2	7. 431 6	26. 784	0. 342 6	10. 256
<i>P</i> 值	0. 006 4	< 0. 01	0. 56	0. 001 4

3. 早产儿 NEC 的预防:对照组先期 19 例出现可疑 NEC,经对症治疗后证实 7 例为喂养不耐受,12 例最终发展为 NEC。根据 Bell 分期:Ⅱ A 期 3 例,Ⅱ B 期 5 例,Ⅲ A 期 4 例,Ⅲ B 期 1 例。益生菌组先期

9 例出现可疑 NEC,经对症治疗后最终发展为 NEC 的仅 3 例。根据 Bell 分期:Ⅱ A 期 1 例,Ⅱ B 期 2 例,无Ⅲ期病例,见表 4。

表 4 两组患儿 NEC 分级比较(例)

项目	Bell I	Bell II A	Bell II B	Bell III A	Bell III B
对照组	19	3	5	3	1
益生菌组	9	1	2	0	0
<i>P</i> 值	0. 007 2	0. 008 1	0. 007 9	< 0. 001	< 0. 001

讨 论

NEC 是以肠道急、慢性炎症为始动因素造成的新生儿消化道危重症,可逐渐发展为肠坏死、肠穿孔,更严重者可导致败血症、多器官功能衰竭,并最终导致死亡,死亡率为 20% ~ 30%^[7]。临床上对于 NEC 的实验室、影像学以及病理学检测均提示,NEC 及其并发症的发生进展与肠屏障功能相关,从肠屏障功能障碍开始^[8]。

肠屏障是指肠道能防止肠腔内有害物质,如:病原体、毒素等穿过肠黏膜进入体内其他组织器官和血液循环的结构与功能的总和。肠屏障通常由三部分组成:机械屏障、微生物屏障以及免疫屏障^[9]。肠屏障的通透性通过一系列机械与非机械性因素得以保持,以保护宿主组织与器官免受病原体侵害^[10-14]。对于早产儿而言,维持肠屏障功能的作用元件发育不成熟、极易受损,不能有效形成上皮细胞间的紧密连接、无法早期形成正常肠道蠕动;同时肠道内正常菌群数量少,菌种少,尤其是双歧杆菌和乳酸杆菌等菌类明显缺乏^[15];以及分泌型 IgA 不足,这些均增加了早产儿罹患 NEC 的风险^[4]。

益生菌定义为“足量给予可有益于宿主健康的活体微生物”,能够降低致病菌的局部定植;建立黏

膜保护屏障,阻止致病菌及毒素在肠黏膜转运;与潜在病原微生物竞争性作用于肠上皮细胞;上调宿主黏膜对致病物质的抵抗力^[16];干预 ROS 信号通路,阻断氧化应激,下调促炎因子表达,控制炎症反应;上调有细胞保护作用的基因表达,增加肠上皮细胞紧密连接,提高肠屏障功能^[17]。已有动物实验证实,予以双歧杆菌口服,可增加 NEC 动物模型肠上皮 claudin4 蛋白表达,促进肠上皮 occludin 的分布,显著改善实验动物肠屏障功能,并降低实验动物 NEC 的发生率^[18]。本研究结果支持上述观点。

本研究中使用的双歧杆菌三联活菌散,其所含的粪链球菌、嗜酸乳杆菌和双歧杆菌分别定植于肠道上、中、下部位,迅速繁殖,作用快且持久,在全肠道形成屏障。由于微生态屏障的形成,各种消化酶随之成熟,促进食物消化吸收,刺激肠蠕动,促进胃排空,不仅通过肠屏障功能的完善降低 NEC 的发生率、减轻 NEC 的严重程度,也促进早产儿的肠道喂养进程与营养代谢,避免过度的肠外营养。本研究结果提示口服益生菌有利于早产儿的胎粪排净,可尽快达到全肠道喂养,且 FI 的发生率也相对较低,这些结果与国际相关研究一致^[19]。

肠屏障在保护宿主免受病原体入侵的同时,也是营养物质吸收的广阔平台。体重的增长除了能直观反映新生儿营养状况,也能体现肠屏障功能情况。本研究中,由于口服益生菌而改善了早产儿的肠屏障功能,因此接受口服益生菌的早产儿能更快地恢复至出生体重($F = 5.48, P = 0.02$),出院患儿更少发生 EUGR (20.59% vs 42.05%, $\chi^2 = 10.256, P = 0.0014$),为尽早开始追赶生长奠定了坚实的基础。

虽然临床上有应用乳酸杆菌引发脓毒症的个案报道,且到目前为止美国儿科学会(AAP)和欧洲儿童胃肠肝病营养学会(ESPGHAN)对是否常规给予早产儿益生菌仍持保守态度^[20]。但本研究中,口服益生菌组患儿未发生与益生菌相关的脓毒症,且其住院期间败血症的发生率与对照组比较无统计学差异(2.9% vs 4.5%, $\chi^2 = 0.3426, P = 0.56$),因此有理由认为:对于早产儿生后早期予以口服双歧杆菌三联活菌散作为 NEC 的预防手段是安全的。

本研究结果提示,早期经肠道内补充双歧杆菌三联活菌散,对于 NEC 的预防、改善 NEC 的严重程度、喂养耐受性及营养代谢的促进有显著效果,并能降低严重全身性感染的发生。但由于本研究纳入对象缺乏极低出生早产儿,且选用的益生菌为双歧杆菌三联活菌散复合制剂,因此早期肠道内加用益生

菌的恰当种类、剂量及可能的副作用仍需要大规模、多中心临床试验加以明确。

参 考 文 献

- Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis [J]. *Pediatrics*, 2005, 115: 696–703.
- Salhab WA, Perlman JM, Silver L, et al. Necrotizing enterocolitis and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants <1000 g [J]. *J Perinatol*, 2004, 24: 534–540.
- Bedrick AD. Necrotizing enterocolitis: neurodevelopmental “risky business” [J]. *J Perinatol*, 2004, 24: 531–533.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network [J]. *Pediatrics*, 2002, 110: 285–291.
- WANG Quan-zhen, DONG Jing, ZHU Yi-min. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials [J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47: 241–248.
- 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学 [M]. 第 3 版, 北京: 人民卫生出版社, 1999.
- Lucchini R, Bizzarri B, Giampietro S, et al. Feeding intolerance in preterm infants. How to understand the warning signs [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, 24 (1): 72–74. doi: 10.3109/14767058.2011.607663
- Tarnow-Mordi WO, Wilkinson D, Trivedi A. Necrotizing enterocolitis [J]. *N Engl J Med*. 2011, 364 (19): 1877–1878.
- Anand RJ, Leaphart CL, Mollen KP, et al. The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis [J]. *Shock*, 2007, 27 (2): 124–133.
- Ding LA, Li JS. Intestinal failure: pathophysiological elements and clinical diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10 (7): 930–933.
- Feng J, El-Assal ON, Besner GE. Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) and necrotizing enterocolitis [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2005, 14 (3): 167–174.
- Neu J, Chen M, Beierle E. Intestinal innate immunity: how does it relate to the pathogenesis of necrotizing enterocolitis [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2005, 14 (3): 137–144.
- Han X, Fink MP, Delude RL. Proinflammatory cytokines cause NO-dependent and independent changes in expression and localization of tight junction proteins in intestinal epithelial cells [J]. *Shock*, 2003, 19: 220–237. (下转第 87 页)