

- [J]. Mol Nutr Food Res, 2013, 57(5): 906-915
- 8 Hessel EM, Chu M, Lizcano JO, *et al.* Immunostimulatory oligonucleotides block allergic airway inflammation by inhibiting Th2 cell activation and IgE-mediated cytokine induction[J]. J Exp Med, 2005, 202(11): 1563-1573
- 9 Rau F C, Dieter J, Luo Z, *et al.* B7-1/2 (CD80/CD86) direct signaling to B cells enhances IgG secretion[J]. J Immunol, 2009, 183(12): 7661-7671
- 10 Chatzigeorgiou A, Lyberi M, Chatzilymperis G, *et al.* CD40/CD40L signaling and its implication in health and disease[J]. Biofactors, 2009, 35(6): 474-483
- 11 Boesteanu AC, Katsikis PD. Memory T cells need CD28 costimulation to remember[J]. Semin Immunol, 2009, 21(2): 69-77
- 12 Zietkowski Z, Skiepkowski R, Tomasiak MM, *et al.* Soluble CD40 ligand and soluble P-selectin in allergic asthma patients during exercise-induced bronchoconstriction[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2008, 18(4): 272-278 (收稿日期: 2013-05-27)
- (修回日期: 2013-06-28)

枯草杆菌肠球菌二联活菌多维颗粒在早产儿中的临床应用

甘景立 孙书丽 周建勋 梅国花 龚小伟

摘要 **目的** 观察枯草杆菌肠球菌二联活菌多维颗粒在早产儿中的辅助治疗作用。**方法** 将笔者医院新生儿科 2005 年 1 月~2012 年 12 月收治的符合条件的早产儿随机分成治疗组 286 例, 对照组 210 例, 对照组给予常规治疗; 治疗组在常规治疗基础上加用枯草杆菌肠球菌二联活菌多维颗粒口服, 0.5 克/次, 2 次/日, 对治疗效果进行统计学分析。**结果** 治疗组患儿体重增长更快, 第 14 天即与对照组比较差异有统计学意义 ($F=6.049, P<0.01$), 住院时间更短 ($F=7.851, P<0.01$), 黄疸消退更理想 ($F=10.019, P<0.01$), 达足量喂养时间更早 ($F=8.625, P<0.01$), 喂养不耐受的发生率更低 ($\chi^2=7.182, P<0.05$), 继发感染的发生率更低 ($\chi^2=4.213, P<0.05$), NEC 发生率更低 ($\chi^2=4.801, P<0.05$), 未发现益生菌相关败血症的发生。**结论** 枯草杆菌肠球菌二联活菌多维颗粒能改善早产儿的喂养及生长等一般情况、胆红素的代谢并减低感染相关性疾病的发病率, 对早产儿有辅助治疗作用。

关键词 早产儿 益生菌 临床观察

Efficacy of Combined Bacillus Sctilis and Enterococcus Faecium Granules with Multivitamins, Live in the Clinical Application of Premature Infants. Gan Jingli, Sun Shuli, Zhou Jianxun, Mei Guohua, Gong Xiaowei. Department of Pediatrics, Quzhou Municipal Maternity and Child Hospital in Zhejiang Province, Zhejiang 324000, China

Abstract Objective To investigate the efficacy of combined bacillus sctilis and enterococcus faecium granules with multivitamins, live in the clinical application of premature infants. **Methods** Totally 496 eligible premature infants from January 2005 to December 2012 were randomly divided into two groups, with 286 in the treatment group and 210 in the control group. Patients of both groups were subjected to routine treatments. Besides, patients of the treatment group were given combined bacillus sctilis and enterococcus faecium granules with multivitamins, live oral, 0.5g, 2/day. **Results** There was obviously significant difference in weight growth ($F=6.049, P<0.01$), hospitalization time ($F=7.851, P<0.01$), jaundice subsidise ($F=10.019, P<0.01$), enough feeding time ($F=8.625, P<0.01$), incidence of feeding intolerance ($\chi^2=7.182, P<0.05$), incidence of secondary infection ($\chi^2=4.213, P<0.05$), and incidence of NEC ($\chi^2=4.801, P<0.05$). We did not find that probiotics related to the occurrence of sepsis. **Conclusion** Combined bacillus sctilis and enterococcus faecium granules with multivitamins, live can improve the premature infant feeding and growth in general, bilirubin metabolism and reduce the incidence of infection-related disease, and have auxiliary therapeutic action for premature.

Key words Premature; Probiotics; Clinical observation

早产指妊娠满 28 周至不满 37 足周 (196~258 日) 间分娩者, 是围生医学的重要课题, 是造成新生

儿发病率及病死率升高的主要原因, 是目前围生儿发病和死亡的首要原因。本研究对 2005 年 1 月~2012 年 12 月笔者医院产科分娩及同期外院转入笔者医院儿科的符合条件的早产儿共 496 例临床资料进行了总结分析, 现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:参照《诸福棠实用儿科学》第7版早产儿诊断标准^[1],并符合以下条件:①生后24h内即由产科转入或由外院转入;②母孕期无妊娠并发症;③出生时孕周或矫正胎龄28~34⁺⁶周,出生体重1350~2300g;④生后Apgar's评分≥8分;⑤入院时排除如下疾病或无需特殊治疗:肺透明膜病、窒息、感染、头颅血肿、红细胞增多症、溶血症、各种畸形等;⑥入院后家属配合治疗至矫正胎龄37周,患儿各项生命体征正常,正常出院。选择符合上述条件的2005年1月~2012年12月笔者医院产科分娩及同期外院转入笔者医院儿科的早产儿共496例,随机分成治疗组286例,对照组210例。

2. 方法:两组早产儿均予早产儿母乳或早产儿配方奶由专人负责喂养,两组喂养方式比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组病例均常规给予保暖、补液、静脉营养等治疗。根据枯草杆菌肠球菌二联活菌多维颗粒(通用名:妈咪爱,北京韩美药品有限公司生产,国药准字:S20020037,1克/袋,15袋/盒)奶香味、口感好、服用方便,能与奶汁混合服用特点,治疗组在常规治疗基础上加用枯草杆菌肠球菌二联活菌多维颗粒口服,0.5克/次,2次/日。

3. 观察及记录:两组均全程观察记录开奶时间、最后达足量全胃肠喂养时间、发生喂养不耐受的例数、有无发生呕吐、腹胀、胃潴留、皮肤黄染变化情况、有无继发感染等。每天定时采用上海金羊医疗器械有限公司生产的DY电子婴儿秤称测体重,分度值5g;严密监测大便常规、血培养及生命体征变化。

4. 喂养不耐受诊断标准:主要依据:①频繁呕吐每天超过3次以上;②奶量不增加或减少持续3天以上;③胃潴留,潴留量大于前次喂养量的1/3;④腹胀;⑤胃残留被胆汁污染;⑥大便稀薄;⑦呼吸暂停、心动过缓明显增加;⑧大便潜血阳性。

5. 统计学方法:采用SPSS 17.0分析软件进行统计处理,计量资料用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较,计量资料行 t 检验,计数资料采用Pearson卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组一般情况比较:两组患儿性别、时龄、胎龄、出生体重、Apgar评分等基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。

表1 两组一般情况比较

组别	<i>n</i>	性别		胎龄(周)		出生体重(g)		Apgar评分		时龄(h)	
		男性	女性	28~31 ⁺⁶	32~34 ⁺⁶	<1500	≥1500	8~9	10	≤6	>6
治疗组	286	178	108	57	229	166	120	253	33	247	39
对照组	210	139	71	36	174	112	98	184	26	183	27
χ^2		0.820		0.617		1.090		0.082		0.064	
<i>P</i>		0.365		0.432		0.297		0.775		0.801	

2. 两组体重增长情况比较:两组早产儿均有生理性体重下降过程,但出生时及第7天体重比较差异无显著性($P>0.05$),治疗组早产儿重增长速度更快,

第14天及以后治疗组早产儿体重均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)(表2)。

表2 两组早产儿不同时间体重比较($g, \bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	出生时	第7天	第14天	第21天	第28天
治疗组	286	1976±108	1895±149	2187±154	2396±212	2607±227
对照组	210	1992±119	1911±133	2099±168	2279±187	2468±195
<i>F</i>		-0.070	-0.113	6.049	6.379	7.579
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

3. 住院指标变化情况:治疗组早产儿达足量喂养时间更早、住院时间更短、黄疸消退时间更早,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)(表3)。

4. 并发症发生情况:治疗组喂养不耐受、继发感染、NEC(新生儿出血坏死性肠炎)的发生率均明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表4)。未发现益生菌相关败血症的发生。

表3 两组早产儿住院指标变化情况(天)

组别	<i>n</i>	达足量喂养时间	住院天数	黄疸消退时间
治疗组	286	7.2±2.2	16.7±3.8	19.2±4.1
对照组	210	9.1±2.7	19.6±4.4	23.7±5.9
<i>F</i>		8.625	7.851	10.019
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

表4 两组早产儿并发症发生情况[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	继发感染	NEC	喂养不耐受
治疗组	286	21(7.34)	15(5.24)	68(23.78)
对照组	210	27(12.86)	22(10.48)	73(34.76)
χ^2		4.213	4.801	7.182
<i>P</i>		0.040	0.028	0.0007

讨 论

随着社会经济和辅助生殖技术及产科监护治疗手段的迅速发展,早产的发生率逐渐提高。早产儿尤其是低出生体重早产儿,早期的喂养状况是决定其生存质量的重要因素。但是,由于早产儿肠道免疫系统发育尚不成熟,肠道黏膜上皮发育不成熟、共生菌少,肠壁通透性较高,局部不能产生有效的体液及细胞免疫,不能产生足够的抗菌物质,致病菌易定植、移位,且当致病菌定植后不能有效抑制其生长,无法及时有效的清除致病菌,很多早产儿不能耐受喂养,延长住院时间,降低早产儿存活率,或发生继发感染、NEC 等一系列并发症^[2]。喂养不耐受是早产儿早期面临的一大难题,据报道其发生率为 27.63% ~ 71.00%,且胎龄越小、体重越低,发生率越高^[3]。本组资料中治疗组发生率为 23.78%,对照组发生率为 34.76%,总发生率为 28.43%,与文献报道基本一致。

妈咪爱是肠道微生态制剂,所含有的粪链球菌和枯草杆菌是人体肠道所需的厌氧菌,口服妈咪爱,可直接补充生理活菌调整肠道菌群,促进早产儿肠道正常菌群的定植,增强肠道黏膜对致病因子的保护屏障,从而降低 NEC 的发生率,明显缩短达到足量喂养的时间,枯草杆菌还可分泌促进消化的消化酶,促进食物的消化和吸收、利用。同时,代谢过程中产生的有机酸,导致肠道 pH 值下降而抑制致病菌生长、有利于刺激肠道蠕动,促进胃排空而降低喂养不耐受的发生率。本组资料中治疗组并发症发生率明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义,验证了妈咪爱对肠道的屏障保护作用。目前有近 11 项有关益生菌预防早产儿 NEC 的 RCT 研究,均证明益生菌能够降低 NEC 的发生率,降低早产儿的病死率^[4]。Stratiki 等^[5]通过对 75 例早产儿进行研究,也证实了口服益生菌能降低早产儿肠道黏膜通透性。

早期新生儿受其生理特点影响,未结合胆红素的产生相对较多,同时肝细胞摄取与结合胆红素的能力较差,易导致胆红素浓度较高从而出现高胆红素血症。据报道,早产儿中 80% 会有黄疸^[6]。妈咪爱能使肠道内的有益菌群维持在正常水平,维持肠道微生态平衡,当胆红素进入肠道后,可在细菌作用下转化为粪胆原随粪便出,并能促进肠道运动,同时也改善营养物质的消化、吸收,抑制肠源性毒素的产生和吸收,纠正肠道内菌群失调,抑制肠道中 β -葡萄糖醛

酸苷酶活性,减少肠道中胆红素的肠肝循环,直接减少肠道胆红素的停留,加速了胆红素的排泄,从而降低了体内胆红素的浓度^[7]。本研究治疗组黄疸消退时间明显短于对照组,两组比较差异有统计学意义,说明妈咪爱有加速胆红素的分解和排泄作用,有利于黄疸消退。此外妈咪爱含有 B 族维生素(B_1 、 B_2 、 B_6 、 B_{12})氧化锌等物质,能营养保健,佐治新生儿高胆红素血症、便秘、食欲不振、肺炎继发腹泻等已有报道^[8]。

本组资料通过对 286 例早产儿早期给予口服活菌制剂妈咪爱,临床疗效显著,不但奶量增加快、体重增加理想、住院时间短、黄疸消退快,而且并发症发生率低,无不良反应发生,对早产儿有辅助治疗作用。目前尚无有关益生菌使用疗程的具体规定,有报道预防使用可达 3 ~ 6 个月,2010 年美国一项针对胃肠病和内科医生的问卷调查显示,所有受访者均认为对绝大多数患者而言益生菌是安全的^[9,10]。同时,妈咪爱具有奶香味以及口感好,值得临床推广。

参考文献

- 1 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2003:419-421
- 2 Howe TH,Hsu,Tsai MW. Prevalence of feeding related issues/difficulties in Taiwanese children with history of prematurity, 2003 - 2006 [J]. Res Dev Disabil,2010,31:510-516
- 3 裴怀腾,霍晓慧,赵宏.新生儿喂养不耐受的临床特征及高危因素分析[J].中国基层医药,2007,14(8):1285-1287
- 4 毛健,林新祝.2010 美国新生儿热点问题年会纪要[J].中国当代儿科杂志,2011,13(3):封3
- 5 Stratiki Z,Costas C,Sevastiadou S,et al. The effect of a bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants [J]. Early Hum Dev,2007,83(9):575-579
- 6 曲莉.新生儿黄疸发病原因及治疗体会[J].中国现代医生,2009,47(22):129-130
- 7 陈鹏,王婷婷,郭楠,等.妈咪爱和四磨汤联合治疗新生儿黄疸疗效观察[J].中国妇幼保健,2011,26(31):4956-4957
- 8 王葵.妈咪爱临床应用进展[J].中国社区医师:医学专业,2011,13(5):85
- 9 郑跃杰,黄志华.正确认识评价和使用益生菌药物[J].中国实用儿科杂志,2011,26(1):24-26
- 10 Williams MD,Ha CY,Ciorba MA. Probiotics as therapy in gastroenterology:a study of physician opinions and recommendations [J]. J Clin Gastroenterol,2010,44(9):631-636

(收稿日期:2013-05-23)

(修回日期:2013-06-24)