

论著 · 临床研究

# 口服双歧杆菌对极低出生体重儿免疫功能的影响

朱海娟 蔡燕

(苏州市立医院本部新生儿科,江苏 苏州 215002)

**【摘要】目的** 探讨口服双歧杆菌对极低出生体重儿免疫功能的影响。**方法** 将50例住院极低出生体重儿随机分为观察组和对照组( $n=25$ )。观察组在一般治疗的基础上给予口服双歧杆菌14 d,观察临床指标和外周血相关免疫学指标。**结果** 观察组需生理盐水灌肠次数较对照组明显减少( $P<0.05$ ),而两组腹泻发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组外周血CD4<sup>+</sup>T细胞比例和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值高于对照组( $P<0.05$ ),但CD3<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>T细胞比例与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组外周血IgA水平高于对照组( $P<0.05$ ),IgG及IgM含量差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 双歧杆菌可以改善极低出生体重儿的消化道症状,促进极低出生体重儿免疫功能的成熟和发展。

[中国当代儿科杂志,2011,13(12):944-946]

**【关键词】** 双歧杆菌;肠道功能;免疫;极低出生体重儿  
**【中图分类号】** R722.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2011)12-0944-03

## Effects of bacillus bifidus supplementation on the immunity in very-low-birth-weight infants

ZHU Hai-Juan, CAI Yan. Department of Neonatology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu 215002, China (Email:zhuhj777@sina.com)

**Abstract: Objective** To study the effect of bacillus bifidus supplementation on the immunity in very-low-birth-weight (VLBW) infants. **Methods** Fifty VLBW infants who were hospitalized in the neonatal intensive care unit were equally randomized into observed and control groups. The observed group received bacillus bifidus for 14 days after birth in addition to the conventional management, which was applied in the control group. The clinical indicators and relevant immunological parameters in the peripheral blood were observed. **Results** The times required for brine enema was significantly fewer in the observed group than in the control group ( $P<0.05$ ), while the incidence of diarrhea showed no significant difference ( $P>0.05$ ). In the observed group, the proportions of CD4<sup>+</sup>T lymphocytes and the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio increased, whilst the proportion of CD3<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>T lymphocytes showed no significant change. The levels of immunoglobulin A in the peripheral blood increased in the observed group, while the levels of immunoglobulin M and immunoglobulin G were not statistically changed in the observed group when compared with the control group. **Conclusions** Bacillus bifidus can improve gastrointestinal symptoms of VLBW infants and have a positive effect on their immunity.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(12):944-946]

**Key words:** Bacillus bifidus; Gastrointestinal function; Immunity; Very-low-birth-weight infant

肠道正常微生物群在维持人体健康中发挥重要的作用,双歧杆菌被认为是人类宿主最重要的有益菌,对机体肠道功能及免疫系统有调节及改善的作用<sup>[1-3]</sup>。新生儿各系统发育相对不成熟,早产儿尤其是极低出生体重儿作为新生儿的高危群体,肠道及免疫系统的发育尤不成熟,极易发生消化道疾病及各种感染,严重者可影响存活率。因此,如何采取有效措施促进极低出生体重儿消化及免疫系统功能成熟具有重要意义。本研究对极低出生体重儿补充双歧杆菌,观察临床消化道症状并检测相关免疫学指标,以探讨口服双歧杆菌对极低出生体重儿肠道功能和免疫状态的影响,以期双歧杆菌的应用提供更多的理论依据。

[收稿日期]2011-07-11;[修回日期]2011-08-19  
[作者简介]朱海娟,女,硕士,主治医师。

1 资料与方法

1.1 研究对象

苏州市立医院本部新生儿重症监护室(NICU) 2010 年1~12 月收治的极低出生体重儿50 例,男36 例,女14 例,剖宫产18 例,经阴道分娩32 例。纳入标准:①胎龄27~32 周的适于胎龄儿,出生体重1000~1499 g;②出生时无窒息,即Apgar 评分>7 分;③无出生缺陷,如心血管及消化道畸形;④未进行机械通气等特殊治疗;⑤生后2~3 d 开始鼻饲喂养。

1.2 治疗

50 名患儿按随机方式分成对照组和观察组( $n=25$ ),两组患儿在孕母年龄、并发症、胎龄、性别、分娩方式、出生体重、出生Apgar 评分等方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组除一般治疗,如抗感染、喂养及静脉营养液等治疗外,开奶后即给予口服双歧杆菌制剂丽珠肠乐0.35 g,鼻饲胃管服用,每日2 次,连续口服14 d。双歧杆菌制剂丽珠肠乐由丽珠集团丽珠制药厂生产,0.35 g/粒,含活菌数 $5\times10^7$  CFU/mL。对照组除一般治疗外,不予特殊治疗。该研究获得我院医学伦理委员会的批准,并获得家长书面知情同意。

1.3 监测指标

1.3.1 灌肠次数 记录患儿住院期间生理盐水灌肠次数及腹泻发生率。连续24 h 未排便即给予生理盐水灌肠。

1.3.2 免疫学指标 于生后16~17 d 抽取股静脉血2 mL,送本院免疫室由专人通过流式细胞仪及免疫比浊法监测T 细胞亚群和免疫球蛋白。

1.4 统计学分析

采用SPSS 12.0 统计软件进行分析,所有数据结果均以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$  检验或 $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 消化道情况

观察组患儿生理盐水灌肠次数( $2.9\pm1.9$  次)较对照组( $3.9\pm1.8$  次)明显减少( $t=2.149, P<0.05$ ),两组均无腹泻发生。

2.2 免疫学指标

2.2.1 T 淋巴细胞亚群值 观察组外周血中

CD4<sup>+</sup> 细胞比例和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值较对照组明显增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CD3<sup>+</sup> 及CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞比例与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 两组T 淋巴细胞亚群的比较 (% , $\bar{x}\pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | CD3 <sup>+</sup> | CD4 <sup>+</sup> | CD8 <sup>+</sup> | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> |
|------------|----------|------------------|------------------|------------------|------------------------------------|
| 对照组        | 25       | 65.4 $\pm$ 6.3   | 25.7 $\pm$ 5.7   | 13.9 $\pm$ 2.5   | 1.8 $\pm$ 0.4                      |
| 观察组        | 25       | 66.6 $\pm$ 7.0   | 27.6 $\pm$ 4.2   | 14.1 $\pm$ 2.6   | 2.0 $\pm$ 0.5                      |
| <i>t</i> 值 |          | 0.781            | 2.142            | 0.594            | 1.923                              |
| <i>P</i> 值 |          | 0.419            | 0.036            | 0.387            | 0.025                              |

2.2.2 免疫球蛋白水平 观察组IgA 水平较对照组明显增加,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),但IgG 及IgM 含量与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表2 两组免疫球蛋白水平的比较 (g/L,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | IgA             | IgG             | IgM             |
|------------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 对照组        | 25       | 0.48 $\pm$ 0.15 | 9.98 $\pm$ 1.23 | 0.49 $\pm$ 0.26 |
| 观察组        | 25       | 0.56 $\pm$ 0.26 | 9.84 $\pm$ 1.35 | 0.48 $\pm$ 0.32 |
| <i>t</i> 值 |          | 29.62           | 1.052           | 2.002           |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001          | 0.332           | 0.058           |

3 讨论

生理情况下,肠道双歧杆菌能够代谢胃肠道内广泛存在的寡糖并转化为醋酸和乳酸,降低肠道pH 值,促进肠黏膜免疫功能的发育、成熟,促进肠道蠕动,抑制致病菌生长<sup>[4]</sup>。新生儿出生时消化道内是无菌的,出生后细菌种类和数量迅速增加。早产儿肠道内菌群定值延迟,肠道内细菌种类缺乏,尤其是双歧杆菌及乳酸杆菌缺乏<sup>[5]</sup>,补充外源性双歧杆菌可促进早产儿肠道正常菌群的定植及优势化<sup>[6-7]</sup>。

本研究结果表明,观察组住院期间生理盐水灌肠次数较对照组明显减少,提示口服双歧杆菌可以改善早产儿消化道细菌定植,促进胃肠道蠕动,易于粪便的排出。

极低出生体重儿出生时胎龄多小于32 周,免疫系统发育不完善,免疫功能低下。反复院内感染是导致极低出生体重儿住院时间延长、死亡率增加的主要原因。动物实验及临床研究表明,口服双歧杆菌1~3 周,双歧杆菌活菌、细菌结构性分子及基因组DNA 等即可发挥免疫调节功能,明显增强机体特异性及非特异性免疫功能<sup>[8-10]</sup>。CD4<sup>+</sup> 细胞的主要

功能亚群为辅助性 T 细胞 (TH1), CD8<sup>+</sup> 细胞的主要功能亚群为杀伤性 T 细胞 (TH2), CD8<sup>+</sup> T 细胞亚群通过分泌 T 细胞因子抑制 CD4<sup>+</sup> 细胞功能。当 CD4<sup>+</sup> 细胞功能低下或 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值低于正常时, 机体免疫力下降, 易发生感染。IgA 是机体黏膜防御感染的主要效应因子, 在局部抗感染过程中起关键作用。分泌型 IgA 经肠黏膜上皮细胞释放到肠腔内, 和肠黏膜表面的正常菌群混合存在, 可减少致病性微生物在黏膜表面的附着, 中和细菌毒素, 限制细菌的繁殖, 维持肠道内的正常菌群的平衡, 既可抵御肠腔内的蛋白水解酶, 也不会激活补体。Gronlund 等<sup>[11]</sup> 对 0~6 个月的健康新生儿的研究发现, 肠道内双歧杆菌定植的时间越早, 外周血中 IgA 定向细胞含量可越早检测到, 随着双歧杆菌数目的增加, 外周血中 IgA 定向细胞的数量也逐渐增高。

本研究结果显示, 观察组 CD4<sup>+</sup> T 细胞比例和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T 细胞比值较对照组明显增加, 提示口服双歧杆菌可以刺激极低出生体重儿 T 淋巴细胞的增殖分化, 通过促进 TH1 细胞的机能和恢复 TH1/TH2 的平衡, 从而影响并改善免疫功能。观察组 IgA 含量较对照组明显增加, 说明口服双歧杆菌可以促进极低出生体重儿产生 IgA, 促进体液免疫的发展, 保护肠黏膜免疫免受外源性物质及病原体的侵害, 免疫系统的生长和发育和成熟有赖于抗原的刺激, 双歧杆菌可能作为抗原物质, 刺激了免疫系统的发育, 同时某些活性成分, 如肽聚糖、胞壁糖和脂多糖等, 可以通过肠道淋巴组织集合的抗原结合位点, 或者通过宿主体内的微生物群, 发挥免疫佐剂的作用, 产生抗原特异性 B 原淋巴细胞, 在生发中心繁殖后, 进一步分化成成熟浆细胞, 分泌 IgA, IgA 选择性与上皮细胞多聚体的 IgA 受体结合, 发挥黏膜保护作用<sup>[12]</sup>。本研究同时显示观察组 CD3<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞、IgG 及 IgM 含量与对照组比较差异无统计学意义, 可能是双歧杆菌对免疫系统的作用存在一定的选择性, 通过刺激各种细胞因子, 选择性刺激 TH1 细胞的分化和成熟; 新生儿的 IgG 主要由母体经胎盘供给, 3~4 周后自身才开始合成, 而本研究观察时间较短, 双歧杆菌的作用还未体现; 同时, 新生儿存在 Ig 类型转换受阻, TH/B 细胞间的 CD40L/CD40 交联式调解不成熟<sup>[13]</sup>, 导致 IgM 水平改变无统计学意义。其机理尚有待进一步研究。

综上所述, 口服双歧杆菌对极低出生体重儿的肠道功能及免疫功能有明显影响, 能增强免疫细胞活性, 增加免疫球蛋白, 发挥重要的免疫调节作用。但口服双歧杆菌用于早产儿尤其极低出生体重儿的长期安全性还需要进一步的观察研究。

## [参 考 文 献]

- [1] 杨锡强. 益生菌对免疫功能的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(9): 623-625.
- [2] Christensen HR, Frokner H, PESTKA JJ. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface makers in murine dendritic cells[J]. J Immunol, 2002, 168(6): 171-178.
- [3] Villari P, Sarnataro C, Iacuzio L. Molecular epidemiology of Staphylococcus epidermidis in a neonatal intensive care unit over a three-year period[J]. J Clin Microbiol, 2000, 38(3): 1740-1746.
- [4] 杨琳琳, 向健文, 李恺. 双歧杆菌对早产儿食道 pH 值的影响及临床意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(3): 75-76.
- [5] Schwiertz A, Gruhl B, Lobnitz M, Sudu N, Hans W. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed full-term infant[J]. Pediatr Res, 2003, 54(2): 393-399.
- [6] Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants[J]. Pediatrics, 2005, 115(1): 1-4.
- [7] 刘文君, 丁国芳. 益生菌与早产儿感染[J]. 中国新生儿科杂志, 2009, 63(5): 311-314.
- [8] 赖新峰, 王立生, 潘令嘉. 双歧杆菌对裸鼠的腹腔巨噬细胞激活作用的初步观察[J]. 中国微生态学杂志, 1999, 11(6): 336-337.
- [9] Tiollier E, Chennaoui M, Gomez-Merino D. Effect of a probiotics supplementation on respiratory infections and immune and hormonal parameters during intense military training[J]. Mil Med, 2007, 172(9): 1006-1011.
- [10] 王玲, 刘晓红, 任广利, 张攀. 双歧杆菌对窒息新生儿红细胞免疫功能的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2003, 15(1): 35-37.
- [11] Gronlund MM, Arvilommi H, Kero P, Bernet MF, Camp HJ, He F, et al. Importance of interstitial colonization in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 months[J]. Arch Dis Child, 2000, 83(5): 186-192.
- [12] 王丽杰, 刘春英, 孙梅, 吕庆杰. 血小板活化因子在幼年大鼠肠道免疫屏障功能损伤中的作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(1): 59-62.
- [13] 陈实, 吴仕孝, 李成荣. 新生儿 B 细胞 CD40 表达与 CD40 单抗诱导的 B 细胞功能[J]. 重庆医科大学学报, 1998, 23(2): 164-166.

(本文编辑: 王庆红)