

· 临床研究 ·

微生态制剂防治新生儿坏死性 小肠结肠炎病例对照研究

李联侨¹, 吴斌², 高璇璇¹, 王素香¹, 郑忠实¹, 许嘉玲¹

(1. 泉州市儿童医院新生儿科, 福建 泉州 362000; 2. 福建医科大学附属第一医院儿科, 福建 福州 350000)

[摘要] 目的 探讨新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)的危险因素及应用微生态制剂(培非康)预防 NEC 发生的有效性。方法 对 2002 年 1 月至 2005 年 5 月住院治疗的 2 528 例新生儿分为微生态制剂预防组与非预防组, 观察两组 NEC 的发病率; 以确诊 NEC 的患儿为病例组, 非 NEC 新生儿为对照组进行病例对照研究。结果 预防组 1 182 例中 6 例诊断为 NEC, 发病率 0.51%; 非预防组 1 346 例中 19 例发生 NEC, 发病率为 1.41%, 两组差异具有显著性($P < 0.05$)。条件 Logistic 回归分析提示: 胎龄、新生儿缺氧缺血性脑病、败血症及病情危重程度是危险因素; 微生态制剂的应用是保护因素。结论 避免 NEC 的危险因素, 预防性应用微生态制剂能够降低 NEC 发病率。

[中国当代儿科杂志, 2006, 8(6): 464-466]

[关键词] 坏死性小肠结肠炎; 微生态制剂; 危险因素; 新生儿

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2006)06-0464-03

Role of probiotics in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis: a case-control study

LI Lian-Qiao, WU Bin, GAO Xuan-Xuan, WANG Su-Xiang, ZHENG Zhong-Shi, XU Jia-Ling. Department of Neonatology, Children's Hospital of Quanzhou, Quanzhou, Fujian 362000, China (Email: mogenllq@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To assess the role of probiotics in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis (NEC) and to investigate the risk factors for NEC. **Methods** A total of 2 528 hospitalized neonates between January 2002 and May 2005 were assigned into either receiving prophylactic use of probiotics bifoco (Prevention group, $n = 1\ 182$) or without probiotics supplementation (Control group, $n = 1\ 346$). The incidence of NEC was compared between the two groups. The risk factors for NEC were investigated by conditional logistic regression multifactorial analysis. **Results** There were 19 cases of NEC in the Control group (1.41%), but only 6 cases in the Prevention group (0.51%) ($P < 0.05$). Gestational age ($OR = 5.521$), hypoxic-ischemic encephalopathy ($OR = 3.887$), septicemia ($OR = 4.854$) and critical illness scores ($OR = 5.989$) were the risk factors for NEC, while the prophylactic use of probiotics was an independent protective factor for NEC ($OR = 0.255$). **Conclusions** The prophylactic use of probiotics may reduce the incidence of NEC in neonates.

[Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(6): 464-466]

Key words: Necrotizing enterocolitis; Probiotics; Risk factor; Neonate

新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是发生于新生儿时期的严重疾患, 尤其好发于早产儿, 成为影响早产儿生命及生存质量的疾病之一。目前防治方法包括产前应用糖皮质激素; 补充免疫球蛋白制剂如 IgA 和 IgG; 营养因子谷氨酰胺等的应用; 细胞因子如表皮生长因子^[1]、肠三叶因子^[2]、C₁ 抑制剂、降钙素基因相关肽的干预; 以及应用微生态制剂。其中微生态制剂的应用是目前研究热点, 但大多数研究为基于动物实验研究而得出的结论, 国内临床研究报道甚少, 为客观评价预防性应用微生态制剂防治 NEC 的临床疗效, 本研究采

用病例对照研究方法有效控制其他因素混杂影响后探讨预防性应用微生态制剂预防 NEC 的作用。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象与分组

1.1.1 预防组 在获得家属签定知情同意书的情况下, 在入院后即开始预防性应用微生态制剂, 用药时间持续 72 h 以上的病例归入微生态预防组。

1.1.2 非预防组 未获得家属同意或其他原因

[收稿日期] 2006-05-22; [修回日期] 2006-06-29

[作者简介] 李联侨, 男, 硕士, 主治医师。主攻方向: 新生儿专业。

在入院后始终未用或住院时间 72 h 后因出现继发消化道感染才开始应用微生态制剂的病例归为非微生态预防组。

1.1.3 病例组 为 2002 年 1 月至 2005 年 5 月在泉州市儿童医院新生儿科住院治疗的 NEC 患儿。NEC 按《艾弗里新生儿病学》(第 7 版)诊断标准进行诊断和分度^[3]。

1.1.4 对照组 为同时期因其他疾病于泉州市儿童医院新生儿科住院治疗的新生儿。匹配条件为:与病例组同年龄、性别相同、同期住院治疗的非 NEC 患儿。两组资料按 1:4 比例进行配对;符合匹配条件者多于 4 个时以单纯随机抽样方法选取 4 例。

1.1.5 微生态制剂的标准与使用剂量 微生态制剂选用上海信谊药业有限公司生产的培菲康散剂(BIFOCO),每包含长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌分别不低于 1.0×10^7 菌落。每日 2 次口服,每次 0.5 包。早产儿鼻饲喂养的情况下予鼻饲药物,用药时间从入院起至出院。

1.2 调查方法与资料分析

制订统一的 NEC 发病危险因素调查表进行登记。调查内容包括:母亲职业、健康状况、妊娠高血压、产前使用糖皮质激素、胎次、分娩方式、宫内窘迫、多胎、脐带情况、羊水混浊、胎龄、出生体重、喂养

情况、病情危重程度^[4]、微生态制剂的应用及原发疾病等情况。根据资料性质先进行单因素配对资料 χ^2 分析及成组资料 χ^2 分析,筛选出关联因素,再用条件 Logistic 多元回归模型进行危险因素分析,计算其 χ^2 值、OR 值及 OR 95% CI。所有数据采用 SPSS 13.0 进行统计分析。

2 结果

2.1 基本情况

2002 年 1 月至 2005 年 5 月住院治疗患儿共有 2 695 例,剔除住院时间少于 72 h 的 167 例患儿,故符合本研究条件的新生儿确定为 2 528 例。预防组共 1 182 例,其中男 663 例,女 519 例;非预防组 1 346 例,其中男 711 例,女 635 例。两组在性别、年龄、早产儿、肺炎、败血症、HIE、颅内出血方面两组差异无显著性(均 $P > 0.05$),具有可比性,见表 1。微生态制剂预防 NEC 的疗效如表 2 所示,预防组的 NEC 发病率明显低于非预防组,差异具有显著性($P < 0.05$)。且非预防组有 9 例为 Bell I 级,6 例为 Bell II 级病例,4 例为 Bell III 级病例;预防组 4 例为 Bell I 级病例,2 例为 Bell II 级病例。按照匹配条件能够配到对照的 NEC 病例组共 20 例,故非 NEC 对照组为 80 例。

表 1 微生态预防组与非微生态预防组的一般资料对比

	性别		早产		肺炎		败血症		HIE		颅内出血	
	男	女	是	否	有	无	有	无	有	无	有	无
非预防组	711	635	319	1 025	945	401	265	1 081	331	1 015	204	1 042
预防组	663	519	266	918	377	805	247	935	256	926	187	995

表 2 微生态制剂预防 NEC 的效果

	NEC	非 NEC	总例数	发病率(%)
非预防组	19	1 327	1 346	1.41
预防组	6	1 176	1 182	0.51 ^a
合计	25	2 503	2 528	0.93

a 两组发病率比较 $\chi^2 = 5.252, P < 0.05$

2.2 影响 NEC 发生相关因素分析

2.2.1 单因素分析 NEC 的单因素分析显示:宫内窘迫、妊高征、早产、微生态制剂的应用、颅内出血、HIE、肺炎、败血症、血小板减少、胎龄、危重症评分、喂养方式与 NEC 有关联。见表 3。

2.2.2 NEC 发病因素的条件 Logistic 回归分析

以上述关联为基础,建立多元条件 Logistic 回归模型分析,确定 $\alpha = 0.05, \beta = 0.1$ 。结果有 5 个变量最

终进入 Logistic 回归方程,即危重症评分、HIE、胎龄、败血症是危险因素;1 个保护因素:微生态制剂的应用。其各因素的参数估计值见表 4。

3 讨论

本资料单因素分析提示,早产和胎龄两个变量在两组间有显著差别,早产是 NEC 发病的主要危险因素之一,肠管缺氧缺血是 NEC 发生的始动因素。宫内窘迫、妊高征、HIE、颅内出血、血小板的减少、病情的危重程度是 NEC 发生的危险因素,围产期的各种可导致肠管缺氧缺血的疾病均与 NEC 的发生密切相关。Buch^[5]在对 NEC 的病例对照研究中的单因素分析提示,低体温、RBC 增多症、呼吸衰竭等因素在两组间具有显著差异。

表3 NEC单因素分析结果

	宫内窘迫		妊高征		早产		微生态制剂应用		颅内出血		HIF		肺炎	
	有	无	有	无	是	否	有	无	有	无	有	无	有	无
对照组	66	14	4	76	33	47	50	30	20	60	27	53	37	43
NEC组	5	15	6	14	17	3	5	15	16	4	13	7	15	5
χ^2	25.692		11.111		12.250		9.091		21.007		6.510		5.298	
P	<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.05	

续表3

	败血症		血小板减少		胎龄(周)				危重症评分			喂养方式		
	有	无	有	无	<32	32~34	34~37	>37	>90	70~90	<70	母乳	人工	混合
对照组	8	72	2	78	13	12	14	41	28	27	5	47	18	15
NEC组	7	13	9	11	9	3	5	3	1	15	4	5	6	9
χ^2	7.843		25.338		46.585				19.721			8.47		
P	<0.01		<0.01		<0.05				<0.01			<0.01		

表4 影响 NEC 发生因素条件 Logistic 回归分析结果

指标	β	SE	Wald	P 值	OR 值(95% CI)
危重症评分	1.790	0.575	9.690	0.002	5.989(1.941~18.486)
微生态剂应用	-1.365	0.696	3.848	0.050	0.255(0.065~0.999)
HIE	1.358	0.678	4.006	0.045	3.887(1.029~14.686)
胎龄	1.709	0.717	5.674	0.017	5.521(1.353~22.524)
败血症	1.580	0.789	4.010	0.045	4.854(1.034~22.779)

多数研究表明肠内喂养与 NEC 的发生有关,特别是高渗食物喂养。本资料单因素分析显示不同的喂养方式在病例组与对照组之间有显著差异。由于 NEC 未见于肠内无菌的胎儿,故大多数学者认为细菌感染是产生 NEC 的重要病因。本研究中,变量肺炎和败血症与 NEC 的发生有较强的联系,说明感染是 NEC 发病的主要原因之一。Kliegman^[6]报道 NEC 患儿血培养检出多为革兰阴性杆菌。

尽管对 NEC 的病因和发病机制了解有限,人们试图通过多种措施预防高危新生儿发生 NEC,这些措施中包括肠道补充益生菌。最早 Butel^[7]报道一对3日龄的双胞胎,1例肠道以双歧杆菌定植为主,未发生 NEC,而另1例则以梭状芽孢杆菌定植为主而后发生 NEC。Caplan 等^[8]对益生菌防治新生大鼠 NEC 的作用进行系列研究,发现补充双歧杆菌能够降低新生大鼠模型 NEC 发病率。并认为补充双歧杆菌部分程度上是通过减轻内毒素血症及对磷脂酶 A₂(PLA₂)的影响下调炎症级联反应来减少 NEC 的发生。本研究预防组的 NEC 的发病率为 0.51%,非预防组为 1.41%,两组差异具有显著性。提示预防性的应用微生态制剂(培菲康)可以降低 NEC 的发病率,减轻 NEC 病情的严重程度。Hoyos 等^[9]亦报道对 NICU 新生儿预防性口服嗜酸性乳酸杆菌和婴儿型双歧杆菌可降低 NEC 发病率及其相关死亡

率。故通过补充益生菌可以促进新生儿肠道正常菌群的定植和优势化,从而对早产新生儿发挥有益作用,但还需要进行更大规模的临床研究试验验证其安全性和有效性^[11]。

[参 考 文 献]

[1] 毛志芹,李军,孙梅,胡国斌,张惠. 早产儿血清表皮生长因子测定的临床意义[J]. 中国当代儿科杂志,2005,7(3):243-244.

[2] 付春花,张丙宏,严彩霞,陈丽萍,麦根荣. 肠三叶因子对新生大鼠坏死性小肠结肠炎的保护作用[J]. 中国当代儿科杂志,2005,7(1):20-24.

[3] Taeusch HW, Balard RA. 艾弗里新生儿病学(影印版)[M]. 第7版. Harcourt Asia W. B. Saunders. 北京:科学出版社,2001,578-582.

[4] 中华医学会急诊学分会儿科学组,新生儿学组. 新生儿危重病例评分法[J]. 中华儿科杂志,2001,39(1):42.

[5] Buch NA, Ahmady SM, Ali SW, Hassan HM. An epidemiological study of neonatal necrotizing enterocolitis [J]. Saudi Med J, 2001, 22(3): 231-237.

[6] Kliegman RM. Models of the pathogenesis of necrotizing enterocolitis [J]. J Pediatr, 1990, 117(1 Pt 2):S2-5.

[7] Butel ML, Roland N, Hibert A, Popot F, Favre A, Tessedre AC, et al. Clostridial pathogenicity in experimental necrotizing enterocolitis in gnotobiotic quails and protective role of bifidobacteria [J]. J Med Microbiol, 1998, 47(5): 391-399.

[8] Caplan MS, Russell Tanya, Adler Luba. Bifidobacterial supplementation prevents NEC in newborn rats by modulation of the inflammatory Cascade 566 [J]. Pediatr Res, 1998, 43(Suppl 2): 99.

[9] Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium infantis to neonates in an intensive care unit [J]. Int J Infect Dis, 1999, 3(4): 197-202.

[10] 马红. 金双歧对早产儿坏死性小肠结肠炎预防作用的研究[J]. 中国微生态学杂志,2004,16(5):292-296.

(本文编辑:吉耕中)