

# 微生态制剂对早产儿肠道细菌定植的影响

任亚方 王琍琍

(安徽医科大学第一附属医院儿科,安徽 合肥 230022)

**【摘要】** 目的 探讨微生态制剂是否可减少早产儿肠道病原菌定植及肠源性感染的发生,为其临床应用提供理论依据。**方法** 将70例早产儿随机分成治疗组和对照组,每组35例。对照组仅常规护理和治疗,治疗组在此基础上于生后24 h内口服或经胃管注入酪酸梭菌二联活菌散,250 mg/次,2次/d。于入院时、入院后5 d、12 d及出院前行直肠拭子培养。收集每位早产儿的临床及实验室资料,进行统计学分析。**结果** 治疗组肠道细菌定植率入院后12 d及出院前分别为60%和51%,低于对照组的83%和80%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组排在前3位的定植菌均为肺炎克雷伯氏菌、大肠埃希氏菌、屎肠球菌。治疗组发生腹泻7例(20%),对照组16例(46%),两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组发生败血症2例(6%),对照组9例(26%),两组比较差异亦有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 酪酸梭菌二联活菌散可降低早产儿肠道病原菌的定植率,减少早产儿腹泻及败血症的发生。  
[中国当代儿科杂志,2010,12(3):192-194]

**【关键词】** 微生态制剂;细菌定植;早产儿

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)03-0192-03

## Effects of probiotics on intestinal bacterial colonization in premature infants

REN Ya-Fang, WANG Li-Li. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, China (Wang L-L, Email:wzhxiang@21cn.com)

**Abstract: Objective** To study the possible roles of probiotics in decreasing intestinal bacterial colonization rate and the incidence of enterogenic infections in premature infants. **Methods** Seventy premature infants were randomly assigned to two groups: probiotics and conventional treatment groups (control) ( $n = 35$  each). The probiotics treatment group was administered with oral *Clostridium butyricum* powder (250 mg, twice daily up to discharge) 24 hrs after birth except conventional treatment. Rectal swab cultures were done at admission, 5 and 12 days after admission, and before discharge. Clinical and laboratory findings were compared between the two groups. **Results** The intestinal bacterial colonization rate in the probiotics treatment group was lower than that in the control group 12 days after admission (60% vs 83%;  $P < 0.05$ ) and before discharge (51% vs 80%;  $P < 0.05$ ). *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Enterococcus faecium* were common colonization bacteria in the two groups. Diarrhea occurred in 7 cases (20%) in the probiotics treatment group compared with 16 cases (46%) in the control group ( $P < 0.05$ ). Two infants (6%) developed sepsis in the probiotics treatment group compared with 9 cases (26%) in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Probiotics can decrease intestinal bacterial colonization rate and the incidence of diarrhea and sepsis in premature infants.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12(3):192-194]

**Key words:** Probiotics; Bacterial colonization; Premature infants

新生儿尤其是早产儿、低出生体重儿没有建立起完善的微生态平衡、完整的肠粘膜屏障及成熟的免疫功能而致抵抗力低下,致病菌易穿过肠粘膜上皮进入组织、肠系膜淋巴结、器官和血流而引起肠源性感染,如腹泻、新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis, NEC)、败血症等而危及生命。本研究旨在探讨微生态制剂是否可减少早产儿肠道病原菌定植及肠源性感染的发生,为其临床应

用提供理论依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

2008年12月至2009年6月本院产科出生24 h内收入新生儿病房的早产儿70例,排除有先天畸形、早产儿呼吸窘迫综合征、重度窒息及感染因素

[收稿日期]2009-08-26; [修回日期]2009-10-29

[作者简介]任亚方,男,在读硕士研究生。

[通讯作者]王琍琍,主任医师。

者。男39例,女31例;平均胎龄 $33^{+4}$ 周( $29^{+3} \sim 36^{+4}$ 周);平均出生体重1745 g( $1\ 180 \sim 2\ 350$  g);随机分为对照组和治疗组,每组35例。两组性别、胎龄、出生体重、病情、肠外营养时间、开始喂养时间、喂养方式、抗生素使用种类及时间、住院时间等差异均无统计学意义,具有可比性。

### 1.2 研究方法

1.2.1 监测方式 所有对象于入院时、入院后5 d、入院后12 d及出院前行直肠拭子培养(无菌棉签蘸取无菌盐水湿润后,插入肛门2~3 cm,沿肠管轻轻转动15~30 s以便病原体吸附于拭子上,取出置于无菌试管中,接种到培养基内);当怀疑败血症时做血培养。详细记录每位早产儿的临床及实验室资料。

1.2.2 给药方法 治疗组在常规护理和治疗的基础上,于生后24 h内口服或经胃管注入生态制剂酪酸梭菌二联活菌散常乐康(山东科兴生物制品有限公司生产,国药准字S20020014)。这种制剂500 mg/袋,有效期内含酪酸梭状芽孢杆菌活菌数不低于 $1.0 \times 10^7$  CFU/克,含婴儿型双歧杆菌活菌数不低于 $1.0 \times 10^6$  CFU/克,250 mg/次,2次/d,用至出院,平均服用22 d(18~32 d)。

### 1.3 细菌培养和药敏试验

以血培养琼脂和麦康凯培养基为培养基,在37℃空气中培养18~24 h后进行进一步分离鉴定。单个菌落增殖后进行药敏实验,药敏实验采用纸片扩散法测定抑菌环直径,操作按照美国临床实验室

标准化委员会(CLSI)2007年版标准进行。

### 1.4 新生儿腹泻与败血症诊断标准

新生儿腹泻符合《诸福棠实用儿科学》第7版的小儿腹泻诊断标准<sup>[1]</sup>。新生儿败血症符合新生儿败血症诊疗方案中的诊断标准<sup>[2]</sup>。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 11.5软件进行,计数资料使用 $\chi^2$ 检验,计量资料使用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 定植菌种类及分布

共送检直肠拭子标本294份,培养阳性176株,阳性率为59.9%。对照组145份标本培养出细菌96株(66.2%),其中革兰阳性菌22株,革兰阴性菌74株;治疗组149份标本培养出细菌79株(53.0%),其中革兰阳性菌17株,革兰阴性菌62株。见表1。

### 2.2 不同入院时间细菌培养结果

在入院当天和入院第5天时两组病原菌定植率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );入院第12天治疗组病原菌定植率明显低于对照组,出院前治疗组病原菌定植率继续下降,对照组则无明显变化,两组病原菌定植率在这2个时间点比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 两组定植菌种类及分布情况 (株)

组别	革兰阳性菌						革兰阴性菌						
	屎肠球菌	粪肠球菌	铅黄肠球菌	表皮葡萄球菌	溶血葡萄球菌	肺炎克雷伯杆菌	大肠埃希氏菌	产气肠杆菌	阴沟肠杆菌	粘质沙雷杆菌	产酸肺炎克雷伯杆菌	鲍曼溶血不动杆菌	抗坏血酸克吕沃菌
对照组	12	3	2	2	3	35	23	9	3	2	1	1	0
治疗组	9	4	3	1	0	27	22	6	4	0	2	0	1

表2 治疗组与对照组直肠拭子细菌培养结果 [例(%)]

组别	例数	入院第1天	入院第5天	入院第12天	出院前
对照组	35	2(6)	32(91)	29(83)	28(80)
治疗组	35	3(9)	30(86)	21(60)	18(51)
$\chi^2$ 值		0.215	0.565	4.480	6.341
$P$ 值		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

### 2.3 定植细菌的耐药性

革兰阳性菌中,屎肠球菌是主要的定植菌,其对红霉素、环丙沙星全部耐药,对青霉素、氨苄青霉素耐药率90.9%,对万古霉素均敏感;革兰阴性菌中,肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希氏菌是主要定植菌,两者对8种常用抗生素耐药率见表3。

表3 主要革兰阴性菌对抗生素耐药情况 (%)

抗生素	大肠埃希菌耐药率	肺炎克雷伯菌耐药率
氨苄青霉素	100	100
阿莫西林/克拉维酸钾	72.9	27.1
头孢曲松	100	100
头孢噻肟	87.5	100
头孢西丁	74.3	25.0
头孢吡肟	92.3	100
替卡西林/克拉维酸钾	84.7	10.4
亚胺培南	0	0

### 2.4 肠源性感染情况

治疗组发生腹泻7例(20%),对照组16例(46%),两组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.245$ ,

$P < 0.05$ ); 治疗组发生败血症 2 例(6%), 对照组 9 例(26%), 两组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 3.882, P < 0.05$ ); 两组病例均无 NEC 发生。

### 2.5 不良反应

治疗期间两组均未观察到皮疹和胃肠道不良反应等。

## 3 讨论

近年来研究表明, 新生儿肠道内专性厌氧菌(主要是双歧杆菌和乳酸杆菌)的定植可产生一些抗菌物质, 如双歧杆菌肽、乳酸杆菌肽、乳酸链球菌肽等, 具有广泛的抗菌作用, 可抑制肠道中条件致病菌-革兰阴性杆菌(主要是兼性厌氧菌和需氧菌)的定植, 其次专性厌氧菌还可分泌短链脂肪酸来降低肠道的 pH 值和分泌抑菌肽, 抑制肠道兼性厌氧菌和外来菌的定植和生长<sup>[3]</sup>。Wenzl 等<sup>[4]</sup>研究发现, 新生鼠肠道定植菌以革兰阴性杆菌及革兰阳性球菌为主, 细菌定植率与肠道需氧菌数量呈正相关, 随肠道厌氧菌定植和数量的增加, 肠道微生物趋于平衡, 病原菌的定植率明显降低。

酪酸梭菌由日本学者宫入近治在 1933 年首先发现并报告, 它为革兰阳性厌氧菌, 存在于土壤、动物和人的肠道中, 具有很多功能, 如双歧杆菌的代谢产物乳酸、乙酸等短链脂肪酸必须在其作用下转化为酪酸才能发挥作用; 在肠道内产生 B 族维生素、维生素 K、淀粉酶等物质, 对人体有保健作用; 对肠黏膜的再生修复及肠免疫平衡起重要作用, 为早产儿早期补充酪酸梭菌与婴儿型双歧杆菌, 减少致病菌的定植提供了科学依据。

文献报道, 应用微生态制剂可促进早产儿肠道正常菌群的定植和优势化<sup>[5]</sup>。本研究发现早产儿生后 24 h 内病原菌定植率不足 10%, 而到第 5 天增至 85%~95%, 对照组与治疗组细菌定植率无明显差异; 随着服用酪酸梭菌二联活菌散的延长, 治疗组病原菌定植率在第 12 天明显降低, 出院前继续下降, 说明微生态制剂可以降低肠道病原菌的定植率, 并且随服用时间的延长这一效果更明显, 这与上述观点有相符之处。Lin 等<sup>[6-7]</sup>报道胎儿在宫内每天咽下约 150 mL 含有蛋白质、碳水化合物、免疫球蛋白和电解质的羊水而不引起 NEC 等感染性疾病, 而细菌的定植在这类疾病的发生中起重要作用, 口服微生态制剂可降低极低出生体重儿 NEC 及败血症的发病率。此外, 国内学者近来发现, 新生儿发生感染之前直肠拭子培养与血培养的病原菌具有一致性

(40%)<sup>[8]</sup>, 进一步说明新生儿败血症与肠道菌群失调导致病原菌移位侵入血液循环有关。本研究发现治疗组在住院过程中腹泻及败血症的发病率明显降低, 推测其机制可能与阻止细菌毒素和细菌穿过肠黏膜、清除潜在病原菌、增强宿主对细菌产物的免疫应答、抑制病原菌的生长有关, 从而降低肠源性感染的发生率。李联侨等<sup>[9]</sup>报道预防性应用微生态制剂能够降低 NEC 发病率, 但本研究未显示在降低 NEC 方面的效果, 这可能与样本量较少有关, 有待今后深入研究。

从早产儿肠道细菌定植菌的构成比结果来看, 二组定植菌均以革兰阴性菌杆菌为主, 其中肺炎克雷伯菌和大肠埃希氏菌最常见, 革兰阳性定植菌最多见的是屎肠球菌, 这与国内徐焱等<sup>[10]</sup>报道的结果一致, 表明微生态制剂可降低细菌的阳性率, 但不能改变定植菌的构成比。本组资料还显示, 屎肠球菌对红霉素、环丙沙星全部耐药, 对万古霉素均敏感, 仅个别菌株对一代头孢敏感; 革兰阴性菌对头孢菌素均高度耐药, 对亚胺培南高度敏感, 这是由于亚胺培南对这些细菌产生的广谱  $\beta$ -内酰胺酶和头孢菌素酶都高度稳定, 提示在临床工作中不宜将万古霉素、亚胺培南作为抗感染一线用药, 以保护其在治疗严重感染中的价值。

### [参 考 文 献]

- [1] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1289-1294.
- [2] 余加林, 吴仕孝. 新生儿败血症诊疗方案[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12): 897-899.
- [3] Rautava S. Potential use of probiotics in the neonate[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2007, 12(1): 45-53.
- [4] Wenzl HH, Schimpl G, Feierl G, Steinwender G. Time course of spontaneous bacterial translocation from gastrointestinal tract and its relationship to intestinal microflora in conventionally reared infant rats[J]. Dig Dis Sci, 2001, 46(5): 1120-1126.
- [5] Lee SJ, Cho SJ, Park EA. Effects of probiotics on enteric flora and feeding to tolerance in preterm infants[J]. Neonatology, 2007, 91(3): 174-179.
- [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] Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, et al. Oral probiotic prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter randomized controlled trial[J]. Pediatrics, 2008, 122(4): 693-700.
- [8] 徐焱, 张乐嘉, 戈海延, 王丹华. 新生儿重症监护病房的院内感染 638 例分析[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(6): 437-441.
- [9] 李联侨, 吴斌, 高璇璇, 王素香, 郑忠实, 许嘉玲. 微生态制剂防治新生儿坏死性小肠结肠炎病例对照研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(6): 464-466.
- [10] 徐焱, 王丹华, 徐英春. 新生儿重症监护病房部分定植细菌定植特点及变化规律[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(3): 209-212.

(本文编辑: 黄 榕)