

论著 · 临床研究

双歧杆菌对机械通气新生儿呼吸道和胃肠道的影响

吴香兰 李月凤 周北燕 吴丽娟 吴志军

(深圳市宝安区妇幼保健院新生儿科, 广东 深圳 518133)

[摘要] **目的** 观察双歧杆菌对机械通气新生儿呼吸道和胃肠道的影响。**方法** 将机械通气新生儿随机分为观察组($n=38$)和对照组($n=43$),观察组在机械通气后第2天开始鼻饲双歧杆菌1粒/d,连用7 d,对照组不予干预。观察两组胃液 pH、胃定植菌、喂养不耐受、体重增加、呼吸机相关性肺炎(VAP)发生比率及病原菌与胃定植菌同源性等情况。**结果** 观察组第3、5天及第7天胃液 pH ≤ 3 的比例均明显高于对照组($P<0.01$),而第5天及第7天胃细菌定植率均明显低于对照组($P<0.01$)。观察组喂养不耐受和 VAP 发生比例均低于对照组($P<0.05, P<0.01$),同时观察组 VAP 病原菌与胃定植菌同源率显著低于对照组($P<0.01$)。两组体重日增加量差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 双歧杆菌可降低胃酸度,减少胃定植菌和喂养不耐受发生,可间接阻断胃-口咽-呼吸道感染途径,从而减少 VAP 的发生。
[中国当代儿科杂志,2011,13(9):704-707]

[关键词] 双歧杆菌;机械通气;喂养不耐受;胃定植菌;呼吸机相关性肺炎;新生儿
[中图分类号] R722.13 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)09-0704-04

Effects of bifidobacteria on respiratory and gastrointestinal tracts in neonates receiving mechanical ventilation

WU Xiang-Lan, LI Yue-Feng, ZHOU Bei-Yan, WU Li-Juan, WU Zhi-Jun. Bao'an District Maternity and Child Health Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518133, China (Email: szwuxl2008@sina.com)

Abstract: Objective To study the effects of bifidobacterium on respiratory and gastrointestinal tracts in neonates receiving mechanical ventilation. **Methods** The eligible neonates were randomly assigned into two groups: observed ($n=38$) and control ($n=43$). The observed group was given bifidobacteria daily (one capsule per time, for 7 days) by nasal feeding from the next day after mechanical ventilation. Gastric pH, gastric bacteria colonization, feeding intolerance, weight gain, the incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP), and the homology between the bacteria isolated from intra-gastric colonization with those causing VAP were observed. **Results** The incidence of gastric pH ≤ 3 in the observed group was significantly higher than that in the control group 3, 5 and 7 days after mechanical ventilation ($P<0.01$). The rate of gastric bacteria colonization in the observed group was significantly lower than that in the control group 5 and 7 days after mechanical ventilation ($P<0.01$). The incidences of feeding intolerance and VAP in the observed group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05, P<0.01$, respectively). The rate of homology of the bacteria isolated from intra-gastric colonization with those causing VAP in the observed group was significantly lower than that in the control group ($P<0.01$). There were no significant differences in the weight gain between the two groups. **Conclusions** Bifidobacterium can decrease gastric pH, gastric bacteria colonization and feeding intolerance, thus blocks the infection route "stomach-oropharynx-respiratory tract" indirectly and decreases the incidence of endogenous VAP in neonates receiving mechanical ventilation.
[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (9):704-707]

Key words: Bifidobacterium; Mechanical ventilation; Feeding intolerance; Gastric colonization bacteria; Ventilator-associated pneumonia; Neonate

随着围产医学的发展,机械通气(mechanical ventilation, MV)在新生儿重症监护病房(NICU)使用增多,MV新生儿的喂养及呼吸道感染随之成为

重要课题。近年来提倡早期喂养,但MV患儿开奶后常发生喂养不耐受,出现各种消化道症状、体重不增及营养不足等问题,同时呼吸机相关性肺炎

[收稿日期]2011-04-06;[修回日期]2011-05-10
[基金项目]深圳市宝安区科技计划项目(No. 2008148)。
[作者简介]吴香兰,女,本科,副主任医师。

(ventilator-associated pneumonia, VAP) 的发生率也随之增加^[1]。本课题组前期研究发现我院新生儿科下呼吸道感染的病原菌中肠源性致病菌占近半数^[2]。研究显示,胃腔内细菌的逆向定植可能是口咽部致病菌定植的重要途径,容易形成胃-口咽-呼吸道的定植次序继而引起肺炎,胃定植菌是 VAP 病原菌主要来源之一^[3-5]。双歧杆菌可降低肠道 pH 值,产生抗菌物质,抑制肠道兼性厌氧菌和外来菌的定植和生长^[6]。那么双歧杆菌是否可以减轻胃腔内细菌的逆向定植,从而减少 VAP 的发生,目前少见报道。因此,本研究拟就双歧杆菌对机械通气新生儿呼吸道感染及胃肠道的影响进行观察,以期降低 VAP 的发生提供有力依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009 年 1 月至 2010 年 11 月入住我院 NICU,并在出生 24 h 内进行气管插管 MV、无感染的新生儿 81 例,其中男 62 例,女 19 例;胎龄 $26^{+4} \sim 40^{+3}$ 周,其中 <28 周 6 例,28 周 ~ 29 例,32 周 ~ 24 例,37 $\sim 40^{+3}$ 周 22 例。体重 1000 ~ 4300 g,其中 1000 g ~ 24 例,1500 g ~ 32 例,2500 ~ 4300 g 25 例。主要原发病依次为新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿窒息、羊水吸入综合征及胎粪吸入综合征、缺氧缺血性脑病及颅内出血等。

1.2 研究方法

将入选病例随机分为观察组($n=38$)和对照组($n=43$)。观察组在 MV 第 2 天起(足 24 h)鼻饲双歧杆菌单一活菌制剂(丽珠集团丽珠制药厂,0.5 亿个/粒)1 粒/d,分 2 次给药,连用 7 d;对照组除不给双歧杆菌制剂外,其余治疗均与观察组相同。两组胎龄、出生体重、性别、原发病、预防使用抗菌药物等差异均无统计学意义。

1.3 观察指标

①MV 第 1、3、5、7 天喂奶前的胃液 pH 值、胃定植菌;②喂养及营养情况:消化道症状、体重开始增加天数及日平均增加情况,黄疸高峰期及消退时间;③ VAP 病例确诊后立即送痰及胃液培养,进行细菌鉴定、药敏表型检查,以判断病原学与定植菌同源的可能性(根据耐药表型初步判断,在后续研究中进行分子生物学分型)。

1.4 采样方法

①胃液标本:用一次性无菌注射器在喂奶前 30 min 内(防止喂养因素影响 pH 值)经胃管取胃液

标本,立即置无菌试管中送培养;②痰标本:经气管导管取下呼吸道分泌物置无菌容器中送检。

1.5 诊断标准

VAP 的诊断参照《实用新生儿学》(第三版)^[7]、卫生部《医院感染诊断标准》^[8]及《临床医院感染学》^[9]:气管插管 MV 48 h 后,以及拔管后 48 h 内,出现呼吸增快,可伴有呻吟、呼吸暂停及反应差、体温不增等,肺部呼吸音粗糙或减低,可有湿罗音;气管分泌物增多,痰涂片及培养发现致病菌,伴有外周血白细胞增多或减少,胸片显示新发或进展的渗出性改变。内源性感染是指病原菌来源于宿主体内的感染,病因主要为原籍菌^[10],本研究将 VAP 病原菌与胃定植菌同源的病例认定为内源性感染。喂养不耐受按黄瑛等^[11]的判断标准,除外消化道先天畸形后具有下列 1 项即可确定:①呕吐 ≥ 3 次/d;②奶量不增或减少 >3 d;③胃潴留量 $>$ 前一次喂养量的 1/3。

1.6 仪器和试剂

采用美国 DADE BEHRING MicroScan-Walkaway 40 全自动细菌分析仪。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 12.0 进行统计学分析,数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 VAP 发生率的比较

81 例患儿中 59 例为早产儿(73%),共发生 VAP 25 例(31%)。其中观察组发生 VAP 5 例(13%, 5/38),对照组发生 VAP 20 例(47%, 20/43),两组 VAP 的发生比率差异有统计学意义($\chi^2 = 10.52, P < 0.01$)。

2.2 两组喂养不耐受率的比较

81 例患儿中,19 例出现喂养不耐受,其中早产儿 18 例,足月儿 1 例。观察组喂养不耐受率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。观察组与对照组中早产儿喂养不耐受的构成比分别为 18% (5/28)、42% (13/31),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.02, P < 0.05$);同时,观察组和对照组中胎龄 <32 周的早产儿喂养不耐受的构成比分别为 12% (2/17)、26% (5/19),差异也有统计学意义($\chi^2 = 5.00, P < 0.05$)。

2.3 两组胃液 pH、胃定植菌的比较

观察组第 3、5 天及第 7 天胃液 pH ≤ 3 的比例

均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$);观察组第5、7天胃细菌定植率均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表1。

表1 两组观察指标比较 [例(%)]

观察指标	对照组 (<i>n</i> = 43)	观察组 (<i>n</i> = 38)	χ^2 值	<i>P</i> 值
胃液 pH ≤ 3				
第3天	6(14)	16(42)	8.08	<0.01
第5天	9(21)	26(68)	18.54	<0.01
第7天	20(47)	32(84)	12.47	<0.01
胃定植细菌阳性				
第3天	16(37)	8(21)	2.53	>0.05
第5天	31(72)	15(40)	8.75	<0.01
第7天	32(74)	12(32)	14.92	<0.01
喂养不耐受	14(33)	5(13)	4.23	<0.05
体重增加 ≥ 15 g/d	27(63)	24(63)	0.01	>0.05
VAP 的发生	20(47)	5(13)	10.52	<0.01
VAP 病原菌与胃定植菌同源	15(75)	2(40)	8.00	<0.01

2.4 两组体重增加情况比较

观察组与对照组体重开始增加的天数分别为12 ± 6 d、12 ± 5 d,体重平均增加量分别为17 ± 12 g/d、17 ± 11 g/d,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组体重增加 ≥ 15 g/d 的比例差异亦无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.5 VAP 患儿痰液病原菌与胃定植菌同源性比较

25例VAP患儿病原菌中肠杆菌科细菌占56%(14/25)。观察组5例VAP患儿中,检测到肺炎克雷伯菌2株、铜绿假单胞菌2株;对照组20例VAP患儿中,检测到肺炎克雷伯菌9株、大肠埃希菌3株,铜绿假单胞菌2株,屎肠球菌及嗜麦芽黄单胞菌各1株。25例VAP患儿病原菌与胃定植菌疑似同源率为68%(17/25),其中观察组2株,均为肺炎克雷伯菌;对照组15株,分别为肺炎克雷伯菌9株,大肠埃希菌3株,屎肠球菌、嗜麦芽黄单胞菌及铜绿假单胞菌各1株。观察组VAP病原菌与胃定植菌同源率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表1。

3 讨论

初生婴儿胃肠道无细菌,胃液pH值较高,生后细菌迅速增加,2 d后先定居的需氧菌与兼性厌氧菌消耗氧气创造了厌氧环境,厌氧菌-双歧杆菌开始生长,并在5 d后成为优势菌^[12]。双歧杆菌具有维持肠道菌群平衡,增强免疫功能,促进食物消化吸收及肠道蠕动功能等作用^[13]。国外研究发现,极低出生体重儿肠道双歧杆菌定植很晚,数量很少,与住

院治疗中长期使用抗菌药物、延迟喂养、气管插管等有关^[14]。国内学者发现双歧杆菌能减少早产儿喂养过程中呕吐、胃潴留、腹胀,可促进体重增长及胃泌素和胃动素分泌,缩短达到全肠道喂养的时间,促进早产儿发育^[15-17]。本研究中观察组喂养不耐受比例显著低于对照组,证明了双歧杆菌可促进早产儿消化功能的成熟。

内源性感染主要来源于正常微生物群的比例失调、定位转移和二重感染^[18]。NICU中主要是早产儿,消化功能不完善,胃酸分泌少,喂养延迟,在气管插管MV时需留置胃管,极易发生胃内容物反流和细菌移位,为胃-口咽-下呼吸道途径的细菌转移创造了条件。同时因免疫功能低下,肠道正常菌群建立较晚,加之临床对MV的新生儿预防性使用抗菌药物(尤其是针对革兰阴性菌),杀灭正常菌群中敏感菌,筛选出耐药菌,打破原本脆弱的肠道微生态平衡,破坏了具有免疫屏障作用的肠道菌膜,使细菌数量、种类及定位等均发生变化,促使内源性感染的发生^[19]。本研究中VAP的致病菌56%为肠杆菌科细菌,与胃定植菌同源率达68%,提示以内源性感染为主。观察组第3、5天及第7天胃液pH ≤ 3的比例均明显高于对照组,同时第5、7天胃细菌定植率低于对照组,提示胃定植菌随胃液pH值下降而减少。观察组VAP发生比例显著低于对照组,病原菌与胃定植菌同源率也显著低于对照组,证明双歧杆菌有减少内源性VAP的作用。李华茵等^[3]认为影响胃腔革兰阴性菌定植的最主要因素是胃液pH值,正常人胃液pH为1.5~2.0,胃液里的盐酸可以杀死进入胃内的细菌,对维持胃和小肠内无菌或细菌低浓度状态均有重要意义。新生儿肠道专性厌氧菌(主要是双歧杆菌和乳酸杆菌)可降低肠道pH,并产生一些抗菌物质,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-革兰阴性菌(主要是兼性厌氧菌和需氧菌)及外来菌的定植和生长^[6]。因此,扶植正常菌群,减少胃内细菌定植,防止肠道细菌移位,合理使用抗菌药物,成为预防胃-口咽-下呼吸道感染的

[参 考 文 献]

[1] 周晓光,肖昕,农绍汉. 新生儿机械通气治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:223-232.
[2] 吴香兰,陈朝红,李月凤. 6395例住院新生儿医院感染情况调查[J]. 中华临床感染病杂志,2008,1(5):271-273.
[3] 李华茵,何礼贤,胡必杰,王葆青,张杏怡,陈雪华. 胃腔定植菌

在机械通气相关肺炎发病机制中作用[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(2): 112-116.

[4] 张庆玲, 刘明华, 王仙园, 府伟灵. 呼吸机相关性肺炎的预防和治疗[J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(8): 958-960.

[5] 张庆玲, 刘明华, 刘玉馥, 王仙园, 府伟灵. 呼吸机相关性肺炎胃源致病因子流行病学研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(1): 38-41.

[6] Rautava S. Potential uses of probiotics in the neonate[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2008, 12(1): 45-53.

[7] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 435-439.

[8] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准[S]. 北京, 2001.

[9] 徐秀华. 临床医院感染学[M]. 修订版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2005: 377-384.

[10] 李兰娟. 感染微生物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 7.

[11] 黄瑛, 邵肖梅, 曾纪骅, 赵瑞芳, 季志英, 袁红. 新生儿喂养困难与红霉素促胃肠动力的研究[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(11): 696-698.

[12] 王长文, 张岚, 马洪波. 双歧杆菌对肠道黏膜粘附及免疫调节功能的研究进展[J]. 吉林医学院学报, 2010, 31(02): 42-45.

[13] 康白. 双歧杆菌的微生物生态学及临床意义[J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(5): 310-312.

[14] Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development[J]. Acta Paediatr Suppl, 2003, 91(441): 48-55.

[15] 胡晓艳, 周于新, 徐颂周, 林月钰. 益生菌防治低出生体重儿早产儿喂养不耐受的临床观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(9): 693-695.

[16] 向建文, 杨琳琳, 杨杰. 口服益生菌对早产儿胃肠动力影响的临床研究[J]. 儿科药学杂志, 2009, 15(5): 19-21.

[17] 陈艳娟, 谢润华, 余文霞, 周伟. 微生态制剂对早产儿喂养不耐受及早期生长发育的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(14): 1108-1109.

[18] 陈春兰, 李兰娟. 感染微生物学的研究进展[J]. 国外医学·流行病学传染病学分册, 2005, 32(5): 271-273.

[19] 吴香兰, 缪小佟, 马丽亚, 李月凤. 新生儿呼吸机相关肺炎与肠道微生态[J]. 中国微生态杂志, 2009, 21(7): 670-671.

(本文编辑: 王庆红)

· 消息 ·

《中国当代儿科杂志》征订、征稿启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA) 和荷兰《医学文摘》(EM) 收录期刊。同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并被《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》全文收录。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有英文论著、中文论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例讨论、病例报告、专家讲座、综述等栏目。本刊也发表国外专家来稿, 附有详细的中文摘要。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月 15 日出版, 向国内外公开发行。中国标准刊号: ISSN 1008-8830, CN 43-1301/R。欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 12 元, 全年 144 元。邮发代号: 国内 42-188; 国外 3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统, 免收审稿费。审稿周期 4~6 周。欲浏览本刊或投稿, 请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部 邮编: 410008
电话: 0731-84327402 传真: 0731-84327922 Email: ddek7402@163.com
网址: [http:// www. cjcp. org](http://www.cjcp.org)