

血浆胃动素水平与早产儿喂养不耐受的相关性研究

孙凤杰¹ 黄润中² 徐婧¹ 柳国胜¹

(1. 暨南大学附属第一医院新生儿科, 广东 广州 510632;
2. 佛山市顺德区妇幼保健院新生儿科, 广东 佛山 528000)

【摘要】 目的 观察早产儿出生后血浆胃动素(MOT)水平的变化,探讨其与早产儿喂养不耐受(FI)的相关性,阐明早产儿FI可能存在的影响因素。方法 112例早产儿中59例为喂养耐受(feeding tolerance, FT)组,53例为喂养不耐受(FI)组,应用放射免疫法检测生后第1、4、7、14日的血浆MOT水平;收集FI组早产儿的临床资料行logistic多因素回归分析。结果 (1)早产儿FI组生后第1、4、7、14日血浆MOT水平明显低于FT组($P < 0.05$),MOT水平随胎龄、日龄、肠内喂养量的增加而逐渐升高;(2)早产儿胎龄越小,FI持续时间越长;(3)FI组早产儿生后第1日MOT水平与FI持续时间之间存在负相关($r = -0.913, P < 0.001$);(4)胎龄、产前使用糖皮质激素是FI的保护因素;宫内窘迫、胎盘异常和围生期感染是FI发生的危险因素。结论 血浆MOT水平变化可能与早产儿FI的发展过程密切相关,早期监测血浆MOT变化有助于尽早判断FI的发生。

[中国当代儿科杂志,2013,15(4):249-253]

【关键词】 胃动素;喂养不耐受;早产儿

Relationship between plasma motilin level and feeding intolerance in preterm infants

SUN Feng-Jie, HUANG Run-Zhong, XU Jing, LIU Guo-Sheng. Department of Neonatology, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China (Liu G-S, Email: tlg@jnu.edu.cn)

Abstract: Objective To observe changes in plasma motilin (MOT) level among preterm infants after birth, to investigate the relationship between plasma motilin level and feeding intolerance (FI), and to clarify the possible risk factors. **Methods** A total of 112 preterm infants were divided into feeding tolerance (FT) group ($n = 59$) and FI group ($n = 53$). Their plasma MOT levels were measured by radioimmunoassay on days 1, 4, 7 and 14 of life. The clinical data of FI group were collected and subjected to multivariate logistic regression analysis. **Results** Compared with the FT group, the FI group showed significantly lower plasma MOT levels on days 1, 4, 7 and 14 of life ($P < 0.05$), and there was a positive correlation between plasma MOT level and gestational age, age in days, and volume of enteral feeding in the FI group. The lower the gestational age, the longer the FI duration. There was a negative correlation between the plasma MOT level on day 1 of life and the FI duration ($r = -0.913, P < 0.001$). Gestational age and prenatal use of glucocorticoid were protective factors for FI, while fetal distress, placental abnormality and perinatal infection were risk factors for FI. **Conclusions** Change in plasma MOT level may be closely related to the development of FI in preterm infants. Early monitoring of plasma MOT level may be useful for predicting the occurrence of FI.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(4):249-253]

Key words: Motilin; Feeding intolerance; Preterm infant

近年研究显示,早产儿的发生率逐年增高^[1-2],由于部分早产儿生后尚无吸吮能力,给予鼻饲后可发生喂养不耐受(feeding intolerance, FI),特别是胎龄(gestational age, GA) < 32周的早产儿尤甚,表现为胃潴留、胃食管返流、呕吐、腹胀等,易致早产儿营

养不良,甚至引发宫外生长受限(extrauterine growth restriction, EUGR)^[3],引起大脑结构及功能的不可复性损害。胃动素(motilin, MOT)是一种重要的脑肠肽(brain gut peptide, BGP),由十二指肠和近端空肠黏膜隐窝的Mo细胞分泌。

[收稿日期]2012-11-05; [修回日期]2012-12-06
[基金项目]广东省自然科学基金(07005966)。
[作者简介]孙凤杰,女,博士研究生,主治医师。
[通信作者]柳国胜,教授。

新生儿期 MOT 水平与体重呈正相关, 婴儿期血中 MOT 水平高于其他时期且 MOT 参与长期的能量调节^[4]。动物实验显示, MOT 具有促进胃肠道运动及刺激食物摄入的作用; 芦惠等^[5]研究早产儿不同喂养方法对血浆 MOT 水平的影响中指出, 鼻十二指肠喂养和鼻胃管喂养早产儿血浆 MOT 水平均较喂养前显著增加, 且间断鼻十二指肠喂养是早产儿生后早期较适宜的喂养方法, 但关于各胎龄血浆 MOT 水平的变化趋势及与早产儿 FI 的相关性目前尚无报道, 故本研究以探明血浆 MOT 水平的变化与早产儿 FI 之间的关系为主旨, 同时阐明早产儿 FI 可能存在的影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

暨南大学附属第一医院和佛山市顺德区妇幼保健院 2008 年 10 月至 2009 年 4 月收治的早产儿共

112 例, GA 28⁺¹ ~ 36 周, 出生体重 (birth weight, BW) 1005 ~ 2400 g, 其中男 58 例、女 54 例; 出生时窒息 32 例, 产前使用糖皮质激素 54 例, 孕母异常 14 例 (其中妊娠期高血压综合征 5 例、妊娠期糖尿病 5 例、妊娠期消化性溃疡 4 例), 胎膜早破 44 例, 羊水异常 18 例 (羊水过多 5 例、羊水过少 4 例、羊水胎粪污染 9 例), 脐带异常 26 例 (脐带过短 3 例、脐带缠绕 9 例、脐带打结 6 例、脐带扭转 5 例、脐带脱垂 3 例), 胎盘异常 28 例 (前置胎盘 14 例、胎盘早剥 14 例), 宫内窘迫 18 例, 剖腹产 66 例; 合并高胆红素血症 47 例, 合并感染 47 例, 合并脑损伤 14 例, 合并贫血 66 例, 合并呼吸窘迫综合征 (RDS) 27 例; 使用肺表面活性物质 (PS) 34 例, 呼吸机辅助通气治疗 16 例。根据肠内喂养的耐受情况分为喂养耐受 (feeding tolerance, FT) 组和 FI 组, 两组间 GA 和 BW 差异无统计学意义 (表 1)。本研究获得暨南大学附属第一医院医学伦理委员会批准及家属知情同意。

表 1 FT 组与 FI 组 GA 和 BW 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GA ≤ 32 周			GA 33 ~ 34 周			GA 35 ~ 36 周		
		例数	GA(周)	BW(g)	例数	GA(周)	BW(g)	例数	GA(周)	BW(g)
FT 组	59	11	30.5 ± 0.9	1760 ± 140	21	34.0 ± 0.7	1980 ± 450	27	35.8 ± 0.4	2210 ± 230
FI 组	53	23	28.7 ± 0.8	1380 ± 250	20	33.1 ± 0.1	1462 ± 60	10	35.2 ± 0.2	1900 ± 110

入选标准: (1) 生后 12 h 内入院且住院 14 d 以上者; (2) 所有研究对象均除外胃肠道先天畸形。

FI 诊断标准^[6]: (1) 频繁呕吐 (≥ 3 次/d); (2) 奶量不增或减少 (> 3 d); (3) 胃潴留 (潴留量 > 前次喂养量的 1/3); 符合其中一条标准者即被归入 FI 组。

1.2 研究方法

1.2.1 喂养方法 喂养途径及方法根据中华医学会儿科学分会新生儿学组 2006 年早产儿管理指南进行^[7]。依据早产儿吸吮和吞咽功能的发育状况选择经口喂养或胃管鼻饲且采用早产儿配方奶, 于生后 2 ~ 6 h 内开始肠内喂养, 对吸吮吞咽功能不成熟或发生 FI 的早产儿选择经口或鼻进行胃管喂养、微量喂养 (MEN), 并给与非营养性吸吮 (NNS), 部分热量不足者由静脉营养补充。

1.2.2 标本的采集 于生后第 1 日开奶前采集静脉血 2 mL, 并分别于第 4、7、14 日晨 7 ~ 8 时喂奶前抽取空腹静脉血 2 mL, 注入预冷且含有 7.5% 草酸钠 (EDTA-Na2) 30 μL 和抑肽酶 40 μL 的试管中,

混匀、4.0 °C 3000 rpm 离心 10 min、分离血浆 1 mL、置入 -80 °C 保存。

1.2.3 MOT 测定 MOT 试剂盒采用解放军总医院东亚免疫技术研究所提供的¹²⁵I 标记的 MOT 放射免疫试剂盒, 依据说明书检测 MOT 的水平。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计学分析, 计量资料比较用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用完全随机设计资料的方差分析, 两样本均数间比较采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组早产儿生后 14 日内血浆 MOT 水平的变化

FT 组与 FI 组血浆 MOT 水平随出生后日龄增长而逐渐增高; 生后各时间点中 FI 组 MOT 水平均低于 FT 组 (*P* < 0.05), 见表 2。

表2 两组早产儿生后14日内血浆MOT水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数	d1	d4	d7	d14	F 值	P 值
FT 组	59	209 ± 32	268 ± 35	338 ± 44	447 ± 53	36.74	<0.001
FI 组	53	142 ± 20	173 ± 25	268 ± 27	365 ± 29	92.66	<0.001
t 值		4.31	5.42	3.34	3.35		
P 值		0.002	<0.001	0.008	0.007		

2.2 不同 GA 早产儿血浆 MOT 水平的比较

GA ≤ 32 周的 FT 组早产儿 MOT 水平在生后第 1 ~ 14 日明显高于同 GA 之 FI 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); GA 33 ~ 34 周以及 GA 35 ~ 36 周的 FT 组早产儿 MOT 水平在生后第 1 ~ 4 日明显高于 FI 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 生后第 7 ~ 14 日 FT 组与 FI 组早产儿 MOT 水平相当, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表3 不同 GA 早产儿 FT 组和 FI 组血浆 MOT 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

GA	日龄	FT 组		FI 组		t 值	P 值
		例数	MOT	例数	MOT		
≤ 32 周	d1	11	170 ± 26	23	111 ± 17	3.34	0.029
	d4	11	260 ± 36	23	149 ± 19	4.71	0.009
	d7	11	319 ± 38	23	208 ± 24	4.32	0.012
	d14	11	406 ± 51	23	291 ± 26	3.47	0.026
33 ~ 34 周	d1	21	212 ± 27	20	154 ± 11	3.45	0.026
	d4	21	241 ± 33	20	175 ± 18	3.05	0.038
	d7	21	299 ± 43	20	276 ± 34	0.72	0.514
	d14	21	395 ± 52	20	382 ± 41	0.34	0.749
35 ~ 36 周	d1	27	242 ± 26	10	192 ± 11	3.10	0.036
	d4	27	312 ± 38	10	227 ± 26	3.21	0.032
	d7	27	393 ± 42	10	385 ± 26	0.30	0.779
	d14	27	505 ± 50	10	499 ± 28	0.17	0.871

2.3 FI 组不同 GA 早产儿 FI 的持续时间

FI 组不同 GA 早产儿 FI 的持续时间不同 ($P < 0.05$), GA 越小者 FI 持续时间越长, 见表 4。

表4 FI 组早产儿发生 FI 的持续时间 ($\bar{x} \pm s$, d)

GA (周)	例数	FI 持续时间 (d)
≤ 32	23	20 ± 13
33 ~ 34	20	6 ± 4 ^a
35 ~ 36	10	5 ± 2 ^{a,b}
F 值		32.4
P 值		<0.05

a: 与 ≤ 32 周组比较, $P < 0.05$; b: 与 33 ~ 34 周组比较, $P < 0.05$

2.4 FI 组早产儿生后第 1 日血浆 MOT 水平与 FI 持续时间的相关性

FI 组早产儿生后第 1 日血浆 MOT 水平与 FI 的持续时间之间存在负相关 ($r = -0.913$, $P < 0.001$), 见图 1。

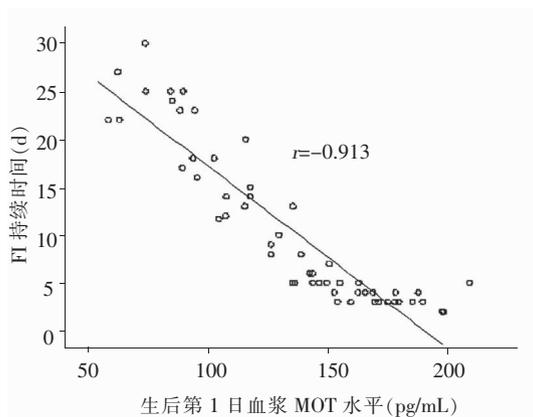


图1 FI 组生后第 1 日血浆 MOT 水平与 FI 持续时间的相关性

2.5 FI 组不同日龄早产儿肠内喂养量与血浆 MOT 水平的相关性

FI 组不同日龄早产儿生后第 1 ~ 14 日肠内喂养量随血浆 MOT 水平增加而增大, 且呈正相关关系 ($r > 0$, $P < 0.05$), 见表 5。

表5 FI 组早不同日龄产儿肠内喂养量与 MOT 水平的相关性

日龄	例数	肠内营养量 (mL/d)	MOT (pg/mL)	r 值	P 值
d1	53	19 ± 12	142 ± 20	0.49	<0.001
d4	53	56 ± 35	173 ± 25	0.47	<0.001
d7	53	100 ± 42	268 ± 27	0.45	<0.001
d14	53	154 ± 45	365 ± 29	0.45	<0.001

2.6 早产儿 FI 影响因素的 logistic 回归分析

结果显示, GA 和产前使用糖皮质激素是 FI 的保护因素, 既往有宫内窘迫、胎盘异常及围产期感染史的早产儿均可增加 FI 的发生率, 见表 6。

表6 早产儿喂养不耐受影响因素的 logistic 回归分析

影响因素	OR	P	OR 95% CI
GA	0.30	0.003	0.138 ~ 0.654
产前使用糖皮质激素	0.15	0.002	0.045 ~ 0.514
宫内窘迫	7.42	0.001	2.175 ~ 25.29
胎盘异常	6.86	0.003	1.903 ~ 24.75
围产期感染	5.19	0.002	1.845 ~ 14.61

3 讨论

早产儿发生 FI 的重要因素是胃肠道功能不成熟,胃肠激素对于胃肠道的发育以及功能调节具有关键性作用,研究表明 MOT 在胃肠道发育过程中有着重要的作用,与分布在胃肠道肌层和肠内神经丛的神经元细胞的 MOT 受体相结合,直接诱导平滑肌的收缩,通过诱导消化间期移行复合波(MMC)的产生来促进胃、十二指肠及小肠的排空^[8]; MOT 是启动消化间期胃肠道移行复合波的重要因素,消化间期移行性运动复合波 III 相(the phase III activity of migrating motor complex, MMC III)与血浆 MOT 的峰浓度同时出现,其含量水平在一定程度上反映了分泌细胞与神经元的生长发育状况^[9]。

本研究表明:GA 小的早产儿血浆 MOT 水平低,随着日龄的增加血浆 MOT 水平亦升高,与文献报道相一致^[10],提示早产儿给予肠内营养后可刺激肠道分泌 MOT,促进肠道运动功能的发育,短期内可满足肠内营养的需要。研究发现采用全胃肠道喂养的早产儿其血浆 MOT 水平大于健康成人水平,此与足月新生儿血浆 MOT 水平高于正常成人水平之研究结果相一致,但其发生机制尚未明确^[4]。本研究中 FI 和 FT 两组早产儿血浆 MOT 水平均随出生日龄的增大而升高,但 FI 组 MOT 水平在各时间点均低于 FT 组;生后第 1 日 MOT 水平越低,FI 的持续时间越长;生后 14 日内肠内喂养量与 MOT 水平呈正相关,且随着 MOT 水平的升高肠内喂养量也增加,肠内营养状况得以改善。

本研究发现,宫内窘迫、胎盘异常、围产期感染是 FI 发生的危险因素。既往有宫内窘迫的早产儿 FI 发生率高,其原因为:(1)宫内窘迫可引发机体的防御性反射,血液再分配、肠道血流量减少、肠道蠕动减缓;(2)应激条件下胃肠激素分泌异常,不适当的肠内喂养尚可诱发 FI,如若病情继续加重可出现胃肠功能衰竭、肠麻痹、诱发坏死性小肠结肠炎^[11],但其发病机制尚需证实;此外,胎盘作为一个内分泌器官,其分泌的肽类激素如人胎盘催乳素、抑制素、

生长因子和细胞因子等调控胎儿的生长发育,这些肽类激素直接作用于胚胎,参与细胞分化、增殖及组织器官的成熟^[12]。胎盘异常时胃肠道的发育可能受到一定的影响,导致 FI 的发生,但其发病机制尚未明确;围产期感染诱发早产儿 FI 的主要途径为:(1)血行感染,患感染性疾病的孕母其病原体入血经胎盘至胎儿;(2)上行感染,孕母阴道或宫颈的感染性疾病之病原体上行至子宫,引发羊膜炎;(3)治疗过程中创伤性操作(气管插管、留置胃管、中心静脉置管)及使用激素等均增加早产儿感染的风险。

GA 是 FI 的保护因素,即随着 GA 的增大,FI 的发生率亦降低;产前使用糖皮质激素亦是 FI 的保护因素,研究证实糖皮质激素对促进胎儿器官的发育和成熟具有重要作用,人工合成的糖皮质激素地塞米松可促进肺、胃、肠、肝、肾、胸腺等器官的发育成熟^[13],此外 Costalos 等^[14]研究发现产前应用糖皮质激素在胎儿期并不促进 MOT 的分泌增加,然而肠内喂养糖皮质激素组 MOT 水平明显高于对照组,且胃肠道蠕动加快、减低 FI 的发生。

MOT 受体激动剂红霉素应用于治疗 FI 的研究报道颇多^[15-16]; GA > 32 周的早产儿应用红霉素可显著减少胃潴留,尽早达到全胃肠道喂养,从而缩短静脉营养的应用时间;针对 GA < 32 周早产儿的治疗效果存在诸多争议。研究显示,给予健康成人胃内每分钟注入 2 ~ 4 pg/kg MOT,可显著提高胃窦的收缩频率,促进胃排空,但尚未报道胃肠道肌电活动的结果^[17]。本研究表明,FT 组 MOT 水平明显高于 FI 组且与肠内营养量呈正相关,由此推测引入外源性 MOT 可能改善早产儿胃肠动力状态,促进早产儿尽早达到全胃肠道营养,但尚需临床试验证实。

总之,早产儿血浆 MOT 水平与 GA 关系密切,GA 越小 MOT 水平越低,FI 的持续时间越长,因此生后监测血浆 MOT 水平有助于 FI 的预防与治疗,可能对于制定合理的早产儿喂养方案有一定的临床意义。

[参 考 文 献]

- [1] Hamilton BE, Miniño AM, Martin JA, Kochanek KD, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics; 2005[J]. Pediatrics, 2007, 119(2): 345-360.
- [2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 城市早产儿流行病学初步调查报告[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(1): 25-28.
- [3] Clark RH, Wagner CL, Merritt RJ, Bloom BT, Neu J, Young TE, et al. Nutrition in the neonatal intensive care unit: how do we reduce the incidence of extrauterine growth restriction? [J]. J Perinatol, 2003, 23(4): 337-344.
- [4] Savino F, Grassino EC, Fissore MF, Guidi C, Liguori SA, Silves-

- tro L, et al. Ghrelin, motilin, insulin concentration in healthy infants in the first months of life; relation to fasting time and anthropometry[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2006, 65(2): 158-162.
- [5] 芦惠,孙桂林,薛辛东,张家骥,张跃祥. 早产儿不同喂养方法时血浆胃动素变化的研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2004,12(2):77-78.
- [6] 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(4):696-698.
- [7] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 早产儿管理指南[J]. 中华儿科杂志,2006,44(3):188-191.
- [8] Savino F, Grassino EC, Guidi C, Oggero R, Silvestro L, Miniero R. Ghrelin and motilin concentration in colicky infants[J]. Acta Paediatr, 2006, 95(6): 738-741.
- [9] Feighner SD, Tan CP, McKee KK, Palyha OC, Hreniuk DL, Pong SS, et al. Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system[J]. Science, 1999, 284(5423): 2184-2188.
- [10] Zhang H, Yan Y, Shi R, Lin Z, Wang M, Lin L. Correlation of gut hormones with irritable bowel syndrome[J]. Digestion, 2008, 78(2-3): 72-76.
- [11] 黄瑛,邵肖梅,曾纪骅,赵瑞芳,季志英,袁红. 早期微量喂养对危重新生儿胃肠动力学的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2000,2(3):133-135.
- [12] Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus[J]. Endocr Rev, 2006, 27(2): 141-169.
- [13] Bryan SM, Hindmarsh PC. Normal and abnormal fetal growth[J]. Horm Res, 2006, 65(Suppl 3): 19-27.
- [14] Costalos C, Gounaris A, Sevastiadiou S, Hatzistamatiou Z, Theodoraki M, Alexiou EN, et al. The effect of antenatal corticosteroids on gut peptides of preterm infants—a matched group comparison: corticosteroids and gut development[J]. Early Hum Dev, 2003, 74(2): 83-88.
- [15] Aly H, Abdel-Hady H, Khashaba M, El-Badry N. Erythromycin and feeding intolerance in premature infants: a randomized trial[J]. J Perinatol, 2007, 27(1): 39-43.
- [16] Ng E, Shah VS. Erythromycin for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, 16(3): 1815-1817.
- [17] Luiking YC, Akkermans LM, Peeters TL, Nieuwenhuijs VB, Vanberge-Henegouwen GP. Effects of motilin on human interdigestive gastrointestinal and gallbladder motility, and involvement of 5HT3 receptors[J]. Neurogastroenterol Motil, 2002, 14(2): 151-159.

(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。辟有国外儿科研究、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。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。

为更好地与读者、作者进行沟通互动,我刊于2012年2月入驻国内著名医学媒体丁香园博客,网址:<http://i.dxy.cn/cjcp>。

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>