

布拉氏酵母菌预防早产儿坏死性小肠结肠炎的前瞻性研究

王 祥, 赵 赛, 杨丽娟, 程怀平, 潘成林, 田兆方*

(南京医科大学附属淮安第一医院新生儿科, 江苏 淮安 223300)

[摘要] 目的: 探讨预防性应用布拉氏酵母菌 (*Saccharomyces boulardii*, SB) 对早产儿坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 的保护作用及可能机制, 为新生儿科预防性应用 SB 防治 NEC 提供科学依据。方法: 采用随机、双盲、安慰剂对照的前瞻性研究评估预防性使用微生态制剂 SB 在降低早产儿 NEC 发病率方面的作用。选取 2011 年 7 月 1 日~12 月 31 日新入住南京医科大学附属淮安市第一医院新生儿科且符合病例选择标准的早产患儿共计 255 例作为研究对象, 随机分为 2 组, 治疗组喂以 SB, 每天 1 次, 持续 30 d (或至出院), 对照组喂以安慰剂。患儿分组情况对于临床医生设盲。观察达到完全肠内喂养时间及早产儿 NEC 发病率 (按 Bell 分级 ≥ 2 级)。结果: 共 239 例早产患儿被纳入研究队列, 2 组患儿例数及相关参数具有临床可比性。治疗组达到完全肠内营养时间为 (16.5 ± 6.7) d, 对照组为 (19.1 ± 6.2) d, 治疗组患儿达到完全肠内营养时间短于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。121 例治疗组中确诊为 NEC 者 1 例, 发病率 0.83%; 118 例对照组中确诊为 NEC 6 例, 发病率 5.08%。治疗组早产儿 NEC 发病率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 早产儿预防性应用 SB 可缩短达到完全肠内营养时间, 降低 NEC 发生率。

[关键词] 布拉氏酵母菌; 早产儿; 坏死性小肠结肠炎

[中图分类号] R725.7

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2013)05-669-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20130522

坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 是新生儿科最常见的消化道严重疾病, 众多学者研究认为早产、不合理喂养、肠道缺血、细菌感染及移位等危险因素激活炎症级联反应最终导致 NEC 的发生。国内外亦有较多口服益生菌制剂防治 NEC 的研究报道, 但相关研究多集中在双歧杆菌与乳酸杆菌方面, 而新生儿科预防性应用布拉氏酵母菌 (*Saccharomyces boulardii*, SB) 降低早产儿 NEC 发生率方面的大规模随机对照研究尚未见相关文献报道。故本研究旨在探讨 SB 对早产儿 NEC 的保护作用及可能机制, 为其防治 NEC 提供科学依据。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 纳入标准

2011 年 7 月 1 日~12 月 31 日期间新入住新生儿科的早产患儿。征得患儿家长同意并签署治疗知情同意书。

1.1.2 排除标准

①患有各种主要的先天性畸形者, 如复杂性先天性心脏病、消化道畸形等; ②生后诊断患各种可威胁生命的先天性宫内感染或染色体改变者; ③对 SB 过敏者; ④家长不同意参加该研究者。

1.1.3 剔除与终止病例标准

①入院后未满 24 h 尚未及行实验治疗即死亡病例; ②因过敏等不良反应或试验过程中出现严重的合并疾病如脓毒血症而被迫停止治疗者; ③资料不全影响数据分析者; ④患儿家长中途要求退出研究者。

1.1.4 最终入选病例情况

治疗组 121 例、对照组 118 例。2 组患儿在孕母产前使用激素、羊水早破 > 12 h、剖宫产、双胎、性别、小于胎龄儿、出生体重、胎龄、1 分钟及 5 分钟 Apgar 评分方面均具有可比性。

1.2 方法

2 组患儿入院后均予积极的病因治疗及对症处理。自入院 24 h 起, 治疗组服用 SB 散剂 (商品名亿活, 法国百科达制药, 批号: S20100086, 0.25 g/粒), 每次 1 粒, 每天 1 次; 对照组服用安慰剂 (本院制剂室制备, 成分为麦芽糊精, 外包装与治疗组完全一致)。喂服或鼻饲喂养至住院后第 30 天 (或至出院),

[基金项目] 淮安市科技局科技计划 (指导性) 项目 (HASZ 2012014)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: lyh0729@163.com

NEC 确诊标准参照有关文献^[1],将 Bell 分级 ≥ 2 级纳入最终确诊的 NEC 病例。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理。计数资料比较采用 χ^2 检验。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较用 t 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2 组患儿在达到完全肠内营养时间及早产儿

NEC 发生率方面差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。而在开始肠道喂养时间、完全肠内营养时间及恢复出生体重时间等方面的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$,表 1)。2 组住院期间在抗生素的使用、气管插管、肺泡表面活性物质、氧疗使用等方面的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组早产儿均未见不良反应。

3 讨论

SB 作为目前临床上唯一的一种非致病性真菌

表 1 2 组患儿肠内喂养及 NEC 发生率比较

观察指标	治疗组 ($n = 121$)	对照组 ($n = 118$)	χ^2 或 t 值	P 值
开始肠道喂养时间(d)	3.5 ± 1.9	3.8 ± 1.7	-1.287	0.200
完全肠内营养时间(d)	16.5 ± 6.7	19.1 ± 6.2	-3.833	0.002
恢复出生体重时间(d)	16.6 ± 2.7	17.1 ± 2.5	-1.486	0.140
确诊 NEC [$n(\%)$]	1(0.83)	6 (5.08)	4.200	0.040

类微生态制剂,国外学者已经对其治疗急性感染性腹泻、预防和治疗抗生素相关性腹泻方面做了相应的研究^[2-3],2008 年被欧洲急性小儿胃肠炎诊治循证医学指南列为 II (B)类药物推荐使用。此外亦有关于小鼠 NEC 模型中补充 SB 后可改善由缺氧再灌注导致肠损伤的组织学证据^[4],但临床上尚未有应用 SB 预防早产儿 NEC 的大规模随机对照试验的相关研究文献报道。

NEC 是新生儿期最常见和最具破坏性的消化道疾病。近年来,各种各样的预防策略已被接受或正在应用于针对其发病机制的临床实践中,益生菌制剂的应用一直是研究的热点。有充分证据表明母乳喂养和在出生体重超过 1 000 g 的极低出生体重儿中使用益生菌制剂对于预防 NEC 发生富有成效^[5]。但在新生儿病房尤其重症监护病房,由于早产儿、危重患儿众多,考虑到早产儿经常存在喂养不耐受及危重患儿因病情需要经常采取禁食、全胃肠外营养措施的现实情况,母乳喂养方案在临床医疗过程中显得较难实施,故益生菌制剂的临床应用显得尤为重要。2012 年美国儿外科临床试验委员会循证医学证据亦支持在出生体重小于 2 500 g 的早产儿中预防性使用益生菌制剂可减少 NEC 的发生^[5]。其中因为双歧杆菌和乳酸杆菌是人体肠道正常菌群的主要菌种,在临床和科研工作中的研究亦最多,如 Fernández 等^[6]研究报道服用含乳酸杆菌和双歧杆菌的益生菌制剂可降低极低出生体重儿 NEC 的发生率。李函等^[7]亦有预防性应用微生态制剂金双歧

可明显降低早产儿 NEC 患病率的研究报道。但目前临床常见的益生菌制剂如培菲康、妈咪爱等最大的缺点是需要 2℃~8℃冷藏保存,否则会失效或药效减低;此外该类药物由于多是活菌制剂,不宜空腹服用,且需尽量避免与抗生素同时使用,因而制约了该类益生菌制剂的临床应用。而 SB 作为目前临床上唯一使用的真菌类益生菌制剂,研究发现其具有独特的药理作用:可耐受胃酸、胆汁和各种消化酶,在胃肠道中可迅速达到高浓度并保持稳定水平;同时因其天然对抗生素耐药致不能被普通抗生素灭活,是一个良好的调整胃肠功能的定植菌,此外其常温下保存不影响疗效,临床使用方便。故本研究选择 SB 研究其对早产儿 NEC 的预防作用。

众多 Meta 分析证实益生菌制剂对 NEC 具有保护作用^[8-10],而本组结果亦提示服用 SB 后,其定植在肠腔可降低早产儿 NEC 发病率。研究认为作用机制可能与 SB 下调结肠内致病性大肠杆菌、肠球菌和葡萄球菌,上调乳酸杆菌、双歧杆菌及酵母菌等相关,而后者与其它的微生物种群一起促进肠道菌群的生态平衡^[11]。这与 Alfaleh 等^[10]的大样本 Meta 分析结果相一致。最近 Tiago 等^[12]通过电子显微镜行体外及小鼠消化道肠上皮细胞研究发现,SB 可通过将大肠杆菌、鼠伤寒沙门菌、伤寒杆菌等致病菌吸附于自身细胞表面,阻止其与肠上皮细胞特定受体结合进而发挥防御其入侵宿主的作用。此外亦有小鼠 NEC 模型中补充 SB 后可改善肠损伤的组织学证据,认为其保护作用是通过减少炎症介质血小板活

化因子的释放实现的^[13]。

分子生物学研究发现肠道共生菌不仅能改变肠黏膜免疫、屏障功能的基因表达,还能增加肠运动功能及改善神经传导^[14]。本研究设定当人工喂养奶量逐渐增加至 150 ml/(kg·d)时即为达到完全肠内营养时间,此时配方奶提供能量可大致满足机体生长发育所需^[15],肠运动功能臻于完善。研究结果提示服用 SB 可缩短早产患儿达到完全肠内营养时间。目前认为其与 SB 可减少病原菌在肠黏膜的吸附、改善肠黏膜屏障功能、保护患儿免遭缺血肠损伤及下调核转录因子- κ B 介导的炎症反应等有关^[16]。

此外安全性方面一直是小早产儿中预防性使用益生菌制剂时无法回避的问题,最近 1 项关于益生菌安全性的大规模循证医学调查认为短期益生菌干预治疗并不会增加不良反应的发生率,但是其安全性方面仍缺少足够的证据。此外益生菌制剂也是侵袭性疾病的潜在病因,在抵抗力低下的人群如婴幼儿、老年人及免疫功能低下者更需谨慎使用。Costalos 等^[11]研究报道将 SB 应用于出生 3 d 的健康早产儿,与使用麦芽糊精对照组相比,胃肠耐受性良好且无明显不良反应。本研究中所有患儿对口服或鼻饲 SB 均耐受良好,提示预防性使用 SB 是安全可靠的。但鉴于本次研究样本量仍偏小、时间偏短,且缺乏长期多中心的随机对照研究证据,故其在今后临床应用中的安全性仍是关注的重点。

[参考文献]

[1] 邵肖梅,叶鸿瑁,邱小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2011:479

[2] Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea[J]. J Clin Gastroenterol,2011,45(Suppl):S149-153

[3] Can M,Beşirbellioğlu BA,Avcı İY,et al. Prophylactic *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea;a prospective study[J]. Med Sci Monit,2006,12(4):119-122

[4] Akisu M,Baka M,Yalaz M,et al. Supplementation with *Saccharomyces boulardii* ameliorates hypoxia/reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis in young mice [J]. Eur J Pediatr Surg,2003,13(5):319-323

[5] Downard CD,Renaud E,St Peter SD,et al. Treatment of necrotizing enterocolitis;an American pediatric surgical

association outcomes and clinical trials committee systematic review [J]. J Pediatr Surg,2012,47 (11):2111-2122

[6] Fernández-Carrocer LA,Solis-Herrera A,Cabanillas-Ayón M,et al. Double-blind,randomised clinical assay to evaluate the efficacy of probiotics in preterm newborns weighing less than 1500 g in the prevention of necrotizing enterocolitis[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed,2013,98(1):F5-9

[7] 李 函,乔立兴,黄 莉,等. 应用微生态制剂预防早产儿坏死性小肠结肠炎 412 例[J]. 实用儿科临床杂志,2011,26(8):622-623

[8] Mihatsch WA,Braegger CP,Decsi T,et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants[J]. Clin Nutr,2012,31(1):6-15

[9] Wang Q,Dong J,Zhu Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants;an updated meta-analysis of 20 randomized,controlled trials[J]. J Pediatr Surg,2012,47(1):241-248

[10] Alfaleh K,Anabrees J,Bassler D. Probiotics reduce the risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants;a meta-analysis[J]. Neonatology,2010,97(2):93-99

[11] Costalos C,Skouteri V,Gounaris A,et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii* [J]. Early Hum Dev,2003,74(2):89-96

[12] Tiago FC,Martins FS,Souza EL,et al. Adhesion to the yeast cell surface as a mechanism for trapping pathogenic bacteria by *Saccharomyces probiotics*[J]. J Med Microbiol,2012,61(Pt 9):194-207

[13] Akisu M,Baka M,Yalaz M,et al. Supplementation with *Saccharomyces boulardii* ameliorates hypoxia/reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis in young mice [J]. Eur J Pediatr Surg,2003,13(5):319-323

[14] Lee JS,Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis[J]. Semin Neonatol,2003,8(6):449-459

[15] Ben XM. Nutritional management of newborn infants: practical guidelines[J]. World J Gastroenterol,2008,14(40):6133-6139

[16] Claud EC. Probiotics and neonatal necrotizing enterocolitis[J]. Anaerobe,2011,17(4):180-185

[收稿日期] 2013-01-04