

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.12.009

❖ 临床研究 ❖

# 喂养不耐受早产儿肠道菌群、血管活性肠肽、胃泌素及胃动素水平与喂养不耐受的相关性分析

刘诗芳<sup>1</sup>, 吴丙美<sup>2</sup>, 赵怡然<sup>3</sup>

(唐山市人民医院, 1. 公共卫生科; 2. 儿科; 3. 唐山市妇幼保健院儿科, 河北 唐山 063001)

**【摘要】目的:** 分析喂养不耐受早产儿肠道菌群、血管活性肠肽(VIP)、胃泌素(GAS)及胃动素(MOT)与喂养不耐受的相关性。**方法:** 回顾性分析82例早产儿的临床资料, 根据早产儿是否发生喂养不耐受分为不耐组( $n=31$ )与对照组( $n=51$ )。收集其相关资料进行比较, 采用Pearson相关性分析早产儿肠道菌群、VIP、GAS及MOT水平变化与喂养不耐受的关系。**结果:** 出生7d时, 不耐组早产儿肠道双歧杆菌、乳杆菌水平低于对照组( $P<0.05$ ); 不耐组肠道双歧杆菌、乳杆菌水平增加量低于对照组( $P<0.05$ ); 不耐组早产儿VIP、GAS及MOT水平低于对照组( $P<0.05$ ); 不耐组早产儿VIP、GAS及MOT增加量低于对照组( $P<0.05$ ); 经Pearson相关性分析显示, 早产儿喂养不耐受与其双歧杆菌、乳杆菌及VIP、GAS、MOT增长水平负相关( $P<0.05$ )。**结论:** 早产儿肠道菌群、VIP、GAS及MOT低水平与喂养不耐受密切相关, 可通过检测上述指标水平实施干预措施。

**【关键词】** 早产儿; 喂养不耐受; 肠道菌群; 血管活性肠肽; 胃泌素; 胃动素

**【中图分类号】** R722.6 **【文献标志码】** A

## Correlation analysis of intestinal microbiota, vasoactive intestinal peptide, gastrin and motilin levels with feeding intolerance in preterm infants with feeding intolerance

LIU Shi-fang<sup>1</sup>, WU Bing-mei<sup>2</sup>, ZHAO Yi-ran<sup>3</sup>

(1. Department of Public Health; 2. Department of Pediatrics, Tangshan People's Hospital; 3. Department of Pediatrics, Tangshan Maternal and Children Health Hospital, Tangshan 063001, Hebei, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the correlation between intestinal microbiota, vasoactive intestinal peptide (VIP), gastrin (GAS) and motilin (MOT) and feeding intolerance in preterm infants with feeding intolerance. **Methods:** The clinical data of 82 premature infants born were collected retrospectively. The premature infants were divided into intolerance group ( $n=31$ ) and control group ( $n=51$ ) according to the presence or absence of feeding intolerance. Their basic information was collected through questionnaire survey. Pearson correlation analysis was conducted to explore the relationship between changes in gut microbiota, VIP, GAS and MOT levels and feeding intolerance in premature infants. **Results:** On 7 day after birth, the levels of bifidobacteria and lactobacilli in the intolerance group were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). Meanwhile, the growth levels of intestinal bifidobacteria and lactobacillus in the intolerant group were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). On 7 day after birth, the levels of VIP, GAS and MOT in the intolerance group were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). The growth levels of VIP, GAS and MOT in the intolerant group were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis found that feeding intolerance in premature infants was negatively correlated with the increases in bifidobacteria, lactobacilli, VIP, GAS and MOT ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Low levels of gut microbiota, VIP, GAS and MOT in premature infants are closely related to feeding intolerance. Intervention measures can be taken after detecting the levels of these indicators.

**【Key words】** Premature infant; Feeding intolerance; Gut microbiota; Vasoactive intestinal peptide (VIP); Gastrin (GAS); Motilin (MOT)

早产儿是指胎龄低于37周的活产新生儿, 其各器官发育情况及适应能量均较足月新生儿差, 存活

率也相对更低, 但近年来随着临床产科技术的不断进步, 早产儿存活率已明显提高<sup>[1]</sup>。喂养不耐受是

早产儿的常见并发症,其主要受早产儿消化系统发育不足,胃肠功能较为紊乱等因素影响,患儿主要表现为腹胀、频繁呕吐、喂食困难等,导致患儿无法摄入充足的营养物质,从而对其生长发育产生严重不良影响,甚至可引发坏死性小肠结肠炎等严重并发症,对患儿生命安全产生威胁<sup>[2-3]</sup>。但目前关于早产儿喂养不耐受的发生机制临床尚未明确,而肠道菌群变化是影响胃肠功能的重要因素,有益肠道菌群平衡对胃肠功能的恢复具有促进作用。有研究<sup>[4]</sup>表示,肠道菌群可能与早产儿喂养不耐受存在一定关联。血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)为广泛分布于消化道的胃肠神经肽类物质,其对于消化道发育及运动等功能均具有一定调节作用<sup>[5]</sup>。胃泌素(gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MOT)为消化系统分泌的重要激素之一,其分泌水平异常也是导致胃肠功能紊乱的重要因素<sup>[6]</sup>。目前关于早产儿胃肠激素变化与喂养不耐受的相关报道较少。因此本研究拟对早产儿肠道菌群、VIP、GAS及MOT变化与喂养不耐受的相关性进行分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2021年1月至2024年1月唐山市人民医院分娩的82例早产儿的临床资料,根据早产儿是否发生喂养不耐受分为不耐组( $n=31$ )与对照组( $n=51$ )。早产儿喂养不耐受诊断标准<sup>[7]</sup>,符合以下任一种情况即可诊断:(1)存在1次胃残余量较上次喂养量的50%高;(2)至少存在2次胃残余量较上次喂养量的30%高;(3)胃残余量较每日总喂养量的10%高。纳入标准:(1)胎龄为28~36周;(2)生命体征稳定,出生时Apgar评分 $\geq 8$ 分;(3)临床资料完整。排除标准:(1)存在先天性消化道畸形或肿瘤;(2)存在遗传代谢性病变;(3)合并重症感染;(4)合并坏死性小肠结肠炎;(5)存在需外科介入的消化道疾病;(6)合并凝血功能异常造成的消化道出血;(7)妊娠期间母体存在抗生素服用史;(8)合并需行抢救的严重窒息。本研究已取得医院伦理委员会审批。

### 1.2 方法

收集早产儿的基本资料,包括早产儿胎龄、性别、分娩方式、出生体质量、出生5 min时Apgar评分、开奶时间、喂养方式、母体妊娠合并症。同时收集早产儿出生24 h内及出生7 d时肠道菌群、VIP、GAS及MOT等实验室指标检测资料。其中肠道菌群检测方法为,留取早产儿出生24 h内自然排出的新鲜粪便标本及出生第7 d所排出的新鲜粪便标

本,提取粪便标准中细菌总DNA,然后经荧光定量PCR反应检测双歧杆菌和乳杆菌数量。VIP、GAS及MOT等血清指标检测,分别于早产儿出生24 h内及出生7 d采集外周静脉血,以3 000 r/min的转速离心10 min,离心半径为8 cm,分离血清,于-80℃环境下保存,通过放射免疫法检测早产儿VIP、GAS及MOT水平。

### 1.3 观察指标

(1)两组早产儿一般资料;(2)两组早产儿出生24 h内及7 d肠道菌群水平;(3)两组早产儿出生24 h内及7 d血清VIP、GAS及MOT水平;(4)早产儿肠道菌群、VIP、GAS及MOT水平变化与喂养不耐受的相关性。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0统计软件完成数据处理与分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 $\chi^2$ 检验;计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较用独立样本 $t$ 检验,组内比较采用配对样本 $t$ 检验;不符合正态分布以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较用Mann-Whitney  $U$ 检验。早产儿肠道菌群、VIP、GAS及MOT水平变化与喂养不耐受的关系用Pearson相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组早产儿一般资料比较

两组早产儿性别、年龄、分娩方式、出生体质量、出生5 min Apgar评分、开奶时间、喂养方式、母体妊娠合并症比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 两组早产儿一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)]$

资料	不耐组( $n=31$ )	对照组( $n=51$ )	$t/\chi^2/Z$ 值	$P$ 值
性别			0.084	0.772
男	16(51.61)	28(54.90)		
女	15(48.39)	23(45.10)		
胎龄(周)	32.00(31.00,33.00)	32.00(31.00,34.00)	-0.097	0.923
分娩方式			1.056	0.304
自然分娩	11(35.48)	24(47.06)		
剖宫产	20(64.52)	27(52.94)		
出生体质量(kg)	1.76 $\pm$ 0.18	1.81 $\pm$ 0.15	-1.333	0.186
5 min Apgar评分(分)	9.00(8.00,10.00)	9.00(8.00,10.00)	-0.293	0.770
开奶时间(h)	24.50(23.00,25.00)	24.00(23.00,25.50)	-0.652	0.514
喂养方式			0.503	0.778
母乳	6(19.35)	8(25.81)		
配方奶	8(15.69)	11(21.57)		
母乳+配方奶	17(54.84)	32(62.75)		
母体妊娠期高血压			0.038	0.846
有	6(19.35)	9(17.65)		
无	25(80.65)	42(82.35)		

续表 1

资料	不耐组 (n=31)	对照组 (n=51)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
母体妊娠期糖尿病			0.190	0.663
有	4(12.90)	5(9.80)		
无	27(87.10)	46(90.20)		
母体胎膜早破			0.316	0.574
有	5(16.13)	6(11.76)		
无	26(83.87)	45(88.24)		
母体羊水异常			0.409	0.522
有	3(9.68)	3(5.88)		
无	28(90.32)	48(94.12)		

## 2.2 两组早产儿出生 24 h 内及 7 d 肠道菌群水平比较

出生 24 h, 两组早产儿肠道双歧杆菌、乳杆菌水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 出生 7 d, 两组早产儿双歧杆菌、乳杆菌水平均较出生 24 h 内升高, 不耐组早产儿双歧杆菌、乳杆菌水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 比较两组早产儿出生 24 h 内及 7 d 肠道菌群水平 ( $\bar{x} \pm s, \text{cfu/g}$ )

分组	双歧杆菌		乳杆菌	
	出生 24 h	出生 7 d	出生 24 h	出生 7 d
不耐组 (n=31)	6.08 ± 0.21	7.91 ± 0.21 *	5.25 ± 0.26	7.46 ± 0.20 *
对照组 (n=51)	6.11 ± 0.18	8.36 ± 0.26 *	5.21 ± 0.32	8.07 ± 0.29 *
t 值	-0.632	-8.220	0.631	-11.172
P 值	0.529	<0.001	0.530	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组出生 24 h 内比较。

## 2.3 两组早产儿出生 24 h 内及 7 d 血清 VIP、GAS 及 MOT 水平比较

出生 24 h 内, 两组早产儿 VIP、GAS 及 MOT 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 出生 7 d, 两组早产儿 VIP、GAS 及 MOT 水平均较出生 24 h 内升高, 不耐组 VIP、GAS 及 MOT 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 比较两组早产儿出生 24 h 内及 7 d 血清 VIP、GAS 及 MOT 水平 [ $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$ ]

分组	VIP (pg/mL)		GAS (ng/L)		MOT (pg/mL)	
	出生 24 h 内	出生 7 d	出生 24 h 内	出生 7 d	出生 24 h 内	出生 7 d
不耐组 (n=31)	186.39 ± 16.98	199.32 ± 17.58 *	251.00(235.00, 271.00)	309.00(297.00, 321.00) *	200.29 ± 20.95	210.00(197.00, 241.00) *
对照组 (n=51)	191.80 ± 16.20	213.27 ± 17.52 *	255.00(237.00, 272.00)	382.00(364.00, 398.00) *	200.92 ± 21.64	255.00(233.00, 265.00) *
t/Z 值	-1.442	-3.493	-0.368	-6.987	-0.130	-5.171
P	0.153	0.001	0.713	<0.001	0.897	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组出生 24 h 内比较。

## 2.4 早产儿肠道菌群、VIP、GAS 及 MOT 水平变化与喂养不耐受的相关性分析

经 Pearson 相关性分析显示, 早产儿喂养不耐受与其双歧杆菌、乳杆菌及 VIP、GAS、MOT 增长水平负相关 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 早产儿肠道菌群、VIP、GAS 及 MOT 水平变化与喂养不耐受的相关性分析

因素	r 值	P 值
双歧杆菌	-0.436	<0.001
乳杆菌	-0.442	<0.001
VIP	-0.408	<0.001
GAS	-0.419	<0.001
MOT	-0.457	<0.001

## 3 讨论

早产儿由于在母体发育时间不足, 导致其多个器官功能尚未完全成熟, 因此其吮吸能力也相对较差, 多数早产儿常需要借助肠内喂养提供营养支持<sup>[8]</sup>。

本研究显示, 出生 7 d, 不耐组早产儿肠道双歧杆菌、乳杆菌水平较对照组低, 不耐组不同时间双歧杆菌、乳杆菌水平增加量也较对照组低, 表明喂养不

耐受可影响早产儿肠道菌群的建立。肠道菌群与人体属于一种共生关系, 其帮助机体维持肠道屏障功能, 还可提供一定营养作用, 并且在代谢反应、免疫应答等方面也参与重要作用, 因此肠道菌群对人体健康具有重要影响<sup>[9-10]</sup>。如果肠道菌群稳态被打破, 其对于致病菌定植的阻抗作用下降, 从而容易引发相关疾病, 如炎症性肠病等<sup>[11]</sup>。而早产儿发生喂养不耐受后, 其体内肠道菌的丰度与多样性均明显下降。这提示早产儿肠道菌群变化与喂养不耐受的发生存在一定关联。肠道菌群在新生儿体内的建立是一个缓慢推进的动态变化过程, 而早产儿属于新生儿中的特殊群体之一, 其相较于足月儿更容易受到胎龄、开奶时间、医疗操作、药物等因素的影响, 从而也更容易对体内肠道菌群的定植能力和定植时间产生影响, 进而可对肠道内微生物的种类多样性产生影响<sup>[12]</sup>。而肠道菌群在机体内的定植出现异常后, 可导致免疫抑制性蛋白水平升高, 从而对早产儿免疫系统的发育成熟形成障碍, 降低早产儿对于炎症反应的抵抗作用。同时肠道菌群定植异常也可影响肠道屏障功能的形成, 从而容易导致更多病原菌进入并定植于早产儿的肠道远端, 对肠道上皮细胞

产生侵袭和损伤,进而对肠道能量和物质代谢产生影响,诱发肠道炎症反应,破坏肠黏膜,并且致病菌释放的肠毒素也可进一步增加肠黏膜通透性,促使更多肠道微生物及毒素穿过肠道屏障,引发一系列炎症病变<sup>[13]</sup>。

本研究显示,出生 7 d,不耐组早产儿 VIP、GAS 及 MOT 水平较对照组低,不耐组双歧杆菌、乳杆菌水平增加量也较对照组低,表明早产儿喂养不耐受与其胃肠激素水平存在一定关联。早产儿胃肠功能紊乱是导致其发生喂养不耐受的重要因素之一,而胃肠道激素对于胃肠道发育及功能均存在重要调节作用。VIP 最早可于胚胎孕 10 周时出现,并最早经由肌间神经丛分泌,并对于胎儿消化道上皮细胞生长具有促进作用,可对其增值分化进行调节;在胚胎孕 25~30 周,主要分泌于黏膜下神经丛,此阶段主要对胎儿黏膜下层腺细胞的分泌功能进行调节。而随着孕 30 周后胎儿的发育,VIP 分泌水平也逐渐升高。而早产儿在母体发育时间较足月新生儿短,其 VIP 分泌水平也相对更低,且在早产儿开始喂养后,含有 VIP 的肠粘膜神经细胞及神经胶质细胞水平可明显随之增加,从而对于小肠功能的发育和成熟具有重要促进作用。因此,早产儿宫内营养量越高,VIP 水平也相对越高,从而越有利于肠道功能发育<sup>[14]</sup>。此外,早产儿胃肠功能发育不成熟可导致 GAS、MOT 等胃肠激素分泌水平不足,而胃肠激素对于胃肠功能也具有重要调节作用。因此早产儿胃肠功能容易进入一种不良循环。MOT 主要由小肠上部 EC2 细胞分泌释放,其对消化期间的肌电活动具有激发作用,从而有利于促进胃肠道的运动功能<sup>[15]</sup>。而 GAS 则经由 G 细胞分泌,其对于整个胃肠道系统几乎均存在调节作用,从而有利于促进胃肠道的分泌与运动功能<sup>[16]</sup>。但当早产儿 GAS、MOT 等胃肠激素的分泌不足时,容易诱发胃肠功能紊乱,从而增加早产儿胃肠不耐受发生风险。且本研究经 Pearson 相关性分析,发现早产儿喂养不耐受与其双歧杆菌、乳杆菌及 VIP、GAS、MOT 增长水平负相关。结果进一步表明通过调节早产儿肠道菌群平衡,刺激胃肠激素分泌释放,可降低其喂养不耐受发生风险。

综上,早产儿发生喂养不耐受与其肠道有益菌群植入较低、胃肠激素分泌不足等因素相关。

## 参考文献

[1] Dinerstein A, Aspres N, Nieto R, *et al.* Presence of metabolic syn-

drome markers in very low birth weight ex-premature infants during early adolescence[J]. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2024, 37(7): 613–621.

- [2] 邱玉芬,高晓燕,赵丹,等. 喂养不耐受的低出生体重早产儿肠道菌群动态变化研究[J]. *重庆医学*, 2023, 52(5): 672–675, 680.
- [3] 郑水英,罗艳赞. 早产儿喂养不耐受的临床表现及相关影响因素[J]. *中国儿童保健杂志*, 2023, 31(4): 461–464.
- [4] 任建东,李军,严洁,等. 晚期早产儿喂养不耐受肠道菌群研究[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(4): 255–259.
- [5] Goksu AY, Kocanci FG, Akinci E, *et al.* Microglia cells treated with synthetic vasoactive intestinal peptide or transduced with LentiVIP protect neuronal cells against degeneration[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2024, 59(8): 1993–2015.
- [6] 庄肇滕,陈怡,余炳取,等. 高毒力幽门螺杆菌感染对结直肠癌瘤患者血清胃泌素、胃动素表达及预后的影响[J]. *重庆医学*, 2022, 51(13): 2203–2207.
- [7] 何洋,李文星,唐军,等. 早产儿喂养不耐受临床诊疗指南(2020)[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(10): 1047–1055.
- [8] Pétursdóttir D, Holmström G, Larsson E. Strabismus, stereoacuity, accommodation and convergence in young adults born premature and screened for retinopathy of prematurity[J]. *Acta Ophthalmologica*, 2022, 100(3): e791–e797.
- [9] Tabata K, Ikarashi N, Shinozaki Y, *et al.* Effect of the gut microbiota on the expression of genes that are important for maintaining skin function: analysis using aged mice[J]. *Journal of Dermatology*, 2024, 51(3): 419–428.
- [10] 肖玲,文海燕,许伟恒,等. 危重症患者肠道微生态失衡与凝血系统功能紊乱的交互作用及肠道微生态调整的改善作用[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(1): 45–49.
- [11] Sastre M, Cimbaló A, Mañes J, *et al.* Gut microbiota and nutrition: strategies for the prevention and treatment of type 2 diabetes[J]. *Journal of Medicinal Food*, 2024, 27(2): 97–109.
- [12] 黄佩怡,敖当,蔡娜莉. 早产儿生命早期肠道菌群的建立及其相关疾病研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(3): 360–363.
- [13] 赵力锐,徐艳,叶黎离,等. 未足月胎膜早破早产儿早发败血症肠道菌群的特征及临床意义[J]. *徐州医科大学学报*, 2021, 41(4): 289–294.
- [14] Ghimire M, Cai R, Ling L, *et al.* Increased pyramidal and VIP neuronal excitability in rat primary auditory cortex directly correlates with tinnitus behaviour[J]. *Journal of Physiology*, 2023, 601(12): 2493–2511.
- [15] 芦秦梅,张金双,魏金霜,等. 双歧杆菌联合胃肠安丸与针刺对儿童功能性胃肠病的疗效及对 MOT、5-HT 的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(12): 842–846.
- [16] 林莉,刘佳昊,蔡添才,等. 布拉氏酵母菌散与硫糖铝口服液混悬液联合治疗慢性胃炎的疗效及对血清 SS、EGF、GAS、肠道菌群的影响[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2023, 63(2): 54–58, 92.

(收稿日期:2024-06-01

修回日期:2024-07-13)