

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.02.011

❖ 临床医学研究 ❖

双歧杆菌四联活菌联合微量喂养治疗早产儿喂养不耐受的疗效及其对胃肠功能和血浆 ghrelin、CCK 水平的影响

毛妍, 薛莉莎, 殷得莉

(十堰市太和医院·湖北医药学院附属医院新生儿科, 湖北 十堰 442000)

【摘要】目的: 探究双歧杆菌四联活菌联合微量喂养治疗早产儿喂养不耐受的疗效及其对胃肠功能和血浆胃饥饿素 (ghrelin)、胆囊收缩素 (CCK) 水平的影响。**方法:** 纳入 120 例喂养不耐受早产儿为研究对象, 按照干预方式不同将其分为喂养组 ($n=60$, 采用微量喂养治疗) 和活菌组 ($n=60$, 采用双歧杆菌四联活菌联合微量喂养治疗)。对比两组患儿临床疗效、恢复情况 (恢复喂养耐受时间、达到正常体质量时间、腹胀消失时间、呕吐消失时间)、治疗前后胃肠功能 (胃动素、ghrelin、CCK)、肝功能 [白蛋白、总胆红素 (TBIL)] 及不良事件发生率。**结果:** 活菌组疗效总有效率 (96.67%) 高于喂养组 (86.67%) ($P<0.05$); 活菌组各项恢复时间均低于喂养组 ($P<0.05$); 治疗后, 两组患儿胃动素、ghrelin、白蛋白水平均上升 ($P<0.05$), CCK、TBIL 水平均下降 ($P<0.05$), 且活菌组胃动素、ghrelin、白蛋白均高于喂养组 ($P<0.05$), CCK、TBIL 水平均低于喂养组 ($P<0.05$); 活菌组不良事件总发生率 (3.33%) 低于喂养组 (15.00%) ($P<0.05$)。**结论:** 双歧杆菌四联活菌联合微量喂养可有效治疗早产儿喂养不耐受, 改善胃肠功能, 降低不良事件发生率, 值得临床应用。

【关键词】 早产儿; 喂养不耐受; 双歧杆菌四联活菌; 微量喂养; 胃肠功能

【中图分类号】 R722 **【文献标志码】** A

Efficacy of bifidobacterium quadruple viable bacteria combined with micro-feeding on feeding intolerance in premature infants and its influence on gastrointestinal function and plasma ghrelin and CCK levels

MAO Yan, XUE Li-sha, YIN De-li

(Department of Neonatology, Shiyuan Taihe Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyuan 442000, Hubei, China)

【Abstract】 Objective: To explore the efficacy of bifidobacterium quadruple viable bacteria combined with micro-feeding in the treatment of feeding intolerance in premature infants and its influence on gastrointestinal function and plasma ghrelin and cholecystokinin (CCK) levels. **Methods:** A total of 120 premature infants with feeding intolerance were included, and were divided into feeding group ($n=60$, micro-feeding therapy) and viable bacteria group ($n=60$, bifidobacterium quadruple viable bacteria combined with micro-feeding therapy) by different intervention methods. The clinical efficacy, recovery status (feeding tolerance recovery time, normal body mass recovery time, abdominal distension disappearance time, vomiting disappearance time), gastrointestinal function (motilin, ghrelin, CCK) and liver function [albumin, total bilirubin (TBIL)] before and after treatment and incidence rates of adverse events were compared between the two groups. **Results:** The total efficacy in viable bacteria group was higher than that in feeding group (96.67% vs. 86.67%, $P<0.05$). The recovery time of each item was shorter in viable bacteria group than that in feeding group ($P<0.05$). After treatment, the levels of motilin, ghrelin and albumin in the two groups were increased ($P<0.05$) while the levels of CCK and TBIL were decreased ($P<0.05$). The motilin, ghrelin and albumin levels in viable bacteria group were higher in viable bacteria group ($P<0.05$), the levels of CCK and TBIL were lower compared to feeding group ($P<0.05$). The total incidence rate of adverse events in viable bacteria group was lower than that in feeding group (3.33% vs. 15.00%, $P<0.05$). **Conclusion:** Bifidobacterium quadruple viable bacteria combined with micro-feeding can effectively treat feeding intolerance in premature infants, improve gastrointestinal function and reduce the incidence rates of adverse events. It is worthy of clinical promotion and application.

【Key words】 Premature infants; Feeding intolerance; Bifidobacterium quadruple live bacteria; Micro-feeding; Gastrointestinal function

基金项目: 湖北省自然科学基金项目 (2015CBD03174)

作者简介: 毛妍 (1990 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: my1203802164@163.com

早产儿喂养不耐受主要与早产儿肠道发育不成熟有关,临床多表现为奶汁消化障碍、腹胀、呕吐等,往往会导致新生儿全肠内营养时间延迟,住院时间延长,严重影响新生儿生存状态^[1]。早期微量喂养治疗是改善喂养不耐受早产儿胃肠道结构及有关功能的重要治疗方案,尽管肠外营养支持能使喂养不耐受早产儿得以生存,但肠内营养能够有效改善早产儿生长发育状态^[2]。研究^[3]发现,微量喂养在一定程度上可缓解早产儿喂养不耐受,但疗效有待提高,部分患儿胃肠道内由于缺乏双歧杆菌等有益菌,导致其在喂养过程中仍易发生不良事件,影响营养摄取,因此强化改善喂养不耐受早产儿胃肠道微环境具有重大意义。双歧杆菌四联活菌片作为肠道菌群调节药物可有效补充患儿胃肠道缺失的有益菌,并促进胆红素向尿胆原的转换及代谢过程,改善机体胆红素肠肝循环,强化新生儿胃肠功能,对早产儿喂养不耐受大有裨益^[4]。因此,本研究欲探究双歧杆菌四联活菌联合微量喂养对改善早产儿胃肠功能和血浆生化指标水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2022 年 7 月至 2023 年 12 月十堰市太和医院收治的 120 例喂养不耐受早产儿为研究对象。按照干预方式不同将其分为喂养组($n=60$)和活菌组($n=60$)。喂养组与活菌组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合早产儿标准,妊娠满 28 周至不满 37 足周期间出生;(2)符合指南^[5]确诊为早产儿喂养不耐受;(3)呕吐 ≥ 3 次、腹胀、胃残留量超过前次喂养量的 1/3, >2 mL/kg;(4)奶量不增加或减少等,上述满足 1 项或多项;(5)临床资料完整;(6)家属签署知情同意协议。排除标准:(1)先天发育不全;(2)肝肾功能障碍;(3)免疫功能障碍;(4)合并肿瘤等;(5)无法配合完成治疗或随访。本研究符合赫尔辛基宣言要求。

表 1 两组患儿一般资料比较 $[\bar{x}\pm s, n(\%)]$

资料	喂养组($n=60$)	活菌组($n=60$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.302	0.583
男	34(56.67)	31(51.67)		
女	26(43.33)	29(48.33)		
胎龄(周)	33.17 \pm 1.26	33.21 \pm 1.18	0.179	0.858
体质量(kg)	1 731.83 \pm 153.82	1 768.18 \pm 120.89	1.439	0.153
5 min Apgar 评分(分)			0.370	0.543
4~7	7(11.67)	5(8.33)		
8~10	53(88.33)	55(91.67)		

1.2 方法

两组早产儿均进行暖箱保温、抗感染治疗、微泵输液、维持血糖水电解质及酸碱平衡,并实时监测生命体征。喂养组采用微量喂养治疗:选择美赞臣安婴宝 A + 早产儿配方奶粉作为微量喂养奶粉,于胎儿生后 24 h 内通过口或口胃管进行间断式肠道喂养,初始剂量以 0.5 ~ 1.0 mL 开始,3 ~ 4 h 喂养 1 次,后续根据胎儿耐受情况缓慢适量加奶并调整喂养间隔,72 h 内喂养量 <20 mL \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,并以单次 <15 mL \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹的剂量增加奶量,若期间出现喂养不耐受,需及时减量或暂停喂养。活菌组在喂养组基础上加用双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药有限公司),以 35 ~ 40 °C 温开水冲泡药品后,经口或口胃管服用治疗,0.25 g/次,2 次/d,用药与喂奶时间间隔严格控制在 2 h 以上。以上治疗直至出院,治疗 7 d 后开展随访。

1.3 观测指标

(1)临床疗效:于治疗 7 d 后,根据指南^[5]相关标准,显效:胎儿腹胀、呕吐等症状基本消失或完全治愈,胃内残留量显著减少,吮吸力明显改善;有效:症状改善,胃内残留量有所减少,吮吸力得到一定改善;无效:胎儿各症状为得到改善甚至加重,喂养不耐受症状无改善。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)恢复情况:统计两组胎儿各项恢复情况。(3)胃功能:于治疗前及治疗 7 d 后,抽取胎儿足跟血 5 mL,离心分离上清后,采用放射免疫法检测胃动素,采用酶联免疫吸附法检测胃饥饿素(ghrelin)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)水平。(4)肝功能指标:于治疗前及治疗 7 d 后,抽取胎儿足跟血 5 mL,离心分离上清后,采用白蛋白检测试剂盒(溴甲酚绿法)检测白蛋白,采用化学氧化试剂盒检测总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平。(5)不良事件:统计两组胎儿治疗期间不良事件,包括胆汁淤积、高胆红素血症、低血糖等。

1.4 统计学分析

本研究数据通过 SPSS 24.0 软件进行分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;计量资料符合正态分布,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

活菌组总有效率(96.67%)高于喂养组(86.67%),差异有统计学意义($\chi^2=3.927, P=0.048$)。见表 2。

表2 两组患儿临床疗效比较[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
活菌组(n=60)	33(55.00)	25(41.67)	2(3.33)	58(96.67)
喂养组(n=60)	20(33.33)	32(53.33)	8(13.33)	52(86.67)

2.2 两组患儿恢复情况比较

活菌组各项恢复时间均低于喂养组($P < 0.05$)。见表3。

2.3 两组患儿胃功能比较

治疗前,两组患儿胃功能,均无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,两组胎儿胃动素与 ghrelin 水

平均上升($P < 0.05$);CCK 水平均下降($P < 0.05$),且活菌组胃动素与 ghrelin 均高于喂养组($P < 0.05$);CCK 水平低于喂养组($P < 0.05$)。见表4。

表3 两组患儿恢复情况比较($\bar{x} \pm s, d$)

组别	恢复喂养 耐受时间	达到正常 体质量时间	腹胀消失 时间	呕吐消失 时间
活菌组(n=60)	4.28 ± 0.73	10.13 ± 1.86	4.06 ± 0.65	4.12 ± 0.78
喂养组(n=60)	5.19 ± 0.91	12.63 ± 2.05	4.72 ± 0.73	4.59 ± 0.63
t 值	6.042	6.996	5.230	3.631
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 两组患儿胃功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	胃动素(pg/mL)		ghrelin(ng/mL)		CCK(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
活菌组(n=60)	294.82 ± 57.92	439.28 ± 75.04 ^①	0.42 ± 0.13	0.83 ± 0.18 ^①	125.37 ± 17.49	88.73 ± 12.85 ^①
喂养组(n=60)	285.99 ± 51.48	380.48 ± 66.91 ^①	0.44 ± 0.14	0.71 ± 0.16 ^①	121.83 ± 15.98	96.38 ± 13.53 ^①
t 值	0.883	4.530	0.811	3.860	1.157	3.176
P 值	0.379	<0.001	0.419	<0.001	0.249	0.002

① $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

2.4 两组患儿血浆生化指标比较

治疗前,两组患儿血浆生化指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组胎儿白蛋白水平均上升($P < 0.05$);TBIL 水平均下降($P < 0.05$),且活菌组白蛋白高于喂养组($P < 0.05$);TBIL 水平低于喂养组($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组患儿血浆生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	白蛋白(g/L)		TBIL(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
活菌组(n=60)	30.63 ± 3.38	41.29 ± 4.18 ^①	98.84 ± 18.01	54.15 ± 7.58 ^①
喂养组(n=60)	31.25 ± 3.14	39.15 ± 4.01 ^①	101.18 ± 19.54	57.95 ± 6.48 ^①
t 值	1.041	2.862	0.682	2.952
P 值	0.300	0.005	0.497	0.004

① $P < 0.05$,与同组治疗前相比。

2.5 两组患儿不良事件比较

活菌组不良事件总发生率(3.33%)低于喂养组(15.00%)($\chi^2 = 4.904, P = 0.027$)。见表6。

表6 两组患儿不良事件比较[n(%)]

组别	胆汁淤积	高胆红素血症	低血糖	合计
活菌组(n=60)	1(1.67)	0(0.00)	1(1.67)	2(3.33)
喂养组(n=60)	3(5.00)	2(3.33)	4(6.67)	9(15.00)

3 讨论

由于缺乏功能成熟的胃肠道结构,早产儿易出现喂养不耐受,导致其无法通过肠道获得充足营养,

进而会影响其生长发育^[6-7]。早产儿喂养不耐受发病机制尚未完全明确,临床治疗主要是以间断微量的肠内营养支持为主。但研究^[8]发现,部分患儿由于缺乏胃肠道有益菌,导致胃肠道系统功能紊乱,影响营养吸收。因此,有专家提出可以联合双歧杆菌四联活菌药物治疗,该药物可有效补充胃肠道有益菌,完善胃肠道结构与功能。李文婧等^[9]研究发现,该药物可以调节免疫、调节菌群平衡,补充双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌及蜡样芽孢菌等菌群。本研究发现,活菌组患儿喂养不耐受基本得以治疗,胃肠道功能明显改善,并且明显减少喂养过程中不良事件,证实该方案疗效显著。

本研究对比两组患儿临床疗效及恢复情况发现,活菌组总疗效(96.67)%高于喂养组(86.67)%,且症状恢复情况优于喂养组。证实双歧杆菌四联活菌联合微量喂养治疗可有效改善喂养不耐受状态。分析原因可能是,微量喂养是基于早产儿消化系统持续发育成熟的科学喂养模式,其一方面可以满足早产儿生长发育所需营养,遵循10~20 mL·kg⁻¹·d⁻¹的喂奶频次,逐步给予营养支持,促进胃肠蠕动,加快排便,另一方面也有助于喂养不耐受早产儿胃肠道适应肠内营养,有助于早产儿的营养吸收^[10]。在此基础上加用双歧杆菌四联活菌则可进一步改善胃肠道系统菌群平衡,纠正胃肠道环境紊乱,多种有益菌可稳定胃肠道功能,同时还有利于结合胆红素转化为尿胆原,减少胆红素肠肝循环,

消除黄疸,减少治疗周期^[11]。本研究对比两组患儿肝功能发现,治疗后,两组胎儿白蛋白水平均上升,TBIL水平均下降,且活菌组白蛋白高于喂养组,TBIL水平低于喂养组。表明双歧杆菌四联活菌有调节肝功能作用。

ghrelin是一种脑肠肽,可以调节代谢与生长发育,对维持能量平衡、胃肠道功能有重要作用^[12];CCK是一种促进胆囊收缩的物质,可以通过内分泌与旁分泌促进食物转运消化与吸收^[13]。本研究对比两组患儿胃肠道相关指标发现,治疗后,两组患儿胃动素、ghrelin水平均上升,CCK水平均下降,且活菌组胃动素、ghrelin均高于喂养组,CCK水平低于喂养组。证实双歧杆菌四联活菌可有效改善患儿胃肠道功能。分析发现可能双歧杆菌、嗜酸乳杆菌等胃肠道有益菌代谢物有利于修复肠上皮细胞,同时其可产生抗菌物质,预防胃肠道病原菌感染,保护胃肠道健康。何梦藻等^[14]报道,乳杆菌、乳酸菌可以有效提高患儿对糖类、乳酸的分解与吸收;双歧杆菌则可促进胃肠道对蛋白质、维生素以及微量元素的吸收,若缺失该类有益菌会导致胃肠道菌群失调,预防感染,影响消化能量,及时补充肠内有益菌群可促进优势菌生长,增加胃动素及胃泌素分泌,有助于促进患儿建立肠道菌群,直接促进其生长发育^[15]。此外,提高胃肠道优势菌生长水平还能够有效预防喂养过程中出现胆汁淤积、低血糖的不良反应,提高早产儿对外界环境的适应性,降低不良事件发生风险^[16],因此活菌组不良事件总发生率(3.33%)低于喂养组(15.00%)。

综上,双歧杆菌四联活菌联合微量喂养可有效治疗早产儿喂养不耐受,改善胃肠功能,降低不良事件发生率,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 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.
[2] Premkumar MH, Soraisham A, Bagga N, et al. Nutritional management of short bowel syndrome[J]. Clinics in Perinatology,2022,49

(2):557-572.
[3] 赵玲,青旭容,刘巧莉. 鸟巢俯卧位联合非营养性吸吮干预对早产儿胃肠道功能及生长发育的影响[J]. 保健医学研究与实践,2022,19(2):82-85.
[4] Jiang X, Xu C, Liu B, et al. Efficacy and safety of *Bifidobacterium* quadruple viable tablets in the treatment of *Helicobacter pylori*-infected peptic ulcer or gastritis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infectious Diseases,2023,23(1):313.
[5] 中国医师协会新生儿科医师分会循证专业委员会. 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.
[6] 王译,杜逸亭,马骄,等. 母乳喂养对极低出生体重儿近期临床预后的影响[J]. 川北医学院学报,2021,36(5):585-587.
[7] Sowden M, Van Weissenbruch MM, Bulabula ANH, et al. Effect of a multi-strain probiotic on the incidence and severity of necrotizing enterocolitis and feeding intolerances in preterm neonates[J]. Nutrients,2022,14(16):3305.
[8] Junqueira EO, Marba STM, Caldas JPS. Hypermagnesemia and feeding intolerance in preterm infants: a cohort study[J]. JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition,2022,46(5):1054-1060.
[9] 李文婧,田杨,程虹,等. 双歧杆菌四联活菌片药学特性评价[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(18):2718-2723.
[10] 应玲静,戴玉璇,陈美仙. 初乳口腔滴注对极低出生体质量儿胃肠功能的影响[J]. 现代实用医学,2023,35(9):1213-1215.
[11] Hong L, Huang Y, Han J, et al. Dynamics and crosstalk between gut microbiota, metabolome, and fecal calprotectin in very preterm infants: insights into feeding intolerance[J]. Nutrients,2023,15(22):4849.
[12] 陈星星,张欣,何金品. 柴苓承气汤加加减辅助治疗急性胰腺炎疗效及对患者血清胃饥饿素水平的影响[J]. 陕西中医,2021,42(4):467-469,473.
[13] Orr HT. Cholecystokinin activation of cholecystokinin 1 receptors: a Purkinje cell neuroprotective pathway[J]. Cerebellum,2023,22(4):756-760.
[14] 何梦藻,杨飞,江进平. 双歧杆菌三联活菌散联合早期微量喂养在早产儿喂养不耐受治疗中的效果研究[J]. 中国现代医生,2023,61(16):14-17.
[15] 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.
[16] Hackam DJ, Sodhi CP. Bench to bedside-new insights into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology,2022,19(7):468-479.

(收稿日期:2024-08-06

修回日期:2024-09-22)