

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.17.034

肠道益生菌在早产儿中的应用研究进展*

周艳荣, 闫 军, 汪万军

(重庆市九龙坡区人民医院, 重庆 401329)

摘要:目的 促进益生菌在早产儿中的合理应用。方法 查阅相关文献,综合分析益生菌对早产儿临床结局的影响,喂养方式对早产儿益生菌应用的影响,以及益生菌种类的合理选择和应用安全性。结果 应用益生菌可降低坏死性小肠结肠炎、迟发性败血症及喂养不耐受的发生率,但早产儿长期应用被认为存在潜在风险;不同喂养方式对早产儿益生菌应用的影响不同,具体原因还在探讨中;益生菌联用是否比单用更具优势,还需更多临床试验验证;早产儿应用益生菌比较安全,但若患有严重基础疾病(如免疫缺陷)应慎用。结论 益生菌在促进早产儿体重增加、缩短达到全肠内营养时间、降低早产儿喂养不耐受性等方面的疗效和安全性是确定的,但在联用时的影响因素、潜在危险性及菌株还需进一步研究。

关键词:早产儿;益生菌;临床结局;喂养方式;安全性

中图分类号:R969.4;R975;R985

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)17-0128-04

Research Progress of Intestinal Probiotics in Preterm Infants

ZHOU Yanrong, YAN Jun, WANG Wanjun

(Chongqing Jiulongpo District People's Hospital, Chongqing, China 401329)

Abstract: **Objective** To promote the rational use of probiotics in preterm infants. **Methods** Based on consulting relevant literature, the effects of probiotics on preterm infants and clinical outcomes, the effects of feeding methods on the application of probiotics in preterm infants, and the rational selection and safety of probiotics were comprehensively analyzed. **Results** The use of probiotics can reduce the incidence of necrotizing enterocolitis, delayed sepsis and feeding intolerance, but long-term use of probiotics in preterm infants is considered to have potential risks. Different feeding methods have different effects on the use of probiotics in preterm infants, and the specific reasons are still under discussion. More clinical trials are needed to verify whether a combination of probiotics offers an advantage over probiotics alone. Probiotics are safe to use in preterm infants, but should be used with extreme caution in preterm infants with serious underlying conditions such as immune deficiency. **Conclusion** The efficacy and safety of probiotics in promoting the growth of body weight of preterm infants, shortening the time to reach total enteral nutrition, and reducing feeding intolerance of preterm infants are confirmed, but its influencing factors, potential risks and the combined application of strains need to be further studied.

Key words: preterm infants; probiotics; clinical outcomes; feeding mode; safety

随着我国晚育及二孩政策的推广,高龄产妇、高危器官均未发育成熟,易发生各种并发症,早产仍是全世界5岁以下儿童死亡的主要原因^[1]。坏死性小肠结肠炎

*基金项目:重庆市区域医学重点学科建设项目[渝卫办科教发〔2016〕190号]。

第一作者:周艳荣,女,硕士,主治医师,研究方向为小儿血管疾病的诊治,(电子信箱)569906254@qq.com。

- 生检验杂志,2018,28(11):1306-1308.
- [24] ROASA J, LIU HZ, SHAO SQ. An optimised HS-SPME-GC-MS method for the detection of volatile nitrosamines in meat samples[J]. Food Addit Contam: Part A. 2019, 36(3):396-404.
- [25] SUN CX, WANG R, WANG TY, et al. Primary evaluation of nine volatile N-nitrosamines in raw red meat from Tianjin, Chin, by HS-SPME-GC-MS[J]. Food Chem, 2019, 310:125945.
- [26] 杨 光, 李 博, 李岳桦. QuEChERS-气相色谱-串联质谱法测定香肠和火腿肠制品中13种N-亚硝胺化合物[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(24):8436-8443.
- [27] 李登昆, 张 云, 刘祥萍, 等. 固相萃取-大体积程序升温进样气相色谱-三重四极杆串联质谱测定饮用水中3种挥发性N-亚硝胺[J]. 色谱, 2019, 37(2):216-221.
- [28] 沈朝辉, 蔡宏铨, 裴赛峰, 等. 水中9种亚硝胺类化合物的固相萃取-气相色谱质谱联用测定方法[J]. 环境与职业医学, 2019, 36(11):1060-1065.
- [29] 吴兆伟, 杜 凯, 王 琳, 等. GC-MS法测定缬沙坦中的N-亚硝基二甲胺[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(20):2478-2481.
- [30] 姜 俊, 邹 韵, 孙丽鹏. 顶空气相色谱质谱联用测定厄贝沙坦中遗传毒性杂质N-亚硝基二甲胺和N-亚硝基二乙胺[J]. 分析实验室, 2020, 39(2):245-248.
- [31] LIN CH, WANG PH, WANG TH, et al. The surface-enhanced Raman scattering detection of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine via gold nanorod arrays with a Chemical linkage of zwitterionic copolymer[J]. Nanoscale, 2020, 12(2), 1075-1082.
- [32] CETÓ X, SAINT CP, CHOW CWK, et al. Electrochemical detection of N-nitrosodimethylamine using a molecular imprinted polymer[J]. Sens Actuators B: Chem, 2016, 237:613-620.

(收稿日期:2021-01-18;修回日期:2021-03-10)

(NEC)和迟发性败血症(LOS)是早产儿致死、致残的主要原因^[2],如何提高其生存质量成为新生儿科医护人员面临的重要问题与挑战。益生菌或许可以改变这部分疾病的短期和长期结局^[3],其对预防 NEC^[4]和 LOS^[5]有积极作用,可缩短早产儿达到全胃肠内喂养的时间^[6],可通过降低死亡率及缩短住院时间改善早产儿的整体健康状况^[7]。但大部分的研究结果并未明确肠道益生菌对早产儿的安全性或潜在风险,亦未解释影响应用结局的混杂因素,如多菌株的联合应用、与抗菌药物的关系、疗程长短及喂养方式的影响等。尽管临床医师对益生菌的安全性和有效性存有疑虑,Oxford 新生儿协作网的调查显示,益生菌在早产儿中的应用仍在日益增加。为此,综述益生菌在早产儿应用领域的研究,为临床用药及今后早产儿益生菌应用的研究提供参考。

1 临床结局

益生菌是一种含有微生物的补充剂,用于改变肠道菌群^[8],潜在治疗作用依赖于肠道微生态修复能力。对于早产儿,肠道菌群定植是一个非常复杂的过程,肠道菌群也存在差异,益生菌在肠道受多种因素调控,如肠道屏障功能、短链脂肪酸、炎症、细胞保护基因的上调或下调等^[9],出生时的分娩方式、出生后的喂养方式、抗菌药物的使用情况、遗传等均可对早产儿的肠道菌群状况产生明显影响^[10]。

菌群失调和疾病之间界限清楚,肠道微生态改变对疾病的影响尚未明确。因此,益生菌在早产儿中的应用不能微生态化,而需临床化。大部分临床研究中,样本量基于单个临床结局进行计算,如死亡率、NEC 及 LOS 发病率,但其他结局指标在结果中也进行了分析,使这部分研究的结论存在局限性,在今后的研究中需使用多结局计算样本量。

2 喂养方式

母乳喂养对早产儿尤其是极低出生体质量儿尤为重要,对其神经及免疫系统的发育有诸多好处^[11]。母乳的益处在于其特殊的营养和功能成分,如长链不饱和脂肪酸、免疫球蛋白(Ig)、乳铁蛋白等。母乳中的 IgA 和乳铁蛋白或可减轻肠道炎症^[12],降低 NEC 发病率,促进婴幼儿建立起健康的肠道微生态环境。配方奶喂养儿的肠道微环境与母乳喂养儿大不相同,母乳喂养新生儿肠道优势菌为双歧杆菌、葡萄球菌及链球菌,而多形杆菌、梭菌及肠杆菌在配方奶喂养儿的胃肠道中占据主要地位^[13]。

母乳和益生菌对肠道微环境均有促进作用,可增加早产儿肠道的微生物多样性^[14]。有研究分析了母乳和益生菌对早产儿肠道微生态和临床结局的影响,如对 NEC 及 LOS 发生率的影响,但少有两者联合应用的研究。研究发现,嗜酸乳杆菌和双歧杆菌联用,仅在母乳喂养的极低体质量儿中有保护作用,对配方奶喂养的患儿无效^[15]。母乳喂养早产儿达到全胃肠外营养的时间较

配方奶喂养儿缩短,LOS 和 NEC 发生率降低^[16]。然而目前的研究对这些发现未作明确阐释,可能是极低出生体质量儿发生 NEC 和喂养不耐受的基础风险较高,同时配方奶中的牛奶异种蛋白会引发肠道炎症^[12]。母乳喂养的好处也可能是其中的免疫活性因子和益生菌发挥了作用^[17]。缺乏特定的母乳低聚糖,可能会增加早产儿 NEC 的患病风险^[18],提示母乳活性成分、益生菌与肠道微生态之间存在交互作用。

捐赠奶和益生菌对早产儿临床结局的影响尚无定论。多中心研究发现,捐赠奶可将 NEC 的发病率降低 2.6%^[19],捐赠奶和益生菌联用还可降低新生儿死亡率。然而,捐赠奶并不能显著降低足月儿的死亡率,对新生儿 18 月龄的神经系统发育并无帮助^[20]。捐赠奶需经冻融及消毒等步骤处理,对母乳中的活性成分有较大影响,尚不知晓其成分的变化是否会引起临床效果变化。捐赠奶和母乳的菌群构成较相似,与配方奶不同。相比于捐赠奶,母乳喂养儿肠道的双歧杆菌含量更丰富,葡萄球菌、梭菌及巴斯德氏菌的含量较低^[21]。这些改变对早产儿临床结局的影响还需进一步研究。

可见,母乳、捐赠奶及配方奶对早产儿肠道微生态有不同的作用,今后的研究应探索如何调整早产儿的益生菌补充方案,以适应患儿的不同喂养特点,尽可能排除混杂因素的影响,如母乳占比、母乳喂养时间等;更理想的是纳入严格喂养母乳、捐赠奶和配方奶的患儿,应克服根据不同喂养方式进行随机分配的不可操作性。

3 益生菌选择

益生菌的种群特异性是益生菌调控的基石,单独使用还是联合使用益生菌更能改善早产儿的临床结局尚无定论。Meta 分析数据显示,益生菌联合使用的好处可能优于单独使用^[16,22]。由于少有研究使用同类益生菌,根据种属分类进行 Meta 分析很难^[23-24]。VAN DEN AKKER 等^[4]对不同种类益生菌对早产儿临床结局的作用进行 Meta 分析,发现大部分益生菌只显示出有效性趋势,而许多种群并未显示出任何效果,认为这可能与有效菌株的作用被低估或研究缺乏有效菌株有关。

不同种类的益生菌可能对早产儿有不同的效果。肠道微生物复杂多样的正常菌群和多种因素均参与了 NEC 的发病,不同益生菌可能通过不同的方式在早产儿体内发挥作用。部分学者认为,常用益生菌或可提供非特异性保护^[25],某些特殊的作用只在少部分的益生菌中发现^[26],不同种类的益生菌可能有共同的作用机制^[27],益生菌联用可能比单用更具优势^[28],且可提供更加丰富的微生物种群,或许会提供更多的联合效应。然而,益生菌联用与单用相比,是否能提供更好的效果并未明确^[29]。单种益生菌或多种益生菌在早产儿中的疗效仍需基础和临床试验进行进一步研究。

4 安全性

目前适用于早产儿口服的益生菌种类主要含有4种活菌,分别为枯草杆菌、长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌及粪肠球菌,各种益生菌常用产品的安全性尚未明确,但郭明等^[8]的Meta分析,以及ALFALEH等^[30]和ACETI等^[31]的研究结果中表明,益生菌可降低NEC 2级以上发生率,缩短达到全肠内营养时间。CHANG等^[7]也表明,益生菌对增加早产儿体质量、缩短达到全肠内营养时间、提高早产儿耐受性均有作用。虽然国内外关于益生菌与早产儿LOS、脓毒血症有较多研究,但对败血症的诊断标准存在争议,关于添加益生菌对早产儿LOS发病的影响仍存在争议。有研究认为,益生菌可增强肠道黏膜屏障功能,通过占位作用等阻止致病菌入侵,从而减少肠源性感染,且益生菌可提高机体免疫力,从而预防败血症发生^[22,32]。但也有学者认为,添加益生菌对预防LOS无明显作用^[33]。目前已有部分研究显示,益生菌甚至会导致一定的药品不良反应(ADR),特别是对于免疫功能极不成熟的早产儿,添加益生菌存在一定风险^[34]。尽管没有研究提到早产儿使用益生菌会发生严重的ADR,但有研究发现益生菌产品有引起败血症、肺炎和脑膜炎的风险^[16]。益生菌基因组含有抗菌药物(如氨基糖苷类和喹诺酮类)耐药性的基因^[28],这些基因本身无害,但可能被传递给其他肠道细菌,最终转移给机会性病原微生物,导致不可控的抗菌药物耐药^[35],其远期风险远高于短期获益。益生菌在许多国家都被视为保健品,缺乏严格的质量控制管理^[16],这可能会增加益生菌污染的风险,引起早产儿肠道屏障受损,进而增加炎症反应。

益生元为无活性微生物细胞或微生物细胞提取物,达到足够的量使用时可对人类产生益处,或许可解决益生菌的安全隐患。益生菌失活有多种方法,如加热、化学法、紫外线、超声波等,均对微生物细胞结构和功能有不同影响^[36]。活性益生菌和无活性的微生物细胞可能对宿主均有益处,可能与其参与炎症反应及肠道免疫系统反应有关。与活性益生菌相比,益生元安全性增强,储藏时间更长。LAHTINEN等^[37]比较了益生菌和益生元对早产儿临床结局的影响,总体来说益生菌的效果更好,但在有些条件下益生菌是否有活性并不是最重要的。益生菌和益生元的比较混杂因素较多,因为在储存过程中,部分益生菌可能会进入休眠状态而失去活性^[38]。

目前,只有很少的益生菌如乳酸菌和双歧杆菌被研究了无活性形式的作用^[39]。益生元应用于早产儿的证据有限,希望今后的研究在作用机制、益生元种类、临床应用范围等方面给予新的观点^[40]。

5 小结

在内源性和外源性因素的作用下,益生菌在早产儿体内的作用十分复杂。目前已有的早产儿益生菌循证指

南^[41]指出,益生菌在早产儿中的使用是比较安全的,特别是在促进早产儿体质量增加、缩短达到全肠内营养时间、降低早产儿喂养不耐受性等方面,但由于其“活的”这一特性,在有严重基础疾病如免疫缺陷的患儿中使用时应慎重。益生菌在新生儿中的应用是当今研究的热点,但其临床应用和治疗效果仍需作进一步研究,未来仍需设计益生菌用于临床时对新生儿临床结局影响的研究,包括喂养方式在内的混杂因素。多种益生菌联用也可作为新的研究方向,益生元或许可解决益生菌日常使用带来的潜在安全问题。目前,国内在临床使用的益生菌达10余种,且所含菌株不一。因此,进一步研究或可评估其他有益菌株对肠道的作用,以确定促进早产儿肠道有益菌生长的最佳益生菌混合物。

参考文献

- [1] HARRISON MS, GOLDENBERG RL. Global burden of prematurity[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016, 21(2): 74-79.
- [2] PLATT MJ. Outcomes in preterm infants[J]. *Public Health*, 2014, 128(5): 399-403.
- [3] SCHÜLLER SS, KRAMER BW, VILLAMOR E, et al. Immunomodulation to prevent or treat neonatal sepsis: Past, present, and future[J]. *Front Pediatr*, 2018, 19(6): 199.
- [4] VAN DEN AKKER CHP, VAN GOUDOEVER JB, SZAJEWSKA H, et al. Probiotics for preterm infants: A strain-specific systematic review and network meta-analysis[J]. *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 67(1): 103-122.
- [5] ACETI A, MAGGIO L, BEGHETTI I, et al. Probiotics prevent late-onset sepsis in human milk-fed, very low birth weight preterm infants: Systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2017, 9(8): 904.
- [6] ACETI A, GORI D, BARONE G, et al. Probiotics and time to achieve full enteral feeding in human milk-fed and formula-fed preterm infants: Systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2016, 8(8): 471.
- [7] CHANG HY, CHEN JH, CHANG JH, et al. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An updated meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171579.
- [8] 郭明, 唐晓宇, 叶远, 等. 益生菌预防早产儿坏死性小肠结肠炎的系统评价和Meta分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(6): 401-409.
- [9] PATEL RM, UNDERWOOD MA. Probiotics and necrotizing enterocolitis[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2018, 27(1): 39-46.
- [10] 王晖. 益生菌治疗新生儿喂养不耐受的临床疗效[J]. *中国处方药*, 2019, 17(1): 84-85.
- [11] SCHNEIDER N, GARCIA-RODENAS CL. Early nutritional interventions for brain and cognitive development in preterm infants: A review of the literature[J]. *Nutrients*, 2017, 9(3): 187.
- [12] MAFFEI D, SCHANLER RJ. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis! [J]. *Semin Perinatol*, 2017,

- 41(1):36–40.
- [13] ZIMMERMANN P, CURTIS N. Factors Influencing the intestinal microbiome during the first year of life[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(12):315–335.
- [14] XU WL, MICHCLLE P, MAAS K, et al. Systematic review of the effect of enteral feeding on gut microbiota in preterm infants[J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2018, 47(3):451–463.
- [15] REPA A, THANHAEUSER M, ENDRESS D, et al. Probiotics (*Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum*) prevent NEC in VLBW infants fed breast milk but not formula[J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(2):381–388.
- [16] THOMAS JP, RAINE T, REDDY S, et al. Probiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis in very low – birth – weight infants: A meta – analysis and systematic review[J]. *Acta Paediatr*, 2017, 106(11):1729–1741.
- [17] EMBLETON ND, ZALEWSKI S, BERRINGTON JE. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29(3):256–261.
- [18] AUTRAN CA, KELLMAN BP, KIM JH, et al. Human milk oligosaccharide composition predicts risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. *Gut*, 2018, 67(6):1064–1070.
- [19] KANTOROWSKA A, WEI JC, COHEN RS, et al. Impact of Donor Milk Availability on Breast Milk Use and Necrotizing Enterocolitis Rates[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(3):e20153123.
- [20] SHARPE J, WAY M, KOORTS PJ, et al. The availability of probiotics and donor human milk is associated with improved survival in very preterm infants[J]. *World J Pediatr*, 2018, 14(5):492–497.
- [21] PARRA – LLORCA A, GORMAZ M, ALCÁNTARA C, et al. Preterm gut microbiome depending on feeding type: Significance of donor human milk[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:1376.
- [22] ZHANG GQ, HU HJ, LIU CY, et al. Probiotics for preventing late – onset sepsis in preterm neonates: A PRISMA – compliant systematic review and meta – analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(8):e2581.
- [23] ATHALYE – JAPE G, RAO S, SIMMER K, et al. *Bifidobacterium breve* M – 16V as a probiotic for preterm infants: A strain – specific systematic review[J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2018, 42(4):677–688.
- [24] ATHALYE – JAPE G, RAO S, PATOLE S. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as a probiotic for preterm neonates: A strain – specific systematic review[J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(6):783–794.
- [25] PATOLE S. Probiotics for preterm infants – The story searching for an end. *Indian Pediatr*[J]. *Indian Pediatr*, 2017, 54(5):361–362.
- [26] UNDERWOOD MA. Impact of probiotics on necrotizing enterocolitis[J]. *Semin Perinatol*, 2017, 41(1):41–51.
- [27] SANDERS ME, BENSON A, LEBEER S, et al. Shared mechanisms among probiotic taxa: Implications for general probiotic claims[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2018, 49:207–216.
- [28] TIMMERMAN HM, KONING CJM, MULDER L, et al. Monos-train, multistrain and multispecies probiotics – A comparison of functionality and efficacy[J]. *Int J Food Microbiol*, 2004, 96(3):219–233.
- [29] OUWEHAND AC, INVERNICI MM, FURLANETO FAC, et al. Effectiveness of multistrain versus single – strain probiotics current status and recommendations for the future[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 32(Suppl 1):S35–S40.
- [30] AIFALEH K, ANABREES J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 9(3):584–671.
- [31] ACETI A, GORI D, BARONE G, et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review and meta – analysis[J]. *Ital J Pediatr*, 2015, 41:89.
- [32] SUN J, MARWAH G, WESTGARTH M, et al. Effects of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis, Sepsis, Intraventricular Hemorrhage, Mortality, Length of Hospital Stay, and Weight Gain in Very Preterm Infants: A Meta – Analysis[J]. *Advances in Nutrition*, 2017, 8(5):749–763.
- [33] COSTELOE K, BOWLER U, BROCKLEHURST P, et al. A randomised controlled trial of the probiotic *Bifidobacterium breve* BBG – 001 in preterm babies to prevent sepsis, necrotizing enterocolitis and death: the Probiotics in Preterm infantS (PiPS) trial[J]. *Health Technol Assess*, 2016, 20(66):1–194.
- [34] DANI C, COVIELLO C, CORSINI I, et al. *Lactobacillus* sepsis and probiotic therapy in newborns: two new cases and literature review[J]. *AJP Reports*, 2016, 6(1):e25–e29.
- [35] ZHENG M, ZHANG RJ, TIAN XC, et al. Assessing the risk of probiotic dietary supplements in the context of antibiotic resistance[J]. *Front Microbiol*, 2017, 19(8):908.
- [36] TAVERNITI V, GUGLIELMETTI S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: Proposal of paraprobiotic concept)[J]. *Genes Nutr*, 2011, 6(3):261–274.
- [37] LAHTINEN SJ. Probiotic viability – does it matter? [J]. *Microb Ecol Health Dis*, 2012, 23(1):10–14.
- [38] LAHTINEN SJ, GUEIMONDE M, OUWEHAND AC, et al. Probiotic bacteria may become dormant during storage[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2005, 71(3):1662–1663.
- [39] ZORZELA L, ARDESTANI SK, MCFARLAND LV, et al. Is there a role for modified probiotics as beneficial microbes: A systematic review of the literature[J]. *Benef Microbes*, 2017, 8(5):739–754.
- [40] DESHPANDE G, ATHALYE – JAPE G, PATOLE S. Para – probiotics for preterm neonates – The next frontier[J]. *Nutrients*, 2018, 10(7):871.
- [41] DESHPANDE GC, RAO SC, KEIL AD, et al. Evidence – based guidelines for use of probiotics in preterm neonates[J]. *BMC Medicine*, 2011, 9:92.

(收稿日期:2020 – 12 – 02;修回日期:2021 – 02 – 19)