

## 补充益生菌对胎粪吸入综合征患儿免疫功能的影响

魏贤<sup>1,2</sup>, 杨树杰<sup>2</sup>, 甘斌<sup>2</sup>, 易海英<sup>2</sup>

1. 武汉大学医学院基础医学院, 湖北 武汉 430000; 2. 武汉科技大学附属孝感医院新生儿科, 湖北 孝感 432100

**摘要:** **目的** 探讨补充益生菌对胎粪吸入综合征婴儿免疫功能状况的作用。**方法** 选取2013年1月—2015年1月孝感市中心医院新生儿科住院治疗的胎粪吸入综合征患儿49名,按区组随机化原则分为治疗组(I组)与观察组(II组),选取同期因高危因素住院排除疾患的健康足月儿34名为对照组(III组)。分别于1月龄、3月龄、6月龄、12月龄定期随访,检测外周血IgG、IgM、IgA及肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )水平,统计1年内喘息 $\geq 4$ 次的人次,对结果进行分析。**结果** 1月龄血清IgM在I组、II组、III组分别为(0.057 $\pm$ 0.049)g/L、(0.059 $\pm$ 0.013)g/L、(0.030 $\pm$ 0.037)g/L,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。6月龄血清IgG在I组、II组及III组分别为(6.233 $\pm$ 1.213)g/L、(5.230 $\pm$ 1.158)g/L、(7.238 $\pm$ 1.612)g/L;血清IgA在I组、II组、III组分别为(0.367 $\pm$ 0.215)g/L、(0.348 $\pm$ 0.152)g/L、(0.482 $\pm$ 0.291)g/L;血清TNF- $\alpha$ 在I组、II组与III组分别为(2.006 $\pm$ 1.129)、(2.520 $\pm$ 1.188)、(1.191 $\pm$ 0.319),差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。12月龄血清IgG I组、II组及III组分别为(8.332 $\pm$ 1.782)g/L、(7.150 $\pm$ 1.238)g/L、(8.672 $\pm$ 1.912)g/L;血清IgM在I组、II组、III组分别为(1.487 $\pm$ 0.533)g/L、(1.058 $\pm$ 0.390)g/L、(1.548 $\pm$ 0.853)g/L;血清IgA I组、II组及III组分别为(0.423 $\pm$ 0.258)g/L、(0.332 $\pm$ 0.191)g/L、(0.512 $\pm$ 0.398)g/L;血清TNF- $\alpha$ 在I组、II组与III组分别为(1.289 $\pm$ 0.293)ng/ml、(2.127 $\pm$ 1.276)ng/ml、(1.223 $\pm$ 0.363)ng/ml,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。12月龄内喘息 $\geq 4$ 次人组I组为0例(0/29),II组为3例(3/20),III组为1例(1/34),喘息发生率II组明显高于I组、III组,但差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 补充益生菌对胎粪吸入综合征婴儿免疫功能有一定改善,有降低儿童哮喘发生风险的可能。

**关键词:** 益生菌;胎粪吸入综合征;婴儿;免疫功能;儿童哮喘

**中图分类号:** R725 R985 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2016)12-2057-03

**DOI:** 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.12.027

**Effect of probiotic supplements on the immune function infants with meconium aspiration syndrome** WEI Xian, YANG Shu-jie, GAN Bin, et al. Department of Preclinical Medicine, School of Medicine, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430000, China

**Abstract:** **Objective** To explore the role of probiotic supplements in improving the immune function in infants with meconium aspiration syndrome(MAS). **Methods** Total 49 newborns with MAS in our neonatology department between January, 2013 and January, 2015 were randomly divided into treatment group(I group) and observation group(II group), while 34 healthy term infants during the same period were recruited as contrast group(III group). During the follow up, the levels of blood IgG, IgM, IgA and tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) were tested at 1, 3, 6 and 12 months of age. The patients with wheeze for 4 times or over were counted, and the results were analyzed. **Results** In 1 month age, the IgM content of blood in different groups had significant differences ( $P < 0.05$ ), as follows I group (0.057 $\pm$ 0.049)g/L, II group (0.059 $\pm$ 0.013)g/L, III group (0.030 $\pm$ 0.037)g/L. In 6 month age, the IgG content of blood in three groups were as follows (6.233 $\pm$ 1.213)g/L, (5.230 $\pm$ 1.158)g/L, (7.238 $\pm$ 1.612)g/L, the IgA content of blood in three groups were as follows (0.423 $\pm$ 0.258)g/L, (0.332 $\pm$ 0.191)g/L, (0.512 $\pm$ 0.398)g/L; the TNF- $\alpha$  content of blood in three groups were as follows (2.006 $\pm$ 1.129)ng/ml, (2.520 $\pm$ 1.188)ng/ml, (1.191 $\pm$ 0.319)ng/ml, all of them had significant differences ( $P < 0.05$ ). In 12 month age, the IgG content of blood in three groups were as follows (8.332 $\pm$ 1.782)g/L, (7.150 $\pm$ 1.238)g/L, (8.672 $\pm$ 1.912)g/L; the IgM content of blood in three groups were as follows (1.487 $\pm$ 0.533)g/L, (1.058 $\pm$ 0.390)g/L, (1.548 $\pm$ 0.853)g/L; the IgA content of blood in three groups were as follows (0.423 $\pm$ 0.258)g/L, (0.332 $\pm$ 0.191)g/L, (0.512 $\pm$ 0.398)g/L; the TNF- $\alpha$  content of blood in three groups were as follows (1.289 $\pm$ 0.293)ng/ml, (2.127 $\pm$ 1.276)ng/ml, (1.223 $\pm$ 0.363)ng/ml, all of them had significant differences ( $P < 0.05$ ). The number of breathing which equal or greater than 4 times in three groups had no significant difference ( $P > 0.05$ ), as follows I group 0 case(0/29), group 3 cases(3/20), III group 1 case(1/34), but the incidence rate of breathing III group was obviously higher than that of group I and II. **Conclusion** Meconium aspiration syndrome infants who supplied probiotics had some improvement on immune function, and had the potential to reduce the risk of developing asthma.

**Key words:** Probiotics; Meconium aspiration syndrome; Infant; Immune function; Pediatric asthma

胎粪吸入综合征(MAS)是指胎儿在宫内或娩出

过程中吸入被污染的羊水,发生气道阻塞、肺内炎症和一系列全身症状,出生后出现以呼吸窘迫为主,同时伴有其他脏器损害的一组综合征。胎粪可引起肺泡和细支气管严重炎症反应<sup>[1]</sup>,对患儿的免疫功能产生长远的影响,并与小儿哮喘密切相关<sup>[2]</sup>。益生菌是以活菌形

**基金项目:** 2015~2016年度湖北省卫生计生指导性项目(WJ-2015Z124)

**通信作者:** 杨树杰, E-mail: xgysj1969@126.com

式提供补充,通过改善黏膜表面的微生态和酶的平衡,或刺激机体特异性或非特异性免疫机制,以提高机体免疫力和抗病力。本文通过对 MAS 患儿益生菌的补充,探讨益生菌能否降低患儿哮喘发生风险及其对免疫功能的影响。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2013 年 1 月—2015 年 1 月我院新生儿科住院的符合足月胎粪吸入综合征<sup>[3]</sup>患儿 122 名,按随机原则分为治疗组(补充益生菌, I 组)和观察组(不补充益生菌, II 组),选取同期因高危因素住院后排除疾患的高危儿为对照组(III 组)。通过定期电话回访和门诊随诊相关资料,剔除生后不久死亡、严重先天性心脏病、患免疫缺陷病、遗传代谢病等影响免疫功能监测及门诊随访流失者,最终 49 例 MAS 和 34 例高危儿资料完整者纳入本研究(I 组 29 例, II 组 20 例, III 组 34 例)。3 组婴儿母亲分娩时的年龄、男女性别比例、胎龄、出生体重、分娩方式、入院时间及喂养方法等差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗组及观察组出生 1 min Apgar 评分、生后血气分析、给氧方式、开奶时间、用氧时间、合并感染败血症人次及抗生素的应用等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 益生菌治疗方法 I 组及 II 组均按 MAS 临床路径标准住院流程治疗<sup>[4]</sup>,无喂养禁忌者,尽早喂养,另 I 组给予益生菌口服,III 组生后 24 h 内喂养。益生菌选取北京韩美药品有限公司生产的枯草杆菌二联活菌颗粒(妈咪爱, 1 g/袋,每 1 g 含活菌冻干粉 37.5 mg,含屎肠球菌和枯草杆菌),用法: <6 月龄,0.5 g/次,2 次/d; 6~12 月龄,1 g/次,2 次/d。法国百科达制药厂生产的布拉氏酵母菌散(亿活,0.25 g/包,每 1 g 药粉含活菌数不低于  $1.3 \times 10^9$  CFU,含冻干布拉氏酵母菌), <12 月龄,0.125 g/包,2 次/d。治疗组原则上给予以上 2 种益生菌每 2 周一次轮换交替口服。观察有无腹泻、便秘、皮肤荨麻疹、血管性水肿、全身过敏反应、真菌血症等药物不良反应。本研究均已获得患儿家长的知情同意和医院伦理委员会批准。

1.3 免疫功能状态的评定 3 组婴儿分别于 1、3、6、12 月龄在儿童保健门诊随诊,采外周血 2 ml,用干燥管收集,应用 Array360 型系统全自动免疫分析仪(由美国 Beckman Coulter 公司生产)采用速率散射比浊法对血标本中水平进行检测 IgG、IgM、IgA(配套试剂为仪器自带试剂盒);利用双抗体夹心 ELISA 法检测血中 TNF- $\alpha$  以评价免疫功能状态。每月定期电话回访了解喘息发作的情况,对结果进行统计分析。其中喘息发作情况以门诊资料(和/或出院记录)为依据,新生儿科随访门诊核实完成,儿童哮喘的诊断参考第八版《儿科学》<sup>[5]</sup>。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,所有计量数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,3 组间比较采用单因素方差分析,组间两两之间比较采用 LSD 检验,计数数据之间比较采用 Fisher 精确检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 3 组婴儿血清 IgG 比较 1、3 月龄时无明显差异;6 月龄时 I 组、II 组及 III 组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。12 月龄时 I 组、II 组及 III 组差异亦有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 3 组婴儿不同月龄时血清 IgG 水平测定( $\bar{x} \pm s, g/L$ )

组别	例数	1 月龄	3 月龄	6 月龄	12 月龄
I 组	29	6.981 ± 1.823	5.243 ± 1.758	6.233 ± 1.213	8.332 ± 1.782
II 组	20	6.934 ± 1.897	5.174 ± 1.761	5.230 ± 1.158	7.150 ± 1.238
III 组	34	7.125 ± 1.943	5.454 ± 1.543	7.238 ± 1.612	8.672 ± 1.912
F 值		0.011	0.322	3.222	3.432
P 值		0.897	0.711	0.044	0.041

注:组间两两比较,在 1、3 月龄时,均  $P > 0.05$ ;6 月龄时组间两两比较,均  $P < 0.05$ ;12 月龄时 II 组、I 组分别与 III 组比较,均  $P < 0.05$ , III 组与 I 组比较,  $P > 0.05$ 。

2.2 3 组婴儿血清 IgM 比较 1 月龄时 I 组、II 组、III 组差异有统计学意义( $P < 0.05$ );3、6 月龄时 3 组组间差异统计学意义( $P > 0.05$ );12 月龄时 I 组、II 组、III 组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 3 组婴儿不同月龄时血清 IgM 水平测定( $\bar{x} \pm s, g/L$ )

组别	例数	1 月龄	3 月龄	6 月龄	12 月龄
I 组	29	0.057 ± 0.049	0.576 ± 0.201	0.621 ± 0.193	1.487 ± 0.533
II 组	20	0.059 ± 0.013	0.512 ± 0.243	0.616 ± 0.211	1.058 ± 0.390
III 组	34	0.030 ± 0.037	0.567 ± 0.267	0.599 ± 0.274	1.548 ± 0.853
F 值		5.091	1.659	1.712	3.615
P 值		0.008	0.208	0.177	0.037

注:组间两两比较,在 1 月龄时 I 组和 II 组与 III 组之间比较,均  $P < 0.05$ ; I 组和 II 组之间比较,  $P > 0.05$ ;在 3、6 月龄时组间两两比较,均  $P > 0.05$ ;在 12 月龄时 II 组与 I 组和 III 组两两比较,均  $P < 0.05$ , I 组与 III 组比较,  $P > 0.05$ 。

2.3 3 组婴儿血清 IgA 比较 1、3 月龄时差异无统计学意义( $P > 0.05$ );6、12 月龄时 I 组、II 组、III 组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 3 组婴儿不同月龄时血清 IgA 水平测定( $\bar{x} \pm s, g/L$ )

组别	例数	1 月龄	3 月龄	6 月龄	12 月龄
I 组	29	0.012 ± 0.004	0.234 ± 0.276	0.367 ± 0.215	0.423 ± 0.258
II 组	20	0.011 ± 0.004	0.224 ± 0.233	0.348 ± 0.152	0.332 ± 0.191
III 组	34	0.013 ± 0.002	0.237 ± 0.312	0.482 ± 0.291	0.512 ± 0.398
F 值		1.326	0.931	4.998	4.332
P 值		0.387	0.623	0.013	0.015

注:组间两两之间比较,在 1、3 月龄时,均  $P > 0.05$ ;在 6 月龄时 I 组和 II 组之间比较,  $P > 0.05$ , I 组和 II 组与 III 组之间比较,均  $P < 0.05$ ;在 12 月龄时组间比较,均  $P < 0.05$ 。

2.4 3 组婴儿血清 TNF- $\alpha$  比较 1、3、6、12 月龄时 I 组、II 组与 III 组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

2.5 3 组婴儿 12 月龄内喘息  $\geq 4$  人次情况 I 组为 0 例(0/29), II 组为 3 例(3/20), III 组为 1 例(1/34),喘息发生率 II 组明显高于 I 组、III 组,三组间 Fisher 值

为 4.735,  $P = 0.056$ , 差异无统计学意义; 组间比较显示: I 组与 III 组比较 ( $P = 1$ ), 差异无统计学意义; I 组与 II 组比较 ( $P = 0.062$ ), 差异无统计学意义; II 组与 III 组比较 ( $P = 0.138$ ), 差异无统计学意义。

表 4 3 组婴儿不同月龄时血清 TNF- $\alpha$  水平测定 (ng/ml)

组别	例数	1 月龄	3 月龄	6 月龄	12 月龄
I 组	29	4.132 ± 0.891	3.896 ± 1.412	2.006 ± 1.129	1.289 ± 0.293
II 组	20	4.127 ± 0.987	3.712 ± 1.390	2.520 ± 1.188	2.127 ± 1.276
III 组	34	1.183 ± 0.458	1.223 ± 0.310	1.191 ± 0.319	1.223 ± 0.363
F 值		20.752	16.347	14.356	4.012
P 值		0.000	0.006	0.009	0.024

注: 组间两两之间比较, 在 1、3 月龄时 I 组与 II 组之间比较, 均  $P > 0.05$ , 但两者与 III 组之间比较, 均  $P < 0.05$ ; 在 6 月龄时组间两两比较, 均  $P < 0.05$ ; 在 12 月龄时, I 组与 III 组之间比较,  $P > 0.05$ , 但两者与 II 组相比, 均  $P < 0.05$ 。

2.6 不良反应的观察结果 I 组患儿补充益生菌后随访观察, 无药物不良反应发生。

### 3 讨论

MAS 患儿由于胎粪吸入, 可导致肺部感染和全身炎症反应<sup>[6]</sup>, 导致肺的功能异常及机体持久的免疫损伤。胎粪吸入综合征患儿普遍存在肺部疾病后遗症<sup>[7]</sup>, 其中自发性哮喘以及由于活动引发的支气管痉挛是最常见的症状<sup>[8]</sup>, 与小儿哮喘有一定的关联性<sup>[9]</sup>。益生菌能够改善肠内菌群平衡<sup>[10]</sup>, 抑制某些病原微生物生长、调节免疫<sup>[11]</sup>。

IgG 是唯一能通过胎盘的免疫球蛋白, 本研究中 1、3 月龄三组血清 IgG 比较无明显差异, 由于婴儿生命早期 IgG 主要源自母体, 出生后 3 个月始自身合成, 与本文结果一致, 胎粪吸入综合征患儿因自身免疫受损, 6 月龄时三组比较有明显差异, 随着益生菌补充对机体免疫的促进作用, 12 月龄时 I 组与 III 组的差异逐渐减小。

IgM 是个体发育中最早合成和分泌的抗体, 可用于感染的早期诊断, 胎粪吸入综合征患儿由于炎症反应的作用, 在 1 月龄时 I 组、II 组间无差异, 但均高于 III 组, 随后益生菌对免疫的扶正作用渐显现, 3、6 月龄时三组比较无差异, 12 月龄时 I 组与 III 组间无差异, 但高于 II 组。

IgA 发育最迟, 分泌型 IgA 是机体黏膜局部抗感染免疫的主要抗体, 婴儿自身不能合成 IgA, 1、3 月龄时三组组间无差异, 新生儿出生 4~6 个月后血中可出现 IgA, 经补充益生菌, 6、12 月龄时 I 组仍明显低于 III 组, 可能原因为补充益生菌对分泌型 IgA 有直接促进作用, 但分泌型 IgA 存在于分泌液如唾液、胃肠液、尿液等中, 对血清 IgA 影响相对较小。

TNF- $\alpha$  是一种主要由巨噬细胞和单核细胞产生的致炎细胞因子, 在急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征炎症反应的始动和发展中起重要作用<sup>[12]</sup>, 由于胎粪的物理化学刺激、反复的炎症反应, 1、3 月龄时 I 组与 II 组间无差异, 均高于 III 组, 补充益生菌后 I 组 TNF- $\alpha$

渐下降, 12 月龄时 I 组与 III 组间无差异, 均低于 II 组。肠道微生物的平衡对机体健康具有重要意义<sup>[13]</sup>。

MAS 患儿由于内皮细胞严重损伤产生大量的炎症介质, 肠道正常菌群建立障碍。肠道菌群的构成异常与过敏性疾病的发生风险存在密切关系<sup>[14]</sup>。本研究 12 月龄内发作喘息  $\geq 4$  人次三组间无明显差异, 但喘息发病率 II 组 (3/20) 明显高于 I 组 (0/29)、III 组 (1/34), 可能原因为标本量过小、随访周期短。但患病率对照组 (1/34) 略低于观察组 (3/20)。儿童特别是婴幼儿是正常菌群建立的关键时期, 此时期正常菌群脆弱、稳定性差<sup>[15]</sup>, 容易受多种因素的影响, 而出现菌群紊乱, 引起相关疾病。本研究通过对 MAS 益生菌补充, 结果提示补充益生菌对 MAS 患儿免疫功能有一定的补充, 使其接近正常足月出生婴儿, 降低儿童哮喘发生风险的可能, 安全有效, 值得临床推广。

婴儿免疫功能与遗传因素、营养状况、环境因素、微量元素缺乏等亦有一定相关, 样本量偏少及随访周期短是本研究不足之处, 这些都会对本文结果造成一定影响, 今后我们将收集更多样本、从多方位进行探讨以不断完善本研究内容。

### 参考文献

- [1] 黄慧. 氨溴索气管内灌注加肺表面活性物质治疗新生儿胎粪吸入综合征的临床观察[J]. 山东医药, 2014, 54(25): 59-60.
- [2] 汪明辉, 胡蓉. 胎粪吸入综合征与小儿哮喘发布的相关性及随访研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(2): 134-136.
- [3] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 褚福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 456-457.
- [4] 陈锐. 新生儿胎粪吸入综合征临床路径(2010 年版)[J]. 中国社区医师, 2011(20): 15.
- [5] 王卫平. 儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 271-277.
- [6] 陈俊, 郭燕, 钱力. 胎粪吸入综合征患儿 PA 和 IL-8 的检测和临床意义[J]. 中国妇幼健康研究, 2015, 26(1): 132-133.
- [7] 徐小静, 虞人杰. 胎粪吸入综合征发病机制及治疗[J]. 中国新生儿科杂志, 2011, 26(5): 359-360.
- [8] 高金瑞. 胎粪吸入综合征与小儿哮喘发病的关系研究[J]. 转化医学电子杂志, 2015, 2(1): 93-96.
- [9] 杨怀武. 胎粪吸入综合征与婴幼儿哮喘发病的相关性研究[J]. 医学综述, 2012, 18(16): 2715-2717.
- [10] 谭从蓉, 罗少英. 口服益生菌治疗新生儿高胆红素血症的疗效及其对免疫功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(3): 124-125.
- [11] 郑友法. 益生菌对社区获得性肺炎症状发生率和持续时间的影响[J]. 中国基层医药, 2011, 18(18): 2546-2547.
- [12] 武荣, 周海燕, 李娜, 等. 比例辅助通气对重症胎粪吸入幼兔肺组织肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-8 水平的影响[J]. 中国新生儿科杂志, 2012, 27(3): 201-204.
- [13] 谭建荣. 美沙拉嗪联合益生菌治疗炎症性肠病临床疗效观察[J]. 河北医学, 2014, 20(4): 617-620.
- [14] 罗文, 许华, 陈晓晴, 等. 过敏性紫癜患儿肠道菌群的变化[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(10): 907-911.
- [15] 郑跃杰. 益生菌制剂在儿童常见疾病中的应用[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(48): 3877-3878.

(本文编辑: 季群)

收稿日期: 2016-04-01