枯草杆菌二联活菌颗粒联合美罗培南治疗新生儿坏死性小肠结肠炎的临床研究

赵绪稳, 胡博*, 王金虎, 杨福江, 杜晓斌, 马林

天津市儿童医院(天津大学儿童医院) 新生儿外科, 天津 300074

摘要:目的 探讨枯草杆菌二联活菌颗粒联合美罗培南治疗新生儿坏死性小肠结肠炎的有效性和安全性。方法 选取 2020 年 1 月—2021 年 12 月天津市儿童医院收治的 70 例新生儿坏死性小肠结肠炎患儿, 采用随机数字表法将其分为对照组(35 例)和治疗组(35 例)。对照组静脉滴注注射用美罗培南, 20 mg/kg 溶于 5~10 mL 生理盐水中, 日龄 ≤ 7 d 患儿 12 h/次, 日龄 > 7 d 患儿 8 h/次。治疗组在对照组基础上口服枯草杆菌二联活菌颗粒, 1 袋/次, 2 次/d。两组患儿治疗 7 d。观察两组患儿临床疗效, 比较治疗前后两组患儿肠道菌群变化, $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 值及临床症状改善情况。结果 治疗后, 治疗组患儿总有效率 97.14% 较对照组的 82.86% 显著增加 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿杆菌总数、球菌总数、球杆菌比值及 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 值均显著高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组患儿明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿 $CD8^+$ 显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组患儿明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组患儿呕吐缓解时间、腹胀缓解时间及大便次数性状复常时间均明显早于对照组 ($P < 0.05$)。结论 枯草杆菌二联活菌颗粒联合美罗培南治疗新生儿坏死性小肠结肠炎具有较高疗效和安全性, 可加速患儿肠道益生菌繁殖生长, 改善患儿免疫功能。

关键词: 枯草杆菌二联活菌颗粒; 注射用美罗培南; 新生儿坏死性小肠结肠炎; 肠道菌群; 杆菌总数; 球菌总数

中图分类号: R975; R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)02-0368-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.02.019

Clinical study on Combined Bacillus Subtilis and Enterococcus Faecium Granules with Multivitamines, Live combined with meropenem in treatment of neonatal necrotizing enterocolitis

ZHAO Xu-wen, HU Bo, WANG Jin-hu, YANG Fu-jiang, DU Xiao-bin, MA Lin

Department of Neonatal Surgery, Tianjin Children's Hospital (Tianjin University Children's Hospital), Tianjin 300074, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of Combined Bacillus Subtilis and Enterococcus Faecium Granules with Multivitamines, Live combined with meropenem in treatment of neonatal necrotizing enterocolitis. **Methods** Children (70 cases) with neonatal necrotizing enterocolitis in Tianjin Children's Hospital from January 2020 to December 2021 were divided into control (35 cases) and treatment (35 cases) group by random number table. Children in the control group were iv administered with Meropenem for injection, 20 mg/kg dissolved in 5 — 10 mL normal saline, 12 h/time for ≤ 7 -day-old, 8 h/time for more than 7-day-old. Children in the treatment group were *po* administered with Combined Bacillus Subtilis and Enterococcus Faecium Granules with Multivitamines, Live on the basis of the control group, 1 bag/time, twice daily. Children in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the intestinal flora changes, the levels of $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$, and the improvement of clinical symptom in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate in the treatment group was 97.14% compared with 82.86% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total number of bacilli, the total number of cocci, the ratio of cocci to bacilli, the ratio of $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, $CD8^+$ in two groups was significantly lower than that before treatment, and which in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The remission time of vomiting, abdominal distension and stool frequency in the treatment group

收稿日期: 2022-07-15

基金项目: 天津市儿童医院发展基金计划项目 (Y2020006)

作者简介: 赵绪稳, 主治医师, 硕士, 研究方向为新生儿消化道结构畸形、肿瘤及软组织感染等。E-mail: doctorzhaoxuwen@126.com

*通信作者: 胡博, 主任医师, 研究方向为腹腔镜及微创手术治疗各种先天性畸形。E-mail: surgeonhubo@163.com

were significantly earlier than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Combined Bacillus Subtilis and Enterococcus Faecium Granules with Multivitamines, Live combined with meropenem in treatment of neonatal necrotizing enterocolitis has high efficacy and safety, can accelerate the reproduction and growth of intestinal probiotics and improve the immune function of children.

Key words: Combined Bacillus Subtilis and Enterococcus Faecium Granules with Multivitamines, Live; Meropenem for injection; neonatal necrotizing enterocolitis; intestinal flora; total number of bacteria; total number of cocci

新生儿坏死性小肠结肠炎是临床多见的一种小儿获得性疾病,也是新生儿重症监护室最常见的胃肠道急症之一^[1]。文献报道,新生儿坏死性小肠结肠炎是因多种原因导致肠道黏膜损伤,并引起患儿结肠及小肠出现局部或弥漫性坏死^[2]。目前新生儿坏死性小肠结肠炎疾病的研究机制尚不清楚,然而多项研究发现,肠道细菌感染是导致患儿疾病发生与发展的重要因素,了解新生儿坏死性小肠结肠炎常见致病菌及药敏结果有助于合理选择抗菌药物,提高临床治疗效果^[3]。美罗培南属于碳青霉烯类抗生素,具有抗菌谱广且抗菌活性强等特点,其通过影响细菌细胞壁合成发挥抗菌作用^[4]。与健康儿童相比,新生儿坏死性小肠结肠炎患儿存在肠道菌群失调,致病菌过度繁殖,导致肠道上皮细胞凋亡^[5]。文献报道,益生菌能外源性补充患儿肠道内菌群,抑制致病菌生长,起到恢复肠道生物屏障的作用,因此临床可通过重建患儿肠道内正常菌种对新生儿坏死性小肠结肠炎进行治疗^[6]。因此,本研究探讨枯草杆菌二联活菌颗粒联合美罗培南治疗新生儿坏死性小肠结肠炎的临床疗效及对患儿肠道菌群与免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 1 月—2021 年 12 月天津市儿童医院收治 70 例新生儿坏死性小肠结肠炎患儿,男患儿 38 例,女患儿 32 例,胎龄 36~39 周,平均(37.30±1.10)周,出生体质量 1.20~2.34 kg,平均(1.75±0.55)kg,发病日龄 1~7 d,平均(3.75±1.06) d。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:所有患儿诊断标准均与新生儿坏死性小肠结肠炎诊断标准相符^[7],经腹部 X 线(肠道扩张、腹水、门脉积气、肠壁积气、肠梗阻)或腹部超声检查(门脉积气、肠壁积气、肠蠕动减弱、肠壁回声增强、肠壁增厚)确诊,伴有便血、腹胀、呼吸暂停及嗜睡等症状,患儿家属均对本研究知晓,研究经医院伦理委员会批准。

排除标准:合并心肝肾脏器发育不完全、先天

性发育畸形及遗传代谢病者,并发新生儿呼吸窘迫综合征、休克、脏器衰竭、败血症及需手术治疗者,具有过敏体质及对研究药物有禁忌证者。

1.3 药物

注射用美罗培南由上海新亚药业有限公司生产,规格 0.25 g/支,产品批号 2019111003、2020040506;枯草杆菌二联活菌颗粒由北京韩美药品有限公司生产,规格 1 g/袋,产品批号 19100930、20010040。

1.4 分组和治疗方法

按随机数字表法将患儿分为对照组(35 例)和治疗组(35 例),其中对照组男性患儿 18 例,女性患儿 17 例;胎龄 36~39 周,平均胎龄(37.40±1.05)周;出生体质量 1.20~2.34 kg,平均体质量(1.70±0.56)kg;发病日龄 1~7 d,平均日龄(3.73±1.09) d。治疗组中男性患儿 20 例,女性患儿 15 例;胎龄 36~39 周,平均胎龄(37.25±1.24)周;出生体质量 1.22~2.23 kg,平均体质量(1.74±0.50)kg;发病日龄 1~7 d,平均日龄(3.78±1.02) d。两组患儿性别、胎龄、出生体质量及发病日龄等比较差异无统计学意义,可进行比较。

两组均予以综合治疗,包括早期禁食(7 d)、液体疗法、纠正内环境紊乱及个体化营养支持等。对照组在此基础上静脉滴注注射用美罗培南,20 mg/kg 溶解于 5~10 mL 生理盐水中,日龄≤7 d 患儿 12 h/次,日龄>7 d 患儿 8 h/次。治疗组在对照组的基础上口服枯草杆菌二联活菌颗粒,1 袋/次,2 次/d。两组患儿均持续治疗 7 d。

1.5 疗效评价标准^[8]

显效:治疗后患儿临床症状消失,大便次数及性状完全正常;好转:治疗后患儿临床症状显著改善,大便次数及性状基本恢复正常;无效:治疗后患儿临床症状未见显著改善,大便次数增加且呈现血性或水样便,或出现感染性休克,严重者死亡。

有效率=(显效例数+好转例数)/总例数

1.6 观察指标

比较两组治疗前后肠道菌群情况,取患儿大便

样本进行细菌学培养及检查，将样本涂于薄层涂片上并予以改良革兰染色，在油镜和高倍镜下对杆菌总数和球菌总数进行计数，并计算球杆菌比值。比较两组治疗前后免疫功能，通过流式细胞仪测定 T 淋巴细胞亚群中 CD4⁺、CD8⁺，计算 CD4⁺/CD8⁺ 值。比较两组临床症状改善情况，包括呕吐缓解时间、腹胀缓解时间及大便次数性状复常时间。比较两组患儿治疗期间不良反应发生率及死亡率。

1.7 不良反应

观察记录两组不良反应发生情况。

1.8 统计学方法

数据采用 SPSS 20.0 进行处理，计量资料均符合正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 *t* 检验，计数资料以百分比表示，组间比较予以 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

治疗后，治疗组患儿总有效率较对照组显著升高 (97.14% vs 82.86%, $P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组肠道菌群变化比较

治疗后，两组患儿杆菌总数、球菌总数、球杆

菌比值均显著高于治疗前 ($P < 0.05$)，且治疗组患儿杆菌总数、球菌总数、球杆菌比值明显高于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组免疫功能比较

治疗后，两组患儿 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 值均显著高于治疗前，而 CD8⁺ 显著低于治疗前 ($P < 0.05$)，且治疗组患儿 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 值明显高于对照组，CD8⁺ 明显低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组临床症状改善情况比较

治疗后，治疗组患儿呕吐缓解时间、腹胀缓解时间及大便次数性状复常时间均明显早于对照组 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患儿均未见严重不良反应。

3 讨论

新生儿坏死性小肠结肠炎是一种严重威胁新生儿生命的胃肠道急症，在早产患儿中较为常见^[9]。新生儿坏死性小肠结肠炎患儿多存在胃肠道功能失调，且细菌入侵及肠道缺血会导致患儿出现呕吐、腹胀、腹泻及便血等症状，一旦该病治疗不当或病

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	35	14	15	6	82.86
治疗	35	20	14	1	97.14*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肠道菌群变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on intestinal flora changes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	杆菌总数/(CFU·mL ⁻¹)		球菌总数/(CFU·mL ⁻¹)		球杆菌比值	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	35	25.20 ± 2.46	50.20 ± 5.59*	77.62 ± 6.26	173.11 ± 21.12*	3.13 ± 0.20	3.40 ± 0.31*
治疗	35	25.33 ± 2.33	72.48 ± 4.42*▲	77.56 ± 6.33	275.10 ± 20.84*▲	3.10 ± 0.24	4.77 ± 0.44*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on immune function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	35	34.33 ± 4.30	37.80 ± 5.09*	27.62 ± 3.36	22.10 ± 2.84*	1.26 ± 0.16	1.36 ± 0.40*
治疗	35	34.68 ± 4.07	46.58 ± 5.00*▲	27.55 ± 3.43	20.11 ± 1.12*▲	1.23 ± 0.18	1.88 ± 0.55*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组患儿临床症状改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab 4 Comparison on improvement of clinical symptom between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	呕吐缓解时间/d	腹胀缓解时间/d	大便次数性状复常时间/d
对照	35	3.30±0.65	2.88±0.36	6.46±1.22
治疗	35	2.56±0.35*	1.89±0.44*	5.17±1.20*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

情进展将合并败血症、腹膜炎及小肠穿孔, 严重威胁患儿生命安全^[10]。研究认为, 感染和肠道菌群紊乱是新生儿坏死性小肠结肠炎发生的主要原因, 而两者在新生儿坏死性小肠结肠炎发病机制中发挥的作用尚不明了, 可能是肠道内菌群与致病菌失衡以及肠壁屏障功能相互作用的结果^[11]。

有研究发现, 新生儿坏死性小肠结肠炎感染的常见致病菌包括大肠埃希菌、克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌及葡萄球菌等^[12]。然而新生儿坏死性小肠结肠炎患儿免疫功能不完善, 原发病重, 需气管插管及应用广谱抗生素, 易导致耐药菌株产生^[13]。邱红等^[14]研究报道新生儿坏死性小肠结肠炎患儿分离培养的革兰阴性菌对广谱抗菌药物有一定耐药, 对氨苄西林、哌拉西林完全耐药, 对亚胺培南和美罗培南敏感。美罗培南属于第 2 代碳青霉烯类药物, 其对 β 内酰胺酶具有较高稳定性且对败血症致病菌具有较强抗菌活性, 现被广泛用于新生儿败血症^[15]。陈颖洁等^[16]研究报道, 美罗培南治疗新生儿坏死性小肠结肠炎具有较好疗效, 且不良反应少, 安全性较高。Hackam 等^[17]研究发现, 高危患儿其肠道内菌群种类单一, 正常菌群定植延迟, 革兰阴性菌过度繁殖, 进而导致新生儿坏死性小肠结肠炎的发生。所以临床改善患儿肠道菌群失调, 加速胃肠道功能发育及增强免疫能力是目前预防和治疗新生儿坏死性小肠结肠炎的关键^[10]。枯草杆菌二联活菌颗粒是尿肠球菌、枯草杆菌二联活菌多维颗粒, 其由尿肠球菌 (每克含 1.5 亿个) 和枯草杆菌 (每克含 0.15 亿个) 组成。文献报道, 枯草杆菌二联活菌能有效抑制病原菌繁殖及生长, 加速肠道通透性及微生态环境恢复, 纠正肠道菌群失衡^[18]。本研究结果显示, 研究组患儿总有效率、杆菌总数、球菌总数、球杆菌比值以及临床症状改善情况均明显优于对照组 ($P < 0.05$), 两组患儿均未发现不良反应及未出现死亡, 该结果提示美罗培南联合枯草杆菌二联活菌颗粒治疗新生儿坏死性小肠结肠炎具有较好疗效, 能有效改善患儿胃肠菌群平衡, 且不会额外提高不良

反应发生率。分析其原因为尿肠球菌、枯草杆菌均为人体肠道正常菌群, 在 pH 3~4 尿肠球菌对湿热具有较强抵抗力, 服用 19 min 后能快速到达肠腔内定居及繁殖, 并于较短时间内成为胃肠道内优势菌, 同时尿肠球菌还能制造厌氧环境, 加速双歧杆菌等非致病性厌氧菌增殖, 促进肠道正常菌群建立^[19]。

新生儿坏死性小肠结肠炎患儿多存在小肠水肿和坏死, 导致炎性介质被释放, 引起肠上皮细胞坏死, 进而加重肠道功能损伤, 造成机体免疫功能降低, 并形成恶性循环^[20]。枯草杆菌二联活菌能在胃肠道黏膜形成生物屏障, 增强机体抗原呈递细胞、自然杀伤细胞及固有免疫细胞功能, 促进肠道生成分泌性球蛋白, 提高机体免疫能力^[21]。本研究结果显示, 研究组患儿 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 值均优于对照组 ($P < 0.05$), 提示美罗培南联合枯草杆菌二联活菌颗粒能有效提高新生儿坏死性小肠结肠炎患儿免疫功能。

综上所述, 枯草杆菌二联活菌颗粒联合美罗培南治疗新生儿坏死性小肠结肠炎具有较高疗效和安全性, 可有效加速患儿肠道益生菌繁殖生长, 改善患儿免疫功能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王静. 新生儿坏死性小肠结肠炎发病机制研究进展 [J]. 安徽医药, 2019, 23(6): 1074-1077.
- [2] 王又平, 郑美玉, 肖晔莹, 等. 早产儿坏死性小肠结肠炎影响因素分析及发病预测模型的构建 [J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(1): 41-48.
- [3] 葛贵杰, 吕志宝. 肠道菌群失调在新生儿坏死性小肠结肠炎中的研究进展 [J]. 中华小儿外科杂志, 2020, 41(3): 285-288.
- [4] 安阳, 童朝辉, 张睢扬, 等. 美罗培南持续泵入治疗 ICU 老年脓毒血症患者的机制探讨 [J]. 实用医学杂志, 2021, 37(6): 726-729, 734.
- [5] 李朋, 盛庆丰, 余胜华, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎帕内特细胞的研究 [J]. 中华小儿外科杂志, 2019, 40(10): 905-910.

- [6] 鞠春萍, 薛辛东. 益生菌在新生儿临床应用的进展 [J]. 中华新生儿科杂志: 中英文, 2021(2): 68-71.
- [7] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 477-483.
- [8] 龙腾河, 崔惠勤, 董刚志. 新生儿坏死性小肠结肠炎的 DR 诊断 [J]. 实用放射学杂志, 2019, 35(1): 97-99.
- [9] 王超, 崔铭玲, 王三南, 等. 早产极低出生体重儿肠道菌群变化与坏死性小肠结肠炎的相关性 [J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(2): 101-107.
- [10] 刘娜, 李忠良, 张春磊, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎发病机制的新进展 [J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(12): 1309-1312.
- [11] 郝武娟, 屠文娟. 坏死性小肠结肠炎新生儿肠道菌群变化研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(17): 1358-1360.
- [12] 蒋萍, 刘杰波, 张婧, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎病原菌分布、耐药性及发病的影响因素分析 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(15): 2863-2867.
- [13] 李彦超, 邵晓珊, 赫纹. 新生儿败血症的临床表现及病原学分析 [J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(2): 62-66.
- [14] 邱红, 张华胜, 刘喜娟, 等. 早产儿新生儿坏死性小肠结肠炎医院感染病原菌与影响因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(11): 1708-1712.
- [15] 孙华, 李斌. 美罗培南联合丙种球蛋白治疗新生儿败血症的疗效及对降钙素原 C 反应蛋白的影响分析 [J]. 山西医药杂志, 2021, 50(6): 975-977.
- [16] 陈颖洁, 覃丽波, 潘强. 美罗培南对新生儿坏死性小肠结肠炎的疗效及安全性 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(11): 94-95.
- [17] Hackam D, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical context [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2018, 27(1): 11-18.
- [18] 陈丹丹, 尹杨艳, 桂冬梅. 枯草杆菌二联活菌对儿童巨细胞病毒性肝炎患儿肠道菌群及预后的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(1): 82-85.
- [19] 郭立莎. 枯草杆菌屎肠球菌二联活菌对脓毒症的保护作用和抗炎机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [20] 余胜华, 吕志宝. 巨噬细胞极化与新生儿坏死性小肠结肠炎 [J]. 中华小儿外科杂志, 2017, 38(2): 156-160.
- [21] 何梅英, 徐光耀, 贾秀平. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊治疗感染性腹泻及对患者血清 C 反应蛋白的影响 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(1): 26-28.

[责任编辑 金玉洁]