

初乳口腔免疫治疗对极低出生体重早产儿经口喂养能力及肠道菌群的影响

高原¹, 张佳¹, 唐斌¹, 张军¹, 何龙兵¹, 李春杰²

1. 江苏省宿迁市第一人民医院儿科, 江苏 宿迁 223800; 2. 江苏省苏州市儿童医院新生儿科, 江苏 苏州 215000

【摘要】 目的 探讨初乳经口免疫疗法(C-OIT)在极低出生体重早产儿(VLBWI)支持治疗中的应用效果。**方法** 选择2021年4月至2023年3月江苏省宿迁市第一人民医院儿科收治的 VLBWI 123 例,采用随机数字表法分为 C-OIT 组($n=62$)、对照组($n=61$)。C-OIT 组给予初乳口腔免疫治疗,对照组给予生理盐水口腔免疫治疗。治疗 7 d,比较两组早产儿经口喂养能力(PIOFRA)、肠道菌群、喂养效果、喂养并发症。**结果** C-OIT 组喂养前早产儿状态、吸吮能力、吞咽能力、喂养过程中维持生理稳定的能力、PIOFRA 总分高于对照组($P<0.05$);乳酸杆菌、双歧杆菌高于对照组,大肠杆菌低于对照组($P<0.05$);开始经口喂养时间、完全经口喂养时间、恢复出生体重时间短于对照组($P<0.05$);喂养并发症 22.58% 低于对照组 40.98% ($\chi^2=4.809$, $P<0.05$)。**结论** C-OIT 能够提高极低出生体重早产儿 PIOFRA,调节肠道菌群,提高喂养效果,减少 VLBWI 喂养并发症的发生。

【关键词】 极低出生体重早产儿;初乳口腔免疫治疗;早产儿经口喂养能力;肠道菌群

【中图分类号】 R473.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)03-0060-04

The effect of colostrum oral immunotherapy on oral feeding ability and gut microbiota in very low birth weight premature infants GAO Yuan¹, ZHANG Jia, TANG Bin¹, ZHANG Jun¹, HE Long-bing¹, LI Chun-jie² 1. Department of Pediatrics, Suqian First People's Hospital, Suqian 223800, Jiangsu, China; 2. Department of Neonatology, Suzhou Children's Hospital, Suzhou 215000, China

【Corresponding author】 ZHANG Jia

【Abstract】 Objective To investigate the effect of colostrum oral immunotherapy (C-OIT) in support development in very low birth weight premature infants (VLBWI). **Methods** One hundred and twenty-three VLBWI from April 2021 to March 2023 in Suqian First People's Hospital were selected. The infants were divided into a C-OIT group ($n=62$) and a control group ($n=61$) according the random number table method. The C-OIT group was given colostrum oral immunotherapy. The control group was given normal saline oral immunotherapy. The treatment course was 7 days. The Preterm Infant Oral Feeding Readiness Assessment (PIOFRA), intestinal flora, feeding effect and feeding complications were compared between the two groups. **Results** The state of premature infants before feeding, sucking ability, swallowing ability, the ability to maintain physiological stability during feeding, PIOFRA total score in the C-OIT group were higher than those in the control group ($P<0.05$). *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in the C-OIT group were higher than those in the control group while *Escherichia coli* was lower than that in the control group ($P<0.05$). The starting oral feeding time, complete oral feeding time and recovering birth weight time in the C-OIT group were shorter than those in the control group ($P<0.05$). Feeding complications of the C-OIT group was 22.58% that was lower than 40.98% of the control group ($\chi^2=4.809$, $P<0.05$). **Conclusions** C-OIT can improve the PIOFRA of VLBEI, regulate the intestinal flora, then improve the feeding effect and reduce the feeding complications.

【Key words】 Very low birth weight premature infants; Colostrum oral immune therapy; Preterm infant oral feeding readiness assessment; Intestinal flora

极低出生体重早产儿(VLBWI)因胃肠道发育不成熟,吸吮-吞咽-呼吸不协调等原因,通常不能经口喂养,多采用肠外营养或管饲喂养的方法,易诱发喂养不耐受等并发症^[1]。初乳为产后 7 天内分泌的乳汁,富含多种细胞因子及免疫活性物质^[2]。初乳口腔免疫疗法(C-OIT)最早源于 2009 年 Rodriguez 等^[3]文献资料,使用初乳滴注或涂抹口腔颊黏膜,能够帮助 VLBWI 建立口腔免疫屏障,降低喂养不耐受、坏死性小肠结肠炎(NEC)发生率。吸

吮-吞咽-呼吸协调功能低下、肠道菌群紊乱是 VLBWI 的主要临床表现及病理特征,也是 VLBWI 营养支持治疗的关键“靶点”^[4,5]。本研究主要分析 C-OIT 对 VLBWI 经口喂养能力(PIOFRA)及肠道菌群的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 4 月至 2023 年 3 月江苏省宿迁市第一人民医院儿科收治的 123 例 VLBWI,纳入标准:均符合《诸福棠实用儿科学》^[6] VLBWI 诊断标准;胎龄 <37 周;胎儿出生体质量 <1500 g;母亲愿意提供初乳,且患儿家属均知情同意。排除标准:先天性消化道畸形儿;合并 NEC 儿;合并呼吸窘迫综合征、重度窒息儿。123 例中男 70

【基金项目】江苏省妇幼健康科研项目(编号:F201643);宿迁市科技计划资助项目(编号:SY202203)

【通讯作者】 张佳

例,女 53 例;出生胎龄(32.75 ± 1.43)周,出生体重(1349.13 ± 102.42)g,出生头围(27.48 ± 1.32)cm,出生身长(38.73 ± 1.25)cm;1 min Apgar 评分(7.62 ± 1.25)分,5 min Apgar 评分(8.53 ± 1.31)分。

按照随机数字表分为 C-OIT 组($n=62$)与对照组($n=61$),两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组 VLBWI 一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		出生胎龄 (周)	出生体质量 (g)	出生头围 (cm)	出生身长 (cm)	Apgar 评分(分)	
		男	女					1 min	5 min
C-OIT 组	62	33(53.23)	29(46.77)	32.45 ± 2.14	1341.25 ± 95.16	27.35 ± 1.35	38.45 ± 2.23	7.54 ± 1.24	8.42 ± 1.15
对照组	61	37(60.66)	24(39.34)	33.06 ± 2.25	1357.14 ± 92.12	27.62 ± 1.24	39.02 ± 2.34	7.71 ± 1.32	8.65 ± 1.23
统计量		$\chi^2=0.692$		$t=1.541$	$t=0.941$	$t=1.155$	$t=1.381$	$t=0.736$	$t=1.071$
P		0.405		0.126	0.349	0.251	0.169	0.463	0.286

1.2 方法 两组均给予 VLBWI 生命体征监测、呼吸道清理、对症治疗及发育支持护理。① C-OIT 组:在母乳喂养宣教、签署母乳捐赠知情同意书的前提下,指导家属/产妇采集、保存、运送初乳。产科护士(或配奶人员)使用注射器抽取初乳 0.3 ml,做好标记存放于 $2\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 6\text{ }^{\circ}\text{C}$ 备用。胎儿出生 48 h 后,用注射器(去除注射器针头)分别沿嘴角两侧缓慢推注;或将初乳滴入无菌棉签中,反复擦拭覆盖口腔黏膜。1 次/3 小时,8 次/天,连续 7 天。② 对照组:采用生理盐水滴注或涂抹口腔,方法与频次同对照组。

1.3 观察指标 ① PIOFRA^[7]:免疫治疗前后评估,包括喂养前早产儿状态、吸吮能力、吞咽能力、喂养过程中维持生理稳定的能力等,总分 0~46 分,分值越高,经口喂养能力越强。② 肠道菌群:免疫

治疗前后,采集患儿新鲜粪便 0.5 g,提取 DNA,采用聚合酶链式反应等检测乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌。③ 喂养效果:包括开始经口喂养时间、完全经口喂养时间、恢复出生体重时间。④ 喂养并发症:包括腹胀、呕吐、胃潴留、胃肠道出血、NEC 等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组早产儿 PIOFRA 评分比较 治疗后两组喂养前早产儿状态等 PIOFA 评分均高于治疗前($P<0.05$);C-OIT 组喂养前早产儿状态、吸吮能力、吞咽能力、喂养过程中维持生理稳定的能力、PIOFRA 总分高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 VLBWI 治疗前后 PIOFRA 评分比较(分)

组别	n	喂养前早产儿状态	吸吮能力	吞咽能力	喂养过程中维持生理稳定的能力	PIOFRA 总分
C-OIT 组 (n=62)	治疗前	6.25 ± 1.24	4.51 ± 1.02	3.62 ± 0.72	6.18 ± 1.12	20.56 ± 4.12
	治疗后	$11.24 \pm 1.45^{*\Delta}$	$7.42 \pm 1.14^{*\Delta}$	$5.81 \pm 0.76^{*\Delta}$	$10.45 \pm 1.36^{*\Delta}$	$34.92 \pm 4.54^{*\Delta}$
对照组 (n=61)	治疗前	6.54 ± 1.12	4.75 ± 1.04	3.81 ± 0.65	6.42 ± 1.05	21.52 ± 4.20
	治疗后	$9.32 \pm 1.43^*$	$6.24 \pm 1.21^*$	$4.65 \pm 0.72^*$	$8.64 \pm 1.23^*$	$28.85 \pm 4.63^*$

* 与治疗前比较, $P<0.05$; Δ 与对照组比较, $P<0.05$

2.2 两组早产儿肠道菌群比较 治疗后两组乳酸杆菌、双歧杆菌高于治疗前,大肠杆菌低于治疗前

($P<0.05$);C-OIT 组乳酸杆菌、双歧杆菌高于对照组,大肠杆菌低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组 VLBWI 治疗前后肠道菌群比较(cfu/g)

组别	n	乳酸杆菌		双歧杆菌		大肠杆菌	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
C-OIT 组	62	4.14 ± 0.72	$7.56 \pm 1.14^*$	4.38 ± 0.62	$8.26 \pm 1.12^*$	5.72 ± 0.72	$4.12 \pm 0.76^*$
对照组	61	4.32 ± 0.76	$6.35 \pm 1.05^*$	4.52 ± 0.68	$7.52 \pm 1.24^*$	5.56 ± 0.65	$4.45 \pm 0.80^*$
t		1.349	6.120	1.194	3.474	1.293	2.346
P		0.18	0.000	0.235	0.001	0.199	0.021

* 与治疗前比较, $P<0.05$

2.3 两组早产儿喂养效果比较 C-OIT 组开始经

口喂养时间、完全经口喂养时间、恢复出生体重时

间均短于对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组 VLBWI 喂养效果比较 (d)

组别	<i>n</i>	开始经口喂养时间	完全经口喂养时间	恢复出生体重时间
C-OIT 组	62	12.56±2.14	22.43±4.12	10.56±2.21
对照组	61	15.15±2.32	25.15±4.36	12.04±2.36
<i>t</i>		6.437	3.557	3.591
<i>P</i>		0.000	0.001	0.001

2.4 两组早产儿喂养并发症比较 C-OIT 组喂养 4.809, $P<0.05$)。见表 5。
并发症明显低于对照组,差异有统计学意义 ($\chi^2 =$

表 5 两组 VLBWI 喂养并发症比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	腹胀	呕吐	胃潴留	胃肠道出血	NEC	合计
C-OIT 组	62	3(4.84)	4(6.45)	6(9.68)	1(1.61)	0(0.00)	14(22.58)
对照组	61	5(8.20)	6(9.84)	8(13.11)	3(4.92)	3(4.92)	25(40.98)

3 讨论

VLBWI 吸吮-吞咽-呼吸协调能力尚未完全建立,肠道屏障功能缺失,常采用肠外营养或管饲喂养的方法。吸收消化蛋白质(特别是牛乳、大豆等异种蛋白质)及脂肪能力较弱,易发生喂养不耐受等并发症,甚至会因口腔繁殖病原菌、诱发全身或局部感染的风险^[8,9]。如何建立口腔免疫屏障,是 VLBWI 营养支持(发育支持)治疗的重点。

初乳是一种质稠色黄的乳汁,富含丰富的蛋白质、免疫活性物质、生长因子^[10]。其中分泌型免疫球蛋白 A(IgA)、乳铁蛋白、寡聚糖、胰岛素样生长因子-I(IGF-I)等在 VLBWI 免疫重建、胃肠道保护、生长发育中发挥着重要的作用。口腔及胃肠黏膜淋巴组织是 VLBWI 重要的免疫器官,C-OIT 通过口腔滴注或涂抹初乳,能外源性补充分泌型 IgA 与内源性刺激分泌型 IgA 的产生,促进免疫调节功能成熟^[11]。刘杰等^[12]研究发现,C-OIT 能够提高超低/VLBWI 唾液分泌型 IgA 含量,且分泌型 IgA 含量与涂抹次数正相关($r=0.388, P<0.05$),与开始涂抹时间呈负相关($r=-0.330, P<0.05$)。乳铁蛋白、寡聚糖等有修复胃黏膜、调节胃肠功能的作用。相关 Meta 分析表明,C-OIT 能够降低喂养不耐受率($RR=0.46, 95\%CI=0.28\sim0.75, P=0.002$)、院内感染发生率($RR=0.35, 95\%CI=0.17\sim0.73, P=0.005$)^[13]。缩短早产儿达全肠喂养时间($MD=-3.70, 95\%CI=-6.38\sim-0.79, P=0.007$)^[14]。本研究中,C-OIT 组开始经口喂养时间、完全经口喂养时间、恢复出生体重时间短于对照组,喂养并发症低于对照组,与上述观点基本一致。

建立 VLBWI 吸吮、吞咽、呼吸等条件反射,完善吸吮-吞咽-呼吸协调机制,促进 PIOFRA 的养成,尽快实现完全经口喂养,是 VLBWI 喂养的最终目

的^[4]。初乳中 IGF-I 等 13 种生长因子可通过兴奋迷走神经、促进上皮细胞生长等途径,建立吮吸-吞咽-呼吸协调机制^[15]。初乳营养成分与母体血浆几乎相同,蛋白质(特别是乳清蛋白)为正常奶汁的 5 倍,维生素 A(或 C)为正常奶汁的 10 倍,而且初乳开始分泌越早,分泌型 IgA、蛋白质含量越高,更容易被口腔黏膜吸收^[16]。初乳具有脂溶性好的特点,可通过跨膜转运(极性小物质)、口腔黏膜吸收(极性较大物质)等途径,参与体内循环^[17]。王晓燕等^[18]研究认为,亲母初乳组 PIOFRA 评分高于捐献母乳组,完全经口喂养时间短于捐献母乳组($P<0.05$)。C-OIT 反复刺激能够诱导吞咽条件反射,刺激口腔黏膜平滑肌,提高 PIOFRA 评分。本研究中,C-OIT 组喂养前早产儿状态、吸吮能力、吞咽能力、喂养过程中维持生理稳定的能力、PIOFRA 总分高于对照组。贾晓琴等^[19]也有类似的文献报道,说明 C-OIT 应用于 VLBWI 中,能够促进患儿 PIOFRA 的养成。

VLBWI 胃肠功能尚未完全发育成熟,乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌缺乏,大肠杆菌等致病菌过度繁殖^[20]。VLBWI 出生后暴露于各种微生物环境下,更易受到致病菌侵袭,导致肠道菌群失调^[21]。肠道菌群紊乱也与早产儿喂养不耐受、败血症等密切相关^[22]。母乳是新生儿早期分泌型 IgA 的唯一来源,初乳中分泌型 IgA 高达 10g/L,能够抑制致病菌侵袭、定植,调节肠道菌群^[23]。且初乳中富含 CD4⁺T 免疫细胞,能够促进免疫成熟(免疫应答),清除致病菌,增加抗感染能力^[24]。乳铁蛋白具有广谱抗菌、抑菌作用,能特异性抑制肠道致病菌定植黏附,调节肠道菌群^[25]。寡聚糖也被称为益生元,是肠道益生菌的营养基质,能够促进肠道乳酸杆菌、双歧杆菌增殖^[26]。初乳中富含 α -生育酚等抗

氧化代谢因子,有维持肠道稳定的作用^[27]。本研究中,C-OIT 组乳酸杆菌、双歧杆菌高于对照组,大肠杆菌低于对照组,向美芹等^[28]通过比较枯草杆菌、双歧杆菌等变化,也支持本文观点。

综上,C-OIT 应用于 VLBWI 治疗中,可能通过改善患儿 PIOFRA 水平、调节肠道菌群等途径,达成提高喂养效果、减少喂养并发症的目的。需要指出的是,本研究尚缺乏 C-OIT 影响 PIOFRA、肠道菌群可能作用机制的深入研究,也缺乏对喂养并发症的分析,需要后续进一步研究。

【参考文献】

- [1] 邢珊,赵艳平,李明超. 益生菌对早产极低出生体重儿喂养不耐受和早期生长发育的影响[J]. 中华健康管理学杂志,2022,16(11):764-768.
- [2] 曹云,李正红,韩树萍,等. 新生儿重症监护室母乳使用专家共识[J]. 中国循证儿科杂志,2021,16(3):171-178.
- [3] Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, et al. Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives [J]. J Perinatol, 2009, 29(1):1-7.
- [4] 李丽玲,王丽,于玲,等. 非营养性乳房吸吮对极低出生体重早产儿经口喂养能力的影响[J]. 中华护理杂志,2023, 58(12): 1422-1427.
- [5] Campos-Martinez AM, Exposito-Herrera J, Gonzalez-Bolivar M, et al. Evaluation of Risk and Preventive Factors for Necrotizing Enterocolitis in Premature Newborns. A Systematic Review of the Literature [J]. Front Pediatr, 2022, 10: 874976.
- [6] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2015:422-423
- [7] 胡蛟,贾晓慧,张晶晶,等. 早产儿经口喂养能力评估量表的编制[J]. 护理学杂志,2015,30(9):8-11.
- [8] Fu ZY, Huang C, Lei L, et al. The effect of oropharyngeal colostrum administration on the clinical outcomes of premature infants: A meta-analysis [J]. Int J Nurs Stud, 2023, 144: 104527.
- [9] 黄希,陈琼,罗碧如,等. 喂养不耐受早产儿脐带血与尿中 8-HdG 和皮质醇水平分析[J]. 四川大学学报(医学版),2018,49(4): 631-634.
- [10] 何婧,罗碧如,张勇,等. 初乳口腔涂抹对新生儿重症监护室小于 34 周早产儿营养进程的影响[J]. 实用医院临床杂志,2019, 16(6):96-99.
- [11] Bashir T, Reddy KV, Kiran S, et al. Effect of colostrum given with in the 12 hours after birth on feeding outcome, morbidity and mortality in very low birth weight infants: a prospective cohort study [J]. Sudan J Paediatr, 2019, 19(1): 19-24.
- [12] 刘杰,陈丽莲,穆晓和,等. 初乳口腔涂抹对管饲超低/极低出生体重儿唾液中 sIgA 含量的影响[J]. 中华新生儿科杂志,2022, 37(5):418-422.
- [13] 许素环,张巧梅,但鑫,等. 口腔免疫疗法对早产儿干预效果的 Meta 分析[J]. 中国护理管理,2018,18(10):1340-1346.
- [14] 李媛媛,赵旭,历广招,等. 应用初乳对早产儿进行口腔护理干预效果的系统评价[J]. 中华护理杂志,2019,54(5):753-759.
- [15] Abd-Elgawad M, Eldeglia H, Khashaba M, et al. Oropharyngeal administration of mother's milk prior to gavage feeding in preterm infants: A pilot randomized control trial [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2020, 44(1): 92-104.
- [16] Wetzel CM, Davis L, Grohler N, et al. A Quality Improvement Project to Improve the Use of Mother's Own Milk (MOM) With Precision Oropharyngeal Therapy [J]. Adv Neonatal Care, 2020, 20(2): E19-E30.
- [17] 张西洋,刘杰,穆晓和,等. 初乳口腔免疫疗法改善早产儿胃肠道喂养效果的 Meta 分析[J]. 循证护理,2022, 8(14): 1847-1853.
- [18] 王晓燕,李胜玲,刘琴,等. 不同口腔涂抹剂对极低出生体重早产儿经口喂养能力及临床结局的影响[J]. 护士进修杂志,2021, 36(9):778-783.
- [19] 贾晓琴,黄朝梅,钟智敏,等. 初乳口腔免疫治疗对极低出生体重儿经口喂养能力的影响[J]. 国际护理学杂志,2020,39(9): 1617-1620.
- [20] Desorey-Scherer K, Bendixen MM, Parker LA. Determinants of the Very Low-Birth-Weight Infant's Intestinal Microbiome: A Systematic Review [J]. J Perinat Neonatal Nurs, 2020, 34(3): 257-275.
- [21] 朱玉华,朱宏瑞,尚春灵. 早期微量喂养联合综合口腔运动干预对晚期早产儿生长发育及血清胃肠激素水平的影响[J]. 保健医学研究与实践,2023,20(1):140-143.
- [22] 官晨,杨琍琦,程雁. 益生菌对 NICU 早产儿的肠道菌群代谢功能及临床疾病的影响[J]. 安徽医科大学学报,2021, 56(7): 1132-1136.
- [23] Moreno-Fernandez J, Sanchez-Martinez B, Serrano-Lopez L, et al. Enhancement of immune response mediated by oropharyngeal colostrum administration in preterm neonates [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2019, 30(2): 234-241.
- [24] 李玲玉,于平,董晶晶. 初乳舌下黏膜涂抹对极低出生体质量儿康复的影响[J]. 中国医药,2020,15(4):610-614.
- [25] 中国医疗保健国际交流促进会营养与代谢管理分会. 乳铁蛋白临床应用中国专家共识[J]. 中华预防医学杂志,2022, 56(12): 1694-1701.
- [26] Dobryk D, Dobryk O, Dobryanskyy D. The effect of enteral lactoferrin supplementation in prevention of morbidity associated with immature digestive tract in premature infants: prospective cohort study [J]. Georgian Med News, 2022, 323: 94-101.
- [27] 杨红,刘爱国,刘立增,等. 牛初乳营养成分与其免疫球蛋白活性保持技术研究进展[J]. 食品与发酵工业,2022, 48(3): 298-303.
- [28] 向美芹,赵希平,李玮酮. 初乳口腔免疫疗法在极低出生体重儿喂养中的应用[J]. 中华现代护理杂志,2020, 26(27): 3803-3807.

(收稿日期:2023-10-07;修回日期:2023-11-10)

(本文编辑:彭羽)