

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2017.09.007

· 论 著 ·

小剂量红霉素联合酪酸梭菌活菌散治疗新生儿围生期窒息后喂养不耐受

蔡志善, 黄善文 (海口市妇幼保健院, 海南海口 571100)

[摘要] 目的: 探讨小剂量红霉素联合酪酸梭菌活菌散治疗新生儿围生期窒息后喂养不耐受的临床效果。方法: 选取 2014 年 1 月至 2016 年 6 月我院新生儿病房诊治的喂养不耐患儿 240 例, 随机分为三组各 80 例, 分别给予红霉素(红霉素组)、酪酸梭菌活菌散(酪酸梭菌活菌散组)、小剂量红霉素联合酪酸梭菌活菌散(联合组), 比较三组患儿的临床疗效及不良反应发生情况。结果: 红霉素组患儿无效 11 例(13.75%), 酪酸梭菌活菌散组患儿无效 13 例(16.25%), 联合组患儿无效 2 例(2.50%), 三组患儿比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 红霉素组与酪酸梭菌活菌散组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.438, P > 0.05$); 红霉素组与联合组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.945, P < 0.05$); 酪酸梭菌活菌散组与联合组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 9.721, P < 0.05$); 联合组患儿呕吐次数、胃残余奶量、腹胀持续时间均低于红霉素组和酪酸梭菌活菌散组, 日增加奶量、平均增加体质量均高于红霉素组和酪酸梭菌活菌散组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 红霉素组、酪酸梭菌活菌散组、联合组患儿不良反应发生率分别为 3.75%、3.75%、2.50%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 小剂量红霉素联合酪酸梭菌活菌散治疗新生儿围生期窒息后喂养不耐受效果明显, 且具有较好的安全性, 值得临床推广应用。

[关键词] 新生儿; 喂养不耐受; 红霉素; 酪酸梭菌活菌散; 围生期; 窒息

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2017)09-0020-03

Small Dosage of Erythromycin Combined with Clostridium Butyricum Powder (Live) in Treatment with Feeding Intolerance in Perinatal Asphyxia Neonate

Cai Zhishan, Huang Shanwen (Haikou Women and Children Hospital, Hainan Haikou 571100, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of small dosage of erythromycin combined with clostridium butyricum powder (live) in treatment with feeding intolerance in perinatal asphyxia neonate. **Methods:** Two hundreds and forty neonates with feeding intolerance were selected from January 2014 to June 2016 in our hospital. They were divided into three groups, erythromycin group, clostridium butyricum powder (live) group and combined treatment group, each group had 80 cases. Each group was given erythromycin, clostridium butyricum powder (live) and small dosage of erythromycin combined with clostridium butyricum powder (live) respectively. Clinical effect and adverse reactions were compared. **Results:** There were 11 cases (13.75%) ineffective treatment in erythromycin group, 13 cases (16.25%) in clostridium butyricum powder (live) group and 2 cases (2.50%) in combined treatment group, the differences had statistical significance ($P < 0.05$). In the combined treatment group, vomitive times, residual amount of milk, duration of abdominal distention were lower than erythromycin group and clostridium butyricum powder (live) group, the differences had statistical significance ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the erythromycin group, clostridium butyricum powder (live) group and combined treatment group were 3.75%, 3.75%, 2.50%, the differences had no significance ($P > 0.05$). **Conclusion:** Small dosage of erythromycin combined with clostridium butyricum powder (live) in treatment with feeding intolerance in perinatal asphyxia neonate have obvious curative effect and security, it is deserve the clinical expansion.

[Keywords] neonate; feeding intolerance; erythromycin; clostridium butyricum powder (live); perinatal; asphyxia

新生儿窒息多为胎儿宫内缺氧的延续, 临床上较为常见^[1]。目前, 我国新生儿监护技术已经处于成熟阶段, 早产儿的生存率逐渐升高。但由于新生儿消化系统发育未完全成熟, 胃动力较差, 加之窒息因素导致胃肠功能受到损害, 因此容易出现喂养不耐受^[2]。如病情进一步发展, 易引起坏死性小肠结肠炎, 对患儿的生命安全造成威胁^[3], 同时也增加了住院时间及费用。因此, 对新生儿围生期窒息后喂养不耐受进行干预具有重要意义。以往喂养不耐受的临床治疗药物包括枯草杆菌二联活菌散(妈咪爱)、多潘立酮、甲氧氯普胺、西沙必利

等, 虽有一定的疗效, 但均存在一定的局限性^[4]。据报道, 小剂量红霉素在改善早产儿喂养不耐受临床症状方面具有明显的促胃肠动力作用^[5], 单独应用微生态制剂治疗喂养不耐受也有治疗效果^[6]。为进一步探讨新生儿围生期窒息后喂养不耐受最佳的治疗手段, 本研究以窒息后喂养不耐受患儿为观察对象, 给予小剂量红霉素联合酪酸梭菌活菌散治疗, 现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 1 月至 2016 年 6 月我院新生儿病房诊治的喂养不耐受患儿 240 例,随机分为红霉素组、酪酸

梭菌活菌散组和联合组,每组 80 例。三组患儿一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 三组患儿一般资料比较

组别	例数	性别		出生体质量/g	日龄/d	胎龄/周	胎数/例		Apgar 评分/分	白细胞计数 ($\times 10^9$)
		男	女				单胎	双胎		
红霉素组	80	42	38	1 845.33 $\pm$ 106.41	4.05 $\pm$ 1.54	34.25 $\pm$ 1.09	76	4	5.30 $\pm$ 1.20	11.30 $\pm$ 3.05
酪酸梭菌活菌散组	80	44	36	1 847.10 $\pm$ 106.96	4.10 $\pm$ 1.61	34.53 $\pm$ 1.10	78	2	5.45 $\pm$ 1.18	10.95 $\pm$ 2.99
联合组	80	41	39	1 846.50 $\pm$ 106.88	4.08 $\pm$ 1.57	34.29 $\pm$ 1.12	78	2	5.33 $\pm$ 1.20	11.54 $\pm$ 3.08
χ^2 或 F		0.942		4.397	3.092	2.993	0.884		3.001	4.001
P		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05

1.2 诊断标准^[7]

回抽胃液显示存在咖啡样物或胆汁;胃内残留奶量多于持续喂养 1 h 的量或上次喂养量的 1/3;呕吐频繁,每日呕吐次数超过 3 次;大便潜血阳性;24 h 内腹围增加大于 1.5 cm,肠型明显;大便稀薄,还原物质超过 2%。

1.3 纳入标准

符合喂养不耐受诊断标准;生产方式为顺产;生后存在窒息,1 min Apgar 评分小于 8 分;无肺炎、新生儿呼吸窘迫综合征等重大疾病;接受本研究治疗方案,家属签署知情同意书。

1.4 排除标准

消化道畸形的患儿;坏死性小肠结肠炎的患儿;颅内出血、脑炎等脑部疾病的患儿;由感染所致早产的患儿。

1.5 治疗方法

三组患儿均给予保暖、体位疗法、早产儿配方奶鼻饲、洗胃、洗胃后禁食 6 h 等常规治疗,给予相同的肠外营养方案,按日龄、体质量决定补液量、糖、脂肪、蛋白质的摄入量。红霉素组给予红霉素 1~3 mg/(kg·d)溶入 100 毫升 5% 的葡萄糖液中微泵静脉输入,每天 1 次,疗程为 1 周;酪酸梭菌活菌散组给予酪酸梭菌活菌散口服,每次 0.5 g,2 次/天,疗程为 1 周;联合组应用红霉素联合酪酸梭菌活菌散治疗,方法同上。

1.6 疗效评定标准^[8]

显效:治疗 1 疗程后,患儿腹胀、呕吐等典型临床症状全部消失,胃内残留奶量消失,进奶量明显增加。有效:治疗 1 疗程后,患儿腹胀、呕吐等典型临床症状较前改善,但尚未完全消失,胃内残留奶量小于 1/3,进奶量增加。无效:经治疗 1 疗程后,患儿腹胀、呕吐等典型临床症状无改善,甚至加重,胃内残留奶量大于 1/3,进奶量未增加。

1.7 观察指标

观察三组患儿的临床疗效,呕吐次数、胃残余奶量、日增加奶量、平均增加体质量、腹胀持续时间,不良反应发生情况如皮疹、肝功损害、药物热、腹泻。

1.8 统计学方法

应用 SPSS17.0 统计软件,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,三组比较采用单因素方差分析,计数资料采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患儿临床疗效比较

红霉素组患儿中无效 11 例(13.75%),酪酸梭菌活菌散组患儿中无效 13 例(16.25%),联合组患儿中无效 2 例(2.50%),三组比较差异有统计学意义($\chi^2=9.718$, $P<0.05$);红霉素组与酪酸梭菌活菌散组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.438$, $P>0.05$);红霉素组与联合组比较差异有统计学意义($\chi^2=6.945$, $P<0.05$);酪酸梭菌活菌散组与联合组比较差异有统计学意义($\chi^2=9.721$, $P<0.05$)。见表 2。

表 2 三组患儿临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效
红霉素组	80	42(52.50)	27(33.75)	11(13.75)
酪酸梭菌活菌散组	80	38(47.50)	29(36.25)	13(16.25)
联合组	80	50(62.50)	28(35.00)	2(2.50)

2.2 三组患儿临床症状相关指标比较

联合组患儿呕吐次数、胃残余奶量、腹胀持续时间均低于红霉素组和酪酸梭菌活菌散组,日增加奶量、平均增加体质量均高于红霉素组和酪酸梭菌活菌散组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 三组患儿临床症状相关指标比较

组别	日呕吐 次数	胃残余 奶量/mL	日增加 奶量/mL	平均增加 体质量/g	腹胀持续 时间/d
红霉素组	2.11 $\pm$ 0.75	3.10 $\pm$ 0.90	3.54 $\pm$ 0.92	113.95 $\pm$ 12.08	3.97 $\pm$ 1.05
酪酸梭菌活菌散组	2.05 $\pm$ 0.71	3.15 $\pm$ 0.95	3.92 $\pm$ 0.97	114.11 $\pm$ 12.13	4.02 $\pm$ 1.03
联合组	0.94 $\pm$ 0.25**	2.01 $\pm$ 0.83**	5.09 $\pm$ 1.10**	117.15 $\pm$ 13.82**	2.05 $\pm$ 0.71**
F	35.153	30.205	39.117	41.093	33.041
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: * 与红霉素组比较, $P<0.05$; # 与酪酸梭菌活菌散组比较, $P<0.05$ 。

2.3 三组患儿不良反应发生情况比较

红霉素组、酪酸梭菌活菌散组、联合组患儿不良反应发生率分别为 3.75%、3.75%、2.50%,差异无统计学意义($\chi^2=0.259$, $P>0.05$)。见表 4。

表 4 三组患儿不良反应发生情况比较 例

组别	例数	皮疹	肝功损害	药热	腹泻	总发生率/%
红霉素组	80	0	1	1	1	3.75
酪酸梭菌活菌散组	80	1	0	1	1	3.75
联合组	80	1	0	0	1	2.50

3 讨论

有效的营养供给对新生儿的生存和生长发育意义重大,而这个过程需要胃肠道良好的消化吸收功能、胃动力、黏膜屏障功能的完善和成熟^[9]。但新生儿胃肠功能发育尚不完全,尤其是早产儿、低出生体质量儿、窒息后新生儿等肠道正常菌群建立比足月健康新生儿延迟^[10],因此在新生儿喂养的过程中容易出现喂养不耐受。据报道,极低出生体质量儿喂养不耐受的发生率>50%^[11]。对于营养不耐受的患儿,可以采用静脉营养的方式进行干预,但如果新生儿长期接受静脉营养,则容易引起肠黏膜萎缩、肠功能障碍、肠道细菌移位等并发症,从而影响患儿的生活质量及生命安全。目前,可应用于新生儿领域的促进胃动力药物较少,而多潘立酮、甲氧普胺等易引起锥体外系反应及心律失常等不良反应。小剂量的红霉素作为促胃肠动力药在新生儿喂养不耐受中的应用逐渐广泛,且效果确切。在本研究中,分别给予三组患儿红霉素、酪酸梭菌活菌散、小剂量红霉素联合酪酸梭菌活菌散治疗,旨在分析治疗新生儿喂养不耐受最佳的治疗方案。

本研究结果显示,联合治疗组的临床有效率高于其他两组,提示联合用药效果更加明显。在以往的研究中,郑志凌等^[12]应用小剂量红霉素联合酪酸梭菌-婴儿型双歧杆菌二联活性散剂治疗喂养不耐受,总有效率为92.1%,低于本研究联合组的97.5%。在对临床症状相关指标的观察中显示联合组患儿呕吐次数、胃残余奶量、腹胀持续时间均低于红霉素组和酪酸梭菌活菌散组,日增加奶量、平均增加体质量均高于红霉素组和酪酸梭菌活菌散组,进一步说明联合用药效果明显。将上述结果进行分析,其原因可能在于刚出生的早产儿由于未进食,胃肠道处于无菌状态,各种蛋白酶活性低下,应用小剂量红霉素及酪酸梭菌活菌后可对患儿肠道内有益的生理菌群进行补充和调整,而这些菌群含有多种酶,这些酶又具有水解蛋白、分解碳水化合物、溶化脂肪及溶解纤维素的作用,从而促进食物消化、吸收和利用,促进胃肠道成熟。本研究由于联合用药后,作用于新生儿体内的药物增加,因此可能增加药物不良反应的发生率,因此在治疗过程中,应密切观察患儿的不良反应。结果显示红霉素组、酪酸梭菌活菌散组、联合组患儿发生不良反应的比例分别为3.75%、3.75%、2.50%,提示联合用药后并不增加不良反应的发生,药物安全性值得肯定。

小剂量红霉素作用于新生儿喂养不耐受发挥的药物作用包括:(1)诱导胃肠移行复合运动,促进结肠运动及胆囊收缩;(2)刺激胃肠神经乙酰胆碱释放,从而增加神经丛P物质合成,血浆胃动素升高,使胃排空加快,反流减少;(3)药物可与胃动素受体结合,增加胃肠蠕动功能,增加下食管括约肌压力,改善胃窦、十二指肠功能的

协调性;由于红霉素对胃肠功能的影响与剂量有关,在本研究中红霉素的剂量为1~3 mg/(kg·d),低于抗感染剂量,可诱导胃肠移动性复合波出现,从而引起胃肠动力增加^[13]。但是在红霉素应用的过程中,容易引起肠道正常菌群建立延迟、潜在致病菌过度生长,进一步引起菌群失调,影响消化及吸收。因此,在本研究中,运用酪酸梭菌活菌散调节肠道菌群。酪酸梭菌是肠黏膜再生和修复的重要营养物质,可在一定程度上促进小儿肠道发育成熟。以往研究发现,酪酸梭菌的主要代谢产物包括叶酸、丁酸和多种维生素,具有逆转黏膜通透性增加、修复损伤的肠黏膜的作用。同时,酪酸梭菌还能提高患儿肠道免疫力及黏膜免疫。因此,小剂量红霉素联合酪酸梭菌活菌散治疗新生儿围生期窒息后喂养不耐受效果明显,且具有较好的安全性,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 姚敏卿. 脐血血气分析、胎心监护、Apgar 评分联合检测新生儿窒息[J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12(23): 12-14.
- [2] 王爱英, 吴荣芳. 非营养性吸吮联合益生菌与红霉素治疗晚期早产儿喂养不耐受的临床疗效对比分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(15): 209-211.
- [3] 杨梅, 万光平, 刘芳, 等. 脐动脉血气分析与窒息新生儿喂养不耐受的关系[J]. 中国当代医药, 2012, 19(29): 52-53.
- [4] 卓文娟. 四磨汤与酪酸梭菌活菌散治疗新生儿围生期窒息后喂养不耐受的观察[J]. 中国儿童保健杂志, 2012, 20(5): 471-473.
- [5] 胡芳, 茅双根, 严颜. 小剂量红霉素治疗早产儿喂养不耐受的临床研究[J]. 浙江临床医学, 2010, 12(7): 733-734.
- [6] 陈艳娟, 写润华, 余文霞, 等. 微生态制剂对早产儿喂养不耐受及早期生长发育的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(14): 1108-1109.
- [7] 黄瑛, 邵肖梅, 曾纪华, 等. 新生儿喂养困难与红霉素促进胃肠动力的研究[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(11): 696.
- [8] 李荷清, 赵晓燕. 双歧杆菌四联活菌片联合四磨汤口服液治疗早产儿喂养不耐受[J]. 国际护理学杂志, 2010, 29(7): 1040-1041.
- [9] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 邱小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 224-225.
- [10] 陈艳娟, 写润华, 余文霞, 等. 微生态制剂对早产儿喂养不耐受及早期生长发育的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(14): 1108-1109.
- [11] 董梅, 王丹华, 丁国芳, 等. 极低出生体重儿胃肠喂养的临床观察[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(2): 87-90.
- [12] 郑志凌, 黄维本. 小剂量红霉素联合微生态制剂治疗早产儿喂养不耐受临床疗效观察[J]. 中国当代医药, 2011, 18(18): 67-68.
- [13] 王莉, 丁晚玲, 郭永琴, 等. 小剂量红霉素治疗早产儿喂养不耐受32例临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2011, 25(13): 1877-1878.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-01-18 修回日期:2017-02-19)