

抗生素对早产儿肠道菌群影响的研究

周 瑞¹, 张雪芬¹, 张 宁¹, 何瑞臻¹, 丁晓华²

(1. 甘肃中医药大学护理学院护理系, 甘肃 兰州 730000;

2. 甘肃省妇幼保健院护理部, 甘肃 兰州 730050)

摘要: 早产儿由于免疫系统发育不成熟, 自身抵抗力和免疫力弱, 因而易发生院内感染。且在新生儿重症监护病房(NICU)中, 早产儿经验性、预防性抗生素的使用情况较为普遍, 过早使用抗生素易引起早产儿肠道菌群失调、肠道致病菌增加, 还易引起消化系统疾病, 并与早产儿败血症、过敏及神经精神性的疾病发生密切相关。因此, 本文从抗生素使用对早产儿肠道菌群的影响进行综述。

关键词: 抗生素; 早产儿; 肠道菌群

中图分类号: R722.6

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.03.039

文章编号: 1006-1959(2023)03-0177-04

Effect of Antibiotics on Intestinal Microflora in Premature Infants

ZHOU Rui¹, ZHANG Xue-fen¹, ZHANG Ning¹, HE Rui-zhen¹, DING Xiao-hua²

(1. Department of Nursing, School of Nursing, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China;

2. Department of Nursing, Gansu Province Maternal and Child Health Hospital, Lanzhou 730050, Gansu, China)

Abstract: Neonatal infants have a high incidence of nosocomial infection due to their immature immune system, weak resistance and immunity. Experimental and preventive antibiotics are commonly used in neonatal intensive care units (NICU). Early use of antibiotics is likely to cause intestinal flora imbalance and increase of intestinal pathogenic bacteria in premature infants. It is also easy to cause digestive system diseases and is closely related to sepsis, allergy and neuropsychiatric diseases in premature infants. Therefore, this article reviews the effects of antibiotic use on intestinal flora in premature infants.

Key words: Antibiotics; Premature infants; Intestinal flora

人类微生物群是指定居在人体肠道、皮肤、口腔和泌尿生殖道的所有生物体统称^[1], 其中肠道微生物群对宿主健康的各个方面都有重要作用。流行病学和实验室研究发现^[2], 肠道菌群失衡与多种感染性疾病、自身免疫性疾病密切相关。肠道菌群易受分娩方式、喂养方式、胎龄、环境、抗生素使用等多种因素的影响。其中, 抗生素使用是 NICU 中影响早产儿肠道菌群定植最常见的因素。相关研究认为^[3], 出生后经验性抗生素使用率高与坏死性小肠结肠炎(NEC)、晚发型败血症的流行病学呈相关性。有研究表明^[4], 长期接受初始抗生素治疗的早产儿患 NEC 或死亡的风险明显增加。Greenwood C 等^[5]研究了

大量使用抗生素对微生物群的影响, 发现早期使用抗生素的早产儿肠杆菌科细菌数量激增, 由此可见早产儿抗生素使用与肠道微生态存在密切联系。因此, 有必要合理规范早产儿的抗生素使用, 促使临床更好地平衡抗生素应用的风险和利弊。本文从 NICU 早产儿抗生素应用现状、不同胎龄早产儿使用抗生素对肠道菌群的影响, 以及不同类型、不同疗程抗生素对早产儿肠道菌群的影响进行综述, 以期对早产儿疾病预防和治疗提供相应的理论依据, 以降低其死亡率、提高其生存质量。

1 NICU 早产儿抗生素应用现状

抗生素是 NICU 最常用的处方药之一, 超过 75% 的极低出生体重(VLBW)和超过 80% 的超低出生体重儿(ELBW)因早发型败血症(EOS)的风险而接受抗生素治疗。Puopolo KM 等^[6]研究也发现, NICU 中临床医生因怀疑早产儿 EOS 而接受抗生素治疗的比例占 52%~90%, 抗生素平均用药疗程 3~8 d, 相对于足月儿, 早产儿发生 EOS 的风险较高。研究发现^[7-9], 早产儿抗生素治疗时间>5 d 可增加 NEC、

基金项目: 甘肃省卫生健康行业科研计划项目(编号: GSW-SHL2021-009)

作者简介: 周瑞(1995.7-), 女, 甘肃天水人, 硕士研究生, 主要从事妇儿护理研究

通讯作者: 丁晓华(1982.1-), 女, 甘肃华池县人, 硕士, 副主任护师, 主要从事护理教育、妇儿护理研究

支气管肺发育不良、湿疹的风险。Cantey JB 等^[10]对 NICU 抗生素的使用进行前瞻性监测发现,70%以上的早产儿在住院期间曾接受过一个或更多疗程的抗生素治疗,其中 94%的抗生素使用是对疑似感染的经验性治疗,但仅有 5%的抗生素用于细菌培养阳性者。由此可见,NICU 中早产儿抗生素使用率高,且存在抗生素滥用现象,长期抗生素治疗会增加早产儿相关并发症的发病风险。

2 抗生素对早产儿肠道菌群的影响

据估计^[11],成年人体内平均有 10^{14} 个细菌细胞,肠道微生物群落影响着人类健康。在健康成人肠道中,拟杆菌和厚壁菌门占微生物群的 90%以上,相比之下,早产儿肠道中存在的 4 个主要细菌门,分别为厚壁菌门、变形菌门、放线菌门和类杆菌门^[12]。早产儿易受各种疾病的侵袭,如宫内感染、胎膜早破,增加了抗生素使用频率,从而为埃希氏菌-志贺菌属、肠杆菌属等潜在致病菌的增加提供了机会,使双歧杆菌属部分有益菌的相对丰度减少。Lee JK 等^[13]研究也表明,在早产儿出生 10 d 时,服用抗生素可显著降低其双歧杆菌水平。抗生素使用也会导致肠道内菌群结构发生变化,使肠球菌属、链球菌属等比例明显升高,其中肠球菌对许多抗菌药物都有耐药性。同时,使用抗生素肠道菌群生态平衡被破坏后也会影响机体免疫功能,增加过敏性疾病发生的几率^[14]。因此,其对早产儿结局的影响值得进一步研究。

2.1 不同胎龄早产儿使用抗生素对肠道菌群的影响 早期相关研究认为胎儿生长在无菌环境中,定植始于胎膜破裂时。但随着肠道菌群检测技术的不断发展,研究认为羊水并非无菌,这表明胎儿皮肤和肠道定植始于子宫^[15,16]。另外,不同胎龄期间的早产儿大多因感染、相关疾病的发生预防性使用抗生素的情况较为普遍,而抗生素的使用使极早产儿在出生后最初几周内粪便微生物群发生以下变化:①胎粪中的细菌多样性降低;②厚壁菌的早期优势(主要是葡萄球菌、肠球菌)转变为蛋白细菌的优势(主要是肠杆菌科);③与足月儿相比,梭状芽孢杆菌和维洛内拉菌的出现较晚,而在小于 27 周出生的早产儿中,维洛内拉菌最少。在一项针对 24~27 周早产儿的小型研究发现^[17],早期粪便标本中的细菌多样性降低和葡萄球菌占优势与晚期脓毒症有关。Zwittink RD

等^[18]收集了 63 例早产儿使用抗生素出生后 1、2、3、4 和 6 周的粪便标本进行肠道菌群检测,结果发现出生后前 2 周大肠杆菌、志贺氏菌、链球菌、肠球菌相对丰度增加,而在生后 6 周其微生物群落逐渐恢复正常。丁再萌等^[19]对早产儿肠道微生态变化与胎龄的关系进行了相关性探讨,结果表明出生 72 h,28~30 周组、30⁺~32 周组和 32⁺~34 周组胎龄早产儿粪便标本的 Shannon-Wiener 指数、DGGE 图谱条带数明显低于 34⁺~36⁺ 周组。Underwood MA^[20]研究认为,小于 28 周胎龄的早产儿比出生大于 28 周胎龄早产儿恢复肠道多样性的速度更慢,这可能导致在较长时间内对潜在病原体的易感性更高。Lu J 等^[21]对 52 例早产儿进行了研究,结果发现有 18 例在 33 周获得了稳定的双歧杆菌定植,在产后 10 d,与足月婴儿相比,早产儿的微生物群多样性更低,而变形菌和肠球菌更多,另在产后 4 个月或 12 个月时未观察到早产儿和足月儿之间存在细菌多样性差异,这与早产儿向足月儿微生物群转移的研究一致。肠球菌是晚发型败血症的病原菌^[22]。由此可见,不同胎龄早产儿各个器官的发育有差异,胎龄越小其肠道屏障越弱,胎儿的发育越不完善,其肠道微生物群的建立就会更加缓慢,因此医护人员对于胎龄较小的早产儿可以对其早期施加干预,对肠道并发症进行预防和治疗,如适当添加合适的益生菌,以增加早期早产儿肠道有益菌的定植。

2.2 不同类型抗生素对早产儿肠道菌群的影响 使用不同类型抗生素对早产儿肠道菌群影响不同。研究发现^[23],第三代头孢菌素类抗生素在各个医院的使用中占比最大,在抗生素的使用中占比 41%,其次为青霉素类抗生素(32%),再次为碳青霉烯类抗生素(13%)。芬兰的一项研究显示^[24],使用大环内酯类药物的早产儿,体重增加和哮喘患病率呈正相关。在早产儿中,有 3 种广谱抗生素(美罗培南、头孢噻肟和替卡西林-克拉维酸盐)与早产儿肠道菌群物种丰富度降低显著相关,而氨苄西林、万古霉素、庆大霉素与早产儿肠道微生物群的多样性无关。在 NICU 中, β -内酰胺类抗生素因其适应性强、毒性低、消毒效果好而比其他类型的抗生素应用更广泛。然而, β -内酰胺类抗生素主要通过胆道排出,在肠道中浓度较高,对早产儿的肠道有显著影响,如下一

代内酰胺抗生素,会严重扰乱肠道微生物群,而其他抗生素,如庆大霉素则破坏性小^[25]。但研究发现^[26],生后 1 周接受氨苄西林联合庆大霉素治疗的早产儿,其肠道菌群的失衡率更高。Gibson MK 等^[27]研究也认为,在出生后第 1 周接受氨苄西林联合庆大霉素治疗的早产儿粪便微生物群 16SrRNA 系统发育图谱的多样性低。Zhu D 等^[28]研究认为,与使用哌拉西林-他唑巴坦治疗的早产儿相比,使用青霉素-莫沙内酰胺治疗的早产儿肠道菌群多样性的减少不太显著。因此,在抗生素使用的选择中,应选择对早产儿肠道菌群影响小的抗生素,如庆大霉素、青霉素-莫沙内酰胺类抗生素,减少使用对早产儿肠道菌群有显著影响的抗生素,如大环内酯类药物、 β -内酰胺类抗生素,并尽量降低联合使用抗生素进行相关治疗。

2.3 使用不同疗程抗生素对早产儿肠道菌群的影响
不同疗程抗生素使用对早产儿肠道菌群丰富度、肠道菌群多样性影响不同。Russell JT 等^[29]研究认为,出生后 48 h 内使用抗生素对肠道菌群多样性的发展并没有持续影响,肠道菌群多样性是可恢复的。一项前瞻性研究根据抗生素使用疗程将 VLBW 分为 ≤ 7 d 组和 >7 d 组并检测其 2、4 周的粪便标本^[30],结果显示使用抗生素疗程 ≤ 7 d 组和 >7 d 组第 14 天和第 28 天 Chao 指数均显著降低,且 >7 d 较 ≤ 7 d 组 Chao 指数降低更明显。一项回顾性分析表明^[31],早产儿抗生素使用疗程 >7 d 时,其检测物种数指数、shannon 指数均显著降低,且细菌种类也显著降低,肠球菌属构成了其菌属的主要组成部分,此外乳球菌属和杆菌属等有益菌属降低,肠杆菌属、葡萄球菌、链球菌属等致病菌比例明显上升。Greenwood C 等^[32]认为在出生后第 1 周,与未接受抗生素治疗的早产儿相比,接受 1~4 d 疗程抗生素治疗的早产儿肠杆菌相对丰度更高,肠球菌和葡萄球菌含量更少,早产儿抗生素治疗使用第 10 天时,厚壁菌和类杆菌占主导地位,而在第 30 天时,变形菌和放线菌数量增加,而厚壁菌和类杆菌数量相应减少。另有研究发现^[32],诊断 NEC 之前的 1 周内,患有 NEC 早产儿中观察到了类似的变形菌增加和厚壁菌比例下降。杨凯蒂^[33]的研究表明,生后 1 周内抗生素的使用可在早期对早产儿正常肠道菌群的定植及菌群的多样性产生影响。当抗生素疗程增加时,致病菌的数量

明显增多。因此,在临床应用抗生素预防感染及相关疾病中,要尽量缩短抗生素的使用疗程,加强抗生素规范性使用,从而减少因抗生素长时间使用对早产儿生长发育造成损害。

3 总结

在早产儿生长发育的早期,不合理、不规范化的抗生素使用会引发早产儿肠道菌群失衡,从而导致早产儿发生诸多的相关并发症。为了实现早产儿早期追赶性生长,促进其更好的生长发育,应进一步规范我国抗生素的使用,在早产儿生长发育的早期应尽量减少非必要性的抗生素使用,并应选择对早产儿肠道菌群破坏性小的抗生素种类,缩短其抗生素使用疗程。本研究未能就首次使用抗生素对不同胎龄早产儿肠道菌群的影响以及不同的抗生素给药途径对早产儿肠道菌群的影响进行深入研究,未来将从此方面进行进一步研究。

参考文献:

- [1]张坤,樊赛男,吕安平,等.生命早期肠道菌群建立的影响因素[J].临床与病理杂志,2020,40(4):1028-1032.
- [2]Zou ZH,Liu D,Li HD,et al.Prenatal and postnatal antibiotic exposure influences the gut microbiota of preterm infants in neonatal intensive care units[J].Ann Clin Microbiol Antimicrob,2018,17(1):9.
- [3]Reed BD,Schibler KR,Deshmukh H,et al.The Impact of Maternal Antibiotics on Neonatal Disease [J].J Pediatr,2018,197:97-103.e3.
- [4]Lee MJ,Sayers AE,Drake TM,et al.Malnutrition,nutritional interventions and clinical outcomes of patients with acute small bowel obstruction: results from a national,multicentre,prospective audit[J].BMJ Open,2019,9(7):e029235.
- [5]Greenwood C,Morrow AL,Lagomarcino AJ,et al.Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter[J].J Pediatr,2014,165(1):23-29.
- [6]Puopolo KM,Mukhopadhyay S,Hansen NI,et al.Identification of Extremely Premature Infants at Low Risk for Early-Onset Sepsis[J].Pediatrics,2017,140(5):e20170925.
- [7]Rajar P,Saugstad OD,Berild D,et al.Antibiotic Stewardship in Premature Infants: A Systematic Review [J].Neonatology,2020,117(6):673-686.
- [8]Willis KA,Sieker DT,Aziz MM,et al.Perinatal maternal antibiotic exposure augments lung injury in offspring in experimental bronchopulmonary dysplasia [J].Am J Physiol Lung Cell

Mol Physiol,2020,318(2):L407-L418.

- [9]Zhong Y,Zhang Y,Wang Y,et al.Maternal antibiotic exposure during pregnancy and the risk of allergic diseases in childhood: A meta-analysis [J].Pediatr Allergy Immunol,2021,32 (3):445-456.
- [10]Cantey JB,Wozniak PS,Sánchez PJ.Pro prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: results from the SCOUT study[J].Pediatr Infect Dis J,2015,34(3):267-272.
- [11]Rinninella E,Raoul P,Cintoni M,et al.What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment,Diet, and Diseases [J].Microorganisms,2019,7 (1):14.
- [12]Unger S,Stintzi A,Shah P,et al.Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant[J].Pediatr Res,2015,77(1-2):205-213.
- [13]Lee JK,Hern Tan LT,Ramadas A,et al.Exploring the Role of Gut Bacteria in Health and Disease in Preterm Neonates [J].Int J Environ Res Public Health,2020,17(19):6963.
- [14]应文跃,徐慧松.抗生素暴露对早产儿肠道菌群及2岁时过敏性疾病的影响[J].中国微生态学杂志 2020,32(12):1386-1390,1396.
- [15]Liu CJ,Liang X,Niu ZY,et al.Is the delivery mode a critical factor for the microbial communities in the meconium? [J].EBioMedicine,2019,49:354-363.
- [16]Wang J,Zheng J,Shi W,et al.Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus [J].Gut,2018,67(9):1614-1625.
- [17]Underwood MA,Sohn K.The Microbiota of the Extremely Preterm Infant[J].Clin Perinatol,2017,44(2):407-427.
- [18]Zwittink RD,van Zoeren-Grobbe D,Renes IB,et al.Dynamics of the bacterial gut microbiota in preterm and term infants after intravenous amoxicillin/ceftazidime treatment[J].BMC Pediatr,2020,20(1):195.
- [19]丁再萌,祖婷.早产儿肠道微生态变化及其与胎龄、出生体质量的关系[J].中国微生态学杂志,2021,33(11):1264-1268.
- [20]Underwood MA.Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis[J].J Pediatr Surg,2019,54(3):405-412.
- [21]Lu J,Claud EC.Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants[J].Dev Psychobiol,2019,61 (5):739-751.
- [22]Cortese F,Scicchitano P,Gesualdo M,et al.Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review [J].Pediatr Neonatol,2016,57(4):265-273.
- [23]王铭杰,岳少杰,林锦,等.湖南省极低/超低出生体重儿抗生素使用多中心调查报告[J].中国当代儿科杂志,2020,22(6):561-566.
- [24]Iizumi T,Battaglia T,Ruiz V,et al.Gut Microbiome and Antibiotics [J].Arch Med Res,2017,48(8):727-734.
- [25]Gasparrini AJ,Crofts TS,Gibson MK,et al.Antibiotic perturbation of the preterm infant gut microbiome and resistome [J].Gut Microbes,2016,7(5):443-449.
- [26]赵琪,芦起.新生儿抗生素暴露对肠道菌群及临床结局的影响[J].临床儿科杂志,2019,37(8):628-631.
- [27]Gibson MK,Crofts TS,Dantas G.Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome [J].Curr Opin Microbiol, 2015,27:51-56.
- [28]Zhu D,Xiao S,Yu J,et al.Effects of One-Week Empirical Antibiotic Therapy on the Early Development of Gut Microbiota and Metabolites in Preterm Infants [J].Sci Rep,2017,7(1): 8025.
- [29]Russell JT,Lauren Ruoss J,de la Cruz D,et al.Antibiotics and the developing intestinal microbiome,metabolome and inflammatory environment in a randomized trial of preterm infants [J].Sci Rep,2021,11(1):1943.
- [30]孙倩,王政力,刘晓晨,等.广谱抗生素疗程对极低出生体重儿粪便肠道菌群和短链脂肪酸影响的前瞻性研究[J].中国当代儿科杂志,2021,23(10):1008-1014.
- [31]Cantey JB,Pyle AK,Wozniak PS,et al.Early Antibiotic Exposure and Adverse Outcomes in Preterm,Very Low Birth Weight Infants [J].J Pediatr,2018,203:62-67.
- [32]Dardas M,Gill SR,Grier A,et al.The impact of postnatal antibiotics on the preterm intestinal microbiome [J].Pediatr Res, 2014,76(2):150-158.
- [33]杨凯蒂.抗生素疗程对早产儿肠道菌群与免疫功能的影响及新生儿早发型败血症生物标志物筛选研究[D].重庆:重庆医科大学,2021.

收稿日期:2022-03-25;修回日期:2022-04-13

编辑/杜帆