

## 孕妇晚期服用肠道益生菌对新生儿免疫功能的影响

郝丽丽, 佟丽波

(佳木斯大学附属第一医院, 黑龙江 佳木斯 154003 E-mail:1269800036@qq.com)

**摘要:** **目的** 针对孕晚期产妇给予添加肠道益生菌, 观察其对新生儿免疫功能的影响。 **方法** 选择佳木斯大学附属第一医院产科门诊自 2016 年 11 月起建档的产妇, 自妊娠 28 周开始口服肠道益生菌至妊娠至少 37 周, 且于妊娠  $\geq 37$  周时行择期剖宫产的产妇 30 例为实验组, 选择妊娠  $\geq 37$  周末服用药物的行择期剖宫产的产妇 30 例为对照组。同时收集剖宫产新生儿脐带血 3 ml, 采用流式细胞技术检测 T 细胞亚群  $CD4^+$ 、 $CD8^+$  及  $CD4^+/CD8^+$  含量, 采用免疫浊度分析仪检测免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 的含量。 **结果** 实验组 IgA、IgM 与对照组相比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 实验组 IgG 与对照组相比显著升高 ( $P < 0.001$ ); 实验组  $CD4^+$  与对照组相比显著降低 ( $P < 0.001$ ), 实验组与对照组相比  $CD8^+$  显著升高 ( $P < 0.001$ ), 实验组  $CD4^+/CD8^+$  与对照组相比降低 ( $P < 0.001$ )。 **结论** 孕晚期产妇口服肠道益生菌可增强新生儿免疫力, 对孕产妇及新生儿大有裨益。

**关键词:** 孕晚期; 益生菌; 婴儿, 新生; 免疫功能

**中图分类号:** R967 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2017)06-0491-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.06.018

## Effects of oral intestinal probiotics for late pregnant women on the immune function of newborns

Hao Lili, Tong Libo

(First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154003, Heilongjiang  
E-mail:1269800036@qq.com)

**Abstract:** **Objective** To observe the effects of complement of oral intestinal probiotics to late pregnancy women on the immune function of the newborns. **Methods** Pregnant women registered in files of Outpatient Obstetrics First Affiliated Hospital of Jiamusi University from November 2016 were selected. Thirty puerperas who kept taking oral intestinal probiotics from 28th week to at least 37th week pregnancy and underwent elective cesarean section were enrolled in the experimental group, and 30 puerperas who didn't take oral intestinal probiotics and underwent elective cesarean section were selected as control group. At the same time, 3 ml umbilical cord blood of cesarean section newborns from each newborn was collected. T cell subgroup  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  and  $CD4^+/CD8^+$  contents were detected by using flow cell technology, and immunoglobulin IgA, Ig M and IgG contents were detected by immunoturbidity analyzer. **Results** Comparison of IgA and IgM between the experimental group and the control group showed that there were no statistically significant differences ( $P > 0.05$ ). The IgG in experimental group increased significantly by comparison with the control group ( $P < 0.001$ ); the  $CD4^+$  in the experimental group decreased significantly by comparison with the control group ( $P < 0.001$ ); the  $CD8^+$  in the experimental group significantly increased by comparison with control group ( $P < 0.001$ ); the  $CD4^+/CD8^+$  in the experimental group decreased by comparison with the control group ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** Oral intestinal probiotics for late pregnancy women can enhance the immunity of newborns, which can benefit the puerperas and newborns a lot.

**Key words:** late pregnancy; probiotics; newborn, infant; immune function

近年来,孕产妇肠道微生态成为研究热点,孕产妇肠道菌群失调问题越来越受到人们的关注,肠道菌群紊乱对新生儿的影响更是值得研究的重点。研究表明,剖宫产儿肠道菌群发育较晚,免疫组织成熟较晚,

免疫功能不健全,过敏性疾病的发生率高,甚至影响成年后的免疫功能<sup>[1]</sup>。因此,给予孕晚期产妇添加肠道益生菌,其依从性好,利于实施,本试验选择佳木斯大学附属第一医院妇产科产妇 30 例进行实验,观察产妇

口服金双歧肠道益生菌后对新生儿免疫功能的影响,现将结果报告如下:

## 1 材料与方法

1.1 一般资料与方法 选择佳木斯大学附属第一医院产科门诊自2016年11月起建档的孕妇60例。将妊娠28周开始口服肠道益生菌至妊娠至少37周,且于妊娠 $\geq 37$ 周时因产科指征行择期剖宫产术的产妇30例作为实验组,选择妊娠 $\geq 37$ 周末服用药物、因产科指征行择期剖宫产术的产妇30例为对照组。实验组产妇每日两次口服双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(内蒙古双奇药业生产的金双歧包括三种活菌的微生物制剂,即双歧杆菌、乳杆菌、嗜热链球菌,每克制剂含量不低于1亿),每次2片。实验组及对照组年龄在21~30岁,实验组与对照组产妇均健康,无合并产科相关疾病,均为单活胎,无胎膜早破及孕期用药史,新生儿评分及体重均在正常范围。

1.2 新生儿免疫指标的测量 留取两组剖宫产胎儿脐带血各3 ml,静置30 min后,常温离心10 min,转速为3000转/分,取上清液,置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中待测。采用美国BD FACSCantoTM II流式细胞仪检测T细胞亚群中的 $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 含量;应用美国贝克曼公司生产的IMMAGE 800免疫浊度分析仪检测免疫球蛋白(IgA、IgM、IgG)的含量(试剂由美国贝克曼公司生产,产品批号分别为M609246、M701224、M610132)。使用试剂盒按说明书进行。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件分析数据。计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较用 $t$ 检验。计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的一般资料 实验组中产妇年龄、胎龄、胎儿体重、胎儿性别与对照组比较,差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),见表1。

表1 两组患者的一般资料比较

组别	$n$	产妇年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	胎龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,周)	胎儿体重 ( $\bar{x}\pm s$ ,kg)	胎儿性别 (男/女)
实验组	30	25.60 $\pm$ 2.28	38.80 $\pm$ 0.90	3.41 $\pm$ 0.27	14/16
对照组	30	26.40 $\pm$ 2.22	39.20 $\pm$ 0.80	3.53 $\pm$ 0.25	15/15
$\chi^2/t$		1.489	1.876	1.823	0.067
$P$		0.142	0.066	0.073	1.000

2.2 两组患者的IgA、IgM、IgG比较 实验组中IgA、IgM与对照组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),实验组IgG与对照组相比显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 两组患者的IgA、IgM、IgG比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)

组别	$n$	IgA	IgM	IgG
实验组	30	0.60 $\pm$ 0.07	0.09 $\pm$ 0.04	10.04 $\pm$ 0.22
对照组	30	0.58 $\pm$ 0.04	0.07 $\pm$ 0.03	9.27 $\pm$ 0.35
$t$		0.809	1.566	10.202
$P$		$> 0.05$	$> 0.05$	$< 0.001$

2.3 两组患者的 $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$ 及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比较 实验组与对照组 $\text{CD4}^+$ 相比显著降低( $P < 0.001$ );实验组与对照组 $\text{CD8}^+$ 比较显著升高( $P < 0.001$ );实验组与对照组相比, $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 的比值降低( $P < 0.001$ ),见表3。

表3 两组患者的 $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$ 及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	$\text{CD4}^+$	$\text{CD8}^+$	$\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$
实验组	30	35.95 $\pm$ 1.15	25.04 $\pm$ 0.97	1.44 $\pm$ 0.08
对照组	30	43.33 $\pm$ 1.42	23.47 $\pm$ 0.95	1.85 $\pm$ 0.11
$t$		22.122	6.334	16.510
$P$		$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

## 3 讨论

近年来,由于产妇自身原因及二胎政策的开放,我国剖宫产率逐年增加,高达50%左右<sup>[2]</sup>,高出世界卫生组织要求的3倍以上<sup>[3-4]</sup>,本地区剖宫产率更是高达63.8%。许多人认为剖宫产对新生儿益处大于阴道分娩,其实不然,大量研究表明,分娩方式的不同会影响新生儿免疫状态<sup>[5-6]</sup>,剖宫产会降低新生儿脐带血中IgG等含量<sup>[7]</sup>,从而会降低新生儿的免疫功能,继发感染<sup>[8]</sup>,诱发过敏性疾病。另有研究表明,择期剖宫产的新生儿脐血中NK细胞百分数明显低于自然分娩的新生儿,也说明剖宫产可影响新生儿的免疫功能<sup>[8]</sup>。

我们都知道肠道益生菌可以维持肠道菌群平衡,纠正肠道菌群紊乱<sup>[9]</sup>,促进剖宫产孕妇快速恢复胃肠功能,并提高其体液免疫<sup>[10]</sup>及细胞免疫功能<sup>[11]</sup>。妊娠28周后是胎儿肠道发育最快的时期,此期给予肠道益生菌,可减少新生儿坏死性小肠结肠炎的发生<sup>[12]</sup>。同时因胎儿时期体液免疫尚未健全,其自身合成的Ig很少,大部分是从母体被动获得,母体添加肠道益生菌后,此期接受母体的Ig会更多,促进新生儿免疫功能大幅提高。母体的Ig中只有IgG可以通过胎盘<sup>[13]</sup>,故其从母体获得的IgG是其对抗外界应激,发挥免疫功能的主要角色。由表2可见,口服肠道益生菌产妇的新生儿脐血中IgG明显高于未口服肠道益生菌产妇的新生儿( $P < 0.001$ ),但IgA、IgM实验组与对照组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),这可能是因IgM和IgA分子量大,无法通过胎盘导致,本试验中胎儿

均无宫内感染征象,故其 IgM 和 IgA 水平均很低。IgG 高于对照组说明肠道益生菌提高母体 IgG 水平,使得实验组新生儿 IgG 水平高于对照组,提高了新生儿免疫功能。

由表 3 可见,实验组 CD8<sup>+</sup> 较对照组升高,差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ),而实验组 CD4<sup>+</sup> 低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ),实验组 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。Mohamadzadeh 等<sup>[14]</sup> 研究发现乳酸杆菌可以调节人体骨髓内专一抗原提呈细胞-树突状细胞表型及功能,促进其表达 HLA-DR、CD83、CD40、CD80、CD86 并分泌 IL-12、IL-18,从而刺激 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞向 Th1 和 Tc1 转化,进而导致 IFN- $\gamma$  分泌增多从而发挥免疫调节作用。CD8<sup>+</sup> 代表细胞免疫,主要分泌 IFN- $\gamma$  来发挥细胞免疫功能,益生菌有助于 Th1 的应答,这与本实验实验组 CD8<sup>+</sup> 高于对照组相符合。有研究表明<sup>[15]</sup>,肠道益生菌有促进新生儿胸腺成熟的作用,即促进 CD8<sup>+</sup> 成熟作用,本实验实验组 CD8<sup>+</sup> 高于对照组亦可以证实以上观点。但益生菌对新生儿免疫促进机制,目前尚不清楚,仍需进一步研究。

由表 3 可见,实验组与对照组相比 CD4<sup>+</sup> 显著降低 ( $P < 0.001$ ),实验组与对照组 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 的比值降低 ( $P < 0.001$ )。在新生儿哮喘发病机制中研究发现<sup>[16]</sup>,Th2 细胞分泌 IL-4 是唯一介导 B 细胞产生 Ig E 的因子,Ig E 在哮喘发病机制中起关键作用,患有哮喘的新生儿 IL-4 是升高的,IL-4 升高会促使 CD4<sup>+</sup> 向 Th2 转化,而使 IgE 分泌增多,加速哮喘的发生,而本实验实验组 CD4<sup>+</sup> 较对照组降低,说明益生菌可以降低新生儿哮喘的发生。在新生儿过敏性疾病的研究中<sup>[16]</sup>,新生儿体内 IL-4 增多或 IFN- $\gamma$  的减少,会使 IL-4 /IFN- $\gamma$  比例失衡,是导致新生儿过敏性疾病的重要原因。刘明颖等<sup>[17]</sup> 对孕 34 周以后添加含益生菌奶粉的孕妇及其新生儿研究发现,益生菌可使脐血中的 IL-4 降低,从而降低 CD4<sup>+</sup> 向 Th2 的转化,进而降低了新生儿发生过敏性疾病的概率。孕妇口服益生菌可以影响其肠道菌群,抵抗过敏性疾病的干扰,同时决定胎儿的肠道菌群,降低新生儿过敏性疾病的发生<sup>[18]</sup>。有研究表明<sup>[19]</sup>,过敏是致敏原引起的异常免疫应答,故新生儿早期接触益生菌,可快速恢复免疫平衡,重塑免疫应答,可起到预防过敏性疾病的作用,提高新生儿免疫功能。本实验对晚孕期产妇添加肠道益生菌,实验结果表明,实验组 CD4<sup>+</sup> 较对照组降低,实验组 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 较对照组降低,均说明益生菌可以预防或降低新生儿过敏性疾病的发生,并提高新生儿免疫功能。

综上所述,孕晚期应用肠道益生菌对新生儿免疫

功能有提高作用,还可降低新生儿过敏性疾病发生的概率,对孕产妇及新生儿有深远意义,值得推广。不足的是病例数量偏少,今后需对大样本进行深入研究。

#### 参考文献:

- [1] Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study[J]. Gut, 2007, 56(5): 661-667.
- [2] McBride DW, Jacob C, Doycheva D, et al. Changes in Brain Swelling and Infarction Volume over Four Days After Hypoxia Ischemia in Neonatal Rats[J]. Acta Neurochir Suppl, 2016, 121: 111-114.
- [3] 彭雪梅, 邹启荣, 李玮璟, 等. 不同吸入氧浓度对剖宫产时产妇和新生儿的影响[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2013, 34(5): 722-726.
- [4] 施素娟, 孙建利, 祝志娟. 围产期感染及分娩方式与胎龄对新生儿免疫功能的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(9): 2133-2135.
- [5] 刘克芹, 刘晨, 尹卫东, 等. 不同分娩方式不同性别新生儿脐血的免疫功能检测[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(27): 5092-5096.
- [6] 夏红梅, 牟海波, 孟晓蓉, 等. 不同分娩方式对产妇产后出血及新生儿免疫功能的影响[J]. 中国医药导报, 2013, 10(15): 69-70, 73.
- [7] 施伟, 邱长莲, 张丽萍, 等. 新生儿脐带血免疫状态与分娩方式的关系研究[J]. 现代医院, 2014, 14(12): 26-27.
- [8] 严崑巍. 剖宫产对产妇和新生儿体内 NK 细胞含量影响的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(9): 699-700.
- [9] DE ANDRADE CALAÇA P R, BEZERRA RP, ALBUQUERQUE WWC, et al. Probiotics as a preventive strategy for surgical infection in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2017, 2: 67. DOI:10.21037/gh.2017.08.01.
- [10] MOTEVASELI E, DIANATPOUR A, GHAFOURIFARD S. The Role of Probiotics in Cancer Treatment: Emphasis on their *In Vivo* and *In Vitro* Anti-metastatic Effects[J]. Int J Mol Cell Med, 2017, 6(2): 66-76.
- [11] ZORZELA L, ARDESTANI SK, MCFARLAND LV, et al. Is there a role for modified probiotics as beneficial microbes: a systematic review of the literature[J]. Benef Microbes, 2017, 8(5): 739-754.
- [12] 朱樱梅, 任雪军, 吴文英. 新生儿坏死性小肠结肠炎的影响因素分析[J]. 右江民族医学院学报, 2014, 36(1): 44-46.
- [13] 王小新, 李颖, 梁梦璐. 产后出血相关因素分析[J]. 中国临床医生, 2014, 42(4): 69-71.

(下转第 497 页)

- [9] Yuan H, Qin M, Liu R, et al. Timing of Cholecystectomy for Biliary Pancreatitis in Chinese Patients[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2015, 25(4): 368-371.
- [10] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海)[J]. 胃肠病学, 2013, 18(7): 428-433.
- [11] 魏传飞. 腹腔镜手术和开腹手术治疗急性胆源性胰腺炎 76 例临床分析[J]. 当代医学, 2016, 22(3): 26-27.
- [12] 王建路, 杨廷燕, 王建平, 等. 急性胆源性胰腺炎 72 例诊治体会[J]. 肝胆外科杂志, 2011, 19(3): 200-202.
- [13] 王幼黎, 路树强, 高举, 等. 腹腔镜手术在早期急性重症胆源性胰腺炎治疗中的作用(附 16 例报告)[J]. 中国内镜杂志, 2013, 19(1): 91-93.
- [14] 李兆申. 胰腺疾病的内镜治疗进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2006, 23(6): 401-403.
- [15] Neoptolemos J, Carr-Locke D, London N, et al. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones[J]. Lancet, 1988, 2(8618): 979-983.
- [16] 陈颖. 早期内镜治疗重症急性胆源性胰腺炎的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(5): 803, 806.
- [17] 朱智勇, 马颖才. 早期内镜治疗在重症急性胆源性胰腺炎治疗中的作用分析[J/OL]. 中国医院药学杂志, 2016, 36: 308. <http://www.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20161101.1111.194.html>.
- [18] van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study[J]. Annals of Surgery, 2009, 250(1): 68-75.
- [19] Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012(5): CD009779.
- [20] Anderloni A, Repici A. Role and timing of endoscopy in acute biliary pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(40): 11205-11208.
- [21] 贾秋红. 早期 EST 治疗重症急性胆源性胰腺炎的探讨[J]. 右江民族医学院学报, 2010, 32(1): 28-29.
- [22] 姜书勇, 庄岩. 十二指肠镜与腹腔镜治疗急性胆源性胰腺炎的临床疗效比较及感染预防措施[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(1): 85-86.
- [23] Miscusi G, Gasparrini M, Petruzzello L, et al. Endolaparoscopic "Rendez-vous" in the treatment of cholecystocholedochal calculosis[J]. IL Giornale Di Chirurgia, 1997, 18(10): 655-657.
- [24] 吴君正, 许晓飞, 刘浩, 等. 双镜联合同期治疗胆囊结石并肝外胆管结石的临床对照研究[J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(1): 75-77.
- [25] 段卫星. 腹腔镜联合十二指肠镜手术治疗急性重症胆源性胰腺炎的疗效及安全性评价[J]. 河南医学研究, 2017, 26(1): 105-106.
- [26] 徐大勇, 陈健, 胡宪明, 等. 腹腔镜联合十二指肠镜手术与开腹手术治疗早期胆源性重症急性胰腺炎的对比如研究[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(19): 2312-2315.
- [27] Rosenberg A, Steensma EA, Napolitano LM. Necrotizing pancreatitis: new definitions and a new era in surgical management[J]. Surg Infect (Larchmt), 2015, 16(1): 1-13.

收稿日期: 2017-11-02; 修回日期: 2017-12-15

(上接第 493 页)

- [14] Mohamadzadeh M, Olson S, Kalina WV, et al. Lactobacilli activate human dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(8): 2880-2885.
- [15] 柯丹红, 李联侨, 高璇璇, 等. 早产儿免疫功能的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2002(3): 89-90.
- [16] Peng T, Hao L, Madri JA, et al. Role of C5 in the development of airway inflammation, airway hyperresponsiveness, and ongoing airway response[J]. J Clin Invest, 2005, 115(6): 1590-1600.
- [17] 刘明颖, 李辉, 施展, 等. 晚孕期孕妇口服益生菌制剂对新生儿肠道菌群及脐血 IL-4、IFN- $\gamma$  水平影响的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(6): 923-925.
- [18] Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and in-fant diet at 4 months[J]. CMAJ, 2013, 185(5): 385-394.
- [19] 王绍强, 王启荣. 益生菌预防新生儿坏死性小肠结肠炎的临床效果[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(15): 2406-2409.

收稿日期: 2017-11-30; 修回日期: 2017-12-04