

益生菌和益生元辅助治疗妊娠剧吐的临床价值研究

夏新,王朕华\*

作者单位:450003 河南 郑州,河南大学人民医院妇产科  
作者简介:夏新,河南大学硕士研究生在读,医师,主要研究方向为妇科肿瘤  
\* 通信作者,E-mail:wzh0371@163.com

【摘要】目的 探讨补充益生菌和益生元在辅助治疗妊娠剧吐中的临床价值。方法 选取2018年12月至2020年1月在河南大学人民医院妇产科因妊娠剧吐住院治疗的120例孕妇,根据随机数字表法分为研究组和对照组,各60例。两组均接受常规治疗,同时研究组给予补充益生菌和益生元,对照组给予安慰剂,观察两组在实验开始时、治疗3天、1周、2周、5周后的改良妊娠呕吐和恶心量表(MPUQE)评分、本次因妊娠剧吐住院的时间和再次因妊娠剧吐住院的比例。结果 共有78例患者完成本研究。两组在实验开始时、治疗3天及5周后3个时间点的MPUQE评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。研究组在治疗1周、2周后2个时间点的MPUQE评分比对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组较对照组本次因妊娠剧吐住院时间短,因妊娠剧吐再次住院的比例低(10% vs 18.4%),差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 妊娠剧吐患者补充益生菌和益生元能降低妊娠剧吐患者的MPUQE评分,可作为妊娠剧吐的辅助治疗方法。

【关键词】妊娠剧吐;益生菌;益生元  
【中图分类号】R 714.7 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)07-072-04  
doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.07.21

Clinical value of probiotics and prebiotics in the adjuvant treatment of hyperemesis gravidarum

Xia Xin,Wang Zhenhua\*  
Department of Obstetrics and Gynecology,Henan University People's Hospital,Zhengzhou Henan 450003,P. R. China  
\* Corresponding author,E-mail:wzh0371@163.com

【Abstract】Objective To explore the clinical value of probiotics and prebiotics in the adjuvant treatment of hyperemesis gravidarum. Methods 120 pregnant women hospitalized for hyperemesis gravidarum in the Department of Gynecology and Obstetrics of Henan University People's Hospital from December 2018 to January 2020 were selected and randomly divided into study group and control group,each with 60 cases. Both groups received routine treatment and at the same time,the study group was given probiotics and prebiotics,while the control group was given placebo. The Modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (MPUQE) score of the two groups was observed before and after oral administration of probiotics and prebiotics and placebo for 3 days,1 week, 2 weeks and 5 weeks. The time of hospitalization due to hyperemesis gravidarum and the proportion of hospitalization due to recurrent hyperemesis gravidarum were recorded. Results A total of 78 patients completed the study. There were no significant differences in MPUQE scores between the two groups at the beginning of the experiment,3 days and 5 weeks after supplementation of probiotics and prebiotics or placebo ( $P>0.05$ ). The MPUQE scores of the study group was lower than control group at 1 week and 2 weeks after supplementation of probiotics and prebiotics or placebo( $P<0.05$ ). The time of hospitalization due to hyperemesis gravidarum of the study group was shorter than that of the control group,and the rate of re-hospitalization due to hyperemesis gravidarum of the study group was lower than that of the control group (10% vs 18.4%),the differences were not statistically significant ( $P>0.05$ ).

**Conclusion** Supplementation of probiotics and prebiotics for hyperemesis gravidarum patients can reduce MPUQE score and can be adjuvant treatment of hyperemesis gravidarum.

**[Key words]** hyperemesis gravidarum; probiotics; prebiotics

妊娠期女性体内的生理变化会对胃肠道功能造成一定影响,恶心、呕吐是妊娠早期的常见症状,其发生率可达 50% ~ 80%,多数症状轻微,无需特殊治疗,约 0.5% ~ 25% 妊娠期恶心、呕吐的女性可发展为妊娠剧吐,表现为严重持续的恶心、呕吐,可引起脱水、酮症、体重下降、电解质紊乱,甚至代谢性酸中毒,严重者可危及患者生命<sup>[1]</sup>。肠道菌群-肠-脑轴(肠脑轴)是目前微生物及临床研究的热点,多项研究发现肠道菌群可通过肠脑轴与大脑相互影响,在生理条件下该轴负责调节消化过程、免疫功能以及对内脏刺激的感知和情绪反应<sup>[2]</sup>。有研究发现通过补充肠道益生菌及益生元可以调节肠道菌群,治疗多种胃肠道急、慢性炎性疾病,并且调节人体情绪<sup>[3-4]</sup>。妊娠剧吐和情绪有关,也可导致胃肠道菌群失调,目前较少益生菌及益生元辅助治疗妊娠剧吐的研究<sup>[5]</sup>。本研究拟通过补充益生菌和益生元对妊娠剧吐患者的疗效研究,了解其在治疗妊娠剧吐中的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 12 月至 2020 年 1 月在河南大学人民医院妇产科因妊娠剧吐住院治疗的孕妇。入选标准:① 宫内孕 7 ~ 12 周;② 年龄 18 ~ 40 岁;③ 临床诊断为妊娠剧吐;④ 经彩超证实为宫内有一个妊娠囊,可见胎芽及原始心管搏动;⑤ 有继续妊娠意愿的患者。排除标准:① 先兆流产;② 试管婴儿;③ 住院前近 1 周内口服药物史(包括保胎药物、抑酸、止吐药物等,维生素、铁剂及钙片除外);④ 合并有慢性消化道疾病及其他疾病;⑤ 严重妊娠剧吐,需严格禁食水,完全依靠肠外营养;⑥ 出现严重妊娠剧吐并发症,很可能不能继续妊娠患者。入选患者按随机数字表法分为研究组和对照组,入组前受试者均签署知情同意书。本研究经河南大学人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法

研究组和对照组均接受常规治疗,包括流质饮食、营养补液、维生素 B6 止吐、维生素 B1 预防 Wernick 脑病,必要时给予甲氧氯普胺及昂丹司琼止吐。研究组接受常规治疗的同时,补充益生元和益生菌颗粒(力适康多元益生菌,西安力邦临床营养股份有限公司,含嗜酸

乳杆菌、两歧双歧杆菌、乳双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌,含菌  $5.2 \times 10^9$  CFU/包;含益生元:菊粉,低聚果糖。用法:1 包 bid,温水融化后口服)。对照组给予与研究组用法相同,口感相似的安慰剂作为对照。

1.3 评价指标

所有患者入组时,补充益生菌和益生元或安慰剂 3 天、1 周、2 周、5 周时填写改良妊娠呕吐和恶心量表(Modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea, MPUQE)进行评分<sup>[6]</sup>,具体详见表 1。住院期间在病房填写 MPUQE 评分,出院后继续补充益生菌和益生元或安慰剂,通过电话随访,进行 MPUQE 评分。共补充益生菌、益生元或安慰剂 5 周,停用益生菌及益生元或安慰剂后继续随访至 10 周,共随访 15 周。并统计患者的本次因妊娠剧吐住院的时间和再次因妊娠剧吐住院的比例。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析。所有连续变量均进行正态性检验,采用单因素方差分析比较正态分布数据,数值型变量用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验,频数资料采用率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组完成研究的情况

共有 78 例完成本研究,其中研究组 40 例,对照组 38 例。未能完成本研究的患者中有 13 例发生胚胎停育、流产或因其他原因终止妊娠,15 例因个人原因未遵医嘱使用益生菌和益生元或安慰剂,有 6 例因病情进一步加重需禁食水治疗,8 例失访。

2.2 两组患者一般情况比较

两组患者年龄、出现恶心呕吐的孕周及孕次等比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见下页表 2。

2.3 两组患者 5 个时间点 MPUQE 评分比较

两组在实验开始时、补充益生菌和益生元或安慰剂后 3 天及 5 周 3 个时间点的 MPUQE 评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。研究组在补充益生菌和益生元或安慰剂后 1 周、2 周 2 个时间点的 MPUQE 评分较对照组低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见下页表 3。

表 1 MPUQE 评分表

选择从目前最符合你状态的答案					
1. 平均一天有多久感到恶心或胃部不适?					
得分	一点也不(1 分)	1 小时或更少(2 分)	2 ~ 3 小时(3 分)	4 ~ 6 小时(4 分)	>6 小时(5 分)
2. 平均一天呕吐几次?					
得分	7 次或更多(1 分)	5 ~ 6 次(2 分)	3 ~ 4 次(3 分)	1 ~ 2 次(4 分)	1 次也没有(5 分)
3. 平均一天有几次干呕,但是没有吐出东西?					
得分	1 次也没有(1 分)	1 ~ 2 次(2 分)	3 ~ 4 次(3 分)	5 ~ 6 次(4 分)	7 次或更多(5 分)

表 2 两组患者一般情况的比较( $\bar{x} \pm s$ )

	年龄(岁)	孕周(周)	孕次[例(%)]		
			1次	2~3次	>3次
研究组( $n=40$ )	28.1 $\pm$ 4.3	9.1 $\pm$ 1.6	13 (32.5)	17 (42.5)	10 (25.0)
对照组( $n=38$ )	28.7 $\pm$ 4.4	9.3 $\pm$ 1.7	10 (26.3)	15 (39.5)	13 (34.2)
$t/\chi^2$ 值	0.609	0.374		0.857	
$P$ 值	0.52	0.13		0.652	

表 3 两组 5 个时间点 MPUQE 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

	实验开始时 MPUQE 评分	治疗 3 天 MPUQE 评分	治疗 1 周 MPUQE 评分	治疗 2 周 MPUQE 评分	治疗 5 周 MPUQE 评分
研究组( $n=40$ )	11.60 $\pm$ 1.52	9.10 $\pm$ 3.13	6.50 $\pm$ 2.27	5.20 $\pm$ 1.51	4.70 $\pm$ 1.44
对照组( $n=38$ )	11.30 $\pm$ 1.43	10.20 $\pm$ 3.25	7.80 $\pm$ 2.52	6.80 $\pm$ 2.18	5.10 $\pm$ 1.83
$t$ 值	0.335	1.523	2.396	3.784	1.076
$P$ 值	0.52	0.13	0.017	0.011	0.251

2.4 两组的住院时间及再次因妊娠剧吐住院的比例比较

两组本次因妊娠剧吐住院的时间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。因妊娠剧吐再次住院的比例比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见表 4。

表 4 两组本次住院的时间和 5 周内再次因妊娠剧吐住院比例比较

	本次住院时间(天)	5 周内再次因妊娠剧吐 住院比例[例(%)]
研究组( $n=40$ )	4.2 $\pm$ 1.5	4 (10.0)
对照组( $n=38$ )	4.9 $\pm$ 1.7	7 (18.4)
$t/\chi^2$ 值	1.931	1.141
$P$ 值	0.09	0.285

2.5 两组患者不良反应

研究组所有患者未出现与补充益生菌及益生元相关的明显不良反应,仅个别孕妇认为益生菌和益生元口感不佳,与自己饮食习惯不符,但能耐受。

3 讨论

妊娠剧吐严重影响患者的生活质量,降低患者工作能力,对家庭和社会都会造成不良影响<sup>[7]</sup>。妊娠剧吐的治疗包括药物治疗和非药物辅助治疗。药物治疗包括营养补液、纠正脱水及电解质紊乱,维生素 B1 预防 Wernick 脑病,维生素 B6、抗组胺药、多巴胺拮抗剂止吐药物止吐治疗<sup>[1]</sup>。因为孕早期是胚胎发育的关键时期,部分药物的安全性尚有争议。维生素 B6 或维生素 B6-多西拉敏复合制剂是经过研究证实孕早期可安全使用的药物,是美国食品与药品监督管理局(FDA)推荐妊娠剧吐的一线用药<sup>[8,9]</sup>。非药物治疗的辅助治疗包括生姜、针灸、心理疏导、神经刺激等,但是疗效存在争议<sup>[10-13]</sup>。

微生物是近年来研究的热点。人体微生物的数量是人体细胞数量的 10 倍,所含基因数目总和是人体所含基因数目的 100 倍,也被称为“人类元基因组”。肠道微生物约占

人体微生物总量的 85%。肠道微生物组在人类代谢食物、抵御感染和应答药物等过程中有着重要的作用<sup>[15]</sup>。

随着微生物-肠-脑轴的发现,越来越多的研究认为肠道是人类的“第二大脑”。微生物-肠-脑轴具有双向调节能力,其调节机制复杂,涉及神经通路、免疫和内分泌机制等。微生物-肠-脑轴的失调涉及多种疾病,包括焦虑症、抑郁症、肝脏疾病、肠道炎症、胃肠运动障碍和慢性腹痛综合征等多种疾病<sup>[16-18]</sup>。研究发现妊娠期肠道菌群的构成发生变化,有可能和妊娠期恶心呕吐的发生有关<sup>[19]</sup>。本研究发现补充益生菌和益生元的妊娠剧吐患者本次因妊娠剧吐住院的时间短,较对照组因妊娠剧吐再次住院的比例低,但差异无统计学意义,考虑和样本量较少有关。

益生菌是一类能产生确切健康功效,改善宿主微生态平衡、发挥有益作用的活性有益微生物的总称;益生元是一种不可被人体消化的食品成分,可通过选择性地刺激一种或多种细菌的生长与活性而对宿主产生有益的影响<sup>[20]</sup>。目前补充肠道益生菌及益生元在预防和治疗一些疾病中的价值越来越被重视。赵立平等<sup>[21]</sup>发现补充特定益生元在 2 型糖尿病患者肠道中富集了一组特定的短链脂肪酸产生菌,证明了产生该种菌可通过增加胰高血糖素样肽-1 分泌,降低患者血糖水平,而以恢复这些短链脂肪酸产生菌为目标的营养干预为 2 型糖尿病提供了新的基于生态学原理的防控方法。

还有研究发现通过补充益生菌及益生元能调节肠道菌群,对炎症因子及内分泌进行调节,影响肠神经系统、迷走神经与大脑之间的信号传导,从而对脑功能及宿主心理健康产生积极影响,改善焦虑、抑郁、肠道炎症性疾病等<sup>[22]</sup>。益生菌可通过刺激肠内分泌细胞调节脑-垂体-肾上腺轴和神经递质的方式影响宿主的心理健康。Sudo 等<sup>[23]</sup>发现对无菌小鼠补充婴儿双歧杆菌后,异常的下丘脑-垂体-肾上腺轴活性恢复正常,改善了焦虑和抑郁。妊娠剧吐也和患者的精神心理因素有关,抑郁症

患者发生妊娠剧吐的风险较非抑郁症患者高<sup>[5]</sup>。孕期补充益生元及益生菌是安全的,国际上已经有很多关于妊娠期补充益生菌的大型临床研究。有研究发现孕期补充益生菌可降低妊娠期糖尿病的发生率,有助于改善糖代谢和控制体重,降低子代过敏发生率<sup>[19,24]</sup>。

本研究发现补充益生菌和益生元后 1 周及 2 周时,研究组患者的 MPUQE 评分较对照组低,差异有统计学意义。补充益生菌和益生元后 3 天、5 周时,两组患者的 MPUQE 评分差异无统计学意义,可能原因为补充益生菌和益生元后需要一段时间才能改变患者的肠道菌群;而治疗 5 周时,多数孕妇已到中孕期,差异无统计学意义可能与此时因妊娠导致的恶心呕吐的发生率已明显下降有关。也可能与样本量较少有关。

本研究利用补充益生菌和益生元作为妊娠剧吐的辅助治疗方法,发现补充益生菌能降低妊娠剧吐患者的 MPUQE 评分,无明显不良反应,可作为妊娠剧吐的辅助治疗方法。

## 【参考文献】

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠剧吐的诊断及临床处理专家共识(2015) [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50 (11): 801-804.
- [2] Stefano GB, Pilonis N, Ptacek R, et al. Gut, microbiome, and brain regulatory axis; relevance to neurodegenerative and psychiatric disorders [J]. Cellular and Molecular Neurobiology, 2018, 38 (6): 1197-1206.
- [3] Silk DA, Davis A, Vulevic J, et al. The effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2009, 29 (5): 508-518.
- [4] Huang R, Wang K, Hu J. Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Nutrients, 2016, 8 (8): 483.
- [5] Buckwalter JG, Simpson SW. Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2002, 186 (5 Suppl Understanding): S210-S214.
- [6] Lacasse A, Rey E, Ferreira E, et al. Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2008, 198 (1): 71. e1-71. e7.
- [7] Attard CL, Kohli M, Coleman S, et al. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2002, 186 (5 Suppl Understanding): S220-S227.
- [8] Jamigorn M, Phupong V. Acupressure and vitamin B6 to relieve nausea and vomiting in pregnancy: a randomized study [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2007, 276 (3): 245-249.
- [9] O'donnell A, Mcparlin C, Robson SC, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a

systematic review and economic assessment [J]. Health Technology Assessment (Winchester, England), 2016, 20 (74): 1-268.

- [10] Backon J. Ginger in preventing nausea and vomiting of pregnancy; a caveat due to its thromboxane synthetase activity and effect on testosterone binding [J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 1991, 42 (2): 163-164.
- [11] Knight B, Mudge C, Openshaw S, et al. Effect of acupuncture on nausea of pregnancy: a randomized, controlled trial [J]. Obstetrics and Gynecology, 2001, 97 (2): 184-188.
- [12] Faramarzi M, Yazdani S, BaraT S. A RCT of psychotherapy in women with nausea and vomiting of pregnancy [J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2015, 30 (12): 2764-2773.
- [13] Rosen T, De Veciana M, Miller HS, et al. A randomized controlled trial of nerve stimulation for relief of nausea and vomiting in pregnancy [J]. Obstetrics and Gynecology, 2003, 102 (1): 129-135.
- [14] Erick M, Cox JT, Mogensen KM. ACOG practice bulletin No. 189: nausea and vomiting of pregnancy [J]. Obstetrics & Gynecology, 2018, 131 (5): 935.
- [15] Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography [J]. Nature, 2012, 486 (742): 222-227.
- [16] Diaz Heijtz R, Wang SG, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108 (7): 3047-3052.
- [17] Sampson TR, Mazmanian SK. Control of Brain Development, Function, and Behavior by the Microbiome [J]. Cell Host & Microbe, 2015, 17 (5): 565-576.
- [18] Mohajeri MH, Brummer R, Rastall RA, et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications [J]. European Journal of Nutrition, 2018, 57 (Suppl 1): 1-14.
- [19] Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy [J]. Cell, 2012, 150 (3): 470-480.
- [20] Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health [J]. Nutrients, 2017, 9 (9): 1021.
- [21] Zhao LP, Zhang F, Ding XY, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes [J]. Science (New York, N. Y.), 2018, 359 (6380): 1151-1156.
- [22] Allen JG, Huntoon J, Fultz J, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects [J]. British Journal of Nutrition, 2011, 105 (5): 755-764.
- [23] Sudo N, Chida Y, Aiba Yuji, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice [J]. The Journal of Physiology, 2004, 558 (Pt 1): 263-275.
- [24] Laitinen K, Poussa T, Isolauri E, et al. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial [J]. The British Journal of Nutrition, 2009, 101 (11): 1679-1687.

(收稿日期: 2020-07-12 编辑: 吕永胜)