

- index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93(3): e98-e100. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.05.030.
- [12] 罗敏. 胰岛素抵抗与动脉粥样硬化[J]. *中华内科杂志*, 2002, 41(9): 636-637.
- [13] TENG MS, WU S, ER LK, et al. LIPC variants as genetic determinants of adiposity status, visceral adiposity indicators, and triglyceride-glucose (TyG) index-related parameters mediated by serum triglyceride levels [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2018, 10(1): 79.
- [14] ZHENG R, MAO Y. Triglyceride and glucose (TyG) index as a predictor of incident hypertension: a 9-year longitudinal population-based study [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 175.
- [15] NAVARRO-GONZÁLEZ D, SÁNCHEZ-ÍÑIGO L, FERNÁNDEZ-MONTERO A, et al. TyG index change is more determinant for forecasting type 2 diabetes onset than weight gain [J]. *Medicine* (Baltimore), 2016, 95(19): e3646. DOI: 10.1097/MD.0000000000003646.
- [16] 陈素琴, 黎明江, 吴限, 等. TyG指数与2型糖尿病患者冠状动脉病变相关性研究[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(8): 761-764.
- [17] JIN JL, CAO YX, WU LG, et al. Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(11): 6137-6146.
- [18] SHI W, LIU S, JING L, et al. Estimate of reduced glomerular filtration rate by triglyceride-glucose index: insights from a general Chinese population [J]. *Postgrad Med*, 2019, 131(4): 287-294.
- [19] IRACE C, CARALLO C, SCAVELLI FB, et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index [J]. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(7): 665-672.
- (收稿日期: 2019-04-17, 修回日期: 2019-05-09)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.09.032

◇ 临床医学 ◇

酪酸梭菌二联活菌联合苯巴比妥结合蓝光治疗早期新生儿高胆红素血症疗效评估

叶珍珍, 沈伊娜

作者单位: 皖南医学院弋矶山医院儿科, 安徽 芜湖 241001

通信作者: 沈伊娜, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为新生儿及小儿内科疾病的诊治, E-mail: synsyn5252@sina.com

摘要:目的 观察酪酸梭菌二联活菌联合苯巴比妥结合蓝光治疗在早期新生儿高胆红素血症中的疗效, 探讨其是否更优于其各自单独联合光疗的治疗效果。方法 收集2018年12月至2019年7月间在皖南医学院弋矶山医院新生儿科收治的确诊为新生儿高胆红素血症需要光疗的病儿150例, 通过随机数字表法分为试验组: 酪酸梭菌二联活菌联合苯巴比妥结合光疗组, 对照组: 苯巴比妥结合光疗组(苯巴比妥组)及酪酸梭菌二联活菌结合光疗组(常乐康组), 每组各50例。疗程5~7 d。分别观察各组中病儿经皮胆红素值的水平变化。结果 治疗第3天苯巴比妥组经皮胆红素为 $(177.2 \pm 35.1) \mu\text{mol/L}$, 常乐康组为 $(176.6 \pm 34.0) \mu\text{mol/L}$, 试验组为 $(178.7 \pm 46.9) \mu\text{mol/L}$, 差异无统计学意义($F = 0.033, P = 0.967$); 治疗第5天苯巴比妥组经皮胆红素为 $(136.1 \pm 39.0) \mu\text{mol/L}$, 常乐康组为 $(136.1 \pm 38.3) \mu\text{mol/L}$, 试验组为 $(112.3 \pm 38.6) \mu\text{mol/L}$, 差异有统计学意义($F = 5.367, P = 0.006$); 治疗第7天苯巴比妥组经皮胆红素为 $(131.2 \pm 21.0) \mu\text{mol/L}$, 常乐康组为 $(127.4 \pm 23.9) \mu\text{mol/L}$, 试验组为 $(108.1 \pm 34.7) \mu\text{mol/L}$, 差异有统计学意义($F = 3.394, P = 0.036$), 其中试验组降低胆红素的疗效明显优于两个对照组。试验组光疗的不良反应总发生率明显低于两个对照组($P < 0.05$), 疗效明显优于两个对照组($P < 0.05$)。结论 酪酸梭菌二联活菌联合苯巴比妥结合蓝光治疗在早期新生儿高胆红素血症中的疗效肯定, 更优于其各自单独联合光疗的治疗效果。

关键词: 高胆红素血症, 新生儿; 光化学疗法; 苯巴比妥; 酪酸梭菌二联活菌

The clinical effect of combined clostridium butyricum and bifidobacterium and phenobarbital combined with blue light in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia

YE Zhenzhen, SHEN Yina

Author Affiliation: Department of Pediatrics, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241001, China

Abstract: Objective To investigate the effect of combined clostridium butyricum and bifidobacterium and phenobarbital combined with blue light in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia, and explore whether it is better than the respective combination of phototherapy. **Methods** By random number table method, 150 neonates with neonatal hyperbilirubinemia admitted to Yijishan Hos-

pital of Wannan Medical College from December 2018 to July 2019 were randomly divided into the experimental group: combined clostridium bifidobacterium and phenobarbital combined with blue light group, and control groups: combined clostridium butyricum and bifidobacterium combined with blue light group (Changlekang group) and phenobarbital combined with blue light group (phenobarbital group), with 50 cases in each group. The course of treatment is generally 5-7 days. The bilirubin levels were compared among the three groups after treatment. **Results** On the third day of treatment, the bilirubin level was $(177.2 \pm 35.1) \mu\text{mol/L}$ in the phenobarbital group, $(176.6 \pm 34.0) \mu\text{mol/L}$ in the Changlekang group, and $(178.7 \pm 46.9) \mu\text{mol/L}$ in the experimental group, with no significant difference ($F = 0.033, P = 0.967$); on the 5th day of treatment, the bilirubin level was $(136.1 \pm 39.0) \mu\text{mol/L}$ in the phenobarbital group, $(136.1 \pm 38.3) \mu\text{mol/L}$ in the Changlekang group, $(112.3 \pm 38.6) \mu\text{mol/L}$ in the experimental group, and the difference was statistically significant ($F = 5.367, P = 0.006$); on the 7th day of treatment, the bilirubin level was $(131.2 \pm 21.0) \text{mg/dL}$ in the phenobarbital group, $(127.4 \pm 23.9) \mu\text{mol/L}$ in the Changlekang group, $(108.1 \pm 34.7) \mu\text{mol/L}$ in the experimental group, and the difference is statistically significant ($F = 3.394, P = 0.036$). The effect of reducing bilirubin in the experimental group was significantly better than that of the two control groups. The total incidence of adverse reactions of phototherapy in the experimental group was significantly lower than that of the two control groups ($P < 0.05$), and the curative effect was significantly better than that of the two control groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Combined clostridium butyricum and bifidobacterium and phenobarbital combined with blue light in treatment of neonatal hyperbilirubinemia has significant curative effect, which is better than their respective combined with light therapy alone.

Key words: Hyperbilirubinemia, neonatal; Photochemotherapy; Phenobarbital; Combined clostridium butyricum and bifidobacterium

新生儿高胆红素血症是指由于多种病因导致肝细胞和/或胆管对正常胆汁的分泌和/或排泄功能障碍或缺损, 导致患儿总胆红素增高, 皮肤黄染为主要表现的疾病^[1-2]。在我国发病率较高, 严重者可引发对患儿的神经系统造成不可逆的损伤, 即发生胆红素性脑病的可能, 有的甚至可导致患儿的听力、视力改变以及神经行为等出现异常的可能^[3-5]。因此早期对新生儿高胆红素血症进行干预和治疗是十分必要的。本研究通过观察酪酸梭菌二联活菌胶囊联合苯巴比妥片结合蓝光治疗在早期新生儿高胆红素血症中的疗效评估, 探讨其是否更优于其各自单独联合光疗的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年12月至2019年7月间在皖南医学院弋矶山医院新生儿科收治的确诊为新生儿高胆红素血症需要光疗的患儿共150例, 通过随机数字表法分为:

试验组: 酪酸梭菌二联活菌胶囊联合苯巴比妥片结合光疗组, 男婴27例, 女婴23例; 孕周 (38.1 ± 1.9) 周, 范围为35~42周; 体质量 $(3.11 \pm 0.76) \text{kg}$, 范围为2.35~4.11 kg, 胎儿日龄 $(5.1 \pm 1.1) \text{d}$, 范围为1~7 d。

对照组1: 苯巴比妥片结合光疗组(后面简称苯巴比妥组), 男婴26例, 女婴24例; 孕周 (37.9 ± 2.3) 周, 范围为35~41周; 体质量 $(3.07 \pm 0.74) \text{kg}$, 范围为2.26~3.98 kg, 胎儿日龄 $(5.2 \pm 1.83) \text{d}$, 范围为2~7 d。

对照组2: 酪酸梭菌二联活菌胶囊结合光疗组(后面简称常乐康组), 男婴22例, 女婴28例; 孕周 (38.3 ± 1.5) 周, 范围为36~42周; 体质量 $(3.13 \pm$

$0.66) \text{kg}$, 范围为2.73~4.05 kg, 胎儿日龄 $(4.9 \pm 1.86) \text{d}$, 范围为1~6 d。

以上每组各50例。且这三组患儿在性别、体质量、胎龄等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求, 患儿监护人对研究方案签署知情同意书。

1.2 纳入标准 符合第八版《儿科学》中新生儿高胆红素血症的诊断标准。

1.3 排除标准 患儿的黄疸是为感染、存在先天性胆管疾病、红细胞酶缺陷, 出现胆红素性脑病或为新生儿溶血等引起的新生儿高胆红素血症的患儿。

1.4 治疗方法 试验组: 给予口服酪酸梭菌二联活菌胶囊(山东科兴生物制品有限公司, 生产批号201811025, 国药准字S20020015)每次0.21 g, 每日2次, 联合苯巴比妥片(上海信谊药厂有限公司, 生产批号180602, 国药准字H31022038), 按 $5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分2次服用并结合光疗, 共50例, 疗程5~7 d。

对照组1: 只给予苯巴比妥片(上海信谊药厂有限公司, 生产批号180602, 国药准字H31022038), 按 $5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分2次服用结合光疗, 共50例, 疗程5~7 d。

对照组2: 只给予酪酸梭菌二联活菌胶囊(山东科兴生物制品有限公司, 生产批号201811025, 国药准字S20020015)每次0.21 g, 每日2次并结合光疗, 共50例, 疗程5~7 d。其中三组均为双面光疗12 h/d。

1.5 数据收集 本研究选择经皮黄疸仪对高胆红素血症患儿的胆红素水平进行检测, 无创效果可靠, 多篇文献报道其与静脉采血结果差异无统计学意义^[6-9]。操作如下。

表1 各处理组不同时间的新生儿高胆红素血症经皮胆红素水平及黄疸消退时间比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	经皮胆红素/($\mu\text{mol/L}$)				黄疸消退时间/d
		治疗前	治疗第3天	治疗第5天	治疗第7天	
苯巴比妥组	50	309.5 $\pm$ 27.5	177.2 $\pm$ 35.1	136.1 $\pm$ 39.0	131.2 $\pm$ 21.0	6.40 $\pm$ 1.62
常乐康组	50	309.3 $\pm$ 27.5	176.6 $\pm$ 34.0	136.1 $\pm$ 38.3	127.4 $\pm$ 23.9	6.42 $\pm$ 1.65
试验组	50	310.4 $\pm$ 28.6	178.7 $\pm$ 46.9	112.3 $\pm$ 38.6	108.1 $\pm$ 34.7	4.74 $\pm$ 1.48
F 值		0.016	0.033	5.367	3.394	18.479
P 值		0.984	0.967	0.006	0.036	<0.001

表2 三组新生儿高胆红素血症不良反应发生情况比较/例(%)

组别	例数	发热	皮疹	腹胀	躁动	腹泻	脱水	总发生 ^a
苯巴比妥组	50	0	2(4.00)	3(6.00)	0	3(6.00)	0	8(16.00)
常乐康组	50	0	0	0	3(6.00)	3(6.00)	2(4.00)	8(16.00)
试验组	50	1(2.00)	0	0	0	0	0	1(2.00)

注:^a三组不良反应总发生率比较, $\chi^2=6.502, P=0.039$

每天上午8:00—10:00由同一个儿科医生用同一经皮测胆红素仪,按第1天测病儿经皮胆红素的顺序分别测定三组病儿的经皮胆红素值,分别读取病儿额、胸及腿部3处的经皮胆红素值的平均值为测量结果,并观察是否出现不良反应,并做好记录。

1.6 疗效评定标准^[10] (1)显效:病儿皮肤、黏膜黄疸消退,测经皮胆红素值 $<101.2 \mu\text{mol/L}$; (2)有效:病儿皮肤、黏膜黄疸减轻,测经皮胆红素值 $101.2\sim 171.0 \mu\text{mol/L}$; (3)无效:病儿皮肤、黏膜黄疸消退不理想,测经皮胆红素值 $>171.0 \mu\text{mol/L}$ 。

1.7 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,两两比较为HSD- q 检验。计数资料采用 χ^2 检验,两两比较采用 χ^2 分割法。等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组治疗前后经皮胆红素水平比较 试验组与对照组比较,在治疗前及治疗前3天经皮胆红素差异无统计学意义($P>0.05$),而在第5天及以后试验组明显优于对照组,黄疸值消退明显加快,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 三组不良反应发生情况比较 试验组在不良反应上也明显优于对照组,住院光疗过程中总发生率明显较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 三组疗效比较 试验组疗效明显优于对照组($P<0.05$),这样可在短时间内控制黄疸继续发生,极大限度避免胆红素性脑病发生可能,且减少了光疗时间,从而减轻了光疗不良反应。见表3。

3 讨论

新生儿高胆红素血症是因胆红素在体内积聚引起的皮肤或其他器官黄染。由于新生儿胆红素

表3 三组新生儿高胆红素血症疗效比较/例

组别	例数	显效	有效	无效
苯巴比妥组	50	11	38	1
常乐康组	50	15	34	1
试验组	50	30	18	2

注:三组疗效比较, $H_c=14.375, P=0.001$

的代谢特点,约50%~60%的足月儿和80%早产儿会出现生理性黄疸,但新生儿尤其早产儿血脑屏障薄弱,如果观察或治疗不及时,病儿容易有发生不可逆性胆红素性脑病的可能,多留有神经系统后遗症,重者甚至死亡^[11-12]。所以,早期干预和治疗新生儿高胆红素血症对新生儿十分重要,对病儿家庭可避免不必要的遗憾。

新生儿光照疗法是降低血清未结合胆红素简单而有效的方法,它是将未结合胆红素在光的作用下,转变成水溶性的异构体,经胆汁和尿液排出。一般波长425~475 nm的蓝光和波长510~530 nm的绿光效果较好,但光疗主要作用于皮肤浅层组织,因此欲将病儿血液中的总胆红素降至正常往往需要一个过程,且光疗过程中需要保护好病儿的双眼、会阴及肛门部位,以免损伤视网膜和生殖系统;且光疗过程中会加重水分和核黄素的丢失,需要适当补充^[13-15]。

苯巴比妥为长效巴比妥类药物,具有镇静、抗癫痫、抗惊厥的作用,用于治疗新生儿黄疸时,主要是选用其可作为肝酶诱导剂,诱导肝脏微粒体葡萄糖醛酸转移酶活性,促进胆红素于葡萄糖醛酸结合,降低血浆胆红素浓度^[16-17]。因为新生儿肝细胞处理胆红素能力差,新生儿出生时肝细胞内Y蛋白含量极微(生后5~10 d达正常),尿苷二磷酸葡萄糖

醛酸转移酶(UDPGT)含量低(生后1周接近正常),且活性不足(仅为正常的0%~30%),故新生儿高胆红素血症患儿早期使用苯巴比妥片可增加未结合胆红素与葡萄糖醛酸的结合,缩短胆红素在肝脏代谢的时间,从而可减少胆红素性脑病的发生^[18-19]。

酪酸梭菌二联活菌平时主要用于各种急性非特异性感染引起的急腹泻,抗生素、慢性肝病等多种原因引起的肠道菌群失调及相关的急慢性腹泻和消化不良。用于治疗新生儿高胆红素血症时主要是其可作为肠道微生态调节剂及免疫调节剂^[20-21]。因为,新生儿出生时,其肠腔内有 β -葡萄糖醛酸苷酶,可将结合胆红素转变成未结合胆红素,加之肠道内缺乏细菌,导致未结合胆红素的产生和重吸收增加,此外,胎粪约含胆红素80~180 mg,若排泄延迟,可使其重吸收增加,而加重高胆红素血症的发生。而酪酸梭菌二联活菌中的成分主要是酪酸梭菌芽孢杆菌活菌菌粉和婴儿型双歧杆菌活菌菌粉,其中酪酸梭菌芽孢杆菌活菌菌粉在肠道可以通过产生酪酸梭菌来抑制有害菌的繁殖,并且可降低肠腔内 β -葡萄糖醛酸苷酶的活性,从而阻碍非结合胆红素的转化途径;另外婴儿型双歧杆菌活菌菌粉进入肠腔可产生B族维生素及维生素K1,从而可弥补患儿因光疗而引起的核黄素缺乏;此外,两者在肠道中还可大量繁殖,不仅可使患儿肝酶活性得到强化,使非结合胆红素转化为结合胆红素增多,且患儿排泄胆红素的能力也得到强化;同时还能增加分解氧化物,可抑制有害菌并促进肠蠕动;最终,起到了降低患儿血清总胆红素水平的作用^[13,22-24]。

本研究将酪酸梭菌二联活菌胶囊联合苯巴比妥片结合光疗,一方面增加了新生儿肝细胞处理胆红素的能力,一方面减少肠肝循环,从而降低新生儿血清中胆红素的水平,并且通过连用酪酸梭菌二联活菌胶囊和苯巴比妥片还可以减轻患儿光疗过程中的腹泻、皮疹、躁动等不良反应的出现,从而不仅缩短住院时间,提高治愈率,还有效地减少了患儿发生核黄疸的概率,值得临床应用。但酪酸梭菌二联活菌本身是否与苯巴比妥本身在治疗黄疸时是否存在药物间的协同作用,尚需进一步进行模型试验加以论证。

参考文献

- [1] MUCHOWSKI KE. Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia[J]. Am Fam Physician, 2014, 89(11): 873-878.
- [2] 谭敢峰, 廖沛光, 黎念. 新生儿高胆红素血症的治疗进展[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(16): 178-179.
- [3] 姚丽平, 蒙丹华, 潘新年, 等. 中、高危新生儿高胆红素血症患儿脑功能分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2017, 13(3): 342-348. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2017.03.018.
- [4] 梁文英. 新生儿重度高胆红素血症B/A比值与听性脑干诱发电位异常的关系[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(9): 1397-1399.
- [5] OLUSANYA BO, KAPLAN M, HANSEN T. Neonatal hyperbilirubinemia: a global perspective[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2018, 2(8): 610-620.
- [6] 唐春秀. 经皮测总胆红素法在小儿黄疸诊疗中的应用价值[J]. 中国医药指南, 2017, 15(10): 79-80.
- [7] 赵文博. 经皮黄疸仪在新生儿高胆红素血症中的应用与意义分析[J]. 中国医疗器械信息, 2018, 24(16): 139-140.
- [8] 周媛. 经皮测总胆红素法在小儿黄疸诊疗中的应用价值[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(22): 50, 52.
- [9] 陈维婉, 魏楚洪. 经皮测总胆红素法在小儿黄疸诊疗中的应用[J]. 黑龙江医药, 2019, 32(4): 920-922.
- [10] 从欣, 吴樱. 茵栀黄颗粒、双歧杆菌四联活菌片及苯巴比妥片联合蓝光照射治疗早期新生儿黄疸疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2016, 8(4): 429-431.
- [11] 刘备, 马国. 新生儿黄疸的治疗药物研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(16): 1515-1519.
- [12] SATIYA J, ERIM T, RESTREPO A, et al. Mucobilia: an unusual cause of persistent jaundice[J]. Cureus, 2019, 11(4): e4565. DOI: 10.7759/cureus.4565.
- [13] 莫移艳. 酪酸梭菌二联活菌结合蓝光治疗新生儿黄疸的可行性及安全性[J]. 中国医药科学, 2019, 9(10): 56-58, 62.
- [14] 马莉. 中医护理干预联合光照疗法治疗新生儿黄疸的效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(5): 154-155.
- [15] AMIN SB, SMITH T, TIMLER G. Developmental influence of unconjugated hyperbilirubinemia and neurobehavioral disorders[J]. Pediatr Res, 2019, 85(2): 191-197.
- [16] 梅江华, 雷宏涛. 不同蓝光照射联合苯巴比妥对新生儿病理性黄疸疗效对比[J]. 西南国防医药, 2017, 27(10): 1076-1078.
- [17] CHAWLA D, PARMAR V. Phenobarbitone for prevention and treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis[J]. Indian Pediatr, 2010, 47(5): 401-407.
- [18] 韩金伯. 基于三联法联合蓝光治疗小儿黄疸患儿的临床效果[J]. 中国医药指南, 2019, 17(9): 15.
- [19] 王建刚, 肖韵. 苯巴比妥联合退黄洗液药浴辅助治疗新生儿黄疸的有效性及其安全性[J]. 中国药物经济学, 2018, 13(3): 72-74.
- [20] 郭静, 汤昱, 康文清. 酪酸梭菌二联活菌散对抗生素相关性腹泻新生儿免疫功能及炎症因子的影响[J]. 今日药学, 2018, 28(4): 256-258, 265.
- [21] 胡维, 贺琼. 酪酸梭菌二联活菌联合蒙脱石散对急性胃肠炎患者的临床疗效[J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(8): 922-925.
- [22] 姜书. 酪酸梭菌二联活菌配合蓝光治疗新生儿高胆红素血症的可行性[J]. 中国医药指南, 2019, 17(8): 173-174.
- [23] 张慧娟. 酪酸梭菌二联活菌散联合蓝光照射治疗36例新生儿病理性黄疸患儿的疗效观察[J]. 药品评价, 2019, 16(1): 59-61.
- [24] 王秋云. 酪酸梭菌二联活菌散联合蓝光照射治疗新生儿黄疸的临床效果[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(5): 778-780.

(收稿日期: 2019-08-11, 修回日期: 2019-10-01)