

酪酸梭菌二联活菌散联合间歇蓝光照射疗法治疗高胆红素血症新生儿的效果及其对胆红素、神经因子水平的影响

李远征, 刘艳红, 梁桂娟, 张会敏, 康珈宁

(郑州人民医院 新生儿科, 河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 分析高胆红素血症新生儿应用酪酸梭菌二联活菌散联合间歇蓝光照射疗法的治疗效果及其对胆红素、神经因子水平的影响。**方法** 选取2020年10月至2022年10月期间郑州人民医院收治的98例高胆红素血症新生儿为研究对象, 应用随机数字表法分组。对照组49例给予间歇蓝光照射治疗, 实验组49例增加酪酸梭菌二联活菌散治疗。治疗两周后, 比较两组新生儿临床疗效、血清胆红素水平、神经因子水平及不良反应。**结果** 实验组新生儿总有效率(95.92%)高于对照组(83.67%) ($P<0.05$); 治疗后, 实验组新生儿总胆红素(TBIL)、间接胆红素(IBIL)水平均低于对照组 ($P<0.05$); 治疗后, 实验组新生儿神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100B蛋白水平均低于对照组, 胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)水平高于对照组 ($P<0.05$); 两组新生儿均未出现明显不良反应。**结论** 酪酸梭菌二联活菌散联合间歇蓝光照射疗法能够有效降低高胆红素血症新生儿血清胆红素水平, 调节神经因子水平, 提高治疗效果, 且安全性高。

关键词: 酪酸梭菌二联活菌散; 间歇蓝光照射疗法; 新生儿; 高胆红素血症

中图分类号: R722.17

高胆红素血症指血液中的胆红素超过正常值, 多发于新生儿, 若胆红素持续升高, 新生儿的皮肤、黏膜、巩膜会出现黄染的症状, 同时还可能会伴有腹胀、腹痛、食欲不振等症状, 严重时可能损害新生儿肝肾功能、神经系统功能, 甚至危及其生命健康^[1]。间歇蓝光照射疗法是临床治疗高胆红素血症新生儿的重要手段, 能够使皮肤表面的未结合胆红素分子内部结构变化, 降低机体胆红素水平, 虽能够发挥一定效果, 但治疗时间较长, 效果缓慢, 亟待进一步改进治疗方案。酪酸梭菌二联活菌散是一种复方制剂, 其主要活性成分包括酪酸梭菌、婴儿型双歧杆菌, 能够调节肠道菌群, 改善肠道微生态, 加速胃肠道蠕动, 帮助其排出胎便, 防止胆红素重吸收, 进而降低机体胆红素水平^[2]。鉴于此, 本研究给予高胆红素血症新生儿酪酸梭菌二联活菌散联合间歇蓝光照射疗法治疗, 并分析其对胆红素、神经因子水平的影响, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年10月至2022年10月期间郑州人

民医院收治的98例高胆红素血症新生儿为研究对象, 应用随机数字表法分组。对照组49例, 其中男28例, 女21例; 日龄5~19 d, 平均(10.85 ± 2.07) d; 体重2.4~4.1 kg, 平均(3.18 ± 0.35) kg; 致病原因: 溶血15例、感染24例、其他10例。实验组49例, 其中男26例, 女23例; 日龄5~18 d, 平均(10.43 ± 2.02) d; 体重2.4~4.2 kg, 平均(3.27 ± 0.33) kg; 致病原因: 溶血13例、感染25例、其他11例。两组新生儿一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。纳入标准: ①符合高胆红素血症诊断标准^[3]; ②日龄 ≤ 28 d; ③新生儿家属知情同意; ④生命体重平稳; ⑤均为足月儿。排除标准: ①合并代谢功能障碍疾病新生儿; ②胆红素为生理性增高新生儿; ③重症高胆红素血症新生儿; ④合并先天性肥厚性幽门狭窄、先天性环状胰腺等影响胃肠功能疾病新生儿; ⑤合并肢体残疾或肺炎新生儿。

1.2 治疗方法

对照组给予间歇蓝光照射疗法治疗。裸露新生儿身体, 给予新生儿专用眼罩遮盖双眼, 并给予一次性纸尿裤保护会阴部, 将新生儿放置于双面蓝光箱(生产企业: 宁波戴维医疗器械股份有

限公司，型号：XHZ）中进行间歇蓝光照射，波长为 420 nm，照射 12 h 后停止 12 h，1 次/d。

实验组在此基础上增加酪酸梭菌二联活菌散（生产企业：科兴生物制药股份有限公司，国药准字 S20020014，型号：500 mg），口服，500 mg/次，2 次/d。

两组均治疗两周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 临床治愈：皮肤巩膜黄染完全消失，大小便颜色恢复正常，胆红素水平恢复正常。显效：皮肤巩膜黄染、大小便颜色明显改善，胆红素水平趋于正常。有效：皮肤巩膜黄染、大小便颜色有所改善，胆红素水平有所降低。无效：皮肤巩膜黄染、大小便颜色无改善或者加重，胆红素水平无降低或升高。总有效=临床治愈+显效+有效。参考《实用新生儿学》^[4] 拟定。

1.3.2 胆红素水平 治疗前 1 d，治疗两周末，采集两组新生儿 3 mL 静脉血，3 000 r/min 离心 10 min，采用全自动生化分析仪（生产企业：北京普朗新技术有限公司，型号：PUZS-300A）检测血清总胆红素（TBIL）、间接胆红素（IBIL）水平。

1.3.3 神经因子水平 治疗前 1 d，治疗两周末，采集两组新生儿 3 mL 静脉血，3 000 r/min 离心 10 min，采用酶联免疫分析法检测血清神经元特异性烯醇化酶（NSE）、S100B 蛋白、胶质细胞源性神经营养因子（GDNF）水平。

1.3.4 不良反应 记录两组新生儿治疗过程中不良反应。

1.4 统计学方法

数据以 SPSS 23.0 软件处理，计量资料（胆红素水平、神经因子水平等）以均数 ± 标准差

($\bar{x} \pm s$) 表示，*t* 检验；计数资料（致病原因等）以百分率（%）表示， χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组新生儿临床疗效比较

实验组新生儿总有效率高于对照组，差异有统计学意义（ $\chi^2=4.009$, *P*=0.045）。见表 1。

表 1 两组新生儿临床疗效比较 [n=49, n(%)]

组别	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	8(16.33)	11(22.45)	22(44.90)	8(16.33)	41(83.67)
实验组	16(32.65)	22(44.90)	9(18.37)	2(4.08)	47(95.92)

2.2 两组新生儿胆红素水平比较

治疗前，两组新生儿 TBIL、IBIL 水平比较，差异无统计学意义（*P*>0.05）；治疗后，实验组新生儿 TBIL、IBIL 水平均低于对照组，差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表 2。

表 2 两组新生儿胆红素水平比较 (n=49, $\bar{x} \pm s$, μmol/L)

组别	TBIL		IBIL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	251.73±25.98	90.85±9.12	223.60±23.78	85.46±8.38
实验组	259.26±24.71	68.52±8.03	216.78±26.12	65.33±7.26
<i>t</i>	1.470	12.864	1.352	12.709
<i>P</i>	0.145	<0.001	0.180	<0.001

2.3 两组新生儿神经因子水平比较

治疗前，两组新生儿 NSE、S100B 蛋白、GDNF 水平比较，差异无统计学意义（*P*>0.05）；治疗后，实验组新生儿 NSE、S100B 蛋白水平均低于对照组，GDNF 水平高于对照组，差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表 3。

表 3 两组新生儿神经因子水平比较 (n=49, $\bar{x} \pm s$)

组别	NSE/(μg/L)		S100B 蛋白/(μg/L)		GDNF/(μg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44.29±6.68	20.85±3.46	0.22±0.05	0.09±0.02	2.32±0.46	4.23±0.85
实验组	43.59±6.72	16.89±3.08	0.21±0.06	0.06±0.01	2.41±0.45	5.52±1.07
<i>t</i>	0.517	5.984	1.170	6.759	0.979	6.608
<i>P</i>	0.606	<0.001	0.245	<0.001	0.330	<0.001

2.4 两组新生儿不良反应比较

两组新生儿均未出现明显不良反应。

3 讨论

胆红素是胆色素的一种，是人胆汁中的主要

色素，也是肝功能的重要指标，同时还是诊断黄疸的一个重要依据，当血液中的胆红素超过正常值时即为高胆红素血症，多发于新生儿^[5]。本病发病原因较为复杂，目前认为与肝脏胆红素代谢

障碍、胆红素排泄障碍、肠肝循环增加、胆红素生产过多有关^[6]。患儿临床可表现为皮肤、黏膜及巩膜黄染,同时可伴有腹胀、腹痛、食欲不振、皮肤瘙痒等,严重影响其生命健康^[7]。间歇蓝光照射疗法是临床治疗高胆红素血症新生儿的主要手段,能够在一定程度上降低患儿胆红素水平,减轻其临床症状,但单纯应用该措施治疗效果较为局限,效果较慢,有待进一步改进治疗方案。酪酸梭菌二联活菌散属消化道功能调理药物,是活菌类制剂,能够改善患儿肠道功能,本研究将其应用于高胆红素血症新生儿的辅助治疗中,取得显著效果。

据本实验结果发现,治疗后,实验组新生儿总有效率(95.92%)高于对照组(83.67%),TBIL、IBIL水平均低于对照组,提示酪酸梭菌二联活菌散联合间歇蓝光照射疗法能够有效降低高胆红素血症新生儿血清胆红素水平,提高治疗效果。间歇蓝光照射疗法能够将蓝光的作用于皮肤浅层组织,将TBIL、IBIL转变成水溶性异构体,并通过胆汁及尿液将水溶性异构体排出,进而下调其胆红素水平,有效发挥治疗效果。但该疗法仅作用于皮肤浅层组织,作用靶点较为局限,部分患儿经治疗后往往难以达到预期效果。据相关研究显示^[8],高胆红素血症新生儿由于日龄较小,胃肠功能未发育成熟,胃肠蠕动功能欠佳,易出现胎便排出困难的情况,而胎便不及时排出,可导致胆红素在肠道内重吸收,升高胆红素水平,加重患儿病情。酪酸梭菌二联活菌散主要成分为酪酸梭状芽孢杆菌、婴儿型双歧杆菌,其中婴儿型双歧杆菌是人体肠道的正常菌群,患儿用药后能够有效直接补充肠道菌群,补充肠道菌群,加速胃肠功能发育,促使胃肠道蠕动,加快食物的消化、吸收,促使胎便排出;酪酸梭状芽孢杆菌能够耐受胃酸进入肠道,分泌促使肠黏膜再生和修复作用的丁酸,加速肠道发育,同时还能促使双歧杆菌等肠道有益菌生长,提高肠道蠕动功能,促使胎便排出,减轻因胎便排出困难造成的胆红素重吸收,协同间歇蓝光照射疗法,在分解胆红素的同时,抑制胆红素重吸收,进而有效下调高胆红素血症新生儿血清胆红素水平,提高治疗效果。

高胆红素血症新生儿由于大量胆红素增加超过血清白蛋白结合能力,使血液中的游离胆红素增加,游离的胆红素能够影响脑脊液和血脑屏障

中P-糖蛋白(P-gp)、多药耐药蛋白1(MRP1)的表达,破坏血脑屏障完整性,使未结合胆红素透过血脑屏障并在脑细胞沉积,诱发神经损伤,临床可表现为NSE、S100B蛋白水平升高,GDNF水平降低^[9]。NSE是一种特异性酸性可溶性蛋白质,当中枢神经系统出现缺血、缺氧时,神经元细胞膜遭到破坏,可大量释放NSE,并通过血脑屏障进入血液循环;S100B蛋白是钙依赖型蛋白,在脑组织出现损伤时,其可通过血脑屏障进入血液,产生神经细胞毒性作用;GDNF是一种神经营养因子,广泛分布于机体各组织器官中,有促使神经元的生长、发育、分化、成熟的作用,能够维持神经元和胶质细胞正常功能^[10]。据本实验结果发现,治疗后,实验组新生儿NSE、S100B蛋白水平均低于对照组,GDNF水平高于对照组,提示酪酸梭菌二联活菌散联合间歇蓝光照射疗法能够有效改善高胆红素血症新生儿神经因子水平。间歇蓝光照射疗法能够通过光作用,将胆红素转换为水溶性异构体,并将其代谢排出,从而降低胆红素水平,改善因子胆红素水平过高诱发的神经损伤,调节神经因子水平。但单纯应用该方案治疗效果缓慢,效果欠佳。酪酸梭菌二联活菌散主要由酪酸梭状芽孢杆菌、婴儿型双歧杆菌组成,能够通过补充肠道菌群、促使肠黏膜细胞生成,提高肠道有益菌水平,加速肠道发育,促使胎便排出^[11],改善胆红素重吸收情况,协同间歇蓝光照射疗法治疗,多靶点降低其胆红素水平,改善因胆红素水平过高诱发的神经损伤,调节神经因子水平。据本实验结果发现,两组新生儿均未出现明显不良反应,提示酪酸梭菌二联活菌散联合间歇蓝光照射疗法安全性高。

综上所述,酪酸梭菌二联活菌散联合间歇蓝光照射疗法能够有效降低高胆红素血症新生儿血清胆红素水平,调节神经因子水平,提高治疗效果,且安全性高,有一定临床推广价值。但本研究还存在纳入样本来源于同一所医院的问题,研究结果可能存在偏颇,有待后期多样本研究佐证。

参 考 文 献

- [1] 朱惠洁,卢君,曹巧玲,等. 小儿推拿联合强光疗法与茵栀黄口服液联合强光疗法治疗新生儿高胆红素血症的疗效比较[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(1): 208-210.
- [2] 周楹昊,张树成,白玉作. 酪酸梭菌二联活菌散联合肠动力药治疗婴幼儿便秘的效果[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(11): 1039-1042.

[3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(10): 745-748.

[4] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 273-274.

[5] 丁敏,胡章敏,尹依菊,等. 精细化管理在新生儿高胆红素血症护理中的应用效果[J]. 中国医药导报, 2021, 18(13): 176-180.

[6] 左蜀媛,韩淑华. 新生儿高胆红素血症发病影响因素分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(5): 1054-1057.

[7] 陆美健,吴燕英,刘泳娜. 鸟巢式护理对新生儿高胆红素血症蓝光照射治疗效果的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2021, 27(1): 74-76.

[8] 王向平,陈占芳. 持续及间歇蓝光照射治疗新生儿高胆红素血症疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(11): 1932-1934.

[9] 李茂军,唐彬秩,吴青,等. 新生儿高胆红素血症的管理[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(3): 161-168.

[10] 陈玉霞,刘华艳,范倩倩. 足月儿高胆红素血症神经元特异性烯醇化酶、经皮小时胆红素、总胆红素/白蛋白水平变化及与远期神经发育的相关性[J]. 中国儿童保健杂志, 2023, 31(1): 86-90.

[11] 严海燕,李小芹,秦凌云. 酪酸梭菌二联活菌散联合复方胃蛋白酶颗粒治疗小儿功能性消化不良的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(11): 2351-2355.

(龚仪 编辑)