

双歧三联活菌散联合双面蓝光照射治疗对新生儿病理性黄疸生化指标及行为神经功能的影响*

熊裕雯 吴琪 张娇 钟冲 钱昊

(安徽医科大学附属滁州市第一人民医院儿科, 安徽 滁州 239000)

【摘要】 目的 观察新生儿病理性黄疸采用双歧三联活菌散与双面蓝光照射联合治疗的效果, 并分析其对患儿生化指标和行为神经功能的影响。方法 纳入 2022 年 1 月—2023 年 12 月本院收治的 104 例病理性黄疸新生儿, 利用随机数字表法将患儿随机均分为两组, 对照组给予常规治疗(双面蓝光+茵栀黄), 研究组在其基础上加用双歧三联活菌散治疗, 观察治疗后的临床疗效、光疗时间、退黄时间和红细胞分布宽度标准差(RDW-SD)、炎症、生化指标及行为神经评分法(NBNA)、治疗安全性情况。结果 相比于对照组, 研究组临床疗效明显较高($P < 0.05$), 研究组治疗后光疗时间、退黄时间明显较短($P < 0.05$), 治疗后, 研究组 RDW-SD、中性粒细胞/淋巴细胞(NLR)、总胆红素/白蛋白(B/A)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平与对照组比较, 明显较低($P < 0.05$); 治疗后两组在不同时间点的 NBNA 评分有差异($P < 0.05$), 研究组与对照组比较 NBNA 评分较高($P < 0.05$), 研究组与对照组相比 NBNA 评分上升趋势有差异($P < 0.05$); 相比于对照组, 研究组不良反应的发生率明显较少($P < 0.05$)。结论 新生儿病理性黄疸采用双歧三联活菌散与双面蓝光照射联合治疗可以缩短光疗时间和退黄时间, 改善 RDW-SD、NLR、B/A、ALT、CK-MB 指标水平及行为神经功能, 从而有助于提高临床疗效和治疗安全性。

【关键词】 病理性黄疸; 新生儿; 蓝光照射; 双歧三联活菌散; 行为神经功能

【中图分类号】 R722.17 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.05.013

Effect of bifidus triple viable powder combined with double-sided blue light irradiation on biochemical indexes and behavioral neurological function of pathological jaunders in newborns

XIONG Yuwen, WU Qi, ZHANG Jiao, ZHONG Chong, QIAN Hao

(Department of Pediatrics, Chuzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University,
Chuzhou First People's Hospital, Chuzhou 239000, Anhui, China)

【Abstract】 **Objective** To observe the effect of combined treatment of bifid triple viable powder and double-sided blue light irradiation on neonatal pathological jaundice, and analyze its influence on biochemical indexes and behavioral nerve function of children. **Methods** 104 cases of neonatal pathological jaundice admitted from January 2022 to December 2023 were randomly divided into two groups by random number table method. The control group was given conventional treatment (double-sided blue light + Yinzhihuang), and the study group was additionally treated with Bifid Triple Viable Bacteria Powder. The clinical efficacy, phototherapy time, jaundice recovery time, red blood cell distribution width, inflammation, biochemical indicators and behavioral nerve score (NBNA) and treatment safety were observed after treatment. **Results** Compared with the control group, the clinical efficacy of the study group was significantly higher ($P < 0.05$). The phototherapy time and yellowing time of study group were significantly shorter after treatment ($P < 0.05$). The levels of red blood cell distribution width (RDW-SD), neutrophil/lymphocyte (NLR), total bilirubin/albumin (B/A), alanine aminotransferase (ALT) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) were significantly lower in the study group after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the NBNA scores of the two groups at different time points were different

基金项目: 2020 年度安徽省自然科学基金项目(2008085QH353)

引用本文: 熊裕雯, 吴琪, 张娇, 等. 双歧三联活菌散联合双面蓝光照射治疗对新生儿病理性黄疸生化指标及行为神经功能的影响[J]. 西部医学, 2025, 37(5): 702-705. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.05.013

($P < 0.05$), the NBNA scores of the study group were higher than those of the control group ($P < 0.05$), and the rising trend of NBNA scores in the study group was different from that of the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the incidence of adverse reactions in the study group was significantly lower ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined treatment of bifidus triple viable powder and double-sided blue light irradiation can shorten phototherapy time and jaundice time, improve RDW, NLR, B/A, ALT, CK-MB index level and behavior nerve function, thus contributing to improve clinical efficacy and treatment safety.

【Key words】 Pathological jaundice; Newborn; Blue light irradiation; Bifidus triple viable powder; Behavioral neurological function

病理性黄疸在新生儿中常见且多发,随着胆红素水平增高,患儿病情加重可诱发胆红素脑病,导致患儿神经功能损害,对其生长发育造成严重威胁^[1]。目前临床常采用蓝光光疗可促使黄疸消退,但该疗法存在一定的局限性,包括导致黏膜损伤、基因重排等问题,同时对于病情较重或有病情向重症演变风险者,临床需要考虑联合其他疗法提高临床疗效,并促使患儿从中获得更多益处^[2]。有研究发现黄疸患儿在接受光疗后梭状芽孢杆菌、粪肠球菌、嗜热链球菌等丰度增加,同时氨基糖苷类等耐药基因丰度也随之增加,显然随着光疗的延长可能会诱发患儿肠道微生态损害^[3]。同时近年来研究基于脑肠轴通路理论发现人体大脑与肠道微生态存在双向的相互作用,其中肠道微生物可能在促进神经发育、调节神经传递和影响机体行为等过程中扮演着重要角色^[4-5]。可见维持肠道微生态平衡可能促使患儿治疗过程中获益更多。为此,本研究拟通过联合应用双歧三联活菌散与双面蓝光照射治疗,观察方案在病理性黄疸患儿中的应用效果。

1 资料与方法

1.1 研究资料 纳入 2022 年 1 月—2023 年 12 月本院收治的病理性黄疸新生儿。纳入标准:①符合病理性黄疸的诊断标准^[6]。②均为足月儿。③无蓝光光疗禁忌。④获得患儿家属知情权。排除标准:①继发性黄疸。②合并血液病、免疫性疾病。③研究药物不耐受或存在应用禁忌。④合并感染性疾病。⑤合并心、脑、消化道等先天性疾病,肝肾功能不全等。符合标准的患儿共纳入 104 例,利用随机数字表法将患儿随机均分为两组。

1.2 方法 对照组给予常规治疗,将新生儿置于蓝光温箱,遮蔽眼、会阴及肛门等部位,余下部位裸露,采用双面光疗,波长 420~480 nm,持续治疗 12~18 h,监测经皮胆红素水平确定光疗持续时间(胆红素水平降至 9 mg/dL 以下停止),同时口服茵栀黄口服液(国药准字 Z11020607, 10 mL)2.5 mL,每日 3 次,连续治疗一周。研究组在对照组的基础上加用双歧三联活菌散(国药准字 S10970104, 2 g),以温水冲服每次

0.66 g,每日 3 次,连续用药一周。

1.3 观察指标 ①疗效评价,治愈:皮肤巩膜黄染等消退,各项指标恢复正常;好转:皮肤巩膜黄染等基本消退,体征明显好转,各项指标部分改善但未恢复正常;无效:病情无好转。有效率=(治愈+好转)/总例数 $\times 100\%$ 。②记录光疗时间、退黄时间。③血液指标,取治疗前后。患儿血液空腹样本 4 mL,送实验室检测。采用血细胞仪检测红细胞分布宽度标准差(RDW-SD)、中性粒细胞、淋巴细胞,计算中性粒细胞/淋巴细胞(NLR);采用全自动生化分析仪检测患者总胆红素(TBIL)、白蛋白(AIB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平,计算总胆红素/白蛋白(B/A)。④行为神经功能,治疗前后采用新生儿行为神经评分法(Neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)评估,共 20 项,分行为能力 6 项、主动和被动肌力各 4 项,原始反射和一般状况各 3 项,每项计 0~2 分,总分 40 分,分值越高行为神经功能越好^[7]。⑤不良反应,记录皮疹、腹泻、发热等发生率。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,性别、疗效等计数资料用百分比表示,采用卡方检验;光疗时间、NBNA 评分等计量资料服从正态性以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验,重复测量数据采用重复测量方差分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 研究组中男性 34 例,女性 18 例;分娩方式:自然分娩/剖宫产:29 例/23 例;出生日龄:2~9 d;入院体重:1.6~3.9 kg;病程 3~9 d;黄疸指数:224~255 $\mu\text{mol/L}$ 。对照组中男性 30 例,女性 22 例;分娩方式:自然分娩/剖宫产:27 例/25 例;出生日龄:2~9 d;入院体重:1.7~3.9 kg;病程 3~8 d;黄疸指数:226~256 $\mu\text{mol/L}$ 。两组患儿性别、出生日龄、分娩方式、入院体重、黄疸指数等病例资料无明显差异($P > 0.05$)。

2.2 疗效 相比于对照组,研究组临床疗效明显较高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组疗效比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Comparison of efficacy between the two groups

组别	<i>n</i>	治愈	好转	无效	有效率
研究组	52	36(69.23)	16(30.77)	0(0)	52(100.00)
对照组	52	25(48.08)	21(40.38)	6(11.54)	46(88.46)
χ^2					4.422 ^①
<i>P</i>					0.035

注:①表示连续性校正检验。

2.3 光疗时间、退黄时间 相比于对照组,研究组光疗时间、退黄时间明显较短($P<0.05$),见表 2。

2.4 血液指标 治疗后,相比于对照组,研究组

表 2 两组光疗时间、退黄时间比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of phototherapy time and deyellowing time between the two groups

组别	<i>n</i>	光疗时间(h)	退黄时间(d)
研究组	52	48.46±5.13	4.54±1.46
对照组	52	53.35±6.32	5.40±1.62
<i>t</i>		4.332	2.844
<i>P</i>		<0.001	0.005

RDW-SD、NLR、B/A、ALT、CK-MB 水平均明显较低($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组血液指标比较($\bar{x}\pm s, n=52$)

Table 3 Comparison of two groups

组别	RDW-SD		NLR		B/A		ALT(U/L)		CK-MB(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	55.34±3.36	43.5±2.86 ^{①②}	1.97±0.72	1.22±0.42 ^{①②}	6.84±0.44	2.67±0.25 ^{①②}	19.32±5.75	10.32±2.85 ^{①②}	50.24±5.36	31.42±4.33 ^{①②}
对照组	54.60±3.41	45.5±2.98 ^①	1.86±0.68	1.74±0.48 ^①	6.76±0.57	2.81±0.33 ^①	19.16±5.56	12.85±2.86 ^①	49.58±6.42	34.28±5.06 ^①
<i>t</i> 组间	1.069	3.457	0.801	5.879	0.886	2.439	0.144	4.519	0.570	3.097
<i>P</i> 组间	0.287	0.001	0.425	<0.001	0.378	0.017	0.886	<0.001	0.571	0.003

注:与同组治疗前比较,① $P<0.05$;与对照组比较,② $P<0.05$ 。

2.5 NBNA 评分 治疗后两组在不同时间点的 NBNA 评分有差异($P<0.05$),研究组与对照组比较 NBNA 评分较高($P<0.05$),研究组与对照组相比 NBNA 评分上升趋势有差异($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组 NBNA 评分比较($\bar{x}\pm s, 分$)

Table 4 Comparison of NBNA scores between the two groups

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d
研究组	52	20.26±1.87	26.42±3.71	32.52±5.26
对照组	52	19.26±2.14	24.35±3.43	28.02±5.08
<i>F</i> 时间, <i>P</i> 时间			$F=198.200, P<0.001$	
<i>F</i> 组间, <i>P</i> 组间			$F=34.220, P<0.001$	
<i>F</i> 交互, <i>P</i> 交互			$F=5.762, P=0.004$	

2.6 不良反应 相比于对照组,研究组不良反应的总发生率明显较少($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组不良反应比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 5 Comparison of the adverse effects of the two groups

组别	<i>n</i>	皮疹	腹泻	发热	总发生率
研究组	52	0(0.00)	1(1.92)	0(0.00)	1(1.92)
对照组	52	3(5.77)	5(9.62)	1(1.92)	9(17.31)
χ^2					5.421 ^①
<i>P</i>					0.020

注:①表示连续性校正检验。

3 讨论

黄疸在新生儿中十分常见,然而有部分新生儿会出现病理性黄疸,导致病情加重,需要临床医生足够警惕与重视^[8-9]。在临床新生儿病理性黄疸治疗通常使用蓝光光疗和中药制剂茵栀黄,其中茵栀黄是由茵

陈、栀子和黄芩等组成的中药祛湿剂,具有良好的利湿退黄作用,应用颇为广泛,而蓝光则可直接穿透皮肤组织分解胆红素,从而降低胆红素水平,但是值得注意的是在治疗过程中光疗时间有所限制,否则会诱发 DNA 损伤^[10-11]。

目前临床针对蓝光光疗的治疗方案也进行了多种方案优化尝试,如间歇性照射、均匀性 LED 阵列布局等,此外经皮胆红素检测也有助于评估光疗的持续时间,这有助于在分解胆红素的同时确保合理的照射时间,因此整体上治疗的安全性方面获得了一定成果^[12-14]。近年来研究发现益生菌能促使黄疸患儿在治疗的过程中获益,但具体机制仍未完全阐明^[15-17]。本文采用双面蓝光结合双歧三联活菌散治疗明显缩短了光疗时间和退黄时间,并提高了临床疗效,可见双歧三联活菌散有助于促进胆红素的分解。在 Hu 等^[18]研究发现针对黄疸患儿在接受光疗的同时辅助给予布拉酵母菌缩短了黄疸消退和光疗的持续时间,总胆红素水平也明显低于单纯光疗组,这与本文结果类似,同时该研究还发现患儿因光疗引起的腹泻也有所改善,本文同样观察到腹泻发生率较低,这可能与益生菌改善了肠道微生态有关。本文数据发现经治疗后患儿 RDW-SD、CK-MB 等指标明显降低,可见益生菌有助于促进红细胞和心肌酶、肝功能恢复,胆红素对红细胞有毒性作用,造成破坏,并损害红细胞功能,如有研究指出胆红素会抑制红细胞膜上的红细胞 I 型补体受体活性,影响红细胞免疫功能,同时研究还表明胆红素还会影响血流流变学,导致心肌细胞缺

血缺氧性损伤,可见这些指标的变化与疾病严重程度相关^[19]。此外本文数据还发现经治疗后 ALT、NLR、B/A 水平及 NBNA 评分明显改善。胆红素通常经肝脏分解代谢,经肠道排出,新生儿肝脏摄取和分解能力不足即可导致胆红素水平升高,并引起肝组织炎症,刺激炎症因子释放,降低机体免疫,同时胆红素可穿过血脑屏障导致神经细胞损伤、凋亡而诱发胆红素脑病,影响患儿生长发育^[20-22]。有研究指出胆红素可促进 Treg 细胞的再生,通过上调 Treg 细胞进行淋巴细胞免疫抑制来降低 T 细胞数量和活性,高血清胆红素水平可促使黄疸新生儿处于免疫功能低下或免疫抑制状态^[23]。益生菌调节肠道微生态平衡,促进肠道蠕动有利于加速胆红素排泄,从而减少过多的胆红素透过血脑屏障损伤神经组织,同时肠道微生态是机体免疫系统的重要组成部分,肠道微生态改善有助于机体免疫的恢复^[24-25]。

4 结论

新生儿黄疸病理发展具有一定的复杂性,会导致患儿机体免疫系统和神经、心肌、肝组织等多方面损伤,双面蓝光结合双歧三联活菌散可能通过直接或某些间接途径促进胆红素降解,并有助于减轻免疫系统和神经、心肌、肝组织损伤。

【参考文献】

- [1] OU T H, TSAI J D. Neonate with jaundice[J]. *Ann Emerg Med*, 2022, 80(2): 168-173.
- [2] 王秋月,王丽,任海涛,等.熊去氧胆酸联合蓝光间歇照射对新生儿黄疸患儿血清相关指标的影响[J]. *西部医学*, 2019, 31(5): 741-745.
- [3] 张坤,樊赛男,郑芳,等.光疗对于黄疸新生儿肠道菌群及耐药基因的影响分析[J]. *临床儿科杂志*, 2022, 40(6): 436-441.
- [4] MAYER E A, NANCE K, CHEN S. The gut-brain axis[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 439-453.
- [5] SOCALA K, DOBOSZEWSKA U, SZOPA A, *et al.* The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 172: 105840.
- [6] 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.
- [7] 宋焕清,宋红,李晶晶,等.四磨汤联合茵栀黄口服液对新生儿黄疸患儿胆红素水平、免疫功能及 NBNA 评分的影响[J]. *世界中医药*, 2019, 14(2): 450-453, 458.
- [8] VAN DER GEEST B A M, DE MOL M J S, BARENDSE I S A, *et al.* Assessment, management, and incidence of neonatal jaundice in healthy neonates cared for in primary care: a prospective cohort study[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 14385.
- [9] PAVLOVIC MARKOVIC A, STOJKOVIC LALOSEVIC M, MIJAC D D, *et al.* Jaundice as a diagnostic and therapeutic problem: a general practitioner's approach[J]. *Dig Dis*, 2022, 40(3): 362-369.
- [10] ISKANDER I, ABDELMONEM S, EL HOUCHE S, *et al.* Intensive phototherapy and oxidant-antioxidant status in infants with jaundice[J]. *Early Hum Dev*, 2021, 161: 105465.
- [11] FENG Q, HUANG Z, SU L, *et al.* Therapeutic efficacy and safety of Yinzhihuang granules with phototherapy in neonatal pathologic jaundice: An updated systematic review and meta-analysis[J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154051.
- [12] 王洪柱,郑建.阵列式蓝光 LED 在黄疸治疗箱内照射均匀性的研究[J]. *中国医疗器械杂志*, 2021, 45(4): 376-379.
- [13] KAMPHUIS A S J, BEKHOF J. Cephalocaudal progression of neonatal jaundice assessed by transcutaneous bilirubin measurements[J]. *Early Hum Dev*, 2021, 160: 105418.
- [14] CAMERON D, BURGESS-SHANNON J. Intermittent cycled phototherapy may control peak serum bilirubin levels and reduce mortality in extremely low birthweight infants[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2022, 107(3): 233-234.
- [15] NOURI S A H, MOHAMMADI M H, MOGHADDAM Y N, *et al.* Therapeutic effects of synbiotic on neonates with gestational age over 34 weeks admitted for jaundice[J]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2022, 15(2): 327-333.
- [16] FAN S, ZHANG K, ZHANG J, *et al.* Analysis of the effect of phototherapy on intestinal probiotics and metabolism in newborns with jaundice[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 878473.
- [17] 陈芳芳,张静,吕俊英,等.益生菌制剂分别联合间歇和持续蓝光治疗新生儿黄疸的临床效果[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(13): 2400-2403.
- [18] HU D, WANG Y, YANG S, *et al.* Impact of *Saccharomyces boulardii* on jaundice in premature infants undergoing phototherapy[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2023, 99(3): 263-268.
- [19] 胡跃,何婧.红细胞免疫指标转铁蛋白及 N 末端脑钠肽前体在新生儿病理性黄疸中的表达变化[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(19): 3564-3568.
- [20] 齐玉敏,惠晓君,王岩,等.茵陈五苓糖浆联合人血白蛋白治疗新生儿高胆红素血症的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(1): 104-108.
- [21] 吴新婷,卞伟妮,郑玲芳,等.口服益生菌联合茵栀黄口服液治疗新生儿高胆红素血症的效果及免疫机制分析[J]. *中国医药*, 2022, 17(7): 1029-1033.
- [22] 刘旭.光疗法治疗新生儿黄疸的研究进展[J]. *儿科学杂志*, 2020, 26(2): 63-64, 后插 1-后插 2.
- [23] WANG Y, WANG H, ZHANG Q, *et al.* Correlation between hyperbilirubinemia risk and immune cell mitochondria parameters in neonates with jaundice [J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1200099.
- [24] 侍海棠,杨婷婷,刘静,等.早期间歇蓝光照射联合益生菌茵陈颗粒治疗新生儿黄疸对免疫能力黄疸指数及临床疗效的影响[J]. *河北医学*, 2022, 28(6): 924-929.
- [25] 李冉,周素芽,熊玉玲,等.茵栀黄口服液、双歧三联活菌散及蓝光照射三联治疗新生儿病理性黄疸的疗效及对心肌、神经功能的保护作用[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(17): 3221-3225.

(收稿日期:2024-04-17; 修回日期:2024-09-11; 编辑:张翰林)