茵栀黄颗粒联合双歧杆菌三联活菌散治疗新生儿病理性黄疸临床研究

逯嘉津，李珊珊，茅一平，徐佳玲

绍兴市柯桥区妇幼保健院新生儿科，浙江 绍兴 312030

［摘要］**目的：**观察茵栀黄颗粒联合双歧杆菌三联活菌散治疗新生儿病理性黄疸的临床疗效。**方法：**回顾性分析90例病理性黄疸新生儿临床资料，按治疗方法的不同分为观察组46例和对照组44例。对照组采取双歧杆菌三联活菌散治疗，观察组在对照组基础上联合茵栀黄颗粒治疗。治疗1周后，比较2组临床疗效及不良反应发生率，以及治疗前后血清总胆红素（TBil）、直接胆红素（DBil）、间接胆红素（IBil）、白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-8（IL-8）、超敏C-反应蛋白（hs-CRP）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、肌酸激酶同工酶（CK-MB）、乳酸脱氢酶（LDH）、α-谷胱甘肽S转移酶（α-GST）水平变化。**结果：**治疗后，观察组总有效率为95.65%，对照组为81.81%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组血清TBil、DBil、IBil水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组TBil、DBil、IBil水平均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组血清IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF-α水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF-α水平均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组血清CK-MB、LHD、α-GST水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组CK-MB、LHD、α-GST水平均低于对照组（$P<0.05$）。观察组不良反应发生率为6.52%，对照组为11.36%，2组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**茵栀黄颗粒联合双歧杆菌三联活菌散治疗新生儿病理性黄疸可提高临床疗效，改善血清胆红素及心肌酶水平，减轻机体炎症反应，且不良反应相对较少。

［关键词］病理性黄疸；新生儿；茵栀黄颗粒；双歧杆菌三联活菌散；胆红素；超敏C-反应蛋白
［中图分类号］R722.1 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）20-0105-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.20.021

Clinical Study on Yinzhihuang Granules Combined with Bifidobacterium Triple Active Bacteria Powder for Neonatal Pathological Jaundice

LU Jiajin, LI Shanshan, MAO Yiping, XU Jialing

Department of Neonatology, Keqiao Maternal and Child Health Hospital of Shaoxing, Shaoxing Zhejiang 312030, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of the therapy of Yinzhihuang Granules combined with Bifidobacterium Triple Active Bacteria Powder on neonatal pathological jaundice. **Methods:** The clinical data of 90 neonates with pathological jaundice were retrospectively analyzed and divided into the observation group (46 cases) and the control group (44 cases) according to different treatment methods. The control group was treated with Bifidobacterium Triple Active Bacteria Powder, and the observation group was additionally treated with Yinzhihuang Granules based on the treatment of the control group. After one week of treatment, the clinical effects and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. Before and after treatment, the levels of serum total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil), indirect bilirubin (IBil), interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor-α (TNF-α), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH) and α-glutathione S-transferase (α-GST) were also compared. **Results:** After treatment, the total effective

［收稿日期］2022-10-20
［修回日期］2023-06-24
［作者简介］逯嘉津（1991-），女，住院医师，E-mail：lujiajin2022@163.com。

rate was 95.65% in the observation group and 81.81% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum TBil, DBil and IBil in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the levels of TBil, DBil and IBil in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum IL-6, IL-8, hs-CRP and TNF-α in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the levels of IL-6, IL-8, hs-CRP and TNF-α in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum CK-MB, LHD and α-GST in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above three levels in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 6.52% in the observation group and 11.36% in the control group, there being no significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**: The therapy of Yinzhihuang Granules combined with Bifidobacterium Triple Active Bacteria Powder can improve the clinical effect on neonatal pathological jaundice, which can improve the levels of serum bilirubin and myocardial enzyme, and reduce the inflammatory reactions of the body, with less adverse reaction.

Keywords: Pathological jaundice; Newborn; Yinzhihuang Granules; Bifidobacterium Triple Active Bacteria Powder; Bilirubin; Hypersensitive C-reactive protein

新生儿病理性黄疸是指因器质性疾病造成的胆红素升高，一般于新生儿出生后24 h内发生，主要病因包括围生因素、感染性疾病及溶血性疾病等[1]。本病若未得到及时治疗，患儿血液中胆红素水平不断升高，可导致胆红素脑病，损伤神经系统，严重影响患儿生长发育[2]。目前，临床针对病理性黄疸主要采用蓝光照射治疗，但易出现发热、皮疹等不良反应，影响治疗效果[3]。近年来，临床上尝试采用微生态生物制剂辅助蓝光照射治疗，并取得了不错的治疗效果[4]。双歧杆菌三联活菌是一种肠道生态平衡调节剂，能直接补充患儿缺失的正常生理性细菌，改善肠道微生态环境，增加肠道蠕动，并与胆红素结合还原成尿蛋白，通过尿液将其排出，从而降低血清中胆红素水平，达到治疗的目的[5-6]。茵栀黄颗粒是治疗黄疸的常用中成药，具有清热解毒、利湿退黄的作用。本研究观察茵栀黄颗粒联合双歧杆菌三联活菌散治疗新生儿病理性黄疸的临床疗效及对胆红素、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平的影响，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《儿科学》[7]中病理性黄疸诊断标准。出生后24 h内出现黄疸；血清总胆红素(TBil)每天上升≥85.5 μmol/L；黄疸持续时间＞2周；黄疸退而复现；血清直接胆红素(DBil)＞34 μmol/L。具备其中任意1项即可诊断为病理性黄疸。

1.2 纳入标准 符合上述诊断标准；足月分娩；患儿家属签署知情同意书。

1.3 排除标准 存在心脑、肝肾、胆道等器官发育异常；伴有严重感染或代谢性疾病；严重过敏体质者或对本研究使用药物过敏；由其他原因或疾病引起的黄疸；母孕期胆汁淤积；入组前接受过糖皮质激素、免疫抑制剂治疗；伴有头颅血肿、新生儿溶血、红细胞增多症等疾病。

1.4 一般资料 选取2018年3月—2022年3月绍兴市柯桥区妇幼保健院收治的90例病理性黄疸新生儿临床资料进行回顾性分析，根据不同的治疗方式分为观察组46例和对照组44例。观察组男25例，女21例；日龄13～30 d，平均(21.71±4.22) d；平均体质量(3.09±0.86) kg；平均阿氏(Apgar)评分[8] (8.13±0.62)分。对照组男24例，女20例；日龄12～32 d，平均(22.03±3.98)d；平均体质量(2.99±0.96)kg；平均Apgar评分(7.86±0.83)分。2组一般资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2组患儿均接受常规喂养、抗感染等对症治疗。

2.1 对照组 给予双歧杆菌三联活菌散(上海上药信谊厂有限公司，国药准字S10970105)治疗，每次取0.5 g(1/2袋)，温开水冲服，每天2次。

2.2 观察组 在对照组基础上联合茵栀黄颗粒(鲁南厚普制药有限公司，国药准字Z20030028)治疗，每次取1 g(1/3袋)，温开水冲服，每天3次。

2组均连续治疗1周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②胆红素指标。治疗前后抽取患儿静脉血5 mL，以3 000 r/min，半径10 cm，离心10 min，将所得上层血清放置于-18 ℃的冰箱中保存待检测。使用全自动生化分析仪(贝克曼库尔特公司，型号AU480)检测血清TBil、DBil、间接胆红素(IBil)水平。③炎症因子。治疗前后采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、hs-CRP、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平，试剂盒选自上海蔚蓝实业有限公司。④心肌酶指标。治疗前后采用全自动生化分析仪检测血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、α-谷胱甘肽S转移酶(α-GST)水平。⑤不良反应发生率。包括治疗期间腹泻、皮疹等不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS20.0统计学软件分析所有数据。计数资料以百分比(%)表示，行χ^2检验；计量资料符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用两独立样本t检验或配对样本t检验。检验水准α=0.05，$P<0.05$为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 根据《儿科学》[7]中相关标准评定。显效：黄疸基本消退，血清TBil＜90 μmol/L；有效：黄疸明显改善，90 μmol/L≤TBil＜120 μmol/L；无效：黄疸无明显改善，TBil未降低甚至升高。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后，观察组总有效率为95.65%，对照组为81.81%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

4.3 2组治疗前后血清胆红素指标比较 见表2。治疗前，2组血清TBil、DBil、IBil水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组血清TBil、DBil、IBil水平均较治疗前降低($P<0.05$)，且观察组TBil、DBil、IBil水平均低于对照组($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	46	30(65.22)	14(30.43)	2(4.35)	44(95.65)
对照组	44	25(56.82)	11(25.00)	8(18.18)	36(81.81)
χ^2值					4.358
P值					0.037

表2 2组治疗前后血清胆红素指标比较($\bar{x}\pm s$) μmol/L

组别	时间	例数	TBil	DBil	IBil
观察组	治疗前	46	279.32±23.04	29.63±4.82	269.65±29.48
	治疗后	46	155.50±11.09①②	16.85±1.60①②	143.27±13.60①②
对照组	治疗前	44	280.19±22.63	28.56±5.96	271.56±27.49
	治疗后	44	209.39±16.06①	20.05±3.81①	197.38±22.09①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2组治疗前后炎症因子水平比较 见表3。治疗前，2组血清IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF-α水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组血清IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF-α水平均较治疗前降低($P<0.05$)，且观察组IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF-α水平均低于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	观察组(例数=46)		对照组(例数=44)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-6(pg/mL)	36.81±6.12	23.49±3.25①②	37.26±5.42	30.25±4.63①
IL-8(pg/mL)	42.85±7.33	28.79±3.96①②	43.72±6.86	35.74±5.28①
hs-CRP(mg/L)	48.40±6.49	25.35±3.55①②	49.08±5.83	33.77±4.53①
TNF-α(ng/L)	45.17±2.80	22.46±1.89①②	44.98±3.68	34.76±2.57①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5 2组治疗前后心肌酶水平比较 见表4。治疗前，2组CK-MB、LHD、α-GST水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组血清CK-MB、LHD、α-GST水平均较治疗前降低($P<0.05$)，且观察组CK-MB、LHD、α-GST水平均低于对照组($P<0.05$)。

4.6 2组不良反应发生率比较 见表5。观察组不良反应发生率为6.52%，对照组为11.36%，2组比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

表4　2组治疗前后心肌酶水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	CK-MB(U/L)	LHD(U/L)	α-GST(μg/L)
观察组	治疗前	46	50.32±6.10	281.63±33.45	36.63±4.64
	治疗后	46	29.50±4.05①②	160.26±21.56①②	17.35±2.51①②
对照组	治疗前	44	51.19±6.15	279.56±35.28	35.56±5.49
	治疗后	44	41.35±5.02①	207.35±27.09①	26.26±3.78①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表5　2组不良反应发生率比较　例(%)

组别	例数	发热	皮疹	腹泻	贫血	总发生
观察组	46	1(2.17)	1(2.17)	1(2.17)	0	3(6.52)
对照组	44	1(2.27)	2(4.55)	1(2.27)	1(2.27)	5(11.36)
χ^2值						0.651
P值						0.420

5　讨论

病理性黄疸是新生儿中常见疾病，发病率较高，临床症状为皮肤、巩膜明显黄染，体内胆红素水平异常升高，嗜睡，反应差等[8]，可因病毒或细菌感染、围产期护理不当、缺氧、红细胞缺乏、遗传等致病。临床治疗病理性黄疸方法较多，包括光疗、换血、药物治疗、支持治疗等，但部分方法治疗效果较差。足月新生儿近端肠道中常存在大量葡萄糖醛酸苷酶，其能导致肠道微生态失调，诱发新生儿肠道功能紊乱。而双歧杆菌三联活菌散含有粪肠球菌、双歧杆菌和长型嗜酸乳杆菌等药物成分，可直接补充肠道中的益生菌，调节肠道菌群平衡，抑制并清除肠道中致病菌，减少肠源性毒素产生，促进醋酸与乳酸的分泌，改善胃肠功能，加速胆红素排泄，但单一用药治疗时间较长，疗效一般[9]。

中医学认为，黄疸是由于外感湿热遗毒之邪所致，其病位在脾胃，湿热蕴结中焦，中焦无力宣化，湿热蕴蒸，郁结于里，发为阳黄；湿热遗毒内陷于肝，发为神昏、极黄；日久不愈，瘀血阻滞，胆汁淤积，外溢肌肤，下注膀胱，则为胆黄。故临床治疗多以清热解毒、利湿化浊、通利腑气为法，笔者选用茵栀黄颗粒治疗。该方由茵陈、栀子、黄芩、金银花等组成，方中茵陈清利湿热、利胆退黄；栀子泻火除热、解毒消肿；黄芩清热燥湿、泻火解毒；金银花疏散风热、清热解毒。诸药合用，具有清热解毒、利湿退黄之功效。本研究结果显示，治疗后观察组总有效率明显高于对照组，提示茵栀黄颗粒联合双歧杆菌三联活菌散能提高临床治疗效果，加快黄疸消退，促进康复。

TBil、DBil、IBil均是胆红素相关指标，当TBil水平升高提示机体内胆汁合成、排泄受阻，影响肝细胞代谢功能；DBil水平越高提示病毒感染所致的肝细胞损伤越严重；IBil水平升高提示红细胞破坏的胆素原产物增多、肝脏处理胆素原的能力下降。本研究结果显示，治疗后观察组TBil、DBil、IBil水平均低于对照组，提示茵栀黄颗粒联合双歧杆菌三联活菌散能有效改善血清胆红素水平。肠道菌群失调可使胆红素存留量升高，导致黄疸发生。应用双歧杆菌三联活菌治疗可调节肠道菌群水平，对粪肠球菌进行有效补充，并可调节肠道酸碱值，促进肠道酶蛋白生成，加快胆红素分解，从而降低血清胆红素水平。茵栀黄颗粒中茵陈可促进胆汁分泌，加快胆红素排除速度[10]；栀子可增强胆囊收缩和胆汁排除，有效降低血液中胆红素水平[11]；黄芩具有抗菌、解热、镇静、降压等作用，能有效抑制肠道致病菌生成，降低机体感染风险[12]；金银花具有抗内毒素、抗炎作用，能有效抑制肺炎双球菌，改善机体炎症反应，提高免疫力[13]。故茵栀黄颗粒联合双歧杆菌三联活菌散能有效降低机体内胆红素水平，促进患儿康复。IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF-α均是炎症标志物，其水平升高与体内炎症反应水平成正比。本研究结果显示，治疗后观察组IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF-α水平均明显低于对照组，提示茵栀黄颗粒联合双歧杆菌三联活菌散能有效抑制机体炎症反应，从而阻止病情发展。

CK-MB大部分储存于心肌细胞中，CK-MB水平升高表明心肌细胞可能受损；LHD存在于全身组织细胞中，LHD水平升高可见于心肌损伤、肝肾损伤、血液系统疾病等；α-GST均匀分布于肝实质细胞中，其水平升高常见于肝胆疾病、心肌再灌注损伤等。病理性黄疸患儿中高胆红素以非结合胆红素为主，是一种脂溶性物质，能抑制细胞中蛋白质合成、糖原分解，使细胞中能量降低，使体内糖原聚集过多而产生毒性，并较容易通过细胞膜和血脑屏障，使心脑等器官受损。本研究结果也表明，治疗后观察组CK-MB、LHD、α-GST水平均低于对照组，提示茵栀黄颗粒联合双歧杆菌三联活菌散能有效改善患儿心肌功能。本研究中，2组不良反应发生率比

较，差异无统计学意义，提示联合用药无增加药物的不良反应。

综上所述，茵栀黄颗粒联合双歧杆菌三联活菌散治疗新生儿病理性黄疸效果显著，能降低机体炎症反应，有效调节血清胆红素水平，改善心肌功能，疗效安全可靠。

[参考文献]

[1] 吴静. 新生儿病理性黄疸病因临床分析[J]. 中国药物与临床，2019，19(12)：2065-2066.
[2] 周素香，刘晓会，张艳翠，等. 人血白蛋白联合布拉氏酵母菌对重度病理性黄疸新生儿免疫功能及氧化应激反应的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2022，31(2)：257-260.
[3] 邓巧妮，王军焕，杨清洋. 蓝光联合支持治疗方案治疗新生儿病理性黄疸的临床疗效观察[J]. 贵州医药，2022，46(3)：409-410.
[4] 陈红芳. 茵栀黄颗粒联合双歧杆菌三联活菌散治疗新生儿黄疸的疗效分析[J]. 中国药物与临床，2020，20(2)：219-220.
[5] 王艳萍，井淼，华颖，等. 双歧杆菌三联活菌散添加治疗儿童抽动障碍疗效及对血清兴奋性氨基酸水平影响[J]. 实用医学杂志，2022，38(2)：212-216.
[6] 姜友志，陈春喜，高海元，等. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿病毒感染性肠炎对炎症水平及肠道菌群的影响[J]. 国际检验医学杂志，2022，43(5)：580-584，590.
[7] 王卫平. 儿科学[M]. 8版. 北京：人民卫生出版社，2013：57.
[8] 沈文生，孙智勇，王书兰，等. 吉林省近足月儿病理性黄疸与围生因素的相关性分析[J]. 中国妇幼保健，2022，37(5)：875-878.
[9] 秦晓莉，任晨虹. 茵栀黄口服液与双歧杆菌三联活菌散联用对新生儿黄疸的影响[J]. 实用临床医药杂志，2020，24(10)：126-128，132.
[10] 刘军舰，陈帅，袁红霞，等. 基于Nr f2信号通路探讨茵陈蒿汤对阻塞性黄疸大鼠肾氧化应激损伤的影响及其作用机制[J]. 临床肝胆病杂志，2023，39(5)：1126-1133.
[11] 张国强，文苑洁，董毓松，等. 基于回肠顶端钠依赖性胆酸转运体探究栀子水提物对小鼠胆汁淤积的治疗作用[J]. 中草药，2023，54(1)：122-130.
[12] 祁丽丽，刘皎霞，李永惠，等. 黄芩苷对呼吸道合胞病毒感染的Hep-2细胞凋亡和炎性因子表达的影响[J]. 中华医院感染学杂志，2023，33(4)：485-488.
[13] 吕品，李晓天. 基于体外试验和网络药理学研究金银花抗炎抗菌活性及分子机制[J]. 中国现代应用药学，2021，38(14)：1678-1685.

（责任编辑：冯天保，邓乔丹）