

黄疸茵陈颗粒联合益生菌对新生儿高胆红素血症患儿的临床疗效

高荣荣¹, 贺扬², 郝锦³, 姜红春¹, 刘丹¹, 杜桂梅^{1*}

(1. 衡水市人民医院新生儿科, 河北衡水 053000; 2. 衡水市人民医院小儿内科, 河北衡水 053000; 3. 武邑县人民医院放射科, 河北衡水 053400)

摘要: **目的** 探讨黄疸茵陈颗粒联合益生菌对新生儿高胆红素血症患儿的临床疗效。**方法** 94例患儿随机分为对照组和观察组, 每组47例, 2组患儿给予蓝光治疗, 对照组在此基础上加用益生菌口服, 观察组在对照组基础上加用黄疸茵陈颗粒, 疗程7d。检测临床疗效、中医证候评分、胆红素指标(TBil、IBil、DBil)、免疫功能指标(CD4⁺/CD8⁺、IgG)、临床指标(排便次数、皮肤黄染消退时间、住院时间)、不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率、排便次数高于对照组($P<0.05$), 皮肤黄染消退时间、住院时间短于对照组($P<0.05$)。治疗后, 2组中医证候评分、胆红素指标降低($P<0.05$), 免疫功能指标上升($P<0.05$), 以观察组更明显($P<0.05$)。2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 黄疸茵陈颗粒联合益生菌可安全有效地降低新生儿高胆红素血症患儿胆红素水平, 增强免疫功能, 减轻中医证候, 具有较好的临床疗效。

关键词: 黄疸茵陈颗粒; 益生菌; 新生儿高胆红素; 疗效观察; 安全性

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)08-2808-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.08.052

新生儿高胆红素血症是一种常见新生儿病症, 与新生儿红细胞破坏、肝脏不成熟有关, 在早产儿中发病率较高^[1-2]。高水平的胆红素会对新生儿产生多种不利影响, 包括造成T淋巴细胞亚群失衡、B淋巴细胞的功能受到抑制, 影响免疫功能, 患儿若没有在早期得到有效治疗, 可能造成中枢神经系统异常等相关后遗症, 甚至引发新生儿胆红素脑病, 严重威胁身体健康^[3]。蓝光治疗在新生儿高胆红素血症中应用广泛, 但治疗效果有待提升, 且存在腹泻、体温过高、皮疹等风险^[4]。

中医药治疗效果确切, 临床实践丰富, 具有安全、多机制等优势, 前景广阔^[5-6]。新生儿高胆红素血症在中医中属“胆黄”“胎疸”等范畴, 由湿热之毒所致, 以清热祛湿、疏肝利胆为主要治疗目的。茵陈汤出自《伤寒全生集》, 可利胆解毒, 为治疗黄疸的要药。黄疸茵陈颗粒是由茵陈汤加减而来的中成药, 可利湿退黄、化瘀消积, 改善新生儿高胆红素血症症状^[7]。益生菌能在一定程度缓解光疗引起的腹泻, 加速患儿体内胆红素代谢, 达到辅助治疗目的, 但治疗新生儿高胆红素血症的有效性和安全性仍

有提升空间^[8]。目前, 相关研究多分析中药联合益生菌对新生儿高胆红素血症治疗效果的影响, 并未进一步分析可能对免疫功能存在的影响, 故本研究旨在探究黄疸茵陈颗粒联合益生菌对新生儿高胆红素血症患儿的临床疗效及其免疫功能指标、安全性的影响, 为临床治疗提供理论基础, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2022年3月至2024年3月就诊于衡水市人民医院的94例新生儿高胆红素血症患者, 随机数字表法分为对照组和观察组, 每组47例, 2组各有1例退出或终止试验, 最终分别纳入46例。2组一般资料比较见表1, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。研究经医院伦理委员会批准(伦理号2022-1-003)。

1.2 纳入标准 (1) 胎龄>28周; (2) 日龄<28d; (3) 符合《新生儿高胆红素血症》^[9]中新生儿高胆红素血症诊断标准; (4) 符合《中西医结合儿科学》^[10]中寒湿阻滞、湿热郁蒸、气滞血瘀证辨证标准; (5) 患儿家属了解本研究, 签署知情同意书。

表1 2组一般资料比较($\bar{x}\pm s$, $n=46$)

组别	性别/例	平均日龄/d	平均体重/g	早产情况/例		黄疸严重程度/例		
	男/女			是/否	轻度	中度	重度	
对照组	20/26	12.02±1.98	3 398.57±316.84	14/32	19	10	17	
观察组	18/28	12.26±2.12	3 412.67±351.25	13/33	22	13	11	

收稿日期: 2025-03-12

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目(2020287); 衡水市科技计划项目(2021014074Z)

作者简介: 高荣荣(1987—), 女, 硕士, 主治医师, 从事儿科临床研究。E-mail: grrong87@163.com

*通信作者: 杜桂梅(1974—), 女, 硕士, 主任医师, 从事儿科临床研究。E-mail: 824819056@qq.com

1.3 排除标准 (1) 不符合蓝光治疗要求^[7]; (2) 对研究用药物过敏; (3) 体重<1 000 g的早产儿; (4) 存在心、肝、肾、肺功能障碍; (5) 应用抗生素治疗; (6) 合并严重脑病; (7) 确诊为新生儿胆道闭锁。

1.4 治疗手段 对照组给予蓝光照射治疗, 设置蓝光箱温度 30 ℃, 蓝光频率为>500 uW/cm², 将患儿置于蓝光箱中并遮住眼睛、会阴等部位, 使用 420~470 nm 的蓝光波照射治疗, 根据患儿病情调整照射时间, 其中轻度黄疸, 每天 2 次, 每次照射 4 h; 中度黄疸, 每天 3 次, 每次照射 4 h; 重度黄疸, 每天 3 次, 每次照射 6 h, 疗程 7 d; 同时给予布拉氏酵母菌散 (法国百科达制药厂, 批准文号 SJ20150051, 250 mg) 口服, 每天 2 次, 每次 125 mg, 疗程 7 d。

观察组在对照组基础上加用黄疸茵陈颗粒 (福建省泉州罗裳山制药厂, 批准文号 Z19983016, 20 g) 口服, 每天 2 次, 每次 10 g, 疗程 7 d。

1.5 指标检测

1.5.1 临床指标 记录临床指标, 包括排便次数、皮肤黄染消退时间、住院时间。

1.5.2 中医证候评分 参照《中西医结合儿科学》^[10], 以 4 级评分法评定, 症状包括唇干、不欲吮乳、巩膜黄染、大便白如陶土、小便深黄, 总分 20 分, 评分越高, 症状越严重。

1.5.3 胆红素指标 抽取患儿空腹静脉血各 5 mL 于离心管中, 3 000 r/min 离心 15 min 后静置半小时, 取上清液,

置于-70 ℃冰箱中保存备用, 采用重氮试验检测总胆红素 (TBil)、间接胆红素 (IBil)、直接胆红素 (DBil) 水平, 试剂盒来自北京世纪沃德生物科技有限公司 (批号 AUZ1489)。

1.5.4 免疫功能指标 采用 FC500 型流式细胞仪 (美国 Beckman Coulter 公司) 测定 CD4⁺/CD8⁺ 水平, 试剂为仪器配套试剂; 采用免疫比浊试验检测免疫球蛋白 G (IgG) 水平, 试剂盒来自上海博湖生物科技有限公司 (货号 BH-961195)。

1.5.5 不良反应发生率 治疗期间, 记录患儿治疗过程中出现的不良反应, 包括发热、腹泻、皮疹, 计算其发生率。

1.6 疗效评价 参照《实用新生儿学》^[11] 中诊断标准, (1) 显效, 巩膜黄染基本消退, 血清 TBil ≤ 171 μmol/L; (2) 有效, 巩膜黄染部分消退, 血清 TBil 在 171 ~ 221 μmol/L; (3) 无效, 巩膜黄染无消退, 血清 TBil > 221 μmol/L。总有效率 = [(显效例数 + 有效例数) / 总例数] × 100%。

1.7 统计学分析 通过 SPSS 25.0 软件进行处理, 计数资料以百分率表示, 比较采用卡方检验或连续性校正卡方检验; 计量资料均符合正态分布, 具备方差齐性, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 *t* 检验。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床指标 观察组排便次数多于对照组 (P < 0.05), 皮肤黄染消退时间、住院时间短于对照组 (P < 0.05), 见表 2。

表 2 2 组临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$, n = 46)

组别	排便次数/(次·d ⁻¹)	皮肤黄染消退时间/d	住院时间/d
对照组	3.74 ± 0.54	6.32 ± 0.87	9.02 ± 1.46
观察组	6.80 ± 1.02*	4.77 ± 0.78*	6.87 ± 1.09*

注: 与对照组比较, *P < 0.05。

2.2 临床疗效 观察组总有率高于对照组 (P < 0.05), 见表 3。

黄染、大便白如陶土、小便深黄评分及总评分降低 (P < 0.05), 以观察组更明显 (P < 0.05), 见表 4。

2.3 中医证候评分 治疗后, 2 组唇干、不欲吮乳、巩膜

表 3 2 组临床疗效比较 [例 (%), n = 46]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	19(41.30)	21(45.65)	6(13.04)	40(86.96)
观察组	26(56.52)	19(41.30)	1(2.17)	45(97.83)*

注: 与对照组比较, *P < 0.05。

表 4 2 组中医证候评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$, n = 46)

组别	唇干		不欲吮乳		巩膜黄染	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	2.31 ± 0.29	0.87 ± 0.12*	2.61 ± 0.39	0.97 ± 0.16*	3.01 ± 0.45	0.79 ± 0.13*
观察组	2.34 ± 0.31	0.39 ± 0.06**	2.57 ± 0.36	0.42 ± 0.05**	2.98 ± 0.42	0.38 ± 0.05**

组别	大便白如陶土		小便深黄		总评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	2.23 ± 0.26	0.72 ± 0.11*	2.65 ± 0.34	0.84 ± 0.12*	12.81 ± 1.64	4.19 ± 0.48*
观察组	2.25 ± 0.28	0.31 ± 0.04**	2.62 ± 0.33	0.43 ± 0.05**	12.76 ± 1.58	1.93 ± 0.32**

注: 与同组治疗前比较, *P < 0.05; 与对照组治疗后比较, **P < 0.05。

2.4 胆红素指标 治疗后, 2组血清TBil、IBil、DBil水平降低 ($P < 0.05$), 以观察组更明显 ($P < 0.05$), 见表5。

2.5 免疫功能指标 治疗后, 2组血清CD4⁺/CD8⁺、IgG水平上升 ($P < 0.05$), 以观察组更明显 ($P < 0.05$), 见

表6。

2.6 不良反应发生率 2组腹泻、发热、皮疹、总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表7。

表5 2组胆红素指标比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$, $n=46$)

组别	TBil		IBil		DBil	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	268.36±32.97	106.58±14.23*	238.49±30.96	91.57±13.17*	29.87±4.52	15.01±2.47*
观察组	271.85±34.28	72.37±10.19**	240.73±32.33	61.13±9.25**	31.12±4.35	11.24±2.33**

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ** $P < 0.05$ 。

表6 2组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=46$)

组别	CD4 ⁺ /CD8 ⁺		IgG/(g·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	1.74±0.25	1.90±0.27*	4.69±0.68	6.41±1.24*
观察组	1.72±0.23	2.07±0.29**	4.72±0.73	8.01±1.36**

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ** $P < 0.05$ 。

表7 2组不良反应发生率比较 [例 (%), $n=46$]

组别	腹泻	发热	皮疹	总发生
对照组	7(15.22)	4(8.70)	4(8.70)	15(32.61)
观察组	6(13.04)	2(4.35)	3(6.52)	11(23.91)

3 讨论

新生儿高胆红素血症影响早产儿健康, 蓝光照射可促进非结合胆红素排出, 但效果有限, 而益生菌能提高蓝光治疗效率^[12-14]。中医认为其病因是湿毒熏蒸肝胆, 治疗应以清热利湿、利胆退黄为主, 综合疗法成为研究重点。黄疸茵陈颗粒主要成分包括茵陈、黄芩、大黄及甘草, 辅以蔗糖和白胡精^[15-16]。茵陈、黄芩、大黄分别有利湿退黄、清热燥湿、凉血退黄的功效, 甘草则益气补中, 多方共同作用清热祛湿、健胃攻下, 增强患儿免疫力, 改善皮肤黄染, 蔗糖改善口味, 提升患儿用药依从性^[17]。新生儿高胆红素血症中, TBil、IBil升高反映胆红素积累, DBil升高可能意味着肝脏或胆道问题, 及时有效治疗可降低胆红素水平, 预防核黄疸, 改善预后, 密切监测及时治疗至关重要^[18]。

本研究显示, 观察组总有效率、临床指标优于对照组, 治疗后血清TBil、IBil、DBil水平、中医证候评分低于对照组, 提示黄疸茵陈颗粒联合益生菌可有效改善患儿胆红素水平, 对新生儿高胆红素血症临床疗效明显。茵陈、黄芩、大黄成分利胆促胆汁分泌, 调节胆红素水平; 益生菌降低酶活性, 抑制胆红素再分解, 增强肠道屏障, 促进排泄。推测黄疸茵陈颗粒联合益生菌协同提升胃动力, 加速胆红素排除^[19-22]。高胆红素血症可能抑制细胞免疫, 导致CD4⁺/CD8⁺比例下降^[23], 而CD4⁺/CD8⁺、IgG水平是评估疗效和预后的重要指标, 其水平恢复提示免疫功能改善, 预后较好^[24]。本研究观察到, 治疗后2组血清CD4⁺/CD8⁺、IgG水平上升, 且观察组更明显, 提示黄疸茵陈颗

粒对患儿免疫功能存在积极作用。分析其原因, 黄疸茵陈颗粒中的茵陈、黄芩、大黄及其多种活性成分, 包括黄酮类、多糖类、黄芩苷、蒽醌类等均具有调节免疫功能的作用^[25]。而布拉氏酵母菌散可以增强肠道黏膜屏障功能、调节免疫细胞活性, 从而提高免疫功能^[26], 因此两者联合对免疫功能的改善更明显。持续蓝光治疗可能会造成患儿出现腹泻、皮疹及发热, 且光疗时间越长, 损伤风险越大。免疫功能的增强反映患儿抗疾病能力增加, 对降低治疗中不良反应发生率有一定作用。本研究中观察组不良反应总发生率为23.91%, 低于对照组的32.61%, 但差异无统计学意义, 这可能是因为此次研究纳入的新生儿高胆红素血症样本量较小, 结果存在一定偏倚, 未来还需纳入更多样本进行统计分析, 得到更具可信度的结果。

综上所述, 黄疸茵陈颗粒联合益生菌可安全有效改善新生儿高胆红素血症患儿胆红素水平, 增强免疫功能, 减轻中医证候, 具有较好的临床疗效。

参考文献:

[1] Par E J, Hughes C A, DeRico P. Neonatal hyperbilirubinemia: evaluation and treatment[J]. *Am Fam Physician*, 2023, 107(5): 525-534.

[2] Lee B, Piersante T, Calkins K L. Neonatal hyperbilirubinemia[J]. *Pediatr Ann*, 2022, 51(6): e219-e227.

[3] 刘真真, 李怀营. 黄疸茵陈颗粒联合酪酸梭菌活菌散治疗新生儿黄疸的效果分析[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2023, 29(3): 521-525.

[4] Ebbesen F, Vreman H J, Hansen T W R. Blue-green (~480

- nm) versus blue (~460 nm) light for newborn phototherapy-safety considerations[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 461.
- [5] 曲倩文, 陈 勇, 周 波, 等. 茵栀黄口服液联合枯草杆菌二联活菌颗粒辅助治疗新生儿黄疸临床效果观察[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(7): 31-34.
- [6] 张建安, 项李娥, 尚莉丽. “肺与大肠相表里”理论与新生儿黄疸诊治相关性探析[J]. 中国中西医结合儿科学, 2019, 11(1): 44-46.
- [7] 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.
- [8] Deshmukh J, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for the management of neonatal hyperbilirubinemia; a systematic review of randomized controlled trials[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(1): 154-163.
- [9] 杜立中. 新生儿高胆红素血症[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 74-78.
- [10] 王雪峰, 郑 健. 中西医结合儿科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 189-190.
- [11] 邵肖梅. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 112-114.
- [12] Merino-Andrés J, Pérez-Nombela S, Álvarez-Bueno C, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and repercussions on neurodevelopment: a systematic review[J]. *Child Care Health Dev*, 2024, 50(1): e13183.
- [13] Morris S, Shaw A. Is it safe to use visible blue light-emitting diode phototherapy for neonatal jaundice in infants who are also treated with amiodarone? [J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2022, 29(4): 237-238.
- [14] 李小钊, 桂义萍, 郑江丽. 蓝光治疗联合肠道益生菌治疗新生儿高胆红素血症的临床疗效[J]. 江苏医药, 2024, 50(2): 165-168.
- [15] 金继超. 降黄散熏蒸疗法对新生儿黄疸血清胆红素和经皮胆红素水平的影响研究[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(2): 183-184.
- [16] 王向平, 张泽佳, 陈占芳. 茵栀黄颗粒结合酪酸梭菌活菌散治疗新生儿病理性黄疸临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(9): 228-231.
- [17] 李 喙, 欧阳 娇. 茵陈地黄汤浴联合蓝光光疗治疗新生儿黄疸的临床效果[J]. 临床合理用药, 2023, 16(28): 175-177.
- [18] 吴 晔, 冯罗华. 茵栀黄联合蓝光照射对黄疸患儿血清TBIL、IBIL、DBIL的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(24): 61-62.
- [19] 段 倩, 包小玉, 袁 军. 茵陈蒿汤联合蓝光照射治疗新生儿黄疸临床疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2023, 25(2): 105-107.
- [20] 张明丽. 蓝光间歇照射与蓝光持续照射辅助黄疸茵陈颗粒治疗新生儿黄疸对患儿血清胆红素的影响[J]. 中国医药导刊, 2016, 18(1): 79-80; 82.
- [21] Walker-Pizarro N, Teran C G. Letter to the editor regarding the article: probiotics for the management of neonatal hyperbilirubinemia; a systematic review of randomized controlled trial[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 6915-6916.
- [22] Nasief H, Alaifan M A, Tamur S, et al. Effectiveness of phototherapy with and without probiotics for the treatment of indirect hyperbilirubinaemia in preterm neonates: a randomised controlled trial[J]. *Paediatr Int Child Health*, 2024, 44(1): 24-29.
- [23] 高 慧. 中西医结合对慢性乙型病毒性肝炎高胆红素血症患者肝功能及免疫功能的影响[J]. 西部中医药, 2020, 33(2): 99-103.
- [24] 胡永艳, 樊黎明, 李慧娟, 等. 高胆红素血症新生儿红细胞免疫功能状态及继发性血小板增多症的临床研究[J]. 中国实用医刊, 2020, 47(6): 50-52.
- [25] 黄丽平, 许远航, 邓敏贞, 等. 茵陈的化学成分、药理作用机制与临床应用研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(4): 676-690.
- [26] 温子春, 王 晶. 布拉氏酵母菌散联合蒙脱石散在小儿轮状病毒性肠炎治疗中的应用研究[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2024, 8(22): 7-9.