

- 细胞集落和实验性贫血的影响[J]. 中华血液学杂志, 1997, 18(5): 234-236.
- [14] 张娟, 吴小燕. 生血宁片治疗维持性腹膜透析患者肾性贫血的临床观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(8): 492-495.
- [15] 陈玉平, 黄力, 伍锦泉. 口服生血宁与静脉用蔗糖铁在肾性贫血患者维持治疗期的临床观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(3): 178-183.
- [16] 柳永兵, 胡大军. 生血宁片在维持性血液透析肾性贫血治疗中减少微炎症风险的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(8): 1096-1098.
- [17] 张磊, 张文锦, 金华, 等. 生血宁治疗肾性贫血的有效性与安全性 Meta 分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2015, 15(6): 353-358.
- [18] 金华, 孔敏, 王亿平, 等. 基于铁调素调节铁代谢机制观察蚕砂提取物对血液透析患者促红细胞生成素抵抗的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(5): 294-298.

## 基于 GRADE 系统的茵栀黄口服液联合常规疗法治疗新生儿黄疸的循证分析

韩姗姗<sup>1</sup>, 陈文霞<sup>2</sup>, 苏素静<sup>2</sup>, 常克<sup>3</sup>, 丁樱<sup>2\*</sup>

(1. 成都中医药大学临床医学院, 四川 成都 610075; 2. 河南中医药大学第一附属医院儿科, 河南 郑州 450000; 3. 成都中医药大学附属医院儿科, 四川 成都 610075)

**摘要:** 目的 基于 GRADE 系统对茵栀黄口服液联合常规疗法治疗新生儿黄疸进行循证分析。方法 依据 PICOS 原则确定临床问题, 检索主要中英文数据库, 收集茵栀黄口服液治疗新生儿黄疸的系统评价/Meta 分析和最新的随机对照试验文献, 筛选 Meta 分析中的原始文献并与补充的随机对照试验整合以得到最终目标文献。通过 RevMan 5.3 软件整理目标文献的数据, 并导入 GRADE 系统中, GRADEprofiler 软件对每个结局指标进行质量评价, 最终得到相关证据概要表和证据总结表。**结果** 共纳入 8 个随机对照试验, 总体证据低质量。其中, 3 个涉及胆红素水平下降率 (高质量), 4 个涉及胆红素水平 (低质量)、3 个涉及黄疸消退时间 (极低质量), 1 个涉及未光疗发生率 (高质量), 6 个涉及有效率 (中等质量), 5 个涉及不良反应 (低质量)。**结论** 茵栀黄口服液联合常规疗法能显著提高胆红素水平下降率, 降低胆红素水平, 缩短黄疸持续时间, 减少光疗发生率, 提高有效率, 而且不良反应轻微, 可为中成药治疗新生儿黄疸指南的制定提供循证依据。

**关键词:** 茵栀黄口服液; 常规疗法; 新生儿黄疸; 循证分析; GRADE 系统

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2019)02-0321-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.02.016

## Evidence-based analysis of Yinzhihuang Oral Liquid combined with conventional therapy in treating neonatal jaundice based on GRADE system

HAN Shan-shan<sup>1</sup>, CHEN Wen-xia<sup>2</sup>, SU Su-jing<sup>2</sup>, CHANG Ke<sup>3</sup>, DING Ying<sup>2\*</sup>

(1. School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 2. Department of Pediatrics, the First Hospital Affiliated to Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 3. Department of Pediatrics, the Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

**KEY WORDS:** Yinzhihuang Oral Liquid; conventional therapy; neonatal jaundice; evidence-based analysis; GRADE system

收稿日期: 2018-05-31

基金项目: 中国中药协会“中成药治疗优势病种临床应用指南”项目 (SATCM-2015-BZ402)

作者简介: 韩姗姗 (1988—), 女, 博士生, 医师, 从事小儿常见病研究。Tel: (028) 8345722, E-mail: 15093292672@163.com

\* 通信作者: 丁樱 (1951—), 女, 教授, 从事儿科肾病研究。Tel: (0371) 66258081, E-mail: dingying3236@sina.com

由于新生儿胆红素代谢特殊,故黄疸既是一种生理现象,又是许多疾病的早期重要表现。虽然大部分黄疸可以自行消退,但若胆红素持续增高,可诱发高胆红素脑病而致残,甚至危及生命<sup>[1]</sup>。近年来即使在美国及其他医疗体系比较健全的国家,新生儿胆红素脑病也并不罕见<sup>[2]</sup>。胆红素脑病是引起脑性瘫痪的重要原因之一,但它在新生儿脑损伤中也是最容易预防的<sup>[2]</sup>,故早期干预,及时治疗,降低重型高胆红素血症的发生率依然十分有必要<sup>[3]</sup>。国内曾沿用欧美标准,将血清胆红素水平固定值(足月儿 220.6  $\mu\text{mol/L}$ 、早产儿 255  $\mu\text{mol/L}$ )作为黄疸的干预界限<sup>[4]</sup>。但 2001 年我国发布的新生儿黄疸推荐方案<sup>[5]</sup>认为,新生儿个体差异较大,胆红素水平的危害性可能受自身机体状态、环境等多种因素的影响,而且小儿血脑脊液屏障是动态发育的过程,随着胆红素水平波动,生理性黄疸也有发展为胆红素脑病的可能,而病理性黄疸也不一定造成严重损害。胎龄、日龄越小,出生质量越低,胆红素超过一定限度时对新生儿的脑损害危险程度越大,故对黄疸患儿仍有必要密切监测胆红素水平,积极进行有效干预。目前胆红素的干预标准可参考 2004 年美国儿科学会<sup>[6]</sup>、2010 年韩树萍团队制作的小时胆红素百分位曲线<sup>[7]</sup>。

目前,西医对新生儿黄疸的治疗方法较多,相关药物包括肝酶诱导剂、微生态制剂、白蛋白、金属嘌呤类等,并可依据病因辅以抗炎、丙种球蛋白、补液等对症支持处理<sup>[8]</sup>,对胆红素水平达到光疗、换血标准者可参照美国儿科学会提供的光疗、换血曲线分别予以干预<sup>[6]</sup>。虽然中医药治疗新生儿黄疸也有一定疗效,但一来中医涉及汤剂、中成药、针灸、熏洗等内外治法较多,二来文献报道证据参差不齐,仍给临床决策带来很大困扰,其中中成药因简便验廉、痛苦较小受到广大医生及家长的欢迎。因此,在中国中药协会“中成药治疗优势病种临床应用指南”项目牵头下,河南中医药大学第一附属医院丁樱教授联合新生儿领域内各位中西医专家成立了“中成药治疗新生儿黄疸临床应用指南”研究小组,运用 GRADE 研究方法收集、评价中成药治疗新生儿黄疸的证据质量,并结合专家共识、患者意愿价值观及经济学成本等作出具体的推荐建议,为临床提供最佳决策<sup>[9]</sup>。本研究对临床使用较广、报道相对较多的中成药茵栀黄口服液联合常规疗法治疗新生儿黄疸的研究进行全面的证据收集,并基于 GRADE 系统评估两者联合

应用治疗的循证依据。

## 1 方法

1.1 问题提出 根据前期文献检索、临床应用情况和相关指南或共识,提出如下问题:(1)有较多文献报道茵栀黄口服液可以降低新生儿黄疸的发生率,对其进行预防性治疗有无必要?(2)茵栀黄口服液在治疗新生儿黄疸的过程中是单独发挥作用,还是与目前西医治疗方案联合发挥作用?(3)茵栀黄口服液的干预时机是什么?引起新生儿黄疸的病因很多,如母乳因素、溶血因素、感染因素、胆管阻塞等,茵栀黄口服液是对特定病因有效,还是对所有因素引起的黄疸都有效?(4)茵栀黄口服液是源于中医理论而制成的中药制剂,既然中医必定离不开辨证分型,那么其适用的中医证型与西医疾病之间如何对应?(5)新生儿包不包括早产儿,对于那些已超过新生儿定义标准,但仍有黄疸持续,是否再适合进行干预?

### 1.2 基于 GRADE 系统的循证依据评估

1.2.1 临床问题明确 2017 年 1 月,“中成药治疗新生儿黄疸临床应用指南”小组召开启动会议,并对主要临床问题进行激烈的讨论,最后初步达成以下共识:(1)对新生儿没必要进行干预,以免造成过度的医疗资源浪费;(2)茵栀黄口服液的作用主要为辅助治疗,与西医常规治疗方案联合使用效果较好;(3)对血生化检查提示为高间接胆红素血症,且胆红素水平达到或超过美国儿科学会指南的时龄-胆红素水平曲线的低危区和中低危区分界水平(即第 40 百分位线),或达到或超过我国小时胆红素百分位曲线的  $P_{40}$  水平,无论由何种病因引起的新生儿黄疸(外科疾病除外)均可及时予以茵栀黄口服液干预,对胆红素水平达到美国儿科学会提到的光疗和换血水平者同时予以光疗和换血治疗,但无论是美国儿科学会提出的时龄-胆红素曲线图<sup>[6]</sup>,还是我国制定的小时胆红素百分位曲线<sup>[7]</sup>,均在我国基层的普及程度较低,目前大多数文献仍以足月儿  $\geq 220.6 \mu\text{mol/L}$  (12.9 mg/dL)、早产儿  $\geq 255 \mu\text{mol/L}$  (15 mg/dL) 作为病理性黄疸的干预标准,也可据此标准纳入研究;(4)中医将黄疸分为阳黄、阴黄、胎黄动风等证型<sup>[10]</sup>,依据相关描述可发现中医的阳黄证(湿热蕴蒸证)与未结合胆红素升高的新生儿黄疸相对应,因此联合治疗适宜于新生儿高未结合胆红素血症;(5)由于初次制定中成药治疗新生儿黄疸应用指南,为保险起见,可暂将对象范围定义为

足月儿，待研究成熟后再将范围扩大至早产儿，对超过新生儿定义标准，但黄疸仍持续难消的新生儿高胆红素血症（除外科疾病引起外）仍可适用。

然后，应用 PICOS 原则梳理临床问题。其中，P（患者）为足月新生儿；I（干预组措施）为茵栀黄口服液+常规疗法（肝酶诱导剂、微生态制剂、蓝光照射、对症治疗等）；C（对照组措施）为常规疗法（肝酶诱导剂、微生态制剂、蓝光照射、白蛋白、补液对症处理等）；O（结局指标）为将较客观的监测指标作为关键结局（7-9），一定程度上可能受主观因素影响的指标作为重要结局（4-6），前期报道茵栀黄口服液的不良反应大多为大便次数增多，考虑到其可能与退黄机制有关，故将其作为不重要结局，此外每项研究间的有效率判定标准可能不同，并存在一定主观性，故将有效率也作为不重要结局（1-3），具体结局指标分级依据“中成药治疗新生儿黄疸临床应用指南”启动会议专家投票结果，个别选项较集中的可在同一等级内调整，得到关键结局（胆红素下降率<9>、治疗末胆红素水平<9>、日均胆红素下降值<8>、胆红素下降至一定值所需时间<7>、黄疸消退时间<7>）、重要结局（光疗时间<6>、未光疗发生率<5>、住院时间<4>）、不重要结局（有效率<3>、严重不良事件<2>、轻微不良反应<1>）；S（研究）为系统评价/Meta 分析类文献、最新的随机对照试验等。

1.2.2 证据收集 检索主要中英文数据库，中文数据库包括中国知网、万方、维普、生物医学文献数据库，英文数据库包括 Medline、The Cochrane Library、Central、Embase 数据库。检索词包括

“茵栀黄”“新生儿黄疸”“新生儿高胆红素血症”“yinzhihuang”“Chinese herb”“Chinese medicine”“neonatal jaundice”“neonatal hyperbilirubinemia”。

1.2.3 检索结果处理 通过 NoteExpress 文献管理软件合并重复题录，阅读文献题目和摘要去除明显不相关，获得满足条件的 Meta 分析和最新的随机对照试验，仔细阅读纳入的原始文献和试验，根据 PICOS 标准进一步筛选整合，得到最终目标文献。然后，通过 Revma5.3 软件对目标文献按照结局指标进行数据提取分析，将整理后的数据导入 GRADEpro 系统进行质量评估。

1.2.4 证据质量评价 GRADE 分级方法始于研究设计。一般默认，随机对照试验的证据级别为高质量，而观察性研究为低质量，但高质量随机对照试验可因偏倚风险、不一致性、间接性、发表偏倚、精确性中的任意一项而降级，低质量的观察性研究也可因效应值大、存在可能降低疗效的混杂因素而酌情升级质量证据<sup>[11]</sup>。

1.2.5 证据总结 通过 GRADEpro 软件对每个结局指标进行质量评价，形成证据概要表和证据总结表。

## 2 结果

2.1 文献检索 得到 Meta 分析<sup>[12-13]</sup> 2 篇（共有 29 篇随机对照试验）、多中心随机对照研究 1 篇<sup>[14]</sup>，再进一步查找、仔细阅读 Meta 分析中纳入的原始研究，去除未明确“随机”1 篇，早产儿或包含早产儿研究 8 篇，诊断、纳入标准不明 7 篇，没有基线描述或基线不详 4 篇，数据不完整、错误 2 篇，最终有 8 篇随机对照试验<sup>[14-21]</sup> 纳入 GRADE 评价。具体见表 1。

表 1 纳入研究信息

Tab. 1 Information of included studies

纳入研究	纳入标准	联合方案	对照方案	结局指标
梁兰玲 2014 <sup>[15]</sup>	新生儿黄疸干预方案 <sup>[5]</sup>	茵栀黄口服液+对照方案	蓝光	①③
赵澍 2014 <sup>[16]</sup>	《儿科学》 <sup>[22]</sup>	茵栀黄口服液+对照方案	蓝光+对症处理	①④
穆静 2015 <sup>[17]</sup>	《儿科学》 <sup>[22]</sup>	茵栀黄口服液+对照方案	蓝光	①③④
陈海芳 2013 <sup>[18]</sup>	《实用新生儿学》 <sup>[23]</sup>	茵栀黄口服液+对照方案	蓝光+肝酶诱导剂+对症处理	①②
郭小丽 2013 <sup>[19]</sup>	新生儿黄疸干预方案 <sup>[5]</sup>	茵栀黄口服液+对照方案	蓝光+益生菌	②③④
柴彦艳 2015 <sup>[20]</sup>	《实用新生儿学》 <sup>[23]</sup>	茵栀黄口服液+对照方案	蓝光+肝酶诱导剂+微生态制剂+对症处理	①②③④
沈建虹 2015 <sup>[21]</sup>	《实用新生儿学》 <sup>[23]</sup>	茵栀黄口服液+对照方案	蓝光+微生态制剂+对症处理	①②③④
协作组 2011 <sup>[14]</sup>	小时胆红素百分位曲线 <sup>[6]</sup>	茵栀黄口服液+对照方案	光疗	④⑤⑥

注：①为治疗末期胆红素水平，②为黄疸消退时间，③为有效率，④为不良反应，⑤为胆红素水平下降率，⑥为未光疗发生率

2.2 质量评价 对纳入研究进行质量评价，随机对照试验默认为高质量证据，依据偏倚风险、不一致性、间接性、精确性、发表性偏倚进行酌情降

级。具体见表 2。

2.2.1 偏倚风险 由于盲法对新生儿影响较小，故其实施与否对结果几乎无影响。然而，纳入研究

表2 结局指标降级过程

Tab. 2 Degradation processes of outcome indicators

结局指标	重要性	研究数/ 项	例数(男/女)/例		风险偏倚	不一致性	间接性	精确性	发表 偏倚
			茵栀黄口服液+ 常规疗法组	常规疗 法组					
胆红素水平下降率-第3天	关键	1	395	409	无	无	无	无	未知
胆红素水平下降率-第5天	关键	1	395	409	无	无	无	无	未知
胆红素水平-治疗末期	关键	6	312	288	严重(-1) <sup>a</sup>	严重(-1) <sup>b</sup>	无	无	未知
胆红素水平-第3天	关键	2	97	88	非常严重(-2) <sup>c</sup>	严重(-1) <sup>d</sup>	无	严重(-1) <sup>e</sup>	未知
胆红素水平-第5天	关键	2	97	82	严重(-1) <sup>f</sup>	严重(-1) <sup>d</sup>	无	严重(-1) <sup>e</sup>	未知
胆红素水平-第7天	关键	1	58	58	非常严重(-2) <sup>c,g</sup>	无	无	严重(-1) <sup>e</sup>	未知
胆红素水平-第14天	关键	1	60	60	非常严重(-2) <sup>h</sup>	无	无	严重(-1) <sup>e</sup>	未知
黄疸消退时间	关键	3	195	186	非常严重(-2) <sup>c</sup>	严重(-1) <sup>d</sup>	无	无	未知
未光疗发生率	重要	1	55/395	5/409	无	无	无	无	未知
不良反应发生率	不重要	5	180/635	159/642	严重(-1) <sup>i</sup>	严重(-1) <sup>j</sup>	无	无	未知
有效率	不重要	6	343/358	291/351	严重(-1) <sup>i</sup>	无	无	无	未知

注:a表示2篇研究简单描述随机方案,其余2篇仅提及随机,未提及分配隐藏;b表示 $I^2=94%$ ,异质性很大;c表示未描述随机方案、分配隐藏;d表示 $I^2>75%$ ,异质性很大;e表示研究数量少,样本量小;f表示1篇研究简单描述随机,但不具体,另1篇未提及随机,并均未描述分配隐藏;g表示未描述随机方案、分配隐藏;h表示简单描述随机,但不具体,无分配隐藏;i表示2个随机对照试验阶段描述随机方案,其余仅提及随机,无分配隐藏;j表示 $I^2=72%$ ,异质性很大

中只有1篇详细描述了随机方案及具体实施过程,2篇简单描述了随机化方法为随机数字表和抽签法,剩余5篇仅提及“随机”二字,所有研究均未报告隐藏分组。因此,各项结局指标的偏倚风险主要由于随机化的不具体、未描述分配隐藏而酌情降级1~2分。

2.2.2 不一致性 主要依据各项研究间异质性的  
大小,如果结局指标的纳入研究只有1项,则不存在  
异质性,不降级;当研究数量 $\geq 2$ 项,则可依据  
 $I^2$ 评价,若 $50\% \leq I^2 < 75\%$ ,表明存在异质性,而  
若 $I^2 \geq 75\%$ ,提示异质性很大。

2.2.3 间接性 各项结局指标均可反映茵栀黄口  
服液治疗新生儿黄疸的疗效及安全性,而且PICOS  
一致,故此均不降级。

2.2.4 精确性 除1篇为多中心研究<sup>[14]</sup>外,其他  
研究中各结局指标的研究数量均较少,而且样本量  
较小,故可酌情降级1~2分。

2.2.5 发表性偏倚 由于研究数量较少,不能借  
助漏斗图帮助分析判断,并且包含大样本多中心研  
究和小样本研究,故暂不予以降级。

2.3 证据总结 与单用常规疗法比较,联合茵栀  
黄口服液后疗效更佳,总体证据质量取决于关键结  
局中较保守的一方。本研究中胆红素水平下降率及  
治疗末期胆红素水平均为关键结局,虽然前者为高  
质量,但后者为低质量,故总体质量仍为低质量。  
具体见表3。

2.3.1 胆红素水平下降率(高质量) 对于大样  
本多中心试验而言,各协作单位在自行随机分组过

程中很有可能出现日龄和治疗前胆红素水平方面  
的差异,故采用治疗前后胆红素水平的下降率可更  
准确地反映疗效。由于胆红素水平下降速率可能  
不同,故分别测定第3、5天其下降率以减小结果  
误差,结果发现茵栀黄口服液+光疗组的第3天胆  
红素水平下降率[MD = 4.50, 95% CI (0.59,  
8.41)]较单纯光疗组高,第5天[MD = 5.50,  
95% CI (1.96, 9.04)]则更为显著。

2.3.2 胆红素水平(低质量) 6项研究对治疗  
过程中或治疗末期的胆红素水平进行报道,提示总  
体质量为低质量,其中茵栀黄口服液+常规疗法组  
的胆红素水平在第3天[2项研究,MD = -46.51,  
95% CI (-52.58, -40.44)]、第5天[2项研  
究,MD = -45, 95% CI (-52.4, -37.6)]、第7  
天[1项研究,MD = -68, 95% CI (-74.15,  
-61.85)]、第14天[1项研究,MD = -96.89,  
95% CI (-110.9, -82.88)]均显著低于单纯常  
规疗法组。然而,由于严重的局限性和不一致性,  
以上研究的证据质量均极低。

2.3.3 黄疸消退时间(极低质量) 3项研究表  
明,茵栀黄口服液+常规疗法组较单用常规疗法组  
可显著缩短黄疸消退时间[MD = -1.17, 95% CI  
(-1.45, -0.88)]。然而,由于严重的局限性和  
不一致性,以上研究的证据质量均极低。

2.3.4 未光疗发生率(高质量) 1项研究对达  
到小时胆红素百分位曲线低危和低中危区分界水  
平,但尚未达到光疗干预标准的患者分别采用茵  
栀黄口服液、动态严密监测、苯巴比妥口服治疗,同

表3 结局指标证据总结

Tab. 3 Evidence summary of outcome indicators

结局指标	效应量	95% CI	病例数/个(研究数/项)	质量评级
胆红素水平下降率-第3天	MD=4.50	(0.59, 8.41)	804(1)	⊕⊕⊕⊕高质量
胆红素水平下降率-第5天	MD=5.50	(1.96, 9.04)	804(1)	⊕⊕⊕⊕高质量
胆红素水平-治疗末期	MD=-56.78	(-60.48, -53.27)	600(6)	⊕⊕○○低质量 <sup>a,b</sup>
胆红素水平-第3天	MD=-46.51	(-52.58, -40.44)	185(2)	⊕○○○极低质量 <sup>c,d,e</sup>
胆红素水平-第5天	MD=-45	(-52.4, -37.6)	179(2)	⊕○○○极低质量 <sup>d,e,f</sup>
胆红素水平-第7天	MD=-68	(-74.15, -61.85)	116(1)	⊕○○○极低质量 <sup>c,e,g</sup>
胆红素水平-第14天	MD=-96.89	(-110.9, -82.88)	120(1)	⊕○○○极低质量 <sup>e,h</sup>
黄疸消退时间	MD=-1.17	(-1.45, -0.88)	381(3)	⊕○○○极低质量 <sup>c,d</sup>
未光疗发生率	OR=13.07	(5.17, 33.02)	804(1)	⊕⊕⊕⊕高质量
不良反应发生率	RR=1.23	(0.96, 1.69)	1 277(5)	⊕⊕○○低质量 <sup>i,j</sup>
有效率	OR=4.75	(2.64, 8.56)	709(6)	⊕⊕⊕⊕中等质量 <sup>i</sup>

注:a表示2篇研究简单描述随机方案,其余2篇仅提及随机,未提及分配隐藏;b表示 $I^2=94%$ ,异质性很大;c表示未描述随机方案、分配隐藏;d表示 $I^2>75%$ ,异质性很大;e表示研究数量少,样本量小;f表示1篇研究简单描述随机,但不具体,另1篇未提及随机,并均未描述分配隐藏;g表示未描述随机方案、分配隐藏;h表示简单描述随机,但不具体,无分配隐藏;i表示2个随机对照试验阶段描述随机方案,其余仅提及随机,无分配隐藏;j表示 $I^2=72%$ ,异质性很大

时一旦达到美国儿科学会指南高危儿的光疗标准即加用光疗。结果表明,茵栀黄口服液+光疗组的未光疗发生率明显高于单纯光疗组 [OR = 13.07, 95% CI (5.17, 33.02)], 表明茵栀黄口服液治疗足月儿高间接胆红素血症的确有一定疗效。

2.3.5 有效率(中等质量) 6项研究表明,茵栀黄口服液+常规疗法组较常规疗法组可显著提高有效率 [OR = 4.75, 95% CI (2.64, 8.56)]。但未将有效率作为关键/重要结局,而将其判定为不重要结局,这是因为每项研究之间的疗效判定标准可能存在差异。

2.3.6 不良反应(低质量) 5项研究表明,茵栀黄口服液+常规疗法组的不良反应发生率较常规疗法组高 [RR = 1.23, 95% CI (0.96, 1.69)], 而且主要集中在大便次数增多、轻微恶心、呕吐等方面,大多可自愈或口服益生菌缓解,未发现严重不良反应。

### 3 讨论

1979年,加拿大定期体检特别工作组<sup>[24]</sup>单纯考虑试验设计,认为随机对照试验为最高质量证据;2001年,美国纽约州立大学医学中心推出的“证据金字塔”和同年英国牛津大学医学中心推出的证据分级标准均将系统评价/Meta分析作为最高证据质量;2004年,推荐分级的评估、制定与评价(GRADE)工作组正式推出的GRADE系统则提出了证据体的概念,不再对单个研究进行质量评价,而且因其质量分级清晰、透明,广受临床研究者的推崇<sup>[9]</sup>。本研究应用GRADE profiler软件对茵栀黄口服液联合常规疗法治疗新生儿黄疸的Meta

分析中所涉及到的随机对照试验进行补充和再评价,为临床决策提供最佳循证依据。

茵栀黄口服液由茵陈蒿、栀子、黄芩、金银花组成,具有清热解毒、疏肝利胆、活血化瘀的作用。药理研究表明,茵栀黄口服液可通过上调Bcl-2蛋白表达、下调Bax表达起到减少肝功能衰竭大鼠肝细胞凋亡的作用;通过减少肝损伤小鼠肝内炎症介质TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ 、IL-4分泌,促进细胞因子IL-10分泌来减轻炎症反应;明显减轻肝细胞的变性坏死,抑制肝小胆管的增生;降低谷丙氨酸转移酶(ALT)、谷草氨酸转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、碱性磷酸酶(ALP)等水平,使得过氧化物歧化酶水平明显增高,并加强氧化自由基的清除,该制剂治疗新生儿黄疸的机制可能与抗炎、抗氧化、保护肝细胞转运蛋白、减少细胞凋亡等因素有关<sup>[25]</sup>。本研究发现,茵栀黄口服液联合常规疗法可显著降低胆红素水平,缩短黄疸持续时间,减少光疗发生率,提高疗效,虽然不良反应发生率较单用常规疗法高,但主要表现为大便次数增多,均较轻微,停药或加益生菌后即可减轻,未发现严重不良反应。

综上所述,茵栀黄口服液联合常规疗法治疗新生儿黄疸有一定疗效,而且不良反应轻微。虽然研究总体质量为低质量,然作为指南的强推荐、弱推荐或不推荐证据还需权衡利弊和药物经济学、医疗资源、患者价值观与意愿等方面,仍可为相关治疗提供循证依据,具有临床参考价值。

参考文献:

- [ 1 ] Kaplan M, Hammerman C. Understanding and preventing severe neonatal hyperbilirubinemia; is bilirubin neurotoxicity really a concern in the developed world? [J]. *Clin Perinatol*, 2004, 31(3): 555-575.
- [ 2 ] Bhutani V K, Johnson L. Kernicterus: a preventable neonatal brain injury[J]. *J Arab Neonatal Forum*, 2005, 2: 12-24.
- [ 3 ] Bhutani V K, Johnson L. Kernicterus in the 21st century: frequently asked questions[J]. *J Perinatol*, 2009, 29(Suppl 1): S20-S24.
- [ 4 ] 左启华. 儿科学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 102-105.
- [ 5 ] 中华医学会中华儿科杂志编辑委员会, 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 全国新生儿黄疸与感染学术研讨会纪要(附新生儿黄疸干预推荐方案) [J]. *中华儿科杂志*, 2001, 39(3): 184-187.
- [ 6 ] American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation [J]. *Pediatrics*, 2004, 114(1): 297-316.
- [ 7 ] 董小玥, 韩树萍, 余章斌, 等. 新生儿小时胆红素百分位曲线图的制备及早期预测高胆红素血症的初步探讨[J]. *中国循证儿科杂志*, 2010, 5(3): 180-186.
- [ 8 ] 苏成杰. 试论新生儿黄疸治疗方法的研究进展[J]. *当代医药论丛*, 2017, 15(3): 144-145.
- [ 9 ] Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations[J]. *Brit Med J*, 2004, 328(7454): 1490-1494.
- [ 10 ] 汪受传, 虞坚尔. 中医儿科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 65-70.
- [ 11 ] 陈耀龙, 姚 亮, Norris S, 等. GRADE 在系统评价中应用的必要性及注意事项[J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(12): 1401-1404.
- [ 12 ] Zeng J, Wang S J, Li Y M, et al. Yinzhihuang oral liquid in the treatment of neonatal jaundice: a meta-analysis[J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 554-559.
- [ 13 ] 唐 文, 谭建玲, 贾亮亮, 等. 茵栀黄口服液辅助治疗新生儿黄疸的有效性和安全性的系统评价[J]. *中国药房*, 2016, 27(12): 1638-1641.
- [ 14 ] 茵栀黄口服液临床研究协作组. 茵栀黄口服液治疗足月新生儿高间接胆红素血症的多中心随机对照研究[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(9): 663-668.
- [ 15 ] 梁兰玲. 新生儿黄疸的早期治疗预后分析[J]. *医学信息*, 2014, 27(8): 142-143.
- [ 16 ] 赵 澍, 王富英, 张爱萍. 茵栀黄口服液治疗新生儿病理性黄疸疗效观察[J]. *医药论坛杂志*, 2014, 35(9): 26-27.
- [ 17 ] 穆 静, 李 新, 孙建荣. 茵栀黄口服液治疗足月新生儿黄疸疗效观察[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(4): 175-177.
- [ 18 ] 陈海芳, 杨金慧. 茵栀黄口服液佐治新生儿高胆红素血症69例疗效观察 [J]. *临床医药实践*, 2013, 22(4): 254-255.
- [ 19 ] 郭小丽. 中西医结合治疗足月新生儿黄疸 98 例疗效观察 [J]. *中医临床研究*, 2013, 5(7): 12-13.
- [ 20 ] 柴彦艳. 茵栀黄口服液联合蓝光照射治疗新生儿高胆红素血症临床观察[J]. *儿科药学杂志*, 2015, 21(1): 20-22.
- [ 21 ] 沈剑虹. 茵栀黄口服液联合西药治疗新生儿高胆红素血症疗效观察[J]. *新中医*, 2015, 47(2): 161-163.
- [ 22 ] 沈晓明, 王卫平. 儿科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 116.
- [ 23 ] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 269.
- [ 24 ] Anon. The periodic health examination. Canadian task force on the periodic health examination[J]. *Can Med Assoc J*, 1979, 121(9): 1193-1254.
- [ 25 ] 刘 筠. 茵栀黄口服液临床应用与研究进展[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(23): 274-275.