

双歧杆菌联合维生素 K1 治疗黄疸患儿的疗效及其对炎症指标的影响

王静¹, 吴项英², 强中洋¹

(安徽医科大学附属滁州医院, 1. 儿内科; 2. 儿科二病区, 安徽 滁州 239000)

【摘要】目的: 探讨双歧杆菌联合维生素 K1 治疗黄疸患儿的疗效及其对炎症指标的影响。**方法:** 将 102 例黄疸患儿按照治疗方式不同分为对照组和试验组, 每组各 51 例。对照组患儿给予常规治疗和维生素 K1 治疗; 试验组患儿在对照组的基础上给予双歧杆菌治疗。比较两组患儿的临床指标、疗效、黄疸指数、炎症指标及不良反应发生情况。**结果:** 试验组患儿胎便排空、黄疸消退及住院时间均短于对照组 ($P < 0.05$), 排便次数高于对照组 ($P < 0.05$)。试验组治疗总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿黄疸指数、白细胞介素 6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP) 及降钙素原 (PCT) 水平均降低 ($P < 0.05$), 且试验组低于对照组 ($P < 0.05$)。两组患儿不良反应发生率无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论:** 双歧杆菌联合维生素 K1 治疗黄疸的疗效较显著, 且在改善患儿临床症状及炎症反应方面效果较好, 治疗安全性高, 可为临床治疗黄疸患儿提供借鉴。

【关键词】 黄疸; 新生儿; 双歧杆菌; 维生素 K1; 疗效; 炎症指标

【中图分类号】 R722.17; R575 **【文献标志码】** A

Curative effect of bifidobacterium combined with vitamin k1 in the therapy of children with jaundice and its influence on inflammation indexes

WANG Jing¹, WU Xiang-ying², QIANG Zhong-yang¹

(1. Department of Pediatric Internal Medicine; 2. Department of Pediatric Ward II, the Affiliated Chuzhou Hospital of Anhui Medical University, Chuzhou 239000, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To explore the curative effect of bifidobacterium combined with vitamin K1 in the therapy of children with jaundice and its influence on inflammation indexes. **Methods:** A total of 102 children with jaundice were included and divided into control group and experimental group according to different treatment methods, with 51 cases in each group. The control group received conventional therapy and vitamin K1, and the experimental group received bifidobacterium based on the control group. The clinical indexes, therapeutic curative effect, jaundice index, inflammation indexes and the occurrence of untoward effects were compared between the two groups. **Results:** The time of fetal defecation, jaundice resolution and hospital stay in the experimental group were shorter in comparison with the control group ($P < 0.05$), and the frequency of defecation was more in comparison with the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of experimental group was higher in comparison with control group ($P < 0.05$). The jaundice index, interleukin (IL) - 6, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) levels after therapy of two groups were decreased in comparison with before therapy ($P < 0.05$), and the experimental group was lower than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the experimental group and the control group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Bifidobacterium combined with vitamin K1 in the therapy of children with jaundice has a significant curative effect, which has a good effect in improving the clinical symptoms and inflammatory response of children, and the therapeutic safety is good, it can provide reference for the clinical treatment of children with jaundice.

【Key words】 Jaundice; Newborn; Bifidobacterium; Vitamin K1; Curative effect; Inflammation indexes

黄疸是新生儿常见疾病, 是由于胆红素排泄中断或受损引起胆红素积累, 导致皮肤、巩膜等发生黄染^[1-3]。光疗可利用光波将胆红素转化为水溶性产物, 使其可以通过尿液排出体外, 是临床常用的黄疸治疗方法^[4]。但光疗后胆红素仍可能会出现较高

水平, 且易引起患儿哭闹、皮肤与胃肠道相关不良反应等。肠道微生态是人体最重要的微生态系统, 保持肠道微生态稳态可维持正常营养代谢、免疫应答^[5]。而新生儿胃肠道功能低下, 胆红素代谢异常会影响肠道菌群, 进一步阻碍胆红素排泄^[6]。维生

素 K1 可用于维生素 K 缺乏症引起的疾病。新生儿胃肠道发育不成熟,微生物群落无法提供足够的维生素 K1,进而导致肝细胞吸收能力减弱,胆红素水平升高^[7]。双歧杆菌具有改善肠道微生态环境、加快胃肠道蠕动,增加胆红素排泄等作用,治疗新生儿黄疸效果明显^[8]。目前,尚未有研究探讨双歧杆菌联合维生素 K1 在黄疸患儿中的治疗效果。基于此,本研究拟探讨双歧杆菌联合维生素 K1 治疗黄疸患儿的疗效及对炎症指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月到 2023 年 6 月安徽医科大学附属滁州市医院收治的 102 例黄疸患儿为研究对象,按照治疗方式不同分为对照组和试验组,每组各 51 例。两组患儿一般资料无统计学差异($P > 0.05$)。

表 1 两组患儿临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		胎龄(周)	出生日龄(d)	出生体质量(kg)	病程(年)	分娩方式	
	男	女					自然分娩	剖宫产
对照组($n=51$)	28 (54.90)	23 (45.10)	38.42 ± 1.12	14.83 ± 2.53	3.42 ± 0.70	3.69 ± 0.69	34 (66.67)	17 (33.33)
试验组($n=51$)	26 (50.98)	25 (49.02)	38.53 ± 1.20	15.38 ± 2.47	3.50 ± 0.75	3.54 ± 0.62	36 (70.59)	15 (29.41)
χ^2/t 值	0.157		0.479	1.111	0.557	1.155	0.182	
P 值	0.692		0.633	0.269	0.579	0.251	0.670	

1.3 观察指标

(1)临床指标:比较两组患儿排便次数、胎便排空、黄疸消退及住院时间等临床指标。(2)疗效:于治疗后对两组患儿的疗效进行评估,评价标准^[9]:患儿治疗后临床症状和体征均完全消失,各项指标均恢复正常评为痊愈;患儿治疗后临床症状和体征均显著缓解,各项指标基本恢复至正常范围评为显效;治疗后患儿体征、临床症状及各项指标存在改善评为有效;患儿体征、临床症状及各项指标治疗后无改善或存在进展评为无效。总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%。(3)黄疸指数:两组患儿治疗前后的黄疸指数均采用经皮黄疸仪(戴维)进行测定。(4)炎症指标:于治疗前后,收集两组患儿的空腹肘静脉血 3 mL,以 10 cm 半径离心(转速 3 000 r/min,时间 10 min)取血清。白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 及降钙素原 (procalcitonin, PCT) 水平均采用酶联免疫吸附法进行检测。(5)不良反应:比较治疗期间两组患儿产生皮疹、发热、恶心呕吐、腹泻等不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料

本研究已获医院伦理委员会批准。见表 1。纳入标准:(1)黄疸患儿,且足月出生,并只采用母乳喂养;(2)出生日龄 < 28 d;(3)入组前 1 个月内未使用过调节肠道菌群或影响胆红素水平的药物;(4)对本试验所选药物无过敏或相关禁忌症;(5)患儿家属均签署知情同意书。排除标准:(1)合并先天性疾病;(2)合并窒息、严重感染、溶血性疾病等;(3)肿瘤、胆道闭锁等其他因素所引起的黄疸;(4)存在免疫系统疾病;(5)患有其他影响胆红素水平的疾病。

1.2 方法

对照组给予常规治疗和维生素 K1 治疗:包括营养支持治疗、室内恒温保暖、预防水电解质紊乱等,肌肉注射 2 mg/次的维生素 K1(浙江诚意药业股份有限公司),1 次/d。试验组在对照组基础上给予双歧杆菌三联活菌散(上海信谊药厂有限公司)660 mg/次,2~3 次/d 治疗。两组患儿均治疗 5 d。

以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床指标比较

试验组胎便排空、黄疸消退及住院时间均少于对照组($P < 0.05$),排便次数多于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	胎便排空时间(d)	排便次数(次/d)	黄疸消退时间(d)	住院时间(d)
对照组($n=51$)	5.27 ± 2.44	5.25 ± 0.96	10.42 ± 1.90	11.60 ± 2.94
试验组($n=51$)	3.73 ± 1.45	6.34 ± 1.08	8.71 ± 2.47	8.52 ± 2.71
t 值	3.875	5.387	3.919	5.501
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组患儿疗效比较

试验组治疗总有效率为 94.12%,高于对照组的 80.39% ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患儿黄疸指数比较

治疗后,两组患儿黄疸指数低于术前($P < 0.05$),且试验组低与对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患儿疗效比较 [n(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组 (n=51)	19(37.25)	12(23.53)	10(19.61)	10(19.61)	41(80.39)
试验组 (n=51)	32(62.75)	10(19.61)	6(11.76)	3(5.88)	48(94.12)
χ^2 值					8.265
P 值					0.040

表 4 两组患儿黄疸指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	黄疸指数	
	治疗前	治疗后
对照组 (n=51)	11.85 ± 1.67	5.69 ± 1.32 *
试验组 (n=51)	11.72 ± 1.52	3.49 ± 1.14 *
t 值	0.411	9.008
P 值	0.682	<0.001

* P < 0.05, 与同组治疗前比较。

表 5 两组患儿炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6 (ng/L)		CRP (mg/L)		PCT (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=51)	80.39 ± 11.67	53.65 ± 12.48 *	14.59 ± 3.68	6.74 ± 1.26 *	5.09 ± 1.38	1.67 ± 0.41 *
试验组 (n=51)	81.52 ± 9.78	44.51 ± 8.70 *	15.35 ± 3.74	4.36 ± 0.24 *	4.77 ± 1.42	0.52 ± 0.10 *
t 值	0.530	4.987	1.034	13.251	1.154	19.460
P 值	0.597	<0.001	0.303	<0.001	0.251	<0.001

* P < 0.05, 与同组治疗前比较。

表 6 两组患儿不良反应发生情况比较 [n(%)]

组别	恶心呕吐	皮疹	发热	腹泻	合计
对照组 (n=51)	2(3.92)	1(1.96)	2(3.92)	3(5.88)	8(15.69)
试验组 (n=51)	1(1.96)	1(1.96)	0(0.00)	1(1.96)	3(5.88)
χ^2 值					2.547
P 值					0.200

3 讨论

生理性黄疸是由于新生儿肝脏容量低和酶系统不成熟,其分解代谢产物和未结合胆红素无法从循环中清除所致^[10]。生理性黄疸通常可自愈,无需特殊干预,1~2 周左右便会逐渐消失;黄疸出现时间过早、黄染程度严重、黄疸持续两周以上则称为病理性黄疸,若不及时治疗则会对患儿造成严重影响甚至危及生命^[11]。低水平的胆红素对机体具有一定益处,其可作为抗氧化剂发挥作用;而在胆红素含量较高的情况下,胆红素能穿过完整的血脑屏障,并对发育中的新生儿大脑产生神经毒性。胆红素水平过高可能与终身后遗症和不良发育、神经认知有关,包括脑瘫、智力残疾、脑功能障碍、注意力缺陷多动症、语言和交流障碍等^[12]。因此,应尽早对黄疸患儿进行治疗,以促进患儿恢复。

本研究发现,试验组胎便排空、黄疸消退及住院时间均少于对照组,排便次数高于对照组,治疗总有效率显著高于对照组;两组患儿治疗后黄疸指数与术前比较均显著降低,且试验组低于对照组,提示双

2.4 两组患儿炎症指标比较

治疗前,两组 IL-6、CRP 及 PCT 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组 IL-6、CRP 及 PCT 水平均低于术前 ($P < 0.05$),且试验组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组患儿不良反应发生情况比较

试验组患儿不良反应发生率 (5.88%) 同对照组 (15.69%) 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

歧杆菌联合维生素 K1 治疗黄疸患儿具有显著疗效,可改善患儿临床症状。分析原因可能是:维生素 K1 能使肝细胞活性及其吸收能力增加,降低血清胆红素含量,提高肝组织恢复速度。本研究所用双歧杆菌三联活菌散通过补充外源性益生菌来维持肠道内菌群平衡,其具有抑制肠道有害菌生长和帮助建立肠道有益菌群的作用^[13]。维持肠道菌群平衡后,可以减少胆红素合成及肠肝循环,使胆红素转变为粪胆原,并随着粪便排出体外,从而缓解黄疸相关症状^[14-15]。双歧杆菌与维生素 K1 联合使用可发挥协同作用,充分调节肠道菌群平衡,提高患儿肝细胞活性,增加胆红素代谢能力,促进黄疸消失,改善患儿一系列临床症状。

黄疸患儿体内胆红素水平过高,可通过血脑屏障释放在脑组织及血液中,参与免疫应答调节过程,促进大量炎症因子合成,从而导致 IL-6、CRP、PCT 等水平升高,严重影响患儿中枢神经功能。IL-6 是一种炎症因子,与机体炎症及免疫调控作用有关:IL-6 可促进肝细胞释放急性反应蛋白,刺激内皮细胞增生,扩大机体炎症反应,并发挥免疫损伤作用^[16]。CRP 主要由肝细胞合成,当机体遭受炎症刺激时,体内的 CRP 浓度会增加^[17]。PCT 是一种急性可溶性蛋白,可评估细菌感染和疾病严重程度。在正常情况下,PCT 在甲状腺 C 细胞中产生并裂解降钙素,当机体受到感染或炎症刺激时,减少 PCT 分解,表现为血液中 PCT 含量增加^[18]。本研究显

示,两组患儿 IL-6、CRP 及 PCT 水平治疗后较术前降低,试验组相比对照组各指标水平均更低;且试验组患儿不良反应发生率(5.88%)同对照组(15.69%)无统计学差异,可见双歧杆菌联合维生素 K1 治疗黄疸患儿,能够减轻机体炎症,并有较高的治疗安全性。分析其原因可能是维生素 K1 可直接通过拮抗 NF- κ B 信号通路,发挥抗炎作用,抑制炎症反应,纠正机体炎症指标异常状态。双歧杆菌通过补充益生菌,可起到肠道生物屏障作用,阻碍病原菌的侵袭,促进受损的肠黏膜组织修复,进而缓解机体炎症反应^[19],其本身不会对患儿肝、肾代谢造成较大负担,可有效避免不良反应的发生,联合维生素 K1 治疗黄疸患儿,可共同参与肠道生态调节,恢复肠道菌群平衡,有利于控制机体炎症反应。

综上,双歧杆菌联合维生素 K1 治疗黄疸患儿具有显著疗效,且在改善患儿临床症状及炎症反应方面效果较好,并有较高的治疗安全性,可为临床治疗黄疸患儿提供借鉴。

参考文献

- [1] Pavlovic MA, Stojkovic LM, Mijac DD, *et al.* Jaundice as a diagnostic and therapeutic problem: a general practitioner's approach[J]. *Digestive Diseases*, 2022, 40(3): 362 - 369.
- [2] Liu JJ, Sun YM, Xu Y, *et al.* Pathophysiological consequences and treatment strategy of obstructive jaundice [J]. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2023, 15(7): 1262 - 1276.
- [3] 杜晓亮, 温凯丽, 孟月, 等. 昆明市 1126 例儿童白血病流行病学特征分析[J]. *中国公共卫生管理*, 2021, 37(2): 241 - 245.
- [4] 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]. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*, 2022, 29(4): 237 - 238.
- [5] 方晓丹, 王有成, 王爱珍, 等. 益生菌干预对婴儿肠道微生物及生长发育的影响[J]. *健康研究*, 2021, 41(4): 446 - 449.
- [6] 陶芳, 刘建英, 崔玉婕. 新生儿黄疸的两种治疗方法比较: 一项单中心回顾性病例对照研究[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(7): 38 - 42.
- [7] Mladěnka P, Macáková K, Krčmová LK, *et al.* Vitamin K-sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity[J]. *Nutrition Reviews*, 2022, 80(4): 677 - 698.
- [8] 许玲雪, 王曦. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊对新生儿黄疸患儿心肌酶谱免疫功能及黄疸指数的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(23): 5474 - 5477.
- [9] 刘蕾. 茵栀黄联合微生态生物制剂治疗新生儿黄疸对新生儿甲状腺功能的影响[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(4): 544 - 547.
- [10] Gao C, Guo Y, Huang M, *et al.* Breast milk constituents and the development of breast milk jaundice in neonates: a systematic review [J]. *Nutrients*, 2023, 15(10): 2261.
- [11] Jiang N, Qian L, Lin G, *et al.* Maternal blood parameters and risk of neonatal pathological jaundice: a retrospective study[J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 2627.
- [12] Tunç G, Çiçek AU, Kılıçbay F. Risk of autism spectrum disorder in children with a history of hospitalization for neonatal jaundice[J]. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2021, 51(5): 2657 - 2665.
- [13] 罗洪霞, 李波, 李洪刚, 等. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊联合阿奇霉素序贯疗法治疗肺炎支原体肺炎腹泻患儿胃肠炎症的调节作用[J]. *中南医学科学杂志*, 2023, 51(1): 139 - 141.
- [14] 李珊珊, 茅一平, 逯嘉津. 微生态制剂联合蓝光照射对新生儿黄疸预后的影响[J]. *现代实用医学*, 2022, 34(12): 1659 - 1661.
- [15] 王洁洁, 王国凯. 茵栀黄口服液联合双歧杆菌四联活菌治疗新生儿黄疸的效果分析[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(7): 1158 - 1161.
- [16] 宋萃春, 高颖. 血清 HMGB1、IL-6、sCD14 与新生儿黄疸肝功能的相关性分析[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2021, 30(10): 152 - 153, 156.
- [17] Kushner I. C-reactive protein - My perspective on its first half century, 1930-1982[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1150103.
- [18] 李团, 周玉娥, 马丽, 等. 新生儿 ABO 溶血性黄疸检测 C 反应蛋白和降钙素原的临床意义[J]. *昆明医科大学学报*, 2023, 44(1): 80 - 84.
- [19] 方秋月, 文多花, 付玲. 双歧杆菌活菌辅助治疗对慢性腹泻患儿肠屏障功能、炎症因子及细胞免疫的影响[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(4): 465 - 468.

(收稿日期: 2023 - 12 - 02)

修回日期: 2024 - 01 - 27)