维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2003)03-0367-03

微生态调节剂干预新生儿高未结合胆红素血症疗效和机制初探

陈贻骥[1], 梁颖文[2], 吴仕孝[1], 邓 彦[3], 余道澄[4]

(1.重庆医科大学儿科学院新生儿科,2.重庆医科大学药物分析室,4.重庆医科大学中心实验室,重庆 400014;
3.四川省内江铁路医院儿科,四川 631001)

【摘 要】目的:探讨微生态调节剂(MP)对降低新生儿高未结合胆红素血症(UCHB)血清胆红素的疗效及机制。方法:46 例 UCHB 患儿随机分为两组,常规治疗基础上,观察组加服多维乳酸菌散(粪链球菌、枯草杆菌);全自动生化分析仪,重氮偶合比色法测血清胆红素。结果:治疗 72h 后血清总胆红素,观察组较控制组降低明显,$P<0.05$,日均胆红素下降值分别是 44.06±7.22μmol/L 和 36.35±7.19μmol/L,$P<0.001$。结论:多维乳酸菌散对降低新生儿 UCHB 有效。MP 干预新生儿黄疸几无副作用,顺应了当前医药界维护人体微生态平衡的"绿色革命"。

【关键词】高未结合胆红素血症;婴儿,新生;微生态调节剂
【中国图书分类法分类号】R722.17 【文献标识码】A 【收稿日期】2002-04-02

Preliminary study on the mechanism and the therapeutic effect of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia using microecological preparation

CHEN Yiji, et al

(*Department of Neonatology, College of Pediatrics, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the therapeutic effect and the mechanism of microecological preparation to reduce the serum bilirubin level in neonatal unconjugated hyperbilirubinemia(UCHB). *Methods*: Forty-six neonates with UCHB were divided into two groups. Beside the conventional treatment, pulvis polyvitamin lactobacillus(E. faecium, B. subtilis) was given to the investigated group. Total serum bilirubin (TSB) levels were determined by diazo coincidence analysis colorimetric method with full automatic biochemical analysor. *Results*: After the 72-hour treatment, the decreased TSB levels of the investigated group were more obvious than those of the control group, $P<0.05$. The average value of daily decreased TSB level was 44.06±7.22μmol/L in the former, and 36.35±7.19μmol/L in the latter, $P<0.001$. *Conclusion*: Pulvis polyvitamin lactobacillus is an effective drug to reduce the TSB levels in neonatal UCHB, and it accords with the current trend that "green revolution" in medicine to safeguard the ecological balance of human body.

【Key words】Unconjugated hyperbilirubinemia; Infant; Newborn; Microecological preparation

新生儿高未结合胆红素血症(UCHB)是临床常见病多发病。未结合胆红素(UCB)具有潜在神经毒性,严重的 UCHB 可致胆红素脑病,其病死率高,幸存者常留下严重的神经系统后遗症,因此对新生儿 UCHB 进行及时恰当的干预十分必要。我们通过观察多维乳酸菌散(粪链球菌、枯草杆菌)对新生儿 UCHB 的疗效,从补充活菌可能影响新生儿胆红素肝肠循环这一角度,探讨微生态调节剂(MP)降低新生儿 UCHB 的机制,为 MP 干预新生儿 UCHB 提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

46 例住院新生儿 UCHB 中男 25 例,女 21 例,随机分为观察组和控制组各 23 例。两组患儿在发病日龄、性别、胎龄、出生体重、原发病种和病情轻重方面均无差异,$P>0.05$。

1.2 方法

两组患儿均给予常规处理,如光照疗法、输白蛋白或血浆、口服肝酶诱导剂、纠正酸中毒碱化血液、补充葡萄糖及治

作者介绍:陈贻骥(1955-),男,副教授.
主要研究方向:新生儿疾病.

维普资讯 http://www.cqvip.com

疗原发病。

表 1 治疗前后两组患儿血清总胆红素的比较($\bar{x} \pm s$, μmol/L)

组别	例数	治疗前	24h	72h	日均下降值
观察组	23	299.99±41.85	233.34±40.02	167.75±24.82	44.06±7.22
控制组	23	289.89±29.28	233.05±28.91	180.83±16.85	36.35±7.19
T		0.948	0.999	2.091	3.630
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.001

观察组加服多维乳酸菌散[北京韩美药品有限公司生产,每包 1g 含 1.5 亿个活菌。其中乳酸菌培养物 37.5mg,粪链球菌(乳酸菌)1.35×10^8 个,枯草杆菌(共生菌)0.15×10^8 个,VitC 10mg,$VitB_1$ 0.5mg,$VitB_2$ 0.5mg,$VitB_6$ 0.5mg,$VitB_{12}$ 1.0μg,烟酰胺 2.0mg,乳酸钙 20mg,氧化锌 1.25mg] 0.5,经口,tid。

全自动生化分析仪重氮偶合比色法测血清胆红素,试剂由上海科华—东菱诊断用品公司提供。

2 结 果

两组患儿治疗前后血清总胆红素见表 1。

3 讨 论

新生儿黄疸绝大多数表现为 UCHB,早期新生儿 UCHB 的产生,与新生儿胆红素代谢的特殊性关系密切,其中胆红素肝肠循环增加,导致重吸收 UCB 大量进入体循环的现象,越来越受到人们的关注,深入研究这一机制的有关影响因素,对基础研究和临床实践都有重大的现实意义。

胆色素是胆红素、胆素原(粪、尿)和胆素(粪、尿)的总称,胆色素肝肠循环(EHBC)是人体的一种基本生理现象,包括胆红素、胆素原和胆素三种物质的循环,但在生命的不同阶段 EHBC 各具特点。胎儿期由于肠道微生态环境的特点,肠道是无菌的,胆素原、胆素极少,故 EHBC 几乎以胆红素为全部内容,而且约占 10% 的重吸收胆红素通过静脉导管(DV)直接进入下腔静脉融入体循环,这有利于胎儿胆红素通过胎盘由母亲进行代谢。成人期 EHBC 以无色的胆素原为主要内容。新生儿 EHBC 呈过渡状态,早期新生儿 EHBC 保持了胎儿期 EHBC 的特点,肠道内缺乏细菌或肠道菌群量少,不能将肝脏排泄到肠道内的结合胆红素(CB)还原成粪、尿胆素原,多数水解形成未结合胆红素,研究表明胎粪内尿胆素原<0.05mmol/kg,生后第 4 周方有较明显的增多,但仍低于成人的 1/10[1],故新生儿 EHBC 以胆红素为主要内容。[2]。早期新生儿特别是早产儿,DV 往往未闭或持续开放,UCB 门腔分流,影响肝功能,尤其是肝肠循环物质的代谢[3,4],使部分重吸收的 UCB 直接融入体循环。新生儿 EHBC 有别于胎儿,有别于其他年龄组,EHBC 以胆红素为主要内容的特点使得体循环胆红素负荷明显增加,可见胆红素肝肠循环增加是新生儿黄疸的最重要的病理生理特点。

新生儿肠道胆红素重吸收增加,与新生儿小肠 β-葡萄糖醛酸苷酶(β-GD)活性高,肠道氧化还原电势(Eh)高,CB 不易降解为胆素原等有关,其中 β-GD 最为重要。肠道微生态环境的性质主要取决于肠道菌群,细菌及其代谢产物可改变肠道微生态环境的 pH,需氧菌或兼性厌氧菌代谢过程中耗氧,降低 Eh 而促进还原反应。β-GD 的最适 pH 为 4.5,酸性环境可使其活性降低,使特异的酶促反应速度减慢,UCB 生成减少;较低的 Eh 促进 CB 的一系列还原反应,CB 逐步降解成为胆素原、胆素,使酶促反应的底物即 CB 的水平减少。MP 补充活菌能改变肠道内微生态环境的性质,故能影响 β-GD 和 Eh,影响 EHBC,从而减轻新生儿胆红素的肝肠循环。

新生儿生后 2h 左右肠道开始出现细菌,但整个新生儿期肠道正常菌群相对不足,菌群远不够稳定。对于空白生态位,最有效的办法是促进生理共生菌的建立,补充活菌能促进新生儿肠道菌群的演替过程。现代生物学技术使临床开展微生态疗法成为现实。胆红素重吸收主要发生在小肠下段,因此主要分布于近端肠道且能降低肠道 pH 的菌种,对降低 β-GD 活性的作用较大。我们采用多维乳酸菌散干预新生儿 UCHB 的随机临床对比研究表明,治疗 72 小时后血清胆红素值,观察组低于控制组,$P<0.05$,前者日均胆红素下降值明显大于后者,$P<0.001$,显示补充活菌有促进新生儿黄疸消退的作用。粪链球菌(乳酸菌),近年也称之为屎肠球菌,为兼性厌氧菌,主要定居于小肠[5],居于膜菌群的外层,其

维普资讯 http://www.cqvip.com

酸性产物如乳酸、醋酸等能降低小肠 pH,使 β-GD 的活性降低,使其催化的酶促反应速度减慢。粪链球菌和枯草杆菌,均为兼性厌氧菌,代谢耗氧降低局部生境的[O]和 Eh,物质被还原的势能增加,有助于 CB 还原最终降解为胆素原。有关肿瘤防治的研究也表明,乳酸菌能降低肠道 β-GD 活性[6];新生儿胆红素重吸收发生在小肠,故认为 MP 中益生菌的种类为粪链球菌等定居于小肠、兼性厌氧菌的制剂,干预新生儿黄疸效果较好,樊绍曾等采用双歧杆菌制剂干预新生儿黄疸,证实无明显效果,可能与双歧杆菌栖息部位在大肠以及为专性厌氧菌有关[5]。然而 MP 干预新生儿黄疸,降低血清胆红素的机制应该是多方面的,不仅仅通过影响 β-GD 和 Eh 而发生作用,如益生菌的生物拮抗作用,MP 增加肠腔内渗透压,使肠腔水分增多,肠蠕动加快,促进肠内结合胆红素排泄的作用,以及 MP 对肝脏的保护,维持肝脏转化胆红素功能的作用等,故仍不否定含双歧杆菌的 MP 制剂有降低新生儿黄疸的功效。

用 MP 干预新生儿黄疸几无副作用,疗效肯定,但进一步证实治疗前后肠道 β-GD 活性、CB 与 UCB 比例的变化,以及了解新生儿 DV 开放与黄疸的关系,都是值得深入探讨的课题。

参 考 文 献

[1] 岳玉国,李云珠,俞善昌. 母乳性黄疸发病机制与干预措施[J]. 中国实用儿科杂志,1999;14:115-116.

[2] 金汉珍,黄德珉,官希吉. 实用新生儿学[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,1997:218-219.

[3] Kondo M, Itoh S, Kunikata T, et al. Time of closure of ductus venosus in term and preterm neonates[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2001 Jul;85:F57-59.

[4] Fugelseth D, Lindemann R, Liestol K, et al. Postnatal closure of ductus venosus in preterm infants< or = 32 weeks. An ultrasonographic study [J]. Early Hum Dev, 1998;53:163-169.

[5] 康 白,蒋寒青. 微生态调节剂及其研究进展[J]. 中国实用儿科杂志,1996;11:205-206.

[6] 温柏平. 乳酸菌与肿瘤防治[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册,1996;17:30-32.

(上接第 359 页)肝硬化患者的自身靶抗原,除了一些是目前所鉴定的、与常见自身免疫性疾病相关的自身抗原外,还有一些尚未认识的抗原,有待进一步研究。有作者报道[4]用可溶性肝抗原为抗原基质,用蛋白质印迹法检测慢性肝病患者血清中的自身抗体乙型肝炎和肝硬化患者抗可溶性肝抗原蛋白印迹法的阳性率分别为 43.42% 和 42.59%。表明慢性乙肝及乙肝后肝硬化病人血清中存在较高的自身抗体检出率,其自身免疫反应在病毒性肝病中是如何被启动的,以及自身抗体在病毒性肝炎的发展及转归中的作用还有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Covini G, Muhlen CA, Pacchetti S, et al. Diversity of antinuclear antibody responses in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 1997;26(6):1255-1265.

[2] 范列英,仲人前,李红梅,等. 慢性肝病及原发性肝癌患者血清中自身抗体分析[J]. 第二军医大学学报,2000;21(4):312-313.

[3] 陈 瀑,严 立,叶荻庆. 猴肝组织和人类上皮细胞联合检测血清抗核抗体的临床应用与评价[J]. 重庆医科大学学报,2002;27(2):171-173.

[4] 范列英,仲人前,孔宪涛,等. 慢性乙型肝炎患者血清中肝特异性自身抗体的检测[J]. 第二军医大学学报,2000;21(4):309-311.

(上接第 354 页)

[5] Goldin E, Beyar M, safrs J, et al. A new self-expandable nickel-titanium coil stent for esophageal obstruction: A preliminary report[J]. Gastrointe stinal Endoscopy: 1994;40(1):64-68.

[6] De palma GD, Iovino P, Catan Zano C, et al. Distally migrated esophageal stents: wait and see or remove[J]. Gastrointest Endosc: 2001;53(1):96-98.