

【循证研究】

茵栀黄口服制剂联用双歧杆菌活菌制剂治疗新生儿黄疸的Meta-分析

万 静, 游 勇*, 陈晓燕, 牛小玲

鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院) 新生儿科, 湖北 黄石 435000

摘要: 目的 系统评价茵栀黄口服制剂联用双歧杆菌活菌制剂治疗新生儿黄疸的有效性和安全性。方法 检索2000年1月—2018年12月PubMed、Embase、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库发表的有关茵栀黄口服制剂联用双歧杆菌活菌制剂治疗新生儿黄疸的随机对照试验(RCT),应用RevMan 5.3软件进行Meta-分析。结果 共纳入14项RCTs,观察组和对照组分别为1 042例和972例。Meta-分析结果显示:观察组的痊愈率大于对照组[RR=0.68, 95%CI (0.62, 0.76), $P<0.01$]、黄疸消退时间小于对照组[MD=1.97, 95%CI (1.77, 2.17), $P<0.01$]、日均胆红素下降值大于对照组[MD=10.64, 95%CI (9.07, 12.20), $P<0.01$]、亚组分析结果一致。在安全性方面,观察组不良反应(ADR)发生率小于对照组[RR=1.96, 95%CI (1.23, 3.13), $P<0.01$];亚组分析显示观察组ADR发生率小于空白对照组[RR=2.51, 95%CI (1.12, 5.66), $P=0.03$],但与茵栀黄口服制剂组[RR=1.98, 95%CI (0.90, 4.33), $P>0.05$]和双歧杆菌活菌制剂组[RR=1.45, 95%CI (0.62, 3.39), $P>0.05$]无统计学差异。结论 茵栀黄口服制剂联用双歧杆菌活菌制剂可以提高新生儿黄疸的疗效,同时可以有效减少新生儿黄疸的持续时间,加快黄疸的消退。

关键词: 茵栀黄口服制剂; 双歧杆菌活菌制剂; 新生儿黄疸; Meta-分析

中图分类号: R977.2, R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 08-1628-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.028

Efficacy and safety of Yinzhihuang Oral Preparation combined with Bifidobacteria Preparation in treatment of neonatal jaundice: a Meta-analysis

WAN Jing, YOU Yong, CHEN Xiaoyan, NIU Xiaoling

Department of Neonatology, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435000, China

Abstract: **Objective** To systematically review the efficacy and safety of Yinzhihuang Oral Preparation combined with Bifidobacteria Preparation in the treatment of neonatal jaundice. **Methods** RevMan 5.3 software was used to perform a Meta-analysis of randomized controlled trials (RCT) on the Yinzhihuang Oral Preparation combined with Bifidobacteria Preparation in the treatment of neonatal jaundice published from Jan. 2000 to Dec. 2018 in PubMed, Embase, CNKI, CBM, VIP and Wanfang database. **Results** A total of 14 RCTs were selected, with 1 042 cases in the intervention group and 972 cases in the control group. Meta-analysis showed that the cure rate of the intervention group was greater than that of the control group [RR=0.68, 95%CI(0.62, 0.76), $P<0.01$], jaundice regression time was shorter than that of the control group [MD=1.97, 95%CI (1.77, 2.17), $P<0.01$] and daily average bilirubin decline was higher than that of the control group [MD=10.64, 95%CI (9.07, 12.20), $P<0.01$], and subgroup analysis results were consistent. In terms of safety, the rate of ADR in the intervention group was lower than that in the control group [RR=1.96, 95%CI (1.23, 3.13), $P<0.01$], but subgroup analysis showed that, the rate of ADR in the intervention group was lower than that in the blank control group [RR=2.51, 95%CI (1.12, 5.66), $P=0.03$]. There had no statistical difference in Yinzhihuang Oral Preparation group [RR=1.98, 95%CI (0.90, 4.33), $P>0.05$] and Bifidobacteria Preparation group [RR=1.45, 95%CI (0.62, 3.39), $P>0.05$]. **Conclusion** Yinzhihuang Oral Preparation combined with Bifidobacteria Preparation can improve the efficacy of

收稿日期: 2019-03-25

第一作者: 万 静,女,本科,主管护师,研究方向为新生儿科临床。Tel:13972769956 E-mail:2858122510@qq.com

*通信作者: 游 勇,女,本科,主治医师,研究方向为新生儿科临床。Tel:15897766263 E-mail:35174426@qq.com

neonatal jaundice, and can effectively reduce the duration of neonatal jaundice and accelerate the regression of jaundice.

Key words: Yinzhihuang Oral Preparation; Bifidobacteria Preparation; neonatal jaundice; Meta-analysis

新生儿黄疸是新生儿期常见症状之一,约84%的足月新生儿和几乎全部的早产儿会出现胆红素升高,约8%~11%的新生儿会发生严重的高胆红素血症^[1]。大多数新生儿的胆红素增高是一过性的,但部分新生儿因受到多种因素影响使血浆胆红素水平偏高,易形成胆红素脑病,导致神经损害和功能残疾,甚至死亡^[2]。蓝光照射是治疗新生儿黄疸应用最广泛的方法,但是单纯蓝光照射可引起基因重排导致严重后果,其治疗效果并不能令人满意,如何增强蓝光照射疗效,减少不良反应,已成为国内外新生儿黄疸治疗的热点^[3]。

循证医学研究表明在蓝光照射的基础上加用双歧杆菌活菌制剂或茵栀黄口服制剂均能显著提高新生儿黄疸临床疗效、缩短黄疸消退时间及降低不良反应等^[4-5]。但是,目前尚未检索到关于蓝光照射同时联用双歧杆菌活菌制剂和茵栀黄口服制剂的循证医学研究,对该治疗方案的临床推广确实循证医学证据。鉴于此,本文采用Meta-分析法,分别以空白对照、双歧杆菌活菌制剂和茵栀黄口服制剂为对照,对茵栀黄口服给药联用双歧杆菌活菌制剂治疗新生儿黄疸进行系统评价,为其临床推广提供循证医学证据。

1 方法与资料

1.1 文献纳入及排除标准

1.1.1 研究对象 经确诊符合新生儿黄疸诊断标准^[2],并排除患有先天性传染疾病、严重心肝肾脏功能不全及严重免疫功能缺陷的患儿,患儿的性别、发病日龄、出生时体质量、胎龄等均不限。

1.1.2 文献类型 设盲或不设盲的临床随机对照研究(RCT),且一般资料齐全,组间具有可比性。语种设定为英文和中文。

1.1.3 干预方案 将纳入患儿随机分为对照组和观察组,所有患儿均予以蓝光照射治疗等常规治疗,对照组在常规治疗的基础上予以空白对照、茵栀黄口服制剂或常规治疗联用双歧杆菌活菌制剂,观察组在常规治疗基础上予以茵栀黄口服制剂联用双歧杆菌活菌制剂。

1.1.4 评价指标 痊愈率(新生儿皮肤黄染完全消退,血清总胆红素水平降至正常)、黄疸消退时间、日均胆红素下降值、不良反应发生(ADR)率。

1.1.5 排除标准 对照组和观察组患儿一般资料

无可比性的文献、无法提取有效数据的文献、重复发表的文献、研究药物不符合本研究的文献及综述类文献。

1.2 文献检索策略

检索PubMed、Embase、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文期刊全文数据库(VIP)和万方数据库,以茵栀黄颗粒、茵栀黄口服液、双歧杆菌活菌制剂、新生儿、黄疸、为中文检索词,以Yinzhihuang Granule、Yinzhihuang Oral Preparation、Bifidobacteria Preparation、newborn、jaundice为英文检索词,所有数据库的检索时限均为2000年1月—2018年12月,并辅以手工检索和文献追溯等方法,收集国内外公开发表的茵栀黄口服给药联用双歧杆菌活菌制剂治疗新生儿黄疸的随机对照研究。

1.3 文献筛选及有效数据提取

将本研究者分为两组,由每组的2名研究者共同对文献资料进行阅读,按既定的纳入排除标准进行筛选,对存在的争议的文献先由组内研究者自行协商决定,对存在意见分歧的文献由所有研究者共同研究决定,最终决定是否纳入该文献。对符合纳入标准的文献按设计好的Excel表格提取研究者姓名、发表年份、发表期刊、对照组干预方案、茵栀黄和双歧杆菌活菌制剂的口服剂型及用法用量、用药时间、结局指标等内容。

1.4 文献质量评价标准

使用Cochrane系统评价手册5.1.0^[6]对纳入RCT进行质量评价,评价内容包括随机序列生成方法、分配隐藏方法、盲法实施方法、数据完整性、报告偏倚和其他偏倚。由两位评价员对纳入研究独立进行方法学质量评价,如遇分歧则与第三方讨论解决。

1.5 统计学方法

应用Rev Man 5.3软件进行Meta-分析。计数资料采用比值比(RR)进行统计,计量资料采用均数差(MD)进行统计,均以95%可信区间(95%CI)表示。采用 χ^2 检验分析各研究间的异质性,同时采用 I^2 对异质性进行定量分析,如 $I^2 < 50\%$,表明各亚组间无显著异质性,各亚组间可以合并分析,采用固定效应模型(FE)进行统计学评价;如 $I^2 \geq 50\%$,表明各亚组间存在显著异质性,则采用随机效应模

型(RE)进行统计学分析。检验水准为 $P<0.05$ 。纳入样本量 >10 的结局指标采用绘制倒漏斗图评价发表偏倚性。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照检索策略初步检索到相关文献165篇,软件去重32篇,手工去重19篇;根据纳入及排除标准对剩余的114篇文献通过阅读题目及摘要后剔除排除73篇,进一步阅读全文后剔除22篇文献,排除试

验不严谨、数据缺失文献5篇,最终纳入的研究为14篇RCTs,均为中文文献。

2.2 纳入研究基本信息

共纳入14项RCTs,计2 014例新生儿,其中观察组1 042例、对照组972例。纳入研究的对照组4篇^[7,9,17,19]为空白对照、3篇^[10,13,15]为双歧杆菌活菌制剂、7篇^[8,11-12,14,16,18,20]为茵栀黄口服制剂;2篇^[7,12]用药时间为3 d、1篇^[15]为4 d、5篇^[10-11,16-18]为5 d和6篇^[8-9,13-14,19-20]为7 d。纳入研究得基本特征见表1。

表1 纳入研究基本特征

Table 1 General information of included studies

纳入研究	组别	n/例	男/例	日龄/d	出生体质量/kg	治疗方案	疗程/d	评价指标
张 赤 ^[7]	对照	172	90	1.8~41.5	3.1±0.9	空白对照	3	②③
2011	观察	186	102	1.5~42	3.1±0.9	双歧杆菌四联活菌片0.5 g、2次/d+茵栀黄颗粒1 g、3次/d		
陈 艳 ^[8]	对照	133	72	1.6~26.5	3.1±0.9	茵栀黄颗粒1 g、3次/d	7	②③
2012	观察	150	78	1.5~25.5	3.1±0.9	双歧杆菌三联活菌胶囊105 mg、2次/d+茵栀黄颗粒1 g、3次/d		
吴其森 ^[9]	对照	30	34	1~28	2.7±0.25	空白对照	7	②③
2014	观察	30				双歧杆菌三联活菌片0.5 g、3次/d+茵栀黄颗粒1.5 g、3次/d		
钟晓波 ^[10]	对照	59	37	0~28	3.7±0.4	双歧杆菌三联活菌散0.5 g、2次/d	5	①③
2015	观察	58	35	0~28	3.7±0.38	双歧杆菌三联活菌散0.5 g、2次/d+茵栀黄颗粒1 g、3次/d		④
沈向梅 ^[11]	对照	40	47	1~9	—	茵栀黄口服液5 mL、2次/d	5	①④
2015	观察	40				双歧杆菌三联活菌胶囊0.5 g、2次/d+茵栀黄口服液5 mL、2次/d		
丁祥华 ^[12]	对照	40	18	—	—	茵栀黄口服液5 mL、2次/d	3	③
2015	观察	40	20	—	—	双歧杆菌三联活菌散0.5 g、2次/d+茵栀黄口服液5 mL、2次/d		
梅玲华 ^[13]	对照	57	31	11.3±2.4	—	双歧杆菌三联活菌散0.5 g、2次/d	7	①③
2015	观察	57	34	11.6±2.7	—	双歧杆菌三联活菌散0.5 g、2次/d+茵栀黄颗粒0.75 g、3次/d		
张慧娟 ^[14]	对照	41	21	0~36	—	茵栀黄颗粒1 g、3次/d	7	①③
2016	观察	41	18	0~37	—	双歧杆菌三联活菌胶囊105 mg、2次/d+茵栀黄颗粒1 g、3次/d		④
段光敏 ^[15]	对照	40	21	—	2.8±1.3	双歧杆菌四联活菌片0.5 g、2次/d	4	①②
2016	观察	80	46	—	2.9±1.2	双歧杆菌四联活菌片0.5 g、2次/d+茵栀黄口服液5 mL、2次/d		③④
向 芬 ^[16]	对照	90	58	3~28	—	茵栀黄口服液3 mL、3次/d	5	①③
2016	观察	90	60	5~25	—	双歧杆菌三联活菌散0.5 g、3次/d+茵栀黄口服液3 mL、3次/d		
罗 菁 ^[17]	对照	100	58	1~32	3.6±1.1	空白对照	5	①②
2017	观察	100	59	1~30	3.6±0.9	双歧杆菌三联活菌散0.5 g、2次/d+茵栀黄口服液5 mL、2次/d		③④
徐拔群 ^[18]	对照	48	23	8±0.9	3.2±1.1	茵栀黄口服液3 mL、3次/d	5	①②
2017	观察	48	26	7±1.3	3.1±0.8	双歧杆菌三联活菌散1 g、1次/d+茵栀黄口服液3 mL、3次/d		③
马丽平 ^[19]	对照	76	39	1~14	3.3±0.4	空白对照	7	①②
2018	观察	76	39	1~16	3.5±0.4	双歧杆菌四联活菌片0.25 g、3次/d+茵栀黄颗粒1 g、3次/d		③④
王少华 ^[20]	对照	46	19	1~28	3.1±0.4	茵栀黄口服液3 mL、2次/d	7	①③
2018	观察	46	18	0~28	3.1±0.5	双歧杆菌三联活菌片0.25 g、2次/d+茵栀黄口服液3 mL、2次/d		④

—未提及;①-痊愈率;②-黄疸消退时间;③-日均胆红素下降值;④-ADR发生率

—not noted; ①-cure rate; ②-jaundice regression time; ③-daily average bilirubin decline; ④-ADR incidence

2.3 纳入研究的方法学评价

纳入的14项研究中,5项^[8,10,14,17,19]采用随机数字表法,1项^[18]采用随机抽签法,其余均不清楚;1项研究^[14]对患者与研究者使用盲法,其余均不清楚;所有研究均未提及分配隐藏;所有研究的数据均完整;所有研究的选择性报告结果和其他偏倚来源均不清楚。纳入文献的方法学评价结果见表2。

2.4 Meta-分析结果

2.4.1 痊愈率 共纳入10篇文献^[10,12-20],各文献间无异质性($P=0.93, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,见图1。Meta-分析结果显示,观察组治愈率大于对照组,差异有统计学意义 $[RR=0.68, 95\%CI(0.62, 0.76), P<0.01]$ 。按对照组治疗方案进行亚组分析:(1)空白对照纳入2篇文献^[17,19],各文献间无异质性($P=0.44, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta-分析,结果显示观察组治愈率大于对照组,差异有统计学意义 $[RR=0.61, 95\%CI(0.48, 0.79), P<0.01]$ 。(2)双歧杆菌活菌制剂纳入3篇文献^[10,13,15],各文献间无异质性($P=0.82, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta-分析,结果显示观察组治愈率大于对照组,差异有统计学意义 $[RR=0.74, 95\%CI(0.64, 0.85), P<0.01]$ 。(3)茵栀黄口服制剂纳入5篇文献^[12,14,16,18,20],各文献间无异质性($P=0.92, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta-分析,结果显示观察组治愈率大于对照组,差异有统计学意义 $[RR=0.68, 95\%CI(0.57, 0.81), P<0.01]$ 。

2.4.2 黄疸消退时间 共纳入8篇文献^[7-9,12,15,17-19],各文献间无异质性($P=0.07, I^2=46\%$),采用固定效应模型进行分析,见图2。Meta-分析结果显示,观察组黄疸消退时间小于对照组,差异有统计学意义 $[MD=1.97, 95\%CI(1.77, 2.17), P<0.01]$ 。按对照组治疗方案进行亚组分析:(1)空白对照纳入4篇文献^[7,9,17,19],各文献间无异质性($P=0.29, I^2=20\%$),采用固定效应模型进行Meta-分析,结果显示观察组黄疸消退时间小于对照组,差异有统计学意义 $[MD=2.24, 95\%CI(1.93, 2.55), P<0.01]$ 。(2)双歧杆菌活菌制剂只有1篇文献^[15],观察组黄疸消退时间小于对照组,差异有统计学意义 $[MD=1.60, 95\%CI(1.24, 1.96), P<0.01]$ 。(3)茵栀黄口服制剂纳入3篇文献^[8,12,18],各文献间无异质性($P=0.34, I^2=8\%$),采用固定效应模型进行Meta-分析,结果显示观察组黄疸消退时间小于对照组,差异有统计学意义 $[MD=1.98, 95\%CI(1.61, 2.35), P<0.01]$ 。

2.4.3 日均黄疸下降值 共纳入14篇文献^[7-20],各文献间无异质性($P=0.33, I^2=11\%$),采用固定效应模型进行分析,见图3。Meta-分析结果显示观察组日均黄疸下降值大于对照组,差异有统计学意义 $[MD=10.64, 95\%CI(9.07, 12.20), P<0.01]$ 。按对照组治疗方案进行亚组分析:(1)空白对照纳入4篇文献^[7,9,17,19],各文献间无异质性($P=0.53, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta-分析,结果显示观察组日均黄疸下降值大于对照组,差异有统计学意义 $[MD=$

表2 纳入文献质量评价结果
Table 2 Quality evaluation of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法		数据完整性	选择性报告结果	其他偏倚性
			患者与研究者	结局测量者			
张 赤 ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
陈 艳 ^[8]	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
吴 其 ^[9]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
钟晓波 ^[10]	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
沈向梅 ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
丁祥华 ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
梅玲华 ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
张慧娟 ^[14]	随机数字表	不清楚	是	否	完整	不清楚	不清楚
段光敏 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
向 芬 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
罗 菁 ^[17]	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
徐拔群 ^[18]	随机抽签法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
马丽平 ^[19]	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
王少华 ^[20]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚

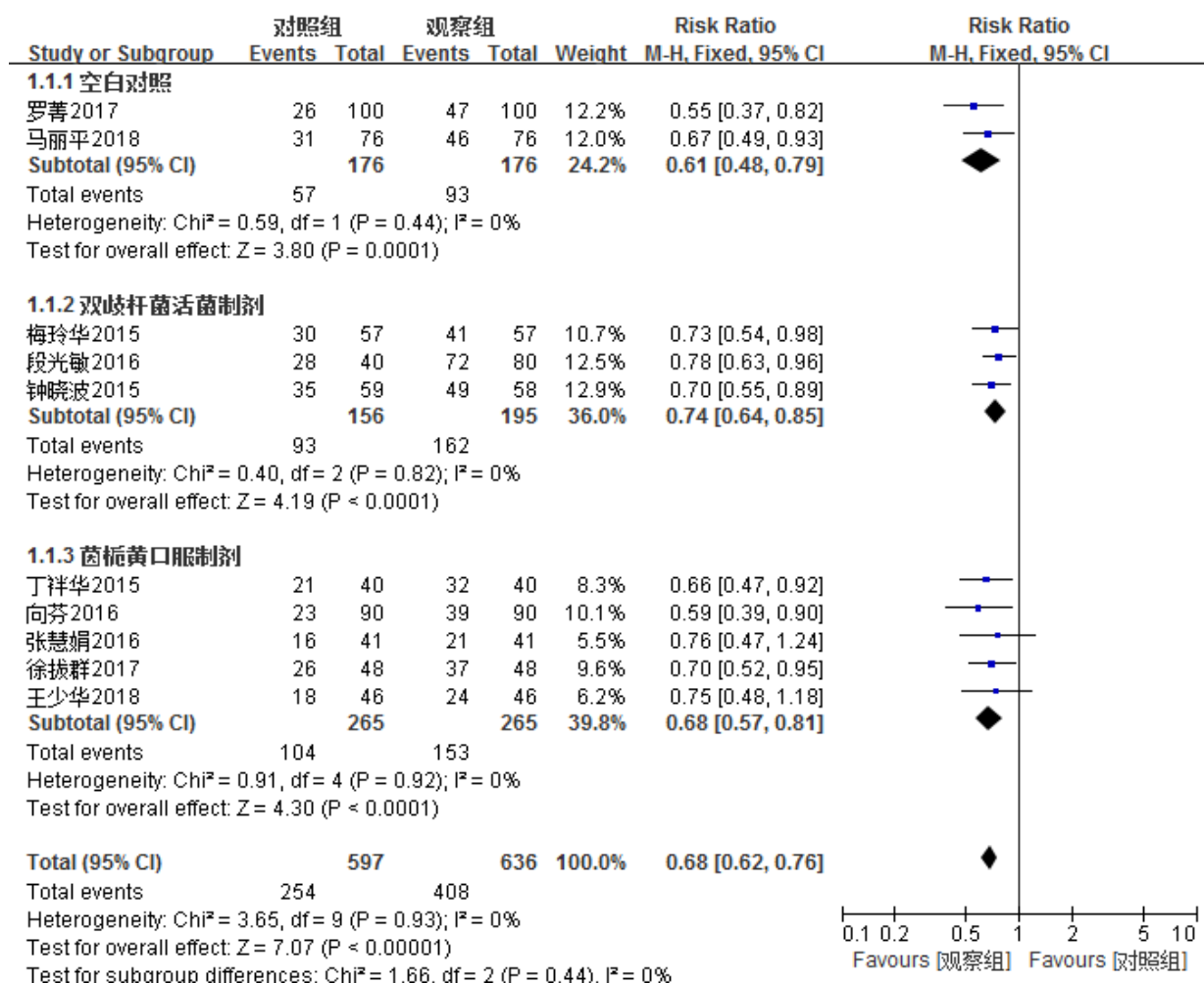


图1 治愈率的Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis of cure rate

11.46, 95%CI(8.97, 13.95), $P < 0.01$ 。 (2) 双歧杆菌活菌制剂纳入3篇文献^[10, 13, 15], 各文献间无异质性($P = 0.72$, $I^2 = 0$), 采用固定效应模型进行Meta-分析, 结果显示观察组日均黄疸下降值大于对照组, 差异有统计学意义[MD=12.46, 95%CI(9.60, 15.33), $P < 0.01$]。 (3) 茵栀黄口服制剂纳入7篇文献^[8, 11-12, 14, 16, 18, 20], 各文献间无异质性($P = 0.44$, $I^2 = 0$), 采用固定效应模型进行Meta-分析, 结果显示观察组日均黄疸下降值大于对照组, 差异有统计学意义[MD=7.77, 95%CI(4.93, 10.61), $P < 0.01$]。

2.4.4 ADR发生率 共纳入7篇文献, 各文献间无异质性($P = 0.99$, $I^2 = 0$), 采用固定效应模型进行分析, 见图4。Meta-分析结果显示观察组ADR发生率小于对照组, 差异有统计学意义[RR=1.96, 95%CI(1.23, 3.13), $P < 0.01$]。按对照组治疗方案进行亚组分析: (1) 空白对照纳入2篇文献^[17, 19], 各文献间无异质性($P = 0.86$, $I^2 = 0$), 采用固定效应模型进行Meta-分析, 结果显示观察组ADR发生率小于

对照组, 差异有统计学意义[RR=2.51, 95%CI(1.12, 5.66), $P = 0.03$]。 (2) 双歧杆菌活菌制剂纳入2篇文献^[10, 15], 各文献间无异质性($P = 0.92$, $I^2 = 0$), 采用固定效应模型进行Meta-分析, 结果显示观察组ADR发生率与对照组无统计学差异[RR=1.45, 95%CI(0.62, 3.39), $P > 0.05$]。 (3) 茵栀黄口服制剂纳入3篇文献^[11, 14, 20], 各文献间无异质性($P = 0.98$, $I^2 = 0$), 采用固定效应模型进行Meta-分析, 结果显示观察组ADR发生率与对照组无统计学差异[RR=1.98, 95%CI(0.90, 4.33), $P > 0.05$]。

2.5 发表偏倚性分析

以治愈率和日均胆红素下降值绘制倒漏斗图, 见图5、6。结果显示图形左右对称, 大部分数据点均分布于倒漏斗图的中上部, 提示发表偏倚较小, 结果较可靠。

3 讨论

3.1 茵栀黄联用双歧杆菌制剂治疗新生儿黄疸的理论基础

新生儿黄疸主要原因为新生儿胆红素运送能

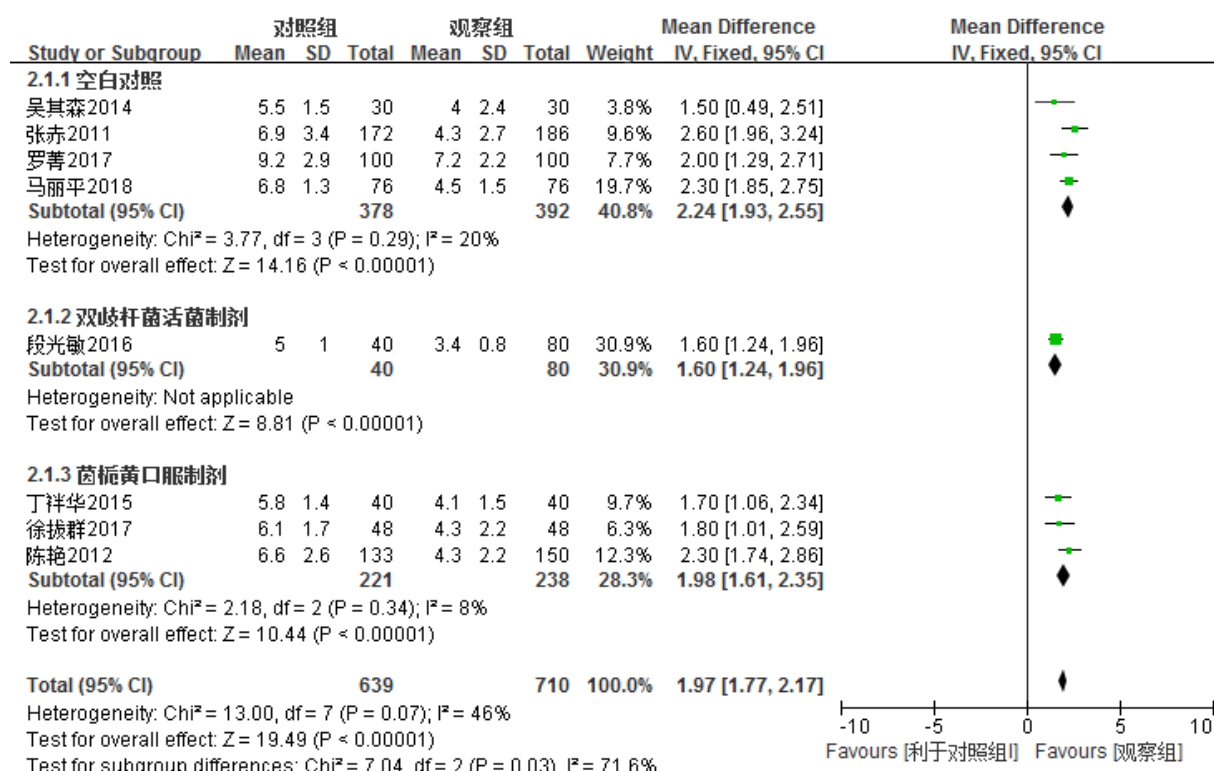


图2 黄疸消退时间的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis of jaundice regression time

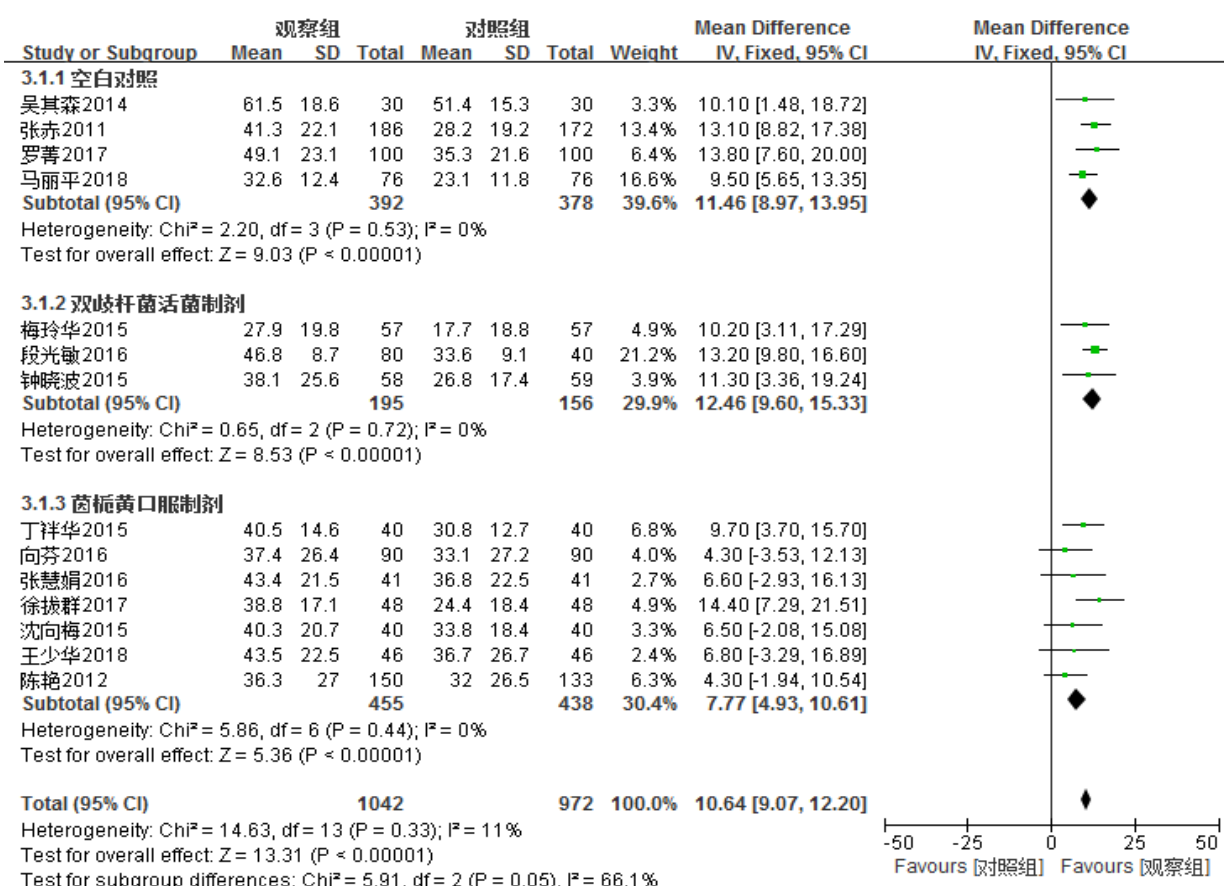


图3 日均黄疸下降值的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis of daily average bilirubin decline

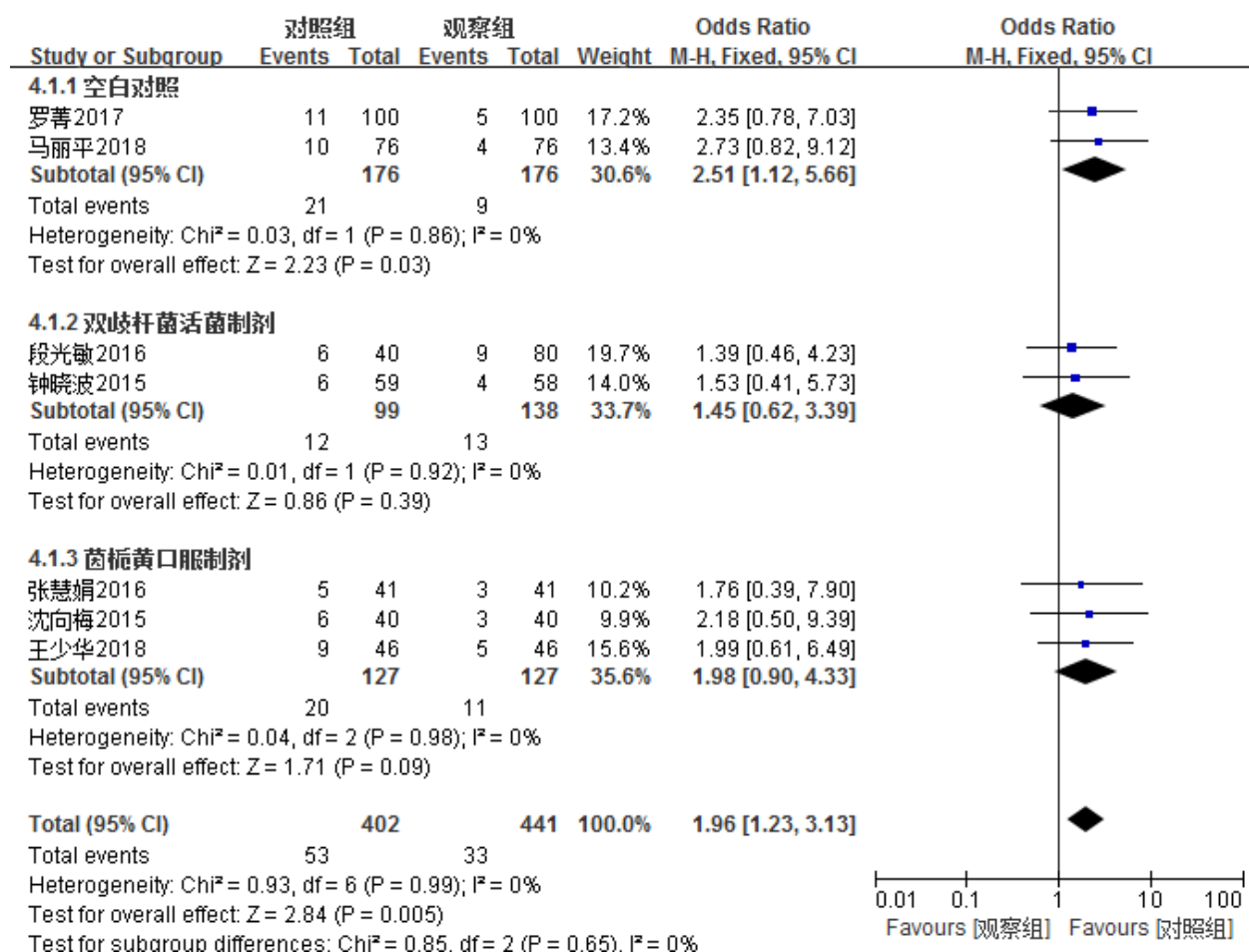


图4 两组ADR发生率的Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis of ADR incidence between two groups

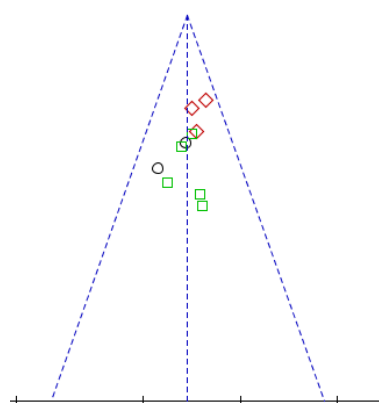


图5 痊愈率的倒漏斗图

Fig. 5 Inverted funnel plot of cure rate

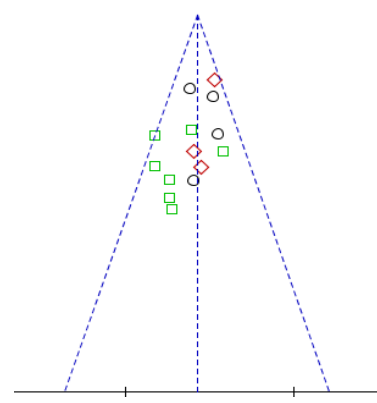


图6 日均胆红素下降值的倒漏斗图

Fig. 6 Inverted funnel plot of daily average bilirubin decline

力相对不足,新生儿肝酶系统发育不完善,肝脏细胞摄取代谢未结合胆红素能力差,胆红素结合受到影响,使胆红素排出受到障碍;其次,与胆红素肝肠循环有关, β -葡萄糖醛酸苷酶(β -GD)是参与胆红素肝肠循环的重要酶,能分解结合胆红素的胆红素拟葡萄糖醛酸酯键,使其转换为未结合胆红素,小肠能将未结合胆红素吸收进入血循环而加重黄

疸^[21-22]。茵栀黄为纯中药制剂,其有效成分为绿原酸、栀子苷和黄芩苷,能诱导酶系统促进对胆红素的摄取、结合和排泄,同时具有促进肠蠕动、增加胆红素排泄的作用^[7]。双歧杆菌活菌制剂能调节肠道菌群,减少胆红素生成,维持正常肠蠕动促进胆红素排泄,降低肠道内 β -GD活性,减少胆红素肝肠循环及提高肝脏结合胆红素的能力^[23]。理论上来

说,茵栀黄与双歧杆菌活菌制剂的作用机制不同,二者联用具有协同作用。

3.2 茵栀黄制剂用药安全性分析

目前,供临床使用的茵栀黄有注射剂和口服制剂,其中注射剂由于易诱发过敏性休克的严重ADR,CFDA于2016年发布修改茵栀黄注射剂说明书的通知,要求禁用于新生儿、婴幼儿^[24]。目前尚未检索到关于茵栀黄口服制剂致过敏性休克的严重ADR的报道,CFDA也未对明确规定茵栀黄口服制剂用于新生儿、婴幼儿。韩珊珊等^[25]对茵栀黄口服制剂治疗新生儿黄疸的有效性和安全性进行循证医学研究,结果显示茵栀黄口服液的ADR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ADR。因此,本文对茵栀黄口服制剂联用双歧杆菌活菌制剂治疗新生儿黄疸进行系统评价。但考虑中成药制剂成分复杂,制剂工艺尚不完善,加之新生儿各组织器官发育尚不成熟、机体免疫力低下,新生儿是中药制剂致ADR的高发人群之一,建议在临床实践中,存在直系亲属家族过敏史的患儿慎用,必要时做好预防发生过敏反应的抢救措施。

3.3 茵栀黄联用双歧杆菌制剂治疗新生儿黄疸的循证医学研究

本文共纳入14项研究,2 014例新生儿黄疸患儿。研究结果显示观察组的黄疸消退时间、日均黄疸下降值及痊愈率均优于对照组($P<0.01$),按对照组治疗方法不同进行亚组分析显示,研究结果均相同,提示茵栀黄口服制剂联用双歧杆菌活菌制剂减少胆红素生成和加速胆红素排出等均优于空白对照、单用茵栀黄口服制剂或双歧杆菌制剂。在安全性方面,近年来研究发现,蓝光照射等常规治疗易使患儿出现发热、皮疹、腹泻等不良反应。本研究显示,观察组ADR发生率小于对照组($P<0.01$),按对照组治疗方法不同进行亚组分析显示,观察组ADR发生率小于空白对照,但与单用茵栀黄口服制剂或双歧杆菌制剂比较无显著性差异($P>0.05$),与文献报道基本一致^[4-5],提示降低ADR发生率与茵栀黄口服制剂和双歧杆菌活菌制剂可能相关,由于纳入研究的茵栀黄、双歧杆菌活菌制剂的用法用量和疗程不完全相同,此结论需谨慎对待。此外,由于新生儿各器官组织发育尚不完善。存在免疫力低下,文献报道,免疫力水平与新生儿黄疸存在相关性,其中细胞免疫在免疫系统中发挥着重要的作用,T淋巴细胞亚群的情况可以反映出免疫功能

的情况^[26]。罗菁等^[17]和周淑娣等^[27]均报道,茵栀黄口服制剂联用益生菌制剂可显著提高患儿免疫力水平。

3.4 本研究的局限性

本研究的局限性包括以下4点:(1)纳入研究文献数量较少、且样本量小,影响结果可靠性;(2)纳入研究的质量不高,纳入文献中有8项研究未说明随机序列产生方法,13项研究未报告是否实施盲法,所有研究均未报告分配隐藏方法,存在选择性偏倚、实施偏倚较大的可能性;(3)纳入研究的茵栀黄口服剂型、双歧杆菌活菌制剂组成及用法用量、疗程不统一,存在一定临床异质性,可能影响结果的可靠性;(4)仅检索中、英文公开发表文献,存在潜在发表偏倚。

综上所述,在常规治疗的基础上,茵栀黄口服制剂联用双歧杆菌活菌制剂治疗新生儿黄疸优于空白对照、单用茵栀黄口服制剂或双歧杆菌活菌制剂,安全性优于空白对照,与茵栀黄口服制剂和双歧杆菌活菌制剂相当。

参考文献

- [1] 魏兵,岳冬梅,陈传喆,等.复合营养素辅助光疗治疗新生儿黄疸的多中心临床研究[J].国际儿科学杂志,2018,45(7):551-554.
- [2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组.新生儿黄疸诊疗原则的专家共识[J].中华儿科杂志,2010,48(9):685-686.
- [3] Kara S, Yalalzakaya Z, Yeniaras A, et al. Ocular findings on follow-up in children who received phototherapy for neonatal jaundice [J]. J Chin Med Assoc, 2017, 80(11): 729-732.
- [4] 唐文,谭建玲,贾亮亮,等.茵栀黄口服液辅助治疗新生儿黄疸有效性和安全性的系统评价[J].中国药房,2016,27(12):1638-1641.
- [5] 李豪,杨永志,杨蓉,等.双歧杆菌三联活菌胶囊/散治疗新生儿黄疸临床疗效的Meta分析[J].中国微生态学杂志,2016,28(10):1143-1148.
- [6] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.[EB/OL].[2018-08-17]. <http://handbook.cochrane.org>.
- [7] 张赤,刘汉楚,吴宁,等.双歧杆菌四联活菌片联合茵栀黄颗粒治疗新生儿黄疸的疗效观察[J].中国药房,2011,22(16):1482-1483.
- [8] 陈艳,郑意楠.茵栀黄及双歧杆菌三联活菌辅助光照治疗新生儿黄疸疗效分析[J].中国全科医学,2012,15(7):2480-2482.
- [9] 吴其森.双歧杆菌乳杆菌三联活菌片和茵栀黄颗粒辅

- 助治疗新生儿高胆红素的临床观察 [J]. 药物生物技术, 2014, 21(6): 561-562.
- [10] 钟晓波. 茵栀黄颗粒联合间隙蓝光照射佐以双歧杆菌三联活菌治疗新生儿黄疸临床分析 [J]. 中药材, 2015, 38(3): 643-644.
- [11] 沈向梅. 金双歧、茵栀黄与蓝光照射治疗新生儿高胆红素血症临床研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(2): 203-204.
- [12] 丁祥华. 茵栀黄联合双歧杆菌三联活菌散治疗新生儿黄疸中的效果观察 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 297-298.
- [13] 梅玲华, 刘增芳, 贺兆平. 茵栀黄颗粒联合培菲康散剂治疗新生儿高胆红素血症疗效分析及对患儿心肌酶、降钙素原的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(5): 27-29.
- [14] 张慧娟, 王翠霞, 董一慧, 等. 茵栀黄联合三联活菌治疗新生儿黄疸的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(19): 1742-1745.
- [15] 段光敏. 茵栀黄口服液联合间隙蓝光照射佐以双歧杆菌三联活菌治疗新生儿黄疸的临床观察 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(11): 38-71.
- [16] 向 芬. 双歧杆菌三联活菌散联合茵栀黄口服液治疗新生儿黄疸疗效观察 [J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(7): 30-32.
- [17] 罗 菁, 卢洪萍. 茵栀黄口服液联合培菲康对新生儿黄疸的疗效及对 T 细胞亚群的影响 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(3): 463-465.
- [18] 徐拔群, 吕海涛, 张立春. 双歧杆菌三联活菌散辅助治疗足月新生儿黄疸的疗效分析 [J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(1): 26-28.
- [19] 马丽平. 双歧杆菌四联活菌片联合茵栀黄颗粒对新生儿黄疸的疗效 [J]. 河南医学研究, 2018, 27(20): 3765-3766.
- [20] 王少华, 周信英, 何国芳. 茵栀黄口服液联合三联活菌治疗新生儿黄疸临床疗效及其对血清总胆汁酸、转铁蛋白和 C-反应蛋白的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(16): 3711-3714.
- [21] 侯 皓. 双歧杆菌四联活菌片联合茵栀黄治疗新生儿黄疸疗效的评价与分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(6): 45-47.
- [22] 姚丛月, 李 华, 徐佳焱, 等. β 葡萄糖醛酸苷酶与母乳性黄疸关系的研究 [J]. 中华围产医学杂志, 2006, 9(1): 43-44.
- [23] 凌瑶君, 逯 军. 益生菌辅助治疗新生儿黄疸作用机制的研究进展 [J]. 山东医药, 2017, 57(33): 107-110.
- [24] 国家药品监督管理局药品评价中心, 国家药品不良反应监测中心. 总局关于修订茵栀黄注射液说明书的公告 [EB/OL]. (2016-09-23)[2018-09-23]. <http://www.cdradr.org.cn>.
- [25] 韩姗姗, 陈文霞, 苏素静, 等. 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 [J]. 中成药, 2019, 41(2): 321-326.
- [26] Atikan B Y, Koroglu O A, Yalaz M, et al. Perforated appendicitis after intravenous immunoglobulin therapy in a term neonate with haemolytic jaundice [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2015, 25(4): 296-298.
- [27] 周淑娣, 邹美姣. 茵栀黄颗粒联合布拉氏酵母菌散治疗新生儿黄疸及对 T 细胞亚群的影响 [J]. 广东医学, 2018, 39(4): 2225-2228.