

· 论著 ·

新生儿高胆红素血症患儿肠道菌群分布情况及相关因素分析*

张纪华* 缙灵山 闫俊梅 王增芹 李倩倩

徐州市妇幼保健院 (江苏 徐州 221000)

【摘要】目的 对新生儿高胆红素血症(HNB)的肠道菌群分布情况进行分析,并探索新生儿诱发HNB的危险因素。方法 将2021年12月至2022年12月我院收治的200例新生儿HNB患儿纳入本研究的观察组,同期选择120例非HNB新生儿作为对照组。对两组新生儿的临床资料进行分析,比较两组的大肠埃希菌、双歧杆菌、乳杆菌分布情况,且应用多因素回归分析观察HNB的独立危险因素。结果 两组的胎龄、羊水污染、胎膜早破、头颅出血、分娩方式、喂养方式、缺氧、溶血ABO、双歧杆菌、大肠埃希菌、乳杆菌水平相比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。经Logistic回归分析显示,胎龄 <37 周、羊水污染、胎膜早破、头颅出血、剖宫产、人工喂养、缺氧、双歧杆菌减少、溶血ABO、乳杆菌减少、大肠埃希菌增加是新生儿HNB诱发的独立危险因素,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 新生儿HNB的诱发危险因素多样,胎龄 <37 周、羊水污染、胎膜早破、头颅出血、剖宫产、溶血ABO、人工喂养、缺氧、双歧杆菌减少、乳杆菌减少、大肠埃希菌增加均会增加HNB发生风险。

【关键词】新生儿;高胆红素血症;肠道菌群分布情况;危险因素

【中图分类号】R722

【文献标识码】A

【基金项目】徐州市卫生健康委科技项目(XWKYHT20210544)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.08.023

Analysis of Intestinal Flora Distribution and Related Factors in Children with Neonatal Hyperbilirubinemia*

ZHANG Ji-hua*, GOU Ling-shan, YAN Jun-mei, WANG Zeng-qin, LI Qian-qian.

Xuzhou Maternal and Child Health Hospital, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

Abstract: Objective The intestinal flora distribution of neonatal hyperbilirubinemia (HNB) was analyzed, and the risk factors of HNB were induced in probe newborns. **Methods** 200 newborns with HNB admitted to our hospital from December 2021 to December 2022 were included in the observation group of this study, while 120 non HNB newborns were selected as the control group during the same period. Clinical data of the two neonatal groups were analyzed to compare the distribution of *E. coli*, *Bifidobacterium*, and *Lactobacillus*, and multivariate regression analysis was applied to observe the independent risk factors of HNB. **Results** The levels of gestational age, sheep water pollution, premature rupture of fetal membrane, cranial hemorrhage, delivery mode, feeding mode, hypoxia, ABO, bifidobacteria, *Escherichia coli*, and *Lactobacillus* were significant ($P<0.05$). The Logistic regression analysis showed that gestational age <37 weeks, sheep water pollution, premature rupture of membranes, cranial hemorrhage, cesarean section, artificial feeding, hypoxia, decreased bifidobacteria, haemolyzed ABO, decreased *Lactobacillus*, and increased *Escherichia coli* were independent risk factors for neonatal HNB, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** The inducing risk factors for neonatal HNB are diverse, including gestational age <37 weeks, sheep water pollution, premature rupture of membranes, cranial hemorrhage, cesarean section, hemolysis ABO, artificial feeding, hypoxia, decreased bifidobacterium, decreased *Lactobacillus*, and increased *Escherichia coli* all increase the risk of HNB.

Keywords: Neonates; Hyperbilirubinemia; Distribution of Intestinal Flora; Risk Factors

新生儿高胆红素血症(Neonatal Hyperbilirubinemia, HNB)是指新生儿体内胆红素水平升高,超过正常水平的一种疾病^[1]。在临床上,HNB是非常常见的,特别是早产儿或低出生体重儿更容易出现这种情况。近年来,随着肠道菌群研究的深入,越来越多的研究表明,肠道菌群与新生儿HNB之间存在着一定的联系^[2]。因为肠道中的细菌可以通过多种途径来影响胆红素的代谢和排泄。一些研究表明^[3],新生儿的肠道菌群分布可能会受到多种因素的影响,如母亲生活方式、胎儿宫内环境、出生方式、喂养方式等。这些因素会直接或间接地影响新生儿肠道菌群分布的稳定性和多样性,从而影响到胆红素代谢和排泄。鉴于此,本文将我院收治的新生儿HNB患儿纳入本研究的观察组,且同期选择非黄疸新生儿作为研究对照,旨在探究新生儿HNB肠道菌群分布情况及相关因素分析,期望为HNB的临床诊治提供参考依据。结果如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 将2021年12月至2022年12月我院收治的200例新生儿HNB患儿纳入本研究的观察组,同期选择120例非HNB新生儿作为对照组。观察组中,男105例,女95例,日龄1~9天,平均日龄 (4.21 ± 2.89) d;对照组中,男75例,女45例,日龄

2~7d,平均日龄 (4.35 ± 2.91) d。两组组间相比较未见统计学意义($P>0.05$)。

观察组纳入标准:与新生儿HNB诊断标准相符^[4];单胎,产后1个月存活;产妇围生期资料完整。观察组排除标准:消化道畸形;胆道疾病;乙肝表面抗原阳性;先天性异常;出生缺陷;有抗生素服药史。本研究在患者、家属同意下开展,我院医院伦理委员会同意本研究。

1.2 方法 纳入的全部新生儿均对一般资料的收集,包括患儿的性别、年龄、是否羊水污染、是否胎膜早破、是否头颅出血、分娩方式、喂养方式及是否缺氧等。

检测两组的胆红素,对照组进行常规体检,要求采血。新生儿出生后,每天于早晚在前额与胸部开展胆红素的测定,应用经皮胆红素测定仪给予测量,且记录胆红素值,操作由同一名医生完成。采集两组新生儿入院时静脉血1mL,3000r/min离心,8min,血清胆红素水平应用全自动生化分析仪进行测量。采集新生儿粪便,采集时间于出生后第三天与第七天,应用无菌粪便盒进行采集,立刻转运至实验室,每管装1.5mL置于无菌EP管中,保存在 -80°C 的冰箱中待测。将粪便样本置于实验室超净的工作台上给予解冻,应用粪便基因组DNA试剂盒提取粪便中的DNA。检测DNA水平与吸光度,并放置在 -20°C 的冰箱中保存。粪便中

【第一作者】张纪华,男,副主任医师,主要研究方向:早产儿营养管理及新生儿高胆红素血症诊治。E-mail: 67490906@qq.com

【通讯作者】张纪华

的qRT-PCR引物序列应用实时荧光定量聚合酶链式反应法进行检测，并应用qRT-PCR仪器进行扩增，反应条件为90℃，10s；95℃，30s；60℃，20s；72℃，30s；40个循环。

1.3 统计方法 数据分析工具SPSS 22.0。肠道菌群分布情况以($\bar{x} \pm s$)表示，以t检验，一般资料单因素分析以n/%表示，以 χ^2 检验； $P<0.05$ ，表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料单因素分析 两组患者性别所占比相比较未见统计学差异($P>0.05$)；观察组的胎龄、羊水污染、胎膜早破、头颅出血、分娩方式、喂养方式、缺氧、溶血ABO与对照组相比较差异

可见统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 肠道菌群分布 观察组的双歧杆菌、乳杆菌明显低于对照组，大肠埃希菌明显高于对照组，两组相比较差异可见统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 高胆红素血症多因素Logistic回归分析 以观察组为因变量，将单因素分析中有显著差异的变量纳入多因素回归分析中，经Logistic回归分析显示，胎龄 <37 周、羊水污染、胎膜早破、头颅出血、剖宫产、人工喂养、缺氧、双歧杆菌、乳杆菌、大肠埃希菌、溶血ABO是新生儿HNB诱发的独立危险因素，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3、表4。

表1 两组患者一般资料单因素分析(n%)

项目		观察组(200例)	对照组(120例)	χ^2 值	P值
性别	男	105(52.50)	70(58.33)	1.030	0.310
	女	95(47.5)	50(41.67)		
胎龄	<37 周	76(38.00)	31(25.83)	4.988	0.026
	>37 周	124(62.00)	89(74.17)		
羊水污染	有	105(52.50)	48(40.00)	4.696	0.030
	无	95(47.50)	72(60.00)		
胎膜早破	有	137(68.5)	24(20.00)	70.570	<0.001
	无	63(31.50)	96(80.00)		
头颅出血	有	111(55.50)	8(6.67)	76.569	<0.001
	无	89(44.50)	112(93.33)		
分娩方式	剖宫产	121(60.50)	55(45.83)	7.539	0.006
	自然分娩	79(39.50)	75(54.17)		
喂养方式	母乳	32(16.00)	79(65.83)	82.211	<0.001
	人工	168(84.00)	41(34.17)		
缺氧	有	103(51.50)	10(8.33)	61.182	<0.001
	无	97(48.50)	110(91.67)		
ABO溶血	有	105(52.50)	8(6.67)	68.972	<0.001
	无	95(47.50)	112(93.33)		

表2 两组肠道菌群分布情况比较

组别	例数	双歧杆菌	乳杆菌	大肠埃希菌
观察组	200	7.91 ± 0.57	8.63 ± 0.69	7.11 ± 0.58
对照组	120	9.33 ± 0.96	8.95 ± 1.05	6.13 ± 0.32
t值		16.609	3.287	17.014
P值		<0.001	0.001	<0.001

表3 高胆红素血症的多因素赋值表

项目	赋值
组别	观察组=1，对照组=2
胎龄	<37 周=1， >37 周=1
羊水污染	有=1，无=2
胎膜早破	有=1，无=2
头颅出血	有=1，无=2
分娩方式	剖宫产=1，自然分娩=2
喂养方式	母乳=1，人工=2
缺氧	有=1，无=2
溶血ABO	有=1，无=2

表4 高胆红素血症的多因素回归分析

项目	B	S.E	显著性	OR(95%CI)
胎龄	1.951	2.011	0.000	7.034(0.137~362.426)
羊水污染	0.610	1.817	0.000	1.840(0.052~64.816)
胎膜早破	2.007	1.744	0.000	7.438(0.244~227.121)
头颅出血	1.666	1.598	0.000	5.290(0.231~121.209)
分娩方式	3.449	1.696	0.000	31.477(0.664~1492.477)
喂养方式	-4.505	2.310	0.000	0.011(0.000~1.023)
缺氧	3.145	21.946	0.000	23.223(0.513~1052.097)
双歧杆菌	5.814	2.221	0.000	334.991(4.306~26058.918)
乳杆菌	1.589	1.037	0.000	4.901(0.642~37.438)
大肠埃希菌	-12.946	5.142	0.000	0.000(0.000~0.057)
溶血ABO	2.739	0.392	0.000	15.474(7.171~33.389)

3 讨论

新生儿HNB的菌群分布特点是：①常见细菌：新生儿HNB中最常见的细菌是肺炎克雷伯菌、大肠杆菌和产气荚膜梭菌。②变异菌群：新生儿肠道微生物群落具有较大的时空变异性，因此不同地区、不同季节、不同医院甚至不同科室的新生儿HNB的菌群分布都可能存在差异。③过度使用抗生素导致的异常：由于新生儿在出生后的一段时间内易感染，许多医生往往会采用过度使用抗生素的方式控制感染^[5]，这种做法会导致肠道菌群失衡，使得某些致病菌群比例升高。④先天免疫和母体影响：新生儿的肠道微生物群落发育尚未成熟，因此受到了母亲子宫内环境和母乳传递的影响。母亲的压力、饮食和生活环境也可能对肠道菌群的发育产生影响，从而影响新生儿的肠道菌群分布^[6]。

在HNB患者中，通常会观察到肠道微生物群落失调的现象，包括对有益菌和病原体数量的变化。这些变化包括肠内益生菌丰度下降，如双歧杆菌、乳酸菌、拟杆菌等种类的变化，以及肠内病原细菌数量的增加，例如大肠埃希菌、克雷伯氏菌等。本研究对200例HNB的肠道菌群分布情况进行了分析，结果显示，与对照组相比，观察组的大肠埃希菌水平更高，双歧杆菌与乳杆菌水平更低，且过高的 大肠埃希菌与过低的乳杆菌、双歧杆菌可能是增加HNB发生风险的 危险因素。在正常情况下，乳杆菌、双歧杆菌等有益菌群可协调肠道内环境、抑制有害细菌的生长，并产生有利于肠道吸收的物质，从而有助于减少胆红素在肠道内生成和吸收，有利于胆红素的排出^[7]。而大肠埃希菌等有害菌群会对肠道造成伤害，导致胃肠道功能紊乱，抑制有益菌群的生长，增加胆红素在肠道内的积累，从而增加HNB诱发风险。

而本文经单因素和多因素分析结果显示，溶血ABO、胎龄 <37 周、羊水污染、胎膜早破、头颅出血、剖宫产、人工喂养、缺氧是新生儿HNB诱发的独立危险因素。具体原因如下：第一，早产儿在胆红素的代谢和清除方面存在一定障碍，特别是在肝脏和肠道的功能尚未完全发育的情况下。第二，羊水污染、胎膜早破可以增加新生儿感染的风险^[8]。感染能够引起新生儿发生炎症

反应,并且可能导致胆红素水平升高。第三,剖宫产与自然分娩相比,胎儿对母体荷尔蒙的暴露时间更短,这可能导致胆红素合成速度较慢,从而影响胆红素代谢。第四,头颅出血可能影响中枢神经系统的发育,从而影响胆红素代谢和排泄^[9]。此外,头颅出血还会增加感染的风险,加重新生儿HNB的发病风险。第五,母乳喂养明显降低了新生儿发生HNB的风险。人工喂养可能导致新生儿营养不良、肠道菌群失调,从而增加HNB的风险^[10]。第六,缺氧是新生儿发生HNB的另一个危险因素。缺氧可引起新生儿体内代谢的异常,从而导致胆红素合成和排泄的功能异常。第七,在HNB患者中,溶血性链球菌是最常见的病原体之一。而ABO溶血病是由母亲与胎儿匹配不良的ABO血型共存导致的胎儿溶血现象。当母体感染了溶血性链球菌后,胎儿也容易感染并引起疾病。

HNHB病情危急,严重影响新生儿的生长发育及养育品质^[11],但此病可防可治,做到以下几点,可以有效降低新生儿HNHB发生风险,具体如下:①母乳喂养:母乳喂养有助于促进新生儿肠道蠕动和胆红素排泄,减少胆红素在体内的积累。②注意早期喂养:新生儿出生后应在2小时内开始喂养,并控制喂养时间和频率,避免出现营养不良和低血糖等情况。③观察产后黄疸情况:产后黄疸是新生儿HNHB的早期表现,家长和医护人员应密切观察新生儿的黄疸指数和一些其他症状的变化,及时采取必要的治疗措施^[12]。④定期进行产前检查:产妇应按时作产前检查,确保妊娠期的高血压、贫血、糖尿病等慢性疾病得到有效控制,减少新生儿HNHB的发生率。⑤提高孕妇保健意识:孕妇应注意休息和饮食、避免接触有害物质、减轻心理压力等,确保孕期的健康和正常发育。

综上所述,新生儿HNB的诱发危险因素多样,胎龄<37周、羊水污染、胎膜早破、头颅出血、剖宫产、人工喂养、缺氧、双歧杆菌减少、乳杆菌减少、大肠埃希菌增加均会增加HNB发生风险,临床需制定合理、有效的预防措施,以将HNB发生风险降至最低。

参考文献

- [1] 唐炜, 卢红艳, 孙勤, 等. 高胆红素血症新生儿肠道菌群特点及与 β -葡萄糖醛酸苷酶活性的相关性[J]. 中国当代儿科学杂志, 2021, 23(7): 677-683.
- [2] 甘珊, 段灵, 胡红兵. 新生儿高胆红素血症换血治疗用血情况分析[J]. 临床输血与检验, 2021, 23(2): 185-188.
- [3] 闫俊梅, 袁振亚, 李倩倩, 等. 早产儿高胆红素血症与肠道菌群的相关性[J]. 中国微生物生态学杂志, 2021, 33(10): 1155-1161.
- [4] 余倩, 郭金珍. 儿童广泛性发育障碍影响因素及其与新生儿高胆红素血症相关性分析[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(9): 1090-1093.
- [5] 涂阳阳, 刘泓, 原新慧, 等. 重度新生儿高胆红素血症并发急性胆红素脑病的影响因素分析[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(6): 516-520.
- [6] 韩明, 孙智勇, 高燕, 等. 振幅整合脑电图在新生儿高胆红素血症脑损伤患儿中的临床应用[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(12): 2777-2780.
- [7] 左蜀媛, 韩淑华. 新生儿高胆红素血症发病影响因素分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(5): 1054-1057.
- [8] 何碧瑜, 李佩茹, 杨维忠, 等. 溃疡性结肠炎患者炎症因子水平、肠道菌群分布及发病相关因素分析[J]. 华南预防医学, 2022, 48(2): 178-181.
- [9] 陈娟, 黄蓉, 胡文静. 不同病因的新生儿高胆红素血症换血治疗前后相关指标分析[J]. 临床输血与检验, 2022, 24(5): 596-599.
- [10] 黄英姿, 陈晚琴, 金爱琴, 等. 血清25-(OH)-D₃、 γ -GT、 β 2-MG水平与新生儿高胆红素血症患儿肾功能损伤及疾病严重程度关系[J]. 河北医药, 2021, 43(5): 697-700.
- [11] 王文辉, 江俊山, 胡越, 等. 阿克苏市和宜宾市汉族新生儿高胆红素血症相关因素对比研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(9): 1026-1029.
- [12] 张莉. 预防性护理对新生儿高胆红素血症发病率及护理满意度的影响分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 0(A02): 2662-2663.

(收稿日期: 2023-05-25)

(校对编辑：姚丽娜)

(上接第45页)

3 讨论

流行性感冒属于全球范围内的传染病,世卫组织统计数据^[6]显示,每年20%~30%的儿童患流行性感冒。流行性感冒发病迅速,传染性强,若治疗不及时,可能会并发脑炎、脓毒性休克等重症,甚至危及生命,故对流行性感冒应早发现、早诊断、早治疗。帕拉米韦是目前临床常用的神经氨酸酶抑制剂,其起效迅速,半衰期长,可持续抑制病毒释放,静脉给药途径也易让患儿接受。但感染流感病毒的患儿易出现夹滞、夹痰、夹惊,食纳欠佳等,单一的抗病毒药物疗效欠满意,故需探讨更优治疗方案^[7]。

中医学认为小儿脾常不足,脾胃虚弱,肺脾气虚,易出现饮食积滞;儿童流行性感冒常因为感受外邪,肺卫不固,肺气失宣,且儿童筋脉未盛,脏腑娇嫩,高热炽盛易出现惊惕;儿童脾常不足,在感受外邪后,易饮食停积,出现夹惊夹痰夹滞的证候^[8]。治疗原则是疏风解表,消食导滞,增强机体免疫力。小儿豉翘清热颗粒疏风解表、消食导滞、清热解毒、增强抗病能力,紧密呼应小儿流行性感冒风热夹滞证的病机特点。方中连翘疏散风热,清心泻火,能抑制流感病毒;淡豆豉解表宣热,可提高机体免疫力;栀子,青蒿清热解毒;柴胡与黄芩配合和解表里,两者共同抑制炎症因子的产生;荆芥、薄荷疏风散热发汗;槟榔、大黄、半夏、厚朴等药物消积导滞,调畅脾胃气机,增强机体康复能力。全方共奏疏风解表、清热导滞、止咳、抗病毒的功效^[9]。本研究中治疗后观察组症状消失时长、痊愈时长低于对照组,治疗有效率高于对照组,可见小儿豉翘清热颗粒联合帕拉米韦疗效为显著。分析其原因可能是中西医结合,在抗病毒的同时,还可清热导滞,调节全身气机,更利于驱邪外出,机体康复。

CRP是应急反应蛋白,其水平可以衡量急性炎症反应及康复的程度。IL-6、TNF- α 等炎症因子是反映机体炎症平衡的敏感指标。流感病毒刺激机体淋巴细胞和巨噬细胞等分泌TNF- α ,还可以诱导淋巴细胞、嗜酸性粒细胞分泌IL-6炎症因子。白细胞对防御病毒起主要作用,流行性感冒患儿病毒感染后,血常规相关指

标表现异常^[10], 研究发现, 治疗后观察组血常规相关指标优于对照组; 治疗后观察组患儿炎症因子CRP、IL-6、TNF- α 水平较治疗前都有所下降。分析其原因可能是观察组中西医结合抗病毒、抗炎的同时疏风解表、清热导滞, 能调节机体免疫力, 从而有效抑制流感病毒复制, 提高机体抗病能力, 缓解机体炎症应激反应, 促进患儿康复进程。

综上所述,在治疗儿童流行性感冒中,小儿豉翘清热颗粒联合帕拉米韦能迅速缓解临床症状,降低血清炎症因子CRP、IL-6、TNF- α 水平,使血常规相关指标恢复正常,疗效显著,值得被广泛推广。

参考文献

- [1] 刘心悦, 蒋荣猛. 儿童流行性感冒抗病毒药物研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(04): 313-316.
- [2] 陈圣洁, 戴兰芬, 李丹丹, 王乐, 李成玲, 蒋春颖. 帕拉米韦与奥司他韦治疗儿童流感病毒肺炎的成本-效果分析[J]. 中国医药, 2019, 14(02): 215-218.
- [3] 贾颖, 段庆宁, 张春红. 小儿豉翘清热颗粒联合热毒宁注射液治疗小儿疱疹性咽峡炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(04): 1054-1058.
- [4] 流行性感冒诊疗方案(2020年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(12): 1059-1063.
- [5] 李静, 王炳臣, 葛玲霞, 杨文敏, 荣华. 小儿豉翘清热颗粒联合磷酸奥司他韦颗粒治疗儿童流感的疗效及对炎症因子的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(06): 761-763.
- [6] 邢正, 付丹. 儿童流感病毒感染临床特点及重症病例危险因素分析[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(05): 376-379.
- [7] 陈圣洁, 徐梅先, 李成玲, 东蕾, 安志华. 帕拉米韦对比奥司他韦治疗流行性感冒合并热性惊厥患儿的药物经济学评价[J]. 中国药房, 2020, 31(01): 75-80.
- [8] 朱莉, 张鹏远, 刘冬, 武晓英. 小儿豉翘清热颗粒联合阿奇霉素治疗儿童上呼吸道感染临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(10): 3003-3007.
- [9] 王诗敏, 纪一伦, 孙素静. 小儿豉翘清热颗粒结合常规方案对急性支气管炎并发热患儿疗效及安全性的影响[J]. 贵州医药, 2021, 45(11): 1775-1776.
- [10] 楼丹丹, 徐尔迪, 肖延凤. 儿童甲型和乙型流行性感冒早期血常规特征分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(08): 931-935.

(收稿日期: 2022-07-25)

(校对编辑: 姚丽娜)