

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.13.014
文章编号: 1005-8982 (2026) 13-0086-07

临床研究·论著

不同种类益生菌对高胆红素血症新生儿肠道菌群、短链脂肪酸及Treg/Th17平衡的不同影响*

茹梦丹¹, 李志飞²

(1. 宁波大学, 浙江 宁波 315211; 2. 宁波大学附属第一医院 儿科, 浙江 宁波 315211)

摘要: **目的** 比较布拉氏酵母菌与双歧杆菌四联活菌对高胆红素血症新生儿肠道菌群结构、粪便短链脂肪酸水平及外周血Treg/Th17平衡的影响, 并评估其对黄疸相关临床结局与安全性的影响。**方法** 选取2023年3月—2025年11月宁波大学附属第一医院收治的120例高胆红素血症新生儿为研究对象。将患儿随机分为两组, 每组60例, 均接受以蓝光为主的双面强光照射治疗。观察组给予布拉氏酵母菌, 对照组给予双歧杆菌四联活菌, 疗程3 d。记录每日经皮胆红素值、光疗总时长、住院时间、光疗达标至停药的时间间隔及不良事件。于干预前与干预第7天检测新生儿总胆红素(TBIL)、间接胆红素(IBIL); 评估肠道菌群 α 多样性香农指数(Shannon)、基于丰度的覆盖估计指数(ACE)及 β 多样性; 检测粪便短链脂肪酸(乙酸、丙酸、丁酸); 采用流式细胞术检测外周血调节性T细胞(Treg)和辅助性T细胞17(Th17), 并计算Treg/Th17比值。**结果** 观察组光疗总时长及光疗达标至停药的时间间隔均较对照组更短($P < 0.05$); 两组住院时间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组干预后TBIL、IBIL水平均低于对照组($P < 0.05$); 观察组干预前后TBIL、IBIL水平的差值均大于对照组($P < 0.05$)。对照组干预后Shannon指数、ACE指数均高于观察组($P < 0.05$); 对照组干预前后Shannon指数、ACE指数的差值均大于对照组($P < 0.05$)。对照组干预后乙酸、丙酸、丁酸水平均大于观察组($P < 0.05$); 对照组干预前后乙酸、丙酸、丁酸水平的差值均大于对照组($P < 0.05$)。对照组干预后Treg、Th17、Treg/Th17水平均高于观察组($P < 0.05$); 对照组干预前后外周血Treg、Th17、Treg/Th17的差值均大于观察组($P < 0.05$)。观察组不良事件总发生率高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 在光疗基础上, 布拉氏酵母菌可进一步缩短光疗总时长及达到光疗标准至结束光疗的时间, 并降低总胆红素与间接胆红素水平, 但不良事件在特定高风险状态下较高。双歧杆菌四联活菌更有利于改善肠道菌群 α 多样性、提高粪便短链脂肪酸水平, 并表现为Treg升高、Th17降低及Treg/Th17比值升高等免疫调节优势。不同益生菌在降胆红素效率、微生态代谢及免疫调节方面的效应存在差异。

关键词: 高胆红素血症; 新生儿; 布拉氏酵母菌; 双歧杆菌四联活菌; 肠道菌群; 短链脂肪酸; Treg/Th17平衡; 光疗

中图分类号: R722.1

文献标识码: A

Differential effects of different probiotics on intestinal flora, short-chain fatty acids and Treg/Th17 balance in neonates with hyperbilirubinemia*

Ru Meng-dan¹, Li Zhi-fei²

(1. Ningbo University, Ningbo, Zhejiang 315211, China; 2. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo, Zhejiang 315211, China)

收稿日期: 2026-02-18

* 基金项目: 2023年浙江省医药卫生科技计划项目(2023KY1108)

[通信作者] 李志飞, E-mail: zxc986786@163.com

Abstract: Objective To compare the differential effects of *Saccharomyces boulardii* VS *Bifidobacterium* tetravaccine on intestinal flora structure, fecal short-chain fatty acid levels and peripheral blood Treg/Th17 balance in neonates with hyperbilirubinemia, and to evaluate their impacts on jaundice-related clinical outcomes and safety. **Methods** A total of 120 neonates with hyperbilirubinemia admitted between March 2023 and November 2025 were enrolled and randomly divided into two groups. Both groups received double-sided intensive phototherapy as the main treatment. The observation group (60 cases) received *Saccharomyces boulardii*, and the control group (60 cases) received *Bifidobacterium* quadruple viable bacteria for 3 days. Daily transcutaneous bilirubin, total phototherapy duration, total length of hospital stay, time from meeting phototherapy criteria to discontinuation, and adverse events were recorded. Total bilirubin (TBIL) and indirect bilirubin (IBIL) were measured before intervention and on day 7. The Shannon index, ACE index and β -diversity of intestinal flora were evaluated. Fecal short-chain fatty acids (acetic acid, propionic acid, butyric acid) were detected. Peripheral blood regulatory T cells (Treg) and T helper 17 cells (Th17) were measured by flow cytometry, and the Treg/Th17 ratio was calculated. **Results** The observation group had shorter total phototherapy duration and shorter interval from meeting phototherapy criteria to phototherapy termination ($P < 0.05$). There was no significant difference in total hospital stay between the two groups ($P > 0.05$). After intervention, the levels of TBIL and IBIL in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the pre-post intervention differences of bilirubin indicators were greater in the observation group ($P < 0.05$). After treatment, the Shannon index and ACE index of the control group were higher than those of the observation group, with greater changes in the above indicators and beta diversity ($P < 0.05$). The post-intervention levels of acetic acid, propionic acid and butyric acid in the observation group were lower, and the pre-post differences in these short-chain fatty acids in the control group were greater than those in the observation group ($P < 0.05$). The control group had higher Treg level and Treg/Th17 ratio but lower Th17 level, and presented more obvious changes in Treg, Th17 and Treg/Th17 ratio before and after intervention ($P < 0.05$). The overall incidence of adverse events in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** On the basis of phototherapy, *Saccharomyces boulardii* further shortens phototherapy duration and the time to discontinuation, and reduces TBIL and IBIL levels, but with a higher adverse event rate. *Bifidobacterium* tetravaccine is more beneficial for improving the Shannon index, ACE index of intestinal flora and fecal SCFA levels, and exhibits better immunological improvement including increased Treg, decreased Th17 and elevated Treg/Th17 ratio.

Keywords: hyperbilirubinemia; neonate; *saccharomyces boulardii*; *bifidobacterium* tetravaccine; intestinal flora; short-chain fatty acids; Treg/Th17 balance; phototherapy

益生菌作为调节肠道微生态的策略,已被用于新生儿高胆红素血症的辅助治疗探索。研究提示,益生菌联合光疗可能缩短光疗持续时间、降低胆红素水平及减少住院时间^[1-2]。然而,现有研究在菌株、剂量、纳入人群及结局指标等方面存在显著异质性,菌株特异性效应及其在关键时间点的作用仍不清晰。随机对照研究报道,布拉氏酵母菌在光疗基础上可促进胆红素下降,并改善治疗过程中的相关指标^[3-4]。另一方面,双歧杆菌相关制剂在新生儿黄疸中的辅助价值也得到临床证据支持,且提示部分双歧杆菌活菌制剂可能作为新生儿高胆红素血症的辅助治疗选择^[5]。然而,不同类型益生菌在“降胆红素”与“重塑菌群代谢功能”方面的优势是否存在分化,仍缺乏基于同一研究框架的直接比较证据。从肠道菌群多样性、短链脂肪酸谱到 Treg/Th17

平衡进行联合评估,有助于更完整地阐释不同种类益生菌在高胆红素血症中的作用特征。基于此,本研究拟在指南推荐光疗基础上,比较布拉氏酵母菌与双歧杆菌四联活菌对高胆红素血症新生儿的不同影响,旨在为益生菌菌株选择及机制阐释提供更具针对性的证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2023 年 3 月—2025 年 11 月宁波大学附属第一医院收治的 120 例高胆红素血症新生儿作为研究对象。按随机数字表法分为两组,每组 60 例。观察组男性 32 例,女性 28 例;日龄 1~7 d,平均(3.25 ± 1.13)d;胎龄 37~42 周,平均(39.12 ± 0.85)周;出生体重 2 500~4 000 g,平均($3\,265.38 \pm 312.45$)g。

对照组男性33例,女性27例;日龄1~6 d,平均 (3.18 ± 1.09) d;胎龄37~41周,平均 (38.95 ± 0.92) 周;出生体重2 550~3 950 g,平均 $(3 218.64 \pm 308.72)$ g。两组一般资料比较,经 χ^2 或 t 检验,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准(202301-003)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《新生儿高胆红素血症诊治指南(2025)》^[6]的诊断标准,且以未结合胆红素升高为主;②满足相应日龄及时龄的光疗阈值,且需接受蓝光光疗;③生命体征平稳、具备口服或鼻饲条件,且能连续3 d接受益生菌干预并配合采集粪便/外周血样本;④患儿监护人签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①入组时已达到换血指征或临床评估短期内可能需要换血;②明确诊断为溶血性黄疸,或高度怀疑溶血;③患有以结合胆红素升高为主的胆汁淤积相关疾病;④存在以下任一情况:严重窒息、休克、呼吸循环不稳定需有创通气或升压药支持;重症感染或败血症;严重低血糖、电解质紊乱等需强化治疗;⑤先天性消化道畸形、坏死性小肠结肠炎或疑似坏死性小肠结肠炎、明显喂养不耐受(频繁呕吐、腹胀明显、胃潴留显著)无法完成7 d肠内干预;⑥入组前已使用益生菌/合生元/益生元,或已接受系统性抗生素治疗且可能显著干扰菌群评估;⑦有原发性免疫缺陷、先天性免疫低下、长期免疫抑制状态、母体免疫缺陷病史;⑧患儿监护人拒绝或中途撤回知情同意。

1.3 方法

两组患儿入院后均接受维持体温、保证液体与能量摄入、促进喂养与排便等基础支持治疗,并动态监测生命体征及总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平^[7]。光疗方案依据《新生儿高胆红素血症诊治指南(2025)》执行:出生后24 h TBIL $>102.60 \mu\text{mol/L}$ 、出生后48 h TBIL $>153.90 \mu\text{mol/L}$ 、出生后72 h TBIL $>221.00 \mu\text{mol/L}$ 、生后7 d TBIL $>256.50 \mu\text{mol/L}$ 时启动光疗。光源以蓝光为主(波长460~490 nm,平均475 nm),予以双面强光疗连续照射,辐照度 $\geq 30 \mu\text{W}/(\text{cm}^2 \cdot \text{nm})$,同时遮盖双眼、保护会阴部,并按规范补充核黄素。TBIL $<50.00 \mu\text{mol/L}$ 时停光疗;高风险患儿延长监测至TBIL $<34.00 \mu\text{mol/L}$ 。光疗期

间,根据病情记录每日经皮胆红素水平,并对体温、皮肤情况、喂养耐受及排便情况进行常规观察,必要时予以相应处置。在上述光疗基础上,对照组给予双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药,国药准字S20060010,0.5 g)口服,0.5 g/次,1次/d,疗程3 d;观察组给予布拉氏酵母菌(法国BIOCODEX,国药准字SJ20150051,0.25 g)口服,0.25 g/次,1次/d,疗程3 d。

1.4 观察指标

1.4.1 临床结局 记录每日经皮胆红素水平、光疗总时长、住院时间、光疗达标至停药的时间间隔。

1.4.2 胆红素 于干预前(首次益生菌给药前)与干预第7天采集静脉血,检测TBIL、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)水平。

1.4.3 肠道菌群 于干预前(第0天)及干预后第3天采集新鲜粪便标本。标本采集后尽快低温保存并转运,统一于 -80°C 保存待检。提取粪便微生物DNA后进行16S核糖体核糖核酸(16S ribosomal ribonucleic acid, 16S rRNA)基因扩增测序。计算 α 多样性香农指数(Shannon)与丰度覆盖估计指数(ACE);采用距离矩阵进行 β 多样性分析。

1.4.4 粪便短链脂肪酸 于干预前(第0天)及干预后第3天采集粪便标,于 -80°C 保存。采用气相色谱-质谱联用或气相色谱法(根据实验室条件选用)测定乙酸、丙酸、丁酸水平。

1.4.5 外周血调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)/辅助性T细胞17(T helper 17 cell, Th17)比值 分别于干预前(第0天)及干预后第3天采集乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝外周静脉血。采用流式细胞术检测相关细胞亚群:Treg经表面分化簇4(cluster of differentiation 4, CD4)、分化簇25(cluster of differentiation 25, CD25)染色后固定通透,行胞内叉头框蛋白P3(forkhead box protein P3, FoxP3)染色,定义为 $\text{CD4}^+ \text{CD25}^+ \text{FoxP3}^+$ 细胞;Th17经体外刺激并阻断胞内因子外排后,行表面CD4及胞内白细胞介素-17A(Interleukin-17A, IL-17A)、维甲酸相关孤儿核受体 γt (RAR-related orphan receptor γt , ROR γt)染色,定义为 $\text{CD4}^+ \text{IL-17A}^+ \text{ROR}\gamma\text{t}^+$ 细胞,计算Treg/Th17比值。

1.4.6 不良事件 记录干预与光疗期间的不良事件。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)或中位数(下四分位数,上四分位数)[$M(P_{25},P_{75})$]表示,比较用 t 检验或秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床结局比较

两组光疗总时长、光疗达标至停药的时间间隔比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组光疗总时长更短,光疗达标至停药的时间间隔更短。两组住院时间比较,经 t 检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表 1 两组临床结局比较 ($n=60, \bar{x}\pm s$)

组别	光疗总时长/h	光疗达标至停药的时间间隔/h	住院时间/d
观察组	31.11 $\pm$ 7.67	33.61 $\pm$ 7.96	7.42 $\pm$ 1.86
对照组	36.99 $\pm$ 8.65	39.74 $\pm$ 10.09	7.75 $\pm$ 1.69
t 值	3.940	3.695	1.017
P 值	0.000	0.000	0.311

2.2 两组干预前后TBIL、IBIL水平的变化

两组干预前TBIL、IBIL比较,经 t 检验,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组干预后7 d TBIL、IBIL比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组TBIL、IBIL水平均低于对照组。两组干预前后TBIL、IBIL的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组TBIL、IBIL的差值均大于对照组。见表2。

表 2 两组干预前后TBIL、IBIL水平比较 ($n=60, \mu\text{mol/L}, \bar{x}\pm s$)

组别	TBIL			IBIL		
	干预前	干预后7 d	差值	干预前	干预后7 d	差值
观察组	274.61 $\pm$ 26.71	142.98 $\pm$ 24.54	131.63 $\pm$ 26.27	248.75 $\pm$ 30.36	119.88 $\pm$ 15.91	128.87 $\pm$ 20.28
对照组	268.86 $\pm$ 23.42	155.23 $\pm$ 26.76	113.63 $\pm$ 25.56	250.99 $\pm$ 29.58	140.77 $\pm$ 21.32	110.22 $\pm$ 22.46
t 值	1.254	2.613	3.804	0.409	6.083	4.774
P 值	0.212	0.010	0.000	0.683	0.000	0.000

2.3 两组干预前后肠道菌群指标的变化

两组干预前Shannon指数、ACE指数、 β 多样性比较,经 Z/t 检验,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组干预后3 d Shannon指数、ACE指数比较,经 Z/t 检验,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组干预后Shannon指数、ACE指数均高于观察组。两组干预前后Shannon指数、ACE指数的差值比较,经 t/Z 检验,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组Shannon

指数、ACE指数的差值均大于对照组。见表3。

2.4 两组干预前后粪便短链脂肪酸的变化

两组干预前乙酸、丙酸、丁酸水平比较,经 t/Z 检验,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组干预后3 d乙酸、丙酸、丁酸水平比较,经 t/Z 检验,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组干预后乙酸、丙酸、丁酸水平均高于观察组。两组干预前后乙酸、丙酸、丁酸的差值比较,经 t/Z 检验,差异均有统计学

表 3 两组干预前后肠道菌群指标比较 ($n=60, \mu\text{mol/L}$)

组别	Shannon 指数 $M(P_{25},P_{75})$			ACE 指数 ($\bar{x}\pm s$)			β 多样性 $M(P_{25},P_{75})$		
	干预前	干预后3 d	差值	干预前	干预后3 d	差值	干预前	干预后3 d	差值
观察组	1.82(1.54, 2.04)	2.19(1.95, 2.47)	0.41(0.25, 1.24)	67.13 $\pm$ 16.71	92.06 $\pm$ 15.74	24.93 $\pm$ 6.96	0.43(0.22, 0.456)	0.41(0.32, 0.52)	0.40(0.23, 0.37)
对照组	1.72(1.54, 1.92)	2.42(2.06, 2.58)	1.62(0.48, 1.77)	68.29 $\pm$ 14.13	102.81 $\pm$ 19.68	34.52 $\pm$ 8.23	0.43(0.23, 0.45)	0.41(0.28, 0.49)	0.38(0.21, 0.40)
Z/t 值	0.183	5.985	6.684	0.411	3.304	6.892	0.255	0.257	0.598
P 值	0.855	0.000	0.000	0.682	0.001	0.000	0.723	0.359	0.455

意义 ($P<0.05$); 对照组干预前后乙酸、丙酸、丁酸水平的差值均大于观察组。见表 4。

表 4 两组干预前后粪便短链脂肪酸比较 ($n=60$, $\mu\text{mol/L}$)

组别	乙酸 ($\bar{x} \pm s$)			丙酸 $M(P_{25}, P_{75})$			丁酸 $M(P_{25}, P_{75})$		
	干预前	干预后 3 d	差值	干预前	干预后 3 d	差值	干预前	干预后 3 d	差值
观察组	26.64 ± 6.75	37.59 ± 7.97	10.95 ± 3.44	$2.93(2.41, 3.65)$	$3.95(3.56, 4.79)$	$1.05(0.67, 1.41)$	$1.43(1.23, 1.85)$	$2.13(1.79, 2.41)$	$0.83(0.45, 1.18)$
对照组	26.36 ± 7.91	44.23 ± 9.31	17.87 ± 4.22	$3.33(2.71, 3.82)$	$4.54(4.05, 5.17)$	$1.48(0.92, 2.71)$	$1.59(1.22, 1.79)$	$2.81(2.51, 3.08)$	$0.98(0.67, 1.58)$
t/Z 值	0.209	4.197	9.845	0.408	4.614	5.883	0.410	3.947	4.696
P 值	0.835	0.000	0.000	0.684	0.000	0.000	0.683	0.003	0.000

2.5 两组干预前后外周血 Treg、Th17 及 Treg/Th17 比值的变化

两组干预前 Treg、Th17、Treg/Th17 比值比较, 经 t/Z 检验, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。两组干预后 3 d Treg、Th17、Treg/Th17 比值比较, 经 t/Z 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 对照组干预后

Treg、Th17、Treg/Th17 比值均高于对照组。两组干预前后 Treg、Th17、Treg/Th17 比值的差值比较, 经 t/Z 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 对照组干预前后 Treg、Th17、Treg/Th17 比值的差值均大于观察组。见表 5。

表 5 两组干预前后外周血 Treg、Th17 及 Treg/Th17 比值比较 ($n=60$)

组别	Treg/(%, $\bar{x} \pm s$)			Th17/(%, $M(P_{25}, P_{75})$)			Treg/Th17 $M(P_{25}, P_{75})$		
	干预前	干预后 3 d	差值	干预前	干预后 3 d	差值	干预前	干预后 3 d	差值
观察组	5.83 ± 0.66	6.08 ± 0.71	0.36 ± 0.09	$1.96(1.58, 2.48)$	$1.66(1.63, 2.42)$	$0.15(0.20, 0.35)$	$3.75(2.15, 4.66)$	$2.38(1.35, 3.88)$	$1.37(1.24, 1.57)$
对照组	5.91 ± 0.68	6.34 ± 0.71	0.43 ± 0.08	$2.01(1.64, 2.62)$	$1.99(1.43, 2.54)$	$0.26(0.24, 0.47)$	$3.79(2.37, 4.83)$	$2.88(1.95, 4.37)$	$1.47(1.43, 1.92)$
t/Z 值	0.654	2.006	4.503	0.538	3.352	4.202	0.211	3.570	4.282
P 值	0.514	0.047	0.000	0.592	0.000	0.000	0.833	0.002	0.000

2.6 两组不良事件比较

两组不良事件总发生率比较, 经 χ^2 比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.904$, $P=0.027$); 观察组不良事件总发生率高于对照组。见表 6。

表 6 两组不良事件比较 [$n=60$, 例(%)]

组别	腹胀	腹泻	呕吐	皮疹	总计
观察组	3(5.00)	3(5.00)	2(3.33)	1(1.67)	9(15.00)
对照组	0(0.00)	0(0.00)	1(1.67)	1(1.67)	2(3.33)

3 讨论

新生儿高胆红素血症是围生期最常见的临床问题之一, 多数为生理性过程, 但在胆红素水平上升速度较快或持续升高时, 可进展为急性胆红素脑病乃至核黄疸, 造成不可逆的神经系统损害。蓝光光疗是临床基础治疗, 通过光异构化和光氧化促进胆红素转化与排泄, 但部分患儿仍存在胆红素下降

不理想、光疗时间延长或停光后反弹等问题; 同时, 光疗相关的喂养节律变化与肠道功能波动也可能影响胆红素代谢与出院进程^[8-9]。近年来, 肠-肝轴在新生儿胆红素代谢中的作用受到关注。胆红素在肠道内的去结合、重吸收及肠蠕动与排便情况共同决定肠肝循环强度, 而肠道菌群可通过影响 β -葡萄糖醛酸苷酶, 分解结合胆红素为未结合胆红素, 增加其肠道重吸收, 从而增强肠肝循环, 不利于胆红素排出^[10-11]。除微生物结构外, 菌群代谢产物与免疫稳态可能是解释差异效应的关键环节。短链脂肪酸(如乙酸、丙酸、丁酸)可通过影响肠上皮能量供给、屏障完整性及免疫细胞分化来参与炎症调控, 因此被认为是菌群-宿主互动的重要媒介; 在免疫层面, 短链脂肪酸可影响 T 细胞分化与功能稳定性, 与 Treg/Th17 平衡调节密切相关^[12]。新生儿期免疫系统处于发育与塑形阶段, Treg 和 Th17 相关亚群的动态变化可能反映机体对肠道微生物生态与炎症微

环境的适应性调控^[13]。因此,从肠道菌群多样性、短链脂肪酸谱到Treg/Th17平衡的“结构-代谢-免疫”链条进行联合评估,有助于更完整地阐释不同种类益生菌在高胆红素血症中的作用特征。

本研究结果发现,布拉氏酵母菌干预可进一步缩短光疗总时长及光疗达标至停药的时间间隔,且干预后7 d TBIL、IBIL水平更低;双歧杆菌四联活菌更有利于提升肠道菌群 α 多样性及粪便短链脂肪酸水平,而 β 多样性在组内与组间均未见明显差异,不同种类益生菌在胆红素清除效率与微生态代谢获益上呈现一定侧重分化,符合益生菌菌株特异性作用的基本规律。既往研究显示,益生菌作为光疗辅助措施总体可降低胆红素水平并缩短光疗时间,但研究间菌株、剂量、喂养方式与人群构成差异较大,强调了不能用益生菌这一大类替代具体菌株证据的必要性^[14-15]。胆红素经肝脏结合后随胆汁入肠,在肠腔内可被微生物 β -葡萄糖醛酸苷酶去结合,转化为可再吸收形式,从而增强肠肝循环并延长黄疸过程。因此,通过调节菌群组成与酶活性,降低去结合能力,可减少胆红素再吸收;益生菌降低肠腔pH值、改善肠黏膜屏障与通透性,减少胆红素经肠壁回流;此外,益生菌还能改善喂养耐受与肠蠕动、增加排便频次,从“动力学”层面缩短胆红素在肠道停留时间。光疗将胆红素转化为水溶性异构体并加速排泄,益生菌对肠肝循环与肠道动力的干预可与光疗形成互补,从而表现为胆红素下降更快与光疗相关时间缩短^[16-17]。临床研究提示,布拉氏酵母菌联合光疗可加速胆红素下降并伴随肠道菌群结构改变^[18]。该结果与本研究观察到的TBIL、IBIL水平更低及光疗相关时间缩短相一致。在肠道微生态方面,本研究结果显示,双歧杆菌四联活菌对Shannon指数、ACE指数及短链脂肪酸提升更为突出,而 β 多样性差异不明显。双歧杆菌是新生儿早期优势菌之一,能高效利用乳糖与母乳低聚糖等底物,产酸(以乙酸为主)并降低肠腔pH值,抑制条件致病菌定植,同时通过交叉喂养促进丁酸生成菌的代谢活性,使丙酸、丁酸等短链脂肪酸水平上升更明显。短链脂肪酸不仅反映菌群发酵能力增强,也提示肠道生态向更成熟、更稳定方向演进;而由于菌群结构与代谢功能重建具有时间依赖性,短期内更容易观察到 α 多样性与短链脂肪酸的上升,而对

胆红素清除的临床效应可能受到光疗强干预背景、个体肠道起始生态差异及喂养模式等因素的共同影响,从而出现微生态获益更显著但临床上降胆红素未必更快的现象^[19]。需要指出的是, β 多样性更多反映群落整体结构差异,在短疗程、相对均一的住院喂养与光疗暴露背景下,无统计学差异并不罕见,且可能受到样本量、测序深度与分析方法的影响。免疫学结果方面,本研究提示干预后3 d两组Treg升高、Th17降低、Treg/Th17升高,并表现为对照组变化幅度更大,提示其在促进免疫耐受、抑制Th17相关炎症反应方面可能更具优势。短链脂肪酸被认为是连接菌群与免疫稳态的重要介质,可通过组蛋白去乙酰化酶抑制、能量代谢重编程等途径促进Treg分化与稳定,并抑制Th17相关炎症反应^[20-21]。同时,免疫调节并非完全由短链脂肪酸决定,布拉氏酵母菌的细胞壁成分等亦可能通过先天免疫通路影响后续T细胞分化。因此,出现微生态代谢获益更突出者未必在免疫指标上呈现同方向最大改变的情况并不矛盾,提示后续应结合菌群功能预测(宏基因组/代谢组)与炎症因子谱对机制进行分层验证。安全性方面,本研究结果显示,观察组不良事件总发生率高于对照组,主要为胃肠道相关轻度事件。提示益生菌在新生儿黄疸辅助治疗中总体短期耐受性较好,且部分研究甚至报告不良反应更少,但不同菌株的风险画像并不一致,对布拉氏酵母菌而言,尽管侵袭性感染罕见,但该菌相关的真菌在危重、免疫抑制或存在中心静脉导管等高风险状态下需谨慎评估,并严格落实制剂配制与手卫生规范^[22-23]。结合本研究结果,临床选择益生菌时可在降胆红素效率、微生态代谢获益与安全性风险之间进行个体化权衡,并针对高风险患儿设定更严格的用药指征与监测方案。

综上所述,在双面强光疗基础上联合益生菌辅助治疗新生儿高胆红素血症中,布拉氏酵母菌可更快速降低血清总胆红素与间接胆红素水平,显著缩短光疗时间,总体耐受性良好,但在特定高风险状态下需关注其真菌感染的潜在风险;双歧杆菌四联活菌在提高肠道菌群 α 多样性、提升粪便短链脂肪酸水平、改善外周血Treg/Th17平衡方面更具优势,安全性更佳。本研究局限性为单中心、样本量有限、干预时间短、未按早产/喂养方式分层、缺乏胆红

素反弹数据与远期随访；菌群仅做多样性评估，机制仍需功能组学验证。

参 考 文 献：

- [1] 焦四平, 徐淑雅, 魏华, 等. 罗伊氏乳杆菌 FLRE5K1 改善 APAP 诱导的高胆红素血症[J]. 南昌大学学报(理科版), 2023, 47(5): 441-447.
- [2] 王刚, 李维春, 张莉. 肠道微生态指标联合血清胆红素总量/白蛋白比值对新生儿高胆红素血症的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(21): 2328-2331.
- [3] HU D, WANG Y, YANG S Y, et al. Impact of *Saccharomyces boulardii* on jaundice in premature infants undergoing phototherapy[J]. J Pediatr (Rio J), 2023, 99(3): 263-268.
- [4] MASLENNIKOV R, BENUNI N, LEVSHINA A, et al. Effect of *Saccharomyces boulardii* on liver diseases: a systematic review[J]. Microorganisms, 2024, 12(8): 1678.
- [5] 吴新婷, 卞伟妮, 郑玲芳, 等. 口服益生菌联合茵栀黄口服液治疗新生儿高胆红素血症的效果及免疫机制分析[J]. 中国医药, 2022, 17(7): 1029-1033.
- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 新生儿高胆红素血症诊治指南(2025)[J]. 中华儿科杂志, 2025, 63(4): 338-350.
- [7] 李延峰, 张杨帆, 孙雪, 等. 低体质量新生儿血浆氨基酸代谢谱和肠道菌群与临床结局的关系[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(4): 457-461.
- [8] 杨帆, 胡三强. 53 例新生儿高胆红素血症换血治疗临床分析[J]. 临床血液学杂志, 2025, 38(2): 126-130.
- [9] FOULY A A, BENDAS E R, FARID Y A, et al. Different approaches in management of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia: a review article[J]. Futur J Pharm Sci, 2024, 10(1): 171.
- [10] PARE J, HUGHES C A, DERICO P. Neonatal hyperbilirubinemia: evaluation and treatment[J]. Am Fam Physician, 2023, 107(5): 525-534.
- [11] 霍怡萱, 彭程. 美国儿科学会新生儿高胆红素血症临床指南修订: 胎龄 35 周及以上新生儿高胆红素血症的管理[J]. 中华新生儿科杂志: 中英文, 2023, 38(9): 513-524.
- [12] ZHU X L, TANG W X, FAN Z L, et al. Bilirubin nanoparticles modulate Treg/Th17 cells and functional metabolism of gut microbiota to inhibit lung adenocarcinoma[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2025, 1871(3): 167641.
- [13] SONG J G, DAI J, CHEN X P, et al. *Bifidobacterium mitigates*

autoimmune hepatitis by regulating IL-33-induced Treg/Th17 imbalance via the TLR2/4 signaling pathway[J]. Histol Histopathol, 2024, 39(5): 623-632.

- [14] 魏丽夏, 袁风娇, 姜中惠. 间歇光疗联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗新生儿高胆红素血症的效果[J]. 川北医学院学报, 2024, 39(9): 1176-1178.
- [15] 任晓桃, 李怡, 郑婕, 等. 益生菌结合间歇性蓝光治疗对高胆红素血症新生儿经皮胆红素、免疫球蛋白的影响[J]. 肝脏, 2025, 30(8): 1138-1141.
- [16] 裴群, 王华峰, 张坤龙. 血清总胆红素、白蛋白及神经肽 Y 水平与高胆红素血症患儿预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(14): 55-59.
- [17] 高荣荣, 贺扬, 郝锦, 等. 黄疸茵陈颗粒联合益生菌对新生儿高胆红素血症患儿的临床疗效[J]. 中成药, 2025, 47(8): 2808-2811.
- [18] GOODARZI R, SAADAT S H, ARSHADZADEH M, et al. Efficacy and safety of probiotics in neonatal hyperbilirubinemia: randomized controlled trial[J]. Journal of Neonatal Nursing, 2022, 28(4): 286-290.
- [19] 毛妍, 薛莉莎, 殷得莉. 双歧杆菌四联活菌联合微量喂养治疗早产儿喂养不耐受的疗效及其对胃肠功能和血浆 ghrelin、CCK 水平的影响[J]. 川北医学院学报, 2025, 40(2): 187-190.
- [20] 林柏杏, 杨英桂, 朱华民. 高胆红素血症对新生仔鼠 sPD-L1 表达水平及 T 淋巴细胞免疫功能的影响[J]. 重庆医学, 2023, 52(11): 1601-1605.
- [21] LUO Y H, BEDNAREK J, CHAIDEZ A, et al. Regulatory T cell (Treg) cytotoxic T lymphocyte - associated antigen-4 deficits in biliary atresia (BA) and disease rescue with Treg augmentation in murine BA[J]. Gastro Hep Advances, 2022, 1(3): 461-470.
- [22] 中华预防医学会微生物学会. 益生菌儿科临床应用循证指南(2023)[J]. 中国实用儿科杂志, 2024, 39(1): 1-15.
- [23] HUANG H M, LIN B H, KANG Y N, et al. Efficacy and safety of probiotic supplementation for neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis[J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2025: 1-19.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 茹梦丹, 李志飞. 不同种类益生菌对高胆红素血症新生儿肠道菌群、短链脂肪酸及 Treg/Th17 平衡的不同影响[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(13): 86-92.

Cite this article as: RU M D, LI Z F. Differential effects of different probiotics on intestinal flora, short-chain fatty acids and Treg/Th17 balance in neonates with hyperbilirubinemia[J]. China Journal of Modern Medicine, 2026, 36(13): 86-92.