

宿迁地区564例新生儿高胆红素血症病因分析*

文 / 朱娟, 朱苏月, 尹瀚浚, 蒋亚洲, 肖欢庆

【摘要】目的: 了解宿迁地区新生儿高胆红素血症的病因构成, 为本地区该病的预防及诊治提供理论依据。方法: 前瞻性地对2018年1月至2021年3月期间我市住院的新生儿高胆红素血症患儿的临床资料进行收集整理分析, 依据纳入标准及排除标准, 最后564例入组, 按黄疸程度分为轻中度组和重度组, 按入院时日龄分为 $>4d$ 组和 $\leq 4d$ 组, 对各组间病因构成进行校正Logistic回归分析。结果: 宿迁地区新生儿高胆红素血症占前四位的是不明原因组183例(32%), 独立围生期高危因素患儿有116例(21%), 感染相关性黄疸108例(19%)、溶血性黄疸106例(19%); 独立围生期高危因素中的胎膜早破、妊娠合并糖尿病在重度组与轻中度组的病因构成比存在差异($P<0.05$); 溶血性黄疸、母乳性黄疸及不明原因的黄疸在 $\leq 4d$ 组及 $>4d$ 组病因构成比中存在差异($P<0.05$)。结论: 宿迁地区的新生儿高胆红素血症病因主要为不明原因、感染、溶血、独立围生期高危因素; 胎膜早破、妊娠合并糖尿病为重度新生儿高胆红素血症的高危因素。

【关键词】高胆红素血症; 病因; 高危因素

新生儿高胆红素血症(newborn hyperbilirubinemia, NHB)是发生在新生儿期、以未结合胆红素升高为主的疾病。该病发病率高, 在新生儿期住院疾病谱中仅次于新生儿感染性疾病, 严重者可损伤神经系统、免疫系统等, 引起神经系统后遗症^[1-3], 因此对该病及其重症病例的病因构成及危险因素进行研究和分析对预防该病发生、指导随诊减少重症病例发生、减低后遗症发生率具有重要意义。本研究前瞻性地对我市3年NHB住院患儿进行临床资料收集整理分析, 探究宿迁地区NHB的病因构成。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集2018年1月1日至2021年3月31日期间全市住院的新生儿黄疸病例资料进行整理和分析, 依据纳入标

准及排除标准, 564例入组。

纳入标准: (1) 新生儿高胆红素血症及重度新生儿高胆红素血症诊断标准参考第五版《实用新生儿学》及AAP发布的 $\geq 35W$ 的光疗干预参考曲线及换血参考曲线中达到考虑光疗及以上为诊断新生儿高胆红素血症标准, 达到考虑换血及以上为重度新生儿高胆红素血症标准; (2) 高未结合胆红素血症为主; (3) 胎龄 $\geq 35W$, 出生体重 $\geq 2000g$; (4) 汉族。

排除标准: (1) 临床资料不完整; (2) 高结合胆红素血症(诊断标准为总胆红素大于 $5mg/dl$ 时, 结合胆红素大于总胆红素20%); (3) 先天性畸形; (4) 遗传代谢性疾病。本研究经南京鼓楼医院集团宿迁医院伦理委员会批准为宿迁医伦审[2020]001号, 由监护人签署知情同意书。

1.2 研究方法

(1) 设计表格。前期按研究计划设计EXCEL表格, 表格内容包括患儿入院日龄、胎龄、性别、出生方式、出生体重、喂养方式、血清总胆红素值、间接胆红素值、家族病史、围生期高危因素、病因诊断以及备注等。

(2) 临床资料收集与整理。对调查期间的全市住院的

【作者单位】徐州医科大学附属宿迁医院(南京鼓楼医院集团宿迁医院儿科)

【作者简介】朱娟(1976~), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向为儿内科。

表 1 轻中度组与重度组 NHB 单因素比较

变量		轻中度黄疸 (N=466)	重度黄疸 (N=98)	统计量	P		
出生方式 [例 (%)]	顺产	323 (0.69)	78 (0.79)	4.163	0.078		
	剖宫产	143 (0.31)	20 (0.21)				
喂养方式 [例 (%)]	母乳	223 (0.48)	45 (0.46)	0.657	0.768		
	混合	186 (0.40)	43 (0.44)				
	牛乳	57 (0.12)	10 (0.10)				
日龄 [例 (%)]	≤ 4 天	360 (0.77)	68 (0.69)	2.738	0.118		
	>4 天	106 (0.23)	30 (0.31)				
性别 [例 (%)]	男	270 (0.58)	57 (0.58)	0.002	1.000		
	女	196 (0.42)	41 (0.42)				
出生体重 (x±s, g)		(3402.69±486.11)	(3380.51±444.47)	0.442	0.659		
胎龄 (x±s, d)		(272.57±8.94)	(270.99±9.19)	1.551	0.123		
总胆红素 [M(P 25, P 75), mmol/L]		278 (261.88, 290.58)	340 (31.20, 35.14)	1.628	0.142		
诊断				15.631	0.023		
感染 [例 (%)]	否	373 (0.80)	83 (0.85)	1.131	0.325		
	是	93 (0.20)	15 (0.15)				
溶血 [例 (%)]	否	377 (0.81)	81 (0.83)	0.163	0.777		
	是	89 (0.19)	17 (0.17)				
不明原因 [例 (%)]	否	310 (0.67)	71 (0.72)	1.297	0.286		
	是	156 (0.33)	27 (0.28)				
混合病因 [例 (%)]	否	455 (0.97)	94 (0.96)	0.927	0.309		
	是	11 (0.03)	4 (0.04)				
其他 [例 (%)]	否	461 (0.99)	93 (0.95)	7.547	0.017		
	是	5 (0.01)	5 (0.05)				
母乳性 [例 (%)]	否	442 (0.95)	96 (0.98)	1.780	0.286		
	是	24 (0.05)	2 (0.02)				
独立围生期高危因素 [例 (%)]	否	386 (0.83)	62 (0.63)	18.466	<0.01		
	是	80 (0.17)	36 (0.37)				
	胎膜早破	28 (0.06)	15 (0.15)			13.353	0.001
	糖尿病	26 (0.056)	10 (0.10)			5.239	0.022
	巨大儿	12 (0.025)	4 (0.04)			2.376	0.123
	早产	10 (0.021)	4 (0.04)			0.818	0.366
	孕母感染性疾病	3 (0.006)	2 (0.02)			2.841	0.092
	孕母甲状腺疾病	1 (0.002)	2 (0.02)			6.919	0.009

新生儿黄疸进行临床资料整理。所有临床数据由两名研究人员分别独立收集，录入表格，并汇总校对。剔除临床资料不完整、胎龄 <35W 早产儿、病因诊断依据不足、出生体重 <2000g、先天性畸形、遗传代谢性疾病等病例。

(3) 分组对照研究。按黄疸程度分为轻中度组及重度组；按患儿入院时日龄，分为 ≤ 4d 组，>4d 组；分别对两

组别病因构成进行对比分析。

(4) 病因诊断依据参考第五版《实用新生儿学》。
①感染相关性黄疸。②溶血性黄疸。③独立围生期高危因素组。母亲有独立的高危因素为糖尿病、胎膜早破、甲状腺功能异常、妊高征、免疫性疾病以及感染等，患儿有独立的高危因素有巨大儿、小于胎龄儿、≥ 35 的早产儿、

表2 NHB ≤ 4d组与 >4d组病因比较

变量		日龄≤4d (N1=428)	日龄>4d (N1=136)	统计量	P
感染〔例(%)〕	否	349(0.82)	107(0.79)	0.547	0.455
	是	79(0.18)	29(0.21)		
溶血〔例(%)〕	否	339(0.79)	119(0.88)	4.652	0.032
	是	89(0.21)	17(0.12)		
不明原因〔例(%)〕	否	273(0.644)	108(0.79)	11.498	0.001
	是	155(0.36)	28(0.21)		
混合病因〔例(%)〕	否	415(0.97)	134(0.99)	0.979	0.54
	是	13(0.03)	2(0.01)		
其他〔例(%)〕	否	421(0.98)	133(0.98)	0.193	0.71
	是	7(0.02)	3(0.02)		
母乳性〔例(%)〕	否	428(1)	110(0.81)	85.778	0
	是	0(0)	26(0.19)		
独立围生期高危因素 〔例(%)〕	否	343(0.80)	105(0.77)	0.544	0.467
	是	85(0.20)	31(0.23)		

双胎、窒息等。④2种及2种以上混合因素导致的黄疸。⑤其他较少病例病因。如出血引起血管外溶血(头皮血肿、肾上腺出血、颅内出血等)、胎粪排出延迟、早期喂养不足或体重异常下降或脱水、红细胞增多症、甲状腺功能减退以及家族性暂时性高胆红素血症;有五代以内的家族性暂时性高胆红素血症病史。⑥母乳性黄疸。⑦不明原因的黄疸,排除以上原因所致的黄疸。

1.3 统计学处理

采用SPSS26.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组独立、正态、方差齐性资料组间对比采用独立t检验;计数资料以例数或百分比(%)表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;新生儿高胆红素血症病因分析采用校正Logistic回归,相对风险度以比值比(Odds ratio, OR)和95%可信区间(95% confidence intervals, 95% CI)描述;P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 轻中组与重度组病因构成比较

564例患儿中轻中组466例,重度组98例,轻中度组患儿的高胆红素血症病因中,不明原因154例(33%),感染相关性黄疸92例(20%)、独立围生期高危因素的患儿有91例(19%)、溶血性黄疸89例(19%)、母乳性黄疸24例(5%)、两种混合病因的11例(2%),其他少见的5例(1%)。重度组。独立围生期高危因素的患儿有28例

(29%),不明原因27例(28%),溶血性黄疸17例(17%),感染相关性黄疸15例(15%)、其他少见的5例(5%),两种及以上混合病因的4例(4%),母乳性黄疸2例(2%)。独立围生期高危因素中的胎膜早破、妊娠合并糖尿病在重度组与轻中度组的病因构成比存在差异,具有统计学意义。两组间在性别、出生方式、胎龄、出生体重上差异无统计学意义。见表1。

2.2 不同日龄组病因构成比较

≤4d组不明原因155例(36%),溶血性黄疸89例(21%)、独立的围生期高危因素的患儿有85例(20%),感染相关性黄疸79例(18%)、2种及以上混合病因的13例(3%),其他少见的7例(2%),母乳性黄疸0例(0%)。>4天组:独立围生期高危因素的患儿有31例(24%),不明原因108例(21%),感染相关性黄疸29例(21%)、母乳性黄疸26例(19%)、溶血性黄疸17例(13%)、2种及以上混合病因的2例(1%),其他少见的3例(1%)(甲状腺功能减退、家族性黄疸、红细胞增多各1例)。溶血性黄疸、母乳性黄疸及不明原因的黄疸在≤4d组及>4d组病因构成比中存在差异(P<0.05)。两组在性别,出生方式,胎龄,出生体重上差异无统计学意义。见表2。

3 讨论

黄疸是新生儿十分常见的症状,胎儿破坏的红细胞产生的胆红素经由胎盘被母体肝脏代谢,当胎儿娩出后则由新生儿自身代谢,当产生的胆红素超过肝脏代谢能力时,胆红素滞留于体内,出现黄疸,临床表现为巩膜、皮肤黄染发生高胆红素血症,如及时监测黄疸和干预,预后较好;若治疗不及时,血清胆红素进一步增加,会发展为重症高胆红素血症,甚至发生胆红素脑病,影响新生儿神经系统,甚至危及生命^[4-5]。高胆红素血症的病因复杂,不同地区病因构成也有所差别。本研究对本地区564例胎龄≥35W的新生儿高胆红素血症患儿进行病因情况分析,结果显示不明原因的黄疸(32.4%)、独立围生期高危因素相关性黄疸(20.5%)、感染相关性黄疸(19.1%)、溶血性黄疸(18.7%)为主要病因。

本研究黄疸轻中度组主要病因依次为不明原因、感染、溶血、独立围生期高危因素,其中不明原因占比稍高。黄疸重度组主要病因为独立围生期高危因素、不明原因,两者比例相当。重度组的独立围生期高危因素中的胎膜早

破及孕母妊娠合并糖尿病占比较轻中组更高,二者存在差异,且具有统计学意义,提示胎膜早破及孕母妊娠合并糖尿病是本地区重度黄疸的高危因素。已有相关研究表明,胎膜早破与NHB的发生有关^[6]。胎膜早破导致羊水流失,羊水的减少降低了缓冲作用,胎体或脐带更容易受到周围脏器的直接压迫,加重胎儿宫内缺氧,体内葡萄糖的无氧酵解增多,从而可能发生代谢性酸中毒,红细胞破坏增多,从而体内的胆红素生成增多。在酸性和缺氧的环境中,肝酶的活力降低,间接影响胆红素与白蛋白的结合,新生儿高胆红素血症的发病率提高^[7]。有研究表明,孕母糖尿病为新生儿高胆红素的危险因素之一^[8]。这可能与孕母血糖升高后,胎儿血糖和胰岛素水平随之升高,合成、代谢都加强,机体耗氧量增加,胎儿宫内慢性缺氧,髓外造血增加,新生儿易发生红细胞增多症,出生后红细胞被大量破坏,导致胆红素生成大量增加。此次研究在黄疸重度组中,感染、溶血病因比例较低,这可能是因为感染及溶血为既往文献报道的重度新生儿高胆红素血症常见高危因素,得到了良好监测,可以及时发现、及时处理,从而降低了重度高胆红素血症的发生率。通过对产科出院前、出院后因新生儿高胆红素血症住院患儿的病因构成进行分析,结果提示出院前即 $\leq 4d$ 组主要病因以不明原因为主(36%),其次为溶血、独立围生期高危因素、感染因素,后三者比例相当。出院后即 $>4d$ 组主要病因为独立围生期高危因素、不明原因、感染、母乳性黄疸,四者比例相当。母乳性黄疸、溶血在两组病因构成中存在差异,且具有统计学意义。提示母乳性黄疸发生较晚,多于居家喂养时出现,是日龄 $>4d$ 组NHB的高危因素,该结果与国内外相关研究一致^[9-10]。相比之下,新生儿溶血发生早,是我院产科出生的新生儿住院观察期间发生NHB的高危因素。

本研究约1/3的新生儿高胆红素血症病例原因不明,为轻中组及 ≤ 4 天组的主要病因,分析原因有以下可能。①生理性黄疸。我国目前NHB标准可能偏低,故一部分新生儿高胆红素血症为生理性。有待积累更多资料,以制订更科学更合理的NHB诊断标准。②编码胆红素酶的基因变异。已有研究表明,UGT1A1、SLCO1B1等编码胆红素酶的基因多态性影响胆红素的代谢^[11-12]。

综上所述,本地因新生儿高胆红素血症住院患儿的常见病因为不明原因的黄疸、独立围生期高危因素、感染相

关性黄疸、溶血性黄疸。胎膜早破及孕母妊娠合并糖尿病是本地区重度高胆红素血症的高危因素。因此,积极防治胎膜早破及妊娠合并糖尿病可能减少本地区重度新生儿高胆红素血症的发生,从而降低胆红素脑病等并发症的发生率。^[13]

【通讯作者】肖欢庆,邮箱:94208270@qq.com。

【基金项目】江苏省妇幼健康科研项目(F202153);宿迁市科技计划项目(S201912);宿迁市科技计划项目(K202118)

【参考文献】

- [1] 葛佳静. 足月及近足月新生儿胆红素脑病的临床分析[D]. 杭州:浙江大学,2016.
- [2] 孙亚伟,黄金华,李亚蕊. 足月新生儿高胆红素血症光疗后胆红素反弹影响因素分析[J]. 分子诊断与治疗杂志,2023,15(3):413-416,421.
- [3] 陆宁洁,卢建双,侯娇娇,等. 新生儿高胆红素血症心肌酶谱、降钙素原、C反应蛋白水平变化探讨[J]. 中国基层医药,2022,29(4):495-499.
- [4] 陈德伟,谢火华. 174例新生儿高胆红素血症临床分析[J]. 中国妇幼保健,2008,23(10):1457-1458.
- [5] 郭少霞,洪小娟,吴淑芬. 风险管理在高胆红素血症光疗新生儿护理中的应用[J]. 中外健康文摘,2011,8(23):320-321.
- [6] 王彬. ABO新生儿溶血病血型检测结果分析[J]. 中国妇幼保健,2012,27(3):381-382.
- [7] 王惠良,邓海松,赵晓静,等. 新生儿ABO溶血病的早期护理干预[J]. 护士进修杂志,2006,21(11):1022-1023.
- [8] 吴怀楚,曾华. 新生儿ABO溶血病早期红细胞、血红蛋白监测的临床意义[J]. 临床和实验医学杂志,2006,5(2):180.
- [9] 李敬凤,陈宝芳. 新生儿高胆红素血症220例感染病因分析[J]. 中国儿童保健杂志,2001,9(3):205.
- [10] 李艳辉. 新生儿重症高胆红素血症临床危险因素分析[J]. 临床医学研究与实践,2016,1(6):45.
- [11] 徐莉,高念东. 新生儿重症高胆红素血症临床危险因素分析[J]. 医药前沿,2015(21):79-80.
- [12] Basu K, Das P K, Bhattacharya R, et al. A new look on neonatal jaundice.[J]. Journal of the Indian Medical Association, 2002(9):100.