

• 论 著 •

# 郴州地区住院新生儿高胆红素血症临床特点及病因构成分析

李胜涛, 史文元, 彭小友, 徐玉娟, 李 芬

(郴州市第一人民医院郴州儿童医院: 1. 检验科; 2. 新生儿科, 湖南郴州 423000)

**摘 要:**目的 分析郴州地区住院新生儿高胆红素血症的临床特点及病因构成。方法 选取 2012 年 1~12 月该院新生儿高胆红素血症患儿 534 例, 收集一般临床资料, 检测总胆红素水平、人巨细胞病毒(HCMV)基因、6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G-6PD)的酶活性, 筛查新生儿溶血病, 并进行统计分析。结果 新生儿高胆红素血症患儿中 G-6PD 酶缺乏症患儿 43 例, 占 8.0%; ABO 溶血病患儿 98 例, 占 18.4%; HCMV 感染患儿 153 例, 占 28.6%; 细菌感染患儿 149 例, 占 27.9%。结论 该地区新生儿高胆红素血症患儿病因以感染性因素为主, 加强患儿胆红素水平监测, 并对检验结果和病因进行分析, 可有效预防和降低高胆红素血症对新生儿的损害。

**关键词:**新生儿高胆红素血症; 临床资料; 构成分析

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2015.13.035

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2015)13-1883-03

## Analysis of clinical characteristics and etiology of inpatients with neonatal hyperbilirubinemia in Chenzhou area

Li Shengtao, Shi Wenyuan, Peng Xiaoyou, Xu Yujuan, Li Fen

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Neonatology, Children's Hospital, First People's Hospital of Chenzhou City, Chenzhou, Hunan 423000, China)

**Abstract:** **Objective** To analyse clinical characteristics and etiology of inpatients with neonatal hyperbilirubinemia in Chenzhou area. **Methods** A total of 534 cases of inpatients with neonatal hyperbilirubinemia in Children's Hospital, First People's Hospital of Chenzhou City were selected from January to December 2012 and their clinical data were collected. The levels of total bilirubin, human cytomegalovirus (HCMV) gene, and enzymatic activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6PD) were detected. And screening of hemolytic disease of newborn was carried out as well. Data were statistically analysed. **Results** Among these patients with neonatal hyperbilirubinemia, 43 cases of neonatal patients were diagnosed with G-6PD deficiency (accounted for 8.0%), 98 cases of neonatal patients were diagnosed with ABO hemolytic disease (accounted for 18.4%), 153 cases of neonatal patients were diagnosed with HCMV infection (accounted for 28.6%) and 149 cases of neonatal patients were diagnosed with bacterial infections (accounted for 27.9%). **Conclusion** The main etiology of patients with neonatal hyperbilirubinemia in this area is infectious factor. Strengthening monitoring bilirubin in neonatal patients, and analysing test results and etiology could effectively reduce damages induced by neonatal hyperbilirubinemia.

**Key words:** neonatal hyperbilirubinemia; clinical data; composition analysis

新生儿黄疸是新生儿期常见的一种生理现象, 约 60% 新生儿可出现不同程度的黄疸<sup>[1]</sup>, 其中一部分新生儿胆红素一直居高不退, 对新生儿尤其是神经系统造成重大的伤害。国外有研究报道, 高胆红素血症患儿听力损伤发生率高达 18%<sup>[2]</sup>, 近年来研究发现, 严重高胆红素血症还会影响心、肾等多脏器<sup>[3]</sup>。同时新生儿高胆红素血症也是在我国大部分地区新生儿病房和新生儿重症监护室的主要住院病因之一<sup>[4]</sup>。造成新生儿高胆红素血症的原因多种多样, 郴州地区地处湘、粤、赣三省交界处, 人口基因构成与地理环境复杂性也就决定了该地区此类疾病病因的多样性和独特性。此外, 该地区尚无此种疾病的系统性病因分析报告, 因此取得该地区新生儿高胆红素血症的病因构成, 能够更加有效地指导临床治疗, 对减轻和预防高胆红素血症对患儿的损害起到积极的作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2012 年 1~12 月郴州市第一人民医院郴州儿童医院新生儿科 1 637 例住院患儿中因新生儿高胆红素血症或新生儿黄疸住院的患儿 534 例, 占 32.6%。新生儿高胆红素血症诊断标准严格按照《实用新生儿学》中新生儿病理性黄疸的诊断标准<sup>[5]</sup>。根据出生时胎龄将纳入的所有患儿分为早产儿(胎龄小于 37 孕周)组与足月儿(胎龄 37~42 孕周)组。

早产儿组 172 例, 其中男 97 例, 女 75 例; 平均入院日龄(2.3±1.9)d, 其中小于 3 d 106 例, 3~<7 d 66 例, ≥7 d 3 例; 入院体质量小于 1 500 g 71 例, 1 500~<4 000 g 101 例, 无大于或等于 4 000 g 的患儿。足月儿组 362 例, 其中男 195 例、女 167 例, 平均入院日龄(4.6±4.3)d, 其中小于 3 d 114 例, 3~<7 d 215 例, ≥7 d 33 例; 入院体质量小于 1 500 g 89 例, 1 500~<4 000 g 232 例, ≥4 000 g 41 例。

**1.2 仪器与试剂** Au640 型全自动生化分析仪(日本奥林巴斯), 试剂由时代阳光公司提供; DA-7600 聚合酶链反应(PCR)荧光定量分析仪及其配套试剂盒(达安基因公司); 微柱凝胶法(长春博迅生物有限公司)。

## 1.3 方法

**1.3.1 检测方法** 采用 Au640 型全自动生化仪进行生化检测, 采用 DA-7600 PCR 荧光定量分析仪进行人巨细胞病毒(HCMV)基因检测, 采用长春博迅生物有限公司的微柱凝胶法进行新生儿溶血病筛查, 采用直接定量法测定 6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G-6PD)的酶活性。G-6PD 酶活性 10~30 U 为正常水平, 酶活性小于 10 U 为 G-6PD 缺乏症, 其中 G-6PD 酶活性小于 5 U 为重度减低, 5~<10 U 为轻度减低<sup>[6]</sup>。细菌培养结果均由本院微生物室提供。HCMV 基因检测, DNA 大于 5×

10<sup>2</sup> copies/mL 为阳性。所有标本均按照《全国临床检验操作规程》进行采集和检测,并进行了良好的质量控制。

**1.3.2 观察指标** 收集所纳入患儿的性别、年龄及入院体质量等一般临床资料,治疗前后总胆红素水平的变化,新生儿溶血病筛查结果,G-6PD 酶活性的检测结果,HCMV 基因检测结果,细菌培养结果,以及珠蛋白生成障碍性贫血基因筛查结果。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理与统计学分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计

数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;以  $\alpha=0.05$  为检验水准, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 两组临床资料比较** 两组体质量小于 1 500 g 及大于或等于 4 000 g 患儿所占百分比比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组各入院日龄段患儿所占百分比比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组临床资料比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	入院体质量(g)			入院日龄(d)		
		<1 500	1 500~<4 000	≥4 000	<3	3~<7	≥7
早产儿组	172	71(41.3)	101(58.7)	0(0.0)	106(61.6)	63(36.6)	3(1.8)
足月儿组	362	89(24.6)	232(64.1)	41(11.3)	114(31.5)	215(59.4)	33(9.1)
$\chi^2$		14.88	1.45	21.10	43.92	20.82	10.08
<i>P</i>		<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

**2.2 两组治疗前后总胆红素水平比较** 治疗前两组总胆红素水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗 7 d 后,足月儿组总胆红素水平低于早产儿组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),足月儿组胆红素水平下降更明显。见表 2。

表 2 两组治疗前后总胆红素水平比较(μmol/L)

	<i>n</i>	治疗前	治疗 7 d 后
早产儿组	172	309.7±97.3	172.4±55.6
足月儿组	362	299.3±85.4	104.1±36.7
<i>t</i>		1.37	113.14
<i>P</i>		>0.05	<0.05

**2.3 高胆红素血症新生儿 ABO 溶血病检测结果** 共有 98 例患儿发生 ABO 溶血病,占 18.4%,其中 A 型 50 例(51.0%),B 型 48 例(49.0%)。ABO 溶血病患者不同检测项目的检测结果见表 3。

表 3 高胆红素血症新生儿 ABO 溶血病检测结果

直抗试验	间接试验	放散试验	例数( <i>n</i> )
+	+	+	9
—	+	+	74
—	—	+	9
+	—	—	5
+	+	—	1

**2.4 高胆红素血症新生儿 G-6PD 酶活性检测结果** 共检出 G-6PD 缺乏症患儿 43 例,占 8.0%,其中男 35 例,女 8 例。男性患儿 G-6PD 酶活性为(4.72±3.65)U,女性患儿 G-6PD 酶活性为(7.18±1.99)U,男、女患儿 G-6PD 酶活性比较差异无统计学意义( $t=1.83, P>0.05$ )。男性患儿中 G-6PD 酶活性重度减低 22 例,轻度减低 13 例;女性患儿中 G-6PD 重度减低 1 例,轻度减低 8 例;男、女患儿轻度与重度 G-6PD 酶活性减低患儿构成比较,差异有统计学意义( $\chi^2=4.78, P<0.05$ )。

**2.5 两组 HCMV 和细菌感染情况比较** HCMV 基因检测阳性 153 例,占 28.6%;细菌感染 149 例,占 27.9%。两组细菌

感染率及二者混合感染率比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 两组 HCMV 和细菌感染情况比较[n(%)]

	<i>n</i>	HCMV 感染	细菌感染	二者混合感染
早产儿	172	56(32.6)	66(38.4)	51(29.7)
足月儿	362	97(26.8)	83(22.9)	77(21.3)
$\chi^2$		0.02	13.82	13.97
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

黄疸是新生儿最常出现的症状之一,其中病理性黄疸对新生儿损害严重。新生儿高胆红素血症为新生儿最常见的问题<sup>[7]</sup>,占住院新生儿疾病的 20%~40%,国外有研究报道高胆红素血症在足月儿、早产儿中的发病率分别为 10.5%、25.3%<sup>[8]</sup>。本院因高胆红素血症住院的患儿占 32.6%,与上述报道基本相符。本研究发现,早产儿中入院低体质量(<1 500 g)患儿所占百分率明显高于足月儿,这与早产儿先天不足的特点相符。早产儿由于发育不成熟,在体质上有别于足月儿,以致高胆红素血症的治疗效果出现明显的差距。本研究结果显示,在治疗 7 d 后,足月儿总胆红素水平低于早产患儿,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。此外,在入院时日龄上早产儿以小于 3 d 为主,而足月儿以 3~<7 d 为主,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

新生儿高胆红素血症可由多种原因引发,其形成因素也较为复杂,多个研究提示不同地域、种族的病因有所差异,且部分新生儿高胆红素血症是多种因素综合作用的结果<sup>[9]</sup>。HCMV 感染在我国广泛流行,孕妇血清 HCNV-IgG 抗体阳性率高达 94.6%<sup>[10]</sup>,易造成母婴垂直传播而导致新生儿先天性感染。本研究结果表明,新生儿高胆红素血症患儿 HCMV 感染率(28.6%)较高,这说明 HCMV 可能是新生儿高胆红素血症的重要影响因素之一。胡琼瑶<sup>[11]</sup>的研究也证实高胆红素血症新生儿的高胆红素血症的 HCMV 感染率明显高于无症状的新生儿。在裴蕴锋<sup>[12]</sup>的研究中发现,高胆红素血症新生儿 HCMV 感染率高达 40%,高于本研究结果,这可能与地域差异有关。本研究结果还表明,早产儿与足月儿 HCMV 感染率无明显差异,但细菌感染率和二者混合感染率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),

这说明由于早产儿发育不完全,其免疫系统在抵御外界生物的侵袭上与足月儿比较有较大差异。HCMV 感染不仅影响肝功能,还可以引起 PLT 减少。有研究发现, HCMV 感染是引起特发性血小板减少性紫癜(ITP)的重要原因之一,且通过临床观察 HCMV 感染引起的 ITP 患儿病情重、病程长、治疗时间长,转为慢性 ITP 的可能性大<sup>[13]</sup>。

本研究中,本院高胆红素血症新生患儿的细菌感染率为 27.9%。高胆红素血症患儿发生细菌感染可同时伴有发热、纳差等,感染可引起红细胞膜破坏,导致溶血反应发生,同时可影响肝脏葡萄糖醛酸转移酶活性,使肝脏对胆红素的结合能力减低,导致血中未结合胆红素水平增高,从而导致间接胆红素的升高。赖源等<sup>[14]</sup>研究发现,高胆红素血症患儿内毒素水平明显升高,这说明感染是导致新生儿高胆红素血症的又一重要因素。在新生儿高胆红素血症中,研究者通常关注的是 ABO 血型不合所致的黄疸,因为溶血性黄疸发生较早、起病较急,通过新生儿溶血试验比较容易做出明确诊断。本研究中 ABO 溶血病的检出率为 18.4%,主要是因为胎儿红细胞进入母体循环,胎儿与母体具有不同的血型抗原,该血型抗原刺激母体产生相应的 IgG 抗体,当抗体进入胎儿循环与红细胞上相应的抗原结合,破坏红细胞而发生溶血。本研究中,ABO 溶血病检测以间接试验和放散试验阳性患儿为主,这说明大部分患儿主要因血清游离的相关抗体引起溶血,这与冯体玉等<sup>[15]</sup>研究结果相一致。

G-6PD 缺乏症是人类最常见的遗传性红细胞酶病,主要可以引起新生儿高胆红素血症,主要为 X 连锁不完全显性遗传,因此以男性患儿为主,在我国主要分布在长江以南。但该地区地理位置特殊,位于广东、广西等省交界处,所以本地区新生儿高胆红素血症 G-6PD 缺陷症检出率(8.0%)较高,这提醒临床医师 G-6PD 酶活性检测在本地区高胆红素血症中具有非常重要的地位。

综上所述,在本地区造成新生儿高胆红素血症的原因除了剖宫产、新生儿窒息、吸入性肺炎、羊水污染和宫内窘迫等最常见的围生期因素以外<sup>[16]</sup>,主要是感染因素、ABO 血型不合溶血因素、G-6PD 缺陷症等。因此,新生儿高胆红素血症的发病往往是多种因素的综合作用,需要综合防治。

## 参考文献

[1] 李秋平,封志纯.美国儿科学会最新新生儿黄疸诊疗指南[J].实

用儿科临床杂志,2006,21(14):958-960.

- [2] Agrawal VK, Shukla R, Misra PK, et al. Brainstem auditory evoked response in newborns with hyperbilirubinemia[J]. Indian J Pediatr, 1998, 35(6): 513-518.
- [3] 陈晓梅,黄淑霞.高胆红素血症对新生儿心肌酶谱及血清丙二醛、超氧化物歧化酶的影响[J].实用医学杂志,2010,26(4):613-614.
- [4] Randeberg LL, Roll EB, Nilsen LT, et al. In vivospectros copy of jaundiced newborn skin reveals more than a bilirubin index[J]. Acta Paediatr, 2010, 94(32): 65-71.
- [5] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].4 版.北京:人民卫生出版社,2011:307.
- [6] 李锡福,薛湘平,叶广仁,等.葡萄糖 6 磷酸脱氢酶缺乏新生儿高胆红素血症发生率及其特点[J].中国实用儿科杂志,2006,21(1):32-34.
- [7] Maisels MJ. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2010, 15(3): 129-135.
- [8] Ahlfor CE, Parker AE. Bilirubin binding contributes to the increase in total bilirubin concentration in newborns with jaundice [J]. Pediatrics, 2010, 126: e639-643.
- [9] 赵捷,杨勇,梅家平,等.4875 例新生儿高胆红素血症发病的危险因素及其影响[J/CD].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2014,10(3):79-81.
- [10] 陈平洋.小儿巨细胞病毒感染的诊断及治疗进展.湖南医学,2001,18(5):366-368.
- [11] 胡琼瑶.新生儿巨细胞病毒感染 75 例临床分析[D].浙江大学,2011.
- [12] 裴蕴锋.小儿巨细胞病毒感染状况分析[J].检验医学与临床,2013,10(8):980-981.
- [13] 蒋春英,高卫英,张春雨,等.特发性血小板减少性紫癜与巨细胞病毒、EB 病毒感染相关性[J].现代生物医学进展,2011,11(12): 2292-2294.
- [14] 赖源,朱纯华,刘娜,等.新生儿高胆红素血症与内毒素水平的关联性研究[J].国际检验医学杂志,2014,35(2):245-246.
- [15] 冯体玉,张惠琴.481 例高胆红素血症新生儿溶血病血清学检测[J].检验医学与临床,2014,11(1):77-79.
- [16] 符灵素.新生儿高胆红素血症高危因素分析[J].中国现代医生,2013,51(5):16-18.

(收稿日期:2015-04-18)

(上接第 1882 页)

- transmission of hepatitis B virus: a Chinese experience[J]. J Med Virol, 2011, 83(5): 791-795.
- [3] Zhang L, Gui X, Fan J, et al. Breast feeding and immunoprophylaxis efficacy of mother-to-child transmission of hepatitis B virus [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 27(2): 182-186.
- [4] Scobie L, Dalton HR. Hepatitis E: source and route of infection, clinical manifestations and new developments[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(1): 1-11.
- [5] Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women[J]. Am J Epidemiol, 1998, 148(11): 1094-1102.
- [6] Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment[J]. Liver Int, 2009, 29(Suppl 1): S100-107.
- [7] Indolfi G, Bartolini E, Casavola D, et al. Chronic hepatitis C virus

infection in children and adolescents: epidemiology, natural history, and assessment of the safety and efficacy of combination therapy[J]. Adolesc Health Med Ther, 2010, 23(1): 115-128.

- [8] 刘玉芳,刘斌,刘兴会.重症肝炎与妊娠[J].华西医学,2007,22(1):200-201.
- [9] Gervais A, Bacq Y, Bernuau J, et al. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C[J]. J Hepatol, 2000, 32(2): 293-299.
- [10] Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicentre study. The investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP) [J]. J Hepatol, 1994, 21(4): 656-666.

(收稿日期:2015-05-12)