

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.17.013

高胆红素血症新生儿血清 vWF、TBA、Cys C 水平与其凝血功能的相关性^{*}

黄珠晏,李家梁,韦升市

广东省深圳市龙岗区妇幼保健院检验科,广东深圳 518172

摘要:目的 探讨高胆红素血症新生儿血清血管性假血友病因子(vWF)、总胆汁酸(TBA)、胱抑素 C(Cys C)水平与其凝血功能的相关性。**方法** 选取 2020 年 5—12 月于该院就诊的高胆红素血症新生儿 100 例为观察组,另选取在该院进行顺产的 100 例健康足月儿为对照组。比较两组及不同严重程度患儿的 vWF、TBA、Cys C 水平之间的差异,分析 vWF、TBA、Cys C 水平与其凝血功能的相关性。**结果** 观察组 vWF、TBA、Cys C 水平高于对照组($P<0.05$);不同严重程度患儿 vWF、TBA、Cys C 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。3 组患儿的 vWF、TBA、Cys C 水平从高到低依次为重度组、中度组、轻度组。观察组患儿的活化部分凝血活酶时间(APTT)长于对照组,D-二聚体(DD)水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组的 PT、TT 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。vWF、TBA、Cys C 水平与 APTT、DD 均呈正相关($P<0.05$)。**结论** 高胆红素血症新生儿血清 vWF、TBA、Cys C 水平与其凝血功能有关。

关键词:高胆红素血症; 新生儿; 血管性假血友病因子; 总胆汁酸; 胱抑素 C; 凝血功能
中图法分类号:R722.19 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)17-2358-04

Correlation of serum vWF, TBA and Cys C levels with their coagulation function in hyperbilirubinemia neonates^{*}

HUANG Zhuyan, LI Jialiang, WEI Shenshi

Department of Clinical Laboratory, Longgang District Maternal and Child Health Hospital, Shenzhen, Guangdong 518172, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation of serum von Willebrand factor (vWF), total bile acid (TBA) and cystatin C (Cys C) levels with their coagulation function in neonates with hyperbilirubinemia. **Methods** A total of 100 neonates with hyperbilirubinemia who were treated in this hospital from May to December 2020 were selected as the observation group, and 100 healthy full-term infants who underwent vaginal delivery in the hospital were selected as the control group. The differences of vWF, TBA, Cys C levels between the two groups and children with different severity were compared, and the correlation between vWF, TBA, Cys C levels and their coagulation function was analyzed. **Results** The levels of vWF, TBA and Cys C in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$); there were significant differences in the levels of vWF, TBA and Cys C in children with different severity ($P<0.05$). The levels of vWF, TBA and Cys C in the three groups were from high to low: severe group, moderate group and mild group. The activated partial thromboplastin time (APTT) of the observation group was longer than that of the control group, and the D-dimer (DD) level was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). However, there was no significant difference in PT and TT between the two groups ($P>0.05$). The levels of vWF, TBA and Cys C were positively correlated with APTT and DD ($P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of vWF, TBA and Cys C in neonates with hyperbilirubinemia are related to their coagulation function.

Key words: hyperbilirubinemia; neonatal; von Willebrand factor; total bile acids; cystatin C; coagulation

高胆红素血症是临床新生儿较为常见的疾病之一,主要病理特征表现为胆红素升高过快,皮肤及巩膜黄染,在病理状态下如果治疗不及时或者治疗不当,极易造成患儿的肝肾功能及神经系统的损伤,对

^{*} 基金项目:深圳市医疗卫生科技创新计划项目(LGKCYLWS201800086)。
作者简介:黄珠晏,男,技师,主要从事高胆红素血症新生儿相关研究。

于患儿的预后具有显著的负面影响^[1]。而随着患儿炎症反应水平的升高,极易造成患儿患危重症高胆红素血症,该病起病较急,进展较快,病死率较高,对于患儿的生命安全具有严重的威胁^[2]。在疾病的进展中,凝血功能障碍是造成患儿病死率较高的原因之一,所以临床检测患儿的凝血功能对患儿的治疗及预后具有重要意义。血管性假血友病因子(vWF)对微血管的破坏及炎症反应水平具有指示意义。血清总胆汁酸(TBA)是胆红素代谢的主要指标之一。研究表明,可通过检测血清胱抑素 C(Cys C)水平评估患儿的肾功能,进而对患儿的治疗效果进行评价^[3]。本研究主要分析高胆红素血症新生儿血清 vWF、TBA、Cys C 水平变化与其凝血功能的相关性,为临床诊断高胆红素血症新生儿提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2020 年 5—12 月在本院就诊的高胆红素血症新生儿 100 例为观察组,另选取在本院进行顺产的 100 例健康足月儿为对照组,两组的性别、胎龄、日龄、体质量比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。所有患儿家属均签署知情同意书,并经伦理委员会论证通过。

纳入标准:(1)所有患儿均符合《新生儿高胆红素血症诊断及治疗专家共识》^[4]; (2)患儿的 Apgar 评分在 8 分以上^[5]。排除标准:(1)严重心脏、肾脏功能不全患儿; (2)胆道闭锁患儿。

表 1 两组一般资料比较					
组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	胎龄 ($\bar{x}\pm s$,周)	日龄 ($\bar{x}\pm s$,d)	体质量 ($\bar{x}\pm s$,kg)
观察组	100	55/45	39.55±2.36	4.55±1.11	3.26±1.03
对照组	100	51/49	39.50±1.51	4.50±1.56	3.25±1.05
<i>t</i> / χ^2		0.321	0.178	0.261	0.068
<i>P</i>		0.571	0.859	0.794	0.946

1.2 方法 所有患儿均在入组后进行空腹采血 2 mL,5 000 r/min 离心 15 min,取上清液,采用酶联免疫吸附试验对患儿的 vWF、TBA、Cys C 水平进行检测,检测试剂均购自上海罗氏公司,检测流程严格按照说明书进行。

1.3 观察指标

1.3.1 两组 vWF、TBA、Cys C 水平比较 分别比较观察组及对照组的 vWF、TBA、Cys C 水平。

1.3.2 不同严重程度患儿的 vWF、TBA、Cys C 水平比较 根据患儿的总胆红素水平将患儿进行严重程度分组,总胆红素水平在 221.0~<256.6 $\mu\text{mol/L}$ 为轻度组(32 例),256.6~342.0 $\mu\text{mol/L}$ 为中度组(40 例),>342.0 $\mu\text{mol/L}$ 为重度组(28 例)^[6]。比较轻度、中度、重度患儿的 vWF、TBA、Cys C 水平。

1.3.3 两组凝血功能比较 分别比较观察组及对照

组的活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)及 D-二聚体(DD)水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差分析或 *t* 检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关对患儿的 vWF、TBA、Cys C 水平与 APTT、DD 的相关性进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 vWF、TBA、Cys C 水平比较 观察组的 vWF、TBA、Cys C 水平高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组 vWF、TBA、Cys C 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	vWF(%)	TBA($\mu\text{mol/L}$)	Cys C(mg/L)
观察组	100	152.14±10.37	33.21±1.95	1.76±0.33
对照组	100	102.70±10.51	7.60±1.96	0.88±0.57
<i>t</i>		33.485	92.629	13.361
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同严重程度患儿的 vWF、TBA、Cys C 水平比较 不同严重程度患儿的 vWF、TBA、Cys C 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。通过两两比较,3 组患儿的 vWF、TBA、Cys C 水平从高到低依次为重度组、中度组及轻度组。见表 3。

表 3 不同严重程度患儿的 vWF、TBA、Cys C 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	vWF(%)	TBA($\mu\text{mol/L}$)	Cys C(mg/L)
轻度组	32	112.15±11.45	10.21±1.77	0.99±0.27
中度组	40	149.85±11.33 ^a	30.26±1.55 ^a	1.62±0.58 ^a
重度组	28	201.11±11.57 ^{ab}	63.21±1.77 ^{ab}	2.84±0.55 ^{ab}
<i>F</i>		10.256	11.265	12.632
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P<0.05$;与中度组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 两组凝血功能比较 观察组 APTT 长于对照组,DD 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);但 PT、TT 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组凝血功能比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	APTT(s)	DD($\mu\text{g/mL}$)	PT(s)	TT(s)
观察组	100	62.89±8.24	232.59±5.97	14.73±2.26	18.58±5.61
对照组	100	33.26±9.19	121.49±5.00	14.27±2.62	18.55±3.99
<i>t</i>		24.005	142.670	0.465	0.044
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.642	0.965

2.4 相关性分析 患儿的 vWF、TBA、Cys C 水平与

APTT、DD 均呈正相关($P<0.05$),见表 5。

指标	表 5 相关性分析					
	vWF		TBA		Cys C	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
APTT	0.265	<0.001	0.632	<0.001	0.458	<0.001
DD	0.458	<0.001	0.469	<0.001	0.668	<0.001

3 讨 论

新生儿黄疸是新生儿期较为常见的疾病之一,在临床中可以分为生理性黄疸及病理性黄疸^[7]。病理性的发病机制较为复杂,若不及时对患儿的病情进行诊断,极易造成患儿神经系统的发育异常,同时随着疾病的进展还会导致患儿的死亡^[8]。胆红素主要是由于血红素中的蛋白质及胆固醇在肝细胞内经过较为复杂的生物化学反应而来,是血红素重要的代谢产物,最后形成胆汁排泄^[9]。在新生儿体内保持一定水平的胆红素,对于抗氧化及免疫调节具有重要意义。随着胆红素水平的升高,新生儿的组织器官,主要包括神经系统、免疫系统及血液系统等损伤情况加剧,进而导致新生儿肺炎及胆道闭锁等症状的发生^[10]。有研究表明,病理性黄疸处于新生儿疾病的前 3 位,同时发病率呈现显著的增长趋势^[11]。而在疾病进展过程中,由于炎症水平的升高,患儿的凝血功能遭到破坏,继而致使凝血及纤溶系统的紊乱,进一步导致患儿的凝血障碍性疾病的发生,严重影响患儿的生命安全^[12]。

TBA 是胆汁重要的成分,属于胆固醇在肝细胞中的代谢产物,TBA 对脂质在肠道的消化吸收具有重要意义。同时 TBA 也是新生儿病理性的敏感性肝实质损伤指标。本研究结果发现,随着患儿的疾病严重程度的升高,患儿的 TBA 水平升高,在病理性黄疸疾病进展中,肝细胞的损伤造成肝细胞膜的结构及肝功能的改变,进一步导致胆红素的合成及排泄功能的异常,进而致使患儿病情出现恶性循环,而随着患儿的疾病进展,又会造成患儿的炎症反应水平及血液凝血功能障碍^[12]。汤丽等^[13]研究发现,病理性黄疸患儿的 TBA 水平与疾病进展有关。

血清 vWF 属于高分子血浆糖蛋白,主要由患儿的内皮细胞合成,对于血管内皮损伤程度较为敏感。在高胆红素血症患儿的疾病进展中,随着高胆红素血症患儿炎症反应水平的升高,患儿的 vWF 水平升高^[14]。

Cys C 属于碱性分糖化的分泌性蛋白质,在众多的细胞中均可分泌形成 Cys C,在疾病的进展过程中,随着患儿的炎症反应及凝血指标的异常,最终会导致患儿的肾脏负荷增大,致使患儿凝血功能障碍。杜丽君等^[15]研究表明,随着高胆红素血症患儿疾病的进展,患儿的 Cys C 水平升高,与本研究结果相符。

本研究中通过 3 种血清学指标与凝血指标的相关性分析发现,患儿的 vWF、TBA、Cys C 水平与 APTT、DD 均呈正相关($P<0.001$)。患儿的肝脏细胞的新陈代谢、内皮细胞的损伤程度及炎症反应水平的变化,对患儿的凝血功能监测具有重要意义。在高胆红素血症的新生儿中,机体体内过高的胆红素,可造成病灶部位的体液酸碱度发生变化,提示周边组织的损伤程度。同时,随着机体胆红素水平的升高,胆红素在胆囊内不断浓缩,进一步可能会造成患儿的胆道及胆囊的功能障碍。同时,由于高胆红素水平在机体的不断升高,肾脏组织的负荷加剧,机体的组织因子在单核细胞及内皮细胞中的功能呈现显著的抑制效应,进一步对外源性凝血系统产生抑制作用,同时凝血酶原相关物质,例如抗凝血酶及活化蛋白出现抑制作用,进一步促进了机体的全身炎症反应。而炎症反应及凝血功能之间的反馈作用,又进一步加剧了器官功能的障碍,进而形成恶性循环。在器官功能的衰竭过程中,机体产生酸中毒,酸中毒对于凝血指标产生影响,血小板表面的磷脂暴露的负电荷相互作用,增加了氢离子的浓度,也在一定程度上促进疾病的进展。所以在临床治疗中,建议通过对患儿的内环境的改善,从而改善患儿的临床症状,同时通过对患儿的肝功能的改善,减轻炎症反应的影响。

但是本研究还存在一定的局限性,由于样本量较少,对患儿的选择存在一定的偏倚,有待在以后的大样本研究中进行验证。综上所述,高胆红素血症新生儿血清 vWF、TBA、Cys C 水平与其凝血功能有关。

参考文献

[1] 张慧慧,胡晓慧,程可萍.脐血胆红素对 ABO 溶血病新生儿高胆红素血症的预测价值[J].中国妇幼保健,2021,36(1):99-101.

[2] 朱惠洁,卢君,曹巧玲,等.小儿推拿联合强光疗法与茵栀黄口服液联合强光疗法治疗新生儿高胆红素血症的疗效比较[J].中国妇幼保健,2021,36(1):208-210.

[3] 陈华干,杨婷,廖志兴,等.β2-微球蛋白联合血清胱抑素 C 在高胆红素血症新生儿肾功能评估中的价值[J].实验与检验医学,2016,34(2):3.

[4] 中华医学会儿科学分会新生儿学组.新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J].中华儿科杂志,2014,52(10):745-748.

[5] 党富涛,唐映梅,谭绪,等.原发性胆汁性胆管炎患者中人工肝支持系统的应用[J].实用医学杂志,2020,36(22):3153-3156.

[6] 唐炜,卢红艳,孙勤,等.布拉氏酵母菌联合光疗治疗新生儿高胆红素血症的疗效:前瞻性随机对照研究[J].当代儿科杂志,2020,22(11):1149-1153.

[7] 陈佳,管利荣,余静,等.母婴同室新生儿标准化流程管理对新生儿临床结局的影响[J].重庆医学,2020,49(22):3729-3732.

(下转第 2365 页)

- surgery:an evaluation of paravertebral analgesia[J]. Ann Surg Oncol,2021,28(11):6321-6328.
- [4] CHEN N,QIAO Q,CHEN R,et al. The effect of ultrasound-guided intercostal nerve block,single-injection erector spinae plane block and multiple-injection paravertebral block on postoperative analgesia in thoracoscopic surgery: a randomized, double-blinded, clinical trial[J]. J Clin Anesth,2020,59(11):106-111.
- [5] GÜRKAN Y,AKSU C,KUS A,et al. Erector spinae plane block and thoracic paravertebral block for breast surgery compared to IV-morphine: a randomized controlled trial[J]. J Clin Anesth,2020,59(23):84-88.
- [6] 王琪,章文成,张宝忠,等. 食管癌 UICC/AJCC 第 8 版临床分期对根治性放疗患者预后评估价值[J]. 中华肿瘤防治杂志,2019,26(7):483-488.
- [7] TASSI V,LUGARESI M,MATTIOLI B,et al. Quality of Life after operation for end-stage achalasia: pull-down heller-dor versus esophagectomy[J]. Ann Thorac Surg, 2022,113(1):271-278.
- [8] HU A,LIU H B,MLYNSKI R,et al. And anti-inflammatory effects of curcumin to postoperative pain via Sirt1/NF-κB signaling pathway[J]. Am J Transl Res,2018,10(10):1205-1211.
- [9] 董方,何升腾,童远武,等. 超声骨刀在下颌复杂阻生智齿拔除中的应用及对疼痛介质水平的影响[J]. 中国医学装备,2021,18(5):39-43.
- [10] 倪恺,钱路,俞一瑾. 氟比洛芬酯和帕瑞昔布钠对宫颈癌根治术患者术后疼痛及血清炎症应激指标的影响[J]. 中国妇幼保健,2021,36(5):994-997.
- [11] 郭善亮,范龙成,苏华凤,等. 超声引导下胸椎旁神经阻滞联合全麻对腹腔镜下肺癌根治术患者术后谵妄及苏醒质量的影响[J]. 赣南医学院学报,2021,41(5):502-506.
- [12] BRODNER G,POGATZKI E,VAN-AKEN H,et al. A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominal-thoracic esophagectomy[J]. Anesth Analg, 1998, 86(2):228-234.
- [13] HEGAZY N,REZQ S,FAHMY A. Mechanisms involved in superiority of angiotensin receptor blockade over ACE inhibition in attenuating neuropathic pain induced in rats[J]. Neurotherapeutics,2020,17(3):1031-1047.
- [14] 崔晓燕,甘建辉,涂青,等. 羟考酮注射液对前列腺电切术后镇痛及致痛物质的影响[J]. 医药导报,2019,38(12):1611-1615.
- [15] 赵志明,王玉召,钟浩,等. 脊柱微创通道镜系统辅助下椎间孔腰椎椎体间融合术对腰椎退行性疾病患者血清氧化应激指标、疼痛介质及脊髓功能的影响[J]. 中国临床医生杂志,2019,47(1):72-76.
- [16] 张理,蒋涛,席小燕. 系统疼痛管理对老年髋部骨折手术患者应激反应及疼痛阈值的影响[J]. 创伤外科杂志, 2019,21(8):595-600.
- [17] 郭敏. 超声引导下胸椎旁神经阻滞与竖脊肌平面阻滞在胸腔镜肺叶切除术中的镇痛效果观察[J]. 临床医学工程,2020,27(3):257-258.
- [18] 郭荣鑫,彭志勇,刘友坦. 超声引导下竖脊肌平面阻滞与胸椎旁神经阻滞用于胸腔镜术后镇痛比较[J]. 中国医师杂志,2019,21(6):818-820.
- [19] NEMOYER R E,PANTIN E,AISNER J,et al. Paravertebral nerve block with liposomal bupivacaine for pain control following video-assisted thoracoscopic surgery and thoracotomy[J]. J Surg Res,2020,246(50):19-25.
- [20] SCHWARTZ R H,IVAN U,OMAR V,et al. Extended pain relief utilizing lumbar erector spinae plane block in a patient with discogenic low back pain[J]. Pain Physician, 2019,22(5):519-521.

(收稿日期:2022-01-03 修回日期:2022-04-23)

(上接第 2360 页)

- [8] DUAN L,GAN S,HU H B. A single-center experience on exchange transfusion therapy in 123 full-term cases of severe neonatal hyperbilirubinemia in Wuhan[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2021,34(3):466-472.
- [9] DALEY R J,RAJEEVE S,KABEL C C,et al. Tolerability and toxicity of pegaspargase in adults 40 years and older with acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Lymphoma,2021,62(1):176-184.
- [10] ZHOU J F,LUO J Y,ZHU W B,et al. Association between genetic polymorphism of heme oxygenase 1 promoter and neonatal hyperbilirubinemia: a meta-analysis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2021,34(1):12-23.
- [11] ROSSI G,RICHARDSON A,JAMALUDIN H,et al. Preanalytical variables affecting the measurement of serum paraoxonase-1 activity in horses[J]. J Vet Diagn Invest,2021,33(1):59-66.
- [12] HYNES S,MOORE Z,PATTON D,et al. Accuracy of transcutaneous bilirubin versus serum bilirubin measurement in preterm infants receiving phototherapy: a systematic review[J]. Adv Neonatal Care, 2020, 20(6): E118-E126.
- [13] 汤丽,许欣. 新生儿病理性黄疸患儿血清胆红素、TBA 及 HS-CRP 检测水平分析[J]. 中国实验诊断学,2018,22(9):1518-1521.
- [14] TRANG E,NGO D,CHEN J,et al. Levocarnitine for pegaspargase-induced hepatotoxicity in acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(13): 3161-3164.
- [15] 杜丽君,王丽娟,罗菲菲. 高胆红素血症足月新生儿血清 AST、LDH、Cys C 及 β₂-MG 水平及其与病情严重程度的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床,2019,26(7): 1196-1199.

(收稿日期:2021-12-16 修回日期:2022-04-08)