

• 论 著 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 03. 018

VLBW 早产儿出生后的 TBIL 水平变化及快速上升的危险因素分析*

王 娟¹, 梁 宽^{2△}

陕西省宝鸡市人民医院医院:1 感染控制科;2. 儿科, 陕西宝鸡 721000

摘 要:目的 分析极低出生体质量(VLBW)早产儿出生后的血清总胆红素(TBIL)水平和上升率的变化及血清 TBIL 水平快速上升的危险因素。方法 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月出生并在该院新生儿重症监护病房接受治疗的 VLBW 早产儿 317 例作为研究对象,根据“血清 TBIL 水平上升率”,研究对象被分为 A 组(血清 TBIL 水平上升率 $\leq 90\%$)275 例和 B 组(血清 TBIL 水平上升率 $> 90\%$)42 例。比较两组早产儿的临床特征和血清 TBIL 水平的变化。采用 Pearson 相关分析光疗相关参数与血清 TBIL 上升率的关系。使用 Logistic 回归模型分析血清 TBIL 快速上升的相关因素。结果 VLBW 早产儿出生后血清 TBIL 水平随着出生时间的延长而增加($P < 0.05$),血清 TBIL 水平上升率与光疗开始时的年龄呈负相关,与光疗持续时间呈正相关($r = -0.766, 0.478, P < 0.05$)。与 A 组相比,B 组婴儿的胎龄明显减少,出生体质量明显降低,5 min Apgar 评分明显减少,开始光疗的年龄较小,光疗总持续时间较长,差异有统计学意义($P < 0.05$)。胎龄、出生体质量和 5 min Apgar 评分为 VLBW 早产儿血清 TBIL 水平快速上升的相关因素。结论 血清 TBIL 水平上升率可作为 VLBW 早产儿早期光疗的指标,血清 TBIL 水平的快速上升与较低胎龄、较低出生体质量和 5 min Apgar 评分有关。

关键词:早产儿; 极低体质量出生儿; 胆红素; 光疗; 危险因素

中图分类号:R722.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)03-0365-05

Changes of TBIL levels and risk factor analysis of rapid rising for preterm infants with very low born weight *

WANG Juan¹, LIANG Kuan^{2△}

1. Department of Nosocomial Infection Control; 2. Department of Pediatrics, People's Hospital of Baoji City, Baoji, Shaanxi 721000, China

Abstract: **Objective** To analyze the levels of serum total bilirubin (TBIL) for preterm infants with very low born weight (VLBW), the changes of serum TBIL and the risk factors of rapid rising of serum TBIL. **Methods** A total of 317 preterm infants with VLBW, who were born and treated in the Neonatal Intensive Care Unit in the hospital from January 2019 to December 2021, were selected as the research objects and divided into the group A with increase rate of serum TBIL $\leq 90\%$ (275 cases) and the group B with increase rate of serum TBIL $> 90\%$ (42 cases) according to the increase rate of serum TBIL. The clinical characteristics and changes of serum TBIL in the two groups were compared. The Pearson correlation was used to analyze the relationship between phototherapy-related parameters and the increase rate of serum TBIL. Logistic regression model was used to analyze the factors related to the higher increase rate of serum TBIL. **Results** The levels of serum TBIL increased with the increase of birth time ($P < 0.05$), the increase rate of serum TBIL was negatively correlated with the age of starting phototherapy and positively correlated with the duration of phototherapy ($r = -0.766, 0.478, P < 0.05$). Compared with the group A, the gestational age of group B decreased obviously, the birth weight reduced significantly, the 5-minute Apgar score decreased, the age of starting phototherapy was younger and the total duration of phototherapy was longer, with statistically significant difference ($P < 0.05$). Gestational age, birth weight and 5-minute Apgar score were related with the rapid rising of serum TBIL for preterm infants with VLBW. **Conclusion** The increase rate of serum TBIL can be used as an indicator of early phototherapy for preterm infants with VLBW, and the rapid rising of serum TBIL is associated with lower gestational age, lower birth weight and lower 5-minute Apgar score.

* 基金项目:宝鸡市人民医院科研课题(2020-099)。

作者简介:王娟,女,主治医师,主要从事新生儿科和医院感染控制方面的临床研究。△ 通信作者,E-mail:liang13891741288@163.

Key words: preterm infants; very low birth weight infants; bilirubin; phototherapy; risk factors

新生儿在出生后往往会表现出血清总胆红素(TBIL)水平升高。低水平的胆红素具有神经保护作用^[1],然而,高水平的胆红素会导致中枢神经系统的不可逆损伤(胆红素可诱发神经功能障碍)^[2-3]。极低出生体质量(VLBW)早产儿是发生胆红素介导脑损伤的高风险人群,并且通常他们接受光疗的胆红素阈值也比足月儿低得多^[3-4]。为了识别有严重高胆红素血症风险的婴儿,有研究建议将每小时胆红素上升率作为后续需要光疗的预测指标^[5]。然而,目前较少有研究讨论早产新生儿中胆红素的上升率及胆红素水平快速升高的相关危险因素,尤其是对于出生体质量<1 500 g 的早产人群。因此,本研究探讨了出生体质量<1 500 g 的早产儿出生 72 h 内血清 TBIL 水平的变化过程。此外,本研究还评估了血清 TBIL 上升率与胎儿光疗开始年龄和持续时间等指标的关系,确定了血清 TBIL 水平快速上升的相关危险因素,旨在更好地了解 VLBW 早产儿血清 TBIL 水平的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为一项回顾性研究,基于 3 年研究期间 VLBW 早产儿每次进行血气分析采样时获得的常规毛细血管 TBIL 测量值。选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月出生并在本院新生儿重症监护病房(NICU)接受治疗的所有出生体质量<1 500 g 早产儿(317 例)作为研究对象。排除标准:(1)胎龄≥37 周;(2)出生后>72 h 后才入住 NICU;(3)出生后 24 h 内死亡;(4)未使用自动血气分析仪检测血清 TBIL 测量值;(5)临床病历不完整。本研究获得了医院伦理委员会批准(批准号:20195239413)。患儿家属均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 基本信息 通过医院信息系统获得早产儿的电子信息,包括基本信息,如胎龄、性别、出生体质量、分娩方式(剖腹或顺产)、出生 5 min 的 Apgar 评分等。

1.2.2 血清 TBIL 水平的检测 使用 ABL800 FLEX 自动血气分析仪(Radiometer Medical, Brønshøj, 丹麦)在 0.1 mL 血液样本中测量早产儿的血气指标、pH 值、葡萄糖、Na⁺、K⁺、Ca²⁺、血红蛋白和血清 TBIL 水平。本研究仅分析新生儿个体在光疗

之前的血液样本。从临床检测结果图表中检索出光疗的确切时间。一旦早产儿体内血清 TBIL 水平达到个体光疗阈值,不再进一步分析。对于在开始光疗前至少有 2 次血清 TBIL 水平测量记录的每个研究对象,其血清 TBIL 水平上升率[mg/(dL·h)]= (第 *n* 次血清 TBIL 水平检测值-第 1 次血清 TBIL 水平检测值)/2 次检测的间隔时间。有多个血清 TBIL 水平检测值的患者,血清 TBIL 水平上升率取平均值。根据“血清 TBIL 水平上升率”,研究对象被分为 A 组(TBIL 水平上升率≤90%)275 例和 B 组(TBIL 水平上升率>90%)42 例。“平均 TBIL 水平上升率”高于所有“个体 TBIL 水平上升率”的第 90 个百分位数的新生儿被视为“TBIL 水平快速上升者”。

1.2.3 光疗标准 根据《新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识》^[6],早产儿的光疗阈值按胎龄(周)减去 20 mg/dL 计算,在 3 d 前每天进一步减少 2 mg/dL。如果直接抗球蛋白试验(DAT)呈阳性,指南还建议将阈值再降低 2 mg/dL。开始光疗的最低阈值为 5 mg/dL。一旦婴儿的 TBIL 水平下降并在常规测量中始终保持在个体光疗阈值以下,光疗就会停止。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。连续变量和有序变量以中位数[M(*P*₂₅~*P*₇₅)]表示,组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验;分类变量以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。应用线性回归分析来描述血清 TBIL 的水平随时间的变化。使用 Pearson 相关分析光疗相关参数与血清 TBIL 上升率的关系。使用 Logistic 回归模型分析血清 TBIL 快速上升的相关因素。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VLBW 早产儿的临床特征 2019 年 1 月至 2021 年 12 月,本院共有 458 例 VLBW 早产儿被纳入研究,其中 141 例被排除在外,最终研究人群由 317 例早产儿组成,中位胎龄为 28.75(26.12~30.86)周,出生体质量为 1 026.52(805.98~1 296.42)g。与 A 组相比,B 组早产儿的胎龄明显减少,出生体质量明显降低,5 min Apgar 评分明显减少,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 VLBW 早产儿的临床特征[M(*P*₂₅~*P*₇₅)或 *n*(%)]

项目	总体(<i>n</i> =317)	A 组(<i>n</i> =275)	B 组(<i>n</i> =42)	Z/ χ^2	<i>P</i>
上升率[mg/(dL·h)]	0.16(0.10~0.20)	0.14(0.10~0.19)	0.30(0.25~0.34)	8.624	<0.001
胎龄(周)	28.75(26.12~30.86)	28.95(26.24~30.53)	27.32(25.12~29.75)	5.124	0.024
出生体质量(g)	1 026.52(805.98~1 296.42)	1 044.58(815.65~1 302.47)	975.42(662.42~1 123.48)	5.165	0.012
性别				2.672	0.102
女	159(50.16)	133(48.36)	26(61.90)		

续表 1 VLBW 早产儿的临床特征[M(P₂₅,P₇₅)或 n(%)]

项目	总体(n=317)	A 组(n=275)	B 组(n=42)	Z/H/χ ²	P
男	158(49.84)	142(51.64)	16(38.10)		
分娩方式				0.949	0.329
顺产	224(70.66)	197(71.64)	27(64.29)		
剖宫产	93(29.34)	78(28.36)	15(35.71)		
5 min Apgar 评分(分)	8(7~9)	8(7~9)	7(7~8)	3.567	0.048
pH 值	7.30(7.22~7.31)	7.30(7.20~7.31)	7.30(7.28~7.31)	0.843	0.741
血红蛋白(g/dL)	16.35(14.24~17.55)	16.39(14.41~17.56)	16.27(14.13~17.62)	1.012	0.642
最大产后体重减轻(%)	5.30(0.00~9.10)	5.24(0.00~9.05)	5.92(0.00~9.30)	0.942	0.683
DAT 测试				3.163	0.075
阳性	5(1.58)	3(1.09)	2(4.76)		
阴性	312(98.42)	272(98.91)	40(95.24)		
血型(母婴)				2.500	0.113
ABO 血型	255(80.44)	225(81.82)	30(71.43)		
其他	62(19.56)	50(18.18)	12(28.57)		
输血				1.680	0.431
无胎儿间输血综合征(FFTS)	300(94.64)	262(95.27)	38(90.48)		
输血者	9(2.84)	7(2.55)	2(4.76)		
受血者	8(2.52)	6(2.18)	2(4.76)		
静脉输血次数(次)				4.261	0.371
0	270(85.17)	236(85.82)	34(80.95)		
1	22(6.94)	18(6.55)	4(9.52)		
2	6(1.89)	5(1.82)	1(2.38)		
3	17(5.36)	13(4.73)	4(9.52)		
>3	2(0.63)	1(0.36)	1(2.38)		

2.2 VLBW 早产儿出生后血清 TBIL 水平的变化 从出生到开始光疗,总共获得了 1 875 份血清 TBIL 检测样本。第 1 份样本是在早产儿出生后 2.54 (1.35~5.31) h 时获得的,显示血清 TBIL 水平为 1.92(1.41~2.58) mg/dL。血清 TBIL 水平和早产儿出生时间之间的关系拟合了一个线性回归模型,该模型描述了<1 500 g 早产儿出生后血清 TBIL 水平的变化过程,出生后血清 TBIL 水平随着出生时间的延长而增加,见图 1。通过线性回归分析得到的线方程为 $Y = 0.1399X + 2.312$ (β 的 95% CI 为 0.135 2~0.144 5, $R^2 = 0.7142$, $P < 0.001$)。

2.3 VLBW 早产儿血清 TBIL 上升率与光疗的关系 在所有研究对象中,88.64% (281/317) 接受光疗,共有 306 例婴儿在开始光疗前至少有 2 次 TBIL 检测记录,用以确定出生后血清 TBIL 水平的上升率。在出生 30.57(21.75~40.98) h 后开始光疗之前,血清 TBIL 上升率为 0.16(0.10~0.20) mg/(dL·h)。VLBW 早产儿出生后血清 TBIL 上升率与光疗开始时的年龄呈负相关($r = -0.766$, $P < 0.05$),见图 2A;与光疗持续时间呈正相关($r = 0.478$, $P < 0.05$),见图

2B。B 组光疗开始年龄[16.74(13.48~20.48)h]显著短于 A 组[33.64(24.56~41.88)h],B 组光疗总体持续时间[133.60(104.12~161.40)h]显著长于 A 组[88.78(44.71~123.85)]h,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2C、2D。同样,接受光疗的早产儿通常比住院期间未接受光疗的早产儿具有更高的胆红素上升率[0.16(0.12~0.20)、0.09(0.06~0.12) mg/(dL·h), $P < 0.05$]。

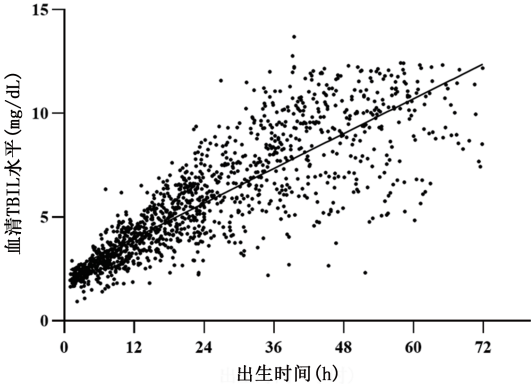
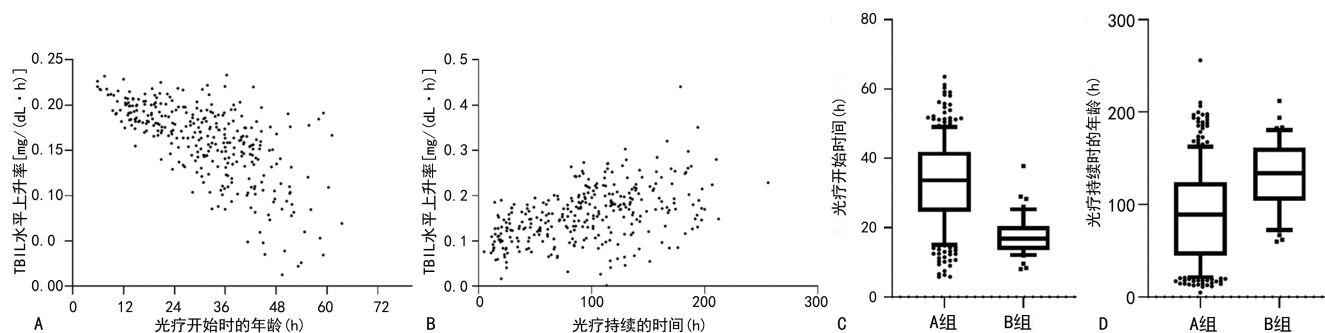


图 1 VLBW 早产儿出生后血清 TBIL 水平的变化



注:A 为血清 TBIL 水平上升率与光疗开始年龄的相关性分析;B 为血清 TBIL 水平上升率与光疗持续时间的相关性分析;C 为两组早产儿光疗开始时的年龄比较;D 为两组早产儿光疗持续时间比较。

图 2 VLBW 早产儿胆红素上升率与光疗的关系

2.4 VLBW 早产儿血清 TBIL 快速上升的相关因素分析 通过多因素 Logistic 回归分析发现,胎龄、出生体质量和 5 min Apgar 评分为 VLBW 早产儿血清 TBIL 快速上升的相关因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 VLBW 早产儿血清 TBIL 快速上升的相关因素分析

项目	多变量模型		
	校正后 OR	95%CI	P
胎龄(周)	0.86	0.74~0.95	0.021
出生体质量(g)	0.84	0.77~0.98	0.001
性别			
男	—	—	—
女	1.25	0.75~3.54	0.842
分娩方式			
顺产	—	—	—
剖宫产	1.48	0.86~2.96	0.745
5 min Apgar 评分	0.74	0.67~0.89	0.025
pH 值	1.59	0.85~3.58	0.145
血红蛋白(g/dL)	0.56	0.15~2.52	0.568
最大产后体质量减轻(%)	0.86	0.25~4.15	0.843
DAT 测试			
阳性	—	—	—
阴性	1.59	0.85~4.15	0.345
血型(母婴)			
ABO 血型	—	—	—
其他	1.42	0.74~2.15	0.741
输血			
无 FFTS	—	—	—
输血者	1.54	0.76~2.65	0.513
受血者	2.14	0.86~3.56	0.145
静脉输血次数(次)			
0	—	—	—
1	1.73	0.74~5.21	0.125
2	1.16	0.41~3.25	0.653
3	2.15	0.56~6.23	0.742
>3	3.68	0.65~4.25	0.542

注:—表示无数据。

3 讨论

本研究对 317 例 VLBW 早产儿出生后及在开始光疗前的血清 TBIL 水平变化进行了系统分析。本研究与文献[7-8]报道的足月和近期出生的早产儿相比,VLBW 早产儿在出生后 12~48 h 血清 TBIL 水平较低。通常认为高胆红素血症在早产儿中比足月儿“更普遍、更严重且病程更持久”[9]。本研究发现,在开始光疗之前,VLBW 早产儿的血清 TBIL 平均增加 0.16 (0.10~0.20) mg/(dL·h),该结论与 DENG 等[10]、MAYER 等[11]的结论接近,也就是胎龄 ≤ 35 周,出生体质量 $\leq 2\,000$ g 的早产儿出生后 12~24 h 胆红素上升率约为 0.15 mg/(dL·h)。

在本研究中,较高的血清 TBIL 上升率与光疗开始时年龄较小和光疗持续时间较长有关,因此早产儿的“个体产后血清 TBIL 上升率”可能作为一个光疗开始时间和持续时间的指标。同样,接受光疗的早产儿在开始光疗前的“个体血清 TBIL 升高率”通常高于未接受光疗的早产儿,因此证明了需要光疗的早产儿比不需要光疗的早产儿血清 TBIL 升高率更高,反过来就可以通过血清 TBIL 升高率来判断是否需要进行光疗治疗。在本研究中,快速升高的血清 TBIL 水平与较小的胎龄、较低的出生体质量和较低的 5 min Apgar 评分有关,这意味着低胎龄、低出生体质量和低 5 min Apgar 评分应引起临床医生对可能出现的 TBIL 快速升高的注意,这已被证明与 VLBW 早产儿开始光疗时相对小的年龄及光疗持续时间长有关。然而,胎龄、出生体质量和 5 min Apgar 评分通常是共线性变量,必须考虑该研究仅提供了统计学关联,而不是变量之间的独立因果关系。因此,可能只有胎龄而不是出生体质量或 5 min Apgar 评分实际上影响了 TBIL 升高率。此外,在本研究中可能影响出生后 TBIL 升高率的所有其他变量,如胎儿性别、分娩方式、pH 值、血红蛋白水平、最大出生后体质量减轻、DAT、血型系统、FFTS 等在本研究中差异无统计学意义($P > 0.05$),可能被其他文献已证实的这些“危险因素”在产后血清 TBIL 升高的过程中可能只起次要

作用^[12-15]。特别是血型不相容和 DAT 阳性通常被认为会影响早产儿出生后的血清 TBIL 水平^[16-17]。MANTAGOU 等^[17]的一项研究证明 ABO 血型及恒河猴血型不相容性对出生后前 36~48 h 血清 TBIL 水平有显著影响。然而, MANTAGOU 等^[17]的研究基于足月和晚期早产新生儿(胎龄 ≥ 35 周, 出生体质量 $\geq 2\ 000$ g)的血清 TBIL 测量值, 并且由于主要检测方法可能有差异, 无法进行比较。在出生时, ABO 血型特异性特征通常未完全呈现, 尤其是本研究人群的中位胎龄为 28.75 周, 这可能是 ABO 血型不相容对 TBIL 上升率无影响的另一种解释^[18]。

本研究通过分析 VLBW 早产儿特定小时血清 TBIL 水平及上升率和相关风险因素的数据, 有助于更好地了解出生体质量 $< 1\ 500$ g 的早产儿出生后血清 TBIL 增加情况。然而, 这项研究有一定局限性。大多数研究对象在出生后的最初几个小时内接受了光疗, 并在达到个人治疗阈值后退出进一步的分析。因此, 分析仅限于出生后的最初几个小时, 并没有涵盖出生后血清 TBIL 增加的整个自然过程。出于伦理原因, 这是本研究分析血清 TBIL 水平自然变化过程的方法, 而不会延迟可能有效的治疗来伤害研究对象。由于所有研究对象的血清 TBIL 样本都用于分析特定小时血清 TBIL 水平的变化过程, 因此必须承认, 具有多个测量值的早产儿(最多 15 次)比具有少量测量值的早产儿对相关性的影响更大。由于本研究基于回顾性数据, 无法进行血清 TBIL 样本的抽样。潜在风险因素的分析仅限于大多数早产儿可用的变量, 因此, 需谨慎使用这些变量作为血清 TBIL 水平快速上升的指标。

参考文献

- [1] 贾晓君, 阴怀清, 曹芳芳, 等. 高胆红素血症及胆红素脑病新生大鼠模型的建立与评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(15): 2142-2145.
- [2] 王晴晴, 邢燕, 朴梅花, 等. 规范管理新生儿黄疸可改善高胆红素血症新生儿的结局[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(11): 808-812.
- [3] 杨勇, 任雪军, 朱樱梅. 新生儿溶血性高胆红素血症与胆红素脑病的关系研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(8): 1773-1774.
- [4] 冯霄, 童笑梅. 新生儿高胆红素血症光疗不良反应研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(9): 711-715.
- [5] 石碧珍, 陈兰, 韩树萍, 等. 健康新生儿经皮小时胆红素百分位列线图预测高胆红素血症的价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(3): 201-205.
- [6] 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.
- [7] BHUTANI V K, JOHNSON L, SIVIERI E M. Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns[J]. Pediatrics, 1999, 103(1): 6-14.
- [8] HEGYI T, KLEINFELD A. Neonatal hyperbilirubinemia and the role of unbound bilirubin[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 26(2): 1-7.
- [9] 李建瑜. 游离胆红素预测新生儿胆红素脑病的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(8): 575-579.
- [10] DENG H, ZHOU Y, WANG L, et al. Ensemble learning for the early prediction of neonatal jaundice with genetic features[J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2021, 21(1): 338.
- [11] MAYER I, GURSOY T, HAYRAN M, et al. Value of twelfth hour bilirubin level in predicting significant hyperbilirubinemia in preterm infants[J]. J Clin Med Res, 2014, 6(3): 190-196.
- [12] 郑嘉祺, 夏彦昌, 辛冰艳, 等. 新生儿高胆红素血症影响因素分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(9): 1005-1007.
- [13] 李懿, 刘玲, 石碧珍, 等. 利用新生儿出院前 72 小时经皮胆红素风险区水平预测新生儿高胆红素血症的发生[J]. 贵州医药, 2018, 42(11): 1394-1396.
- [14] 黄佳, 吴运芹, 高喜容, 等. 早产儿高胆红素血症的诊疗进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(9): 910-913.
- [15] 吴菲, 冯向春, 付蓉, 等. 新生儿高胆红素血症相关影响因素 Logistic 回归分析[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(3): 351-354.
- [16] 段灵, 胡红兵. 3256 例高胆红素血症新生儿溶血病血清学检测结果分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2018, 31(5): 754-756.
- [17] MANTAGOU L, FOUZAS S, SKYLOGIANNI E, et al. Trends of transcutaneous bilirubin in neonates who develop significant hyperbilirubinemia[J]. Pediatrics, 2012, 130(4): e898-e904.
- [18] 高珊珊, 俞君, 吴小花. 脐血胆红素对 ABO 溶血病新生儿高胆红素血症的预测意义[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(14): 2623-2625.

(收稿日期: 2022-03-04 修回日期: 2022-10-08)