

# 新生儿高胆红素血症治疗进展

陈先钦

绵阳市第三人民医院·四川省精神卫生中心儿科新生儿病区, 四川 绵阳

收稿日期: 2024年7月29日; 录用日期: 2024年8月21日; 发布日期: 2024年9月2日

## 摘要

新生儿高胆红素血症是新生儿期常见疾病之一, 是因胆红素升高, 在体内聚集, 引起皮肤、巩膜、黏膜等黄染, 多达85%的足月新生儿及80%的早产儿会出现黄疸; 适度的胆红素水平有一定的抗氧化作用, 但过高的胆红素可能会导致胆红素脑病的发生, 造成神经系统永久性损害, 产生后遗症, 甚至死亡, 对患儿的身体健康造成严重危害, 不利于患儿的预后及未来的成长。在临床诊疗过程中, 对患儿采取安全有效的早期干预措施, 降低胆红素水平, 能有效的减少胆红素脑病的发生风险。目前新生儿高胆红素血症治疗方法较多, 本研究将从光照疗法、药物治疗、换血疗法、中医药疗法等角度探究新生儿高胆红素血症的治疗进展, 旨在为新生儿高胆红素血症的治疗提供安全、有效的治疗依据。

## 关键词

新生儿高胆红素血症, 新生儿黄疸, 治疗

# Progress in Treatment of Neonatal Jaundice

Xianqin Chen

Neonatal Division of Pediatric Department, Mianyang Third People's Hospital & Sichuan Mental Health Center, Mianyang Sichuan

Received: Jul. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: Aug. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Sep. 2<sup>nd</sup>, 2024

## Abstract

Neonatal hyperbilirubinemia is one of the common diseases in the neonatal period. It is caused by the increase of bilirubin and its accumulation in the body, which causes yellowing of the skin, sclera, mucous membranes, etc. Up to 85% of full-term infants and 80% of preterm infants will experience jaundice. Moderate bilirubin levels have certain antioxidant effects, but excessively high bilirubin levels may cause bilirubin encephalopathy, resulting in permanent damage to the nervous system, sequelae, or even death. This poses a serious threat to the physical health of the patients and is not conducive to their prognosis and future growth. In clinical practice, taking safe and effective early intervention measures to reduce bilirubin levels in patient can effectively reduce the risk of bilirubin

encephalopathy. There are various treatment methods for neonatal hyperbilirubinemia at present. This study will explore the progress of neonatal hyperbilirubinemia treatment from the perspectives of phototherapy, drug therapy, blood exchange transfusion therapy, traditional Chinese medicine therapy, etc. The aim is to provide a safe and effective basis for the treatment of neonatal hyperbilirubinemia.

## Keywords

Neonatal Hyperbilirubinemia, Neonatal Jaundice, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

新生儿高胆红素血症(Neonatal hyperbilirubinemia), 是因体内胆红素升高引起皮肤、巩膜黄染, 是新生儿期常见疾病之一, 多达 85%的足月新生儿(full-term infants)及 80%的早产儿(preterm infants)会出现黄疸[1]。适度的胆红素水平有一定的抗氧化作用, 且大部分的新生儿黄疸在一段时间后会自然消退, 但过高的胆红素有一定的毒性, 加之新生儿肝酶系统及血脑屏障发育不成熟, 过多的胆红素可通过血脑屏障进入脑细胞, 干扰脑细胞代谢, 造成脑细胞水肿[2][3], 最终导致胆红素脑病的发生, 造成神经系统永久损伤, 对新生儿的生命质量造成严重不良影响, 甚至威胁生命安全。导致新生儿黄疸的可能原因有: (1) 胆红素生成过多, 如红细胞增多症、血管外溶血、同组免疫性溶血、感染、肠肝循环增加、红细胞酶缺陷、红细胞形态异常等; (2) 胆红素代谢障碍, 如 Crigler-Najjar 综合征、Gilbert 综合征、Lucey-Driscoll 综合征、药物、先天性甲状腺功能低下; (3) 排泄障碍, 如胆道闭锁、肠外营养所致胆汁淤积、新生儿感染等[4]。

对新生儿高胆红素血症及时发现, 采取安全有效的治疗措施, 积极早起干预, 防止胆红素脑病的发生, 减少并发症, 促进患儿健康, 为临床研究的重点。本研究对新生儿高胆红素血症的治疗方法进行综述。

## 2. 新生儿黄疸和新生儿高胆红素血症

### 2.1. 新生儿黄疸(Neonatal Jaundice)

黄疸是血液中胆红素浓度升高在皮肤、黏膜和巩膜中积聚, 新生儿呈现黄色外貌[2]。

### 2.2. 生理性黄疸(Physiological Jaundice)与病理性黄疸(Pathologic Jaundice)

传统上将新生儿黄疸分为“生理性黄疸”和“病理性黄疸”, 但欧洲儿科研究科学会(ESPR)以及美国儿科学会(AAP)等指南均已弃用“生理性黄疸”和“病理性黄疸”的概念[2], 目前普遍采用的新生儿黄疸风险评估方法是, 采用美国的 Bhutani 曲线, 即日龄或小时龄胆红素值分区曲线[5]; 根据新生儿不同胎龄、生后小时日龄、是否存在严重高胆红素血症发生危险因素以及高胆红素血症神经毒性危险因素, 进行评估、判断新生儿胆红素水平是否属于正常或安全, 否需要进行治疗干预[6]。

### 2.3. 高胆红素血症(Hyperbilirubinemia)

AAP 定义高胆红素血症为新生儿血清胆红素浓度超过同龄(按出生后小时计算, 即时龄)新生儿的第

95 百分位数参考范围[5] [7]，目前多个国家指南采用此定义。

## 2.4. 迁延性黄疸(Prolonged Jaundice)

目前英国国家卫生医疗质量标准署(NICE)、澳大利亚昆士兰卫生局(QH)等指南指出足月儿黄疸持续时间 > 2 周、早产儿 > 3 周定义为迁延性黄疸[8]-[10]。

## 2.5. 急性胆红素脑病(Acute Bilirubin Encephalopathy, ABE)

胆红素脑病是非结合(unconjugated)高胆红素血症引起的获得性代谢性脑病,此定义为 QH 指南提出。而 NICE 指南则提出了 ABE 的基本要素,包括胎龄 > 37 周,TSB > 342  $\mu\text{mol/L}$  (20 mg/dl);胆红素浓度快速升高,升高幅度 > 8.5  $\mu\text{mol}/(\text{L}\cdot\text{h})$ ,且具有 ABE 的临床特点[8]。

急性胆红素脑病通常指新生儿生后第 1 周因血液胆红素过高出现的胆红素毒性作用的急性表现,主要发生于 TSB > 342  $\mu\text{mol/L}$  (20 mg/dl)患儿,该病进展快,早期可出现嗜睡、张力减低和吸吮力差。中期可表现为中度昏迷、躁动、肌张力增高、发热、声啼哭等。此阶段紧急换血有可能逆转中枢神经系统异常。晚期通常造成神经系统不可逆损伤,可出现明显的抽搐、高热、角弓反张、尖叫、呼吸暂停,甚至深度昏迷,出现癫痫发作,最终死亡[5]。

## 2.6. 核黄疸(慢性胆红素脑病)

QH 指南定义核黄疸(kernicterus)为非结合性胆红素穿过血脑屏障使大脑呈黄色;而 AAP 指南对“核黄疸”一词的使用,主要用于描述慢性胆红素脑病造成的永久性后遗症。对于胆红素脑病存活的患儿,可出现严重后遗症,如听觉功能障碍、手足徐动、牙釉质发育不良、眼球运动障碍(日落眼)以及可能出现少见的智力障碍等[2]。

# 3. 新生儿黄疸治疗

## 3.1. 光照治疗(Phototherapy)

### 3.1.1. 光照治疗原理及目的

光照治疗(以下简称光疗)能使血液中未结合胆红素光异构化,形成光红素(Lumirubin, LR);LR 是水平水溶性的,可以不经肝脏处理而直接经胆汁和尿液排出体外。

光疗是降低血清未结合胆红素简单而有效的方法,光疗的主要目的是降低血液中可能升高的胆红素浓度,避免因 TSB 浓度升高导致治疗升级[11]。

### 3.1.2. 光照阈值及效果

AAP 建议对于胎龄  $\geq 35$  周的早产儿及足月儿,以胎龄、高胆红素血症神经毒性危险因素及新生儿生后时龄为基础,达到光疗阈值的进行光疗,在光疗或换血的参考曲线图中 TSB 阈值下强化光疗[6]。对于出生体重 < 2500 g 的早产儿光疗标准亦应放宽,对于极低出生体重儿(very low birth weight, VLBW)或皮肤挤压后存在淤斑、水肿的新生儿,可以给予预防性光疗,但对于超低体重儿(extremely low birth weight, ELBW),应注意过度光疗可能出现的潜在危害[5]。

光疗的效果主要取决于光源的种类、光照的强度以及暴露于光疗的体表面积,故在光疗时应根据患儿具体病情,选择适当的光源及合理的光照强度,做好必要防护的同时尽可能多的暴露患儿体表面积[11]。

### 3.1.3. 光照方式及光源选择

光疗的方法目前无统一标准[11],但来自 Gottimukkala SB 等人的随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT)表明,间歇性蓝光治疗相较于持续性蓝光治疗对降低 TSB 的水平上无显著性差异,但间歇性

蓝光治疗不良反应更少[12]。

光源选择上,目前多才用波长 425~475 nm 的蓝光,疗效确切,一项来自李智慧等人的 RCT 研究表明,LED 蓝光灯相较于其他蓝光在新生儿高胆红素血症治疗中效果显著,可减轻新生儿病症,改善其肝功能,促进其预后恢复,且不良反应少[13]。来自丹麦 Ebbesen F 等人临床试验研究表明蓝绿光和绿光的光疗效果相比蓝光效果更好,且副作用可能比蓝光少[14]。日本是少数使用波长 510~530 nm 绿光的国家,来自 Kuboi 等人报告了一项 RCT 研究表明,绿色 LED 光疗的临床效果与蓝色 LED 光疗相似,但毒性更小[15]。使用日光灯(550~600 nm)的报道少见。来自 Horn D, Ehret D 等人系统评价(Systematic Review)表明太阳光对预防足月儿及晚期早产儿新生儿高胆红素血症可能有效,在中低收入国家可作为光疗的补充,但日光可用性差,应过滤紫外线,经常监测新生儿体温等[16]。强光疗能迅速降低 TSB 水平,缩短治疗时间,通常需要波长在 475nm 左右 LED 蓝光,辐照度至少达到 30 uW/(cm<sup>2</sup>·nm) [11]。

### 3.1.4. 家庭光照治疗

家庭光疗有诸多优点,然而也存在风险,对于存在高胆红素血症神经毒性危险因素的新生儿不建议家庭光疗[11]。AAP 指南提出了家庭光疗的标准,对于同时满足以下标准的可家庭光疗:(1) 胎龄 ≥ 38 周;(2) 生后时龄 ≥ 48 h;(3) 临床表现良好且喂养充足;(4) 无高胆红素血症神经毒性危险因素;(5) 既往未进行过光疗;(6) TSB 浓度 ≤ 光疗阈值以上 17.1 umol/l;(7) 在家中使用以 LED 为基础的光疗设备;(8) 可每天测量经皮胆红素 TCB。家庭光疗的效果主要取决于光疗设备的质量以及使用光疗设备的能力[11]。

### 3.1.5. 光疗期间的喂养

光疗期间应建立良好的喂养,喂养可以避免因光疗导致的水分丢失,且可以促进胆红素的排泄,充足的喂养情况下不建议输液,除非有脱水现象或 TSB > 处理升级阈值。母乳喂养仍是最优选择,因母乳喂养而短暂中断了光疗,并不影响光疗的整体效果,但应合理利用光疗间歇时间调整喂养,减少不必要的中断[2]。有研究表明配方奶喂养可能会使 TSB 浓度下降更快,可能是因为配方奶喂养减少母乳相关性黄疸及母乳性黄疸的发生,但母乳喂养益处多,暂停母乳需权衡利弊[11]。

### 3.1.6. 迁延性未结合高胆红素血症的光疗

迁延性高未结合胆红素血症指新生儿日龄 ≥ 7 d, TSB 在光疗阈值 34.2 umol/L 以内,并持续升高。造成黄疸迁延多数为母乳性黄疸,其他原因包括甲状腺功能减退症、红细胞增多症、溶血性疾病、血管外血肿、Crigler-Najjar 综合征等疾病。对于已出院新生儿,在光疗阈值 34.2 umol/L 以内,可选择家庭光疗,否则应及时就医。长期高未结合胆红素血症可能存在神经毒性风险,应注意监测 TSB 变化[11]。

### 3.1.7. 停止光疗

当测得 TSB 至少降低光疗阈值 34.2 umol/L 时,可选择停止光疗。以下情况可以选择较长时间光疗,如胎龄 < 38 周、开始光疗时的时龄 < 48 h、溶血性疾病等可能存在反弹性高胆红素血症的新生儿[2]。

### 3.1.8. 光照不良反应

光疗常见的不良反应有皮疹、腹泻、体温升高以及青铜症等,光疗过程中如果不注意保护眼睛及生殖器,甚至会造成新生儿视力下降以及生殖系统危害。一来自 Bugaiski-Shaked A 等人历史性队列研究(Historical Cohort Study)表明,光疗可能与儿童期肿瘤风险略有增加有关[17]。来自 Abdellatif M 等人的最新系统评价(Systematic Review)及 meta 分析也表明,光疗可能带来未来癌症的风险[18]。且有证据表明光疗可能导致以后儿童癫痫风险的轻微升高。但当 TSB ≥ 光疗阈值时,光疗的益处超过了癫痫的潜在风险[11]。为减少不良反应的发生,应避免不必要的光疗,达到停止蓝光标准时应及时停止光疗,应注意监测

体温, 观察皮肤颜色, 遮蔽眼睛及外生殖器。

### 3.2. 药物治疗(Drug Therapy)

#### 3.2.1. 白蛋白

白蛋白可与血浆中未结合的胆红素结合, 使之不能透过血脑屏障, 减少胆红素脑病的发生, 并能加快胆红素转运, 降低血浆未结合胆红素水平。当血清胆红素水平接近换血值, 且白蛋白水平  $< 25 \text{ g/L}$ , 可补充白蛋白  $1 \text{ g/kg}$ 。若白蛋白水平正常, 则没有必要额外补充白蛋白。但如存在酸中毒, 应首先予以纠正, 以利于未结合胆红素与白蛋白的联结[5]。输注白蛋白过程应注意有无过敏反应, 白蛋白可能增加心脏负荷, 注意使用量与速度[3]。

#### 3.2.2. 丙种球蛋白(Intravenous Immunoglobulin, IVIG)

同种免疫溶血病(即 DAT 阳性), 常见的是新生儿 ABO 溶血, 其次是 Rh 溶血, MN 溶血极少见。IVIG 主要的作用是封闭网状内皮系统的 Fc 受体, 进而减少吞噬细胞对致敏红细胞的破坏作用。对于 TSB  $\geq$  处理升级阈值的新生儿, 可在 2 h 内予静脉滴注 IVIG  $0.5\sim 1.0 \text{ g/Kg}$ , 严重溶血者可在 12 h 内可重复使用 1 次[2]。

对于 IVIG 能否防止换血, 目前缺乏有效的循证证据研究。IVIG 使用过程中可能出现荨麻疹、发热等, 使用过程中应注意观察, 亦有报道 IVIG 的使用与新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)有关, 如果使用 IVIG, 应全很利弊及应用之后应继续遵循处理升级指南的要求[11]。

然而 2022 年国际输血医学指南协作组织(ICTMG)的国际指南指出, 新生儿溶血性疾病(ABO 或 Rh 抗体介导)不应常规使用 IVIG 治疗[19]。因此 IVIG 用于新生儿同种免疫溶血病的治疗仍有争议。

#### 3.2.3. 苯巴比妥

新生儿肝脏葡萄糖醛酸转移酶(UDPGT)活性较低, 苯巴比妥具有诱导酶活性的作用而增强肝脏清除胆红素的能力, 使血清胆红素水平下降。常规推荐剂量为  $5 \text{ mg/(Kg}\cdot\text{d)}$ , 分 2~3 次, 口服, 持续 3~5 d, 然而, 苯巴比妥的效果只在口服 2~3 d 天后才显现出来, 并且由于其具有中枢神经抑制的功能, 可能导致新生儿出现嗜睡的情况, 故使用时应注意与患儿家属沟通, 取得家属同意, 并注意其不良反应[3]。

#### 3.2.4. 微生态制剂

研究表明益生菌制剂可以改善肠道微环境, 使胆红素的肝肠循环(enterohepatic circulation)减少, 并且可以促进未结合胆红素在体内转化为结合胆红素, 加强排泄, 进而加快黄疸的消退, 在光疗的基础上起辅助治疗的作用。

来自李豪等人的 Meta 分析表明, 蓝光治疗联合双歧杆菌三联活菌制剂, 可有效降低 TSB 的水平, 缩短了黄疸持续时间, 新生儿黄疸的治疗效果得到显著提高[20]。来自 Hu D 等人的研究表明布拉氏酵母菌联合光疗安全、有效, 可降低早产儿黄疸水平, 缩短光疗时间, 加速黄疸消退, 对光疗所致腹泻具有理想的治疗效果, 有利于促进治疗依从性, 增进母婴关系[3] [21]。

#### 3.2.5. 熊去氧胆酸(Ursodeoxycholic Acid, UDCA)

UDCA 临床主要用于治疗胆汁淤积性肝病, 能够刺激肝脏分泌胆汁, 增加胆汁的排泄。一项来自 Kuitunen I 等人的系统评价(Systematic Review)及 meta 分析表明, UDCA 作为新生儿高胆红素血症的辅助治疗能缩短光疗时间, 减少光疗潜在危害[22]。

#### 3.2.6. 非诺贝特(Fenofibrate)

贝特类药物是一种降血脂药物, 可刺激 UDPGT 活性, 增加胆红素的结合和排泄, 一项来自 Abdellatif M 等人的系统评价(Systematic Review)及 meta 分析表明, 非诺贝特与光疗联合使用可安全有效地降低血

清胆红素[23]。

### 3.2.7. 腺苷蛋氨酸(S-Adenosyl-L-Methionine, S-Ame)

有研究表明 S-Ame 可促进胆红素代谢。一项来自高阳等人的(Systematic Review)及 meta 分析表明, S-Ame 联合蓝光治疗可有效降低高胆红素血症患儿的血清胆红素浓度, 缩短黄疸持续时间[24]。

### 3.2.8. 琼脂(Agar)

Agar 中含有大量的植物纤维, 能够加快肠道蠕动, 促进消化与排泄, 促进胆红素的排出, 减少肠肝循环。来自 Abdel-Aziz Ali SM 等人 RCT 研究表明, 口服 Agar 补充喂养(每天 600 mg/kg)对足月新生儿是安全的, 并且有助于降低 TSB 和光疗时间。这表明口服琼脂的使用可以增强光疗在降低新生儿高胆红素血症的 TSB 水平方面的效果[25]。

## 4. 换血疗法(Exchange Transfusion, ET)

ET 通过换出血中有力抗体和部分致敏红细胞, 从而减轻溶血, 并能换出血中大量胆红素, 迅速降低 TSB 水平, 防止胆红素脑病的发生, 且可以纠正贫血, 改善氧合等。

### 4.1. 换血指征

(1) 出生胎龄  $\geq 35$  周的早产儿和足月儿可参照 2022 年 AAP 推荐的换血参考标准[6], 出生体重  $< 2500$  g 的早产儿换血标准可参考《新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识》2014 版进行换血处理[5]。在准备换血的同时应给予强光疗 4~6 h, 若 TSB 水平未下降甚至持续上升, 或对于免疫性溶血患儿 TSB 下降未达到  $34.2\sim 51.3$   $\mu\text{mol/L}$  立即换血治疗。(2) 出生时脐血胆红素  $> 76$   $\mu\text{mol/L}$ , 血红蛋白  $< 110$  g/L, 伴有水肿、肝脾大和心力衰竭等。(3) 已有 AEB 的临床表现者无论 TSB 水平是否达到换血标准, 或 AEB 临床表现患者 TSB 在准备换血期间已明显下降, 都应换血[5]。

此外在上述标准的基础上, 胆红素/白蛋白比值也可作为换血参考标准: (1)  $\geq 8.0$ , 胎龄  $\geq 38$  周且无高胆红素血症神经毒性危险因素; (2)  $\geq 7.2$ , 胎龄  $\geq 38$  周且至少有 1 个高胆红素血症神经毒性危险因素; (3)  $\geq 7.2$ , 胎龄 35~37 周且无高胆红素血症神经毒性危险因素; (4)  $\geq 6.8$ , 胎龄 35~37 周且至少有 1 个高胆红素血症神经毒性危险因素[11]。

### 4.2. 换血方法

(1) 血源的选择: Rh 溶血首选 Rh 血型同母亲, ABO 血型同患儿, 紧急情况下也可选择 O 型血。ABO 溶血病首选 O 型红细胞和 AB 型血浆的混合血。建议红细胞与血浆比例为 2~3:1。(2) 换血量: 为新生儿血容量的 2 倍(150~180 ml/kg)。(3) 换血途径: 一般选择脐静脉或其他较大外周静脉进行换血, 也可选用脐动脉或外周动脉、外周静脉同步换血[5]。

### 4.3. 换血中应注意的问题

(1) 换血过程中应严格遵循无菌操作, 整个换血过程应做好记录; (2) 注意监测生命体征(体温、呼吸、心率、血压)及氧饱和度等; (3) 注意监测血糖、血气、TSB、凝血功能、血常规等。(3) 换血时抽出和输入血液速度应保持一致, 全程控制在 90~120 min 以内。(4) 换血后仍可能发生 TSB 反弹, 应每 4 小时监测 TSB 一次, 继续光疗甚至需再次换血治疗[5]。

### 4.4. 换血疗法可能的风险

一项来自 Wolf MF 等人的对 1997 年至 2016 年期间从 Pediatrix Medical Group NICU 出院的胎龄  $\geq$

23 周的婴儿进行了一项历史性队列研究(Historical Cohort Study)表明,与足月婴儿相比,胎龄  $\leq 29$  周的婴儿在 ET 后死亡的机率显著增加,但最高 TSB 较高与死亡率增加无显著相关性。血小板减少、低钙血症和低钾血症等不良事件在 ET 期间最常见,而脑室内出血和癫痫等神经系统影响则较少见[1]。

## 5. 其他相关性黄疸的治疗

### 5.1. 感染与黄疸

新生儿期感染性疾病常见,常见的感染源有细菌、病毒、真菌等。感染会导致新生儿出现黄疸或原有黄疸加重,其原因是各种病原体的毒素可破坏红细胞,抑制肝酶活性,使得血清胆红素升高;感染可引起(葡萄糖-6-磷酸脱氢酶)G-6-PD 缺乏新生儿出现溶血发生,甚至导致溶血危象。因此,对于感染伴黄疸患儿,应积极抗感染及对症支持治疗;如果胆红素水平达光疗标准应予以光疗,达到换血标准时按照换血指针进行治疗[3]。

### 5.2. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症与黄疸

G-6-PD 酶活性缺乏新生儿,其红细胞抗氧化损伤能力较 G-6-PD 酶活性正常明显下降,进而导致红细胞破坏,胆红素的生成大于排泄,易导致高胆红素血症的发生。一项来自 Liu H 等人的 meta 分析表明,G-6-PD 缺乏的新生儿患高胆红素血症和接受光疗的风险比 G-6-PD 正常的新生儿更高[26]。治疗上达到光疗阈值的应予光疗,光疗过程中应足量喂养,促进胆红素的排出并避免水分丢失;达到换血阈值时予换血治疗,溶血严重者,注意碱化尿液;溶血性贫血较轻者,可不输血,严重者可输 G-6-PD 正常的红细胞 1~2 次以纠正贫血;若出现肾功能不全现象,应即时采取有效措施;积极治疗诱发溶血的疾病,如新生儿感染者应积极抗感染治疗;避免使用氧化类药物,母亲服用氧化剂类药物或进食蚕豆后不要给新生儿哺乳[3]。

### 5.3. 胆汁淤积综合征(高结合胆红素血症)

高结合胆红素血症多为病理性疾病,是肝胆系统排泄障碍的表现,新生儿常出现于出生 1 周后,此时多数新生儿已出院,该疾病不能及时发现及治疗,可导致患儿出现脂类和维生素吸收障碍,营养不良,精神及神经系统异常,甚至胆汁性肝纤维化、肝硬化、肝衰竭等危机患儿生命健康。

#### 5.3.1. 药物

AAP 在最新的新生儿胆汁淤积治疗进展中,推荐使用 UDCA 治疗[27],用法与用量:10 mg/(kg·次),2 次/d,口服。其他用于治疗新生儿胆汁淤积性黄疸的药物有:(1)茵栀黄口服液,用法与用量: >3 kg 新生儿口服 5 ml/次,2 次/d; <3 kg 新生儿,口服 3 ml/次,两次/天。(2)苯巴比妥,用法与用量:口服 1.5~2.5 mg/(kg·次),2 次/d [3],但其临床疗效及安全有待进一步研究,临床上使用时应考虑其利弊。

#### 5.3.2. 病因治疗

对于胆道闭锁患儿在生后 60 天内做引流术效果较好,否则出现胆汁性肝硬化可造成肝脏不可逆性损伤。引流术无效者,肝脏移植是治疗选择。新生儿肝炎多由病毒感染所致,常见由巨细胞病毒、乙肝病毒等,应积极抗病毒治疗,改善肝功能[4]。

### 5.4. 母乳相关性黄疸

#### 5.4.1. 母乳喂养相关的黄疸(Breast Feeding-Associated Jaundice)

母乳相关性黄疸由于新生儿生后 3~5 d 母乳喂养不足(单纯母乳喂养),导致胎粪排出延迟,肠肝循环(enterohepatic circulation)增加,TSB 水平升高,甚至达到需要干预的标准,常有生理性体重下降 >12%。

主要处理措施：指导正确的母乳喂养，确保新生儿摄入足量母乳，必要时进行人工喂养；达到干光疗等预标准的予相应治疗[5]。

#### 5.4.2. 母乳性黄疸(Breast Milk Jaundice)

母乳性黄疸发病机制尚未完全阐明，可能与部分母乳中  $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶水平较高，新生儿胆红素肝肠循环(enterohepatic circulation)增加和 UDPGT 活性异常等有关，常见于纯母乳喂养或以母乳喂养为主的新生儿，足月儿多见，以未结合胆红素升高为主。出生 4~7 d 出现，2 周左右达黄疸高峰，然后逐渐下降。若持续母乳喂养，黄疸可延续 4~12 周方消退；通常停母乳喂养 48~72 h 黄疸可明显消退。处理措施：(1) 当 TSB < 257  $\mu\text{mol/L}$  (15 mg/dl) 时不需要停母乳，>257  $\mu\text{mol/L}$  (15 mg/dl) 时可暂停母乳 3 d，改人工喂养。TSB > 342  $\mu\text{mol/L}$  (20 mg/dl) 时则加用光疗[5] [20]；(2) 目前用于治疗新生儿母乳性黄疸的药物缺乏有效的临床证据，常用的药物有[3]：茵栀黄口服液，清肝利胆口服液，益生菌等。(3) 加强 TCB 监测，排除其他高胆红素血症的原因。

### 6. 中药治疗

新生儿黄疸在中医理论中称为“胎黄”，用于治疗黄疸的中药主要有茵栀黄和清肝利胆口服液以及其他中药方剂。

#### 6.1. 茵栀黄

茵栀黄制剂在临床上常用剂型为口服液及颗粒剂，起退黄作用主要是茵陈，茵陈中的化合物能够增加胆汁分泌和胆管运动，从而改善胆汁排泄，降低 TSB。

来自 Zeng J 等的一篇 meta 分析表明，茵栀黄口服液可明显缩短黄疸消退时间，是治疗新生儿黄疸的有效方法[28]。来自 Feng Q 等的系统评价(Systematic Review)及 meta 分析表明，茵栀黄颗粒联合光疗治疗新生儿病理性黄疸疗效优于单纯光疗，且不会增加不良反应发生率[29]。用法与用量：① 茵栀黄口服液，口服，1 支/d (10 ml/支)，分 2~3 次服用，疗程 5~7 d；② 茵栀黄颗粒，口服，1 包/d (3 g/包)，分 2~3 次服用，疗程 5~7 d。腹泻为常见的不良反应，停药后多能自行消失[3]。

#### 6.2. 清肝利胆口服液

清肝利胆口服液能清除肝胆的湿热，恢复肝胆的正常功能，促进胆汁排泄，降低 TSB，但临床证据级别为低质量，使用时应斟酌该利弊。用法与用量，口服，3~5 ml/次，2~3 次/d，疗程 5~7 d。常见的不良反应为大便次数增多，恶心、呕吐等[3]。

#### 6.3. 中药方剂

临床实践发现茵陈、白芷、紫草等中药对降低新生儿黄疸有一定的作用，主要的方剂有茵陈茅根汤和三黄汤等，但中药方剂使用不便，故目前临床应用较少[3]。

### 7. 其他治疗

#### 7.1. 婴儿按摩对降低新生儿黄疸的效果

一项来自 Amin T 等人的 RCT 研究，将 100 名足月新生儿随机分为试验组和对照组，试验组予以光疗及按摩治疗，对照组仅蓝光治疗；按摩组的排便频率明显高于对照组，按摩组在第 3 天及以后的血清胆红素水平明显低于对照组( $p < 0.05$ )。婴儿按摩是一种安全、有效且经济的方法，可作为光疗的辅助手段治疗新生儿黄疸[30]。有研究表明捏脊疗法应用于新生儿黄疸中可有效提高临床疗效，缩短初次排便时

间及粪便转黄时间，降低黄疸指数，值得推广[31]。

## 7.2. 音乐对降低新生儿黄疸的效果

音乐疗法通过人的听觉直接作用于大脑的边缘系统、网状结构及大脑皮层，从而对植物神经、内分泌腺和躯体运动等发挥调节作用。这种调节能够影响人的情绪、行为和生理状态，从而达到治疗疾病的目的。一项来自王利群等人的 RCT 研究，将 145 名新生儿高胆红素血症患儿随机分为音乐疗法组和对照组，该研究表明，蓝光治疗联合音乐疗法在新生儿高胆红素血症治疗中具有良好的效果，音乐疗法组相较于对照组 TSB 水平降低更明显，且能有效缩短黄疸消退时间，减少光疗时间[32]。

## 7.3. 不同方法的联合治疗

在临床治疗过程中，为了增加治疗效果，缩短患儿住院疗程，避免重度高胆红素对患儿神经系统造成损伤，临床研究将常将光疗、药物治疗等相互结合，在治疗中取得良好效果。

综上所述，新生儿高胆红素血症是新生儿期常见疾病，适度的胆红素水平有一定的抗氧化作用，且大部分的新生儿黄疸在一段时间后会自然消退，但过高的胆红素会对新生儿造成严重危害，如胆红素脑病，且对患儿今后生长发育产生严重不良影响。正确认识黄疸及高胆红素血症，加强对患儿家属教育宣传，早起积极干预非常重要。目前对新生儿高胆红素血症的治疗方法是有光疗、药物治疗、换血疗法、中医药疗法以及多种方法联合治疗等，其中光疗是降低血清未结合胆红素简单而有效的方法，临床上广泛采用。目前对新生儿高胆红素血症的治疗方法在不断的探索及修正当中，我相信会有更多安全有效的治疗新生儿高胆红素血症的方法，将在不断探索中应用于临床，医生应该根据患儿的具体情况，选择适合治疗方法，从而有效降低患儿液中的胆红素，避免胆红素脑病以及其他不良后果的发生，促进患儿的健康。

## 致 谢

在本文即将完成之际，我满怀感激之情，向在论文撰写过程中给予我无私帮助和支持的所有人表示最诚挚的谢意。

首先，我要特别感谢我的导师李艳秋主任医师。从论文的选题、研究方法的确定到论文的撰写与修改，每一个环节都凝聚着导师的心血和智慧。导师严谨的治学态度、深厚的学术造诣以及无私的奉献精神，不仅让我在学术上受益匪浅，更在为人处世上为我树立了榜样。在此，我向导师表示最崇高的敬意和最衷心的感谢！

同时，我也要感谢我的同事们。在论文的撰写过程中，我们共同面对挑战，相互鼓励，共同进步。你们的支持和帮助让我感受到了团队的温暖和力量，也让我更加坚定了追求学术卓越的信念。

此外，我还要感谢我的家人。是你们的理解、支持和默默奉献，为我提供了良好的学习和生活环境，让我能够心无旁骛地完成学业和论文。在我遇到困难和挫折时，是你们的鼓励和支持让我重新振作起来，继续前行。

最后，我还要感谢在论文撰写过程中给予我帮助和支持的所有人，包括图书馆的工作人员、技术支持团队以及提供研究资料的机构和个人。没有你们的帮助和支持，我无法顺利完成这篇论文。

## 参考文献

- [1] Wolf, M.F., Childers, J., Gray, K.D., Chivily, C., Glenn, M., Jones, L., et al. (2020) Exchange Transfusion Safety and Outcomes in Neonatal Hyperbilirubinemia. *Journal of Perinatology*, **40**, 1506-1512. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0642-0>
- [2] 李茂军, 唐彬秩, 吴青, 等. 新生儿高胆红素血症的管理——美国儿科学会及多国临床管理指南解读[J]. 中华实

- 用儿科临床杂志, 2023, 38(3): 161-168.
- [3] 李文, 钱新华, 等. 新生儿黄疸规范化用药指导专家建议[J]. 中国医药导报, 2019, 16(27): 105-110.
  - [4] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 451-455+473-474.
  - [5] 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断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(10): 745-748.
  - [6] 霍怡萱, 彭程, 侯新琳, 等. 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.
  - [7] Maisels, M.J. (2006) What's in a Name? Physiologic and Pathologic Jaundice: The Conundrum of Defining Normal Bilirubin Levels in the Newborn. *Pediatrics*, **118**, 805-807. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0675>
  - [8] Amos, R.C., Jacob, H. and Leith, W. (2017) Jaundice in Newborn Babies under 28 Days: NICE Guideline 2016 (CG98). *Archives of Disease in Childhood—Education & Practice Edition*, **102**, 207-209. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311556>
  - [9] Queensland Clinical Guidelines: Neonatal Jaundice. [https://www.health.qld.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0018/142038/g-jaundice.pdf](https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0018/142038/g-jaundice.pdf)
  - [10] Coban, A., Kaynak Turkmen, M. and Gursoy, T. (2019) Turkish Neonatal Society Guideline to the Approach, Follow-Up, and Treatment of Neonatal Jaundice. *Turkish Pediatrics Association*, **53**, 172-179. <https://doi.org/10.5152/turkpediatrics.2018.01816>
  - [11] Slaughter, J.L., Kemper, A.R. and Newman, T.B. (2022) Technical Report: Diagnosis and Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*, **150**, e2022058865. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058865>
  - [12] Gottimukkala, S.B., Lobo, L., Gautham, K.S., Bolisetty, S., Fiander, M. and Schindler, T. (2023) Intermittent Phototherapy versus Continuous Phototherapy for Neonatal Jaundice. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2023**, CD008168. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008168.pub2>
  - [13] 李智慧, 展世宏, 黄瑶瑶. LED 蓝光灯在新生儿高胆红素血症治疗中的应用效果分析[J]. 中外医疗, 2023, 42(15): 96-100.
  - [14] Ebbesen, F., Vandborg, P.K. and Donneborg, M.L. (2021) The Effectiveness of Phototherapy Using Blue-Green Light for Neonatal Hyperbilirubinemia—Danish Clinical Trials. *Seminars in Perinatology*, **45**, Article 151358. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2020.151358>
  - [15] Kuboi, T., Kusaka, T., Okada, H., Arioka, M., Nii, K., Takahashi, M., et al. (2019) Green Light-Emitting Diode Phototherapy for Neonatal Hyperbilirubinemia: Randomized Controlled Trial. *Pediatrics International*, **61**, 465-470. <https://doi.org/10.1111/ped.13821>
  - [16] Horn, D., Ehret, D., Gautham, K.S. and Soll, R. (2021) Sunlight for the Prevention and Treatment of Hyperbilirubinemia in Term and Late Preterm Neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2021**, CD013277. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013277.pub2>
  - [17] Bugaiski-Shaked, A., Shany, E., Mesner, O., Sergienko, R. and Wainstock, T. (2022) Association between Neonatal Phototherapy Exposure and Childhood Neoplasm. *The Journal of Pediatrics*, **245**, 111-116. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.01.046>
  - [18] Abdellatif, M., Tawfik, G.M., Makram, A.M., Abdelsattar, M.K., Dobs, M., Papadopoulos, D.N., et al. (2022) Association between Neonatal Phototherapy and Future Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Pediatrics*, **182**, 329-341. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04675-6>
  - [19] Lieberman, L., Lopriore, E., Baker, J.M., Bercovitz, R.S., Christensen, R.D., Crighton, G., et al. (2022) International Guidelines Regarding the Role of IVIG in the Management of Rh- and Abo-Mediated Haemolytic Disease of the Newborn. *British Journal of Haematology*, **198**, 183-195. <https://doi.org/10.1111/bjh.18170>
  - [20] 李豪, 杨永志, 杨蓉, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊/散治疗儿童功能性便秘临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(9): 1034-1039.
  - [21] Hu, D., Wang, Y., Yang, S. and Zhang, H. (2023) Impact of *Saccharomyces Boulardii* on Jaundice in Premature Infants Undergoing Phototherapy. *Jornal de Pediatria*, **99**, 263-268. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2022.10.010>
  - [22] Kuitunen, I., Kiviranta, P., Sankilampi, U. and Renko, M. (2022) Ursodeoxycholic Acid as Adjuvant Treatment to Phototherapy for Neonatal Hyperbilirubinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Pediatrics*, **18**, 589-597. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00563-z>
  - [23] Abdellatif, M., Abozaid, A.A.F., Shah, P.S., et al. (2024) Efficacy and Safety of Fenofibrate in Combination with Phototherapy for the Treatment of Neonatal Hyperbilirubinemia: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **102**, 242-253.

- 
- [24] 高阳, 张蕾, 孔祥斌, 等. 腺苷蛋氨酸联合蓝光治疗新生儿高胆红素血症的 Meta 分析[J]. 中国卫生标准管理, 2022, 13(19): 18-23.
- [25] Abdel-Aziz Ali, S.M., Mansour Galal, S., Srour, S.M., *et al.* (2022) Efficacy of Oral Agar in Management of Indirect Hyperbilirubinemia in Full-Term Neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **35**, 975-980. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1740674>
- [26] Liu, H., Liu, W., Tang, X. and Wang, T. (2014) Association between G6PD Deficiency and Hyperbilirubinemia in Neonates: A Meta-Analysis. *Pediatric Hematology and Oncology*, **32**, 92-98. <https://doi.org/10.3109/08880018.2014.887803>
- [27] Feldman, A.G. and Sokol, R.J. (2021) Neonatal Cholestasis: Updates on Diagnostics, Therapeutics, and Prevention. *NeoReviews*, **22**, e819-e836. <https://doi.org/10.1542/neo.22-12-e819>
- [28] Zeng, J., Wang, S., Li, Y., Li, H., Luo, Q., Huang, Y., *et al.* (2016) Yinzhihuang Oral Liquid in the Treatment of Neonatal Jaundice: A Meta-Analysis. *Pharmaceutical Biology*, **55**, 554-559. <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1262432>
- [29] Feng, Q., Huang, Z., Su, L., Fan, Y., Guan, Y. and Zhang, G. (2022) Therapeutic Efficacy and Safety of Yinzhihuang Granules with Phototherapy in Neonatal Pathologic Jaundice: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Phytomedicine*, **100**, Article 154051. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154051>
- [30] Amin, T. and Nur, A.N. (2020) Effect of Infant Massage in Reduction of Neonatal Jaundice. *Mymensingh Medical Journal*, **29**, 901-905.
- [31] 蔡娟, 顾玲, 马晓伟. 捏脊疗法应用于新生儿黄疸的临床效果[J]. 国际护理学杂志, 2022, 41(23): 4328-4332.
- [32] 王利群, 王燕, 戚丽君, 等. 音乐疗法在新生儿高胆红素血症蓝光治疗中的应用效果[J]. 名医, 2022(21): 105-107.