

新生儿黄疸

吴梓梁 主编

人民卫生出版社

新生儿黄疸

吴梓梁 主编

编者

(按姓氏笔划为序)

吴梓梁 林肖湘 林妙娴

黄绍良 赖炳耀

人民卫生出版社

新生儿黄疸

吴梓梁 主编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 10 $\frac{1}{2}$ 印张 4插页 232千字

1982年12月第1版 1982年12月第1版第1次印刷

印数：00,001—12,600

统一书号：14048·4294 定价：1.15元

〔科技新书目38—84〕

序

目前我国正在大力开展一对夫妇只生一个孩子的计划生育工作，这是一项长远的战略任务。它要求我们妇幼保健工作者，要认真做好优生工作。同时根据我多年从事临床工作的体会，深深感到新生儿的保健（近年来已进展到围产期保健）对新生的一代健康的明显的影响，特别是新生儿高胆红素血症，有的可致核黄疸，严重影响小儿的正常发育，甚至终生残废或夭折。

我很高兴地看到吴梓梁大夫等编写的《新生儿黄疸》这本书，它从基础到临床，根据他们自身的体会，查阅了大量国内外有关文献，叙述了新生儿黄疸有关的各方面问题，内容很丰富，是一本很有价值的专题参考书。

红细胞 6 磷酸葡萄糖脱氢酶缺陷症，在华南地区发病率较高。近年来经多数医学单位证明，它是我省引起新生儿高胆红素血症的常见病因之一。还有红细胞丙酮酸激酶缺陷症，据国外文献报道，也可以引起新生儿高胆红素血症，可惜后者在国内尚未普遍开展检查，这是我们今后要进行的工作。这些内容在本书中均有较详细的叙述。

新生儿溶血病是一个认识得很久久的疾病，但到今天，它仍然是引起新生儿高胆红素血症的主要病因之一。随着免疫学的发展，血型检查技术的改进，本病的诊断将会不断地得到提高，防治这类疾病的措施也会越来越完善，我想最终控制本病的日子不会太远了，本书中“防治新生儿溶血病的某些进展”一节，对这方面作了很好的阐述。

我觉得象这样一个专题为中心的参考书很好，因为它叙述的只是某个专题，就有可能写得深一些和广一些。为要达到这个目的，就要求作者本身对该专题的发病机制和临床实践要有较深的体会，并要查阅较多的文献，这样写出来的书，不但对年轻医生和学生，就是具有一定经验的医师，也是一本好的工具书。我希望今后看到更多更好的专题参考书出版。

张菱石

1982年春

EZ19/15

前 言

随着我国计划生育工作的开展，人们对妇幼保健的要求也就越来越高。为使孩子们健康成长，做好新生儿疾病的防治十分重要。特别是新生儿高胆红素血症，不但发病率高，处理不好，还会遗留有严重的神经系统后遗症。

为了更好地防治这种严重威胁新生儿健康的常见病，编者等编写了这本《新生儿黄疸》专题参考书。

本书力图从理论上和实践上，较为系统地介绍有关新生儿黄疸的国内外近代进展，作为目前国内儿科教材的补充，便于儿科及产科工作者参考，因此在选题和取材上都力求详尽，但由于编者等水平及篇幅所限，选题还很不全面，内容也详简不一，只能对国内较常见的问题，如新生儿溶血病、感染及华南地区较常见的遗传性红细胞酶缺陷所致的新生儿高胆红素血症进行较为详细的叙述。有些临床上较少见的问题，就只能从简处理。

在本书出版之际，我们十分感谢儿科老前辈、广州医学院院长张梦石教授在百忙中为本书作序；感谢上海第一医学院附属儿科医院有关专家对本书进行了全面的审阅，并提出了很多宝贵的意见；同时也感谢中山医学院附属二院刘俊范大夫为本书绘制插图。

由于编者等水平有限，错误在所难免，恳切希望读者批评、指正。

编者

1982年1月

目 录

第一篇 总论	1
第一章 胆色素代谢	1
第一节 正常胆红素代谢	1
第二节 新生儿胆红素代谢特点	7
第二章 新生儿高胆红素血症	14
第一节 新生儿生理性黄疸	14
第二节 新生儿病理性黄疸	18
第三章 核黄疸	30
第四章 新生儿高胆红素血症的治疗	44
第一节 光照疗法 (附光照护理)	46
第二节 苯巴比妥疗法	61
第三节 换血疗法	65
第四节 中草药防治	74
第五节 其它疗法	78
第二篇 高间接胆红素血症	85
第五章 血型与新生儿黄疸	85
第一节 ABO 血型	85
第二节 Rh 血型	89
第三节 ABO 溶血病	95
第四节 Rh 溶血病	99
第五节 防治新生儿溶血病的某些进展	110
第六章 遗传性红细胞酶缺陷与新生儿黄疸	129
第一节 红细胞 6-磷酸葡萄糖脱氢酶 (G6PD) 缺陷	133
第二节 红细胞丙酮酸激酶 (PK) 缺陷	154
第七章 血红蛋白病与新生儿黄疸	168

25711-12/5/58-2118/50

第一节	胎儿期和新生儿期血红蛋白的合成规律·····	168
第二节	海洋性贫血综合征·····	170
第三节	不稳定性血红蛋白病·····	178
第四节	诊断及处理·····	179
第八章	红细胞膜缺陷与新生儿黄疸·····	183
第一节	红细胞膜的结构与功能·····	183
第二节	遗传性球形细胞增多症·····	185
第三节	遗传性椭圆形细胞增多症·····	189
第四节	遗传性口形细胞增多症和干燥细胞增多症·····	191
第五节	婴儿固缩红细胞增多症·····	194
	附：先天性造血障碍性贫血 I 型·····	197
第九章	药物与新生儿黄疸·····	202
第一节	新生儿变性珠蛋白 (Heinz) 小体性溶血性 贫血·····	202
第二节	药物性免疫性溶血性贫血·····	207
第十章	自身免疫性溶血性贫血与新生儿黄疸·····	211
第一节	胎儿及新生儿免疫球蛋白特点·····	212
第二节	先天性自身免疫性溶血性贫血·····	213
第十一章	新生儿非溶血性高间接胆红素血症·····	217
第一节	生理性黄疸·····	218
第二节	家族性暂时性新生儿黄疸 (Lucey-Driscoll Syndrome) ·····	218
第三节	母乳性黄疸·····	219
第四节	先天性葡萄糖醛酸转移酶缺乏症 (Crigler-Naj- jar Syndrome) ·····	222
第五节	先天性非溶血性黄疸间接胆红素增高型 (Gil- bert 氏病) ·····	223
第六节	糖尿病母亲的新生儿·····	223
第七节	克汀病·····	224

第八节	先天愚型	224
第三篇	高直接胆红素血症	226
第十二章	先天性胆道畸形	228
第一节	胆道闭锁	228
第二节	胆总管囊肿	236
第十三章	新生儿肝炎综合征	239
第十四章	遗传性代谢缺陷所致高直接胆红素血症	249
第一节	α_1 抗胰蛋白酶缺乏	249
第二节	半乳糖血症	253
第三节	遗传性果糖不耐受	255
第四节	囊性纤维性变	256
第四篇	混合性高胆红素血症	262
第十五章	感染与新生儿黄疸	262
第一节	细菌感染	262
第二节	病毒感染	269
第十六章	幽门狭窄及其它消化道梗塞	276
附录:		277
一、	胆红素测定法	277
二、	ABO 溶血病血清学检查	280
三、	Rh 血型鉴定	288
四、	自身血清溶血试验	291
五、	红细胞 G6PD 活性测定	294
(一)	高铁血红蛋白还原率测定 (改良 Brewer 氏法)	294
(二)	红细胞 G6PD 缺陷的玻片检查法	296
(三)	荧光斑点试验	298
(四)	氰化物-抗坏血酸盐试验	299
(五)	G6PD 活性定量测定 (Chapman 和 Dern 法)	302
六、	红细胞 PK 活性测定	305
(一)	荧光斑点试验	305

(二) 红细胞 PK 活性定量测定	307
七、红细胞亨氏 (Heinz) 小体生成试验	309
八、血红蛋白分析	314
(一) 血红蛋白电泳	314
1. 血红蛋白 Barts 测定 (琼脂胶电泳法)	315
2. 抗硷血红蛋白测定	318
(二) 不稳定血红蛋白筛选试验	320
1. 热变性试验	320
2. 异丙醇试验	321
(三) 不稳定血红蛋白沉淀试验 (PMB 法)	323
(四) 血红蛋白肽链分析	324
1. 尿素解离法	324
2. 对氯化汞苯甲酸 (PCMB) 解离法	326
3. 血红蛋白肽链种间分子杂交	327

第一篇 总 论

第一章 胆色素代谢

胆色素是血红素一系列代谢产物的总称。它包括胆绿素、胆红素、胆素原和胆素。胆绿素是胆红素的前身，胆素原和胆素是胆红素的产物。胆色素代谢是一个复杂的生化过程，胆红素代谢是胆色素代谢的主要内容。新生儿黄疸可由于胆色素代谢的不同环节的异常所致，故了解正常的胆色素代谢是掌握新生儿黄疸的必要基础。

第一节 正常胆红素代谢

一、胆红素的来源

胆红素的主要来源是血红蛋白的分解产物。衰老红细胞在巨噬-单核细胞系统破坏，血红蛋白分解出胆红素、铁和珠蛋白。铁被重新利用，制造新的红细胞（如血红蛋白在肺分解，则铁不能利用，而转变成含铁血红素）；珠蛋白进入蛋白代谢池；只有胆红素需要排出体外。如胆红素排泄受到障碍，则产生黄疸。1克血红蛋白大约产生35毫克胆红素。

近来已经证明，人体内的胆红素仅有80~90%是由衰老红细胞的血红蛋白分解产生，其余10~20%有两个来源：一是来自组织中非血红蛋白成分；另一是来自骨髓中“无效红细胞生成”中未成熟红细胞，或刚释放入周围血的红细胞的分解。这些衰老红细胞以外的胆红素来源，由于在用同位素

示踪实验中，比衰老红细胞所分解的胆红素早出现标记胆红素，故称为早期胆红素 (early bilirubin) 或早标记胆红素 (early labeled bilirubin)。这种早期胆红素由组织中（主要是肝）非血红蛋白成分分解来的，有细胞色素 C、细胞色素 P₄₅₀、细胞色素 b₅ 及肌红蛋白、过氧化氢酶、过氧化酶等。由骨髓中未成熟红细胞，或刚释放入周围血的红细胞分解来的早期胆红素，实质上是血红素代谢的一个支流，故这部分早期胆红素又称旁路胆红素 (shunt bilirubin)。

二、胆红素的生成

衰老红细胞的破坏，主要是在巨噬-单核细胞系统中进行的。在人类，脾脏是胆红素生成的主要场所。

衰老红细胞被破坏后，很快释出血红蛋白，血红蛋白在组织蛋白酶作用下，丢掉珠蛋白，形成亚铁血红素。然后在微粒

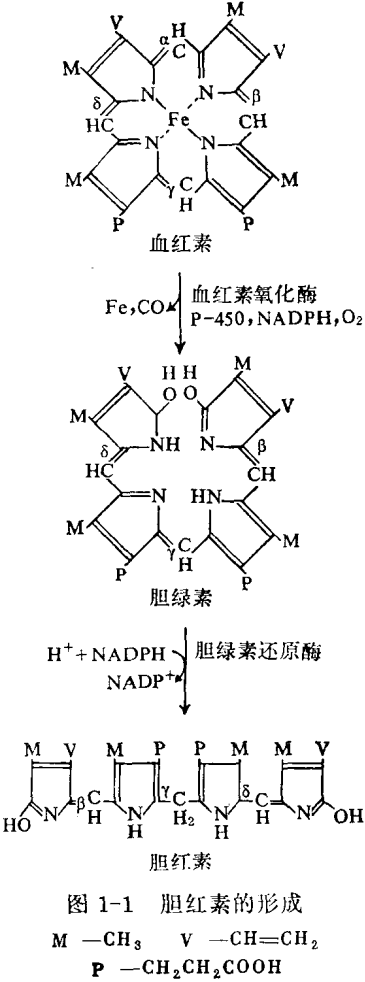


图 1-1 胆红素的形成

体酶作用下，其 α 甲基桥的碳原子被氧化，由 4 个吡咯环形成的卟啉环即裂开，先去掉一个分子碳，产生一个分子的 CO，释出一分子铁，形成一分子胆绿素。胆绿素在胆绿色还原酶的作用下，形成胆红素（见图 1-1）。这种胆红素因其重氮反应呈间接阳性，故称间接胆红素，又称非结合胆红素，其性质呈脂溶性，易透过生物膜，但与血浆白蛋白联结后，则改变其脂溶性，而不易透过生物膜。

三、胆红素在血液中的运输

巨噬-单核细胞系统中生成的间接胆红素，很快进入血液循环。Tasdle 等证明，给人体注入敏感红细胞后，约一小时血中胆红素即开始上升。这种胆红素需要运送至肝，使之变为直接胆红素（在试管中，肾脏和肠粘膜也能使间接胆红素转变成直接胆红素）。

在血循环中，间接胆红素主要与白蛋白联结，在胆红素浓度过高时，有少量与 α 球蛋白或 β 球蛋白联结。在试管中，1 克分子白蛋白可联结 2 克分子胆红素；当血清间接胆红素不超过 50~75 毫克%时，体内的白蛋白足以联结。与血浆蛋白联结后的间接胆红素，就改变脂溶性的特点，限制了它自由透过细胞膜的能力，因此不能进入脑细胞，这点就成为治疗新生儿高胆红素血症应用白蛋白预防核黄疸的理论依据。

四、肝细胞对胆红素的摄取

血浆中与血浆白蛋白联结的间接胆红素，很快被肝细胞摄取，其机理仍未十分清楚，但可能与下列因素有关。

（一）肝细胞膜可能有接受某些有机阴离子的特异受体

这种受体只对有机阴离子（胆红素等）有亲和力，因而从胆红素白蛋白复合物中摄取胆红素，而将白蛋白分离出去。

（二）肝细胞内有两种色素受体蛋白，称Y蛋白和Z蛋白。这种细胞内受体蛋白能特异性地接受胆红素及其它有机阴离子（如BSP，肾上腺皮质激素等）。Y蛋白对胆红素的接受能力较强，是主要的受体蛋白，占肝细胞整个胞浆蛋白的5%。而Z蛋白只在胆红素浓度过高时才接受胆红素。

五、肝细胞对胆红素的结合

胆红素被Y蛋白和Z蛋白接受后，即以胆红素Y或胆红素Z的形式运送至肝细胞的光滑内浆网。在此与葡萄糖醛酸结合，形成胆红素葡萄糖醛酸酯。目前已知，正常人胆汁的胆红素大部分是以双葡萄糖醛酸酯的形式存在（约占70~80%），小部分为单葡萄糖醛酸酯。更少数是与葡萄糖或木糖，或与硫酸结合的。

有认为，在光滑内浆网形成的为单葡萄糖醛酸酯，后者可能在位于胆小管膜的转酯酶催化下，转变为双葡萄糖醛酸酯而进入胆汁，少部分单葡萄糖醛酸酯直接进入胆汁。

胆红素葡萄糖醛酸酯的形成，必需有尿嘧啶核苷二磷酸葡萄糖醛酸（UDPGA）作为葡萄糖醛酸基（GA）的供体。UDPGA是葡萄糖在肝细胞内经过一系列酶的催化下形成的，而作为药用的葡萄糖醛酸是不能作为这种结合物的来源的。但要不断提供葡萄糖作为体内生成葡萄糖醛酸的来源，除UDPGA外，还需要葡萄糖醛酸转移酶（UDPGT）的存在。胆红素葡萄糖醛酸酯才能形成。其反应如图1-2所示。

胆红素葡萄糖醛酸酯即直接胆红素，因此种胆红素重氮反应呈直接反应阳性，其分子量大，呈离子状态，为水溶性，

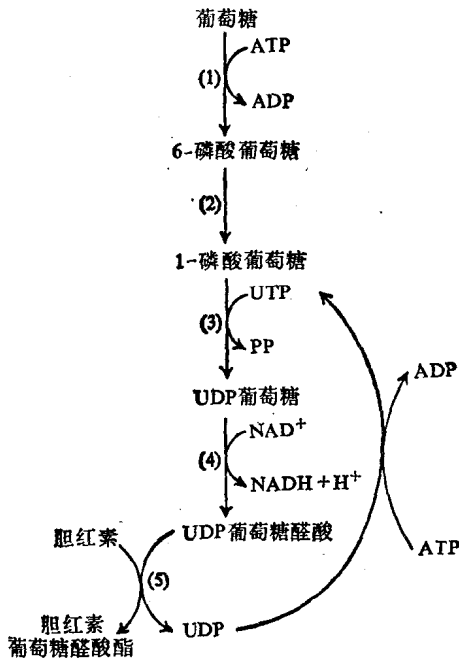


图 1-2 胆红素葡萄糖醛酸酯的形成

- | | |
|------------------|--------------------------|
| (1) 葡萄糖激酶 | UTP 尿苷三磷酸 |
| (2) 磷酸葡萄糖变位酶 | UDP 尿苷二磷酸 |
| (3) UDP-葡萄糖焦磷酸化酶 | PP 焦磷酸 |
| (4) UDP-葡萄糖脱氢酶 | NAD ⁺ 氧化型辅酶 I |
| (5) 胆红素葡萄糖醛酸基转移酶 | NADH 还原型辅酶 I |

不透过生物膜，因此不会对组织产生毒性作用。它能透过毛细血管膜，可自肾脏排出。

六、肝细胞对胆红素的排泄

间接胆红素在肝细胞转变成直接胆红素后，很快透过毛细胆管膜而排泄到毛细胆管，成为胆汁的一部分。其详细的

排泄机理，目前还知道得很少，但已知胆红素的排泄是向浓度高的方向进行的，因此需要消耗能量。同时也知道，这一过程有一系列的亚细胞结构参与，如内浆网、高尔基器、溶酶体等。由于胆红素排泄涉及到一系列亚细胞结构功能，故当肝细胞有微细损伤时，可导致胆红素的排泌障碍。

实验证明，直接胆红素的排泄，也与激素的调节有关。例如切除垂体的动物，直接胆红素的排泄下降，这情况可用垂体激素或甲状腺素予以纠正。

七、胆红素的肠肝循环

直接胆红素随胆汁进入肠管，可能有部分直接胆红素在小肠末端及结肠处，受细菌和肠壁的 β 葡萄糖醛酸酶的降解作用，使与葡萄糖醛酸分离，进而在细菌作用下还原为尿胆原及粪胆原，一般统称为尿胆素原。大部分尿胆素原在结肠形成，并由粪便排出，氧化成粪胆素，使粪便染成棕黄色。有一小部分尿胆素原可被肠道重吸收（最近有作者提到 $\frac{3}{4}$ 的尿胆素原在回肠重吸收），经门静脉进入肝内，再转变为直接胆红素（亦有报告以尿胆素原原形）再排泄入胆道至肠，称胆红素的肠肝循环。在肠道重吸收的尿胆素原一小部分进入体循环到肾，随尿排出，这便是尿液中尿胆素原的来源。

肠壁除重吸收尿胆素原外，也能吸收胆红素，间接胆红素比直接胆红素更易于吸收。但在成人， β 葡萄糖醛酸酶的作用还不很清楚，主要是细菌的作用，很快将胆红素转变成尿胆素原，故一般没有胆红素的重吸收。

在血浆中的胆红素，不论是间接胆红素，还是直接胆红素，均与血浆白蛋白联结，因而不能通过肾脏排泄。故正常尿中无胆红素存在，只有在血浆中直接胆红素浓度增加时，

未与血浆白蛋白联结的直接胆红素超过了肾阈，这时才能在尿中测出胆红素，这提示胆红素的排泄障碍。

溶血性黄疸时，由于胆红素来源增加，故其粪胆素原及尿胆素原均增加。但要注意，肠道感染、便秘（因胆红素受肠菌还原的时间增长），尿胆素原的排出均会增加；而肾功能不全，严重再生障碍性贫血（红细胞破坏减少），尿胆素原的排出则减少。

第二节 新生儿胆红素代谢特点

早期新生儿（生后一周内），其胆红素代谢的各个环节，都有其特点，致使发生代谢异常，从而产生新生儿期的所谓生理性黄疸。兹分述其胆红素代谢各阶段特点如下（见图 1-3）。

一、胆红素来源的特点

早期新生儿胆红素来源比正常为多，有报告提到，成人每天每公斤体生成胆红素 3.8 ± 0.6 毫克，新生儿则为 8.5 ± 2.3 毫克；新生恒河猴比成年猴每天产生的和重吸收的胆红素大七倍。其原因可能有如下几点。

（一）红细胞过快地被破坏 早在 1847 年，Virchow 就提出，生后头一周红细胞过度地被破坏，是新生儿生理性黄疸的主要原因。一般红细胞寿命为 120 天，但新生儿红细胞寿命只 70~90 天。Mollison 用动物实验证明，新生动物比成年动物红细胞破坏的速度快一倍。但有人发现，红细胞寿命缩短，并不与新生儿高胆红素血症的时期相一致，因此认为红细胞寿命缩短并不是新生儿生理黄疸的主要原因。

（二）红细胞过多地被破坏 胎儿时期，其氧气的供应，