

新生儿黄疸

■ 主编 吴晓翠 陈新

X I N S H E N G E R H U A N G D A N



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PUBLISHER

新生儿黄疸

XINSHENGER HUANGDAN

主 编 吴晓翠 陈 新

副主编 黄晓欣 袁凤仪

主 审 俞善昌

编著者 (以姓氏笔画为序)

王 洪 王小农 王宝佳 田 耘

刘赛鸥 李艳萍 杨光英 杨益芝

吴 莉 吴晓翠 陈 华 陈 新

赵 波 高玉根 姜海鹏 袁凤仪

顾 岚 黄晓欣 崔韶峰 韩连书

人民军医出版社

北 京

图书在版编目(CIP)数据

新生儿黄疸/吴晓翠等主编. —北京:人民军医出版社,
2001.4

ISBN 7-80157-213-0

I. 新… II. 吴… III. 新生儿黄疸—诊疗 IV. R722.17

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 87193 号

人民军医出版社出版

(北京市复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842 电话:68222916)

潮河印刷厂印刷

春园装订厂装订

新华书店总店北京发行所发行

*

开本:850×1168mm 1/32·印张:8.5·字数:213 千字

2001 年 4 月第 1 版 2001 年 4 月(北京)第 1 次印刷

印数:0001~4000 定价:17.00 元

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

内 容 提 要

新生儿期黄疸是常见的临床表现,本书分 17 章叙述了胆红素的生成与代谢、生理功能与病理作用、母乳性黄疸、溶血性黄疸、阻塞性黄疸、围生因素与黄疸、感染与黄疸、胆红素脑病、高胆红素血症对神经系统的远期影响、黄疸的鉴别诊断和实验室检查等内容,重点介绍了黄疸的治疗,包括光疗、中西医结合治疗、金属卟啉治疗研究进展,对黄疸的临床干预标准及新生儿黄疸的护理。本书适合儿科门诊、病房医师,进修医师,护理人员,从事黄疸基础研究的工作人员阅读参考。

责任编辑 郭伟疆 曾 星

序 言

新生儿黄疸即新生儿高胆红素血症的发生率高,其严重性和危害性主要在于导致新生儿胆红素中毒性脑病,重症者其死亡率高,轻症者虽能存活,但常留有后遗症,对患儿家族、亲属带来经济负担及精神折磨,对社会贯彻计划生育方针及提高人口素质决策都带来消极影响。因此,儿科医学(包括围生医学及新生儿医学)界与产科临床专家均努力不懈地防止新生儿胆红素脑病的发生,以祈降低围生儿、新生儿的死亡率及后遗症的发生率。

旨此,国内外临床医学科学工作者,为新生儿高胆红素血症、胆红素脑病的防治研究有了长足进步。从20世纪50年代起采用交换输血疗法,将血循环中过多的胆红素“换”出来;70年代又发现了光照疗法,将血清中胆红素进行“光分解”;80年代应用酶诱导剂,促使未结合胆红素与葡萄糖醛酸结合而成结合胆红素后排出于体外。上述三种防治方法具有一个共同点,都是将新生儿血清中已经升高的胆红素浓度降下来,然而这种传统的防治方法,都处于“被动”状态,虽然取得了一定疗效,但还不够理想。

20世纪80年代末90年代初由上海第二医科大学附属瑞金医院儿科率先进行动物研究,并连续报道了成功地采用金属(锡)原卟啉及中卟啉抑制血红素加氧酶,致使由红细胞裂解来的血红素不能氧化成胆绿素,从而也不再胆绿素还原成胆红素,胆红素不再形成就不会出现新生儿高胆红素血症,更不会导致胆红素中毒性脑病。这是一种主动的措施,为防治新生儿胆红素脑病开创了一条新途径。

目前国内自制的锡原卟啉在实验室已获成功,应用于临床尚待时日,祈期医学界同道们共同进一步探索,以使该产品早日为临床服务。

在此背景下,吴晓翠等年轻一代共同努力,编著了《新生儿黄疸》这本专著,该书详叙了新生儿胆红素代谢特点、生理功能及病理作用,更对胆红素抗自由基的作用机制及临床意义作了阐述,对围生因素与高胆红素血症、感染因素与高胆红素血症及母乳性黄疸等人们关注的热点进行了论述,尤对新生儿胆红素脑病导致脑细胞损害的近期及远期影响进行了报道,还重点介绍了我国对金属卟啉的开发及防治新生儿黄疸研究新进展等,堪称是一本既有科学性,又有实用意义的专著。本书的出版为我们更新了知识,更新了观念,还指出了我们今后的努力方向,值得一读。

俞善昌

上海第二医科大学
附属瑞金医院儿科

2000年10月1日

前 言

高胆红素血症是新生儿时期必然存在的一段历程,约有40%~60%的新生儿会出现黄疸,一部分还可能造成核黄疸,甚至死亡。新生儿黄疸历来受到医学界的关注,许多儿科临床学家对之潜心研究,每年均有大批研究论文发表,众多儿科学著作中亦必有论及,然而对新生儿黄疸的认识并未完全明了,诸如胆红素的生理功能和病理作用、生理性黄疸和病理性黄疸的合理界线、对之合理干预的指标等问题,仍然是探讨的热点。我们收集了近年来有关新生儿黄疸的资料及最新研究成果,结合自身的临床经验,编写了《新生儿黄疸》一书,与同道们共同商讨,期望对大家有些许助益。

本书除叙述了胆红素的生成、代谢以及临床常见的各类黄疸外,特设专章介绍了其他儿科专著中极少论及的胆红素的生理功能、胆红素脑病对神经系统的远期影响、无创检查胆红素脑损伤、金属卟啉防治高胆红素血症的研究进展,增设了中医对新生儿黄疸的认识、治疗以及护理专章,供同道们参考。

本书的编写和出版,得到了我国著名的儿科专家、老前辈俞善昌教授的热情关怀和支持,俞老认真审阅并亲自作序。在此谨表崇高的敬意和由衷的感谢。

由于作者水平所限,书中不当和错漏之处敬请专家和同道们批评指正。

编 者

2000年10月

目 录

第一章 概论	(1)
第二章 胆红素的生成与代谢	(4)
第一节 胆红素的生成、转化及排泄	(4)
第二节 胎儿胆红素代谢特点	(19)
第三节 新生儿胆红素代谢特点	(20)
第三章 胆红素的生理功能和病理作用	(23)
第一节 胆红素的生理功能	(23)
第二节 胆红素的病理作用	(28)
第四章 生理性黄疸与病理性黄疸	(35)
第一节 概述	(35)
第二节 生理性黄疸	(36)
第三节 病理性黄疸	(39)
第五章 母乳性黄疸	(47)
第六章 溶血性黄疸	(55)
第一节 新生儿溶血病	(55)
第二节 红细胞酶缺陷性溶血性黄疸	(65)
第三节 红细胞膜异常性溶血性黄疸	(72)
第四节 血红蛋白异常性溶血性黄疸	(75)
第五节 自身免疫性溶血性黄疸	(78)
第六节 药物引起的免疫性溶血性黄疸	(79)
第七章 围生因素与黄疸	(82)
第一节 高危妊娠与黄疸	(82)
第二节 妊娠期及分娩期用药与黄疸	(84)
第三节 新生儿状态与黄疸	(87)

第四节	新生儿用药与黄疸	(90)
第八章	感染与黄疸	(91)
第一节	新生儿乙型肝炎	(95)
第二节	巨细胞包涵体病	(100)
第三节	EB病毒感染	(105)
第四节	先天性风疹综合征	(106)
第五节	单纯疱疹病毒感染	(108)
第六节	新生儿病毒性心肌炎	(110)
第七节	新生儿败血症	(113)
第八节	化脓性脑膜炎	(116)
第九节	新生儿泌尿道感染	(120)
第十节	弓形体病	(121)
第九章	阻塞性黄疸	(126)
第一节	概述	(126)
第二节	先天遗传、代谢疾病	(131)
第三节	先天性胆道疾病	(141)
第十章	胆红素脑病	(156)
第一节	胆红素脑病的高危参数与发病机制	(156)
第二节	胆红素脑病的临床表现	(165)
第三节	胆红素脑病的预报与防治	(167)
第十一章	高胆红素血症对神经系统的远期影响	(170)
第十二章	无创性检查新生儿胆红素脑损伤	(174)
第一节	经皮胆红素测定	(174)
第二节	脑干诱发电位	(177)
第三节	脑电图	(182)
第四节	啼哭声谱分析	(183)
第五节	³¹ P核素磁共振波谱	(183)
第十三章	黄疸的诊断与鉴别诊断	(186)
第一节	诊断黄疸的方法	(186)

第二节	黄疸的鉴别诊断·····	(194)
第十四章	新生儿黄疸的治疗·····	(206)
第一节	新生儿黄疸的药物疗法·····	(206)
第二节	新生儿黄疸的光照疗法·····	(213)
第三节	新生儿黄疸的换血疗法·····	(219)
第十五章	新生儿黄疸的中西医结合治疗·····	(233)
第十六章	金属卟啉治疗新生儿黄疸·····	(245)
第十七章	新生儿黄疸的护理·····	(251)
第一节	概述·····	(251)
第二节	蓝光疗法的护理·····	(252)
第三节	换血疗法的护理·····	(255)

第一章 概 论

新

新生儿黄疸是新生儿期的常见症,也是新生儿疾病的重要组成部分,它发生率高,重症新生儿黄疸导致的核黄疸是婴儿致死及致残的重要原因。新生儿黄疸,病因复杂,原发疾病多种多样,这些疾病的轻重缓急差异大,因此,临床如何正确合理地判断及处理新生儿黄疸,是摆在每一个儿科医务工作者面前的迫切任务。

由于重症黄疸给新生儿带来的极端严重后果,多年来,人们对它的研究及认识一直没有停歇过,为核黄疸的防治进行了不懈的努力。早在1904年国外学者就对重症黄疸死亡的新生儿进行了尸体解剖,观察到了脑组织受黄疸侵蚀的现象,首次提出了核黄疸这一诊断名称,并沿用至今。如今对核黄疸的研究已进入了细胞、分子水平,对它的发病机制、病理生理及与之发生有关的高危因素(特别是早产、缺氧窒息、低出生体重等围产因素)进行了细致的研究,开展了很多早期检查胆红素脑损伤的方法,使早期预防核黄疸成为可能,使核黄疸的发生明显减少。而现今,对新生儿黄疸的认识又集中在另一个焦点上,即对胆红素生理功能的认识。胆红素生理功能的提出最早是在1937年,国外学者Najib-Farch观察到了胆红素在体外能抑制肺炎球菌的生长,首次提出了胆红素对机体的保护性作用;20世纪80年代及90年代初,许多国外研究证实,在体外的胆红素能保护未饱和脂肪酸以及离体的心肌细胞、肝

细胞和红细胞免受氧化损伤,临床的一些资料也显示,新生儿患自由基生成增多的疾病时,其血清胆红素水平较对照组低,胆红素可能在此过程中作为抗氧化剂自身被消耗。随着氧自由基研究的深入,胆红素抗氧化的机制也已较清楚。研究认为,胆红素在代谢过程中可产生 2 个氢原子,作为氢供体参与氧化还原反应,属非酶类抗氧化剂,它可弥补新生儿酶类抗氧化系统能力的不足,它是新生儿抵抗氧化损伤的自由基清除剂。同时还发现了胆红素通过干扰补体的作用,有抗炎症及抗变态反应的作用。由于以上的研究成果,人们越来越注意到,新生儿黄疸的出现具有它特殊的生理意义,它对机体存在双重影响,一是它潜在的毒性作用,另一个是它的生理作用,由此也引发了目前对于生理性黄疸及病理性黄疸诊断及干预标准的重新评价及热烈争论:过度干预可能给机体带来的不良影响及放宽干预标准可能带来的可怕的不可逆转的后果。

争论的热点来源于近年由美国著名的黄疸专家 Newman 及 Maisels 提出的新观点,Newman 及 Maisels 在认真复习和总结了近 50 年来对新生儿黄疸的大量文献后,认为传统方案对黄疸的干预是诊疗过度,特别是对足月的非母婴血型不合溶血病而其它方面正常的黄疸患儿,过多的诊断和治疗弊大于利,并提出了光疗及换血的新方案。新方案将光疗的标准由 $\geq 239 \sim 257 \mu\text{mol/L}$ ($14 \sim 15 \text{mg/dl}$) 放宽至 $299 \sim 376 \mu\text{mol/L}$ ($17.5 \sim 22 \text{mg/dl}$),换血的标准由 $342 \mu\text{mol/L}$ (20mg/dl),放宽至 $428 \sim 496 \mu\text{mol/L}$ ($25 \sim 29 \text{mg/dl}$)。但新方案一经提出,即引起了强烈的反响,支持新方案者认为:足月的非母婴血型不合溶血病而其他方面正常的黄疸患儿,在黄疸患儿中占有相当大的比例,是黄疸的低危组,血清总胆红素水平除非极度升高,对该患儿神经系统并无显著影响,这与溶血、早产等黄疸的高危组不同,在治疗方面应采取较温和的处理方法,不能简单地将溶血、早产、窒息等严重疾病的换血标准用于此类新生儿;另外光疗及换血并非没有危险,换血可能带来血液传染病(如肝炎、艾滋病等),插管可造成血管、器官损伤,甚至猝死,滥用光疗

不仅有副作用,而且对中度黄疸患儿进行光疗,可不必要地降低胆红素,削弱它作为抗氧化剂对机体的保护作用。而传统方案的维护者则认为:自从以血清总胆红素含量(20mg/dl)作为临界值换血后,核黄疸的发生已明显下降,几十年来的临床实践已证实它对严重黄疸患儿,无论是早产儿或是足月儿、无论是溶血病或非溶血病、无论是由于胆红素产生增加或排泄减少,采用这一对策预防核黄疸都同样能够成功,它具有坚实的理论及临床基础,否则将有很多核黄疸发生;在获得了成功经验后,不可能再冒险去设对照组作治疗研究,因而再也看不到随机对照组了,通过及时干预成功消灭核黄疸的事实,雄辩地证明有必要继续执行原有的对策而不是摒弃它;预防核黄疸需具有高度的敏感性,换血的血清总胆红素指标应低于发生核黄疸的临界值而不是等待到达临界值时再治疗,新建议的安全性和有效性未经临床实践证实,在未经验证之前不应采用,胆红素的神经毒性可轻微到临床难以发觉,故重点应放在改进诊疗手段上,特别是能直接检测胆红素脑毒性敏感的仪器上。

由于存在以上的分歧,继后美国儿科学会组织有关专家进行了充分的研讨和协商,提出了一个折衷的草案(详见第十二章),但现阶段尚没有一个统一的、惟一的干预标准,对于不同病因、不同状态的新生儿黄疸进行干预时,还须临床医生综合分析判断,并在临床工作中继续发现问题、解决问题,使新生儿黄疸的处理更加合理、有效。既防止过度干预,使胆红素既能发挥抗自由基的作用,又防止对神经系统的危害,以防胆红素脑病的发生。

新生儿黄疸的治疗目前也有了不小进展,光疗设备的改进,减少了光疗不少副作用。对血红素加氧酶及同工酶的纯化、分子特性、诱导特性等的实验研究,使从分子水平对胆红素形成的前阶段进行干预成为可能,抑制血红素加氧酶生成的金属卟啉类药物,已从金属原卟啉研究到了中卟啉,提供了防治高胆红素血症的新观点、新疗法,为新生儿黄疸的防治开辟了一条新的路径。

(吴晓翠)

第二章 胆红素的生成与代谢

胆

红素是血红素在体内分解代谢的主要产物。而血红素又是血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素、过氧化氢酶、过氧化物酶的重要组成成分。由于体内胆红素的累积引起皮肤粘膜、巩膜或其它器官组织黄染的现象称黄疸。掌握体内胆红素形成和代谢的过程,对黄疸的识别、诊断和处理有重要意义。

第一节 胆红素的生成、转化及排泄

一、胆红素的形成

体内胆红素的来源有以下 3 个途径:

1. 衰老红细胞破坏后的血红蛋白 衰老的红细胞可被肝、脾和骨髓的单核吞噬细胞系统(网状内皮细胞)所吞噬和破坏,将血红蛋白分解成血红素、铁和珠蛋白。血红素分子当中的原卟啉,在网状内皮细胞微粒体中的血红素加氧酶作用下,将 α -甲烯桥的碳进行氧化裂解,形成胆绿素,再经胆绿素还原酶和非酶性还原剂作用,转变为胆红素。1g 血红蛋白可分解产生 34mg 胆红素。由血红素转变的胆红素,占体内总胆红素来源的 80% 左右。

2. 旁路性胆红素 是骨髓内一部分网织红细胞和幼红细胞尚未发育到成熟阶段,即被分解,其血红蛋白的血红素再转变为胆

红素。正常情况下,这种来源胆红素很少,约占总胆红素的3%以下。

3. 其他来源 肝脏和其它组织内含血红素的血色蛋白,如肌红蛋白、过氧化物酶、过氧化氢酶、细胞色素等。这部分来源的胆红素,约占总胆红素的20%左右。胆红素的生成见图2-1。

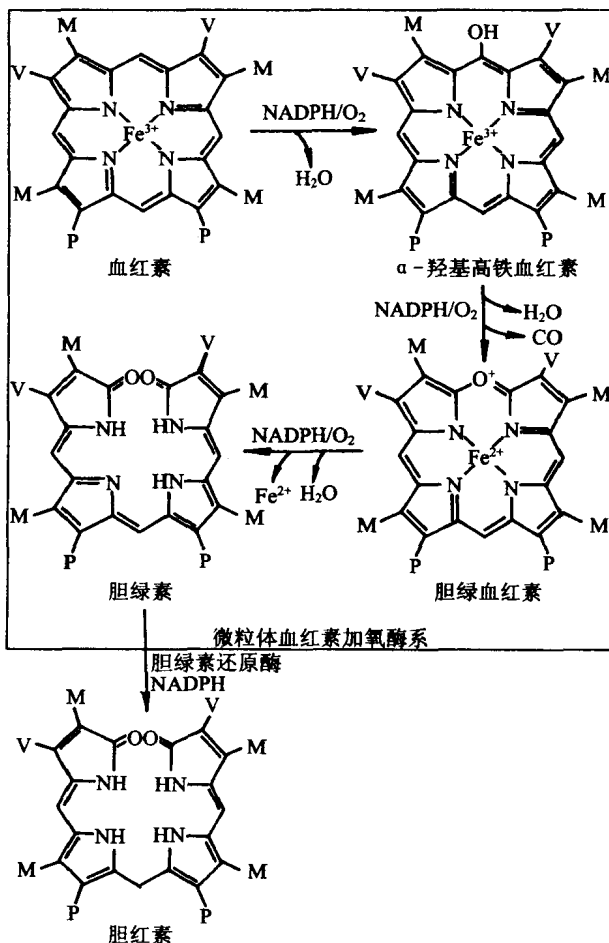


图 2-1 胆红素的生成

M=CH₃; V=CH=CH₂; P=CH₂-CH₂-COOH

近年来发现血红素降解为胆红素需在微粒体血红素加氧酶(HO)、还原型辅酶Ⅱ(NADPH)-细胞色素 P₄₅₀还原酶和胆绿素还原酶的共同作用下进行,整个酶促过程需消耗 5~6mol NADPH 和 3 个氧分子。

HO、NADPH-细胞色素 P₄₅₀还原酶和胆绿素还原酶在胞液和内质网区组成三重结构的复合体,其对血红素的酶促过程具体步骤如下:①三价铁血红素与 HO 1:1 结合,经 NADPH-细胞色素 P₄₅₀还原酶作用成二价铁血红素。②二价铁血红素与分子氧结合,形成 α -羟血红素。③从 α -次甲基桥释放一氧化碳,继续在分子氧作用下形成胆绿素-铁复合体。④胆绿素-铁复合体在 HO 作用下,释放铁并形成胆绿素。⑤胆绿素在胆绿素还原酶作用下生成胆红素。

不同组织内质网中 HO 活性不同,见表 2-1。成人和成年鼠体外实验显示脾 HO 活性最高,睾丸和脑 HO 活性次之,肝 HO 活性最低,其容量最高,远超过其它组织。从 80 年代中、末期发现有 HO 同工酶 HO-1 和 HO-2 后,对它们的组织分布及理化性质研究已有显著结果,发现 HO-1 和 HO-2 作用底物和必需辅助因子相同,但分子量、抗原性、电泳泳动度、热敏性、诱导剂均明显不同,组织分布亦有差异。脾以 HO-1 为主,睾丸以 HO-2 为主,未经诱导的肝脏 HO-1 与 HO-2 1:2 结合,最重要的发现是 HO 同工酶是两类不同基因的产物,直接受基因调控而决定胆红素的产量,最终影响血清胆红素浓度的高低。

由于 HO 同工酶是血红素降解为胆红素途径中最重要限速酶,直接影响血清胆红素水平的高低,所以对 HO 同工酶生物活性、诱导性及组织分布的深入研究,将为今后通过控制酶活性来降低血清胆红素浓度,防治单纯由非酯性胆红素升高而引起的新生儿黄疸提供新思路。

表 2-1 HO 及其同工酶的生化特性

	HO	HO 的同工酶	
		HO-1	HO-2
组织	脾、骨髓、肾、心脏、脑、肺、肠、肾上腺、睾丸、胸腺、卵巢	肝脏 脾 睾丸	肝脏 脾 睾丸 脑
分子量	35 000	30 000(鼠)	36 000(鼠)
	31 000	35 000(人)	36 000(人)
诱导剂	血红素、溴苯、钴、镉、镍、血红素前体、内毒素、氧化、应激、异物	血红素、溴、苯、钴、镉、苯胍、金属离子	未发现
血红素亲和力(Km)	5.0 μ m	0.24 μ m	0.67 μ m
	0.93 μ m	0.24 μ m	0.40 μ m
	1.0 μ m		
热敏性 (60°C, 10min 失活)	30%	80%	
硫酸胺沉淀	0~35%饱和度	35%~60%饱和度	
电泳泳动度	低	高	
辅助因子	O ₂ 、NADPH、NADPH-细胞色素 P ₄₅₀ 还原酶	O ₂ 、NADPH、NADPH-细胞色素 P ₄₅₀ 还原酶	O ₂ 、NADPH、NADPH-细胞色素 P ₄₅₀ 还原酶
血红素配体 (CO, KCN 和 NaN ₂)	抑制	抑制	抑制
底物	正铁血红素、铁-血卟啉、铁-血卟啉醋酸盐	正铁血红素、铁-血卟啉、铁-血卟啉醋酸盐	正铁血红素、铁-血卟啉、铁-血卟啉醋酸盐