

新生儿黄疸

主编 魏克伦 杨于嘉 刘 义



人民卫生出版社

新生儿黄疸

· 原因 · 诊断 · 治疗与护理宣教

西 北 大 学 出 版 社

新生儿黄疸

主 编 魏克伦 杨于嘉 刘 义

副主编 吴 捷 (兼秘书)

编 者 (按姓氏笔画排序)

丁国芳	马立新	王晓明	刘 义
刘悠南	许晓红	杨于嘉	吴 捷
吴敏芳	陈丽英	钟丹妮	俞志凌
梁玲芳	魏克伦		

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

新生儿黄疸/魏克伦等主编. —北京：人民卫生出版社，2011. 2

ISBN 978 - 7 - 117 - 13911 - 3

I . ①新… II . ①魏… III . ①新生儿黄疸 - 诊疗
IV . ①R722. 17

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 000500 号

门户网：www.pmpth.com

出版物查询、网上书店

卫人网：www.ipmhp.com

护士、医师、药师、中医
师、卫生资格考试培训

版权所有，侵权必究！

新生儿黄疸

主 编：魏克伦 杨于嘉 刘 义

出版发行：人民卫生出版社（中继线 010 - 59780011）

地 址：北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编：100021

E - mail：[pmpth @ pmpth.com](mailto:pmpth@pmpth.com)

购书热线：010 - 67605754 010 - 65264830

010 - 59787586 010 - 59787592

印 刷：北京人卫印刷厂（万通）

经 销：新华书店

开 本：850 × 1168 1/32 印张：6.5

字 数：161 千字

版 次：2011 年 2 月第 1 版 2011 年 6 月第 1 版第 2 次印刷

标准书号：ISBN 978 - 7 - 117 - 13911 - 3/R · 13912

定 价：19.00 元

打击盗版举报电话：**010-59787491** E-mail：[WQ @ pmpth.com](mailto:WQ@pmpth.com)

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前 言

新生儿黄疸既是新生儿早期的一种生理现象，也是出生之后多种病理性疾病的临床表现之一。在我国新生儿黄疸发生率有增加趋势。据全国新生儿专业学组近期进行的多中心流行病学调查，在2005年1月至12月我国88所城市医院住院新生儿中，患新生儿黄疸疾病占48.2%，新生儿胆红素脑病(核黄疸)占0.9%。结果显示新生儿黄疸疾病已成为我国新生儿常见疾病，而合并的胆红素脑病(核黄疸)已成为我国新生儿发生脑瘫、智力低下、听力障碍的主要致病原因。为此，如何开展对我国新生儿黄疸疾病的早期诊治与预防备受围产医学工作者的关注，是当前我国围产医学界的重要防治内容，也是贯彻优生优育国策的重要任务之一。

本书面向基层围产医护人员，重在临床与实用。其内容包括新生儿黄疸的有关基础与临床的基本介绍及部分国内外临床诊治研究进展。由于编者水平有限，不当之处，望同道们指正。

编 者

2010-12

目 录

第一章 肝胆的发生、形态和组织结构	1
第一节 肝胆的发生	1
第二节 肝胆系统的结构和特点	4
第三节 新生儿肝胆系统的生理特点	12
第二章 新生儿黄疸概论.....	18
第一节 新生儿胆红素代谢特点	18
第二节 黄疸分类与病因	21
第三节 黄疸的诊断	27
第三章 新生儿高未结合胆红素血症.....	38
第一节 我国新生儿黄疸的干预标准	39
第二节 溶血性黄疸	40
第三节 母乳性黄疸	50
第四节 Crigler-Najjar 综合征.....	53
第五节 Gilbert 综合征	55
第六节 Lucey-Driscoll 综合征	57
第七节 其他	57
第四章 新生儿高结合胆红素血症.....	59
第一节 Rotor 综合征	59
第二节 Dubin-Johnson 综合征	62

第三节 胃肠外营养	65
第四节 叶间胆管稀少	68
第五节 胆道闭锁	71
第五章 新生儿感染性黄疸.....	78
第一节 新生儿巨细胞病毒肝炎	78
第二节 乙型病毒性肝炎	85
第三节 风疹病毒感染	88
第四节 单纯疱疹病毒感染	92
第五节 弓形虫感染	95
第六节 EB 病毒感染	99
第七节 肠道病毒感染	101
第六章 先天代谢缺陷和遗传性疾病.....	106
第一节 α_1 - 抗胰蛋白酶缺乏症	106
第二节 半乳糖血症	108
第三节 遗传性果糖不耐症	110
第四节 糖原累积病	111
第五节 遗传性酪氨酸血症	113
第六节 尼曼 - 匹克病	113
第七节 戈谢病	116
第八节 家族性婴儿肝内胆汁淤积症	118
第九节 脑 - 肝 - 肾综合征	120
第七章 新生儿胆红素脑病.....	123
第一节 新生儿胆红素脑病	123
第二节 胆红素脑病的磁共振影像诊断	129

第八章 新生儿高未结合胆红素血症的处理	142
第一节 光疗	142
第二节 换血疗法	145
第三节 药物治疗	149
第九章 婴儿胆汁淤积的诊断与治疗	152
第一节 胆汁淤积的病理生理及临床特征	152
第二节 胆汁淤积的分类	157
第三节 胆汁淤积的实验室及特殊检查	160
第四节 胆汁淤积的治疗及其进展	163
第十章 新生儿黄疸的诊治进展	168
第一节 预测新生儿高胆红素血症	168
第二节 重症新生儿高胆红素血症研究进展	179
第三节 关于新生儿黄疸的几点思考和建议	188
附录 新生儿黄疸干预推荐方案	196

第一章

肝胆的发生、形态和组织结构

第一节 肝胆的发生

一、肝脏的发育

(一) 肝憩室的出现

人胚发育至第3周，胚体内的三个胚层，即外胚层、中胚层、内胚层均已形成。随着胚层的分化及各部分生长速度的差异，胚盘的周边逐渐向腹侧卷折，头端形成头褶，尾端形成尾褶，两侧形成侧褶，使扁平形胚盘变成圆柱形胚体，圆柱形胚体形成的结果使外胚层包于胚体外表，内胚层及其相连的脏壁中胚层卷折到胚体内，形成一条头尾方向纵行的管道，成为原始消化管。原始消化管的头侧份和尾侧份分别成为前肠和后肠，中份腹侧与卵黄囊相通，成为中肠。以后，随着胚体和原肠的增长，卵黄囊与中肠的连接逐渐变细，形成卵黄蒂。与此同时，在胚盘的侧中胚层中发生一些裂隙，这些裂隙逐步纵向延伸、扩大并逐步通连，形成原始体腔。原始体腔以后转变为心包腔、胸膜腔及腹膜腔。介于原始心包腔及卵黄蒂之间的间充质成为原始横膈，当头褶形成时，横膈位于前肠的腹侧，将心包腔及腹膜腔分隔开来。人胚第4周初，从前肠与卵黄蒂相交处内胚层上皮增生，形成囊状突出，称为肝憩室，是肝和胆

囊的原基。

(二) 肝板、肝血窦的发生及肝小叶的形成

肝憩室从原始消化管向外突出，迅速向头腹方向生长并深入原始横膈的间充质中，立即分成头尾两支，头支生长很快，其上皮细胞迅速增殖分化，形成许多纵横交错，互相吻合的细胞索，即肝索。肝索上下叠加，逐渐形成肝板。在肝脏发生的早期，有两对重要的静脉从下向上穿越原始横膈，回流至心脏，这就是左右卵黄静脉和左右脐静脉。前者运送来自卵黄囊的血液，后者连接原始胎盘。运送来自胎盘、营养丰富的血液，在回心脏前，这四条静脉的血液已经变得迂回缓慢，而且左右两条卵黄静脉也已演变成网络。这种血管网从结构为肝细胞索的穿插生长营造了有利的环境和条件。肝细胞索不断扩大伸展，将卵黄静脉及脐静脉包围，形成网状的静脉性血窦，即肝血窦，肝血窦与肝细胞索相间排列，形成肝细胞的基本结构基础。横膈的间充质组织是产生肝内造血成分、肝库普弗细胞(Kupffer cell)及肝结缔组织的来源。结缔组织伸入肝实质，把后者分成一个一个棱柱状结构，即肝小叶。

(三) 胚胎肝的生长及外形演变

在肝发生早期，由于得到卵黄静脉和脐静脉丰富的血液供应，肝脏发育很快，左右两叶均生长迅速。以后，由于胃的增大，加上中肠袢由脐腔退回腹腔，占据了腹腔很大空间，使肝左叶生长速度缓慢，而右叶所受影响相对较小，故两者大小相差悬殊。右叶于第6周时又分化出尾叶和方叶两个副叶以及介于左、右叶之间的中叶。肝的生长速度到第3个月时达高峰，其重量约占体重的10%，体积占腹腔的大半，以后生长速度减慢，到出生时，体积仅占腹腔的一小半。肝脏起先在原始横膈中生长，以后由于体积增大，逐渐离开横膈，在离开前拉出来的系膜，形成以后的肝韧带，包括肝胃韧带、镰状韧带、冠状韧带及左右侧韧带等。

(四) 胚胎肝的组织及功能发育

胎儿期肝细胞功能活跃，在人胚第7周时，肝体积相对较大，主要是因为此时肝开始造血的缘故，肝细胞排列成索状，血窦腔大，可见内皮，窦腔可见原始血细胞，未见明显的汇管区，中央静脉也少见，故小叶结构不明显，仅见部分肝细胞中有少许糖原颗粒。胚胎8周时，早期汇管区出现，在间充质内仅含门静脉的分支。肝细胞质内含有核糖核蛋白，具有合成和分泌多种血浆蛋白的功能，能合成大量甲胎蛋白。胚胎9周时出现多个中央静脉，肝细胞索与肝血窦分别围绕中央静脉，形成多个肝小叶。此时汇管区间充质内除门静脉分支外，还出现了小叶间动脉和小叶间胆管。10~12周时肝小叶结构更加易辨，随胎龄增长，肝小叶逐渐增多。与7周时的胚胎相比，肝细胞密集，血窦腔小，肝细胞索及窦腔中均见原始血细胞；核大质少，似小淋巴细胞；汇管区出现，除小叶间胆管可见上皮为立方形外，汇管区3个管道仅从腔大小鉴别；上皮外层次均不清，以间充质为主。此时肝细胞已能合成和储备糖原、分泌胆汁并开始生物转化功能。胚胎14周后，多边形的肝细胞在电镜下可分明、暗两种细胞，明细胞多，体积大，细胞器丰富分化程度较高，暗细胞少，体积小，细胞器不发达。4~5个月胚胎时，肝细胞进一步发育，窦腔中和肝细胞索中仍见许多原始血细胞。16~24周所有肝细胞均能合成甲胎蛋白，24周后，仅有中央静脉附近的肝细胞产生甲胎蛋白，相反合成白蛋白的细胞增多。到新生儿阶段，所有肝细胞均能合成白蛋白，而甲胎蛋白的含量却很少。6~7个月胚胎，肝细胞多边形，可见双核，汇管区3个管道清晰可辨，血窦腔大，糖原颗粒增多，集中于肝细胞边缘。造血组织逐渐减少，出生前肝基本停止造血功能。8~9个月胚胎，血窦中以无核的红细胞为主，可见巨噬细胞，肝细胞索中原始血细胞少，肝细胞内已充满糖原，结构已同出生后肝脏。

二、胆道系统的发育

肝憩室的尾支是胆道系统的始基，其远侧端膨大发育为胆囊，柄则发育为胆囊管，胆总管则由肝憩室的根部发育而成。在 6~7mm 胚期时，胆囊和胆囊管、肝管和胆总管都有一阶段因上皮细胞增生旺盛，管腔一度被堵塞，以后胆总管和肝管分别在 7~8mm 胚期和 10mm 胚期因上皮细胞程序化死亡而空腔化，只有胆囊底部仍部分被增生上皮所阻塞，直至第 3 个月才基本定型。胆囊的结缔组织及肌层皆由腹系膜的间充质分化而来。入胚第 6 周，胎肝开始出现胆小管，6~9 周时形成肝内胆道树，第 4 个月肝细胞开始分泌胆汁。最初，胆总管开口于十二指肠的腹侧壁，随着十二指肠的转位及右侧壁的发育快于左侧壁，致使胆总管的开口逐渐移至十二指肠背内侧，并与胰腺导管合并，共同开口于十二指肠。

第二节 肝胆系统的结构和特点

肝是人体最大的管状腺，也是人体最大的消化腺。我国成年男性肝的重量为 1230~1450g，女性为 1100~1300g，约占体重的 1/50~1/40。胎儿和新生儿肝相对较大，可占体重的 1/20。年龄越小，所占比例越大。小儿出生时肝脏重量约 120~130g，占体重的 4%~5%，5 岁时重量约 650g，占体重的 3.3%。到青春期，重约 1200g，只占体重的 2.5%~3%。在儿童阶段，肝脏的绝对重量和体积虽不断增大，但其相对重量和体积却不断缩小。正常婴幼儿的肝脏在锁骨中线右肋缘下约 2cm，剑突下可触及，4 岁以后逐渐缩入肋下，仅极少数可在右肋下触及。

（一）肝脏的形态特征

肝脏大部分位于右季肋区及固有腹上区，仅小部分延伸至

左季肋区。肝的血液供应十分丰富,故活体的肝呈棕红色。肝质地柔软而脆弱,易受外力冲击而破裂,从而引起腹腔内大出血。肝略呈楔形,右端圆钝而厚,左端逐渐变窄且薄。肝可分为上下两面,前、后、左、右4缘。肝上面膨隆,对向膈,故称为膈面。肝膈面上有矢状位的镰状韧带附着,借此将肝分为左右两叶,肝左叶小而薄,肝右叶大而厚。肝下面凹凸不平,邻接一些腹腔器官,故又称脏面。脏面中部有略呈“H”字形的3条沟。其中横行的沟约位于脏面正中,有肝左右管,肝固有动脉左右支,肝门静脉左右支和肝的神经、淋巴管等由此出入,故称为肝门。出入肝门的这些结构被结缔组织包绕,共同构成一索条状结构,称为肝蒂。左侧的纵沟较窄而深,沟的前部内有肝圆韧带走过,后部容纳静脉韧带。肝圆韧带由胎儿期的脐静脉闭锁而成,经镰状韧带的游离缘内行至脐。静脉韧带由胎儿时期的静脉导管闭合而成。右侧的纵沟较左侧者宽而浅,沟的前部为一浅窝,容纳胆囊,故称胆囊窝。后部为一较深的宽沟,有下腔静脉通过,故称腔静脉沟。在腔静脉沟的上端处,肝左中右静脉出肝后立即注入下腔静脉,因此临幊上常称此沟上端为第2肝门。在肝的脏面,借“H”字形的沟将肝分为4叶,即:左侧纵沟左侧的部分为肝左叶,右侧纵沟右侧的部分为肝右叶,左右纵沟之间、肝门前方的部分为方叶。两沟之间、肝门后方的部分为尾状叶。脏面的肝左叶与膈面的一致。脏面的肝右叶、方叶、尾状叶一起,相当于膈面的肝右叶。小儿肝脏左叶比右叶大,肝脏再生能力远比成人旺盛,这一特点尤以新生儿为甚。

(二) 肝脏的组织学结构

肝实质的表面有由薄层结缔组织构成的纤维膜包被,称Glisson囊,主要由胶原纤维构成,也有较多的弹性纤维。纤维膜外表面包被一层浆膜,肝门处的结缔组织随门静脉、肝动脉和肝管的分支伸入肝实质,将肝实质分成许多肝小叶。

1. 肝小叶的基本结构 构成肝小叶的主要成分是肝细胞和肝血窦。肝细胞为较大的多边形细胞，单层排列成肝细胞索，以中央静脉为中心放射状排列，形成条板状立体构型，称肝板。胎儿期肝板较厚，可由3~5层肝细胞组成。出生前多见由2层肝细胞组成肝板。出生后的肝板逐渐演变为由单层肝细胞组成。肝板上有许多孔，血窦借这些孔互相连通成网状管道。相邻肝细胞膜凹陷形成的微细管道称胆小管或毛细胆管。肝细胞分泌胆汁入胆小管。肝血窦壁由有孔内皮细胞组成，具有吞噬能力的肝巨噬细胞附于内皮细胞上，内皮细胞与肝细胞之间存在狭小的腔隙，称窦周隙。窦周隙内充满从血窦滤出的血浆物质，还存在少量网状纤维和一种散在的间质细胞，即贮脂细胞。肝小叶内的窦周隙也是随肝板而互相通连的网状管道，肝细胞从窦周隙内的血浆摄取物质，并将代谢或合成的物质分泌入窦周隙内。肝小叶之间的结缔组织较少，由肝门进出的肝静脉、门静脉、肝管、淋巴管和神经的分支行于肝小叶之间的结缔组织内。相邻肝小叶之间呈三角形或椭圆形结缔组织小区，称门管区，其中可见三种主要的管道分支，即小叶间动脉、小叶间静脉和小叶间胆管，合称三联管。每个肝小叶周围有3~4个门管区。

2. 门管小叶和肝腺泡

(1) 门管小叶：是以排泄导管及门管区的小叶间胆管为中轴来划分的肝小叶，这样的小叶结构称门管小叶。其着重强调肝的外分泌功能。门管小叶为三棱锥状体，其中心为胆管及其伴行血管，周围以三个中央静脉的连线为界。

(2) 肝腺泡：一个肝腺泡的立体结构似橄榄，剖面呈卵圆形，与经典肝小叶的概念不同，它们以门管区血管发出的终末血管即终末门微静脉和终末肝微动脉为中轴。伴有胆管、淋巴管和神经的分支，两端以中央静脉为界。一个肝腺泡又称单腺泡，它分为三个功能带。近中轴血管部分为I带，I带的肝细胞

可优先获得富含氧和营养成分的血供，故代谢活跃，再生能力强。近中央静脉部分为Ⅲ带，越近Ⅲ带的肝细胞血供越差，易发生病理损害，其再生能力也较弱。Ⅰ带和Ⅲ带之间的部分为Ⅱ带，此带细胞代谢力介于Ⅰ带和Ⅲ带之间。

3. 肝的间质成分 除肝被膜和门管区外，肝内结缔组织较少，仅在小叶内肝细胞周围有微细的网状纤维分布，电镜下可见它们散在分布于窦周隙内。肝脏间质内含有胶原、非胶原成分及少量蛋白多糖。人每克肝组织约含胶原 5.5mg，其中Ⅰ型胶原含量最多，约为 40%，主要组成胶原纤维束，分布在门管区、中央静脉周围和被膜内。Ⅰ型胶原链分布在血窦分支处的窦周隙内，形成小叶内支架。Ⅲ型胶原含量与Ⅰ型相近，除分布在被膜及门管区外，主要构成位于贮脂细胞附近的网状原纤维。Ⅳ型胶原约占 7%~10%，多分布在血管、淋巴管及胆管的基膜处，血窦内皮外侧也有少许分布。Ⅴ型胶原占 5%~10%，分布和Ⅳ型相似。Ⅳ型胶原很少，是非纤维状成分，分布在门管区。肝间质内的层粘连蛋白分布在血管、淋巴管、胆管和神经的基膜内，纤维粘连蛋白分布在小叶间的基质内，与Ⅰ型和Ⅲ型胶原紧连。间质内的蛋白多糖中，肝素、透明质酸、硫酸软骨素的含量分别为 75%、10% 和 15%。小儿生长过程中，随着肝内各种细胞数量增多和结构、功能的完善，间质成分也有一定改变。当肝脏达到正常大小和具有一定功能后，间质各种成分的含量和分布也趋于平衡，肝的正常生态系统的建立得以完善。

4. 肝的神经支配 肝的神经来自腹腔神经和右膈神经。腹腔神经丛的分支围绕在人肝血管周围形成肝丛，并循其分支经肝门入肝，在门管区三联管的外膜内形成神经丛，纤维的分支穿入管壁内终止于平滑肌细胞，调节血管运动及肝的血流。少量神经纤维终末支终止在门管区附近的肝血窦壁及肝细胞上。

(三) 肝脏的血管和淋巴

肝的重要特点之一是因为它具有门静脉和肝动脉双重血供。门静脉是肝的功能血管,将胃肠道吸收的营养和某些有毒物质输入肝内,进行代谢和加工处理;肝动脉是肝的营养血管,为肝脏提供氧和其他器官的代谢产物。成人每克肝组织血流量约为 $100\sim300\text{ml}/\text{min}$,门静脉血占肝血供的 $70\%\sim75\%$,肝动脉血占 $25\%\sim30\%$ 。而肝内血流量最终经肝静脉流出进入下腔静脉。

1. 门静脉 门静脉由肠系膜上静脉和脾静脉在胰腺颈部的后方汇合而成。门静脉由肝门入肝后分为左右两支,然后继续分支入肝叶和肝段,分别称为叶静脉和段静脉。段静脉逐级分支行于小叶间,为小叶间静脉。直径 $400\mu\text{m}$ 以上的分支属导静脉,而直径 $280\mu\text{m}$ 以下的小叶间静脉属分配静脉,常发出小静脉分支入肝小叶。小叶间静脉的终末分支为终末门微静脉,直径约为 $20\sim30\mu\text{m}$,终末门微静脉沿途发出若干短小的血管称入口微静脉,后者穿过界板与血窦相连。

2. 肝动脉 成人肝动脉衍生于供应胎儿肝脏的三支原始动脉中间的一支。肝动脉起源于腹腔干,在十二指肠上部分出胃右动脉和胃十二指肠动脉后,它呈拱状弯向上方,行走于胆总管左方,门静脉的前方。在靠近肝脏的地方分为肝左、右动脉两支。肝动脉入肝门与门静脉伴行分支。肝动脉分支较多,在门管区内常见数个小叶间动脉。小叶间动脉行程中不断发生分支,在门管区形成毛细血管网,部分小动脉的分支在胆管周和上皮下形成胆管周血管丛,为胆管提供营养。血管丛汇合成小静脉或通连血窦或与终末门微静脉吻合,这种特殊的血液循环途径,即胆管周围血管,它对胆管的分泌,再吸收及胆汁的浓缩有重要的意义,而且门静脉血流又重新进入血窦,可能对肝细胞分泌胆汁的功能起调节作用。

3. 肝静脉 肝静脉是肝脏血液的流出道，包括左、中、右三大支静脉，肝右静脉位于右叶间裂内，汇集右后叶全部和右前叶一部分血液。肝中静脉位于正中裂，汇集右前叶大部分和左内叶全部血流。肝左静脉位于左段间裂内，汇集左外叶全部血流。有时肝中静脉和肝左静脉汇成一个总干进入下腔静脉。另外有直接汇入下腔静脉的分散小肝静脉，包括引流尾状叶的静脉，临床称之为肝短静脉和肝背静脉系统。肝血窦汇合于中央静脉。中央静脉是肝静脉的终末分支，其管壁无平滑肌，只有少量结缔组织，肝血窦开口处的内皮细胞有收缩作用，形成出口括约，能控制血窦内血液的输出，中央静脉垂直连于小叶下静脉。后者位于肝小叶的基部，管壁内结缔组织较多，弹性纤维也很多。小叶下静脉汇集成收集静脉，进而汇合成三条肝静脉，与下腔静脉相连。

4. 肝的淋巴 肝被膜及小叶间血管周围有丰富的淋巴管，形成淋巴丛，肝小叶内并无淋巴管。肝内的淋巴主要产生于窦周隙，窦周隙内的体液在小叶周边经终末血管周间隙出肝小叶，汇入门管区血管周的 Mall 间隙内，继而吸收入小叶间淋巴管内。由于肝内淋巴主要来自窦周隙体液，所以淋巴内富含蛋白质，几乎与血浆相近。肝产生的淋巴量大，每千克肝组织每分钟约产生 0.5ml 淋巴液。肝淋巴的 80% 从肝门淋巴管导出，其余的 20% 经肝静脉周的淋巴管出肝。肝淋巴不仅包含由肝细胞分泌产生的大分子物质，也可见许多淋巴细胞和血小板。它们从血窦溢出至窦周隙，再进入淋巴内。偶尔可见库普弗细胞和嗜酸性粒细胞出现在淋巴内。

(四) 胆道系统的结构

胆道系统是肝脏向十二指肠内排泄胆汁的特殊管道结构，一般该结构由肝内和肝外两部分组成，肝内部分由胆小管或称毛细胆管、小叶间胆管、小叶内胆管及逐渐汇合而成的左右肝管组成，由肝门出肝后开口于十二指肠。肝外部分由肝总管、