

新生儿重度高胆红素血症冷光源强光治疗的效果

郑代明 王文添 蔡再鑫

(石狮市总医院妇幼保健院新生儿科,福建 石狮 362700)

[摘要] **目的** 探讨新生儿重度及以上高胆红素血症冷光源强光治疗的临床效果。**方法** 选取 2016 年 6 月—2022 年 1 月我院新生儿科住院的 217 例重度及以上高胆红素血症新生儿,采用冷光源强光照治疗,4~6 h 后检测患儿血清中总胆红素值(STB),如 STB 下降,或免疫性溶血 STB 下降 $\geq 34\sim 50\ \mu\text{mol/L}$,继续持续冷光源强光治疗 18~24 h,期间 8~12 h 检测一次患儿 STB。当 STB 值降至 $342.0\ \mu\text{mol/L}$ 以下时,改为标准光疗。如冷光源强光治疗 4~6 h,STB 下降未达到目标值,或有急性胆红素脑病早期表现者,停止光疗,立即进行换血治疗。**结果** 217 例患儿中,2 例患儿冷光源强光治疗失败,采用换血治疗,其余 215 例采用冷光源强光治疗 4~6、12~14 及 20~24 h 后,STB 水平分别下降(40.6 ± 14.9)、(61.2 ± 17.7)、(114.7 ± 49.4) $\mu\text{mol/L}$ 。冷光源强光照治疗的时间为(32.3 ± 14.5)h。治疗 5~9 d,观察患儿 STB 不再上升后出院。出院后 1 周内所有患儿听力筛查均正常,行脑干听觉诱发电位(BAEP)检查的 96 例患儿未发现异常,所有患儿颅脑 MRI 检查均未发现异常。215 例患儿中出院随访 1 年者 134 例,随访 1~6 个月者 43 例,随访 1 个月后失访者 38 例。随访的患儿体格生长、运动发育、神经行为临床评估及 BAEP、MRI 检查均未发现异常表现。**结论** 重度及以上新生儿高胆红素血症采用冷光源强光治疗效果显著,可选择性地采取非换血冷光源强光照等综合治疗。

[关键词] 光疗法;高胆红素血症,新生儿;治疗持续时间;治疗结果

[中图分类号] R722.17

[文献标志码] A

EFFECT OF STRONG LIGHT THERAPY WITH COLD LIGHT SOURCE IN TREATMENT OF SEVERE NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA ZHENG Daiming, WANG Wentian, CAI Zaixin (Department of Neonatology, Maternal and Child Care Service Centre of Shishi City, Shishi 362700, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical effect of strong light therapy with cold light source in the treatment of severe neonatal hyperbilirubinemia. **Methods** A total of 217 neonates with severe hyperbilirubinemia who were hospitalized in Department of Neonatology in our hospital from June 2016 to January 2022 were enrolled and treated with strong light therapy with cold light source. Serum total bilirubin (STB) was measured after 4–6 h, and if STB decreased or immunohemolytic STB decreased by $\geq 34\sim 50\ \mu\text{mol/L}$, strong light therapy with cold light source was continued for 18–24 h, with STB tested once during 8–12 h. When STB decreased to below $342.0\ \mu\text{mol/L}$, the treatment was changed to standard phototherapy. If STB did not decrease to the target value after 4–6 h of strong light therapy with cold light source or the early manifestation of acute bilirubin encephalopathy was observed, phototherapy was stopped and switched to exchange transfusion immediately. **Results** Among the 217 neonates, 2 showed no response to strong light therapy with cold light source and were treated with exchange transfusion, and the other 215 neonates achieved a reduction in STB of (40.6 ± 14.9), (61.2 ± 17.7), and (114.7 ± 49.4) $\mu\text{mol/L}$, respectively, after 4–6 h, 12–14 h, and 20–24 h of strong light therapy with cold light source. The mean duration of strong light therapy with cold light source was (32.3 ± 14.5) h. After treatment for 5–9 d, the neonates were discharged when there was no increase in STB. Hearing screening within 1 week after discharge showed normal results; brainstem auditory evoked potential (BAEP) examination was performed for 96 neonates and showed no abnormality; all neonates had normal MRI results. Of all neonates, 134 were followed up for 1 year, 43 were followed up for 1–6 months, and 38 were lost to follow-up after 1 month. The neonates who were followed up had normal physical growth, motor development, neurobehavioral assessment, BAEP, and MRI results. **Conclusion** Strong light therapy with cold light source has a marked clinical effect in the treatment of severe neonatal hyperbilirubinemia, and comprehensive treatment such as non-exchange transfusion strong light irradiation with cold light source can be selectively used.

[KEY WORDS] Phototherapy; Hyperbilirubinemia, neonatal; Duration of therapy; Treatment outcome

新生儿高胆红素血症是新生儿最常见的疾病之一。60%~80%新生儿出生以后可出现不同程度的黄疸^[1],国内新生儿高胆红素血症的发生率大约为 13.6%^[2],国外为 8%~11%^[3]。在我国新生儿高胆红素血症约占住院新生儿的 49.1%^[4]。新生儿高胆

红素血症(特别是重度及以上)可致新生儿不同程度脑损伤,因此该病一直是国内外研究的重点和热点。国内新生儿重度及以上高胆红素血症的治疗方法以换血疗法为主,而应用冷光源强光照治疗的病例较少。应用冷光源强光[$> 30\ \mu\text{W}/(\text{cm}^2 \cdot \text{nm})$]照射治疗重度及以上高胆红素血症新生儿,可快速降低患儿血液中胆红素峰值,降低新生儿脑损伤的发

生率^[5-7]。本研究对我院儿科 2016 年 6 月—2022 年 1 月收治的 217 例重度及以上高胆红素血症新生儿行冷光源强光照治疗,并随访 1 年,现将诊治及随访结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取我院儿科 2016 年 6 月—2022 年 1 月收治的 217 例重度及以上高胆红素血症新生儿。纳入标准:①所有患儿均符合 2014 年我国新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识中的诊断及分度标准^[8];②胎龄 ≥ 37 周;③入院时血清总胆红素值(STB) $> 342 \mu\text{mol/L}$ 。排除标准:①有体温、精神反应、肌张力及吃奶等异常者;②有嗜睡、反应差、吃奶困难、肌张力改变明显、抽搐等急性胆红素脑病临床表现者;③伴有肝胆系统先天性畸形者;④伴有严重的凝血功能异常者;⑤低蛋白血症($< 28 \text{ g/L}$)者;⑥由其他疾病引起的明显的代谢性酸中毒者。217 例新生儿中,男 122 例,女 95 例;汉族 206 例,少数民族 11 例;胎龄 37~42 周,平均 (38.8 ± 1.3) 周;出生体质量 2 650.0~4 502.0 g,平均 $(3 315.9 \pm 1 015.9)$ g;入院日龄 1.1~21.0 d,平均 (7.3 ± 6.1) d。入院时 STB 342~723 $\mu\text{mol/L}$,平均为 (393.5 ± 56.4) $\mu\text{mol/L}$,其中重度 $(342 \mu\text{mol/L} < \text{STB} \leq 427 \mu\text{mol/L})$ 者共有 171 例,极重度 $(427 \mu\text{mol/L} < \text{STB} \leq 510 \mu\text{mol/L})$ 者共有 41 例,危险性 $(\text{STB} > 510 \mu\text{mol/L})$ 者共有 5 例。所有患儿均为“ABO”血型或“RH”血型阳性。“ABO”溶血性黄疸 66 例,G-6-PD 缺乏症 18 例,新生儿窒息 13 例,新生儿败血症 9 例,颅脑血肿 7 例,未发现任何相关性疾病的重度黄疸患儿 104 例。

1.2 治疗方法

确认患儿体温、精神反应、肌张力、吃奶等情况无明显异常后,给予冷光源强光照治疗。所有患儿均于冷光源强光照 4~6 h 时检测 STB 值,若非免疫性溶血患儿 STB 有下降,或免疫性溶血患儿 STB 下降幅度 $\geq 34 \sim 50 \mu\text{mol/L}$,同时观察患儿体温、精神反应、肌张力及吃奶等情况无异常者,继续给予冷光源强光照治疗 18~24 h。分别于冷光源强光照治疗 12~14 h、20~24 h 时各检测 1 次 STB。当患儿 STB 降至 342.0 $\mu\text{mol/L}$ 以下时,改为标准光疗。当新生儿 STB 降至正常后,再观察 24~48 h 后 STB 仍正常,予以出院。

1.3 随访

患儿出院后随访 1 年,随访方式为电话问询(包

括出院后在当地或其他医院就诊者)和本院儿科门诊(包括儿童保健门诊)就诊随访。所有患儿均于出院后 1 周内给予听力筛查(初筛未通过者 42 d 内复查)、脑干听觉诱发电位(BAEP)检查及 MRI 检查,BAEP 结果示高频听力缺失及颅脑 MRI 结果示苍白球特异性改变时标记为异常,异常患儿再分别于 2、3 月龄时各复查 1 次 BAEP 及颅脑 MRI。分别于患儿 1、3、9、12 月龄时进行身高、体质量、大运动、精细运动、运动协调性及神经行为方面的评估。其中 1 月龄内患儿采用 NBNA 评分表^[9]进行神经行为临床评估,1~36 月龄患儿采用 Gesell 量表^[10-11]进行神经行为临床评估。

2 结果

2.1 治疗结果

所有患儿冷光源强光照 4~6 h 后,STB 检测结果显示,2 例患儿无下降,即停止照射治疗,给予换血疗法。其余 215 例患儿继续给予强光照 4~6、12~14、20~24 h 后 STB 水平分别下降 (40.6 ± 14.9) 、 (61.2 ± 17.7) 、 $(114.7 \pm 49.4) \mu\text{mol/L}$ 。冷光源强光照平均时间为 (32.3 ± 14.5) h,住院治疗 5~9 d,STB 降为正常,观察 24~48 h STB 不再上升后出院。

2.2 随访结果

215 例患儿出院后随访 1~6 个月者 43 例,1 年者 134 例,1 个月后失访者 38 例。215 例患儿出院后 1 周内听力筛查均正常,颅脑 MRI 检查均未发现异常,96 例行 BAEP 检查患儿亦未发现异常。随访期间,患儿定期检测生长、运动发育指标,并行神经行为评估,均未发现异常。

3 讨论

当新生儿发生重度及以上高胆红素血症时,血液中大量未结合的游离胆红素透过发育未成熟或者受损的血脑屏障进入脑内,选择性地沉积在苍白球、丘脑底核、脑干核等部位,导致中枢神经系统损伤,继而出现胆红素脑病^[12-14]。部分胆红素脑病可导致患儿出现脑瘫、智力低下、运动障碍等严重神经系统损伤后遗症^[15]。国内一项针对新生儿胆红素脑病的流行病学调查显示,在被调查的 33 家医院中有 28 家医院 1 年内报告新生儿胆红素脑病或核黄疸 348 例^[16],说明新生儿胆红素脑病在国内并不少见。即便在经济比较发达、新生儿高胆红素血症疾病管理比较规范的国家,仍有 1.2~1.3/10 万的新生儿

发生胆红素脑病^[17]。目前尚无新生儿胆红素脑病(尤其是核黄疸)的特效治疗方案,但新生儿胆红素脑病完全可以预防,在重度及以上高胆红素血症早期及时有效地降低 STB 的峰值,是预防胆红素脑病最关键性的措施^[18-19]。

针对新生儿高胆红素血症的防治措施,美国儿科学会于 2004 年制定了新的 ≥ 35 周新生儿黄疸临床诊疗指南^[20],国内 2014 年制定了新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识,强调了新生儿重度及以上高胆红素血症需采取综合治疗措施。其中及时给予冷光源强光治疗或换血疗法是迅速降低患儿 STB 峰值的关键。但换血疗法不仅有罹患输血相关疾病的风险,还可引起感染、电解质紊乱、气体栓塞、静脉血栓、心力衰竭、血小板减少症、坏死性小肠结肠炎等并发症^[21]。而冷光源强光治疗新生儿重度及以上高胆红素血症,不仅避免了换血带来的不良并发症,而且还可显著降低治疗费用。

到目前为止急性胆红素脑病的诊断尚无金指标,主要基于新生儿的临床表现^[8]。依据本组和国内相关资料治疗经验可总结为,对于重度及以上的新生儿高胆红素血症,判断其是否采用换血疗法,仅凭某一时间的 STB 这一种指标并不完全科学,应结合患儿的临床表现及光疗等其他对症治疗后的情况综合考虑。魏贤等^[22]报道了 51 例重度高胆红素血症合并急性胆红素脑病的新生儿(BIND 评分 ≤ 6 分),未给予换血疗法,采用普通光疗 24 例,冷光源强光治疗 27 例,均取得了较好的临床疗效。

随着冷光源强光治疗在新生儿重度及以上高胆红素血症治疗方面的应用,近几年来国外较少有重度及以上高胆红素血症新生儿进行换血治疗的报道^[23],国内各级医院采取换血治疗和发展为胆红素脑病的患儿例数均在下降,这可能与冷光源强光治疗的临床应用有关。

综上所述,在充分评估患儿临床症状后,采用冷光源强光治疗新生儿重度及以上高胆红素血症效果显著,患儿发展为胆红素脑病的概率明显下降,避免了换血疗法带来的风险和较高的经济成本。但本研究为单中心研究,患儿随访时间较短,并有部分失访者。因此,对于重度及以上新生儿高胆红素血症采用冷光源强光治疗(非换血治疗)的临床疗效,尤其是远期预后,尚需进行更大样本、多中心、长期随访研究后得出更加科学的结论。

伦理委员会的审核批准(伦 2022-006)。所有诊治过程均遵照《人体医学研究的伦理准则》的条例进行,纳入研究的患儿父母均已签署医学诊疗知情同意书。

作者声明:所有作者均参与了研究设计及论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] KUNIYOSHI Y, TSUJIMOTO Y, BANNO M, et al. Neonatal jaundice, phototherapy and childhood allergic diseases: An updated systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021,32:690-701.
- [2] 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*, 2018,31(10):754-756.
- [3] LAUER B J, SPECTOR N D. Hyperbilirubinemia in the newborn[J]. *Pediatr Rev*, 2011,32(8):341-349.
- [4] 李蕊,付慧,李德亮,等. 晚期早产儿及足月儿急性胆红素脑病 92 例临床特点分析[J]. *中国临床新医学*, 2020,13(11):1142-1145.
- [5] 葛敏,唐军,母得志,等. 换血疗法和加强光疗对重度高间接胆红素血症新生儿神经系统影响的临床研究[J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2019,34(1):8-13.
- [6] 罗桐,田雯,卢薇,等. 强光治疗新生儿高胆红素血症的 Meta 分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2022,30(7):1199-1204.
- [7] HANSEN T W. The role of phototherapy in the crash-cart approach to extreme neonatal jaundice [J]. *Semin Perinatol*, 2011,35(3):171-174.
- [8] 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.
- [9] 童笑梅. 新生儿重症监护医学[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2019:391-395.
- [10] 金春华,李瑞莉,张丽丽,等. 《中国儿童发育量表》修订及效度研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2014,22(12):1242-1246.
- [11] KISHORE M T, UDIPI G A, SESHADRI S P. Clinical practice guidelines for assessment and management of intellectual disability[J]. *Indian J Psychiatry*, 2019,61(Suppl 2):194-210.
- [12] OLUSANYA B O, KAPLAN M, HANSEN T W R. Neonatal hyperbilirubinaemia: A global perspective [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018,2(8):610-620.
- [13] HAMZA A. Kernicterus[J]. *Autops Case Rep*, 2019,9(1):e2018057.
- [14] DAS S, VAN LANDEGHEM F K H. Clinicopathological spectrum of bilirubin encephalopathy/kernicterus[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2019,9(1):24.
- [15] ZAHED PASHA Y, ALIZADEH-TABARI S, ZAHED PASHA E, et al. Etiology and therapeutic management of neonatal jaundice in Iran: A systematic review and meta-analysis [J]. *World J Pediatr*, 2020,16(5):480-493.
- [16] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中国新生儿胆红素脑病研究协作组. 中国新生儿胆红素脑病的多中心流行病学调查研究[J]. *中华儿科杂志*, 2012,50(5):331-335.

Sport, 2009,12(6):622-627.

[4] SANDERS T L, MARADIT KREMERS H, BRYAN A J, et al. Incidence of anterior cruciate ligament tears and reconstruction: A 21-year population-based study[J]. *Am J Sports Med*, 2016,44(6):1502-1507.

[5] DIERMEIER T A, ROTHRAUFF B B, ENGBRETSEN L, et al. Treatment after ACL injury: Panther symposium ACL treatment consensus group[J]. *Br J Sports Med*, 2021,55(1): 14-22.

[6] LAO Y F, JIA B B, YAN P L, et al. Diagnostic accuracy of machine-learning-assisted detection for anterior cruciate ligament injury based on magnetic resonance imaging: Protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2019,98(50):e18324.

[7] 龚恒, 乔欣荣, 陈连旭. 股骨外侧髌切迹征诊断前交叉韧带断裂的研究进展[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2021,35(9): 1200-1204.

[8] ZHANG L Y, LI M F, ZHOU Y J, et al. Deep learning approach for anterior cruciate ligament lesion detection: Evaluation of diagnostic performance using arthroscopy as the reference standard[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020,52(6):1745-1752.

[9] BRUNO F, BARILE A, ARRIGONI F, et al. Weight-bearing MRI of the knee: A review of advantages and limits[J]. *Acta Biomed*, 2018,89(1-S):78-88.

[10] KOHN L, REMBECK E, RAUCH A. Anterior cruciate ligament injury in adults: Diagnostics and treatment[J]. *Orthopade*, 2020,49(11):1013-1028.

[11] MINK J H, LEVY T, CRUES J V 3rd. Tears of the anterior cruciate ligament and menisci of the knee: MR imaging evaluation[J]. *Radiology*, 1988,167(3):769-774.

[12] WIRRIES A, GEIGER F, HAMMAD A, et al. Artificial intelligence facilitates decision-making in the treatment of lumbar disc herniations[J]. *Eur Spine J*, 2021,30(8):2176-2184.

[13] RUSSAKOVSKY O, DENG J, SU H, et al. ImageNet large scale visual recognition challenge[J]. *Int J Comput Vis*, 2015,

115(3):211-252.

[14] SHEN C W, HO J T. Technology-enhanced learning in higher education: A bibliometric analysis with latent semantic approach[J]. *Comput Hum Behav*, 2020,104:106177.

[15] LI Z J, REN S Y, ZHOU R, et al. Deep learning-based magnetic resonance imaging image features for diagnosis of anterior cruciate ligament injury [J]. *J Healthc Eng*, 2021, 2021: 4076175.

[16] MIOTTO R, WANG F, WANG S, et al. Deep learning for healthcare: Review, opportunities and challenges [J]. *Brief Bioinform*, 2018,19(6):1236-1246.

[17] CHANG P D, WONG T T, RASIEJ M J. Deep learning for detection of complete anterior cruciate ligament tear[J]. *J Digit Imaging*, 2019,32(6):980-986.

[18] GERMANN C, MARBACH G, CIVARDI F, et al. Deep convolutional neural network-based diagnosis of anterior cruciate ligament tears: Performance comparison of homogenous versus heterogeneous knee MRI cohorts with different pulse sequence protocols and 1.5-T and 3-T magnetic field strengths [J]. *Invest Radiol*, 2020,55(8):499-506.

[19] LIN T Y, GOYAL P, GIRSHICK R, et al. Focal loss for dense object detection[J]. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 2020,42(2):318-327.

[20] HUANG Q, SUN J F, DING H, et al. Robust liver vessel extraction using 3D U-Net with variant dice loss function[J]. *Comput Biol Med*, 2018,101:153-162.

[21] 谢伟, 王玮, 白宇. 关节镜下 Endobutton 带袢钢板并 Ethibond 缝线治疗前交叉韧带胫骨止点撕脱性骨折效果[J]. *精准医学杂志*, 2018,33(5):418-421.

[22] 梁继华, 梁小瑜. 磁共振成像技术诊断膝关节前交叉韧带断裂的准确率分析[J]. *影像研究与医学应用*, 2022,6(24):173-175.

[23] UMANS H, WIMPFHEIMER O, HARAMATI N, et al. Diagnosis of partial tears of the anterior cruciate ligament of the knee: Value of MR imaging[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1995,165(4):893-897. (本文编辑 范睿心 厉建强)

(上接第 446 页)

[17] DONNEBORG M L, HANSEN B M, VANDBORG P K, et al. Extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus spectrum disorder in Denmark during the years 2000-2015[J]. *J Perinatol*, 2020,40(2):194-202.

[18] TSAO P C, YEH H L, CHANG Y C, et al. Outcomes of neonatal jaundice in Taiwan[J]. *Arch Dis Child*, 2018,103(10): 927-929.

[19] DIALA U M, WENNBORG R P, ABDULKADIR I, et al. Patterns of acute bilirubin encephalopathy in Nigeria: A multicenter pre-intervention study[J]. *J Perinatol*, 2018,38(7): 873-880.

[20] AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS SUBCOMMITTEE ON HYPERBILIRUBINEMIA. Management of hyper-

bilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation[J]. *Pediatrics*, 2004,114(1):297-316.

[21] OLUSANYA B O, OSIBANJO F B, AJIBOYE A A, et al. A neurologic dysfunction scoring protocol for jaundiced neonates requiring exchange transfusion[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018,31(7):888-894.

[22] 魏贤, 杨树杰, 甘斌, 等. LED 蓝光管光治疗急性胆红素脑病的疗效观察[J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2018,33(1): 22-26.

[23] OLUSANYA B O, IMAM Z O, EMOKPAE A A, et al. Revisiting the criteria for exchange transfusion for severe neonatal hyperbilirubinemia in resource-limited settings[J]. *Neonatology*, 2016,109(2):97-104.

(本文编辑 耿波 厉建强)