

## · 综 述 ·

## 新生儿高胆红素血症远期神经发育研究进展

张情梅 综述, 任榕娜 审校

【摘要】 新生儿黄疸是新生儿时期最常见疾病之一。根据黄疸出现、持续、消退时间,可分为生理性黄疸和病理性黄疸,临床上也将病理性黄疸称高胆红素血症。过高的胆红素若超过了婴儿代谢范围,可能产生神经毒性,对新生儿神经系统造成损伤。虽然早期干预措施已经逐渐受到重视,但是慢性胆红素脑病及神经功能障碍仍有发生。因此,有必要关注新生儿高胆红素血症远期神经发育。

【关键词】 新生儿高胆红素血症;神经毒性;远期神经发育

【中图分类号】 R722.17 【文献标志码】 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.06.022

新生儿黄疸是指胆红素沉积于皮肤黏膜、巩膜及全身其他器官引起黄染的现象,约 60% 的新生儿在出生后 72 ~ 120 h 会出现生理性黄疸,约 5% ~ 11% 的婴儿胆红素水平会超过 95% 百分位水平,即新生儿高胆红素血症。

新生儿高胆红素血症反映婴儿出生后全身代谢负载增加的胆红素水平,当体内胆红素代谢与消除之间失衡时,血清总胆红素水平超过 250 mg/L 或 300 mg/L,形成具有神经毒性的胆红素血症<sup>[1-2]</sup>。若不能及时干预,则可能产生不可逆神经系统损伤,常见的并发症及后遗症包括听力障碍、视力障碍、智力落后以及慢性胆红素脑病等。慢性胆红素脑病发生率很低,在欧洲地区每年约 1/50 000 ~ 1/44 000<sup>[3]</sup>,但是一旦发生将会给家庭及社会带来沉重负担。最新研究表明,高胆红素血症不仅可能造成已知的神经系统发育障碍,甚至语言发育迟滞、运动发育障碍及自闭症等均与新生儿高胆红素血症有关<sup>[4-6]</sup>。本文就新生儿高胆红素血症神经毒性机制及新生儿期高胆红素血症远期神经发育作一综述。

## 1 高胆红素血症神经系统损伤机制

**1.1 高胆红素血症的神经毒性** 胆红素为血红素分解代谢物。婴儿出生后因红细胞破坏增加及围产因素的影响,胆红素水平超过了机体的负荷能力。当胆红素超过血清蛋白的结合能力,游离胆红素迅速通过血脑屏障,沉积于大脑基底神经节、海马、脑干、小脑、耳蜗神经核和内侧丘系的延髓等脑部重要神经核团,若长时间沉积则产生神经损伤<sup>[7-9]</sup>。

胆红素作用于神经血管内皮细胞,影响血管内

皮生长因子发育,神经细胞之间闭合、连接等作用减少,同时内皮细胞之间的电阻和通透性增加,使胆红素更易透过血脑屏障影响神经细胞功能。神经元暴露于高水平胆红素可致神经元萎缩,细胞凋亡,导致分支减少及生长抑制,进而影响神经细胞发育成熟,神经元、轴突、突触、树突等重要成分发生改变导致脑部重要结构的神经细胞凋亡。长时间暴露于高胆红素水平中使机体增加已经凋亡的神经细胞自我吞噬,使存活神经细胞功能逐渐下降,影响神经传导功能<sup>[10-11]</sup>。

**1.2 胆红素神经毒性分子机制** 氧化应激是新生儿高胆红素血症引起脑损伤的重要危险因素,Vaz 等<sup>[12]</sup>研究表明,神经元暴露于高未结合胆红素血症,海马细胞相比大脑皮层、小脑结构中氧化损伤及神经元破坏易感性增加,高含量的活性氧及谷胱甘肽还原酶成分表达增加,引起细胞死亡。鼠的动物实验证实,高胆红素血症减少 P 糖蛋白和金属酶蛋白的活性,破坏单一或者相互作用的星形胶质细胞结构,神经细胞不成熟增加<sup>[13]</sup>。Barateiro 等<sup>[14]</sup>在研究影响髓鞘形成时发现,神经细胞暴露于高未结合胆红素血症,引起神经元和神经胶质细胞谷氨酸释放、活性氧生成,引起炎症反应,影响少突前体细胞内质网及线粒体功能障碍,影响髓鞘形成。在尸体解剖中发现,胆红素增加中脑、脑桥、髓质和延髓以及纹状体和海马结构血管通透性,使血管内皮生长因子、血管内皮生长因子 2 的表达增加,蛋白渗入脑实质中,破坏脑实质中胆红素的防御机制,引起脑水肿,神经细胞收缩及退化性神经异常,包括尼氏小体损伤、嗜酸性变性、核空泡形成和坏死神经损伤<sup>[15-16]</sup>。

目前高胆红素血症产生神经毒性的分子机制仍

不清楚,但在一定时间及胆红素水平内,高胆红素血症氧化应激却具有保护神经及清除自由基等作用。因此,研究高胆红素血症的分子机制可为适当干预措施及干预时间提供依据,减少脑损伤的发生。

## 2 新生儿高胆红素血症远期神经发育

**2.1 急性胆红素脑病** 出生后第 1 周高胆红素血症对大脑发育具有破坏性的影响,表现为急性胆红素脑病。根据临床表现可分为 3 阶段:第 1 阶段表现为肌张力减退、呼吸困难;第 2 阶段由肌张力减退转为肌张力亢进,表现为角弓反张、颈项强直,烦躁不安、易怒,发热等;随着胆红素血症的进一步损害,第 3 阶段表现为癫痫、昏迷、呼吸暂停,甚至引起死亡<sup>[17]</sup>。

急性胆红素脑病死亡率约为 7% ~ 8%,临床症状的进展与胆红素升高的速度、持续时间、消退时间有关,新生儿出生体重、年龄、孕龄、最高胆红素值的不同及是否合并新生儿感染、新生儿窒息等病理状态均有影响<sup>[18]</sup>。因溶血、G6PD 缺乏、基因缺陷所致胆红素代谢异常等先天性疾病引起的黄疸发展为急性胆红素脑病的可能性较大<sup>[19]</sup>。因此,应分析患儿高胆红素血症的病因,同时注意预防急性胆红素脑病的发生。如果婴儿没有任何溶血表现,总胆红素水平允许高于 250 mg/L (427.6  $\mu\text{mol/L}$ )。但是如果因溶血引起高胆红素血症,胆红素水平高于 200 mg/L (342.1  $\mu\text{mol/L}$ ) 就应该引起重视<sup>[20]</sup>。

**2.2 慢性胆红素脑病神经功能障碍** 慢性胆红素脑病又称核黄疸,主要是根据胆红素沉积于脑部神经核团命名的。现在慢性胆红素脑病不仅指核黄疸,同时也用于描述高胆红素血症引起神经损害表现,包括头颅 MRI、脑干诱发电位等检查异常,广义的新生儿高胆红素血症是婴幼儿生长发育过程中神经发育结果。

**2.2.1 传统胆红素脑病的认识** 传统的核黄疸或者慢性胆红素脑病的认识主要是根据临床症状,主要包括:①椎体外系运动异常:肌张力异常、手足徐动、无意识的慢性扭动动作;②听觉神经损伤:听力不同程度的减弱或耳鸣;③动眼神经损伤:凝视障碍、斜视;④牙釉质发育不良:智齿及恒齿发育异常。惊厥常在严重胆红素血症几周后出现,常被误认为是癫痫发作,增加了惊厥患儿的误诊率。因此以惊厥为主要临床表现的患儿应该引起重视。

**2.2.2 高胆红素血症产生的神经功能障碍(BINS)** BINS 是指高胆红素血症产生的微小的精神发育障碍,表现在眼球运动障碍、失语、感觉运动减弱、肌张

力减退、共济失调等。新生儿期及出生 3 月时无明显神经发育异常的高胆红素新生儿,在远期随访中发现,肌张力减退、肌张力调节异常等表现仍明显高于正常组新生儿<sup>[21]</sup>。

**2.3 新生儿高胆红素血症与智力发育** 新生儿时期高胆红素血症是否影响儿童远期智力发育仍存在争议。Arun Babu 等<sup>[22]</sup>在排除新生儿窒息、新生儿惊厥及早产、低体重等影响儿童神经发育的因素下,对新生儿期胆红素水平 > 150 mg/L 的在出生 6 个月随访神经发育结果中表明,2/3 婴儿遗留神经系统发育异常。但是,Newman 等<sup>[23]</sup>在 82 例胆红素水平 > 250 mg/L 的新生儿与 168 例正常组儿童的对照研究中发现,高胆红素新生儿无神经系统后遗症发生。同时随访至 2 岁时儿童智力发育无显著差别。光疗干预组的儿童中智力发育与未进行光疗的儿童之间无差别,提示新生儿期的高胆红素血症、光疗及换血疗法等措施对新生儿远期神经发育结果无影响。Vandborg 等<sup>[24]</sup>在 1 ~ 5 岁新生儿期回访研究中也证实了同样结果。但是随访至 5 ~ 15 岁时,Grimmer 等<sup>[25]</sup>发现新生儿期高胆红素血症儿童在成长后发生舞蹈样运动障碍明显高于正常组儿童。因此,新生儿期高胆红素血症远期智力发育结果仍需长期及更大样本的研究。

**2.4 胆红素血症与社会生活能力** 儿童社会生活能力是指儿童与他人相处,适应周围自然环境和社会环境,以及处理人际关系和独立生活的能力,是人立足于社会生存的基本条件<sup>[26]</sup>。0 ~ 3 岁是儿童身心发展的重要时期,语言表达、基本动作、习惯以及性格等在这个阶段逐渐成熟,是神经发育结果的重要影响阶段<sup>[27]</sup>。儿童社会生活能力受多种因素影响,与神经系统发育密切相关。未经干预的高胆红素血症造成新生儿行为改变,特别是在大运动和感觉等社会生活能力区域<sup>[28]</sup>。目前新生儿高胆红素血症对婴儿远期生活能力是否造成影响的研究仍相对较少。

## 3 展 望

目前,对高胆红素血症早期干预及监测已受到临床关注,但是胆红素对神经系统的损伤尚缺少干预水平的研究<sup>[29]</sup>。即使是轻微的胆红素脑病都有可能致远期智力及物理损伤,应引起重视。早期识别新生儿可能发展为胆红素脑病的可知及不可预知的危险因素,对有严重黄疸家族史的婴儿及在出院之前监测患儿黄疸水平,有助于减少后遗症的发生。

## 【参考文献】

- [1] Cohen RS, Wong RJ, Stevenson DK. Understanding neonatal jaundice: a perspective on causation [J]. *Pediatr Neonatol*, 2010, 51 (3): 143-148.
- [2] 何静雅. 茵栀黄联合培非康治疗母乳性黄疸的疗效观察[J]. *东南国防医药*, 2011, 13 (6): 542-543.
- [3] Sgro M, Campbell DM, Kandasamy S, et al. Incidence of chronic bilirubin encephalopathy in Canada, 2007-2008 [J]. *Pediatrics*, 2012, 130 (4): e886-890.
- [4] Maimburg RD, Bech BH, Vaeth M, et al. Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development [J]. *Pediatrics*, 2010, 126 (5): 872-878.
- [5] Mukhopadhyay K, Chowdhary G, Singh P, et al. Neurodevelopmental outcome of acute bilirubin encephalopathy [J]. *J Trop Pediatr*, 2010, 56 (5): 333-336.
- [6] Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2010, 15 (3): 157-163.
- [7] Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, et al. Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns [J]. *Pediatrics*, 2006, 117 (2): 474-485.
- [8] Fujiwara R, Nguyen N, Chen S, et al. Developmental hyperbilirubinemia and CNS toxicity in mice humanized with the UDP glucuronosyltransferase 1 (UGT1) locus [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (11): 5024-5029.
- [9] Ostrow JD, Tiribelli C. Bilirubin induced neurological damage: from the cell to the newborn [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15 (25): 2868.
- [10] Palmela I, Sasaki H, Cardoso FL, et al. Time-dependent dual effects of high levels of unconjugated bilirubin on the human blood-brain barrier lining [J]. *Front Cell Neurosci*, 2012, 6: 22-35.
- [11] Brito MA, Zurolo E, Pereira P, et al. Cerebellar axon/myelin loss, angiogenic sprouting, and neuronal increase of vascular endothelial growth factor in a preterm infant with kernicterus [J]. *J Child Neurol*, 2012, 27 (5): 615-624.
- [12] Vaz AR, Silva SL, Barateiro A et al. Selective vulnerability of rat brain regions to unconjugated bilirubin [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 48 (1): 82-93.
- [13] Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition [J]. *Cell Signal*, 2007, 19 (10): 2003-2012.
- [14] Barateiro A, Vaz AR, Silva SL, et al. ER stress, mitochondrial dysfunction and calpain/JNK activation are involved in oligodendrocyte precursor cell death by unconjugated bilirubin [J]. *Neuromolecular Med*, 2012, 14 (4): 285-302.
- [15] Brito MA, Pereira P, Barroso C, et al. New autopsy findings in different brain regions of a preterm neonate with kernicterus: neurovascular alterations and upregulation of efflux transporters [J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49 (6): 431-438.
- [16] Campistol J, Galvez H, Cazorla AG, et al. Neurological dysfunction induced by bilirubin [J]. *Neurologia*, 2012, 27 (4): 202-211.
- [17] Sgro M, Campbell D, Barozzino T, et al. Acute neurological findings in a national cohort of neonates with severe neonatal hyperbilirubinemia [J]. *J Perinatol*, 2011, 31 (6): 392-396.
- [18] de Lima GM, Porto MA, da Cunha AL. Medical education content required for kernicterus risk recognition [J]. *Iran J Pediatr*, 2012, 22 (2): 163-170.
- [19] Christensen RD, Yaish HM, Nussenzweig RH, et al. Acute kernicterus in a neonate with O/B blood group incompatibility and a mutation in SLC4A1 [J]. *Pediatrics*, 2013, 132 (2): e531-e534.
- [20] Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn [J]. *Pediatr Rev*, 2011, 32 (8): 341-349.
- [21] Soorani-Lunsing I, Wolt HA, Hadders-Algra M. Are moderate degrees of hyperbilirubinemia in healthy term neonates really safe for the brain? [J]. *Pediatr Res*, 2001, 50 (6): 701-705.
- [22] Arun Babu T, Bhat BV, Joseph NM. Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in term babies with hyperbilirubinemia [J]. *Indian J Pediatr*, 2012, 79 (2): 202-206.
- [23] Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, et al. Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (18): 1889-1900.
- [24] Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G, et al. Follow-up of neonates with total serum bilirubin levels  $\geq 25$  mg/dL: a danish population based study [J]. *Pediatrics*, 2012, 130 (1): 61-66.
- [25] Grimmer I, Berger-Jones K, Bühner C, et al. Late neurological sequelae of non-hemolytic hyperbilirubinemia of healthy term neonates [J]. *Acta Paediatr*, 1999, 88 (6): 661-663.
- [26] 洗丹霞, 林美英, 金宇, 等. 社区 6~36 月龄儿童社会生活能力发展状况调查 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2013, 27 (6): 457-461.
- [27] 李月萍, 卢莉. 3 岁儿童社会生活能力影响因素调查研究 [J]. *当代医学: 学术版*, 2008 (5): 43-44.
- [28] Paludetto R, Mansi G, Raimondi F, et al. Moderate hyperbilirubinemia induces a transient alteration of neonatal behavior [J]. *Pediatrics*, 2002, 110 (4): e50-e57.
- [29] Mukhopadhyay K, Chowdhary G, Singh P, et al. Neurodevelopmental outcome of acute bilirubin encephalopathy [J]. *J Trop Pediatr*, 2010, 56 (5): 333-336.

(收稿日期: 2014-05-22; 修回日期: 2014-08-22)

(本文编辑: 齐名)