

· 论 著 ·

新生儿高胆红素血症远期神经心理发育的相关研究

张情梅, 任榕娜

[摘要] 目的 评估新生儿期高胆红素血症是否造成儿童远期神经心理发育影响。方法 分别对 67 例黄疸组和 58 例对照组进行发育商、气质类型、社会生活能力测试, 随访远期神经发育情况。结果 黄疸组患儿的发育商为 (92.090 ± 5.279) 分, 与对照组 (93.830 ± 8.816) 分相比, 差异无统计学意义。黄疸组气质类型为 D 型者 19 例 (28.36%), 为 E 型者 48 例; 对照组气质类型为 D 型者 13 例 (22.41%), 为 E 型者 45 例; 两组比较差异无统计学意义。黄疸组社会生活能力有问题发生率为 2.98% (2/67), 对照组有问题发生率为 1.72% (1/58), 两组比较差异无统计学意义。结论 经早期治疗的新生儿期高胆红素血症对婴儿远期发育商、气质、社会生活能力等神经心理发育无明显影响, 因此需早期干预新生儿高胆红素血症, 对改善远期预后具有重要的临床意义。

[关键词] 新生儿高胆红素血症; 发育商; 气质; 社会生活能力

[中图分类号] R722.17 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2016.05.009

Related research about neonatal hyperbilirubinemia on long-term neuropsychological development

ZHANG Qing-mei, REN Rong-na. Department of Pediatrics, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou, Fujian 350025, China

[Abstract] **Objective** To evaluate whether neonatal hyperbilirubinemia has effect on children's long-term neuropsychological development. **Methods** 67 cases of neonatal hyperbilirubinemia group and 58 cases of control group were surveyed about intelligence, temperament and social-life abilities tests, and long-term follow-up of neurodevelopmental was carried out. **Results** The intelligence development of neonatal hyperbilirubinemia group was (92.09 ± 5.279) . Compared with the control group (93.83 ± 8.816) , there was no statistically significant difference ($P = 0.193$). The type D of temperament types in neonatal hyperbilirubinemia group was 19 cases (28.36%), and type E was 48 cases; type D in control group was 13 cases (22.41%), and type E was 45 cases. There was no significant difference between the two groups. The incidence rate of hyperbilirubinemia group which had social life ability problem was 2.98% (2/67), and the control group was 1.72% (1/58). There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion**

After early treatment of neonatal hyperbilirubinemia, there is no significant effect on neuropsychological development on important aspects of long-term development of intelligence and temperament and social-life abilities. Therefore, early clinical intervention is very important to improve long-term prognosis on neonatal hyperbilirubinemia.

[Key words] neonatal hyperbilirubinemia; developmental quotient; types of temperament; social-life abilities

新生儿黄疸是指新生儿期胆红素沉积于皮肤、黏膜、巩膜及全身组织及器官引起黄染的现象, 约 60% 的新生儿在出生后 72~120 h 会出现黄疸, 出生后 7 d 黄疸发生率上升至 95%^[1]。5%~11% 的新生儿血清总胆红素值会超过 95 百分位水平^[2], 即定义为新生儿高胆红素血症^[3] (neonatal hyperbilirubinemia, NHB)。

NHB 反映婴儿出生后全身代谢负载增加的胆红素水平, 当血清总胆红素水平超过 25 mg/dL 或 30 mg/dL, 胆红素血症具有神经毒性^[4]。但是, 目

前国内外不同研究关于远期是否有智力发育低下的报道并不一致, 因此研究新生儿高胆红素血症是否影响远期神经心理发育是目前关注的热点问题。关于新生儿高胆红素血症对智力发育影响的研究比较多, 而对气质、社会生活能力及其他神经心理发育研究方面甚少。

1 对象与方法

1.1 对象 根据《实用新生儿》中新生儿高胆红素血症的标准^[5], 收集 2013 年 1 月~2014 年 6 月在南京军区福州总医院新生儿监护中心 (neonatal intensive care unit, NICU) 住院治疗并经临床确诊为 NHB 的患儿, 出生后 6 个月~2 岁进行随访。病例纳入标准: ①出生体重 ≥ 2500 g; ②孕龄: 37~42 周; ③生后 Apgar 评分 8~10 分; ④均以间接胆红素

作者单位: 350025 福建福州, 南京军区福州总医院儿科
通讯作者: 任榕娜, E-mail: renrn@sina.com
引用格式: 张情梅, 任榕娜. 新生儿高胆红素血症远期神经心理发育的相关研究[J]. 东南国防医药, 2016, 18(5): 479-482.

升高为主。排除标准:①无胎儿宫内窘迫病史;②无新生儿窒息病史;③无新生儿惊厥病史;④无遗传代谢性疾病;⑤无其他对神经心理可能造成影响的 高危因素。以上病例均在黄疸发生 24~48 h 入院并治疗,入院时测定生化全套、感染指标;有新生儿溶血危险因素者行“直接抗人球蛋白试验、抗体释放试验和游离抗体试验”3 项检查重新评估病情。同时根据血清总胆红素水平及时进行光疗治疗,根据经皮胆红素水平调整光疗时间;感染指标升高者予以抗感染治疗;确诊为“新生儿溶血病”患儿予光疗、酶诱导剂等综合治疗。共收集符合以上标准随访资料及病例完整新生儿 67 例,其中男 38 例、女 29 例,随访年龄在(9.140±2.095)月。对照组:随机抽取同期在妇科出生健康体检且无新生儿高胆红素血症病史的健康儿童 58 例,其中男 30 例、女 28 例,随访年龄在(9.847±2.504)月。

1.2 方法

1.2.1 血清胆红素测定 患儿均于住院时抽取股静脉血 2 mL,立即送检,AU2700 全自动血生化分析仪检测血胆红素水平。

1.2.2 一般情况调查 采用自制的一般情况调查问卷(家长用),调查问卷包括生理因素(生后疾病)及抚育环境(家庭类型、父母年龄、母孕期健康、父母文化程度及职业、经济收入、母乳喂养率、是否寄养、对早期教育的认识及态度等)。

1.2.3 智能检查 采用中国科学院首都儿科研究所制定的“0~4 岁小儿精神发育检查表”对两组儿童进行智能检测,根据得分发育商分为:按照首都儿科研究所标准:DQ≤69 分为智能低下,70~89 分为暂时落后,90~119 分为正常,120~129 分为聪明,≥130 分为优秀。本研究将发育商≥90 分评定为智能发育正常,<90 分评定为智能发育落后。

1.2.4 气质测试 采用父母报告法,张劲松^[6]按不同年龄段气质测试量表,对不同年龄段儿童进行测试。依据各个气质因子得分情况气质型分为五个类型,主要分为易养型(E 型)、麻烦型(D 型)、启动缓慢型(S 型)、中间偏平易型(I-E 型)和中间偏麻烦型(I-D 型)。本研究统计时将易养型(E 型)和中间偏平易型(I-E 型)合并为 E 型,麻烦型(D 型)、中间偏麻烦型(I-D 型)和启动缓慢型(S 型)合并为 D 型。

1.2.5 社会生活能力 采用父母报告法,左启华^[6]修订的婴儿-初中社会生活能力量表分别对两组行社会生活能力检测。根据得分,社会生活能力分为:轻度(8 分)、边缘(9 分)、正常(10 分)、高常(11

分)、优秀(12 分)5 个等级。本研究中将总分值≥10 分划分为正常,≤9 分划分为有问题。

1.3 统计学处理 采用统计学软件 SPSS 19.0 对所得数据进行统计学分析。正态分布计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行描述,组间差异比较采用两独立样本 *t* 检验,计数资料率的比较采取 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 黄疸组与对照组患儿在出生体重、月龄、母亲生育年龄、母亲既往流产史、男女比例、分娩方式、居住地及父母教育程度比较,两者差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

指标	黄疸组(<i>n</i> =67)	对照组(<i>n</i> =58)
出生体重(g)	3386.240±433.708	3342.590±393.004
月龄(月)	9.140±2.095	9.847±2.504
母亲生育年龄(岁)	28.640±5.119	29.190±3.748
母亲既往流产史[<i>n</i> (%)]	28(41.79)	23(39.66)
女婴[<i>n</i> (%)]	29(43.28)	28(48.28)
剖宫产出生[<i>n</i> (%)]	26(38.81)	25(43.10)
居住在城市[<i>n</i> (%)]	31(46.27)	27(46.55)
父大专以上学历[<i>n</i> (%)]	26(38.81)	24(41.37)
母大专以上学历[<i>n</i> (%)]	21(31.34)	23(39.66)

2.2 新生儿高胆红素血症出现的时间与病因 黄疸组病因中新生儿溶血病 20 例、新生儿感染 11 例、新生儿疱疹 8 例、新生儿败血症 4 例、遗传性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏 3 例、头颅血肿 4 例、其他病因 17 例。见表 2。

2.3 黄疸组与对照组远期神经发育结果 对照组发育商较黄疸组高,气质为 D 型及社会生活能力较对照组低,但两组比较差异均无统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

3.1 新生儿黄疸的病因和发病时间 新生儿高胆红素血症是新生儿期最常见疾病之一,受多种因素影响,病因复杂,并且多种因素可同时存在及互相影响。出生后暂时性出现的血清总胆红素增高的峰值受遗传因素及非遗传因素的相互影响^[8],病因复杂多变,鉴别困难,并且多种高危因素相互并存,许多高胆红素血症患儿经治疗痊愈,仍未明确病因^[9]。本文在排除新生儿高胆红素血症病因为胎儿宫内窘迫、新生儿窒息等可能引起脑损伤及遗传

表 2 新生儿高胆红素血症黄疸首发日龄与病因的关系

首发日龄	新生儿溶血病	新生儿感染	新生儿脓疱疹	新生儿败血症	G6PD 缺乏	头颅血肿	其他病因	合计(%)
<3 d	17	6	4	3	0	4	12	46(68.66)
3~7 d	3	4	4	1	3	0	4	19(28.36)
>7 d	0	1	0	0	0	0	1	2(2.98)
合计(%)	20(29.85)	11(16.41)	8(11.94)	4(5.97)	3(4.48)	4(5.97)	17(25.37)	67(100.00)

表 3 两组远期发育商、气质类型、社会生活能力结果比较

组别	n	发育商 (分)	气质为 D 型 [n(%)]	社会生活能力 有问题[n(%)]
黄疸组	67	92.090±5.279	19(28.36)	2(2.98)
对照组	58	93.830±8.816	13(22.41)	1(1.72)

代谢性疾病的情况下,详细记录新生儿出生前母亲用药情况,出生情况、分娩方式、喂养方式,父母亲疾病史,入住新生儿病房的各种数据及治疗措施等。统计结果显示,新生儿 ABO 溶血(29.85%)为其主要病因,其次为各种原因引起的新生儿感染性疾病及原因不明的疾病,其中感染部位包括皮肤感染、泌尿系感染等。新生儿高胆红素血症主要出现于生后 3~7 d,本研究中新生儿高胆红素血症出现的时间多发生在生后 3 d(68.66%),这可能是因为本研究中出现新生儿高胆红素血症的原因主要为新生儿溶血症,与新生儿溶血症发病的时间一致^[10]。

3.2 新生儿高胆红素血症神经系统远期预后 最新研究表明,新生儿期高胆红素透过血脑屏障损害中枢神经系统,不仅影响脑干和基底核,同时也对大脑皮质产生神经毒性,罕见的有影响浦肯野纤维、海马体等重要细胞核功能,甚至继发引起缺血缺氧性脑病及癫痫发作^[11]。新生儿高胆红素血症远期神经预后与胆红素水平、干预措施及婴儿一般情况密切相关。未结合胆红素血症对机体起双重作用,低浓度时起抗氧化及细胞保护作用;高浓度具有细胞毒性,尤其是神经细胞。临床病情的进展与胆红素升高的速度、持续、消退时间有关,同时与新生儿生理状态密切相关,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^[12]。因此,新生儿高胆红素血症远期智力发育是否受到影响,仍然存在着较大的争议。智力、气质、社会生活能力是评估儿童神经心理发育的客观指标^[13-15]。本研究在排除胎儿宫内窘迫、新生儿窒息等可能引起脑损伤及遗传代谢性疾病的情况下进行随访研究,结果显示为黄疸组的发育商为(92.090±5.279)分,对

照组为(93.830±8.816)分,两组发育商差异无统计学意义。黄疸组气质类型属于 D 型(麻烦型、中间偏麻烦型和启动缓慢型)共 19 例,所占的比例为 28.36%,较对照组 22.41%所占比例高,但两者相比差异无统计学意义。黄疸组与对照组相比,社会生活能力有问题者所占的比例较大,分别为 2.98%、1.72%,两组进行统计学分析,结果显示,差异无统计学意义。新生儿高胆红素血症的监测、高危因素的评估及正确及时的处理对于预防重度高胆红素血症和胆红素脑病具有十分重要的意义^[3]。本研究提示新生高胆红素血症患儿早期入院、早期诊断、及时干预治疗,对婴儿远期发育商、气质、社会生活能力等神经心理发育方面无明显影响,与国外研究^[16]结果不一致。但研究表明,高胆红素血症对脑功能的损伤呈可逆性改变,而早期干预、早期治疗可以逆转高胆红素血症对大脑可能产生的神经毒性^[17];目前光疗、白蛋白等先进治疗技术的普遍应用,已经使听力损伤等神经系统后遗症明显减少,甚至发生率几乎为零^[18]。因此,及时发现,及时治疗,对于预防高胆红素血症新生儿后遗症的发生,改善远期预后是非常重要的。

【参考文献】

[1] da Conceicao CM, Dornaus MF, Portella MA, et al. Influence of assessment site in measuring transcutaneous bilirubin [J]. Einstein (Sao Paulo), 2014, 12(1): 11-15.

[2] Okwundu CI, Okoromah CA, Shah PS. Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 18, doi: 10.1002/145651858.CD007466.pub2.

[3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识 [J]. 中华新生儿科杂志, 2014, 52(10): 745-748.

[4] Cohen RS, Wong RJ, Stevenson DK. Understanding neonatal jaundice: a perspective on causation [J]. Pediatr Neonatol, 2010, 51(3): 143-148.

[5] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1990: 273.

[6] 张劲松. Carey 的 1 个月~12 岁儿童气质系列问卷的应用评价 [J]. 中国心理卫生杂志, 2000, 14(3): 153-156.

[7] 左启华. 婴儿-初中生社会生活能力表 [M]. 北京: 北京医科大学出版社, 1988: 1-68.

- [8] 刘义,杜立中.新生儿黄疸诊疗原则的专家共识解读[J].中华儿科杂志,2010,48(9):691-693.
- [9] 何静雅.茵栀黄联合培菲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.
- [10] 李婕,耿丽娟.全自动同步换血术治疗重症新生儿溶血病 27 例临床分析[J].中国当代医药,2014,21(2):35-37.
- [11] Shapiro SM. Iliirubin toxicity in the developing nervous system[J]. *Pediatr Neurol*, 2003, 29(5):410-421.
- [12] 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.
- [13] 陈燕惠.儿童脑发育与行为干预[J].实用儿科临床杂志,2008,23(12):897-899.
- [14] Sayal K, Heron J, Maughan B, et al. Infant temperament and childhood psychiatric disorder: longitudinal study[J]. *Child Care Health Dev*, 2014, 40(2):292-297.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 朱炜春.婴幼儿智能发育与新生儿高胆红素血症的相关性分析[J].中国当代医药,2012,19(17):39-40.
- [18] Yokota T, Morioka I, Koder T, et al. Novel treatment strategy for Japanese newborns with high serum unbound bilirubin[J]. *Pediatr Int*, 2013, 55(1):54-59.

(收稿日期:2016-05-09;修回日期:2016-07-08)

(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王建东)

(上接第 457 页)

- [8] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review[J]. *JAMA*, 2009, 301(22):2362-2375.
- [9] Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study[J]. *Am J Resp Crit Care Med*, 2003, 167(4):512-520.
- [10] 盛志勇,姚咏明.努力提高脓毒症的认识水平[J].感染、炎症、修复,2003,4(1):3.
- [11] Levy B, Collin S, Sennoun N, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside[M]. *Appl Physiol Intensive Care Med*, 2012:251-261.
- [12] Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2011, 17(2):153-159.
- [13] 李林,赵亚伟. APACHE II 评分在外科 ICU 中的应用[J].中国危重病急救医学,2002,14(5):308-310.
- [14] 高戈,冯喆,常志刚,等.2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J].中华危重病急救医学,2013,25(8):501-505.
- [15] Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis[J]. *Virulence*, 2014, 5(1):4-11.
- [16] 马朋林.认识与挑战:脓毒症流行病学变化的启示[J].解放军医学杂志,2012,37(11):1015-1018.
- [17] Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(suppl 2):33-40.
- [18] Kang CI, Song JH, Chung DR, et al. Risk factors and pathogenic significance of severe sepsis and septic shock in 2286 patients with gram-negative bacteremia[J]. *J Infect*, 2011, 62(1):26-33.
- [19] Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues[J]. *Am Surg*, 2012, 78(1):1-8.
- [20] Michalaki M, Margeli T, Tsekouras A, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to the severity of illness in non-critically ill patients: does relative corticosteroid insufficiency exist? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(2):341-347.
- [21] Marik PE. Glucocorticoids in sepsis: dissecting facts from fiction[J]. *Crit Care*, 2011, 15(3):158-163.
- [22] Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial[J]. *Canadian Med Assoc J*, 2010, 182(18):1971-1977.
- [23] Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al. Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(2):668.
- [24] Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al. The pathogenesis of sepsis[J]. *Ann Rev Pathol*, 2011, 6:19-48.
- [25] Krüttgen A, Rose-John S. Interleukin-6 in sepsis and capillary leakage syndrome[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2012, 32(2):60-65.
- [26] Whiteley W, Jackson C, Lewis S, et al. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6[J]. *PLoS*, 2009, 6(9):145-151.
- [27] Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(5):747-762.

(收稿日期:2016-04-18;修回日期:2016-05-30)

(本文编辑:齐名; 英文编辑:王建东)