doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.05.23

❖论著❖

白蛋白注射液结合蓝光照射治疗新生儿黄疸的效果观察

薛志华
(衡水市妇幼保健院新生儿科,河北 衡水 053000)

【摘要】**目的**:探讨白蛋白注射液结合蓝光照射治疗新生儿黄疸的疗效。**方法**:随机将 262 例新生儿黄疸患儿分为对照组和观察组,每组 131 例。对照组给予蓝光照射治疗,观察组给予蓝光 + 白蛋白注射液治疗,评估两组患儿临床疗效,对比治疗前及治疗 3 d 后的血清胆红素水平、炎症反应指标和氧化应激指标变化,观察两组治疗安全性。**结果**:观察组的临床总有效率可达 97.71%,高于对照组的 83.97% ($P<0.05$);治疗 3 d 后,两组患儿血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、降钙素原(PCT)、胱抑素 C(CysC)及白细胞介素-6(IL-6)水平较治疗前有显著降低($P<0.05$),且观察组降低幅度大于对照组 ($P<0.05$);治疗 3 d 后,两组患儿的血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平较治疗前有显著降低($P<0.05$),血清丙二醛(MDA)水平显著升高($P<0.05$),且观察组变化幅度小于对照组($P<0.05$);观察组和对照组的不良反应总发生率对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论**:白蛋白注射液结合蓝光照射治疗新生儿黄疸疗效确切,能有效降低血清 TBIL 水平,减轻机体炎症反应和氧化应激损伤,临床应用安全性良好。

【关键词】新生儿黄疸;蓝光照射;白蛋白注射液
【中图分类号】R722.17 【文献标志码】A

Observation on effects of albumin injection combined with blue light irradiation on neonatal jaundice

XUE Zhi-hua
(*Department of Neonatology, Hengshui Maternal and Child Health Hospital, Hengshui* 053000, *Hebei*, *China*)

【**Abstract**】**Objective**: To explore the efficacy of albumin injection combined with blue light irradiation in the treatment of neonatal jaundice. **Methods**: A total of 262 cases with neonatal jaundice were randomly assigned to control group and observation group, with 131 cases in each group. The control group was treated with blue light irradiation, while the observation group was treated with albumin injection based on the above treatment. The clinical efficacy was evaluated in the two groups, and the serum bilirubin level, inflammatory response indexes and oxidative stress indexes were compared before treatment and after 3 d of treatment. The treatment safety was observed in the two groups. **Results**: The total clinical effective rate in observation group was significantly higher than that in control group (97.71% *vs.* 83.97%, $P<0.05$). After 3 d of treatment, the levels of serum bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), indirect bilirubin (IBIL), procalcitonin (PCT), cystatin C (CysC) and interleukin-6 (IL-6) in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the decreased in observation group were stronger than those in control group ($P<0.05$). After 3 d of treatment, the serum levels of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$) while the serum malondialdehyde (MDA) level was significantly higher than that before treatment ($P<0.05$), and the changes in observation group were smaller than those in control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the overall incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**: Albumin injection combined with blue light irradiation has exact efficacy in the treatment of neonatal jaundice, and it can effectively reduce serum TBIL level, and relieve body inflammatory response and oxidative stress damage, and it has good safety in clinical application.

【**Key words**】Neonatal jaundice; Blue light irradiation; Albumin injection

新生儿黄疸指日龄不足 28 d 的新生儿血中胆红素值升高所致的皮肤、巩膜及粘膜等黄染,其诱因与围产时缺氧关联密切,一旦发展为病理性黄疸,极易因机体胆红素过度淤积造成新生儿败血症、肺炎等并发症发生,严重者可致死,不利于新生儿预后[1]。因此,及时促进新生儿机体内胆红素排出体外,并抑制胆红素水平升高,是临床治疗的关键[2]。蓝光照射治疗是目前最为常见、有效的治疗手段,但有研究[3]显示,新生儿黄疸仅接受光疗的治疗效果受个体差异影响,整体疗效不甚满意,一旦光疗失败

基金项目:河北省衡水市科技计划项目(20160140257)
作者简介:薛志华(1973-),女,副主任医师。E-mail:xuezhihuahome@163.com

患儿则需进行换血治疗,影响患儿健康及预后。作为胆红素载体的白蛋白,在防治黄疸方面具有积极影响,不但对血浆胶体渗透压起到一定维持作用,而且对血中游离的胆红素水平起到一定抑制作用,可辅助应用于蓝光治疗中,以提高临床疗效[4]。但临床关于白蛋白联合蓝光照射治疗对新生儿黄疸患者氧化应激反应影响的报道相对少见。本研究纳入262例本院新生儿黄疸病例,探讨以上联合治疗方案疗效及对患儿炎症、氧化应激反应的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例样本源于2016年8月至2018年8月在衡水市妇幼保健院新生儿科收治的262例黄疸患儿。纳入标准:参照《实用新生儿学》[5]对新生儿黄疸的诊断标准,出生日龄在28 d内,血清胆红素(TBiL)水平≥221 μmol/L,或每天上升超过85 μmol/L,黄疸持续时间>2周;均为足月自然分娩新生儿;出生体重≥2 500 g;符合蓝光治疗指征;经肝肾功能检测在正常水平范围内;经医院伦理委员会批准,患儿家属知情本研究并签署知情同意书。排除标准:合并胆道系统疾病者;应用新生儿器官插管呼吸机治疗者;合并先天性器质性疾病者;早产儿;围产期产伤或感染者;新生儿窒息者;内分泌系统疾病者;新生儿溶血病者;产妇孕期胆汁淤积或母体存在自身免疫性疾病者;对本研究药物或蓝光治疗存在禁忌症,或蓝光治疗耐受性差者。

依照病例入院时间依次进行排序,由Rand A 1.0软件随机生成262个随机数字表,以1∶1比例随机生成两组,即对照组和观察组,每组131例。两组患儿各方面资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),资料分布均衡,具有良好可比性。见表1。

表1 两组患儿基线资料对比($\bar{x}\pm s$)

组别	性别		日龄(d)	体质量(kg)	黄疸出现时间(h)	孕周(周)	新生儿Apgar评分(分)	黄疸程度		
	男	女						轻度	中度	重度
观察组($n=131$)	58	73	12.66±2.41	3.63±0.75	8.02±1.82	39.12±1.55	9.78±1.58	24	75	32
对照组($n=131$)	61	70	12.55±2.55	3.61±0.71	8.14±1.95	38.98±1.65	9.42±1.45	25	68	38
χ^2/t值	0.139		0.359	0.222	0.515	0.708	1.921	0.877		
P值	0.710		0.720	0.825	0.607	0.480	0.056	0.645		

1.2 方法

所有患儿均遵循中华医学会儿科新生儿学组所制定的《新生儿黄疸诊疗指南》[6]和《美国儿科学会制定的黄疸干预标准》[7]进行常规治疗。自入院起,每日应用经皮黄疸仪(南京理工大学,JH20-1B型)测定患儿胆红素值两次,并参照新生儿小时胆红素百分位列线图(Bhutani曲线)给予患儿对症治疗,如胆红素达到换血标准则给予换血治疗,口服液体不足者给予静脉补充液体治疗,代酸者给予纠正酸碱失衡治疗等。

观察组给予白蛋白注射联合蓝光照射治疗。(1)蓝光照射治疗:依照Bhutani曲线,患儿在相对应出生后的血清TBiL水平值在图1显示的"低中危区"及以上给予双面蓝光照射治疗,选用新生儿蓝光治疗仪(上海爱宝家用医疗器械有限公司,B-100型)对患儿进行蓝光照射治疗,照射前以黑色眼罩及黑布罩盖患儿眼部和生殖器官处,并注意避免手指抓挠患儿自身皮肤、扯掉眼罩等情况发生。调整直径200~250 mm的灯管距离床面350~450 mm,选用425~475 nm波长,以多次间歇性治疗模式对患儿全身裸露处进行照射治疗,每日照射6~10 h,治疗3 d为1个疗程,进行1个疗程治疗。(2)白蛋白治疗:蓝光治疗后,应用白蛋白注射液(山东泰邦生物制品有限公司)1.0 g/kg+10%葡萄糖注射液15~20 mL进行静脉注射治疗,每日注射1次,连续注射3 d。对照组仅采用蓝光照射治疗,治疗方法及时间同观察组。

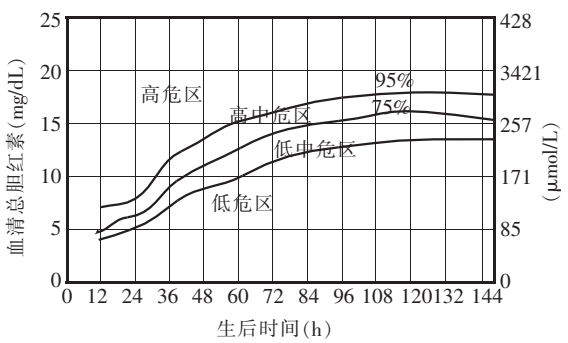

图1 新生儿小时胆红素百分位列线图(Bhutani曲线)

1.3 观察指标

(1)临床疗效:治疗3 d后,统计两组患儿的临床总有效率。(2)血清生化指标测定:于治疗前及治疗3 d后,采集两组患儿的空腹静脉外周血,以3 000 rpm转速离心分离10 min,室温静置取上层清

液,冷藏于 -70 ℃备检。①血清胆红素水平:应用经皮黄疸仪监测血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)水平;②血清炎症指标:以 ELISA 测定血清降钙素原(PCT)、胱抑素 C(CysC)及白细胞介素-6(IL-6)水平;③血清氧化应激指标:以硫代巴比妥酸法测定血清丙二醛(MDA)水平,以黄嘌呤氧化酶法测定血清超氧化物歧化酶(SOD)水平,以比色法谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平。(3)不良反应:治疗期间,定期监测所有患儿肝肾功能、血常规及粪便标本等,记录两组患儿的不良反应发生病例。

1.4　临床疗效评定标准

依据患儿皮肤粘膜黄染、血清胆红素水平和相关症状改善情况判定临床疗效,分为治愈:皮肤黏膜黄染、小便黄等症状基本消除,血清 TBIL 水平恢复正常,为 85 ~ 119 μmol/L;有效:上述症状较治疗前有一定缓解,血清 TBIL 水平虽明显下降,但未恢复正常;无效:上述症状未缓解甚至加重,血清 TBIL 未下降,甚至上升共 3 个等级。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.5　统计学分析

统计学方法以 SPSS 20.0 软件进行分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验(或配对符号秩和检验),组间比较采用方差分析[非正态分布且方差不齐采用秩和检验(Kruskal-Wallis)]。统计检验采用双侧检验,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组患儿临床疗效对比

观察组患儿临床总有效率 97.71%,高于对照组的 83.97%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1　两组患儿临床疗效对比[n(%)]

组别	治愈	有效	无效	总有效率
观察组(n = 131)	91(69.47)	37(28.24)	3(2.29)	128(97.71)
对照组(n = 131)	65(49.62)	45(34.35)	21(16.03)	110(83.97)
χ^2 值			3.789	14.861
P 值			<0.001	<0.001

2.2　两组患儿治疗前后的血清胆红素水平对比

治疗 3 d 后,两组患儿的血清 TBiL、DBiL 及 IBiL 水平较治疗前显著降低($P < 0.05$),观察组降低幅度大于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3　两组患儿治疗前后的炎症反应对比

治疗 3 d 后,两组患儿血清 PCT、CysC 及 IL-6 水平较治疗前有显著降低($P < 0.05$),且观察组降低幅度大于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4　两组患儿治疗前后的氧化应激状况对比

治疗 3 d 后,两组患儿的血清 SOD、GSH-Px 水平较治疗前有显著降低($P < 0.05$),血清 MDA 水平有显著升高($P < 0.05$),且观察组变化幅度小于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 2　两组患儿治疗前后的血清胆红素水平对比($\bar{x} \pm s$,μmol/L)

组别	TBiL		DBiL		IBiL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n = 131)	215.23 ± 42.03	135.26 ± 20.54 *	21.02 ± 4.02	7.66 ± 1.56 *	189.26 ± 15.59	125.69 ± 12.02 *
对照组(n = 131)	218.26 ± 40.29	161.89 ± 25.68 *	20.89 ± 4.10	8.98 ± 1.89 *	186.26 ± 16.02	147.23 ± 13.58 *
t 值	0.596	9.269	0.259	6.165	1.536	13.594
P 值	0.552	<0.001	0.796	<0.001	0.126	<0.001

* $P < 0.05$,与治疗前对比。

表 3　两组患儿治疗前后的炎症反应对比($\bar{x} \pm s$)

组别	PCT(ng/mL)		CysC(mg/mL)		IL-6(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n = 131)	0.26 ± 0.05	0.18 ± 0.03 *	2.68 ± 0.51	1.68 ± 0.32 *	18.98 ± 3.54	10.56 ± 1.86 *
对照组(n = 131)	0.27 ± 0.07	0.21 ± 0.05 *	2.62 ± 0.49	1.89 ± 0.38 *	19.25 ± 3.61	14.02 ± 3.16 *
t 值	1.331	5.889	0.971	4.838	0.611	10.800
P 值	0.185	<0.001	0.332	<0.001	0.542	<0.001

* $P < 0.05$,与治疗前对比。

表4 两组患儿治疗前后的氧化应激状况对比($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA(nmol/mL)		SOD(U/mL)		GSH-Px	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=131)	8.25±1.83	10.23±2.06*	52.36±10.25	45.26±8.23*	120.23±34.23	110.23±28.23*
对照组(n=131)	8.31±1.86	12.69±2.25*	51.89±10.36	38.45±7.52*	121.12±35.01	96.23±22.37*
t值	0.263	9.230	0.369	6.992	0.208	4.449
P值	0.793	<0.001	0.712	<0.001	0.835	<0.001

*P<0.05,与治疗前对比。

2.5 两组患儿不良反应情况对比

治疗期间,观察组出现皮疹、发热及腹泻的病例分别为3例、4例及2例,对照组分别为2例、3例及2例,观察组和对照组的不良反应总发生率分别为6.87%(9/131)和5.34%(7/131),差异无统计学意义(P>0.05)。

3 讨论

大部分新生儿黄疸属于生理性黄疸,患儿皮肤、粘膜等黄染症状可自行消退,预后较为良好,若一旦发展为病理性黄疸,则极易发展为胆红素脑病等后遗症,严重影响患儿健康和预后。因此,临床针对新生儿病理性黄疸需及时进行干预治疗[8]。蓝光照射治疗的黄疸的作用机制是对脂溶性的非结合型(Z型)胆红素产生光化学反应,氧化分解为水溶性的结合型(E型)胆红素,并由肾脏以尿液形式排泄出来[9]。然而,多项研究[10]报道称,蓝光照射治疗效果不稳定,原因在于E型胆红素具有不稳定性,极易反转为Z型胆红素,造成血中胆红素浓度回升。因此,为避免Z型胆红素反转与回升,临床需在光疗基础上结合稳定治疗手段,方可提高临床疗效。而作为能与E型胆红素结合的胆红素载体—白蛋白,能有效阻止Z型胆红素逆转为E型胆红素的过程,并经泌尿系统有效排出体外,以充分降低E型胆红素浓度,提高治疗稳定性,对改善新生儿黄疸的的预后有积极作用[11]。本研究将白蛋白注射液结合蓝光照射治疗,其临床总有效率可达97.71%,较对照组的83.97%有明显提高,与尹欢等[12]报道的结果相似,说明白蛋白注射液治疗能明显新生儿黄疸的治疗疗效。

本研究结果发现,观察组治疗3 d后的血清TBILDBIL及IBIL水平得到明显下降,且下降效果较对照组更明显,说明白蛋白注射液结合蓝光照射可明显降低血清TBIL、DBIL及IBIL水平,以改善新生儿黄疸病情,与邵志英等[13]报道结果一致。其次,本研究中,观察组治疗3 d后的血清PCT、CysC及IL-6水平受到明显抑制,且降低水平较对照组更明显,提示白蛋白注射液结合蓝光照射治疗对黄疸患儿血清PCT、CysC及IL-6水平起到下调作用。罗红等[14]报道称,PCT在早期诊断新生儿感染性黄疸中具有一定应用价值,其主要由炎性因子和细菌刺激下活化增生,在反映黄疸患儿病情及预后改善中具有一定意义。作为非糖基化碱性蛋白产物的CysC,其高水平表达既能反映患儿肾脏损害程度,又可作为预测新生儿高胆红素症病情的重要生化标志物[15]。IL-6则是典型的炎性指标,一旦黄疸患儿机体内血中胆红素浓度过度升高,可经血脑屏障透出释放于血中及脑组织,参与免疫应答的调节过程,进而促进IL-6等炎性因子大量释放,对患儿的中枢神经功能造成负面影响[16]。因此,本研究上述治疗可通过降低血中未结合的高胆红素水平,以抑制患儿血清PCT、CysC及IL-6水平,达到改善患儿病情和预后的治疗目的。

相关文献[17-18]称,持续蓝光照射治疗可加重黄疸患儿血清、视网膜等处氧化应激反应,严重者可损害肾功能,考虑其损害机制可能在于经蓝光作用下可将与细胞膜结合的胆红素进行光化学反应,促使细胞内氧分子转化为高活性氧自由基,进而加重患儿氧化应激损伤。而本研究中观察两组患儿治疗前后的氧化应激状态发现,观察组治疗3 d后的SOD及GSH-Px活性受到抑制作用较对照组更小,且血清MDA含量较对照组更低,提示采用上述联合方案治疗能有效减轻黄疸患儿的氧化应激损伤。木尼热·吐逊等[19]学者指出,在一定浓度下的胆红素具有抗氧化应激、阻断炎症因子产生和RAS系统激活等作用。而本研究观察组氧化应激损伤减轻的原因可能在于白蛋白注射治疗可有效减低胆红素浓度,低浓度胆红素能有效促进活性氧的清除,以减轻患儿氧化应激反应损伤。最后,本研究进一步对比了两组治疗安全性发现,两组不良反应总发生率均较低,但不具有明显差异,说明白蛋白加予新生儿黄疸的蓝光照射治疗中并未增加不良反应,应用安全性良好,李维维等[20]研究结果可支持本文报道。

(下转第852页)