

不同程度新生儿高胆红素血症患儿肝脏 损伤程度分析

李亭¹ 王星¹ 冯丽¹ 王晓卫¹

[摘要] 目的:通过相关肝功能指标分析,探讨不同程度新生儿高胆红素血症患儿肝脏的损伤程度。方法:回顾性分析 2022 年 1 月—2022 年 12 月医院收治的 191 例新生儿高胆红素血症患儿,以及同期体检的 48 例健康新生儿的临床资料。按照血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平分为轻度组($n=74$)、中度组($n=53$)、重度组($n=64$)以及对照组($n=48$)4 组。检测轻、中、重度组以及对照组新生儿的 TBIL、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyltransferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、羟丁酸脱氢酶(hydroxybutyrate dehydrogenase, HBDH)水平。统计分析 4 组肝功能指标,同时将肝功能指标与 TBIL 水平进行 Pearson 相关性分析。结果:轻、中、重度组以及对照组 4 组之间肝功能指标(ALT、AST、ALP、GGT、LDH、HBDH)差异有统计学意义($P<0.05$),中度组 AST、GGT、ALP、LDH、HBDH 水平显著高于对照组($P<0.05$),重度组 ALT、AST、GGT、LDH、HBDH 水平显著高于轻度组($P<0.05$),重度组 AST、HBDH 水平显著高于中度组($P<0.05$),ALT、AST、GGT、LDH、HBDH 与 TBIL 水平之间呈显著正相关($P<0.05$),而 ALP 与 TBIL 水平无相关性($P>0.05$)。结论:在新生儿高胆红素血症患儿中, TBIL 水平越高,肝脏受损程度越深,因此需要密切关注患儿的肝功能指标,监测病情进展情况,及时准确地开展相应的诊疗措施。

[关键词] 高胆红素血症;总胆红素;谷草转氨酶;谷丙转氨酶; γ -谷氨酰转移酶;乳酸脱氢酶

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.02.005

[中图分类号] R722.1 [文献标志码] A

Analysis of liver injury in neonates with different degrees of hyperbilirubinemia

LI Ting WANG Xing FENG Li WANG Xiaowei

(Department of Blood Transfusion, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210008, China)

Corresponding author: WANG Xiaowei, E-mail: wangxiaowei875@126.com

Abstract Objective: To analyze the degree of liver injury in neonates with different degrees of hyperbilirubinemia using related liver function indexes. **Methods:** The clinical data of 191 neonates with neonatal hyperbilirubinemia admitted to our hospital from January 2022 to December 2022 and 48 healthy neonates who underwent physical examination during the same period were retrospectively analyzed. According to the serum total bilirubin (TBIL) level, the patients were divided into four groups: mild group($n=74$), moderate group($n=53$), severe group($n=64$) and control group($n=48$). The levels of TBIL, alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), γ -glutamyltransferase(GGT), alkaline phosphatase(ALP), lactic dehydrogenase(LDH) and hydroxybutyrate dehydrogenase(HBDH) in the mild, moderate and severe groups and the control group were detected. The liver function indexes(ALT, AST, ALP, GGT, LDH, HBDH) of the four groups were statistically analyzed, and Pearson correlation analysis was performed between the liver function indexes and the level of TBIL. **Results:** There were significant differences in liver function indexes among the mild, moderate, severe groups and the control group($P<0.05$). The levels of AST, GGT, ALP, LDH, HBDH in the moderate group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). The levels of ALT, AST, GGT, LDH and HBDH in the severe group were significantly higher than those in the mild group($P<0.05$), and the levels of AST and HBDH in the severe group were significantly higher than those in the moderate group($P<0.05$). ALT, AST, GGT, LDH and HBDH were positively correlated with TBIL level($P<0.05$), while ALP was not correlated with TBIL level($P>0.05$). **Conclusion:** In newborn children with high blood bilirubin, different levels of bilirubin may cause a certain degree of damage to the liver function. The higher bilirubin level, the deeper the degree of liver damage. So it need to pay close attention to the patient's liver function indicators, monitoring the progress of the disease, carry out the corresponding treatment measures timely and accurately.

¹南京医科大学附属儿童医院输血科(南京,210008)

通信作者:王晓卫, E-mail: wangxiaowei875@126.com

Key words hyperbilirubinemia; total bilirubin; aspartate aminotransferase; alanine aminotransferase; γ -glutamyltransferase; lactate dehydrogenase

新生儿高胆红素血症 (hyperbilirubinemia, HB) 是临床上因胆红素产生与代谢失衡产生的以黄疸为典型表现的儿科常见疾病^[1]。研究发现, 约 40% 以上的新生儿均出现过不同程度的黄疸^[2], 根据黄疸产生原因及类型, 分为生理性与病理性的黄疸。新生儿发生黄疸的原因较多, 如感染性疾病、围生期因素、母乳、自身免疫性疾病等^[3]。生理性黄疸通常预后较好, 一般无需临床干预, 大部分病理性黄疸的患儿可通过蓝光照射疗法、药物治疗、血浆置换等治疗方法出现好转, 但也存在部分患儿病情加重引起胆红素脑病, 进而引起肝脏、心脏及肾脏损伤, 甚至死亡等其他严重并发症^[4-5]。肝脏是人体重要的分泌代谢器官, 在机体中承担解毒、代谢、免疫以及凝血等多种生物学功能^[6], 如果出现损伤, 将导致机体代谢发生紊乱。总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转移酶 (γ -glutamyltransferase, GGT)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH)、羟丁酸脱氢酶 (hydroxybutyrate dehydrogenase, HBDH) 是提示机体肝功能是否出现损伤重要指标^[7], 故本研究通过对 TBIL 与肝功能指标的相关性进行研究, 进一步探讨 HB 对新生儿肝功能早期损伤的影响, 从而为临床诊疗提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2022 年 1 月—2022 年 12 月南京医科大学附属儿童医院收治的 191 例 HB 患儿为研究对象, 同时选取 48 例健康新生儿作为对照组, 收集患儿与健康新生儿的相关临床资料。其中男 121 例, 女 118 例, 年龄为 0~28 d。按照《实用新生儿学》第 4 版^[8] 诊断相关标准, 健康新生儿为对照组共 48 例, TBIL 水平 205.2~256.5 $\mu\text{mol/L}$ 为轻度组共 74 例, TBIL 水平 256.6~290.7 $\mu\text{mol/L}$ 为中度组共 53 例, TBIL 水平 >290.7 $\mu\text{mol/L}$ 为重度组共 64 例。4 组研究对象的临床资料进行比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

纳入标准: ① 患儿符合新生儿 HB 诊断标准, 同期健康新生儿为体检标本无其他内科疾病; ② 胎龄 ≥ 37 周, 日龄 < 28 d 的足月新生儿。

排除标准: ① 早产儿、极低体重儿; ② 孕产时发生宫内感染者; ③ 合并其他先天性或遗传性疾病者。

1.2 仪器与试剂

仪器采用德国罗氏公司生产的 Cobas 8000 c702 全自动生化分析仪及其相关配套试剂。所有

仪器试剂盒均严格按照试剂说明书进行, 仪器运行符合室内质控标准。

1.3 实验方法

239 例新生儿均于哺乳前采集静脉血 2 mL, 并立即送检, 离心后使用德国罗氏公司生产的 Cobas 8000 c702 全自动生化分析仪及其配套试剂检测 TBIL、ALT、AST、ALP、GGT、LDH 与 HBDH 水平。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件, 对数据资料进行统计分析, 通过直方图进行正态性检验, 计量资料采用 $\bar{X} \pm S$ 表示, 组间比较采用单因素 ANOVA 分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验。通过 Pearson 相关分析 TBIL 与肝功能指标 ALT、AST、ALP、GGT、LDH、HBDH 水平之间相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组新生儿 TBIL 水平比较

对照组为 (137.424 \pm 59.349) $\mu\text{mol/L}$ 、轻度组为 (232.575 \pm 16.359) $\mu\text{mol/L}$ 、中度组为 (274.336 \pm 9.481) $\mu\text{mol/L}$ 、重度组为 (338.329 \pm 39.938) $\mu\text{mol/L}$ 。4 组新生儿的 TBIL 水平差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。见图 1。

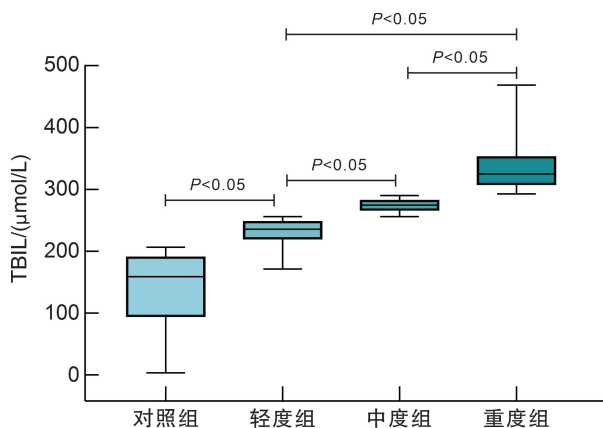


图 1 4 组新生儿 TBIL 水平比较

2.2 4 组新生儿肝功能指标比较

4 组间肝功能指标 (ALT、AST、ALP、GGT、LDH、HBDH) 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 中度组 AST、ALP、GGT、LDH、HBDH 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 重度组的 ALT、AST、GGT、LDH、HBDH 水平高于轻度组 ($P < 0.05$), 重度组的 AST、HBDH 水平高于中度组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 TBIL 与肝功能指标相关性分析

ALT、AST、GGT、HBDH、LDH 与 TBIL 水平呈显著正相关 ($P < 0.05$), 见图 2~6。而 ALP 与 TBIL 水平无相关性 ($P = 0.8452, P > 0.05$)。

表 1 4 组血清肝功能指标 ALT、AST、ALP、GGT、LDH、HBDH 水平比较

指标	对照组	轻度组	中度组	重度组	F	P
ALT	9.471±9.562	9.572±6.861	12.304±7.477	13.342±8.083 ¹⁾²⁾	3.704	0.012
AST	23.851±15.413	27.322±9.016	33.963±12.102 ¹⁾²⁾	39.303±17.631 ¹⁾²⁾³⁾	14.597	<0.001
ALP	189.891±78.614	237.692±70.060 ¹⁾	242.131±72.382 ¹⁾	238.675±74.907 ¹⁾	5.665	0.001
GGT	115.831±131.373	126.153±61.412	163.092±112.834 ¹⁾²⁾	173.634±92.095 ¹⁾²⁾	4.679	0.003
LDH	383.431±130.793	411.669±96.563	476.402±135.844 ¹⁾²⁾	504.754±105.184 ¹⁾²⁾	13.513	<0.001
HBDH	222.771±63.422	266.895±77.767 ¹⁾	291.139±82.503 ¹⁾²⁾	325.254±98.826 ¹⁾²⁾³⁾	14.868	<0.001

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$; 与轻度组比较,²⁾ $P < 0.05$; 与中度组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

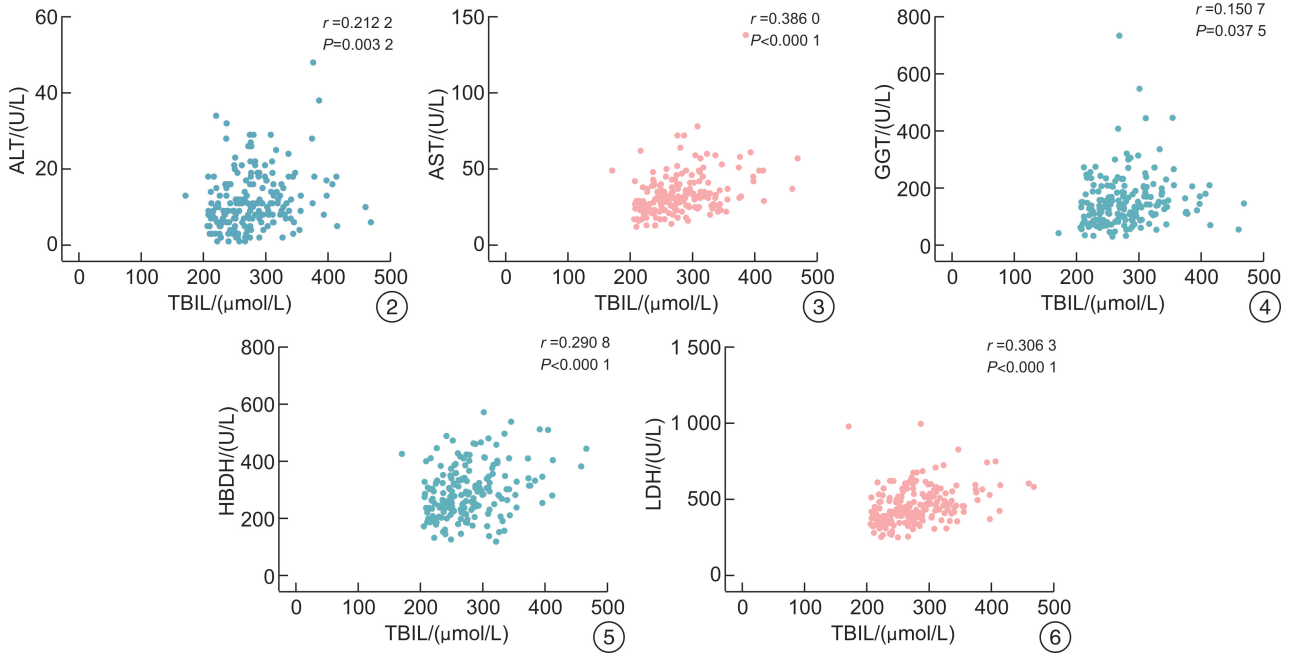


图 2 TBIL 与 ALT 水平相关性分析; 图 3 TBIL 与 AST 水平相关性分析; 图 4 TBIL 与 GGT 水平相关性分析; 图 5 TBIL 与 HBDH 水平相关性分析; 图 6 TBIL 与 LDH 水平相关性分析

3 讨论

新生儿 HB 是新生儿时期的高发疾病^[9-12],在发展中国家发病率可达 40% 以上^[1]。胆红素是体内红细胞裂解代谢后的产物,当新生儿的胆红素代谢发生紊乱以及排泄途径发生异常时,机体处理胆红素能力减弱,血液循环中的 TBIL 水平会异常升高^[13],胆红素堆积于不同的组织器官,造成组织器官不同程度的器质或功能性损伤,如穿过血脑屏障,造成大脑不可逆性损伤,以及肝脏、心脏、肾脏等的器质功能损伤^[14]。针对血清中 TBIL 水平的检测是目前诊断新生儿 HB 的首选指标^[15]。由于 HB 患儿的肝脏等器官器质功能损伤通常在早期难以被发现^[15],因此临床上需要选择相关临床检验指标,监测患儿各脏器功能,以便及时发现病情变化,能够准确采取相应治疗措施。

肝脏是机体重要的合成、分泌以及代谢器官,通常将体内的非营养物质如毒素、药物等以代谢的方式排出体外^[16-17],同时肝脏还起到合成蛋白和储存糖原等功能,如果肝细胞发生损伤,机体代谢功

能将发生紊乱^[18-21],严重的情况下,可对患儿的生命健康造成威胁。AST、ALT、GGT、ALP、HBDH、LDH 是目前国内外反映早期肝细胞损伤常用指标^[17],绝大多数的 AST 存在于肝细胞内的线粒体内,大部分的 ALT 和少部分的 AST 存在肝细胞的细胞质中^[22-23]。如果肝细胞发生损伤,肝细胞膜通透性发生改变,细胞裂解,首先从细胞溢出的是 ALT,当肝细胞严重损伤时 AST 从线粒体中溢出,造成血液循环中的 ALT 和 AST 水平异常升高^[24]。GGT 主要分布在机体的肝脏、肾脏等部位,参与机体的氨基酸以及蛋白质的合成和分泌功能^[24]。正常情况下,血液中 GGT 含量较少,HB 患儿体内常伴随肝内外胆管梗阻,GGT 的正常排泄受阻,随胆汁反流进入血液循环中,造成血液中 GGT 水平含量升高。ALP、LDH、HBDH 的水平与新生儿 HB 的病情严重程度紧密相关^[25],当肝细胞损伤,细胞膜通透性改变,细胞内物质释放入血^[26],血液中 ALP、LDH、HBDH 异常升高。本研究将 HB 患儿按照《实用新生儿学》第 4 版^[8]相关

诊断标准,将 TBIL 水平分为轻、中、重度以及对照组 4 组,研究发现,轻、中、重度以及对照组 4 组的肝功能指标 (AST、ALT、GGT、ALP、HBDH、LDH)水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时将 AST、ALT、GGT、ALP、HBDH、LDH 与 TBIL 水平的相关性进行 Pearson 相关分析,AST、ALT、GGT、HBDH、LDH 与 TBIL 水平呈显著正相关($P < 0.05$),即 AST、ALT、GGT、HBDH、LDH 会随着 TBIL 水平升高而升高,与张展等^[4]研究一致,从而提示临床中重度 HB 患儿发生肝功能损害风险更高,TBIL 越高,肝脏受损程度越深。本研究显示 ALP 与 TBIL 无相关性($P > 0.05$),与程淑一等^[27]研究不一致。研究发现对照组 < 轻度组 < 重度组 < 中度组,可能是由于样本量较少造成数据分析的误差,具体原因有待进一步扩大样本量探索研究。

综上所述,通过对 HB 患儿及时进行血清 AST、ALT、GGT、HBDH、LDH 水平检测,有助于临床及时发现患儿肝功能的早期损伤,监测病情进展情况,及时准确采取相应治疗措施。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘翠兰,熊伶俐,唐川婷. 高胆红素血症患儿肝肾功能及心肌酶血清学水平表达及临床意义[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2021,18(4):163-166.
- [2] Routray SS, Behera R, Mallick B, et al. The spectrum of hemolytic disease of the newborn: evaluating the etiology of unconjugated hyperbilirubinemia among neonates pertinent to immunohematological workup [J]. *Cureus*,2021,13(8):e16940.
- [3] 孙梅,李健. 儿童高胆红素血症[J]. 中国实用儿科杂志,2022,37(7):500-504.
- [4] 张展,管蓉,薛晓霞,等. 新生儿高胆红素血症患儿肝肾功能、心肌标志物与总胆红素的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志,2021,13(12):2047-2050,2055.
- [5] Myle AK, Al-Khattabi GH. Hemolytic disease of the newborn: a review of current trends and prospects[J]. *Pediatric Health Med Ther*,2021,12:491-498.
- [6] 孙然,侯军林,张圣强. 凝血功能在评估肝脏疾病中的临床意义[J]. 临床和实验医学杂志,2022,21(8):881-884.
- [7] 师淑锋,李晶,王孝勇. 不同严重程度高胆红素血症新生儿血清 AST、CK-MB、LDH、BUN、TBIL 水平的表达及临床意义[J]. 保健医学研究与实践,2022,19(1):72-75.
- [8] 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,2011:273.
- [9] 董青青,叶光勇. 新生儿 ABO 溶血病患儿血型及多因素分析[J]. 临床血液学杂志,2022,35(6):410-413,418.
- [10] Jie J. Effects of comfort care combined with blue-light phototherapy on neonatal jaundice and total bilirubin and high-sensitivity C-reactive protein levels [J]. *J King Saud Univ Sci*,2023,35(2):102483.
- [11] Jiang N, Qian L, Lin GK, et al. Maternal blood parameters and risk of neonatal pathological jaundice: a retrospective study[J]. *Sci Rep*,2023,13(1):26-27.
- [12] Noureldein M, Hill C, Ali A, et al. Neonatal jaundice in infants born at 37 weeks: is NICE treating too many? [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*,2023,108(5):547-548.
- [13] 李洁,戴丽凤. 血清 AST、CKMB、LDH、BUN 及 TBIL 水平表达及对高胆红素血症新生儿的临床意义[J]. 中国妇幼保健,2019,34(19):4481-4484.
- [14] Wang HY, Su M, Yang B, et al. The influence of hyperbilirubinemia on indexes of kidney function in neonates[J]. *Pediatr Nephrol*,2021,36(11):3711-3716.
- [15] Du LZ, Ma XL, Shen XX, et al. Neonatal hyperbilirubinemia management: clinical assessment of bilirubin production[J]. *Semin Perinatol*,2021,45(1):151351.
- [16] 米凯,黄锐. 尿石素 A 预处理对肝缺血再灌注损伤大鼠模型的保护作用[J]. 临床肝胆病杂志,2020,36(8):1783-1787.
- [17] 陈建丽. 肝炎肝硬化患者的肝功能检测结果分析及其临床指导价值[J]. 吉林医学,2022,43(3):808-810.
- [18] 古艳端,叶华英. 临床生化检验在肝脏疾病诊断中的应用价值探讨[J]. 临床医学工程,2021,28(10):1351-1352.
- [19] 吴晓双,安宁,陈要臻,等. 游离血红素直接致肝细胞损伤的研究[J]. 临床输血与检验,2023,25(4):444-449.
- [20] Parisse S, Gianoncelli A, Isani G, et al. Severity of hepatocyte damage and prognosis in cirrhotic patients correlate with hepatocyte magnesium depletion[J]. *Nutrients*,2023,15(11):2626.
- [21] 王姗,吴庆旺. Hepatology G 蛋白偶联胆汁酸受体 1 和半胱氨酸白三烯受体 1 的相互作用揭示胆汁酸和白三烯在药物性肝损伤中的影响机制[J]. 临床肝胆病杂志,2022,38(11):2550.
- [22] 廖月,何毅怀,罗亚文. 氧化应激在急性肝损伤中的作用[J]. 临床肝胆病杂志,2022,38(10):2402-2407.
- [23] Aasam AI, Hasan BM, Jalil RA, et al. Cord blood albumin as a predictor of neonatal jaundice[J]. *Niger J Clin Pract*,2023,26(1):55-58.
- [24] 韩东煜. 临床生化检验在肝脏疾病患者中的应用价值分析[J]. 中国现代药物应用,2019,13(19):25-26.
- [25] 王星,冯丽,王晓卫,等. 血清心肌损伤标志物在新生儿高胆红素血症中诊疗的临床意义[J]. 临床血液学杂志,2022,35(12):878-880,883.
- [26] 杨志梅. 血清 γ -谷氨酰转氨酶碱性磷酸酶总胆汁酸与高胆红素血症新生儿总胆红素水平的相关性分析[J]. 基层医学论坛,2020,24(20):2910-2912.
- [27] 程淑一. 新生儿总胆红素水平对肝肾功能及心肌酶谱的影响[J]. 临床医学,2016,36(12):104-105.

(收稿日期:2023-08-08 修回日期:2023-12-08)