

· 论 著 ·

# 肝酶诱导剂对高危儿胆红素和 脑干听觉诱发电位的影响

翟淑萍<sup>1</sup>, 孙翠芳<sup>1</sup>, 金月芳<sup>2</sup>, 卜简玲<sup>3</sup>

(上海瑞金集团医院闵行医院 1. 儿科; 2. 生化室; 3. 肌电图室, 上海 201100)

**[摘要]** 目的 探讨肝酶诱导剂早期干预对高危围产期新生儿(高危儿)胆红素水平和脑干听觉诱发电位(BAEP)的影响。方法 应用苯巴比妥、尼可刹米口服方法进行早期干预。86例高危儿随机分为干预组(Ⅲ组, 44例)和未干预组(Ⅱ组, 42例), 同时以37例正常新生儿作对照组(Ⅰ组)。结果 ①生后96hⅡ组总胆红素( $249.0 \pm 75.2$ )  $\mu\text{mol/L}$ 显著高于Ⅲ组( $181.0 \pm 54.1$ )  $\mu\text{mol/L}$  [ $t = 4.829, P < 0.01$ ], 144h此差异更加显著( $308.0 \pm 93.1$ )  $\mu\text{mol/L}$  vs ( $146.0 \pm 52.7$ )  $\mu\text{mol/L}$  [ $t = 9.985, P < 0.01$ ]。②Ⅱ、Ⅲ组BAEP异常率分别为69.1%, 18.2%, 差异有显著性意义( $\chi^2 = 22.68, P < 0.01$ )。结论 肝酶诱导剂早期干预可明显降低高危儿胆红素水平和BAEP异常率。

**[关键词]** 胆红素; 脑干听觉诱发电位; 肝酶诱导剂; 高危儿

**[中图分类号]** R444; R722.17 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2002)01-0021-04

## Effect of Liver Enzyme Inducer on Bilirubin Contents and Brainstem Auditory Evoked Potentials in High-Risk Infants

ZHAI Shu-Ping, SUN Cui-Fang, JIN Yue-Fang, et al.

Department of Pediatrics, Minhang Hospital, Shanghai Ruijin Group Hospital, Shanghai 201100, China

**Abstract:** **Objective** To study the effect of early intervention (enzyme inducer) on bilirubin contents and brainstem auditory evoked potentials (BAEP) in high-risk infants. **Methods** Eighty-six high-risk infants were randomly assigned to the treated group (Group III) and untreated group (Group II). Thirty-seven normal neonates were used as the control group (Group I). Group III neonates were given phenobarbital and nikethamide at 24 h of birth. The total bilirubin contents were assayed in Group II and Group III. The BAEP was tested in the 3 groups. **Results** ① The mean total bilirubin content of Group II [ $(249.0 \pm 75.2) \mu\text{mol/L}$ ] was much higher than that of Group III [ $(181.0 \pm 54.1) \mu\text{mol/L}$ ] at 96 h of birth ( $t = 4.829, P < 0.01$ ), and at 144 h the differences were even more significant [ $(308.0 \pm 93.1) \mu\text{mol/L}$  vs ( $146.0 \pm 52.7$ )  $\mu\text{mol/L}$ ] ( $t = 9.985, P < 0.01$ ). ② The incidence rate of abnormal BAEP was 69.1% in Group II and 18.2% in Group III. There was significant difference between the two groups ( $\chi^2 = 22.68, P < 0.01$ ). **Conclusions** Early intervention using liver enzyme inducer may reduce bilirubin contents and the rate of abnormal BAEP in high-risk infants.

**Key words:** Bilirubin; Brainstem auditory evoked potentials; Liver enzyme inducer; High-risk infant

为探索在缺乏预防性光疗条件下基层医院如何降低高危儿高胆红素血症(高胆)发病率、降低其致残率的新途径,我们对有明显高危因素影响的高危儿给予了肝酶诱导剂的早期干预,并对其总胆红素(总胆)变化、脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potentials, BAEP)改变进行监测,现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 研究对象

1999年8月~2001年1月在我院产科出生,有一种或多种高危围产因素影响的新生儿86例。胎

龄 37~43 周,平均 39 周。男婴 49 例,女婴 37 例。剖宫产 54 例,产道分娩 32 例。其中过期产、母亲贫血( $Hb<80\text{ g/L}$ )、重度妊高症、妊娠胆淤症 33 例;胎盘广泛钙化、早剥或脐带畸形、脐带绕颈 41 例;羊水过少、重度胎粪污染、胎心监护无负荷试验 $\leq 7$  分连续 3 次以上 45 例;Apgar 评分 3~7 分 36 例;头颅巨大血肿、产钳助产 26 例;红细胞增多症、足月小样儿 18 例。研究对象均为母婴同室儿,母乳喂养,91% 早期母乳不足给予暂时配方奶混合喂养。

1.2 分组

86 例高危儿随机分为未干预组(Ⅱ组)42 例和干预组(Ⅲ组)44 例,37 例足月顺产新生儿为对照组(Ⅰ组)。所有研究对象均除外耳聋家族史和母亲孕期使用耳毒药物史。Ⅱ、Ⅲ组高危因素比较差异无显著性( $P>0.05$ ),见表 1。Ⅲ组出生后 24 h 内开始口服苯巴比妥每天  $5\text{ mg/kg}$ ,尼可刹米每天  $80\text{ mg/kg}$ ,均分 2 次口服,连续 3 d 后停药。

表 1 Ⅱ、Ⅲ组高危因素比较

Table 1 Comparison of high-risk factors between Group Ⅱ and Group Ⅲ					
高危因素	例次	Ⅱ组	Ⅲ组	$\chi^2$	$P$
母亲因素	33	19	14	0.48	$>0.05$
胎盘脐带异常	41	18	23	0.61	$>0.05$
宫内窘迫	45	20	25	0.56	$>0.05$
窒息	36	17	19	0.28	$>0.05$
产伤	26	16	10	0.96	$>0.05$
新生儿因素	18	8	10	0.06	$>0.05$

1.3 检测方法

Ⅱ、Ⅲ组均于生后 48 h、96 h、144 h( $\pm 8\text{ h}$ )取静脉血  $1.5\text{ ml}$  避光保存,1 h 内送检。用日本 OLYMPUS OPTICAL 公司的 AU600 型自动生化仪测定总胆红素、谷丙转氨酶及直接胆红素。谷丙转氨酶和/或直接胆红素异常、新生儿溶血病、缺氧缺血性脑病(HIE)者剔除。3 组均于生后 5~7 d 用 NDI-200 型神经肌电仪检测 BAEP。记录电极置给声耳垂,接地电极置眉间,涂导电膏连接银质盘状电极(阻抗 $\leq 5\text{ K}\Omega$ ),通过耳机给检测耳施以短声刺激,强度  $120\text{ dB}$ ,频率 9 次/s,叠加 2 000 次。评定 BAEP 异常标准<sup>[1,2]</sup> ①波型未分化,反复刺激 3 次以上均未引出明确可辨、分化良好的波形或波形消失。②波潜伏期(PL)峰间期(IPL)延长 $\geq$ 正常组 2.5 SD。③ V/I 波幅比  $<0.5$ 。④任一双侧 PL、IPL 差值  $>0.4\text{ ms}$ 。⑤ V 波阈值  $>60\text{ dB}$ 。

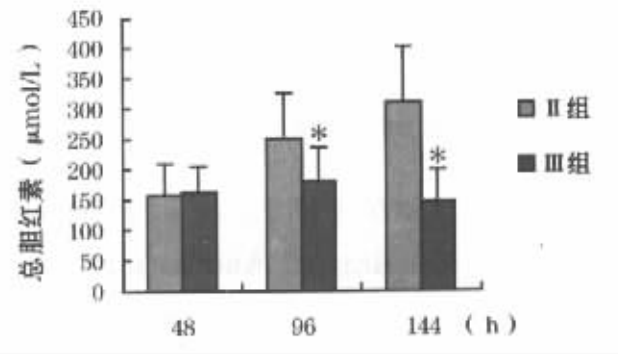
1.4 统计方法

全部资料输入计算机处理,采用 POMS 统计软件,两两均数比较用  $t$  检验,率的比较用  $\chi^2$  检验。

2 结果

2.1 Ⅱ、Ⅲ组总胆比较

Ⅱ、Ⅲ组 48 h 总胆值分别为( $159.0\pm 51.0$ ), ( $163.0\pm 40.5$ )  $\mu\text{mol/L}$ ,均大于金氏高胆预测值( $153.9\text{ }\mu\text{mol/L}$ )<sup>[3]</sup>,但两组间差异无显著性( $t=0.404$ , $P>0.05$ )。96 h 两组间出现显著差异,分别为( $249.0\pm 75.2$ )( $181.0\pm 54.1$ )  $\mu\text{mol/L}$ ( $t=4.829$ , $P<0.01$ )。144 h 两组均值差异进一步加大,分别为( $308.0\pm 93.1$ )( $146.0\pm 52.7$ )  $\mu\text{mol/L}$ ( $t=9.985$ , $P<0.01$ )。见图 1。



注:\*与Ⅱ组比较  $P<0.01$

图 1 两组总胆均值比较

Figure 1 Comparison of the mean TBIL content between Group Ⅱ and Group Ⅲ

2.2 各组 BAEP 出波率比较

表 2 各组 BAEP 出波率比较

Table 2 Comparison of the wave-rates in different groups (% ,实测耳数)				
组别	耳数	I 波	Ⅲ波	V 波
Ⅰ	74	91.9(68)	100(74)	100(74)
Ⅱ	84	79.8(67) <sup>a</sup>	92.8(78) <sup>a</sup>	88.1(74) <sup>b</sup>
Ⅲ	88	85.2(75)	97.7(86)	96.6(85) <sup>c</sup>

注:<sup>a</sup>\* 与Ⅰ组比较  $P<0.05$ ; <sup>b</sup>\* 与Ⅰ组比较  $P<0.01$ ;  
<sup>c</sup>\* 与Ⅱ组比较  $P<0.05$

Ⅰ组 I 波、Ⅲ波及 V 波出波率分别为 91.9%, 100%, 100%,与蔡方成等报道基本一致<sup>[4]</sup>。宫内急慢性缺氧、高胆因素等对高危儿 BAEP 有影响,Ⅱ组 I 波、Ⅲ波、V 波出波率分别为 79.8%, 92.8%, 88.1%,明显低于Ⅰ组,差异有显著性意义( $\chi^2=$

4.65,5.49,9.39, $P<0.01$ 或 $0.05$ )。使用肝酶诱导剂干预后,Ⅲ组 V 波出波率(96.6%)明显高于Ⅱ组( $\chi^2=4.42$ , $P<0.05$ )。见表 2。

2.3 Ⅱ,Ⅲ组 BAEP 各波异常改变

Ⅲ组经肝酶诱导剂早期干预后 BAEP 异常率明

显低于Ⅱ组。Ⅱ组 29 例出现异常,占69.1%(29/42),Ⅲ组 8 例出现异常,占18.2%(8/44),两组比较,差异有显著性意义( $\chi^2=22.68$ , $P<0.01$ )。Ⅲ组 BAEP 各波异常检出例数明显少于Ⅱ组,两组 BAEP 各波异常检出例数见表 3。

表 3 Ⅱ,Ⅲ组 BAEP 各波异常改变										
Table 3 Changes of abnormal BAEP waves between Group Ⅱ and Group Ⅲ										(例)
分组	n	PL 延长或波形异常			IPL 延长				双侧 PL,IPL V 波阈值	
		I	Ⅲ	V	I-Ⅲ	Ⅲ-V	I-V	V/I<0.5	差值>0.4 ms	>60 dB
Ⅱ	42	15	9	11	9	6	8	11	22	6
Ⅲ	44	6	3	4	2	3	2	1	4	1
$\chi^2$		5.66	3.82	7.63	5.49	1.88	4.40	10.24	19.08	4.14
P		<0.05	>0.05	<0.01	<0.05	>0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.05

2.4 随访

BAEP 异常患儿生后 5~6 个月进行随访,15 例流失。Ⅱ组 17 例随访中 7 例 BAEP 异常,为 I 波、V 波 PL 延长,I-Ⅲ波、Ⅲ-V 波 IPL 延长 2 例同时波形缺失。Ⅲ组 5 例随访中 1 例异常,为 I 波 PL 延长,I-V 波 IPL 延长。

3 讨论

新生儿肝脏葡萄糖醛酸转移酶活性仅为成人的 1%~2%,未结合胆红素不能有效地与之结合进行代谢,而缺氧、酸碱平衡失调又使其活性下降,因此易发生高胆红素血症。肝酶诱导剂苯巴比妥、尼可刹米有增加肝细胞摄取未结合胆红素的作用,并诱导肝脏葡萄糖醛酸转移酶活性,增加其对未结合胆红素的结合能力,促进胆红素代谢,但需用药 2~3 d 后方呈现疗效<sup>[5]</sup>。本文根据这一特点及新生儿黄疸高峰多在生后 4~5 d 出现的规律,对Ⅲ组高危儿生后 1~3 d 进行干预,使酶诱导效果出现在黄疸高峰前,结果 96 h Ⅲ组总胆均值显著低于Ⅱ组,144 h 差异更加显著。

目前国内对高胆的防治以光疗为主<sup>[6]</sup>,但大多数基层医院光疗主要用于对已出现明显黄疸的新生儿进行治疗,而对尚未出现明显黄疸的高危儿进行预防性光疗因涉及转科、转院、交纳医疗费、母婴分离、妨碍母乳喂养等问题存在一定困难。大多数高危儿只有在出现较严重黄疸后才能得到转科或转院治疗,也有部分患儿因交纳住院押金困难不得不放弃治疗,此时高胆则可能在原有缺氧、酸碱平衡紊乱等高危因素基础上进一步加重神经系统的损伤。肝

酶诱导剂的早期干预作用可产生在血清胆红素异常升高前,尽可能使高危儿胆红素控制在合理、安全的范围内,这对于预防胆红素脑病或亚临床型胆红素神经中毒症具有重要意义。

高胆对听力的损害是其神经毒性的一部分,也是最早最轻的损伤<sup>[7]</sup>。BAEP 阈值稳定、重复性强,是一种能早期发现听通路病变的敏感和非损伤性的检查,可检测从周围到整个听传导通路上由高胆、窒息等引起的一系列电位变化<sup>[4]</sup>。本文Ⅱ组 144 h 总胆为( $308.0\pm93.1$ ) $\mu\text{mol/L}$ ,BAEP 异常率已达 69.1%,由此可知,患儿临床上尚未出现症状时中枢听神经系统已经受到胆红素的侵害而出现电生理活动异常。表现为出波率下降,I 波、V 波 PL 延长,I-Ⅲ,Ⅲ-V,I-V 波 IPL 延长,双侧 PL,IPL 差值增大,以及 V/I 波幅比<0.5 等异常改变。Ⅲ组同期总胆为( $146.0\pm52.7$ ) $\mu\text{mol/L}$ ,BAEP 异常率为 18.2%,较Ⅱ组明显下降,提示肝酶诱导剂早期干预能有效地使高危儿总胆控制在合理安全范围,明显减少了高胆红素血症对中枢听神经系统的损伤。

新生儿窒息后可引起听通路神经细胞的缺血再灌注损伤<sup>[8]</sup>。I 波反映从耳蜗毛细胞到耳蜗神经末梢听通路对刺激同步化的结果,其异常说明围产期窒息缺氧影响了耳蜗毛细胞或耳蜗神经元的同步效应<sup>[9]</sup>。本文所涉及的高危因素主要为围产期急性缺氧损伤,虽然患儿临床未出现 HIE 表现,但Ⅱ组 I 波异常率已达 35.7%(15/42),与国内大多数关于 HIE 报道中 I 波异常率相近。Ⅲ组虽经干预无高胆出现,I 波异常率也达 13.6%(6/44),并且 BAEP 各波总异常率达 18.2%,提示围产期急性缺氧因素可对听神经造成一定程度损伤。目前国内

外关于新生儿 HIE 时 BAEP 改变的报道较多,并引起关注给予积极治疗,而对有相同围产期高危因素,临床尚未出现 HIE 表现的高危儿关注较少,这些高危儿因缺氧、酸碱平衡紊乱抑制肝酶活性又将是高胆高发人群。当然,胆红素对神经系统的影响并不是唯一因素,许多围产期高危因素如产伤、休克、缺氧、低温、酸碱平衡紊乱等均可使血脑屏障开放,使游离胆红素及白蛋白联结胆红素进入脑组织,抑制其线粒体的能量代谢<sup>[1]</sup>。本文认为 II 组 BAEP 异常率高达 69.1% 是上述综合因素对神经系统影响的结果,因此应提高对围产期急性缺氧危害的认识,作好围产期保健工作,对高危儿给予必要的干预。

总之,肝酶诱导剂早期干预可明显降低高危儿胆红素水平和 BAEP 异常率,具有免除转科转院麻烦、不增加医疗费用、不妨碍母乳喂养等优点,可用于缺乏预防性光疗条件下的高危儿高胆的早期防治。

#### [参 考 文 献]

[1] 陈兴时,张明岛. 脑干听觉诱发电位[J]. 国外医学精神病学分册,1991,18(3):129-133.

- [2] 张又祥,王家萍,卓美瑛,等. 脑干听觉诱发电位对新生儿缺氧缺血性脑病的诊断价值[J]. 中国实用儿科杂志,1998,13(4):233-234.
- [3] 金汉珍,黄德珉,官希吉. 实用新生儿学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,1997,223-224.
- [4] 蔡方成,王琳,邓惠连. 脑干诱发电位的发育规律[J]. 中华儿科杂志,1991,29(5):272-274.
- [5] Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson textbook of pediatrics[M]. 15th ed. Philadelphia:W. B. Saunders Company, 1996,496-499.
- [6] 丁国芳,朴梅花. 新生儿黄疸干预推荐草案[J]. 中华儿科杂志,2001,39(3):185-187.
- [7] Tan KL, Skurr BA, Yip YY. Phototherapy and the brainstem auditory evoked response in neonatal hyperbilirubinemia[J]. J Pediatr, 1992,120(2):306-307.
- [8] Annette M, Bernard R. Evoked Potential as predictors of outcome in NICU survivors[J]. Pediatr Neurol, 1996,14(2):189-191.
- [9] Tokuriki M. BAEP in common marmoset[J]. Electro Encephalogr Clin Neurophysiol, 1997,104(1):43-46.
- [10] Hansen TW. Bilirubin in the brain: Distribution and effect on neurophysiological and neurochemical processes[J]. Clin Pediatr, 1994,33(8):452-457.

(本文编辑:刘丽旭)

## · 消息 ·

### 全国脑血管疾病学术研讨会征文通知

为促进脑血管疾病的学术交流和提高临床医师脑血管疾病的诊治水平《国外医学神经病学神经外科学分册》编辑部、中南大学神经病学研究所和全国脑血管疾病防治研究办公室拟于2002年10月中旬在湖南省张家界市慈利县召开全国脑血管疾病学术研讨会。现将会议有关事项通知如下:

一、会议内容:学术交流和学术讲座,邀请国内知名专家举行讲座。

二、征文内容:脑血管病的发病机制研究、脑血管病的遗传学、脑血管病的临床诊断、影像学诊断及电生理研究、脑血管病的临床治疗、药物疗效观察、脑血管病的康复、脑血管病的流行病学及脑血管病的预防、诊疗经验、护理经验及临床报道。

三、征文要求:尚未公开发表的文章。全文不超过3000字,摘要800字左右,摘要请按目的、方法、结果和结论书写。来稿请注明作者姓名、所在单位及科室、地址、邮政编码、联系电话、传真和E-mail地址。来稿请在信封的左下角注明“会议征文”。稿件恕不退回,请自留底稿。大会将出版论文集并颁发论文证书,授予国家级继续教育I类学分。论文请寄《国外医学神经病学神经外科学分册》编辑部石明收,截止日期2002年7月31日。

四、学习班:研讨会期间举办全国脑血管疾病防治研究新进展学习班。

五、会务联系地址:湖南省长沙市湘雅路141号 中南大学湘雅医院《国外医学神经病学神经外科学分册》编辑部,邮政编码410008。联系人:杨期东 石明。电话:0731-4327401。E-mail:neurogxm@public.cs.hn.cn

《国外医学神经病学神经外科学分册》编辑部  
中南大学神经病学研究所  
全国脑血管疾病防治办公室