

· 临床研究 ·

碳氧血红蛋白测定对新生儿黄疸诊断的价值

蒲秀红, 李茜, 郭晓清, 安涛, 邱萌, 王晓青

(解放军总医院第309临床部儿科, 北京 100091)

【摘要】目的 探讨碳氧血红蛋白测定在新生儿黄疸诊断中的临床价值。**方法** 189例新生儿黄疸患儿(新生儿溶血病75例,感染52例,颅内出血32例,晚发母乳黄疸30例)及142例对照组患儿同步测定动脉化毛细血管血碳氧血红蛋白(COHb)和血清总胆红素(STB);溶血组予大剂量静脉免疫球蛋白治疗后测定COHb及STB,应用SAS 6.12统计软件进行处理。**结果** 溶血组COHb及STB分别为 $(3.64 \pm 0.83)\%$ 、 $330.84 \pm 77.15 \mu\text{mol/L}$,显著高于对照组的 $(2.38 \pm 0.35)\%$ 和 $130.18 \pm 32.86 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.01$);颅内出血组COHb及STB分别为 $(2.48 \pm 0.53)\%$ 、 $184.15 \pm 29.35 \mu\text{mol/L}$,高于对照组的 $(2.24 \pm 0.32)\%$ 及 $112.11 \pm 17.45 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$);感染及母乳黄疸组STB分别为 $286.71 \pm 45.66 \mu\text{mol/L}$ 、 $299.15 \pm 44.14 \mu\text{mol/L}$,显著高于对照组 $146.23 \pm 31.26 \mu\text{mol/L}$ 及 $57.33 \pm 7.83 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.01$),而COHb为 $(2.36 \pm 0.50)\%$ 及 $(1.84 \pm 0.49)\%$ 与对照组 $(2.20 \pm 0.39)\%$ 及 $(1.67 \pm 0.43)\%$ 比较,差异无显著性($P > 0.05$)。溶血性高胆红素组STB低于非溶血性高胆红素组($P < 0.01$),而COHb显著高于后者($P < 0.01$)。溶血组大剂量静脉免疫球蛋白治疗前后COHb分别为 $(3.64 \pm 0.83)\%$ 及 $(2.68 \pm 0.51)\%$,STB分别为 $330.84 \pm 77.15 \mu\text{mol/L}$ 及 $230.18 \pm 42.96 \mu\text{mol/L}$,治疗前后比较差异有显著性($P < 0.01$)。**结论** COHb测定可作为胆红素产量的指标,有助于新生儿黄疸病因诊断及指导治疗。

[中国当代儿科杂志, 2006, 8(4):291-294]

【关键词】 新生儿黄疸;碳氧血红蛋白;高胆红素血症

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2006)04-0291-04

Value of carboxyhemoglobin in the diagnosis of neonatal jaundice

PU Xiu-Hong, LI Qian, GUO Xiao-Qing, AN Tao, QIU Meng, WANG Xiao-Qing. Department of Pediatrics, 309th Clinical Division, General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Beijing 100091, China (Email:xbwang@ict.ac.cn)

Abstract: Objective To study the value of carboxyhemoglobin (COHb) in the diagnosis of neonatal jaundice. **Methods** This study consisted of 189 patients with neonatal jaundice due to hemolytic disease ($n = 75$), infectious disease ($n = 52$), intracranial hemorrhage ($n = 32$) and breast-milk feeding ($n = 30$). One hundred and forty-two neonates without pathological jaundice that were gestational age-, postnatal age- and birth weight-matched were used as the Control group. The level of arterial capillary blood COHb was detected by a 270 CO-oximeter connected to an 800 series system. Total serum bilirubin (STB) content was measured using an Abbott Spectrum CCX chemistry analyzer. The levels of COHb and STB were measured at baseline, and again in patients with jaundice due to hemolytic disease after intravenous gammaglobulin treatment for 2 days. **Results** The levels of COHb [$(3.64 \pm 0.83)\%$] and STB ($330.84 \pm 77.15 \mu\text{mol/L}$) in patients with jaundice due to hemolytic disease were significantly higher than those measured in the Control group [COHb $(2.38 \pm 0.35)\%$; STB $130.18 \pm 32.86 \mu\text{mol/L}$] ($P < 0.01$). The levels in patients with jaundice due to intracranial hemorrhage were also significantly higher than those in the Control group [COHb $(2.48 \pm 0.53)\%$ vs $(2.24 \pm 0.32)\%$; STB $184.15 \pm 29.35 \mu\text{mol/L}$ vs $112.11 \pm 17.45 \mu\text{mol/L}$; $P < 0.05$]. The patients with jaundice due to infectious disease or breast-milk feeding only demonstrated higher levels of serum STB ($P < 0.01$) while COHb levels were not different compared with the Control group. The patients with jaundice due to hemolytic disease or intracranial hemorrhage presented with hemolytic unconjugated hyperbilirubinemia and had significantly higher COHb levels and lower STB levels than those patients with nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemia (caused by breast jaundice) ($P < 0.01$). The levels of COHb [$(2.68 \pm 0.51)\%$] and STB ($230.18 \pm 42.96 \mu\text{mol/L}$) in patients with jaundice due to hemolytic disease decreased markedly after intravenous gammaglobulin treatment ($P < 0.01$). **Conclusions** The COHb level can be used as a supplementary indicator of increased bilirubin production. The elevation of COHb can be useful in the diagnosis of neonatal jaundice since COHb is elevated in hemolytic disease and intracranial hemorrhage.

[Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(4):291-294]

Key words: Neonatal jaundice; Carboxyhemoglobin; Hyperbilirubinemia

[收稿日期] 2005-11-25; [修回日期] 2006-02-28

[作者简介] 蒲秀红,女,硕士,主治医师。主攻方向:新生儿疾病。

国外学者早在 20 世纪六十年代即用内源性一氧化碳(CO)作为衡量胆红素产量的指标^[1],它对新生儿黄疸的病因诊断、高胆风险预测、选择性应用血红素加氧酶抑制剂的疗效评估等均有重要意义^[2~4],但国内此方面研究尚少。本课题旨在探讨碳氧血红蛋白测定在新生儿黄疸诊断中的临床价值。

1 资料和方法

1.1 对象

病例选自本院儿科 2003 年 1 月至 2005 年 10 月收治的常见病因所致的新生儿黄疸 189 例,胎龄 36~41 周,体重 2 500~4 050 g,男 102 例,女 87 例。母体健无吸烟史,无外源性 CO 接触史。根据黄疸病因分为以下 4 组:①新生儿 ABO 溶血组:75 例;②感染性疾病组:52 例(脐炎 27 例,败血症 12 例,脓疱疹 6 例,感染性腹泻 7 例);③颅内出血组:32 例(蛛网膜下腔出血 26 例,脑实质出血 6 例);④晚发性母乳性黄疸组^[5]:30 例。对照组 142 例为同期住院无病理性黄疸的轻症患儿,均无窒息缺氧史,无溶血性疾病,血气分析正常。男 78 例,女 64 例,胎龄、日龄、出生体重与以上病例组严格匹配。

1.2 方法

采用德国拜尔公司生产的 800 系列全自动生化血气分析仪附加的 270-血氧仪(CO-oximeter)测定 COHb。取动脉化毛细血管血 100 μ L,置于 4 $^{\circ}$ C 容器 30 min 测定,并同时作血气分析。以 COHb 占总血红蛋白(iHB)的百分比(%)表示。采用美国雅培公司的 CCX 生化自动分析仪测定静脉血 STB。病例组与对照组同步测定 COHb 及 STB。新生儿溶血组予大剂量静脉免疫球蛋白(IVIG)每日(1g/kg,1/4~6 h 静脉滴注)治疗 2 d 后测定 COHb 及 STB。

1.3 统计学处理

应用 SAS 6.12 统计学软件,进行成组资料及配对资料 *t* 检验以及同组资料相关性分析。数据采用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, $P<0.05$ 为差异有显著性。 $r>0.5$ 为正相关, $r<0.5$ 无相关性。

2 结果

189 例不同原因所致的新生儿黄疸患儿分别在 STB 达峰值时与对照组日龄匹配者同时测定 COHb 及 STB,新生儿溶血组给予大剂量 IVIG 治疗,2 d 后测定 COHb 及 STB,结果如下。

2.1 新生儿 ABO 溶血组

75 例患儿与对照组 42 例在日龄上差异无显著性($P>0.05$),溶血组 COHb 及 STB 均显著高于对照组,差异有显著性($P<0.01$),见表 1。

表 1 溶血组与对照组 COHb,STB 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	日龄	COHb(%)	STB(μ mol/L)
对照组	42	2.57 $\pm$ 1.98	2.38 $\pm$ 0.35	130.18 $\pm$ 32.86
溶血组	75	2.89 $\pm$ 1.73	3.64 $\pm$ 0.83	330.84 $\pm$ 77.15
<i>t</i>		0.9061	9.3494	16.0369
<i>P</i>		>0.05	<0.01	<0.01

2.2 感染性疾病组

52 例患儿与对照组 40 例日龄差异无显著性($P>0.05$),感染组 STB 显著高于对照组,差异有极显著性($P<0.01$),而 COHb 与对照组比较差异无显著性($P>0.05$),见表 2。

表 2 感染组与对照组 COHb,STB 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	日龄	COHb(%)	STB(μ mol/L)
对照组	40	4.20 $\pm$ 1.20	2.20 $\pm$ 0.39	146.23 $\pm$ 31.26
感染组	52	4.31 $\pm$ 1.07	2.36 $\pm$ 0.50	286.71 $\pm$ 45.66
<i>t</i>		0.4585	1.7602	19.6539
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.01

2.3 颅内出血组

出血组 32 例与对照组 30 例日龄差异无显著性($P>0.05$),出血组 COHb 与 STB 均高于对照组,差异有显著性($P<0.05$; <0.01),见表 3。

表 3 出血组与对照组 COHb,STB 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	日龄	COHb(%)	STB(μ mol/L)
对照组	30	1.50 $\pm$ 1.20	2.24 $\pm$ 0.32	112.11 $\pm$ 17.45
出血组	32	1.62 $\pm$ 1.02	2.48 $\pm$ 0.53	184.15 $\pm$ 29.35
<i>t</i>		0.4182	2.1143	14.52
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.01

2.4 复发性母乳性黄疸组

母乳性黄疸患儿 30 例与对照组 30 例日龄差异无显著性($P>0.05$),母乳性黄疸组 STB 显著高于对照组,差异有极显著性($P<0.01$),但 COHb 与对照组比较差异无显著性($P>0.05$),见表 4。

表 4 母乳组与对照组 COHb,STB 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	日龄	COHb(%)	STB(μ mol/L)
对照组	30	17.56 $\pm$ 4.40	1.67 $\pm$ 0.43	57.33 $\pm$ 7.83
母乳组	30	18.79 $\pm$ 4.12	1.84 $\pm$ 0.49	299.15 $\pm$ 44.14
<i>t</i>		1.0989	1.9512	14.51
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.01

2.5 溶血性高间接胆红素血症组与非溶血性高间接胆红素血症组 STB 及 COHb 比较

溶血性高间胆组(溶血组及颅内出血组)STB 与 COHb 正相关($r = 0.84892, P < 0.01$),非溶血性高间胆组(母乳性黄疸组)STB 与 COHb 无相关性($r = 0.2412, P > 0.05$)。溶血性高间胆组 STB 低于非溶血性高间胆组,而 COHb 显著高于非溶血性高间胆组($P < 0.01$),见表 5。

表 5 两组 STB 及 COHb 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	日龄	COHb(%)	STB($\mu\text{mol/L}$)
溶血性高间胆组	107	2.25 ± 1.28	3.06 ± 0.68	257.50 ± 53.25
非溶血性高间胆组	30	18.79 ± 4.12	1.84 ± 0.49	299.15 ± 44.14
<i>t</i>		34.6036	9.1513	3.9094
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

2.6 溶血组 IVIG 治疗前后比较

新生儿 ABO 溶血组在 IVIG 治疗后 COHb 及 STB 均显著低于治疗前,配对资料 *t* 检验差异有极显著性($P < 0.01$),见表 6。

表 6 溶血组 IVIG 治疗前后 COHb,STB 比较

组别	例数	日龄	COHb(%)	STB($\mu\text{mol/L}$)
治疗前	75	2.89 ± 1.73	3.64 ± 0.83	330.84 ± 77.15
治疗后	75	4.89 ± 1.73	2.68 ± 0.51	230.18 ± 42.96
<i>t</i>		8.1398	34.899	24.72
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

新生儿黄疸是新生儿期常见病,我国(除南方地区外)常见病因有血型不合溶血,细菌感染,出血(颅内、蛛网膜下腔或其他部位)或大血肿,母乳等^[5]。但从胆红素水平看,胆红素产生及结合失衡,即胆红素产量的增加及/或胆红素清除减少,是导致高胆的主要原因^[6]。胆红素产量在短期内快速增加(如新生儿溶血病)可导致胆红素脑病即核黄疸,患儿可致残或死亡,应高度重视并及早干预。而母乳性黄疸即使血清胆红素高出安全范围很多时发生胆红素脑病的几率也不大。故及早明确高胆主要原因是否为胆红素产量增加对其病因诊断及指导治疗有重要意义。人类内源性 CO 主要通过依赖还原型辅酶 II(NADPH)和细胞色素 P450 的血红素加氧酶(HO)催化的血红素分解产生的^[7]。HO 降解血红素产生胆绿素、铁,并释放与胆绿素等当量的

CO,产生的胆绿素很快被胆绿素还原酶还原为胆红素,而 CO 与血红蛋白(Hb)结合以碳氧血红蛋白(COHb)形式沿血循环转运到肺,COHb 分解释放的 CO 随呼气排出。故稳定状态下,COHb 水平与经肺呼出的 CO 是平衡的,测定血液中的 COHb 及潮气末 CO(end-tidal CO, ETCO)都可以间接反映体内胆红素的产量。近年来国外学者亦多采用测定血液中的 COHb 浓度及 ETCO 作为衡量胆红素产量的指标。如 Kaplan 等^[8,9]及 Jalloh 等^[10]在研究 G-6-PD 缺陷患儿高胆原因时分别用 ETCO 及血中 COHb 浓度来评估溶血及反应胆红素产量。Stevenson^[11]报道通过测定足月儿(30 ± 6)h 时的 STB 和 ETCO 来预测高胆,两者结合可鉴别新生儿黄疸是由胆红素产量增加(如溶血)所致还是由于胆红素清除降低(结合障碍)所致,其高胆的阳性预测值为 6.4%,阴性预测值为 99%。碳氧血红蛋白测定的常用方法有两种:气相色谱法^[12]及分光光度法^[13]。前者最为准确和特异,但技术要求较高,操作复杂,难以在临床推广;后者操作方法简便,取血少,创伤小,可用于动态观察 COHb 的变化,在 1.5%~10% 范围内与气相色谱法有密切相关性($r = 0.98, P < 0.01$),可在临床推广。本研究即应用此法测定 COHb。

本研究中,各组常见病因所致的新生儿黄疸患儿 STB 较对照组均明显增加,但新生儿溶血病 COHb 增高最为显著,说明在血管内溶血情况下胆红素产量的增多是引起高胆的主要原因。新生儿颅内出血及蛛网膜下腔出血患儿 COHb 与 STB 均高于对照组,差异有显著性($0.01 < P < 0.05$),但与新生儿溶血病相比,增高程度较低。说明血管外溶血情况下胆红素产量是增多的,但不如血管内溶血时明显。可能与出血量多少也有关系,有待进一步研究。感染性黄疸患儿 COHb 与对照组比较差异无显著性。提示此时的胆红素增高并非其产量的增多,而可能与感染所致肝酶损伤、胆汁淤积等胆红素摄取、结合、排泄障碍有关。本组病例重症感染病例少,且日龄为 4.31 ± 1.07 d,为新生儿生理性黄疸高峰期,对结果评判有影响,有待进一步研究。目前认为母乳中的 β -葡萄糖醛酸苷酶活性增高致肠肝循环增加是母乳性黄疸的相关因素^[5],本研究中母乳性黄疸患儿 COHb 与对照组比较差异无显著性。提示此时的胆红素产量无增多。以上结论与王慧欣^[14]研究结果一致。Hintz 等^[15]测定母乳及人工喂养两组黄疸小儿(除外其他病理性黄疸)生后 72 h 左右的 STB 值及 ETCO 值,母乳喂养组 STB 值显著高于人

工喂养组,但两组的 ETCO 值差异无显著性,提示母乳喂养小儿的黄疸不是由于胆红素产量增加所致。本研究还对溶血性高间接胆红素血症组(溶血组及出血组)及非溶血性高间接胆红素血症组(母乳组) STB 及 COHb 分别进行了组内的相关性比较及组间的差异性比较,结果显示,溶血性高间胆组 STB 与 COHb 正相关,非溶血性高间胆组 STB 与 COHb 无相关性。本组患儿中非溶血性高间胆组即母乳黄疸组 STB 高于溶血性高间胆组即溶血组和出血组(可能与母乳性黄疸较重时才来就诊及溶血及出血者诊断较早、治疗较早有关),而 COHb 却显著高于非溶血性高间胆组。此结果亦提示 COHb 测定可作为反应溶血及胆红素产量增加的指标;母乳性黄疸时胆红素产量的增加不是其高胆的主要原因。

新生儿溶血病时胆红素产量短期内明显增高,易致胆红素脑病,应尽早给予积极治疗。大剂量静脉免疫球蛋白可以封闭单核巨噬细胞系统的 Fc 受体,使被抗体致敏的红细胞不能或延迟破坏,从而减轻溶血。故应对新生儿溶血病患者尽早使用大剂量 IVIG 进行干预,以防发生胆红素脑病及降低换血率。Ergaz 等^[16]的研究发现新生儿溶血病在用大剂量静脉免疫球蛋白治疗后 COHb 迅速下降了 30% ~ 40%,证实其疗效可靠。本研究中,溶血组患儿经 IVIG 治疗后 COHb 及 STB 均显著低于治疗前,亦证实其疗效可靠。此外 Vreman 等^[4]通过测定呼气末 CO 的肺排出率(carbon monoxide excretion, VeCO)用动物实验证实锌原卟啉 ZnPP(Zinc protoporphyrin)能有效抑制 HO 活性,有望用于新生儿溶血病的治疗。

根据以上研究结果,COHb 测定可作为胆红素产量的指标,有助于新生儿黄疸病因的诊断及指导治疗。COHb 的增高多提示溶血,应尽早使用大剂量 IVIG 进行干预。而感染、母乳等因素所致黄疸 COHb 增加不明显,则应给予蓝光照射、肝酶诱导剂、促进肠肝循环等治疗方法。临床上新生儿黄疸还有部分原因不明,此时测定 COHb 也有助于判断是否存在胆红素产量的增高从而指导治疗。

[参 考 文 献]

[1] Fallstrom SP. Endogenous formation of carbon monoxide in new-

- born infants. IV. On the relation between the blood carboxyhaemoglobin concentration and the pulmonary elimination of carbon monoxide [J]. *Acta Paediatr Scand*, 1968, 57(4): 321-329.
- [2] Stevenson DK, Dennery PA, Hintz SR. Understanding newborn jaundice [J]. *J Perinatol*, 2001, 21(Suppl 1): S21-24.
- [3] Valas T. Problems with prediction of neonatal hyperbilirubinemia [J]. *Pediatrics*, 2001, 108(1): 175-177.
- [4] Vreman HJ, Rodgers PA, Stevenson DK. Zinc protoporphyrin administration for suppression of increased bilirubin production by iatrogenic hemolysis in rhesus neonates [J]. *J Pediatr*, 1990, 117(2Pt1): 292-297.
- [5] 邵肖梅. 新生儿黄疸. 见: 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第7版 上册. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 438-439.
- [6] Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, Rubaltelli FF, Vilei MT, Vreman HJ, et al. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice [J]. *Pediatrics*, 2002, 110(4): e47.
- [7] Maines MD. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1997, 37: 517-554.
- [8] Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, Hoyer J D, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia among African American, glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates [J]. *Pediatrics*, 2004, 114(2): e213-e219.
- [9] Kaplan M, Muraca M, Vreman HJ, Hammerman C, Vilei MT, Rubaltelli FF, et al. Neonatal bilirubin production-conjugation imbalance: effect of glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline prematurity [J/OL]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2005, 90(2): F123-127.
- [10] Jalloh S, Van Rostenberghe H, Yusoff NM, Ghazali S, Nik Ismail NZ, Matsuo M, et al. Poor correlation between hemolysis and jaundice in glucose 6-phosphate dehydrogenase-deficient babies [J]. *Pediatr Int*, 2005, 47(3): 258-261.
- [11] Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BWY, Wong RJ, Vreman HJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants [J]. *Pediatrics*, 2001, 108(1): 31-39.
- [12] Hayde M, Widness JA, Pollak A, Kohlhauser-Vollmuth C, Vreman HJ, Stevenson DK. Rhesus isoimmunization increased hemolysis during early infancy [J]. *Pediatr Res*, 1997, 41(5): 716-721.
- [13] Mahoney JJ, Vreman HJ, Stevenson DK, Van Kessel AL. Measurement of carboxyhemoglobin and total hemoglobin with five specialized spectrophotometers (CO-oximeters) in comparison with reference methods [J]. *Clin Chem*, 1993, 39(8): 1693-1700.
- [14] 王慧欣, 吴明昌, 王亚娟, 林影, 杨彩云, 钟雁, 等. 新生儿黄疸中碳氧血红蛋白检测的临床应用研究 [J]. *新生儿科杂志*, 2003, 18(6): 241-243.
- [15] Hintz SR, Gaylord TD, Oh W, Fanaroff AA, Mele L, Stevenson DK, et al. Serum bilirubin levels at 72 hours by selected characteristics in breastfed and formula-fed term infants delivered by cesarean section [J]. *Acta Paediatr*, 2001, 90(7): 776-781.
- [16] Ergaz Z, Gross D, Bar-Oz B, Peleg O, Arad I. Carboxyhemoglobin levels in neonatal immune hemolytic jaundice treated with intravenous gammaglobulin [J]. *Vox Sang*, 1995, 69(2): 95-99.

(本文编辑: 吉耕中)