

新生儿高胆红素血症光疗的副作用

熊涛 综述 唐军 母得志 审校

(四川大学华西第二医院儿科/妇儿疾病与出生缺陷教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

[摘要] 自上世纪50年代以后,蓝光被广泛使用于新生儿高胆红素血症的治疗中。新生儿光疗可有效降低血清未结合胆红素,预防胆红素脑病的发生,极大地降低了交换输血疗法的使用频率。普遍认为光疗副作用轻微并且容易控制。但是最近研究提供了光疗副作用的新证据。光疗近期副作用包括影响母婴互动、体温失衡和水分丢失、电解质紊乱、生理节律紊乱和青铜症等。此外,光疗可能与黑素痣和皮肤癌、动脉导管未闭、视网膜损伤及成年生殖能力受损等远期副作用相关。因此,需要制定完善的循证指南,发展包括光导纤维光毯和发光二极管在内的新设备,以及光疗替代制剂,并在此基础上探讨个体化治疗,以最大程度减少光疗副作用。

[中国当代儿科杂志,2012,14(5):396-400]

[关键词] 高胆红素血症;光疗;副作用;新生儿

[中图分类号] R722.17 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)05-0396-05

Side effects of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia

XIONG Tao, TANG Jun, MU De-Zhi. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Chengdu 610041, China (Mu D-Z, Email: dezhimu@yahoo.com)

Abstract: Blue light has been widely used for the treatment of neonatal hyperbilirubinemia since the 1950s. Neonatal phototherapy can decrease plasma unconjugated bilirubin level, thus preventing bilirubin encephalopathy, and greatly reduces the exchange transfusion rate. Generally, it is accepted that the side effects of neonatal phototherapy are not serious and seem to be well controlled, however recent research has provided new evidence. The short-term side effects of phototherapy include interference with maternal-infant interaction, imbalance of thermal environment and water loss, electrolyte disturbance, bronze baby syndrome and circadian rhythm disorder. In addition, phototherapy may be associated with some long-term side effects such as melanocytic nevi and skin cancer, allergic diseases, patent ductus arteriosus and retinal damage. Therefore, it is necessary to develop evidence-based guidelines, new light devices and alternative agents, as well as individualized treatments, to minimize the side effects of phototherapy.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(5):396-400]

Key words: Hyperbilirubinemia; Phototherapy; Side effect; Newborn

新生儿期黄疸的发生率很高,约60%足月儿,80%早产儿在生后第1周出现肉眼可见黄疸。在生后1月时,10%的母乳喂养儿黄疸仍然持续^[1]。新生儿黄疸最常见的类型是高未结合胆红素血症,过量的未结合胆红素可穿过血脑屏障而导致胆红素脑病,遗留永久性神经损伤。蓝光治疗(光疗)作为一种无创的治疗手段,已成为治疗新生儿黄疸的首选措施。光疗的主要作用位点在皮肤及皮下微循环,可通过异构和氧化作用把未结合胆红素转化为可溶性产物。传统观点认为,光疗只有很少的近期副作用,是一种无害的疗法。但近年研究发现,光疗可能

具有一系列副作用,甚至认为高强度光疗可能增加超低体重儿的死亡率^[2]。因此,关注光疗副作用和规范光疗应用,具有重要的临床意义。

1 光疗的近期副作用

1.1 影响母婴互动

光疗使母婴分隔,影响母婴情感关系建立。对于婴儿,可影响其行为,包括视觉和听觉定向功能,引起过度激惹。对于父母,可引起焦虑以及出院后对婴儿的过度关切,增加婴儿生后第1年内门诊就

[收稿日期]2011-10-02;[修回日期]2011-10-31

[基金资助]国家杰出青年科学基金(30825039);国家自然科学基金(30973236,31171020);长江学者和创新团队发展计划项目(IRT0935)。

[作者简介]熊涛,男,博士,主治医师。

医次数^[3]。因此,除新生儿重度黄疸而需持续光疗的情况外,可以在喂养时间中断光疗,以进行母乳喂养,家属探视和抚触以促进母婴互动。

1.2 体温失衡和水分丢失

传统光疗会改变婴儿的热环境,导致不感失水增加、低/高体温和脱水^[4]。此外,患儿可能由于光疗引起腹泻而增加胃肠道失水。一项随机对照试验证实,对于发生重度黄疸的足月患儿,液体补给可以减少交换输血的风险和光疗的持续时间。因此,患儿光疗中需要紧密监测体温,并补充适当的液体^[5]。

1.3 电解质紊乱—低钙血症

光疗可导致新生儿血清总钙和离子钙水平下降,在早产儿尤为明显。这一效应可能与尿钙排出增加相关。此外,低钙血症也可能与光疗抑制松果体褪黑素分泌相关。褪黑素可通过调控下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴。光疗时,经颅光线以剂量依赖的方式抑制脑内松果体的褪黑素分泌,继而导致皮质激素水平增加,钙吸收减少,促进低钙血症发生。不过,光疗后低钙血症的新生儿很少出现临床症状,几乎所有低钙血症患儿在光疗结束后24 h内,血清钙恢复正常^[6]。

1.4 生理节律紊乱

Chen等^[7]研究新生儿高胆红素血症中光疗对外周血单核细胞生理节律基因表达情况,他们发现光疗显著增加Cry1基因表达,降低血清褪黑素水平,改变正常的黑夜—白昼节律,最终导致新生儿异常行为,如频繁哭闹、易激惹等。该研究证明了光疗对生理节律的影响,提示在情况允许时,应根据婴儿正常生理节律合理安排光照时间。

1.5 青铜症

青铜症是发生在新生儿光疗中的一种少见并发症,其原因是结合胆红素增高(胆汁淤积)^[8]。青铜症的病因尚未完全明确,铜—原卟啉代谢紊乱和先天性胆道发育不良可能参与其发病。发生青铜症的结合胆红素阈值尚未被确定,只有部分高结合胆红素血症的患儿在光疗时会发生青铜症。通常情况下,青铜症被视为无害,光疗停止后皮肤着色会逐渐恢复正常^[9]。也有研究认为,青铜症是胆红素脑病的额外风险因素,可能与铜—原卟啉代谢紊乱所引起的白蛋白结合胆红素障碍有关。因此,接受光疗的混合性高胆红素血症(结合胆红素和未结合胆红素同时增高)患儿,需进行紧密监测,以防止青铜症以及胆红素脑病的发生^[10]。

2 光疗的远期副作用

2.1 光疗与黑素痣、黑素瘤和皮肤癌

过量日光暴露可促进黑素痣和黑素瘤的发生,因此,新生儿未成熟皮肤在接受大剂量光照后是否会增加黑素痣、黑素瘤和皮肤癌的发生率是值得关注的问题。黑素细胞定位于真皮,据推测真皮可吸收60%的蓝光辐射,因此黑素细胞容易受到蓝光辐射影响。加之新生儿皮肤抗氧化能力较弱,免疫防御机制不完善,增加了皮肤的易损性^[11]。蓝光可直接诱导氧自由基产生,导致细胞线粒体和胞核DNA损伤,促进皮肤癌的进展^[12-13]。此外,传统蓝光光源可能发射出一小部分紫外光^[14],增加黑素瘤风险。

黑素痣计数被视为预测黑素瘤的重要指标。已有相关临床试验证实光疗增加黑素痣数量。光疗与黑素痣,尤其是2~5 mm大小黑素痣高度相关^[11]。有研究表明,新生儿期接受光疗的747个儿童中,光疗可显著增加不典型痣的发生率^[15]。研究同卵双胞胎发现,双胎之中接受光疗患儿中普通痣和不典型痣的数量,明显高于未接受光疗的另一儿童^[16]。

目前尚无临床证据支持光疗导致皮肤癌发生。Berg等^[17]采用病例对照研究比较30位黑素瘤患儿和120名健康儿童,发现黑素瘤患儿均无接受光疗历史,可能光疗并非黑素瘤的高危因素。此外,有研究回顾性分析了5868例新生儿期光疗暴露的成人(平均随访时间24年)发现,光疗并未增加黑素瘤发生率,光疗个体中也无鳞癌和基底细胞癌等其他类型皮肤癌发生^[18]。

上述研究存在一定的偏倚风险,如结果的评估未采用盲法,样本数量过小,缺乏蓝光辐射量的测定,存在遗传和日光暴露等混杂因素,均影响光疗与黑素痣或皮肤癌的最终关系作出结论。今后的研究尚需全面考虑以下因素:首先,当前的相关研究均在白种人进行,而非白种人中的研究几乎空白。其次,随访观察时间也需延长。皮肤癌在30岁以前发病率相对较低,而当前研究随访不足30年,因此不足以排除光疗增加皮肤癌的可能性。此外,早产儿皮肤更不成熟,接受的光疗时间也更长,应对早产儿进行单独的研究。

2.2 光疗与变应性疾病

随着变应性疾病如哮喘、过敏性鼻炎等患病率不断上升,当前研究关注于生命早期事件对于免疫系统发育的影响^[19]。正常的免疫功能是由平衡的

体液免疫和细胞免疫所构建的。两种 T 淋巴细胞对维持该平衡至关重要: Th1 细胞刺激细胞免疫而 Th2 细胞促进体液免疫。正常情况下, 新生儿期免疫系统由 Th2 免疫反应向 Th1 转化。研究发现, 在生命早期, 光疗可能引起 Th2/Th1 转换障碍而引起儿童期免疫疾病。其可能的机制包括: 光疗可调节新生儿细胞因子平衡, 如增加肿瘤坏死因子 α , 白介素 1 β 水平, 降低白介素 6 水平而影响 T 细胞分化^[20]; 光疗可直接损伤黄疸新生儿淋巴细胞 DNA, 影响调控 Th2/Th1 转换的相关基因^[12, 21]。光疗对于免疫系统的影响也可能与降解胆红素有关。未结合胆红素可以抑制补体激活, 阻止白细胞迁移。新生儿期胆红素水平的增高具有抗氧化应激和促进 Th2/Th1 转化的作用^[22]。因此, 光疗可能影响生理情况下胆红素代谢而引起免疫系统功能失调。

瑞典的两项大样本回顾性研究发现, 光疗和/或黄疸是口服药物治疗的哮喘患儿 ($OR = 1.30$; $95\% CI: 1.16 \sim 1.47$) 和住院治疗的哮喘患儿 ($OR = 1.27$; $95\% CI: 1.08 \sim 1.50$) 的危险因素^[23-24]。最近一项超过 30 年随访的研究发现, 光疗与过敏性鼻炎和结膜炎相关^[22]。值得注意的是, 这些研究结果均来自于回顾性研究, OR 值相对较低, 最终结论尚需严格设计的随机对照试验来确证。

2.3 光疗与动脉导管未闭

蓝光可穿透极低出生体重儿的胸壁, 通过激活钙离子依赖钾通道而松弛心血管系统平滑肌^[25]。此外, 光疗后异常的血流动力学改变也是引起动脉导管未闭 (PDA) 的重要危险因素。一方面, 光疗可以通过改变心率和心输出量影响心脏功能; 另一方面, 光疗可减小平均动脉压, 增加外周血流量^[26]。心血管功能和血液动力学稳态的改变可最终影响动脉导管的关闭。Barefield 等^[27] 研究发现, 在 295 例超低出生体重儿中, 接受光疗患儿中 PDA 的发生率 (76%) 显著高于未行光疗治疗的患儿 (53%)。在 27 例小于 32 周早产儿中, 光疗前动脉导管均已关闭, 光疗后超过 50% 患儿动脉导管重新开放^[28]。由于 PDA 的发生与多种因素相关, 进一步研究尚需明确光疗与早产儿 PDA 的关系是否存在其他混杂因素。

2.4 光疗与视网膜损伤

降解胆红素最有效的蓝光波长可直接损伤视网膜细胞。早产儿未成熟的视网膜细胞暴露于蓝光时, 光子吸收显著增多, 细胞死亡率显著增加^[29]。此外, 氧自由基增多在早产儿视网膜病 (retinopathy of prematurity, ROP) 中发挥着重要的作用^[30]。故被

视为抗氧化剂的未结合胆红素, 可能抑制 ROP 的发生。新生儿接受光疗时, 蓝光在降解胆红素的同时, 客观上也降低了机体抗氧化能力。已有研究证实, 接受蓝光治疗的患儿视网膜和血清中的氧自由基水平显著增加^[31]。另一方面, 早产儿抗氧化能力弱于足月儿。在此基础上, 光疗降低了早产儿本来较弱的抗氧化能力, 促进了 ROP 的发展。

在一项纳入 128 例超低出生体重儿 (出生体重 ≤ 800 g 且胎龄 ≤ 27 周) 的回顾性研究中, 15 例患儿由于 ROP 而发生严重的视觉缺失。视觉缺失与降低的血清胆红素峰值和延长的光疗时间 ($OR = 1.17$; $95\% CI: 1.02 \sim 1.33$) 相关^[32]。另一项研究发现, 出生体重 1000 ~ 2000 g 或者胎龄 < 34 周的早产儿中, ROP 患儿接受的光疗时间显著长于非 ROP 患儿^[33]。最近, Ebrahim 等^[34] 研究也发现, 在 173 例新生儿中 (出生平均体重 1680 g, 平均胎龄 32.2 周), 光疗与 ROP 发生紧密相关 ($OR = 2.405$; $95\% CI: 1.04 \sim 5.59$)。

2.5 光疗与生殖能力受损

新生儿期光疗是否会导致睾丸中精子 DNA 损伤, 影响成年个体生殖能力是值得关注的问题。在新生儿期接受持续 72 h 光疗的大鼠模型中, 尽管成年大鼠的睾丸 DNA 指数 (代表 DNA 损伤/恶性改变) 未改变, 但大鼠生殖能力受损。其曲细精管发生明显变性退化, 输精管直径改变。代表生殖能力的 3 个指数, 包括每个曲细精管中精原细胞数量, 曲细精管生育力指数和支持细胞指数, 均显著下降^[35]。迄今为止, 在新生儿中尚未开展相关临床试验。因此, 在临床工作中, 新生儿光疗时为增加暴露皮肤而减少尿布面积的方法需改进。

3 最小化光疗副作用

尽管光疗在新生儿黄疸患儿中的应用已经超过半个世纪, 光疗的确切机制尚未完全明确。此外, 受限于长期随访研究的缺乏, 光疗可能的远期副作用不能被排除。另一方面, 由于高胆红素血症可导致严重的神经系统后遗症, 故光疗仍然是治疗新生儿黄疸的首选。

国际上对开始光疗的阈值尚未达成共识, 其应用存在非常大差异, 尤其是在早产儿中。一些专家认为高胆红素血症在无并发症的健康新生儿中被过度治疗, 同时另外专家怀疑按照推荐的光疗指南是否足以阻止超低体重儿胆红素脑病的发生。由于界定发生胆红素脑损伤的危险很困难, 为阻止胆红素

脑病的发生,预防性光疗被新生儿医生过多的使用,可能导致许多不必要的光照辐射。当前使用光疗最好的策略,是遵循权威的指南,同时考虑光疗潜在的风险。

尽管胆红素脑病的发生与总胆红素水平相关,但是如果仅采用总胆红素值预测核黄疸,检验敏感度高但特异性低。研究发现,游离胆红素(未与白蛋白结合胆红素)也在胆红素脑病的发病中起着重要的作用。游离胆红素水平与中枢神经系统内胆红素水平紧密相关,可预测胆红素的神经毒性和发生胆红素脑病的风险^[36]。由于当前指南几乎都是基于总胆红素水平,因此新的循证指南应整合考虑总胆红素和游离胆红素水平以预测核黄疸的发生风险,在确保患儿安全的情况下减少不必要的光疗应用。

理论上,光疗的副作用与辐射量有关。迄今为止,国内外尚无测量光疗辐射量的标准方法。因此,需要使用标准的测量仪器检查光疗辐射强度,同时计算患儿暴露皮肤的面积和接受光疗的时间,以确定其辐射量^[37]。

3.1 光疗新设备

光导纤维光毯是一种新型的光疗设备。由于蓝光直接从包裹患儿的光学纤维传输到患儿躯干,因此可以避免如视网膜损伤、ROP等副作用,可作为传统光疗的一种安全替代疗法。但是,光导纤维光毯辐射效率低,不能单独用于重度黄疸患儿^[38]。发光二极管作为一种新型光源,已被用于光疗设备中。发光二极管产热低,可以避免新生儿体温过高和水分丢失^[4]。

3.2 光疗替代制剂

金属卟啉、氯贝特和苯巴比妥等一些药物,可以减少新生儿黄疸对光疗的依赖性。金属卟啉类是胆红素生成中限速酶-血红素加氧酶的竞争性抑制剂,可抑制过多未结合胆红素的生成,被美国新生儿学会视为一种有希望的治疗方法^[39]。氯贝特是一种葡萄糖苷酸基转移酶诱导剂,可以加速胆红素的降解排泄。在法国和伊朗,儿科医师已陆续在早产儿和足月儿中分别开展了一些小样本的氯贝特临床试验,其降低胆红素的作用已得到证实^[40]。在亚洲,另一种葡萄糖苷酸基转移酶诱导剂-苯巴比妥钠,被较多的使用在黄疸新生儿中。研究发现,预防性苯巴比妥疗法降低总胆红素水平,但不能减少光疗的使用。此外,苯巴比妥在早产儿中使用可能引起嗜睡和增加机械通气的风险^[41]。以上各种药物的临床试验,由于随访时间较短,样本量较小,这些药

物使用的安全性和有效性尚需严密设计的大样本随机对照试验证明。

3.3 个体化治疗

基因环境交互作用在新生儿黄疸治疗中起着重要的作用。一方面,在新生儿不同个体中,高胆红素血症和胆红素脑病的发生风险具有很大的差异。另一方面,不同肤色的皮肤,对于光照有不同的反应性。这是因为皮肤颜色主要由黑色素所决定,黑色素可以降低光线的穿透性。黑色皮肤中黑色素含量高,因此黑色皮肤的新生儿可能需要更强的光疗辐射。

真正个性化的光疗,需充分考虑患儿的个体特征和光疗风险。个体基因和表型的研究将促进合理管理新生儿黄疸,避免光疗的过度使用。个体化的光疗如间断/连续光疗,高剂量/低剂量光疗,以及不同类型的光源选择,应该在临床应用中考虑。患儿的胎龄、遗传学特征、黄疸严重程度也需要被仔细分析。为了达到真正的个体化治疗,持续的临床前实验和后续的多中心随机对照试验仍需广泛地开展。

[参 考 文 献]

- [1] Rennie J, Burman-Roy S, Murphy MS. Neonatal jaundice: summary of NICE guidance[J]. *BMJ*, 2010, 340: c2409.
- [2] Morris BH, Oh W, Tyson JE, Stevenson DK, Phelps DL, O'Shea TM, et al. Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(18): 1885-1896.
- [3] Usatin D, Liljestrand P, Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Effect of neonatal jaundice and phototherapy on the frequency of first-year outpatient visits[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(4): 729-734.
- [4] Kumar P, Murki S, Malik GK, Chawla D, Deorari AK, Karthi N, et al. Light emitting diodes versus compact fluorescent tubes for phototherapy in neonatal jaundice: a multi center randomized controlled trial[J]. *Indian Pediatr*, 2010, 47(2): 131-137.
- [5] Mehta S, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia[J]. *J Pediatr*, 2005, 147(6): 781-785.
- [6] Hooman N, Honarpisheh A. The effect of phototherapy on urinary calcium excretion in newborns[J]. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20(9): 1363-1364.
- [7] Chen A, Du L, Xu Y, Chen L, Wu Y. The effect of blue light exposure on the expression of circadian genes: bmal1 and cryptochrome 1 in peripheral blood mononuclear cells of jaundiced neonates[J]. *Pediatr Res*, 2005, 58(6): 1180-1184.
- [8] De Luca D, Picone S, Fabiano A, Paolillo P. Images in neonatal medicine. Bronze baby syndrome: pictorial description of a rare condition[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2010, 95(5): F325.
- [9] McDonagh AF. Bilirubin, copper-porphyrins, and the bronze-baby syndrome[J]. *J Pediatr*, 2011, 158(1): 160-164.
- [10] Bertini G, Dani C, Fonda C, Zorzi C, Rubaltelli FF. Bronze baby syndrome and the risk of kernicterus[J]. *Acta Paediatr*, 2005, 94

- (7): 968-971.
- [11] Matchard E, Le Henaff A, Sanders A, Leguyadec J, Crickx B, Descamps V. Effect of neonatal phototherapy on melanocytic nevus count in children[J]. *Arch Dermatol*, 2006, 142(12): 1599-1604.
- [12] Tatli MM, Minnet C, Kocuyigit A, Karadag A. Phototherapy increases DNA damage in lymphocytes of hyperbilirubinemic neonates[J]. *Mutat Res*, 2008, 654(1): 93-95.
- [13] Karadag A, Yesilyurt A, Unal S, Keskin I, Demirin H, Uras N, et al. A chromosomal-effect study of intensive phototherapy versus conventional phototherapy in newborns with jaundice[J]. *Mutat Res*, 2009, 676(1-2): 17-20.
- [14] Csoma Z, Hencz P, Orvos H, Kemeny L, Dobozy A, Dosa-Racz E, et al. Neonatal blue-light phototherapy could increase the risk of dysplastic nevus development[J]. *Pediatrics*, 2007, 119(6): 1269.
- [15] Csoma Z, Hencz P, Orvos H, Kemeny L, Dobozy A, Dosa-Racz E, et al. Neonatal blue-light phototherapy could increase the risk of dysplastic nevus development[J]. *Pediatrics*, 2007, 119(5): 1036-1037.
- [16] Csoma Z, Kemeny L, Olah J. Phototherapy for neonatal jaundice [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(23): 2523-2524.
- [17] Berg P, Lindelof B. Is phototherapy in neonates a risk factor for malignant melanoma development? [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1997, 151(12): 1185-1187.
- [18] Brewster DH, Tucker JS, Fleming M, Morris C, Stockton DL, Lloyd DJ, et al. Risk of skin cancer after neonatal phototherapy: retrospective cohort study[J]. *Arch Dis Child*, 2010, 95(10): 826-831
- [19] McGeady SJ. Immunocompetence and allergy [J]. *Pediatrics*, 2004, 113(4 Suppl): 1107-1113.
- [20] Kurt A, Aygun AD, Kurt AN, Godekmerdan A, Akarsu S, Yilmaz E. Use of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia affects cytokine production and lymphocyte subsets [J]. *Neonatology*, 2009, 95(3): 262-266.
- [21] Aycicek A, Kocuyigit A, Erel O, Senturk H. Phototherapy causes DNA damage in peripheral mononuclear leukocytes in term infants [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2008, 84(2): 141-146.
- [22] Gloria-Bottini F, Bottini E. Is there a role of early neonatal events in susceptibility to allergy? [J]. *Int J Biomed Sci*, 2010, 6(1): 8-12.
- [23] Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Kallen B. Is neonatal phototherapy associated with an increased risk for hospitalized childhood bronchial asthma? [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007, 18(4): 313-319.
- [24] Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Kallen B. Confirmed association between neonatal phototherapy or neonatal icterus and risk of childhood asthma[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 21(4 Pt 2): e733-e739.
- [25] Batenburg WW, Kappers MH, Eikmann MJ, Ramzan SN, de Vries R, Danser AH. Light-induced vs. bradykinin-induced relaxation of coronary arteries: do S-nitrosothiols act as endothelium-derived hyperpolarizing factors? [J]. *J Hypertens*, 2009, 27(8): 1631-1640.
- [26] Weissman A, Berkowitz E, Smolkin T, Blazer S. Effect of phototherapy on neonatal heart rate variability and complexity[J]. *Neonatology*, 2009, 95(1): 41-46.
- [27] Barefield ES, Dwyer MD, Cassady G. Association of patent ductus arteriosus and phototherapy in infants weighing less than 1000 grams[J]. *J Perinatol*, 1993, 13(5): 376-380.
- [28] Benders MJ, Van Bel F, Van de Bor M. Cardiac output and ductal reopening during phototherapy in preterm infants [J]. *Acta Paediatr*, 1999, 88(9): 1014-1019.
- [29] Grimm C, Wenzel A, Williams T, Rol P, Hafezi F, Reme C. Rhodopsin-mediated blue-light damage to the rat retina: effect of photoreversal of bleaching[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(2): 497-505.
- [30] Baba L, McGrath JM. Oxygen free radicals: effects in the newborn period[J]. *Adv Neonatal Care*, 2008, 8(5): 256-264.
- [31] Aycicek A, Erel O. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2007, 83(4): 319-322.
- [32] Yeo KL, Perlman M, Hao Y, Mullaney P. Outcomes of extremely premature infants related to their peak serum bilirubin concentrations and exposure to phototherapy [J]. *Pediatrics*, 1998, 102(6): 1426-1431.
- [33] Khatami SF, Yousefi A, Bayat GF, Mamuri G. Retinopathy of prematurity among 1000-2000 gram birth weight newborn infants [J]. *Iran J Pediatr*, 2008, 18(2): 137-142.
- [34] Ebrahim M, Ahmad RS, Mohammad M. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in Babol, North of Iran [J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2010, 17(3): 166-170.
- [35] Cetinkursun S, Demirbag S, Cincik M, Baykal B, Gunal A. Effects of phototherapy on newborn rat testicles [J]. *Arch Androl*, 2006, 52(1): 61-70.
- [36] Ahlfors CE. Predicting bilirubin neurotoxicity in jaundiced newborns [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2010, 22(2): 129-133.
- [37] Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice [J]. *New Engl J Med*, 2008, 358(9): 920-928.
- [38] Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation [J]. *Pediatrics*, 2004, 114(1): 297-316.
- [39] Stevenson DK, Wong RJ. Metalloporphyrins in the management of neonatal hyperbilirubinemia [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2010, 15(3): 164-168.
- [40] Sharafi R, Mortazavi Z, Sharafi S, Parashkough R. The effect of clofibrate on decreasing serum bilirubin in healthy term neonates under home phototherapy [J]. *Iran J Pediatr*, 2010, 20(1): 48-52.
- [41] Whitelaw A, Odd D. Postnatal phenobarbital for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): CD001691.

(本文编辑:王庆红)