

论著 · 临床研究

极低出生体重儿肠外营养相关性胆汁淤积高危因素分析

朱梅英 顾敏贞

(苏州市立医院母子保健中心新生儿科,江苏 苏州 215003)

[摘要] 目的 胆汁淤积是婴儿肠外营养最常见的并发症,本研究旨在调查极低出生体重儿长期肠外营养相关性胆汁淤积的高危因素。**方法** 回顾性分析2006年8月至2011年12月在重症监护室住院且肠外营养时间大于2周的极低出生体重儿204例,使用营养液前后定期检测肝功能,发生胆汁淤积的观察组和未发生胆汁淤积的对照组进行单因素及多因素分析。**结果** 204例极低出生体重儿发生胆汁淤积46例(22.5%);单因素分析显示经鼻持续正压通气(CPAP)、呼吸衰竭、呼吸窘迫综合征、支气管肺发育不良及早产儿视网膜病在观察组的比例明显高于对照组;另外,与对照组相比,观察组出生体重低、吸氧时间长、第一次开奶时间晚、禁食时间长、肠外营养持续时间长、总氨基酸和总脂肪的摄入量高。Logistic回归分析显示禁食时间($OR:1.115, 95\% CI: 1.031 \sim 1.207$)是胆汁淤积的高危因素。**结论** 胆汁淤积的发生是多因素的,危重儿尽早开展肠内营养,减少肠外营养时间,降低胆汁淤积的发生。
[中国当代儿科杂志,2012,14(10):733-736]

[关键词] 肠外营养;胆汁淤积;高危因素;极低出生体重儿

[中图分类号] R723.13 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)10-0733-04

High-risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis in very low birth weight infants

ZHU Mei-Ying, GU Min-Zhen. Department of Neonatology, Medical Centre for Maternal Child Health, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu 215003, China (Email: myzhu778@163.com)

Abstract: Objective To investigate the high-risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC), which is the most common complication of parenteral nutrition for infants, in very low birth weight infants (VLBWIs). **Methods** Retrospective analysis was performed on the clinical and laboratory data of 204 VLBWIs who received parenteral nutrition for over 2 weeks in the neonatal intensive care unit from August 2006 to December 2011. The infants' liver function was evaluated periodically before and after Parenteral nutrition. Univariate analysis and multivariate analysis were performed in the observation (PNAC) and control (without PNAC) groups. **Results** PNAC occurred in 46 (22.5%) of the 204 VLBWIs. Univariate analysis showed that continuous positive airway pressure (CPAP) ventilation, respiration failure, respiratory distress syndrome (RDS), bronchopulmonary dysplasia (BPD) and retinopathy of prematurity (ROP) were significantly increased in the observation group compared with the control group. The observation group had lower birth weights, longer duration of ventilation, later breast feeding beginning, longer duration of fasting, longer duration of parenteral nutrition, and higher cumulated amino acid and lipid emulsion intake. Logistic regression analysis revealed that duration of fasting was a high-risk factor for PNAC ($OR = 1.115, 95\% CI: 1.031-1.207$). **Conclusions** Many risk factors are associated with PNAC. Early enteral nutrition and short duration of parenteral nutrition are helpful in preventing the incidence of PNAC in VLBWIs.
[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(10):733-736]

Key words: Parenteral nutrition; Cholestasis; Highrisk factor; Very low birth weight infant

肠外营养在重症新生儿广泛应用,极低出生体重儿生后营养不良得到了明显的改善,成活率得到了提高。但长时间(大于2周)的肠外营养,易发生肠外营养相关性的肝胆疾病,儿童较成人更易发生胆汁淤积,胆汁淤积是儿童最常见的肝损伤,较早的

文献报道其发生率为7.4%~84%,特别在出生体重小于1 kg的婴儿发生率更高,发生率与肠外营养时间成正比^[1]。肠外营养时间超过3个月的婴儿90%发生终末期肝疾病,如胆汁性肝硬变肝功能衰竭和并发脓毒败血症、凝血系统异常、进行性门脉高

[收稿日期]2012-03-30;[修回日期]2012-04-30
[作者简介]朱梅英,女,本科,主任医师。

压引起胃肠道出血甚至死亡^[2]。由于胆汁淤积属于医源性疾病,特别是结合胆红素超过 170 mmol/L 的婴儿,38% 需要进行肝移植,死亡率也高^[3]。本课题组以往的研究发现胆汁淤积与胎龄及出生体重成反比,胎膜早破和禁食时间是高危因素^[4]。但病例数量少,可能存在偏差。本研究增加样本量,进一步探讨极低出生体重儿肠外营养相关性胆汁淤积的高危因素,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

我院新生儿重症监护室于 2006 年 8 月至 2011 年 12 月期间,接受肠外营养时间超过 2 周的极低出生体重儿 204 例。发生胆汁淤积者 46 例(观察组),未发生者 158 例(对照组)。除外先天性胆道发育异常,遗传代谢性疾病和染色体异常。

胆汁淤积诊断标准^[5]:肠道外营养时间大于 14 d,临床出现黄疸和/或大便颜色变浅等症状,血清结合胆红素超过 26 μmol/L。

新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)^[6]、支气管肺发育不良(BPD)^[7]、坏死性小肠结肠炎(NEC)^[8],早产儿视网膜病(ROP)^[9]疾病诊断标准参见《实用新生儿学》第四版。

1.2 研究方法

按照中国新生儿营养支持临床应用指南^[10],一旦肠功能恢复,尽早给予稀释的早产配方奶或母乳喂养,按每日 10 ~ 15 mL/kg 增加,逐渐过渡到完全肠内营养;热卡不足部分给予肠外营养,具体用法:生后第 1 天,给予葡萄糖液体,第 2 天加氨基酸、脂肪乳各 1 g/kg,每天增加 0.5 ~ 1 g,至每日 3 g/kg,葡萄糖每日 10 ~ 12 mg/kg 及电解质,水溶性、脂溶性维生素和微量元素,采用“全合一”营养液以微量输液泵 24 h 维持,使用营养液前后定期检测肝功能。结合胆红素 > 26 μmol/L 时,静脉注射甘草制剂(进口)或口服熊去氧胆酸或茵栀黄 10 d 后复查肝功能。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 10.0 统计软件,符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料用中位数(M)和四分位间距(IQR)表示。计量资料比较采用秩和检验或 *t* 检验;计数资料采用卡方检验;多因素分析采用 logistic 回归分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

204 例患儿中,发生胆汁淤积 46 例,发生率为 22.5%。治愈出院 38 例,自动出院 3 例,死亡 5 例。28 例在应用营养液中发病,1 例仅用氨基酸也发病,另 18 例停用肠外营养后结合胆红素升高。46 例患儿最高结合胆红素中位数 65.2 mmol/L(44.5 ~ 96.5 mmol/L);2 例结合胆红素 > 170 mmol/L,其中 1 例于生后 48 d 因肺炎合并肺出血死亡,另 1 例因严重肝功能异常死亡。

46 例患儿中,口服熊去氧胆酸 15 例,注射甘草制剂 6 例,口服茵栀黄 12 例,10 d 后复查结合胆红素无下降;未治疗 13 例。其中 40 例患儿随访 3 ~ 5 个月后,结合胆红素下降,随后肝功能恢复正常。

2.2 两组一般资料比较

与对照组比较,观察组呼吸衰竭、RDS、BPD 和 ROP 的发生率高,经鼻持续正压通气(CPAP)吸氧的比例高,见表 1。

2.3 两组临床因素比较

两组间出生体重、CPAD 吸氧时间、第一次开奶时间、禁食时间、肠外营养持续时间、总氨基酸和总脂肪的摄入量差异有统计学意义,见表 2。

2.4 多因素分析

Logistic 回归分析显示禁食时间是胆汁淤积发生的危险因素,见表 3。

表 1 两组的一般资料比较 [例(%)]

	对照组 (<i>n</i> = 158)	观察组 (<i>n</i> = 46)	χ^2 值	<i>P</i> 值
早发败血症	0(0)	1(2.2)	2.996	0.083
晚发败血症	29(18.4)	12(26.1)	1.327	0.249
小于胎龄儿	57(36.1)	18(39.1)	0.084	0.772
呼吸暂停	71(44.9)	26(56.2)	1.917	0.166
呼吸衰竭	80(50.6)	33(71.7)	6.423	0.011
机械通气	26(16.5)	12(26.1)	2.180	0.140
CPAP	76(48.1)	32(69.6)	6.588	0.010
母乳喂养	6(3.8)	2(4.3)	0.029	0.866
喂养不耐受	51(32.3)	20(43.5)	1.969	0.161
RDS	27(17.1)	14(30.4)	0.952	0.047
BPD 中度以上	5(3.2)	1(2.2)	7.674	0.022
ROP II 期以上	25(15.8)	13(28.3)	21.072	<0.001
NEC II 期以上	9(5.7)	6(13.0)	3.551	0.169
中心置管	9(5.7)	3(6.5)	0.044	0.834
肺表面活性物质使用	58(36.7)	18(39.1)	0.089	0.765
预防用氯康唑	40(25.3)	18(39.1)	3.341	0.068
重症肺炎	33(20.9)	11(23.9)	0.193	0.660

表 2 两组临床因素的比较分析 [$\bar{x} \pm s$ 或中位数(四分位间距)]

因素	对照组 (<i>n</i> = 158)	观察组 (<i>n</i> = 46)	<i>t</i> /(<i>Z</i>) 值	<i>P</i> 值
胎龄(d)	214 ± 17	211 ± 14	0.984	0.326
出生体重(g)	1267 ± 151	1203 ± 189	2.386	0.018
1 分钟 Apgar 评分	7.7 ± 2.8	7.9 ± 2.4	0.396	0.693
5 分钟 Apgar 评分	8.9 ± 1.7	8.7 ± 2.0	0.099	0.921
出生时 pH	7.3 ± 0.7	7.3 ± 0.4	1.308	0.193
出生时碱剩余	-6 ± 8	-7 ± 4	1.014	0.312
第一次开奶时间(d)	3.0(2.0 ~ 6.0)	7.0(3.0 ~ 14.3)	(3.434)	0.001
CPAP 吸氧时间(d)	16 ± 18	26 ± 24	2.916	0.004
禁食时间(d)	5.0(3.0 ~ 10.0)	11.0(8.0 ~ 18.3)	(5.378)	<0.001
肠外营养时间(d)	21.5(17.0 ~ 27.3)	28.0(23.0 ~ 34.0)	(4.232)	<0.001
抗生素使用时间(d)	21 ± 12	25 ± 12	1.968	0.050
总氨基酸(g/kg)	51 ± 29	79 ± 66	4.142	<0.001
平均氨基酸(g/kg · d)	2.4 ± 2.5	2.5 ± 0.7	0.313	0.755
总脂肪(g/kg)	425 ± 29	68 ± 70	2.368	0.022
平均糖量(g/kg · d)	10.4 ± 2.2	10.6 ± 2.6	0.456	0.649
第一周非蛋白热卡(千卡/kg)	62 ± 12	65 ± 12	1.709	0.089

表 3 Logistic 回归分析

变量	<i>B</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
出生体重	-0.001	0.999	0.996 ~ 1.001	0.291
CPAP	0.604	1.830	0.752 ~ 4.449	0.183
RDS	0.159	1.172	0.459 ~ 2.993	0.740
BPD	-0.149	0.861	0.367 ~ 2.020	0.731
第一次开奶时间	-0.039	0.962	0.889 ~ 1.041	0.336
禁食时间	0.109	1.115	1.031 ~ 1.207	0.007
肠外营养时间	-0.020	0.981	0.989 ~ 1.071	0.663
总氨基酸摄入	-0.031	1.031	0.992 ~ 1.072	0.119
总脂肪摄入	-0.022	0.978	0.950 ~ 1.007	0.140

3 讨论

肠外营养相关性胆汁淤积症的病理学改变是肝细胞内和小管内胆汁淤积。本病的原因未明,早产儿胆汁酸池的减少和肝脏线粒体功能不成熟,缺乏肠道喂养,细菌产生的内毒素或炎症因子下调胆汁酸运转,静脉摄入过高热卡及肠外营养的成分失衡、营养液中的毒性成分、植物醇的肝毒性、过氧化应激、多药耐药基因、一氧化氮等是主要因素^[2,11-13]。

由于肠外营养肝脏通过动脉系统获取营养,改变了肝脏腺泡、胆管极和毛细胆管的血液动力学;禁食和延迟喂养增加肠肝循环;肠外与肠内吸收的营养成分不同。动脉系统供给营养到达肝腺泡,不同的代谢途径影响肝脏的代谢和胆汁的分泌,减少胆汁反流;动脉供给营养液增加肝窦孔隙渗透压,毛细胆管对离子的重吸收增加,水的重吸收增加又影响胆汁成分,易出现肝细胞外胆汁淤积^[14]。

本研究肠外营养超过 2 周的极低出生体重儿胆

汁淤积的发生率是 22.5%,高于北京妇儿医院报道的 20.9%^[15]。疾病早期可逆,若未进行早期防治,结合胆红素超过 170 μmol/L,易出现肝功能衰竭,可引发不可逆性肝病^[3]。本研究中 2 例患儿 1 例肺出血死亡,1 例严重肝功能衰竭而死亡;另外,药物治疗短期均未见下降,出院后只要进行肠内营养,随访结合胆红素逐渐下降,肝功能正常。提示肠外营养相关性胆汁淤积目前没有有效的药物治疗,但随着肠内营养的建立,结合胆红素减低,肝功能逐渐恢复正常。

本研究发现,出生时血气和 Apgar 评分在两组间无明显的差异,产前和产时缺氧也不增加其发病率;观察组 RDS 和 BPD 发生率高,需 CPAP 吸氧时间长,但多因素分析无意义,可能是严重的呼吸衰竭,长时间的 CPAP 吸氧,延迟肠内营养,引起胆汁淤积,所以,不要依赖肠外营养,针对危重新生儿,一旦肠功能恢复,应提倡早期肠内喂养,促进胆汁的分泌。

目前有学者认为体内外感染诱导的炎症反应,严重影响胆汁酸运转,致胆汁淤积^[16],本研究发现早发性及晚发性败血症不增加其发病率;且两组间抗生素使用时间无显著差异,间接说明两组间的感染性疾病基本相似;对长期使用广谱抗生素的患儿,口服肝毒性药物氟康唑预防真菌感染也不会加重胆汁淤积的发生。胆汁淤积患儿 ROP 的发生率显著高于未发生胆汁淤积的患儿,是否营养液还是肝功能的损害导致 ROP 的发生有待进一步探究。研究显示小于胎龄儿是胆汁淤积的高危因素^[17],但本研究结果并非如此。目前有学者认为降低早期静脉营

养液中氨基酸摄入,能明显减低胆汁淤积的发生率^[18],但本研究结果发现两组间平均氨基酸量无显著性差异。

本研究多因素分析表明胆汁淤积的高危因素是禁食时间,即生后延迟开奶及因病情危重而停止肠内营养,影响胆汁分泌。目前无有效的药物进行治疗,预防是重点。文献报道,对长期肠外营养者口服熊去氧胆酸能促进胆囊收缩,明显减低肝肽转移酶,可减少长时间肠外营养引起的胆汁淤积^[19];降低每日脂肪乳的摄入量,能减少其发生率,但过低的热卡供给使早产儿发生营养不良,影响生长发育^[20];含鱼油的脂肪乳剂或含大豆油、中链甘油三酯、橄榄油和鱼油的混合脂肪乳,能改善或预防胆汁淤积的发生,但缺乏随机双盲对照研究^[21-22];早期口服大剂量的红霉素,改善早产儿喂养不耐受,缩短肠外营养时间,减少胆汁淤积的发生^[23]。本研究认为,危重儿尽早开展肠道内喂养,促进肠道的成熟,减少肠外营养时间,有助于降低胆汁淤积的发生。

[参 考 文 献]

[1] Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130 (2 Suppl 1): S70-S77.

[2] Carter BA, Shulman RJ. Mechanisms of disease: update on the molecular etiology and fundamentals of parenteral nutrition associated cholestasis[J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2007, 4(5): 277-287.

[3] Willis TC, Carter BA, Rogers SP, Hawthorne KM, Hicks PD, Abrams SA. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(1): 32-37.

[4] 顾敏贞,朱梅英. 极低体质量儿肠外营养相关性胆汁淤积高危因素分析[J]. *苏州大学学报(医学版)*, 2011, 31(6): 1021-1023.

[5] Beath SV, Davies P, Papadopoulos A, Khan AR, Buick RG, Corkery JJ, et al. Parenteral nutrition related cholestasis in postsurgical neonates; multivariate analysis of risk factors[J]. *Pediatr Surg*, 1996, 31(4): 604-606.

[6] 陈超. 新生儿呼吸窘迫综合征[M] //邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学. 第4版. 北京:人民卫生出版社,2011:395-398.

[7] 常立文. 支气管肺发育不良[M] //邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实

用新生儿学. 第4版. 北京:人民卫生出版社,2011:416-422.

[8] 童笑梅. 坏死性小肠结肠炎[M] //邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学. 第4版. 北京:人民卫生出版社,2011:477-483.

[9] 陈超,赵培泉. 早产儿视网膜膜病[M] //邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学. 第4版. 北京:人民卫生出版社,2011:887-891.

[10] 中华医学会肠外肠内营养分会儿科协助组. 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 中华医学会儿科外科学分会新生儿学组. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. *中国当代儿科杂志*, 2006, 8(5): 352-356.

[11] 朱明哲,单若冰. 新生儿全胃肠外营养相关性胆汁淤积的发病机制和治疗进展[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(1): 5-37.

[12] 张澜,曹云. 新生儿胃肠外营养相关性肝胆并发症研究进展[J]. *国外医学儿科学分册*, 2005, 32(3): 185-187.

[13] Weinberger B, Watorek K, Strass R, Witz G, Hiatt M and Hegyi T. Association of lipid peroxidation with hepatocellular injury in preterm infants[J]. *Criti Care*, 2002, 6(6): 521-525.

[14] Guglielmi FW, Regano N, Mazzuoli S, Fregnan S, Leogrande G, Guglielmi A, et al. cholestasis induced by total parenteral nutrition[J]. *Clin Liver Dis*, 2008, 12(1): 97-110.

[15] 李卉,冯琪,王颖,郭在晨. 极低体重儿肠道外营养相关性胆汁淤积的临床研究[J]. *新生儿科杂志*, 2005, 20(2): 57-61.

[16] Kusters A, Karpen SJ. The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(2): 186-194.

[17] Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infant [J]. *J Pediatr*, 2008, 152(1): 59-62.

[18] 贝斐,孙建华,黄萍,步军,李菁,郭薇薇等. 不同肠外营养策略对极低出生体重儿肠外营养相关性胆汁淤积发病的影响[J]. *中华围产医学杂志*, 2009, 12(6): 421-424.

[19] Arslanoglu S, Moro GE, Tauschel HD, Boehm G. Ursodeoxycholic acid treatment in preterm infant: a pilot study for the prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 46(2): 228-231.

[20] Cober MP, Teitelbaum DH. Prevention of parenteral nutrition associated liver disease: lipid minimization[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2010, 15(3): 330-333.

[21] Deshpande G, Simmer K. Lipids for parenteral nutrition in neonates[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2011, 14(2): 145-150.

[22] Kelly DA. Preventing parenteral nutrition liver disease[J]. *Early Hum Dev*, 2010, 86(11): 683-687.

[23] Ng PC, Lee CH, Wong SP, Lam HS, Liu FY, So KW, et al. High-dose oral erythromycin decreased the incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(5): 1726-1739.

(本文编辑:王庆红)