

重度高胆红素血症新生儿总胆红素/白蛋白比值及 酸中毒与脑干听觉诱发电位异常的关系

庄严 李贵南 周勇 胡月圆 李军 占彩霞

(湖南省儿童医院新生儿科,湖南长沙 410007)

[摘要] 目的 探讨重度高胆红素血症新生儿总胆红素/白蛋白比值(B/A比值)、酸中毒与脑干听觉诱发电位(BAEP)异常的关系及其临床意义。方法 纳入2008年11月至2009年10月间重度高胆红素血症患儿967例。按照BAEP的结果,分为BAEP正常组(799例)和BAEP异常组(168例)。对B/A比值、酸中毒与BAEP的关系分别进行单因素分析,再根据日龄因素分别进行分层 χ^2 检验。结果 单因素分析结果显示,BAEP异常组较BAEP正常组具有更低的pH值和BE值以及更高的B/A比值,差异有统计学意义。分层 χ^2 检验分析结果显示,对于重度高胆红素血症任何日龄组的患儿,当存在酸中毒或当B/A比值 >1 时,其BAEP异常的发生率均较对照组增高,差异均有统计学意义。结论 高B/A比值、酸中毒是重度高胆红素血症患儿发生BAEP异常的危险因素,且对于任何日龄段的患儿均是如此。故对于任何日龄组的重度高胆红素血症患儿,当存在上述危险因素时,应尽快纠正其酸中毒,降低B/A比值,以降低胆红素听力损伤的发生。 [中国当代儿科杂志,2013,15(5):332-334]

[关键词] 脑干听觉诱发电位;重度高胆红素血症;B/A比值;酸中毒;新生儿

Relationship of B/A ratio and acidosis with abnormal brainstem auditory evoked potentials in neonates with severe hyperbilirubinemia

ZHUANG Yan, LI Gui-Nan, ZHOU Yong, HU Yue-Yuan, LI Jun, ZHAN Cai-Xia. Department of Neonatology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Li G-N, Email: lyn288@yahoo.cn)

Abstract: Objective To investigate the relationship of bilirubin/albumin (B/A) ratio and acidosis with abnormal brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) in neonates with severe hyperbilirubinemia and its clinical significance. **Methods** A total of 967 neonates with severe hyperbilirubinemia between November 2008 and October 2009 were enrolled in the study. They were divided into two groups according to their BAEPs: normal BAEP group ($n = 799$) and abnormal BAEP group ($n = 168$). Univariate analysis and age-stratified Chi-square test were used to determine the relationship of B/A ratio and acidosis with BAEP. **Results** The univariate analysis showed that the abnormal BAEP group had significantly lower pH and base excess values and a significantly higher B/A ratio compared with the normal BAEP group ($P < 0.05$). The age-stratified Chi-square test showed that neonates with acidosis or with a B/A ratio greater than 1.0 had a significantly higher incidence of abnormal BAEPs than those without acidosis or with a B/A ratio less than 1.0 in any age (days) group of neonates with severe hyperbilirubinemia ($P < 0.05$). **Conclusions** High B/A ratio and acidosis are the risk factors for abnormal BAEPs in neonates with severe hyperbilirubinemia, which is the case for those in any age group. In order to reduce the incidence of hearing loss in any age group of neonates with severe hyperbilirubinemia, we should correct the acidosis and lower the B/A ratio as soon as possible. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(5):332-334]

Key words: Brainstem auditory evoked potential; Severe hyperbilirubinemia; B/A ratio; Acidosis; Neonate

高胆红素血症是新生儿期常见疾病。Bhutani等^[1]在2005年指出胆红素脑病是足月儿重度黄疸的最严重后果。临床上常发现部分新生儿血清胆红素浓度很高却未造成脑损伤,而有些新生儿对胆红素毒性特别敏感^[2]。目前研究认为,造成此现象的原因可能与下列因素有关:胆红素进入脑的能力除

了受血清胆红素浓度影响外,尚受其他多种因素影响,如血脑屏障开放程度、游离胆红素水平、总胆红素与白蛋白比(B/A)等^[3],因而单凭血清总胆红素值的高低不能准确预测胆红素脑损害的发生。脑干听觉诱发电位(BAEP)的变化是胆红素急性毒性作用的最早表现,也是病情发展灵敏监测指标^[4-5],已

[收稿日期]2012-08-14; [修回日期]2012-09-29

[作者简介]庄严,男,硕士,住院医师。

[通信作者]李贵南,教授。

被广泛应用于包括新生儿在内的各年龄小儿神经和耳科疾病听力损伤的定位诊断。本研究通过对我院的足月重度高胆红素血症新生儿进行 BAEP 测定,并分析其中高 B/A 比值、酸中毒因素与脑干听觉诱发电位异常的关系及其临床意义,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入 2008 年 11 月至 2009 年 10 月间入住我院新生儿科的重度高胆红素血症患儿 967 例,均以黄疸为原发病入院,除外颅内出血、颅内感染所致脑损伤、先天畸形及巨细胞病毒感染等疾病,无耳毒性及镇静药应用史,无家族耳聋史。按照 BAEP 的检查结果分为 BAEP 正常组和异常组。

1.2 诊断标准

新生儿重度高胆红素血症的诊断标准为:血清总胆红素 $\geq 342 \mu\text{mol/L}$ (20 mg/dL) (以未结合胆红素升高为主)^[6]。酸中毒的诊断标准为:血气分析提示 $\text{BE} \leq -6 \text{ mmol/L}$ 或 pH 值 < 7.35 。

1.3 研究方法

所有患儿入院 1 h 内进行血清总胆红素、血气分析、血浆白蛋白、母子溶血全套、血培养等测定,入院 5 d 内完成 BAEP、新生儿神经行为评分 (NBNA) 及耳声发射检查。临床予抗感染(临床上有感染证据时)、光疗、口服茵栀黄等对症支持治疗,输注白蛋白及必要时行静脉输注人免疫球蛋白及换血治疗。最后按照 BAEP 的结果,分为 BAEP 正常组 (799 例) 和 BAEP 异常组 (168 例)。对 B/A 比值、酸中毒与 BAEP 的关系分别进行单因素分析,确定其有显著影响后,再根据日龄因素分别进行分层 χ^2 检验。

1.3.1 血清总胆红素测定 应用日本 OLYMPUS AU 2700 自动生化分析仪进行检测。

1.3.2 BAEP 检查 采用美国 CADWELL 公司生产的 Sierrall 诱发电位仪。新生儿安静入睡后,在隔声电屏蔽室内测试,记录电极、参考电极、接地电极分别置于头顶、乳突、前额,电极安放前局部皮肤清洁,使电极阻抗 $< 5 \text{ K}\Omega$,用强度为 85 dBnHL 的短声刺激受试耳,滤波范围 $200 \sim 2000 \text{ Hz}$,叠加 1500 次,重复率为 11.1 次/s ,波宽 0.1 ms ,扫描时间 10 ms ,灵敏度 $50 \mu\text{V}$,对侧耳施与 35 dB 白噪声掩蔽,每耳测试至少 2 次。

1.4 统计学分析

用 Excel 建立数据库,统计学分析应用 SPSS

17.0 软件。组间计数资料的比较应用 χ^2 检验,计量资料的比较应用 t 检验。分层分析应用分层卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重度高胆红素血症患儿 BAEP 异常相关因素的单因素分析

本研究结果显示,BAEP 异常组较 BAEP 正常组具有更低的 pH 值和 BE 值以及更高的 B/A 比值,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 重度高胆红素血症患儿酸中毒、B/A 比值与 BAEP 的关系 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	pH 值	BE 值	B/A 比值
BAEP 正常组	799	7.46 ± 0.06	-0.06 ± 4.10	1.01 ± 0.26
BAEP 异常组	168	7.37 ± 0.08	-1.92 ± 5.01	1.26 ± 0.45
t 值		7.34	7.54	9.85
P 值		0.01	0.01	< 0.01

2.2 重度高胆红素血症患儿 BAEP 异常有关因素的分层分析

2.2.1 酸中毒与 BAEP 的关系 根据日龄因素,进行酸中毒与 BAEP 关系的分层分析。结果显示,对于重度高胆红素血症任何日龄组的患儿,当存在酸中毒时,其 BAEP 异常的发生率均较非酸中毒组明显增高,且差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.2.2 B/A 比值与 BAEP 的关系 根据日龄因素,进行 B/A 比值与 BAEP 关系的分层分析。结果显示,对于重度高胆红素血症任何日龄组的患儿,当 B/A 比值 > 1 时,其 BAEP 异常的发生率均较 B/A 比值 ≤ 1 时明显增高,且差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 2 根据日龄因素进行酸中毒与 BAEP 关系的分析 [例(%)]

日龄分组	例数	BAEP 正常	BAEP 异常	χ^2 值	P 值
$< 72\text{h}$					
酸中毒	30	20 (66.7)	10 (33.3)	5.25	< 0.05
无酸中毒	117	149 (84.2)	28 (15.8)		
$72 \sim 168 \text{ h}$					
酸中毒	27	18 (66.7)	9 (33.3)	4.27	< 0.05
无酸中毒	384	323 (84.1)	61 (15.9)		
$> 168\text{h}$					
酸中毒	23	15 (65.2)	8 (34.8)	4.18	< 0.05
无酸中毒	328	276 (84.2)	52 (15.8)		

表3 根据日龄因素进行 B/A 比值与 BAEP 关系的分层分析 [例(%)]

日龄分组	例数	BAEP 正常	BAEP 异常	χ^2 值	P 值
<72 h					
B/A 比值 >1	35	23(65.7)	12(34.3)	7.13	<0.01
B/A 比值 ≤1	172	146(84.9)	26(15.1)		
72 ~168 h					
B/A 比值 >1	32	21(65.6)	11(34.4)	7.39	<0.01
B/A 比值 ≤1	379	320(84.4)	59(15.6)		
>168 h					
B/A 比值 >1	26	17(65.4)	9(34.6)	4.82	<0.05
B/A 比值 ≤1	325	274(84.3)	51(15.7)		

3 讨论

新生儿高胆红素血症,尤其是重度高胆红素血症,若得不到及时诊断和治疗,对新生儿危害极大。因此,如何认识新生儿高胆红素血症早期引起的“暂时性亚临床型胆红素神经中毒症”(即尚未出现明显的神经系统表现,仅有神经电生理的变化,经及时有效的干预性治疗,能使神经电生理变化恢复正常状态),并给予及时治疗,对预防胆红素脑病发生有重要意义^[5]。BAEP对胆红素亚临床神经中毒症的敏感性较高,对新生儿重度高胆红素血症引起的一些听力异常尤为敏感,能早期反映胆红素引起的神经系统的功能改变^[7]。因此,可以认为重度高胆红素血症新生儿 BAEP 的异常,在一定程度上可以代表血清胆红素透过血脑屏障,并达到了一定的数量,进而引起了神经系统的功能改变(特别是听觉传导通路中枢段的受累)。

传统观点认为,当足月新生儿血清总胆红素浓度大于 342 $\mu\text{mol/L}$ 时,胆红素脑病的发生率明显增加。但也有观点认为,血清总胆红素浓度高低并不是决定胆红素脑病发生的唯一条件。而此时,一些高危因素的存在(如酸中毒、低蛋白血症),往往对于胆红素脑病的发生与否起到了举足轻重的作用。

本研究显示,B/A 比值是重度高胆红素血症患儿 BAEP 异常的危险因素;且分层分析结果显示,对于任何日龄组的新生儿均是如此。考虑原因为:血清未结合胆红素在血浆中主要以与白蛋白结合的形式存在,仅少部分以游离的形式存在,且相互间维持

着动态的平衡,而过高的 B/A 比值,会导致部分胆红素与白蛋白联结疏松,增加血清胆红素的游离程度,导致其穿透血脑屏障的能力增加(且认为新生儿的血脑屏障本身发育不够成熟),加重其听力神经毒性。

本研究显示,酸中毒是重度高胆红素血症患儿 BAEP 异常的危险因素;分层分析显示,对于任何日龄组的新生儿均是如此。考虑原因为:酸中毒情况下,血脑屏障开放程度增加,此时不但游离的胆红素可以通过屏障,甚至与白蛋白结合的胆红素也可透过屏障,进入中枢神经系统,进而在细胞膜上聚集、结合、沉积,引起听力神经毒性。另外,血清胆红素在细胞的沉积是以 BH_2 形式,而在酸性环境下,胆红素更易形成 BH_2 形式,导致其更易沉积于细胞膜,更易加重胆红素的听毒性^[8]。

总之,本研究显示,高 B/A 比值、酸中毒是重度高胆红素血症患儿 BAEP 异常的高危因素。其原因可总结为上述因素从各自途径直接或间接地提高了血清胆红素穿透血脑屏障进入中枢神经系统的能力以及血清胆红素损害神经细胞的能力。

[参 考 文 献]

- [1] Bhutani VK, Donn SM, Johnson LH. Risk management of severe neonatal hyperbilirubinemia to prevent kernicterus[J]. Clin Perinatol, 2005, 32(1): 125-139.
- [2] 刘义. 胆红素脑病的研究进展[J]. 中国新生儿科杂志, 2007, 22(6): 384-386.
- [3] Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Infants with bilirubin levels of 30mg/dL or more in a large managed care organization [J]. Pediatrics, 2003, 111(6): 1303-1311.
- [4] Lew HL, Lee EH, Miyoshi Y. Brainstem auditory-evoked potentials as objective tool for evaluating hearing dysfunction in traumatic brain injury[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2004, 83(3): 210-215.
- [5] 李丽,王秋月,王桂芳. 诱发电位对新生儿高胆红素血症亚临床神经中毒症的评估意义[J]. 中国临床康复, 2004, 21(8): 4286-4287.
- [6] SANKARAN K. 胎龄≥35周的新生儿高胆红素血症[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(10): 766.
- [7] 陈雪梅,束晓梅,杨冰竹. 不同程度高胆红素血症新生儿的脑干听觉诱发电位变化特征[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(9): 694-697.
- [8] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 297.

(本文编辑:王庆红)