

论著·临床研究

早产儿血清总胆汁酸升高的危险因素分析

宋延婷¹ 王永芹² 赵月华² 朱海玲² 刘茜² 张潇²
高逸文² 张伟业¹ 桑玉童¹

(1. 潍坊医学院儿科学教研室, 山东 潍坊 261042;
2. 潍坊医学院附属医院儿科, 山东 潍坊 261031)

[摘要] **目的** 探讨早产儿血清总胆汁酸(TBA)升高的危险因素。**方法** 回顾性分析入住新生儿重症监护病房的216例早产儿的临床资料。以是否发生TBA升高($TBA > 24.8 \mu\text{mol/L}$),将早产儿分为TBA升高组(53例)和非TBA升高组(163例)。对可能导致TBA升高的影响因素进行单因素分析和非条件多因素logistic回归分析。**结果** 单因素分析显示,TBA升高和非TBA升高两组出生胎龄、出生体重、小于胎龄儿比例、呼吸机辅助通气比例、禁食时间、静脉营养时间以及新生儿呼吸衰竭、新生儿败血症的发生率的比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。非条件多因素logistic回归分析显示,低出生体重($OR = 3.84$, $95\%CI: 1.53 \sim 9.64$)、新生儿败血症($OR = 2.56$, $95\%CI: 1.01 \sim 6.47$)是早产儿TBA升高的独立危险因素。**结论** 低出生体重及新生儿败血症可导致TBA升高。
[中国当代儿科杂志, 2018, 20(3): 174-177]

[关键词] 总胆汁酸; 危险因素; 早产儿

Risk factors for elevated serum total bile acid in preterm infants

SONG Yan-Ting, WANG Yong-Qin, ZHAO Yue-Hua, ZHU Hai-Ling, LIU Qian, ZHANG Xiao, GAO Yi-Wen, ZHANG Wei-Ye, SANG Yu-Tong. Teaching and Research Section of Pediatrics, Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261042, China (Wang Y-Q, Email: 13563696688@163.com)

Abstract: Objective To study the risk factors for elevated serum total bile acid (TBA) in preterm infants. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 216 preterm infants who were admitted to the neonatal intensive care unit. According to the presence or absence of elevated TBA ($TBA > 24.8 \mu\text{mol/L}$), the preterm infants were divided into elevated TBA group with 53 infants and non-elevated TBA group with 163 infants. A univariate analysis and an unconditional multivariate logistic regression analysis were used to investigate the risk factors for elevated TBA. **Results** The univariate analysis showed that there were significant differences between the elevated TBA group and the non-elevated TBA group in gestational age at birth, birth weight, proportion of small-for-gestational-age infants, proportion of infants undergoing ventilator-assisted ventilation, fasting time, parenteral nutrition time, and incidence of neonatal respiratory failure and sepsis ($P < 0.05$). The unconditional multivariate logistic regression analysis showed that low birth weight ($OR = 3.84$, $95\%CI: 1.53 \sim 9.64$) and neonatal sepsis ($OR = 2.56$, $95\%CI: 1.01 \sim 6.47$) were independent risk factors for elevated TBA in preterm infants. **Conclusions** Low birth weight and neonatal sepsis may lead to elevated TBA in preterm infants.
[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(3): 174-177]

Key words: Total bile acid; Risk factor; Preterm infant

[收稿日期] 2017-10-26; **[接受日期]** 2018-01-04

[作者简介] 宋延婷,女,硕士研究生。

[通信作者] 王永芹,女,主任医师。

胆汁酸 (bile acid) 是由胆固醇在肝脏中合成, 随胆汁分泌入胆管系统并排泄至肠道, 经肠道细菌分解后由小肠重吸收, 随门静脉血液入肝, 被肝细胞摄取, 少量进入血液循环, 因此, 血清总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 水平能反映肝细胞合成、摄取及分泌功能, 并与胆道排泄功能有关, 它对肝胆系统疾病诊断的灵敏度和特异性高于其他指标^[1]。另外, 胆汁酸自身具有细胞毒性作用, 且胆汁酸作为一种信号分子可能与肿瘤的发生相关^[2]。随着早产儿的增多, 胃肠外静脉营养的使用, 长期胃肠外营养相关的胆汁淤积日益被新生儿医师所重视, 血清总胆汁酸作为胆汁淤积的敏感指标, 也日益被重视。在临床实践中发现, 很多早产儿在短时间的禁食及静脉营养内即出现 TBA 升高, 提示除胃肠外静脉营养外还有其他因素可导致 TBA 升高。本研究探讨早产儿 TBA 升高的危险因素, 期望减少致使血清 TBA 升高相关因素的暴露条件, 积极预防胆汁淤积的发生, 减少由 TBA 升高导致的肝细胞损伤或其他相关疾病的发生。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 3 月至 2017 年 3 月于潍坊医学院附属医院新生儿重症监护病房收治的早产儿为研究对象。排除患有胆道闭锁等消化道畸形、宫内感染性肝炎、遗传性代谢性疾病等其他原因导致肝功能异常者, 以及母亲为妊娠期肝内胆汁淤积者及临床病历资料不全者。

1.2 分组及观察指标

根据入选的患儿是否发生 TBA 升高 ($\text{TBA} > 24.8 \mu\text{mol/L}$ ^[3]), 将患儿分为 TBA 升高组和非 TBA 升高组。回顾性分析患儿临床资料: 包括患儿性别、胎龄、出生体重、是否为小于胎龄儿、是否为低 Apgar 评分 (Apgar 评分 < 7 分^[4])、入院时有无代谢性酸中毒、低氧血症和高碳酸血症, 以及常规检查的生后 24 h 内及每周肝功能 (包含 TBA 检测) 及血常规检测结果; 还包括患儿禁食时间、静脉营养时间、有无新生儿呼吸窘迫综合征 (neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)、

先天性心脏病、围生期脑损伤、早产儿贫血、新生儿呼吸衰竭、有无吸氧及呼吸机辅助通气以及有无新生儿肺炎、新生儿败血症、感染性休克及新生儿高胆红素血症。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理与分析。对于呈正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料采用中位数 (四分位数间距) [$M(Q)$] 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料采用率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。首先对可能导致 TBA 升高的影响因素进行单因素分析, 再根据单因素分析结果进行非条件多因素 logistic 回归分析, 最终确定导致 TBA 升高的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

216 例早产儿符合纳入与排除标准, 日龄 < 1 d (生后 5 min~21 h)。其中男 113 例 (52.3%), 女 103 例 (47.7%)。胎龄 $26^{+2} \sim 36^{+6}$ 周, 平均胎龄 34.1 ± 2.2 周; 出生体重 2169 ± 534 g; TBA 升高 53 例 (24.5%), 非升高 163 例 (75.5%)。

2.2 TBA 升高的单因素分析结果

单因素分析结果显示, TBA 升高与非 TBA 升高两组出生胎龄、出生体重、小于胎龄儿比例、呼吸机辅助通气比例、禁食时间、静脉营养时间以及新生儿呼吸衰竭、新生儿败血症的发生率的比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.3 TBA 升高的多因素分析结果

将单因素分析中有统计学意义的因素: 胎龄、出生体重、小于胎龄儿、呼吸机辅助通气、禁食时间、静脉营养时间以及新生儿呼吸衰竭、新生儿败血症纳入非条件多因素 logistic 回归分析, 其各变量赋值见表 2。

多因素 logistic 回归分析结果显示: 低出生体重、新生儿败血症是早产儿 TBA 升高的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表1 早产儿TBA升高的相关影响因素的单因素分析

[例(%)]

影响因素	非TBA 升高组 (n=163)	TBA升高 组 (n=53)	$t/\chi^2/Z$ 值	P值
性别(男/女,例)	87/76	26/27	0.299	0.585
胎龄($\bar{x} \pm s$,周)	34.4 $\pm$ 1.7	33.1 $\pm$ 3.0	2.905	0.005
出生体重($\bar{x} \pm s$,g)	2265 $\pm$ 480	1847 $\pm$ 572	5.255	<0.001
小于胎龄儿[n(%)]	20(12.3)	14(26.4)	6.034	0.014
低Apgar评分[n(%)]	15(9.2)	10(18.9)	3.651	0.056
代谢性酸中毒[n(%)]	22(13.5)	10(18.9)	0.914	0.339
低氧血症[n(%)]	53(32.5)	25(47.2)	3.723	0.054
高碳酸血症[n(%)]	58(35.6)	24(45.3)	1.853	0.396
禁食时间[M(Q),d]	1(1)	1(1)	-2.710	0.007
静脉营养时间[M(Q),d]	10(6)	11(6)	-1.990	0.047
呼吸窘迫综合征[n(%)]	39(23.9)	19(35.8)	2.895	0.089
新生儿低血糖症[n(%)]	29(17.8)	14(26.4)	1.865	0.172
先天性心脏病[n(%)]	14(8.6)	9(17.0)	2.961	0.085
围生期脑损伤[n(%)]	81(49.7)	19(35.8)	3.083	0.079
早产儿贫血[n(%)]	41(25.2)	16(30.2)	0.522	0.470
新生儿呼吸衰竭[n(%)]	25(15.3)	17(32.1)	7.154	0.007
新生儿肺炎[n(%)]	67(41.1)	29(54.7)	3.002	0.083
新生儿败血症[n(%)]	18(11.0)	17(32.1)	13.03	<0.001
感染性休克[n(%)]	3(1.8)	4(7.5)	2.533	0.111
吸氧[n(%)]	71(43.6)	29(54.7)	2.003	0.157
呼吸机辅助通气[n(%)]	57(35.0)	28(52.8)	5.346	0.021
新生儿高胆红素血症 [n(%)]	141(86.5)	46(86.9)	0.003	0.957

表2 各变量及其赋值说明

因素	变量名	赋值说明
胎龄	X_1	0=34~36 ⁺⁶ 周; 1=32~33 ⁺⁶ 周; 2=<32周
出生体重	X_2	0= $\geq$ 2500g; 1=1500~2499g; 2=<1500g
小于胎龄儿	X_3	0=否; 1=是
禁食时间	X_4	0=0d; 1=1~7d; 2=>7d
静脉营养时间	X_5	0= $\leq$ 7d; 1=8~14d; 2=>14d
新生儿呼吸衰竭	X_6	0=否; 1=是
呼吸机辅助通气	X_7	0=否; 1=是
新生儿败血症	X_8	0=否; 1=是
TBA升高	Y	0=否; 1=是

表3 早产儿TBA升高的影响因素的非条件多因素logistic回归分析结果

变量	B	SE	Wald χ^2	P值	OR	95%CI
胎龄	0.454	0.378	1.443	0.230	1.58	0.75~3.30
出生体重	1.345	0.470	8.198	0.004	3.84	1.53~9.64
小于胎龄儿	0.521	0.462	1.271	0.260	1.68	0.68~4.16
禁食时间	0.309	0.448	0.475	0.490	1.36	0.57~3.28
静脉营养时间	-0.622	0.361	2.960	0.085	0.54	0.26~1.09
新生儿呼吸衰竭	-0.575	0.593	0.941	0.332	0.56	0.18~1.80
呼吸机辅助通气	0.149	0.475	0.098	0.754	1.16	0.46~2.94
新生儿败血症	0.939	0.474	3.920	0.048	2.56	1.01~6.47
常量	-2.547	0.472	29.114	<0.001	0.08	

3 讨论

血清TBA水平可灵敏地反映肝脏的合成、摄取、分泌状态及是否存在胆汁淤积。当出现肝细胞受损、胆汁流速不畅时机体的TBA将显著升高。

早产儿胎龄小、出生体重低、肝胆系统发育不成熟,且住院时间长,故其新生儿败血症的发生率较高,禁食时间及静脉营养时间长,肝功能损害容易发生,故早产儿容易发生TBA升高。本研究早产儿中TBA升高发生率为24.5%。

早产儿肝脏转运功能及胆汁酸代谢能力发育不成熟^[5],肝脏的摄取、合成及排泄功能发育不完善,导致TBA摄取较少,排泄减少,均使血胆汁酸浓度升高。另外,早产儿肝脏对胆盐摄取处理能力差,易发生肠道菌群移位,过度生长的细菌刺激肝脏库普弗细胞释放细胞因子,使肝细胞及肝、胆管细胞受损^[6],亦可导致TBA升高。有研究显示,血清TBA水平和新生儿胆汁淤积呈高度的线性相关,且早产和低出生体重儿是胆汁淤积的独立危险因素^[7]。杨军等^[8]研究显示,小于胎龄儿、极低出生体重儿是导致胆汁淤积的独立危险因素。但也有学者认为小于胎龄儿并非是导致胆汁淤积的独立危险因素^[9]。本研究单因素分析显示,胎龄、出生体重及小于胎龄儿与早产儿TBA

升高有关,而多因素 logistic 回归分析仅显示出体重低是早产儿 TBA 升高的独立危险因素。胎龄、小于胎龄儿对早产儿 TBA 升高的影响有待扩大样本量进一步研究。

早期禁食及胃肠外静脉营养可使胃肠道激素的分泌受到抑制,出现胆囊排空障碍,致使胆汁酸转运及分泌受到抑制,胆道系统内胆汁流速降低,严重者出现胆汁淤积^[10-11],与全静脉营养相比较,早期微量喂养可显著延缓这一现象^[10],明显降低 TBA 的增加^[12]。有研究表明早期肠内营养可减少喂养不耐受及降低达到全量肠内营养时间^[13],促进肠道菌群的建立,有助于胆汁酸的肝肠循环。本研究单因素分析结果显示禁食时间和静脉营养时间是 TBA 升高的影响因素,但在多因素 logistic 回归分析中禁食时间和静脉营养时间不是 TBA 升高的独立危险因素,可能与本组病例实行早期微量喂养、禁食时间及静脉营养时间短有关。

本研究还显示,新生儿败血症是早产儿 TBA 升高的独立危险因素。早期早产儿出生时淋巴细胞亚群计数低于健康足月儿,且除 NK 细胞以外的亚群淋巴细胞绝对计数处于最低水平,1 周时迅速升高,经过 7~28 d 的平稳期后,6 个月时上升到正常水平^[14],故早产儿出生时及生后住院期间容易被感染。当机体发生感染时,肝酶异常、胆汁分泌减少及产生内毒素等,可抑制肝细胞膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性,内毒素还可诱导肿瘤坏死因子直接损害肝细胞,使胆汁酸合成、转运及分泌受抑制,肝细胞对胆汁酸摄取及排泄障碍^[7]。全身感染导致胆管增厚,胆汁淤积,使胆汁排泄受阻,导致 TBA 水平升高^[15]。

有研究表明,新生儿败血症在新生儿呼吸衰竭的原发疾病中占据第二位^[16],且新生儿呼吸衰竭时新生儿处于禁食状态,胃肠道激素的分泌受抑制,出现胆囊排空障碍,致使胆汁酸转运及分泌受到抑制^[10-11],导致 TBA 升高。

综上所述,新生儿败血症及低出生体重可增加早产儿 TBA 升高的发生率,因此,加强孕母孕期保健,从而减少低出生体重儿的发生,且做好

早产儿感染的预防工作,实施早期微量喂养,有利于减少早产儿 TBA 升高的发生。

[参 考 文 献]

- [1] 府伟灵. 肝脏病常用实验室检测 [M]// 万学红, 卢雪峰. 诊断学. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 352-372.
- [2] Li T, Apte U. Bile acid metabolism and signaling in cholestasis, inflammation, and cancer[J]. *Adv Pharmacol*, 2015, 74: 263-302.
- [3] Polkowska G, Polkowski W, Kudlicka A, et al. Range of serum bile acid concentrations in neonates, infants, older children, and in adults[J]. *Med Sci Monit*, 2001, 7 (Suppl 1): 268-270.
- [4] 虞人杰, 叶鸿瑁, 朱建幸, 等. 新生儿窒息诊断的专家共识[J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(1): 3-6.
- [5] Burrin DG, Ng K, Stoll B, et al. Impact of new-generation lipid emulsions on cellular mechanisms of parenteral nutrition-associated liver disease[J]. *Adv Nutr*, 2014, 5(1): 82-91.
- [6] 张景阳, 冯芝雯, 黄为民. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症的临床研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(13): 2933-2935.
- [7] Liu P, Guo L, Huang L, et al. Analysis of factors affecting the prognosis of neonatal cholestasis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5): 8005-8009.
- [8] 杨军, 李水霞, 陈莉娜. 极低出生体质量儿胃肠外营养相关性胆汁淤积危险因素临床分析 [J]. *中华妇幼临床医学杂志 (电子版)*, 2015, 11(5): 559-563.
- [9] Costa S, Maggio L, Sindico P, et al. Preterm small for gestational age infants are not at higher risk for parenteral nutrition-associated cholestasis[J]. *J Pediatr*, 2010, 156(4): 575-579.
- [10] 刘开琴, 刘海菊, 范久波, 等. 单纯血清总胆汁酸升高的临床价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(9): 1167-1169.
- [11] 苏维, 宋新志, 邝爱玲, 等. 早期微量喂养可提高新生儿耐受并降低胆汁淤积 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2017, 36(7): 2717-2721.
- [12] 罗晓红, 胡旭红. 早产儿早期肠内微量喂养对胃肠外营养相关性胆汁淤积发病的影响研究 [J]. *成都医学院学报*, 2015, 10(6): 688-691.
- [13] Dutta S, Singh B, Chessell L, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants[J]. *Nutrients*, 2015, 7(1): 423-442.
- [14] 周平, 陈睿, 邹彩艳, 等. 围产因素对早期早产儿淋巴细胞亚群演变趋势的影响 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(10): 953-959.
- [15] 马琳, 杨涛. TBA 检测对新生儿溶血症的临床意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(18): 2999-3000.
- [16] 赖娟, 杜立中, 熊国强, 等. 1108 例新生儿呼吸衰竭的临床流行病学特征 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(1): 10-14.

(本文编辑: 邓芳明)