

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2404095

论著·临床研究

小于胎龄早产儿胆汁淤积症的临床特征及危险因素

陈瑜^{1,2} 朱雪萍¹

(1. 苏州大学附属儿童医院新生儿科, 江苏苏州 215025;

2. 徐州市儿童医院新生儿内科, 江苏徐州 221000)

[摘要] **目的** 探讨小于胎龄 (small for gestational age infant, SGA) 早产儿胆汁淤积症临床特征及其发生的高危因素。**方法** 选取胎龄<37周且在出生24 h内收住苏州大学附属儿童医院新生儿科的SGA早产儿为研究对象, 将其分为胆汁淤积症和非胆汁淤积症两组, 收集并回顾性分析2017年7月—2022年6月的临床数据。**结果** 纳入的553例SGA早产儿中, 100例(18.1%)发生胆汁淤积症。不同胎龄和出生体重组别的发生率分别为: 超早产儿50.0%, 极早产儿46.6%, 中期早产儿32.7%, 晚期早产儿9.8%; 出生体重(birth weight, BW) <1 000 g 60.9%, 1 000 g≤BW<1 500 g 33.9%, 1 500 g≤BW<2 500 g 10.7%。多因素回归分析显示, 低出生体重、颅内出血、有创通气时间、第2周氨基酸累积量、第1周脂肪乳累积量、第2周脂肪乳累积量是SGA早产儿发生胆汁淤积症的独立危险因素 ($P<0.05$)。**结论** SGA早产儿胆汁淤积症的发生率随胎龄和出生体重的降低而升高; SGA早产儿胆汁淤积症的发生受低出生体重、颅内出血、有创通气及氨基酸、脂肪乳累积量等多种危险因素综合影响, 需采取综合治疗措施减少其发生。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (10): 1027-1033]

[关键词] 胆汁淤积症; 临床特征; 危险因素; 小于胎龄儿; 早产儿

Clinical features and risk factors of cholestasis in small for gestational age preterm infants

CHEN Yu, ZHU Xue-Ping. Department of Neonatology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215025, China (Zhu X-P, Email: zhuxueping4637@hotmail.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical features and risk factors of cholestasis in small for gestational age (SGA) preterm infants. **Methods** This study selected SGA preterm infants born at less than 37 weeks of gestation and admitted to the Department of Neonatology, Children's Hospital of Soochow University within 24 hours after birth. The infants were divided into two groups: a cholestasis group and a non-cholestasis group. Clinical data from July 2017 to June 2022 were collected and retrospectively analyzed. **Results** Among the 553 SGA preterm infants included, 100 infants (18.1%) developed cholestasis. The incidence rates in different gestational age and birth weight groups were as follows: extremely preterm infants 50.0%, very preterm infants 46.6%, moderate preterm infants 32.7%, and late preterm infants 9.8%; birth weight (BW) <1 000 g 60.9%, 1 000 g≤BW<1 500 g 33.9%, and 1 500 g≤BW<2 500 g 10.7%. Multivariate regression analysis showed that low birth weight, intracranial hemorrhage, duration of invasive ventilation, total amino acid accumulation in the second week, total lipid emulsion accumulation in the first week, and total lipid emulsion accumulation in the second week were independent risk factors for cholestasis in SGA preterm infants ($P<0.05$). **Conclusions** The incidence of cholestasis in SGA preterm infants increases with decreasing gestational age and birth weight. The occurrence of cholestasis in SGA preterm infants is influenced by multiple risk factors, including low birth weight, intracranial hemorrhage, invasive ventilation, and the accumulation of amino acids and lipid emulsions, highlighting the need for comprehensive treatment measures to reduce its occurrence.

[收稿日期] 2024-04-15; [接受日期] 2024-07-30

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (82271741); 江苏省卫生健康委员会医学科研课题重点项目 (ZD2021013); 姑苏领军人才 (GSWS2022055); 临床科技高端平台和转化基地建设项目 (ML13101523); 苏州大学附属儿童医院“遂园”临床研究项目 (SY003)。

[作者简介] 陈瑜, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 朱雪萍, 女, 教授, 主任医师。Email: zhuxueping4637@hotmail.com。

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(10): 1027-1033]

Key words: Cholestasis; Clinical feature; Risk factor; Small for gestational age; Preterm infant

我国小于胎龄儿 (small for gestational age infant, SGA) 现状分析表明, SGA 早产儿的发生率为 13.1%^[1]。在住院新生儿中, SGA 的围产期死亡率明显高于适于胎龄儿 (appropriate for gestational age infant, AGA), 并伴有高发生率的窒息、新生儿呼吸窘迫综合征 (respiratory distress syndrome, RDS)、肺出血、呼吸暂停、新生儿缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)、消化道出血及新生儿坏死性小肠结肠炎 (neonatal necrotizing enterocolitis, NEC)。此外, 与 AGA 早产儿相比, SGA 早产儿的胃肠外营养相关性胆汁淤积 (parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC) 病程更长, 且症状更为严重^[2]。

新生儿胆汁淤积症以直接胆红素升高为特点, 临床表现为皮肤、巩膜黄染, 大便颜色变浅或呈白陶土样改变, 尿色深, 有时可伴有肝脾大, 肝功能异常等, 严重者可导致胆管周围纤维化, 甚至胆汁性肝硬化和肝功能衰竭^[3-6]。新生儿胆汁淤积症的病因复杂, 主要包括感染、PNAC、内分泌疾病、肝内外胆管闭锁、遗传代谢性疾病等。此外, 早产儿胆汁淤积症的高危因素包括早产、低出生体重、细菌感染、围产期窒息、喂养不耐受、长禁食时间、长期胃肠外营养 (parenteral nutrition, PN)、高热卡供给量、PN 液成分失衡及腹部手术等^[7-12]。研究表明, SGA 是早产儿胆汁淤积症的独立危险因素^[13-14]。

为进一步了解 SGA 早产儿胆汁淤积症的临床特点及其危险因素, 我们对住院治疗的 SGA 早产儿的病例资料进行回顾性分析, 旨在为优化 SGA 早产儿管理策略, 减少并发症的发生, 改善预后提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准: 选择 2017 年 7 月—2022 年 6 月出生后 24 h 内收住苏州大学附属儿童医院新生儿科胎龄 <37 周的 SGA 早产儿为研究对象。

排除标准: (1) 临床数据不详细者; (2) 转入其他科室继续治疗者; (3) 因病情危重住院 14d 内放弃治疗者; (4) 胆道闭锁、染色体疾病及遗传代谢性疾病者。

1.2 诊断标准

目前尚无不同胎龄早产儿胆汁淤积症诊断标准, 本研究依据新生儿胆汁淤积症诊断标准^[15-16]: 血清总胆红素 $\leq 85 \mu\text{mol/L}$ 时, 直接胆红素 $> 17.1 \mu\text{mol/L}$; 或血清总胆红素 $> 85 \mu\text{mol/L}$ 时, 直接胆红素占总胆红素的比率 $> 20\%$ 。

SGA 的定义^[17]: 指出生体重在同胎龄儿平均体重第 10 百分位以下, 或低于平均体重 2 个标准差的新生儿。

早产儿的定义^[17]: 指胎儿在孕 37 周前分娩; 根据胎龄将早产儿分为晚期早产儿 (34~36⁺6 周)、中期早产儿 (32~33⁺6 周)、极早产儿 (28~31⁺6 周) 和超早产儿 (<28 周)。

1.3 研究方法

将符合入选标准的 SGA 早产儿依据是否发生胆汁淤积症分为胆汁淤积症和非胆汁淤积症两组。收集记录入选早产儿的临床资料: (1) 一般情况: 性别、出生体重、胎龄、住院时间; (2) 母亲围产因素: 母亲年龄、多胎妊娠、羊水情况、妊娠糖尿病、妊娠高血压、围产期感染、妊娠期胆汁淤积等; (3) 主要疾病及合并症: RDS、呼吸暂停、喂养不耐受、NEC、新生儿窒息、HIE、颅内出血、新生儿败血症、新生儿溶血症、支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD)、胃肠道出血、胃肠道发育畸形、TORCH 感染等; (4) 治疗情况: 有创通气时间、无创通气时间、禁食时间、PN 持续时间、氨基酸、脂肪乳累积用量、红细胞悬液累积量、胃肠道手术史等; (5) 化验结果: 入院 24 h 内的血小板、降钙素原, 住院期间总胆红素值峰值、直接胆红素值峰值、谷丙转氨酶峰值。

1.4 统计学分析

采用 IBM SPSS Statistics 25.0 软件进行数据处理与分析。不符合正态分布计量资料采用中位数 (四分位数间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料采用例数和百分率 (%) 表示, 差异性分析采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。对单因素分析中有统计学意义的变量, 采用二元 logistic 回归模型进行多因素分析, 以向后逐步回归法筛查胆汁淤积症的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SGA 早产儿胆汁淤积症发生率

纳入研究的 553 例 SGA 早产儿中，100 例（18.1%）发生胆汁淤积症。同期住院的非 SGA 早产儿共 2 427 例，240 例（9.9%）发生胆汁淤积症，其发生率显著低于 SGA 早产儿（ $\chi^2=29.920$ ， $P<0.001$ ）。SGA 早产儿中不同胎龄和出生体重组别胆汁淤积症发生率不同（ $P<0.05$ ），胎龄越小、出生体重越低，其发生率越高。见表 1~2。

2.2 SGA 早产儿胆汁淤积特点

100 例 SGA 胆汁淤积症早产儿，与同期 240 例非 SGA 胆汁淤积症早产儿比较，SGA 组胎龄大于非 SGA 组，出生体重及诊断胆汁淤积症日龄小于非 SGA 组（ $P<0.05$ ）。见表 3。

2.3 胆汁淤积症及非胆汁淤积症 SGA 早产儿临床资料比较

胆汁淤积症组和非胆汁淤积症组两者 SGA 早产儿比较，胆汁淤积症组的胎龄、出生体重小于非胆汁淤积症组，而住院时间长于非胆汁淤积症组；围产因素中，胆汁淤积症组的羊水浑浊、胎盘早剥、妊娠期高血压、子痫前期发生率大于非胆汁淤积症组；主要疾病及合并症中，胆汁淤积症组的新生儿肺炎、呼吸暂停、RDS、喂养不耐受、NEC、消化道出血、新生儿窒息、新生儿败血症、颅内出血、BPD、消化道发育畸形等发生率大

于非胆汁淤积症组；治疗情况中，胆汁淤积症组的胃肠道手术发生率及有创通气时间、无创通气时间、禁食时间、PN 持续时间、红细胞悬液累积量及氨基酸和脂肪乳累积量等大于非胆汁淤积症组；检验结果中，胆汁淤积症组的血小板减少、血培养/导管培养阳性发生率大于非胆汁淤积症组（ $P<0.05$ ）。见表 4。

表 1 不同胎龄 SGA 早产儿胆汁淤积症发生率比较

[例（%）]		
胎龄分组	例数	胆汁淤积症
超早产儿	2	1(50.0)
极早产儿	58	27(46.6)
中期早产儿	104	34(32.7)
晚期早产儿	389	38(9.8)
P 值	<0.001 ^a	

注：a 示 Fisher 确切概率法。

表 2 不同出生体重 SGA 早产儿胆汁淤积症发生率比较

[例（%）]		
出生体重分组	例数	胆汁淤积症
BW<1 000 g	23	14(60.9)
1 000 g≤BW<1 500 g	127	43(33.9)
1 500 kg≤BW<2 500 g	403	43(10.7)
χ^2 值	55.697	
P 值	<0.001	

注：[BW] 出生体重。

表 3 SGA 和非 SGA 两组胆汁淤积症早产儿临床特点比较

指标	非 SGA 胆汁淤积症组 (n=240)	SGA 胆汁淤积症组 (n=100)	χ^2/Z 值	P 值
出生体重 [$M(P_{25}, P_{75})$, g]	1 540(1 210, 2 073)	1 400(1 100, 1 690)	-3.314	0.001
胎龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 周]	31.0(28.9, 33.7)	33.3(31.9, 34.8)	-5.927	<0.001
诊断胆汁淤积症日龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	24.0(15.0, 33.0)	19.0(14.0, 29.0)	-2.058	0.040
伴肝功能异常 [例(%)]	27(11.3)	13(13.0)	0.208	0.968
直接胆红素峰值 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	48.2(31.8, 82.2)	46.4(29.7, 81.1)	-0.293	0.769
总胆红素峰值 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	126.9(87.9, 182.5)	123.0(100.5, 165.6)	-0.191	0.849
谷丙转氨酶峰值 [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	9.0(5.8, 16.8)	8.8(5.8, 15.9)	-0.191	0.849

表 4 SGA 早产儿胆汁淤积症组与非胆汁淤积症组临床资料比较

变量	非胆汁淤积症组 (n=453)	胆汁淤积症组 (n=100)	χ^2/Z 值	P值
一般情况				
胎龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 周]	35.4(34.1, 36.1)	33.3(31.9, 34.8)	-7.501	<0.001
出生体重 [$M(P_{25}, P_{75})$, g]	1 860(1 565, 2 100)	1 400(1 100, 1 690)	-8.132	<0.001
住院时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	19.0(13.0, 29.0)	42.5(26.3, 56.0)	-9.553	<0.001
围产因素				
多胎妊娠 [例(%)]	118(26.1)	16(16.0)	4.505	0.034
剖宫产 [例(%)]	370(81.7)	85(85.0)	0.620	0.431
胎膜早破 [例(%)]	81(17.9)	6(6.0)	8.722	0.003
羊水浑浊 [例(%)]	39(8.6)	16(16.0)	4.996	0.025
胎盘早剥 [例(%)]	12(2.7)	9(9.0)	7.389	0.007
围产期感染 [例(%)]	13(2.9)	6(6.0)	1.568	0.211
孕期胆汁淤积症 [例(%)]	23(5.1)	9(9.0)	2.312	0.128
妊娠糖尿病 [例(%)]	92(20.3)	15(15.0)	1.480	0.224
妊娠高血压 [例(%)]	201(44.4)	56(56.0)	4.453	0.035
子痫前期 [例(%)]	163(36.0)	51(51.0)	7.788	0.005
主要疾病及合并症				
新生儿肺炎 [例(%)]	265(58.5)	77(77.0)	11.883	0.001
呼吸暂停 [例(%)]	46(10.2)	28(28.0)	22.507	<0.001
RDS [例(%)]	18(4.0)	17(17.0)	23.447	<0.001
喂养不耐受 [例(%)]	140(30.9)	60(60.0)	30.037	<0.001
NEC [例(%)]	13(2.9)	13(13.0)	16.569	<0.001
消化道出血 [例(%)]	32(7.1)	16(16.0)	8.252	0.004
新生儿窒息 [例(%)]	35(7.7)	19(19.0)	11.816	0.001
颅内出血 [例(%)]	79(17.4)	28(28.0)	5.855	0.016
新生儿败血症 [例(%)]	9(2.0)	15(15.0)	30.353	<0.001
新生儿溶血症 [例(%)]	15(3.3)	3(3.0)	0.000	1.000
BPD [例(%)]	10(2.2)	11(11.0)	15.011	<0.001
消化道发育畸形 [例(%)]	4(0.9)	6(6.0)	9.370	0.002
TORCH 感染 [例(%)]	8(1.8)	2(2.0)	0.000	1.000
治疗情况				
有创通气时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	0.0(0.0, 0.0) ^a	0.0(0.0, 0.0) ^b	-6.507	<0.001
无创通气时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	0.0(0.0, 0.0)	0.0(0.0, 8.0)	-5.875	<0.001
禁食时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	1.0(0.0, 2.0)	3.0(1.0, 8.0)	-6.483	<0.001
PN 持续时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	16.0(11.0, 27.0)	32.0(18.0, 43.0)	-6.510	<0.001
红细胞悬液累积量 [$M(P_{25}, P_{75})$, mL/kg]	0.0(0.0, 0.0)	36.8(0.0, 65.0)	-7.920	<0.001
胃肠道手术 [例(%)]	2(0.4)	7(7.0)	18.103	<0.001
第 1 周氨基酸累积用量 [$M(P_{25}, P_{75})$, g/kg]	11.4(9.5, 14.6)	15.7(13.6, 18.3)	-7.053	<0.001
第 2 周氨基酸累积用量 [$M(P_{25}, P_{75})$, g/kg]	8.6(3.0, 13.1)	19.0(10.0, 25.5)	-7.561	<0.001
总氨基酸累积量 [$M(P_{25}, P_{75})$, g/kg]	23.0(12.8, 35.0)	49.3(24.0, 70.8)	-6.129	<0.001
第 1 周脂肪乳累积量 [$M(P_{25}, P_{75})$, g/kg]	6.7(4.6, 9.3)	8.7(6.2, 11.8)	-5.034	<0.001
第 2 周脂肪乳累积量 [$M(P_{25}, P_{75})$, g/kg]	8.0(1.7, 14.0)	17.3(10.0, 21.6)	-7.077	<0.001
总脂肪乳累积量 [$M(P_{25}, P_{75})$, g/kg]	15.5(7.0, 30.6)	57.5(25.7, 103.8)	-8.219	<0.001
检验结果				
血小板 $\leq 100 \times 10^9/L$ [例(%)]	3(0.7)	7(7.0)	15.133	<0.001
血培养/导管培养阳性 [例(%)]	6(1.3)	6(6.0)	6.377	0.012
PCT [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	0.3(0.2, 0.4)	0.3(0.2, 0.5)	-1.406	0.160

注：[RDS] 新生儿呼吸窘迫综合征；[NEC] 新生儿坏死性小肠结肠炎；[HIE] 新生儿缺氧缺血性脑病；[BPD] 支气管肺发育不良；[PDA] 动脉导管未闭；[PN] 胃肠外营养；[PCT] 降钙素原。a 示范围为 0~17；b 示范围为 0~21。

2.4 SGA 早产儿胆汁淤积症危险因素

以单因素分析中有意义的变量为自变量，以是否发生胆汁淤积症为因变量，进行二元 logistic 多因素回归分析，结果显示：低出生体重、颅内

出血、有创通气时间、第 2 周氨基酸累积量、第 1 周脂肪乳累积量、第 2 周脂肪乳累积量是 SGA 早产儿发生胆汁淤积症的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 SGA 早产儿发生胆汁淤积症危险因素的多因素 logistic 回归分析

变量	赋值	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
出生体重	连续型变量	-0.002	0.001	13.132	<0.001	0.998	0.996~0.999
颅内出血	是=1, 否=0	0.830	0.477	3.940	0.047	2.293	1.010~5.204
有创通气时间	连续型变量	0.258	0.096	6.530	0.011	1.293	1.062~1.579
第 2 周氨基酸累积量	连续型变量	0.110	0.054	5.869	0.015	1.117	1.021~1.221
第 1 周脂肪乳累积量	连续型变量	0.134	0.065	4.262	0.039	1.144	1.007~1.300
第 2 周脂肪乳累积量	连续型变量	0.112	0.049	4.116	0.042	1.106	1.004~1.197
常量		0.928	1.366	0.462	0.497	2.530	

3 讨论

本研究结果显示，SGA 早产儿胆汁淤积症的发生率为 18.1%，非 SGA 早产儿为 9.9%，均高于报道的新生儿病房中胆汁淤积症发病率 1/200^[18]。国外流行病学调查显示，足月活产婴儿中胆汁淤积症的发病率约为 1/2 500^[19]，而国内尚缺乏相应的流行病学调查资料。本研究中早产儿胆汁淤积症的发生率较高，可能原因有：(1) 研究对象不同，本研究对象为早产儿及 SGA，其胆汁淤积症发生率高于足月儿；(2) 诊断标准不一致，不同研究中使用的直接胆红素标准存在差异；(3) 部分研究对象为直接胆红素一过性升高病例。

研究发现，SGA 早产儿胆汁淤积症发生率较高，且随着胎龄和出生体重的降低而增加，这与国内外的研究结果^[20-21]一致。低出生体重是 SGA 早产儿发生胆汁淤积症的一个独立危险因素。Yan 等^[20]的研究显示，早产儿 PNAC 的发生率为 4.93%，其中极低出生体重儿和超低出生体重儿的发生率分别为 6.8%、20.0%。Wang 等^[21]的研究也发现小胎龄和低体重与 PNAC 的高发生率密切相关。SGA 早产儿由于肝酶系统发育不成熟，肝脏生成、转运、加工、排泄胆汁的能力有限，胆汁的肠肝循环障碍，在肠道内停留时间延长，在细菌作用下形成大量有毒的石胆酸，对肝脏产生毒性作用，从而导致胆汁淤积^[22]。

本研究中 100 例 SGA 早产儿的胆汁淤积症平均诊断日龄为 19.0 d，与国内王陈红等^[23]、王亚红等^[24]的研究结果类似。然而，本研究中胆汁淤积

症早产儿的直接胆红素峰值以及肝功能损害发生率低于上述研究，可能是由于研究对象不同，本研究包括所有病因的胆汁淤积症 SGA 早产儿，而其他研究仅限于 PNAC 病例。

本研究结果显示，SGA 早产儿的胆汁淤积症发生率高于非 SGA 早产儿，且 SGA 早产儿胆汁淤积症的诊断日龄小于非 SGA，这与 Robinson 等^[13]的研究结果一致。SGA 早产儿的代谢异常，如低肝糖原储备和低糖异生酶活性，使其更易发生低血糖和肝损害^[25-26]。SGA 婴儿暴露于 PN 可能导致更严重的肝损伤^[27]。然而本研究中，SGA 与非 SGA 两组胆汁淤积症早产儿直接胆红素峰值、总胆红素峰值及肝功能异常发生率差异无统计学意义。可能是由于研究的回顾性及多种原因造成的。

由于早产儿因胃肠道功能发育不完善，营养需求高，加上消化酶活性低和免疫功能不全，容易出现喂养不耐受的情况^[28]。这些因素导致肠内渗透压增高，细菌及其有害产物通过胃肠黏膜进入血液，引发炎症反应和肠道损伤^[29]，从而减少肠内喂养，增加禁食时间，导致胆汁淤积。胃肠道发育畸形和手术也会影响胆汁流动和肠肝循环。有研究发现，手术治疗的 NEC 是 PNAC 的独立危险因素，最容易导致 PNAC 的进展^[21]。

早产儿免疫功能低下，易感染，使肝细胞受到内毒素和炎症反应的损害，进而通过抑制肝细胞膜上的 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性引起胆汁淤积^[30]。当早产儿合并败血症时，致病菌产生的毒素可直接损害肠道黏膜，导致肠道缺血缺氧，激活免疫细胞产生大量细胞因子，引发炎症反应，加重肝

脏和肠道的损伤^[31]。有研究表明,败血症时,内毒素通过释放炎症因子和干扰转录因子与转运蛋白结合,抑制胆汁流动,导致胆汁淤积^[32]。

长时间的PN和过高的热卡摄入都会增加胆汁淤积的发生风险。植物甾醇可以通过干扰肝胆系统胆汁酸转运蛋白基因的表达而引起胆汁淤积^[33]。蛋氨酸通过改变肝小管流量和细胞膜通透性,造成肝毒性胆汁酸的积累。而新生儿体内氨基酸代谢酶的活性低,氨基酸于体循环中累积,从而引起胆汁淤积的发生^[8]。Lauriti等^[9]、Shin等^[10]的研究表明,PNAC的发生率与PN持续时间呈正相关,脂肪乳的累积输注量是PNAC的独立危险因素,氨基酸的累积用量与胆汁淤积的程度呈显著相关关系。本研究结果也显示第1周、第2周脂肪乳累积量以及第2周氨基酸累积量是SGA早产儿发生胆汁淤积症的独立危险因素。

SGA早产儿由于宫内环境不良和围生期并发症多,住院时间较长^[34-35]。与AGA早产儿相比,SGA早产儿的出生窒息、喂养不耐受和颅内出血发生率更高^[36-38]。SGA早产儿由于体重低、合并症多和住院时间长,其治疗过程中禁食时间、PN持续时间较长,以及氨基酸、脂肪乳摄入量过高,从而使胆汁淤积症的发生率高于非SGA早产儿。

综上所述,SGA早产儿胎龄越小、出生体重越低,胆汁淤积症发生率越高;SGA早产儿胆汁淤积症发生率较非SGA高,且更早发展为胆汁淤积症。SGA早产儿容易受多种危险因素的综合影响而发展为胆汁淤积症,故应加强围生期检查及健康管理,避免早产和SGA的发生。对于高危早产儿,采取综合治疗措施,防控感染和围产期窒息缺氧,早期合理肠内喂养,减少喂养不耐受和NEC的发生,严格把握机械通气和PN的使用,减少胆汁淤积症的发生。

本研究的不足包括:(1)单中心研究可能影响结果的稳定性;(2)回顾性分析缺乏随访数据;(3)原始数据收集不充分,如脂肪乳和氨基酸的起始剂量和添加速度、中心静脉导管的使用情况和感染指标等。未来需要多中心、大样本量的研究来除外混杂因素,建立更准确的疾病模型预测胆汁淤积症的发生。

作者贡献声明:陈瑜负责数据收集及分析、论文撰写;朱雪萍负责文章的设计与修改。

利益冲突声明:所有作者均声明无利益冲突。

[参考文献]

- [1] 王庆红,杨于嘉,魏克伦,等.我国小于胎龄儿现状分析[J].中国实用儿科杂志,2009,24(3):177-180.
- [2] Lee SM, Namgung R, Park MS, et al. Parenteral nutrition associated cholestasis is earlier, more prolonged and severe in small for gestational age compared with appropriate for gestational age very low birth weight infants[J]. Yonsei Med J, 2013, 54(4): 839-844. PMID: 23709416. PMCID: PMC3663238. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.4.839.
- [3] 乐英彪,王昆华,邹雷.牛磺胆酸促进肝硬化发展的机制[J].临床肝胆病杂志,2021,37(11):2658-2662. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.037.
- [4] 陈瑞玲,马雄.胆汁淤积导致肝纤维化的机制及其阻断策略[J].临床肝胆病杂志,2019,35(2):247-251. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.002.
- [5] 张启迪,陆伦根.胆汁淤积致肝纤维化的机制及治疗[J].临床肝胆病杂志,2015,31(3):337-341. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.03.005.
- [6] 史君兰,赵有丽,卢苗.婴儿胆汁淤积性肝炎临床表现与预后的关系[J].肝脏,2019,24(6):722-723. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2019.06.049.
- [7] 孙小卉.新生儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的危险因素研究[J].黑龙江科学,2021,12(22):62-63. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8646.2021.22.024.
- [8] 章晔,许云仙,李娜,等.新生儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症的危险因素分析[J].中国食物与营养,2021,27(10):70-74. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9577.2021.10.014.
- [9] Lauriti G, Zani A, Aufieri R, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38(1): 70-85. PMID: 23894170. DOI: 10.1177/0148607113496280.
- [10] Shin JI, Namgung R, Park MS, et al. Could lipid infusion be a risk for parenteral nutrition-associated cholestasis in low birth weight neonates? [J]. Eur J Pediatr, 2008, 167(2): 197-202. PMID: 17436017. DOI: 10.1007/s00431-007-0454-7.
- [11] Frazer LC, Gura KM, Bines JE, et al. Prevention and management of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in the critically ill infant[J]. World Rev Nutr Diet, 2021, 122: 379-399. PMID: 34352771. DOI: 10.1159/000514763.
- [12] Wang N, Yan W, Hong L, et al. Risk factors of parenteral nutrition-associated cholestasis in very-low-birthweight infants[J]. J Paediatr Child Health, 2020, 56(11): 1785-1790. PMID: 32100397. DOI: 10.1111/jpc.14826.
- [13] Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants[J]. J Pediatr, 2008, 152(1): 59-62. PMID: 18154901. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.06.002.

- [14] Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(1): 154-168. PMID: 27429428. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001334.
- [15] Dani C, Pratesi S, Raimondi F, et al. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis[J]. *Ital J Pediatr*, 2015, 41: 69. PMID: 26428285. PMCID: PMC4591626. DOI: 10.1186/s13052-015-0178-7.
- [16] 丁瑞伟, 李娟. 早产儿胆汁淤积症影响因素及结局[J]. *国际儿科学杂志*, 2021, 48(6): 414-419. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2021.06.012.
- [17] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [18] Tufano M, Nicastro E, Giliberti P, et al. Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management[J]. *Acta Paediatr*, 2009, 98(11): 1756-1761. PMID: 19664101. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01464.x.
- [19] Catzola A, Vajro P. Management options for cholestatic liver disease in children[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 11(11): 1019-1030. PMID: 28745070. DOI: 10.1080/17474124.2017.1359538.
- [20] Yan W, Hong L, Wang Y, et al. Retrospective dual-center study of parenteral nutrition-associated cholestasis in premature neonates: 15 years' experience[J]. *Nutr Clin Pract*, 2017, 32(3): 407-413. PMID: 28135431. DOI: 10.1177/0884533616687532.
- [21] Wang YS, Shen W, Yang Q, et al. Analysis of risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants: a multicenter observational study[J]. *BMC Pediatr*, 2023, 23(1): 250. PMID: 37210514. PMCID: PMC10199576. DOI: 10.1186/s12887-023-04068-0.
- [22] 李静, 郑葵阳, 张蓓蓓. 胆汁酸代谢调节胆汁淤积性肝病的作用机制及药物研发[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(10): 2482-2487. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.10.048.
- [23] 王陈红, 施丽萍, 吴秀静, 等. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症的临床特征[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(3): 199-202. PMID: 21575370. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.03.010.
- [24] 王亚红, 周莲娟, 朱姗姗. 危重症早产儿胃肠外营养相关胆汁淤积的病例特点和影响因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(15): 3565-3567. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2021.15.047.
- [25] Diderholm B. Perinatal energy metabolism with reference to IUGR & SGA: studies in pregnant women & newborn infants[J]. *Indian J Med Res*, 2009, 130(5): 612-617. PMID: 20090116.
- [26] Garg M, Devaskar SU. Glucose metabolism in the late preterm infant[J]. *Clin Perinatol*, 2006, 33(4): 853-870. PMID: 17148009. DOI: 10.1016/j.clp.2006.10.001.
- [27] Zambrano E, El-Hennawy M, Ehrenkranz RA, et al. Total parenteral nutrition induced liver pathology: an autopsy series of 24 newborn cases[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2004, 7(5): 425-432. PMID: 15547767. DOI: 10.1007/s10024-001-0154-7.
- [28] 武梦骅, 赵艳男, 郑峥. 不同胎龄早产儿喂养不耐受影响因素分析[J]. *中南医学科学杂志*, 2017, 45(2): 160-164. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2017.02.013.
- [29] Kleinman RE, Berseth C, Castillo-Duran C, et al. Perinatal nutrition and gastrointestinal disorders: working group report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 39 Suppl 2: S703-S710. PMID: 15184772. DOI: 10.1097/00005176-200406002-00018.
- [30] 刘云凤. 早产极低出生体重儿胃肠外营养相关性胆汁淤积临床特征[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [31] 舒国琴. 败血症、低血糖与新生儿坏死性小肠结肠炎风险的相关性分析[J]. *河南医学研究*, 2020, 29(14): 2555-2557. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2020.14.022.
- [32] 唐良晨, 唐朝晖. 脓毒症早期胆汁淤积发生机制的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(4): 506-508. PMID: 34053501. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201109-00707.
- [33] El Kasmi KC, Anderson AL, Devereaux MW, et al. Phytosterols promote liver injury and Kupffer cell activation in parenteral nutrition-associated liver disease[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(206): 206ra137. PMID: 24107776. PMCID: PMC4070735. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006898.
- [34] 钟小毅, 杨冬菲, 孙东明, 等. 早产小于胎龄儿发生的危险因素分析[J]. *医学研究与教育*, 2023, 40(1): 59-63. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2023.01.009.
- [35] Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, et al. Intrauterine growth restriction: part 1[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(24): 3977-3987. PMID: 26856409. DOI: 10.3109/14767058.2016.1152249.
- [36] 冯巍, 刘荣添, 陈家颖. 晚期早产儿中小于胎龄儿与适于胎龄儿的临床特点分析[J]. *中国医药科学*, 2021, 11(6): 22-25.
- [37] 林秋兰, 林垦. 78例小于胎龄儿的临床特点分析[J]. *实用临床医学*, 2020, 21(2): 51-53. DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2020.02.020.
- [38] 杨常栓, 李瑞雪, 金晓艳, 等. 早产小于胎龄儿的临床特点分析[J]. *中国医刊*, 2023, 58(8): 906-909. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2023.08.025.

(本文编辑: 张辉)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)