

新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识

中华医学会儿科学分会新生儿学组

《中华儿科杂志》编辑委员会

以未结合胆红素增高为主的新生儿高胆红素血症是十分常见的临床问题,胆红素脑病在我国也并非罕见^[1]。高胆红素血症的监测、高危因素的评估以及正确及时的处理对于预防重度高胆红素血症和胆红素脑病具有十分重要的意义。血清总胆红素(TSB)水平对个体的危害性受机体状态和环境等多种因素影响,因此不能简单地用一个固定的界值作为干预标准。中华医学会儿科学分会新生儿学组在 2001 年曾经起草制定“新生儿黄疸干预推荐方案”^[2],2009 年又在此基础上进行修订,提出了“新生儿黄疸诊疗原则的专家共识”^[3]。针对近年来新生儿在产科住院时间的普遍缩短及常规胆红素随访监测普及不够,新生儿胆红素脑病及核黄疸仍时有发生等情况,有必要对 2009 年“专家共识”进行补充和修订。此次修订,既参考美国儿科学会(AAP)2004 年发表的“胎龄 ≥ 35 周新生儿高胆红素血症处理指南”^[4],又更适合我国实际情况。

一、新生儿高胆红素血症的相关概念

1. 新生儿高胆红素血症:新生儿出生后的胆红素水平是一个动态变化的过程,因此在诊断高胆红素血症时需考虑其胎龄、日龄和是否存在高危因素。对于胎龄 ≥ 35 周的新生儿,目前多采用美国 Bhutani 等^[5]所制作的新生儿小时胆红素列线图或 AAP 推荐的光疗参考曲线作为诊断或干预标准参考(图 1)。当胆红素水平超过 95 百分位时定义为高胆红素血症,应予以干预。根据不同的胆红素水平升高程度,胎龄 ≥ 35 周的新生儿高胆红素血症还可以分为:重度高胆红素血症:TSB 峰值超过 342 $\mu\text{mol/L}$ (20 mg/dl);极重度高胆红素血症:TSB 峰值超过 427 $\mu\text{mol/L}$ (25 mg/dl);危险性高胆红素血症:TSB 峰值超过 510 $\mu\text{mol/L}$ (30 mg/dl)。

2. 急性胆红素脑病:急性胆红素脑病是基于临床的诊断,主要见于 TSB $> 342 \mu\text{mol/L}$ (20 mg/dl) 和(或)上升速度 $> 8.5 \mu\text{mol/L}$ (0.5 mg/dl)、 > 35 周的新生儿。胆红素神经毒性所致的急性中枢神经系统损害,早期表现为肌张力减低、嗜睡、尖声哭、吸吮差,而后出现肌张力增高,角弓反张,激惹,发热,惊厥,严重者可致死亡。低出生体重儿发生胆红素脑病时通常缺乏典型症状,而表现为呼吸暂停、循环呼吸

功能急剧恶化等,不易诊断。通常足月儿发生胆红素脑病的 TSB 峰值在 427 $\mu\text{mol/L}$ (25 mg/dl) 以上,但合并高危因素的新生儿在较低胆红素水平也可能发生,低出生体重儿甚至在 171 ~ 239 $\mu\text{mol/L}$ (10 ~ 14 mg/dl) 即可发生。发生胆红素脑病的高危因素除了高胆红素血症以外还包括合并同族免疫性溶血、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏、窒息、败血症、代谢性酸中毒和低蛋白血症等。胆红素脑病的诊断主要依据患儿高胆红素血症及典型的神经系统临床表现;头颅磁共振成像(MRI)和脑干听觉诱发电位可以辅助诊断,头颅 MRI 表现为急性期基底神经节苍白球 T1WI 高信号,数周后可转变为 T2WI 高信号;脑干听觉诱发电位(BAEP)可见各波潜伏期延长,甚至听力丧失;BAEP 早期改变常呈可逆性。

3. 核黄疸:指出生数周以后出现的胆红素神经毒性作用所引起的慢性、永久性损害及后遗症,包括锥体外系运动障碍、感觉神经性听力丧失、眼球运动障碍和牙釉质发育异常。

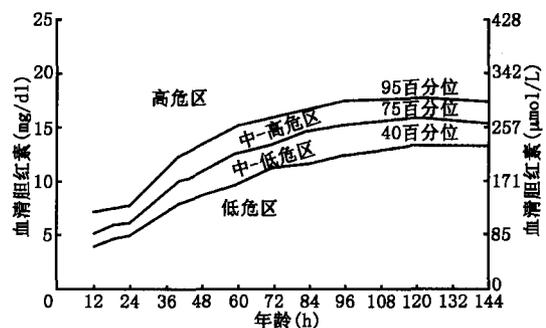


图 1 新生儿小时胆红素列线图(Bhutani 等^[5])

二、高胆红素血症的监测方法

1. TSB 的测定:目前在新生儿黄疸的风险评估及处理中均按照 TSB 作为计算值。TSB 是诊断高胆红素血症的金标准。

2. 经皮胆红素水平(TcB)的测定:系无创性检查,可动态观察胆红素水平的变化,以减少有创穿刺的次数。理论上,TcB 与 TSB 值应该一致,但是受新生儿接受光疗及皮肤色素等影响时,其结果不一定与 TSB 水平完全一致。另外值得注意的是在胆红素水平较高时测得的 TcB 值可能低于实际 TSB 水平,因此在 TcB 值超过小时胆红素列线图的第 75 百分位时建议测定 TSB。在临床使用中应定期对仪器进行质控^[6]。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.10.006

作者单位:国家科技部“十二五”支撑项目(2012BAI04B04);浙江省重点科技创新团队项目(2010R50045)

通信作者:杜立中,310003 杭州,浙江大学医学院附属儿童医院新生儿科(E-mail:dulizhong@zju.edu.cn)

3. 呼出一氧化碳 (ETCOc) 含量的测定: 血红素在形成胆红素的过程中会释放出 CO。测定呼出气中 CO 的含量可以反映胆红素生成的速度, 因此在溶血症患儿中可用以预测发生重度高胆红素血症的可能^[7]。若没有条件测定 ETCOc, 检测血液中碳氧血红蛋白 (COHb) 水平也可作为胆红素生成情况的参考。

三、高胆红素血症的干预

目的是降低血清胆红素水平, 预防重度高胆红素血症和胆红素脑病的发生。光疗是最常用的有效又安全的方法。换血疗法可以换出血液中的胆红素、抗体及致敏红细胞, 一般用于光疗失败、溶血症或已出现早期胆红素脑病临床表现者。另外还有一些药物可以起到辅助治疗作用。鉴于血清游离胆红素在胆红素的神经毒性中起决定作用, 且国内尚无条件普及血清游离胆红素的定量检测, 因此当新生儿存在游离胆红素增高的因素, 如低血清白蛋白、应用与胆红素竞争白蛋白结合位点的药物、感染时, 建议适当放宽干预指征。TSB 与白蛋白 (Alb) 比值 (B/A) 可作为高胆红素血症干预决策的参考^[8]。

(一) 光疗

1. 光疗指征: 光疗标准很难用单一的数值来界定, 不同胎龄、不同日龄的新生儿都应该有不同的光疗指征, 另外还需考虑是否存在胆红素脑病的高危因素。出生胎龄 35 周以上的晚期早产儿和足月儿可参照 2004 年美国儿科学会推荐的光疗参考标准 (图 2)^[4], 或将 TSB 超过 Bhutani 曲线 (图 1) 95 百分位数作为光疗干预标准。在尚未具备密切监测胆红素水平的医疗机构可适当放宽光疗标准。出生体重 < 2 500 g 的早产儿光疗标准亦应放宽, 可以参考表 1^[9]。在极低出生体重儿或皮肤挤压后存在淤斑、水肿的新生儿, 可以给予预防性光疗, 但对于 < 1 000 g 早产儿, 应注意过度光疗的潜在危害。在结合胆红素增高的患儿, 光疗可以引起“青铜症”, 但无严重不良后果。

2. 光疗设备与方法: 光源可选择蓝光 (波长 425 ~ 475 nm)、绿光 (波长 510 ~ 530 nm) 或白光 (波长 550 ~

600 nm)。光疗设备可采用光疗箱、荧光灯、LED 灯和光纤毯。光疗方法有单面光疗和双面光疗。光疗的效果与暴露的面积、光照的强度及持续时间有关。光照强度以光照对象表面所受到的辐照度计算, 标准光疗光照强度为 8 ~ 10 $\mu\text{W}/(\text{cm}^2 \cdot \text{nm})$, 强光疗为 30 $\mu\text{W}/(\text{cm}^2 \cdot \text{nm})$ 。胆红素水平接近换血标准时建议采用持续强光疗^[10]。

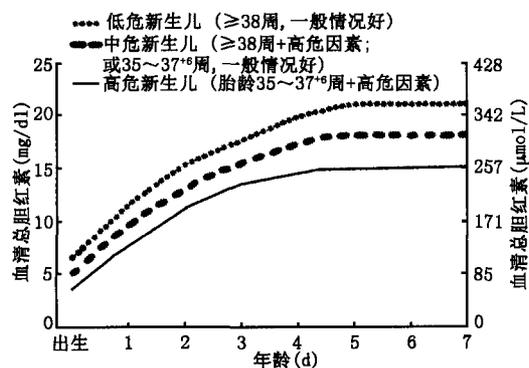
3. 光疗中应注意的问题: 光疗时采用的光波波长最易对视网膜黄斑造成伤害, 且长时间强光疗可能增加男婴外生殖器鳞癌的风险^[11], 因此光疗时应用遮光眼罩遮住双眼, 对于男婴, 用尿布遮盖会阴部, 尽量暴露其他部位的皮肤。光疗过程中不显性失水增加, 应注意补充液体, 保证足够的尿量排出。监测患儿体温, 避免体温过高。光疗时可出现腹泻、皮疹等不良反应, 依据其程度决定是否暂停光疗。轻者暂停光疗后可自行缓解。光疗过程中密切监测胆红素水平的变化, 一般 6 ~ 12 h 监测一次。对于溶血症或 TSB 接近换血水平的患儿需在光疗开始后 4 ~ 6 h 内监测。当光疗结束后 12 ~ 18 h 应监测 TSB 水平, 以防反跳。

4. 停止光疗指征: 对于 > 35 周新生儿, 一般当 TSB < 222 ~ 239 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (13 ~ 14 mg/dl) 可停光疗。具体方法可参照: (1) 应用标准光疗时, 当 TSB 降至低于光疗阈值胆红素 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (3 mg/dl) 以下时, 停止光疗; (2) 应用强光疗时, 当 TSB 降至低于换血阈值胆红素 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (3 mg/dl) 以下时, 改标准光疗, 然后在 TSB 降至低于光疗阈值胆红素 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (3 mg/dl) 以下时, 停止光疗; (3) 应用强光疗时, 当 TSB 降至低于光疗阈值胆红素 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (3 mg/dl) 以下时, 停止光疗。

(二) 换血疗法

1. 换血指征: (1) 出生胎龄 ≥ 35 周以上的晚期早产儿和足月儿可参照 2004 年美国儿科学会推荐的换血参考标准 (图 3)^[4], 出生体重 < 2 500 g 的早产儿换血标准可参考表 1。在准备换血的同时先给予患儿强光疗 4 ~ 6 h, 若 TSB 水平未下降甚至持续上升, 或对于免疫性溶血患儿在光疗后 TSB 下降幅度未达到 34 ~ 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (2 ~ 3 mg/dl) 立即给予换血。(2) 严重溶血, 出生时脐血胆红素 > 76 mmol/L (4.5 mg/dl), 血红蛋白 < 110 g/L, 伴有水肿、肝脾大和心力衰竭。(3) 已有急性胆红素脑病的临床表现者无论胆红素水平是否达到换血标准, 或 TSB 在准备换血期间已明显下降, 都应换血。在上述标准的基础上, 还可以 B/A 作为换血决策的参考, 如胎龄 ≥ 38 周新生儿 B/A 值达 8.0, 胎龄 ≥ 38 周伴溶血或胎龄 35 ~ 37 周新生儿 B/A 值达 7.2, 胎龄 35 ~ 38 周伴溶血新生儿 B/A 值达 6.8, 可作为考虑换血的附加依据。

2. 换血方法: (1) 血源的选择: Rh 溶血病换血选择 Rh 血型同母亲, ABO 血型同患儿, 紧急情况下也可选择 O 型血。ABO 溶血病如母亲 O 型血, 子为 A 型或 B 型, 首选 O 型红细胞和 AB 型血浆的混合血。紧急情况下也可选择 O 型血或同型血。建议红细胞与血浆比例为 2 ~ 3: 1。(2) 换血量: 为新生儿血容量的 2 倍 (150 ~ 160 ml/kg)。(3) 换血途



注: 高危因素包括: 同族免疫性溶血, 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏, 窒息、显著的嗜睡、体温不稳定、败血症、代谢性酸中毒、低白蛋白血症

图 2 胎龄 ≥ 35 周的光疗参考曲线^[4]

表 1 出生体重 < 2 500 g 的早产儿生后不同时间光疗和换血血清总胆红素参考标准 (mg/dl, 1 mg/dl = 17.1 μmol/L)

出生体重 (g)	<24 h		24 ~ <48 h		48 ~ <72 h		72 ~ <96 h		96 ~ <120 h		≥120 h	
	光疗	换血	光疗	换血	光疗	换血	光疗	换血	光疗	换血	光疗	换血
<1 000	4	8	5	10	6	12	7	12	8	15	8	15
1 000 ~ 1 249	5	10	6	12	7	15	9	15	10	18	10	18
1 250 ~ 1 999	6	10	7	12	9	15	10	15	12	18	12	18
2 000 ~ 2 299	7	12	8	15	10	18	12	20	13	20	14	20
2 300 ~ 2 499	9	12	12	18	14	20	16	22	17	23	18	23

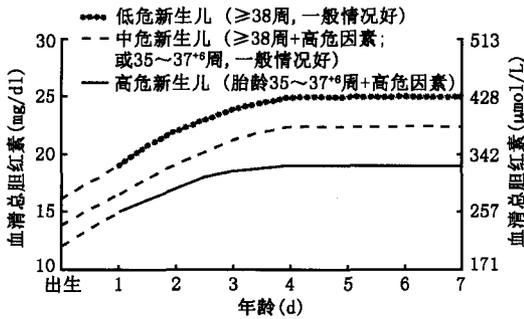


图 3 胎龄 35 周以上早产儿以及足月儿换血参考标准^[4]

径;可选用脐静脉或其他较粗的外周静脉,也可选用脐动脉或外周动脉、外周静脉同步换血。

3. 换血中应注意的问题:(1)换血过程中应注意监测生命体征(体温、心率、血压和氧饱和度),并做好记录。注意严格无菌操作。(2)注意监测血气、血糖、电解质、血钙、血常规。(3)换血时需等容量匀速地抽出和输入血液。一般控制全程在 90 ~ 120 min 内。(4)换血后可发生 TSB 反弹,应继续光疗,并每 4 小时监测 TSB。如果监测 TSB 超过换血前水平应再次换血。

(三) 药物治疗

1. 静脉注射丙种球蛋白 (IVIG): 确诊新生儿溶血病者可采用 IVIG 0.5 ~ 1.0 g/kg 于 2 ~ 4 h 静脉持续输注。必要时可 12 h 后重复使用 1 剂。

2. 白蛋白: 当血清胆红素水平接近换血值,且白蛋白水平 < 25 g/L 的新生儿,可补充白蛋白 1 g/kg,以增加胆红素和白蛋白的联结,减少血液中的游离胆红素。若白蛋白水平正常,则没有必要额外补充白蛋白。但如存在酸中毒,应首先予以纠正。

四、新生儿重度高胆红素血症的预防

1. 高危因素的评估: 每个新生儿出生后都应进行高胆红素血症高危因素的评估,对于存在高危因素的新生儿,住院期间应注意监测胆红素水平及其动态变化趋势,根据上述建议进行干预,并适当延长住院时间。常见的高危因素包括: 出生后 24 h 内出现黄疸,合并有同族免疫性溶血症或其他溶血(如 G6PD 缺陷),胎龄 37 周以下的早产儿,头颅血肿或明显淤斑,单纯母乳喂养且因喂养不当导致体重丢失过多等。

2. 出院后随访计划的制定: 每例新生儿出院前都应该

测 1 次 TSB 或 TcB,若出院前胆红素水平处于 Bhutani 曲线(图 1)^[5] 的第 75 百分位以上,建议延长住院时间,继续留院监测胆红素水平的动态变化。出院前胆红素水平处于 Bhutani 曲线(图 1)^[5] 的第 75 百分位以下的新生儿可以出院,但需根据出院日龄或出院前的胆红素水平制定出院后的随访计划。鉴于我国目前大部分产科阴道分娩新生儿在出生后 48 至 72 h 出院,剖宫产在 96 至 120 h 出院,出院后随访计划可参考表 2。对于存在上述高危因素的新生儿,出院后随访时间可以考虑提前。

表 2 新生儿出院后的随访计划

出院年龄 (h)	出院时胆红素水平 (百分位)	随访计划 (d)
48 ~ 72	<40	出院后 2 ~ 3
	40 ~ 75	出院后 1 ~ 2
72 ~ 96	<40	出院后 3 ~ 5
	40 ~ 75	出院后 2 ~ 3
96 ~ 120	<40	出院后 3 ~ 5
	40 ~ 75	出院后 2 ~ 3

附: 和母乳喂养相关的黄疸

1. 母乳喂养性黄疸: 单纯母乳喂养的新生儿最初 3 ~ 5 d 由于摄入母乳量不足,胎粪排出延迟,使得肠肝循环增加,导致其胆红素水平高于人工喂养的新生儿,甚至达到需要干预的标准;母乳喂养性黄疸常有生理性体重下降 > 12%。母乳喂养性黄疸的处理主要包括帮助母亲建立成功的母乳喂养,确保新生儿摄入足量母乳,必要时补充配方乳。已经达到干预标准的新生儿需按照本指南给予及时的干预。

2. 母乳性黄疸: 通常发生于纯母乳喂养或以母乳喂养为主的新生儿。黄疸现于出生 1 周后,2 周左右达高峰,然后逐渐下降。若继续母乳喂养,黄疸可延续 4 ~ 12 周方消退;若停母乳喂养,黄疸在 48 ~ 72 h 明显消退。新生儿生长发育良好,并可以除外其他非生理性高胆红素血症的原因。当 TSB < 257 μmol/L (15 mg/dl) 时不需要停母乳, > 257 μmol/L (15 mg/dl) 时可暂停母乳 3 d,改人工喂养。TSB > 342 μmol/L (20 mg/dl) 时则加用光疗。母乳性黄疸的婴儿若一般情况良好,没有其他并发症,则不影响常规预防接种。

(杜立中 马晓路 执笔)

参加本共识讨论的新生儿学组成员(按姓氏笔画排列): 丁国芳 冯星 母得志 庄思齐 杜立中 陈超 余加林 杨于嘉 周文浩 钟丹妮 俞惠民 薛辛东;其他参加本共

识讨论的新生儿科专家(按姓氏笔画排列): 马晓路
陈理华 施丽萍

参 考 文 献

[1] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 中国新生儿胆红素脑病的多中心流行病学调查研究[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50: 331-335.

[2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 全国新生儿黄疸与感染学术研讨会纪要(附新生儿黄疸干预推荐方案)[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39: 184-187.

[3] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿黄疸诊疗原则的专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48:685-686.

[4] Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation[J]. Pediatrics, 2004, 114:297-316.

[5] Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns[J]. Pediatrics, 1999, 103:6-14.

[6] Raimondi F, Lama S, Landolfo F, et al. Measuring transcutaneous bilirubin: a comparative analysis of three devices on a multiracial population[J]. BMC Pediatrics 2012, 12:70-74.

[7] Tidmarsh GF, Wong RJ, Stevenson DK. End-tidal carbon monoxide and hemolysis[J]. Perinatol, 2014, 34:577-581.

[8] Hulzebos CV, E van Imhoff D, Bos AF, et al. Usefulness of the bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2008, 93:F384-F388.

[9] Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et al. Kernicterus in preterm infants[J]. Pediatrics, 2009, 123:e1052-1058.

[10] Bhutani VK. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation[J]. Pediatrics, 2011, 128:e1046-e1052.

[11] Stern RS, Bagheri S, Nichols K. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis[J]. J Am Acad Dermatol, 2002, 47: 33-39.

(收稿日期:2014-07-15)

(本文编辑:李伟)

· 作者须知 ·

关于使用《中华儿科杂志》网上投稿、审稿系统的通知

为了适应办公网络化、无纸化的趋势,给作者提供方便,本刊从 2008 编辑年度(2007 年 11 月 1 日)起,开通网上投稿、审稿系统。欢迎广大作者通过《中华儿科杂志》稿件远程处理系统为我刊投稿。

1. 网址:(1)通过《中华儿科杂志》网站 <http://www.cmaped.org.cn/>,点击“稿件远程处理系统”;或(2)通过中华医学会儿科学分会网站 <http://www.cma.org.cn/>,点击“业务中心”均可进入稿件远程管理系统。

2. 初次使用《中华儿科杂志》稿件远程处理系统步骤:

(1)登录以上网站;

(2)若未注册过,请先点击“作者注册”按提示内容注册。注意:用户名请使用英文;

(3)注册完成后,请先到您注册的邮箱中收取“注册成功通知”,并点击“成功”;

(4)再进入《中华儿科杂志》稿件远程处理系统,输入注册的用户名和密码,点击“作者登录”进入,按提示操作。网络投稿成功,会自动生成网络稿号,同时作者会收到投稿成功的提示。

(5)请注意我刊双盲审稿的要求,网上投稿上传的 Word

稿件以及中、英文摘要均应删去所有作者姓名、单位信息。正文以“某医院”、“##医院”的方式进行表述。不符合双盲审稿要求的稿件无法进入后期审稿流程,编辑部收稿后将退回作者,须整理格式后重新投稿。

3. 网上投稿操作咨询电话:010-85158789。《中华儿科杂志》编辑部联系电话:010-85158254;Email: cjp@cma.org.cn。

4. 网上投稿成功后 1 周内,请将以下文件以快件递至北京东四西大街 42 号,《中华儿科杂志》编辑部,邮编 100710。

(1)中华医学会儿科学分会系列杂志论文报送介绍信及授权书;(2)纸质稿件 1 份(请在文章首页上方注明网络稿号),正文及中英文摘要中请不要出现作者及其单位的任何信息(如:作者的姓名、职称、工作单位、邮政编码、电话、电子邮箱地址、单位公章),请将上述信息另纸打印,随稿件附给编辑部。请在快递的附言栏中写明第一作者姓名和网络稿号。本刊免收审稿费。

5. 编辑部收到上述文件后,稿件将进入审稿程序。作者可在网上查询稿件处理情况。