

苯巴比妥联合蓝光照射治疗难治性或迁延性新生儿黄疸的研究

刘玲, 张路, 蒋榆辉, 崔珊, 和灿琳
(昆明市儿童医院新生儿科, 云南昆明 650031)

[摘要] **目的** 观察苯巴比妥联合蓝光照射治疗难治性或迁延性新生儿黄疸的临床有效性。 **方法** 2011年12月至2014年6月诊断为难治性或迁延性新生儿黄疸患儿, 采用数字表法随机分为2组(各60例), 2组患儿性别、胎龄、出生体质量、日龄, 民族等进行比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组60例采用蓝光照射, 观察组60例采用蓝光照射联合苯巴比妥治疗; 比较2组患儿皮肤及巩膜黄染改变情况、住院时间、血清总胆红素值。 **结果** 观察组患儿住院时间(10.62 ± 2.51)d, 对照组为(15.10 ± 2.16)d, 运用两独立样本t检验对住院时间进行比较, 差异有统计学意义($t = -7.538, P = 0.001$); 观察组患儿治疗前血清总胆红素值为(315.9 ± 62.3) $\mu\text{mol/L}$ 、治疗后为(107.3 ± 12.2) $\mu\text{mol/L}$, 对照组患儿治疗前血清总胆红素值为(313.8 ± 60.4) $\mu\text{mol/L}$ 、治疗后为(138.5 ± 16.4) $\mu\text{mol/L}$, 对治疗前观察组和对照组进行完全随机设计两样本均数比较的t检验, 差异无统计学意义($t = 0.163, P = 0.872$), 对治疗后观察组和对照组进行完全随机设计两样本均数比较的t检验, 差异有统计学意义($t = -8.759, P = 0.001$)。2组患儿治疗疗效运用秩和检验比较, 差异有统计学意义($z = -4.845, P = 0.001$)。 **结论** 蓝光照射联合应用苯巴比妥口服可作为难治性或迁延性新生儿黄疸的有效治疗手段, 具有临床可行性。

[关键词] 苯巴比妥; 治疗; 黄疸; 婴儿; 新生

[中图分类号] R722.17 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2014)11-0112-03

Clinical Efficacy of Phenobarbital Combined with Blue Light Treatment on Refractory or Protracted Neonatal Jaundice

LIU Ling, ZHANG Lu, JIANG Yu-hui, CUI Shan, HE Can-lin

(Dept. of Neonatology, Kunming Children's Hospital, Kunming Yunnan 650031, China)

[Abstract] **Objective** The aim of this study was to observe the clinical efficacy of phenobarbital combined with blue light treatment on refractory or protracted neonatal jaundice. **Methods** The patients with refractory or protracted neonatal jaundice in Kunming Children's Hospital from December 2011 to June 2014 were randomly divided into two groups by numeration table method. The control group (60 cases) was treated with blue light treatment, and the observation group (60 cases) was given blue light and phenobarbital therapy. The changes of skin and icteric sclera, length of stay, and serum total bilirubin of two groups were compared. **Results** The hospital stays of the observation group and control group were 10.62 ± 2.51 and 15.10 ± 2.16 days, respectively. There was a statistical significant difference in the hospital stays between the two groups by the independent sample t-test ($t = -7.538, P = 0.001$). The serum total bilirubin of the observation group was 315.9 ± 62.3 and 107.3 ± 12.2 mol/L before and after treatment, respectively, while that of the control group was 313.8 ± 60.4 and 138.5 ± 16.4 mol/L, respectively. The difference in the serum total bilirubin between observation and control groups was no statistical significant before treatment by the two sample mean completely random designed t-test ($t = 0.163, P = 0.872$), while there was a statistical significant difference after treatment ($t = -8.759, P = 0.001$). The curative effects of two groups were compared by the rank sum test, and the difference was statistically significant. ($z = -4.845, P = 0.001$). **Conclusion** Phenobarbital combined with blue light therapy has the clinical feasibility, may be used as an effective treatment for refractory or protracted neonatal jaundice

[Key words] Phenobarbital; Treatment; Jaundice; Infant; Newborn

[基金项目] 昆明市西山区科技计划项目(西科字-50号)

[作者简介] 刘玲(1971~), 女, 云南昆明市人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事新生儿疾病临床工作。

[通讯作者] 蒋榆辉. E-mail: kmjyhui@126.com

新生儿病理性黄疸是新生儿期最常见的临床问题, 难治性或迁延性新生儿黄疸往往病情严重或迁延, 易造成胆红素脑病或多器官功能损害, 留下后遗症, 因此, 早期诊治对该类黄疸的预后至关重要. 昆明市儿童医院在蓝光照射等常规治疗的基础上联合口服苯巴比妥, 对难治性或迁延性新生儿黄疸进行治疗, 未见不良反应, 取得的满意疗效. 现报告如下.

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取昆明市儿童医院 2011 年 12 月 ~ 2014 年 6 月收治的 120 例难治性或迁延性新生儿黄疸患儿, 其中男 56 例, 女 64 例; 胎龄 (37.5 ± 3.04) 周; 出生体质量: ($3\ 015 \pm 152$) g; 日龄: 10 ~ 28 d; 民族: 120 例患儿均为汉族. 入选患儿的诊断均符合课题组的纳入标准: (1) 符合第 4 版《实用新生儿学》^[1]新生儿病理性黄疸诊断标准: ①黄疸出现于生后 24 h 内; ②足月儿血清胆红素 $> 221 \mu\text{mol/L}$, 早产儿血清胆红素 $> 257 \mu\text{mol/L}$, 或每日血清胆红素上升 $> 85 \mu\text{mol/L}$; ③足月儿黄疸持续时间 > 2 周, 早产儿持续时间 > 4 周; ④血清结合胆红素 $> 34 \mu\text{mol/L}$; ⑤黄疸退而复现, 诊断中符合上述任何一项均确诊属于病理性黄疸. (2) 符合难治性或迁延性新生儿黄疸的诊断标准: 病因不明、临床常规治疗效果不理想、黄疸持续时间大于 2 周的一类新生儿黄疸^[2]. (3) 排除下列疾病: ①红细胞增多症; ②婴儿肝炎综合症; ③先天性胆道闭锁; ④染色体病; ⑤遗传代谢性疾病. 采用数字表法将 120 例患儿随机分为各 60 例的 2 组, 对 2 组患儿性别、胎龄、出生体质量、日龄、民族等进行比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$).

1.2 方法

对照组患儿采用蓝光照射治疗: 将患儿双眼及会阴处用黑布遮住, 放入蓝光治疗箱, 控制温度 $30^\circ\text{C} \sim 32^\circ\text{C}$, 蓝光平均辐照度 500 LW/cm^2 , 波长 $420 \sim 470 \text{ nm}$, 根据患儿黄疸情况, 给予蓝光照射 24 ~ 48 h, 并补充适当液体. 观察组患儿在对照组治疗的基础上, 入院第 2 天加用酶诱导剂苯巴比妥^[2]治疗: 苯巴比妥 $5 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 分 2 ~ 3 次口服, 连服 5 d.

1.3 观察指标及疗效判断标准

观察 2 组患儿皮肤及巩膜黄染改变情况、住院时间、血清总胆红素值等. 参照柏松林等^[3]文献资料拟定疗效评判标准: (1) 治愈: 患儿经治疗, 皮

肤、巩膜黄染消退, 临床症状及体征消失, 检测血清总胆红素恢复正常; (2) 有效: 患儿经治疗, 皮肤、巩膜黄染相比治疗前有所减轻, 临床症状及体征消失, 检测血清总胆红素处于相对安全水平; (3) 无效: 患儿经治疗, 皮肤、巩膜黄染无变化, 临床症状及体征无改善, 检测血清总胆红素下降不明显.

1.4 统计学处理

采用 SPSS 统计软件包对数据进行处理, 计量数据以均数 \pm 标准差表示, 采用两独立样本 t 检验、配对 t 检验进行假设检验, 计数资料以率、构成比表示, 采用秩和检验进行假设检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2 组患儿平均住院时间比较

运用两独立样本 t 检验对观察组和对照组的住院时间进行比较, 差异有统计学意义 ($t = -7.538$, $P = 0.001$), 见表 1 和图 1.

2.2 观察组和对照组治疗前后血清总胆红素值比较

对治疗前观察组和对照组进行两独立样本 t 检验, 差异无统计学意义 ($t = 0.163$, $P = 0.872$), 对观察组治疗前后进行配对 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 18.775$, $P = 0.001$), 对照组治疗前后进行配对 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 15.958$, $P = 0.001$), 对治疗后观察组和对照组进行两独立样本 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = -8.759$, $P = 0.001$), 见表 2. 2 组患儿疗效进行比较, 差异有统计学意义 ($z = -4.845$, $P = 0.001$), 见表 3.

3 讨论

难治性或迁延性新生儿黄疸是指病因不明、临床常规治疗效果不理想、黄疸持续时间大于 2 周的一类新生儿黄疸, 由于病情严重或迁延, 易造成胆红素脑病或多器官功能损害, 因此, 临床加强对该类黄疸的早期诊治至关重要. 本文作者的前期研究 (西科字 -50) 发现云南省难治性或迁延性新生儿黄疸的发生与尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UGT1A1) 基因的多态性有关^[4], 此基因编码序列 (Gly71Arg) 的突变可使 UGT1A1 发生结合功能的缺陷或丧失, 导致其活性降低, 引起非结合胆红素在体内蓄积, 从而导致黄疸持续不退. 本次研究中对于确诊为该类黄疸的患儿予不同的治疗方法, 结

表 1 2 组患儿住院时间 (d) 比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 1 Comparison of the hospital stays between the two groups (day) ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	住院时间 (d)
观察组	60	10.62 ± 2.51*
对照组	60	15.10 ± 2.16

与对照组比较, * $P < 0.05$.

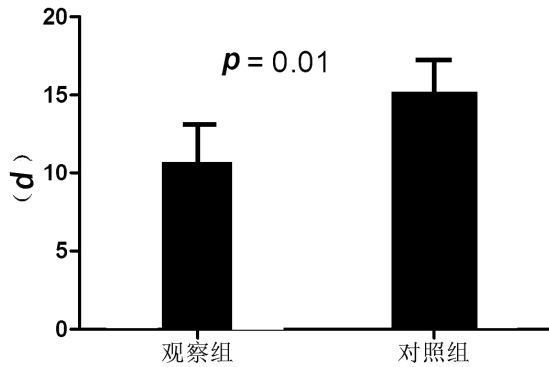


图 1 2 组患儿住院时间(d)比较

Fig. 1 Comparison of the hospital stays between the two groups (day)

表 2 2 组患儿治疗前后血清总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$) 变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 2 The changes of serum total bilirubin of the two groups before and after treatment ($\mu\text{mol/L}$) ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	时 间	血清总胆红素
观察组	60	治疗前	315.9 ± 62.3
		治疗后	107.3 ± 12.2*
对照组	60	治疗前	313.8 ± 60.4
		治疗后	138.5 ± 16.4

与对照组比较治疗后, * $P < 0.05$.

表 3 2 组患儿治疗疗效比较 [n (%)]Tab. 3 Comparison of the therapeutic effect between the two groups [n (%)]

分 组	治愈	有效	无效
观察组	34(56.67)*	22(36.67)*	4(16.66)*
对照组	19(31.67)	30(50.00)	11(18.33)

与对照组比较, * $P < 0.05$.

果显示采用蓝光照射联合苯巴比妥治疗效果优于单纯蓝光照射。苯巴比妥属于肝酶诱导剂,可促进肝细胞中的微线粒体生成葡萄糖醛酰转移酶,提升 Y 蛋白在肝细胞内比例,增加肝细胞生物膜通透性,进而加快未结合胆红素进入肝细胞的速度,促使血清总胆红素水平下降^[5]。本次研究中观察组在加用酶诱导剂后血清总胆红素下降较对照组明显,提示云南省难治性或迁延性新生儿黄疸与尿苷二磷酸葡萄糖醛酰转移酶基因 (UGT1A1) 突变,酶的活性

减低有关。但是由于本临床研究的病例数较少,入选的病例均未完善尿苷二磷酸葡萄糖醛酰基转移酶的基因检测,观察组中苯巴比妥治疗有效的病例是否全部存在尿苷二磷酸葡萄糖醛酰基转移酶的活性低下尚缺少诊断依据,在以后的临床研究中将扩大病例数,开展基因检测确定尿苷二磷酸葡萄糖醛酰基转移酶活性后再给予酶诱导剂治疗,以进一步探讨两者之间的相关性。

本研究中观察组有 4 例患儿对蓝光联合苯巴比妥治疗无效,原因不详,但估计可能与尿苷二磷酸葡萄糖醛酰基转移酶 (UGT1A1) 的活性低下无关,需要做进一步检测,查明原因。

有资料表明,尿苷二磷酸葡萄糖醛酰基转移酶 (UGT1A1) 基因突变类型存在人种和地域差异^[6,7],从而导致与该基因有关的新生儿黄疸出现人种、民族、地区之间的差异,本次临床研究病例均为昆明周边的汉族居民,无种族和地域差异。云南省是一个多民族省份,本土居民的基因多态性特征明显,蓝光照射联合苯巴比妥治疗对云南省不同民族不同地区尿苷二磷酸葡萄糖醛酰基转移酶 (UGT1A1) 基因突变类型是否有效还需进一步研究。

综上所述,对于难治性或迁延性新生儿黄疸采用蓝光照射联合苯巴比妥治疗的方法,可加快血清总胆红素的代谢,有利于黄疸的消退,缩短住院天数,临床有一定推广价值,但该治疗方法与尿苷二磷酸葡萄糖醛酰基转移酶 (UGT1A1) 活性的相关性需大样本进一步研究。

[参考文献]

- [1] 邵晓梅,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,2011:273,305.
- [2] 石树中. 新生儿黄疸// [M]. 诸福棠,吴瑞萍,胡亚美,主编.实用儿科学. 第6版. 北京:人民卫生出版社,1995:467.
- [3] 柏松林. 中西医结合治疗新生儿黄疸130例临床观察[J]. 中国实用医药,2012,7(7):171-172.
- [4] 刘玲,胡敏,毕之琪,等. 云南省重症新生儿黄疸与 GLy71Arg 基因多态性研究 [J]. 昆明医科大学学报, 2012,33(7):18-19.
- [5] 周伟,陶莉. 新生儿黄疸的药物治疗[J]. 儿科药学杂志,2011,17(5):4-7.
- [6] BOSMA P J, GOLDHOORN B, OUDE ELFERINK R P, et al. A mutation in bilirubin uridine5'-diphosphate glucosyl transferase iso form causing Crigler-Najjar type II [J]. Gastroenterology, 1993, 105:216-220.
- [7] MONAGHAN G, MCLELLAN A, MCGEEHAN A, et al. Gilbert-syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn [J]. J Pediatr, 1999, 134:441-446.

(2014-08-21 收稿)