

早产儿长期胃肠外营养相关性胆汁淤积的影响因素

施燕¹, 朱丽华², 蒋犁²

1. 南通大学附属南京江北人民医院儿科, 江苏 南京 210048;

2. 东南大学附属中大医院儿科, 江苏 南京 210009

摘要: **目的** 研究早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的影响因素。**方法** 回顾性分析 2009 年 10 月至 2014 年 10 月在东南大学附属中大医院新生儿监护病房住院早产儿静脉营养应用超过 14 d 的 234 例早产儿的临床资料, 通过病例对照研究调查胆汁淤积发生的影响因素。**结果** 共入组 234 例早产儿。其中男 148 例, 女 86 例。胆汁淤积组 39 例, 非胆汁淤积组 195 例。胆汁淤积组与非胆汁淤积组相比, 胃肠外营养(PN)的总天数、禁食时间、累积热卡、脂肪乳累积用量、新生儿窒息、颅内出血、住院时间及分娩方式有统计学差异($P < 0.05$, $P < 0.01$); 两组患儿在出生体重、胎龄、小儿复方氨基酸累积用量、日增长体重、是否双胎、性别、SGA、试管婴儿、电解质紊乱、新生儿肺炎及 NEC 等方面比较无统计学差异(P 均 > 0.05)。Logistic 危险因素分析显示胆汁淤积组与非胆汁淤积组患儿在肠外营养(PN)持续时间、新生儿窒息、颅内出血、脂肪乳累积用量、禁食时间、累积热卡等方面差异均有统计学意义(P 均 < 0.05), 为发生胆汁淤积的危险因素。**结论** 对于胃肠外营养的早产儿减少禁食时间、缩短 PN 持续时间, 减少脂肪乳用量、减少累积用量以及积极治疗疾病(新生儿窒息和颅内出血)能减少胆汁淤积发生。

关键词: 早产儿; 胃肠外营养; 胆汁淤积; 相关因素

中图分类号: R 722.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)11-1537-04

研究表明胃肠外营养(parenteral nutrition, PN)作为重要的支持治疗手段在新生儿科的应用越来越广泛^[1]。PN 的并发症包括感染、代谢失衡、血栓形成及胆汁淤积等, 其中胆汁淤积的发生最为常见, 在给新生儿进行 PN 的过程中, 发生胆汁淤积有明显增加趋势, 成为肝衰竭导致患儿死亡的原因^[2]。因此, 探索早产儿胃肠外营养发生胆汁淤积相关影响因素, 使早产儿营养支持更为合理, 从而减少胆汁淤积的发病率。本研究以东南大学附属中大医院新生儿病房早产儿作为研究对象, 分析胆汁淤积的发生影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 10 月至 2014 年 10 月在东南大学附属中大医院新生儿监护病房住院期间使用 PN 超过 14 d 的 234 例早产儿。胆汁淤积诊断标准^[3]: (1) 肠外营养持续 ≥ 14 d; (2) 血清直接胆红素(DB) $\geq 34.2 \mu\text{mol/L}$ (2 mg/dl); (3) 临床上出现皮肤黄染、肝脾肿大、转氨酶水平增高和(或)大便颜色变浅; (4) 排除其他原因引起胆汁淤积的疾病(引起胆道梗阻的各种胆道发育畸形、遗传代谢性疾病及细菌、病毒感染引起的肝炎)。234 例早产儿中发生胆汁淤积 39 例(胆汁淤积组), 非胆汁淤积 195 例(非

胆汁淤积组)。其中男 148 例, 女 86 例。

1.2 研究方法 本组 PN 支持 14 d 以上。胆汁淤积组均常规进行血常规、血生化、血糖、血培养、C 反应蛋白(CRP)、TORCH、梅毒等检查, 并进行肝、胆 B 超或 MRI、CT 等影像学检查, 然后了解特别是有无肠道喂养、开始喂养时间、静脉营养时间等, 计算每天经 PN 补充的热量、氨基酸和脂肪乳等的剂量、输注速度。本组 234 例患儿均在出生后 24 h 内开始 PN 治疗, PN 方案按照《中国新生儿营养支持临床应用指南》^[4], 每天输注时间不少于 16 h, 小儿复方氨基酸 $1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 脂肪乳 $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 葡萄糖 $12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 随后小儿复方氨基酸和脂肪乳, 按 $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 增加, 脂肪乳最大剂量达 $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 小儿复方氨基酸最大剂量达 $3.0 \sim 4.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

1.3 观察指标 (1) 一般资料: 性别、胎龄、分娩方式、双胎、试管婴儿。(2) 主要疾病及合并症: 新生儿窒息、先天性心脏病、新生儿肺炎、新生儿胎粪吸入综合征、颅内出血、坏死性小肠结肠炎(NEC)等、电解质紊乱、败血症。(3) 体格生长发育指标检测: 出生体重、出院体重、日增长体重。(4) 肠外营养情况记录: 每日热卡、累积热卡、肠外营养脂肪乳累积用量、氨基酸累积用量、肠外营养总时间、禁食时间。(5) 实验室检测指标: 每周检测肝功能。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分

析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 t 检验,计数资料比较采取 χ^2 检验。相关危险因素采用单因素模型方法和多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床各项指标情况比较 PN 总天数、禁食

时间、累积热卡、脂肪乳累积用量、新生儿窒息、颅内出血、分娩方式、住院时间胆汁淤积组与非胆汁淤积组比较有统计学差异($P < 0.05, P < 0.01$);而出生体重、胎龄、小儿复方氨基酸累积用量、日增长体重、是否双胞胎、性别、小于胎龄儿(SGA)、试管婴儿、电解质紊乱、新生儿肺炎、坏死性小肠结肠炎(NEC)两组比较无统计学差异(P 均 > 0.05)。见表 1。

表 1 胆汁淤积组和非胆汁淤积组临床各项指标情况比较

参数	胆汁淤积组($n=39$)	非胆汁淤积组($n=194$)	t/χ^2 值	P 值
出生体重($g, \bar{x} \pm s$)	1705.66 ± 354.55	1739.65 ± 372.88	-0.520	>0.05
出生胎龄(周, $\bar{x} \pm s$)	32.40 ± 1.46	31.50 ± 1.26	-2.550	>0.05
是否单胎[例(%)]	29(74.4)	139(71.3)	0.152	>0.05
SGA[例(%)]	2(5.1)	24(12.3)	1.696	>0.05
试管婴儿[例(%)]	2(5.1)	23(11.8)	1.514	>0.05
分娩方式(剖)[例(%)]	31(79.5)	103(52.8)	9.444	<0.01
男性[例(%)]	30(76.9)	118(60.5)	3.760	>0.05
氨基酸累积用量($g/kg, \bar{x} \pm s$)	43.10 ± 25.70	38.26 ± 19.57	-1.113	>0.05
脂肪乳累积用量($g/kg, \bar{x} \pm s$)	137.70 ± 115.45	64.51 ± 52.91	-3.930	<0.05
累积热卡($kcal/kg, \bar{x} \pm s$)	1257.18 ± 722.87	848.64 ± 303.10	-3.469	<0.05
PN 持续时间($d, \bar{x} \pm s$)	24.89 ± 9.70	21.36 ± 7.05	2.120	<0.05
禁食时间($d, \bar{x} \pm s$)	5.05 ± 3.44	2.52 ± 2.17	-4.406	<0.05
住院时间($d, \bar{x} \pm s$)	28.92 ± 9.98	24.75 ± 8.63	-2.680	<0.05
NEC[例(%)]	5(12.8)	17(8.7)	0.642	>0.05
败血症[例(%)]	5(12.8)	21(10.8)	0.138	>0.05
电解质紊乱[例(%)]	12(30.8)	69(35.4)	0.306	>0.05
新生儿肺炎[例(%)]	21(53.8)	110(56.4)	0.087	>0.05
颅内出血[例(%)]	9(23.1)	19(9.7)	4.292	<0.05
窒息[例(%)]	19(48.7)	62(31.8)	4.120	<0.05
先天性心脏病[例(%)]	16(41.0)	73(37.4)	0.293	>0.05
日增长体重($g, \bar{x} \pm s$)	12.15 ± 5.37	10.56 ± 7.60	-1.159	>0.05
出院体重($g, \bar{x} \pm s$)	2068.41 ± 316.60	2049.53 ± 350.08	-0.372	>0.05

表 2 单因素 Logistic 回归分析

因素	回归系数	标准差	Wald	P 值	OR 值	95% CI
PN 持续时间	0.060	0.021	8.327	<0.05	1.062	1.020 ~ 1.107
禁食时间	0.293	0.063	21.678	<0.05	1.340	1.185 ~ 1.516
住院时间	0.045	0.017	6.553	<0.05	1.046	1.010 ~ 1.082
氨基酸累积用量	0.010	0.008	1.748	>0.05	1.010	0.955 ~ 1.026
脂肪累积用量	0.011	0.002	22.790	<0.05	1.011	1.007 ~ 1.016
败血症	0.192	0.532	0.130	>0.05	1.211	0.427 ~ 3.436
男性	-0.777	0.407	3.640	>0.05	0.460	0.207 ~ 1.021
出生胎龄	0.284	0.094	9.167	<0.05	1.753	1.626 ~ 1.905
出生体重	0.000	0.000	1.031	>0.05	1.000	0.999 ~ 1.000
SGA	-1.007	0.757	1.769	>0.05	0.365	0.083 ~ 1.611
出院体重	0.000	0.001	0.098	>0.05	1.000	0.999 ~ 1.001
单胎	-0.174	0.392	0.196	>0.05	0.840	0.390 ~ 1.813
试管婴儿	-0.279	0.781	0.127	>0.05	0.757	0.164 ~ 3.495
分娩方式	-1.242	0.422	8.669	<0.05	0.289	0.126 ~ 0.660
日增长体重	0.029	0.023	1.524	>0.05	1.029	0.983 ~ 1.077
电解质紊乱	-0.209	0.378	0.305	>0.05	0.812	0.387 ~ 1.702
新生儿肺炎	-0.104	0.352	0.087	>0.05	0.902	0.452 ~ 1.798
累积热卡	0.002	0.000	20.611	<0.05	1.002	1.001 ~ 1.002
先天性心脏病	0.022	0.361	0.004	>0.05	1.022	0.504 ~ 2.072
NEC	0.432	0.542	0.634	>0.05	1.540	0.532 ~ 4.455
窒息	0.862	0.356	5.867	<0.05	2.368	1.179 ~ 4.758
颅内出血	1.022	0.450	5.152	<0.05	2.779	1.150 ~ 6.717

表 3 多因素 Logistic 回归分析

因素	回归系数	标准差	Wald	P 值	OR 值	95% CI
脂肪累积用量	0.015	0.006	7.120	<0.05	1.015	1.005 ~ 1.027
累积热卡	0.002	0.001	3.829	<0.05	1.002	1.000 ~ 1.005
出生胎龄	-0.240	0.161	1.458	>0.05	0.787	0.717 ~ 1.346
PN 持续时间	0.024	0.078	0.097	<0.05	1.026	1.008 ~ 1.107
禁食时间	0.297	0.104	8.192	<0.05	1.346	1.114 ~ 1.654
住院时间	-0.027	0.063	0.294	>0.05	0.967	0.860 ~ 1.101
分娩方式	-2.010	0.569	12.680	<0.05	0.134	0.054 ~ 0.466
出生体重	0.002	0.001	4.309	<0.05	1.012	1.008 ~ 1.104
颅内出血	1.239	0.641	3.737	<0.05	3.623	1.079 ~ 12.171
窒息	0.429	0.527	4.662	<0.05	1.535	1.047 ~ 2.312
氨基酸累积用量	-0.087	0.026	11.299	<0.05	0.917	0.867 ~ 0.957

2.2 临床情况的单因素分析 对所有的自变量进行逐个筛选,共筛选出 9 个有统计学意义的自变量,即 PN 持续时间、禁食时间、脂肪乳累积量、累积热卡、出生胎龄、分娩方式、颅内出血、窒息、住院时间。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 脂肪累积用量、累积热卡、PN 持续时间、禁食时间、颅内出血、窒息、出生体重是产生胆汁淤积的危险因素;含有牛磺酸成分的小儿复方氨基酸和分娩方式为保护因素,但分娩方式为顺产还是剖宫产需进一步研究明确。见表 3。

3 讨论

3.1 一般情况 本资料在对胆汁淤积组和非胆汁淤积组的出生胎龄和出生体重进行比较分析发现,出生体重和出生胎龄无差异。原因是为了排除主观因素和个人误差存在对胎龄和体重的影响。有报道,胎龄越小,出生体质量越低,发生胆汁淤积的风险就越高^[5-6],本研究结果显示,低出生体重是发生胆汁淤积危险因素,与其结论相似。

3.2 延长的胃肠外营养时间胆汁淤积的关系 Klein 等^[7]2013 年报道一项外科术后新生儿采用预防性间歇输注可减少胆红素水平上升,降低最高结合胆红素水平及黄疸持续时间,因此推断 PN 持续使用的时间是胆汁淤积发生发展的一个重要相关因素。本组资料显示发生胆汁淤积的新生儿中,胆汁淤积组 PN 持续时间显著大于非胆汁淤积组,且胃肠外营养时间是发生胆汁淤积的高危因素。由此可见,PN 持续时间越长,胆汁淤积的发生率就越高。

3.3 胃肠外营养液成分与胆汁淤积的关系 (1)氨基酸。牛磺酸可通过调节渗透压、增加膜稳定性、解毒作用对肝脏产生保护作用,而且是结合和排出胆红素的关键氨基酸,添加牛磺酸预防及治疗胆汁淤积研究在成人已开展,证明有一定临床效果^[8]。而本研究发现氨基酸累计用量高为保护因素,考虑原因为静

脉营养所采用的小儿复方氨基酸含有牛磺酸,牛磺酸有抗胆汁淤积的作用,因此适当使用含有牛磺酸的小儿复方氨基酸不会增加胆汁淤积的发生。(2)脂肪乳剂。贝斐等^[9]在一项有关 PN 的回顾性研究中,将 PN >2 周的低出生体重儿按是否发生胆汁淤积分两组,患儿每日脂肪乳摄入量比未发生者高 20%。本研究中胆汁淤积组和非胆汁淤积组的脂肪乳累积用量,有统计学差异,多因素 Logistic 回归分析发现脂肪乳剂为危险因素,与文献报道一致^[10]。(3)热能供给量。有研究报道,静脉营养输入高于所需能量 70% 的热卡,可能会破坏能量的平衡,增加肝脏内水分、糖原和脂肪的沉积,从而引起肝细胞肿胀、胆管阻塞,最终导致胆汁淤积^[8-11]。本研究提示在小儿复方氨基酸适当使用时,而增加脂肪乳用量,提供累积热卡越高,发生胆汁淤积危险性越大。

3.4 禁食时间与胆汁淤积的关系 有研究表明,长期禁食通常会使得胃肠道缺乏正常的刺激,接受 PN 患儿长期缺乏有效肠道刺激可引起各种肠道与肝脏的代谢及内分泌问题,禁食的患儿胃肠道激素水平降低,缩胆囊素分泌减少,致胆囊收缩力下降,从而引起胆汁淤积^[12]。本研究表明,胆汁淤积组患儿较非胆汁淤积组患儿禁食持续时间长。Logistic 模型作多因素分析推测禁食持续时间越长,发生胆汁淤积可能性越大。

3.5 疾病 俞生林等^[13]认为伴合并症的早产儿往往胎龄、出生体重较低,且因败血症、肺炎、肺透明膜病、NEC 等合并症,使得肠内营养受限;由于缺乏食物刺激,肠道黏膜萎缩,形态破坏,屏障功能减退,各种胃肠激素及胆囊收缩素分泌减少,引起胆汁淤积,胆汁酸肠肝循环减慢及合成、转运、分泌受抑。本研究结果显示新生儿颅内出血和新生儿窒息的胆汁淤积组与对照组之间有统计学意义。本组多因素研究分析发现新生儿窒息、颅内出血是发生胆汁淤积危险因素的结论。

综上所述,由于胆汁淤积目前尚无确切有效的治疗方法,临床医疗中应该尽早诊断与预防,积极控制早产、控制原发病,合理静脉营养、减少胃肠外营养时间,加强对早产儿肠外营养期间肝功能、胆红素指标的严密监测,尽早处理可减少胆汁淤积的发生,降低早产儿胆汁淤积发病率。

参考文献

- [1] Rangel SJ, Calkins CM, Cowles RA, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review[J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(1): 225-240.
- [2] Willis TC, Carter BA, Rogers SP, et al. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(1): 32-37.
- [3] Blau J, Sridhar S, Mathieson S, et al. Effects of protein/nonprotein caloric intake on parenteral nutrition associated cholestasis in premature infants weighing 600-1000 grams[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2007, 31(6): 487-490.
- [4] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科学组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿外科学分会新生儿外科学组. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. *中华小儿外科杂志*, 2013, 34(10): 782-787.
- [5] Hsieh MH, Pai W, Tseng HI, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors[J]. *Pediatr Neonatol*, 2009, 50(5): 202-207.
- [6] 张晓敏, 朱雪萍. 早产低体质量儿长期胃肠外营养相关性胆汁淤积高危因素分析[J]. *苏州大学学报(医学版)*, 2012, 32(1): 145-147.
- [7] Klein CJ, Revenis M, Kusenda C, et al. Parenteral nutrition-associated conjugated hyperbilirubinemia in hospitalized infants[J]. *J Am Diet Assoc*, 2010, 110(11): 1684-1695.
- [8] González-Contreras J, Villalobos Gámez JL, Gómez-Sánchez AI, et al. Cholestasis induced by total parenteral nutrition: effects of the addition of Taurine(Tauramin®) on hepatic function parameters; possible synergistic action of structured lipids(SMOFlipid®)[J]. *Nutr Hosp*, 2012, 27(6): 1900-1907.
- [9] 贝斐, 孙建华, 叶秀霞, 等. 早期应用氨基酸对极低出生体重儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的影响[J]. *中国新生儿科杂志*, 2011, 26(2): 83-86.
- [10] 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.
- [11] Wright K, Ernst KD, Gaylord MS, et al. Increased incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis with aminosyn PF compared to trophamine[J]. *J Perinatol*, 2003, 23(6): 444-450.
- [12] Yang Q, Welch CD, Ayers K, et al. Early enteral fat supplementation with microlipid® and fish oil in the treatment of two premature infants with short bowel[J]. *Neonatology*, 2010, 98(4): 348-353.
- [13] 俞生林, 汪健, 肖志辉, 等. 早产儿肠外营养相关性胆汁淤积高危因素[J]. *临床儿科杂志*, 2009, 27(3): 252-255.

收稿日期: 2016-06-15 修回日期: 2016-07-25 编辑: 王国品

(上接第 1536 页)

- [11] 马红萍, 范淑英, 陈功. 全血 C-反应蛋白与白细胞计数联合检测在小儿肺炎中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(5): 610-612.
- [12] 焦爱萍. 小儿肺炎血清 C 反应蛋白动态测定及其意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2010, 9(18): 1389, 1392.
- [13] 余丽丽. 血清 TNF- α 、IL-10 和 IL-18 的水平变化对小兒支原体肺炎临床诊治的意义[J]. *国际医药卫生导报*, 2015, 21(10): 1396-1398.
- [14] 沈晓玲, 张爱丽, 季伟. 小儿肺炎支原体感染后免疫功能的变化研究[J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(10): 1613-1614.
- [15] 杨清广, 钟勇勋. 小儿肺炎支原体感染后免疫功能的变化规律及其临床意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(24): 2021-2023.

收稿日期: 2016-06-20 修回日期: 2016-07-24 编辑: 王娜娜