

新生儿黄疸及溶血病





Neonatal Jaundice

PBL病例—新生儿黄疸

- 足月新生儿，男，3天，因皮肤出现黄疸 1天就诊，胎龄39周，出生体重3500克。

主要信息？

问题？

胆红素 bilirubin

黄疸 jaundice

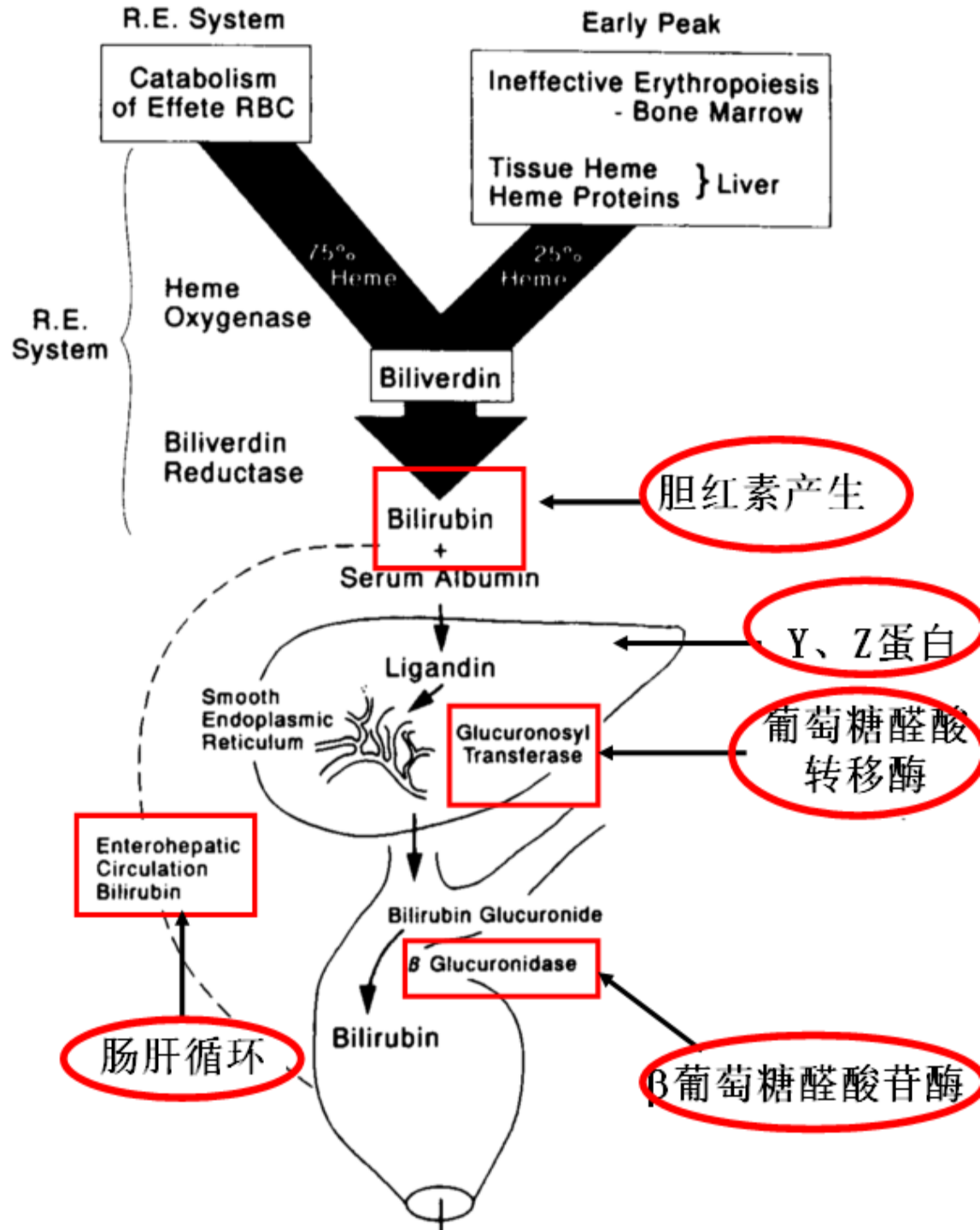
高胆红素血症 hyperbilirubinaemia

未结合胆红素（间接胆红素）

结合胆红素（直接胆红素）

游离胆红素

正常胆红素代谢



一、新生儿胆红素代谢特点

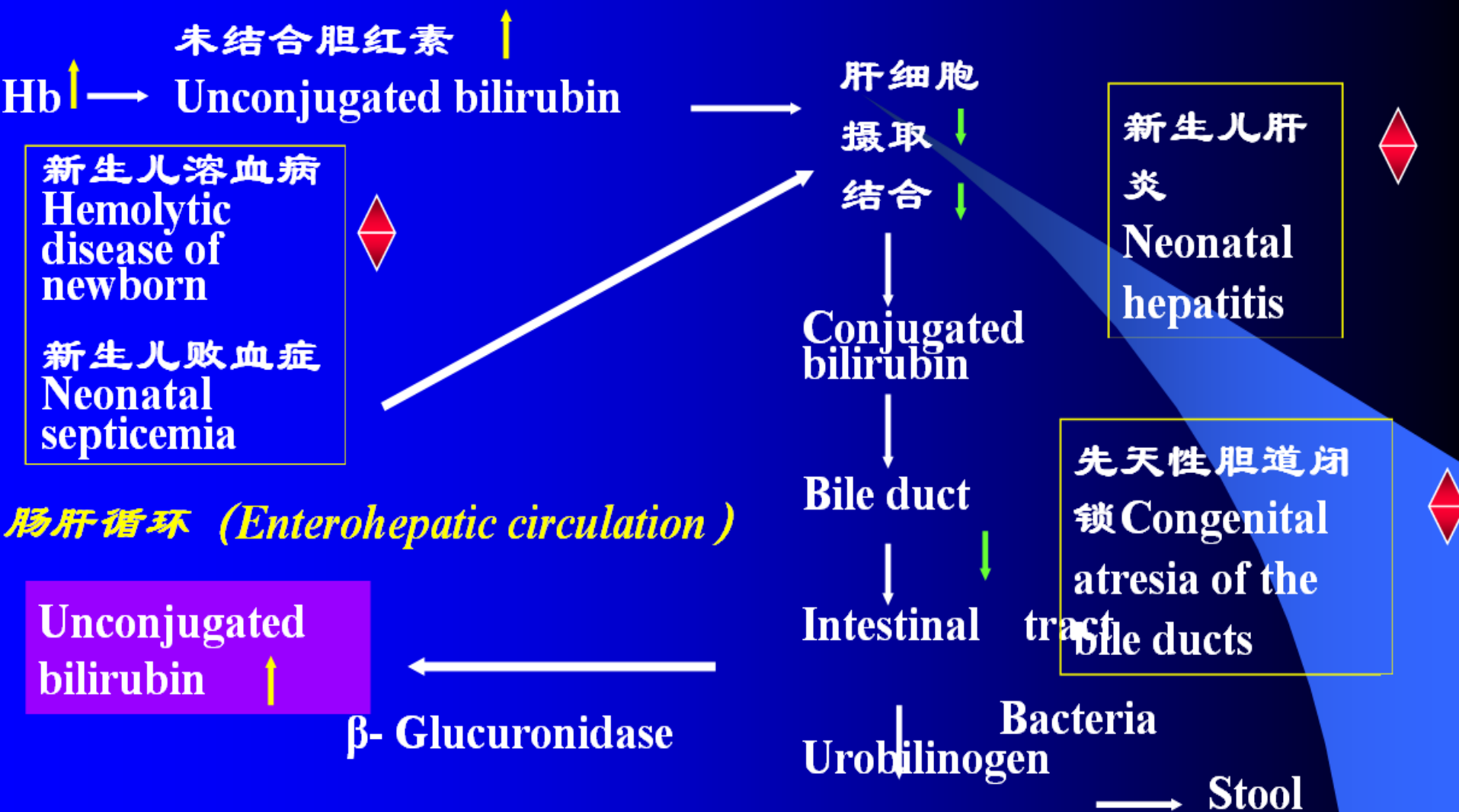
产生：成人 $3.8 \text{ mg} / \text{kg} \cdot \text{d}$ ，新生儿 $8.5 \text{ mg} / \text{kg} \cdot \text{d}$ ，红细胞量多，寿命短

清除↓：（1）肝细胞摄取能力↓

（2）葡萄糖醛酸转移酶活性↓

（3）肝肠循环

新生儿胆红素代谢的特点



二、生理性黄疸

- . 黄疸出现时间： 生后2~3天出现，
- . 黄疸高峰时间： 生后4~6天
- . 黄疸消退时间： 足月儿2周， 早产儿3~4周
- . 胆红素值：
 - 总胆红素足月儿 $< 12 \text{ mg /dl}$ ($250 \mu\text{mol /L}$)
 - 结合胆红素： $< 1.5 \text{ mg /dl}$ ($25.6 \mu\text{mol /L}$)
- . 一般情况好

Neonatal Jaundice

新生儿生理性黄疸（physiologic jaundice）的特点

黄疸的程度：

Bilirubin of serum $<222 \sim 257 \mu\text{mol/l}$

Conjugated bilirubin of serum $<34 \mu\text{mol/l}$

黄疸的进展：

Bilirubin of serum increasing $<85 \mu\text{mol/l}$

一般情况良好

三、病理性黄疸

1. 时间： 生后24小时内出现黄疸

2. 胆红素值：

总胆红素足月儿 $>12 \text{ mg/dl}$ ($250 \mu\text{mol/L}$)

结合胆红素 $> 1.5 \text{ mg/dl}$ ($25.6 \mu\text{mol/L}$)

3. 胆红素上升速度： $> 5 \text{ mg/dl}$ ($85.5 \mu\text{mol/L}$) /天

4. 消退延迟

Neonatal jaundice

新生儿病理性黄疸 (pathologic jaundice) 的特点

- ▲ occurrence too early (过早)
- ▲ degree too severe (过重)
- ▲ progress too rapid (过快)
- ▲ duration too long (过长)
- ▲ again occurrence (退而复现)
after subsidised

病 因

1. 胆红素产生过多：溶血病、感染、RBC增多症、
头颅血肿、出血
2. 葡萄糖醛酸转移酶活性不足：早产、甲减、先天性
3. 肠肝循环：母乳性，胎粪延迟排出
4. 排泄障碍：肝炎，代谢病，胆道畸形

流行病学资料 (1)

- 美国对35周以上新生儿重症高胆红素血症发生的危险调查研究.

主要危险因素:

- ① 出院前血清总胆红素水平和经皮测胆红素水平在
高危区内 (图1);
- ② 生后24h内出现黄疸;
- ③ 母婴血型不合且直接抗人球蛋白试验阳性, 有其
他溶血性疾病如G-6PD缺陷症;
- ④ 呼气末一氧化碳升高(溶血程度) ;

流行病学资料 (2)

- 美国对35周以上新生儿重症高胆红素血症发生的危险调查研究。

主要危险因素：

- ⑤孕周为35~36周；
- ⑥同胞接受过光疗；
- ⑦头颅血肿或明显淤伤；
- ⑧单独母乳喂养时护理不好或体重减少过多；
- ⑨母亲是东亚地区人种。

美国对35周以上新生儿重症高胆红素血症发生的危险调查研究.

次要危险因素:

- ①出院前TSB和TcB水平在中高危区
- ②孕周为37~38周;
- ③出院前发现黄疸;
- ④同胞兄姊有过黄疸;
- ⑤母亲有糖尿病的巨大儿;
- ⑥母亲年龄超过25岁;
- ⑦男婴。

美国对35周以上新生儿重症高胆红素血症发生的危险调查研究.

低危因素:

- ①TSB和TcB水平在低危区内(图1);
- ②孕周超过41周;
- ③人工喂养;
- ④母亲为黑种人;
- ⑤出生72h后出院。

Neonatal jaundice

引起新生儿病理性黄疸的几种常见病 病因

- ✧ hemolytic disease of the newborn (新生儿溶血病)
- ✧ neonatal septicemia (新生儿败血症)
- ✧ neonatal hepatitis (新生儿肝炎)
- ✧ congenital atresia of the bile ducts (先天性胆道闭锁)

母乳性黄疸

- 机制不清
- 暂停母乳黄疸可减轻
- 除外其他病理性因素

新生儿溶血病

Hemolytic disease of the newborn

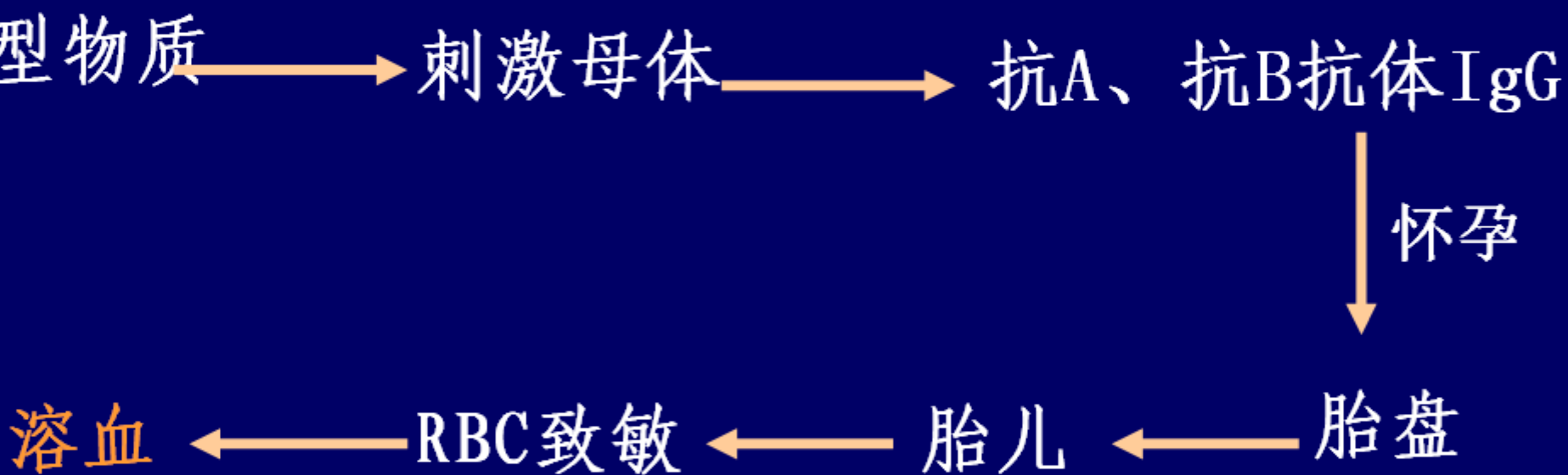
- Rh 血型不合溶血病
- ABO血型不合溶血病

发生于胎儿期和新生儿期

ABO血型不合溶血病

- 母亲：O型
- 胎儿：A或B型
- 最多见的新生儿溶血病

一、发病机理



二、临床表现

黄疸、贫血、肝脾肿大

三、诊断

1. 定血型

2. Coombs' Test

改良法，释放试验，间接法

Rh血型不合溶血病

- Rh血型
- Rh阳性：D抗原，DD或Dd
- Rh阴性：dd

母亲: **Rh D (-)**

Rh E (-)

Rh C (-)

胎儿: **Rh D (+)**

Rh E (+)

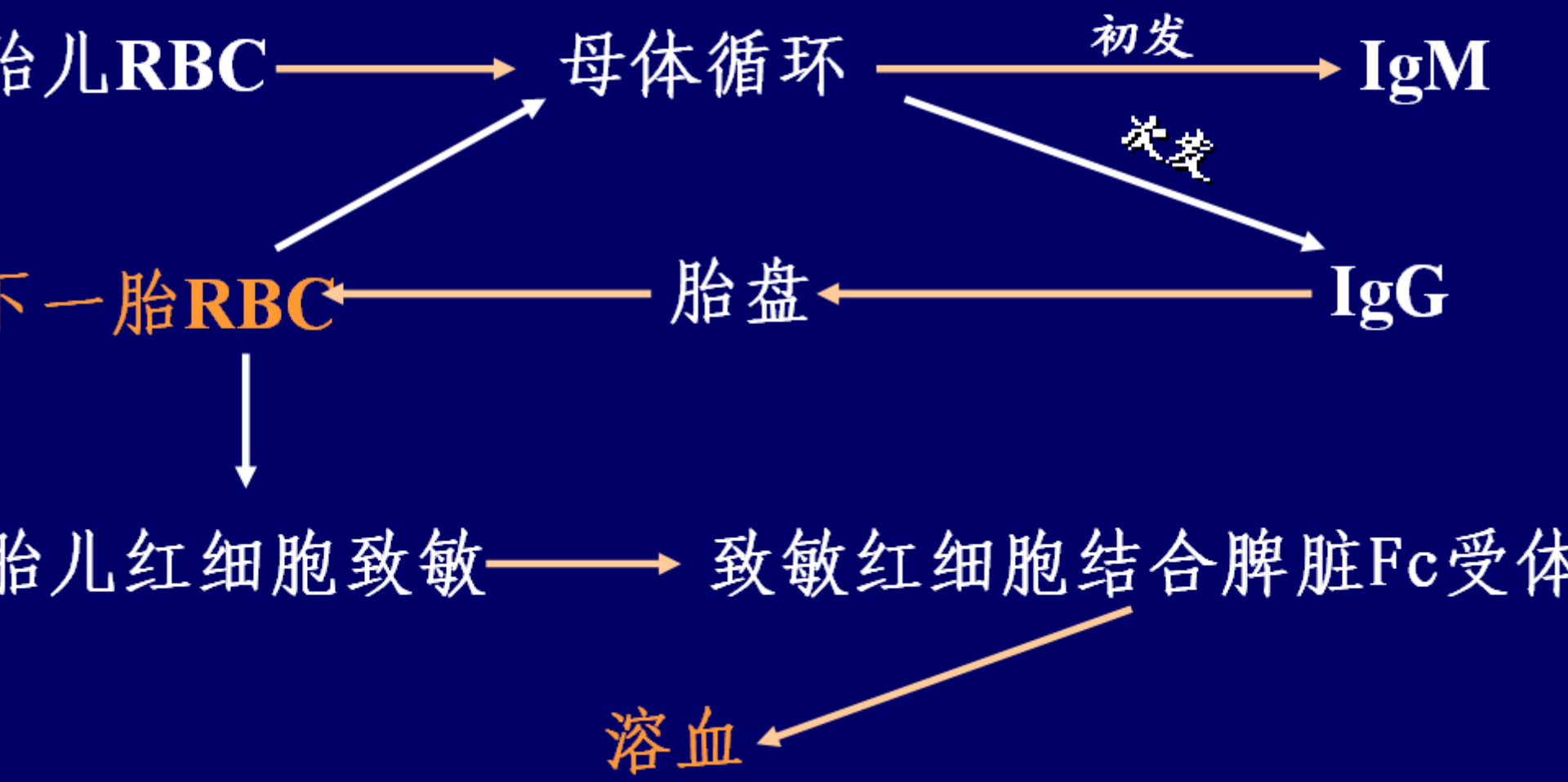
Rh C (+)

可发生于Rh阳性母亲的胎儿

可发生于第一胎

一、发病机理

母亲Rh D (-), 胎儿Rh (+)



二、临床表现

1. 胎儿水肿
2. 黄疸：出现早、上升快、黄疸深
3. 贫血
4. 髓外造血
5. 胆红素脑病

三、诊 断

1、血常规

2、母婴血型

3、抗人球蛋白试验 coombs' test

直接法 RBC被致敏

释放试验，间接法

胆红素脑病

- 胆红素脑病: bilirubin encephalopathy
- 核黄疸: kernicterus

概述

- 胆红素脑病是指未结合胆红素在中枢神经系统的聚集，联结，沉积引起的一种病变。
- 1904年Schmorl对重症黄疸死亡的新生儿进行尸解发现脑基底核黄染而首次命名。
- 50%-75%死于急性期，幸存者75%-90%有严重神经系统后遗症。

概念

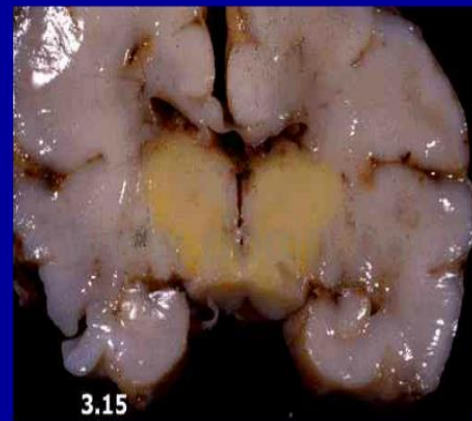
- 胆红素脑病

是指由于胆红素对基底核及各种脑干神经核的毒性所致中枢神经系统的临床表现

- 核黄疸

是病理学诊断，即脑深部神经核黄染

核黄疸的病理改变



临床病因学研究

- 早产、感染
- 生后窒息、头颅血肿、
- ABO或Rh溶血、G6PD缺陷疾病、遗传代谢疾病
- 母婴同室以前以感染性为主，近年母乳性黄疸为主
- G6PD缺乏是伴性X染色体不完全显性遗传病，是引起新生儿重症高胆红素血症和核黄疸的主要原因

围生因素是影响新生儿高胆红素血症重要因素之一，
病因不明黄疸比率有所上升。

胆红素脑病发病机制

- 游离胆红素过高
- 血脑屏障开放
- 受其他因素影响，如血液PH、缺氧、药物

这两个因素在胆红素入脑的机制中起着互相促进作用，相互影响、相互关联。

胆红素脑病发病机制

- 引起游离的未结合胆红素增高的因素

- ①血清间接胆红素增高，超过白蛋白联结能力
- ②血浆白蛋白浓度降低
- ③存在与胆红素竞争白蛋白联结位点物质
- ④酸中毒时使白蛋白与胆红素联结亲和力下降

正常情况游离未结合胆红素浓度少于血清总胆红素浓度的1%

胆红素脑病发病机制

- 血脑屏障开放

①胎龄、体重 ② 感染、酸中毒

完整血脑屏障限制与白蛋白结合的胆红素等大分子物质进入中枢神经系统，对脑组织有保护作用。

病理情况，通透性增高，游离未结合胆红素、与白蛋白联结胆红素进入脑组织，但后者不会引起脑损伤。

脑干和小脑血脑屏障对胆红素通透性大于大脑皮质血脑屏障。

影响胆红素病理作用的因素

- 胆红素浓度

足月新生儿血清间接胆红素浓度超过 $352\mu\text{mol/L}$ 时
极易发生核黄疸

- 游离未结合胆红素的梯度 (B/A比值)

- 机体的状态

缺氧、酸中毒、低体温、感染等

- 药物影响

维生素K、西地兰、消炎痛、磺胺类等

2005年美国新生儿学中Maisels 关于胆红素脑病分期

- 急性胆红素脑病

生后一周出现，胆红素神经性毒性引起急性期表现

- 慢性核黄疸后胆红素脑病

胆红素毒性所致慢性、永久性临床后遗症

2005年美国新生儿学中Maisels 关于胆红素脑病分期

● 急性胆红素脑病分期

☆ 初期

- ① 轻度迟钝 ② 轻度肌张力低下，运动减少
- ③ 吸吮不好，哭声稍高尖

☆ 中期

- ① 中度迟钝-激惹，肌张力变化不一，常增高
- ② 可颈后仰-角弓反张 ③ 吃奶极少，哭声高尖

☆ 极期

- ① 极度迟钝至昏迷 ② 肌张力常增高，可有颈后仰-角弓反张
- ③ 不进食，哭声高尖

临床表现

- 初期表现

嗜睡、拒奶、尖叫、烦躁和抽搐症状、死亡。

- 后遗症—核黄疸三联症

手足徐动症、眼球运动障碍、

听觉障碍及牙釉质发育不全

- 胆红素脑病临界值

一般认为血清胆红素超过 $342 \sim 256 \mu\text{mol/L}$

实验室检查

- TSB / 清蛋白比值 (B / A mg/DL : g/L)

① B / A 比值较TSB更能反映血中游离胆红素水平，为评估胆红素神经毒性危险因素指标之一

② B / A 比值越大，提示积极处理

35~37周高危儿	$B / A > 6.8$
-----------	---------------

35~37周健康儿、38周高危儿	$B / A > 7.2$
------------------	---------------

38周高危儿	$B / A > 8.0$
--------	---------------

考虑换血

实验室检查

- 特异性神经生化指标

- ① S-100蛋白

是一种酸性钙合蛋白，主要存在于中枢神经系统星状神经胶质细胞胞液中 (0.36 ± 0.14)pg / L

S-100蛋白含量与B / A比值呈正相关性

- ② 神经元特异性烯醇化酶(NSE)

是神经元及神经内分泌细胞的一个标志酶，主要存在于大脑神经元和神经内分泌细胞内

实验室检查

- 脑干听觉诱发电位 (BAEP)

- ① 以Ⅲ、V波异常多，表现为潜伏期(PL)及波间潜伏期(IPL)延长和听阈值的增高
- ② 胆红素水平越高，神经系统损伤越明显
- ③ 外周及脑干听觉传导通路均有明显损害，BAEP是无创性、重复性，客观性均好

- CSF胆红素

使脑细胞内线粒体氧化磷酸化偶联作用脱节，能量产生受抑制引起损伤

CSF中UCB与血清UCB 无相关；与B / A比值正相关

胆红素脑病及其影像学表现

- MRI——早期诊断，客观评价预后

- 影像学特征

基底节、苍白球损伤，双侧苍白球对称性高信号

DWI上信号无异常改变，藉此HIE所致基底节损伤鉴别

胆红素脑病典型MR表现

- 急性期

T1WI双侧苍白球对称性高信号；丘脑腹外侧对称稍高信号

T2WI大部分表现无明显异常，少数稍高信号。

DWI上信号无异常改变

- 后遗症期

T1WI双侧苍白球等信号或低信号，与临床表现无相关性

T2WI上双侧苍白球对称性高信号，终末期神经胶质增生、脱髓鞘有关，提示预后不良

DWI上（信号均未见特殊改变）对诊断核黄疸无帮助

- 波普分析

乳酸波峰增高；磷酸肌酸波峰下降

胆红素脑病影像学

双侧苍白球对称性T1WI高信号

- 病理基础

胆红素沉积→神经细胞质膜；胆红素本身毒性作用

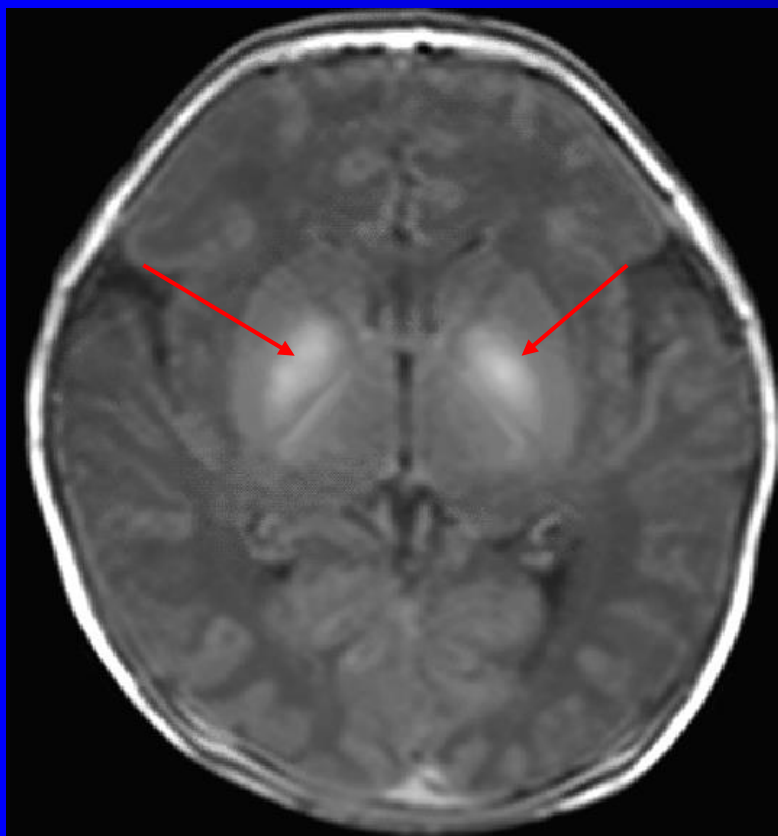
- 影响因素

与黄疸水平密切相关，发生率随TSB升高而升高
研究表明当TBS>30mg/dl

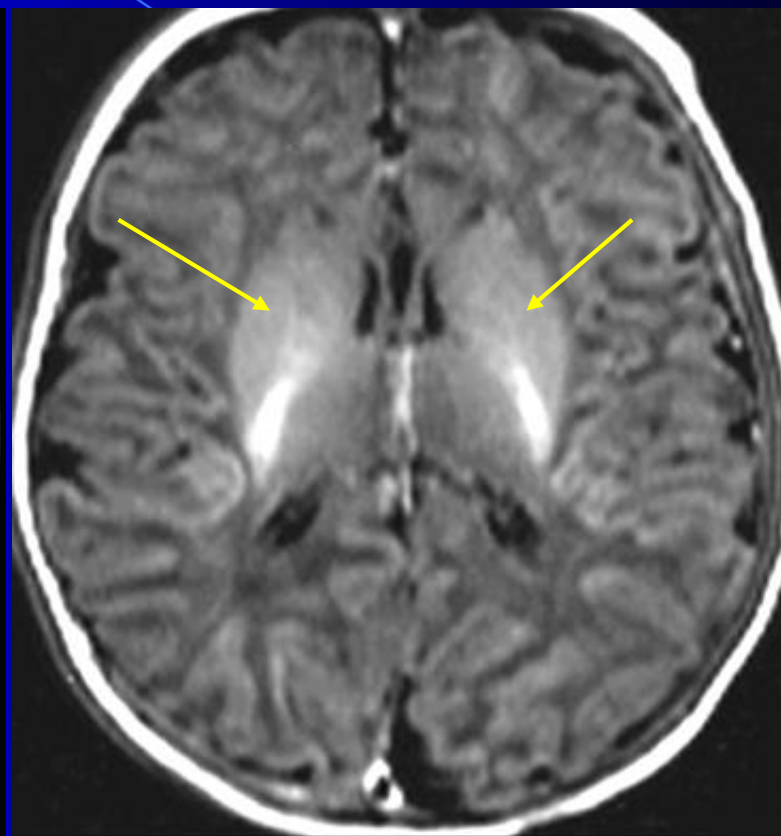
- 预测性

瞬态现象，持续1-3周，与长期预后无必然联系
相同部位转变为T2WI对称性高信号时，则提示预后不良

胆红素脑病



胆红素脑病

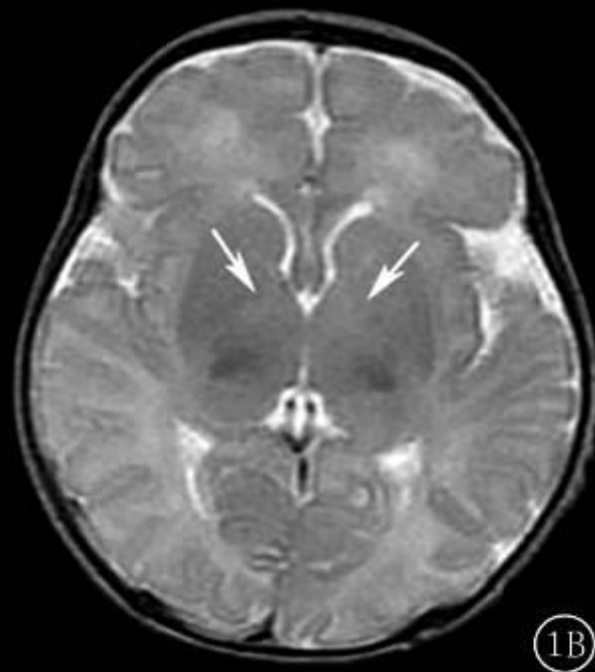
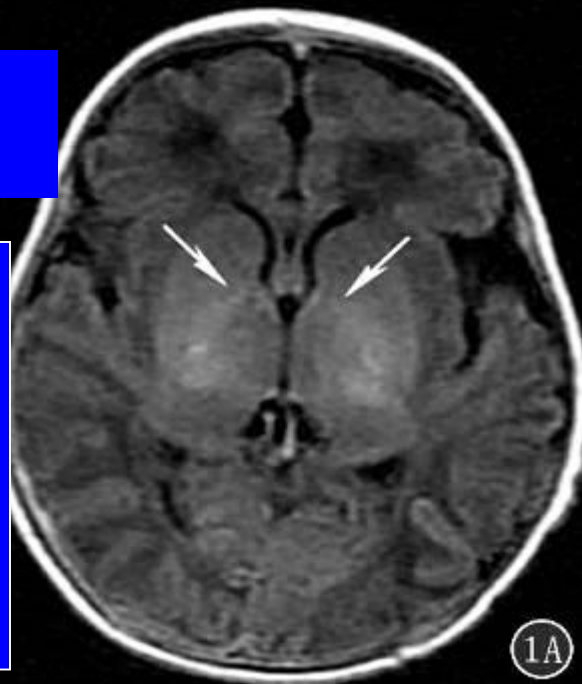


正常脑部

脑病MRI

9d新生儿

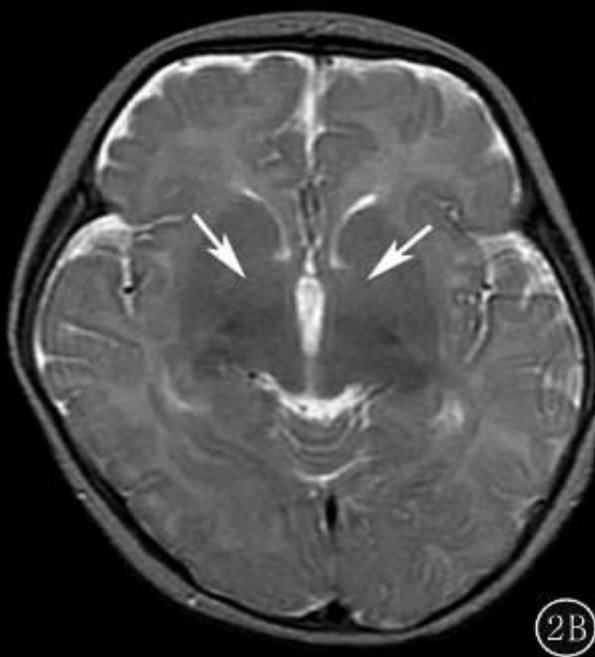
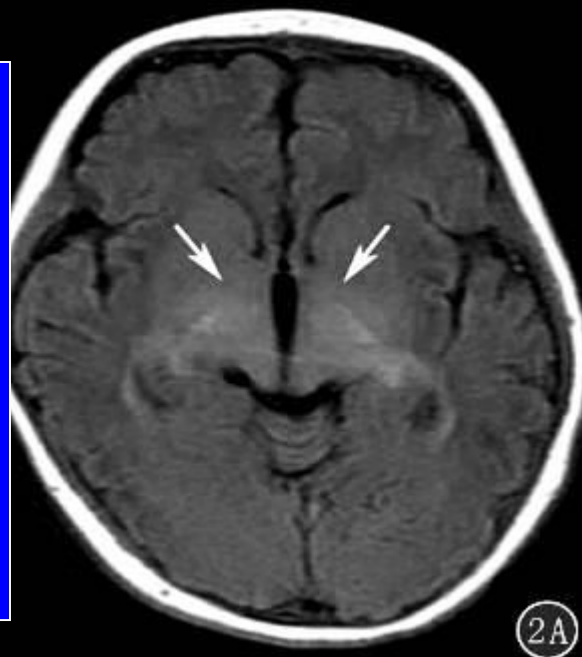
1A. T1WI、1B. T2WI示双侧苍白球呈稍高信号(箭头)



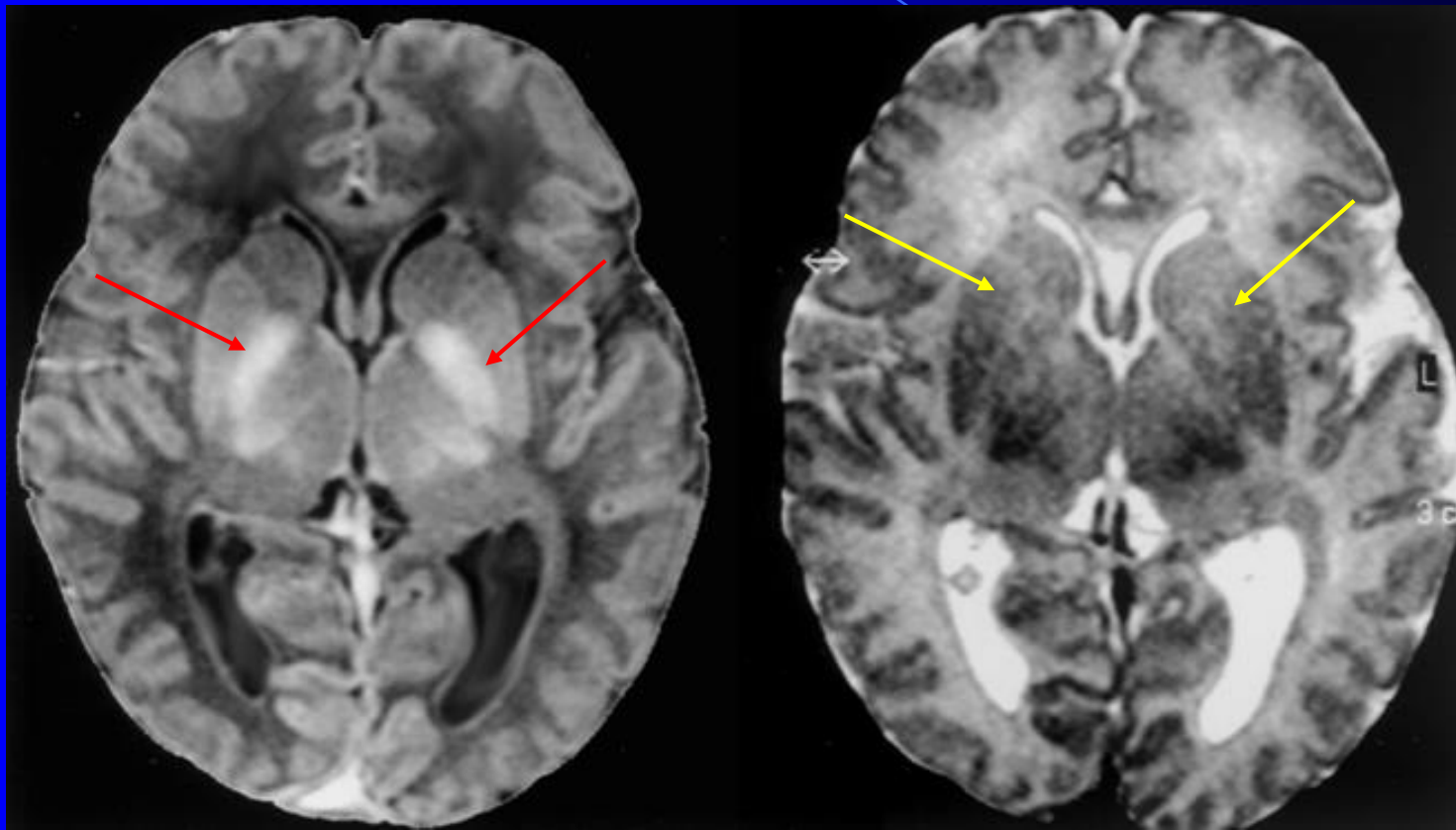
8月龄婴儿

2A. T1WI示双侧苍白球呈等信号;

2B. T2WI示双侧苍白球呈稍高信号。



胆红素脑病



T_1WI

T_2WI

胆红素脑病早期诊断

- 临床表现
- 脑干听觉诱发电位
 - ☆ 脑干诱发电位与耳声发射检查
 - ☆ 典型BAEP改变（潜伏期及波间隙延长和听阈值增
 - ☆ 无反应波者提示预后不良
 - ☆ 听阈值大于100分贝恢复比较困难
- 头颅MR检查

胆红素脑病预防

- 重在预防

有溶血倾向者应早期转诊、密切观察、治疗

- 积极有效防治高胆红素血症

白蛋白、光疗、积极纠正低氧血症和酸中毒和抗感染治疗

- 换血治疗

高胆红素血症导致发生脑损伤的阈值

- 不同日龄、胎龄、高危因素下脑损伤阈值不同
- 24小时内间接胆红素 $250\mu\text{mol/L}$ 就有脑损伤危险
- 一般认为 20mg/dl ($340\mu\text{mol/L}$) 为其危险值

新生儿黄疸干预新进展

2014年新生儿黄疸诊疗原则专家共识

2001年制定的“新生儿黄疸干预推荐方案”仍适用于指导新生儿黄疸诊断和治疗。并提出若干补充意见：

- 新生儿黄疸干预标准

1. 干预基本依据

☆2000年《中华儿科杂志》发表的我国健康足月新生儿不同日龄胆红素百分位值，并制定日龄干预标准

有任何高危因素血清总胆红素干预推荐标准

新生儿危重症救治指南（卫生部妇幼保健与社会卫生司联合基金会）

胆红素水平（mg/dl）

时龄	光疗	换血
< 24	肉眼可见	≥ 13
~48	≥ 13	≥ 15
~72	≥ 16	≥ 20
>72	≥ 17	≥ 20

高危因素：早产、低体重、败血症、溶血病

新生儿黄疸干预标准

☆ 足月新生儿总胆红素值 $\geq$ 第95日龄百分位值为干 预标准

☆ 存在高危因素者，足月新生儿总胆红素值 $\geq$ 第75日龄百分位值，也可考虑干预

2. 建议制作我国足月儿及早产儿胆红素小时百分位列线图作为生后小时龄的干预标准

3. 高危因素（参考2004年美国）

新生儿黄疸干预标准

4. 早产儿

☆ 早产儿生理功能不成熟，对胆红素毒性更敏感

☆ 光疗及换血标准较足月儿更低

2004年美国黄疸干预指南

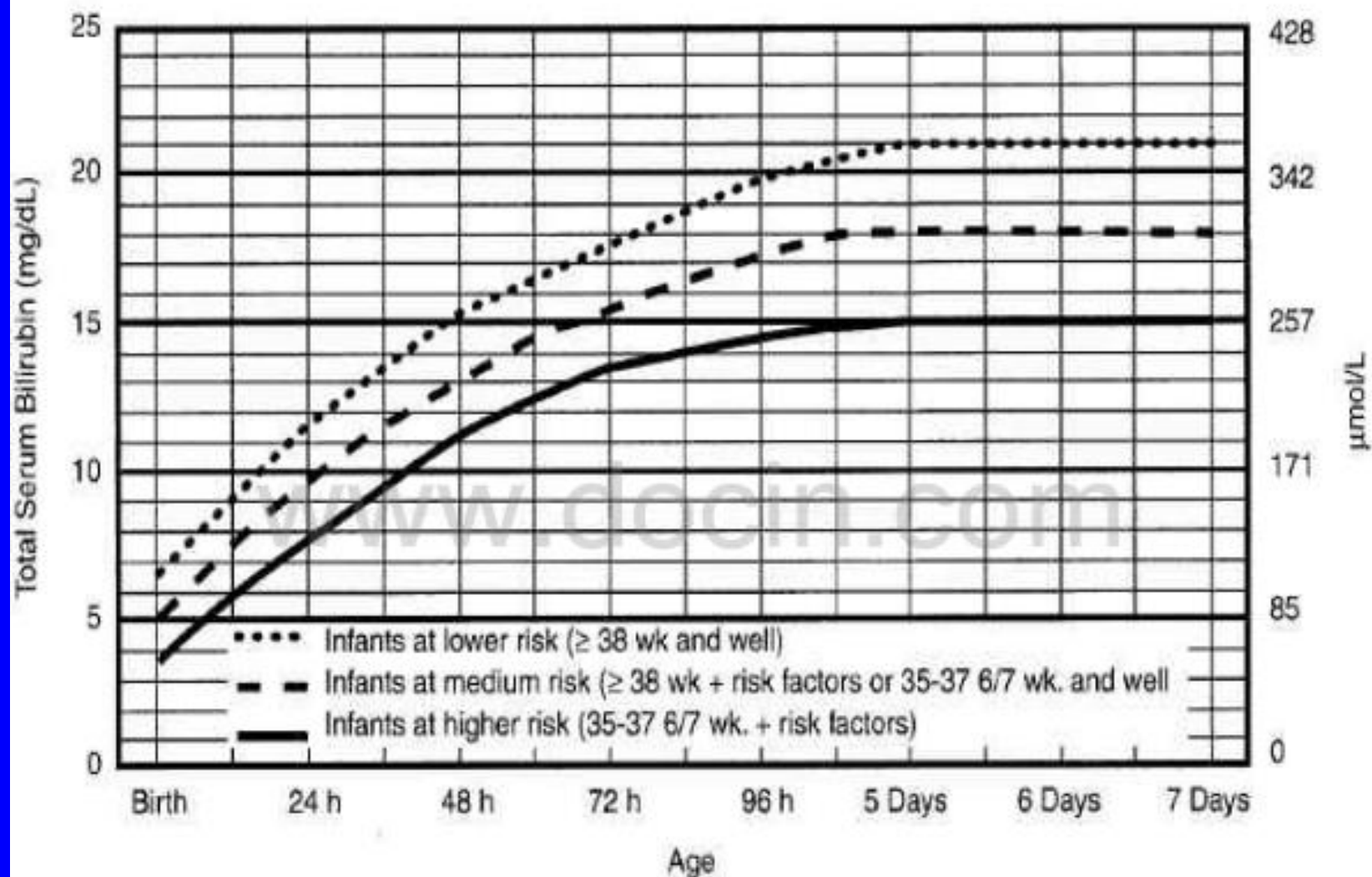
- 最新干预标准

- ☆ 两个列线图表：光疗、换血

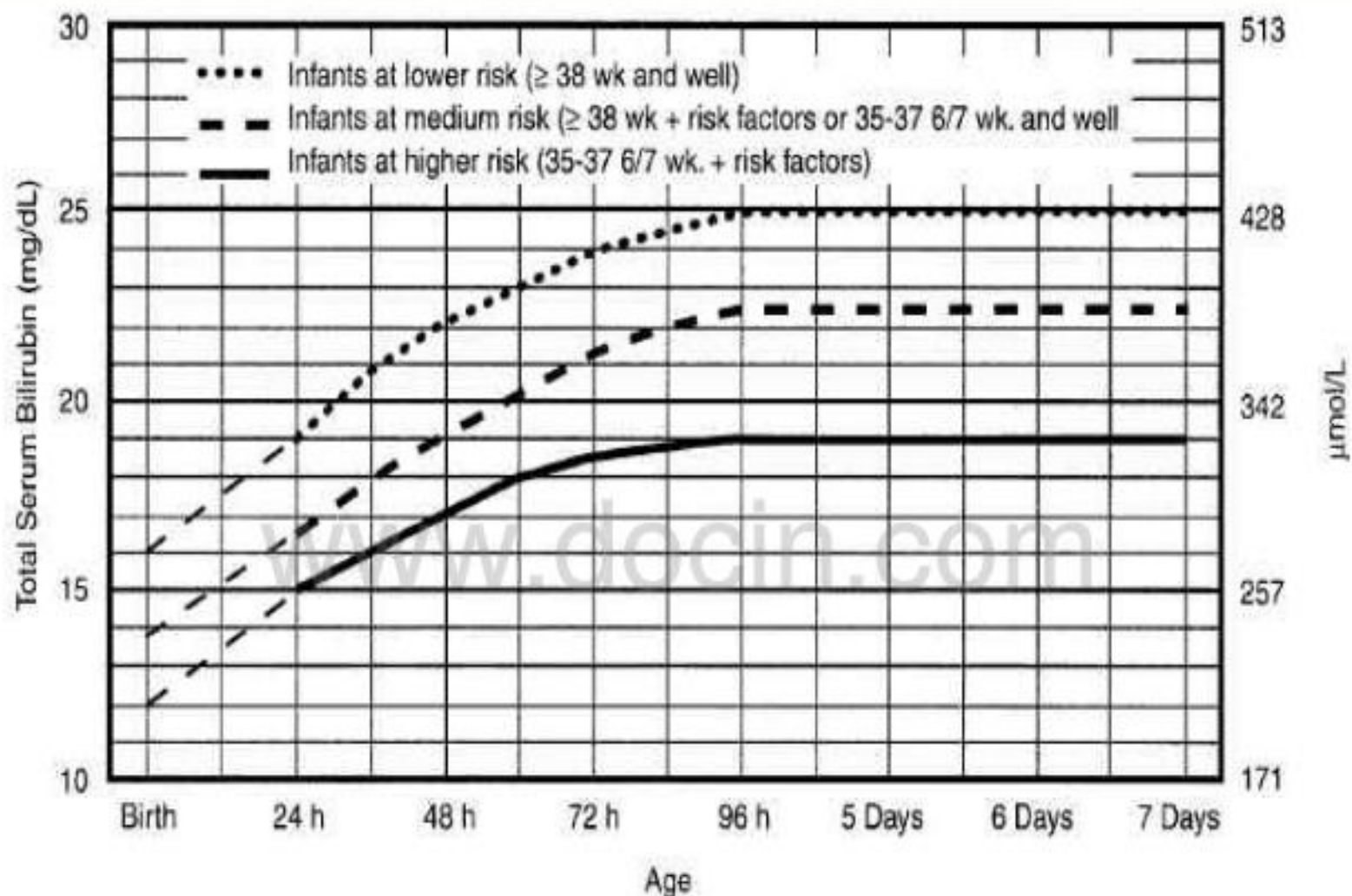
- ☆ 引进了小时胆红素值

- ☆ 加入高危因素

【高胆红素光疗标准列线图表】



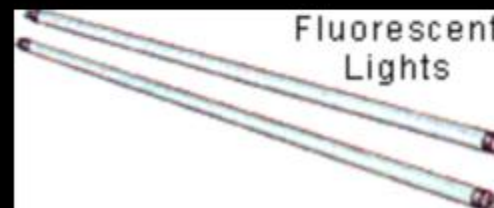
• 【换血标准列线图表】



2004年美国黄疸干预指南

- 将小时胆红素百分位值、干预标准、高危因素三者有机结合在一起指导临床工作
- 以小时胆红素列线图为基础将风险管理（高危因素）与干预标准结合在一起，制定不同风险程度是的光疗、换血标准。对临床有极大帮助

光 疗



新生儿黄疸及溶血病的治疗

一、光疗（phototherapy）

1. 指征：据胎龄、出生体重、日龄、胆红素水平而定
2. 光源：蓝光，波长420~470nm
3. 机理：未结合胆红素Z型（脂溶性）
转化为E型（水溶性）
4. 方法：间隙法，单面，双面

Phototherapy (光照疗法)

The signs (指征) of phototherapy (光疗)

The bilirubin level of serum (血清胆红素水平)

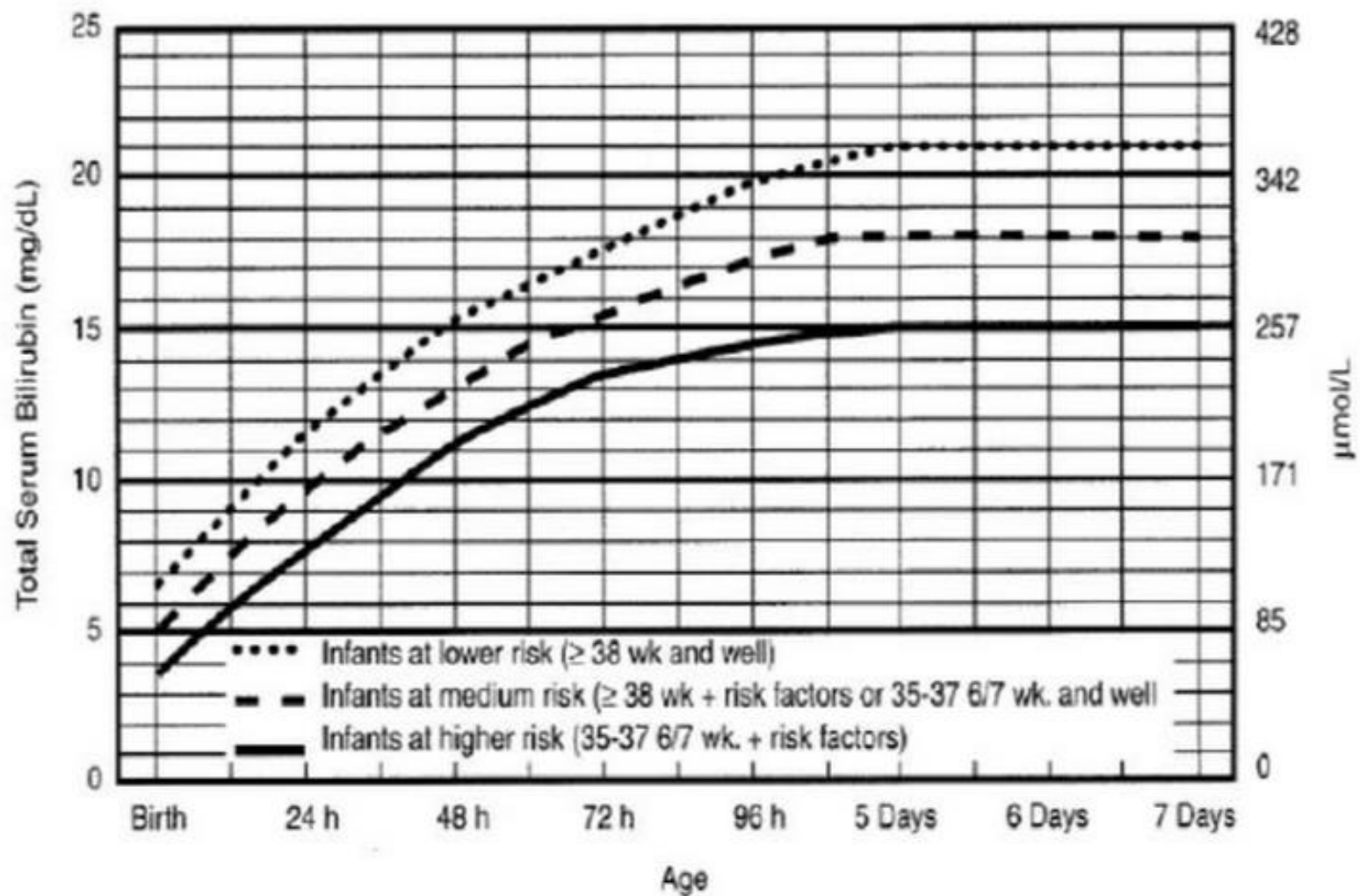
♥ Full-term infant (足月儿) $>205 \mu\text{mol/L}$

♥ LBW (低出生体重儿) $>170 \mu\text{mol/L}$

♥ VLBW (极低出生体重儿) $>102 \mu\text{mol/L}$

♥ ELBW (超低出生体重儿) $>85 \mu\text{mol/L}$

The hemolytic disease (溶血病) had been diagnosed before birth



Side Effect of Phototherapy (光疗的副作用)

- 视网膜受损
- 不显性失水增加
- 核黄素破坏加速
- 发热、腹泻、皮疹、青铜症

二、增加胆红素的联接

1. 白蛋白: 1g/kg, 联接 16 mg 胆红素
2. 血浆: 25 ml / 次, qd, Bid

三、减少胆红素的产生

锡-原卟啉 抑制血红素加氧酶

四、诱导肝酶: 鲁米那

五、静脉丙球: 用于新生儿溶血病 阻断脾脏Fc受体, 0.4 - 1g/kg

六、换血疗法

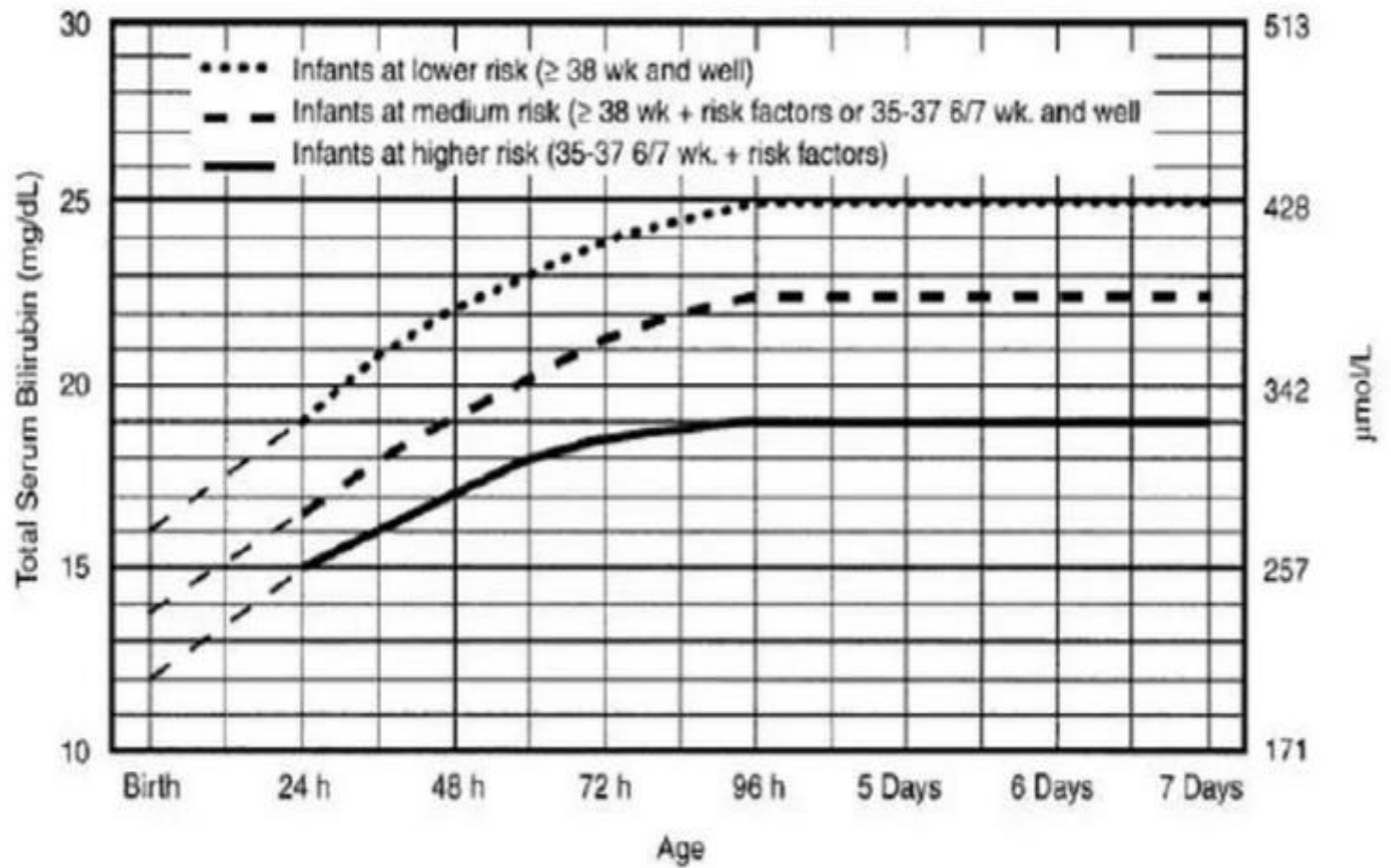
1. 指 征

据胆红素水平，主要用于**Rh** 溶血病，出现
胎儿水肿或胆红素脑病早期表现

2. 目的

换出抗体、致敏RBC、胆红素，
纠正贫血





3. 血源选择:

Rh 溶血 : Rh 血型与母亲相同

ABO 血型与新生儿相同

ABO溶血: O型血球, AB型血浆

4. 换血量 : 新生儿血容量的2倍, 160 ml / kg

5. 并发症 :

栓塞、心衰、 酸中毒、低钙、感染

出院后随访计划

- 高危因素评估，出院前至少要TSB或TCB
- 出院标准：胆红素处于Bhutani曲线第75百分位以下
- 需根据出院日龄或出院前的胆红素水平制定

出院后随访计划

出院日龄 (h)	出院时胆红素水平 (%)	随访天数 (d)
48~72	< 40	2~3
	40~75	1~2
72~96	< 40	3~5
	40~75	2~3
96~120	< 40	3~5
	40~75	2~3

PBL病例—新生儿黄疸

- 足月新生儿，男，3天，因皮肤出现黄疸 1天就诊，胎龄39周，出生体重3500克。

主要信息？

问题？

PBL病例—新生儿黄疸

1、主要信息

足月新生儿，男孩，生后**3**天内出现黄疸

2、问题

新生儿生后 **3** 天内出现黄疸

PBL病例

- 足月新生儿，男，3天，因皮肤出现黄疸 1天就诊，胎龄39周，出生体重3500克。

假 说

提出若干个可能性
及其理由

假说：考虑可能的诊断

- 1、生理性黄疸
- 2、新生儿溶血病：血型不合，非免疫性
- 3、感染性黄疸，肝炎，宫内感染
- 4、母乳性黄疸
- 5、胎粪延迟排出
- 6、先天性代谢性疾病
- 7、胆道阻塞

PBL病例

- 足月新生儿，男，3天，因皮肤出现黄疸 1天就诊，胎龄39周，出生体重3500克。

病史采集

体格检查

教学生如何获取和利用这些信息？

病史采集

- 皮肤黄疸出现时间
- 出生史：无特殊
- 喂养史：人工喂养，每3小时1次。
- 一般情况：反应有些迟钝
- 伴随症状：无惊厥
- 母亲血型：O 型
- 母亲籍贯：上海市

体格检查

- 皮肤黄疸范围，深度：入院时躯干部黄疸比较深，足底已有轻度黄染
- 一般情况：反应较迟钝
- 心肺：无特殊
- 肝脾：肝肋下2厘米，脾肋下未及
- 神经系统：四肢肌张力正常，拥抱反射（+）

主要信息

新问题

调整假说

体格检查？

展开讨论

- 基于上述资料，初步考虑该患儿黄疸病因，并提出进一步做哪些实验室检查。

讨论新生儿黄疸

病因

流行病学资料

进一步检查？

修正假说

- 1、生理性黄疸 (X)
- 2、新生儿溶血病：血型不合，非免疫性
- 3、感染性黄疸，肝炎，宫内感染
- 4、母乳性黄疸 (X)
- 5、胎粪延迟排出 (X)
- 6、先天性代谢性疾病
- 7、胆道阻塞
- 8、胆红素脑病？

辅助检查

根据目前考虑的可能病因

做哪些有针对性的实验室检查？

辅助检查结果

- 1、定血型：A型
- 2、血常规：WBC11700/mm³, Hb170g/L
- 3、网织红细胞：11%
- 4、胆红素：经皮：21 mg/dl
血清总胆/直胆：357 / 28 umol/L
- 5、CRP：10mg/dl

修正诊断

- 1、现在考虑可能的诊断？
- 2、须做哪些进一步检查？

修正诊断

- 2、新生儿溶血病：血型不合，非免疫性
- 3、感染性黄疸，肝炎，宫内感染
- 6、先天性代谢性疾病
- 7、胆道阻塞
- 8、胆红素脑病？

进一步检查

5、Coombs试验：直接（-），释放（+）
抗 A 抗体

6、G-6-PD

7、CMV，弓形虫

修正诊断

- 2、新生儿溶血病：血型不合，非免疫性
 - 3、感染性黄疸，肝炎，宫内感染
 - 6、先天性代谢性疾病
 - 7、胆道阻塞
 - 8、胆红素脑病
- 进一步检查？

进一步检查

听觉脑干诱发电位检查结果

双耳听力分贝增加

讨论和总结

- 基于上述资料，可诊断为新生儿血型不合溶血病
可能合并早期胆红素脑病

讨论新生儿溶血病

流行病学资料

处理及预后？

新生儿血型不合溶血病的处理

- 1、光疗？
- 2、药物？
- 3、换血？
- 4、中药？

处理

1、光疗

双面，单面，间隙

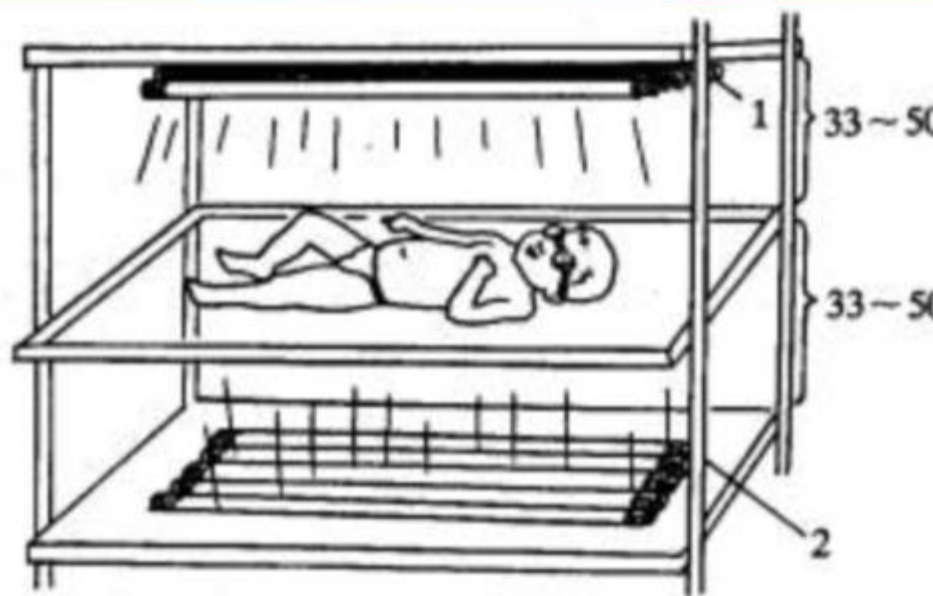


图 5-6 蓝光疗法

处 理

2、药物

增加胆红素的联接

- 白蛋白: 1g /kg, 联接 16 mg 胆红素
- 血浆蛋白: 25 ml / 次, qd, Bid

静脉丙球

阻断血型抗体Fc段受体, 0.4—1g / kg

处 理

3、换血

ABO溶血: O型血球, AB型血浆

-换血量 : 新生儿血容量的2倍, 160 ml / kg

-并发症 : 栓塞、心衰、 酸中毒、低钙、感