

危重症早产儿胃肠外营养相关胆汁淤积的影响因素分析

冯明华, 王霞, 赖春华

作者单位: 528403 广东, 中山市博爱医院新生儿科

作者简介: 冯明华(1984-), 男, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 新生儿疾病的诊治。E-mail: Sheng7huo@163.com

[摘要] **目的** 探讨危重症早产儿胃肠外营养(PN)相关胆汁淤积(PNAC)的影响因素。**方法** 选取2017-01~2017-12该院新生儿重症监护室采用静脉营养时间超过14 d早产儿300例作为研究对象,按照是否发生PNAC分为非PNAC组215例和PNAC组85例。比较两组早产儿的临床和营养因素情况,采用非条件二分类 Logistic 回归分析 PNAC 的危险因素。**结果** 两组在新生儿感染、贫血及机械通气等方面比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组在禁食时间、脂肪乳总量、奶总量及热卡总量等方面比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析结果显示,新生儿感染($OR = 2.352$)、禁食时间长($OR = 1.263$)、PN 持续时间长($OR = 1.854$)、氨基酸热卡比例高($OR = 2.865$)、脂肪乳热卡比例高($OR = 1.854$)是 PNAC 的危险因素,经口摄入高热卡为保护因素($OR = 0.025$)。**结论** 新生儿感染、PN 持续时间及禁食时间长等因素是早产儿发生 PNAC 的危险因素。

[关键词] 危重症早产儿; 胃肠外营养; 胆汁淤积; 影响因素

[中图分类号] R 722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)11-1226-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.11.20

The influencing factors of parenteral nutrition-associated cholestasis in critically ill premature infants FENG Ming-hua, WANG Xia, LAI Chun-hua. Department of Neonatology, Boai Hospital of Zhongshan City, Guangdong 528403, China

[Abstract] **Objective** To explore the influencing factors of parenteral nutrition(PN)-associated cholestasis(PNAC) in critically ill premature infants. **Methods** Three hundred premature infants over 14 days of gestational age in the Neonatal Intensive Care Unit of Boai Hospital were selected as the study subjects from January 2017 to December 2017. They were divided into non-PNAC group($n = 215$) and PNAC group($n = 85$) according to whether or not PNAC occurred. The clinical situations and nutritional factors of the premature infants were compared between the two groups and the risk factors were analyzed by non-conditional Logistic regression analysis. **Results** There were significant differences in neonatal infections, anemia, mechanical ventilation, fasting time, quantity of total fat and milk, and total calorie between the two groups($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that neonatal infections($OR = 2.352$), long fasting time($OR = 1.263$), long duration of PN($OR = 1.854$) and high proportion of amino acid calorie($OR = 2.865$), and high proportion of fat milk calorie($OR = 1.854$) were the risk factors of PNAC. The protective factor was intake of high calorie through mouth($OR = 0.025$). **Conclusion** Neonatal infections, long duration of PN and long fasting time are the risk factors of PNAC in premature infants.

[Key words] Critically ill premature infants; Parenteral nutrition(PN); Cholestasis; Influencing factors

胃肠外营养(parenteral nutrition, PN)是新生儿重症监护病房的有效治疗技术,尽管此种治疗技术可取得显著效果,但是患儿也会发生胃肠外营养相关性胆汁淤积(parenteral nutrition-associated cholestasis, PNAC)^[1,2]并发症。据报道,PNAC 可导致患者肝脏细胞受损,甚至导致肝硬化,直至肝脏衰竭^[3,4]。因

此,探讨 PNAC 的影响因素对于预防并发症发生具有积极意义。研究表明,PNAC 的发生与禁食、感染及低体重等因素有关^[5]。为深入分析 PNAC 的影响因素,本研究选取 2017-01~2017-12 期间我院新生儿重症监护室采用 PN 时间超过 14 d 的早产儿 300 例作为研究对象,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017-01~2017-12期间我院新生儿重症监护室采用PN时间超过14d的早产儿300例作为研究对象,按照是否发生PNAC分为非PNAC组215例和PNAC组85例。

1.2 诊断标准、纳入标准与排除标准 PNAC诊断标准:PN应用时间超过14d,而且血清直接胆红素(D-Bil)水平超过2mg/dL,排除病毒感染及胆道梗阻等因素引起的胆汁淤积。颅内出血诊断标准或确诊依据:所有经颅脑超声检查的新生儿均采用脑部CT检查进行证实。贫血诊断标准或确诊依据:出生2周内,静脉血血红蛋白 ≤ 130 g/L,毛细血管血血红蛋白 < 145 g/L,红细胞计数少于 $4.6 \times 10^{12}/L$ (460万/ mm^3),血细胞比容 < 0.43 。新生儿湿肺诊断标准或确诊依据:新生儿出生后24h内出现呼吸窘迫征象者如呼吸频率 > 60 次/min,胸骨上窝、肋间隙及肋下凹陷、呻吟、发绀的新生儿。经过肺脏超声及X线诊断。新生儿透明膜病诊断标准或确诊依据:主要症状与体征为气促、呼气性呻吟、进行性呼吸困难、发绀、吸气性三凹征及口吐白沫等。实验室检查:血pH降低、氧分压(PaO₂)降低、碱剩余值降低、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)升高、血钾增高等。经床边CR胸片确诊。纳入标准:全部早产儿均符合美国肠内

肠外营养学会中关于PN的相关标准,而且应用时间超过2周^[6]。使用前肝功能检查结果无异常;胎龄不超过37周,而且体重 ≤ 2.5 kg。排除标准:遗传代谢病、病毒感染及胆道梗阻等因素引起的胆汁淤积^[7]。

1.3 方法 (1)采用回顾性分析方法收集两组早产儿胎龄、性别、抗生素使用、新生儿感染、颅内出血、贫血、新生儿湿肺、新生儿肺透明膜病及出生体重等指标^[8,9]。(2)统计分析营养因素,包括PN开始时间、禁食时间、脂肪乳总量、奶总量及热卡总量等^[10]。(3)采用多因素分析危重症早产儿PNAC的影响因素^[11]。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组t检验,计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,多因素分析采用多因素二分类Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿相关临床资料比较 两组患儿在抗生素使用、胎龄、住院时间、性别及出生体重方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组患儿在新生儿感染、贫血及机械通气等方面比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患儿相关临床资料比较[n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	性别		抗生素使用		新生儿感染		颅内出血		贫血	
		男	女	有	无	有	无	有	无	有	无
PNAC组	85	60(70.59)	25(29.41)	85(100.00)	0(0.00)	69(81.18)	16(18.82)	40(47.06)	45(52.94)	63(74.12)	22(25.88)
非PNAC组	215	129(60.00)	86(40.00)	206(95.81)	9(4.19)	121(56.28)	94(43.72)	89(41.40)	126(58.60)	97(45.12)	118(54.88)
χ^2/t	-	1.245		1.352		16.261		0.797		20.586	
P	-	0.141		0.785		0.000		0.372		0.000	

组别	例数	新生儿湿肺		新生儿肺透明膜病		机械通气		胎龄(周)	住院时间(d)	出生体重(kg)
		有	无	有	无	有	无			
PNAC组	85	12(14.12)	73(85.88)	84(98.82)	1(1.18)	65(76.47)	20(23.53)	32.54 \pm 2.14	49.85 \pm 2.86	1.35 \pm 0.28
非PNAC组	215	36(16.74)	179(83.26)	200(93.02)	15(6.98)	103(47.91)	112(52.09)	31.96 \pm 3.85	48.56 \pm 3.25	1.33 \pm 0.15
χ^2/t	-	0.185		0.152		20.170		0.265	0.320	0.798
P	-	0.901		0.924		0.000		0.865	0.842	0.485

2.2 两组患儿营养指标检测结果比较 两组患儿在PN开始时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),

在禁食时间、脂肪乳总量、奶总量及热卡总量等方面比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患儿营养指标检测结果比较[n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	禁食时间(d)	PN开始时间(d)	PN持续时间(d)	奶总量(ml)	氨基酸总量(g)	葡萄糖总量(g)
PNAC组	85	11.28 \pm 2.01	3.25 \pm 1.52	45.88 \pm 3.52	4358.87 \pm 398.68	100.85 \pm 22.87	378.87 \pm 59.85
非PNAC组	215	4.89 \pm 1.25	3.46 \pm 1.48	33.69 \pm 5.41	7985.78 \pm 380.25	70.96 \pm 15.96	256.85 \pm 65.85
χ^2/t	-	33.169	1.099	19.217	73.420	12.835	12.972
P	-	0.000	0.456	0.000	0.000	0.000	0.000

续表 2

组别	例数	脂肪乳总量(g)	热卡总量(kCal)	氨基酸热卡比例(%)	糖热卡比例(%)	奶热卡比例(%)	喂养困难
PNAC 组	85	112.85 ± 20.63	5585.69 ± 415.85	8.52 ± 1.25	25.96 ± 5.24	49.87 ± 3.65	68(80.00)
非 PNAC 组	215	75.28 ± 18.98	7598.68 ± 585.24	3.98 ± 1.22	15.96 ± 3.85	78.98 ± 10.58	50(23.26)
χ^2/t	-	15.069	28.914	28.842	18.203	15.965	12.854
<i>P</i>	-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:喂养困难指的是连续 3 d 胃内滞留超过喂养量 50%,或喂养过程中出现腹胀、呕吐需要禁食的情况

2.3 PNAC 影响因素多因素 Logistic 回归分析结果 将表 1 和表 2 中 $P < 0.05$ 的有关因素纳入多因素分析,结果见表 3。将早产儿的新生儿感染(有 = 1,无 = 0)、贫血(有 = 1,无 = 0)、机械通气(有 = 1,无 = 0)进行二分类变量赋值,并纳入 Logistic 回归模型。结果显示,新生儿感染($OR = 2.352$)、禁食时间长($OR = 1.263$)、PN 持续时间长($OR = 1.854$)、氨基酸热卡比例高($OR = 2.865$)、脂肪乳热卡比例高($OR = 1.854$)是 PNAC 的危险因素,经口摄入奶热卡比例是 PNAC 的保护因素($OR = 0.025$)。

表 3 PNAC 影响因素多因素 Logistic 回归分析结果

相关因素	β	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
新生儿感染	1.024	2.352	1.465 ~ 6.785	0.036
PN 持续时间	-1.358	1.854	1.597 ~ 6.574	0.008
禁食时间	-2.867	1.263	1.158 ~ 1.654	0.021
氨基酸热卡比例	8.451	2.865	1.121 ~ 7.85	0.002
脂肪乳热卡比例	1.241	1.854	1.562 ~ 5.563	0.011
奶热卡比例	1.157	0.025	1.012 ~ 6.745	0.032

3 讨论

3.1 早产儿又称为未成熟儿,由于其提前从羊水中娩出,导致胎儿对外部环境的适应能力较差,抵抗力较低,若没有采取切实有效的护理干预,则很容易导致患儿出现不同程度的并发症,严重威胁患儿的生命健康^[7]。相关资料显示,我国早产儿的发生率约为 8.1%,而极低体质量早产儿(VLBWI)占比为 0.7%。作为早产儿发育生长的关键支持措施,营养是救治早产儿的重要内容,特别是 VLBWI,因其出生时胃肠功能尚处于不完善状态,因而出现喂养不耐受的几率较高。临床在救治 VLBWI 时,需从多方面着手,既要兼顾营养学,又要加速其胃肠功能的成熟,因早产儿具有特殊的生理特征。要想提高防治 PNAC 的效果,必须探讨 PNAC 发生的相关影响因素。

3.2 本次研究中,将抗生素使用、新生儿感染、贫血、禁食时间、脂肪乳总量、奶总量、热卡总量等纳入多

因素分析。多因素分析结果表明,新生儿感染($OR = 2.352$)、禁食时间长($OR = 1.263$)、PN 持续时间长($OR = 1.854$)、氨基酸热卡比例高($OR = 2.865$)、脂肪乳热卡比例高($OR = 1.854$)是 PNAC 的危险因素,保护因素为经口摄入高热卡($OR = 0.025$)。提示新生儿感染、PN 持续时间长、禁食时间长等因素是早产儿发生 PNAC 的危险因素,经口摄入高热卡是 PNAC 保护因素。在氨基酸、脂肪乳热卡方面,早产儿由于机体对于氨基酸代谢酶类分泌不足,同时肾脏不具备充分的氮排泄能力,通过 PN 摄入的氨基酸不能被肝脏以及肠道完全吸收,氨基酸过剩导致高蛋氨酸血症,最终引发 PNAC^[12]。脂肪乳热卡比例作为危险因素主要体现为,脂肪乳剂过量造成患儿肝脏脂肪发生性质改变。在禁食时间、PN 持续时间方面,长时间禁食导致机体胃肠及胆囊功能衰退、障碍性排空,抑制胆汁酸肠肝循环运转,造成患儿胃肠动力不足,抑制了肠黏膜 SIgA 生成,而细菌过度繁殖,鹅脱氧胆酸逐渐转化为石胆酸,疏水性和肝毒性较强,最终形成胆汁淤积。长期 PN 支持导致患儿肠道刺激性降低,抑制胆汁排出,胆盐池逐渐枯萎,胆汁流动不畅,引诱 PNAC 发生。另外,胃肠道激素水平降低还可导致肠淤积,肠淤积可使肠道细菌过度生长,细菌移位,细菌过度产生可使肝脏普弗细胞释放细胞因子,使肝细胞及肝胆管受损,引起胆汁淤积^[13~15]。胆汁淤积极易引发胆汁淤积性肝病,其发生机制关键是肠道菌群失调以及细胞因子被激活可促成胆汁淤积性肝病,其内在的发病机制有待深入研究。有研究^[16]报道称,许多肝病患者各自存在着不同程度的菌群失调情况,且免疫细胞以及细胞因子均积极参与肝病的发展。婴儿胆汁淤积性肝病是我国当前肝病患儿最主要的住院原因,严重影响着患儿的生命健康。因此,由于 PNAC 危害严重,临床需要积极对 PNAC 危险因素进行干预,缩短 PN 持续时间、禁食时间。对此,国内一些研究采取一定措施缩短达全肠内营养时间,王刚等^[17]学者在研究中

给予对照组患儿营养支持、抗感染等常规治疗,观察组在对照组基础上配合腹部小茴香热敷联合抚触护理。结果表明,观察组呕吐、腹胀及胃潴留症状消失时间及达完全肠内营养时间、平均住院时间均短于对照组,认为小茴香采用热敷方式有利于药物渗透,促进胃肠功能恢复,抚触可增强迷走神经的兴奋性,进而增加胃泌素和胰岛素的分泌量,既可以促进肠蠕动,也加速肠道正常菌群的生长。

综上所述,新生儿感染、PN持续时间长、禁食时间长等因素是早产儿发生PNAC的危险因素。因此,临床需要积极对危险因素进行干预,防治及控制病情发展,促进早产儿身体发育。

参考文献

- 1 杨慧,王卫,刘晓红. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积影响因素研究[J]. 中国新生儿科杂志, 2013, 28(1):32-35.
- 2 李艳华,王新利. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积综合征的危险因素研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(4):254-258.
- 3 Lee HH, Jung JM, Nam SH, et al. Risk factor analysis of parenteral nutrition - associated cholestasis in extremely low birth weight infants [J]. Acta Paediatr, 2016, 105(7):e313-e319.
- 4 冯庆红,陈继昌,李彩芳. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(21):3438-3440.
- 5 陈海燕,张飞忠,周华,等. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的危险因素分析及防治措施[J]. 肠外与肠内营养, 2014, 21(6):352-354,357.
- 6 宋诗蓉,吴捷. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症临床研究[J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(4):36-37.
- 7 Repa A, Lochmann R, Unterasinger L, et al. Aggressive nutrition in extremely low birth weight infants: impact on parenteral nutrition associated cholestasis and growth [J]. PeerJ, 2016, 4:e2483.
- 8 郑亮钊,麦友刚,雷嘉颖,等. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积危险因素的主成分 Logistic 回归分析[J]. 新医学, 2016, 47(4):246-250.
- 9 吴雅娟,吕庆鹏,李翠霞,等. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的影响因素分析[J]. 中国妇幼保健研究, 2016, 27(1):52-54.
- 10 罗晓红,胡旭红. 早产儿早期肠内微量喂养对胃肠外营养相关性胆汁淤积发病的影响研究[J]. 成都医学院学报, 2015, 10(6):688-691.
- 11 施燕,朱丽华,蒋犁. 早产儿长期胃肠外营养相关性胆汁淤积的影响因素[J]. 中国临床研究, 2016, 29(11):1537-1540.
- 12 刘云凤,邹朝春. 熊去氧胆酸治疗早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症的疗效及对患儿血清内毒素水平的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(5):459-461.
- 13 施燕,蒋犁,朱丽华,等. 低出生体重早产儿胃肠外营养与胆汁淤积相关性分析[J]. 中国临床研究, 2015, 28(10):1347-1349.
- 14 陈萍,王宁玲. 血清总胆汁酸在早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积中的诊断意义[J]. 安徽医学, 2015, 36(8):945-947.
- 15 张晶,李晓华. 新生儿胃肠外营养临床应用研究[J]. 中国医药导报, 2009, 6(16):198.
- 16 姚卓,余静. 益生菌对婴儿胆汁淤积性肝病肠道菌群与相关细胞因子的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(10):157-158.
- 17 王刚,马宏,张欢,等. 小茴香热敷联合抚触治疗早产儿喂养不耐受的临床观察[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(8):795-798.

[收稿日期 2018-06-26][本文编辑 韦所芬 刘京虹]

《中国临床新医学》杂志投稿须知

凡投本刊的稿件,除按学术论文格式要求书写外,务请完善以下内容与项目:

1. 中文摘要、关键词(按规范格式书写)。
2. 英文题目,作者(汉拼),英文单位名称,英文摘要和关键词(按规范格式书写)。
3. 论文的统计学处理方法。
4. 单位投稿介绍信。
5. 作者简介(姓名、出生年、性别、学历、学位、职称、研究方向)。
6. 第一作者联系地址、邮编、电话和 E-mail。

· 本刊编辑部 ·