

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.12.037

不同病情高胆红素血症新生儿血清 AST、IGF-1、NSE、CysC 水平的表达及临床意义*

王丽琴¹ 王增成² 李 瑞¹ 汪 森¹ 徐 亮¹

(1 南京医科大学附属苏州医院 / 苏州市立医院儿科 江苏 苏州 215000;

2 上海交通大学医学院附属苏州九龙医院儿科 江苏 苏州 215027)

摘要 目的:研究不同病情高胆红素血症新生儿血清谷草转氨酶(AST)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胱抑素 C(CysC)水平的表达及临床意义。**方法:**将我院从 2017 年 1 月~2018 年 12 月收治的高胆红素血症新生儿 316 例作为研究组。按其病情分成轻度组 152 例、中度组 105 例以及重度组 59 例,另取同期健康新生儿 100 例作为对照组。比较四组新生儿血清 AST、IGF-1、NSE、CysC、总胆红素(TSB)水平,分析上述各项指标的关系。此外,比较对照组与研究组的基线资料,分析新生儿高胆红素血症发病的影响因素。**结果:**轻度组、中度组、重度组血清 AST、IGF-1、NSE、CysC、TSB 水平均高于对照组,且中度组、重度组上述指标高于轻度组,重度组上述指标高于中度组($P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析可得:高胆红素血症新生儿 TSB 水平与血清 AST、IGF-1、NSE、CysC 水平均呈正相关($P<0.05$)。研究组和对照组在母婴血型不合、产前使用催产素、围生期疾病以及 TSB、AST、IGF-1、NSE、CysC 方面对比差异均有统计学意义($P<0.05$)。经多因素 Logistic 回归分析可得:新生儿高胆红素血症发病的影响因素为产前使用催产素、围生期疾病以及 TSB、AST、IGF-1、NSE、CysC($P<0.05$)。**结论:**随着高胆红素血症新生儿病情的加剧,血清 AST、IGF-1、NSE、CysC 水平均逐渐升高且均与血清 TSB 水平呈正相关,临床工作中可能通过联合检测上述血清学指标辅助评估高胆红素血症新生儿病情,且以上指标水平的升高会增加新生儿高胆红素血症的发病风险。

关键词:高胆红素血症;新生儿;谷草转氨酶;胰岛素样生长因子-1;神经元特异性烯醇化酶;总胆红素

中图分类号:R722 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)12-2368-05

Expression and Clinical Significance of Serum AST, IGF-1, NSE and CysC Levels in Neonates with Hyperbilirubinemia*

WANG Li-qin¹, WANG Zeng-cheng², LI Rui¹, WANG Miao¹, XU Liang¹

(1 Department of Pediatrics, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University/Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu, 215000, China; 2 Department of Pediatrics, Suzhou Jiulong Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Suzhou, Jiangsu, 215027, China)

ABSTRACT Objective: To study the expression and clinical significance of serum glutamate aminotransferase (AST), insulin-like growth factor -1 (IGF-1), neuron-specific enolase (NSE), cystatin C (CysC) levels in neonates with hyperbilirubinemia. **Methods:** 316 neonates with hyperbilirubinemia who were admitted to our hospital from January 2017 to December 2018 were referred to as the research group. According to the different conditions, they were divided into 152 cases in the mild group, 105 cases in the moderate group and 59 cases in the severe group. Another 100 healthy newborns at the same time were selected as the control group. Serum AST, IGF-1, NSE, CysC and total bilirubin (TSB) levels in the 4 groups were compared, analyzed the relationship between the above indicators. Baseline datas of control group and study group were compared, the influencing factors of neonatal hyperbilirubinemia were analyzed. **Results:** Serum AST, IGF-1, NSE, CysC and TSB levels in the mild group, the moderate group and the severe group were higher than those in the control group, and those in the moderate group and the severe group were higher than those in the mild group, while those in the severe group were higher than those in the mild group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that TSB level of neonates with hyperbilirubinemia were positively correlated with serum AST, IGF-1, NSE and CysC levels ($P<0.05$). There were statistically significant differences between the study group and the control group in maternal and infant blood group incompatibility, prenatal use of oxytocin, perinatal diseases and TSB, AST, IGF-1, NSE, CysC ($P<0.05$). The influencing factors of neonates with hyperbilirubinemia were prenatal use of oxytocin, perinatal diseases, TSB, AST, IGF-1, NSE, CysC ($P<0.05$). **Conclusion:** With the aggravation of neonates with hyperbilirubinemia, serum AST, IGF-1, NSE and CysC levels gradually increased, and were positively correlated with the TSB level. In clinical work, it is possible to assess the condition of neonates with hyperbilirubinemia by combining the above serological indicators.

* 基金项目:江苏省自然科学基金面上研究项目(BK20151112)

作者简介:王丽琴(1982-),女,本科,主治医师,研究方向:新生儿疾病,E-mail: bubu19822000@163.com

(收稿日期:2020-08-24 接受日期:2020-09-18)

And the increase of the above indicators will increase the risk of neonates with hyperbilirubinemia.

Key words: Hyperbilirubinemia; Neonates; Glutamate aminotransferase; Insulin-like growth factor-1; Neuron-specific olefinase; Total bilirubin

Chinese Library Classification(CLC): R722 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)12-2368-05

前言

新生儿高胆红素血症属于儿科临床较为常见的一种疾病,主要是指足月新生儿的血清总胆红素 (total serum bilirubin, TSB) 水平 $>204 \mu\text{mol/L}$, 或早产新生儿血清 TSB 水平 $>256 \mu\text{mol/L}$ ^[1,2]。该患儿的主要症状包括皮肤、黏膜以及巩膜的黄染,部分患儿伴有脑损伤,如不予以及时有效的干预,随着病情的不断进展,可能会引起新生儿中枢神经系统的永久性损伤,甚至会导致新生儿死亡,其已引起广大临床工作者的重视^[3,4]。因此,寻找一种早期有效评估高胆红素血症新生儿病情严重程度手段具有重要意义。鉴于此,本文通过研究不同病情高胆红素血症新生儿血清谷草转氨酶 (Aspartate transaminase, AST)、胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1)、神经元特异性烯醇化酶 (Neuron-specific enolase, NSE)、胱抑素 C (Cystatin C, CysC) 水平的表达及临床意义,旨在为临床治疗新生儿高胆红素血症提供监测靶点,现作以下报道。

1 对象与方法

1.1 一般资料

将我院从 2017 年 1 月~2018 年 12 月收治的高胆红素血症新生儿 316 例纳入研究组。纳入标准:(1) 所有新生儿血清 TSB 水平均在 $204 \mu\text{mol/L}$ 以上,且伴或不伴意识状态变化、凝视、肌张力异常以及尖叫等神经系统症状^[5];(2) 入院前尚未接受相关治疗;(3) 均为单胎足月妊娠。排除标准:(1) 新生儿存在头颅血肿和(或)外观畸形;(2) 合并感染性疾病,败血症,缺氧缺血性脑病者;(3) 有家族遗传性疾病者;(4) 正参与其他研究者。将其按照病情的不同分成轻度组 ($204 \mu\text{mol/L} < \text{TSB} \leq 342 \mu\text{mol/L}$) 152 例、中度组 ($342 \mu\text{mol/L} < \text{TSB} \leq 400 \mu\text{mol/L}$) 105 例以及重度组 ($\text{TSB} > 400 \mu\text{mol/L}$) 59 例,另取同期健康新生儿 100 例作为对照组。纳入标准:(1) 各项生命体征无异常,且 $\text{TSB} \leq 204 \mu\text{mol/L}$;(2) 均为单胎足月妊娠;(3) 母亲均不存在妊娠合并症或(和)并发症。所有新生儿父母均在知情同意书上签

字,本研究获批于医院伦理委员会。

1.2 研究方法

(1) 基线资料采集:通过我院自制的新生儿基线资料调查表完成相关资料的统计、记录,主要内容包括以下几点:① 胎龄;② 日龄;③ 出生体质量;④ 性别;⑤ 羊水污染;⑥ 纯母乳喂养;⑦ 母婴血型不合;⑧ 产前使用催产素;⑨ 母亲存在合并症;⑩ 围生期疾病;⑪ 血清 AST、IGF-1、NSE、CysC、TSB 水平。(2) 标本采集:所有新生儿均于娩出 3 d 后清晨,空腹状态,足底采集静脉血 3 mL,室温下进行离心半径 12 cm、时长为 10 min 的 3000 r/min 离心处理,保存血清于 80°C 冰箱中待检。

1.3 观察指标

AST 水平采用日立 7080 全自动生化分析仪进行检测,具体操作遵循试剂盒说明书完成,相关试剂盒购自苏州吉玛生物技术有限公司。IGF-1 以及 NSE 水平的检测方式为酶联免疫吸附法,具体操作遵循试剂盒说明书完成,相关试剂盒购自上海丰寿生物科技有限公司。CysC 与 TSB 水平采用贝克曼库特 AU5800 全自动生化分析仪完成检测,相关试剂盒均购自武汉博士德生物科技有限公司。

1.4 统计学处理

数据应用 SPSS 22.0 软件分析,计数资料以比或率表示,采用卡方检验,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验。高胆红素血症新生儿 TSB 水平与血清 AST、IGF-1、NSE、CysC 水平的关系予以 Pearson 相关性分析。新生儿高胆红素血症发病的影响因素给予多因素 Logistic 回归分析。将 $P < 0.05$ 记作差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组新生儿血清 AST、IGF-1、NSE、CysC、TSB 水平对比

轻度组、中度组、重度组血清 AST、IGF-1、NSE、CysC、TSB 水平均高于对照组,且中度组、重度组上述指标高于轻度组,重度组上述指标高于中度组 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 四组新生儿血清 AST、IGF-1、NSE、CysC、TSB 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of serum AST, IGF-1, NSE, CysC and TSB levels in 4 groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	AST(U/L)	IGF-1(ng/mL)	NSE(ng/mL)	CysC(ng/mL)	TSB($\mu\text{mol/L}$)
Control group	100	37.27 $\pm$ 10.05	23.01 $\pm$ 5.02	14.29 $\pm$ 4.27	0.74 $\pm$ 0.15	115.82 $\pm$ 35.31
Mild group	152	51.45 $\pm$ 13.22 [#]	30.72 $\pm$ 5.72 [#]	20.29 $\pm$ 4.92 [#]	0.95 $\pm$ 0.20 [#]	274.32 $\pm$ 41.85 [#]
Moderate group	105	68.87 $\pm$ 18.38 ^{**}	34.97 $\pm$ 7.27 ^{**}	23.87 $\pm$ 6.28 ^{**}	1.38 $\pm$ 0.44 ^{**}	368.37 $\pm$ 25.41 ^{**}
Severe group	59	80.22 $\pm$ 20.71 ^{**¥}	41.65 $\pm$ 8.19 ^{**¥}	26.67 $\pm$ 7.24 ^{**¥}	2.61 $\pm$ 0.57 ^{**¥}	477.93 $\pm$ 58.92 ^{**¥}
F		71.568	62.846	35.201	19.255	80.698
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Notes: compared with the control group, [#] $P < 0.05$; compared with the mild group, ^{*} $P < 0.05$; compared with the moderate group, [¥] $P < 0.05$.

2.2 高胆红素血症新生儿 TSB 水平与血清 AST、IGF-1、NSE、CysC 水平的相关性分析

经 Pearson 相关性分析可得:高胆红素血症新生儿 TSB 水

平与血清 AST、IGF-1、NSE、CysC 水平均呈正相关 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 高胆红素血症新生儿 TSB 水平与血清 AST、IGF-1、NSE、CysC 水平的相关性分析

Table 2 Correlation analysis of TSB level and serum AST, IGF-1, NSE, CysC levels in neonates with hyperbilirubinemia

Indicators	TSB	
	r	P
AST	0.526	0.012
IGF-1	0.581	0.001
NSE	0.623	0.000
CysC	0.572	0.004

2.3 研究组与对照组的基线资料对比

($P<0.05$), 两组在胎龄、日龄、出生体质量、性别、羊水污染、纯

两组在母婴血型不合、产前使用催产素、围生期疾病以及母乳喂养、母亲存在合并症方面对比差异无统计学意义($P>0.05$), TSB、AST、IGF-1、NSE、CysC 方面对比差异均有统计学意义 见表 3。

表 3 研究组与对照组的基线资料对比

Table 3 Comparison of baseline data between study group and control group

Baseline data	Study group(n=316)	Control group(n=100)	χ^2/t	P
Gestational age(week)	38.22± 0.72	38.18± 0.67	0.492	0.623
Day age(d)	5.13± 1.28	4.89± 1.55	1.550	0.122
Birth weight(kg)	3.32± 0.35	3.30± 0.31	0.511	0.609
Gender(Male/Female)	166/150	57/43	0.610	0.435
Amniotic fluid pollution	3(0.95%)	1(1.00%)	0.000	0.964
Exclusive breastfeeding	190(60.13%)	62(62.00%)	0.112	0.738
Maternal and infant blood group incompatibility	122(38.61%)	25(25.00%)	6.156	0.013
Prenatal use of oxytocin	43(13.61%)	6(6.00%)	4.231	0.040
Mother with complications	62(19.62%)	22(22.00%)	0.267	0.605
Perinatal diseases	55(17.41%)	8(8.00%)	5.229	0.022
TSB($\mu\text{mol/L}$)	343.59± 51.92	115.82± 35.31	40.957	0.000
AST(U/L)	62.61± 15.14	37.27± 10.05	15.673	0.000
IGF-1(ng/mL)	34.17± 5.25	23.01± 5.02	18.720	0.000
NSE(ng/mL)	22.67± 4.31	14.29± 4.27	16.983	0.000
CysC(ng/mL)	1.40± 0.11	0.74± 0.15	47.628	0.000

2.4 新生儿高胆红素血症发病影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以新生儿是否发生高胆红素血症为因变量, 赋值如下: 发生 =1、未发生 =0。以表 3 中对比差异有统计学意义的资料为自变量, 自变量赋值如下: 母婴血型不合 =1、母婴血型相合 =0, 产前使用催产素 =1、产前未使用催产素 =0, 围生期疾病 =1、无围生期疾病 =0, TSB、AST、IGF-1、NSE、CysC 均为原值输入。经多因素 Logistic 回归分析可得: 新生儿高胆红素血症发病的影响因素为产前使用催产素、围生期疾病以及 TSB、AST、IGF-1、NSE、CysC($P<0.05$), 见表 4。

3 讨论

由于新生儿胆红素代谢的特征和其他人群存在明显的不同, 主要为胆红素排泄减少或分泌增多, 从而使得其血清胆红素水平普遍高于成人, 进一步增加了高胆红素血症的发生风险^[6-8]。相关调查数据表明, 新生儿高胆红素血症的发病率约为 9.1%~51%^[9]。相关研究报道表明, 高胆红素血症不但会对新生儿的神经系统造成损害, 同时易引发新生儿的肾脏、肝脏等重要脏器损伤^[10-12]。由此可见, 寻找有效反映高胆红素血症新生儿病情严重程度的生物学指标显得尤为重要, 可为临床治疗方案的制定提供指导作用^[13-15]。

表 4 新生儿高胆红素血症发病影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of neonates with hyperbilirubinemia

Variable	β	OR	Wald χ^2	95%CI	P
Prenatal use of oxytocin	1.304	2.874	9.525	1.033~4.195	0.000
Pperinatal diseases	-0.927	1.325	3.185	1.258~6.634	0.026
TSB	1.405	2.056	4.483	1.230~2.094	0.021
AST	2.305	2.127	5.284	1.672~8.084	0.011
IGF-1	1.873	1.535	6.856	1.350~6.276	0.008
NSE	1.812	1.583	5.287	1.342~5.293	0.015
CysC	2.055	1.873	8.744	1.492~6.293	0.001

本文结果发现,高胆红素血症新生儿的血清 AST、IGF-1、NSE、CysC、TSB 水平存在明显高表达,且随着病情的不断加重,上述指标表达水平亦逐渐升高。与此同时,经 Pearson 相关性分析可得:高胆红素血症新生儿 TSB 水平与血清 AST、IGF-1、NSE、CysC 水平均呈正相关。这在既往相关报道中得到了佐证^[16-18],提示了上述各项血清学指标可能成为评估高胆红素血症新生儿病情的有效生物学指标。分析原因,随着高胆红素血症新生儿的病情逐渐加重,对肝脏造成的损害越来越大,而 AST 是用以反映机体肝功能的敏感指标之一,其水平的升高往往预示了肝功能下降^[19-21]。因此,随着病情的加重,患儿 AST 水平上升越明显。IGF-1 已被证实对中枢神经系统损伤可发挥一定的保护作用,可在一定程度上影响神经细胞的生长、分化以及成熟过程,可有效缓解神经细胞损伤,促进神经细胞受损后的自我修复^[22-23]。而 NSE 是目前临床上广泛用以高胆红素血症新生儿脑损伤评估的有效指标之一。其中高胆红素血症新生儿随着病程的进展,会引发不同程度的脑损伤,且病程越长、病情越重患儿的脑损伤程度越明显^[24]。此外,CysC 属于小分子蛋白之一,在机体内具有稳定的生成速度以及血液浓度,且只能通过肾小球滤过,不被肾小管重吸收以及分泌^[25]。因此,CysC 属于一种可靠的评估肾小球滤过率理想指标,可间接反映肾功能损伤情况。提示了高胆红素血症会对新生儿的肾功能造成一定影响,且随着病情的加剧,肾功能影响程度越明显。另外,经多因素 Logistic 回归分析可得:新生儿高胆红素血症发病的影响因素为产前使用催产素、围生期疾病以及 TSB、AST、IGF-1、NSE、CysC。这与李峥等人的研究结果有一定的差异^[26]:新生儿高胆红素血症发病的影响因素包括生后 1 分钟 Apgar 评分 7 分、母乳缺乏、早产、出生体重 2.5 kg 或 4.0 kg。造成该差异的原因可能为两项研究纳入的样本量不同以及实验设计方案的不同。本研究所得各项影响因素的原因可能为:围生期疾病主要包括宫内窘迫、剖宫产、新生儿窒息以及吸入性肺炎等,其中剖宫产过程中需使用麻醉药物,而麻醉药物可经由胎盘到达胎儿的循环系统,从而导致红细胞膜通透性增加,最终影响胎儿胆红素的产生,增加了疾病发生风险^[27-29]。而产前使用催产素会在母体产生一定的抗利尿作用,使其呈现低血浆渗透压状态,进而促使脐血红细胞通透性增加,最终影响新生儿高胆红素血症发生^[30]。推测由于 TSB、AST、IGF-1、NSE、CysC 可反映高胆红素血症新生儿病情,故其同样影响新生儿高胆红素

血症的发生。

综上所述,随着高胆红素血症新生儿病情的加剧,其血清 AST、IGF-1、NSE、CysC 水平逐渐升高且以上指标水平与 TSB 水平均呈正相关。临床工作中可能通过联合检测上述血清学指标辅助评估高胆红素血症新生儿病情。且产前使用催产素、围生期疾病以及 TSB、AST、IGF-1、NSE、CysC 水平升高均会增加新生儿发生高胆红素血症的风险,可能通过干预以上因素对新生儿高胆红素血症进行预防。

参考文献(References)

- [1] Alkén J, Håkansson S, Ekéus C, et al. Rates of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia and Kernicterus in Children and Adherence to National Guidelines for Screening, Diagnosis, and Treatment in Sweden [J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(3): 190858-190859
- [2] Amin SB, Smith T, Timler G. Developmental influence of unconjugated hyperbilirubinemia and neurobehavioral disorders [J]. Pediatr Res, 2019, 85(2): 191-197
- [3] Yan R, Han D, Ren J, et al. Diagnostic value of conventional MRI combined with DTI for neonatal hyperbilirubinemia [J]. Pediatr Neonatol, 2018, 59(2): 161-167
- [4] 钱力,程锐,王崇伟,等.血清胱抑素 C 在诊断足月新生儿高胆红素血症相关急性肾损伤中的作用[J].第三军医大学学报,2018,40(2): 165-168
- [5] 沈向梅,蔡宇红.血清 NSE 在金双歧、茵栀黄及蓝光照射治疗高胆红素血症新生儿脑损伤前后的临床意义 [J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(4): 456-458
- [6] Thielemans M, Trip-Hoving J, Landier C, et al. Indirect neonatal hyperbilirubinemia in hospitalized neonates on the Thai-Myanmar border: a review of neonatal medical records from 2009 to 2014[J]. BMC pediatrics, 2018, 18(1): 190-191
- [7] Jajosky RP, Jajosky AN. Adding neonatal hyperbilirubinemia/bilirubin encephalopathy to the American Society for Apheresis Guidelines on Therapeutic Apheresis[J]. J Clin Apher, 2018, 33(3): 447-448
- [8] 张玲,钱冬萌,刘海婷,等.新生儿高胆红素血症与先天性巨细胞病毒感染的相关性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(16): 3147-3149
- [9] Ercan S, Özgün G. The accuracy of transcutaneous bilirubinometer measurements to identify the hyperbilirubinemia in outpatient newborn population[J]. Clin Biochem, 2018, 55(1): 69-74
- [10] Wu X, Gao X, Li G, et al. A prospective observational study to inves-

- investigate the correlation analysis between neonatal hyperbilirubinemia and deafness gene: Study protocol clinical trial (SPIRIT compliant) [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(17): 19774-19775
- [11] Zhang L. Severe neonatal hyperbilirubinemia induces temporal and occipital lobe seizures[J]. *PLoS one*, 2018, 13(5): 197113-197115
- [12] Al-Lawama M, Al-Rimawi E, Al-Shibi R, et al. Adoption of the American Academy of Pediatrics' neonatal hyperbilirubinemia guidelines and its effect on blood exchange transfusion rate in a tertiary care center in Amman, Jordan[J]. *J Blood Med*, 2018, 9(1): 61-66
- [13] Viktorinova A. Iron-mediated oxidative cell death is a potential contributor to neuronal dysfunction induced by neonatal hemolytic hyperbilirubinemia[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 654(1): 185-193
- [14] Boskabadi H, Zakerihamidi M, Moradi A, et al. Risk Factors for Sensorineural Hearing Loss in Neonatal Hyperbilirubinemia [J]. *Iran J Otorhinolaryngol*, 2018, 30(99): 195-202
- [15] Kaplan M, Wong RJ, Stevenson DK, et al. Hemolysis and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency-Related Neonatal Hyperbilirubinemia[J]. *Neonatology*, 2018, 114(3): 223-225
- [16] Pillai A, Pandita A, Osiovič H, et al. Pathogenesis and Management of Indirect Hyperbilirubinemia in Preterm Neonates Less Than 35 Weeks: Moving Toward a Standardized Approach [J]. *Neoreviews*, 2020, 21(5): e298-e307
- [17] Kakkar B, Agrawal S, Chowdhry M, et al. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinemia: A single Centre experience from Northern India[J]. *Transfus Apher Sci*, 2019, 58(6): 102655
- [18] 杜丽君, 王丽娟, 罗菲菲. 高胆红素血症足月新生儿血清 AST、LDH、CysC 及 β 2-MG 水平及其与病情严重程度的相关性分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(7): 1196-1199
- [19] Pazar A, Kolgazi M, Memisoglu A, et al. The neuroprotective and anti-apoptotic effects of melatonin on hemolytic hyperbilirubinemia-induced oxidative brain damage[J]. *J Pineal Res*, 2016, 60(1): 74-83
- [20] Al-Moshary M, Imtiaz N, Al-Mussaied E, et al. Clinical and Biochemical Assessment of Liver Function Test and Its Correlation with Serum Ferritin Levels in Transfusion-dependent Thalassemia Patients [J]. *Cureus*, 2020, 12(4): e7574
- [21] Akman I, Ozek E, Kulekci S, et al. Auditory neuropathy in hyperbilirubinemia: is there a correlation between serum bilirubin, neuron-specific enolase levels and auditory neuropathy [J]. *Int J Audiol*, 2004, 43(9): 516-522
- [22] Ferraro S, Braga F, Luksch R, et al. Measurement of Serum Neuron-Specific Enolase in Neuroblastoma: Is There a Clinical Role[J]. *Clin Chem*, 2020, 66(5): 667-675
- [23] Luo H, Shen K, Sun H, et al. Clinical significance of serum neuron-specific enolase in gastric adenocarcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(16): e19829
- [24] Ferri MJ, Saez M, Figueras J, et al. Improved Pancreatic Adenocarcinoma Diagnosis in Jaundiced and Non-Jaundiced Pancreatic Adenocarcinoma Patients through the Combination of Routine Clinical Markers Associated to Pancreatic Adenocarcinoma Pathophysiology [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): 147214-147215
- [25] 杨荣敬, 周祖发, 陈媛媛. 血清胱抑素 C 在高胆红素血症新生儿中的变化及临床意义[J]. *海南医学*, 2018, 29(13): 1833-1835
- [26] 李峥, 谭华清, 庞兴甫, 等. 新生儿高胆红素血症的临床处理及危险因素分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2016, 44(1): 87-89
- [27] 吴若雅. 新生儿高胆红素血症患儿围生期危险因素分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(18): 4206-4208
- [28] 吴菲, 冯向春, 付蓉, 等. 新生儿高胆红素血症相关影响因素 Logistic 回归分析[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(3): 347-350
- [29] 段妮, 蒲永莉, 谭艳鸣, 等. 新生儿极重度高胆红素血症非疾病危险因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 33(16): 3776-3779
- [30] 张微, 史军梅, 王倩. 新生儿发生高胆红素血症危险因素分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(4): 534-536