

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.19.024

重度新生儿高胆红素血症发生急性胆红素脑病的危险因素及头颅磁共振 G/P 值联合血清 TSB、NSE 的预测价值研究*

丁海燕¹ 陈琪² 孙婷² 熊丽² 张连红^{2Δ}

(1 武汉科技大学医学院 湖北 武汉 430065; 2 湖北省天门市第一人民医院新生儿科 湖北 天门 431700)

摘要 目的:分析重度新生儿高胆红素血症(NHB)发生急性胆红素脑病(ABE)的危险因素并探讨头颅磁共振苍白球与壳核 T1 加权成像信号强度比值(G/P 值)联合血清总胆红素(TSB)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)的预测价值。**方法:**选取 2018 年 1 月~2020 年 1 月湖北省天门市第一人民医院收治的 369 例重度 NHB 患儿,根据入院 1 周内是否发生 ABE 分为 ABE 组和非 ABE 组。收集所有患儿临床资料,计算头颅磁共振 G/P 值和检测血清 TSB、NSE 水平。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析重度 NHB 发生 ABE 的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析头颅磁共振 G/P 值联合血清 TSB、NSE 对重度 NHB 发生 ABE 的预测价值。**结果:**369 例 NHB 患儿 ABE 发生率为 12.47%(46/369)。多因素 Logistic 回归分析显示,出生体重较低、入院日龄缩短、住院时间延长、非母乳喂养、血红蛋白升高和 G/P 值、TSB、NSE 升高为重度 NHB 发生 ABE 的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,头颅磁共振 G/P 值联合血清 TSB、NSE 预测重度 NHB 发生 ABE 的曲线下面积大于头颅磁共振 G/P 值和血清 TSB、NSE 单独预测($P<0.05$)。**结论:**出生体重较低、入院日龄缩短、住院时间延长、非母乳喂养、血红蛋白升高、G/P 值升高、TSB 升高、NSE 升高是重度 NHB 发生 ABE 的危险因素,头颅磁共振 G/P 值联合血清 TSB、NSE 预测 ABE 的价值较高。

关键词:新生儿高胆红素血症;急性胆红素脑病;G/P 值;TSB;NSE;预测价值

中图分类号:R725.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)19-3719-05

Risk Factors for the Acute Bilirubin Encephalopathy Occurrence in Severe Neonatal Hyperbilirubinemia and the Predictive Value Study of Cranial Magnetic Resonance G/P Value Combined with Serum TSB and NSE*

DING Hai-yan¹, CHEN Qi², SUN Ting², XIONG Li², ZHANG Lian-hong^{2Δ}

(1 School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430065, China;

2 Department of Neonatology, Tianmen First People's Hospital of Hubei Province, Tianmen, Hubei, 431700, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the risk factors for the acute bilirubin encephalopathy (ABE) occurrence in severe neonatal hyperbilirubinemia (NHB) and to investigate the predictive value of cranial magnetic resonance pale globule to shell nucleus T1-weighted imaging signal intensity ratio (G/P value) combined with total serum bilirubin (TSB) and neuron-specific enolase (NSE). **Methods:** 369 children with severe NHB who were admitted to the Tianmen First People's Hospital of Hubei Province from January 2018 to January 2020 were selected, and they were divided into ABE group and non-ABE group according to whether ABE occurred within 1 week after admission. Clinical data of all children were collected, the cranial magnetic resonance G/P value were calculated, and serum TSB and NSE levels were detected. Univariate and multivariate Logistic regression were used to analyze the influencing factors of ABE occurrence in severe NHB. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of cranial magnetic resonance G/P value combined with serum TSB and NSE for ABE occurrence in severe NHB. **Results:** The incidence of ABE in 369 children with NHB was 12.47% (46/369). Multivariate Logistic regression analysis showed that lower birth weight, shorter hospital admission days, longer hospital stay, non-breastfeeding, increased hemoglobin and G/P value, increased TSB and NSE were independent risk factors for ABE occurrence with severe NHB ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve predicted ABE occurrence of severe NHB by G/P value combined with serum TSB and NSE was larger than that predicted by G/P value combined with serum TSB and NSE alone ($P<0.05$). **Conclusion:** Lower birth weight, shorter hospital admission days, longer hospital stay, non-breastfeeding, increased hemoglobin, increased G/P value, increased TSB and increased NSE are risk factors for ABE occurrence in severe NHB. The value of cranial magnetic resonance G/P value combined with serum TSB and NSE is higher in predicting ABE.

Key words: Neonatal hyperbilirubinemia; Acute bilirubin encephalopathy; G/P value; TSB; NSE; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R725.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)19-3719-05

* 基金项目:湖北省卫生健康委科研基金项目(WJ2019H208)

作者简介:丁海燕(1996-),女,在读硕士研究生,研究方向:儿内科,E-mail: dhy4211811996@163.com

Δ 通讯作者:张连红(1967-),女,本科,主任医师,研究方向:高危儿童随访及保健,E-mail: zlh13807222766@126.com

(收稿日期:2023-02-25 接受日期:2023-03-28)

前言

新生儿高胆红素血症(NHB)是新生儿常见疾病,绝大多数早产儿和约85%的足月儿在出生后1周内出现NHB^[1]。尽管大多数NHB患儿预后良好,但由于我国幅员辽阔、医疗资源不均衡和家属对NHB认知不足,导致部分患儿发展为重度NHB,并增加急性胆红素脑病(ABE)发生风险,严重危及患儿生命安全^[23]。因此分析重度NHB发生ABE的危险因素至关重要。血清总胆红素(TSB)虽然是NHB的诊治的关键指标,但其干预范围并非ABE发生的阈值范围^[4]。头颅磁共振苍白球双侧T1加权成像(T1WI)异常高信号是ABE早期诊断的重要指标之一^[5]。但临床中主要由影像科医师判断苍白球信号,易出现主观误差,同时该信号值也受设备、扫描参数和胎儿胎龄、日龄等因素影响^[6]。近年来有学者指出,头颅磁共振苍白球与壳核T1WI信号强度比值(G/P值)能减少上述因素影响^[7]。神经元特异性烯醇化酶(NSE)是神经元和神经内分泌细胞特有的酶,NSE水平升高与脑损伤密切相关,是评价脑损伤的敏感指标^[8]。本研究旨在分析重度NHB患儿发生ABE的危险因素,并探讨头颅磁共振G/P值联合血清TSB、NSE对其的预测价值,以期为ABE诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月~2020年1月湖北省天门市第一人民医院收治的369例重度NHB患儿,其中男214例,女155例;胎龄35~44 [39.00 (38.00,40.00)] 周;出生体重2117~4283 (3193.48±449.01)g;入院体重2082~4660 (3295.69±389.67)g;分娩方式:剖宫产92例,顺产277例。纳入标准:(1)重度NHB符合《新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识》^[9]诊断标准:TSB峰值超过342 μmol/L (20 mg/dl);(2)胎龄≥35周;(3)入院日龄≤28 d;(4)汉族。排除标准:(1)先天性疾病;(2)合并颅内感染、重度窒息、≥3度颅内出血、缺氧性脑病、遗传性脑病或其他影响脑实质的疾病;(3)头颅磁共振序列不完整或伪影、不清晰;(4)临床资料不完整或未完善生化指标检测;(5)院内或院外死亡。患儿家属均知情本研究并签署同意书,且本研究经湖北省天门市第一人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集重度NHB患儿临床资料,包括性别、胎龄、出生体重、入院体重、分娩方式(剖宫产/顺产)、入院日龄、住院时间、喂养方式(母乳/非母乳)、母亲年龄、母亲高危因素(妊娠期高血压、妊娠期糖尿病)、胎儿出生情况(宫内窘迫、胎粪污染、胎膜早破等)、伴随疾病(颅内出血、颅骨血肿、败血症、ABO/RH溶血、甲状腺功能减退等)和生化指标(血红蛋白、白蛋白、血肌酐、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶)。

1.2.2 头颅磁共振 重度NHB患儿入院后24 h内采用飞利浦Multiva 1.5T磁共振成像系统行头颅磁共振检查,取仰卧位,眉心为定位线,常规行轴面和矢状面扫描。扫描参数:T1WI:回波时间15 ms、重复时间550 ms、层厚4.0 mm、层间距0.4 mm、层数20;T2WI:回波时间150 ms、重复时间取最小值、层厚4.0 mm、层间距0.4 mm、层数20。由2名经验丰富的影像

科医师独自进行图像分析。对比苍白球与图像中内囊后肢信号,当苍白球T1WI、T2WI高信号于内囊后肢信号时为高信号,使用飞利浦星云3D工作站分别测量T1WI横断面图像上双侧苍白球与壳核的信号强度,计算G/P值,连续检查3次取平均值。

1.2.3 血清TSB、NSE检测 采集重度NHB患儿入院后12 h内3 mL静脉血,离心取上层血清,采用重氮法(上海榕柏生物技术有限公司,编号:WD-0064)检测血清TSB水平,电化学发光法(上海羽喙生物科技有限公司,编号:L126S)检测NSE水平。操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 ABE的诊断及分组

重度NHB患儿入院后参考指南接受相关治疗,根据入院1周内是否发生ABE分为ABE组和非ABE组。ABE诊断参考《新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识》^[9]:(1)头颅磁共振表现为急性期基底神经节苍白球T1WI高信号,数周后可转变为T2WI高信号;(2)脑干听觉诱发电位可见各波潜伏期延长,甚至听力丧失;(3)脑干听觉诱发电位早期改变常呈可逆性。符合以上3点诊断为ABE。

1.4 统计学分析

采用SPSS25.0统计学软件,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用t或U检验;单因素和多因素Logistic回归分析重度NHB发生ABE的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析头颅磁共振G/P值联合血清TSB、NSE对重度NHB患儿发生ABE的预测价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重度NHB发生ABE的单因素分析

369例NHB患儿发生ABE 46例,ABE发生率为12.47% (46/369)。ABE组出生体重、入院体重、母乳喂养比例、白蛋白低于非ABE组,入院日龄小于非ABE组,住院时间长于非ABE组,母亲年龄≥35岁比例、血红蛋白、G/P值、TSB、NSE高于非ABE组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 重度NHB发生ABE的多因素Logistic回归分析

以表1中有统计学意义的出生体重(原值输入)、入院体重(原值输入)、入院日龄(原值输入)、住院时间(原值输入)、喂养方式(非母乳为"1";母乳为"0")、母亲年龄(≥35岁为"1";<35岁为"0")、血红蛋白(原值输入)、白蛋白(原值输入)、G/P值(原值输入)、TSB(原值输入)、NSE(原值输入)为自变量,重度NHB患儿是否发生ABE(是为"1";否为"0")为因变量,构建多因素Logistic回归模型。逐步排除无关变量后,多因素Logistic回归分析显示,出生体重较低、入院日龄缩短、住院时间延长、非母乳喂养、血红蛋白升高、G/P值升高、TSB升高、NSE升高为重度NHB发生ABE的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2。

2.3 头颅磁共振G/P值联合血清TSB、NSE对重度NHB发生ABE的预测价值

ROC曲线分析显示,头颅磁共振G/P值联合血清TSB、NSE预测重度NHB发生ABE的曲线下面积(AUC)大于头颅磁共振G/P值和血清TSB、NSE单独预测($Z=3.460, 4.174, 3.591, P=0.001, 0.000, 0.000$)。见表3和图1。

表 1 重度 NHB 发生 ABE 的单因素分析
Table 1 Univariate analysis of ABE in severe NHB

Items	ABE group(n=46)	Non-ABE group(n=323)	$\chi^2/t/U$	<i>P</i>
Gender(male/female)	27/19	187/136	0.011	0.918
Gestational age[weeks, $M(P_{25}, P_{75})$]	39.00(38.00,40.00)	39.00(38.00,40.00)	0.139	0.890
Birth weight(g, $\bar{x} \pm s$)	3014.72 $\pm$ 377.20	3218.94 $\pm$ 453.11	-2.915	0.004
Admission weight(g, $\bar{x} \pm s$)	3183.13 $\pm$ 344.42	3311.72 $\pm$ 393.55	-2.104	0.036
Delivery mode[n(%)]				
Cesarean section	8(17.39)	84(26.01)	1.597	0.206
Natural delivery	38(82.61)	239(73.99)		
Hospital admission days[d, $M(P_{25}, P_{75})$]	5.00(3.00,7.00)	6.00(5.00,8.00)	3.156	0.002
Hospital stay[d, $M(P_{25}, P_{75})$]	7.00(5.00,10.25)	6.00(4.00,7.00)	3.421	0.001
Feeding method[n(%)]				
Breast milk	18(39.13)	211(65.33)	11.734	0.001
Non-breast milk	28(60.87)	112(34.67)		
Mothers aged [n(%)]				
≥ 35 years	12(26.09)	36(11.15)	7.944	0.005
<35 years	34(73.91)	287(88.85)		
Maternal risk factors[n(%)]				
Gestational hypertension[n(%)]				
Yes	1(2.17)	22(6.81)	0.794	0.373
No	45(97.83)	301(93.19)		
Gestational diabetes[n(%)]				
Yes	1(2.17)	16(4.95)	0.217	0.642
No	45(97.83)	307(95.05)		
Fetal birth[n(%)]				
Fetal distress[n(%)]				
Yes	17(36.96)	132(40.87)	0.256	0.613
No	29(63.04)	191(59.13)		
Meconium contamination[n(%)]				
Yes	10(21.74)	81(25.08)	0.242	0.623
No	36(78.26)	242(74.92)		
Premature rupture of membranes[n(%)]				
Yes	14(30.43)	94(29.10)	0.035	0.853
No	32(69.57)	229(70.90)		
Concomitant disease[n(%)]				
Intracranial hemorrhage	17(36.96)	132(40.87)	0.256	0.613
Skull hematoma	10(21.74)	81(25.08)	0.242	0.623
Septicemia	3(6.52)	13(4.02)	0.153	0.696
ABO/RH hemolysis	13(28.26)	100(30.96)	0.138	0.841
Hypothyroidism	2(4.35)	6(1.86)	0.296	0.586
Hemoglobin(g/L, $\bar{x} \pm s$)	148.98 $\pm$ 41.78	130.41 $\pm$ 31.65	2.899	0.005

Albumin(g/L, $\bar{x} \pm s$)	38.39± 2.18	39.08± 2.15	-2.032	0.043
Blood creatinine($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	38.66± 7.97	36.91± 9.35	1.206	0.229
Creatine kinase isoenzyme(U/L, $\bar{x} \pm s$)	35.34± 9.12	32.43± 10.96	1.719	0.086
Lactate dehydrogenase(U/L, $\bar{x} \pm s$)	501.97± 168.02	474.02± 162.00	1.090	0.277
G/P value($\bar{x} \pm s$)	1.42± 0.04	1.37± 0.05	6.490	<0.001
TSB[$\mu\text{mol/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	417.56(368.32,455.76)	367.50(343.87,387.96)	6.332	<0.001
NSE(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	57.08± 25.24	33.12± 11.79	10.749	<0.001

表 2 重度 NHB 发生 ABE 的多因素 Logistic 回归分析
Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of ABE in severe NHB

Factors	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Lower birth weight	0.061	0.028	4.609	0.032	1.163	1.005~1.423
Shorter hospital admission days	0.219	0.079	7.695	0.006	1.245	1.066~1.454
Longer hospital stay	0.187	0.061	9.531	0.002	1.206	1.071~1.359
Non-breastfeeding	0.956	0.353	7.334	0.007	2.602	1.302~5.199
Increased hemoglobin	0.008	0.004	4.268	0.039	1.008	1.000~1.115
Increased G/P value	0.063	0.018	12.179	<0.001	1.265	1.028~1.403
Increased TSB	0.028	0.006	20.100	<0.001	1.128	1.016~1.341
Increased NSE	0.070	0.018	15.055	<0.001	1.091	1.012~1.431

表 3 头颅磁共振 G/P 值联合血清 TSB、NSE 对重度 NHB 发生 ABE 的预测价值

Table 3 Predictive value of cranial magnetic resonance G/P value combined with serum TSB and NSE for ABE occurrence in severe NHB

Indexes	AUC	95%CI	Optimum cut-off value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Maximum Youden index
G/P value	0.803	0.758~0.842	1.40	69.57	78.33	0.479
TSB	0.778	0.733~0.820	395.59 $\mu\text{mol/L}$	65.22	84.52	0.497
NSE	0.786	0.740~0.826	50.75 ng/mL	63.04	92.26	0.553
Three items combination	0.922	0.889~0.947	-	82.61	91.02	0.736

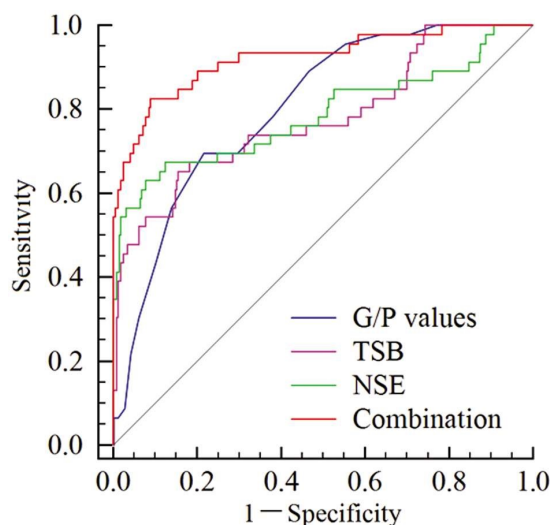


图 1 头颅磁共振 G/P 值联合血清 TSB、NSE 预测重度 NHB 发生 ABE 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of ABE occurrence in severe NHB predicted by cranial magnetic resonance G/P value combined with serum TSB and NSE

3 讨论

NHB 是胆红素生成和代谢不平衡在体内引起的皮肤或其他器官感染,ABE 是 NHB 最严重的并发症,多发于重症 NHB 和 / 或 TSB 上升速度 $>8.5 \mu\text{mol/L}$ 的新生儿^[10]。ABE 常导致智力发育障碍、运动障碍、听力丧失等慢性、永久性损害和后遗症,可逆性和可复性是早期 ABE 的病理特征,因此早期诊治 ABE 可能逆转脑损伤,改善患儿预后^[11]。

本研究通过多因素 Logistic 回归分析发现,出生体重、入院日龄、住院时间、母乳喂养、血红蛋白、G/P 值、TSB、NSE 是重度 NHB 发生 ABE 的影响因素,分析如下:(1)出生体重:本研究结果显示,出生体重每降低 1 g,重度 NHB 患儿发生 ABE 的风险增加 1.063 倍,分析与患儿发育较差有关。出生体重与发育程度密切相关,低体重患儿由于胆红素代谢和血脑屏障发育不完善,会减弱中枢神经系统抗胆红素损伤的能力,增加 ABE 风险^[11,12]。(2)入院日龄:本研究结果显示,入院日龄每缩短 1 d,重度 NHB 患儿发生 ABE 的风险增加 1.245 倍,这与李贵

南等^[13]研究报道 NHB 患儿 ABE 发生率随着入院日龄增加而降低结果相符。分析是入院日龄越短反映重度 NHB 患儿发病日龄越短,间接反映患儿发育时间较短,可能因血脑屏障发育不成熟导致高水平游离胆红素更易通过血脑屏障进入大脑,产生神经毒性增加 ABE 风险。(3)住院时间:本研究结果显示,住院时间每延长 1 d,重度 NHB 患儿发生 ABE 的风险增加 1.206 倍,分析原因是住院时间越长,反映患儿因胆红素所致的损害越严重,需要更长的时间接受治疗,因此 ABE 风险更高^[14]。(4)母乳喂养:本研究结果显示,非母乳喂养的重度 NHB 患儿发生 ABE 的风险增加 2.602 倍,分析与非母乳喂养营养更少有关。母乳是婴儿最佳的食物,不仅能提供婴儿生长发育所需的营养成分,还能增强婴儿免疫力,促进神经和智力发育等^[15]。因此非母乳喂养可能因营养成分不足影响新生儿生长发育,导致血脑屏障发育不成熟,加之营养不足影响神经和智力发育,使胆红素更易透过血脑屏障损害神经,增加 ABE 风险。同时研究表明,母乳喂养还能促进新生儿其他器官发育成熟,有利于肝脏循环和肠道蠕动,使胆红素生成和肠循环减少^[16]。因此非母乳喂养可能促进重度 NHB 患儿体内胆红素生成和循环,增加 ABE 风险。临床研究也报道,提高住院 NHB 患儿母乳喂养率,能降低 ABE 发生率^[17]。(5)血红蛋白:本研究结果显示,血红蛋白每升高 1 g/L,重度 NHB 患儿发生 ABE 的风险增加 1.008 倍,分析与血红蛋白水平升高会促进胆红素生成增多有关。体内胆红素大部分来自衰老红细胞裂解释放的血红蛋白,因此当血红蛋白升高时也会增加血液中胆红素水平,增加 ABE 风险^[18]。同时,血红蛋白虽然是血液中运输氧的主要分子,但重度 NHB 会增加血液黏度,降低红细胞变形能力和运氧能力,使血液黏度增加,通过降低血液输氧能力而引起神经细胞能量代谢障碍,增加 ABE 风险^[19]。

血液中高水平胆红素超过血液组织的缓冲能力,大量未结合胆红素(游离胆红素)通过血脑屏障进入大脑是 ABE 发生的根本原因^[20]。游离胆红素是胆红素毒性最直接、最敏感的指标,但目前尚无有效的检测游离胆红素的方法,血清 TSB 水平反映了血清总体胆红素(间接胆红素+游离胆红素)水平,其水平升高也直接反映了游离胆红素水平升高,通过毒性作用增加 ABE 风险,是公认的 ABE 风险指标^[21]。本研究结果显示,血清 TSB 每升高 1 $\mu\text{mol/L}$,重度 NHB 患儿发生 ABE 的风险增加 1.028 倍。研究表明,胆红素通过血脑屏障进入脑内引起的神经损害,以双侧苍白球受累最为明显,因此 ABE 患儿通常表现为双侧苍白球 T1WI 高信号^[22]。但苍白球 T1WI 高信号仅能依靠影像科医师经验判断,可能导致与真实情况存在差异。近年有学者指出,壳核在胆红素毒性通常不受累,通过计算受累苍白球 T1WI 高信号与壳核 T1WI 低信号强度的比值,有助于消除图像背景误差导致的信号强度值误差,更加客观地评价苍白球 T1WI 信号增强程度^[23]。本研究结果显示,G/P 值每升高 1,重度 NHB 患儿发生 ABE 的风险增加 1.065 倍,分析原因是 G/P 值越高反映重度 NHB 患儿双侧苍白球神经核团受损伤越严重,因此 ABE 风险更高。NSE 是神经元和神经内分泌细胞特有的一种参与糖酵解途径的烯醇化酶,NSE 在脑组织内活性最高,生理状态下表达处于正常水平,当脑组织受损时能被大量释放,是评估脑损伤的可靠指标之一,与新生儿缺氧缺血性脑病

和早产儿脑损伤密切相关^[24,25]。本研究结果显示,NSE 每升高 1 ng/ml,重度 NHB 患儿发生 ABE 的风险增加 1.091 倍,分析原因是血清 NSE 越高反映重度 NHB 患儿脑组织受损越严重,释放大量的 NHB 透过受损血脑屏障进入血液。

目前临床主要依据 NHB 患儿症状和典型神经系统临床表现诊断 ABE,尚无可靠的生化指标。本研究通过绘制 ROC 曲线发现,头颅磁共振 G/P 值联合血清 TSB、NSE 预测重度 NHB 发生 ABE 的 AUC 显著高于各指标单独预测。

综上所述,重度 NHB 发生 ABE 的影响因素包括出生体重、入院日龄、住院时间、喂养方式、血红蛋白、G/P 值、TSB、NSE,头颅磁共振 G/P 值联合血清 TSB、NSE 预测 ABE 的价值较高。但本研究结果还需前瞻性、多中心研究验证。

参考文献(References)

- [1] 张巍,侯新琳. 新生儿黄疸管理流程共识 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(3): 297-299
- [2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国新生儿胆红素脑病研究协作组. 中国新生儿胆红素脑病的多中心流行病学调查研究[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(5): 331-335
- [3] 李倩倩,董小玥,乔瑜,等. 江苏省 13 家医院新生儿严重高胆红素血症现状调查[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(7): 690-695
- [4] Muchowski KE. Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia[J]. Am Fam Physician, 2014, 89(11): 873-878
- [5] Wu M, Shen X, Lai C, et al. Detecting neonatal acute bilirubin encephalopathy based on T1-weighted MRI images and learning-based approaches[J]. BMC Med Imaging, 2021, 21(1): 103
- [6] 曹静,刘光耀,李丽,等. 新生儿胆红素脑病早期诊断的 MR 研究进展[J]. 磁共振成像, 2019, 10(4): 303-307
- [7] 易明岗. 苍白球 MR 信号强度在诊断新生儿急性胆红素脑病的价值[D]. 山东:山东大学, 2014
- [8] 王莉,张国军. 血清神经元特异性烯醇化酶与外伤性脑损伤患者及临床特征的关系[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(5): 715-720
- [9] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(10): 745-748
- [10] 涂阳阳,原新慧,李宇宁. 新生儿胆红素脑病的发病机制及诊治进展[J]. 医学综述, 2021, 27(16): 3160-3166
- [11] Iskander I, Gamaleldin R. Acute bilirubin encephalopathy: Some lessons learned[J]. Semin Perinatol, 2021, 45(1): 151353
- [12] 国家卫生健康委员会临床检验中心新生儿遗传代谢病筛查室间质量评价委员会. 早产儿低体重儿及患病儿遗传代谢病筛查共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(3): 180-184
- [13] 李贵南,胡月圆,杨慧,等. 新生儿日龄与胆红素脑损伤的相关性分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2011, 26(4): 245-248
- [14] 涂阳阳,刘璐,原新慧,等. 重度新生儿高胆红素血症并发急性胆红素脑病的影响因素分析 [J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(6): 516-520
- [15] 中华预防医学会儿童保健分会. 婴幼儿喂养与营养指南 [J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(4): 392-417
- [16] 曹云,李正红,韩树萍,等. 新生儿重症监护室母乳喂养使用专家共识 [J]. 中国循证儿科杂志, 2021, 16(3): 171-178
- [17] Kovacic K, Cowperthwaite M, McDaniel CE, et al. Supporting Breastfeeding in Infants Hospitalized for Jaundice[J]. Hosp Pediatr, 2020, 10(6): 502-508

(下转第 3635 页)

- Premedication with Systemic Corticosteroids and Antibiotics on Inflammation and Intraoperative Bleeding During Sinonasal Endoscopic Surgery for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) [J]. *J Craniofac Surg*, 2022, 33(4): e405-e408
- [14] Danielides G, Lygeros S, Kanakis M, et al. Periostin as a biomarker in chronic rhinosinusitis: A contemporary systematic review [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022, 12(12): 1535-1550
- [15] Mullol J, Maldonado M, Castillo JA, et al. Management of United Airway Disease Focused on Patients With Asthma and Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Systematic Review[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(9): 2438-2447.e9
- [16] Mukhatayev Z, Ostapchuk YO, Fang D, et al. Engineered antigen-specific regulatory T cells for autoimmune skin conditions[J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(3): 102761
- [17] Abdeladhim M, Karnell JL, Rieder SA. In or out of control: Modulating regulatory T cell homeostasis and function with immune checkpoint pathways[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(4): 1033705
- [18] Pendolino AL, Unadkat S, Zhang H, et al. The role of surgery in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides affecting the nose and sinuses: A systematic review[J]. *SAGE Open Med*, 2020, 8(5): 2050312120936731
- [19] Bai Y, He T, Zhang L, et al. Prognostic value of FOXP3+ regulatory T cells in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(9): e060659
- [20] Kariyawasam HH, Chandrasekharan DP, Jacques T, et al. Biologic treatment for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis [J]. *Rhinology*, 2023, 61 (2): 98-107
- [21] Toro MDC, Antonio MA, Alves Dos Reis MG, et al. Achieving the best method to classify Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis: a systematic review[J]. *Rhinology*, 2021, 59(4): 330-339
- [22] 潘泽如, 陈红先, 詹淑洁. 慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉患者鼻内镜术后鼻息肉复发的影响因素[J]. *医学综述*, 2021, 27(13): 2695-2699
- [23] Zheng PJ, Zhang YY, Zhang SH, et al. Nasal nebulization inhalation of budesonide for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(22): e20354
- [24] Lygeros S, Danielides G, Grafanaki K, et al. Matrix metalloproteinases and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Unravelling a puzzle through a systematic review [J]. *Rhinology*, 2021, 59(3): 245-257
- [25] Cho JH, Lim YC. Prognostic impact of regulatory T cell in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Oral Oncol*, 2021, 112(15): 105084
- [26] Gama JFG, Romualdo RD, de Assis ML, et al. Role of Regulatory T Cells in Skeletal Muscle Regeneration: A Systematic Review [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6): 817
- [27] 李莉, 杨立新, 周宁. 外周血嗜酸粒细胞联合鼻窦 CT 在慢性鼻窦炎伴鼻息肉诊断中的应用价值[J]. *安徽医学*, 2021, 42(2): 162-165
- [28] 张锦堂, 范小帆. 血清 miR-125a 和 miR-25 与变应性鼻炎儿童调节性 T 细胞数量和功能的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(19): 3617-3620

(上接第 3723 页)

- [18] 黄家虎, 孙建华. 新生儿高胆红素血症病因的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(4): 680-684
- [19] Gell DA. Structure and function of haemoglobins[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2018, 70: 13-42
- [20] Ding Y, Wang S, Guo R, et al. High levels of unbound bilirubin are associated with acute bilirubin encephalopathy in post-exchange transfusion neonates[J]. *Ital J Pediatr*, 2021, 47(1): 187
- [21] Iskander I, Gamaleldin R, El Houchi S, et al. Serum bilirubin and bilirubin/albumin ratio as predictors of bilirubin encephalopathy[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(5): e1330-e1339
- [22] Zheng H, Lin J, Lin Q, et al. Magnetic Resonance Image of Neonatal Acute Bilirubin Encephalopathy: A Diffusion Kurtosis Imaging Study [J]. *Front Neurol*, 2021, 12(8): 645534
- [23] 易明岗, 姜忠强, 赵建设, 等. 苍白球与壳核 T1WI 信号强度比值在新生儿急性胆红素脑病分级及预后中的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(3): 214-218
- [24] León-Lozano MZ, Arnaez J, Valls A, et al. Cerebrospinal fluid levels of neuron-specific enolase predict the severity of brain damage in newborns with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia[J]. *PLoS One*, 2020, 15(6): e0234082
- [25] 王丽琴, 王增成, 李瑞, 等. 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[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(12): 2368-2372