

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.01.025

❖ 临床医学研究 ❖

# 超低出生体质量儿肠外营养相关胆汁淤积发生率及相关因素分析

冯婷婷, 杨雪, 王晓丽

(山西医科大学附属运城市中心医院新生儿科, 山西 运城 044000)

**【摘要】目的:** 分析超低出生体质量儿肠外营养(PN)相关胆汁淤积(PNAC)发生率及相关因素。**方法:** 回顾性收集 305 例接受 PN 支持治疗的超低出生体质量儿的临床资料, 统计其 PNAC 发生率。根据其是否发生 PNAC 分为观察组(是,  $n=54$ ) 和对照组(否,  $n=251$ )。收集纳入新生儿的性别、胎龄、分娩方式、出生体质量、出生 1 min 及 5 min 时 Apgar 评分、并发症(新生儿感染、新生儿贫血等)发生情况; 住院时间、喂养困难、PN 开始时间、PN 持续时间; 氨基酸累计用量、脂肪乳累计用量; 出生第 14 天血清指标[谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、总胆汁酸(TBA)]水平等信息。分析影响超低出生体质量儿发生 PNAC 的相关因素。**结果:** 305 例接受 PN 干预的超低出生体质量儿中共有 54 例发生 PNAC, 发生率为 17.70%。观察组胎龄、出生体质量均低于对照组( $P<0.05$ ), 新生儿感染比例、住院时间、喂养困难比例、PN 持续时间、ALT、AST、TBil、TBA 均高于对照组( $P<0.05$ ); Logistic 回归分析显示, 出生体质量高为超低出生体质量儿发生 PNAC 的保护因素, 而 PN 持续时间越长、ALT、AST、TBil、TBA 等指标高均是超低出生体质量儿发生 PNAC 的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论:** 超低出生体质量儿的出生体质量、PN 持续时间及 ALT、AST、TBil、TBA 检测水平对于评估和预测超低出生体质量儿发生 PNAC 具有一定指导价值。

**【关键词】** 超低出生体质量儿; 肠外营养; 胆汁淤积症; 影响因素

**【中图分类号】** R722.1 **【文献标志码】** A

## Incidence and related factors of parenteral nutrition-associated cholestasis in extremely low birth weight infants

FENG Ting-ting, YANG Xue, WANG Xiao-li

(Department of Neonatology, Yuncheng Central Hospital, Shanxi Medical University, Yuncheng 044000, Shanxi, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the incidence and related factors of parenteral nutrition (PN)-associated cholestasis (PNAC) in extremely low birth weight infants. **Methods:** The clinical data of 305 extremely low birth weight infants who were received PN supportive treatment were collected retrospectively. The incidence of PNAC was calculated. Infants included were divided into the observation group (with PNAC,  $n=54$ ) and the control group (without PNAC,  $n=251$ ). Information of the infants was collected, including gender, gestational age, delivery mode, birth weight, 1 min and 5 min Apgar scores, complications (neonatal infection, neonatal anemia, etc.), length of hospital stay, feeding difficulties, PN start time, PN duration, cumulative dosage of amino acids, cumulative dosage of fat emulsion, and the levels of serum indicators [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil) and total bile acid (TBA)] on 14 day after birth. Univariate analysis and multivariate analysis were conducted to screen the factors influencing the occurrence of PNAC in extremely low birth weight infants. **Results:** There were 54 cases of PNAC, with an incidence rate of 17.70%. Compared with the control group, gestational age and birth weight of the observation group were lower ( $P<0.05$ ). The proportion of neonatal infections, length of hospital stay, the proportion of feeding difficulties, PN duration, and the levels of ALT, AST, TBil and TBA in the observation group were higher and longer ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that high birth weight was a protective factor, while PN duration and the levels of ALT, AST, TBil and TBA were independent risk factors for PNAC in extremely low birth weight infants ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Birth weight, PN duration and the levels of ALT, AST, TBil and TBA are helpful for evaluating and predicting the occurrence of PNAC in extremely low birth weight infants.

**【Key words】** Extremely low birth weight infant; Parenteral nutrition; Cholestasis; Influencing factor

随着“二孩”与“三孩”政策的陆续开放, 孕妇产 娠年龄逐渐增大, 且其身体素质却逐渐下降, 此外还

包括母体工作压力、环境污染等因素影响,导致近年来早产发生率一直处于升高趋势,且早产胎龄越来越小,更容易导致超低出生体质量儿等<sup>[1-2]</sup>。近年来,新生儿重症监护技术的发展进步,使超低出生体质量儿的存活率已得到明显升高<sup>[3]</sup>。但超低出生体质量儿常因胃肠道等器官发育不成熟以及缺氧等因素导致肠内喂养不耐受,需要接受部分或全肠外营养干预,为机体发育提供能量<sup>[4]</sup>。然而长期肠外营养亦容易引发一系列并发症,其中如肠外营养相关胆汁淤积症 (parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC), 也被称为肠外营养相关性肝病,可导致患儿出现不可逆性肝损伤,并可发展为肝衰竭,甚至死亡,因此需要对其进行早期预防、诊断和干预<sup>[5-6]</sup>。探讨 PNAC 发生发展的相关危险因素对于病情的防控具有重要临床意义,目前有研究认为其可能与早产、出生体质量等因素相关,但临床尚未形成统一、有效防治意见。故本研究欲通过对超低出生体质量儿 PNAC 的发生情况及相关因素进行分析和探讨。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性收集 2020 年 4 月至 2024 年 5 月于运城市中心医院分娩并接受胃肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 支持治疗的 305 例超低出生体质量儿的临床资料。纳入标准:(1)在本院分娩,且出生体质量 < 1 000 g;(2)出生后 24 h 收入新生儿重症监护室;(3)符合 PN 适应证,监护人自愿同意接受 PN 支持治疗,且治疗时间  $\geq 14$  d;(4)临床资料完整。排除标准:(1)先天性胃肠道病变;(2)先天性肝胆系统结构异常,如先天性胆道闭锁等;(3)病毒性肝炎;(4)合并遗传代谢性疾病或基因异常疾病;(5)其它原因引发的胆汁淤积;(6)存在外科手术史;(7)其它原因放弃或无法配合研究者。

### 1.2 方法

1.2.1 PN 干预方案 参考指南<sup>[7]</sup>为新生儿制定 PN 干预方案,其中三大营养物质使用比例如下:氨基酸初始用量为  $1 \sim 2.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,然后逐渐增加至  $2.5 \sim 3.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,增加速度为  $0.5 \sim 1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ;葡萄糖初始用量为  $4 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,逐渐增加至  $11 \sim 14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,增加速度为  $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ;脂肪乳初始用量为  $0.5 \sim 1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,逐渐增加至  $2.5 \sim 3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,增加速度为  $0.5 \sim 1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。其中氨基酸制剂主要为小儿复方氨基酸注射液 (18AA-I),脂肪乳制剂主要为

20% 的中长链脂肪乳注射液和 20% 多种油脂脂肪乳。

1.2.2 PNAC 诊断标准及 PNAC 干预方式 PNAC 诊断标准<sup>[8]</sup>为:(1)PN 时间  $\geq 14$  d;(2)总胆红素 (TB)  $\leq 85 \mu\text{mol/L}$  时,  $\text{DB} \geq 17 \mu\text{mol/L}$ ;或 TB  $> 85 \mu\text{mol/L}$  时,  $\text{DB/TB} \geq 20\%$ ;(3)皮肤黄疸长时间不退甚至加重,黄疸颜色较暗,大便颜色较浅;(4)排除其它病因引发的胆汁淤积。患儿诊断 PNAC 后先增加肠内营养 (enteral nutrition, EN),尽量减少或停用 PN,并予以熊去氧胆酸口服,剂量为  $10 \sim 15 \text{ mg/kg}$ , 2 次/d 等方式干预。

1.2.3 资料收集 主要收集纳入新生儿的性别、胎龄、分娩方式、出生体质量、出生 1 min 及 5 min 的 Apgar 评分、并发症 (新生儿感染、新生儿贫血、动脉导管未闭、支气管肺发育不良等) 发生情况;住院时间、喂养困难、PN 开始时间、PN 持续时间;氨基酸累计用量、脂肪乳累计用量;出生第 14 天的血清指标 [谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、TB、总胆汁酸 (TBA)] 水平等。利用全自动生化分析仪检测纳入新生儿出生第 14 天外周静脉血血清指标。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以  $[n(\%)]$  描述,组间比较采用独立样本  $\chi^2$  检验;计量资料符合正态分布则以  $(\bar{x} \pm s)$  描述,组间比较用独立样本  $t$  检验,非正态分布则以  $[M(P_{25}, P_{75})]$  描述,组间比较用非参数检验;超低出生体质量儿发生 PNAC 的相关因素用多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 超低出生体质量儿 PNAC 发生情况统计

纳入的 305 例接受 PN 支持治疗的超低出生体质量儿中共有 54 例发生 PNAC,发生率为 17.70%,将其纳为观察组;251 例未发生 PNAC,将其纳为对照组。

### 2.2 两组患儿一般资料比较

观察组患儿胎龄、出生体质量均低于对照组 ( $P < 0.05$ );新生儿感染比例、住院时间、喂养困难比例、PN 持续时间、氨基酸及脂肪乳累计用量、ALT、AST、TB、TBA 均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 超低出生体质量儿发生 PNAC 的相关因素

经 Logistic 回归分析显示,出生体质量重为超低出生体质量儿发生 PNAC 的保护因素,而 PN 持续时间越长、ALT、AST、TBil、TBA 等指标越高均是超低出生体质量儿发生 PNAC 的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2 及表 3。

表1 两组患儿一般资料比较[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

资料	观察组(n=54)	对照组(n=251)	$\chi^2/t$ 值	P值
性别			0.149	0.700
男	29(53.70)	142(56.57)		
女	25(46.30)	109(43.43)		
胎龄(周)	28.81 ± 1.27	30.16 ± 1.42	6.452	<0.001
分娩方式			0.089	0.765
自然分娩	30(55.56)	145(57.77)		
剖宫产	24(44.44)	106(42.23)		
出生体质量(g)	891.42 ± 31.63	922.17 ± 26.38	7.489	<0.001
出生1 min Apgar评分(分)	6.35 ± 1.22	6.25 ± 1.31	0.515	0.607
出生5 min Apgar评分(分)	7.11 ± 1.31	6.85 ± 1.47	1.201	0.231
新生儿感染			8.943	0.003
有	19(35.19)	43(17.13)		
无	35(64.81)	208(82.87)		
新生儿贫血			0.426	0.514
有	17(31.48)	68(27.09)		
无	37(68.52)	183(72.91)		
住院时间(d)	52.16 ± 10.05	45.21 ± 11.39	4.149	<0.001
喂养困难			7.473	0.006
有	29(53.70)	85(33.86)		
无	25(46.30)	166(66.14)		
PN开始时间(d)	5.65 ± 0.87	5.83 ± 0.72	1.603	0.110
PN持续时间(d)	41.26 ± 5.05	37.63 ± 3.79	5.991	<0.001
氨基酸累计用量(g)	81.28 ± 30.15	59.61 ± 22.39	6.037	<0.001
脂肪乳累计用量(g)	70.55 ± 22.31	56.06 ± 18.26	5.076	<0.001
ALT(U/L)	6.12 ± 1.08	5.47 ± 0.85	4.844	<0.001
AST(U/L)	23.31 ± 2.48	21.09 ± 2.55	5.831	<0.001
TB( $\mu\text{mol/L}$ )	138.46 ± 15.63	131.09 ± 8.73	4.781	<0.001
TBA( $\mu\text{mol/L}$ )	21.15 ± 2.36	19.46 ± 2.11	5.226	<0.001

表2 赋值情况

因素	赋值
胎龄	按照实际分析
出生体质量	按照实际分析
新生儿感染	有 = 1, 无 = 0
住院时间	按照实际分析
喂养困难	有 = 1, 无 = 0
PN持续时间	按照实际分析
ALT	按照实际分析
AST	按照实际分析
TB	按照实际分析
TBA	按照实际分析

表3 超低出生体质量儿发生PNAC相关因素 Logistic 回归分析

因素	$\beta$ 值	SE值	Wald值	OR值	95% CI	P值
胎龄	-0.015	0.009	2.778	0.985	0.968 ~ 1.003	0.096
出生体质量	-0.039	0.011	12.570	0.962	0.941 ~ 0.983	0.004
新生儿感染	0.089	0.026	11.717	1.093	1.039 ~ 1.150	0.001
住院时间	0.063	0.021	9.000	1.065	1.022 ~ 1.110	0.003
喂养困难	0.081	0.027	9.000	1.084	1.028 ~ 1.143	0.003
PN持续时间	0.075	0.020	14.063	1.078	1.036 ~ 1.121	<0.001
ALT	0.066	0.018	13.444	1.068	1.031 ~ 1.107	<0.001
AST	0.059	0.017	12.045	1.061	1.026 ~ 1.097	0.001
TB	0.053	0.020	7.023	1.054	1.014 ~ 1.097	0.008
TBA	0.062	0.015	17.084	1.064	1.033 ~ 1.096	<0.001

### 3 讨论

PNAC是PN常见并发症,但其在新生儿中的临床表现与成年患者并不相同,新生儿对于能量的需要相对更高,且其肝脏中的肝酶系统尚未发育完善,物质转运以及胆汁代谢等功能也并未成熟,因此新生儿中PNAC发生风险相对更高,病情严重程度以及发展速度也相对更快<sup>[9-10]</sup>。PNAC在超低出生体质量儿中更容易引发多种并发症,从而对其生命安全构成威胁,因此更需要早期采取有效措施进行预防控制,降低发生风险<sup>[11]</sup>。本研究通过对超低出生体质量儿发生PNAC的相关影响因素进行分析,为临床预防和干预提供更多参考依据。

在本研究中,305例接受PN支持治疗的超低出生体质量儿中共有54例发生PNAC,占比17.70%,发生率较高;且观察组胎龄、出生体质量均低于对照组;新生儿感染比例、住院时间、喂养困难比例、PN持续时间、ALT、AST、TB、TBA均高于对照组。结果表明,上述因素可能与接受PN支持治疗的超低出生体质量儿发生PNAC存在重要关联。胎龄以及出生体质量是影响新生儿体内器官发育程度的重要因素,胎龄及出生体质量越小,胃肠道等器官组织的发育成熟度越低,导致患儿接受PN干预的时间也相对更长,并且EN缺乏可进一步减弱对肠道运动的刺激,从而使肠道免疫功能较差,肠道通透性升高,进而促进肠道内菌群生长过度,而过量的细菌可对胆汁酸生成形成抑制,最终导致胆汁淤积的发生<sup>[12-13]</sup>。同时胎龄、出生体质量越小,胎儿肝脏的发育程度也越差,而肝组织成熟度越低,其对胆酸的代谢能力也相对越差,导致胆红素大量进入肠道,刺激肝肠循环,而胆汁进入肠道可生成大量不利于肝组织的毒性物质,进一步抑制胆汁在肝功能的代谢情况,最终可导致PNAC发生风险升高。新生儿受感染影响导致体内生成大量内毒素,并对炎症细胞形成刺激,导致炎症因子分泌水平异常升高,而该因子对胆盐转运蛋白的转录过程可产生下调作用,从而可刺激胆管增生,并加重胆汁淤积,且新生胆管细胞也可增加趋化分子以及促炎因子的分泌水平,造成纤维化反应<sup>[14]</sup>。并且内毒素还可对Toll样受体直接激活,从而进一步加重炎症以及纤维化过程对肝脏组织形成的损伤,进而加重胆汁淤积<sup>[15]</sup>。PNAC为PN支持治疗过程中最重要及最主要的并发症之一,PN是通过静脉输液为新生儿补充营养的一种干预方式,因此其避免了对胃肠道的刺激,从而使胃肠道激素的分泌水平下降,胆囊收缩能力也降低,因此超低出生体质量儿接受PN干预的时间越

长,胃肠道激素分泌水平下降幅度以及胆囊收缩能力降低幅度也相对更明显,对于肝胆系统的胆汁排出情况也明显产生抑制<sup>[16]</sup>。此外,PN 干预中的氨基酸等物质对肝脏亦存在一定毒性作用,从而可使肝脏损伤加重,最终导致胆汁淤积加重。而 ALT、AST、TB、TBA 均为临床反映肝功能的常用生化指标,其中 ALT 与 AST 属于肝酶学系统,其在机体正常情况下水平极低,但当肝组织受损,肝细胞功能发生改变,ALT 与 AST 可由胞浆释放入血,且其血清检测水平与肝损伤程度存在关联,因此 ALT 与 AST 血清水平越高提示肝功能越差,胆汁排出受影响程度越严重,最终可导致胆汁淤积症发生风险升高。TB 既是反映肝功能的重要参数之一,同时其水平异常升高也可反映胆汁代谢障碍,常在胆汁淤积症中的诊断发挥重要作用。因此,其水平越高提示超低出生体质量儿发生 PNAC 的风险也相对更高。而 TBA 作为胆汁的重要组成物质,其随胆汁排入肠道,并经肠道菌群分解后重新经回肠与结肠重吸收,并通过门静脉重新进入肝脏后,大部分又再次进入胆汁,构成胆汁酸肝肠循环。当肝组织出现损伤后,其对 TBA 的吸收与代谢能力均明显降低,从而导致血清 TBA 水平异常升高。故 TBA 常被临床用于评估肝功能,其水平越高,提示超低出生体质量儿肝功能越差,发生 PNAC 的风险越高。此外,本研究经 Logistic 回归分析显示,出生体质量高为超低出生体质量儿发生 PNAC 的保护因素,而 PN 持续时间越长、ALT、AST、TBil、TBA 水平越高均是超低出生体质量儿发生 PNAC 的独立危险因素。结果进一步提示,上述因素可反映超低出生体质量儿 PNAC 发生风险,具有临床检测价值。

综上,对于接受 PN 支持治疗的超低出生体质量儿,检测和记录其出生体质量、PN 持续时间、ALT、AST、TBil、TBA 在早期预防 PNAC 及制定相关干预措施等方面均具有重要指导价值。

#### 参考文献

[1] Dinerstein A, Aspres N, Nieto R, *et al.* Presence of metabolic syndrome markers in very low birth weight ex-premature infants during early adolescence[J]. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2024, 37(7): 613 - 621.

[2] Ashfaq A, Rettig RL, Chong A, *et al.* Outcomes of patent ductus arteriosus ligation in very low birth weight premature infants: a retrospective cohort analysis[J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2022,

57(7): 1201 - 1204.

[3] Basu S, Smith S. Macrolides for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis[J]. *European Journal of Pediatrics*, 2021, 180(2): 353 - 378.

[4] Nagel EM, Gonzalez VJD, Bye JK, *et al.* Enhanced parenteral nutrition is feasible and safe in very low birth weight preterm infants: a randomized trial[J]. *Neonatology*, 2023, 120(2): 242 - 249.

[5] 林少芳, 余靓平, 陈凌, 等. 极低出生体质量儿肠外营养相关性胆汁淤积影响因素及 APRI 的预测价值分析[J]. *肠外与肠内营养*, 2022, 29(6): 331 - 336.

[6] Ghosh S, Devereaux MW, Liu C, *et al.* LRH-1 agonist DLPC through STAT6 promotes macrophage polarization and prevents parenteral nutrition-associated cholestasis in mice[J]. *Hepatology*, 2024, 79(5): 986 - 1004.

[7] 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, 中华医学会儿科外科学分会新生儿外科学组, 等. 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.

[8] 易巍, 于雪, 余雷, 等. 胃肠外营养相关胆汁淤积症患儿预后不良的相关因素分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(6): 731 - 735.

[9] 蔡思铭, 岑红霞, 廖赵妹, 等. 天冬氨酸转氨酶与血小板比值指数对早产儿肠外营养相关性胆汁淤积症的预测价值[J]. *肝脏*, 2021, 26(8): 917 - 919.

[10] Kulpins D, Pickney C, Garb M, *et al.* Neonatal intensive care unit mixed lipid emulsion use associated with reduced cholestasis at discharge in surgical patients[J]. *Journal of Surgical Research*, 2023, 287: 1 - 7.

[11] 李艳红, 邱红, 门光国, 等. 血天冬氨酸氨基转移酶与血小板比值在极低/超低出生体质量儿肠外营养相关胆汁淤积中的诊断价值[J]. *浙江医学*, 2021, 43(13): 1415 - 1419.

[12] 王亚红, 周莲娟, 朱姗姗. 危重症早产儿胃肠外营养相关胆汁淤积的病例特点和影响因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(15): 3565 - 3567.

[13] Batteux M, Meers G, Fien B, *et al.* The use of standardized solutions instead of individualized prescriptions for parenteral nutrition on the neonatal intensive care unit in UZ Brussel: a feasibility study[J]. *Clinical Pediatrics*, 2024, 63(5): 642 - 649.

[14] 李惠芳, 白岳飞. 新生儿败血症相关性胆汁淤积症临床表现及危险因素分析[J]. *陕西医学杂志*, 2021, 50(3): 338 - 341.

[15] Isaacs-Ten A, Echeandia M, Moreno-Gonzalez M, *et al.* Intestinal microbiome-macrophage crosstalk contributes to cholestatic liver disease by promoting intestinal permeability in mice[J]. *Hepatology*, 2020, 72(6): 2090 - 2108.

[16] 房军臣, 李莉, 陈新, 等. 高危早产儿肠外营养相关性胆汁淤积的危险因素及回归分析[J]. *河北医科大学学报*, 2023, 44(4): 444 - 449.

(收稿日期: 2024 - 07 - 25

修回日期: 2024 - 09 - 30)