

·论著·

心率变异性评价新生儿高胆红素血症
对自主神经功能的影响

马英,武秀梅,乔晓霞,张红爱

作者单位

西安市儿童医院

新生儿科

西安 710003

基金项目

科学技术研究发展

计划项目

(No. 2011K13)

收稿日期

2018-12-26

通讯作者

张红爱

zhanghongagirl@

163.com

摘要 目的:观察高胆红素血症对新生儿的心率变异性(HRV)的影响。方法:回顾性选择我科治疗的高胆红素血症新生儿162例,根据是否达到换血治疗指征及是否接受换血治疗分为A组(未达到换血指征,未进行换血治疗)89例,B组(达到换血指征,未进行换血治疗)34例和C组(达到换血指征,进行换血治疗)39例,另选取健康新生儿50例作为对照组,分析比较治疗前后HRV各指标的差异。结果:治疗前,A组各HRV指标与对照组差异无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗前,B组和C组正常窦性R-R间期的标准差(SDNN),总功率(TP)和高频功率(HF)较对照组显著下降(均 $P<0.05$)。治疗后,A组各HRV指标与治疗前差异无统计学意义(均 $P>0.05$);B组SDNN和HF较治疗前明显升高(均 $P<0.05$),C组SDNN、TP和HF较治疗前明显升高(均 $P<0.05$),且C组SDNN升高较B组更为显著($P<0.05$)。Spearman直线相关分析显示,血清总胆红素水平与SDNN、HF呈负相关($r=-0.217, -0.266; P=0.000$)。结论:新生儿HRV可作为评价高胆红素血症严重程度程度的指标,换血治疗对改善重度高胆红素血症新生儿自主神经功能可能有一定积极意义。

关键词 新生儿;高胆红素血症;心率变异性;自主神经功能

中图分类号 R741;R747;R748 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.06.007

马英,武秀梅,乔晓霞,等.心率变异性评价新生儿高胆红素血症对自主神经功能的影响[J].神经损伤与功能重建,2019,14(6):292-295.

Use of Heart Rate Variability in Evaluating Influence of Newborn Hyperbilirubinemia on Autonomic Nerve Function MA Ying, WU Xiu-mei, QIAO Xiao-xia, ZHANG Hong-ai. Department of Newborn Pediatrics, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China

Abstract Objective: To observe the change of heart rate variability (HRV) in newborns with hyperbilirubinemia, and to discuss the influence of hyperbilirubinemia on autonomic nerve function in newborns. **Methods:** We selected for this study 162 newborn infants treated in our hospital for hyperbilirubinemia. According to whether indexes of exchange transfusion was achieved and whether exchange transfusion therapy was received, patients were divided into Group A (neither achieved indexes of nor received transfusion, $n=89$), Group B (achieved indexes of but did not receive transfusion, $n=34$), and Group C (achieved indexes of and received transfusion, $n=39$). An additional 50 healthy newborns were selected as the control group. Indexes of HRV of the three patient groups before and after treatment were analytically compared with that of the control group. **Results:** Before treatment, there was no significant difference between Group A and the control group in all indexes of HRV (all $P>0.05$). Compared with the control group, standard deviation of R-R intervals (SDNN), total power (TP), and high frequency (HF) of Groups B and C before treatment were decreased (all $P<0.05$). After treatment, there was no significant difference between Group A and the control group in all indexes of HRV (all $P>0.05$). SDNN and HF of Group B and SDNN, TP, and HF of Group C were increased after treatment (all $P<0.05$), and SDNN of Group C was higher than that of Group B ($P<0.05$). Spearman linear correlation analysis showed that SDNN and HF were negatively correlated with level of total serum bilirubin ($r=-0.217, -0.266; P=0.000$). **Conclusion:** HRV is a reliable indicator of the severity of neonatal hyperbilirubinemia. For newborns with severe hyperbilirubinemia, exchange transfusion was effective in improving autonomic nerve function.

Key words newborn; hyperbilirubinemia; heart rate variability; autonomic nerve function

心率变异性(heart rate variability, HRV)是指逐次心搏间期的微小差异,是评价心脏自主神经功能的重要指标。新生儿高胆红素血症是指由于各种病因导致胆红素在体内聚集,可引起的皮肤及其他器官黄染,是新生儿期最常见的临床征象之一,在足月儿中其发生率约为60%,在早产儿中其发病率

可高达80%^[1,2]。新生儿高胆红素血症对患儿心、脑、肝、肾多个器官均有损害^[3,4]。但新生儿高胆红素血症与自主神经功能损伤之间的关系目前国内外均鲜有研究报告。本研究回顾性收集162例高胆红素血症新生儿和50例健康新生儿临床资料,比较分析不同程度高胆红素血症及不同治疗方法对

患儿HRV的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2016年1月至2017年10月于我科治疗的高胆红素血症新生儿临床资料。纳入标准:胎龄37~40周,出生体质量2500~3999 g;日龄<10 d;符合新生儿高胆红素血症诊断标准:静脉血胆红素水平≥时龄-胆红素水平曲线高危区水平(第95百分位线)^[5];生命体征平稳。排除标准:围生期发生窒息、休克;合并先天性心、肺、肝、肾疾病;合并严重感染、溶血病、电解质紊乱等;曾接受过光疗治疗。共纳入高胆红素血症新生儿162例,其中男87例,女75例;入院体质量(2.98±0.53)kg,日龄2~8 d。

按照是否达到换血疗法指征及是否接受换血疗法分为A组(未达到换血指征,未进行换血治疗)89例,B组(达到换血指征,未进行换血治疗)34例和C组(达到换血指征,进行换血治疗)39例。换血疗法指征参照2014年中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识^[6]。

另选择同期健康新生儿50例为对照组,包括男28例,女22例;平均体质量(3.11±0.70)kg,日龄2~7 d。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 参照2014年中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识^[6],向患儿家属充分告知各种疗法的治疗方法、疗效及可能风险,并签署知情同意书。对于进行换血治疗的新生儿,换血量为患儿血容量的2倍,一般为150~180 mL/kg;对于未进行换血治疗的新生儿,予以光照疗法治疗。

1.2.2 HRV监测 采用美国威豪公司ComrXM Holter分析系统,高胆红素血症新生儿分别于治疗前和治疗3 d后连续记录24 h;对照组新生儿采用同样方法连续记录24 h。常规选用的时域分析指标包括:正常窦性

R-R间期的标准差(standard deviation of R-R intervals,SDNN),全程记录中每5分钟R-R间期标准差的平均值(standard deviation of all R-R intervals for all 5-minute segments of 24 hours,SDNNindex)和相邻R-R间期差值的均方根值(root mean squared successive difference,rMSSD);频域指标包括:总功率(total power,TP),低频功率(low frequency,LF)和高频功率(high frequency,HF)。

1.3 统计学处理

采用SPSS19.0统计软件分析处理,计量资料结果以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间均数比较采用方差分析,组间两两比较采用SNK-*q*检验。计数资料结果以构成百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Spearman直线相关分析。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

各组患儿的性别、胎龄、出生体重、日龄及分娩方式等方面差异均无统计学意义(均*P*>0.05);A组,B组和C组血清总胆红素水平均显著高于对照组(均*P*<0.05),且B组和C组均显著高于A组(均*P*<0.05)。

2.2 3组高胆红素血症新生儿与对照组HRV指标比较

治疗前,A组SNDD、SNDD_{index}、rMSSD、TP、LF和HF与对照组差异无统计学意义(均*P*>0.05);B组和C组SNDD、TP和HF较对照组显著下降(均*P*<0.05),见表2。

A组治疗前、后各HRV指标差异均无统计学意义(均*P*>0.05);治疗后B组SDNN和HF较治疗前明显升高(均*P*<0.05),C组SDNN、TP和HF较治疗前明显升高(均*P*<0.05);治疗后,C组SDNN升高较B组更明显(*P*<0.05),见表2。

2.3 血清总胆红素水平与HRV指标相关性分析

本研究共212例新生儿血清总胆红素水平,采用Spearman直线相关分析,结果显示血清总胆红素水平

表1 各组基线资料比较

组别	例数	男/女	胎龄/ (周, $\bar{x}\pm s$)	出生体质量/ (kg, $\bar{x}\pm s$)	日龄/ (d, $\bar{x}\pm s$)	分娩方式/例		总胆红素($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)
						顺产	剖宫产	
对照组	50	28/22	38.2±1.3	3.1±0.4	5.4±2.3	28(56.0)	22(44.0)	95.2±21.6
A组	89	45/44	37.8±1.2	3.2±0.3	5.2±1.9	43(48.3)	46(51.7)	238.0±19.8 ^①
B组	34	19/15	37.7±1.6	3.2±0.5	5.2±2.6	12(35.3)	22(64.7)	293.8±22.7 ^{①②}
C组	39	22/17	38.0±1.5	3.1±0.3	5.3±2.4	16(41.0)	23(59.0)	387.4±24.2 ^{①②}
<i>F</i> / χ^2 值		0.639	1.346	0.496	0.112	4.112		1431.120
<i>P</i> 值		0.887	0.262	0.689	0.954	0.250		0.000

注:与对照组比较,^①*P*<0.05;与A组比较,^②*P*<0.05

表2 治疗前后各组 HRV 指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前/后	例数	SDNN/ms	SDNN _{index} /ms	rMSSD/ms	TP/ms ²	LF/ms ²	HF/ms ²
对照组		50	88.2±26.3	76.3±18.7	22.5±6.0	1838.5±906.7	1238.4±530.8	926.3±230.1
A 组	治疗前	89	93.4±22.5	79.2±16.6	22.9±5.1	2006.8±862.4	1191.3±431.1	1038.3±188.9
	治疗后	89	90.8±20.3	77.5±15.9	20.4±5.0	1886.1±820.3	1204.5±463.4	973.4±174.2
B 组	治疗前	34	38.0±21.6 ^①	73.6±17.1	21.2±6.7	1087.2±970.1 ^①	1330.7±594.2	761.7±241.6 ^①
	治疗后	34	53.0±20.8 ^②	74.5±16.8	21.7±6.2	1476.4±912.4	1308.8±577.1	872.7±210.8 ^②
C 组	治疗前	39	38.6±20.4 ^①	74.0±17.8	20.8±6.5	1103.5±963.2 ^①	1384.5±501.6	723.4±255.0 ^①
	治疗后	39	72.8±18.9 ^{②③}	75.3±15.4	20.9±5.8	1664.2±911.7 ^②	1344.9±481.9	911.7±214.2 ^②

注:与对照组比较,^① $P<0.05$;与同组治疗前比较,^② $P<0.05$;与 B 组比较,^③ $P<0.05$

与 SDNN、HF 呈负相关关系($r=-0.217, -0.266; P=0.000$),血清总胆红素水平与 SDNN_{index}、rMSSD、TP 和 LF 无明显相关性(均 $P>0.05$)。

表3 血清总胆红素水平与 HRV 指标相关性分析

	SDNN	SDNN _{index}	rMSSD	TP	LF	HF
r 值	-0.217	-0.125	-0.134	-0.119	-0.150	-0.266
P 值	0.000	0.302	0.208	0.337	0.093	0.000

3 讨论

胆红素是机体铁卟啉化合物的主要代谢产物,生理条件下,胆红素可作为一种内源性抗氧化剂,对心、脑、肝、肾多种器官起到保护作用。当各种原因致使其血清水平显著增高后,可造成心肌细胞损害。合并高胆红素血症的新生儿可表现肌钙蛋白及肌酸激酶同工酶等多种心肌损伤标志物血清水平升高,证实新生儿高胆红素血症与心肌细胞损伤密切相关^[7]。经临床治疗后多数患儿心肌损伤标志物可随胆红素水平逐渐降低,提示高胆红素血症引起的心肌损伤多为可逆性的,及时合理的治疗对减轻心肌细胞损伤具有重要意义^[8]。HRV 检测是目前评估心脏自主神经功能最主要的手段之一,其大小可反映神经-体液因素对窦房结的调节作用,HRV 相关指标减小一般提示交感神经张力增高,是影响心脏功能的不利因素^[9]。有研究发现 HRV 减低是预测急性心肌梗死患者发生心源性猝死、恶性心律失常的独立危险因素,还有研究结果显示 HRV 可用于评估糖尿病患者自主神经功能损害^[10,11]。

但关于 HRV 与新生儿高胆红素血症相关关系的研究不多,且结论不一。Ozdemir 等^[12]研究结果显示高胆红素血症新生儿 HRV 增高,主要表现为 rMSSD 和 HF 明显增高。郭志梅等^[13]研究发现轻中度高胆红素血症新生儿 SDNN、SDNN index、rMSSD、TP 和 HF 等 HRV 指标均显著增高,而重度高胆红素血症患儿 SDNN 和 TP 明显下降。提示高胆红素血症影响 HRV

的机制在于:对于轻中度高胆红素血症新生儿,可能存在代偿机制以保护心肌,减轻心肌细胞损伤;而重度高胆红素血症新生儿机体失代偿,高浓度胆红素可对心肌细胞造成损害,干扰相关神经递质的合成释放,最终导致 HRV 下降。各研究结论存在差异可能与不同研究纳入研究对象的病情严重程度不一致有关。

本研究按照高胆红素血症严重程度和是否行换血疗法进行分组,结果显示 A 组与对照组比较 HRV 各指标差异无明显统计学意义,而 B 组、C 组患者 SDNN、TP 和 HF 较对照组明显减低。经治疗,B 组、C 组患者 SDNN、TP 和 HF 可较前不同程度升高,且 C 组 SDNN 水平较 B 组升高更明显,提示重度新生儿高胆红素血症可能与自主神经功能紊乱相关,换血疗法在减轻重度高胆红素血症患儿自主神经功能紊乱方面可能更加有效。另外,本研究还发现血清总胆红素水平与 SDNN、HF 呈负相关关系,但相关系数均较低,期待后续大样本研究结果进一步验证。

综上所述,本研究发现重度新生儿高胆红素血症可能与自主神经功能紊乱相关,换血疗法可能是减轻重度高胆红素血症患儿自主神经功能紊乱有效方法。当然,由于本研究仅是单中心小样本研究,尚有待大样本多中心进一步研究证实。

参考文献

[1] Wei CC, Lin CL, Shen TC, et al. Neonatal jaundice and risks of childhood allergic diseases: a population-based cohort study[J]. *Pediatr Resh*, 2015, 78: 223-230.
[2] Greco C, Arnolda G, Boo NY, et al. Neonatal Jaundice in Low- and Middle-Income Countries: Lessons and Future Directions from the 2015 Don Ostrow Trieste Yellow Retreat[J]. *Neonatology*, 2016, 110: 172-180.
[3] Olusanya BO, Imam ZO, Emokpae AA, et al. Revisiting the Criteria for Exchange Transfusion for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in Resource-Limited Settings[J]. *Neonatology*, 2015, 109: 97-104.
[4] Sgro M, Kandasamy S, Shah V, et al. Severe Neonatal Hyperbilirubinemia Decreased after the 2007 Canadian Guidelines[J]. *J Pediatr*, 2016, 171: 43-47.
[5] American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbiliminemia. Management of hyperbitirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation[J]. *Pediatrics*, 2004, 114: 297-316.

[6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 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: 745-748.
[7] 李艳, 彭启松. 高胆红素血症患儿肝肾功能指标、血清心肌酶水平变化及意义[J]. 山东医药, 2013, 53: 83-84.
[8] Gotink MJ, Benders MJ, Lavrijsen SW, et al. Severe neonatal hyperbilirubinemia in the Netherlands.[J]. Neonatology, 2013, 104: 137-142.
[9] Stein PK, Carney RM, Freedland KE, et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease.[J]. J Psychosom Res, 2015, 48: 493-500.
[10] Arcentales A, Caminal P, Diaz I, et al. Classification of patients

undergoing weaning from mechanical ventilation using the coherence between heart rate variability and respiratory flow signal[J]. Physiol Meas, 2015, 36: 1439-1452.
[11] Beauchaine TP, Thayer JF. Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology[J]. Int J Psychophysiol, 2015, 98: 338-350.
[12] Ozdemir R, Olukman O, Karadeniz C, et al. Effect of unconjugated hyperbilirubinemia on neonatal autonomic functions: evaluation by heart rate variability[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017: 1-7.
[13] 郭志梅, 刘芳, 周春风, 等. 新生儿黄疸对心率变异性的影响及其临床意义[J]. 临床军医杂志, 2010, 38: 592-594.

(本文编辑:王晶)

(上接第277页)

本研究发现,症状较重的脑卒中患者血中IL-8的水平明显高于轻度卒中患者,提示IL-8与脑卒中的严重程度有关,这与以往研究结果一致^[13]。遗憾的是本研究未发现IL-8与TEG参数之间的相关性。分析其原因,血凝块的形成不仅受到纤维蛋白原浓度、纤维蛋白网络结构的影响,更受到凝血因子、血小板数量和功能等的影响。本研究未对影响血凝块形成的多重因素进行细化研究,因此进一步详细研究细胞因子对凝血过程中多种因素的影响是未来研究的重要问题。

综上所述,脑梗死往往伴随着炎症反应的激活,而炎症反应的激活进一步促进血液高凝状态的产生,导致血栓硬度增加。因此,观察循环炎症的影响对进一步明确脑梗死血栓形成的机制具有重要的意义。但本研究纳入样本量较小,炎性细胞因子与脑梗死患者血凝块形成之间的确切关系及其影响血栓形成的机制尚需进一步研究证实。

参考文献

[1] Choi G, Schultz M, Levi M, et al. The relationship between inflammation and the coagulation system[J]. Swiss Med Wkly, 2006, 136: 139-144.
[2] Bester J, Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes,

platelets and clot viscoelasticity[J]. Sci Rep, 2016, 6: 32188.
[3] Elliott A, Wetzel J, Roper T, et al. Thromboelastography in patients with acute ischemic stroke[J]. Int J Stroke, 2015, 10: 194-201.
[4] Pretorius E, du Plooy JN, Bester J. A Comprehensive Review on Eryptosis[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39: 1977-2000.
[5] Levi M, Poll TV. Coagulation in patients with severe sepsis[J]. Semin Thromb Hemost, 2015, 41: 9-15.
[6] Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation[J]. Br J Haematol, 2005, 131: 417-430.
[7] Bissinger R, Artunc F, Qadri S, et al. Reduced Erythrocyte Survival in Uremic Patients Under Hemodialysis or Peritoneal Dialysis[J]. Kidney Blood Press Res, 2016, 41: 966-977.
[8] Levi M, van der Poll T. Two-way interactions between inflammation and coagulation[J]. Trends Cardiovasc Med, 2005, 15: 254-259.
[9] Sun H, Zou X, Liu L. Epidemiological factors of stroke: a survey of the current status in china[J]. J Stroke, 2013, 15: 109-114.
[10] Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee[J]. Circulation, 2008, 117: e25-146.
[11] Bester J, Matsailwe C, Pretorius E. Simultaneous presence of hypercoagulation and increased clot lysis time due to IL-1 β , IL-6 and IL-8 [J]. Cytokine, 2018, 110: 237-242.
[12] Campbell RA, Vieira-de-Abreu A, Rowley JW, et al. Clots Are Potent Triggers of Inflammatory Cell Gene Expression: Indications for Timely Fibrinolysis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37: 1819-1827.
[13] Shishkova VN, Adasheva TV, Remenik AY, et al. Prognostic significance of clinical-anthropometric, biochemical, metabolic, vascular-inflammatory and molecular-genetic markers in the development of the first ischemic stroke[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2018, 118: 4-11.

(本文编辑:王晶)

(上接第287页)

[10] Vespa PM, Nuwer MR, Juhász C, et al. Early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1997, 103: 607-615.
[11] 刘畅, 王薇薇, 吴逊. 长程脑电图监测对评估昏迷患者预后的应用价值[J]. 中华神经科杂志, 2007, 40: 667-670.
[12] 王晓梅, 黄光, 孙利, 等. 重症脑血管疾病的脑电图改良分级标准研究[J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9: 379-382.
[13] HOCKADAY JM, POTTS F, EPSTEIN E, et al. ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CHANGES IN ACUTE CEREBRAL ANOXIA FROM CARDIAC OR RESPIRATORY ARREST[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1965, 18: 575-586.
[14] 刘力学, 樊双义, 夏学林. 重症脑血管病患者持续脑电监测及预后分析[J]. 北京医学, 2018, 40: 421-423.

[15] 曾静, 汪峰, 刘星辰, 等. 动态脑电监测对急危重症脑血管病的预后评估[J]. 临床荟萃, 2016, 2: 221-223.
[16] 吴琴, 牛小媛. 120例重症脑血管病患者脑电图分级比较[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8: 816-818.
[17] 房东东, 王胜男, 林镇洲, 等. 利用脑电图反应性分级对脑血管病意识障碍患者预后的预测[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2015, 3: 143-146.
[18] 徐金元, 龚敏操. 重症脑血管病患者脑电图分级情况及其与临床预后的关系[J]. 中华全科医学, 2018, 7: 1097-1099, 1157.
[19] 徐丹. ECBER脑电图分级标准在脑血管病意识障碍预后预测中的应用[J]. 中国现代医生, 2018, 14: 8-10.
[20] 何荣新. 长程脑电监测应用于重症脑血管病患者预后评估[D]. 广西中医药大, 2016.

(本文编辑:王晶)