

- index for improved assessment of consciousness in ischemic stroke patients[J]. IEEE Access, 2019, 7: 30252-30260.
- [17] LIU Y, ZENG W, PAN N, et al. EEG complexity correlates with residual consciousness level of disorders of consciousness[J]. BMC Neurol, 2023, 23(1): 140.
- [18] BENTES C, MARTINS H, PERALTA A R, et al. Early EEG predicts poststroke epilepsy[J]. Epilepsia Open, 2018, 3(2): 203-212.
- [19] FERREIRA-ATUESTA C, DÖHLER N, ERDELYI-CANAVESE B, et al. Seizures after ischemic stroke: A matched multicenter study[J]. Ann Neurol, 2021, 90(5): 808-820.
- [20] GUO J L, WANG J J, SUN W, et al. The advances of post-stroke depression: 2021 update[J]. J Neurol, 2022, 269(3): 1236-1249.
- [21] ZHENG Y P, WANG F X, ZHAO D Q, et al. Predictive power of abnormal electroencephalogram for post-cerebral infarction depression[J]. Neural Regen Res, 2018, 13(2): 304-308.
- [22] LI X, YUE L, LIU J, et al. Relationship between abnormalities in resting-state quantitative electroencephalogram patterns and poststroke depression[J]. J Clin Neurophysiol, 2021, 38(1): 56-61.
- [23] ZHANG Y, WANG C F, SUN C C, et al. Neural complexity in patients with poststroke depression: A resting EEG study[J]. J Affect Disord, 2015, 188: 310-318.
- [24] LIVINȚ POPA L, CHIRA D, DĂBALĂ V, et al. Quantitative EEG as a biomarker in evaluating post-stroke depression[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 13(1): 49.
- [25] SINGH S, PRADHAN A, BAKSHI K, et al. Monitoring post-stroke motor rehabilitation using EEG analysis[M]//Intelligent Human Computer Interaction. Cham: Springer International Publishing, 2020: 13-22.
- [26] SOOD I, INJETY R, FARHEEN A, et al. B.4 Quantitative electroencephalography to predict post-stroke disability: A systematic review and meta-analysis[J]. Can J Neurol Sci, 2023, 50(s2): S51.
- [27] BRITOR, BALTARA, BERENGUER-ROCHAM, et al. Intrahemispheric EEG: A new perspective for quantitative EEG assessment in poststroke individuals[J]. Neural Plast, 2021, 2021: 5664647.
- [28] HU Y X, WANG Y F, ZHANG R, et al. Assessing stroke rehabilitation degree based on quantitative EEG index and nonlinear parameters[J]. Cogn Neurodyn, 2023, 17(3): 661-669.
- [29] AL-QAZZAZ N K, ALDOORI A A, ALI S H B M, et al. EEG signal complexity measurements to enhance BCI-based stroke patients' rehabilitation[J]. Sensors (Basel), 2023, 23(8): 3889.
- [30] MANE R, CHEW E, PHUA K S, et al. Prognostic and monitory EEG-biomarkers for BCI upper-limb stroke rehabilitation[J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2023, 31: 1654-1664.

收稿日期:2024-08-02

(本文编辑:方能)

新生儿 PNAC 的影响因素及预测指标研究进展

杨海银, 李艳红, 蒋海燕, 吕勤

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.02.030

【中图分类号】 R722 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)02-0217-04

近年来由于新生儿综合救治技术提高, 新生儿尤其早产儿存活率明显上升。当患儿因各种原因(窒息、新生儿坏死性小肠结肠炎及新生儿败血症等)不能耐受经胃肠道内营养时, 需将各种人体所需的营养素由外周或中心静脉输入给患儿, 即胃肠外营养(parenteral nutrition, PN)。PN 技术的发展极大地提高了新生儿救治的成功率^[1], 但长期使用可导致一系列并发症。肠外营养相关性胆汁淤积症(par-enteral nutrition associated cholestasis, PNAC)是最

常见的并发症之一, 防治不及时可导致肝功能损害加重, 甚至进展至终末期肝病^[2]。而新生儿 PNAC 的病因尚不明确, 发病机制及分子基础未完全了解, 缺乏积极有效的治疗措施, 目前仍以预防为主。如何及早预防, 寻找早期预测 PNAC 的有效灵敏指标, 及时识别新生儿 PNAC 肝脏病变, 防止发展为不可逆的终末期肝衰竭成为临床新的挑战。本文就新生儿 PNAC 的相关影响因素、预测指标进行简要综述。

1 影响因素

1.1 禁食时间与 PN 持续时间 禁食时间、PN 持续时间与 PNAC 呈正相关。Franco 等^[3]发现新生儿 PNAC 发生发展与禁食时间、达到全肠道内喂养所

基金项目: 浙江省卫生健康科技计划项目(2021KY1049); 宁波市省市共建医学重点学科(2010-S04)

作者单位: 315012 宁波, 宁波大学附属妇女儿童医院

通信作者: 吕勤, Email: artose@sina.com

需的时间及肠内喂养开始的时间相关。另有研究显示,患儿持续静脉营养时间<3周、3~4周、>4周的PNAC发生率分别为9.0%、13.0%和29.6%^[4]。禁食时正常的餐后胆汁排空过程受到抑制,形成PNAC发病基础;禁食后缺乏有效胃肠道刺激,使多种胃肠道激素分泌减少^[5];肠道黏膜的免疫屏障功能也受到破坏,肠道内的各种细菌及毒素随肠肝循环进入肝脏造成肝功能损害。长期PN使多余的氨基酸、脂肪、葡萄糖等大量沉积于肝脏内,造成肝细胞水肿、胆管阻塞^[6]。新生儿实行早期微量喂养,可缩短PN时间降低新生儿PNAC^[7]。

1.2 胎龄、低出生体质量 研究认为胎龄越小则PNAC的发病率越高。而低出生体质量能显著影响PNAC的发生,出生体质量越小,越容易出现PNAC^[6]。研究表明,胎龄<28周、28~29周、>30周早产儿的PNAC发生率分别为34.2%、16.7%和12.7%。出生体质量<1 000 g、1 000 g~1 499 g、≥1 500 g早产儿的PNAC发生率分别为42.3%、13.8%和5.8%^[4]。肝细胞膜上的有机阴离子转运多肽、钠牛磺胆酸共转运多肽等转运体参与胆汁的肠肝循环,而在新生儿尤其早产儿中,这些转运体功能尚未发育完善,且胎龄越小,转运体发育越不完善。肝脏中胆固醇7 α -羟化酶、甾醇27-羟化酶等多种酶参与胆汁代谢,而新生儿各种酶尚未发育成熟^[8]。此外,新生儿的肠道免疫功能尚不完善,容易造成肠道菌群移位,细菌过度生长,随肠肝循环吸收入肝造成肝功能损害^[9]。

1.3 感染 有研究显示,脓毒症或败血症是PNAC的高危因素之一^[10]。Wang等^[4]发现PNAC组患儿同时患晚发型败血症的比例高达66%,而非PNAC组其患晚发型败血症的比例为22%。也有研究不支持此结论,在没有接受PN情况下,单是败血症本身也有可能引发PNAC。另一项研究显示,PNAC组患儿同时存在败血症的比例更高,认为败血症的存在或能加重PNAC进展^[6]。这可能与感染时肝细胞出现炎症反应,抑制了与胆汁酸代谢相关的细胞膜上转运体的功能有关^[11]。肝脏炎症反应导致胆汁淤积的同时,胆管细胞增生分泌多种趋化分子和促炎因子,进一步加重肝脏损伤^[12]。

1.4 PN中营养成分失衡

1.4.1 葡萄糖 研究证明,PNAC患儿的平均摄入

总热量较非PNAC者明显要高^[4]。过量的葡萄糖产生过多热卡,造成肝脏内沉积大量水分、糖原及脂肪,肝细胞水肿,导致胆汁瘀滞^[13]。且葡萄糖摄入量会造成胰岛素合成分泌增加,使肝内脂肪沉积。此外,胃肠外营养液摄入的总热量中由蛋白质和脂肪乳成分提供的热量占比过多也易造成胆汁淤积^[1]。

1.4.2 氨基酸 新生儿尤其是早产儿肾脏排氮能力不足,肠道的代谢功能弱,氨基酸累积用量增加,使肝脏负担过重,引起胆汁淤积。Boscarino等^[13]研究发现,氨基酸累积用量越高,胆红素的峰值就越高,且出现高胆红素血症的时间也越早。另有研究认为,新生儿PN中,早期加入高剂量的氨基酸,利于体质量增长,能缩短PN持续时间,并不会增加PNAC发生率^[14]。氨基酸种类不同,对PNAC所产生的影响不同。牛磺酸能与胆汁酸结合,形成的结合物可促进胆汁流动^[15]。谷氨酰胺能改善肠道免疫功能,从而降低感染并发症,保护肝功能^[16]。

1.4.3 脂肪乳 脂肪乳摄入过量,会诱导脂肪肝,造成肝脏代谢异常。过多的脂肪成为机体炎症反应底物,加重肝功能受损^[17]。传统的脂肪乳中含有较多的植物甾醇,由于其溶解度很低,容易在肝脏堆积^[18]。同时植物甾醇还能干扰法尼醇X受体通路而影响胆汁酸的代谢^[19]。大豆脂肪乳还包含较多 ω -6多不饱和脂肪,其代谢产物花生四烯酸是多种促炎因子的底物^[20]。PN中的脂肪乳剂受蓝光治疗和环境中的光线影响,因氧化作用影响机体^[21]。

新型脂肪乳剂(SMOF)包含中链三酰甘油、大豆油、橄榄油及鱼油,认为其更有营养价值。鱼油中含有的 ω -3多不饱和脂肪酸,橄榄油中富含的 ω -9单不饱和脂肪酸,SMOF含有的较多的维生素E和 α -生育酚,均能减轻氧化应激,抑制炎症反应^[4,22-23]。一项研究表明,使用SMOF组较普通脂肪乳剂组PNAC发生率低(13.7% vs 1.2%),且随着静脉营养持续时间延长,SMOF组PNAC发生率未见明显增加,而对照组显著上升^[24]。也有研究显示,SMOF组PNAC的发生率差异无统计学意义,但能减轻发生PNAC的严重程度^[17]。

2 早期诊断

在PNAC发病早期及时停用PN并对症治疗,

病情可逐渐控制,防治不及时可能会进展至终末期肝病^[22]。而出生体质量<1 500 g的极早产儿,更易发生终末期肝病甚至死亡。因此,寻找早期预测 PNAC 的有效灵敏指标,对新生儿预后极为重要。

2.1 PNAC 诊断标准 目前尚未达成一致的诊断标准。综合相关文献概括为:(1)PN 持续时间 ≥ 14 d;(2)临床表现为皮肤黄染、肝脾肿大及大便颜色变浅;(3)血清直接胆红素(DBIL) > 2 mg/dL 或总胆红素(TBIL)比值 $> 20\%$;(4)除外科疾病、病毒感染、消化道畸形及遗传代谢病等在内的其他原因造成的胆汁淤积^[10,23]。

2.2 预测指标

2.2.1 传统指标 胆红素是较早明确 PNAC 检测指标。因引起黄疸的原因各异,尚不能以胆红素水平来对病因做出鉴别诊断。胆红素升高往往在生后 30 d 才出现,且升高趋势不明显,升高程度和肝脏组织学损伤不一致,对 PNAC 的诊断存在一定缺陷^[25]。有研究显示 PNAC 时丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶仅轻度升高,且升高的时间晚(出生后 30 d),缺乏早期诊断意义^[25-26]。总胆汁酸(TBA)经由肠肝循环后,在血清中微量剩余^[9],当各种原因致肝细胞损害时,肝脏不能有效处理 TBA,使其在血液中含增加。因此,TBA 是一项能够表明肝脏的生理功能是否正常以及是否存在肝细胞损伤的较灵敏指标。孙明明等^[27]发现这一众酶学指标中,TBA 的灵敏度和特异度均较高,升高程度和肝脏组织学损伤一致,认为其可早期反映胆汁淤积。

2.2.2 天门冬氨酸氨基转移酶与血小板比值指数(APRI) APRI 可作为生物标记物评估成人肝纤维化。在儿童中,亦可用于不同病因所致肝纤维化的预测评估,尤其是对胆道闭锁的患儿,能预测其肝脏生存和预后的作用^[28]。李艳红等^[26]发现,PNAC 患儿的 APRI 在生后 14 d 即出现变化,且随日龄增长和病情进展明显增高,认为 PN 2 周后的 APRI 可能是预测 PNAC 较为可靠指标。另有研究发现胎龄<34 周早产儿中,APRI、TBA 对 PNAC 均有诊断意义,但单独的预测效能较低,而二者联合时其预测效能明显升高^[29]。

2.2.3 血清脂联素(APN) APN 是一种参与脂肪代谢的蛋白质因子,能够通过降低甘油三酯水平、改善

胰岛素抵抗、降血糖及保护血管内皮功能等作用,在能量代谢过程中起到积极作用^[30]。同时 APN 能降低肝星状细胞的活化,减少肝纤维化的发生^[31]。研究显示,非酒精性脂肪肝患者 APN 较正常人群低,且与肝功能指标存在相关性,提示其在非酒精性脂肪肝等肝纤维化发生发展过程中有重要作用^[32]。孙金龙等^[30]研究显示,高水平 APN 组的新生儿发生 PNAC 率显著低于低水平 APN 组,也证实血清 APN 可通过调节新生儿脂肪代谢过程参与 PNAC 的发生发展过程,认为其可作为新生儿 PNAC 早期诊断的无创标志物。

2.2.4 微小 RNA(miRNAs) miRNAs 在肝脏中含量丰富,当肝细胞损伤后,细胞内特异性的 miRNAs 释放入血液,在循环中稳定存在,可作为无创性检测标志。其与肝脏各个生理病理过程相关。在肝纤维化过程中能检测到多种 miRNAs 表达异常,其通过调控相关信号通路,介导肝星状细胞激活、增殖和凋亡,导致肝纤维化的发生。Wan 等^[33]研究显示在胆汁淤积、胆道闭锁梗阻、肝纤维化、非酒精性脂肪肝及原发性胆汁性胆管炎等慢性肝胆疾病发生发展过程中,特定 miRNAs 均有明显表达异常,可作为生物标记物进行评估。另有研究发现在成人肠外营养相关性肝病中,特定 miRNAs 升高明显,认为其可作为肝损伤、胆汁淤积的标志物^[34]。以上研究均提示 miRNAs 在肝损伤中的异常表达,与 PNAC 存在相关性,但其是否具有早期预测价值尚需进一步研究论证。

综上所述,PNAC 对新生儿尤其是早产儿预后的影响较大,可进展为肝纤维化,引起不可逆的肝损伤。APRI、APN 和 miRNAs 等在肝损伤中有异常表达,与 PNAC 有较好的相关性,或可成为诊断 PNAC 的新预测标志物。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] SHEN R L, RITZ C, LI Y, et al. Early parenteral nutrition is associated with improved growth in very low birth weight infants: A retrospective study[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2024, 109(5): 495-499.
- [2] TABONE T, MOONEY P, DONNELLAN C. Intestinal failure-associated liver disease: Current challenges in screening, diagnosis, and parenteral nutrition considerations[J]. Nutr Clin Pract, 2024, 39(5): 1003-1025.

- [3] FRANCO S, GORIACKO P, ROSEN O, et al. Incidence of complications associated with parenteral nutrition in preterm infants < 32 weeks with a mixed oil lipid emulsion vs a soybean oil lipid emulsion in a level IV neonatal intensive care unit[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2021, 45(6): 1204-1212.
- [4] WANG Y S, SHEN W, YANG Q, et al. Analysis of risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants: A multicenter observational study[J]. BMC Pediatr, 2023, 23(1): 250.
- [5] AL-ALAIYAN S, ELSAIDAWI W, ALANAZI A M, et al. Ursodeoxycholic acid and SMOFlipid for treating parenteral nutrition associated cholestasis in infants[J]. Cureus, 2022, 14(2): e22060.
- [6] 温清华. 新生儿发生胃肠外营养相关性胆汁淤积的危险因素分析及干预策略[J]. 现代临床医学, 2023, 49(5): 331-334.
- [7] THANHAUSER M, STEYRL D, FUIKO R, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with cholestasis at 12 and 24 months[J]. Neonatology, 2022, 119(4): 501-509.
- [8] HUNDT M, BASIT H, JOHN S. Physiology, Bile Secretion [M]. StatPearls. Treasure Island (FL). 2024.
- [9] WEI J, MENG Z, LI Z, et al. New insights into intestinal macrophages in necrotizing enterocolitis: The multi-functional role and promising therapeutic application[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1261010.
- [10] WANG H, YANG L, WANG J. Etiology of neonatal cholestasis after emerging molecular diagnostics[J]. Transl Pediatr, 2022, 11(3): 359-367.
- [11] SAMADDAR A, VAN NISPEEN J, ARMSTRONG A, et al. Lower systemic inflammation is associated with gut firmicutes dominance and reduced liver injury in a novel ambulatory model of parenteral nutrition[J]. Ann Med, 2022, 54(1): 1701-1713.
- [12] LYNCH L E, HAIR A B, SONI K G, et al. Cholestasis impairs gut microbiota development and bile salt hydrolase activity in preterm neonates[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2183690.
- [13] BOSCARINO G, CARDUCCI C, CONTI M G, et al. Early energy intake and amino acid profile in preterm newborns: A quasi-experimental study[J]. Nutrients, 2023, 15(13): 2917.
- [14] LYGEROU I, ILIA S, BRIASSOULIS P, et al. The impact of estimated energy and protein balances on extrauterine growth in preterm infants[J]. Nutrients, 2023, 15(16): 3556.
- [15] MIYAZAKI T, SASAKI S I, TOYODA A, et al. Impaired bile acid synthesis in a taurine-deficient cat model[J]. Adv Exp Med Biol, 2022, 1370: 195-203.
- [16] LUISE D, CHALVON-DEMERSAY T, CORREA F, et al. Review: A systematic review of the effects of functional amino acids on small intestine barrier function and immunity in piglets[J]. Animal, 2023, 17: 100771.
- [17] GREENBERG J, NAIK M, CHAPMAN J, et al. Comparison of two lipid emulsions on the incidence of parenteral nutrition associated cholestasis in neonates[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2023, 28(2): 129-135.
- [18] GUTHRIE G, BURRIN D. Impact of parenteral lipid emulsion components on cholestatic liver disease in neonates[J]. Nutrients, 2021, 13(2): 508.
- [19] EL KASMI K C, GHOSH S, ANDERSON A L, et al. Pharmacologic activation of hepatic farnesoid X receptor prevents parenteral nutrition-associated cholestasis in mice[J]. Hepatology, 2022, 75(2): 252-265.
- [20] ZOU T T, LI J R, ZHU Y, et al. Fish oil-containing lipid emulsions prevention on parenteral nutrition-associated cholestasis in very low birth weight infants: A meta-analysis[J]. World J Pediatr, 2022, 18(7): 463-471.
- [21] NIZET P, GUILLARD N, CHABAUD L, et al. Pediatric parenteral nutrition and hydroperoxide toxicity: Evaluation of the effectiveness of photoprotection medical devices[J]. Photochem Photobiol, 2024, 100(5): 1467-1474.
- [22] YANG Q, KONG J, BAI R M, et al. Effects of mixed oil emulsion on short-term clinical outcomes in premature infants: A prospective, multicenter, randomized controlled trial[J]. Eur J Clin Nutr, 2023, 77: 823-832.
- [23] JACKSON R L, WHITE P Z, ZALLA J. SMOFlipid vs intralipid 20%: Effect of mixed-oil vs soybean-oil emulsion on parenteral nutrition-associated cholestasis in the neonatal population[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2021, 45(2): 339-346.
- [24] 林榕, 杨庆, 王雅森, 等. 两种脂肪乳剂不同肠外营养时间对早产儿临床结局影响的比较: 一项随机对照多中心研究[J]. 中国当代儿科学杂志, 2023, 25(9): 901-908.
- [25] 李媛, 杨云成, 周熙惠, 等. PNAC 的危险因素分析及血清总胆汁酸对极低出生体重儿 PNAC 的预测价值 [J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(6): 7-12.
- [26] 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/超低出生体重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.
- [27] 孙明明. 早产儿达到全肠内喂养的时间与肠外营养相关性胆汁淤积的关系研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2023.
- [28] LYU H, YE Y, WANG B. FIB-4 and APRI scores for progressive liver fibrosis diagnosis in children with biliary atresia[J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1286400.
- [29] 王丹, 张士发. 谷草转氨酶与血小板比值指数联合总胆汁酸对胎龄 < 34 周早产儿肠外营养相关性胆汁淤积症的预测价值[J]. 中国当代儿科学杂志, 2023, 25(6): 639-644.
- [30] 孙金龙, 姚芳, 曾丽娟, 等. ≤34 周早产儿静脉营养相关性胆汁淤积的发生与血清胆汁酸、血清脂联素相关性研究[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(17): 2897-2899, 2903.
- [31] MAO Z, ZHAO J D, CUI F, et al. STUB1 increases adiponectin expression by inducing ubiquitination and degradation of NR2F2, thereby reducing hepatic stellate cell activation and alleviating non-alcoholic fatty liver disease[J]. Tissue Cell, 2024, 88: 102345.
- [32] 谭晓, 邓娟, 张莉. 体检人群血清脂联素水平与非酒精性脂肪肝病的关系研究[J]. 实用预防医学, 2024, 31(4): 415-419.
- [33] WAN Y, ZHOU T, SLEVIN E, et al. Liver-specific deletion of microRNA-34a alleviates ductular reaction and liver fibrosis during experimental cholestasis[J]. FASEB J, 2023, 37(2): e22731.
- [34] WU X, WAN R, REN L, et al. Circulating microRNA panel as a diagnostic marker for hepatocellular carcinoma[J]. Turk J Gastroenterol, 2022, 33(10): 844-851.

收稿日期: 2024-07-16

(本文编辑: 方能)