

新生儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的发生及危险因素评估

云翔, 罗彬, 漆光紫, 唐清, 单庆文, 陈秀奇, 陈玉君, 王琳琳

云翔, 唐清, 单庆文, 陈秀奇, 陈玉君, 王琳琳, 广西医科大学一附院儿科 广西壮族自治区南宁市 530021

罗彬, 广西医科大学基础医学院 广西壮族自治区南宁市 530021

漆光紫, 广西医科大学公共卫生学院 广西壮族自治区南宁市 530021

云翔, 主治医师, 主要从事小儿消化病学的临床研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 81360374

作者贡献分布: 课题由云翔与王琳琳设计; 资料收集由云翔、唐清、单庆文、陈秀奇及陈玉君完成; 统计分析由云翔、罗彬、漆光紫及王琳琳完成; 本论文写作由云翔与王琳琳完成.

通讯作者: 王琳琳, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学一附院儿科. wll276@163.com

电话: 0771-5356505

收稿日期: 2014-02-08 修回日期: 2014-03-13

接受日期: 2014-03-18 在线出版日期: 2014-07-08

Incidence of and risk factors for parenteral nutrition associated cholestasis in neonates

Xiang Yun, Bin Luo, Guang-Zi Qi, Qing Tang, Qing-Wen Shan, Xiu-Qi Chen, Yu-Jun Chen, Lin-Lin Wang

Xiang Yun, Qing Tang, Qing-Wen Shan, Xiu-Qi Chen, Yu-Jun Chen, Lin-Lin Wang, Department of Paediatrics, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Bin Luo, Pre-clinical School, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Guang-Zi Qi, School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360374

Correspondence to: Lin-Lin Wang, Professor, Department of Paediatrics, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. wll276@163.com

Received: 2014-02-08 Revised: 2014-03-13

Accepted: 2014-03-18 Published online: 2014-07-08

Abstract

AIM: To investigate the incidence of and risk factors for parenteral nutrition associated cholestasis (PNAC) in neonates.

METHODS: A retrospective review of 97 neonates who had received parenteral nutrition (PN) for more than 14 d was performed. The

incidence of PNAC and the possible relationship among birth weight, gestational age, duration of PN and PNAC frequency were analyzed. Subjects were divided into either a PNAC group or a non-PNAC group. Statistical analysis was done to compare several parameters relevant to PNAC between the two groups. The risk factors for PNAC were also assessed.

RESULTS: The incidence of PNAC was 18.6% (18/97). The neonates with lower birth weight or longer duration of PN had a higher incidence of PNAC. There were significant differences between the PNAC group and non-PNAC group with respect to birth weight ($1.53 \text{ kg} \pm 0.41 \text{ kg}$ vs $1.79 \text{ kg} \pm 0.55 \text{ kg}$, $P < 0.05$), duration of PN ($32.28 \text{ d} \pm 16.31 \text{ d}$ vs $22.78 \text{ d} \pm 7.60 \text{ d}$, $P < 0.05$), duration of total parenteral nutrition [7 (3.75-9.75) vs 3 (0-7), $P < 0.01$], cumulative amount of amino acids ($67.82 \text{ g/kg} \pm 48.35 \text{ g/kg}$ vs $48.58 \text{ g/kg} \pm 22.17 \text{ g/kg}$, $P < 0.05$), duration of amino acid intake ($32.28 \text{ d} \pm 16.31 \text{ d}$ vs $22.61 \text{ d} \pm 7.57 \text{ d}$, $P < 0.05$), duration of lipid emulsion intake ($28.17 \text{ d} \pm 10.61 \text{ d}$ vs $21.38 \text{ d} \pm 7.42 \text{ d}$, $P < 0.01$), and infection (83.33% vs 34.18%, $P < 0.01$). Logistic regression analysis revealed that infection (OR = 6.818, 95%CI: 1.599-29.07, $P < 0.01$) and duration of amino acid intake (OR = 1.228, 95%CI: 1.057-1.426, $P < 0.01$) were independent risk factors for PNAC.

CONCLUSION: PNAC may be associated with birth weight, duration of PN and TPN, cumulative amount of amino acids, duration of amino acid and lipid emulsion intake, and infection. Infection and duration of amino acid intake are independent risk factors for PNAC.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Parenteral nutrition; Parenteral nutrition associated cholestasis; Risk factors

Yun X, Luo B, Qi GZ, Tang Q, Shan QW, Chen XQ, Chen YJ, Wang LL. Incidence of and risk factors for parenteral nutrition associated cholestasis in neonates. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(19): 2789-2794 URL: <http://www.wjgnet.com>

■背景资料

胃肠外营养应用于临床以来, 对于改善不能耐受肠内营养的新生儿生存质量有显著疗效, 是新生儿营养支持治疗不可或缺的一项重要措施, 与之相关的并发症也日益引起了人们的关注.

■同行评议者

薛东波, 教授, 哈尔滨医科大学附属第一医院

■ 研发前沿

胃肠外营养相关性胆汁淤积(parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC)是新生儿胃肠外营养最常见的并发症之一,部分严重PNAC的新生儿会发展成为肝功能衰竭而导致死亡。现阶段,影响PNAC的发病原因及机制尚不清楚,仍有待探讨。

www.wjgnet.com/1009-3079/22/2789.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i19.2789

摘要

目的: 研究新生儿胃肠外营养相关性胆汁淤积(parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC)的发生及相关危险因素,为临床上PNAC的预防和诊疗奠定基础。

方法: 对接受胃肠外营养(parenteral nutrition, PN)超过14 d的97例新生儿进行回顾分析,研究PNAC的发病率及与出生胎龄、出生体质量和PN持续时间等指标的关系;按是否发生PNAC进行分组,统计比较PNAC组和非PNAC组间各相关影响因素有无差异并寻找危险因素。

结果: PNAC发病率为18.56%(18/97);新生儿出生体质量越低、PN持续时间越长,其PNAC发病率越高。PNAC组与非PNAC组相比,出生体质量($1.53 \text{ kg} \pm 0.41 \text{ kg}$ vs $1.79 \text{ kg} \pm 0.55 \text{ kg}$, $P < 0.05$)、PN持续时间($32.28 \text{ d} \pm 16.31 \text{ d}$ vs $22.78 \text{ d} \pm 7.60 \text{ d}$, $P < 0.05$)、完全肠外营养持续时间[$7(3.75-9.75)$ vs $3(0-7)$, $P < 0.01$]、氨基酸累积用量($67.82 \text{ g/kg} \pm 48.35 \text{ g/kg}$ vs $48.58 \text{ g/kg} \pm 22.17 \text{ g/kg}$, $P < 0.05$)、氨基酸使用时间($32.28 \text{ d} \pm 16.31 \text{ d}$ vs $22.61 \text{ d} \pm 7.57 \text{ d}$, $P < 0.05$)、脂肪乳使用时间($28.17 \text{ d} \pm 10.61 \text{ d}$ vs $21.38 \text{ d} \pm 7.42 \text{ d}$, $P < 0.01$)、有否感染(83.33% vs 34.18% , $P < 0.01$)的差异具有统计学意义;Logistic回归分析显示感染($\text{OR} = 6.818$, $95\% \text{ CI: } 1.599-29.07$, $P < 0.01$)和氨基酸使用时间($\text{OR} = 1.228$, $95\% \text{ CI: } 1.057-1.426$, $P < 0.01$)是PNAC发生的独立危险因素。

结论: PNAC的发生可能与新生儿出生体质量、PN和完全胃肠外营养持续时间、氨基酸累积用量、氨基酸和脂肪乳使用时间、有否感染有关,其中感染和氨基酸使用时间可能是PNAC发生的独立危险因素。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃肠外营养; 胃肠外营养相关性胆汁淤积; 危险因素

核心提示: 本研究提示胃肠外营养相关性胆汁淤积(parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC)的发生可能与新生儿出生体质量、胃肠外营养及完全胃肠外营养持续时间、氨基酸累积用量、氨基酸和脂肪乳使用时间、有否感染

有关,其中感染和氨基酸使用时间可能是PNAC发生的独立危险因素。

云翔, 罗彬, 漆光紫, 唐清, 单庆文, 陈秀奇, 陈玉君, 王琳琳. 新生儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的发生及危险因素评估. 世界华人消化杂志 2014; 22(19): 2789-2794 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2789.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i19.2789

0 引言

新生儿由于出生时其胃肠消化系统尚未完全发育成熟,因此在抢救或治疗期间给予适当的营养物质支持是必要的。自胃肠外营养(parenteral nutrition, PN)应用于临床以来,对于改善不能耐受肠内营养的新生儿生存质量有显著效果,许多危重患儿的抢救成功率也得以提高。随着PN技术的广泛应用,由PN引发的并发症也日益受到人们的关注。胃肠外营养相关性胆汁淤积(parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC)是新生儿PN最常见的并发症之一,部分严重PNAC的新生儿会发展成为肝功能衰竭而导致死亡^[1,2]。现阶段,PNAC的发病原因及机制尚不清楚,仍有待探讨。本研究对97例接受PN治疗超过14 d的新生儿进行回顾性调查,明确PNAC的发病率,探讨PNAC发生的相关影响因素并寻找危险因素,为临床上PNAC的预防和诊疗奠定基础。

1 材料和方法

1.1 材料 选择广西医科大学第一附属医院儿科在2003-01/2008-02收治、接受PN开始时日龄 $< 28 \text{ d}$, PN持续时间超过14 d的97例新生儿作为研究对象,接受PN时间为14-75 d,平均 $24.32 \text{ d} \pm 10.35 \text{ d}$ 。其中包括男63例(64.95%),女34例(35.05%);正常出生体质量儿($\geq 2.5 \text{ kg}$)10例,低出生体质量儿($1.5-2.5 \text{ kg}$)51例,极低出生体质量儿($1-1.5 \text{ kg}$)35例,超低出生体质量儿($< 1 \text{ kg}$)1例,平均体质量 $1.74 \text{ kg} \pm 0.53 \text{ kg}$ 。其中早产儿($< 36 \text{ wk}$)87例,足月儿($\geq 36 \text{ wk}$)10例,平均胎龄 $32.62 \text{ wk} \pm 2.89 \text{ wk}$;原发病第1诊断:新生儿呼吸暂停15例,肺透明膜病15例,多器官功能衰竭10例,胃肠道出血10例,单纯早产儿9例,肺炎8例,坏死性小肠结肠炎7例,喂养困难6例,吸入性肺炎5例,缺血缺氧性脑病5例,新生儿窒息3例,新生儿败血症3例,先天性气管囊肿1例。

1.2 方法

1.2.1 PN方案: PN成分采用“全合一”配方,由3大营养物质(5%-50%葡萄糖注射液、小儿专用

表 1 97例新生儿PNAC发病率及与临床指标的关系

指标	<i>n</i>	PNAC(<i>n</i>)	PNAC发病率(%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别				0.143	0.705
男	63	11	21.15		
女	34	7	20.59		
出生胎龄(wk)				4.25	0.12
>36	10	0	0		
32-36	50	8	16.00		
<32	37	10	27.03		
出生体质量(kg)				6.50	0.04
>2.5	10	0	0		
1.5-2.5	51	7	13.73		
<1.5	36	11	30.56		
PN持续时间(wk)				9.54	0.008
<3	50	4	8		
3-4	23	5	21.74		
>4	24	9	37.50		

PNAC: 胃肠外营养相关性胆汁淤积; PN: 胃肠外营养.

氨基酸液溶液、20%脂肪乳剂)及电解质、维生素和微量元素组成,由微量输液泵持续20 h以上匀速输入.小儿液体的日均量为120 mL/kg,根据日龄、使用开放式暖箱、光疗、高温环境、发热、呼吸窘迫、感染、腹泻或用脱水剂等情况酌情增减液体量.定期监测新生儿体质量、肝肾功能、血糖、血脂、电解质等指标,适时调整PN方案.

1.2.2 分组:根据PNAC的诊断标准将97例患儿分为PNAC组和非PNAC组. PNAC诊断标准: (1)PN持续14 d以上; (2)临床出现皮肤黄染、大便颜色变浅或白陶土样大便,且以上症状不能用原发病解释; (3)直接胆红素 $>26 \mu\text{mol/L}$,伴有直接胆红素与总胆红素的比值 $>50\%$; (4)排除其他明确原因导致的胆汁淤积^[1,2].

1.2.3 分析指标:性别、出生体质量、出生胎龄、入院日龄、PN开始时日龄、完全胃肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)持续时间、部分胃肠外营养(partial parenteral nutrition, PPN)持续时间、PN持续时间及PPN/PN、PN液的组成(氨基酸累积用量、氨基酸使用时间及平均用量、脂肪乳累积用量、脂肪乳使用时间及平均用量、静脉热卡平均摄入量、葡萄糖平均浓度比、平均渗透压)、有否感染.

统计学处理 数据采用SPSS13.0软件包进行统计学处理. 正态分布计量资料用 t 检验, 偏态分布计量资料用秩和检验, 计数资料用 χ^2 检验, 相

关危险因素用单因素及多因素Logistic回归分析; 检验水准 $\alpha = 0.05$. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 PNAC发生情况 接受PN 14 d以上的97例新生儿中, PNAC发病率为18.56%. 我们对PNAC组18例患儿根据不同性别、出生胎龄、出生体质量及PN持续时间进一步细分, 分别统计不同组别PNAC发病率(表1), 结果表明新生儿出生体质量越低、PN持续时间越长, PNAC发病率越高, 其差异具有统计学意义($P < 0.05$).

2.2 PNAC组与非PNAC组临床资料比较 统计分析显示, PNAC组与非PNAC组两组间新生儿的出生体质量、PN及TPN持续时间、氨基酸累积用量、氨基酸及脂肪乳使用时间、有无感染的差异均有统计学意义($P < 0.05$), 其他指标尚未见明显差异(表2).

2.3 PNAC的危险因素分析 用非条件Logistic回归模型对表2中的临床指标进行逐个筛选, 其中8项具有统计学意义(表3). 进一步将这8项单因素自变量做多因素分析, 按检验标准 $\alpha = 0.05$, 提示感染和氨基酸使用时间是PNAC发生的独立危险因素(表4). 具体来看, 在控制了其他相关影响因素后, 新生儿若发生感染, 其PNAC发病率是无感染新生儿的6.818倍; 氨基酸使用时间越长, 每增加一个单位, 新生儿患PNAC的可能性是原来的1.228倍.

■ 相关报道

1971年, Peden等首次报道了1例接受胃肠外营养治疗的早产儿出现PNAC. 随后, 国内外PNAC的相关研究逐渐增多, 报道PNAC发病率为7.4%-84%, 存在较大差异.

■创新盘点

本研究按是否发生PNAC进行分组,探讨了PNAC组内新生儿出生胎龄、出生体质量和胃肠外营养持续时间等指标与PNAC发病率的关系;分析比较PNAC组和非PNAC组两组间的相关影响因素有无差异并寻找PNAC发生的危险因素。

表 2 PNAC组和非PNAC组患儿的临床资料比较分析结果

指标	PNAC组	非PNAC组	t/χ^2 值	P值
出生胎龄(wk)	31.72 ± 2.08	32.87 ± 3.04	1.524	0.131
出生体质量(kg)	1.53 ± 0.41	1.79 ± 0.55	1.987	0.023
PN开始时间(d)	3.17 ± 1.76	4.00 ± 3.05	1.112	0.269
PN持续时间(d)	32.28 ± 16.31	22.78 ± 7.60	2.411	0.026
PPN持续时间(d)	24.17 ± 13.51	18.66 ± 7.37	1.674	0.110
PPN/PN	0.74 ± 0.18	0.82 ± 0.18	1.700	0.090
TPN持续时间(d) ¹	7(3.75-9.75)	3(0-7)	2.877	0.004
氨基酸累积用量(g/kg)	67.82 ± 48.35	48.58 ± 22.17	2.569	0.012
氨基酸使用时间(d)	32.28 ± 16.31	22.61 ± 7.57	2.456	0.024
氨基酸平均用量[g/(kg·d)]	2.02 ± 0.59	2.10 ± 0.39	0.600	0.550
脂肪乳累积用量(g/kg)	55.68 ± 35.78	46.29 ± 19.38	1.078	0.294
脂肪乳使用时间(d)	28.17 ± 10.61	21.38 ± 7.42	3.214	0.002
脂肪乳平均用量[g/(kg·d)]	1.91 ± 0.60	2.13 ± 0.40	1.500	0.150
静脉热卡平均摄入量[kcal/(kg·d)]	70.75 ± 10.41	73.20 ± 11.99	0.801	0.425
葡萄糖平均浓度比(%)	9.89 ± 1.39	9.87 ± 1.39	0.057	0.955
平均渗透压(mOsm/L)	754.00 ± 87.67	754.88 ± 78.88	0.042	0.967
感染 ²	15(83.33)	27(34.18)	12.496	0.000

¹TPN持续时间为偏态分布计量资料,用中位数(四分位数间距)表示,采用秩和检验;²感染为计数资料,用n(%)表示,采用 χ^2 检验;其他指标为正态分布计量资料,用mean ± SD表示,采用t检验。PNAC: 胃肠外营养相关性胆汁淤积; PN: 胃肠外营养; PPN: 部分胃肠外营养; TPN: 完全胃肠外营养。

表 3 PNAC单因素统计分析结果

因素	偏回归系数	标准误	Wald值	P值	OR值
出生体质量	-1.364	0.722	3.57	0.04	0.256
PN持续时间	0.077	0.028	7.674	0.01	1.081
PPN持续时间	0.058	0.027	4.733	0.03	1.06
TPN持续时间	0.141	0.051	7.585	0.01	1.151
氨基酸累积用量	0.018	0.008	4.926	0.03	1.018
氨基酸使用时间	0.079	0.028	7.825	0.01	1.083
脂肪乳使用时间	0.085	0.031	7.446	0.01	1.089
感染	2.265	0.675	11.242	0.00	9.63

PNAC: 胃肠外营养相关性胆汁淤积; PN: 胃肠外营养; PPN: 部分胃肠外营养; TPN: 完全胃肠外营养。

表 4 PNAC多因素统计分析结果

因素	偏回归系数	标准误	Wald值	P值	OR值	95%CI
感染	1.92	0.74	6.73	0.009	6.818	1.599-29.07
氨基酸使用时间	0.205	0.076	7.207	0.007	1.228	1.057-1.426

PNAC: 胃肠外营养相关性胆汁淤积。

3 讨论

1971年, Peden等^[3]首次报道了1例接受PN治疗的早产儿出现PNAC, 随后, PNAC相关性报

道逐渐增多, 其发病率在不同文献中的报道也有较大差异, 可达7.4%-84%^[4]。本研究统计显示我院2003-2008年新生儿PNAC发病率为

18.56%(18/97). 分析PNAC发病率存在差异的原因, 可能与PNAC的诊断标准、纳入研究的患儿年龄及基础疾病、PN治疗方案及持续时间等影响因素不同有关。

国外有研究报道, 患儿的胎龄越小, 出生体质量越低, 其PNAC发病率越高^[5,6]. 本研究中PNAC组患儿的出生体质量($1.53\text{ kg} \pm 0.41\text{ kg}$)明显低于非PNAC组($1.79\text{ kg} \pm 0.55\text{ kg}$); 具体来看, PNAC组内18例患儿中, 正常出生体质量儿($\geq 2.5\text{ kg}$)无1例发生PNAC, 低出生体质量儿($1.5\text{--}2.5\text{ kg}$)和极低出生体质量儿($< 1.5\text{ kg}$)的PNAC发病率则分别为13.7%和30.6%. 已有研究认为小胎龄是PNAC发生的独立危险因素^[7,8], 虽然我们的结果尚未显示PNAC组与非PNAC组患儿的出生胎龄有统计学差异, 但是我们也发现患儿的出生胎龄越小, 其PNAC的发病率越高; 出生胎龄 ≥ 36 、 $32\text{--}36$ 、 $< 32\text{ wk}$ 的3组PNAC患儿发病率分别为0%、16.0%和27.0%. Pereira等^[5]采用了与本研究相同的胎龄分类方法, 结果显示3组PNAC患儿发病率分别为1.4%、5.3%和13.7%, 亦呈递增趋势, 与我们的结果类似. PNAC的发病机制目前仍不明确, 研究发现低出生体质量儿及早产儿的肝脏发育尚未成熟, 胆盐合成能力及肝肠循环较弱, 有毒胆汁酸中间产物不能有效降解, 因此易患PNAC^[9].

本研究中, PNAC组患儿接受PN的持续时间为 $32.28\text{ d} \pm 16.31\text{ d}$, 非PNAC组为 $22.78\text{ d} \pm 7.60\text{ d}$, 两组相比, $P < 0.05$. 我们进一步将PN持续时间按照 ≤ 3 、 $3\text{--}4$ 、 $> 4\text{ wk}$ 进行细分, PNAC发病率依次为8.0%、21.7%和37.5%. 由此可见, PN持续时间越长, PNAC发病率越高. 国外及国内亦有相似的研究报道. Lauriti等^[10]认为PNAC的发生与PN持续时间成正比, 他们对接受PN $\leq 1\text{ mo}$ 和 $\geq 2\text{ mo}$ 的患儿做了统计, 发现前者PNAC发病率(15.7%)显著低于后者(60.9%); 汤庆娅等^[11]对612例接受PN的新生儿进行了大样本研究, 发现PNAC组持续时间($32\text{ d} \pm 30\text{ d}$)显著长于非PNAC组($13\text{ d} \pm 10\text{ d}$). 此外, 我们还对患儿接受TPN、PPN及PPN/PN进行了初步研究, 结果发现PNAC的发生与TPN有关($P < 0.01$). 有研究对206例接受PN $> 1\text{ wk}$ 的新生儿进行回顾调查, 发现PNAC组TPN持续时间($23\text{ d} \pm 8\text{ d}$)明显长于非PNAC组($15\text{ d} \pm 5\text{ d}$), 这一结果与我们的研究相符^[12]. TPN即为禁食时间, 长期PN或禁食一方面会使胃肠道缺乏有效的刺激, 胆囊收缩力下降, 导致胆汁滞留而胆囊排空障碍, 引起胆汁淤积; 另一方面导

致肠腔内细菌过度繁殖并分解、重吸收胆红素, 胆红素钙盐发生沉淀而形成胆汁泥或结石^[2,12].

接受PN治疗的患儿往往不能耐受经口喂养, 因此PN的成分及使用也是本研究的分析指标. PNAC组与非PNAC组相比, 结果显示氨基酸累积用量、氨基酸及脂肪乳使用时间的差异具有统计学意义, 多因素分析提示氨基酸使用时间是PNAC发生的独立危险因素($OR = 1.118$; $95\%CI: 1.057\text{--}1.426$, $P = 0.007$). 根据《中国新生儿营养支持临床应用指南》, 新生儿氨基酸和脂肪乳日均量为 $1\text{--}3.5\text{ g/kg}$ ^[13], 本研究两组患儿的氨基酸和脂肪乳用量均在此范围内. 我们统计了氨基酸和脂肪乳使用时间 $> 4\text{ wk}$ 的患儿, PNAC发病率分别为37.5%和38.9%, 明显高于 $\leq 4\text{ wk}$ 的患儿(12.3%和13.9%), 可见伴随着氨基酸和脂肪乳使用时间的增长, 患儿发生PNAC的概率增高. 目前已有研究证实PN中营养成分与PNAC的发生密切相关: Shin等^[14]发现PNAC组氨基酸累积用量、脂肪乳累积用量和平均用量均高于非PNAC组, 其中脂肪乳累积用量是PNAC的独立危险因素; 国内有研究小组的报道结论相似, 认为氨基酸累积用量是PNAC的独立危险因素^[15]. 由于新生儿体内降解、排泄的功能不完善, 加之接受PN时肠道的代谢较弱, 因此有可能导致毒性氨基酸和脂肪在肝细胞中的堆积而造成肝损, 促使PNAC的发生.

此外, 我们还发现感染与PNAC的发生有关. 18例PNAC患儿中感染发病率(83.33%, 15/18)显著高于非PNAC组(34.18%, 27/79); 感染是PNAC发生的独立危险因素, 有感染的新生儿其PNAC发病率是无感染新生儿的6.818倍. 国内阳勇等^[15]报道了接受PN $> 14\text{ d}$ 的98例新生儿, PNAC组发生感染的比例(75%)明显高于非PNAC组(27.8%); 张晓敏等^[16]也报道了合并败血症、真菌感染是PNAC的高危因素; Robinson等^[7]研究了231例接受PN $\geq 7\text{ d}$ 的早产儿, 发现脓毒血症在PNAC组的发病率(80%)比非PNAC组(20%)更高. 因此, 这些研究说明接受PN的患儿易发生感染. 一些研究提示感染可能是引起PNAC的重要原因之一, 与内毒素对肝胆系统的毒性作用有关^[11,17].

PNAC作为PN常见的并发症之一, 其发生是多因素共同作用的结果. 在临床治疗中, 我们在进行PN的同时应采取多项措施预防PNAC的发生, 如加强围产期的保健, 尽可能避免早产、低出生体质量儿的发生; 早期进行全胃肠内喂养,

■应用要点

了解PNAC的发生情况并探讨其相关危险因素, 为临床上PNAC的预防和诊疗奠定基础, 能指导临床医生采取多项措施降低PNAC发生率, 推动新生儿胃肠外营养支持的有效、安全和合理的应用, 具有重要的现实意义.

■同行评价

依据充分, 逻辑清晰, 有一定的临床意义。

缩短PN持续时间; 在保证营养供给的前提下, 适当调整PN配方和使用方案; 尽量避免和控制感染等。

4 参考文献

- 1 Carter BA, Shulman RJ. Mechanisms of disease: update on the molecular etiology and fundamentals of parenteral nutrition associated cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 277-287 [PMID: 17476210 DOI: 10.1038/ncpgasthep0796]
- 2 高恒淼, 樊寻梅. 胃肠外营养相关性胆汁淤积的研究进展. *中华儿科杂志* 2001; 39: 508-510
- 3 Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1971; 78: 180-181 [PMID: 4992578 DOI: 10.1016/S0022-3476(71)80289-5]
- 4 Arnold CJ, Miller GG, Zello GA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: the role of aluminum. *Nutr Rev* 2003; 61: 306-310 [PMID: 14552065 DOI: 10.1301/nr.2003.sept.306-310]
- 5 Pereira GR, Sherman MS, DiGiacomo J, Ziegler M, Roth K, Jacobowski D. Hyperalimentation-induced cholestasis. Increased incidence and severity in premature infants. *Am J Dis Child* 1981; 135: 842-845 [PMID: 6792907 DOI: 10.1001/archpedi.1981.02130330052017]
- 6 Hsieh MH, Pai W, Tseng HL, Yang SN, Lu CC, Chen HL. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors. *Pediatr Neonatol* 2009; 50: 202-207 [PMID: 19856863 DOI: 10.1016/S1875-9572(09)60064-4]
- 7 Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. *J Pediatr* 2008; 152: 59-62 [PMID: 18154901 DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.06.002]
- 8 Champion V, Carbajal R, Lozar J, Girard I, Mitanchez D. Risk factors for developing transient neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 592-598 [PMID: 22684346 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182616916]
- 9 Emerick KM, Whittington PF. Molecular basis of neonatal cholestasis. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 221-235 [PMID: 11826806 DOI: 10.1016/S0031-3955(03)00116-0]
- 10 Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa PL, Eaton S, Pierro A. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 70-85 [PMID: 23894170 DOI: 10.1177/0148607113496280]
- 11 汤庆娅, 王莹, 冯一, 陶晔璇, 吴江, 蔡威. 新生儿肠外营养相关性胆汁淤积因素612例分析. *中华儿科杂志* 2007; 45: 838-842
- 12 Moukartzel AA, Dahlstrom KA, Buchman AL, Ament ME. Carnitine status of children receiving long-term total parenteral nutrition: a longitudinal prospective study. *J Pediatr* 1992; 120: 759-762 [PMID: 1578313 DOI: 10.1016/S0022-3476(05)80243-4]
- 13 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科协作组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿外科学分会新生儿学组. 中国新生儿营养支持临床应用指南. *中国当代儿科杂志* 2006; 8: 352-356
- 14 Shin JI, Namgung R, Park MS, Lee C. Could lipid infusion be a risk for parenteral nutrition-associated cholestasis in low birth weight neonates? *Eur J Pediatr* 2008; 167: 197-202 [PMID: 17436017 DOI: 10.1007/s00431-007-0454-7]
- 15 阳勇, 钱新华, 郭丽珊, 陈佳, 黄为民. 新生儿长期胃肠外营养相关性胆汁淤积的发病率及其影响因素. *实用儿科杂志* 2010; 25: 112-113, 128
- 16 张晓敏, 朱雪萍. 早产低体质量儿长期胃肠外营养相关性胆汁淤积高危因素分析. *苏州大学学报(医学版)* 2012; 32: 145-147
- 17 Kusters A, Karpen SJ. The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 186-194 [PMID: 20422500 DOI: 10.1055/s-0030-1253227]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

