

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.19.008

## 单双倍血量换血治疗新生儿高胆红素血症的效果研究\*

杨丽莎,郑显兰<sup>△</sup>,何华云,陈新红,敖沙,李卓能

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心二病房,重庆 40014)

**[摘要]** **目的** 比较单、双倍血量换血在新生儿高胆红素血症中的治疗效果,明确单倍血量换血在减少内环境波动、降低换血相关并发症中是否具有明显优势。**方法** 回顾性分析该院新生儿诊治中心 2013 年 12 月至 2014 年 12 月行换血治疗的 86 例高胆红素血症患儿临床资料,以单位体质量换血量将其分为单倍换血量组(80~110 mL/kg,35 例)及双倍换血量组(150~180 mL/kg,51 例),比较两组换血前、后内环境的变化情况及不良事件的发生率。**结果** (1)单倍换血量组与双倍换血量组的换血量分别为(98.16±10.75)、(157.78±7.37)mL/kg,胆红素换出率分别为(41.68±8.52)%、(50.22±13.14)%,换血时间分别为(85.60±18.66)、(118.22±24.81)min,两组胆红素换出率与换血时间比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。(2)两组患儿换血后白细胞(WBC)、血小板(PLT)计数、血清总胆红素(TBIL)、清蛋白、血钾、血钠、血氯、血钙、碳酸氢盐( $\text{HCO}_3^-$ )水平及 pH 值均低于换血前,红细胞(RBC)计数、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及血糖水平均高于换血前,差异均有统计学意义( $P<0.01$ ),其中双倍换血量组换血后血糖、PLT、TBIL 变化较单倍换血量组更大,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患儿换血相关不良事件发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 与双倍量换血相比,单倍量换血对内环境影响较小,用血量及人力消耗较少,能明显降低血清胆红素水平,具有较好的临床应用价值。

**[关键词]** 高胆红素血症,新生儿;单倍量换血;临床效果**[中图分类号]** R722.17**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)19-2618-03**Study on the efficacy of exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia with single or double volume\***Yang Lisha, Zheng Xianlan<sup>△</sup>, He Huayun, Chen Xinhong, Ao Sha, Li Zhuoneng

(the Second Ward, Diagnosis and Treatment Center of Neonate, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the clinical efficacy between single and double volume exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia, and to verify whether single volume exchange transfusion had advantages in maintaining homeostasis and reducing blood transfusion related complications. **Methods** Clinical materials of 86 neonates with neonatal hyperbilirubinemia who received blood exchange transfusion, from December 2013 to December 2014, in the diagnosis and treatment center of our hospital were retrospectively analyzed. Cases were divided into the single volume group (35 cases, with a blood volume 80—110 mL/kg) and double volume group (51 cases, with a blood volume 150—180 mL/kg) based on blood volume per kilogram of body weight. Comparisons of the homeostasis changes between pre-transfusion and post-transfusion were performed for each group, and the incidence rate of major adverse events were compared between the two groups. **Results** (1) In the single volume group and double volume group, the average blood exchange transfusion volumes were (98.16±10.75)mL/kg and (157.78±7.37)mL/kg, the exchange rate of bilirubin were (41.68±8.52)% and (50.22±13.14)%, and the average time for blood transfusion were (85.60±18.66)min and (118.22±24.81)min respectively, and there were statistically significant differences in the exchange rate of bilirubin and average time for blood transfusion between the two groups ( $P<0.05$ ). (2) Compared with pre-transfusion, WBC and platelet (PLT) count, levels of serum total bilirubin (TBIL), albumin, serum potassium, serum sodium, serum chlorine, serum calcium and  $\text{HCO}_3^-$ , and pH value were significantly decreased after blood exchange transfusion, while RBC count, PT, APTT and blood glucose were significantly increased in the two groups ( $P<0.01$ ). Moreover, the changes of blood glucose, PLT and TBIL in the double volume group were more significantly than those in the single volume group, there were statistically significant differences ( $P<0.05$ ). No statistically significant difference was found in the rate of major adverse events between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Compared with double blood exchange transfusion therapy, single volume exchange transfusion can significantly decrease plasmic bilirubin level with less change of homeostasis, less blood volume for transfusion and less human resources consumption, its value in clinical application is recognized.

**[Key words]** hyperbilirubinemia, neonatal; single volume exchange transfusion; clinical efficacy

换血疗法以迅速降低血清胆红素水平为目的,同时可减少体内的抗体和致敏红细胞,减轻溶血程度,是治疗重度高胆红素血症的主要手段之一,在胆红素脑病的防治中具有十分重要的意义。其中换血量是影响换血疗效的重要因素,有分析显示

换血量与换血后胆红素下降水平呈正相关<sup>[1]</sup>,同时也有报道认为,换血量大也是并发症发生率高的主要原因,减少换血量不仅可以取得较好的治疗效果,也可以减少并发症的发生<sup>[2]</sup>。但来自 Cochane 的系统评价表明,目前换血量的选择还缺乏足够

的循证依据,有待进一步研究<sup>[3]</sup>。为了解不同换血量下患儿的治疗效果,笔者回顾性分析了 2013 年 12 月至 2014 年 12 月于本科室行换血治疗的高胆红素血症患儿临床资料,旨在为安全、有效地开展该项技术提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 12 月至 2014 年 12 月于本院新生儿诊治中心行换血治疗的高胆红素血症患儿为研究对象,进行回顾性分析。纳入标准:(1)血清总胆红素(TBIL)达到或超过 2004 年美国儿科学会推荐的换血参考标准<sup>[4]</sup>;(2)住院期间接受换血治疗者;(3)胎龄大于或等于 35 周。排除标准:(1)换血前已有明显胆红素脑病表现者;(2)严重的全身感染或先天畸形者;(3)同一患者第 2 次换血的临床资料;(4)重要临床资料数据不全者。共 86 例患儿纳入本研究,男 47 例,女 39 例;平均胎龄(38.58±1.60)周;平均日龄(3.85±2.95)d;平均体质量(3.11±0.49)kg;引起高胆红素血症的原因:ABO 溶血 51 例(59.30%),RH 溶血 7 例(8.13%),G6-PD 缺陷 2 例(2.33%),其他原因 26 例(30.23%)。根据换血量将患儿分为两组,分别为单倍换血量组(35 例)和双倍换血量组(51 例)。本研究通过本院伦理委员会审批。两组性别、日龄、胎龄、体质量等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 换血治疗方法 参照新生儿高胆红素血症诊疗指南<sup>[5]</sup>,凡是达到换血指征的患儿常规进行术前沟通,待家属签字同意后予以换血治疗。血源选择按照指南执行,换血量以单倍 80~110 mL/kg、双倍 150~180 mL/kg 计算。所有病例均采用手动外周动静脉双管同步换血法,换血速度为 3~5 mL/min,换血前后均从动脉端抽取约 10 mL 血液检测胆红素、肝肾功能、血气、血糖、电解质等指标,换血过程中严密监测生命体征、面色、血氧饱和度等变化。换血完毕后入住重症监护室予以蓝光光疗、碱化血液、清蛋白输入等治疗措施。

1.2.2 观察指标 收集两组患儿的一般资料、血常规、肝功能、电解质、凝血功能、血气、血糖等内环境指标。比较以下内容:(1)两组患儿换血前后内环境的变化情况;(2)两组患儿换血前后内环境指标的变化幅度大小( $\Delta T = \text{换血前 } T - \text{换血后 } T$ );(3)不良事件发生率。不良事件定义:换血前不存在,换血中或换血后 7 d 内发生的与换血相关的任何一种并发症,包括

呼吸暂停或衰竭、急性肾衰竭、坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、休克、心力衰竭或心脏骤停、死亡等<sup>[6]</sup>。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行统计学描述和分析,计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov test 进行正态性检验,其中符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验,组内比较采用配对样本  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料以中位数及四分位间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验,组内比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料用频数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。均为双侧检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组换血治疗情况比较 86 例患儿平均换血量为(133.51±30.76) mL/kg,其中单倍换血量组为(98.16±10.75) mL/kg,双倍换血量组为(157.78±7.37) mL/kg;换血后患儿胆红素平均下降(232.00±110.19)  $\mu\text{mol/L}$ ,平均胆红素换出率为 46.75%,单倍换血量组与双倍换血量组胆红素换出率分别为(41.68±8.52)%、(50.22±13.14)%,比较差异有统计学意义( $t = -3.66, P = 0.00$ );单倍换血量组与双倍换血量组换血时间分别为(85.60±18.66)、(118.22±24.81) min,比较差异有统计学意义( $t = -6.60, P = 0.00$ );患儿平均住院时间为(9.07±3.69)d。86 例患儿中治愈出院 71 例,好转出院 15 例,无死亡病例。

2.2 两组换血前后各项内环境指标比较 换血前,两组患儿血清 TBIL 水平比较,差异有统计学意义( $t = -4.20, P = 0.00$ );其余各项内环境指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。组内分析显示:两组换血后白细胞(WBC)计数、血小板(PLT)计数、TBIL、清蛋白、血钾、血钠、血氯、血钙、碳酸氢盐( $\text{HCO}_3^-$ )水平及 pH 值均低于换血前,红细胞(RBC)计数、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血糖水平均高于换血前,差异均有统计学意义( $P<0.01$ );两组换血前后血红蛋白(Hb)与血乳酸(LAC)水平、动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ )、动脉血二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。组间分析显示:与单倍换血量组比较,双倍换血量组换血后 PLT、TBIL、血糖变化更大,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2;其余各项指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 1 两组换血前后各项内环境指标比较

观察指标	单倍换血量组( $n=35$ )		双倍换血量组( $n=51$ )	
	换血前	换血后	换血前	换血后
WBC( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )	14.92±5.39	9.09±3.40*	14.15±4.82	8.28±3.26*
RBC( $\bar{x} \pm s, \times 10^{12}/L$ )	3.95±0.94	4.92±0.59*	4.14±0.88	4.77±0.40*
PLT( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )	287.65±85.35	127.91±36.96*	303.08±110.36#	100.20±35.59*
Hb( $\bar{x} \pm s, g/L$ )	146.49±25.57	151.34±15.35	148.84±29.87	148.27±11.96
TBIL( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ )	407.57±103.11	235.19±59.67*	524.86±156.09#	251.95±78.67*
清蛋白( $\bar{x} \pm s, g/L$ )	35.58±3.79	22.43±3.90*	36.46±6.58	22.20±6.10*
血钾( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )	4.68±0.49	4.22±0.61*	4.63±0.50	4.11±0.79*
血钠( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )	140.75±3.42	133.91±4.10*	141.54±3.11	134.13±3.32*
血氯( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )	106.43±3.24	104.83±4.48*	105.76±3.25	102.78±4.41*
血钙( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )	2.22±0.22	2.08±0.31*	2.25±0.30	2.15±0.26*
pH( $\bar{x} \pm s$ )	7.43±0.06	7.35±0.06*	7.43±0.05	7.34±0.04*
$\text{PaO}_2$ ( $\bar{x} \pm s, \text{mm Hg}$ )	76.55±24.95	83.18±22.90	81.49±21.61	86.90±22.05
$\text{PaCO}_2$ ( $\bar{x} \pm s, \text{mm Hg}$ )	33.07±7.71	34.45±6.77	35.99±6.35	35.32±5.75

续表 1 两组换血前后各项内环境指标比较

观察指标	单倍换血量组(n=35)		双倍换血量组(n=51)	
	换血前	换血后	换血前	换血后
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	22.02±4.61	19.16±4.07*	23.93±3.62	19.19±3.11*
血糖( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	5.80±1.48	8.40±1.64*	6.09±1.48	9.66±1.90*
LAC[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mmol/L]	2.51(1.60,3.30)	2.59(1.70,3.30)	2.28(1.40,2.70)	2.62(1.70,3.60)
PT[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),s]	14.66(12.70,15.90)	16.78(14.90,17.30)*	14.37(12.50,15.25)	16.78(14.90,17.90)*
APTT[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),s]	52.12(40.50,61.90)	109.92(64.30,128.80)*	52.45(38.55,60.90)	110.65(62.00,134.60)*

\*:P<0.01,与同组换血前比较;#:P<0.05,与单倍换血量组换血前比较

表 2 两组换血前后内环境指标变化值比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	△PLT( $\times 10^9/L$ )	△TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	△血糖(mmol/L)
单倍换血量组	35	159.74±62.82	172.38±63.69	-(2.60±1.43)
双倍换血量组	51	202.88±98.15	272.91±116.99	-(3.57±1.87)
t/Z		-2.43	-5.13	2.57
P		0.02	0.00	0.01

**2.3 换血相关不良事件** 所有换血相关不良事件均发生在换血后,共计 11 例,发生率为 12.79%。其中单倍换血量组 3 例,不良事件发生率为 8.57%,均为呼吸暂停;双倍换血量组 7 例,不良事件发生率为 13.72%,其中呼吸暂停 4 例,NEC 2 例、心力衰竭 1 例。两组不良事件发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。

### 3 讨论

**3.1 单、双倍血量换血效果分析** 本研究中单倍换血量组与双倍换血量组患儿胆红素换出率分别为(41.68±8.52)%、(50.22±13.14)%,且双倍换血后胆红素下降更明显,提示胆红素下降程度与换血量可能呈正相关,但是二者不呈比例增加,单倍换血后患儿胆红素下降亦显著,可达到较好的治疗效果。另外,无论采用单倍量还是双倍量换血,换血后内环境改变的危险均存在,主要表现为 WBC、PLT 减少、低蛋白血症、低血钾、低血钠、低血氯、低血钙、高血糖及代谢性酸中毒,与相关报道相同<sup>[7]</sup>。但采用单倍量换血后 PLT、血糖的改变较双倍量换血小,提示该两项指标的变化受换血量的影响较大,分析原因:(1)换血时主要选择 RBC 悬液与血浆适宜配比的混合血,其中 PLT 浓度甚微;(2)目前 RBC 悬液主要采用枸橼酸右旋葡萄糖作为保养液<sup>[8]</sup>,其中血糖浓度在储存当天为(27.10±2.01)mmol/L,储存 35 d 后仍达到(16.61±3.99)mmol/L<sup>[9]</sup>,远远大于人体血糖的生理水平,换血量越大时,对机体血糖水平的影响更大。虽然这种内环境变化大多是暂时、可逆的<sup>[10]</sup>,然而对于高危患儿或早产儿而言,却是一次大的应激,短时间内很难通过自我调节改善换血所致的内环境失衡,从而导致不可逆的损伤,甚至死亡<sup>[11]</sup>。因此,尝试通过减少换血量改善换血对内环境的影响具有一定的意义。另外,本研究中换血相关严重不良事件的发生率为 12.79%,高于报道水平<sup>[12]</sup>,提示换血风险较高,故为保障患者安全,有必要对换血疗法的开展进行规范管理,建立操作护士准入制度,加强操作培训及考核,健全资质审批制度,最大限度地降低换血风险。两组患儿换血后不良事件发生率无明显差异,分析原因:(1)样本量较少;(2)未对其远期疗效加以随访评价,故换血量对换血后不良事件发生率的影响及远期疗效还有待进一步研究。

**3.2 单倍血量换血效益分析** 新生儿处于生长发育的特殊阶段,循环、免疫、呼吸等多个系统发育不成熟,造血系统更因胎

龄、日龄、出生体质量不同而变化,导致新生儿在输血治疗中不确定性因素增加<sup>[13]</sup>。本研究中两组单倍换血两组与双倍换血量组患儿的换血量分别为(98.16±10.75)、(157.78±7.37)mL/kg,采用单倍换血时用量明显减少,减少输血量不仅可以减少输血不良反应的发生概率,还可以减少血液传播疾病的发生风险,使新生儿换血治疗更加个性化、科学、合理、安全、有效。此外,单倍换血量组的换血时间为(85.60±18.66)min,明显低于双倍换血量组的(118.22±24.81)min。换血治疗大多属于急诊操作,常需进行换血人员的临时调配,一般由两名护理人员共同完成,采用单倍血量换血时由于减少输血的中间环节,使得换血流程更加简洁,单人即可完成,明显减少了人力成本的消耗,具有较好的成本效益。

综上所述,与双倍量换血相比,单倍量换血对内环境影响较小,用量及人力消耗较少,亦能明显降低血清胆红素水平,具有较好的临床应用价值。

### 参考文献

- [1] 龙丽华,李禄全,余加林,等.影响换血疗法治疗新生儿高胆红素血症疗效及不良事件发生的多因素分析[J].中华实用儿科临床杂志,2011,26(14):1096-1098.
- [2] 张慧,李贵南,胡月圆,等.单双倍量换血治疗新生儿高胆红素血症疗效的比较分析[J].中国新生儿科杂志,2010,25(3):170-171.
- [3] Thayyil S, Milligan DW. Single versus double volume exchange transfusion in jaundiced newborn infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): CD004592.
- [4] American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation[J]. Pediatrics, 2004, 114(1): 297-316.
- [5] 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.
- [6] 李慧慧,何华云,刘开珍,等.换血疗法治疗急性胆红素脑病的成本效益分析[J].重庆医学,2013,42(31):3728-3731.
- [7] 雷凤华.新生儿高胆红素血症换血疗法不良反应的分析[D].广州:南方医科大学,2013.
- [8] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011:305.
- [9] 尤兆雄,隋素琴,张瑞君,等.去白细胞悬浮红细胞在保存期内生化指标的变化[J].中国临床研究,2015,28(3):301-302.
- [10] Hakan NA, Zenciroglu A, Aydin M, et al. (下转第 2623 页)

躁或嗜睡,明显发绀,面色苍白或发灰,少吃,肺部闻及干湿罗音,胸部 X 线片可见斑片状浸润影,通过持续气道正压通气,对症、抗感染等治疗均治愈;14 例(26.9%)仅表现为暂时性呼吸过快,面罩给氧后均在 3 d 内好转出院。ICP 组发生不同程度肺损伤的患儿 35 例(67.3%),而对照组仅 3 例(5.8%)出现新生儿肺炎,6 例(11.5%)暂时性呼吸过快,对照组不同程度肺损伤共 9 例(17.3%);两组肺损伤发生率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

孕妇血清 TBA 水平越高,胎儿羊水 TBA 水平也相应升高,同时新生儿肺损伤发生率也相应增加<sup>[5,10]</sup>。当产妇血清 TBA 水平高于 40  $\mu\text{mol/L}$  时,血清胆汁酸每增加 1  $\mu\text{mol/L}$ ,胎儿发生早产、窒息和羊水胎粪污染的概率就增加 1%~2%<sup>[11]</sup>。通过孕妇血清 TBA 水平与新生儿肺损伤程度的箱型图可以看出趋势,肺损伤的程度越重,TBA 水平就越高。本研究结果与相关报道中胆汁酸水平升高为胎儿肺损伤的独立危险性因素一致,胎肺在高 TBA 的环境下暴露时间越久,肺组织损伤的程度就越重<sup>[12]</sup>。本研究中发生 NRDS 的 2 例新生儿,1 例暴露时间长达 57 d,另 1 例暴露时间仅为 28 d,但其母亲孕期血清 TBA 水平高达 129.21  $\mu\text{mol/L}$ ,提示在过高的胆汁酸环境下,即使较短的暴露时间,也可能对胎肺产生快速、严重的损伤。

有文献报道,当孕妇存在胆汁酸转运体基因突变时,其对胆汁酸的敏感性会增加<sup>[1]</sup>,因此单纯的血清 TBA 水平不能代表对胎儿造成的损伤程度;而且有效治疗 ICP 孕妇的并发症,降低孕妇血清胆汁酸水平,能否改善胎儿的不良结局仍不清楚<sup>[13-14]</sup>,说明造成肺损伤的原因是 ICP 更为复杂的综合病理结果,而不是单纯的孕妇高血清 TBA 及持续时间。Rook 等<sup>[15]</sup>对 101 例 ICP 孕妇及新生儿相关情况进行回顾性统计分析,发现孕妇的血清 TBA 与 ICP 导致的新生儿并发症之间并无相关性。

综上所述,ICP 孕妇的新生儿肺损伤发生率高于非 ICP 孕妇,且新生儿肺损伤程度与孕妇血清 TBA 水平及高 TBA 暴露时间均有相关性。但本研究亦局限于临床症状的分析,更深入的病理改变及复杂的分子机制仍需进一步研究。

## 参考文献

- [1] Zhang Y, Li F, Wang Y, et al. Maternal bile acid transporter deficiency promotes neonatal demise[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8186.
- [2] 乐杰. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 73-74.
- [3] Zecca E, Costa S, Lauriola V, et al. Bile acid pneumonia: a "new" form of neonatal respiratory distress syndrome? [J]. *Pediatrics*, 2004, 114(1): 269-272.
- [4] Zecca E, De Luca D, Baroni S, et al. Bile acid induced lung injury in newborn infants; a bronchoalveolar lavage fluid study[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(1): e146-e149.
- [5] 彭珠芸, 俞丽丽, 郑英如, 等. 妊娠肝内胆胆汁淤积综合征相关新生儿肺损伤的危险因素分析[J]. *第三军医大学学报*, 2012, 34(2): 134-136.
- [6] Rezaei S, Lam J, Henderson CE, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(1): 1-7.
- [7] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates[J]. *Hepatology*, 2004, 40(2): 467-474.
- [8] Herraiz E, Lozano E, Poli E, et al. Role of macrophages in bile acid-induced inflammatory response of fetal lung during maternal cholestasis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(4): 359-372.
- [9] Zecca E, De Luca D, Marras M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(5): 1669-1672.
- [10] Garcia-Flores J, Cañamares M, Cruceyra M, et al. Clinical value of maternal bile acid quantification in intrahepatic cholestasis of pregnancy as an adverse perinatal outcome predictor [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2015, 79(4): 222-228.
- [11] Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes; a prospective population-based case-control study [J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1482-1491.
- [12] Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, et al. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2009, 280(6): 975-979.
- [13] Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(6): 1492-1501.
- [14] Chappell LC, Gurung V, Seed PT, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semirandomised clinical trial [J]. *BMJ*, 2012, 344: e3799.
- [15] Rook M, Vargas J, Caughey A, et al. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e28343.

(收稿日期:2017-02-25 修回日期:2017-04-30)

(上接第 2620 页)

Exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: an 8-year single center experience at a tertiary neonatal intensive care unit in Turkey[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(13): 1537-1541.

- [11] Chitty HE, Ziegler N, Savoia H, et al. Neonatal exchange transfusions in the 21st century: a single hospital study [J]. *J Paediatr Child Health*, 2013, 49(10): 825-832.
- [12] Malla T, Singh S, Poudyal P, et al. A prospective study on exchange transfusion in neonatal unconjugated hyperbilirubinemia—in a tertiary care hospital, Nepal[J]. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2015, 13(50): 102-108.
- [13] 张长虹. 新生儿输血进展与输血安全[J]. *中国输血杂志*, 2010, 23(7): 491-494.

(收稿日期:2017-02-17 修回日期:2017-04-22)