

究,检测相关基因的单体型和了解基因-环境协同治病的可能及机制,为冠心病的防治提供新的策略。

#### 参考文献:

- [1] Brilakis ES, Khera A, Mcguire DK, et al. Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels: observations from the Dallas Heart Study[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 199(1): 110-115.
- [2] Bhatti S, Hakeem A, Cilingiroglu M. Lp-PLA(2) as a marker of cardiovascular diseases[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2010, 12(2): 140-144.
- [3] Rubinstein A, Izkhakov E. Lipoprotein associated phospholipase A2[J]. *Harefuah*, 2011, 150(2): 136-140.
- [4] Madjid M, Willerson JT. Inflammatory markers in coronary heart disease[J]. *Br Med Bull*, 2011, 100(18): 23-38.
- [5] Ferguson JF, Hinkle CC, Mehta NN, et al. Translational studies of lipoprotein-associated phospholipase A? in inflammation and atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(8): 764-772.
- [6] Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Decreased circulating lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 907-912.
- [7] Hu MM, Zhang J, Wang WY, et al. The inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 exerts beneficial effects against atherosclerosis in LDLr-deficient mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(10): 1253-1258.
- [8] Vittos O, Toana B, Vittos A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2(Lp-PLA2): a review of its role and significance as a cardiovascular biomarker[J]. *Biomarkers*, 2012, 17(4): 289-302.
- [9] Grallert H, Dupuis J, Bis JC, et al. Eight genetic loci associated with variation in lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity and coronary heart disease: meta-analysis of genome-wide association studies from five community-based studies[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(2): 238-251.
- [10] Tselepis AF, Rizzo M, Goudevenos IA. Therapeutic modulation of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2)[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(33): 3656-3661.
- [11] Sutton BS, Crosslin DR, Shah SH, et al. Comprehensive genetic analysis of the platelet activating factor acetylhydrolase(PLA2G7) gene and cardiovascular disease in case-control and family datasets[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(9): 1318-1328.
- [12] Hoffmann MM, Winkler K, Renner W, et al. Genetic variants and haplotypes of lipoprotein associated phospholipase A2 and their influence on cardiovascular disease (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study)[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(1): 41-48.
- [13] Jang Y, Waterworth D, Lee JE, et al. Carriage of the V279F null allele within the gene encoding Lp-PLA? is protective from coronary artery disease in South Korean males[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18208.
- [14] Zheng GH, Chen HY, Xiong SQ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 gene V279F polymorphisms and coronary heart disease: a meta-analysis[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(6): 4089-4099.
- [15] Li L, Qi L, Lv N, et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 gene polymorphism and coronary artery disease in the Chinese Han population[J]. *Ann Hum Genet*, 2011, 75(5): 605-611.
- [16] Xiong Z, Zhu C, Qian X, et al. Predictors of clinical SYNTAX score in coronary artery disease: serum uric acid, smoking, and Framingham risk stratification[J]. *J Invasive Cardiol*, 2011, 23(12): 501-504.
- [17] An X, Yu D, Zhang R, et al. Insulin resistance predicts progression of de novo atherosclerotic plaques in patients with coronary heart disease: a one-year follow-up study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11(11): 71.
- [18] Karbowska J, Kochan Z. Leptin as a mediator between obesity and cardiac dysfunction[J]. *Postepy Hig Med Dosw(Online)*, 2012(66): 267-274.
- [19] Müller II, Müller KA, Schönleber H, et al. Macrophage migration inhibitory factor is enhanced in acute coronary syndromes and is associated with the inflammatory response[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38376.

(收稿日期:2012-09-08 修回日期:2013-02-22)

#### · 综 述 ·

## 母乳性黄疸发病机制研究进展

杨英莲 综述, 陈贻骥 审校

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心, 重庆 400014)

**关键词:** 母乳性黄疸; 发病机制; 研究进展

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2013. 14. 037

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2013)14-1659-03

1963年Newman等<sup>[1]</sup>首先报道11例母乳喂养儿发生迁延性黄疸,1964年Arias等<sup>[2]</sup>又报道2例,以后的报道逐年增多。其发生率20世纪60年代早期文献报道仅为1%~2%。

随着对母乳性黄疸(breast milk jaundice, BMJ)认识及警觉性的提高,以及母乳喂养的普及,该病的发生率呈逐年上升的趋势<sup>[3]</sup>。刘霞等<sup>[4]</sup>对足月新生儿高胆红素血症的发生因素、治疗

方法及预后情况的研究,发现导致足月新生儿高胆红素血症的首要因素为感染,其次是 ABO 溶血、围产因素等。有学者在对高胆红素血症的病因分析中发现母乳喂养占第 2 位。BMJ 的发病机制目前尚不明确,本文将国内外文献研究报道的 BMJ 的发病机制综述如下。

## 1 BMJ 的定义与分型

BMJ 是指发生在健康母乳喂养儿中(多为足月儿)的以未结合胆红素(UCB)为主的高胆红素血症,而其他方面正常,可分早发型和迟发型两种类型,早发型 BMJ 于生后 2~3 d 出现,达峰时间为生后 4~7 d。与生理性黄疸相似,但不随生理性黄疸消退而消退。迟发型 BMJ 多于生后开始母乳喂养后 6~9 d 出现,达峰时间为 14~21 d,可持续 6~12 周<sup>[5]</sup>。

## 2 BMJ 的发病机制

40 多年来人们对 BMJ 的病因及发病机制进行了大量研究,通过不同的学说,经历了从建立到推翻的反复认识过程,至今尚无突破性的进展。根据新生儿黄疸的发生机制,可以推测新生儿 BMJ 与母乳本身的成分及与母乳喂养新生儿自身存在的原因有关(如新生儿胃肠道功能及肝脏内胆红素代谢中某些酶的异常)。开始的激素学说及脂肪酸学说已被否定,目前认为,BMJ 的发病机制主要是新生儿胆红素肠肝循环增加和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UDPGT)活性异常等学说。

### 2.1 新生儿肠肝循环增加学说

#### 2.1.1 母乳成分引起的肠肝循环增加学说

**2.1.1.1  $\beta$ -葡萄糖醛酸酐酶( $\beta$ -GD)**  $\beta$ -GD 是一种溶酶体性水解酶,新生儿小肠内  $\beta$ -GD 极为丰富,它来自:(1)母乳中  $\beta$ -GD 通过哺乳给新生儿;(2)新生儿自身产生,妊娠 6~8 周的胎儿就能产生  $\beta$ -GD;(3)新生儿正常肠道菌群建立后即能产生细菌性  $\beta$ -GD。新生儿  $\beta$ -GD 主要来自母乳,后者产量较少。新生儿小肠中  $\beta$ -GD 多且活性高,为成人的 10 倍。 $\beta$ -GD 能分解胆红素-葡萄糖醛酸酯链,产生 UCB,后者是一种脂溶性非极性物质,易从小肠吸收进入肠肝循环,使血清中 UCB 增加引起黄疸。这是目前大多数学者认可的观点,1999 年周晓光等<sup>[6]</sup>的研究也提示新生儿肠道内  $\beta$ -GD 主要来自母乳,并与 BMJ 存在相关性。2005 年 Gourley 等<sup>[7]</sup>通过给新生儿喂养  $\beta$ -GD 抑制剂检测患儿血清 UCB 及粪便胆红素排除的情况,也得到了相似的结论。但是,2001 年朴梅花等<sup>[8]</sup>的研究认为  $\beta$ -GD 活性在 BMJ 的发病机制中不是惟一或主要的原因,然而,2007 年姚从月等<sup>[9]</sup>进行了一项与其相似的研究,但样本量更大,则得出了  $\beta$ -GD 活性在 BMJ 的发病机制中起重要作用的结论。

**2.1.1.2 胃肠激素引起的肠肝循环增加学说** 近年来,罹患黄疸的新生儿血中胃肠激素的变化已引起人们的重视,且母乳中胃肠激素的研究亦有报道。胃肠激素能促进消化器官的生长发育,常作为新生儿消化系统成熟度的指标,主要包括胃动素(motilin, MOT)、胃泌素(gastrin, GAS)、生长抑素(somatostatin, SS)等。MOT 由小肠的 M 细胞分泌,可以控制正常胃肠活动,降低食道括约肌的张力,加强胃底和胃窦的蠕动,调节小肠转送内容物的时间。GAS 是由胃窦部和十二指肠近端黏膜中的 G 细胞分泌,具有刺激胃肠运动、胃窦收缩和消化道黏膜生长等作用。MOT 和 GAS 两种激素均可促进胃肠蠕动,促进食物顺利通过肠道并及时排泄,减少胆红素的重吸收,减轻黄疸的症状。相反 SS 具有的生物学作用之一是能抑制 MOT、GAS 等消化道激素的分泌及胃蠕动和胆囊收缩。Berseth 等<sup>[10]</sup>报道初乳中胃肠激素明显高于成熟乳,且认为母乳中大量的外源性胃肠激素是母乳喂养儿血中 MOT、GAS 及其他

多种胃肠激素水平明显升高的重要原因之一,并推测乳汁中 GAS 在新生儿体内可能起到与内源性 GAS 相同的作用。田鸾英等<sup>[11]</sup>研究认为,高胆红素血症患儿血中 MOT、GAS 水平明显低于正常对照组,且黄萍等<sup>[12]</sup>提出新生儿体内 SS 与 MOT、GAS 是一种天然平衡的关系。因此,母乳中 MOT、GAS 偏低,SS 偏高导致外源性 MOT、GAS 的摄入减少,以及 SS 的摄入增多可能是胃肠蠕动减弱,UCB 在肠道内停留时间长,引起肠肝循环增加,从而导致高胆红素血症的原因。

**2.1.1.3 肠道菌群引起的肠肝循环增加学说** 肠道菌群中的乳酸杆菌、肠球菌等的主要作用是转化结合胆红素(CB)为尿胆原及其氧化物。产生的尿胆原及其氧化物,大部分可随粪便排除,小部分在结肠黏膜内重吸收,再经肾脏排泄或经门静脉至肝脏,后者即胆红素的肠肝循环。母乳喂养儿肠道中的双歧杆菌占绝对优势,这点区别于人工喂养儿和成人的肠道菌群<sup>[13]</sup>,但其恰恰缺乏转化 CB 为尿胆原的菌群。又因为新生儿小肠中  $\beta$ -GD 多且活性高,这就可以造成胆红素的肠肝循环增加,发生高胆红素血症。母乳喂养儿胆红素的肠肝循环增加,除上述三方面的原因外,有研究发现某些特殊的脂肪酸和胆固醇在 BMJ 婴儿的母乳中水平高,前者破坏脂肪小体的稳定性,使母乳中的脂蛋白酶直接作用于其内部的三酰甘油,后者是脂蛋白酶的激活剂,能协同脂蛋白酶水解三酰甘油,结果游离脂肪酸增加,自由脂肪酸可竞争性抑制 UCB 与肠道中蛋白质结合,使游离 UCB 增加,排除延迟,经肠肝循环回吸收增加。但是缺乏相似的实验研究来证明该观点,有待于进一步研究。Kumral 等<sup>[14]</sup>研究发现母乳中的表皮生长因子也是引起 BMJ 的一个重要因素,但具体发病机制目前尚不清楚。

#### 2.1.2 喂养方式引起的肠肝循环增加学说

**2.1.2.1 哺乳频率引起的肠肝循环增加学说** 新生儿血液中胆红素被肝细胞摄取后,在肝脏中合成 CB,随胆汁分泌入小肠。CB 是极性化合物,基本不被小肠吸收。哺乳时,通过吸吮-胃结肠反射间接增加肠蠕动,使肠内容物停留时间短,CB 排出增多。当哺乳频率低,胎便排泄延迟,使得小肠中的 CB 被  $\beta$ -GD 水解成游离 UCB<sup>[15]</sup>,UCB 通过肠黏膜吸收入血致 BMJ 发生。但是,Yamauchi 等<sup>[16]</sup>的研究否定了该学说。因此,哺乳频率引起的肠肝循环增加,有待于进一步大样本的、重复性好的随机对照试验研究。

**2.1.2.2 开奶延迟引起的肠肝循环增加学说** 开奶延迟可导致热卡摄入不足,通过肠蠕动减少机制,使 CB 排泄减少。也有研究表明,开奶延迟使得酶活性降低,影响了胆红素的合成代谢,如果 24 h 没有热卡摄入,即使摄入足够的水分,也可导致血清 UCB 的升高<sup>[17]</sup>。

**2.2 UDPGT 活性异常学说** UDPGT 是胆红素在肝脏代谢过程中的一种主要酶,UCB 进入肝细胞后,与 Y、Z 蛋白结合在滑面内质网内,主要通过 UDPGT 的催化,生成水溶性、不能透过半透膜的 CB,经胆汁排泄至肠道。若 UDPGT 的活性发生变化,导致肝脏内 UCB 不能转化为 CB 随胆汁排至肠道,可导致血中 UCB 升高,引起高 UCB 血症。

**2.2.1 巨细胞病毒(CMV)感染抑制 UDPGT 的活性** 摄入带 CMV 的母乳是新生儿围生期 CMV 感染的重要途径。足月儿围生期 CMV 感染常呈自限性经过,多数无症状,这正符合 BMJ 患儿的一般情况良好这一临床表现。刘敬等<sup>[18]</sup>发现,32.3%(11/34 例)的 BMJ 患儿尿沉渣中找到典型巨细胞包涵体细胞。认为 CMV 感染可能是 BMJ 尤其迟发型 BMJ 的一个重要原因,推测 CMV 感染引起 BMJ 的机制,可能是 CMV 感染抑制了新生儿肝脏 UDPGT 的活性,使 UCB 不能转化为

CB,从而引起高 UCB 血症。但该研究未设对照组,需作进一步探讨。

**2.2.2 UDPGT 基因突变** Maruo 等<sup>[19]</sup>报道,BMJ 的发生与患儿的 UDPGT 基因发生突变有关。尿苷葡萄糖醛基转移酶(UGT)基因编码区出现突变,可导致 UGT 的结构异常,从而使酶催化结合反应能力降低或缺失。傅雯萍等<sup>[20]</sup>研究发现,存在 UGT1A1 G71R 突变的 BMJ 患儿的血清胆红素水平明显高于无此突变的 BMJ 患儿,说明 UGT1A1 G71R 突变基因的存在,在 BMJ 发生中有促进作用。而 Muslu 等<sup>[21]</sup>研究发现 UGT1A1 基因启动子区域的多态性并不是新生儿黄疸的一个高危因素。因此,UGT1A1 基因导致 BMJ 的具体突变位点,尚待于进一步研究。

**2.3 胆汁淤积学说** 胆汁酸(bile acid,TBA)在肝脏中由胆固醇合成,随胆汁分泌至肠道,经肠道细菌分解后由小肠吸收,经门静脉入肝,被肝细胞摄取,少量进入血循环,TBA 测定不但能反映肝细胞合成、摄取、分泌功能,而且与胆道排泄功能有关。谷氨酰胺转肽酶(glutamyl transpeptidase,GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)均来源于肝脏,常作为胆道及肝脏疾病的指标之一。血清中 TBA、GGT 和 ALP 的升高,常常提示存在肝内、外胆道的阻塞和胆汁排泄障碍。2011 年肖红梅<sup>[22]</sup>研究发现,BMJ 患儿 TBA、GGT 和 ALP 均升高,与对照组比较有明显差异( $P < 0.05$ ),提示 BMJ 患儿存在胆汁淤积,胆汁排泄障碍可能是 BMJ 的原因之一。目前,临床上疏肝利胆药物(茵栀黄等)治疗 BMJ 疗效显著,间接证实了该观点。

**2.4 遗传因素** Monaghan 等<sup>[23]</sup>研究发现,某些母乳喂养的婴儿在生后 28 d 血清胆红素浓度仍超过  $100 \mu\text{mol/L}$ ,这可能与某些良性遗传性疾病的遗传基因有关,如 Crigler-Najjar 和 Gilbert's 综合征。家族成员中有的仅表现为轻度 CB 增高,而有这种家族史的婴儿,其 BMJ 的发病率为 13.9%。

### 3 展 望

多数学者认为,BMJ 并不影响患儿生长发育,预后良好,但也有报道认为,BMJ 有导致轻微神经系统损害的可能性。目前 BMJ 的发病机制尚不明确,而且缺乏确诊的实验室检测手段,只能将各种引起新生儿黄疸的病因(如母婴胎型不合所致的溶血症,G-6-PD 缺陷症,败血症,窒息,头颅血肿等)进行鉴别,更需将先天性甲状腺功能减退,半乳糖血症及 Gilbert's 综合征等少见病进行逐一排除后,才能作出 BMJ 临床诊断,或者进行试验性诊断。治疗上学者的意见也不一致。有待于进一步的试验及临床研究,明确 BMJ 的发病机制,做到早诊断、早预防,防止 BMJ 对患儿可能造成的神经系统损害。

### 参考文献:

[1] Newman AJ, Cross S. Hyperbilirubinemia in breast-fed infants[J]. *Pediatrics*, 1963, 32(6):995-1001.

[2] Arias IM, Gartner LM, Seifter S, et al. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3(α), 20(β)-diol, in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro[J]. *J Clin Invest*, 1964(43):2037-2047.

[3] 邓长柏, 朱萍. 新生儿高间接胆红素血症病因及临床分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2001, 3(1):86-87.

[4] 刘霞, 黄磊, 赵洪宁, 等. 169 例足月新生儿高胆红素血症分析[J]. *中国妇幼保健*, 2008, 23(32):4587-4589.

[5] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 邱小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京:

人民卫生出版社, 2011:277-279.

[6] 周晓光, 杨杰. β-葡萄糖醛酸苷酶测定对新生儿母乳性黄疸的诊断价值[J]. *中华儿科杂志*, 1999, 2(1):39-41.

[7] Gourley GR, Li Z, Kreamer BL, et al. A controlled, randomized, double-blind trial of prophylaxis against jaundice among breastfed newborns[J]. *Pediatrics*, 2005, 116(2):385-391.

[8] 朴梅花, 李在玲, 李莉, 等. β-葡萄糖醛酸苷酶与母乳性黄疸关系的观察[J]. *中华儿科学杂志*, 2001, 39(6):327-329.

[9] 姚丛月, 李华, 徐佳焱, 等. β-葡萄糖醛酸苷酶测定在母乳性黄疸诊断中的价值[J]. *蚌埠医学院学报*, 2007, 32(6):688-690.

[10] Berseth CL, Michener SR, Nordyke CK, et al. Postpartum changes in pattern of gastrointestinal regulatory peptides in human milk[J]. *Am J Clin Nutr*, 1990, 51(6):985-990.

[11] 田鸾英, 张水堂. 新生儿黄疸与胃肠激素水平观察[J]. *中国当代儿科杂志*, 2002, 4(6):487-488.

[12] 黄萍, 吴伟, 吴圣楣, 等. 母乳中生长抑素的测定及其意义的探讨[J]. *临床儿科杂志*, 2000, 18(1):41-43.

[13] 张琳, 梁庆红. 新生儿肠道微生态学现状[J]. *中国实用儿科杂志*, 2000, 15(12):761-762.

[14] Kumral A, Ozkan H, Duman N, et al. Breast milk jaundice correlates with high levels of epidermal growth factor[J]. *Pediatr Res*, 2009, 66(2):218-221.

[15] Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns[J]. *Pediatrics*, 1995, 96(4 Pt 1):730-733.

[16] Yamauchi Y, Yamanouchi I. Breast-feeding frequency during the first 24 hours after birth in full-term neonates[J]. *Pediatrics*, 1990, 86(2):171-175.

[17] 焦亚萍. 剖宫产后母乳喂养失败原因分析及护理对策[J]. *医学理论与实践*, 2004, 17(8):958-960.

[18] 刘敬, 王威颖. 新生儿巨细胞病毒感染与迟发型母乳性黄疸[J]. *医学理论与实践*, 1994, 7(5):9-10.

[19] Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, et al. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism[J]. *Pediatrics*, 1999, 103(6 Pt 1):1224-1227.

[20] 傅雯萍, 吴彬彬, 王恒. UGT1A1 G71R 基因多态性对母乳性黄疸程度的影响[J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(3):255-257.

[21] Muslu N, Turhan AB, Eskandari G, et al. The frequency of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoter region (TA)<sub>7</sub> polymorphism in newborns and its relation with jaundice[J]. *J Trop Pediatr*, 2007, 53(1):64-68.

[22] 肖红梅. 迟发型母乳性黄疸的诊治分析[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(29):58-59.

[23] Monaghan G, Mclellan A, Mcgeehan A, et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn[J]. *J Pediatr*, 1999, 134(4):441-446.