临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.004136

不同程度高胆红素血症新生儿B/A水平差异及对胆红素脑病的预测价值

毕晓娜，王　雪，冯向春，陈惠兰
（青岛大学附属妇女儿童医院新生儿科，青岛　266000）

【摘　要】目的：探究不同程度高胆红素血症（hyperbilirubinemia，HB）新生儿总胆红素/白蛋白比值（total bilirubin to albumin ratio，B/A）水平差异，并评估其对胆红素脑病的预测价值，以期为临床风险分层提供参考。**方法：**选取2020年3月至2025年2月青岛大学附属妇女儿童医院收治的HB新生儿1 571例为研究对象，根据HB程度分为轻度组（n=608）、重度组（n=436）、极重度组（n=527）。比较3组患儿临床资料，采用多元线性回归分析B/A与肝功能指标的关系，采用受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve，ROC）分析B/A对HB疾病进展的预测效能。另根据是否并发胆红素脑病分为病例组（合并胆红素脑病，n=296）和对照组（无胆红素脑病，n=1 275）。分析HB并发胆红素脑病的影响因素。采用Bootstrap法分析HB程度对B/A与胆红素脑病的中介效应，构建限制性立方样条模型（restricted cubic spline，RCS）分析不同HB程度下B/A与胆红素脑病的剂量反应关系。**结果：**3组患儿在新生儿行为神经测定量表（neonatal behavioral neurological assessment，NBNA）评分、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、γ-谷氨酰转移酶（γ-glutamyltransferase，GGT）、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）、B/A、高敏C反应蛋白（hypersensitive C-reactiveprotein，hs-CRP）、神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase，NSE）、神经肽Y（neuropeptide Y，NPY）、肌酸激酶同工酶（creatine kinase isoenzyme，CK-MB）、红细胞比容（hematocrit，HCT）、血清总胆红素（total serum bilirubin，TSB）方面差异有统计学意义（P<0.05）。多元线性回归分析显示，患儿B/A水平与ALT、AST、GGT、LDH水平均呈正相关（P<0.05）。ROC曲线分析显示，B/A水平对轻度HB新生儿发展成重度/极重度的曲线下面积（area under the curve，AUC）为0.714，灵敏度为0.698，特异度为0.705；在轻度/重度HB发展成极重度HB的预测中，B/A的AUC为0.882，灵敏度为0.861，特异度为0.879，各项效能指标均高于TSB，预测价值更优（均P<0.001）。NBNA评分、ALT、AST、B/A、HB程度、hs-CRP、NSE、NPY、CK-MB、HCT是HB患儿并发胆红素脑病的影响因素（P<0.05）。中介效应分析显示，95%CI为0.549~1.328，提示HB程度在B/A与并发胆红素脑病之间存在完全中介效应。RCS分析显示，B/A与不同HB程度下的胆红素脑病之间存在非线性剂量反应关系（P<0.05）。不同HB程度下，随着B/A水平上升，胆红素脑病发生风险呈增加趋势。**结论：**不同程度HB患儿B/A水平存在差异，B/A对胆红素脑病具有预测价值且与HB程度存在完全中介效应，二者呈非线性剂量反应关系。

【关键词】高胆红素血症；新生儿；总胆红素；白蛋白；胆红素脑病
【中图分类号】R722.1　　**【文献标志码】**A

Differences in B/A levels among neonates with different degrees of hyperbilirubinemia and the predictive value of B/A for bilirubin encephalopathy

Bi Xiaona，Wang Xue，Feng Xiangchun，Chen Huilan
（*Department of Neonatology，Women and Children's Hospital Affiliated to Qingdao University*）

【Abstract】*Objective*：To explore the differences in the total bilirubin to albumin ratio（B/A）levels of neonates with different degrees of hyperbilirubinemia（HB），evaluate the predictive value of B/A for bilirubin encephalopathy，and provide a reference for clinical risk stratification. ***Methods*：**A total of 1571 newborns with HB admitted to Women and Children's Hospital Affiliated to Qingdao University between March 2020 and February 2025 were selected as the subjects and divided into the mild group（n=608），the severe group（n=436），and the extremely severe group（n=527）according to the degree of HB. The clinical data of the three groups of children were compared. The relationships between B/A and liver function indicators were analyzed by multiple linear regression. The predictive efficacy of B/A for the progression of HB was analyzed by receiver operating characteristic curves. In addition，they were divided into the case group（with bilirubin encephalopathy，n=296）and the control

作者介绍：毕晓娜，Email：bi19851101@126.com，研究方向：新生儿方向。
通信作者：陈惠兰，Email：chengqu898@163.com。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20260610.1241.006（2026-06-10）

group（without bilirubin encephalopathy，*n*=1275）according to the presence or absence of bilirubin encephalopathy. The risk factors of HB complicated with bilirubin encephalopathy were analyzed. The Bootstrap method was used to analyze the mediating effect of HB degree on the association between B/A and bilirubin encephalopathy. The dose-response relationship between B/A and bilirubin encephalopathy under different HB degrees was analyzed by constructing a restricted cubic spline model. ***Results***: There were significant differences in Neonatal Behavioral Neurological Assessment score, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ-glutamyltransferase, lactate dehydrogenase, B/A, high-sensitivity C-reactive protein, neuron-specific enolase, neuropeptide Y, creatine kinase isoenzyme, hematocrit, and total serum bilirubin among the three groups（*P*<0.05）. The results of multiple linear regression analysis showed that B/A level was positively correlated with the levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ-glutamyltransferase, and lactate dehydrogenase（*P*<0.05）. The results of receiver operating characteristic curve analysis showed that the area under the curve of B/A level for predicting the development of mild HB into severe/extremely severe cases was 0.714, the sensitivity was 0.698, and the specificity was 0.705; in the prediction of mild/severe HB developing into extremely severe HB, the area under the curve of the B/A level was 0.882, the sensitivity was 0.861, and the specificity was 0.879. All the efficacy indicators were higher than those of total serum bilirubin, and the predictive value was better（all *P*<0.001）. The Neonatal Behavioral Neurological Assessment score, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, B/A, HB degree, high-sensitivity C-reactive protein, neuron-specific enolase, neuropeptide Y, creatine kinase isoenzyme, and hematocrit were the risk factors of bilirubin encephalopathy in children with HB（*P*<0.05）. The results of the mediating effect analysis showed that the 95%CI was 0.549 to 1.328, suggesting that HB degree played a complete mediating role between B/A and bilirubin encephalopathy. The restricted cubic spline analysis results showed that there was a nonlinear dose-response relationship between B/A and bilirubin encephalopathy at different levels of HB（*P*<0.05）. Under different levels of HB, with the increase of B/A levels, the risk of bilirubin encephalopathy increased. ***Conclusion***: There are differences in B/A levels among children with different degrees of HB. B/A has predictive value for bilirubin encephalopathy, with HB degree showing a complete mediating effect between B/A and bilirubin encephalopathy. A nonlinear dose-response relationship was observed between B/A and bilirubin encephalopathy.

【Key words】hyperbilirubinemia; newborn; total bilirubin; albumin; bilirubin encephalopathy

新生儿高胆红素血症（hyperbilirubinemia，HB）是新生儿期最常见的临床问题之一，其本质是新生儿体内胆红素异常升高[1]。胆红素由衰老红细胞分解产生，经肝脏摄取、结合和排泄等一系列复杂代谢过程后排出体外[2]。新生儿期由于其独特的生理特点，极易导致胆红素代谢失衡，从而出现生理性或病理性的黄疸[3]。绝大多数情况下，新生儿黄疸是良性、自限性的过程。然而，当血清总胆红素（total serum bilirubin，TSB）水平异常升高，超过机体的代谢能力和白蛋白的结合能力时，未结合胆红素可能透过尚未发育完善的血脑屏障，沉积于中枢神经系统的特定区域，引发胆红素脑病，导致不可逆的神经系统损伤[4-5]。因此，早期、准确识别高胆红素脑病风险的新生儿，是改善患儿远期预后的关键。TSB是临床指南公认的HB监测与风险评估指标，能直观反映体内胆红素负荷，但该指标仅反映胆红素水平，无法通过白蛋白的结合能力评估游离胆红素的实际神经毒性风险，易出现“TSB未达干预阈值但游离胆红素升高导致脑病”的漏判[6]。总胆红素/白蛋白比值（total bilirubin to albumin ratio，B/A）作为游离胆红素浓度的替代指标，综合胆红素水平与白蛋白的结合能力，能更精准反映胆红素的实际毒性潜力，其预测价值较TSB更具针对性，逐渐成为临床关注的焦点。当白蛋白（albumin，ALB）水平充足时，即使TSB水平较高，其游离胆红素也相对有限；若ALB水平偏低或结合能力下降，即使TSB未达传统干预阈值，游离胆红素水平也可能显著升高，从而增加胆红素脑病的风险[7-9]。因此，B/A比值可能较TSB更能精准评估胆红素神经毒性的潜在风险。尽管已有研究探讨B/A与胆红素脑病的关系，但尚缺乏基于大样本、分层分析的临床证据。本研究通过回顾性分析不同程度HB新生儿的临床资料，进一步验证B/A对胆红素脑病的预测价值，并探讨其在不同HB程度下的作用机制，为临床风险评估提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年3月至2025年2月青岛大学附属妇女儿童

医院收治的HB新生儿1 571例为研究对象，根据TSB分为轻度组（TSB≤342 μmol/L，n=608）、重度组（TSB 342~427 μmol/L，n=436）、极重度组（TSB>427 μmol/L，n=527）[10]。另根据是否并发胆红素脑病分为病例组（合并胆红素脑病，n=296）和对照组（无胆红素脑病，n=1 275）。本研究经青岛大学附属妇女儿童医院医学伦理委员会审批通过（编号：QFELL-KY-2020-02）。纳入标准：①符合HB诊断标准[11]；②日龄1~30 d；③临床资料完整；④家属签署知情同意书。排除标准：①脏器功能障碍者；②低出生体质量儿；③窒息缺氧性疾病、感染性疾病者；④孕期宫内感染者；⑤先天畸形儿。

1.2 观察指标

收集患儿临床资料，包括性别、胎龄、日龄、出生体质量、住院时间、HB出现时间、产次、分娩方式、喂养方式、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、新生儿行为神经测定量表（neonatal behavioral neurological assessment，NBNA）评分。

于哺乳前采集新生儿静脉血，检测血清肌酐（serum creatinine，Scr）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）、γ-谷氨酰转移酶（γ-glutamyltransferase，GGT）、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）、ALB、TSB峰值、间接胆红素（indirect bilirubin，IBIL）峰值、计算B/A、红细胞计数（red blood cell，RBC）、白细胞计数（white blood cell，WBC）、血小板计数（platelet count，PLT）、高敏C反应蛋白（hypersensitive C-reactiveprotein，hs-CRP）、神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase，NSE）、神经肽Y（neuropeptide Y，NPY）、肌酸激酶同工酶（creatine kinase isoenzyme，CK-MB）、红细胞比容（hematocrit，HCT）。

采用胆红素致神经功能障碍（bilirubin induced neurological dysfunction，BIND）评估并发胆红素脑病患儿的病情严重程度，1~3分为轻度，4~6分为中度，7~9分为重度。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0进行统计分析，计量资料采用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用F/t检验；计数资料采用频数和百分比表示，组间比较采用卡方检验。采用多元线性回归分析B/A与肝功能指标的关系，采用受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve，ROC）分析B/A对HB疾病进展的预测效能，采用多因素logistic回归分析HB并发胆红素脑病的影响因素，采用Bootstrap法分析HB程度对B/A与胆红素脑病的中介效应，构建限制性立方样条模型（restricted cubic spline，RCS）分析不同HB程度下B/A与胆红素脑病的剂量反应关系。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 不同程度患儿临床资料比较

3组患儿在NBNA评分、ALT、AST、GGT、LDH、B/A、hs-CRP、NSE、NPY、CK-MB、HCT、TSB方面差异有统计学意义（均P<0.05），见表1。

表1 3组患儿临床资料比较（n，%；$\bar{x}\pm s$）

项目	轻度组（n=608）	重度组（n=436）	极重度组（n=527）	χ^2/F值	P值
性别				4.398	0.111
男	312(51.32)	248(56.88)	267(50.66)		
女	296(48.68)	188(43.12)	260(49.34)		
胎龄（周）	34.74±3.62	35.06±3.65	35.25±3.71	2.824	0.060
日龄（d）	6.32±1.21	6.48±1.28	6.44±1.29	2.371	0.094
出生体质量（kg）	3.45±0.57	3.39±0.48	3.42±0.51	1.666	0.189
住院时间（d）	4.82±0.68	4.79±0.63	4.85±0.72	0.931	0.394
HB出现时间（d）	3.03±0.54	3.02±0.58	3.08±0.60	1.611	0.200
产妇产次				4.574	0.102
初产	348(57.24)	263(60.32)	282(53.51)		
经产	260(42.76)	173(46.49)	245(46.49)		
分娩方式				1.968	0.374
顺产	362(59.54)	259(59.40)	294(55.79)		
剖宫产	246(40.46)	177(40.59)	233(44.21)		
喂养方式				0.652	0.957
母乳	318(52.30)	226(51.83)	275(52.18)		
配方奶	142(23.36)	106(24.31)	118(22.39)		
混合喂养	148(24.34)	104(23.86)	134(25.43)		
妊娠期糖尿病				0.302	0.860
有	38(6.25)	25(5.73)	29(5.50)		
无	570(93.75)	411(94.27)	498(94.50)		

续表

项目	轻度组（n=608）	重度组（n=436）	极重度组（n=527）	χ^2/F值	P值
妊娠期高血压				0.632	0.729
有	27（4.44）	22（5.05）	21（3.98）		
无	581（95.56）	414（94.95）	506（96.02）		
NBNA评分（分）	31.52 ± 5.61	27.48 ± 4.49	25.73 ± 4.27	210.095	<0.001
ALT（U/L）	53.41 ± 5.28	65.72 ± 5.69	72.59 ± 5.74	143.667	<0.001
AST（U/L）	42.38 ± 4.46	48.64 ± 4.83	52.37 ± 5.12	18.652	<0.001
GGT（U/L）	124.15 ± 10.52	158.63 ± 12.47	169.64 ± 14.59	6.749	<0.001
LDH（U/L）	411.69 ± 56.94	479.42 ± 63.58	502.75 ± 73.16	13.522	<0.001
B/A	5.25 ± 1.16	6.69 ± 1.23	8.42 ± 1.28	15.921	<0.001
Scr（μmol/L）	25.24 ± 7.12	24.41 ± 6.65	24.55 ± 6.83	2.274	0.103
RBC（$\times10^{12}$/L）	4.74 ± 1.14	4.76 ± 1.18	4.78 ± 1.23	0.162	0.851
WBC（$\times10^{9}$/L）	7.45 ± 2.03	7.46 ± 2.14	7.41 ± 1.97	0.085	0.918
PLT（$\times10^{9}$/L）	218.63 ± 42.85	220.59 ± 43.53	221.37 ± 43.79	0.603	0.547
hs-CRP（mg/L）	2.51 ± 0.32	2.69 ± 0.41	3.34 ± 0.49	622.730	<0.001
NSE（μg/L）	4.61 ± 0.75	5.05 ± 0.83	6.38 ± 0.92	671.446	<0.001
NPY（ng/L）	3.26 ± 0.58	4.05 ± 0.63	4.69 ± 0.76	670.689	<0.001
CK-MB（U/L）	33.61 ± 3.21	37.24 ± 3.43	39.37 ± 3.89	391.509	<0.001
HCT（%）	43.62 ± 6.54	42.98 ± 6.23	41.17 ± 5.85	22.839	<0.001
TSB（μmol/L）	324.57 ± 26.18	370.92 ± 51.73	494.45 ± 72.74	16.903	<0.001

2.2 B/A与肝功能指标的多元线性回归分析

多元线性回归分析显示，患儿B/A水平与ALT、AST、GGT、LDH水平均呈正相关（均P<0.05），调整混杂因素后，相关性仍存在（均P<0.05），见表2。

2.3 B/A对HB疾病进展的预测效能

ROC曲线分析显示，B/A水平对轻度HB新生儿发展成重度/极重度的曲线下面积（area under the curve，AUC）为0.714，灵敏度为0.698，特异度为0.705；在轻度/重度HB发展成极重度HB的预测中，B/A的AUC为0.882，灵敏度为0.861，特异度为0.879，均显著高于同期TSB对该类疾病进展的预测效能（AUC=0.662、0.738，均P<0.05），提示B/A的预测价值更优（均P<0.001）。见表3。

2.4 病例组和对照组患儿临床资料比较

病例组患儿NBNA评分、HCT水平低于对照组，ALT、AST、B/A、HB极重度占比、hs-CRP、NSE、NPY、CK-MB水平高于对照组（均P<0.05），见表4。

2.5 多因素logistic回归分析HB并发胆红素脑病的影响因素

以HB患儿是否并发胆红素脑病为因变量（并发=1，未并发=0），以NBNA评分、ALT、AST、B/A、HB程度、hs-CRP、

表2 B/A与肝功能指标的多元线性回归分析

项目	未校准模型			模型1			模型2		
	β	95%CI	P	β	95%CI	P	β	95%CI	P
ALT	0.734	0.309~0.862	0.002	0.698	0.326~0.876	0.005	0.644	0.223~0.796	0.009
AST	0.826	0.394~0.915	0.001	0.702	0.331~0.859	0.004	0.665	0.201~0.724	0.007
GGT	0.715	0.326~0.897	0.003	0.686	0.295~0.784	0.007	0.617	0.193~0.768	0.012
LDH	0.722	0.311~0.858	0.002	0.693	0.283~0.755	0.006	0.632	0.264~0.759	0.010

注：模型1，调整性别、胎龄、日龄、出生体质量的影响；模型2，在模型1的基础上调整分娩方式、喂养方式、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压的影响

表3 B/A及TSB诊断HB不同进展的ROC曲线下面积

项目	AUC	95%CI	灵敏度	特异度	P值
B/A					
轻度 vs. 重度/极重度	0.714	0.605~0.785	0.698	0.705	<0.001
轻度/重度 vs. 极重度	0.882	0.749~0.953	0.861	0.879	<0.001
TSB					
轻度 vs. 重度/极重度	0.662	0.582~0.743	0.635	0.649	<0.001
轻度/重度 vs. 极重度	0.738	0.631~0.867	0.708	0.721	<0.001

表4 2组患儿临床资料比较（n,%;$\bar{x}\pm s$）

指标	病例组（n=296）	对照组（n=1 275）	χ^2/t值	P值
性别			0.055	0.814
男	154（52.03）	673（52.78）		
女	142（47.97）	602（47.22）		
胎龄（周）	34.81 ± 3.57	35.04 ± 3.68	0.974	0.330
日龄（d）	6.34 ± 1.22	6.42 ± 1.26	0.990	0.322
出生体质量（kg）	3.44 ± 1.28	3.42 ± 1.25	0.247	0.805
住院时间（d）	4.85 ± 0.74	4.82 ± 0.67	0.680	0.497
HB出现时间（d）	3.10 ± 0.68	3.03 ± 0.55	1.881	0.060
产妇产次			3.206	0.073
初产	182（61.49）	711（55.76）		
经产	114（38.51）	564（44.24）		
分娩方式			3.166	0.075
顺产	186（62.84）	729（57.18）		
剖宫产	110（37.16）	546（42.82）		
喂养方式			2.503	0.286
母乳	145（48.99）	674（52.86）		
配方奶	79（26.69）	287（22.51）		
混合喂养	72（24.32）	314（24.63）		
妊娠期糖尿病			0.411	0.521
有	15（5.07）	77（6.04）		
无	281（94.93）	1 198（93.96）		
妊娠期高血压			2.633	0.105
有	8（2.70）	62（4.86）		
无	288（97.30）	1 213（95.14）		
NBNA评分（分）	23.45 ± 4.36	29.62 ± 4.96	19.706	<0.001
ALT（U/L）	68.29 ± 5.87	62.09 ± 5.47	17.323	<0.001
AST（U/L）	51.53 ± 4.89	46.53 ± 4.76	16.197	<0.001
GGT（U/L）	149.23 ± 12.58	148.92 ± 12.39	0.387	0.699
LDH（U/L）	462.83 ± 67.85	460.62 ± 63.38	0.533	0.594
B/A	7.54 ± 1.39	6.52 ± 1.18	12.935	<0.001
Scr（μmol/L）	25.38 ± 7.05	24.64 ± 6.86	1.663	0.096
HB程度				
轻度	24（8.11）	584（45.80）	149.378	<0.001
重度	109（36.82）	327（25.65）		
极重度	163（55.07）	364（28.55）		
RBC（$\times10^{12}$/L）	4.83 ± 1.21	4.74 ± 1.17	1.185	0.236
WBC（$\times10^{9}$/L）	7.48 ± 2.11	7.43 ± 2.02	0.380	0.704
PLT（$\times10^{9}$/L）	224.31 ± 44.68	219.11 ± 43.05	1.859	0.063
hs-CRP（mg/L）	3.45 ± 0.46	2.70 ± 0.39	28.767	<0.001
NSE（μg/L）	5.78 ± 1.32	5.22 ± 0.72	10.032	<0.001
NPY（ng/L）	4.21 ± 0.72	3.90 ± 0.64	7.327	<0.001
CK-MB（U/L）	38.59 ± 3.74	36.08 ± 3.44	11.120	<0.001
HCT（%）	40.69 ± 6.17	43.07 ± 6.23	5.932	<0.001

NSE、NPY、CK-MB、HCT为自变量，进行多因素logistic回归分析，结果显示，NBNA评分、ALT、AST、B/A、HB程度、hs-CRP、NSE、NPY、CK-MB、HCT是HB患儿并发胆红素脑病的影响因素（均P<0.05）。见表5。

2.6 HB程度对B/A与胆红素脑病的中介效应

中介效应分析显示，95%CI为0.549~1.328，提示HB程度在B/A与并发胆红素脑病之间存在完全中介效应。见表6。

2.7 不同HB程度下B/A与胆红素脑病风险的剂量-反应关系

采用RCS分析不同HB程度下B/A与胆红素脑病的关系，结果显示，B/A与不同HB程度下的胆红素脑病之间存在非线性剂量反应关系（P<0.05）。不同HB程度下，随着B/A水平上升，胆红素脑病发生风险呈增加趋势。见图1。

2.8 不同性别及不同HB程度下新生儿BIND评分的比较

轻度组、重度组及极重度组男婴与女婴BIND评分比较，差异有统计学意义（P<0.05）。见图2。

2.9 不同性别及不同B/A水平下新生儿BIND评分的比较

以B/A中位数6.54为分界点，B/A低水平（≤6.54）HB患儿中，不同性别患儿的BIND评分差异均无统计学意义（P>0.05）。B/A高水平（>6.54）HB患儿中，男婴、女婴BIND评分随HB程度加重而升高（P<0.05），见图3。

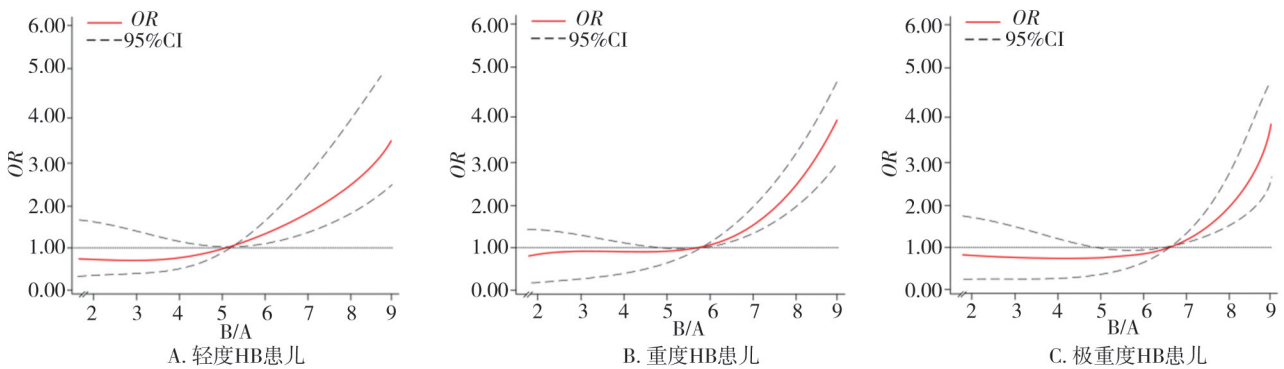
表5 HB并发胆红素脑病影响因素的多因素logistic回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
NBNA评分	−0.277	0.095	8.506	0.758	0.629~0.913	0.002
ALT	0.235	0.084	7.831	1.265	1.073~1.491	0.004
AST	0.364	0.126	8.343	1.439	1.124~1.842	0.003
B/A	0.527	0.139	14.380	1.694	1.290~2.225	<0.001
HB程度						
重度 vs. 轻度	0.423	0.104	16.567	1.527	1.245~1.872	<0.001
极重度 vs. 轻度	0.610	0.137	19.845	1.841	1.407~2.408	<0.001
hs-CRP	0.490	0.198	6.135	1.633	1.108~2.407	0.008
NSE	0.705	0.266	7.026	2.024	1.202~3.409	0.005
NPY	0.667	0.291	5.251	1.948	1.101~3.446	0.009
CK-MB	0.561	0.175	10.268	1.752	1.243~2.469	0.001
HCT	−0.110	0.042	6.836	0.896	0.825~0.973	0.006

表6 HB程度对B/A与胆红素脑病的中介效应

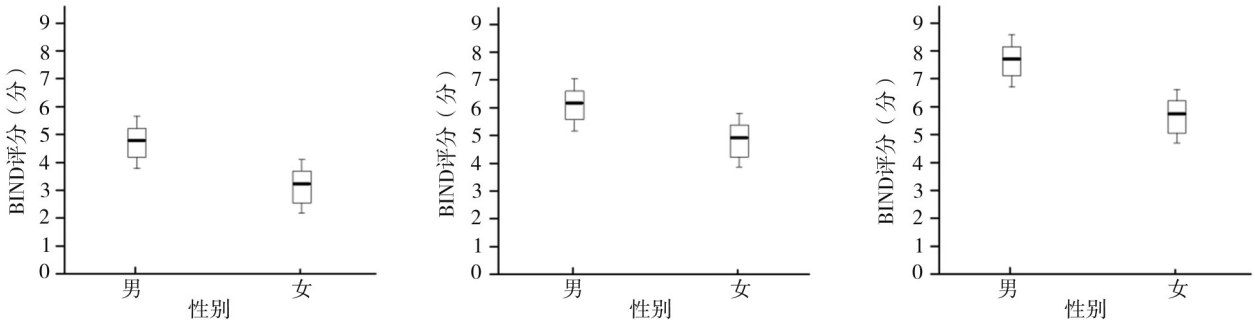
变量	模型1		模型2		模型3	
	β	t	β	t	β	t
调整前						
B/A	1.138	4.568[c]	2.449	4.971[c]	0.416	1.925
HB程度					0.302	6.138[c]
R^2	0.152		0.175		0.398	
F	17.322[c]		20.649[c]		25.335[c]	
调整后[a]						
B/A	1.115	4.327[c]	2.351	4.862[c]	0.410	1.874
HB程度					0.297	5.935[c]
R^2	0.169		0.204		0.406	
F	4.586[b]		7.158[b]		11.258[c]	

注：模型1，B/A预测胆红素脑病风险；模型2，B/A预测HB程度；模型3，B/A和HB程度共同预测胆红素脑病风险；a，调整了性别、胎龄、日龄、出生体质量、分娩方式、喂养方式、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压协变量；b，P<0.05；c，P<0.001



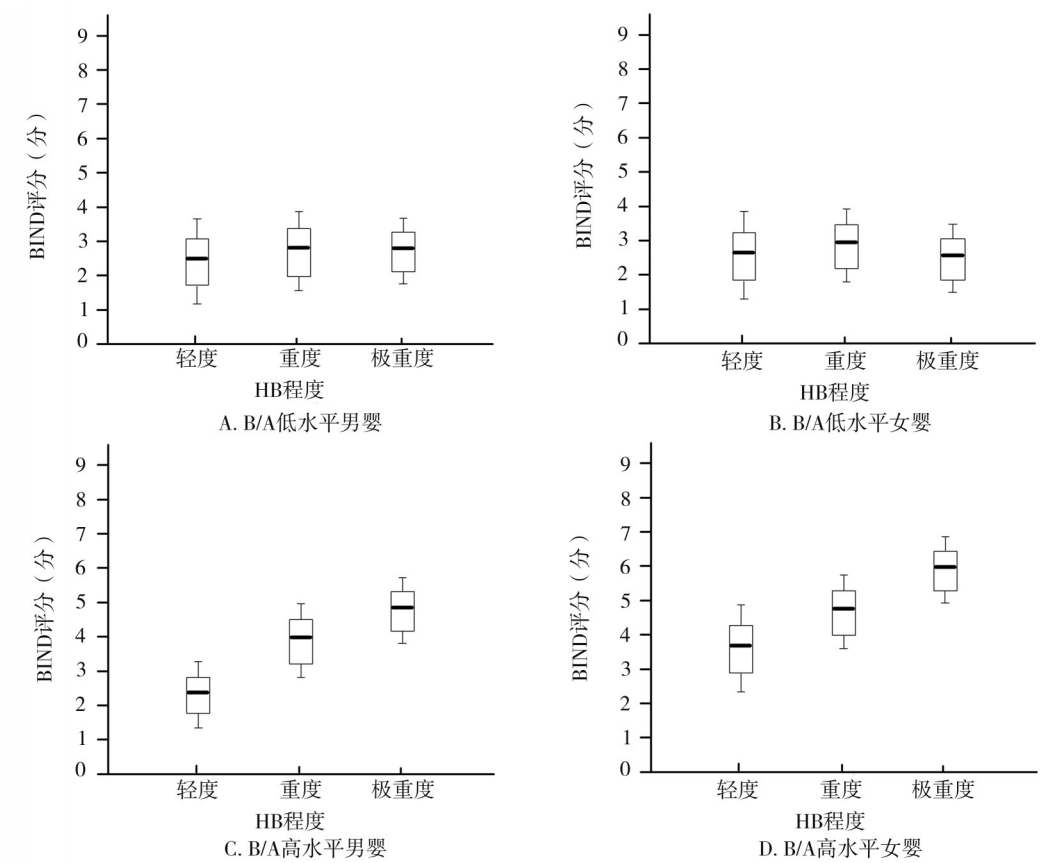
A. 轻度HB患儿　B. 重度HB患儿　C. 极重度HB患儿

图1 不同HB程度下B/A与胆红素脑病风险的剂量-反应关系



A. 轻度HB患儿　B. 重度HB患儿　C. 极重度HB患儿

图2　不同HB程度组男婴与女婴BIND评分箱式图



A. B/A低水平男婴　B. B/A低水平女婴　C. B/A高水平男婴　D. B/A高水平女婴

图3　不同性别新生儿B/A与BIND各HB程度组BIND评分比较

3　讨　论

新生儿期作为生命发育的关键阶段，其生理机能尚未完全成熟，易受多种疾病因素影响，新生儿HB是临床常见疾病之一，与患儿TSB水平直接相关[12]。HB患儿若未及时干预，严重者可引发胆红素脑病。胆红素脑病是HB的严重并发症，是由于未结合胆红素透过血脑屏障，在脑细胞中大量沉积而引发的病变，具有极高的致残率，可造成永久性神经后遗症[13]。尽管已有研究探讨B/A在胆红素脑病预测中的作用，但由于研究对象、样本量及HB程度分层不同，结论尚不一致。因此，基于大样本、分层分析的临床研究仍具有重要临床意义。ALB能够与胆红素结合，形成相对稳定的复合物，从而降低胆红素水平，减少其对神经系统的毒性作用[14]。B/A综合考虑了胆红素和ALB的水平，理论上能更准确反映胆红素的代谢状态和潜在毒性。本研究通过对1 571例HB新生儿的大样本回顾性分析，不仅验证了B/A对胆红素脑病的预测价值，更系统探讨

了B/A与HB程度的中介作用、不同HB程度下的剂量反应关系及性别分层差异，为B/A的临床应用提供了更细化的循证依据。

本研究显示，轻度、重度、极重度HB患儿B/A水平存在显著差异，且随着HB程度加重，B/A水平呈升高趋势。这一结果与胆红素代谢的病理生理机制高度契合，提示B/A值可有效反映胆红素负荷的严重程度。新生儿ALB作为胆红素的主要载体，其结合能力直接决定游离胆红素水平[15]。在轻度HB阶段，总胆红素（total bilirubin，TBIL）水平较低，ALB结合位点尚未饱和，大部分胆红素以结合态存在，因此B/A比值维持在较低水平；而进入重度及极重度HB阶段后，TBIL水平突破ALB结合阈值，未结合胆红素占比升高，B/A比值随之上升。多元线性回归分析显示，B/A值与ALT、AST、GGT、LDH均呈正相关。这一发现揭示了B/A比值与肝脏功能损伤存在潜在关联：HB状态下，过高的未结合胆红素可引发肝细胞水肿、坏死，导致肝细胞内酶释放入血；而肝脏作为胆红素代谢的核心器官，其功能损伤会进一步降低胆红素结合与排泄能力，形成恶性循环[16-17]。本研究发现，诊断HB≥轻度时，B/A诊断效能一般，但仍优于TSB；而诊断HB≥重度和极重度时，B/A诊断效能优良，其AUC、灵敏度及特异度均高于TSB。这一结果提示，轻度HB阶段，新生儿胆红素代谢能力存在较大个体差异，导致B/A诊断特异性降低，但因B/A整合了白蛋白结合能力，仍较单一TSB更能精准识别潜在进展风险；而进入重度及极重度HB阶段后，胆红素负荷远超机体代偿能力，白蛋白结合位点饱和，B/A的变化趋势趋于一致，诊断效能提升，相较于TSB能更有效预测疾病向极重度进展及胆红素脑病发生风险，减少漏诊。

胆红素脑病的早期预测是临床研究的重点。本研究多因素分析显示，B/A是HB患儿并发胆红素脑病的危险因素，且中介效应分析证实，HB程度在B/A与胆红素脑病之间存在完全中介效应。提示B/A升高本身并非直接引发胆红素脑病，而是通过反映HB严重程度，间接增加胆红素脑病的发生风险。当B/A升高时，游离胆红素水平上升，其突破血脑屏障的概率随之增加；而HB程度加重会进一步降低血脑屏障的完整性，两者协同作用使神经细胞暴露于高浓度游离胆红素环境中，最终引发胆红素脑病[18]。RCS分析显示，B/A与不同HB程度下的胆红素脑病之间存在非线性剂量反应关系，这种关系表明，风险并非均匀增加。在B/A比值较低的阶段，风险曲线较为平缓；而当B/A比值超过某一临界点后，胆红素脑病的发生风险呈加速上升趋势[19]。本研究性别分层分析显示，轻度组、重度组及极重度组男婴BIND评分与女婴比较，差异具有统计学意义。可能的原因是，男性新生儿的血脑屏障相对不成熟，通透性较高，使得游离胆红素更容易透过血脑屏障进入脑组织。当B/A水平升高，游离胆红素增多时，男性新生儿的神经系统更容易受到胆红素的毒性攻击，从而导致BIND评分升高更为明显。既往研究表明，雄激素可能会影响神经细胞的代谢和功能，增加其对胆红素的敏感性[20]。在HB的环境下，男性新生儿体内的雄激素水平可能会进一步加剧胆红素对神经系统的损伤，导致BIND评分升高。

综上所述，不同程度HB患儿B/A水平存在差异，随着HB程度加重，B/A水平呈上升趋势。B/A不仅是预测胆红素脑病的独立危险因素，其作用主要通过影响HB的严重程度来实现，二者存在完全中介效应和非线性的剂量反应关系。本研究仍存在局限性：①单中心回顾性设计，可能存在选择偏倚；②未纳入遗传代谢性疾病、感染状态等潜在混杂因素；③未追踪B/A比值动态变化，无法明确其变化速率与胆红素脑病的关联。此外，B/A的临床应用尚缺乏统一标准，未来需开展前瞻性、多中心、随机对照研究以进一步验证其在胆红素脑病早期预警中的价值。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 毕晓娜：负责研究方案设计、实施研究、分析数据、撰写论文；王雪：负责数据收集；冯向春：负责研究方案设计、修订论文；陈惠兰：负责对本论文进行审阅及指导

参 考 文 献

[1] Nikouei M, Cheraghi M, Mansouri M, et al. The effect of oral zinc sulfate supplementation on hospitalized infants with hyperbilirubinemia: a double-blind randomized clinical trial[J]. Eur J Pediatr, 2024, 183(11): 4649-4658.

[2] Ihira H, Nakano S, Yamaji T, et al. Plasma albumin, bilirubin, and uric acid and the subsequent risk of cancer: a case-cohort study in the

Japan Public Health Center-based Prospective Study[J]. Am J Epidemiol,2024,193(10):1460-1469.

[3] Gao K,Zhao W,Chen LJ,et al. Prevalence and association of early onset severe hyperbilirubinemia in newborn in the East China region: Retrospective medical record analyses[J]. Medicine,2023,102(49):e36346.

[4] Rauf S,Din BSU,Abbas G,et al. Incidence and risk factors of acute bilirubin encephalopathy in neonates with hyperbilirubinemia presenting at secondary care hospital[J]. Pak J Med Sci,2023,39(2):583-586.

[5] del Prado Garrido M,Borreguero AM,Ramos MJ,et al. Cross-linked bifunctional particles for the removal of bilirubin in hyperbilirubinemia cases[J]. Materials,2023,16(8):2999.

[6] Chae H,Kwoun W,Lee JJ,et al. Comparative analysis of the quantitative point-of-care CareSTART™ total bilirubin with central laboratory total bilirubin assays in neonatal blood samples[J]. Medicine,2024,103(21):e38267.

[7] 陈婷婷,胡文静,黄 蓉. 1 131 例 ABO 系统胎儿新生儿溶血病胆红素水平及血清学检测结果影响因素分析[J]. 临床输血与检验,2025,27(1):64-69.

Chen TT,Hu WJ,Huang R. Analysis of factors affecting bilirubin levels and serological test results in 1 131 cases of ABO system hemolytic disease of the fetus and newborn[J]. J Clin Transfus Lab Med,2025,27(1):64-69.

[8] Pan Z,Ye YS,Wang ZP,et al. Predictive value of early-stage postoperative albumin - bilirubin grade on the overall survival of hepatocellular carcinoma patients undergoing resection[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2024,36(12):1464-1469.

[9] Tayyab S,Tio JWQ,Abd Halim AA. The fluorescence signal of albumin-bound bilirubin to monitor drug-induced bilirubin displacement from human serum albumin[J]. RevRoumChim,2023,68(9):429-434.

[10] 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,2011:273.

Shao XM,Ye HM,Qiu XS. Practice of neonatology[M]. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House,2011:273.

[11] 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治指南(2025)[J]. 中华儿科杂志,2025,63(4):338-350.

Pediatrics Branch of the Chinese Medical Association,Editorial Committee of the Chinese Journal of Pediatrics. Guidelines on the clinical management of neonatal hyperbilirubinemia(2025)[J]. Chin J Pediatr,2025,63(4):338-350.

[12] Gulden S,Cervellini G,Colombo M,et al. Hyperbilirubinemia and retinopathy of prematurity:a retrospective cohort study[J]. Eur J Pediatr,2024,183(9):3809-3818.

[13] Abrams M,Gosselin K,Roth CK,et al. A randomized trial comparing NeoLight skylife and blanket phototherapy in newborn indirect hyperbilirubinemia[J]. Clin Pediatr(Phila),2024,63(6):774-778.

[14] 姚 倩,刘 磊,张杏杏,等. 血清总胆红素/白蛋白比值对 ABO 新生儿溶血病并发败血症早期诊断价值研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2023,31(2):301-306.

Yao Q,Liu L,Zhang XX,et al. The value of serum total bilirubin/albumin ratio in early diagnosis of ABO hemolytic disease complicated with sepsis[J]. Chin J Birth Health Hered,2023,31(2):301-306.

[15] 黄益础,陈雪雨,杨 勇,等. 新生儿血清游离胆红素的测定及临床应用价值探讨[J]. 中山大学学报(医学科学版),2023,44(2):318-325.

Huang YC,Chen XY,Yang Y,et al. Determination of serum unbound bilirubin and its clinical application value in neonates[J]. J Sun Yat Sen Univ Med Sci,2023,44(2):318-325.

[16] Akabane M,Kawashima J,Altaf A,et al. Development and validation of the albumin-bilirubin gamma-glutamyl transferase score for enhanced prognostic accuracy after hepatocellular carcinoma resection[J]. J Gastrointest Surg,2025,29(4):101984.

[17] Huang XM,Huang YH,Chen M,et al. Association between total bilirubin/Albumin ratio and all-cause mortality in acute kidney injury patients:A retrospective cohort study[J]. PLoS One,2023,18(11):e0287485.

[18] Wennberg RP,Imam ZO,Shwe DD,et al. Antenatal jaundice instruction and acute bilirubin encephalopathy in Nigeria[J]. Pediatr Res,2024,95(5):1301-1307.

[19] Wu M,Liu Q,Lai C. Detecting acute bilirubin encephalopathy in neonates based on multimodal MRI images and non-image clinical data[J]. BMC Pediatr,2025,25(1):419.

[20] Zidan LK,Rowisha MA,Nassar MAE,et al. Magnetic resonance spectroscopy and auditory brain-stem response audiometry as predictors of bilirubin-induced neurologic dysfunction in full-term jaundiced neonates[J]. Eur J Pediatr,2024,183(2):727-738.

（收稿：2025-11-28；修回：2026-03-30；录用：2026-05-07）

（责任编辑：曾 玲）

本文引用格式：

毕晓娜，王 雪，冯向春，等. 不同程度高胆红素血症新生儿 B/A 水平差异及对胆红素脑病的预测价值[J]. 重庆医科大学学报，2026，51(10)：1504-1512.