论 著

加强光疗与换血对新生儿重症高胆红素血症的疗效及神经结局

张德双[1]，谢东可[2]，王小玲[1]，马　艳[1]，董文斌[1]，雷小平[1]
西南医科大学附属医院：1.新生儿科；2.小儿外科（泸州 646000）

【摘　要】**目的** 比较加强光疗（IPT）与换血（ET）对新生儿重症高胆红素血症的疗效及神经结局的差异。**方法** 分析符合ET标准的260例高胆红素血症新生儿的临床资料，根据治疗方式的不同分为IPT组（$n=111$）和ET组（$n=149$）。按临床试验的意向性（ITT）原则进行分析。比较两组患儿入院后的血清总胆红素（TSB）水平、关键治疗时间、治疗18 h和48 h后TSB下降程度、光疗时间、住院时间、医疗费用以及神经结局的差异。**结果** 两组新生儿的胎龄、出生体重、性别、娩出方式及喂养方式等差异均无统计学意义（$P>0.05$）；IPT组入院日龄 ≤ 72 h者以及血型不合溶血病的比例少于ET组（$P<0.05$）；入院后两组间TSB水平相当（$P>0.05$），但ET组患者TSB峰值与ET阈值的差值高于IPT组（$P<0.05$）；IPT组关键治疗时间（入院至TSB降至ET阈值以下50 μmol/L所需时间）较ET组（入院至ET结束所用时间）更短（$P<0.05$），而关键治疗时间内，ET组TSB下降速度较IPT组更为显著（$P<0.05$）；入院治疗18 h，ET组TSB下降程度较IPT组更为明显（$P<0.05$），治疗48 h后，两组患儿TSB的下降程度相当（$P>0.05$）；ET组的住院时间更长，医疗费用更高（$P<0.05$）；两组患儿间急性胆红素脑病和核黄疸的发生率差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** IPT未增加神经系统不良结局的发生，但基于本研究选择偏倚的存在，尚不能提供IPT可完全取代ET的临床证据。

【关键词】加强光疗；换血；新生儿；高胆红素血症
【中图分类号】R722.17　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.03.011

Treatment effects and neurological outcome between intensive phototherapy and exchange transfusion in newborn infants with severe hyperbilirubinemia

ZHANG Deshuang[1], XIE Dongke[2], WANG Xiaoling[1], MA Yan[1], DONG Wenbin[1], LEI Xiaoping[1]
1.*Department of Neonatology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 2.*Department of Pediatric Surgery, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*

【**Abstract**】**Objective** To compare the treatment effects and neurological outcome between intensive phototherapy (IPT) and exchange transfusion (ET) in newborn infants with severe hyperbilirubinaemia. **Methods** The clinical data of 260 neonates with hyperbilirubinemia conforming to ET criteria were analyzed. The infants were divided into IPT group ($n=111$) and ET group ($n=149$). The analyses were based on the intention-to-treat (ITT) principle.The level of total serum bilirubin (TSB) after admission, the duration of critical treatment, the decreasing levels of TSB at 18-hour and 48-hour after hospitalization, duration of phototherapy, hospitalization days and costs, neurological outcomes were compared between two groups. **Results** There were no significant differences in gestational age, birth weight, gender, mode of delivery and feeding method between the two groups ($P>0.05$). The proportion of patients with hospital age ≤ 72 h and blood incompatibility hemolytic disease in IPT group was lower than that in ET group ($P<0.05$). No significant difference in the highest TSB level between two groups ($P>0.05$), while the ET group had higher degree of TSB above the ET threshold than the IPT group ($P<0.05$). The infants in the IPT group had shorter duration of critical treatment (from admission to TSB level below to 50 μmol/L of the ET threshold) than those in the ET group infants (from admission to the end of ET) ($P<0.05$). However, compared with the IPT group, the ET group had faster descent rate of TSB during the period of critical treatment ($P<0.05$). After 18-hour of hospitalization, the decreasing level of TSB in the ET group was more obvious than that in the IPT group ($P<0.05$). There were no

基金项目：四川省科学技术项目（2019YJ0696）；西南医科大学科研项目（2017-ZRQN-164）
第一作者简介：张德双，主治医师，硕士。
通信作者：雷小平，主任医师，博士。E-mail：leixiaoping2020@swmu.edu.cn
引用本文：张德双，谢东可，王小玲，等. 加强光疗与换血对新生儿重症高胆红素血症的疗效及神经结局[J].西南医科大学学报，2022，45（3）：236-240.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.03.011

significant differences at 48-hour after admission between two groups ($P > 0.05$). Compared with the ET group, the IPT group had shorter duration of hospitalization and lower hospitalization costs ($P < 0.05$). No differences were observed in the incidences of acute bilirubin encephalopathy and kernicterus between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** IPT did not increase the incidence of neurological adverse outcomes. However, due to the selection bias, this study couldn't provide clinical evidence that IPT can completely replace ET.

【**Key words**】Intensive phototherapy; Exchange transfusion; Neonates; Hyperbilirubinemia

高胆红素血症为新生儿住院的常见原因[1-2]，重症者可合并神经系统损害，部分发生慢性胆红素脑病遗留远期后遗症。目前，换血（exchange transfusion，ET）依然是快速干预严重高胆红素血症、降低神经系统并发症的主要手段[3-4]。近年来，有一定的临床证据显示，加强光疗（intensive phototherapy，IPT）可快速有效地降低血清胆红素水平，避免了ET这一有创性的治疗措施在部分重症高胆红素血症患儿中的使用[5-7]。虽然有学者认为，IPT可作为严重高胆红素血症新生儿的急救治疗措施[5-6]，但相关研究仍较少，对于IPT是否可以替代ET治疗重症高胆红素血症尚无统一结论。由于伦理学限制了随机对照试验的开展，该文采用真实世界研究方法，回顾性分析近年我院新生儿科经IPT及ET治疗患者的临床资料，以探讨两种不同治疗措施对新生儿严重高胆红素血症的疗效及神经结局的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组

回顾性分析我院新生儿科2016年1月至2019年12月收治的达ET指征的高胆红素血症新生儿的临床资料。排除标准：①35周以下早产儿；②明确的缺氧缺血性脑病、颅内感染、低血糖脑病、代谢性脑病或染色体异常者，严重的先天性心脏病、消化道畸形、胆道闭锁、脑发育异常等先天性畸形者；③高结合胆红素血症（结合胆红素 > 血清总胆红素[total serum bilirubin，TSB]的20%）；④入院日龄 > 28 d；⑤临床资料不完整者。

本研究为回顾性真实世界研究，对于符合ET指征的新生儿，均按诊疗规范与患儿家属充分沟通病情并交代ET的必要性和优缺点，根据患儿家属意愿签字，决定是否采用ET，拒绝ET者予以IPT，同时在IPT治疗4 ~ 6 h后，微量血检测TSB水平，若IPT治疗效果不满意（TSB未降甚至上升，或对于免疫性溶血患儿，TSB下降幅度 < 34 ~ 50 μmol/L），再次与患儿家属沟通ET的必要性，对同意ET者予以ET。该次回顾性分析中，不同意ET者纳入IPT组，同意并实施ET者纳入ET组。部分患者在IPT治疗一段时间后经劝说接受ET，本研究的初始分析将这部分患者按最终实际接受治疗的方式纳入ET组。最终共有260例新生儿纳入该研究，IPT组111例、ET组149例。TSB水平波动于242.8 ~ 778.5 μmol/L，其中，TSB峰值 > 342 μmol/L重度高胆红素血症218例，TSB峰值 > 427 μmol/L极重度高胆红素血症87例，TSB峰值 > 510 μmol/L危险性高胆红素血症21例。

1.2 治疗方法与神经系统结局的定义

ET指征参照2014年我国新生儿学组推荐的新生儿高胆红素血症诊断和治疗中的参考标准[8]。IPT组：采用波长430 ~ 490 nm的双面光疗箱进行IPT持续照射，光照强度30 μW/（cm^2·nm），光源与新生儿皮肤距离为35 cm，光疗时使用统一规格的眼罩、纸尿裤遮挡婴儿双眼与会阴部。IPT治疗中，每4 ~ 6 h微量血检测TSB水平，当TSB降至ET阈值50 μmol/L以下时，改为标准光疗（波长425 ~ 475 nm），光照强度8 ~ 10 μW/（cm^2·nm），每6 ~ 12 h微量血检测TSB，当TSB连续2次降至光疗阈值50 μmol/L以下时，予停止光疗。光疗结束后间隔12 ~ 18 h微量血动态监测TSB水平，根据光疗参考曲线[9]，决定是否进行再次光疗。ET组：患儿镇静后，在严格无菌条件下，采取外周动静脉双管同步换血术（选择桡动脉与对侧上肢或下肢外周静脉）进行ET，总量为双倍血容量150 ~ 180 mL/kg左右，全程掌握在90 ~ 180 min，速度控制于1 ~ 2 mL·kg^{-1}·min^{-1}，红细胞与血浆比例为2 ~ 3∶1（红细胞2 ~ 3 U∶新鲜冰冻血浆100 mL）[10]，ET过程中等容量匀速地控制血液的抽出与输注。ET准备期间，患儿先行IPT治疗，ET结束后患儿继续接受光疗，光疗规则同IPT组患儿。所有纳入研究者均于入院治疗前、治疗后约18 h（全距14 ~ 20 h）以及治疗后约48 h（全距42 ~ 52 h）常规抽血检测肝功进一步了解患儿高胆红素血症的治疗疗效。

关键治疗时间，ET组定义为患儿入院至ET结束所用时间，IPT组定义为患儿入院至TSB降至ET阈值50 μmol/L以下所需时间；TSB下降速度，是指ET组自患儿入院至ET结束、IPT组自患儿入院至TSB水平降至ET阈值50 μmol/L以下时段内，平均每小时TSB的下降速度。TSB反弹，是指在光疗结束后72 h以内的动态监测过程中出现TSB水平的反复升高，并且再次达到光疗干预阈值[11-12]。

急性胆红素脑病（acute bilirubin encephalopathy，ABE），是指胆红素神经毒性所致中枢神经系统的急性损害，常见于出生1周以内新生儿，在高胆红素血症高峰期，基于患儿精神状态、肌张力、哭声等异常的临床表现来诊断。核黄疸即慢性胆红素脑病，指胆红素神经毒性所致的慢性、永久性损害，多于出生数周以后出

现，包括典型的核黄疸（四联征：运动功能障碍、听力异常、眼球运动障碍和牙釉质发育异常）以及非典型的轻型神经系统损伤（认知、学习、运动障碍或仅有听觉异常）[8,13]。该研究中头颅磁共振成像（MRI）可作为胆红素脑病的辅助诊断，急性期显示基底神经节苍白球T1WI高信号，数周后可转变为T2WI高信号[8]。

1.3 统计学分析

应用IBM SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，两个样本均数比较采用两样本t检验；计量资料不符合正态分布用中位数（四分位数间距）[M(P_{25}, P_{75})]表示，两组间比较采用秩和检验；分类变量以百分率（%）表示，两组间比较采用χ^2检验。$P < 0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较

表1显示，两组患儿在胎龄、出生体重、性别构成、娩出方式、喂养方式等一般情况方面，差异均无统计学意义（$P > 0.05$），但ET组入院日龄 ≤ 72 h者以及血型不合溶血病的比例明显高于IPT组（$P < 0.01$）。

入院治疗前，ET组极重度高胆红素血症（TSB > 427 μmol/L；67/149 vs 20/111，$\chi^2 = 20.75$，$P < 0.001$）及危险性高胆红素血症（TSB > 510 μmol/L；20/149 vs 1/111，$\chi^2 = 13.43$，$P < 0.001$）比例显著高于IPT组。

表1　两组患儿一般资料比较

Table 1　Comparison of baseline characteristics in both groups

一般资料	IPT组（n=111）	ET组（n=149）	χ^2/t	P
胎龄（周）	38.6 ± 1.4	38.9 ± 1.5	1.88	0.06
出生体重（kg）	3.2 ± 0.4	3.2 ± 0.5	0.29	0.78
性别构成：男，[n (%)]	69 (62.2)	87 (58.4)	0.38	0.54
入院日龄≤72 h，[n (%)]	24 (21.6)	68 (45.6)	16.0	<0.001
娩出方式：经阴道分娩，[n (%)]	83 (74.8)	102 (68.5)	1.24	0.27
喂养方式：母乳喂养，[n (%)]	67 (60.4)	80 (53.7)	1.15	0.28
病因：血型不合溶血病，[n (%)]	44 (39.6)	88 (59.1)	9.60	<0.01

2.2 两组患儿疗效比较

入院治疗前，两组间TSB水平相当（$P > 0.05$），但ET组患者TSB峰值与换血阈值的差值（△TSB）明显高于IPT组（$P < 0.05$）。治疗后约18 h及48 h，两组间TSB的下降程度相当（$P > 0.05$）；ET组TSB的下降速度更快，但关键治疗时间有所延长（$P < 0.05$）。TSB反弹总体发生率为33.1%（86/260），与IPT组比较，ET组TSB反弹比率较IPT组高（$P < 0.05$）；光疗时间及住院时间更长，医疗费用增加（$P < 0.01$），见表2。

按ITT原则进行验证性分析发现：治疗后约18 h，ET组TSB的下降程度更为明显（$P < 0.05$），两组间的光疗时间差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表3。两组其余治疗疗效指标如表2所示。

表2　按实际接受治疗方式的两组患儿治疗疗效比较

Table 2　Comparison of therapeutic effects in both groups according to actual treatment

疗效指标	IPT组（n = 111）	ET组（n = 149）	$t/\chi^2/Z$	P
TSB（μmol/L）				
治疗前	409.6 ± 55.2	425.1 ± 91.2	1.71	0.09
△TSB	23.5 (10.1,50.9)	60.9 (28.9,112.4)	5.97	< 0.001
治疗后18 h	233.0 ± 36.6	225.2 ± 35.8	1.73	0.09
治疗后48 h	173.3 ± 57.5	181.7 ± 53.8	1.21	0.23
TSB下降速度（$\mu mol \cdot L^{-1} \cdot h^{-1}$）	12.5 (9.0,16.2)	24.3 (16.5,32.2)	9.30	< 0.001
关键治疗时间（h）	6.0 (5.5,6.9)	7.8 (6.5,9.0)	7.54	< 0.001
TSB下降程度（%）				
治疗后18 h	38.6 ± 12.2	41.4 ± 11.6	1.88	0.06
治疗后48 h	54.3 ± 16.7	55.3 ± 16.9	0.44	0.66
TSB反弹[n (%)]	27 (24.3)	59 (39.6)	6.70	0.01
光疗时间（h）	44 (38.0,49.0)	48 (39.0,68.5)	2.96	< 0.01
住院时间（d）	6.0 (4.9,7.5)	7.0 (6.0,9.0)	5.46	< 0.001
医疗费用（元/d）	1737 (1520,1992)	2177 (1940,2451)	8.48	< 0.001

2.3 两组患儿神经系统不良结局比较

两组间ABE的发生率比较，差异无统计学意义（7/111 vs 18/149，$\chi^2 = 2.44$，$P = 0.12$；ITT分析：10/132 vs 15/128，$\chi^2 = 1.28$，$P = 0.26$）；出院后15月（全距，12 ~ 32月）共随访到IPT组93例、ET组122例患儿（随访率：82.7%），两组间核黄疸的发生率比较差异均无统计学意义（1/93 vs 5/122，$\chi^2 = 0.84$，$P = 0.36$；ITT分析：3/109 vs 3/106，$\chi^2 = 0.00$，$P = 1.00$）。

3 讨论

重症高胆红素血症的主要危害在于过高水平的TSB所产生的神经毒性，近期表现为ABE，部分会导致核黄疸的发生而留下神经系统后遗症[14]，并且我国核黄疸的发生并不罕见[15]。因此，对于重症高胆红素血症

表3　按意向治疗分组的两组患儿治疗疗效比较

Table 3　Comparison of therapeutic effects in both groups according to intention-to-effect

疗效指标	IPT组（n = 132）	ET组（n = 128）	$t/\chi^2/Z/$	P
TSB（μmol/L）				
治疗前	411.1 ± 70.5	426.1 ± 84.9	1.54	0.12
△TSB	28.3（9.6,53.3）	65.7（30.6,111.4）	5.94	<0.001
治疗后18 h	233.7 ± 34.2	224.0 ± 36.8	2.19	0.03
治疗后48 h	174.0 ± 55.2	182.4 ± 55.7	1.22	0.22
关键治疗时间（h）	6.5（5.6,8.0）	7.3（6.3,8.4）	3.39	<0.01
TSB下降速度（$\mu mol \cdot L^{-1} \cdot h^{-1}$）	12.7（9.1,16.5）	26.3（19.5,34.0）	10.1	<0.001
TSB下降程度(%)				
治疗后18 h	38.0 ± 12.2	42.5 ± 11.1	3.09	<0.01
治疗后48 h	54.3 ± 17.0	55.5 ± 16.7	0.57	0.57
TSB反弹，n（%）	35（26.5）	51（39.8）	5.22	0.02
光疗时间（h）	45.0（39.0,51.0）	48.0（38.3,65.0）	1.65	0.10
住院时间（d）	6.2（5.0,8.0）	7.0（6.0,9.0）	4.03	<0.001
医疗费用（元/d）	1808（1596,2059）	2188（1950,2464）	7.76	<0.001

患儿，在黄疸高峰期将TSB水平快速有效降至安全范围至关重要。当前，ET依然是治疗严重高胆红素血症、预防胆红素脑病最为快速有效的方法。ET在患儿入院数小时以内即可完成，能使TSB水平快速下降50%左右[10,16-17]，快速降低胆红素脑病的风险。但值得注意的是，作为有创操作，该措施需要一定的物质和技术条件，其在广大基层医院的应用受到较大限制；同时，ET也具有一定的危险性，既往有发生呼吸暂停、心脏骤停、血栓形成、坏死性小肠结肠炎、甚至死亡等相关不良事件的报道[18-19]。

光疗技术操作简单，能在各级医院广泛开展。近年来，IPT的应用逐渐普及，与传统光疗相比较，其在光疗12 h以内可快速有效地降低TSB水平[20]。特别在IPT治疗初期的6～8 h，TSB下降速度可达8～19 $\mu mol \cdot L^{-1} \cdot h^{-1}$，使TSB水平迅速降至ET阈值50 μmol/L以下[7,20-21]。此外，与ET相比，IPT兼具无创、价廉、简单易行，严重不良反应发生风险小等的诸多优势。由此，有研究者认为，积极的IPT可避免部分高胆红素血症新生儿接受有创的ET治疗[5-7]。本研究结果与国内外研究相似，接受IPT的患儿，在早期关键治疗阶段TSB下降速度达12.5 $\mu mol \cdot L^{-1} \cdot h^{-1}$，且两组患儿ABE和核黄疸发生率相当，并未增加神经系统不良结局的发生。但是，我们也注意到，本研究中ET组初始TSB值与ET阈值差距更大，极重度及危险性高胆红素血症患者比例更高，并且TSB下降速度更快，因此，对于已有极重度和危险性高胆红素血症等具有胆红素脑病高风险的人群，ET仍然是快速降低风险的首选手段。

光疗以及ET后血清胆红素的反弹为新生儿医务工作者在临床实践中所关注的另一焦点问题。由于关键治疗期结束时，新生儿高胆红素血症的病因尚未完全消除，故可出现TSB的反弹现象。有研究表明[11,22-23]，血型不合溶血病、败血症、早产、低出生体重以及日龄 ≤ 72 h为高胆红素血症患儿关键治疗期结束后TSB反弹的危险因素。相关文献报道关键治疗期结束后TSB的反弹率可达13.3%～24.9%[11,22,24]，本研究中TSB反弹的总体发生率为33.1%，究其原因，可能与该研究纳入患者的病因构成中血型不合溶血病的所占比例较大有关。而血型不合溶血病为新生儿重症高胆红素血症的最常见原因[3,25-26]，一般出现早、进展快、程度重。进一步分析该组资料发现，ET组血型不合溶血病及小日龄患儿所占比例较IPT组高，因此也导致ET组TSB反弹率较IPT组高，同时致使该组的光疗时间以及住院时间延长，医疗费用较高。

本研究中，为减少选择偏移对结果的影响，同时按照ITT原则进行二次分析来进一步验证结论的可靠性。结果与按实际治疗措施分组相似，两组患者神经系统不良结局的发生风险相当，ET组TSB下降速度方面依然较IPT组快。但按ITT原则分析，在早期关键治疗阶段治疗后18 h，ET组TSB下降比例更高。其原因为该部分改变治疗方式者均为IPT治疗无效的重症溶血患者，关键治疗结束后TSB反弹较多。

4　结论

本研究结果显示，IPT并未增加神经系统不良结局的发生，但是，本研究仅基于真实世界的回顾性分析，存在因极重度及危险性高胆红素血症患者比例的不平衡所致的选择偏倚。据此，本研究结果尚不能提供IPT可完全取代ET的临床证据，在不具备ET条件的情况或ET准备期间，应积极采用IPT；并且，基于ET可更快降低胆红素的研究结果，对于胆红素脑病风险较高的人群，当前临床证据仍然强调ET是首选措施。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] SLUSHER TM, VAUCHER YE. Management of neonatal jaundice in low- and middle-income countries[J]. Paediatr Int Child Health, 2020, 40(1): 7-10.

[2] ZAHED PASHA Y, ALIZADEH-TABARI S, ZAHED PASHA E, *et al*. Etiology and therapeutic management of neonatal jaundice in Iran: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Pediatr, 2020, 16(5): 480-493.

[3] DUAN L, GAN S, HU HB. A single-center experience on exchange transfusion therapy in 123 full-term cases of severe neonatal hyperbilirubinemia in Wuhan[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(3): 466-472.

[4] XU J, WENG ML, LI NQ, *et al*. Relationship research between auditory neuropathy spectrum disorder and exchange transfusion in neonates with severe hyperbilirubinemia[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2019, 123: 146-150.

[5] SHERBINY HS, YOUSSEF DM, SHERBINI AS, *et al*. High-intensity light-emitting diode vs fluorescent tubes for intensive phototherapy in neonates[J]. Paediatr Int Child Health, 2016, 36(2): 127-133.

[6] SLUSHER TM, VREMAN HJ, BREARLEY AM, *et al*. Filtered sunlight versus intensive electric powered phototherapy in moderate-to-severe neonatal hyperbilirubinaemia: a randomised controlled non-inferiority trial[J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(10): e1122-e1131.

[7] EDRIS AAF, GHANY EAGA, RAZEK ARAA, *et al*. The role of intensive phototherapy in decreasing the need for exchange transfusion in neonatal jaundice[J]. J Pak Med Assoc, 2014, 64(1): 5-8.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 张德双,黄远帅,谢东可,等. 红细胞储存时间对高胆红素血症新生儿换血治疗的疗效及内环境的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(7): 635-639.

[11] ELHAWARY IM, ABDEL GHANY EAG, ABOELHAMED WA, *et al*. Incidence and risk factors of post-phototherapy neonatal rebound hyperbilirubinemia[J]. World J Pediatr, 2018, 14(4): 350-356.

[12] CHANG PW, NEWMAN TB. A simpler prediction rule for rebound hyperbilirubinemia[J].Pediatrics, 2019, 144(1): e20183712.

[13] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 456-460.

[14] LI QQ, DENG XY, YAN JM, *et al*. Neonatal severe hyperbilirubinemia online registry in Jiangsu province: protocol for a multicentre, prospective, open, observational cohort study[J]. BMJ Open, 2021, 11(2): e040797.

[15] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中国新生儿胆红素脑病研究协作组. 中国新生儿胆红素脑病的多中心流行病学调查研究[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(5): 331-335.

[16] 张德双,谢东可,何娜,等. 新生儿不同浓度红细胞换血治疗疗效及对内环境的影响[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(12): 940-945.

[17] ABOLURIN OO, ADEKOYA AO, OGUNLESI TA, *et al*. Pattern of serum bilirubin changes following double volume exchange blood transfusion in neonates at a tertiary health facility in Nigeria[J]. Pan Afr Med J, 2021, 39: 60.

[18] WOLF MF, CHILDERS J, GRAY KD, *et al*. Exchange transfusion safety and outcomes in neonatal hyperbilirubinemia[J]. J Perinatol, 2020, 40(10): 1506-1512.

[19] 张倩男,刘开珍,李慧繁,等. 新生儿重症高胆红素血症换血疗法严重不良反应分析[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2019, 34(2): 93-97.

[20] 张晓蕊,曾超美,刘捷. 强光疗治疗新生儿高胆红素血症的疗效及安全性[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(3): 195-200.

[21] 葛敏,唐军,母得志,等. 换血疗法和加强光疗对重度高间接胆红素血症新生儿神经系统影响的临床研究[J]. 中华新生儿科杂志, 2019, 34(1): 8-13.

[22] KAPLAN M, KAPLAN E, HAMMERMAN C, *et al*. Post-phototherapy neonatal bilirubin rebound: a potential cause of significant hyperbilirubinaemia[J]. Arch Dis Child, 2006, 91(1): 31-34.

[23] 熊飞林,程波,石炼丽,等. 新生儿高胆红素血症危险因素分析及预防措施探讨[J]. 西南医科大学学报, 2019, 42(5): 454-457.

[24] ABD-ELLATIF MAK, ABD-ELLATIF DAK. The use of intensive phototherapy in severe neonatal hyperbilirubinemia[J]. J Egypt Soc Parasitol, 2012, 42(2): 483-494.

[25] CHRISTENSEN RD, YAISH HM. Hemolytic disorders causing severe neonatal hyperbilirubinemia[J]. Clin Perinatol, 2015, 42(3): 515-527.

[26] DONG XY, WEI QF, LI ZK, *et al*. Causes of severe neonatal hyperbilirubinemia: a multicenter study of three regions in China[J]. World J Pediatr, 2021, 17(3): 290-297.

(2022-01-27 收稿,2022-03-07 修回)