

# 母乳性黄疸发病机制研究进展

崔丽茹<sup>1</sup> 李文辉<sup>2</sup> 李芳<sup>1</sup> 李欢<sup>1</sup>

(1. 保定市儿童医院新生儿科 河北 保定 071000; 2. 保定市第二医院产科 河北 保定 071000)

近年来, 随着社会发展及医疗知识的普及, 越来越多的人包括医师及母亲日益重视母乳喂养, 故母乳喂养率越来越高, 伴随着的就是母乳性黄疸 (breast milk jaundice, BMJ) 的发生也呈逐年上升趋势, 黄疸的发生由多种因素引发, 而与母乳喂养相关的通常有两种: 第一种为早发型, 也称母乳喂养性黄疸, 其发生原因是由于生后早期母乳的量的分泌少导致的, 常表现于生后第一周; 第二种称为晚发型, 到 2-3 周时达到高峰, 在新生儿出生后 12 周以前消退。

尽管从发现 BMJ 到现在的时间很长, 然而其发病机制还没有形成系统的理论。通过多年研究发现许多因素均可导致高胆红素血症, 其产生量与排泄量的关系尤为重要, 能使前者大于后者的因素, 均可引发高胆红素血症。目前, 研究的重点有两个方面, 第一个方面是抑制肝脏 UGT1A1 的活性, 是通过母乳中何种成分来实现的, 第二方面是促进胆红素肠肝循环, 又是通过母乳中何种成分来实现的。先从以上两种情况对 BMJ 发病机制的研究进行综合论述。

## 1 抑制肝脏 UGT 活性

胆红素葡萄糖醛酸化的过程实际上 UGT 参与其中, 所以它被认为是调节胆红素清除的一种关键酶。

### 1.1 孕-二醇

Arias 等提出如果肝脏 UGT 活性下降, 则未结合胆红素向结合胆红素转化的程度就会下降, 而母乳中含有的孕-二醇, 能够竞争性抑制 UGT 活性, 从而达到这个目的。

### 1.2 巨细胞病毒 (CMV) 感染

刘敬等<sup>[1]</sup>发现, 在 32.3% (34 例中 11 例) 的 BMJ 患儿中的尿液中检出巨细胞包涵体, 由此得出结论: CMV 感染是引起 BMJ 发生的重要原因之一, 并且在此基础上进一步推测 CMV 感染引起 BMJ 的机制, 可能是抑制新生儿肝脏 UGT 的活性。

### 1.3 非酯化脂肪酸

母乳中所含活性偏高的某些脂酶, 例如脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 等, 导致母乳中饱和和非酯化脂肪酸增加, 由此导致对肝脏内的 UGT 产生了竞争性抑制。

### 1.4 UGT 的突变

已知 UGT 是酶家族, 因此是由多种同工酶组成的, 现已明确 13 个可变外显子中的 A1 (UGT1A1) 突变可使 UGT 活性降低或缺如。

#### 1.4.1 UGT1A1 G71R 突变

1999 年, Maruo 等<sup>[2]</sup>发现, 在日本的人群中 UGT 第一外显子一个比较常见的基因突变为 211 号核苷酸 G → A 的突变, 这种突变被称之为 G71R 突变。2000 年, 美国人员研究发现母乳喂养且慢性迁延性黄疸婴儿吉尔伯特综合征 (Gilbert syndrome) 发生率明显增高, 此病的基因诊断主要为 UGT1A1 基因发生突变。2011 年, 傅雯萍等<sup>[3]</sup>对 56 例黄疸组进行了研究, 发现黄疸组的 G71R 等位基因频率明显有所增加。

#### 1.4.2 UGT1A1 TATA 突变

在西方国家中, 这个启动子的突变是 UGT1A1 基因上最常见的一种突变类型, UGT1A1 转录活性与启动子区 TA 的重复数目呈负相关。但傅雯萍等<sup>[3]</sup>报道, 56 例母乳性黄疸组和 40 例对照组相比, 认为 UGT1A1 TATA 基因突变的状态并不能导致母乳性黄疸发病, 因为 TATA 等位基因频率在我国并无统计学上的差异, 与国外某些研究报道不甚相同。

## 2 胆红素肠肝循环增加

肠道重吸收未结合胆红素, 需要同时具备两个条件, 第一个条件是处于溶解状态, 第二个条件是肠道内的细菌没有把未结合胆红素还原成尿胆原。未结合胆红素被重吸收是进行肠肝循环的前提条件, 对于新生儿来说, 肠肝循环有两种表现, 一是胆红素肠体循环, 二是高胆红素血症。BMJ 发病机制研究具有较高说服力的是胆红素肠肝循环增加理论。但哪种成分导致了胆红素肠肝循环增加还不明确。曾被怀疑的母乳成分主要有以下几种: 第一种是  $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶 ( $\beta$ -glucuronidase,  $\beta$ -GD)、第二种是胆固醇、第三种是表皮生长因子。

### 2.1 $\beta$ -GD

1986 年曾提出一种理论, 认为母乳富含  $\beta$ -GD 能够引起黄疸, 有研究还表明减轻新生儿黄疸可以通过口服  $\beta$ -GD 抑制剂来实现。另外, 由于新生儿肝脏内未成熟的 UGT1A1 活性, 使其比儿童及成人更容易结合胆红素单葡萄糖醛酸酯。所以我们认为,  $\beta$ -GD 是母乳性黄疸发病机制中一个起重要作用的元素。

### 2.2 母乳中的胆固醇

母乳当中胆固醇含量高于婴儿配方乳, 有报道高总胆固醇血症和未结合胆红素迁延不退具有明显相关性, 但研究样本量小, 不足以说明问题, 接下来需要我们设计更大样本, 更高治疗的研究来证明这一点。

### 2.3 肠道中的菌群

众所周知, 肠道内分布众多菌群, 它们可以影响胆红素的分解代谢, 故血清里的胆红素要想维持稳定的状态, 这些菌群不容忽视。目前可以确定只有四种菌株可以把胆红素还原为尿胆原。喂养方式一直被认为是一个重要因素, 人工喂养和母乳喂养, 两者最大的不同是母乳喂养婴儿的肠道中缺乏梭菌, 导致未结合胆红素聚积在肠腔内, 使血浆胆红素水平不同程度升高。

### 2.4 母乳中的某些细胞因子

经研究发现, 人类母乳中含有某些细胞因子, 例如白细胞介素 1 $\beta$  以及表皮生长因子等, 可以通过抑制肠蠕动、增加胆红素吸收及影响转运活性等导致黄疸消退延迟。

## 3 免疫机制

### 3.1 BMJ 与白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )

国外研究表明, 相比于没有发生高胆红素血症的母乳喂养的婴儿, 出现黄疸的母乳喂养的婴儿的母亲乳汁里含有 IL-1 $\beta$  的水平较高, 与母乳性黄疸婴儿血清的总胆红素水平呈显著地相关性。

### 3.2 BMJ 与肠道 $\kappa$ 核因子 (NF- $\kappa$ B)

国外研究报道, NF- $\kappa$ B 本身能减少高胆红素血症的发生。而母乳喂养恰恰可使患儿 NF- $\kappa$ B 失活。

### 3.3 BMJ 与上皮生长因子 (EGF)

近年有学者提出 BMJ 可能与母乳 EGF 有相关性。Kumral 等<sup>[5]</sup>发现 EGF 在母乳和新生儿血清中都呈现出高表达, 并且 BMJ 的严重程度和乳源性 EGF 水平具有相关性。

## 4 遗传学说

近年来, 遗传学发展迅速, 众多疾病考虑与遗传密切相关, 同理由于母乳性黄疸的个体化不同临床表现, 故遗传因素所起的作用逐渐成为热点研究对象。比如, 有学者发现, OATP 1B1 基因与新生儿血胆红素水平存在着相关性, 有待更多高质量的临床研究。

## 5 展望

综上所述, 母乳性黄疸的发病是多种因素参与的过程, 伴随着多学科不断发展, 人们对母乳性黄疸的研究和认识逐渐

进步, 我们希望能有更多层面的研究来更清楚的阐述母乳性黄疸的发病机制, 对母乳性黄疸这一看似简单常见却又扑朔迷离的现象带来新一阶段的诊疗方法, 特别是母乳性黄疸的免疫学诊疗, 为母乳喂养婴儿提供福音。

### 参考文献:

- [1] 刘敬, 王成颖. 新生儿巨细胞病毒感染与迟发性母乳性黄疸. 医学理论与实践, 1994, 7:9.
- [2] Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, et al. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism[J]. Pediatrics, 1999, 103:1224-1227.
- [3] 傅雯萍, 王维亚, 张凤梅. UGT1A1 G71R 基因突变对母乳性黄疸发病的影响[J]. 武警医学, 2011, 22(4):324.
- [4] 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.

(上接第 62 页)

提供, 而精子的活动力随着 ATP 的增加而越强, 完成受精的机率也会增加<sup>[7, 8]</sup>。反之, 如果精浆中果糖的浓度水平降低, 则意味着受精机会降低, 从而影响受孕。

精囊腺所分泌的果糖, 不仅对精子的活动能力有影响, 而且也对睾酮有影响<sup>[2]</sup>。因此, 测定精浆中果糖的浓度时, 既反映了睾丸的功能又反映了精囊腺的分泌功能。检测果糖的目标是 (1) 判断和评价精囊腺的功能, 当精囊腺出现缺陷时, 果糖的浓度是零, 当有炎症时, 果糖的浓度就会下降。(2) 区分无精子症的类型, 目前多数医院用以区分输精管或精道阻塞性无精子症和精囊腺或输精管缺如而导致的无精子症。(3) 对睾丸内分泌的一定反应。(4) 精浆果糖浓度在 1.2mol/L 以下时, 大多表示没有精囊液的情况。此外, 如果雌激素减少或老人, 则精浆果糖的浓度降低。而有糖尿病时, 精浆果糖的浓度就会较高。因此精浆果糖的测定具有重要意义, 目前很多生殖医院都将精浆果糖视为诊断男性不育诊断的一个重要标志。

精子参数 (精子密度、精子存活率、精子活动力) 是评价男性生育能力好坏的一个重要参数, 目前对男性附属性腺所分泌的果糖与这些参数的相关性了解甚少, 但是事实上附属性腺及附睾对男性的各种精子功能发挥了重大作用。因此, 本文通过分析 150 例来医院男科实验室就诊的不育男性患者留取的样本数据来探讨并研究精浆果糖浓度与精子的参数 (精子密度、精子存活率、精子活动力) 之间的关系。

实验数据统计结果显示, 精液参数正常不育组与对照组进行比较无统计学意义 ( $P>0.05$ )。少精子组精浆果糖浓度明显升高, 与对照组组比较差异显然有显著性 ( $p<0.01$ )。输精管阻塞性无精子组以及精囊腺或输精管缺如即生精功能障碍性无精子组精浆中果糖的浓度水平明显下降, 前者与对照组相比较有差异有显著性 ( $P<0.01$ ), 后者均为 0。不同水平精子密度组间精浆果糖比较无统计学意义, 陈秀玲等在实用医学杂志上发表的文章研究得出精浆果糖浓度与精子密度呈负相关<sup>[3]</sup>。南昌市洪都中医院叶小萍, 舒程玲等研究表明, 因为精囊腺发育不全或者由精囊炎所导致的不育症时, 精浆果糖浓度常会降低, 并且精浆果糖的浓度则与精子密度呈负相关<sup>[10]</sup>。王瑞, 王祖龙都指出, 精子密度较高的样本精浆果糖浓度值有高有低, 精子密度低的样本精浆果糖浓度值亦有高有低<sup>[6]</sup>。不同水平存活率组间精浆果糖浓度比较差异有显著性 ( $P<0.05$ )。此结论与南昌市洪都中医院叶小萍, 舒程玲等研究结论一致<sup>[10]</sup>。精子活动力与精浆果糖浓度进行相关的回归分析, 测得其相关的回归

方程式为  $Y=2.462+0.161X$  ( $n=150$   $p<0.01$ )。说明精浆果糖的浓度越高, 精子的活动力就越好。这一结论符合陈秀玲, 刘睿智, 薛百功, 孙自学, 王瑞, 何雁, 叶小萍等的研究成果<sup>[2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12]</sup>

本文通过统计处理得出的数据, 表明精浆果糖的浓度不与精子密度有关。而精浆果糖的浓度与精子存活率有关系。此外, 精浆果糖的浓度高低直接影响到精子活动力, 从而间接影响男性的生育功能, 因此, 精浆果糖浓度的测定可以视为诊断男性生育功能好坏的一个重要标准。

### 参考文献:

- [1] 谷翊群. WHO 人类精液检查与处理实验室手册第五版——相关精液参数的变化与热点问题的解析 [C] 第七届全国男科学术会议和全国中西医结合男科学术会议, 2011.
- [2] 薛百功. 精浆生化标志及其与精液参数关系研究 [D]. 吉林大学, 2007.
- [3] 陈秀玲, 韩艳君, 钱聪, 等. 不育男性精浆果糖含量与精子参数之间的关系 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(12).
- [4] 王瑞雪, 刘睿智, 袁宝明, 等. 精浆果糖的含量、中性  $\alpha$ -糖苷酶和酸性磷酸酶活性与精液参数关系研究 [J]. 中国计划生育学杂志, 2006, 14(6).
- [5] 孙自学, 王祖龙, 陈帅垒, 等. 男性不育症患者精浆果糖与精液参数的相关性的研究 [C] 中华中医药学会第十一届男科学术大会, 2011.
- [6] 王瑞, 王祖龙, 郑涛, 等. 不育男性精浆果糖活性与精液有关参数关系分析 [C] 中华医学会全国男科学学术会议, 2004.
- [7] 蒋敏, 岳涣勤. 精浆果糖测定进展. 四川医学, 2011, (5): 675.
- [8] 段磊, 刘琴. 精浆果糖对无精子症的诊断意义 [J]. 2008, (3): 114-115.
- [9] 何雁, 王岚, 高婷, 等. 不育男性精浆生化标志物与精液参数分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2011(6):1465-1467.
- [10] 叶小萍, 舒程玲, 刘敏, 等. 精浆果糖浓度与精子 3 项参数的关系对男性不育的影响 [J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(10):1640-1641.
- [11] 吴齐飞, 邢俊平, 薛伟, 等. 计算机辅助精液分析男性不育患者精子运动参数与精子活力的相关性 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2007, 12(3):182-184.
- [12] Zuzick D S, Overstreez J W, Factor-Livak P, et al. Sperm morphology, motility and concentration in fertile and infertile men [J]. N Engl J Med, 2001, 345(19):1388-1393.