

新生儿溶血病的治疗进展

王桃, 姜泓*

延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年11月1日; 录用日期: 2023年11月28日; 发布日期: 2023年12月5日

摘要

新生儿溶血病(HDN)是由于母体与新生儿血型不合, 母体产生抗体, 并通过胎盘输入胎儿体内, 造成胎儿红细胞破坏而发生的溶血, 严重威胁新生儿的生命健康。降低血中胆红素水平, 预防胆红素脑病是治疗的关键。治疗包括产前治疗和新生儿期治疗。新生儿治疗主要包括光照疗法、药物治疗以及换血疗法等。本文基于新生儿溶血病的治疗进展进行讨论, 为临床诊治新生儿溶血病提供一定的理论依据。

关键词

新生儿溶血病, 治疗, 综述

Progress in the Treatment of Hemolytic Disease of the Newborn

Tao Wang, Hong Jiang*

Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Nov. 1st, 2023; accepted: Nov. 28th, 2023; published: Dec. 5th, 2023

Abstract

Hemolytic disease of the newborn (HDN) is a hemolysis caused by the incompatibility of blood types between the mother and the newborn, where the mother produces antibodies and inputs them into the fetus through the placenta, causing damage to fetal red blood cells and posing a serious threat to the life and health of the newborn. Reducing the level of bilirubin in the blood and preventing bilirubin encephalopathy are the key to treatment. Treatment includes prenatal and neonatal treatment. Neonatal treatment mainly includes phototherapy, drug therapy, and blood exchange therapy. This article discusses the treatment progress of neonatal hemolytic disease,

*通讯作者。

providing a theoretical basis for clinical diagnosis and treatment of neonatal hemolytic disease.

Keywords

Neonatal Hemolytic Disease, Treatment, Summary

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

新生儿溶血病(HDN)系指新生儿红系细胞被母体红细胞 IgG 同种异体抗体破坏的疾病[1]。HDN 的首次提及是在 1609 年,直到 20 世纪 50 年代,根本原因才得到阐述[2]。HDN 的发病机制始于母体抗体对胎儿红细胞(RBCs)的攻击,主要是基于 Rh 和 ABO 抗原系统的母体和胎儿血液不相合[3]-[8]。Ree 等人在 2017 年的一篇综述指出,在 1968 年引入的 RhD 免疫预防之前,HDN 影响了全球 1% 的新生儿,受影响胎儿的死亡率高达 50%,在工业化国家 RhD-妇女中,使用 RhD 免疫预防,Rh 溶血病的发病率约为 0.5%,随着 1970 年产前 RhD 免疫预防的引入,发病率进一步下降至 0.1% [1]。HDN 的发病率因种族而异,研究发现白人的患病率最高,亚洲人和美洲印第安人的患病率最低[9]。HDN 可出现黄疸、贫血等表现,严重的高胆红素血症可能导致胆红素神经毒性,发生神经功能障碍(BIND),其脑性核黄疸或慢性胆红素脑病是已知最严重的并发症[9]。在核黄疸中,受影响最严重的脑组织是基底神经节、海马、下丘脑神经核、小脑和各种脑干细胞核。存活婴儿的长期后遗症包括脑瘫、智力残疾、听力损失、眼球运动障碍和牙釉质发育不良等[10]。

新生儿溶血病引起高胆红素血症的主要治疗包括光照疗法、药物治疗,甚至于换血疗法[4] [5] [6] [11] [12] [13]。改进这些治疗措施以及寻找替代治疗方法仍然是持续和反复研究焦点之一。此篇文章中将总结并介绍新生儿溶血病治疗的进展,概括其应用特点,现综述如下。

2. 光照疗法

自 20 世纪 70 年代引入以来,光疗是新生儿高胆红素血症的主要治疗方法之一。光疗的原理是使皮肤中的间接胆红素光异构化为光红素,其异构体为水溶性,可以经胆汁和尿液排泄,而无需通过肝脏进行处理。光疗的疗效取决于以下因素,包括所用光的波长、光源的强度、总光剂量(光照时间和皮肤暴露量)和/或开始光疗的阈值[14] [15]。光疗主要作用于皮肤浅层组织,光疗中使用的光需要穿透皮肤并被胆红素吸收,这发生在最佳波长范围为 460~490 nm 的蓝光或绿光中。光源的强度以光照对象表面所受到的辐照度计算[15]。光疗的设备中发光二极管(LED)是最常用的光疗灯,但同时也可使用卤素灯、纤维光学系统等[10]。

Woodgate 等人的研究中建议近距离光疗(新生儿上方 20 厘米的距离)优于远光源光疗(婴儿上方 40 厘米),并建议采用双面光疗的方法,从而增加光照强度。一旦血清胆红素水平达到预定阈值,就应进行光照治疗[15]。在新生儿溶血病中,建议使用强化光疗。美国儿科学会(AAP)将强化光疗定义为在尽可能多的体表区域提供相同波长的情况下,每平方米/纳米至少 30 μW 的光谱辐照度[10]。Delia Horn 和 Danielle Ehret 等人的研究表示与未接受治疗相比,每天两次阳光照射(30 至 60 分钟)可降低黄疸的发病率,并且婴儿黄疸的天数可能会减少[16]。有研究表示对确诊高胆红素血症的婴儿进行了过滤阳光照射与

其他光疗来源的影响比较,发现过滤阳光光疗(FSPT)可能会增加体温过高(体温高于 37.5°C)的风险。阳光是传统光疗的辅助手段,对于家庭来说可能是更优的选择。在某些情况下,阳光可能对预防高胆红素血症具有积极作用,但这些研究证据尚不充分[16]。Van Rostenberghe 表示反射材料联合光疗比单独光疗治疗新生儿未结合高胆红素血症效果更显著,在光疗过程中使用反射幕可能会导致总胆红素更大幅度的下降,光疗的持续时间缩短,以及住院时间也相应缩短。现有证据尚未显示不良事件风险的增加,但尚需进一步的研究证据[17]。

光疗通常被认为是一种安全的治疗黄疸的方法,但仍存在一定的副作用,常见的副作用多不严重,暂停光疗后多可自行缓解。严重毒性的报告极为罕见,大多仅限于病例报告[18]。目前关于光疗与癌症发展之间可能联系的研究少有报道。具体来说,光疗后患髓细胞白血病和癌症的风险可有增加。然而,在校正了先天性和染色体异常后,这些关联不再具有统计学意义[19]。

3. 液体补充/水合作用

光疗期间补充液体可以帮助光产物通过尿液和胆汁排出,并克服增加的不敏感水分损失[20]。在补充光疗效果的辅助措施中,有人提出补充液体以降低血清胆红素水平。可能存在的作用机制包括直接稀释静脉(IV)液,或通过补充口服液增强胃肠蠕动以减少肠肝循环。因此有研究报道静脉补充液体在某些时间点有降低血清胆红素的可能,但临床益处尚未明确[21]。

然而,有研究表明在没有脱水的健康足月新生儿中,静脉液体支持对血清胆红素下降率和光疗持续时间的缩短没有影响[22] [23] [24]。考虑随着 LED 灯使用的增加,补充液体对没有脱水的新生儿的疗效尚不确切,与 LED 灯的热输出相对较低,不易引起不敏感的水分损失有关[24]。

4. 换血疗法

20 世纪 40 年代,最初采用交换输血治疗新生儿高胆红素血症,目的是降低新生儿 Rh 溶血病的死亡率,并预防存活婴儿的核黄疸[25]。该方法的使用随后扩展到新生儿其他溶血性疾病、新生儿败血症、弥漫性血管内凝血,代谢紊乱(如伴有高氨血症的氨基酸尿)、严重的液体或电解质失衡、红细胞增多症和严重贫血等。换血的主要目标是清除循环抗体包被的红细胞和/或各种免疫(如 Rh 和 ABO 等免疫)或非免疫性溶血性贫血(如葡萄糖 6-磷酸脱氢酶缺乏[G-6-PD 缺乏]和其他红细胞酶缺乏)中的溶血产物,以及换出血中大量胆红素,防止胆红素脑病,同时用新鲜的供体血液替换,提供具有胆红素结合位点的新鲜白蛋白,还具有纠正贫血,改善携氧功能的作用[26]。

然而,交换输血并非没有风险,且操作较复杂,易发生感染、血容量改变、电解质紊乱、呼吸、血氧饱和度及血压异常、低体温、肺出血、心律失常及心衰、败血症、输血过敏反应等并发症,需要非常严格的操作和护理。在交换输血进行之前,即使是足月新生儿,仍需要进行全面的评估,避免进行的情况包括心肺不稳定、呼吸暂停、导管相关并发症、血小板减少和感染。但由于光疗的出现,RhD 免疫预防的发展以及高胆红素血症监测和护理的改善,总体上使得交换输血(BET)的使用趋势逐渐下降[27]。在 AAP 发布的更严格的指南后,HDFN 的换血率降至 20%左右。在使用强化光疗后,胆红素水平仍高于换血阈值,或者出现急性胆红素脑病的迹象,依旧推荐换血治疗[28]。

5. 静脉注射免疫球蛋白(IVIG)

早在 19 世纪就有报道人类血清在科学领域的相关使用。在 20 世纪中期之前,IVIG 的大多数用途都围绕着传染病的管理。1952 年首次报道在非传染性条件下使用从人类血清中分离的免疫球蛋白。Hara 等人于 1987 年首次在新生儿中使用 IVIG,他们使用 IVIG 治疗一名因 Rh 不相容性引起的溶血性贫血婴儿。

此后, IVIG 在新生儿和胎儿的临床使用和应用显著增加, 其使用的基本原理是基于免疫调节、抗炎和免疫保护作用。不同的临床实践指南支持 IVIG 用于新生儿自身免疫性溶血性贫血、新生儿血色素沉着症以及新生儿异免疫性血小板减少症、新生儿血色素病和新生儿川崎病的产前管理。其他情况如新生儿异免疫性血小板减少症的产后治疗、母亲自身免疫性疾病引起的新生儿血小板减少症、新生儿感染、原发性免疫缺陷等的应用证据有限[29]。

一些研究表明, 使用静脉注射免疫球蛋白可以减少 HDFN 的交换输血需求。采用密集光疗治疗后, 血清总胆红素仍处于上升趋势, 甚至免疫性溶血的患儿在光疗后总胆红素下降幅度未达理想范围内, 则 AAP 建议静脉注射免疫球蛋白(0.5~1 g/kg)治疗, 如有必要, 可在 12 小时内重复给药[30]。

有研究表明静脉注射高剂量丙种球蛋白可有效缓解新生儿溶血病患儿的病情, 同时可提高免疫功能[31]。郑建坤、李德振等人表示对新生儿溶血病患者早期应用大剂量静脉丙种球蛋白治疗, 不仅能有效促进患儿黄疸消退, 还能有效预防发生贫血、胆红素脑病、核黄疸等并发症的可能, 从而全面改善其预后[32] [33] [34] [35]。

Okulu 和 Erdevé 等人在观察性研究中证明, 一剂 IVIG 治疗没有减少或阻止交换输血的需要, 也没有缩短光疗的持续时间, 先进的光疗技术可能会降低 IVIG 预防换血的有效性, 目前需要更多的临床研究来确定 IVIG 在 ABO-HDN 治疗中的适当用途[36]。另一些研究表明, IVIG 疗法优势尚未明确, 在新生儿早期, 接触 IVIG 对于患有中度至重度 ABO-HDN 的新生儿的意义尚不确切[37]。Santos 等人 and Smits-Wintjens 等人的随机化对照试验, 不支持静脉注射免疫球蛋白对 HDFN 的疗效。由于疗效受到质疑, 需要指出的是, 尽管静脉注射免疫球蛋白被认为是一种安全的治疗方法, 但也有罕见且严重的副作用的病例报告, 包括输血传播性疾病、过敏反应、超敏反应、血栓形成、肺栓塞和肾衰竭等。尽管目前有一定的研究支持, 但进一步标准应该有待确立[12]。

6. 其他治疗

目前的研究包括一些药物治疗剂作为新生儿高胆红素血症的治疗选择。主要关注白蛋白、苯巴比妥、金属卟啉、锌、氯贝特和益生菌。这些药物的疗效有待进一步研究, 目前尚未被推荐作为高胆红素血症的一线标准治疗。

6.1. 白蛋白

由于白蛋白与胆红素结合, 一些研究认为补充白蛋白可以降低血清胆红素水平, 减少胆红素脑病的发生。然而, 缺乏足够有力的临床试验, 目前尚未建议将白蛋白给药作为标准治疗[10]。Shahian 等人在印度进行的一项小型随机对照试验表明, 在换血前给予白蛋白有利于降低换血后的血清总胆红素水平, 并降低光疗的平均持续时间[38]。随后的一项随机对照试验未显示出同样的效果[39]。AAP 将其标记为测量高胆红素血症新生儿血清白蛋白水平的一种选择, 并将低于 3.0 g/dL 的白蛋白水平视为降低光疗阈值的额外风险因素。此外, 如果考虑换血, 应始终将测量血清白蛋白作为评估水平之一, 同时使用胆红素/白蛋白比率来确定是否需要换血, 并不推荐常规补充白蛋白[1]。

6.2. 苯巴比妥

苯巴比妥在 20 世纪 70 年代用于增加胆汁流量。Kaabneh 等人在患有 HDFN 的新生儿中进行的一项随机临床试验显示, 在光疗治疗中加入苯巴比妥优势并不明确。然而, 苯巴比妥作用缓慢, 因此当有足够的的光疗和交换输血时, 苯巴比妥并不作为首选的治疗方法[40]。孕妇产前服用苯巴比妥可能存在一定作用, Trevett 等人的一项回顾性研究证实了这一阳性结果(交换输血需求减少), 目前这些结果尚未得到进

一步证实[41]。

6.3. 金属卟啉

锡中卟啉(SnMP)的首次人类使用报道于 1988 年[42]。金属卟啉可抑制血红素加氧酶, 是血红素代谢作为胆红素分解过程中限制的一环。通过这种方式, 金属卟啉减少胆红素的产生。有研究证明, SnMP 可以改善 Coombs 阳性 ABO 血型不合婴儿高胆红素血症的严重程度。在 1994 年的一份报告中, SnMP 在五项随机盲安慰剂对照试验中肌肉注射, 在婴儿出生后的前 24 小时内将剂量从 1 mmol/kg 增加到 6 mmol/kg, 高胆红素血症在 6 mmol/kg 时有剂量依赖性改善, 血浆胆红素峰值浓度降低了 41%, 光疗需求降低了 76%。而且在 3 个月和 18 个月时, 轻度短暂性红斑也是唯一观察到的不良反应[43]。在 1999 年发表的阿根廷进行的临床试验研究中, 出生后 48 至 96 小时测定的胆红素峰值水平高于 15 mg/dL 且低于 18 mg/dL 的无并发症妊娠足月婴儿接受了单剂量 SnMP, 6 mmol/kg, 消除了对光疗的需求, 并减少了高胆红素血症的持续时间, 尚未观察到毒副作用, 但是, 目前并无长期的后续信息报告。总体来说, 在各种临床情况下, 存在相对有力的证据支持 SnMP 在降低新生儿高胆红素血症方面的疗效[44]。

在新生儿中, 强有力的证据表明, 单剂量的 SnMP 可以减少光疗和换血的需要, 然而, 临床试验缺乏足够的证据来推荐用金属卟啉常规治疗高胆红素血症[2]。美国目前正在进行临床试验, 以进一步评估 SnMP 的安全性和有效性, 但这些试验的结论尚未得到证实。因此, 可以设计一种具有理想性能的特制化合物用于新生儿[45]。

6.4. 锌

口服锌被认为可以通过降低胆红素的肠肝循环来降低血清胆红素。在生理 pH 下絮凝的锌盐几乎完全从不饱和和胶束胆汁酸盐(BS)溶液中吸附未结合的胆红素。此外, 口服锌盐可抑制仓鼠胆汁中胆红素的分泌率。这些发现表明, 锌盐的给药可能会抑制因饮食、疾病或药物而易形成色素结石的人类非结合胆红素的肠肝循环[46]。

有研究表明口服补锌对高胆红素血症没有改善, 但是使用口服补锌可作为一种补充药物, 通过增强胆红素在肠腔中的螯合或降解来防止胆红素的肠肝循环[47]。Sharma 等人的系统综述结论表明锌在新生儿溶血病治疗中没有任何作用, 对光疗的持续时间、光疗的发生率或开始光疗的年龄没有影响[48]。因此, 锌降低胆红素的疗效尚需进一步的研究。

6.5. 氯贝特

氯贝特诱导葡萄糖醛酸基转移酶, 使胆红素以可排泄的水溶性形式改变。氯贝特与光疗相结合可以降低足月新生儿的胆红素水平并缩短光疗的持续时间, 但还需要更大规模的试验来评估其效果。有研究表明单次低剂量 50 mg/kg 氯非贝特治疗足月健康新生儿出生后第一周的黄疸是有效和安全的[49]。溶血性高胆红素血症需要进一步的研究, 因为这些新生儿在一些试验中被排除在外[1]。

6.6. 益生菌补充

近年来, 益生菌补充剂在新生儿高胆红素血症治疗中的作用成为研究的焦点之一。益生菌被认为可以增加胃肠动力和排便频率, 降低粪便粘度和胆红素的肠肝循环, 并提高喂养耐受性和肠道中有益细菌的生长。对于患有高胆红素血症的早产儿和足月儿, 可降低血清总胆红素水平和缩短光疗持续时间的结果对于这些患儿的前景是光明的[1]。梅涛和李晓英等人表示, 益生菌治疗 HDN 新生儿可显著降低 TBIL 水平, 降低新生儿 NEC 发生率, 改善患儿肠屏障功能和机体免疫功能, 值得临床推广[50]。

新生儿溶血病的早期治疗对于预防核黄疸的发生至关重要。为了减少不良反应的发生, 提高新生儿的生命质量, 早期有效的治疗有助于患儿较快的恢复, 提高医务人员的诊治水平。随着科学技术及医疗事业的发展, 目前以上介绍的治疗方法已经在临床实践中得到广泛应用。因其治疗上缺乏一致性, 且每种治疗方法都有其局限性, 尚需要进一步规范和研究。综上所述。为了新生儿溶血病的正确有效诊治, 儿科医生需掌握其治疗方法的注意事项、治疗范围, 以及了解该疾病治疗新进展, 对于促进新生儿健康发展是至关重要的。

参考文献

- [1] Ree, I., *et al.* (2017) Neonatal Management and Outcome in Alloimmune Hemolytic Disease. *Expert Review of Hematology*, **10**, 607-616. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1331124>
- [2] Jackson, M.E. and Baker, J.M. (2021) Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Historical and Current State. *Clinics in Laboratory Medicine*, **41**, 133-151. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2020.10.009>
- [3] Myle, A.K. and Al-Khattabi, G.H. (2021) Hemolytic Disease of the Newborn: A Review of Current Trends and Prospects. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, **12**, 491-498. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S327032>
- [4] De Winter, D.P., *et al.* (2023) History and Current Standard of Postnatal Management in Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. *European Journal of Pediatrics*, **182**, 489-500. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04724-0>
- [5] Morgan, J.M., Peters, S. and Adusei-Baah, C. (2023) Hemolytic Disease of the Newborn: A Community Hospitalist Perspective. *Clinical Pediatrics*, **62**, 404-408. <https://doi.org/10.1177/00099228221133175>
- [6] de Winter, D.P., Kaminski, A., Tjoa, M.L., Oepkes, D. and Lopriore, E. (2023) Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Rapid Review of Postnatal Care and Outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **23**, Article No. 738. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06061-y>
- [7] van T, O.R., *et al.* (2022) Identification and Management of Fetal Anemia Due to Hemolytic Disease. *Expert Review of Hematology*, **15**, 987-998. <https://doi.org/10.1080/17474086.2022.2138853>
- [8] Dhabangi, A., *et al.* (2022) A Cross-Sectional Study of Haemolytic Disease of the Newborn in Uganda. *Vox Sanguinis*, **117**, 1398-1404. <https://doi.org/10.1111/vox.13376>
- [9] Johnson, L. and Bhutani, V.K. (2011) The Clinical Syndrome of Bilirubin-Induced Neurologic Dysfunction. *Seminars in Perinatology*, **35**, 101-113. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.02.003>
- [10] Kemper, A.R., *et al.* (2022) Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*, **150**, e2022058865. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058865>
- [11] Par, E.J., Hughes, C.A. and DeRico, P. (2023) Neonatal Hyperbilirubinemia: Evaluation and Treatment. *American Family Physician*, **107**, 525-534.
- [12] Mohan, D.R., *et al.* (2023) Evaluation of Intravenous Immunoglobulin Administration for Hyperbilirubinemia in Newborn Infants with Hemolytic Disease. *Children*, **10**, Article 496. <https://doi.org/10.3390/children10030496>
- [13] Vlachodimitropoulou, E., *et al.* (2023) Intravenous Immunoglobulin in the Management of Severe Early Onset Red Blood Cell Alloimmunisation. *British Journal of Haematology*, **200**, 100-106. <https://doi.org/10.1111/bjh.18449>
- [14] Stokowski, L.A. (2011) Fundamentals of Phototherapy for Neonatal Jaundice. *Advances in Neonatal Care*, **11**, S10-S21. <https://doi.org/10.1097/ANC.0b013e31822ee62c>
- [15] Woodgate, P. and Jardine, L.A. (2015) Neonatal Jaundice: Phototherapy. *Clinical Evidence*, **11**, S10-S21.
- [16] Horn, D., Ehret, D., Gautham, K.S. and Soll, R. (2021) Sunlight for the Prevention and Treatment of Hyperbilirubinemia in Term and Late Preterm Neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **7**, CD013277. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013277.pub2>
- [17] Van Rostenberghe, H., *et al.* (2020) Use of Reflective Materials during Phototherapy for Newborn Infants with Unconjugated Hyperbilirubinaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **7**, CD012011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012011.pub2>
- [18] Xiong, T., Qu, Y., Cambier, S. and Mu, D.Z. (2011) The Side Effects of Phototherapy for Neonatal Jaundice: What Do We Know? What Should We Do? *European Journal of Pediatrics*, **170**, 1247-1255. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1454-1>
- [19] Newman, T.B., *et al.* (2016) Retrospective Cohort Study of Phototherapy and Childhood Cancer in Northern California. *Pediatrics*, **137**, e20151354. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1354>
- [20] Maayan-Metzger, A., Yosipovitch, G., Hadad, E. and Sirota, L. (2001) Transepidermal Water Loss and Skin Hydration

- in Preterm Infants during Phototherapy. *American Journal of Perinatology*, **18**, 393-396. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18698>
- [21] Lai, N.M., et al. (2017) Fluid Supplementation for Neonatal Unconjugated Hyperbilirubinaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **8**, CD011891. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011891.pub2>
- [22] Boo, N.Y. and Lee, H.T. (2002) Randomized Controlled Trial of Oral versus Intravenous Fluid Supplementation on Serum Bilirubin Level during Phototherapy of Term Infants with Severe Hyperbilirubinaemia. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **38**, 151-155. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2002.00746.x>
- [23] Mehta, S., Kumar, P. and Narang, A. (2005) A Randomized Controlled Trial of Fluid Supplementation in Term Neonates with Severe Hyperbilirubinemia. *The Journal of Pediatrics*, **147**, 781-785. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.07.026>
- [24] Vreman, H.J., Wong, R.J. and Stevenson, D.K. (2004) Phototherapy: Current Methods and Future Directions. *Seminars in Perinatology*, **28**, 326-333. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2004.09.003>
- [25] Diamond, L.K., Allen, F.J. and Thomas, W.J. (1951) Erythroblastosis Fetalis—Treatment with Exchange Transfusion. *The New England Journal of Medicine*, **244**, 39-49. <https://doi.org/10.1056/NEJM195101112440201>
- [26] Murki, S. and Kumar, P. (2011) Blood Exchange Transfusion for Infants with Severe Neonatal Hyperbilirubinemia. *Seminars in Perinatology*, **35**, 175-184. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.02.013>
- [27] Steiner, L.A., et al. (2007) A Decline in the Frequency of Neonatal Exchange Transfusions and Its Effect on Exchange-Related Morbidity and Mortality. *Pediatrics*, **120**, 27-32. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2910>
- [28] Subcommittee on Hyperbilirubinemia (2004) Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*, **114**, 297-316. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.297>
- [29] Alsaleem, M. (2020) Intravenous Immune Globulin Uses in the Fetus and Neonate: A Review. *Antibodies*, **9**, Article 60. <https://doi.org/10.3390/antib9040060>
- [30] Ballow, M. (2011) The IgG Molecule as a Biological Immune Response Modifier: Mechanisms of Action of Intravenous Immune Serum Globulin in Autoimmune and Inflammatory Disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **127**, 315-323. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.030>
- [31] Huang, S., et al. (2020) The Improvement Effect of Different Doses of Gamma Globulin on the Disease Condition of Infants with Hemolytic Disease of Newborn and Their Effects on Immune Factors in Serum. *Iranian Journal of Public Health*, **49**, 914-922. <https://doi.org/10.18502/ijph.v49i5.3209>
- [32] 郑建坤. 大剂量静脉丙种球蛋白早期应用治疗新生儿溶血病的临床研究[J]. 实验与检验医学, 2022, 40(6): 730-732.
- [33] 陈筱羽. 静脉注射免疫球蛋白治疗新生儿溶血病对肠道组织氧合的影响[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- [34] 李德振. 大剂量丙种球蛋白治疗新生儿 ABO 溶血病的效果评价[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(13): 48.
- [35] 吴桂娥, 梁世山, 王琦凡. 大剂量丙种球蛋白治疗新生儿溶血症的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(15): 67-68.
- [36] Okulu, E., et al. (2022) Intravenous Immunoglobulin Use in Hemolytic Disease Due to ABO Incompatibility to Prevent Exchange Transfusion. *Frontiers in Pediatrics*, **10**, Article 864609. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.864609>
- [37] Pan, J., et al. (2021) Intravenous Immunoglobulin G in the Treatment of ABO Hemolytic Disease of the Newborn during the Early Neonatal Period at a Tertiary Academic Hospital: A Retrospective Study. *Journal of Perinatology*, **41**, 1397-1402. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-00963-5>
- [38] Shahian, M. and Moslehi, M.A. (2010) Effect of Albumin Administration Prior to Exchange Transfusion in Term Neonates with Hyperbilirubinemia—A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatrics*, **47**, 241-244. <https://doi.org/10.1007/s13312-010-0046-x>
- [39] Dash, N., Kumar, P., Sundaram, V. and Attri, S.V. (2015) Pre Exchange Albumin Administration in Neonates with Hyperbilirubinemia: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatrics*, **52**, 763-767. <https://doi.org/10.1007/s13312-015-0713-z>
- [40] Kaabneh, M.A., et al. (2015) Phenobarbital and Phototherapy Combination Enhances Decline of Total Serum Bilirubin and May Decrease the Need for Blood Exchange Transfusion in Newborns with Isoimmune Hemolytic Disease. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*, **9**, 67-72. <https://doi.org/10.4137/CMPed.S24909>
- [41] Trevett, T.J., Dorman, K., Lamvu, G. and Moise Jr., K.J. (2005) Antenatal Maternal Administration of Phenobarbital for the Prevention of Exchange Transfusion in Neonates with Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **192**, 478-482. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.08.016>
- [42] Kappas, A., et al. (1988) Sn-Protoporphyrin Use in the Management of Hyperbilirubinemia in Term Newborns with

- Direct Coombs-Positive ABO Incompatibility. *Pediatrics*, **81**, 485-497.
- [43] Valaes, T., *et al.* (1994) Control of Jaundice in Preterm Newborns by an Inhibitor of Bilirubin Production: Studies with Tin-Mesoporphyrin. *Pediatrics*, **93**, 1-11. <https://doi.org/10.1542/peds.93.1.1>
- [44] Reddy, P., *et al.* (2003) Tin-Mesoporphyrin in the Treatment of Severe Hyperbilirubinemia in a Very-Low-Birth-Weight Infant. *Journal of Perinatology*, **23**, 507-508. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210943>
- [45] Dennery, P.A. (2005) Metalloporphyrins for the Treatment of Neonatal Jaundice. *Current Opinion in Pediatrics*, **17**, 167-169. <https://doi.org/10.1097/01.mop.0000156270.25640.5a>
- [46] Méndez-Sánchez, N., Roldán-Valadez, E., Flores, M.A., Cárdenas-Vázquez, R. and Uribe, M. (2001) Zinc Salts Precipitate Unconjugated Bilirubin *in vitro* and Inhibit Enterohepatic Cycling of Bilirubin in Hamsters. *European Journal of Clinical Investigation*, **31**, 773-780. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00879.x>
- [47] Mishra, S., *et al.* (2015) Oral Zinc for the Prevention of Hyperbilirubinaemia in Neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 7, CD008432. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008432.pub2>
- [48] Sharma, D., Farahbakhsh, N., Sharma, P. and Shastri, S. (2017) Role of Oral Zinc Supplementation for Reduction of Neonatal Hyperbilirubinemia: A Systematic Review of Current Evidence. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **30**, 1953-1962. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1234600>
- [49] Fallah, R., Islami, Z. and Lotfi, S.R. (2012) Single Dose of 50 mg/kg Clofibrate in Jaundice of Healthy Term Neonates: Randomised Clinical Trial of Efficacy and Safety. *The Indian Journal of Pediatrics*, **79**, 194-197. <https://doi.org/10.1007/s12098-011-0531-9>
- [50] 梅涛, 李晓英, 张琳, 等. 益生菌预防新生儿 ABO 溶血并发新生儿坏死性小肠结肠炎的临床疗效分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(11): 1644-1648.