

熊去氧胆酸联合蓝光治疗新生儿高胆红素血症疗效的Meta分析

王国艳¹,孔祥斌¹,高阳²

(临沂市中心医院耳鼻喉科¹,儿科²,山东 临沂 276400)

摘要:目的 系统评价熊去氧胆酸(UDCA)联合蓝光对新生儿高胆红素血症的治疗效果。方法 检索 PubMed、EMbase、Web of Science、Cochrane 图书馆、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang)和中国生物医学文献数据库(SinoMed)有关熊去氧胆酸联合蓝光治疗新生儿高胆红素血症的临床随机对照研究,检索时间自建库至2021年2月。对符合标准的研究进行质量评价,并应用 RevMan5.4 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入随机对照研究 4 篇,共 400 例新生儿,其中熊去氧胆酸组 198 例,对照组 202 例。Meta 分析结果显示,熊去氧胆酸组治疗 12 h ($MD=-2.37, 95\%CI: -3.10 \sim -1.64$)、24 h ($MD=-2.95, 95\%CI: -3.88 \sim -2.02$) 总胆红素值低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.000\ 01$);熊去氧胆酸组治疗 48 h 总胆红素低于对照组 ($MD=-2.46, 95\%CI: -4.98 \sim 0.06$),但差异无统计学意义 ($P>0.05$);熊去氧胆酸组总光疗时长短于对照组 ($SMD=-2.70, 95\%CI: -3.01 \sim -2.40$),差异有统计学意义 ($P<0.000\ 01$)。结论 熊去氧胆酸联合蓝光治疗对于新生儿高胆红素血症患儿具有较好的疗效,但该结论仍需大量多中心的随机对照研究进一步证实。

关键词:熊去氧胆酸;高胆红素血症;新生儿;蓝光

中图分类号:R179

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.17.006

文章编号:1006-1959(2023)17-0034-06

Meta-analysis of the Efficacy of Ursodeoxycholic Acid Combined with Blue Light in the Treatment of Neonatal Hyperbilirubinemia

WANG Guo-yan¹, KONG Xiang-bin¹, GAO Yang²

(Department of Otolaryngology¹, Department of Pediatrics², Linyi Central Hospital, Linyi 276400, Shandong, China)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the therapeutic effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) combined with blue light on neonatal hyperbilirubinemia. **Methods** PubMed, EMbase, Web of Science, Cochrane Library, Chinese Journal Full-text Database (CNKI), Wanfang Database and Chinese Biomedical Literature Database (SinoMed) were searched for clinical randomized controlled studies on ursodeoxycholic acid combined with blue light in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia. The retrieval time was from the establishment of the database to February 2021. The quality of the studies that met the criteria was evaluated, and meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software. **Results** A total of 4 randomized controlled studies were included, with a total of 400 newborns, including 198 newborns in the ursodeoxycholic acid group and 202 newborns in the control group. The results of Meta-analysis showed that the total bilirubin value of 12 h ($MD=-2.37, 95\%CI: -3.10 \sim -1.64$) and 24 h ($MD=-2.95, 95\%CI: -3.88 \sim -2.02$) in the ursodeoxycholic acid group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.000\ 01$); the total bilirubin in the ursodeoxycholic acid group was lower than that in the control group at 48 h ($MD=-2.46, 95\%CI: -4.98 \sim 0.06$), but the difference was not statistically significant ($P>0.05$); the total duration of phototherapy in the ursodeoxycholic acid group was shorter than that in the control group ($SMD=-2.70, 95\%CI: -3.01 \sim -2.40$), and the difference was statistically significant ($P<0.000\ 01$). **Conclusion** Ursodeoxycholic acid combined with blue light therapy has a good effect on neonatal hyperbilirubinemia, but this conclusion still needs to be further confirmed by a large number of multi-center randomized controlled studies.

Key words: Ursodeoxycholic acid; Hyperbilirubinemia; Newborn; Blue light

新生儿高胆红素血症(hyperbilirubinemia)是新生儿科常见疾病,影响60%的足月新生儿及80%的早产儿^[1]。严重的新生儿高胆红素血症因为其神经

毒性,会产生较重的家庭及社会负担^[2-4]。该病目前最主要的治疗手段是蓝光照射^[5],对于严重的患儿可行换血治疗^[6,7]。目前,蓝光照射退黄治疗的副作用越来越受到关注,如发热、腹泻、皮疹甚至DNA受损^[7-9]。故如何尽可能减少新生儿的光疗时长是目前临床治疗工作的重点。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)广泛应用于胆汁淤积性疾病^[10,11],对各种原因引起的新生儿胆汁淤积也有较好的效果^[12-14]。动物实验证明^[15],熊去氧胆酸也具有增加间

作者简介:王国艳(1984.10-),女,山东沂水县人,本科,主管护师,主要从事护理工作

通讯作者:高阳(1990.10-),女,山东菏泽人,硕士,主治医师,主要从事儿科疾病的诊治工作

接胆红素排泄的功能,为熊去氧胆酸在新生儿高胆红素血症的临床应用提供了理论依据。目前有些研究已证实熊去氧胆酸可显著降低高胆红素血症新生儿的胆红素水平,减少光疗时长,明显缩短住院时间^[16,17]。但对于熊去氧胆酸是否可用于新生儿高胆红素血症治疗仍存争议。基于此,本研究通过循证医学方法评价熊去氧胆酸对新生儿高胆红素血症的治疗效果,为熊去氧胆酸的临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 英文数据库包括:PubMed、EMbase、Web of Science 和 Cochrane 图书馆。中文数据库包括中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang)和中国国生物医学文献数据库(SinoMed)。检索时间均自建库至2021年2月,并对所检索到的文献的参考文献进行检索。英文检索词为:ursodeoxycholic acid、urso、hyperbilirubinaemia、bilirubinemia、jaundice、Icterus。中文检索词为:熊去氧胆酸、高胆红素血症、高间接胆红素血症、新生儿、早产儿。本研究已在PROSPERO注册(注册号CRD42021234064)。

1.2 文献纳入标准 ①随机对照研究;②研究对象为高间接胆红素血症新生儿;③干预措施为熊去氧胆酸组患儿给予蓝光照射治疗联合熊去氧胆酸口服治疗,对照组为蓝光照射治疗。

1.3 文献排除标准 ①研究对象为溶血性黄疸、感染性黄疸及其他直胆升高的新生儿;②研究结果未包含主要结局指标。

1.4 方法

1.4.1 文献筛选流程 由2名研究人员依据文献纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料后交叉核对,如有异议,2人协商并请教高年资医师。

1.4.2 资料提取 一般资料:文献第一作者及发表年份、国家、研究对象胎龄、体重、样本量等;干预措施:熊去氧胆酸给药途径及剂量;结局指标。

1.4.3 文献质量评价 根据Cochrane协作网工作手册5.1.0推荐的“偏倚风险评估”标准,对纳入研究文献进行质量评价,分别从随机序列的产生、分配隐藏、盲法(对实施者和参与者的盲法、对结局评价的盲法)、结果数据的完整性、选择性报告、其他偏倚七个方面进行,评价结果用“高风险”“低风险”“不清楚”表示。

1.4.4 观察指标 治疗12、24、48 h总胆红素水平及总光疗时长,对数据进行敏感性分析及发表偏倚评估。

1.5 统计学方法 采用RevMan5.4统计软件对数据进行Meta分析,连续性变量采用均数差(MD)或标准均数差(SMD)及其95%可信区间(CI)表示,二分类变量采用相对危险度(RR)及其95%CI表示。采用 χ^2 检验进行异质性分析, I^2 越大异质性越大,若 $I^2 > 50\%$, $P < 0.10$,表示纳入的研究间存在异质性,采用随机效应模型分析;若 $I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.10$,表示纳入研究间具有统计学同质性,采用固定效应模型分析。

2 结果

2.1 纳入文献的一般情况 按照文献检索策略,最初检索到560篇文献,其中英文文献427篇(PubMed214篇,EMbase188篇,Web of Science21篇,Cochrane4篇),中文文献133篇(中国期刊全文数据库54篇,中国生物医学文献数据库25篇,万方54篇),阅读相关参考文献获得1篇,通过文献纳入、排除标准纳入4篇文献,文献筛选流程见图1。纳入4篇文献共400例新生儿,其中熊去氧胆酸组198例,对照组202例,4篇文献基本情况见表1。

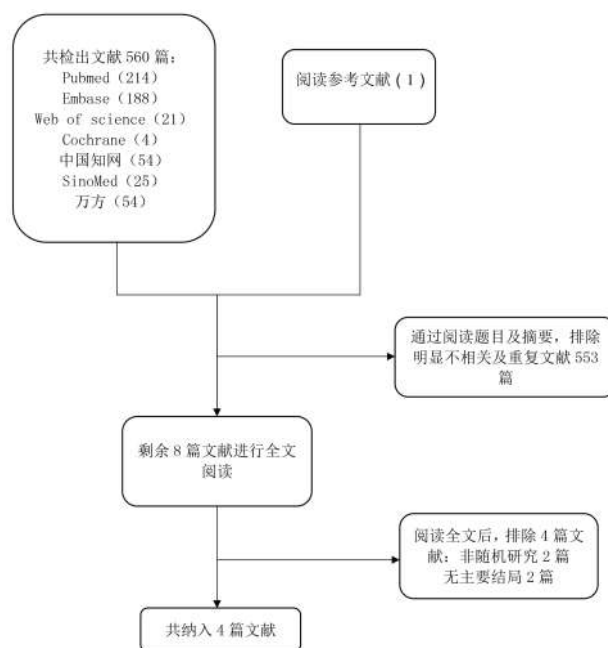


图1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献的基本情况

第一作者	国家	研究类型	样本量(n) (熊去氧胆酸组/对照组)	年龄(d) (熊去氧胆酸组/对照组)	体重(kg) (熊去氧胆酸组/对照组)
Hassan A ^[18]	伊拉克	RCT	100/100	5.4±1.4/5.3±1.5	3.2±0.4/3.1±0.4
Gharehbaghi MM ^[19]	伊拉克	RCT	40/40	>2	2.5~4.0
Honar N ^[20]	伊朗	RCT	40/40	>3	2.5~4.0
Ughasoro MD ^[21]	尼日利亚	RCT	18/22	1~11	1.6~3.5

第一作者	胎龄	总胆红素水平(mg/dl)	直接胆红素水平(mg/dl)	熊去氧胆酸用量	主要结局指标
Hassan A ^[18]	足月	14~20	<2	10 mg/(kg·d), q12h	①②③
Gharehbaghi MM ^[19]	37~41 周	14~20	<2	10 mg/(kg·d), q12h	①②
Honar N ^[20]	38~41 周	14~20	<2	10 mg/(kg·d), q12h	①②③
Ughasoro MD ^[21]	37~40 周	<25	—	10 mg/(kg·d), q12h	②③

注:①治疗 12 h 总胆红素水平;②治疗 24 h 总胆红素水平;③总光疗时长

2.2 文献质量评价 对纳入的 4 篇文献进行偏倚风险评价,2 篇提及了随机分配及随机序列的产生,1 篇提及了分配隐藏,均对实施者和研究测量者采用盲法,因为研究对象为新生儿,故 4 篇文献均对研究对象采用盲法。4 篇文献均无失访与退出,结局数据均完整,均无选择性报道结局导致发表偏倚及其他偏倚,见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 光疗 12 h 总胆红素水平 共 3 篇文献,360 例患儿,进行异质性检验,结果显示各研究间存在

异质性($P<0.03$, $I^2=72\%$),故采用随机效应模型。结果显示,熊去氧胆酸组光疗 12 h 总胆红素水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-2.37$, 95% $CI: -3.10\sim-1.64$, $P<0.000\ 01$),见图 2。

2.3.2 光疗 24 h 总胆红素水平 共 4 篇文献,400 例患儿),进行异质性检验,结果显示各研究间存在异质性($P=0.004$, $I^2=77\%$),故采用随机效应模型。结果显示,熊去氧胆酸组光疗 24 h 总胆红素水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-2.95$, 95% $CI: -3.88\sim-2.02$, $P<0.000\ 01$),见图 3。

表 2 纳入文献的质量评价

第一作者	年份	随机方法	分配隐藏	对实施者和参与者的盲法	对结局评价的盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
Hassan A ^[18]	2015	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Gharehbaghi MM ^[19]	2020	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Honar N ^[20]	2016	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Ughasoro MD ^[21]	2019	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险

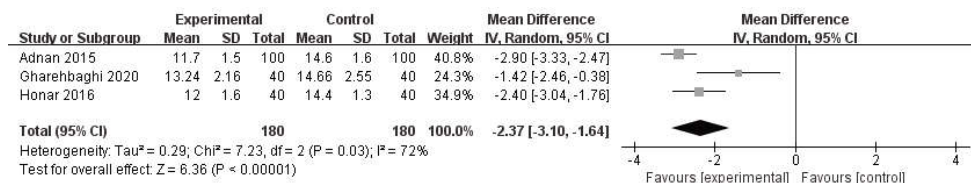


图 2 两组光疗 12 h 总胆红素水平比较的 Meta 分析

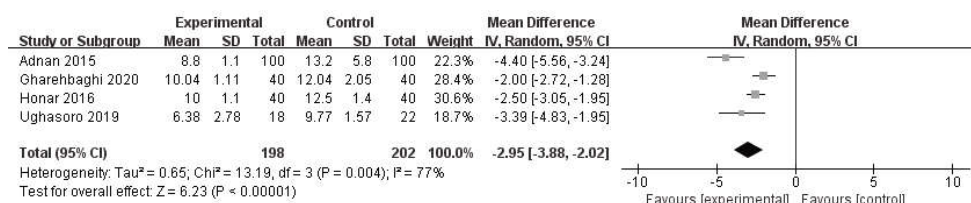


图 3 两组光疗 24 h 总胆红素水平比较的 Meta 分析

2.3.3 光疗 48 h 总胆红素水平 共 3 篇文献 200 例患儿,进行异质性检验,结果显示各研究间存在异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=97\%$),故采用随机效应模型。结果显示,熊去氧胆酸组光疗 48 h 总胆红素水平低于对照组,但差异无统计学意义($MD=-2.46$, $95\%CI: -4.98\sim0.06$, $P=0.06$),见图 4。

2.3.4 总光疗时长 共 3 篇文献 320 例患儿,进行异质性检验,结果显示各研究间不存在异质性($P=0.54$, $I^2=0$),故采用固定效应模型。结果显示,熊去氧

胆酸组总光疗时长低于对照组,差异有统计学意义($SMD=-2.70$, $95\%CI: -3.01\sim-2.40$, $P<0.000\ 01$),见图 5。

2.3.5 敏感性分析 对异质性较大的结局指标通过逐一删除研究、转换效应模型等方法进行敏感性分析, I^2 变化不明显,考虑与方法学等方面有关。

2.3.6 发表偏倚 通过漏斗图对总光疗时长进行发表偏倚评估,未见明显不对称,见图 6。

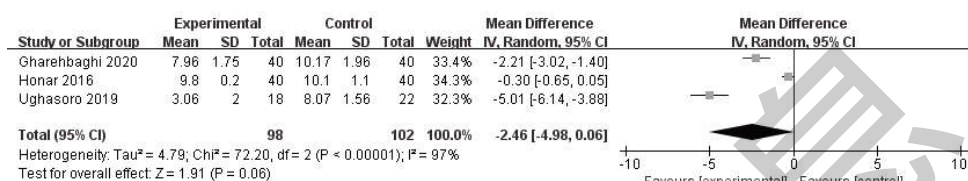


图4 两组光疗 48 h 总胆红素水平比较的 Meta 分析

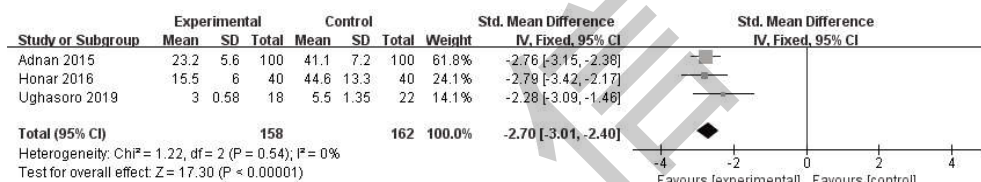


图5 两组总光疗时长比较的 Meta 分析

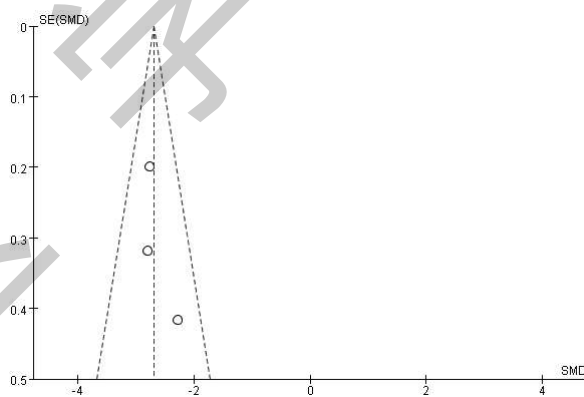


图6 总光疗时长的发表偏倚评估

3 讨论

高胆红素血症是新生儿科的常见疾病,是新生儿胆红素形成及肝脏对胆红素清除功能不平衡所致,以间接胆红素升高为主^[22,23],大部分的足月儿及早产儿在出生后 1 周以内均会出现黄疸,在大多数情况下,轻度升高的胆红素无需治疗即可消退^[22]。但新生儿由于血脑屏障发育不成熟,严重的高间接胆红素血症会有神经系统损害,高胆红素血症神经毒

性早期表现为肌张力低、嗜睡、吸吮力差,而后出现肌张力高、角弓反张、激惹、惊厥甚至死亡^[24]。核黄疸是胆红素神经毒性作用引起的慢性、永久性损害及后遗症,包括锥体外系运动障碍、感觉神经性听力丧失、眼球运动障碍及牙釉质发育异常^[25-28],引起严重的并发症,甚至终身残疾,如生长迟缓、脑瘫、自闭症和视力及听力障碍。早产儿及窒息新生儿发生胆红素脑病的风险更大^[29-32],严重影响患儿的生活质量,

增加了患儿家庭及社会的负担。因此对于新生儿高胆红素血症要严密监测、积极治疗。近年来,由于医疗水平提高,蓝光照射治疗的使用,核黄疸的发生明显下降^[25]。但是蓝光照射退黄治疗并不是绝对安全的,其近期并发症有发热、脱水、腹泻及皮疹等^[33,34],且不可避免引起母婴分离,增加母亲焦虑情绪,有研究认为其有引起肿瘤及过敏性疾病的远期风险,严重者甚至导致DNA损害^[35,36],其不良反应也越来越受到新生儿科医护人员的重视,所以对于需要光疗的患儿,如何缩短其蓝光治疗的时间成为目前的研究重点。

熊去氧胆酸是亲水性胆汁酸,在新生儿胆汁淤积中的治疗作用已被证实^[37,38]。近年来,随着研究的深入,熊去氧胆酸在新生儿高间接胆红素血症中的应用也被关注。动物实验表明,熊去氧胆酸可加快间接胆红素从粪便排泄^[15],其可进一步降低患儿胆红素水平、缩短住院时间,且随着熊去氧胆酸的口服剂量增加,胆红素下降更明显。故补充外源性熊去氧胆酸,主要具有以下作用:保护胆管细胞被细胞毒性胆汁酸影响,增加胆汁排泄,预防肝细胞凋亡^[17]。熊去氧胆酸主要副作用是稀便及腹泻,发生率为1%~10%^[37]。目前熊去氧胆酸在胆汁淤积新生儿的应用较为安全,无明显不良反应,且本研究纳入的4篇文献中均无明显副作用。

本研究结果表明,与单纯光疗相比,熊去氧胆酸联合光疗12、24 h 患儿总胆红素水平下降,差异具有统计学意义($P<0.05$),说明在单纯蓝光照射退黄的基础上,联合熊去氧胆酸口服可降低患儿胆红素水平,光疗联合熊去氧胆酸口服可有效增加患儿胆红素的排泄。另外,与单纯光疗相比,熊去氧胆酸联合光疗48 h 总胆红素水平虽有下降,但差异不具有统计学意义($P>0.05$),这一结果异常可能与样本量较少有关。与单纯光疗比,熊去氧胆酸联合光疗的总光疗时长缩短,差异具有统计学意义($P<0.05$),提示蓝光照射治疗联合熊去氧胆酸口服可有效缩短患儿光疗总时长,减少患儿住院时间,减轻患儿家庭的医疗负担,也可有效减轻母婴分离焦虑。

本研究存在以下局限性:①关于熊去氧胆酸联合蓝光照射退黄治疗的报道仍较少,且缺乏大规模、多中心的随机对照试验,因此本项研究纳入的文献较少、样本量较少,且可能存在发表偏倚;②由于纳入研究的样本量较少,一些可能的混杂因素无法得

到有效控制。

综上所述,熊去氧胆酸辅助治疗新生儿高胆红素血症可有效降低患儿胆红素水平,缩短光疗时间。但本研究纳入文献较少,各研究样本量较少,且检索文献只有中文和英文文献,可能存在发表偏倚。熊去氧胆酸主要副作用是稀便及腹泻,故临床上应用还需要开展更多大规模的RCT研究进行证实。

参考文献:

- [1]Chen KW,Yuan TM.The role of microbiota in neonatal hyperbilirubinemia[J].Am J Transl Res,2020,12(11):7459-7474.
- [2]Karimzadeh P,Fallahi M,Kazemian M,et al.Bilirubin induced encephalopathy[J].Iran J Child Neurol,2020,14(1):7-19.
- [3]Zhang L.Severe neonatal hyperbilirubinemia induces temporal and occipital lobe seizures[J].PLoS One 2018,13(5):e0197113.
- [4]Morioka I.Hyperbilirubinemia in preterm infants in Japan: new treatment criteria[J].Pediatr Int,2018,60(8):684-690.
- [5]Hansen TWR,Maisels MJ,Ebbesen F,et al.Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice—from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions [J].J Perinatol, 2020,40(2):180-193.
- [6]Olusanya BO,Kaplan M,Hansen TWR.Neonatal hyperbilirubinemia: a global perspective [J].Lancet Child Adolesc Health, 2018,2(8):610-620.
- [7]Anderson NB,Calkins KL.Neonatal indirect hyperbilirubinemia[J].Neo Reviews,2020,21(11):e749-e760.
- [8]Wang J,Guo GX,Li AM,et al.Challenges of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia (review) [J].Exp Ther Med,2021,21(3):231.
- [9]Faulhaber FRS,Procianoy RS,Silveira RC.Side effects of phototherapy on neonates [J].Am J Perinatol,2019,36(3):252-257.
- [10]George R,Stevens A,Berkenbosch JW,et al.Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis and hyperbilirubinemia in pediatric intensive care unit patients [J].South Med J,2002,95(11): 1276-1279.
- [11]Garzón L,Ledo A,Cubells E,et al.Cholestasis associated with prolonged parenteral nutrition in neonates: the role of urso-deoxycholic acid[J].An Pediatr (Barc),2009,70(6):547-552.
- [12]Simental-Mendía M,Sánchez-García A,Simental-Mendía LE.Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials[J].Br J Clin Pharmacol,2020,86(8):1476-1488.
- [13]Mohamed I,Thibault M,Malo J,et al.O-084 Ursodeoxycholic acid for parenteral nutrition associated liver disease in neonates: a randomised controlled pilot study [J].Arch Dis Child,

2014,99(Suppl 2):A56.2-A57.

[14]Malik D,Khan SH,Ali SW,et al.Comparison of phenobarbitone and ursodeoxycholic acid in drug-augmented hepatobiliary scintigraphy for excluding the diagnosis of obstructive cholestasis in neonatal cholestasis syndrome[J].Nucl Med Commun,2015,36(8):827-832.

[15]Cuperus FJ,Hafkamp AM,Havinga R,et al.Effective treatment of unconjugated hyperbilirubinemia with oral bile salts in Gunn rats[J].Gastroenterology,2009,136(2):673-682.e1.

[16]杨松媚,梁玉美,冯燕妮,等.熊去氧胆酸联合双歧杆菌四联活菌片对高胆红素血症新生儿心肌酶、免疫功能及炎症反应的影响[J].海南医学院学报,2018,24(7):773-776.

[17]吴文旭,梁艺耀,林捷,等.蓝光联合熊去氧胆酸治疗新生儿病理性黄疸的效果观察[J].实用临床医学,2017,18(5):67-69.

[18]Hassan A,Abdulrahman A,Husain R.Effect of Ursodeoxycholic Acid in Lowering Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia: a Randomized controlled trial [J].Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences,2015,3(9):402-405.

[19]Gharehbaghi MM,Sani AM,Refeey M.Evaluating the effects of different doses of ursodeoxycholic acid on neonatal jaundice [J].Turk J Pediatr,2020,62(3):424.

[20]Honar N,Ghashghaei Saadi E,Saki F,et al.Effect of ursodeoxycholic acid on indirect hyperbilirubinemia in neonates treated with phototherapy [J].J Pediatr Gastroenterol Nutr,2016,62(1):97-100.

[21]Ughasoro MD,Adimorah GN,Chukwudi NK,et al.Reductive effect of ursodeoxycholic acid on bilirubin levels in neonates on phototherapy[J].Clin Exp Gastroenterol,2019,12:349-354.

[22]Lee B,Piersante T,Calkins KL.Neonatal hyperbilirubinemia [J].Pediatr Ann,2022,51(6):e219-e227.

[23]Pan DH,Rivas Y.Jaundice: newborn to age 2 months[J].Pediatr Rev,2017,38(11):499-510.

[24]Ahlfors CE,Bhutani VK,Wong RJ,et al.Bilirubin binding in jaundiced newborns: from bench to bedside [J].Pediatr Res,2018,84(4):494-498.

[25]Qattea I,Farghaly MAA,Elgendy M,et al.Neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin neurotoxicity in hospitalized neonates: analysis of the US database [J].Pediatr Res,2022,91(7):1662-1668.

[26]Hammerman C,Kaplan M.Hyperbilirubinemia in the term infant: re-evaluating what we think we know [J].Clin Perinatol,2021,48(3):533-554.

[27]Du LZ,Ma XL,Shen XX,et al.Neonatal hyperbilirubinemia management: clinical assessment of bilirubin production[J].Semin

Perinatol,2021,45(1):151351.

[28]Olusanya BO,Teeple S,Kassebaum NJ.The contribution of neonatal jaundice to global child mortality: findings from the GBD 2016 study[J].Pediatrics,2018,141(2):e20171471.

[29]Lin Q,Zhu DM,Chen CH,et al.Risk factors for neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis[J].Transl Pediatr,2022,11(6):1001-1009.

[30]Pillai A,Pandita A,Osiovich H,et al.Pathogenesis and management of indirect hyperbilirubinemia in preterm neonates less than 35 weeks: moving toward a standardized approach[J].Neoreviews,2020,21(5):e298-e307.

[31]张震海,方晓燕.高胆红素血症新生儿发生胆红素脑病的危险因素[J].中外医学研究,2021,19(24):27-29.

[32]Amin SB,Smith T,Timler G.Developmental influence of unconjugated hyperbilirubinemia and neurobehavioral disorders [J].Pediatr Res,2019,85(2):191-197.

[33]Akefi R,Hashemi SM,Alinejad S,et al.The effect of ursodeoxycholic acid on indirect hyperbilirubinemia in neonates treated with phototherapy: a randomized clinical trial[J].J Matern Fetal Neonatal Med,2022,35(21):4075-4080.

[34]Chu LL,Xue XJ,Qiao JH.Efficacy of intermittent phototherapy versus continuous phototherapy for treatment of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis [J].J Adv Nurs,2021,77(1):12-22.

[35]Alkén J,Håkansson S,Ekéus C,et al.Rates of extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus in children and adherence to national guidelines for screening, diagnosis, and treatment in Sweden[J].JAMA Netw Open,2019,2(3):e190858.

[36]Rezaie M,Gholami R,Jafari M,et al.Evaluating the effect of ursodeoxycholic acid on total bilirubin of neonates with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency complicated by indirect hyperbilirubinemia[J].J Paediatr Child Health,2021,57(8):1175-1181.

[37]Liu SY,Chang LW,Wang J,et al.Ursodeoxycholic acid prevention on cholestasis associated with total parenteral nutrition in preterm infants: a randomized trial[J].World J Pediatr,2022,18(2):100-108.

[38]Zeng LM,Li M,Cen YT,et al.Effects of S-adenosyl-L-methionine combined with ursodesoxycholic acid on serum endotoxin, MMP-9 and IL-18 in neonates with cholestasis [J].J Coll Physicians Surg Pak,2021,31(12):1445-1448.

收稿日期:2022-09-27;修回日期:2022-10-31

编辑/成森