

间歇性光疗干预高胆红素血症数学模型的定量分析

李冬梅¹, 张瑞雪¹, 汪琪²

(1. 哈尔滨理工大学 理学院, 哈尔滨 150080; 2. 黑龙江省省医院 儿科, 哈尔滨 150036)

摘要:基于光照新生儿皮肤表层降解胆红素水平的机理,建立了间歇性光疗干预新生儿高胆红素血症的数学模型,给出胆红素水平随时龄变化规律,运用临床监测数据识别了模型的参数。根据《新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识》,量化了光疗方案的约束条件,数值模拟了两种间歇照射方案下,不同时龄新生儿胆红素的水平的变化趋势,并进一步分析了光照强对降低胆红素水平的灵敏性,研究的结果可为临床实施光疗设计提供了理论依据。

关键词:新生儿高胆红素血症;数学模型;光疗干预方案;数值模拟

DOI:10.15938/j.jhust.2021.05.018

中图分类号: O715.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-2683(2021)05-0141-11

Quantitative Analysis of Mathematical Model of Intermittent Phototherapy for Neonatal Hyperbilirubinemia

LI Dong-mei¹, ZHANG Rui-xue¹, WANG Qi²

(1. School of Applied Science, Harbin University of Science and Technology, Heilongjiang Harbin 150080 China;

2. Department of Pediatrics, Heilongjiang Hospital, Harbin 150036, China)

Abstract: This paper, based on the mechanism of degradation of bilirubin level in neonatal skin surface layer by light exposure, establishes a mathematical model of intermittent phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. It could give the variation law of bilirubin level with gestational age, and the parameters of the model were identified using clinical monitoring data. According to the "Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Neonatal Hyperbilirubinemia", the constraints of the phototherapy program were quantified, and the change trend of the level of bilirubin in neonates at different ages was simulated under the two intermittent irradiation programs. The sensitivity of light intensity to reduce the level of bilirubin is further analyzed. The results of the study can provide a theoretical basis for the clinical implementation of phototherapy design.

Keywords: neonatal hyperbilirubinemia; mathematical model; light treatment plan design; numerical simulation

收稿日期: 2020-04-14

基金项目: 黑龙江省自然科学基金(A2016004).

作者简介: 李冬梅(1962-),女,教授,硕士研究生导师;

汪琪(1961-),男,主任医师.

通信作者: 张瑞雪(1995-)女,硕士研究生, E-mail: 1838067072@qq.com.

0 引 言

因感染和溶血等因素易导致新生儿患高胆红素血症,由于患儿总胆红素增长速度快,而自身代谢能力较低的特点,致使胆红素在体内积聚,严重损害中枢神经系统而引发胆红素脑病,甚至危及新生儿生命,需要通过医疗手段降低胆红素水平,较为常用的治疗手段为光疗^[1-2]。CREMER 首次证实了患高胆红素血症的新生儿暴露于日光下能显著降低血清胆红素水平,并发现暴露日光时间越长,血清胆红素水平降低越明显。由于日光照射局限性的影响,人们开始用灯光照射,因其强度易调节,要比日光更有助于治疗^[3]。胆红素能吸收光线,蓝光是干预光源中的最好光源,现阶段在临床治疗中普遍选用蓝光治疗^[4]。临床实践中,通常采用标准光强和强光强治疗^[5-6]。根据临床光疗数据分析,发现光疗效果与光照强度、新生儿时龄、体内总胆红素与皮肤表层胆红素之间转换速率等因素有关^[7],是建立光疗干预新生儿胆红素水平数学模型的主要影响因素。对比间歇性和连续性治疗结束 2 天后的效果,发现黄疸消退没有差异性,前者比后者产生的毒副作用少^[8-9]。目前,针对特定干预条件下治疗新生儿胆红素血症的文献有很多,但大多只是对某一影响因素进行对照试验,没有对其进行定量分析。通过光照治疗新生儿高胆红素血症问题相关的数学模型的研究几乎没有,大多是临床医学上实验结果的统计分析。本文根据经皮胆红素与总胆红素循环原理和光照分解胆红素机理,建立了光照治疗新生儿高胆红素血症数学模型,了解胆红素的变化规律。结合临床治疗要求,数值模拟干扰治疗效果,为临床选用合理光照治疗方案提供了理论依据。

1 光疗治疗新生儿高胆红素血症的数学模型

新生儿胆红素的代谢不同于成人,因其生成过多,间接胆红素与血浆中白蛋白联结能力不足无法排除(新生儿的排泄率约为 0.001/h)等因素,约有 85% 的新生儿胆红素水平会增高。其中约有 6.1% 胆红素水平超过 222 μmol/L,若不采取干预治疗,易引发胆红素脑病^[10]。根据光照疗法降低胆红素原理,将胆红素分为机体内和皮肤表层两部分。根据人体血液循环原理,可知两者胆红素水平变化规

律和相互作用有如下关系^[11-12]:

1)新生儿总胆红素水平:其随着时龄而逐渐增加,若能通过自身代谢趋于正常水平值,不予干预。若其异常增长超过了正常值,需通过光疗照射分解皮肤表层胆红素,由于血液循环作用,从而降低了血液中总胆红素水平。

2)新生儿皮肤表层胆红素:在蓝光照射下,皮肤表层的间接胆红素分子内部构型发生改变,可转化为光化学产物,随着循环排除体外。其中光化学产物 4Z,15E 异构体中部分发生逆转,再次参与皮肤表层和机体内总胆红素循环的过程。而 4Z,15E 异构体中部分经肠道排出体外,不再参加胆红素循环。光照停止,分解结束,又回到正常的血液循环中。

根据新生儿临床症状表现和治疗经验,光疗多采用标准光强照射,其强度为 8~12 μw/(cm²·nm)。但需求不同,也会采用强度为 35~45 μw/(cm²·nm)的强光强。文[13]给出平均时龄为 123.12 h 的新生儿在标准光强 $L_{\text{标}}$ 和强光强 $L_{\text{强}}$ 照射下胆红素水平临床数据见表 1。

表 1 不同光强干预新生儿前后经皮胆红素水平
Tab. 1 Intervention of different light intensity on percutaneous bilirubin level of newborns before and after treatment

组别	治疗前胆红素水平/(μmol/L)	治疗 12 h 胆红素水平/(μmol/L)	治疗 24 h 胆红素水平/(μmol/L)
标准光强 $L_{\text{标}}$	307.25 ± 48.73	252.65 ± 45.24	206.49 ± 40.83
强光强 $L_{\text{强}}$	311.36 ± 49.52	235.81 ± 41.69	172.60 ± 38.95

根据表 1 数据统计分析发现,蓝光照射下,胆红素减少与光照强度存在着正相关性,可以认为皮肤表层胆红素分解与光强有关。假设 $I(L)$ 表示光照分解率。光照时皮肤表层胆红素发生化学反应而被分解,分解率为 $I(L) = kL$ (其中 L 是光强, k 为分解系数)。而停止光照时, $I(L) = 0$ 。为了研究方便,不妨将标准光强作为基准(标准化)光强,取为无量纲 $L_{\text{标}} = 1$ 。

因而再根据机体内总胆红素和皮肤表层胆红素水平的作用关系,光疗影响因素分析,发现光疗时血液循环可转换机体内总胆红素和皮肤表层胆红素水平,但外在因素和自身的分解逆转因素行为,会影响光照的效果。血液总胆红素水平 $x_1(t)$ 变化率来源

于自身增长率 $r(t)$ 和皮肤表层流入的胆红素 $k_{21}x_2(t)$, 而其部分胆红素 $k_{12}x_1(t)$ 又会流入皮肤表层, 还有部分 $dx_1(t)$ 代谢排除体外; 经皮胆红素水平 $x_2(t)$ 变化率来源于机体 $k_{12}x_1(t)$ 流入, 还有自身的部分 $k_{21}x_2(t)$ 流出, 光照分解掉 $(1-\sigma)I(L)x_2(t)$ 。光照下体内总胆红素水平 $x_1(t)$ 和经皮胆红素水平 $x_2(t)$ 交换关系如图 1 所示。

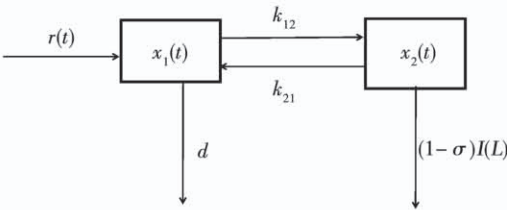


图 1 经皮胆红素与总胆红素的转化关系图
Fig. 1 Transformation diagram of percutaneous bilirubin and total bilirubin

图 1 中的相关参数: $x_1(t)$ 为 t 时刻新生儿总胆红素水平 ($\mu\text{mol/L}$); $x_2(t)$ 为 t 时刻新生儿经皮胆红素水平 ($\mu\text{mol/L}$); $r(t)$ 为 t 时刻新生儿总胆红素的自然增长率 ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$); k_{12} 为皮肤向体内转换胆红素的速率 (h^{-1}); k_{21} 为体内向皮肤转换胆红素的速率 (h^{-1}); d 为新生儿总胆红素排泄率 (h^{-1}); k 为光照分解系数 (h^{-1}); L 为光照强度; σ 为胆红素分解物的反转率。

临床实践中, 通常采用多个疗程间歇式光照疗法。设第 $n(n=1, 2, \dots, m)$ 个疗程的治疗时段为 $[t_{n-1}, t_n]$, 照射时间为 τ_n 。建立如下第 n 个疗程光疗干预新生儿高胆红素血症数学模型

$$\left. \begin{aligned} x_1'(t) &= -k_{12}x_1(t) + k_{21}x_2(t) - dx_1(t) + r(t) \\ x_2'(t) &= k_{12}x_1(t) - k_{21}x_2(t) - (1-\sigma)I(L)x_2(t) \\ x_1(t_{n-1}) &= x_{1n-1}, x_2(t_{n-1}) = x_{2n-1}, t_{n-1} \leq t < t_n \\ x_1(t_0) &= x_{10}, x_2(t_0) = x_{20} \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

其中

$$I(L) = \begin{cases} kL & t \in [t_{n-1}, t_{n-1} + \tau_n) \\ 0 & t \in [t_{n-1} + \tau_n, t_n) \end{cases}$$

将模型(1)改写成矩阵形式为

$$\left. \begin{aligned} \mathbf{X}'(t) &= \mathbf{A}\mathbf{X}(t) + \mathbf{R}(t) \\ \mathbf{X}(t_{n-1}) &= \mathbf{X}_{n-1}, t_{n-1} \leq t < t_n \\ \mathbf{X}(t_0) &= \mathbf{X}_0 \end{aligned} \right\} \quad (2)$$

其中

$$\mathbf{X}(t) = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix},$$

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} -k_{12} - d & k_{21} \\ k_{12} & -k_{21} - (1-\sigma)I(L) \end{pmatrix},$$
$$\mathbf{R}(t) = \begin{pmatrix} r(t) \\ 0 \end{pmatrix}$$

矩阵 $\mathbf{A}$ 的两个特征根为 λ_1, λ_2 , 满足

$$\left. \begin{aligned} \lambda_1 \lambda_2 &= (k_{12} + d)(1-\sigma)I(L) + dk_{21} \\ \lambda_1 + \lambda_2 &= -k_{12} - d - k_{21} - (1-\sigma)I(L) \end{aligned} \right\} \quad (3)$$

显然 $\mathbf{A}$ 的两个特征根均为负值。

在 $[t_{n-1}, t_n]$ 内, 方程(2)的解为

$$x(t) = \Phi(t)X_{n-1} + \int_{t_{n-1}}^t e^{\mathbf{A}(t-s)} \mathbf{R}(s) ds \quad (4)$$

其中

$$\Phi(t) = \begin{bmatrix} e^{\lambda_1(t-t_{n-1})} & -\frac{\lambda_2 + (1-\sigma)I(L)}{\lambda_2 + d} e^{\lambda_2(t-t_{n-1})} \\ -\frac{\lambda_1 + d}{\lambda_1 + (1-\sigma)I(L)} e^{\lambda_1(t-t_{n-1})} & e^{\lambda_2(t-t_{n-1})} \end{bmatrix}$$

第一次光疗的初始值 $X(t_0)$ 为新生儿入院测得的胆红素水平。第二次疗程的初始值 $X(t_1)$ 为第一个疗程结束后的胆红素水平。以此类推, 利用迭代的方法, 通过式(4)可计算出每个疗程的总胆红素水平和经皮胆红素水平。

2 模型中参数的估计

根据现有的数据对式(1)中的参数做出估计。通过固定部分参数来多次调节待估计参数, 运用数值模拟方法, 对比临床光疗数据, 选取误差小的一组参数作为估计参数值。

2.1 胆红素的自然增长率 $r(t)$

临床上依据新生儿高胆红素血症的评估标准, 对血清胆红素超过一定限度的新生儿采取一定的治疗措施, 避免造成脑损害。表 2 给出了我国不同年龄新生儿胆红素干预标准值如下^[14]。

表 2 各时龄新生儿胆红素水平光疗干预标准

Tab. 2 Intervention criteria of bilirubin levels in neonates at various ages

时龄/h	~ 24 h	~ 48 h	~ 72 h	> 72 h
总血清胆红素水平/ ($\mu\text{mol/L}$)	≥ 103	≥ 154	≥ 205	≥ 257

取表 3 中的胆红素水平最低端点值, 将其做成散点图, 利用拟合方法, 可得到新生儿胆红素随时间变化规律

$$x_1(t) = \frac{381.3t + 4150}{t + 91.79} \quad 0 \leq t \leq 168 \quad (5)$$

其中: $x(t)$ 表示 t 时刻新生儿总胆红素水平; t 表示新生儿的时龄。

将式(5)的拟合曲线及表 2 散点图绘制在图 2 中。

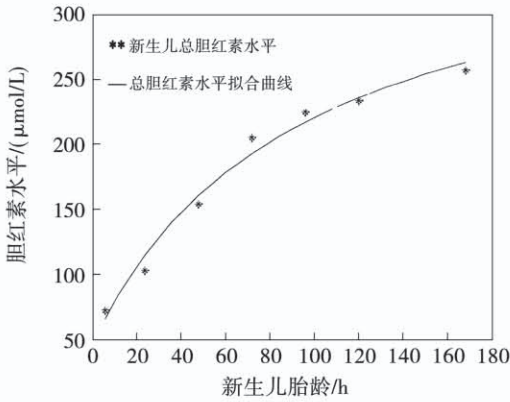


图 2 新生儿胆红素水平拟合图

Fig. 2 Fitting figure of bilirubin level in neonates

由图 2 知,时龄处在 0 ~ 96 h 的新生儿的胆红素水平增长较快,而在 96 ~ 168 h 增长逐渐趋于平缓。

新生儿胆红素自然增长率 $r(t)$ 可视为 $x(t)$ 的变化率,将式(5)求导,得到新生儿胆红素自然增长率为

$$r(t) = \frac{30849.527}{(t + 91.79)^2} \quad 0 \leq t \leq 168 \quad (6)$$

2.2 胆红素分解物反转率 σ 的估计

光照胆红素分解物中的 4Z,15E 异构体约占比为 75%,因其不稳定,部分会发生逆转,设其反转率为 μ 。因而认为胆红素分解物反转率为 $\sigma = 0.75 \mu$ 。

由文[15]知,异构体的反转较小。不妨分别取 $\mu = 0.343, \mu = 0.323, \mu = 0.303$ 。对比临床光疗前后的数据^[13],见表 3,数值模拟筛选 σ 值。

表 3 新生儿光疗经皮胆红素水平

Tab. 3 Transdermal bilirubin level in neonates undergoing phototherapy

平均时 龄/h	治疗前胆红素 水平/($\mu\text{mol/L}$)	治疗 12 h 后胆红素 水平/($\mu\text{mol/L}$)	治疗 24 h 后胆红素 水平/($\mu\text{mol/L}$)
123.12	307.25 $\pm$ 48.73	252.65 $\pm$ 45.24	206.49 $\pm$ 40.83

依据表 4 经皮胆红素取值范围,取光疗前初值 $x_2(0) = 327.25 \mu\text{mol/L}$ 。选取式(4)中部分参数值见表 4。

表 4 异构体反转率 μ 的模拟参数表
Tab. 4 Simulation parameters of isomer inversion rate μ

参数符号	L	d	k	k_{12}	k_{21}
数值	1	0.001	0.026	0.2	0.23

将表 4 数据和三组 μ 值代入式(4)中,数值模拟出 $x_2(t)$,使得理论值 $x_2(t)$ 与表 3 的数据逼近。将经皮胆红素胆红素模拟图与表 3 的散点图绘制在图 3 中。

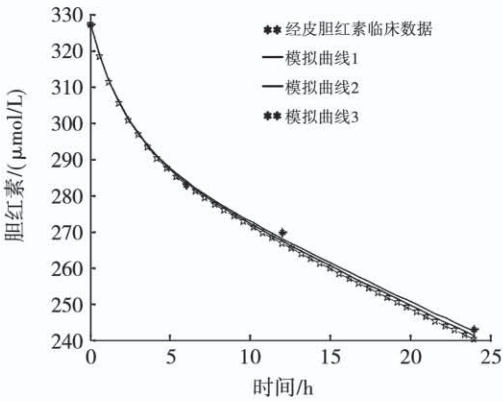


图 3 经皮胆红素模拟图

Fig. 3 Percutaneous bilirubin mimic diagram

通过临床数据与理论拟合误差分析,发现当 $\mu = 0.343$ 时, $x_2(t)$ 的理论值与表 4 中实测数据误差最小,故取 $\mu = 0.343$,则 $\sigma = 0.25725$ 。

2.3 体内总胆红素与经皮胆红素相互转换率 k_{12}, k_{21} 的估计

由文[16]知,新生儿体内总胆红素与经皮胆红素转换率 k_{12}, k_{21} “相差不大”。不妨取 3 组参数 k_{12}, k_{21} 见表 5。

表 5 k_{12}, k_{21} 参数取值
Tab. 5 Parameter values of k_{12}, k_{21}

符号	第 1 组	第 2 组	第 3 组
k_{12}	0.2	0.19	0.18
k_{21}	0.23	0.22	0.20

仍取初值 $x_2(0) = 327.25 \mu\text{mol/L}, \sigma = 0.25725$ 。将表 4,表 5 参数值代入式(4)中,数值模拟使理论值 $x_2(t)$ 与表 3 中的临床数据逼近,将经皮胆红素模拟图与表 3 的散点图绘制在图 4 中。数值的拟合误差值见表 6。

由表 6 知,三组参数拟合的平均误差为分别为 0.015、0.019、0.02175 说明参数 1 拟合效果好。故 k_{12}, k_{21} 分别取值为 0.2、0.23。

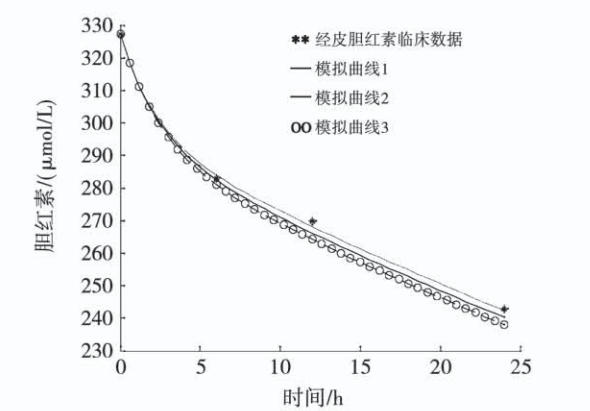


图4 经皮胆红素模拟图

Fig. 4 Percutaneous bilirubin mimic diagram

表6 k_{12}, k_{21} 拟合结果与实际值相对误差值

Tab. 6 The relative error between the fitting result and the actual value of k_{12}, k_{21}

组序号	光疗 6 h	光疗 12 h	光疗 18 h	光疗 24 h
第 1 组	0. 012	0. 009	0. 019	0. 02
第 2 组	0. 018	0. 012	0. 021	0. 025
第 3 组	0. 021	0. 016	0. 02	0. 03

2.4 光照分解率 k 的范围估计

仍选取 $x_2(0) = 327.25 \mu\text{mol/L}$, $\sigma = 0.25725$, $k_{12} = 0.2$, $k_{21} = 0.23$ 代入式(4)中,将数值模拟经皮胆红素 $x_2(t)$ 拟合曲线与表4数据的散点图一同绘制在图5中。

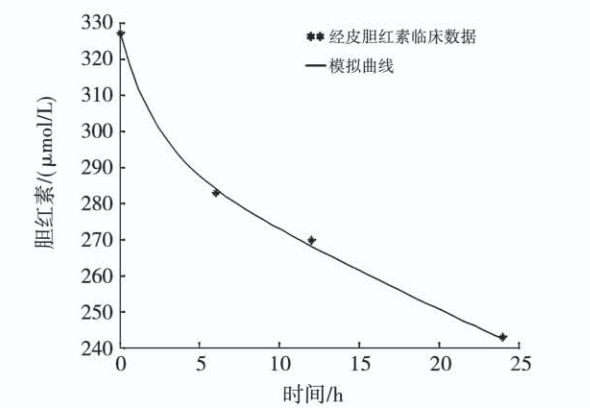


图5 经皮胆红素模拟图

Fig. 5 Percutaneous bilirubin mimic diagram

从图5中可以看出,当光照分解系数为 $k = 0.026$ 时,模拟的胆红素曲线较好。同理选取多组临床数据进行模拟^[17-18],发现光照分解系数 k 在 $0.026 \sim 0.04$ 之间波动。

由上述对参数估计的结果,可得式(4)中参数值见表7。

表7 式(4)参数数值表

Tab. 7 Formula (4) Parameter value table

参数符号	d	k_{12}	k_{21}	σ	L	k
数值	0.001	0.2	0.23	0.25725	1	(0.026, 0.04)

3 数值模拟光照治疗新生儿胆红素水平的变化规律

3.1 无治疗情况下新生儿胆红素的变化趋势

文[19]给出了2373例足月和近足月新生儿不同时龄的胆红素水平数据(TcB)百分位数据见表8。其显示出新生儿胆红素水平在不同时龄的增长趋势。

表8 不同时龄下新生儿的TcB百分位

Tab. 8 TcB percentiles of neonates at different ages

TcB	时龄/h						
百分位数							
$\mu\text{mol/L}$	6	12	24	60	72	96	120
P_{25}	35.3	49.6	72.4	118.9	120.8	120.8	105.6
P_{50}	49.6	68.7	102.3	152.4	160.3	176.1	160.4
P_{75}	60.3	87.6	118.9	176.1	192.5	210.4	202.6
P_{95}	72.4	105.3	146.8	215.1	245.6	251.8	258.1

由表8中发现新生儿在0~96 h内胆红素水平均呈上升趋势,而在96~168 h内,除 P_{95} 组外,其他三组均有下降趋势。而出生后72 h内 P_{95} 组上升速度明显快于其他三组百分位。 P_{95} 各时龄的胆红素水平均超过表2中光疗干预标准。

对于百分之95分位(高危)的新生儿胆红素水平,利用拟合方法得到新生儿在无治疗下胆红素随时间变化规律

$$\bar{x}_1(t) = \frac{348.9t + 1403}{t + 41.95} \quad 0 \leq t \leq 168 \tag{7}$$

其中 t 表示新生儿的时龄。

数值模拟无光疗干预下新生儿胆红素水平模拟图和散点图见图6。

根据新生儿胆红素的生长快慢趋势,分解时段观察无治疗下胆红素水平的变化情况。将0~168 h划分为5个时龄段,记为 $I_i: 24i \sim 24(i+1)$ (其中 $i = 0, 1, 2, 3$) 和 $24i \sim 24(i+3)$ (其中 $i = 4$)。取 I_i 时龄中位点值代入式(7)中,分别得到无光疗新生儿胆红素水平见表9。

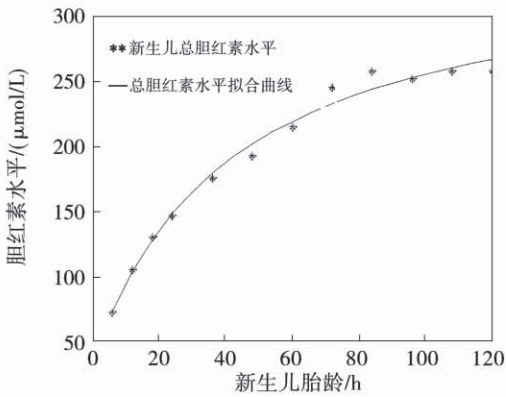


图 6 新生儿无光疗干预下胆红素水平模拟图
Fig. 6 Simulated bilirubin levels in neonates without phototherapy intervention

表 9 新生儿时龄中位点对应的胆红素水平
Tab. 9 Bilirubin levels corresponding to the mid-age sites in neonates

时龄/h	12	36	60	84	132
胆红素水平/ ($\mu\text{mol/L}$)	103.61	178.99	219.1	243.83	272.82

表 9 给出了不同时龄段新生儿无治疗下胆红素水平,其胆红素值均超出了光疗干预标准,可将其作为后续设计方案的初始胆红素值。

3.2 光照治疗不同时龄新生儿的胆红素水平变化趋势

若新生儿胆红素水平高于干预值(见表 2)时,需要进行治疗。临床上依据新生儿的耐受性和初诊胆红素情况制定光疗方案。根据《新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识》约定^[20],若采用标准光强与强光疗照射,停止光疗指征是经皮胆红素水平低于 $171\text{ }\mu\text{mol/L}$,总胆红素水平低于 $222\sim 239\text{ }\mu\text{mol/L}$,每个疗程中无治疗与有治疗总胆红素相差不小于 $50\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。

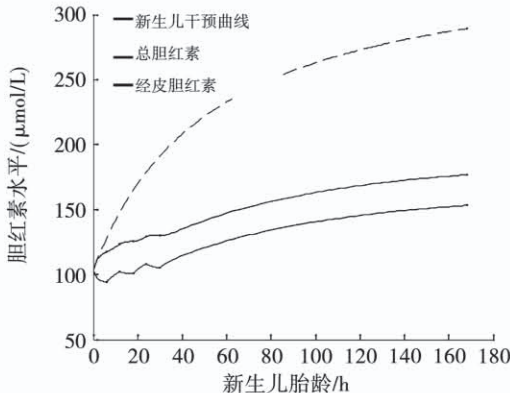
时龄为 $t_0 \in I_i$ 的新生儿胆红素水平干预方案应具有如下约束:

- 1) 新生儿胆红素水平初值超过干预值(见表 2),且认为 $\bar{x}_1(t_0) = \bar{x}_2(t_0)$;
- 2) 出院条件是第 n 次光疗 $|\bar{x}_1(t) - x_1(t)| \geq 50$ ($t \in [t_{n-1}, t_n]$), $x_1(t_n) \leq 222$, $x_2(t_n) \leq 171$;
- 3) 出院后预测 $x_1(t) \leq 257$ ($t \in [t_{n-1} + \tau_n, 168]$),可认为新生儿病情无反弹。

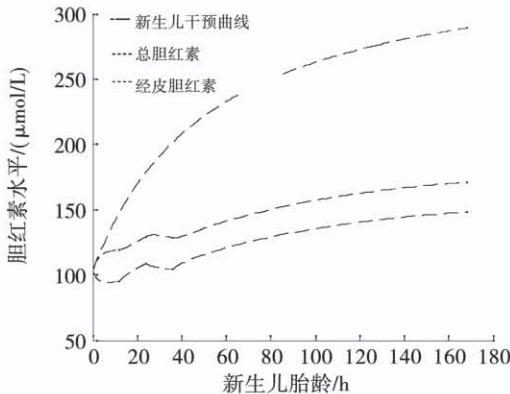
结合临床治疗经验和指南要求,针对两种间歇光疗程,方案 1:照射 6 h,间歇 6 h;方案 2:照射 12 h,间歇 12 h。下面分别数值模拟两种方案下新生儿胆

红素水平变化规律。

以 0~24 h 时龄的新生儿为例,按照上述约定,数值模拟光疗干预后的胆红素水平。假设以 $t = 12\text{ h}$ 为初始时刻,其对应的 $\bar{x}_1(12) = 103.61\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。将表 8 数值代入式(4)中进行数值模拟得到干预治疗下胆红素水平模拟图,并将其与无干预治疗的情况绘制的同一图中。0~24 h 胆红素水平模拟图,分别见图 7(a)和图 7(b)。



(a) 方案 1 下时龄为 t_0 的胆红素水平



(b) 方案 2 下时龄为 t_0 的胆红素水平

图 7 时龄为 t_0 的胆红素水平

Fig. 7 Bilirubin level at age t_0

由图 7 可知,两种方案下第一个疗程结束后胆红素水平并没有下降,呈现缓仍慢上升态势,没有达到治疗约束 2。需要继续光疗直到第 3 个疗程时,满足停止治疗约束 2。同时,再由模型(4)数值模拟预测方案 1 $t = 168\text{ h}$ 的胆红素水平为 $x_1(168) = 176.8\text{ }\mu\text{mol/L} < 257\text{ }\mu\text{mol/L}$ 无反弹可能。

同理,对时龄为 24~48 h, 48~72 h, 72~96 h, 96~168 h 的新生儿,数值模拟干预治疗下胆红素水平模拟图,并将其与无干预治疗的情况绘制的同一图中。胆红素水平模拟图见图 8~图 11。

结合数值模拟图 7(a)~11(a)和图 7(b)~11(b),得到各时龄段的新生儿光疗干预下胆红素

水平的数据模拟数据见表 10。

表 10 中治疗方案的疗程数据,均符合新生儿胆红素水平干预的约束条件,且无反弹情况。方案 1 经过 3~8 个疗程,即 30~90 h。而方案 2 需经过 2~4 个疗程,即 36~84 h 可以治愈高胆红素新生儿。从模拟的结果来看,针对时龄为 0~24 h、48~

72 h、72~96 h 的新生儿,方案 1 治疗所需时间较少,能用较短时间达到治疗效果;而对时龄为 24~48 h、96~168 h 的新生儿,方案 2 所用时间较少。对危重新生儿建议采用合理对应方案。结合临床实际护理要求和人体生物钟的需求情况,临床常采用间歇光疗 24 h。

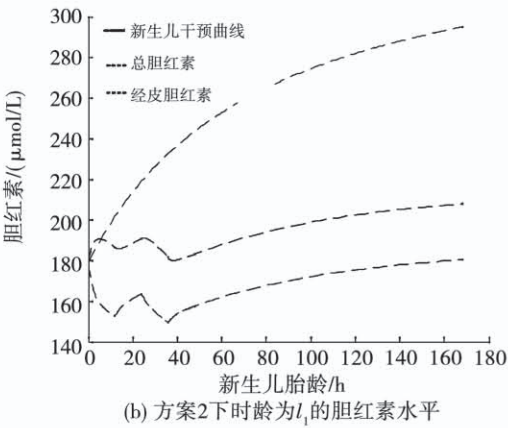
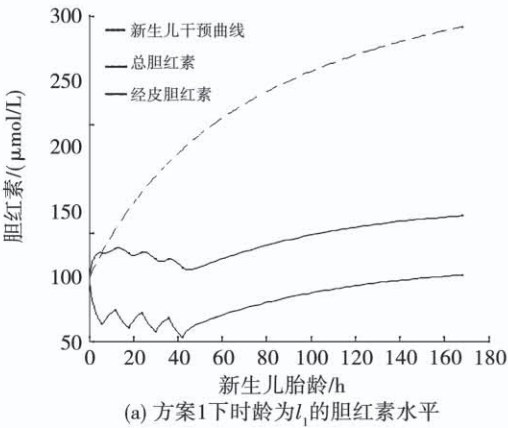


图 8 时龄为 l_1 的胆红素水平
Fig. 8 Bilirubin level at age l_1

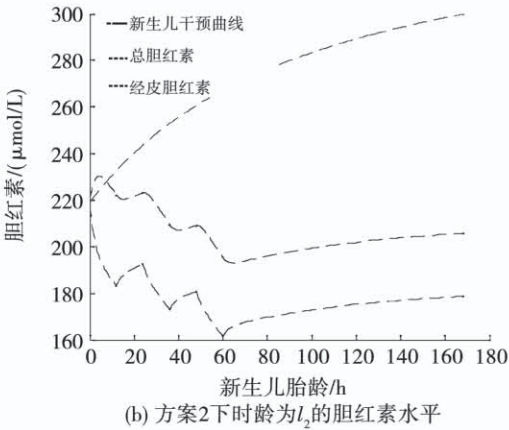
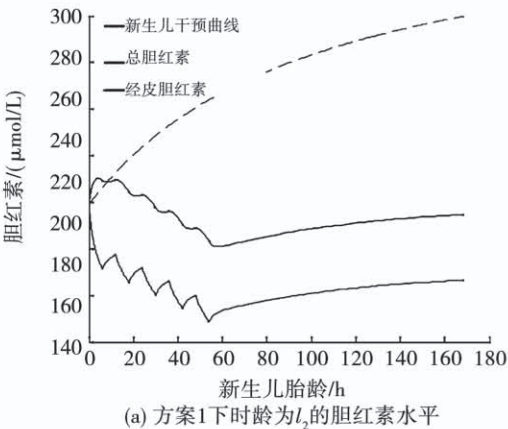


图 9 时龄为 l_2 的胆红素水平
Fig. 9 Bilirubin level at age l_2

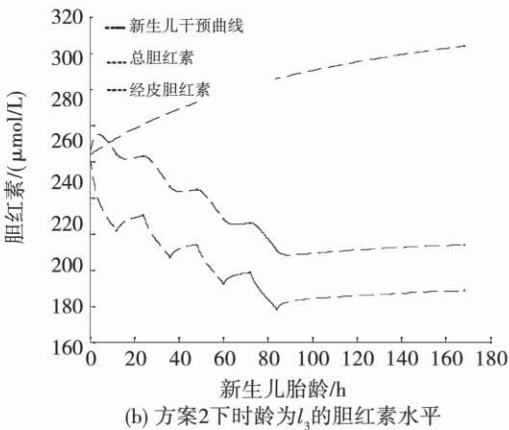
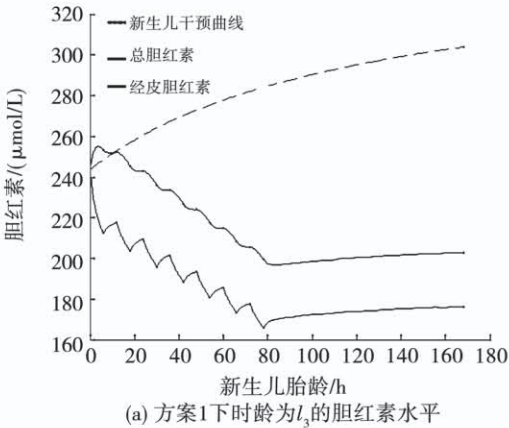


图 10 时龄为 l_3 的胆红素水平
Fig. 10 Bilirubin level at age l_3

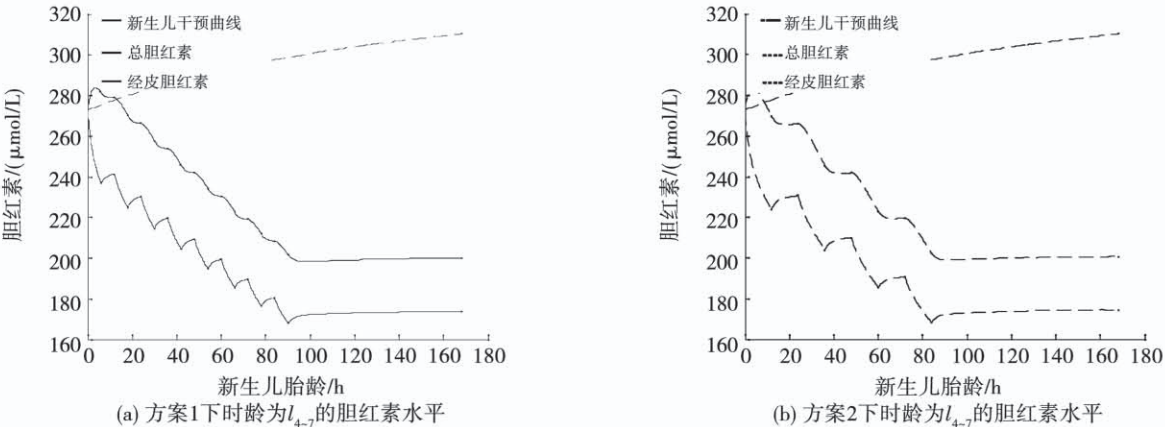


图 11 时龄为 l_{4-7} 的胆红素水平
Fig. 11 Bilirubin level at age l_{4-7}

表 10 标准光强下各时龄段的新生儿方案模拟的疗程数据

Tab. 10 Neonatal protocol simulation course data at different ages under standard light intensity

时龄 /h	方案 1			方案 2		
	治疗时段/h	疗程结束时总胆 红素水平/($\mu\text{mol/L}$)	疗程结束时经皮胆 红素水平/($\mu\text{mol/L}$)	治疗时段/h	疗程结束时总胆 红素水平/($\mu\text{mol/L}$)	疗程结束时经皮胆 红素水平/($\mu\text{mol/L}$)
l_0	0 ~ 12	123. 2	102. 3	0 ~ 24	129. 3	
	12 ~ 24	129	108. 2	24 ~ 36	128. 6	104. 1
	24 ~ 30	129. 8	105. 1			
	30 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 176. 8 $\mu\text{mol/L}$			36 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 171. 1 $\mu\text{mol/L}$		
l_1	0 ~ 12	192. 9	164. 5	0 ~ 24	191	163. 6
	12 ~ 24	191	163. 2	24 ~ 36	181	149. 4
	24 ~ 36	187. 8	160. 8			
	36 ~ 42	184. 2	151. 9			
l_2	42 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 208 $\mu\text{mol/L}$			36 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 207. 9 $\mu\text{mol/L}$		
	0 ~ 12	229. 7	197. 4	0 ~ 24	223. 2	192. 4
	12 ~ 24	223. 2	191. 9	24 ~ 48	209. 1	180. 6
	24 ~ 36	216. 2	186	48 ~ 60	195. 3	161. 5
	36 ~ 48	208. 9	179. 9			
	48 ~ 54	203	168. 6			
l_3	54 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 205. 7 $\mu\text{mol/L}$			60 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 205. 7 $\mu\text{mol/L}$		
	0 ~ 12	252. 3	217. 6	0 ~ 24	242. 9	210. 1
	12 ~ 24	243	209. 5	24 ~ 48	224. 3	194. 2
	24 ~ 36	233. 5	201. 5	48 ~ 72	206. 1	178. 6
	36 ~ 48	224. 1	193. 4	72 ~ 84	191	158. 4
	48 ~ 60	214. 8	185. 5			
	60 ~ 72	205. 7	177. 7			
	72 ~ 78	199. 5	165. 8			
l_{4-7}	78 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 203 $\mu\text{mol/L}$			84 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 193. 9 $\mu\text{mol/L}$		
	0 ~ 12	278. 9	241. 4	0 ~ 24	266	230. 7
	12 ~ 24	266. 2	230. 3	24 ~ 48	241. 9	209. 9
	24 ~ 36	253. 9	219. 6	48 ~ 72	219. 6	190. 6
	36 ~ 48	241. 9	209. 4	72 ~ 84	202. 4	168. 1
	48 ~ 60	230. 5	199. 5			
	60 ~ 72	219. 1	189. 7			
	72 ~ 84	208. 6	180. 6			
	84 ~ 90	201. 7	168			
l_{4-7}	90 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 199. 9 $\mu\text{mol/L}$			84 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 200. 7 $\mu\text{mol/L}$		

3.3 光强对干预方案的灵敏度分析

选取多组不同光强治疗新生儿高胆红素血症的临床实验数据^[13,17,21-22],见表 11。发现强光强与标准光强治疗效果存在差异,说明了胆红素的分解依赖于光照强度。

表 11 不同光强干预新生儿的胆红素水平

Tab. 11 Bilirubin levels of neonates treated with different light intensities			
光强/ ($\mu\text{w}/(\text{cm}^2 \cdot \text{nm})$)	治疗前胆红素 水平/($\mu\text{mol}/\text{L}$)	治疗 12 h 胆红素 水平/($\mu\text{mol}/\text{L}$)	治疗 24 h 胆红素 水平/($\mu\text{mol}/\text{L}$)
10 ~ 12	316 ± 45	261 ± 39	232 ± 37
35 ~ 45	317 ± 55	245 ± 30	226 ± 32
8 ~ 10	307. 25 ± 48. 73	252. 65 ± 45. 24	206. 49 ± 40. 83
35 ~ 45	311. 36 ± 49. 52	235. 81 ± 41. 69	171. 60 ± 38. 95
10 ~ 12	320 ± 42	267 ± 37	235 ± 31
35 ~ 45	316 ± 47	243 ± 34	209 ± 25
10 ~ 12	318. 61 ± 50. 48	~	211. 57 ± 35. 41
40 ~ 45	319. 42 ± 51. 06	~	183. 14 ± 22. 08

将标准光强 $L_{\text{标}}$ 视为基准值,由表 11 的数据,发现光强增大,胆红素水平下降就快,若强光强视为标准光强下列形式

$$L_{\text{强}} = \varepsilon L_{\text{标}} \tag{8}$$

其中参数 ε 可视为强光疗组胆红素水平 $\tilde{x}_{\text{强}}$ 与标准光疗组胆红素水平 $\tilde{x}_{\text{标}}$ 的比值 $\varepsilon = \frac{\tilde{x}_{\text{强}}}{\tilde{x}_{\text{标}}}$ 。由表 11 中数据可计算得 $\varepsilon \in (1.224, 1.448)$ 。下面取 $\varepsilon = 1.448$,分析光强对胆红素光照分解的影响程度。

现对时龄为 l_i 新生儿进行强光照治疗,将表 7 部分参数及 $L_{\text{强}}$ 代入式(4)进行数值模拟。以方案 1 为例,选取强光,结合各时龄段的新生儿方案模拟的疗程数据,对比标准光疗和强光疗的治疗效果,见表 12。

表 12 标准光疗和强光疗下各时龄新生儿干预方案

Tab. 12 Intervention programs for newborns of different ages under standard phototherapy and intensive phototherapy

组别		标准光疗		强光疗		
时龄 /h	治疗时段/h	疗程结束时总胆 红素水平/($\mu\text{mol}/\text{L}$)	疗程结束时经皮胆 红素水平/($\mu\text{mol}/\text{L}$)	治疗时段/h	疗程结束时总胆 红素水平/($\mu\text{mol}/\text{L}$)	疗程结束时经皮胆 红素水平/($\mu\text{mol}/\text{L}$)
l_0	0 ~ 12	123. 2	102. 3	0 ~ 12	116. 7	96. 31
	12 ~ 24	129	108. 2	12 ~ 24	114. 7	87. 29
	24 ~ 30	129. 8	105. 1			
	30 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 176. 8 $\mu\text{mol}/\text{L}$			18 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 171 $\mu\text{mol}/\text{L}$		
l_1	0 ~ 12	192. 9	164. 5	0 ~ 12	181. 7	154. 2
	12 ~ 24	191	163. 2	12 ~ 24	170	144. 4
	24 ~ 36	187. 8	160. 8	24 ~ 30	161	125. 7
	36 ~ 42	184. 2	151. 9			
	42 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 208 $\mu\text{mol}/\text{L}$			30 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 189. 3 $\mu\text{mol}/\text{L}$		
l_2	0 ~ 12	229. 7	197. 4	0 ~ 12	216. 2	184. 9
	12 ~ 24	223. 2	191. 9	12 ~ 24	198. 1	169. 4
	24 ~ 36	216. 2	186	24 ~ 30	185. 9	146
	36 ~ 48	208. 9	179. 9			
	48 ~ 54	203	168. 6			
	54 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 205. 7 $\mu\text{mol}/\text{L}$			30 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 202. 5 $\mu\text{mol}/\text{L}$		
l_3	0 ~ 12	252. 3	217. 6	0 ~ 12	237. 3	203. 8
	12 ~ 24	243	209. 5	12 ~ 24	215. 3	184. 7
	24 ~ 36	233. 5	201. 5	24 ~ 30	201. 1	158. 4
	36 ~ 48	24. 1	193. 4			
	48 ~ 60	214. 8	185. 5			
	60 ~ 72	205. 7	177. 7			
	72 ~ 78	199. 5	165. 8			
	78 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 203 $\mu\text{mol}/\text{L}$			30 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 209. 5 $\mu\text{mol}/\text{L}$		
l_{4-7}	0 ~ 12	278. 9	241. 4	0 ~ 12	262. 1	225. 9
	12 ~ 24	266. 2	230. 3	12 ~ 24	235. 4	202. 7
	24 ~ 36	253. 9	219. 6	24 ~ 36	211. 3	182
	36 ~ 48	241. 9	209. 4	36 ~ 42	196. 5	155. 3
	48 ~ 60	230. 5	199. 5			
	60 ~ 72	219. 1	189. 7			
	72 ~ 84	208. 6	180. 6			
	84 ~ 90	201. 7	168			
	90 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 199. 9 $\mu\text{mol}/\text{L}$			42 h ~ 168 h 总胆红素水平预测最高值为 195. 1 $\mu\text{mol}/\text{L}$		

由表 12 中标准光强与强光强的治疗数据,符合停止光疗指征,且患儿病情无反弹情况。对于各年龄段的新生儿增大光强治疗,效果极为明显。对于时龄 0~168 h 的新生儿,强光疗相比于标准光疗减少 1~4 个疗程,强光疗更快达到治愈高胆红素血症的目的。总体上看,强光强治疗效果显著,既可减少治疗时间,也能减少治疗的费用。但考虑其副作用比标准光疗大,临床上需结合新生儿耐受性,选用适当的治疗方案。

4 结 论

本文基于光照分解胆红素的生物学机理,建立了光照治疗新生儿高胆红素血症模型。依据光照治疗标准和经验,制定两种间歇性光疗方案。利用数值模拟不同时龄段新生儿的光照治疗方案动态效果。其次,通过增加光照强度可优化治疗方案,为临床治疗提供参考性建议。

参 考 文 献:

- [1] 陈昌辉, 吴青, 李茂军. 新生儿黄疸的诊治及其相关问题[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2011, 26(14): 1132.
CHE Changhui, WU Qing, LI Maojun. Diagnosis and Treatment of Neonatal Jaundice and Related Problems[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2011, 26(14): 1132.
- [2] 于明启, 刘强, 王燕. 蓝光照射治疗新生儿高未结合胆红素血症疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(21): 57.
YU Mingqi, LIU Qiang, WANG Yan. Effect of Blue Light Irradiation on Neonatal Hyperuncombined Bilirubinemia[J]. Chinese Journal of Modern Pharmaceutical Applications, 2010, 4(21): 57.
- [3] CHANG Y S, HWANG J H, KWON H N. In Vitro and in Vivo Efficacy of New Blue Light Emitting Diode Phototherapy Compared to Conventional Halogen Quartz Phototherapy for Neonatal Jaundice[J]. Journal of Korean Medical Science, 2005, 20(1): 61.
- [4] 杜立中. 高未结合胆红素血症的光疗研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 1999, 14(2): 77.
DU Lizhong. Progress in Phototherapy of Hyperunbound Bilirubinemia[J]. Chin J Pediatr, 1999, 14(2): 77.
- [5] 卢学红, 孟庆梅. 强化光疗法应用于高胆红素血症新生儿治疗中的平行对比研究[J]. 中国医药科学, 2017(18): 68.
LU Xuehong, MENG Qingmei. Parallel Contrast study of Enhanced Light therapy in the Treatment of Hyperbilirubinemia Neonates[J]. Chinese Journal of Medical Sciences, 2017(18): 68.
- [6] KALE Y, AYDEMIR O. Effects of Phototherapy Using Different

- Light Sources on Oxidant and Antioxidant Status of Neonates with Jaundice[J]. Early Human Development, 2013, 89(12): 957.
- [7] 吉杨. 新生儿高胆红素血症光照疗法的应用及相关问题[J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40(3): 272.
JI Yang. Application of Light Therapy in Neonatal Hyperbilirubinemia and Related Problems[J]. International Journal of Pediatrics, 2013, 40(3): 272.
- [8] 彭泽良. 间歇性及连续性蓝光照射治疗新生儿黄疸疗效及安全性对比研究[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(34): 4815.
PENG Zeliang. Comparative Study on Efficacy and Safety of Intermittent and Continuous Blue Light Irradiation for Neonatal Jaundice[J]. Grassroots Medical Forum, 2017, 21(34): 4815.
- [9] VOGL T P, HEGYI T, HIATT I M. Intermittent Phototherapy in the Treatment of Jaundice in the Premature Infant[J]. Journal of Pediatrics, 1978, 92(4): 627.
- [10] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学(第五版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 112.
- [11] 杨爱琼, 王燕. 蓝光箱与绿光光疗毯治疗新生儿高间接胆红素血症的疗效对比[J]. 新疆医科大学学报, 2006, 29(12): 1149.
YANG Aiqiong, WANG Yan. Effect Comparison of Blue Light Box and Green Light Phototherapy Blanket in the Treatment of Neonatal Hyperindirect Bilirubinemia[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2006, 29(12): 1149.
- [12] 方之平, 雷远, 吴圣楣. 新生儿黄疸的光疗及其参数(综述)[J]. 临床儿科杂志, 1992(3): 196.
FANG Zhiping, LEI Yuan, WU Shengmei. Phototherapy and its Parameters of Neonatal Jaundice[J]. Journal of Clinical Pediatrics, 1992(3): 196.
- [13] 张晓阁, 王晓奎, 王艳丽. 标准光疗与强蓝光治疗新生儿高胆红素血症临床对比研究[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(20): 112.
ZHANG Xiaoge, WANG Xiaolei, WANG Yanli. Comparative Study of Standard Phototherapy and High-light phototherapy in the Treatment of Neonatal Hyperbilirubinemia[J]. Modern Medicine and Health, 2018, 34(20): 112.
- [14] 叶鸿瑁, 魏克伦. 全国新生儿黄疸与感染学术研讨会纪要(附新生儿黄疸干预推荐方案)[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(3): 184.
- YE Hongmao, WEI Kelun. Summary of National Academic Conference on Neonatal Jaundice and Infection (with recommended intervention plan for neonatal jaundice). Chinese Journal of Pediatrics, 2001, 39(3): 184.
- [15] 张晨美, 杜立中, 王珏. 高效液相色谱仪测定未结合胆红素光异构体校正因子及临床意义[J]. 浙江大学学报(医学版), 2000, 29(3): 105.
ZHANG Chenmei, DU Lizhong, WANG Jue. Determination of Calibration Factors for Unbound Bilirubin Photoisomers by HIGH performance Liquid Chromatography and its Clinical Significance

- [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Edition), 2000, 29(3): 105.
- [16] KNUDSEN A. The Cephalocaudal Progression of Jaundice in Newborns in Relation to the Transfer of Bilirubin from Plasma to Skin [J]. Early Human Development, 1990, 22(1): 23.
- [17] 代勤韵. 强光疗与传统光疗治疗新生儿高胆红素血症的疗效观察[J]. 重庆医学, 2017, 46(13): 1828.
- DAI Qinyun. Therapeutic Effect Observation on Neonatal Hyperbilirubinemia Treated by Intensive Phototherapy and Traditional Phototherapy[J]. Chongqing Med, 2017, 46(13): 1828.
- [18] 李晶. 强光疗与传统光疗对新生儿高胆红素血症疗效及安全性的比较[J]. 医学新知, 2019, (1): 56.
- LI Jing. Comparison of Efficacy and Safety of Intensive Phototherapy and Traditional Phototherapy for Neonatal Hyperbilirubinemia [J]. New Medical Knowledge, 2019(1): 56.
- [19] 李新萍, 吴峰, 常丽. 足月儿和近足月儿出生后120小时内经皮胆红素变化趋势[J]. 儿科药学杂志, 2013, 19(1): 4.
- LI Xinping, WU Feng, CHANG Li. Change Trend of Percutaneous Bilirubin in Full and Near Full Moon Infants Within 120 Hours After Birth[J]. J Paediatric Pharmacy, 2013, 19(1): 4.
- [20] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 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.
- Neonatology Group, Pediatrics Society, Chinese Medical Association. Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Neonatal Hyperbilirubinemia [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2014, 52(10): 745.
- [21] 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.
- ZHANG Xiaorui, ZENG Chaomei, LIU Jie. Efficacy and Safety of Intensive Phototherapy in the Treatment of Neonatal Hyperbilirubinemia [J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2016, 18(3): 195.
- [22] 韩松. 采用强光疗治疗新生儿高胆红素血症的疗效及安全性评价[J]. 中国实用医药, 2019, 14(15): 67.
- HAN Song. Efficacy and Safety Evaluation of Intensive Phototherapy for Neonatal Hyperbilirubinemia [J]. Chinese Practical Medicine, 2019, 14(15): 67.

(编辑:温泽宇)