

呼气末一氧化碳对重度新生儿高胆红素血症的诊断价值

黄林波¹ 刘玲¹ 通讯作者 奚敏¹ 何敏² 朱双燕¹

1.昆明市儿童医院

2.昆明市妇幼保健院

DOI:10.32629/bmtr.v8i3.20428

[摘要] 目的：通过检测呼气末一氧化碳 (end-tidal carbon monoxide corrected for ambient carbon monoxide,ETCOc) 测定，确定其对重度新生儿高胆红素血症 (onatalhyperbilirubinemia,NHB) 的诊断截断值，探讨 ETCOc 对重度新生儿高胆红素血症的诊断价值。方法：采用前瞻性观察性研究设计，纳入 2023 年 10 月至 2024 年 12 月收住昆明市儿童医院新生儿科的 NHB 患儿。入院后 1 小时内测量 ETCOc 并采集血清总胆红素。根据血清总胆红素水平分为重度 NHB 组与非重度 NHB 组。采用独立样本 t 检验、卡方检验比较两组基线资料及 ETCOc 水平，绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线评估 ETCOc 对重度 NHB 的诊断效能。结果：共纳入 397 例新生儿，其中重度 NHB 组 120 例，非重度 NHB 组 277 例，两组患儿性别、分娩方式、胎龄、出生体重、日龄方面差异均无统计学意义 (P 值>0.05)，ROC 分析显示，ETCOc 的曲线下面积 (AUC) 为 0.89 (95%CI: 0.856~0.923)，当 ETCOc 截断值设为 2.52 ppm 时，约登指数最大 (0.655)，灵敏度 90%，特异度 76%。结论：出生后 7 天内的 ETCOc 值可作为重度 NHB 的早期筛查指标，具有较好的诊断价值。

[关键词] 呼气末一氧化碳；重度新生儿高胆红素血症；诊断价值

中图分类号：R722.1 文献标识码：A

The Diagnostic Value of End-tidal Carbon Monoxide in Severe Neonatal Hyperbilirubinemia

Linbo Huang¹, Ling Liu¹ Corresponding Author, Min Xi¹, Min He², Shuangyan Zhu¹

1 Kunming Children's Hospital

2 Kunming Maternal and Child Health Hospital

[Abstract] Objective: To determine the optimal cutoff value of end-tidal carbon monoxide corrected for ambient carbon monoxide (ETCOc) for diagnosing severe neonatal hyperbilirubinemia (NHB) and to evaluate its diagnostic value. Methods: A prospective observational study was conducted in neonates diagnosed with NHB at the Department of Neonatology, Kunming Children's Hospital from October 2023 to December 2024. ETCOc was measured within 1 hour of admission, and total serum bilirubin (TSB) was collected. Infants were divided into severe and non-severe NHB groups based on TSB levels. Baseline characteristics and ETCOc levels were compared using Independent sample t-test and chi-square test. The diagnostic performance of ETCOc was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Results: A total of 397 neonates were included (120 in the severe NHB group and 277 in the non-severe NHB group). No significant differences were observed between the two groups in sex, delivery mode, gestational age, birth weight, or age (P>0.05). The area under the ROC curve (AUC) for ETCOc was 0.89 (95%CI: 0.856 - 0.923). At a cutoff value of 2.52 ppm, the Youden index was 0.655, with a sensitivity of 90% and specificity of 76%. Conclusion: ETCOc measured within the first 7 days after birth is a valuable early screening indicator for severe NHB.

[Key words] End-tidal carbon monoxide; Severe neonatal hyperbilirubinemia; Diagnostic value

引言

新生儿高胆红素血症是新生儿期最常见的疾病之一，多数患儿黄疸可自行消退或经治疗后可消退，但部分患儿则进展为重度 NHB^[1]，重度高胆红素血症是指血清总胆红素峰值

342~<427 $\mu\text{mol/L}$ (20~<25 mg/dl)^[2]。NHB 的严重程度一方面取决于血液中胆红素的浓度，一方面取决于胆红素的生成速度，衰老的红细胞破坏产生胆红素，在胆红素催化酶作用下产生等摩尔量的内源性一氧化碳 (CO)、胆绿素和

游离铁, ETCOc 反映血红素加氧酶催化血红素分解为胆绿素和一氧化碳的过程^[3-5], 从而可通过检测一氧化碳产量来间接评估胆红素的生成速率, 进而早期识别黄疸、早期治疗, 减少重度 NHB 的发生。近年来国内外学者也证实, ETCOc 可用于预测新生儿发生溶血导致高胆红素血症的风险^[6-9]。因此, 本研究选择生后 7 天内诊断 NHB 新生儿, 测量其生后 7 天内的 ETCOc 值, 探究其对重度 NHB 的诊断价值及适宜截断值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性观察性研究。研究对象为 2023 年 10 月-2024 年 12 月收住昆明市儿童医院新生儿科诊断为 NHB 的患儿, 纳入标准: (1) 符合高胆红素血症诊断标准; (2) 入院前未接受光疗、免疫球蛋白、换血、白蛋白退黄治疗; (3) 日龄小于 7 天; (4) 胎龄 ≥ 35 周、体重 ≥ 2000 g。排除标准: (1) 严重先天畸形及遗传代谢病; (2) 合并感染; (3) 需要吸氧治疗; (4) 新生儿窒息; (5) 母亲孕晚期有吸烟史; (6) 鼻腔黏膜破损; (7) 头颅血肿及脏器出血。本研究通过本院伦理委员会批准 (伦理审查号 2023-03-216-K01)。所有纳入研究的新生儿的父母均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂

ETCOc 检测采用 ETCOc 分析仪(惠雨恩科技有限公司, 型号: WY-2102)。血清总胆红素测定采用日立 7600 全自动生化分析仪。

1.3 方法

(1) 资料收集 收集患儿性别、胎龄、出生体重、分娩方式、入院日龄、血清总胆红素值、ETCOc 值。

(2) 诊断标准 新生儿高胆红素血症: 新生儿总胆红素值超过美国 Bhutani 等^[10]制作的新生儿小时胆红素列线图第 95 百分位。重度新生儿高胆红素血症: 总胆红素值 $342 \sim < 427 \mu\text{mol/L}$ ($20 \sim < 25 \text{mg/dl}$)。早期新生儿: 出生时日龄小于 7 天的新生儿。

(3) 检测 ETCOc 入院后 1 小时内完成检测, 使用 ETCOc 分析仪(惠雨恩科技有限公司, 型号: WY-2102) 检测新生儿生后 7 天内的 ETCOc 值。每次检测前完成自检, 鼻导管正确放置, 异常结果(流速异常、CO₂ 偏低、氢气浓度过高)按标准流程复测。仪器中 ETCOc 值最小值显示为 $< 1.0 \text{ppm}$ ($1 \text{ppm} = 10^{-6}$), 数据统计时将 $< 1.0 \text{ppm}$ 记为 0.9ppm 。

(4) 分组 所有新生儿入院后由新生儿科医生检测经皮胆红素, 当经皮胆红素值超过 Bhutani 曲线第 95 百分位时, 收入新生儿科诊治。抽取 2 ml 患儿外周静脉血, 通过日立 7600 全自动生化分析仪进行肝功能检查测定血清总胆红素

值, 依据血清总胆红素值 $\geq 342 \mu\text{mol/L}$ 为界分为重度 NHB 组和非重度 NHB 组。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 29.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料以 M (P25~P75) 表示, 组间比较用非参数秩和检验。计数资料采用频数及百分率表示, 组间比较采用卡方检验。绘制 ROC 曲线, 计算 AUC、截断值、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

研究期间, 共纳入 443 例 NHB 患儿, 排除严重先天畸形 3 例、合并感染 9 例、新生儿窒息 4 例、鼻腔黏膜破损 1 例、头颅血肿及脏器出血 10 例、需要吸氧 8 例、家属要求退出 11 例, 最终纳入 397 例, 其中重度 NHB 组 120 例, 非重度 NHB 组 277 例。

(1) 重度 NHB 组和非重度 NHB 组患儿性别、分娩方式、胎龄、出生体重差异无统计学意义 (P > 0.05), 见表 1。

表 1 重度 NHB 组及非重度 NHB 组基本情况比较

组别	例数	男婴 [例(%)]	剖宫产 [例(%)]	胎龄 [M(25~P75), 周]	出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)
重度 NH B 组	120	69 (57.5)	39 (32.5)	38.6 (38~39.6)	3129 \pm 416
非重 度 NH B 组	277	154 (55.6)	66 (23.8)	39.1 (38.2~40)	3145 \pm 421
X ² 、 Z 值		0.123	3.238	-1.318	-0.380
P 值		0.742	0.083	0.188	0.732

(2) 生后 7 天 (168h) 内 NHB 的 ETCOc 值

两组日龄差异无统计学意义 (P > 0.05), 但重度 NHB 组 ETCOc 值显著高于非重度 NHB 组, 差异有统计学意义 (P < 0.05); 见表 2。

表 2 重度 NHB 组及非重度 NHB 组的 ETCOc 值 [M (P25~P75)]

组别	例数	日龄 (h)	ETCOc 值(ppm)
重度 NHB 组	120	104 (80.3~128)	3.0 (2.6~3.6)
非重度 NHB 组	277	99(75~125)	2.1 (1.8~2.5)
Z 值		1.458	12.343
P 值		0.145	0.001

(3) 生后 7 天内 ETCOc 值对重度 NHB 胆红素的诊断价值 以患儿是否发生重度高胆红素血症为结局, 对重度高胆红素血症和非重度高胆红素血症 ETCOc 值进行 ROC 分析,

结果显示, ETCOc 值的 AUC 为 0.89 (95%CI: 0.856-0.923), ETCOc 值以 2.52 ppm 为截断值时, 预测重度高胆红素血症的约登指数最大 (0.655), 灵敏度 90%, 特异度 76%, 阳性预测值 61.6%, 阴性预测值 94.7%。见表 3 和图 1。

表 3 ETCOc 对重度 NHB 的预测效能

指标	截断值 (ppm)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	曲线下面积 (95%CI)
ETCOc 值	2.52	90	76	61.6	94.7	0.89

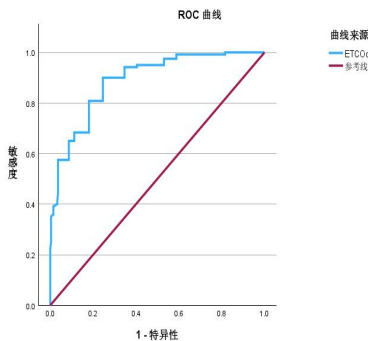


图 1 重度高胆红素血症的 ROC 曲线 ETCOc 截断值

3 讨论

NHB 是新生儿常见的疾病, 由于胆红素代谢异常, 引起血中胆红素水平升高, 主要表现为皮肤、黏膜、巩膜黄染。近 30 年来 NHB 相关死亡的比例大幅下降, 但重度 NHB 导致的急性胆红素脑病、核黄疸, 早期出现肌张力异常、吸吮差、角弓反张、惊厥, 遗留视觉障碍、感觉神经性听力障碍、牙釉质发育异常、神经发育迟缓, 以及出现癫痫、孤独症、儿童哮喘、注意力不集中等疾病^[11], 极大地影响了患儿的生存质量, 给家庭和社会带来沉重的负担。预防胆红素脑病的前提是预防重度高胆红素血症, 且严重的高胆红素血症的发生是完全可以预防的^[12]。

3.1 重度 NHB 新生儿的 ETCOc 值

ETCOc 可用作全身一氧化碳排泄率的替代指标^[13]。2025 年新生儿高胆红素血症诊治指南提出 ETCOc 能够较精准地反映胆红素的产生速率^[2]。ETCOc 测量可用于识别患有严重高胆红素血症并因此处于胆红素神经毒性高风险中的婴儿。本研究通过寻找早期新生儿高胆红素血症重度 NHB 的 ETCOc 截断值, 证实了 ETCOc 检测在早期筛查重度高胆红素血症中的临床价值。本研究中重度 NHB 组患儿的 ETCOc 值为 3.0ppm, 非重度 NHB 组患儿 ETCOc 值为 2.1ppm (P 值均<0.05), 表明 ETCOc 值越高, 胆红素上升速度越快, 越容易发展为重度高胆红素血症。

3.2 ETCOc 值对重度高胆红素血症的诊断价值

Zhan^[14]等通过研究发现 ETCOc 在预测较长光疗持续时

间的入院量表的截止值为 2.4 ppm, 灵敏度为 62.5%, 特异性为 88.5%, 更高的 ETCOc 值预测更早和更长的光疗疗程^[15]。ETCOc 可用于黄疸的早期筛查, 并且通过持续性动态监测, 有助于评估胆红素的变化趋势^[16]。应用 ETCOc 可早期提示体内红细胞破坏程度, 对于具有重度高胆红素血症的高危患儿, ETCOc 检测可为预防性光疗提供依据^[17]。2025 年新生儿高胆红素血症诊治指南提出较大样本的研究显示我国新生儿 ETCOc 测定值超过 1.7ppm, 提示红细胞破坏增多, 存在溶血, 并可据此预测胆红素水平升高的趋势以及需要干预的可能性。少有文献提出重度 NHB 新生儿的 ETCOc 值^[18], 本研究结果显示 ETCOc 值以 2.52ppm 为临界值预测重度高胆红素血症, ETCOc 值的 AUC 为 0.89 (95%CI: 0.856-0.923), 灵敏度 90%, 特异度 76%, 上述结果提示 ETCOc 值以 2.52ppm 为截断值可很好预测患儿发生重度高胆红素血症的风险。ETCOc 检测来筛查 NHB 患儿, 通过早期干预及随访避免发展成重度高胆红素血症和胆红素脑病, 降低核黄疸等严重后遗症改善新生儿疾病的近远期预后, 有望成为 NHB 早期筛查手段之一。本研究结果发现重度高胆红素血症患儿生后 7 天内 ETCOc 值已较非重度高胆红素血症者高, 生后 7 天内 ETCOc 值对重度高胆红素血症有较好的诊断价值。

3.3 本研究的创新点及局限性。

重度 NHB 的主要诊断标准是血清总胆红素, 但是需要抽血, 有创且增加出血、感染等风险, 而 ETCOc 检测因具有无创和连续性监测的优势, 简便易行、重复性好的特点。本研究未纳入感染、新生儿内出血、窒息等病因引起的新生儿高胆红素血症, 对于不同病因所致的新生儿高胆红素血症, 其 ETCOc 值是否不同, 有待进一步研究^[19-20]。尽管多项研究 (包括本研究) 支持 ETCOc 的预测价值, 但其临床应用仍面临挑战。环境 CO 暴露 (如母体吸烟、空气污染) 可能干扰检测结果。本研究通过排除母体吸烟史及采用标准化采样流程降低偏倚, 但无法完全消除外部 CO 暴露的影响。国内外新生儿高胆红素血症诊治指南均提及 ETCOc 作为辅助指标的潜力, 但尚未明确检测时间点。需通过大样本队列建立不同胎龄、不同日龄的新生儿 ETCOc 动态参考曲线。本研究主要关注了短期指标, 后续可对 ETCOc 显著升高的患儿进行长期神经发育随访, 以评估其与胆红素脑病长期预后的相关性, 使研究成果更具深度。综上所述, 本研究证实出生后 7 天内 ETCOc 值对重度新生儿高胆红素血症具有良好的诊断价值, 以 ETCOc 2.52 ppm 为截断值时可有效识别高风险患者, ETCOc 是新生儿高胆红素血症的早期无创筛查指标, 其临床应用有助于优化临床管理决策。

[参考文献]

- [1] Bhutani, VK, Vidavalur, R, Wong, RJ. Advances to diminish global newborn kernicterus mortality. *J PERINATOL*. 2023; 44 *J PERINATOL*.
- [2] 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治指南 (2025) [J]. *中华儿科杂志*, 2025, 63(4): 338-350.
- [3] Shirzadfar H, Khanahmadi M. Application of biomarkers and biosensors to detect and track pathogenic agents[J]. *Inter J Analy Tech*, 2018, 4(1): 1-5.
- [4] Stevenson DK, Wong RJ, Ostrander CR, et al. Increased carbon monoxide washout rates in newborn infants[J]. *Neonatology*, 2020, 117(1): 118-122.
- [5] Du L, Ma X, Shen X, et al. Neonatal hyperbilirubinemia management: clinical assessment of bilirubin production [J]. *Semin Perinatol*, 2021, 45(1): 151-153.
- [6] 范礼英, 冯彬彬, 李婷, 等. 呼气末一氧化碳测定对新生儿溶血病的诊断价值[J]. *医学信息*, 2023, 36(10): 68-70.
- [7] 程晓琴, 林冰纯, 陈雪雨, 等. 生后 48h 内呼气末一氧化碳值对溶血所致新生儿高胆红素血症的预测价值[J]. *中华围产医学杂志*, 2024, 27(4): 294-300.
- [8] Bhutani VK, Wong RJ, Vreman HJ, et al. Bilirubin production and hour-specific bilirubin levels[J]. *J Perinatol*, 2015, 35(9): 735-738.
- [9] Wells, S, Balasubramanian, R, Nguyen, K, et al. End-tidal carbon monoxide for routine monitoring of significant hemolysis in the management of newborn hyperbilirubinemia[J]. *J PERINATOL*. 2023; *J PERINATOL*.
- [10] 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.
- [11] Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2015, 20(1): 6-13.
- [12] 杜立中. 新生儿高胆红素血症早期筛查及风险评估若干进展[J]. *现代实用医学*, 2019, 31(3): 281-283.
- [13] 何敏, 刘玲, 黄林波, 等. 呼气末一氧化碳在新生儿高胆红素血症中的应用进展[J]. *中华新生儿科杂志 (中英文)*, 2025, 40(1): 50-53.
- [14] Zhan, YL, Peng, HB, Jin, ZC, et al. Higher ETCOc predicts longer phototherapy treatment in neonatal hyperbilirubinemia. *Front Pediatr*[J]. 2023; 11 *Front Pediatr*.
- [15] Bahr, TM, Shakib, JH, Stipelman, CH, et al. Improvement Initiative: End-Tidal Carbon Monoxide Measurement in Newborns Receiving Phototherapy[J]. *J PEDIATR-US*. 2021; 238 *J PEDIATR-US*.
- [16] 胡忠华, 林振浪. 新生儿黄疸早期筛查的研究进展[J]. *中华围产医学杂志*, 2024, 27(6): 511-515.
- [17] Bhatia, A, Chua, MC, Dela Puerta, R, et al. Noninvasive Detection of Hemolysis with ETCOc Measurement in Neonates at Risk for Significant Hyperbilirubinemia[J]. *NEONATOLOGY*. 2020; 117 *NEONATOLOGY*.
- [18] Bao, Y, Zhu, J, Ma, L, et al. An End-Tidal Carbon Monoxide Nomogram for Term and Late-Preterm Chinese Newborns[J]. *J PEDIATR-US*. 2022; 250 *J PEDIATR-US*.
- [19] Christensen, RD, Bahr, TM, Ohls, RK, et al. Neonatal/perinatal diagnosis of hemolysis using ETCOc[J]. *SEMIN FETAL NEONAT M*. 2023; *SEMIN FETAL NEONAT M*.
- [20] Lozar Krivec, J, Lozar Manfreda, K, Paro-Panjan, D. Clinical Factors Influencing Endogenous Carbon Monoxide Production and Carboxyhemoglobin Levels in Neonates[J]. *J PEDIAT HEMATOL ONC*. 2022; 44 *J PEDIAT HEMATOL ONC*.

作者简介:

黄林波 (1988-), 女, 汉族, 云南省昆明市人, 硕士学历, 昆明市儿童医院, 研究新生儿疾病方向。

基金项目:

昆明市卫生健康委员会卫生科研课题项目 (编号 2023-06-03-006), 省级临床医学中心科研项目 (编号 2024YNLCYXZX0469)。