

不同黄疸治疗光源对体外血液中胆红素降解的影响

张佳宁¹, 郭震宁^{1*}, 林介本², 李建鹏¹, 陈中行¹, 薛冬冬¹¹华侨大学信息科学与工程学院福建省光传输与变换重点实验室, 福建 厦门 361021;²泉州市世芯智能照明技术研究院有限公司, 福建 泉州 362302

摘要 为提高新生儿黄疸病的光照治疗效果,通过光谱匹配技术,设计并研制了一种新生儿黄疸治疗光源;采用研制的特殊蓝光 LED 光源与市售蓝光 LED 光源、蓝光荧光光源以及白光光源对浓度为 130.932 $\mu\text{mol/L}$ 的体外胆红素标准液进行光照实验,光照时间分别是 1, 2, 4, 8 h, 以研究胆红素的降解情况。结果表明:蓝光 LED 光源与蓝光荧光光源对胆红素溶液均有显著的降解效果,且自制的特殊蓝光 LED 光源的降解效果最佳;光源光谱是影响新生儿黄疸病治疗效果的重要因素,特殊蓝光 LED 能够有效降低胆红素溶液的浓度。

关键词 医用光学; 治疗光源; 光谱匹配; 胆红素; 新生儿黄疸; LED

中图分类号 R722.17

文献标识码 A

doi: 10.3788/LOP55.111701

Effect of Various Neonatal Jaundice Therapeutic Light Sources in Degradation of Bilirubin *in Vitro* BloodZhang Jianing¹, Guo Zhenning^{1*}, Lin Jieben², Li Jianpeng¹,Chen Zhonghang¹, Xue Dongdong¹¹ Fujian Key Laboratory of Optical Beam Transmission and Transformation,

College of Information Science and Engineering, Huaqiao University, Xiamen, Fujian 361021, China;

² Fujian Quanzhou Sigo LED Lighting Technology Co., Ltd., Quazhou, Fujian 362302, China

Abstract In order to improve the efficacy of phototherapy for neonatal jaundice, we design and develop a neonatal jaundice phototherapy light source by spectral matching technology. In order to study the degradation of bilirubin, we use the designed special blue LED source, the ordinary blue LED source, the traditional blue source, and the white LED source to irradiate standard bilirubin solution *in vitro* with concentration of 130.932 $\mu\text{mol/L}$ for 1 h, 2 h, 4 h and 8 h, respectively. The results show that the blue LED light source and the traditional blue light source have obvious degradation effect on the bilirubin solution, and the designed special blue LED has the best degradation effect. The key factor of phototherapy for neonatal jaundice is the spectrum of the light source, and the designed special blue LED can effectively reduce the concentration of bilirubin *in vitro*.

Key words medical optics; phototherapy light source; spectral matching; bilirubin; neonatal jaundice; LED

OCIS codes 170.4580; 170.5180; 170.6280

1 引言

新生儿黄疸或高胆红素血症是新生儿最常见的病症之一。新生儿黄疸是指新生儿因胆红素代谢异常,引起血清内总胆红素水平升高,从而出现以皮肤、黏膜及巩膜黄染为特征的病症^[1]。若不及时治

疗,有可能会引起胆红素异常所致的脑损伤,导致严重的神经系统后遗症。最近的流行病学调查结果表明:高胆红素血症新生儿占我国住院新生儿的比例为 49.1%;在神经系统疾病中,胆红素脑病占 0.9%^[2]。因此,必须对黄疸病患者采取及时、有效的治疗措施。目前,国内外学者研究发现,光照治疗

收稿日期: 2018-03-23; 修回日期: 2018-05-24; 录用日期: 2018-05-29

基金项目: 福建省科技计划引导性重点项目(2016H0022)、泉州市科技计划项目(2016T002)、南安市科技计划重点项目(G201212)

* E-mail: znguo@ hqu.edu.cn

是最简单、有效、安全的治疗方法^[3-4]。

光照治疗主要是采用特定波长的光对患者皮肤进行照射,使其血液中吸收到光能的胆红素发生氧化或结构异构化反应。胆红素在短时间内经过光氧化或光致异构化后产生胆绿色、无毒的水溶性双吡咯或(4Z,15E)异构体、(4E,15Z)异构体等异构体,这些异构体具有亲水性,不易穿越血脑屏障,在血管中的运输速度较快,会随尿液、胆汁等排出体外,从而使总的血清胆红素浓度降低^[5-7]。简而言之,胆红素光致异构化需要两个过程:其一,胆红素的光致异构化,该反应时间很短,仅有几纳秒;其二,胆红素异构体的迁移,此过程的时间相对较长。光照治疗的效果与光源的发光光谱和光照剂量(辐照强度、光照面积以及光照时间)有关,选择适当的光源会使黄疸病的治疗具有事半功倍的效果。医疗上一般将蓝光作为治疗黄疸病的光源,该光源的光谱范围一般为400~500 nm,但最适宜的光疗光谱范围目前还未确定。新生儿黄疸光疗仪的光源主要包括卤素灯、蓝光荧光灯、蓝光LED等。卤素灯存在光衰强、辐照度低、易产热等缺点,已经被淘汰。现在医学上普遍使用的光源是蓝光荧光灯,但是荧光灯中含有对人体有害的紫外光和红外光,且长时间使用过的荧光灯,其治疗有效波段的蓝光部分逐渐衰弱,红光部分逐渐增强,会对新生儿患者的身体健康造成一定影响。LED光源作为第4代光源,具有节能、寿命长、功耗低等优点^[8-9]。蓝光LED波长的主峰在425~475 nm之间,基本符合胆红素的吸收波长,可以有效降解新生儿体内的胆红素含量,且光谱中不含紫外光和红外光,对新生儿产生的不利影响较小,是临床研究中采用的主要光源^[10-11]。蓝光LED在未来黄疸治疗中将会逐渐取代传统的蓝光荧光光源,在新生儿黄疸治疗上占有一席之地。蓝光LED属于单色蓝光波段,其辐射光谱与胆红素的吸收光谱有一定差异,并不是治疗胆红素的理想光源,治疗效果还有待提高。若黄疸治疗仪光源的辐射光谱能够符合胆红素的吸收光谱,其治疗效果将会更加理想。

本文根据体外血液中胆红素的吸收光谱制作新型黄疸治疗光源,并研究了该光源与其他三种不同光谱范围的光源对体外胆红素标准溶液光化学降解效应的影响,为新型黄疸治疗光源的制备提供了研究依据,同时为临床新生儿黄疸治疗的光源选择提供了实验依据。

2 黄疸治疗光源的设计与制备

目前,临床上常用的LED黄疸治疗仪光源均属于蓝光光源,其发光光谱与体内胆红素的吸收光谱不能完全匹配,不能使患者体内胆红素的降解率达到最大。若黄疸治疗光源的发光光谱能够完全匹配体内胆红素的吸收光谱,就会大大提高黄疸病的治疗效果。游离的胆红素在血液中并不是单独存在的,而是与血红蛋白相结合。斯坦福大学医学院的Lamola教授等^[12]从健康成年志愿者的血管中获取静脉血,通过荧光激发光谱实验,得到了体外血液中胆红素的吸收光谱,其峰值波长为476 nm,半峰全宽为50 nm。体外血液中胆红素的吸收光谱图如图1所示。

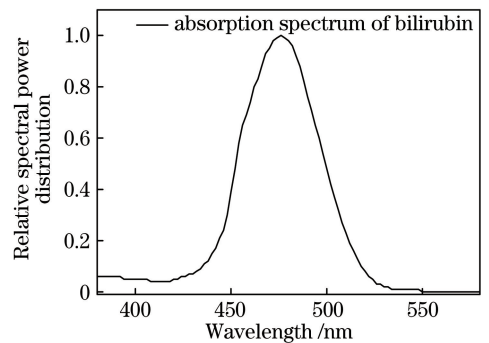


图1 体外血液中胆红素的吸收光谱

Fig. 1 Absorption spectrum of the bilirubin in extracorporeal blood

本课题组以体外血液中胆红素的吸收光谱为目标光谱,根据光谱构造理论,利用简单遗传算法将4种不同峰值波长、半峰全宽(FWHM)的单色LED的辐射光谱进行光谱匹配^[13-14]。采用如图2(b)所示的ATA-500/1000自动温控光电分析测量系统测量4种单色LED的光谱。4种LED的功率均约为0.1 W,其光电参数如表1所示。4种单色LED的光谱功率分布如图3所示。

4种LED的峰值波长分别为445, 465, 475, 495 nm,经过光谱匹配,得到最优的LED组合比例系数为0.1216:0.4941:0.6402:0.4518,取整数可得到4种LED所需的数量分别是12、49、64、45。其中拟合残差平方和为0.4113,相关指数 $R^2 = 0.9999$ 。仿真得到的结果如图4所示。

将上述光谱匹配得到的4种LED的数量减半(即4种LED的数量分别为6、24、32、22),制作LED黄疸治疗仪光源。将灯具制作成T8灯管,与

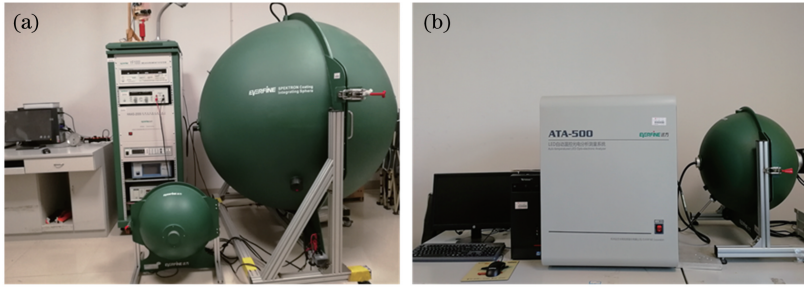


图2 光电测试系统。(a) YF1000 光色电综合系统;(b) ATA-500/1000 自动温控光电分析测量系统
Fig. 2 Photo-electric measurements system. (a) YF1000 light-color electricity integrated system;
(b) ATA-500/1000 auto-temperature photoelectric analysis and measurement system

表1 4种LED的光电参数

Table 1 Photoelectric parameters of four kinds of LEDs

Emitting color	Peak wavelength /nm	FWHM /nm	Forward current /mA	Forward voltage /V	Luminous flux /lm
Lake blue	445	21.3	20-30	3.0-3.2	1.1-1.5
Blue	465	22.6	20-30	3.0-3.2	2.2-2.5
Blue	475	20.0	20-30	3.0-3.2	2.0-3.2
Blue-green	495	29.3	20-30	3.0-3.2	6.9-7.1

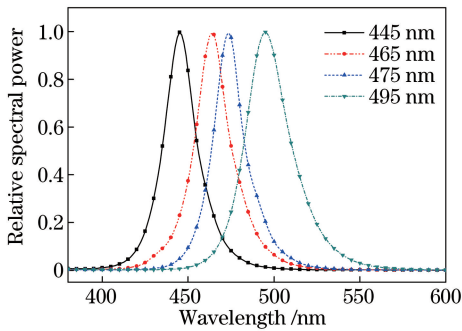


图3 不同峰值波长单色LED的相对光谱功率分布

Fig. 3 Relative spectral power distributions of monochromatic LEDs with different peak wavelengths

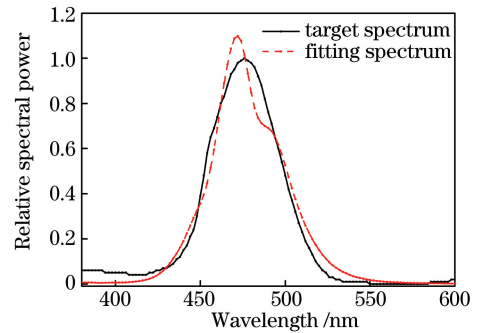


图4 拟合光谱匹配图

Fig. 4 Matching figure of fitting spectrum

医疗上使用的灯管规格一样。为了使光源的出光均匀,必须保证每种单色LED灯珠(共84颗)均匀地分布在铝基板上。灯珠在铝基板上的排列情况如图5(a)所示,制作的特殊蓝光LED光源样品如图5(b)所示。利用YF1000光色电综合系统测量样品光源的光谱,其与体外胆红素吸收光谱的对比如图6所示。其中,测试得到的样品光源的发光通

量为223.52 lm,辐射通量为1.8 W,发光效率为22.17 lm/W,输出功率为10.08 W。

3 实验过程

3.1 实验仪器及主要试剂

实验仪器主要包括FL-1D蓝光辐照计、RT-6000酶标仪、KQ-100超声波清洗器、移液器、37℃

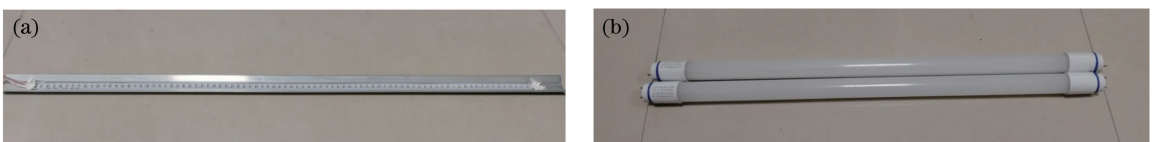


图5 实物图。(a) LED灯珠在铝基板上的排列图;(b)制作的黄疸治疗仪光源样品图
Fig. 5 Pictures. (a) Arrangement of LED lamps on Al substrate (b) manufactured light source
in jaundice therapeutic device

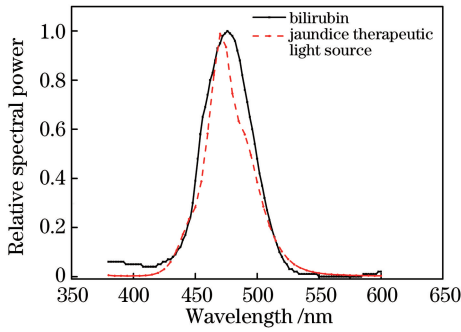


图6 制作的黄疸治疗仪光源样品的发光光谱与体外血液中胆红素的吸收光谱

Fig. 6 Luminescence spectrum of manufactured light source in jaundice therapeutic device and the absorption spectrum of the bilirubin in extracorporeal blood

电热恒温培养箱;采用FL-1D蓝光辐照计测量新生儿高胆红素血症光疗时的蓝光辐照度;采用酶标分析仪测量胆红素的吸光度,进而计算胆红素溶液的浓度;采用超声波清洗器快速配制胆红素溶液;采用YF1000光色电综合系统测试4种光源的光谱。

实验中用到的试剂主要有纯度大于98%的胆红素试剂(北京索莱宝科技有限公司)、氯仿。

实验中分别选取4种光源进行胆红素降解的对比实验,样品A是本课题组根据体外血液中胆红素吸收光谱制作而成的特殊蓝光LED灯,样品B是市场上某品牌普通蓝光LED灯,样品C是某知名品牌的蓝光荧光灯,样品D是一种普通的白光LED灯。这4种光源均采用T8灯管,它们的发光光谱与体外血液中胆红素吸收光谱的对比如图7所示。

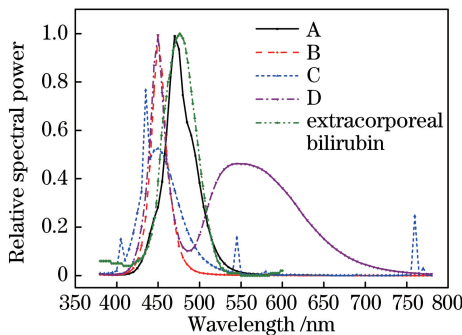


图7 4种光源的发光光谱与体外血液中胆红素的吸收光谱
Fig. 7 Luminescence spectra of four light sources and the absorption spectrum of the extracorporeal bilirubin

3.2 胆红素标准液的配制

精密称量纯度大于98%的胆红素0.0219 g,置于棕色试剂瓶中;用移液器取150 mL三氯甲烷,并将其转移至棕色试剂瓶中,再经超声处理,使其充分

溶解即可制得胆红素标准液。测量后可得胆红素标准溶液的浓度为130.932 $\mu\text{mol/L}$ 。

3.3 实验方法

实验在黑暗避光的环境中进行。将46份胆红素标准溶液分成4组,分别用4种光源进行照射。胆红素标准溶液与光源之间的距离为25~35 cm,保证每份胆红素标准溶液接收到的辐照度为1.08 mW/cm^2 ,该辐照度是医学治疗中规定的使用剂量^[15]。为了保证光源辐照度以及标准溶液与光源之间的距离,每一组光源用2~3支灯管。将每一组光源照射的胆红素样品再分为4个小组a、b、c、d,a~d小组接受的光照时间分别为1,2,4,8 h,每个小组内包含3个胆红素样品管。在测量中取平均值,以减少实验误差。每组胆红素样品经4种光源照射后,依照胆红素试剂盒的说明,利用酶标仪测量每组样品的胆红素的吸光度,进而计算各个时间段内胆红素溶液的浓度。

4 实验结果

本课题组采用化学氧化酶标法检测胆红素溶液的吸光度。直接胆红素在钼酸的作用下被氧化成胆绿素,在450 nm处吸光度的减小与直接胆红素的浓度呈正比。测试时,先在空白孔中添加7 μL 蒸馏水,将经过光照后的7 μL 胆红素溶液放置在测定孔内,添加枸橼酸缓冲液后轻轻振荡,然后在37 $^{\circ}\text{C}$ 的电热恒温培养箱中反应5 min,之后利用酶标仪进行测试(选择波长450 nm),分别读取空白孔和测定孔中溶液的吸光度 A_{b1} 和 A_{m1} 。在空白孔和测试孔中添加50 μL 偏钒酸钠、磷酸盐缓冲液的混合溶液,轻轻振荡后在37 $^{\circ}\text{C}$ 的电热恒温培养箱中反应5 min,然后利用酶标仪进行测试(选择波长450 nm),读取空白孔和测定孔中溶液的吸光度 A_{b2} 和 A_{m2} 。利用式(1)计算胆红素的浓度

$$c(\mu\text{mol/L}) = 13803 \times (\Delta A_m - \Delta A_b)^2 + 115.96 \times (\Delta A_m - \Delta A_b) + 0.7564, \quad (1)$$

式中: $\Delta A_m = A_{m1} - A_{m2}$; $\Delta A_b = A_{b1} - A_{b2}$ 。

实验中测量得到的是胆红素溶液的吸光度,将吸光度代入(1)式后可计算得到胆红素溶液的浓度,结果如表2所示。为更加形象、直观地表现出各组胆红素溶液浓度的变化,将表2中的数据绘制成图,如图8所示。其中每组胆红素标准液的起始浓度均为130.932 $\mu\text{mol/L}$,该值未在图中画出。经不同光源照射不同时间后的胆红素溶液的吸光度不同,因此其浓度也存在显著差异。光照时间越长,胆红素

溶液浓度的变化越明显。通常,胆红素溶液的浓度与光照时间呈非线性反比关系。很明显,白光对胆红素的降解效应最小,其他3种蓝光都能够有效地降解胆红素;相比而言,蓝光LED光源对胆红素的降解效果更加明显;本课题组制作的特殊蓝光LED比其他蓝光LED对黄疸的治疗效果更好,胆红素的降解速度更快。特殊蓝光LED在发光光谱上更具有针对性,比较符合胆红素的吸收光谱(如图7所示),能够促进胆红素的降解,减少黄疸患儿的光疗时间。此外,本课题组在研究中发现,该特殊蓝光光源对皮肤和眼睛的光化学紫外危害值较小,对皮肤的热危害值也较小,在黄疸患儿长时间的治疗过程中,能够减小光源照射给患儿带来的负面影响^[16]。在本实验中,用白光LED进行对比实验,虽然经过其照射的胆红素的降解率并没有其他3种光源明显,但是可以从另一方面说明,患有轻微黄疸病的新生儿可以通过照射适量太阳光的方法来达到减轻患儿病情的目的。

表2 光照后各胆红素溶液的浓度

Table 2 Concentration of the bilirubin solution after irradiation $\mu\text{mol/L}$

Light source	Phototherapy time /h			
	1	2	4	8
A	2.684	2.146	1.771	1.299
B	3.431	2.459	2.469	1.229
C	5.429	3.865	2.444	1.521
D	39.131	24.063	17.499	6.526

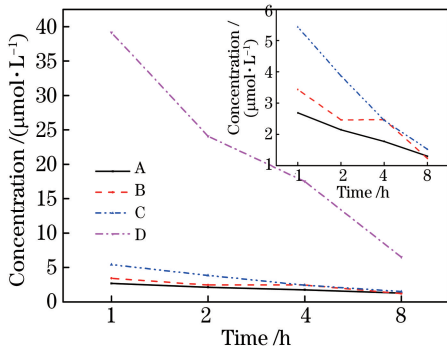


图8 胆红素溶液浓度随光照时间的变化

Fig. 8 Change of concentration of bilirubin solution with irradiation time

4种光源对体外胆红素标准溶液中胆红素降解率的影响如表3所示:随着光照时间增加,每一组光照下胆红素的降解率逐渐增大;白光LED光源对胆红素降解率的影响很小;两种蓝光LED光源对胆红

表3 各光源对胆红素降解率的影响

Table 3 Effects of each light source on degradation rate of the bilirubin %

Light source	Phototherapy time /h			
	1	2	4	8
A	97.95	98.36	98.65	99.01
B	97.38	98.12	98.11	99.06
C	95.85	97.05	98.13	98.84
D	70.11	81.62	86.64	95.02

素的降解很明显。

5 结 论

在不同光谱范围的光源照射下,胆红素溶液的浓度会发生不同的变化,胆红素的降解率也会随着光照时间的延长而增大。光照后,胆红素溶液的浓度与光照时间呈非线性反比关系。由光谱对比图可知,普通蓝光LED光源的发光光谱接近体外血液中胆红素的吸收光谱,但尚有些差距,而本课题组制作的特殊蓝光LED光源的发光光谱与体外血液中胆红素的吸收光谱的匹配度较高,其辐射出的光谱几乎全部被胆红素吸收,大大提高了光源能量的利用率,胆红素的降解效果最佳。实验结果说明,与其他两种蓝光光源相比,本课题组制作的特殊蓝光LED对体外胆红素的降解效果更佳,为黄疸治疗仪光源的进一步选择提供了一定的理论及数据支持,对新生儿黄疸病的治疗提供了参考。

参 考 文 献

- [1] Hu J, Li X Y. Development of a portable high-power light-emitting diode phototherapy system for neonatal jaundice [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2012, 29(1): 89-92.
胡江, 李晓原. 便携式大功率LED黄疸光疗仪的研制[J]. 生物医学工程学杂志, 2012, 29(1): 89-92.
- [2] Wei K L, Yang Y J, Yao Y J, et al. Epidemiologic survey for hospitalized neonates in China [J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2009, 11(1): 15-20.
魏克伦, 杨于嘉, 姚裕家, 等. 中国住院新生儿流行病学调查[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(1): 15-20.
- [3] Li J F. New progress in the treatment of neonatal jaundice [J]. Today Nurse, 2014(1): 22-24.
李俊芳. 新生儿黄疸治疗方法新进展[J]. 当代护士, 2014(1): 22-24.
- [4] Tan Q, Wei Z Q, Wang H H. Progress on treatment

- of neonatal jaundice [J]. *Journal of Pharmaceutical Research*, 2013, 32(4): 232-236.
- 谭强, 韦祖巧, 王宏虹. 新生儿黄疸治疗进展 [J]. *医学研究*, 2013, 32(4): 232-236.
- [5] Bhethanabhotla S, Thukral A, Sankar M J, *et al.* Effect of position of infant during phototherapy in management of hyperbilirubinemia in late preterm and term neonates: a randomized controlled trial [J]. *Journal of Perinatology*, 2013, 33(10): 795-799.
- [6] Tridente A, de Luca D. Efficacy of light-emitting diode versus other light sources for treatment of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Acta Paediatrica*, 2011, 101(5): 458-465.
- [7] Xiang H S, Li M, Huo R L, *et al.* The application and prospect of LED in phototherapy [J]. *Beijing Biomedical Engineering*, 2005, 24(4): 311-315.
- 项红升, 李明, 霍荣龄, 等. LED 应用于光疗的研究进展 [J]. *北京生物医学工程*, 2005, 24(4): 311-315.
- [8] Cao Y J, Jin S Z, Cen S Y. Design for LED lamps with high color rendering index [J]. *Acta Optica Sinica*, 2011, 31(12): 1222002.
- 曹宇杰, 金尚忠, 岑松原. 高显色指数 LED 灯的设计 [J]. *光学学报*, 2011, 31(12): 1222002.
- [9] Deng H, Lü Y J, Gao Y L, *et al.* Thermal simulation of alternating current light emitting diodes [J]. *Acta Optica Sinica*, 2012, 32(6): 0623001.
- 邓辉, 吕毅军, 高玉琳, 等. 交流发光二极管热特性的模拟分析 [J]. *光学学报*, 2012, 32(6): 0623001.
- [10] Lai Y C, Yew Y W. Neonatal blue light phototherapy and melanocytic nevus count in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Pediatric Dermatology*, 2015, 33(1): 62-68.
- [11] Kale Y, Aydemir O, Celik Ü, *et al.* Effects of phototherapy using different light sources on oxidant and antioxidant status of neonates with jaundice [J]. *Early Human Development*, 2013, 89(12): 957-960.
- [12] Lamola A A, Russo M. Fluorescence excitation spectrum of bilirubin in blood: a model for the action spectrum for phototherapy of neonatal jaundice [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2013, 90(2): 294-296.
- [13] Gan R T, Guo Z N. Spectral power distribution matching for light-emitting diode-based neonatal jaundice therapeutic device [J]. *Chinese Optics*, 2014, 7(5): 794-800.
- 甘汝婷, 郭震宇. 新生儿黄疸治疗仪用 LED 光源光谱功率分布匹配 [J]. *中国光学*, 2014, 7(5): 794-800.
- [14] Gan R T, Guo Z N, Lin J B, *et al.* Research for light-emitting diode-based neonatal jaundice therapeutic device light source [J]. *Acta Optica Sinica*, 2015, 35(4): 0423003.
- 甘汝婷, 郭震宇, 林介本, 等. 新生儿黄疸治疗仪用 LED 光源的研究 [J]. *光学学报*, 2015, 35(4): 0423003.
- [15] Plavskii V Y, Tret'yakova A I, Mostovnikova G R. Phototherapeutic systems for the treatment of hyperbilirubinemia of newborns [J]. *Journal of Optical Technology*, 2014, 81(6): 341-348.
- [16] Zhang J N, Guo Z N, Lin J B, *et al.* Photobiological safety of light source of neonatal jaundice therapeutic device [J]. *Chinese Optics*, 2017, 10(4): 499-506.
- 张佳宁, 郭震宇, 林介本, 等. 新生儿黄疸治疗仪光源的光生物安全 [J]. *中国光学*, 2017, 10(4): 499-506.