

论著 · 临床研究

早产儿血浆血管活性肠肽水平与 喂养不耐受的临床研究

徐婧¹ 黄润忠² 黄建伟² 柳国胜¹

(1. 暨南大学附属第一医院新生儿科, 广东 广州 510630;
2. 佛山市顺德区妇幼保健院新生儿科, 广东 佛山 528000)

【摘要】目的 观察早产儿生后血浆内血管活性肠肽(VIP)水平的变化趋势,探讨其与早产儿喂养不耐受(FI)的相关性。**方法** 112例早产儿为研究对象,其中53例为FI组,59例为对照组,应用放射免疫法检测生后1、4、7、14 d的血浆VIP浓度。**结果** (1)早产儿FI组生后1、4、7 d空腹血浆中VIP浓度分别为129±46、144±32及166±31 pg/mL,明显低于对照组的195±63、197±31及205±34 pg/mL($P<0.05$),但随胎龄、日龄、肠内喂养奶量的增加而逐渐升高。生后14 d FI组的VIP浓度为198±41 pg/mL,对照组为202±48 pg/mL,两组比较差异无统计学意义;(2)早产儿胎龄越小,FI的持续时间越长;(3)FI组早产儿生后1 d VIP水平与FI的持续时间之间存在负相关($r=-0.799, P<0.05$)。**结论** 血浆VIP水平变化可能与早产儿FI的发生、发展密切相关,早期监测血浆VIP水平有助于及早判断发生FI的可能性。
[中国当代儿科杂志,2011,13(6):451-454]

【关键词】 血管活性肠肽; 喂养不耐受; 早产儿

【中图分类号】 R722.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2011)06-0451-04

Relationship between plasma levels of vasoactive intestinal peptide and feeding intolerance in preterm infants

XU Jing, HUANG Run-Zhong, HUANG Jian-Wei, LIU Guo-Sheng. Department of Neonatology, First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China (Liu G-S, Email: tlgs@jnu.edu.cn)

Abstract: Objective To study the changes of plasma vasoactive intestinal peptide (VIP) levels and the relationship of plasma VIP levels with feeding intolerance (FI) in preterm infants. **Methods** Plasma VIP concentrations were measured using radioimmunoassay in 53 preterm infants with FI 1, 4, 7 and 14 days after birth. Fifty-nine preterm infants without FI served as the control group. **Results** The fasting plasma concentrations of VIP in the FI group 1, 4 and 7 days after birth (129±46, 144±32 and 166±31 pg/mL respectively) were significantly lower than those in the control group (195±63, 197±31 and 205±34 pg/mL respectively) ($P<0.05$). The increased plasma VIP concentrations were associated with the increased gestational age, age in days and enteral feeding volume in the FI group. By 14 days, the plasma concentrations of VIP in the FI group (198±41 pg/mL) were similar to those in the control group (202±48 pg/mL) ($P>0.05$). The younger the infant's gestational age, the more prolonged the FI. Plasma levels of VIP on day 1 of life in the FI group were negatively correlated with the duration of FI ($r=-0.799, P<0.05$). **Conclusions** Plasma levels of VIP might be related to the development of FI in preterm infants and might serve as a predictor of FI.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(6):451-454]

Key words: Vasoactive intestinal peptide; Feeding intolerance; Preterm infant

近年来,国内外均报道早产儿的发生率呈逐渐上升趋势^[1,2],由于早产儿胃肠道发育的不成熟,容易出现喂养不耐受(feeding intolerance, FI),表现为胃潴留、腹胀、呕吐、胃食管反流等,直接导致早产儿发生营养不良,严重者可发生宫外生长受限^[3],造成大脑结构和功能的永久性损害。血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)是一种在消化道广泛分布的胃肠神经肽类物质,作为非胆碱能非肾上腺素能神经的主要递质,对消化道的发育、内分泌、运动等有着广泛的调节作用^[4]。研究发现VIP

[收稿日期]2011-01-17;[修回日期]2011-02-25
[基金项目]广东省自然科学基金(编号07005966)。
[作者简介]徐婧,女,博士研究生,住院医师。
[通信作者]柳国胜,主任医师。

不仅参与调节胚胎期胃肠道黏膜上皮细胞的增殖分化,还参与胚胎期肠管淋巴组织的发育和成熟^[5];而且具有调节胃肠道运动的作用,离体实验和活体实验均证实VIP能直接引起食管下端括约肌松弛,使食管下端括约肌压力下降。蠕动反射是一种由神经介导的肠内容物向离口方向推进的反射,包括上行性收缩和下行性舒张。有研究认为VIP可能是下行性舒张的重要调节介质^[6]。有关VIP与FI关系的早产动物模型的实验研究已有报道^[7],但早产儿血浆中VIP水平与FI关系的临床研究国内外鲜见报道。本研究旨在通过检测血浆中VIP水平的变化趋势,探讨其与早产儿FI的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008年10月至2009年4月我院新生儿科病房和佛山市顺德区妇幼保健院收治的早产儿112例,胎龄(GA)28⁺¹~36周,出生体重1005~2400 g,其中男58例,女54例,产前保胎治疗使用糖皮质激素54例次,宫内窘迫18例次,出生时窒息32例次,高胆红素血症47例次,感染47例次,脑损伤14例次,贫血66例次,呼吸窘迫综合征(RDS)27例次,使用肺表面活性物质(PS)34例次,呼吸机辅助通气16例次。根据肠内喂养的耐受情况将其分为FI组和对照组。FI组53例,其中≤32周23例;33~34周20例;35~36周10例;对照组59例,其中≤32周11例;33~34周21例;35~36周27例。

入选标准:1)生后6 h内入院,住院时间14 d以上者;2)所有研究对象均除外胃肠道先天畸形。

FI的诊断标准^[8]:1)频繁呕吐(≥3次/d);2)奶量不增或减少(>3 d);3)胃潴留(潴留量>前次喂养量的1/3)。符合其中任1条标准者均纳入FI组。

1.2 研究方法

1.2.1 喂养方法 喂养途经和方法均根据中华医学会儿科学会2006年早产儿管理指南进行^[9]。根据早产儿的吸吮和吞咽功能发育状况选择经口喂养和胃管鼻饲,均采用早产儿配方奶喂养,于生后2~6 h内开始肠内喂养,对吸吮吞咽功能不成熟的或发生FI的早产儿经口或鼻进行胃管饲养、微量喂养,并给予非营养性吸吮,部分热量不足者由静脉营养补充。

1.2.2 标本的采集 均于出生第1天开奶前采第1份静脉血2 mL,并于第4、7、14天,早晨7~8时喂奶前,抽取空腹静脉血2 mL,注入预冷的含有7.5%

草酸钠(EDTA-Na₂)30 μL和抑肽酶40 μL的试管中,混匀,4℃ 3000 rpm离心10 min,分离血浆1 mL,在-80℃保存。

1.2.3 VIP的测定 VIP试剂盒采用解放军总医院东亚免疫技术研究所提供的¹²⁵I标记的VIP放射免疫分析盒。按照说明书进行VIP检测。

1.3 统计学分析

采用SPSS 13.0统计学软件进行分析,计量资料比较用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间比较采用完全随机设计资料的方差分析,两样本均数间比较用*t*检验,*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组早产儿生后14 d内血浆VIP水平变化

对照组生后1~14 d各时间点血浆VIP水平变化不明显(*F*=13.54,*P*>0.05),FI组血浆VIP水平生后14 d内随时间变化逐渐升高(*F*=71.21,*P*<0.01)。FI组在生后1 d、4 d及7 d的血浆VIP水平均低于对照组(*P*<0.01),至生后14 d,两组血浆VIP水平相当,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表1。

表1 两组出生后14 d内血浆VIP水平比较
($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

分组	例数	d1	d4	d7	d14	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	59	195 ± 63	197 ± 31	205 ± 34	202 ± 48	13.54	>0.05
FI组	53	129 ± 46	144 ± 32	166 ± 31	198 ± 41	71.21	<0.01
<i>t</i> 值		4.06	3.62	3.27	1.94		
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	0.28		

2.2 不同胎龄早产儿血浆VIP水平比较

GA≤32周的FI组早产儿VIP水平在生后1~14 d各时间点均明显低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01)。GA 33~34周的FI组早产儿VIP水平在生后第1~7天明显低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01),生后第14天两组VIP水平差异无统计学意义。GA 35~36周的FI组与对照组生后各时间点VIP水平比较差异均无统计学意义。见表2。

2.3 不同GA早产儿FI的持续时间

FI组中,3个GA组的早产儿FI的持续时间不同(*F*=32.4,*P*<0.05),不同GA组间两两比较差异均有统计学意义,GA越小的早产儿FI持续时间越长。见表3。

表2 不同GA早产儿FI组和对照组血浆VIP水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

GA(周)	日龄	对照组		FI组		t值	P值
		例数	VIP	例数	VIP		
≤32	d1	11	142 ± 21	23	107 ± 16	3.92	<0.01
	d4	11	171 ± 24	23	122 ± 21	3.99	<0.01
	d7	11	204 ± 20	23	153 ± 28	4.03	<0.01
	d14	11	236 ± 18	23	183 ± 48	3.89	<0.01
33~34	d1	21	157 ± 24	20	112 ± 18	4.80	<0.01
	d4	21	199 ± 27	20	146 ± 23	4.57	<0.01
	d7	21	226 ± 45	20	176 ± 32	6.68	<0.01
	d14	21	238 ± 45	20	226 ± 37	1.21	0.225
35~36	d1	27	235 ± 55	10	232 ± 29	1.21	0.235
	d4	27	197 ± 33	10	187 ± 23	1.02	0.293
	d7	27	168 ± 25	10	169 ± 19	1.79	0.075
	d14	27	160 ± 26	10	151 ± 17	2.10	0.350

表3 FI组早产儿发生FI的持续时间 ($\bar{x} \pm s$, d)		
GA(周)	例数	FI持续时间(d)
≤32	23	20 ± 13
33~34	20	6 ± 4 ^a
35~36	10	5 ± 2 ^{a,b}
F值		32.4
P值		<0.05

a: 与≤32周组比较, $P < 0.05$; b: 与33~34周组比较, $P < 0.05$

2.4 FI组早产儿出生第1天血浆VIP水平与FI持续时间的相关性

FI组早产儿出生第1天血浆VIP水平与FI的持续时间之间存在负相关($r = -0.799, P < 0.01$)。直线回归方程为: $Y = 33.56 - 0.180x$, 确定系数(R)为0.638(图1)。

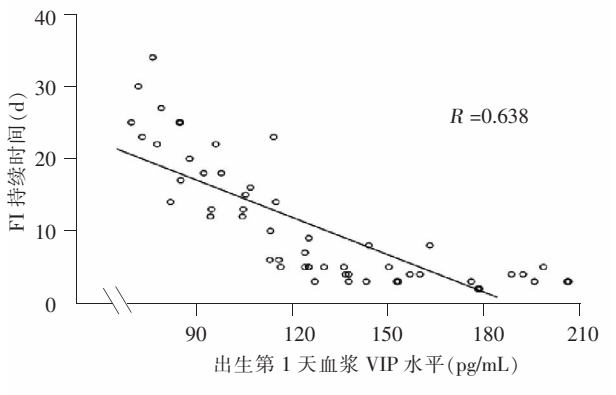


图1 FI组出生第1天血浆VIP水平与FI持续时间的相关性

2.5 FI组早产儿不同日龄肠内喂养量与血浆VIP水平的相关性

FI组不同日龄早产儿生后第1~7天肠内喂养

量随血浆VIP水平增加而增大,呈正相关关系。第14天血浆VIP水平则与肠内喂养量无明显相关性($r = -0.18, P > 0.05$)。见表4。

表4 FI组早产儿不同日龄肠内喂养量与血浆VIP水平的相关性

日龄	例数	肠内喂养量(mL/d)	VIP(pg/mL)	r值	P值
d1	53	12 ± 8	129 ± 46	0.56	<0.001
d4	53	46 ± 25	144 ± 32	0.42	<0.001
d7	53	87 ± 32	166 ± 31	0.24	0.029
d14	53	134 ± 35	198 ± 41	-0.18	0.057

3 讨论

早产儿发生FI的关键因素是胃肠功能不成熟,胃肠道肽类激素对胃肠道的发育以及调节胃肠道生理功能具有极其重要的作用。以往的研究推测VIP与胃肠道的发育之间存在密切关系^[4]。研究发现VIP最早出现于第10周人的胚胎,分泌最早是在肌间神经丛,在胚胎期有促进消化道上皮细胞生长的作用,调节胃肠道黏膜上皮细胞的增殖分化;妊娠第25~30周时则主要由黏膜下神经丛分泌,此时分泌的激素可能调节位于黏膜下层腺细胞的分泌^[5]。在以后的发育过程中逐渐升高,足月出生时已与成人水平相当^[10]。本研究中对对照组GA35~36周的早产儿,在生后14dVIP的血浆浓度为160 ± 26 pg/mL,与有关文献报道的正常成人水平(162.5 pg/mL)接近^[10]。

有关报道早产儿血浆VIP水平与FI的相关性文献鲜见,本研究显示,GA≤32周的早产儿,FI组早产儿生后14d内各时间点VIP水平明显低于对照组。GA33~34周的早产儿,生后1~7dFI组VIP水平也低于对照组,但生后14d时,两组已无明显差别。GA35~36周的早产儿中两组生后14d内各时间点的血浆VIP水平差异无统计学意义。提示GA34周以上的早产儿FI的发生可能与VIP水平无明显相关。根据文献报道,FI还与围生期窒息、机械通气、血流动力学不稳定、感染等因素有关,相关危险因素去除后,喂养状况很快改善^[11-12]。

van Haver等^[7]在动物模型研究中发现VIP调节小肠黏膜的分泌活动在小肠的近端比远端更加显著。出生后尽早开展肠内喂养,特别是生后第1天进食以后,小肠黏膜内含VIP的神经元细胞和神经胶质细胞显著增加,极大促进了小肠功能发育成熟。

本研究发现 FI 组早产儿出生第 1 天血浆 VIP 水平与 FI 持续时间关系密切,血浆 VIP 水平越低,FI 持续时间越长。van Haver 等^[7]的实验也证实,初乳中含有大量的 VIP,与肠腔内的 VIP 受体相互作用,促进肠内黏膜和神经丛的发育,并且观察到小肠黏膜内 VIP 受体的数量与摄入奶量呈正相关。从而进一步推测,给予配方奶的小猪 FI 的发生与肠内黏膜丛中 VIP 神经递质的量密切相关。本研究中血浆 VIP 水平与肠内喂养量呈正相关,与 van Haver 等的动物实验观察到的结果相似。

综上所述,FI 早产儿血清 VIP 水平低于对照组,但随生后日龄逐渐升高,并且与肠内营养量呈正相关;GA 越小 VIP 水平越低,FI 的持续时间越长。因此,出生后血浆 VIP 监测有助于 FI 的预测和防范,可能对于合理制定早产儿肠内喂养方案有一定的临床意义。

[参 考 文 献]

[1] Hamilton BE, Miniño AM, Martin JA, Kochanek KD, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics; 2005[J]. Pediatrics, 2007, 119(2): 345-360.
[2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 城市早产儿流行病学初步调查报告[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(1):25-28.
[3] Clark RH, Wagner CL, Merritt RJ, Bloom BT, Neu J, Young

TE, et al. Nutrition in the neonatal intensive care unit:how do we reduce the incidence of extrauterine growth restriction? [J]. J Perinatol, 2003, 23(4):337-344.
[4] Sreedharan SP, Huang JX, Cheung MC, Goetzl EJ. Structure, expression and chromosomal localization of the type I human vasoactive intestinal peptide receptor gene[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(7): 2939-2943.
[5] Nylander O, Sjöblom M. Modulation of mucosal permeability by vasoactive intestinal peptide or lidocaine affects the adjustment of luminal hypotonicity in rat duodenum[J]. Acta Physiol (Oxf), 2007, 189(4): 325-335.
[6] Ekblad E, Bauer AJ. Role of vasoactive intestinal peptide and inflammatory mediators in enteric neuronal plasticity[J]. Neurogastroenterol Motil, 2004, 16(Suppl 1):123-128.
[7] van Haver ER, de Vooght L, Oste M, Sangild PT, Thymann T, Weyns AL, et al. Postnatal and diet-dependent increases in enteric glial cells and VIP-containing neurones in preterm pigs[J]. Neurogastroenterol Motil, 2008, 20(9):1070-1079.
[8] 黄瑛,邵肖梅,曾纪骅,赵瑞芳,季志英,袁红. 新生儿喂养困难与红霉素促胃肠动力的研究[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(4):696-698.
[9] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 早产儿管理指南[J]. 中华儿科杂志,2006, 44(3):188-191.
[10] Zhang H, Yan Y, Shi R, Lin Z, Wang M, Lin L. Correlation of gut hormones with irritable bowel syndrome[J]. Digestion, 2008, 78(2-3):72-76.
[11] 程雁,王俐俐. 早产儿喂养不耐受的相关因素分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2010, 25(4):236-237.
[12] 赵小朋,宋燕燕,李坚,邹红梅,林斯. 早产儿喂养不耐受影响因素分析[J]. 广州医药,2009,40(4):31-33.

(本文编辑:王庆红)