

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.10.004

论著 · 临床研究

早产儿出生时血清 25-羟维生素 D 水平与 支气管肺发育不良的相关性

余仁强¹ 陈道桢² 周勤¹ 王敏¹ 梅英姿¹ 姜善雨¹

(南京医科大学附属无锡妇幼保健院 1. 新生儿科; 2. 检验科, 江苏 无锡 214002)

[摘要] **目的** 分析早产儿出生时血清 25-羟维生素 D [25(OH)D] 水平与支气管肺发育不良 (BPD) 的关系。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月入住 NICU、出生胎龄 <34 周的早产儿, 按是否患 BPD 分为 BPD 组 (41 例) 和对照组 (219 例), 分析 25(OH)D 水平与 BPD 的关系。**结果** BPD 组血清 25(OH)D 水平显著低于对照组 (37 ± 17 nmol/L vs 47 ± 20 nmol/L; $P < 0.05$); 维生素 D 缺乏率显著高于对照组 (90.2% vs 74.0%, $P < 0.05$)。血清 25(OH)D 水平与 BPD 发生率呈负相关 ($r = -0.201$, $P = 0.001$)。**结论** 早产儿维生素 D 缺乏可能与 BPD 发病有关, 但需多因素分析进一步证实。**[中国当代儿科杂志, 2017, 19(10): 1051-1055]**

[关键词] 25-羟维生素 D; 支气管肺发育不良; 早产儿

Association between serum 25(OH)D levels at birth and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants

YU Ren-Qiang, CHEN Dao-Zhen, ZHOU Qin, WANG Min, MEI Ying-Zi, JIANG Shan-Yu. Department of Neonatology, Wuxi Maternity and Child Health Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214002, China (Jiang S-Y, Email: ys0129007@sina.cn)

Abstract: Objective To assess the association between serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels at birth and bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm infants. **Methods** This study recruited preterm infants with gestational age of below 34 weeks who were born between January 2014 and December 2016. These preterm infants were classified into two groups: BPD and control. The association between serum 25(OH)D levels at birth and BPD was analyzed. **Results** Serum 25(OH)D levels in the BPD group was significantly lower than those in the control group [37 ± 17 nmol/L vs 47 ± 20 nmol/L; $P < 0.05$], and the rate of vitamin D deficiency was significantly higher than those in the control group (90.2% vs 74.0%; $P < 0.05$). The level of serum 25(OH)D was negatively correlated with the incidence of BPD ($r = -0.201$, $P = 0.001$). **Conclusions** Vitamin D deficiency at birth may be associated with BPD in preterm infants, but need to be further studied by multivariate analysis. **[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(10): 1051-1055]**

Key words: 25-Hydroxyvitamin D; Bronchopulmonary dysplasia; Preterm infant

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是早产儿、尤其是小早产儿呼吸系统常见疾病, 极低出生体重儿中 BPD 的发生率超过 30%^[1]。近年来, 随着医疗技术的进展, 机械通气策略的改进, 肺表面活性物质的使用, 以及产前糖皮质激素的应用, 早产儿存活率提高, BPD

发生率呈逐年增加的趋势, 严重影响早产儿存活率和生活质量。维生素 D 是一种类固醇激素, 维生素 D 缺乏不仅容易导致佝偻病、代谢性骨病, 而且增加呼吸道感染^[2]、支气管哮喘^[3]等呼吸系统疾病的发病风险。研究显示维生素 D 参与胎儿肺发育、肺功能成熟及肺泡表面活性物质合成,

[收稿日期] 2017-04-07; **[接受日期]** 2017-08-18

[基金项目] 江苏省临床医学科技专项 (BL2014025); 江苏省卫生计生委妇幼健康科研项目 (F201427); 江苏省妇幼保健重点学科项目 (FXK201213); 无锡市“科教强卫工程”医学重点学科、医学青年人才项目 (ZDXK003、QNRC039)。

[作者简介] 余仁强, 男, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 姜善雨, 男, 副主任医师。

维生素D缺乏可导致肺功能及结构的改变^[4-5]。据此,我们推测维生素D缺乏可能增加BPD的发病风险。然而,目前国内外尚未见类似报道。本研究拟通过分析早产儿出生时血清25-羟维生素D [25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D] 水平与BPD的关系,以期对早产儿BPD的管理提供新线索和新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2014年1月至2016年12月入住南京医科大学附属无锡妇幼保健院新生儿重症监护室(NICU)符合入选标准和排除标准的早产儿。BPD组入选标准包括:(1)出生胎龄<34周的早产儿;(2)符合BPD诊断标准^[6];(3)出生24 h内入院并静脉采血行血生化检测;(4)获得监护人的知情同意;(5)病例资料完整。

BPD组排除标准包括:(1)患严重先天性畸形;(2)出生患严重疾病估计不能存活;(3)入院首次肝肾功能检测证实肝肾疾病或者新生儿筛查三项提示甲状腺功能减退;(4)中途放弃治疗或转院;(5)母亲所患疾病或所行药物治疗可能影响维生素D水平,如慢性肝肾疾病、甲状腺疾病、骨代谢疾病或孕期服用抗惊厥或抗癫痫等影响维生素D代谢的药物。

对照组为未患BPD的患儿,入选标准包括BPD组入选标准的第1、3、4、5条,排除标准同BPD组。本研究通过我院伦理委员会的批准。

1.2 临床资料收集

由专人采用课题组设计的标准病例报告表收集纳入病例的临床资料,包括早产儿的出生胎龄、出生体重、性别、出生季节、1分钟及5分钟Apgar评分、血气分析碱剩余值、呼吸机治疗天数、氧疗天数、住院天数、血清25(OH)D检测值等,以及母亲的年龄、分娩方式、妊娠合并子痫前期、糖尿病和产前激素使用情况等。

1.3 血标本的收集与检测

所有纳入病例均于入NICU首次静脉采血时留取血标本,在4℃下,以3500 r/min,离心半径13.2 cm,离心10 min分离血清进行25(OH)D水平检测。其检测采用化学发光免疫分析法,所用仪器为LIAISON化学发光分析仪,检测试剂盒由美

国DiaSorin公司提供。血清25(OH)D<50 nmol/L诊断为维生素D缺乏^[7]。

所有纳入病例入NICU后立即桡动脉采血行血气分析,所用仪器为GME Premier3000,血气分析包由GME公司提供。

1.4 统计学分析

应用SPSS 19.0和SAS 9.2统计分析软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用独立样本t检验;偏态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[P_{50} (P_{25} , P_{75})]表示,两组间的比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料采用例数和百分率(%)表示,组间比较行卡方检验。血清25(OH)D水平与BPD发生的相关性采用点二列相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早产儿的一般情况及血清25(OH)D水平

共纳入符合条件的早产儿260例,其中对照组219例,BPD组41例;平均胎龄 31.0 ± 2.0 周(范围:24⁺¹~33⁺⁶周),胎龄分布见表1,其中男婴156例,女婴106例,男女之比为1.5:1。血清平均25(OH)D水平为 38.9 ± 17.9 nmol/L(范围:12.9~95.5 nmol/L)。维生素D缺乏发生率为76.5%(199/260)。

表1 260例早产儿的胎龄分布

胎龄(周)	例数	百分比(%)	累计百分比(%)
24~26 ⁺⁶	8	3.1	3.1
27~27 ⁺⁶	13	5.0	8.1
28~28 ⁺⁶	12	4.6	12.7
29~29 ⁺⁶	30	11.5	24.2
30~30 ⁺⁶	26	10.0	34.2
31~31 ⁺⁶	38	14.6	48.8
32~32 ⁺⁶	55	21.2	70.0
33~33 ⁺⁶	78	30.0	100

2.2 两组间母婴特征比较

BPD组出生胎龄、出生体重、1分钟及5分钟Apgar评分明显低于对照组($P<0.05$);两组间性别、剖宫产出生、出生季节、碱剩余值以及母亲年龄、子痫前期、妊娠期糖尿病和产前激素应

用方面的比较差异均无统计学意义。见表 2。

表 2 两组间母婴特征的比较

项目	对照组 (n=219)	BPD (n=41)	$t(\chi^2)[Z]$ 值	P 值
出生胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	31.5 $\pm$ 1.6	28.0 $\pm$ 1.6	12.791	<0.001
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1 734 $\pm$ 359	1 141 $\pm$ 242	10.111	<0.001
男婴 [n(%)]	126(57.5)	30(73.2)	(3.518)	0.061
剖宫产 [n(%)]	103(47.0)	17(41.5)	(0.431)	0.512
出生季节 [n(%)]				
春季 (3~5 月)	52(23.7)	12(29.3)	(0.813)	0.846
夏季 (6~9 月)	45(20.5)	7(17.1)		
秋季 (10~11 月)	61(27.9)	10(24.4)		
冬季 (12 月~次年 2 月)	61(27.9)	12(29.3)		
1 分钟 Apgar 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	8.1 $\pm$ 1.9	5.3 $\pm$ 2.2	8.377	<0.001
5 分钟 Apgar 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	9.0 $\pm$ 1.2	7.1 $\pm$ 1.7	8.413	<0.001
碱剩余值 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	-4(-6, -2)	-4(-6, -2)	[-0.846]	0.398
母亲年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	28 $\pm$ 5	29 $\pm$ 5	1.284	0.200
子痫前期 [n(%)]	25(11.4)	2(4.9)	(0.961)	0.327
妊娠期糖尿病 [n(%)]	39(17.8)	8(19.5)	(0.068)	0.795
产前激素应用 [n(%)]	147(67.1)	23(56.1)	(1.855)	0.173

2.3 两组间呼吸支持治疗和住院时间的比较

BPD 组呼吸机治疗天数、氧疗天数和住院天数均高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组间呼吸支持治疗和住院时间的比较

组别	例数	呼吸机治疗天数 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, d]	氧疗天数 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, d]	住院天数 ($\bar{x} \pm s$, d)
对照组	219	3(0, 6)	3(0, 7)	23 $\pm$ 13
BPD 组	41	31(16, 38)	40(35, 54)	60 $\pm$ 15
$t(Z)$ 值		(-9.216)	(-9.833)	-16.264
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 两组间血清 25(OH)D 水平及维生素 D 缺乏率的比较

BPD 组血清 25(OH)D 水平低于对照组, 维生

素 D 缺乏率高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 两组间血清 25(OH)D 水平及维生素 D 缺乏率的比较

组别	例数	25(OH)D ($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	维生素 D 缺乏 [n(%)]
对照组	219	47 $\pm$ 20	162(74.0)
BPD 组	41	37 $\pm$ 17	37(90.2)
$t(\chi^2)$ 值		-3.3	(5.092)
P 值		0.001	0.024

2.5 相关性分析

相关分析结果显示, 早产儿出生时血清 25(OH)D 水平与 BPD 发生率呈负相关 ($r=-0.201$, $P=0.001$)。

3 讨论

新生儿早期维生素D水平主要取决于母体维生素D水平^[8]。母胎维生素D的胎盘转运主要发生在妊娠晚期。由于早产出生、维生素D储备不足及早期肠道菌群尚未建立,肠道吸收少,早产儿易发生维生素D缺乏。本研究显示,早产儿维生素D缺乏的发生率高达76.5%,与本课题组前期研究及美国(64%)、印度(83%)的报道基本一致^[9-11]。

本研究结果显示,BPD组血清25(OH)D低于对照组,维生素D缺乏率高于对照组,早产儿出生时血清25(OH)D水平与BPD发生率呈负相关,提示维生素D缺乏增加BPD的发病风险,其可能机制如下:(1)人体无活性的维生素D₃经过肝、肾羟化酶作用转化为具有生物活性的1,25-二羟维生素D₃。1,25-二羟维生素D₃通过维生素D受体介导,与维生素D反应元件结合调节维生素D靶基因的表达。目前报道显示超过3000个基因含有维生素D反应元件,其中多数基因参与肺发育^[12]。在肺发育中,假腺期和囊状期分别是近端和远端气道发育的关键期,而维生素D信号通路基因的表达在假腺期和囊状期上调^[13]。(2)维生素D影响肺泡上皮-间质细胞的相互作用。Ⅱ型肺泡上皮细胞表面含有维生素D的特异性结合位点,1,25-二羟维生素D₃促进肺表面活性磷脂和蛋白质的合成以及Ⅱ型肺泡上皮细胞、纤维原细胞的分化^[4]。维生素D抑制肺泡纤维原细胞的凋亡^[14]。血小板源性生长因子是肺发育中弹性蛋白沉积形成肺泡间隔的关键物质,其表面含有维生素D反应元件,维生素D类似物可促进其表达^[15]。维生素D抑制纤维原细胞和上皮细胞转化因子β1的纤维化作用^[16]。此外,维生素D缺乏增加肺部炎症,而炎症是BPD发生发展的病理生理基础^[17]。BPD死亡病例肺解剖显示肺间质发育异常影响早期肺发育及晚期肺重建^[18]。因此,肺间质破坏可能导致肺发育异常。既往研究结果显示维生素D影响胎儿期肺泡上皮-间质相互作用^[4-5,19]。本研究结果显示早产儿出生时血清25(OH)D水平与BPD发生率呈负相关,提示维生素D可能参与肺发育成熟,低维生素D水平可能导致BPD的发生发展,与Çetinkaya等^[18]的研究结果一致。而Joung等^[20]

的研究结果显示无论是脐血25(OH)D水平,还是校正胎龄36周时血清25(OH)D水平与BPD均无明显相关性。上述研究所得结论不一致,考虑与各研究纳入的研究对象和样本量不同有关。本研究由于样本量小,无法提供多因素分析结果,在将来的研究中需通过多因素分析进一步明确血清25(OH)D水平与BPD发生的关系。

此外,既往研究显示早产、低出生体重、吸入高浓度氧、机械通气等为BPD的高危因素^[21-23]。本研究结果亦显示,BPD组出生胎龄、出生体重低于对照组,呼吸机天数、氧疗天数高于对照组。早产儿肺发育未成熟,是早产儿BPD发病的根本内在原因,而早产儿肺发育成熟度与出生体重、胎龄呈显著正相关^[21,23];肺的发育及呼吸功能生理性不成熟,以及早产儿常合并呼吸暂停、呼吸衰竭,增加早产儿接受呼吸支持治疗的机会,暴露于机械通气、高氧、气压伤和感染等不利因素,加重气道、肺血管及间质损伤,导致BPD的发生发展^[21-22]。

综上所述,除外胎龄小、出生体重低、呼吸机治疗及氧疗外,维生素D缺乏可能与BPD发病有关,但需多因素分析进一步研究证实。

[参 考 文 献]

- [1] 周文浩,陈燕琳.早产儿支气管肺发育不良远期结局[J].中国实用儿科杂志,2014,29(1):18-24.
- [2] Dinlen N, Zenciroglu A, Beken S, et al. Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(6): 928-932.
- [3] Chawes BL, Bønnelykke K, Jensen PF, et al. Cord blood 25(OH)-vitamin D deficiency and childhood asthma, allergy and eczema: the COPSAC2000 birth cohort study[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e99856.
- [4] Lykkedegn S, Sorensen GL, Beck-Nielsen SS, et al. The impact of vitamin D on fetal and neonatal lung maturation: A systematic review[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 308(7): L587-L602.
- [5] Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, et al. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(10):1336-1343.
- [6] 常立文.支气管肺发育不良[M]//邵肖梅,叶鸿瑁,邱小汕.实用新生儿学.第4版.北京:人民卫生出版社,2011:416-422.
- [7] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab,

- 2011, 96(7): 1911-1930.
- [8] 王晨, 高劲松, 禹松林, 等. 新生儿维生素 D 水平与孕母维生素 D 水平的关系 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(1): 20-23.
- [9] 余仁强, 廖祥鹏, 刘雪婷, 等. 早产儿维生素 D 水平分析 [J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(4): 259-263.
- [10] Monangi N, Slaughter JL, Dawodu A, et al. Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2014, 99(2): F166-F168.
- [11] Natarajan CK, Sankar MJ, Agarwal R, et al. Trial of daily vitamin D supplementation in preterm infants[J]. Pediatrics, 2014, 133(3): e628-634.
- [12] Morales E, Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L. Vitamin D metabolism genes in asthma and atopy[J]. Mini Rev Med Chem, 2015, 15(11): 913-926.
- [13] Kho AT, Bhattacharya S, Tantisira KG, et al. Transcriptomic analysis of human lung development[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(1): 54-63.
- [14] Sakurai R, Shin E, Fonseca S, et al. 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ and its 3-epimer promote rat lung alveolar epithelial-mesenchymal interactions and inhibit lipofibroblast apoptosis[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2009, 297(3): L496-L505.
- [15] Ormerod AK, Xing Z, Pedigo NG, et al. The calcitriol analogue EB1089 impairs alveolarization and induces localized regions of increased fibroblast density in neonatal rat lung[J]. Exp Lung Res, 2008, 34(4): 155-182.
- [16] Ramirez AM, Wongtrakool C, Welch T, et al. Vitamin D inhibition of pro-fibrotic effects of transforming growth factor β 1 in lung fibroblasts and epithelial cells[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2010, 118(3): 142-150.
- [17] Foong RE, Bosco A, Jones AC, et al. The effects of in utero vitamin D deficiency on airway smooth muscle mass and lung function[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 53(5): 664-675.
- [18] Çetinkaya M, Çekmez F, Erener-Ercan T, et al. Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in preterms?[J]. J Perinatol, 2015, 35(10): 813-817.
- [19] Rehan VK, Torday JS. Vitamin D and lung development in early life[M]//Litonjua AA. Vitamin D and the Lung: Mechanisms and Disease Associations. New York, NY: Springer-Humana Press, 2012: 42-57.
- [20] Joung KE, Burris HH, Van Marter LJ, et al. Vitamin D and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants[J]. J Perinatol, 2016, 36(10): 878-882.
- [21] 陈超, 袁琳. 早产儿支气管肺发育不良的病因及危险因素 [J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(1): 5-7.
- [22] 李燕, 韦秋芬, 潘新年, 等. 早产儿支气管肺发育不良严重程度的影响因素 [J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(10): 1014-1018.
- [23] 尹燕丹, 祁媛媛, 洪达, 等. 早产儿支气管肺发育不良危险因素及 2 岁时随访结局 [J]. 中国循证儿科杂志, 2016, 11(2): 113-117.

(本文编辑: 邓芳明)