

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.09.001

论著 · 临床研究

## 维生素 D 缺乏与新生儿早发型败血症的相关性研究

杨玲蓉<sup>1</sup> 李桦<sup>1</sup> 杨涛义<sup>1</sup> 张彤<sup>1</sup> 赵如翠<sup>2</sup>

(成都市第三人民医院 / 重庆医科大学附属成都第二临床学院  
1. 儿科; 2. 检验科, 四川 成都 610031)

**[摘要]** **目的** 评估血清维生素 D 水平对足月新生儿早发型败血症 (EOS) 的影响。**方法** 78 例足月 EOS 新生儿设为研究组 (EOS 组), 60 例无感染相关临床和 / 或实验室表现的健康足月新生儿设为对照组。两组新生儿及其母亲均在产后 72 h 内采血进行 25-羟基维生素 D (25-OHD) 水平检测, 比较两组新生儿维生素 D 缺乏发生率及母亲孕期维生素 D 补充情况。**结果** 两组母亲和新生儿之间血清 25-OHD 水平均呈显著正相关 (EOS 组:  $r=0.797$ ,  $P<0.01$ , 对照组:  $r=0.929$ ,  $P<0.01$ )。EOS 组新生儿及其母亲血清 25-OHD 水平显著低于对照组 ( $P<0.01$ )。EOS 组新生儿维生素 D 缺乏发生率显著高于对照组 ( $P<0.01$ ), 而母亲孕末期 3 个月补充足量维生素 D 的比率显著低于对照组 ( $P<0.01$ )。**结论** 低血清 25-OHD 水平与足月新生儿 EOS 的发生具有相关性。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 791-795]

**[关键词]** 维生素 D; 早发型败血症; 新生儿

### Relationship between vitamin D deficiency and early-onset neonatal sepsis

YANG Ling-Rong, LI Hua, YANG Tao-Yi, ZHANG Tong, ZHAO Ru-Cui. Department of Pediatrics, Third People's Hospital of Chengdu/Second Affiliated Hospital of Chengdu, Chongqing Medical University, Chengdu 610031, China (Email: 574303074@qq.com)

**Abstract: Objective** To evaluate the effect of vitamin D level on early-onset sepsis (EOS) in neonates. **Methods** Seventy-eight full-term neonates with EOS were used as the research group (EOS group). sixty healthy full-term neonates without clinical and/or laboratory features related to infections were used as the control group. Blood samples of the neonates and their mothers in both groups were collected within 72 hours of delivery to determine 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) levels. The rate of vitamin D deficiency in the neonates and the level of 25-OHD supplemented to their mothers during pregnancy were compared between the two groups. **Results** There was a significant positive correlation between the serum level of 25-OHD of the mothers and that of the neonates in both groups (EOS group:  $r=0.797$ ,  $P<0.01$ ; control group:  $r=0.929$ ,  $P<0.01$ ). The neonates and their mothers in the EOS group had significantly lower 25-OHD levels than those in the control group ( $P<0.01$ ). The rate of vitamin D deficiency among the neonates in the EOS group was significantly higher than that of the control group ( $P<0.01$ ). The level of vitamin D supplemented to the mothers during the last 3 months of pregnancy in the EOS group was significantly lower than that in the control group ( $P<0.01$ ). **Conclusions** Low serum level of 25-OHD is associated with the development of early-onset sepsis in full-term neonates. [Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(9): 791-795]

**Key words:** Vitamin D; Early-onset sepsis; Neonate

新生儿败血症是指发生在出生 28 d 以内的系统性感染, 其发生率为 1~8/1000 活产婴儿, 全世界每年大约有 1 百万新生儿死于败血症, 占新生儿死亡率的 25% 以上<sup>[1]</sup>。根据发病时日龄不同, 新生儿败血症可分为早发型 (early-onset sepsis,

EOS) 和晚发型 (late-onset sepsis, LOS), 多数人认为发生在生后 72 h 以内者为 EOS, 也有少数人认为发生在生后 7 d 以内者均为 EOS<sup>[2]</sup>。维生素 D 是一种类固醇衍生物, 属于脂溶性维生素, 有维持钙稳态和骨矿化的作用, 同时也有免疫调节作

[收稿日期] 2016-04-10; [接受日期] 2016-06-23

[作者简介] 杨玲蓉, 女, 硕士, 主治医师。

用<sup>[3]</sup>。孕期维生素D缺乏的发生率在18%~84%之间<sup>[4]</sup>。近年来,有关维生素D缺乏和婴儿感染之间关系的研究越来越多。维生素D缺乏和感染,尤其是婴幼儿下呼吸道感染之间的关系已经得到证实。但目前国内尚无维生素D缺乏与EOS的相关性的研究报道。因此本研究拟对足月EOS新生儿及其母亲维生素D水平进行检测及分析,以期有效防治EOS提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2015年1~12月在本院新生儿科住院的EOS足月新生患儿为研究对象。

**纳入标准:**胎龄 $\geq 37$ 周,出生体重 $\geq 2500$ g,入院时日龄 $< 72$ h,具有体温不稳,呼吸暂停,需要吸氧,需要机械通气,心动过速或心动过缓,低血压,喂养不耐受,腹胀,坏死性小肠结肠炎等临床表现中至少3项,同时血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP) $> 10$ mg/L,白细胞总数、中性粒细胞计数和血小板计数中至少2项异常<sup>[5]</sup>。

**排除标准:**羊水胎粪污染,围生期窒息,紫绀型先天性心脏病、膈疝、消化道畸形等严重先天异常,临床资料不全,父母拒绝参加研究。

对照组为在我院产科出生,胎龄 $\geq 37$ 周,出生体重 $\geq 2500$ g,产前、产时无感染相关危险因素,生后无任何感染临床和/或实验室表现,并在生后72h内需采血进行胆红素检测,同时父母同意参与研究的60例健康新生儿。本研究获得医院伦理委员会的批准。

### 1.2 研究方法

(1)临床资料采集 问卷调查母亲分娩时年龄、学历、合并症和孕末期3个月维生素D补充情况。记录新生儿胎龄、出生体重、分娩方式、Apgar评分以及出生季节。研究显示对新生儿25-OHD水平影响最大的因素是母亲孕末期3个月维生素D补充剂量,其次是出生季节<sup>[6]</sup>。目前我国孕产妇维生素D推荐摄入量为600U/d<sup>[7]</sup>。因此,

本研究根据母亲孕末期3个月维生素D补充情况分为未补充,补充不足(间断补充或每日补充 $< 600$ U/d)和足量补充(每日补充 $\geq 600$ U/d)。

(2)标本采集 生后72h采集患儿血清, $-80^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存。同时采集其母亲静脉血标本分离获得血清,同样方法保存。于1周内检测25-羟基维生素D(25-hydroxyvitamin D, 25-OHD)水平。对所有不能排除感染的患儿在使用首剂抗生素治疗之前均进行了血细菌培养、血常规和CRP检测。采用美国MDS公司的SpectraMax M型酶标仪与英国IDS公司的25-OHD ELISA试剂盒进行25-OHD检测。所有操作步骤严格按照说明书进行。

按照《儿童微量营养素缺乏防治建议》,新生儿血清25-OHD水平 $> 20$ ng/mL(50nmol/L)为正常,15~20ng/mL(37.5~50nmol/L)为不足, $\leq 15$ ng/mL(37.5nmol/L)为缺乏,其中 $\leq 5$ ng/mL(12.5nmol/L)为严重缺乏<sup>[8]</sup>。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 16.0软件包进行数据统计分析。计量资料以均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;相关性分析采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 新生儿一般情况

2015年1~12月我院新生儿科共收治新生患儿735例,其中足月儿428例,早产儿307例。428例足月儿中有78例(18.2%)纳入EOS组,其中男性42例,女性36例。对照组60例新生儿中男性34例,女性26例。两组新生儿性别、出生体重、胎龄、娩出方式、出生季节、Apgar评分和采血时间均无显著差异( $P > 0.05$ );EOS组白细胞计数和CRP水平显著高于对照组( $P < 0.01$ ),而血小板计数显著低于对照组( $P < 0.01$ )。78例EOS新生儿中有2例发生脑膜炎,研究期间无新生儿死亡。见表1。

表1 两组新生儿一般情况比较 [ ( $\bar{x} \pm s$ ) 或  $n$  (%) ]

项目	对照组 (n=60)	EOS组 (n=78)	$t/\chi^2$ 值	P 值
胎龄 (周)	39.0 ± 0.9	39.1 ± 1.0	0.423	0.673
出生体重 (kg)	3.2 ± 0.5	3.3 ± 0.4	1.612	0.109
男性	34(57)	42(54)	0.109	0.863
自然产	38(63)	43(55)	0.942	0.332
Apgar 评分				
1 min	8.2 ± 0.9	8.1 ± 0.9	-0.059	0.953
5 min	9.5 ± 0.5	9.5 ± 0.6	0.118	0.906
出生季节				
春季	16(27)	17(22)	3.035	0.386
夏季	17(28)	19(24)		
秋季	15(25)	16(21)		
冬季	12(20)	26(33)		
周围血象				
WBC ( $\times 10^9/L$ )	13.9 ± 2.2	18.7 ± 2.9	10.961	$P < 0.01$
血小板 ( $\times 10^9/L$ )	167 ± 30	112 ± 33	-10.692	$P < 0.01$
CRP (mg/L)	4.6 ± 2.1	17.9 ± 10.7	9.489	$P < 0.01$

## 2.2 母亲情况比较

孕期主要合并症有糖尿病、高血压和甲状腺功能低下。两组母亲分娩年龄和围产期并发症无明显差异 ( $P > 0.05$ )；EOS组母亲受教育程度及孕末期3个月补充足量维生素D的比例显著低于对照组 ( $P < 0.01$ )。见表2。

表2 两组母亲情况比较 [ ( $\bar{x} \pm s$ ) 或  $n$  (%) ]

项目	对照组 (n=60)	EOS组 (n=78)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄 (岁)	30 ± 5	29 ± 5	-1.223	0.223
孕期合并症				
无	38(63)	46(59)	0.936	0.817
糖尿病	7(12)	9(12)		
高血压	10(17)	12(15)		
甲状腺功能低下	5(8)	11(14)		
母亲受教育程度				
小学	3(5)	9(11)	25.656	$< 0.01$
初中	9(15)	31(40)		
高中	22(37)	31(40)		
大学及以上	26(43)	7(9)		
母亲孕末期3个月维生素D补充情况				
未补充	9(12)	31(40)	14.358	0.001
补充不足	22(37)	30(39)		
足量补充	29(52)	17(22)		

## 2.3 各组 25-OHD 水平及相关性

本研究发​​现 EOS 组母亲和新生儿血清 25-OHD 水平均显著低于对照组 ( $P < 0.01$ )。见表3。两组母亲和新生儿之间血清 25-OHD 水平均呈显著正向关 (EOS 组:  $r = 0.797$ ,  $P < 0.01$ , 对照组:  $r = 0.929$ ,  $P < 0.01$ )。

表3 两组间母亲和新生儿血清 25-OHD 水平比较

( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	对照组 (n=60)	EOS组 (n=78)	$t$ 值	P 值
母亲	27 ± 5	24 ± 5	-4.327	$< 0.001$
新生儿	14 ± 5	10 ± 4	-5.907	$< 0.001$

不同季节分娩母亲血清 25-OHD 水平具有显著差异, 夏季分娩组最高, 冬季分娩组最低。夏季出生新生儿 25-OHD 水平最高, 但与秋季出生组无显著差异, 冬季出生新生儿 25-OHD 水平最低, 但与春季出生组无显著差异。见表4。

表4 不同季节分娩母亲和新生儿血清 25-OHD 比较

( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	例数	母亲	新生儿
春	33	24 ± 4	10.3 ± 3.7
夏	36	30 ± 5 <sup>a</sup>	14.9 ± 6.1 <sup>a</sup>
秋	31	27 ± 4 <sup>b,c</sup>	13.3 ± 4.3 <sup>b</sup>
冬	38	21 ± 3 <sup>c,d</sup>	8.78 ± 2.3 <sup>c,d</sup>
F 值		31.829	14.872
P 值		$< 0.01$	$< 0.01$

a: 与春季组比较,  $P < 0.01$ ; b: 与春季组比较,  $P < 0.05$ ; c: 与夏季组比较,  $P < 0.01$ ; d: 与秋季组比较,  $P < 0.05$

本研究发​​现维生素 D 足量补充组母亲和新生儿血清 25-OHD 水平显著高于补充不足和未补充组 ( $P < 0.001$ )，补充不足组高于未补充组 ( $P$  值分别为 0.002 和 0.005)。见表5。

EOS 组新生儿维生素 D 缺乏比例显著高于对照组, 差异有统计学意义。见表6。

表 5 不同维生素 D 补充情况下母亲和新生儿血清 25-OHD 比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	例数	母亲	新生儿
未补充	40	21 ± 4	8.1 ± 2.0
补充不足	52	24 ± 4 <sup>a</sup>	10.6 ± 3.7 <sup>a</sup>
足量补充	46	30 ± 4 <sup>ab</sup>	16.2 ± 4.7 <sup>ab</sup>
F 值		52.777	55.688
P 值		<0.01	<0.01

a: 与未补充组比较,  $P < 0.01$ ; b: 与补充不足组比较,  $P < 0.01$ 。

表 6 两组新生儿维生素 D 营养状况比较 [n (%)]

组别	对照组	EOS 组	$\chi^2$	P
维生素 D 缺乏	35(58)	65(83)		
维生素 D 不足	15(25)	9(12)	10.909	0.004
维生素 D 正常	10(16)	4(5)		

## 2.4 血培养结果与 25-OHD 水平

本研究中 EOS 组有 48 例血培养阳性 (19 例为大肠埃希菌, 15 为例肺炎克雷伯氏菌, 6 例为表皮葡萄球菌, 5 例为粪肠球菌, 3 例为无乳链球菌), 30 例血培养阴性。根据血培养结果将 EOS 组分为血培养阳性组和阴性组进行比较, 发现两组母亲血清 25-OHD 水平无明显差异 ( $t = -0.369$ ,  $P = 0.713$ ), 两组新生儿 25-OHD 水平也无统计学差异 ( $t = 0.121$ ,  $P = 0.904$ )。

## 3 讨论

随着产科和新生儿护理水平的提高, EOS 的发病率已随之降低, 但每年仍有 2%~3% 的足月新生儿死于 EOS<sup>[9-10]</sup>。EOS 通常与来自母亲的病原微生物有关, 多数表现为呼吸窘迫和肺炎<sup>[9]</sup>。Mukhopadhyay 等<sup>[10]</sup>指出母亲产时发热, 患绒毛膜羊膜炎以及胎膜早破和阴道 B 族链球菌定植是足月新生儿 EOS 的主要危险因素。机体所有细胞都有特定的维生素 D 受体, 维生素 D 具有免疫调节功能, 可促进 B 和 T 淋巴细胞活化外, 增强单核巨噬细胞的活性, 诱导 Th2 细胞分化, 并在维持上皮完整性中起重要作用<sup>[3]</sup>。Youssef 等<sup>[11]</sup>指出维生素 D 对金黄色葡萄球菌、链球菌、肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌等多种病原微生物具有抑制生长和 / 或杀灭作用。研究报道脐带血中低 25-OHD 水平与婴儿期较高的呼吸道感染风险和喘息累积

风险有关, 并同时指出亚临床维生素 D 缺乏与反复呼吸道感染有关<sup>[1]</sup>。Belderbos 等<sup>[12]</sup>的研究表明脐带血 25-OHD 水平较低与婴儿期较高的呼吸道合胞病毒感染风险有关。最近的一项研究表明, 妊娠和婴儿期补充维生素 D 可以减少儿童早期急性呼吸道感染的发生<sup>[13]</sup>。Schroth 等<sup>[14]</sup>的研究显示孕产妇血清 25-OHD 水平较低与婴儿龋齿风险增高有关。Braun 等<sup>[15]</sup>的研究显示维生素 D 缺乏与血培养阳性和较高的死亡率有关。多项研究表明维生素 D 缺乏与疾病的严重程度有关<sup>[16-17]</sup>。本研究显示, EOS 组足月新生儿及其母亲 25-OHD 水平显著低于对照组, EOS 组足月新生儿维生素 D 缺乏比率也显著高于对照组, 与文献报道一致<sup>[18]</sup>。因此, 较低的血清 25-OHD 水平与足月新生儿 EOS 的发生具有相关性, 低血清 25-OHD 水平是足月新生儿发生 EOS 的又一危险因素, 提高血清 25-OHD 水平, 避免维生素 D 缺乏, 有利于预防足月新生儿 EOS 的发生。

新生儿维生素 D 来源于胎盘的供给, 孕后期母体内 25-OHD 水平迅速增加, 母亲维生素 D 营养状况决定胎儿维生素 D 水平<sup>[19]</sup>。本研究中足月新生儿和母亲之间 25-OHD 水平呈显著正相关, 孕末期 3 个月补充足量维生素 D 的母亲及其新生儿血清 25-OHD 水平显著高于补充不足和未补充组, 提示母亲孕末期 3 个月补充足量维生素 D 可提高足月新生儿血清 25-OHD 水平。当前不同的医学报告对孕期维生素 D 有不同的推荐摄入量 (400-600 IU/d~1 500-2 000 IU/d)<sup>[20-21]</sup>。研究表明, 每日摄入较高剂量的维生素 D (4 000 IU/d) 与摄入低剂量 (200 IU/d 和 2 000 IU/d) 相比, 循环血中 25-OHD 水平更高<sup>[22-23]</sup>。我国最近的一项研究指出孕期补充维生素 D 600 IU/d 不足以有效预防新生儿维生素 D 缺乏<sup>[6]</sup>。因此, 母亲妊娠末 3 个月可能需要补充更大剂量的维生素 D, 才能维持足月新生儿正常的血清 25-OHD 水平, 预防其维生素 D 缺乏以及对健康的后序不利影响。季节因素是影响孕产妇及其新生儿维生素 D 的另一主要危险因素。本研究中夏季出生的足月新生儿血清 25-OHD 水平最高, 而冬季出生者最低, 因此建议母亲可根据分娩季节调整维生素 D 补充量, 预产期在冬春季节者可适当加大剂量。

维生素 D 缺乏在全世界范围内普遍存在, 已

成为公共卫生问题。新生儿作为特殊群体，是维生素D缺乏的高危人群。EOS是影响新生儿健康的重要疾病之一。本研究发现低血清25-OHD水平是足月新生儿发生EOS的又一危险因素。提示对所有妊娠妇女加强孕期保健，孕末期3个月补充足量维生素D，监测血清25-OHD水平，预防维生素D缺乏，可降低足月新生儿发生EOS的风险。

[参 考 文 献]

- [1] Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis[J]. *Lancet*, 2010, 375(9730): 1969-1987.
- [2] Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, et al. Early-onset neonatal sepsis[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27(1): 21-47.
- [3] Clancy N, Onwuneme C, Carroll A, et al. Vitamin D and neonatal immune function[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(7): 639-646.
- [4] Hatun Ş, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience[J]. *Acta Paediatr*, 2011, 100(9): 1195-1199.
- [5] Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns[J]. *Pediatr Res*, 2001, 50(6): 756-760.
- [6] 王晨, 禹松林, 王丹华. 新生儿维生素D水平及其相关因素[J]. *中国新生儿科杂志*, 2015, 30(4): 241-245.
- [7] 张名旭, 李磊. 孕妇维生素D缺乏对母体及子代的影响[J]. *中华临床营养杂志*, 2015, 23(1): 60-64.
- [8] 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童微量营养素缺乏防治建议[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(7): 502-509.
- [9] Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(5): 817-826.
- [10] Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk assessment in neonatal early onset sepsis[J]. *Semin Perinatol*, 2012, 36(6): 408-415.
- [11] Youssef DA, Miller CW, El-Abbassi AM, et al. Antimicrobial implications of vitamin D[J]. *Dermatoendocrinol*, 2011, 3(4): 220-229.
- [12] Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(6): e1513-e1520.
- [13] Grant CC, Kaur S, Waymouth E, et al. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial[J]. *Acta Paediatr*, 2015, 104(4): 396-404.
- [14] Schroth RJ, Lavelle C, Tate R, et al. Prenatal vitamin D and dental caries in infants[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(5): e1277-e1284.
- [15] Braun A, Chang D, Mahadevappa K, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(4): 671-677.
- [16] Madden K, Feldman HA, Smith EM, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(3): 421-428.
- [17] McNally JD, Menon K, Chakraborty P, et al. The association of vitamin D status with pediatric critical illness[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(3): 429-436.
- [18] Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants[J]. *J Perinatol*, 2015, 35(1): 39-45.
- [19] Principi N, Bianchini S, Baggi E, et al. Implications of maternal vitamin D deficiency for the fetus, the neonate and the young infant[J]. *Eur J Nutr*, 2013, 52(3): 859-867.
- [20] 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.
- [21] Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes[J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 92(2): 128-139.
- [22] Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(10): 2341-2357.
- [23] Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(2): 137.e1-137.13.

( 本文编辑: 王庆红 )