

论著·临床研究

## 早产儿出生时 25 羟基维生素 D 水平与呼吸窘迫综合征关系分析

余仁强<sup>1</sup> 陈道桢<sup>2</sup> 郝小清<sup>1</sup> 蒋世宏<sup>1</sup> 方广东<sup>1</sup> 周勤<sup>1</sup>

(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** 研究早产儿出生时血清 25 羟基维生素 D [25(OH)D] 水平与呼吸窘迫综合征 (RDS) 的关系。**方法** 将 2014 年 1 月至 2016 年 12 月于新生儿病房住院的符合入组标准和排除标准的早产儿 112 例分为 RDS 组 ( $n=72$ ) 和对照组 ( $n=40$ )。收集两组患儿的一般临床资料, 包括胎龄、出生体重、性别、分娩方式、1 min 及 5 min Apgar 评分, 以及母妊娠期糖尿病和产前激素使用情况。采集患儿的外周静脉血, 分离血清, 采用化学发光免疫分析法检测血清 25(OH)D 水平; 采用二元 logistic 回归模型分析 25(OH)D 水平与 RDS 发生的关系。**结果** RDS 组 1 min 及 5 min Apgar 评分、血清 25(OH)D 水平显著低于对照组 ( $P<0.05$ ), 新生儿窒息及维生素 D 缺乏发生率显著高于对照组 ( $P<0.05$ )。经二元 logistic 回归分析结果显示, 新生儿窒息 ( $OR=2.633$ ,  $95\%CI: 1.139\sim6.085$ )、维生素 D 缺乏 ( $OR=4.064$ ,  $95\%CI: 1.625\sim10.165$ ) 是导致早产儿 RDS 发生的危险因素 ( $P<0.05$ )。**结论** 早产儿出生时维生素 D 缺乏可能与 RDS 发病风险增加有关, 母孕期合理补充维生素 D 可能降低早产儿 RDS 发病率。**[中国当代儿科杂志, 2017, 19(11): 1134-1137]**

**[关键词]** 25 羟基维生素 D; 呼吸窘迫综合征; 早产儿

## Relationship between serum 25(OH)D levels at birth and respiratory distress syndrome in preterm infants

YU Ren-Qiang, CHEN Dao-Zhen, HAO Xiao-Qing, JIANG Shi-Hong, FANG Guang-Dong, ZHOU Qin. Department of Neonatology, Wuxi Maternity and Child Health Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214002, China (Zhou Q, Email: zhouqin0546@163.com)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels at birth and respiratory distress syndrome (RDS) in preterm infants. **Methods** This retrospective study recruited preterm infants with gestational age of below 34 weeks who were born between January 2014 and December 2016. These preterm infants were divided into two groups: RDS ( $n=72$ ) and control ( $n=40$ ). Clinical data of the two groups were collected, including gestational age, birth weight, gender, delivery mode, Apgar scores at 1 minute and 5 minutes, incidence of maternal gestational diabetes mellitus, and use of prenatal steroid hormone. Peripheral blood samples were collected and 25(OH)D levels were measured by chemiluminescence immunoassay. The association between serum 25(OH)D levels at birth and RDS was analyzed by multivariate logistic regression. **Results** Apgar scores at 1 minute and 5 minutes and serum 25(OH)D levels in the RDS group were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ), while the rates of neonatal asphyxia and vitamin D deficiency were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that neonatal asphyxia ( $OR=2.633$ ,  $95\%CI: 1.139\sim6.085$ ) and vitamin D deficiency ( $OR=4.064$ ,  $95\%CI: 1.625\sim10.165$ ) were risk factors for RDS in preterm infants. **Conclusions** Vitamin D deficiency might be associated with increased risk of RDS in preterm infants. Reasonable vitamin D supplementation during pregnancy might reduce the incidence of RDS in preterm infants.

**[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(11): 1134-1137]**

**Key words:** 25-Hydroxyvitamin D; Respiration stress syndrome; Preterm infant

**[收稿日期]** 2017-08-03; **[接受日期]** 2017-09-29

**[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建设项目 (FXK201213); 无锡市“科教强卫工程”医学重点学科建设项目 (ZDXK003); 无锡市“科教强卫工程”青年医学人才项目 (QNRC039); 无锡市卫生计生委妇幼健康科技成果与适宜技术推广项目 (FYTG201506)。

**[作者简介]** 余仁强, 男, 硕士, 住院医师。

**[通信作者]** 周勤, 女, 主任医师。

呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)是早产儿最常见并发症和最主要死亡原因。肺发育不成熟和肺表面活性物质缺乏是导致RDS的最主要原因。既往研究显示,25羟基维生素D[25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D]不仅在肺发育成熟中发挥重要作用,而且促进Ⅱ型肺泡上皮细胞的成熟和肺表面活性物质的合成<sup>[1-2]</sup>。近年来的研究显示25(OH)D水平与新生儿免疫、败血症、支气管肺发育不良和急性下呼吸道感染等密切相关<sup>[3-6]</sup>。然而,目前国内尚未见25(OH)D水平与RDS关系的报道。本研究拟通过分析早产儿出生时血清25(OH)D水平与RDS的关系,以期对RDS的围产期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月于南京医科大学附属无锡妇幼保健院新生儿病房住院的早产儿为研究对象。入组标准:RDS组:(1)出生胎龄<33周的早产儿;(2)符合新生儿RDS诊断标准<sup>[7]</sup>;(3)出生6h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。对照组:(1)出生胎龄<33周的早产儿;(2)不符合RDS诊断标准;(3)出生24h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。排除标准:(1)有严重先天性畸形的患儿;(2)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的患儿;(3)出生不足72h放弃治疗或转院的患儿;(4)母亲所患疾病或药物治疗可能影响患儿维生素D水平,如母亲患有慢性肝、肾疾病,甲状腺疾病,骨代谢疾病,孕期服用抗惊厥或抗癫痫等影响维生素D代谢的药物等。本研究通过医院伦理委员会的批准。

### 1.2 临床资料收集

由专人收集纳入患儿的临床资料,包括胎龄、

出生体重、性别、分娩方式、1 min及5 min Apgar评分,以及母妊娠期糖尿病和产前激素使用情况。

### 1.3 血标本的采集与25(OH)D水平检测

所有纳入病例均于入院首次静脉采血时留取血标本,以3500 r/min,离心10 min分离血清,由检验科专业人员进行25(OH)D水平检测;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,血清25(OH)D试剂盒由美国DiaSorin公司提供。

### 1.4 数据定义

维生素D缺乏:血清25(OH)D<50 nmol/L<sup>[8]</sup>。新生儿窒息:根据Apgar评分系统,4~7分为轻度窒息,0~3分为重度窒息<sup>[9]</sup>。

### 1.5 统计学分析

应用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学分析。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;计数资料采用百分率(%)表示,两组间比较采用 $\chi^2$ 检验。早产儿RDS影响因素采用二元logistic回归模型进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

本研究共纳入符合条件的早产儿112例,其中对照组40例,RDS组72例;胎龄为24<sup>+1</sup>~32<sup>+6</sup>周,平均胎龄为29.5±1.8周;出生体重为640~2370 g,平均出生体重为1410±341 g;男婴76例,女婴36例,男女之比约为2:1;25(OH)D水平为14.8~84.8 nmol/L,平均水平为39±14 nmol/L。

### 2.2 RDS影响因素单因素分析

RDS组1 min及5 min Apgar评分显著低于对照组( $P<0.05$ ),新生儿窒息发生率显著高于对照组( $P<0.05$ );两组间胎龄、出生体重、性别、分娩方式、母妊娠期糖尿病患病率和产前激素使用率比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表 1 两组间 RDS 影响因素单因素分析结果

| 因素                           | 对照组<br>(n=40)  | RDS 组<br>(n=72) | $t(\chi^2)$ 值 | P 值   |
|------------------------------|----------------|-----------------|---------------|-------|
| 胎龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)    | 29.9 $\pm$ 0.9 | 29.3 $\pm$ 2.1  | 1.621         | 0.108 |
| 出生体重 ( $\bar{x} \pm s$ , g)  | 1444 $\pm$ 178 | 1392 $\pm$ 403  | 0.776         | 0.440 |
| 性别 [例 (%)]                   |                |                 |               |       |
| 男                            | 24(60)         | 52(72)          | (1.761)       | 0.184 |
| 女                            | 16(40)         | 20(28)          |               |       |
| 分娩方式 [例 (%)]                 |                |                 |               |       |
| 阴道分娩                         | 27(68)         | 39(54)          | (1.889)       | 0.169 |
| 剖宫产                          | 13(32)         | 33(46)          |               |       |
| Apgar 评分 ( $\bar{x} \pm s$ ) |                |                 |               |       |
| 1 min                        | 7.5 $\pm$ 1.5  | 6.5 $\pm$ 2.4   | 2.391         | 0.018 |
| 5 min                        | 8.8 $\pm$ 0.7  | 8.0 $\pm$ 1.7   | 2.830         | 0.006 |
| 新生儿窒息 [例 (%)]                |                |                 |               |       |
| 是                            | 16(40)         | 44(61)          | (4.608)       | 0.032 |
| 否                            | 24(60)         | 28(39)          |               |       |
| 母妊娠期糖尿病 [例 (%)]              |                |                 |               |       |
| 是                            | 3(8)           | 14(19)          | (2.850)       | 0.091 |
| 否                            | 37(92)         | 58(81)          |               |       |
| 产前激素使用 [例 (%)]               |                |                 |               |       |
| 是                            | 30(75)         | 43(60)          | (2.644)       | 0.104 |
| 否                            | 10(25)         | 29(40)          |               |       |

### 2.3 两组间血清 25(OH)D 水平及维生素 D 营养状况分析

RDS 组血清 25(OH)D 水平 ( $36 \pm 11$  nmol/L) 显著低于对照组 ( $45 \pm 17$  nmol/L) ( $t=3.633$ ,  $P<0.05$ ) ; RDS 组维生素 D 缺乏发生率为 83% (60/72), 显著高于对照组 [58% (23/40)] ( $\chi^2=8.943$ ,  $P<0.05$ ) 。

### 2.4 RDS 影响因素多因素分析

以是否诊断 RDS 为因变量, 以新生儿窒息、维生素 D 缺乏作为自变量进行二元 logistic 回归分析, 结果显示: 新生儿窒息、维生素 D 缺乏是早产儿发生 RDS 的危险因素 ( $P<0.05$ ) 。见表 2。

表 2 早产儿 RDS 影响因素 logistic 回归分析结果

| 变量       | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | P     | OR    | 95%CI        |
|----------|---------|-------|---------------|-------|-------|--------------|
| 新生儿窒息    | 0.968   | 0.427 | 5.129         | 0.024 | 2.633 | 1.139~6.085  |
| 维生素 D 缺乏 | 1.402   | 0.468 | 8.984         | 0.003 | 4.064 | 1.625~10.165 |
| 常量       | 0.904   | 0.465 | 3.790         | 0.052 |       |              |

## 3 讨论

RDS 是早产儿最常见呼吸系统疾病, 主要由于肺发育不成熟及肺表面活性物质缺乏所致。既往研究显示, 早产与 RDS 密切相关, 胎龄越小, RDS 的发病率越高<sup>[10]</sup>。既往研究表明窒息、缺氧、酸中毒损伤肺泡 II 型上皮细胞, 抑制肺表面活性物质的合成及活性, 从而导致 RDS 的发生<sup>[11-12]</sup>。本研究单因素分析结果显示 RDS 组患儿 1 min 及 5 min Apgar 评分低于对照组, 新生儿窒息发生率高于对照组, 与庞永红等<sup>[11]</sup>、麻伟博<sup>[12]</sup>的研究结果一致。

肺表面活性物质的合成受多种激素的调节, 如类固醇激素、甲状腺激素等。维生素 D 作为一种类固醇激素影响胎儿肺发育。既往研究显示, 维生素 D 受体存在于 II 型肺泡上皮细胞表面, 维生素 D 在胎儿肺结构发育及肺表面活性物质合成中发挥重要作用<sup>[1-2,13-15]</sup>。在 Nguyen 等<sup>[16]</sup>的研究中, II 型肺泡上皮细胞表面 1,25(OH)<sub>2</sub>D 受体激活的同时 II 型肺泡上皮细胞的分化和肺表面活性物质分泌增加; 1,25(OH)<sub>2</sub>D 通过增加磷脂酰胆碱、磷脂酰甘油的合成增加肺表面活性物质的分泌。在动物模型研究中, 母代大鼠维生素 D 不足影响子代新生早产大鼠肺发育成熟<sup>[15]</sup>; 维生素 D 缺乏下调小鼠气道维生素 D 受体和增殖蛋白的表达, 增加炎症因子的表达<sup>[17]</sup>。母代小鼠维生素 D 缺乏, 其胎鼠气管半径减小, 肺顺应性降低; 产后维生素 D 补充促进肺泡化, 改善肺功能<sup>[13,18]</sup>。雾化吸入 25(OH)D 和 1,25(OH)<sub>2</sub>D 可促进新生大鼠肺表面活性物质蛋白 B、肺表面活性物质磷脂合成分泌及肺形态发育成熟<sup>[19]</sup>。本研究结果显示, RDS 组早产儿出生时血清 25(OH)D 水平低于对照组, 维生素 D 缺乏发生率高于对照组, 并经 logistic 回归模型分析证实维生素 D 缺乏是早产儿 RDS 的危险因素, 与 Fettah 等<sup>[20]</sup>的研究结果一致。既往研究结果显示, 早产儿出生时外周血维生素 D 90% 来自于孕晚期母体维生素 D 的胎盘转运, 早产儿维生素 D 缺乏反映母体维生素 D 缺乏<sup>[5,21-22]</sup>。本研究中 RDS 组早产儿维生素 D 水平低, 维生素 D 缺乏发生率高,

结合国外学者的前期研究<sup>[13-19]</sup>, 间接提示维生素D参与胎儿肺发育成熟及肺表面活性物质的合成, 孕期母体维生素D缺乏导致新生儿RDS的发生。本研究因为研究经费问题, 未能进行母孕晚期血清25(OH)D水平检测, 无法分析母体维生素D水平与早产儿RDS的关系。此外, 孕期母体维生素D补充是否影响早产儿RDS的发生亦需在未来的研究中进行关注。

综上所述, 除外窒息, 出生时维生素D缺乏可能是RDS的危险因素。孕期母体维生素D缺乏可能通过影响胎儿肺发育成熟及肺表面活性物质的合成分泌导致早产儿RDS的发生。在未来的研究中, 尚需进一步关注母孕期维生素D水平与早产儿RDS的关系以及母孕期维生素D补充对早产儿RDS发病的影响。

#### [参 考 文 献]

- [1] Mandell E, Seedorf G, Gien J, et al. Vitamin D treatment improves survival and infant lung structure after intra-amniotic endotoxin exposure in rats: potential role for the prevention of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(5): L420-L428.
- [2] 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.
- [3] Sava F, Treszl A, Hajdú J, et al. Plasma vitamin D levels at birth and immune status of preterm infants[J]. *Immunobiology*, 2016, 221(11): 1289-1292.
- [4] Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Akelma AZ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of early-onset neonatal sepsis: a case-control study from a tertiary care center in Turkey[J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(6): 809-815.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 陈超. 新生儿呼吸窘迫综合征[M]//邵肖梅, 叶洪瑁, 丘小汕. 实用新生儿学. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 395-398.
- [8] 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.
- [9] 常立文. 新生儿窒息[M]//王卫平. 儿科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 102-107.
- [10] Zhao Q, Zhao Z, Leung-Pineda V, et al. Predicting respiratory distress syndrome using gestational age and lamellar body count[J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(13-14): 1228-1232.
- [11] 庞永红, 王建梅, 卢青, 等. 早产儿呼吸窘迫综合征高危因素分析[J]. *儿科药理学杂志*, 2012, 18(12): 26-29.
- [12] 麻伟博. 新生儿呼吸窘迫综合征发病危险因素的 Logistic 回归分析[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2016, 9(2): 182-184.
- [13] Konstantinopoulou S, Tapia IE. Vitamin D and the lung[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2017, 24: 39-43.
- [14] Saadoon A, Ambalavanan N, Zinn K, et al. Effect of prenatal versus postnatal vitamin D deficiency on pulmonary structure and function in mice[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56(3): 383-392.
- [15] Lykkedegn S, Sorensen GL, Beck-Nielsen SS, et al. Vitamin D depletion in pregnancy decreases survival time, oxygen saturation, lung weight and body weight in preterm rat offspring[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0155203.
- [16] Nguyen M, Trubert CL, Rizk-Rabin M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and fetal lung maturation: immunogold detection of VDR expression in pneumocytes type II cells and effect on fructose 1,6 biphosphatase[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004, 89-90(1-5): 93-97.
- [17] Agrawal T, Gupta GK, Agrawal DK. Vitamin D deficiency decreases the expression of VDR and prohibitin in the lungs of mice with allergic airway inflammation[J]. *Exp Mol Pathol*, 2012, 93(1): 74-81.
- [18] Yurt M, Liu J, Sakurai R, et al. Vitamin D supplementation blocks pulmonary structural and functional changes in a rat model of perinatal vitamin D deficiency[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(11): L859-L867.
- [19] Taylor SK, Sakurai R, Sakurai T, et al. Inhaled vitamin D: a novel strategy to enhance neonatal lung maturation[J]. *Lung*, 2016, 194(6): 931-943.
- [20] Fettah ND, Zenciroğlu A, Dilli D, et al. Is higher 25-hydroxyvitamin D level preventive for respiratory distress syndrome in preterm infants?[J]. *Am J Perinatol*, 2015, 32(3): 247-250.
- [21] Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(2): 520S-528S.
- [22] 余仁强, 赵馨, 陈道桢, 等. 早产儿出生时维生素D水平及影响因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(7): 800-805.

( 本文编辑: 万静 )