

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2005062

论著·临床研究

早产儿维生素D两种补充方案的疗效对比： 前瞻性随机对照研究

马丽^{1,2} 李媛¹ 耿立蒙^{1,3} 周熙惠¹

(1. 西安交通大学第一附属医院新生儿科, 陕西 西安 710061; 2. 渭南市中心医院新生儿科, 陕西 渭南 714000; 3. 滨州医学院附属医院儿童保健科, 山东 滨州 256603)

[摘要] **目的** 探讨不同维生素D补充方案对出生胎龄<34周早产儿生后第28天维生素D营养状况的影响。**方法** 将59例2018年10月至2019年10月出生胎龄<34周的住院早产儿随机分为肌注组($n=30$)和口服组($n=29$)。肌注组单次肌肉注射维生素D₃注射液(10000 IU/kg),口服组口服维生素D₃滴剂(900 IU/d),持续25 d。采集两组患儿生后48 h内(维生素D₃补充前)及第28天静脉血,检测血清25-羟维生素D [25(OH)D]水平。**结果** 生后48 h内,59例早产儿维生素D缺乏(≤ 15 ng/mL)率为78%;两组血清25(OH)D水平及维生素D缺乏率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。生后第28天,肌注组血清25(OH)D水平显著高于口服组($P<0.05$),肌注组维生素D缺乏率显著低于口服组($P<0.05$),且无维生素D过量或中毒病例。**结论** 单次肌肉注射10000 IU/kg维生素D₃可显著提升出生胎龄<34周早产儿生后第28天血清25(OH)D水平,且能安全并有效地降低维生素D缺乏率。**[中国当代儿科杂志, 2020, 22(10): 1061-1065]**

[关键词] 25-羟维生素D; 维生素D缺乏; 维生素D补充; 早产儿

A comparative analysis of the efficacy of two vitamin D supplementation regimens in preterm infants: a prospective randomized controlled study

MA Li, LI Yuan, GENG Li-Meng, ZHOU Xi-Hui. Department of Neonatology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China (Zhou X-H, Email: zhouxih@mail.xjtu.edu.cn)

Abstract: Objective To study the effect of different vitamin D supplementation regimens on the nutritional status of vitamin D on day 28 after birth in preterm infants with a gestational age of <34 weeks. **Methods** A total of 59 preterm infants with a gestational age of <34 weeks who were born from October 2018 to October 2019 were enrolled and divided into an observation group with 30 infants and a control group with 29 infants. The infants in the observation group received a single-dose intramuscular injection of vitamin D₃ (10 000 IU/kg), while those in the control group received oral vitamin D₃ drops (900 IU/d) for 25 days. Venous blood samples were collected within 48 hours after birth (before vitamin D₃ supplementation) and on day 28 after birth to measure the serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] level. **Results** Within 48 hours after birth, the prevalence rate of vitamin D deficiency (≤ 15 ng/mL) was 78% among the 59 preterm infants. There were no significant differences in the serum 25(OH)D level and the prevalence rate of vitamin D deficiency between the two groups ($P>0.05$). Compared with the control group on day 28 after birth, the observation group had a significantly higher serum 25(OH)D level ($P<0.05$) and a significantly lower prevalence rate of vitamin D deficiency ($P<0.05$). There were no cases of vitamin D overdose or poisoning. **Conclusions** In preterm infants with a gestational age of <34 weeks, single-dose intramuscular injection of 10 000 IU/kg vitamin D₃ can significantly increase serum 25(OH)D level on day 28 after birth and safely and effectively reduce the prevalence rate of vitamin D deficiency.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(10): 1061-1065]

Key words: 25-Hydroxyvitamin D; Vitamin D deficiency; Vitamin D supplementation; Preterm infant

[收稿日期] 2020-05-11; [接受日期] 2020-08-20

[作者简介] 马丽, 女, 大学本科, 主治医师。

[通信作者] 周熙惠, 女, 主任医师。Email: zhouxih@mail.xjtu.edu.cn。

维生素D是一种神经内分泌-免疫调节激素,参与骨代谢、肺发育、免疫系统成熟、神经系统分化等重要生理调节过程^[1]。维生素D缺乏增加新生儿患败血症^[2]、坏死性小肠结肠炎^[3]、呼吸窘迫综合征^[4]及支气管肺发育不良^[5]等疾病的风险。维生素D主要在孕晚期通过胎盘转移至胎儿,早产儿由于有限的胎盘转移、阳光照射不足、营养吸收有限及为满足生长发育利用增加等原因,生后可能持续存在维生素D缺乏,因此,早产儿生后应尽早补充维生素D。近年来,国外文献有关于早产儿单次大剂量补充维生素D取得较好疗效的报道^[6-7]。口服补充维生素D作为一种非侵入性的给药途径在临床上比较常用,然而早产儿生后早期由于胃肠道功能不成熟,口服补充维生素D的生物利用度和吸收率均较低,尤其对喂养不耐受的早产儿和那些依从性差的父母,可以考虑单次肌肉注射补充维生素D。本研究比较单次肌肉注射10000 IU/kg维生素D₃注射液和每日口服900 IU维生素D₃滴剂两种补充方案,对出生胎龄<34周早产儿生后第28天血清25-羟维生素D[25(OH)D]水平及维生素D缺乏率的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性随机对照研究。选取2018年10月至2019年10月于西安交通大学第一附属医院新生儿科住院,且出生胎龄<34周、生后48 h内入院、生命体征平稳的早产儿为研究对象。排除标准:(1)严重先天畸形或染色体异常;(2)患严重疾病如重度窒息、严重呼吸窘迫综合征、休克、需气管插管有创通气支持、坏死性小肠结肠炎Bell II期以上或消化道穿孔等;(3)母亲患有慢性肝、肾功能衰竭疾病或甲状旁腺疾病,孕期服用抗癫痫药物;(4)生后72 h胃肠道不能耐受口服维生素D;(5)出现漏服维生素D或自行停药等情况;(6)临床资料不完整。所有纳入病例均取得监护人或授权委托人知情同意并获得本院医学伦理委员会批准[2018伦审科字第(212)号]。

1.2 随机化分组

使用计算机随机数字生成器,区组长度为4,生成随机数字卡,将符合条件的早产儿按入选的

先后顺序随机分配至肌注组或口服组。

1.3 样本量估算

以研究对象生后第28天血清25(OH)D水平为主要结局指标。根据预实验结果估计口服组生后第28天血清25(OH)D平均水平为(11.0±5.5) ng/mL,肌注组生后第28天血清25(OH)D平均水平较口服组生后第28天血清25(OH)D平均水平增加40%,设 $\alpha=0.05$ (双侧), $\beta=0.20$,肌注组和口服组病例数之比为1:1。利用PASS 11软件计算得到肌注组和口服组的样本量均为25,假定研究对象的失访率为10%,则每组所需样本量=25÷0.9=28例。因此本研究计划每组至少纳入30例。

1.4 维生素D的补充

(1) 肠道内补充

肠内喂养初始量为10~12 mL/(kg·d),根据喂养耐受情况,以10~15 mL/(kg·d)递增,直至150 mL/(kg·d)。所有接受母乳的早产儿,当母乳喂养量达到80 mL/(kg·d)时开始添加母乳强化剂,至100 mL/(kg·d)时加至足量。母乳中含维生素D 25~78 IU/L^[8],本研究使用的母乳强化剂含维生素D₃ 150 IU/100 mL,早产儿配方奶含维生素D₃ 125 IU/100 mL,强化后的母乳含有与早产儿配方奶大致相同的维生素D含量。

(2) 肠道外补充

在静脉营养液中加入适用于11岁以下儿童(含婴儿)的注射用脂溶性维生素(I)(每瓶含维生素D₂ 10 μg,马鞍山丰原制药),剂量0.1瓶/(kg·d),可向患儿提供维生素D₂ 1 μg/(kg·d),每日约20 h避光匀速静脉输注。

(3) 额外补充

两组早产儿在常规行上述肠道内及肠道外补充的基础上,肌注组生后72 h内单次肌肉注射10000 IU/kg维生素D₃注射液(1 mL:30万IU,上海通用药业股份有限公司);口服组生后72 h内开始每日口服900 IU维生素D₃滴剂(500 IU/粒,山东达因海洋生物制药股份有限公司;400 IU/粒,国药控股星鲨制药有限公司),持续到生后第28天。两组均在检测血清25(OH)D水平后开始干预。口服组早产儿出院后按照要求每天口服并记录服药剂量。

1.5 临床资料收集

收集的资料包括:(1)一般资料:研究对象的性别、胎龄、出生体重及生后第28天体重;

(2) 生后 28 d 内肠内肠外营养情况：喂养方式、开始添加母乳强化剂的日龄、静脉营养持续时间。

(3) 血标本检测结果：生后 48 h 内和生后第 28 天两次血清 25(OH)D、血钙、血磷及碱性磷酸酶水平。

1.6 标本采集与检测

所有纳入研究的早产儿生后 48 h 内采集静脉血 2 mL，血标本离心后采用全自动生化分析仪检测血钙、血磷及碱性磷酸酶水平。留取生化检测后剩余的血清，采用全自动电化学发光免疫分析法检测 25(OH)D 浓度，所用仪器为罗氏全自动电化学发光分析仪，试剂盒由罗氏诊断产品（上海）有限公司提供。肌注组和口服组生后第 28 天再次采集静脉血，检测血清 25(OH)D、血钙、血磷及碱性磷酸酶水平。

1.7 诊断标准

参照 2010 年中华医学会儿科学分会儿童保健学组发布的《儿童微量营养素缺乏防治建议》^[9] 中的血清 25(OH)D 水平： ≤ 15 ng/mL 为维生素 D 缺乏； >15 ng/mL 且 ≤ 20 ng/mL 为维生素 D 不足； >20 ng/mL 且 ≤ 100 ng/mL 为维生素 D 充足； >100 ng/mL 且 ≤ 150 ng/mL 为维生素 D 过量； >150 ng/mL 为维生素 D 中毒。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计学分

析。正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间比较采用两样本 t 检验。非正态分布的计量资料采用中位数（四分位数间距） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用百分率 (%) 表示，两组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般情况及生后 28 d 内肠内肠外营养情况

共有 65 例早产儿纳入研究参与分组，肌注组 33 例，口服组 32 例。其中 6 例未完成研究，包括肌注组 2 例转院，1 例自动出院；口服组未按时服药 3 例。最终 59 例完成研究，肌注组 30 例，口服组 29 例。59 例早产儿维生素 D 缺乏率为 78%。两组患儿出生胎龄、出生体重、性别及生后 48 h 内血钙、血磷、血清碱性磷酸酶、血清 25(OH)D 水平及维生素 D 缺乏率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患儿生后 28 d 内母乳喂养率（母乳喂养量占总喂养量比例 $\geq 95\%$ ）、开始添加母乳强化剂的日龄、静脉营养持续时间及生后第 28 天体重比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 肌注组和口服组一般情况及生后 28 d 内肠内肠外营养情况比较

项目	口服组 ($n=29$)	肌注组 ($n=30$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
出生胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	30.8 ± 1.6	31.1 ± 1.6	0.731	0.468
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1470 ± 316	1403 ± 306	-0.858	0.394
男性 [例 (%)]	15(52)	13(43)	0.416	0.519
生后 48 h 内				
血钙 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.10 ± 0.21	2.21 ± 0.22	1.669	0.751
血磷 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.6 ± 0.4	1.7 ± 0.5	0.484	0.172
血清碱性磷酸酶 ($\bar{x} \pm s$, U/L)	196 ± 78	177 ± 64	-0.933	0.395
血清 25(OH)D [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	10.9(9.2, 13.0)	7.5(5.6, 21.0)	-0.910	0.363
维生素 D 缺乏 [例 (%)]	24(83)	22(73)	0.763	0.383
生后 28 d 内母乳喂养率 [例 (%)]	16(55)	19(63)	0.407	0.524
开始添加母乳强化剂日龄 ($\bar{x} \pm s$, d)	13 ± 6	15 ± 5	0.850	0.627
静脉营养持续时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	20 ± 5	18 ± 4	-0.952	0.272
生后第 28 天体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	2178 ± 348	2254 ± 287	0.738	0.226

2.2 两组患儿生后第 28 天疗效

肌注组血清 25(OH)D 水平显著高于口服组 ($P < 0.05$)，无维生素 D 过量或中毒病例；肌注

组维生素 D 缺乏率显著低于口服组 ($P < 0.05$)；两组血钙、血磷、血清碱性磷酸酶水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表2 肌注组和口服组生后第28天疗效比较

项目	口服组 (n=29)	肌注组 (n=30)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
血钙 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.15 $\pm$ 0.16	2.23 $\pm$ 0.22	-1.235	0.223
血磷 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.6 $\pm$ 0.5	1.7 $\pm$ 0.3	0.655	0.515
血清碱性磷酸酶 ($\bar{x} \pm s$, U/L)	266 $\pm$ 65	231 $\pm$ 73	-2.345	0.426
血清 25(OH)D [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	11.4(9.6, 13.1)	14.8(10.5, 22.4)	-2.339	0.019
维生素 D 缺乏 [例 (%)]	16(55)	8(27)	4.965	0.026

2.3 不良反应

肌注组早产儿未观察到肌肉注射局部不良反应。

3 讨论

维生素 D 缺乏是全球范围关注的公共卫生问题。早产儿出生时普遍存在维生素 D 缺乏。印度 1 项研究在 2011 年 8 月至 2012 年 3 月检测了 96 例胎龄 28~34 周早产儿的血清 25(OH)D 水平, 结果显示早产儿维生素 D 缺乏率为 80.2%^[10]。土耳其 1 项对 121 例胎龄 24~32 周的早产儿维生素 D 营养状况调查发现, 72% 的早产儿生后处于维生素 D 缺乏状态^[11]。突尼斯 1 项涉及 607 例极低出生体重儿血清 25(OH)D 水平的研究显示, 维生素 D 缺乏率为 75.9%^[12]。本研究中 59 例出生胎龄 <34 周早产儿维生素 D 缺乏率为 78%, 与印度、土耳其及突尼斯等发展中国家的调查数据结果相似。

目前关于早产儿维生素 D 补充方案全球并无统一的标准。2010 年欧洲儿科胃肠病、国际肝病和营养学会建议早产儿每天补充 800~1 000 IU 维生素 D^[13]。2013 年美国儿科学会推荐早产儿每天补充 200~400 IU 维生素 D, 上限是 1 000 IU/d^[14]。2015 年我国佝偻病防治科研协作组、中国优生科学协会小儿营养专业委员会制定的《维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议》^[15] 中建议早产儿、低出生体重儿及双胎儿应在生后尽早开始补充 800~1 000 IU/d 维生素 D, 连用 3 个月后改为 400~800 IU/d。然而, 对于建议的补充剂量能否有效改善早产儿维生素 D 营养状况仍在调查分析中。

Natarajan 等^[10] 对 96 名胎龄 28~34 周的早产儿进行了 1 项随机双盲对照研究以确定早产儿达到足够血清 25(OH)D 水平所需的最佳维生素 D 补充剂量, 结果表明, 与 400 IU/d 相比, 口服 800 IU/d 维生素 D 可显著降低早产儿矫正胎龄 40

周时维生素 D 缺乏发生率。然而, 在 800 IU/d 组中仍有 38% 的早产儿在矫正胎龄 40 周时存在维生素 D 缺乏, 也就是说, 每天补充 800 IU 维生素 D 可能不足以使胎龄 28~34 周的早产儿在矫正胎龄 40 周时达到足够的血清 25(OH)D 水平。另 1 项评估 3 种不同维生素 D 补充剂量 (400、800 和 1 000 IU/d) 的研究提示, 口服 1 000 IU/d 较 400 IU/d、800 IU/d 可有效降低胎龄 ≤ 32 周早产儿矫正胎龄 36 周时维生素 D 缺乏发生率, 但在 1 000 IU/d 组中仍有 30% 的早产儿在矫正胎龄 36 周时未达到理想的血清 25(OH)D 水平^[11]。本研究中, 早产儿常规口服维生素 D 900 IU/d 已经达到国内外推荐摄入量, 生后第 28 天时维生素 D 缺乏率为 55%。以上研究结果提示, 常规维生素 D 补充方案并不能完全满足早产儿对维生素 D 的需求, 积极探讨早产儿生后早期维生素 D 补充方法和剂量具有重要意义。

目前已有早产儿单次大剂量补充维生素 D 的临床研究。伊朗 1 项纳入 82 例维生素 D 缺乏的健康足月新生儿的非随机临床对照研究显示, 单次口服 30 000 IU 维生素 D 的高剂量方案使 90% 的新生儿在 1 个月内血清 25(OH)D 水平 >20 ng/mL, 其中 63% 的新生儿血清 25(OH)D 水平 >30 ng/mL, 与 400 IU/d 常规方案相比, 显著缩短了新生儿血清 25(OH)D 达到足够水平所需的时间, 更快地获得维生素 D 充足状态, 是 1 种安全有效的方法^[6]。根据 Shakiba 等^[7] 对 120 名母乳喂养的健康新生儿进行的 1 项随机临床研究结果, 与口服维生素 D 200 IU/d 和 400 IU/d 相比, 每两个月口服 50 000 IU 维生素 D (相当于 800 IU/d) 可以使 6 月龄婴儿达到更理想的血清 25(OH)D 水平, 未出现严重副作用, 且花费更少。本研究中, 与口服 900 IU/d 维生素 D₃ 相比, 单次肌肉注射 10 000 IU/kg 维生素 D₃ (体重 1.5 kg 的新生儿, 相当于补充 500 IU/d) 显著提升出生胎龄 <34 周早产儿生后第 28 天血清 25(OH)

D水平,并且更有效地降低维生素D缺乏率,无维生素D过量或中毒。早产儿消化系统发育不成熟,胃肠吸收有限,口服给药可能降低维生素D生物利用度,单次肌肉注射不仅安全有效而且经济方便,尤其对喂养不耐受的早产儿和那些依从性差的父母。本研究也有一些局限性:仅检测了维生素D补充前和生后第28天两次血清25(OH)D浓度,未监测两组早产儿高钙尿症和肾钙化症,没有随访两组在婴幼儿期维生素D营养状况。今后还需通过大规模随机对照研究来评估单次大剂量补充维生素D的远期疗效,为指导早产儿合理补充维生素D提供临床依据。

利益冲突声明:所有作者声明本研究中不存在潜在利益冲突关系。

[参 考 文 献]

- [1] Yang Y, Li Z, Yan G, et al. Effect of different doses of vitamin D supplementation on preterm infants - an updated meta-analysis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018, 31(22): 3065-3074.
- [2] 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.
- [3] Cetinkaya M, Erener-Ercan T, Kalayci-Oral T, et al. Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a new risk factor for necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. J Perinatol, 2017, 37(6): 673-678.
- [4] Ataseven F, Aygün C, Okuyucu A, et al. Is vitamin D deficiency a risk factor for respiratory distress syndrome?[J]. Int J Vitam Nutr Res, 2013, 83(4): 232-237.
- [5] Çetinkaya M, Çekmez F, Erener-Ercan T, et al. Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a risk factor for broncho-pulmonary dysplasia in preterms?[J]. J Perinatol, 2015, 35(10): 813-817.
- [6] Shakiba M, Pahloosye A, Mirouliaei M, et al. Comparison of two regimens of vitamin D supplementation for vitamin D-deficient neonates[J]. Singapore Med J, 2014, 55(5): 266-270.
- [7] Shakiba M, Sadr S, Nefei Z, et al. Combination of bolus dose vitamin D with routine vaccination in infants: a randomised trial[J]. Singapore Med J, 2010, 51(5): 440-445.
- [8] Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, et al. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents[J]. Pediatrics, 2008, 122(5): 1142-1152.
- [9] 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.
- [10] Natarajan CK, Sankar MJ, Agarwal R, et al. Trial of daily vitamin D supplementation in preterm infants[J]. Pediatrics, 2014, 133(3): e628-e634.
- [11] Bozkurt O, Uras N, Sari FN, et al. Multi-dose vitamin D supplementation in stable very preterm infants: prospective randomized trial response to three different vitamin D supplementation doses[J]. Early Hum Dev, 2017, 112(1): 54-59.
- [12] Fares S, Feki M, Khouaja-Mokrani C, et al. Nutritional practice effectiveness to achieve adequate plasma vitamin A, E and D during the early postnatal life in Tunisian very low birth weight infants[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28(11): 1324-1328.
- [13] Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010, 50(1): 85-91.
- [14] Abrams SA, Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants[J]. Pediatrics, 2013, 131(5): e1676-e1683.
- [15] 全国佝偻病防治科研协作组,中国优生科学协会小儿营养专业委员会. 维生素D缺乏及维生素D缺乏性佝偻病防治建议[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(7): 781-782.

(本文编辑: 万静)