

不同剂量维生素 D₃对早产超低和极低出生体质量儿骨代谢指标的影响

杨婷婷,李珊

(徐州医科大学附属连云港市第一人民医院新生儿科,江苏 连云港 222002)

摘要:**目的** 比较口服两种不同剂量维生素 D₃ 对早产超低和极低出生体质量儿骨代谢指标的影响。**方法** 选择早产超低和极低出生体质量儿 60 例,出生后 10 d 起在喂养耐受情况下口服补充维生素 D₃,用随机数字表法分为高剂量组(800 IU·d⁻¹) 30 例和低剂量组(400 IU·d⁻¹) 30 例,在出生后 28 d 比较两组患儿骨代谢指标血清钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(AKP)水平,出院前比较早产儿代谢性骨病等并发症发生率。**结果** 两组患儿在出生时血清 Ca、P、AKP 值比较均差异无统计学意义($P>0.05$),分别口服补充维生素 D₃ 后,在出生后 28 d 两组患儿血清 Ca、AKP 值呈升高趋势, P 值呈降低趋势;低剂量组血清 P 值明显低于高剂量组[(1.43±0.34)mmol·L⁻¹比(2.00±0.34)mmol·L⁻¹],AKP 值明显高于高剂量组[(468.93±98.97)U·L⁻¹比(385.00±116.28)U·L⁻¹],均差异有统计学意义($t=6.60、-3.01$,均 $P<0.01$),两组血清 Ca 值比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组早产儿代谢性骨病等并发症发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 高剂量口服补充维生素 D₃ 800 IU·d⁻¹可改善早产超低和极低出生体质量儿骨代谢指标异常。

关键词:维生素 D;婴儿,极低出生体重;钙;磷;碱性磷酸酶

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.038

Effects of different doses of vitamin D₃ on the bone metabolic markers in extremely and very low birth weight infants

YANG Tingting, LI Shan

(Department of Neonatology, The First People's Hospital of Lianyungang Affiliated to Xuzhou Medical University, Lianyungang, Jiangsu 222002, China)

Abstract:**Objective** To compare the effects of two different doses of vitamin D₃ (VD₃) on the bone metabolic markers in extremely and very low birth weight infants. **Methods** A total of 60 extremely and very low birth weight infants were enrolled in the study. VD₃ supplement was given from the 10 days after birth when they could be orally fed. The infants were randomized into high dose group (800 IU·d⁻¹) and low dose group (400 IU·d⁻¹) with 30 infants in each group. Serum calcium (Ca), phosphorus (P) and alkaline phos-

[4] 叶维,赵建宇. 初次单侧全膝关节置换术静脉与局部应用氨甲环酸有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2016,24(9):806-810.

[5] WANG G, WANG D, WANG B, et al. Efficacy and safety evaluation of intra-articular injection of tranexamic acid in total knee arthroplasty operation with temporarily drainage close[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8):14328-14334.

[6] 顾建明,李为,杜辉,等. 氨甲环酸对减少同期双侧全髋关节置换术围术期出血的疗效[J]. 武警医学, 2016, 27(2):119-122.

[7] 黄进福,杨景德,潘安娜,等. 氨甲环酸联合冰盐水及术后冰敷对减少人工膝关节置换术围术期失血的疗效分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2016, 31(12):1340-1341.

[8] 韩文锋,张珑,张攀,等. 局部和静脉应用氨甲环酸减少初次全膝关节置换术后失血量对比研究[J]. 国际骨科学杂志, 2014, 35(4):269-271.

[9] 魏国,梁杰,李玉鹏,等. 氨甲环酸联合肾上腺素减少单侧全膝关节置换术后出血的有效性 & 安全性研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(3):327-331.

[10] 牛余贵,李国强,张冠宏,等. 初次单侧全膝关节置换术中局部应用氨甲环酸止血效果观察[J]. 山东医药, 2017, 57(10):95-97.

[11] SEO JG, MOOM YW, PARK SH, et al. The comparative efficacies of intra-articular and IV tranexamic acid for reducing blood loss during total knee arthroplasty[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2013, 21(8):1869-1874.

[12] 任学通,李辉,刘婷,等. 八珍汤与氨甲环酸联合应用对单侧膝关节置换围手术期失血的影响[J]. 陕西中医, 2016, 37(8):1017-1018.

[13] 余青洲,王娟,李彤,等. 关节腔内注射氨甲环酸对全膝关节置换术后患者失血量的影响[J]. 医学临床研究, 2015, 32(12):2381-2384.

[14] 张剑锋,杨伟臻,李文琴,等. 静脉联合关节腔内应用氨甲环酸减少单侧全膝关节置换术后出血的疗效观察[J]. 中国现代医生, 2016, 54(33):64-67.

[15] 董伊隆,钱约男,钟熙强,等. 氨甲环酸联合术后引流管临时夹闭降低单侧全膝置换术后失血量的研究[J]. 中国骨伤, 2017, 30(4):329-333.

(收稿日期:2017-07-05,修回日期:2018-07-13)

phatase (AKP) levels were detected and compared between groups 28 days after birth. The morbidity of complications such as metabolic bone disease of prematurity (MBDP) was compared at discharge. **Results** There were no significant differences between the two groups in the levels of serum Ca, P and AKP at birth. After being given VD_3 at two different doses respectively, serum Ca, AKP levels showed an upward trend at 28 days after birth, while P level showed downward. The level of serum P in low dose group was lower than that in high dose group $[(1.43 \pm 0.34) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ vs. } (2.00 \pm 0.34) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$, while the level of AKP in low dose group was higher $[(468.93 \pm 98.97) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1} \text{ vs. } (385.00 \pm 116.28) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}]$; the differences were statistically significant ($t = 6.60, -3.01, P < 0.01$). There were no significant differences between the two groups in the level of Ca ($P > 0.05$) and the morbidity of complications ($P > 0.05$). **Conclusions** High dose of VD_3 supplement ($800 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$) can improve the abnormal bone metabolism of extremely and very low birth weight infants.

Key words: Vitamin D; Infant, extremely low birth weight; Calcium; Phosphorus; Alkaline phosphatase

随着围产医学的发展和新生儿重症监护技术的提高,我国早产儿尤其是超/极低出生体质量儿(extremely/very low birth weight infant, ELBWI/VLBWI)的存活率逐年上升。如何提高早产儿的生存质量、防治早产相关并发症是新生儿科医生日益关注的问题,早产儿代谢性骨病^[1](metabolic bone disease of prematurity, MBDP)便是其中之一。MBDP是指由于体内钙(Ca)、磷(P)代谢紊乱使骨矿物质沉积不足,导致骨小梁数量减少、骨皮质变薄等骨骼改变,近期损害可致骨折、佝偻病,影响肺功能,远期可损害骨健康,影响身高等生长发育指标。MBDP预防的意义大于治疗。除合理的肠内肠外营养支持、保证Ca、P供给外,口服补充维生素 D_3 也是公认有效的措施^[2]。本研究旨在比较分别补充维生素 D_3 $800 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $400 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$ 对ELBWI和VLBWI骨代谢指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年1月至2016年12月连云港市第一人民医院新生儿科收治的ELBWI和VLBWI 60例为研究对象。入选标准:(1)胎龄 < 37 周;(2)出生体质量 $< 1\,500 \text{ g}$;(3)出生后24 h内入院。排除患先天性畸形、获得性消化道疾病、内分泌及代谢性疾病,住院时间 $< 28 \text{ d}$,口服维生素 D_3 不足14 d,曾使用类固醇激素、利尿、镇静剂者。60例患儿用随机数字表法分为高剂量组和低剂量组,每组30例。本研究经连云港市第一人民医院医学伦理委员会批准,患儿近亲属知情同意。

1.2 方法 60例患儿入院后参考2006年《中国新生儿营养支持临床应用指南》^[3]和2010年《欧洲儿科胃肠肝病学与营养学会对早产儿肠内营养需求的建议》^[4]给予肠内、肠外营养方案,均选择早产儿配方奶(雀巢特别能恩)尽早开始肠内营养,在出现喂养不耐受时暂停加奶或换部分水解蛋白奶粉(纽太特),好转后再过渡至早产儿配方奶,逐步加奶至足量;同时配以静脉营养支持,酌情按需补充糖、蛋

白质、脂肪、维生素和矿物质及液体,在奶量热卡达 $80 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时逐步减少肠外营养。两组患儿出生后10 d起在喂养耐受情况下口服补充维生素D滴剂(国药控股星鲨制药有限公司,生产批号12961011,每粒含维生素 D_3 400 IU),高剂量组 $800 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$,低剂量组 $400 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$,直至出生后28 d。当禁食时暂停服药。

1.3 检测指标 (1)出生后24 h内取桡动脉血检测血清Ca、P、碱性磷酸酶(AKP)值,将检测结果作为出生时水平;在出生后28 d再次取血复测上述指标;(2)出院前记录两组早产儿MBDP、宫外生长迟缓(EUGR)、支气管肺发育不良(BPD)等并发症发生情况。

1.4 统计学方法 应用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般情况比较 两组患儿的胎龄、出生体质量、性别、有无窒息、喂养不耐受、口服维生素 D_3 天数等比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

2.2 两组血清骨代谢指标结果比较 两组患儿在出生时血清Ca、P、AKP值比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),按两种剂量分别口服补充维生素 D_3 后,在出生后28 d两组血清Ca、AKP值均呈升高趋势,P值呈降低趋势,低剂量组血清P值明显低于高剂量组($P < 0.01$)、AKP值高于高剂量组($P < 0.01$),两组血清Ca值比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.3 两组相关并发症比较 高剂量组无MBDP发生,低剂量组有3例在出院前确诊为MBDP。两组EUGR、BPD发生率均较高。两组患儿MBDP、EUGR、BPD发生率的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表 1 两组患儿一般情况比较

组别	例数	胎龄/ (周, $\bar{x} \pm s$)	出生体质量/ (g, $\bar{x} \pm s$)	性别/例(%)	窒息/例(%)	喂养不耐受/例(%)	口服 VD ₃ 天数/ (d, $\bar{x} \pm s$)
				男/女	有/无	有/无	
高剂量组	30	30.79 $\pm$ 1.92	1 340 $\pm$ 167	16(53.3) /14(46.7)	8(26.7)/22(73.3)	14(46.7)/16(53.3)	16.27 $\pm$ 2.24
低剂量组	30	30.74 $\pm$ 1.91	1 320 $\pm$ 165	15(50.0)/15(50.0)	10(33.3)/20(66.7)	17(56.7)/13(43.3)	15.27 $\pm$ 2.44
$t(\chi^2)$ 值		0.096	0.410	(0.067)	(0.320)	(0.600)	0.990
P 值		0.92	0.69	0.80	0.57	0.44	0.33

表 2 两组血清骨代谢指标结果比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	Ca/mmol $\cdot$ L ⁻¹		P/mmol $\cdot$ L ⁻¹		AKP/U $\cdot$ L ⁻¹	
		出生时	出生后 28 d	出生时	出生后 28 d	出生时	出生后 28 d
高剂量组	30	2.09 $\pm$ 0.15	2.28 $\pm$ 0.09	2.10 $\pm$ 0.22	2.00 $\pm$ 0.34	240.33 $\pm$ 79.03	385.00 $\pm$ 116.28
低剂量组	30	2.02 $\pm$ 0.13	2.25 $\pm$ 0.15	2.09 $\pm$ 0.28	1.43 $\pm$ 0.34	257.80 $\pm$ 56.05	468.93 $\pm$ 98.97
t 值		1.90	0.94	0.30	6.60	-0.99	-3.01
P 值		0.06	0.35	0.77	<0.01	0.33	<0.01

表 3 两组相关并发症比较/例(%)

组别	例数	MBDP	EUGR	BPD
高剂量组	30	0(0.0)	10(33.3)	7(23.3)
低剂量组	30	3(10.0)	11(36.7)	6(20.0)
χ^2 值		3.160	0.073	0.098
P 值		0.076	0.790	0.750

注:MBDP 为早产儿代谢性骨病,EUGR 为宫外生长迟缓,BPD 为支气管肺发育不良

3 讨论

胎儿骨矿物质的积累 80% 来源于孕后期 3 个月,早产儿宫内 Ca、P 转运沉积和骨骼矿物化减少;早产儿尤其胎龄 <32 周者生后早期胃肠道结构和功能不成熟,可能需较长时间肠外营养支持,限制了全面营养包括 Ca、P 等骨矿物质的摄入;早产儿生后早期生长速度很快,骨骼大量破坏和重建需要更多骨矿物质,骨骼腔增长常快于骨矿物质沉积^[5]。以上特点提示早产儿尤其 ELBWI 和 VLBWI 是 MBDP 的高危人群。Figueras 等^[6]对 336 例胎龄 $\leq$ 31 周且出生体质量 $\leq$ 1 500 g 的早产儿进行研究发现,MBDP 的发病率达到 17%,其与胎龄、出生体质量均呈负相关。国内尚未见大样本临床统计资料,可见早产儿骨代谢异常仍未得到足够的重视。对 ELBWI 和 VLBWI 来说,除合理肠内肠外营养,尽量保证每日 Ca、P 生理需要量外,维生素 D₃ 的供给显得尤为重要。维生素 D₃ 可发挥调节体内 Ca、P 代谢、促进骨矿化的作用^[7-8]。Hitrova 等^[9]提出早产儿尤其 VLBWI 存在维生素 D 严重缺乏,故其可能需要补充更高剂量。对此各专业组织意见不同,2011 年美国医学研究院建议补充维生素 D(400 ~

600) IU $\cdot$ d⁻¹,美国内分泌学会建议 400 ~ 1 000 IU $\cdot$ d⁻¹^[10]。欧洲对维生素 D 的摄入量要求很高,建议 800 ~ 1 000 IU $\cdot$ d⁻¹^[11]。我国 2014 年拟定的《维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议》^[12]推荐预防剂量为 400 ~ 800 IU $\cdot$ d⁻¹,早产儿、低出生体质量儿、双胎儿建议补充 800 ~ 1 000 IU $\cdot$ d⁻¹。

本研究比较了分别口服 800 IU $\cdot$ d⁻¹ 和 400 IU $\cdot$ d⁻¹ 这两种不同剂量维生素 D₃ 对 ELBWI 和 VLBWI 骨代谢血清学指标 Ca、P、AKP 的影响,结果显示,出生后 28 d 两组患儿血清 AKP 均增高,P 降低,Ca 反而增高。AKP 是一种糖蛋白酶,早产儿体内 90% 的 AKP 来源于骨组织,能较好地反映骨代谢的情况。所有新生儿出生后 2 ~ 3 周 AKP 水平均会升高,如果矿物质供应不足则会持续升高,相反,提供适当的矿物质可减轻其升高的程度。血清 P 与骨骼矿物质密度相关,P 降低提示存在骨质减少的危险。当血清 Ca 水平较低时,甲状旁腺激素和 1,25 羟基维生素 D₃ 可通过骨 Ca 的动员和释放来维持 Ca 正常,血 Ca 升高还可见于低 P 血症。故本研究中血 P 降低与血 Ca 增高同时存在并不矛盾。Abdallah 等^[13]报道,AKP > 500 U $\cdot$ L⁻¹ 是早产儿骨质减少的早期生物标志,灵敏度高达 100%,特异度为 80.77%。Lee 等^[14]对 70 例 ELBWI 的研究发现,AKP 和 P 与骨密度具有较好的相关性,提示血 P 降低、AKP 增高对判断骨代谢异常的重要意义。本研究还显示,在出生后 28 d,低剂量组较高剂量组血清 P 明显降低,AKP 明显增高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),两组间血 Ca 比较差异无统计学意义

($P > 0.05$)。提示低剂量组骨质减少更严重,骨骼矿化不足,高剂量组可明显改善 ELBWI 和 VLBWI 的骨代谢异常。李雪琴等^[15] 回顾分析了 15 例 MBD 患儿在生后 4 周时血清骨代谢指标变化,其趋势与本研究一致。Natarajan 等^[16] 报道,补充维生素 D_3 $800 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$ 可以降低早产儿在校正胎龄 40 周和 3 月龄时维生素 D 缺乏症的患病率。

本研究显示,至出院时两组早产相关并发症 MBDP、EUGR、BPD 的发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。其中 MBDP 的发生率较国外报道^[6] 低,考虑与纳入研究的患儿平均出生体质量、胎龄偏大、出生后 10 d 起即以至少 $400 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$ 补充维生素 D_3 等因素有关。我们发现,对于早产儿奶喂养且顺利达到全肠内营养的 ELBWI 和 VLBWI 来说,Ca、P 的补充能够分别达到胎儿期 $[120 \sim 140 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $60 \sim 90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}]$ E 的沉积速度,为什么还有那么多早产儿出现骨代谢异常呢? 考虑与肠外营养及纽太特等特殊奶粉喂养期间 Ca、P 摄入不足,配方奶中 Ca、P 吸收率较低,维生素 D 不足,合并窒息、胆汁淤积、重症感染、应用激素或利尿剂等影响 Ca、P 代谢因素有关。值得注意的是,高剂量组无 MBDP 发生,低剂量组有 3 例(10%)在出院前诊断为 MBDP。美国儿科学会亦建议,如果代谢性骨病筛查不正常应该增加补充维生素 D 剂量^[17],故高剂量维生素 D 供给是否有预防 MBDP 的作用尚需扩大样本量进一步研究。两组 EUGR 和 BPD 的发病率均较高,高剂量维生素 D 组未显现优势。但有报道,出生早期骨质沉积和矿化被限制可导致依赖机械通气时间延长、儿童期生长速度减慢及身材矮小^[18],提示骨代谢异常可能影响肺功能及远期的生长发育。

综上所述,口服补充维生素 D_3 $800 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$ 与 $400 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$ 相比可明显改善 ELBWI 和 VLBWI 生后早期骨代谢指标异常,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] YESILTEPE MG, KIRMIZIBEKMEZ H, OZSU E, et al. Metabolic bone disease of prematurity: report of four cases[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2014, 6 (2): 111-5.
- [2] ALIZADEH TP, SAJJADIAN N, BEYRAMI B, et al. Prophylactic effect of low dose vitamin D in osteopenia of prematurity: a clinical trial study[J]. Acta Med Iran, 2014, 52(9): 671-674.
- [3] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科协作组, 中华医学会儿科学分会新生儿组, 中华医学会儿科外科学分会新生儿学组. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. 中华儿科杂志, 2006,

44(9): 711-714.

- [4] AGOSTONI C, BUONOCORE G, CARNIELLI VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the european society for paediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition committee on nutrition[J]. JPGN, 2010, 50(1): 85-91.
- [5] PIELTAIN C, DE HALLEUX V, SENTERRE T, et al. Prematurity and bone health[J]. World Rev Nutr Diet, 2013, 106: 181-188.
- [6] FIGUERAS-ALOY J, ÁLVAREZ-DOMÍNGUEZ E, PÉREZ-FERNÁNDEZ JM, et al. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants[J]. J Pediatr, 2014, 164(3): 499-504.
- [7] LEE AM, SAWYER RK, MOORE AJ, et al. Adequate dietary vitamin D and calcium are both required to reduce bone turnover and increased bone mineral volume[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014, 14PtA: 159-162.
- [8] 邱艳, 赵凌杰. 维生素 D 分子作用机制的研究进展[J]. 安徽医药, 2014, 18(11): 2025-2028.
- [9] HITROVA S, SLANCHEVA B, POPIVANOV A, et al. Osteopenia of prematurity-prophylaxis, diagnostics and treatment [J]. Akush Ginekol, 2012, 51(7): 24-30.
- [10] ROSEN CJ, ABRAMS SA, ALOIA JF, et al. IOM committee members respond to endocrine society vitamin D guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(4): 1146-1152.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] ABDALLAH EA, SAID RN, MOSALLAM DS, et al. Serial serum alkaline phosphatase as an early biomarker for osteopenia of prematurity[J]. Medicine, 2016, 95(37): e4837. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000004837.
- [14] LEE J, PARK HK, KIM JH, et al. Bone mineral density according to dual energy X-ray absorptiometry is associated with serial serum alkaline phosphatase level in extremely low birth weight infants at discharge[J]. Pediatr Neonatol, 2016, 30(16): 30180-30182.
- [15] 李雪琴, 张璋, 熊虹. 血碱性磷酸酶、钙、磷测定对早产儿代谢性骨病的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(9): 2972-2974.
- [16] NATARAJAN CK, SANKAR MJ, AGARWAL R, et al. Trial of daily vitamin D supplementation in preterm infants[J]. Pediatrics. 2014, 133(3): e628-e634. DOI: 10. 1542/peds. 2012-3395. Epub 2014 Feb 10.
- [17] HARRISON CM, GIBSON AT. Osteopenia in preterm infants[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2013, 98: F272-F275.
- [18] VISWANATHAN S, KHASAWNEH W, MCNELIS K, et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infant[J]. JPEN, 2014, 38(8): 982-990.

(收稿日期: 2017-03-30, 修回日期: 2018-06-19)