

极低出生体质量早产儿代谢性骨病危险因素双中心研究

陈冠桦¹, 张勇^{2*}, 朱樱梅³, 郑嘉敏³

¹广州市妇女儿童医疗中心消化内科, 广东省儿童健康与疾病临床医学研究中心, 广东 广州

²东莞市妇幼保健院临床营养科, 广东 东莞

³东莞市妇幼保健院新生儿科, 广东 东莞

收稿日期: 2022年8月6日; 录用日期: 2022年9月6日; 发布日期: 2022年9月14日

摘要

目的: 了解广州、东莞地区出生体质量<1500 g早产儿院内营养状况以及出生后发生代谢性骨病(MBDP)的相关影响因素。方法: 采用回顾性调查方法, 收集2020年9月1日至2021年11月30日广州市妇女儿童医疗中心及东莞妇幼保健院2所医院出生体质量<1500 g、胎龄小于37周的早产儿临床资料。对照组为诊断代谢性骨病45例, 正常组107例, 包括住院期间的出生状况、喂养情况、钙磷代谢状况, 并对极低出生体重儿住院天数、体质量增长情况进行描述性分析, 并分析MBDP的相关因素。结果: 极低出生体重儿MBDP发生率为29.6% (45/152), 两组性别比例存在统计学差异($\chi^2 = 155.592, P = 0.000$), 单因素分析发现, 出院时是否合并代谢性骨病, 其住院天数、出生时胎龄的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。逻辑回归分析, 显示住院天数少、出生胎龄越大是代谢性骨病保护因素(P 均 < 0.05)。结论: 低胎龄、住院天数长、男性患儿可能是极低出生体重儿发生MBDP的相关风险因素。

关键词

极低出生体重儿, 代谢性骨病

A Dual-Center Study of Risk Factors for Metabolic Bone Disease in Very Low Birth Weight Preterm Infants

Guanhua Chen¹, Yong Zhang^{2*}, Yingmei Zhu³, Jiamin Zheng³

¹Department of Pediatric Gastroenterology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Child Health, Guangzhou Guangdong

²Department of Clinical Nutrition, Dongguan Maternal and Child Health Hospital, Dongguan Guangdong

³Department of Neonatology, Dongguan Maternal and Child Health Hospital, Dongguan Guangdong

*通讯作者。

文章引用: 陈冠桦, 张勇, 朱樱梅, 郑嘉敏. 极低出生体质量早产儿代谢性骨病危险因素双中心研究[J]. 亚洲儿科病例研究, 2022, 10(3): 17-22. DOI: 10.12677/acrp.2022.103003

Abstract

Objective: To investigate the nutritional status of premature infants with a birth weight less than 1500 g in Guangzhou and Dongguan and the related influencing factors of metabolic bone disease (MBDP) after birth. **Methods:** A retrospective survey was used to collect preterm births with birth weight < 1500 g and gestational age less than 37 weeks from September 1, 2020 to November 30, 2021 in Guangzhou Women's and Children's Medical Center and 2 hospitals in Dongguan Maternal and Child Health Hospital. Clinical data of children, 45 cases of metabolic bone disease in the control group and 107 cases in the normal group, including birth status, feeding status, calcium and phosphorus metabolism status during hospitalization, hospital days and body weight growth of very low birth weight infants A descriptive analysis was performed and the associated factors of MBDP were analyzed. **Results:** The incidence of MBDP in very low birth weight infants was 29.6% (45/152), and there was a statistically significant difference in the gender ratio between the two groups ($\chi^2 = 155.592$, $P = 0.000$). There were significant differences in the length of hospital stay and gestational age at birth ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that fewer days in hospital and older gestational age were protective factors for metabolic bone disease (all $P < 0.05$). **Conclusions:** Low gestational age, long hospitalization days and male infants may be related risk factors for MBDP in very low birth weight infants.

Keywords

Very Low Birth Weight Infant, Metabolic Bone Disease

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

早产儿代谢性骨病(metabolic bone disease of prematurity, MBDP)是由于机体内钙磷代谢紊乱及有机蛋白质基质含量减少或骨代谢紊乱所致的全身性骨骼疾病, 是多种营养和生物力学因素的共同结果, 以骨样组织和骨矿物质含量减少为特征的一类骨骼疾病[1]。其本质是早产儿与同等胎龄或出生体重的新生儿的宫内或体外骨密度以及生化证据和/或放射学检查结果相比, 骨矿物质含量未能满足正常生长发育所需, 常伴有低磷血症、高碱性磷酸酶血症等血生化和骨骼矿化不足的影像学表现[2]。MBDP 未及时诊治, 可导致早产儿骨骼脆弱性增加, 随着疾病进展, 近期常伴随宫外生长发育迟缓。呼吸机依赖等; 远期则可能观察到佝偻病改变、骨矿物质含量降低、易罹患骨质疏松甚至骨折等不良后果[3]。在疾病发展至远期表现时, MBD 早产儿很少出现明显症状[4], 因此筛查和诊断手段尤为重要。国内外建议新生儿筛查时出现低磷、血清 ALP 升高等生化可考虑 MBD [1] [4]。

2. 内容和方法

2.1. 研究对象

广州市儿童医院及东莞妇幼保健院 2 所医院 2020 年 9 月 1 日至 2021 年 11 月 30 日新生儿科住院的极低出生体质量(very low birth weight, VLBW)新生儿为研究对象进行回顾性分析。

2.2. 入选及排除标准

① 出生后即刻入院；② 早产，即出生胎龄<37周；③ 出生体质量<1500g；④ 住院时间>2周。排除有先天性遗传代谢病、青紫型先天性心脏病、先天性胃肠道畸形，新生儿期行各种外科手术治疗者。

2.3. 代谢性骨病的诊断标准[4]

生化：1) 血清磷水平降低[<3.5至4 mg/dl (1.1至1.3 mmol/L)]；2) 血清碱性磷酸酶或骨同功酶水平升高；3) 血清钙水平低或正常；4) 血清25(OH)D水平低或正常；5) 血清甲状旁腺激素水平升高(通常是可变的)；6) 尿钙磷水平低。

放射：1) 长骨X线片：骨骺生长板增宽；干骺端稀疏、拔罐、磨损、骨膜下新骨形成和骨质减少；2) 头骨、脊柱、肩胛骨的X线照片。骨量减少的证明；3) 胸片：骨质减少和佝偻病改变，肋骨病理性骨折；4) DEXA：骨矿物质含量降低；5) 定量超声：减少骨SOS。25(OH)D：25-羟基维生素D，甲状旁腺素：甲状旁腺激素，DEXA：双能X射线吸收仪，SOS：声速。

2.4. 研究方法

采用回顾性调查的方法，按照统一的早产儿院内营养调查表，收集所有出生体质量<1500g早产儿住院期间的一般临床资料、住院期间的喂养情况、体格发育指标、血清学指标。

2.5. 统计分析

采用EpiData 3.1软件建立数据库，所有数据均采用双人双录入，并进行一致性检验。采用SPSS 25.0统计软件进行统计分析。计量资料以均值±标准差表示，两组间比较采用独立样本t检验；分类变量资料采用 χ^2 检验，正态分布计量资料多组间比较采用单因素方差分析，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素Logistic回归分析中，采用逐步回归法拟合模型。

3. 结果

3.1. 基本情况

纳入符合入选标准的VLBW新生儿共计152例，代谢性骨病作为病例组纳入45例，正常对照组107例。两组间男女比例、住院天数、胎龄天数存在统计学差异($P < 0.05$)，出生体重、出生头围、出生身长显示差异无统计学意义($P > 0.05$)。

Table 1. In-hospital nutrition questionnaire for very low birth weight infants

表 1. 极低出生体重儿院内营养调查表

项目	正常组(n = 107)	病例组(n = 45)	t 值	P
男女比例	57:50	27:18	155.592*	0.000
出生体重(kg)	1.27 ± 0.14	1.28 ± 0.12	-0.318	0.068
出生头围(cm)	27.10 ± 1.72	26.81 ± 1.61	0.0962	1.000
出生身长(cm)	38.49 ± 2.47	38.11 ± 2.98	0.802	0.084
住院天数(d)	40.31 ± 16.07	57.82 ± 23.14	-5.349	0.049
胎龄天数(d)	217.30 ± 15.55	202.36 ± 2.92	6.250	0.000

注：*卡方值。

3.2. 两组检测值比较

两组研究对象住院期间喂养平均母乳量、静脉营养使用天数、平均体质量增长速度, 以及入院当天血磷、血钙、碱性磷酸酶差异无统计学差异, 见表 2。

Table 2. Univariate analysis of metabolic bone disease in very low birth weight infants

表 2. 极低出生体重儿患代谢性骨病单因素分析

项目	正常组(n = 107)	病例组(n = 45)	t 值	P
平均母乳量(ml)	291.45 ± 46.78	341.24 ± 57.97	-5.569	0.183
静脉营养使用天数(d)	12.60 ± 10.69	15.71 ± 11.12	-1.62	0.177
平均体质量增长速度(g/d)	20.95 ± 4.69	23.36 ± 4.38	-2.955	0.502
血磷(umol/L)	1.94 ± 0.37	1.85 ± 0.28	1.426	0.749
血钙(umol/L)	2.29 ± 0.14	2.29 ± 0.15	-0.014	0.798
碱性磷酸酶(U/L)	325.79 ± 111.07	338.02 ± 143.31	-0.567	0.051

3.3. 代谢性骨病相关危险因素逻辑回归分析

单因素分析发现, 出院时是否合并代谢性骨病, 其住院天数、出生时胎龄的差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1 及表 2。

对与代谢性骨病相关的单因素进行逻辑回归分析, 显示住院天数少、出生胎龄越大是代谢性骨病保护因素(P 均 <0.05), 见表 3。

Table 3. Logistic regression analysis of risk factors related to metabolic bone disease

表 3. 代谢性骨病相关危险因素逻辑回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2 值	P	OR (95%CI)
住院天数	-0.121	0.028	18.154	0.000	0.886 (0.838~0.937)
胎龄	0.111	0.022	24.216	0.000	1.117 (1.069~1.167)

4. 讨论

目前已经比较明确导致 MBD 的相关危险因素, 不过国内外研究不完全一致。国外 Costa R [5] 等人发现, 大多数 MBD 婴儿为男性、早产、出生体重较轻, 静脉注射持续时间较长营养。此外慢性疾病、使用高钙药物和甲基黄嘌呤也是常见已知危险因素[6]。此外, 还发现了许多其他风险因素; 长时间全胃肠外营养(TPN), 人工喂养、利尿剂、类固醇、甲基黄嘌呤等药物的使用, 以及新生儿疾病, 如败血症、支气管肺发育不良[4]等与发生 MBDP 相关。国内贺晓日[1]等人也发现低胎龄、低钙血症、出院时宫外发育迟缓、新生儿败血症可能增加 VLBW/ELBW 早产儿 MBDP 发生的风险。本研究极低出生体重儿患 MBD 大多数为男性、胎龄较低、住院天数长结果符合国内外研究结论。

在限定条件下, Chen W 等人发现, 胎龄 <30 周、14天以上补充维生素 D 以及超过 28 天以上全肠内营养是胎龄小于 34 周的婴儿发生 MBD 的独立危险因素[7]。Montaner Ramón A 等人发现, 在小于 32 周胎龄和/或体重小于 1500 克的婴儿中, 只有胎儿生长受限与严重 MBD 的发生独立相关[8]。Ukarapong S 等人认为在小于 30 周胎龄和/或体重小于 1000 克的婴儿中, 只有胆汁淤积是显著的危险因素[9]。

因此, 总结本研究及国内外相关研究发现, 极低出生体重儿发生代谢性骨病危险因素包括: 男性患儿、低胎龄、住院天数及静脉补充营养时间长、补充维生素 D 以及完全肠内营养晚、宫内外生长发育受限、慢性疾病如支气管肺发育不良及胆汁淤积、使用高钙和甲基黄嘌呤药物等。

极低出生体重儿 MBDP 发病率尚无统一共识, 国内外相关研究显示, 体重<1000 克的早产儿 MBDP 患病率为 50%~55%左右; 体重<1500 克早产儿的 MBDP 患病率为 23%~32%, 其中 17%~34%可发生自发性肋骨或长骨骨折[1] [10] [11] [12]。本研究发病率为 29.6%, 但鉴于早期对其定义缺乏共识, MBD 的确切发病率未完全明确。但预计会影响约 23%~60%的极低出生体重儿[1] [10] [13] [14]。随着极早产和极低出生体重儿比例增加 MBD 的发病率呈上升趋势。此外还有约 50%极低出生体重新生在孕后 40 周在未补充足够的钙和磷出现骨质减少尚未达到诊断标准未能引起重视[13] [14]。

基金项目

广州市合生元营养与护理研究院“母婴临床研究专项基金”项目。

参考文献

- [1] He, X.R., Liang, C., Yu, Y.Q., Wu, P.J., *et al.* (2021) Risk Factors for Metabolic Bone Disease of Prematurity in very/extremely Low Birth Weight Infants: A Multicenter Investigation in China. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **23**, 555-562.
- [2] Llorente-Pelayo, S., Docio, P., Lavín-Gómez, B.A., García-Unzueta, M.T., *et al.* (2020) Modified Serum ALP Values and Timing of Apparition of Knee Epsiphyseal Ossification Centers in Preterm Infants with Cholestasis and Risk of Concomitant Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Nutrients*, **12**, Article 3854. <https://doi.org/10.3390/nu12123854>
- [3] Chacham, S., Pasi, R., Chegondi, M., Ahmad, N. and Mohanty, S.B. (2020) Metabolic Bone Disease in Premature Neonates: An Unmet Challenge. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, **12**, 332-339. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0091>
- [4] Kavurt, S., Demirel, N., Yücel, H., Unal, S., Yildiz, Y.T. and Bas, A.Y. (2021) Evaluation of Radiologic Evidence of Metabolic Bone Disease in very Low Birth Weight Infants at Fourth Week of Life. *Journal of Perinatology*, **41**, 2668-2673. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01065-y>
- [5] Costa, R., Franco, C., Santos, N., Maio, P., Vieira, F., Antunes, S., Martins, L. and Tuna, M.L. (2019) Doença Metabólica Óssea da Prematuridade em Recém-Nascidos de Muito Baixo Peso: Estudo Observacional Retrospectivo [Metabolic Bone Disease of Prematurity in very Low Birthweight Infants: Retrospective Observational Study]. *Acta Médica Portuguesa*, **32**, 536-541. <https://doi.org/10.20344/amp.10994>
- [6] Harrison, C.M., Johnson, K. and McKechnie, E. (2008) Osteopenia of Prematurity: A National Survey and Review of Practice. *Acta Paediatrica*, **97**, 407-413. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00721.x>
- [7] Chen, W., Yang, C., Chen, H. and Zhang, B. (2018) Risk Factors Analysis and Prevention of Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e12861. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012861>
- [8] Montaner Ramón, A., Fernández Espuelas, C., *et al.* (2017) Risk Factors and Biochemical Markers in Metabolic Bone Disease of Premature Newborns. *Revista Chilena de Pediatría*, **88**, 487-494. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062017000400007>
- [9] Ukarapong, S., Venkatarayappa, S.K.B., Navarrete, C. and Berkovitz, G. (2017) Risk Factors of Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Early Human Development*, **112**, 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.06.010>
- [10] 常艳美, 林新祝, 张蓉, 刘喜红, 童笑梅, 陈平洋, 封志纯, 中国医师协会新生儿科医师分会营养专业委员会, 中国医师协会儿童健康专业委员会新生儿营养与健康管理学组, 中国当代儿科杂志编辑委员会. 早产儿代谢性骨病临床管理专家共识(2021 年) [J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(8): 761-772.
- [11] Zhang, H., Jia, Q., Piao, M., Chang, Y., Zhang, J., Tong, X. and Han, T. (2021) Screening of Serum Alkaline Phosphatase and Phosphate Helps Early Detection of Metabolic Bone Disease in Extremely Low Birth Weight Infants. *Front Pediatr*, **22**, Article ID: 642158. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.642158>
- [12] Sharp, M. (2007) Bone Disease of Prematurity. *Early Human Development*, **83**, 653-658. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.07.009>
- [13] Agarwal, R., Deorari, A. and Paul, V.K. (2015) AIIMS Protocols in Neonatology. CBS Publishers & Distributors Pvt Ltd., New Delhi.

- [14] Natarajan, C.K., Sankar, M.J., Agarwal, R., Pratap, O.T., *et al.* (2014) Trial of Daily Vitamin D Supplementation in Preterm Infants. *Pediatrics*, **133**, e628-e634. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3395>