

早产儿骨代谢特点及代谢性骨病的研究进展

谢甜甜¹, 张勤^{2*}

¹西安医学院研工部, 陕西 西安

²陕西省人民医院新生儿科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年1月23日; 录用日期: 2024年2月16日; 发布日期: 2024年2月23日

摘要

早产儿代谢性骨病(metabolic bone disease of prematurity, MBDP)是早产儿常见并发症之一, 是由钙磷代谢紊乱导致骨矿物质含量减少引起的全身性骨骼疾病, 重点在于预防。现就早产儿骨矿物质代谢特点、影响早产儿骨代谢的高危因素及MBDP的诊断做一综述, 旨在减少MBDP的发生。

关键词

早产儿, 骨代谢, 早产儿代谢性骨病

Research Advancements in Bone Metabolism Characteristics and Metabolic Bone Disease in Prematurity

Tiantian Xie¹, Qin Zhang^{2*}

¹Graduate Student Affairs Office, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Neonatology Department, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 23rd, 2024; accepted: Feb. 16th, 2024; published: Feb. 23rd, 2024

Abstract

Metabolic bone disease of prematurity (MBDP) is one of the common complications of prematurity, which is a systemic bone disease caused by the decrease of bone mineral content due to the disturbance of calcium and phosphorus metabolism, with a focus on prevention. This article reviews the characteristics of bone mineral metabolism in prematurity, the risk factors affecting

*通讯作者。

bone metabolism in prematurity, and the diagnosis of MBDP, aiming to reduce the occurrence of MBDP.

Keywords

Prematurity, Bone Metabolism, Metabolic Bone Disease of Prematurity

Copyright © 2024 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

MBDP 是以类骨组织和矿物质成分减少为特征的骨骼疾病, 通常出现在生后 6~12 周, 常见症状包括体重增长不满意、呼吸困难、甚至出现肺炎, 机械通气者由于胸壁顺应性差导致撤机困难, 后期可出现颅骨软化、前额隆起等佝偻病样表现, 远期可能导致出牙延迟、身高矮小、骨量峰值降低、成年后易罹患骨质疏松症等不良后果[1]。国内一项全国多中心调查示体重 < 1500 g 的早产儿中 MBDP 发生率为 21.4%, 其中极低出生体重儿和超低出生体重儿发生率分别为 19.5% 和 38.5% [2]。目前 MBDP 主要以预防发生为目标, 现就 MBDP 早产儿骨代谢特点、早产儿矿物质代谢紊乱高危因素及 MBDP 的诊断进行综述。

2. 早产儿骨矿物质代谢特点

2.1. 胎儿期特点

胎儿骨发育主要通过膜内成骨和软骨内成骨完成, 在整个妊娠期间持续与钙结合, 但大多数骨骼矿化发生在妊娠晚期, 足月新生儿体内有 30 g 钙, 其 80% 在妊娠晚期增加[3]。胎盘从母体向胎儿运输大量钙、磷等矿物质, 钙转运量达 100~130 mg/(kg·d), 磷转运量达 60~70 mg/(kg·d), 促进胎儿骨质矿化[4]。正常胎儿循环的特征是血清矿物质浓度显著高于母亲和正常成人的值, 胎儿血清钙和磷的水平分别比母体水平高出约 1.2~2.0 mg/dL 和 1.5 mg/dL, 矿物质通过细胞跨膜主动转运机制从母体经胎盘逆浓度梯度向胎儿进行运输[5]。维持胎盘矿物质运输的机制目前尚不清楚, 研究表明钙离子进入细胞的通道包括电压依赖性钙离子通道(VDCCs)、瞬时受体电位(TRP)相关的钙离子通道和钙池调控钙离子通道(SOC), 胞质中钙向外释放通过钙泵(Ca²⁺-ATPase)和 Na⁺/Ca²⁺交换体(NCX), 妊娠期间胎盘的滋养层细胞通过不同通道运输钙离子满足胎儿骨矿化的需求[6]。小鼠模型证明钙离子通过胎盘母体面基底膜中的瞬时受体电位阳离子通道 6 (TRPV6) 进入, 与细胞内蛋白结合, 如钙结合蛋白 D9K, 然后通过钙泵逆电化学梯度向胎盘胎儿面基底膜泵出[7] [8]。Klotho(KL)和成纤维细胞生长因子受体 1 (FGFR1) 结合形成 KL/FGFR1 二元复合物, 通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联和细胞外调节蛋白激酶(ERK)磷酸化介导成纤维细胞生长因子 23 (FGF23) 信号参与磷的代谢调控[9], 绵羊模型中证实 KL-FGF 信号通路可能在调节磷酸盐转运和胎儿生长中发挥作用[10]。

骨化三醇、FGF23、降钙素或性类固醇是成人和儿童骨代谢的主要调节方式, 而胎儿骨骼发育和血清矿物质调节依赖于甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)和甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone related protein, PTHrP) [3], 一项动物模型研究显示, 胎儿骨化三醇或维生素 D 受体(VDR)的丢失不会破坏胎儿矿物质稳态或骨骼发育, 严重缺乏维生素 D 的大鼠、维生素 D 受体缺失小鼠、Cyp27b1 基因

缺失小鼠和正常鼠血清钙、血清磷、PTH、骨骼形态和骨骼矿物质含量均正常[11]。胎儿矿物质代谢的特点是低 PTH、高 PTHrP 及低性类固醇水平, 80% 钙、磷转运发生在胎龄 24 周至足月期间[12], 由于早产提前中断了矿物质经胎盘转运途径, 使胎儿期矿物质储备减少, 胎龄越小, 储备量越少。

2.2. 新生儿期特点

胎儿出生后, 钙、磷等矿物质主要经胃肠道主动或被动吸收[13]。出生 24~48 小时内, 由于胎盘转运途径中断以及甲状旁腺低反应性, 血清钙浓度下降至生理最低点[14] [15], 早产儿血清钙可降至 1.8 mmol/L, 随后 2 周左右上升至正常值。骨化三醇、PTH 和降钙素是调节新生儿血清钙浓度的主要激素。在血清钙浓度下降的同时, 血清磷在出生 24~48 小时内上升, 然后逐渐下降至成人水平[3]。血清钙水平降低刺激 PTH 分泌, PTH 增高使生后 48~72 小时内尿磷酸盐的排泄增加[4], 早产儿生后第 1 周尿磷分泌明显高于足月儿, 随着肾脏发育成熟可逐渐接近足月儿。

3. 早产儿骨矿物质代谢的危险因素

3.1. 母亲或妊娠因素

胎盘是胎儿从母体获取营养物质的途径, 母亲患有与慢性胎盘功能受损相关的疾病时, 如先兆子痫、宫内生长受限及绒毛膜羊膜炎, 导致胎盘矿物质转运减少从而增加新生儿患有 MBDP 风险[16] [17]。虽然胎儿期血清矿物质水平不依赖骨化三醇调节, 但母亲通过孕期补充维生素 D 可降低先兆子痫和妊娠期糖尿病的患病风险, 从而减少 MBDP 发生[18]。

3.2. 早产儿因素

早产儿患有败血症、支气管肺发育不良、坏死性小肠结肠炎及胆汁淤积症等疾病或长期使用、利尿剂、咖啡因及抗癫痫等药物可通过减少成骨细胞增殖、刺激破骨细胞活性, 减少肠道钙的吸收, 增加肾脏钙排泄影响骨质矿化和骨重塑[19] [20]。长期静脉营养(>4 周)、缺乏被动运动等因素也导致 MBDP 的发生[15]。

4. 早产儿代谢性骨病诊断

MBDP 的诊断需要综合病史、临床表现、生化指标和影像学检查, 为减少 MBDP 所带来的不良预后, 对具有高危因素的早产儿进行筛查并进行早期干预意义重大。新生儿骨质评价方法包括生化指标和影像学检查。

4.1. 生化指标

临床常用于筛查 MBDP 的生化指标为血清钙、血清磷、碱性磷酸酶水平(alkaline phosphatase level, ALP)、PTH、25(OH)D。

4.1.1. 血清钙

新生儿出生时血清钙水平随胎龄和出生体重增加而升高, 不同胎龄、不同出生体重出生时血清钙基线水平存在差异[21] [22]。机体内血清钙水平受降钙素和 PTH 共同调节, 当机体缺钙时, 可通过降低骨内钙矿化来维持正常的血清钙水平, 导致患有 MBDP 早产儿晚期骨钙储备耗竭时才会出现血清钙降低, 因此血清钙水平在诊断 MBDP 时可能存在一定的误导性。

4.1.2. 血清磷

血清磷水平可以较好反应骨磷储备状态, 血清磷 < 1.8 mmol/L 提示低骨密度的特异度为 96%, 血清

磷持续降低提示磷摄入不足, 骨质疏松风险增加[23] [24], 当血清磷的临界点为 1.2 mmol/L, 其特异性为可提高到 100% [25]。

4.1.3. ALP

ALP 作为成骨细胞成熟的活性标志物, 可反应新生儿骨骼代谢状态, 国外研究表明患有 MBDP 早产儿的胎龄不同, 提示发生 MBDP 的 ALP 水平不同, 因此目前尚没有统一阈值界定[26] [27]。由于生后对钙磷的高代谢需求, ALP 活性增加导致骨重吸收, 促使早产儿骨矿化, 因此大多数早产儿在前 3 周出现 ALP 升高, 当伴随体内矿物质缺乏时才进一步考虑 MBDP 的诊断。

4.1.4. PTH

PTH 是维持钙离子稳态的重要激素, 通过骨骼和肾脏调节体内钙的代谢。在一项包括 66 名早产儿的回顾性研究中发现, 85% 有佝偻病影像学证据的超低出生体重儿中存在 PTH 升高(>88 mg/dL), 随后对其其中 49 名诊断为 MBDP 的极低出生体重儿的前瞻性研究发现 PTH 是 MBDP 筛查中敏感性优于 ALP 的早期标志物[28]。

4.1.5. 25(OH)D

25(OH)D 是维生素 D 在血液中主要运输形式, 正常的维生素 D 水平是保证钙和磷吸收的前提。一项小样本前瞻性随机对照研究显示, 50% 体重 < 1250 g 的 MBDP 早产儿在生后 6 周时, 血清 25(OH)D 水平显著低于非 MBDP 组婴儿[29]。朱彤等[30]发现 25(OH)D 浓度与骨保护素和 I 型胶原 C 末端肽浓度呈正相关, 成骨活动障碍及破骨活动亢进可能是导致早产儿易患代谢性骨病的关键因素, 认为维生素 D 缺乏可能是 MBDP 的原因之一, 因此监测和评估 25(OH)D 的水平可作为筛查 MBDP 的生化标志物。

但这些生化指标与 MBDP 的相关性欠佳, 此外这些生化指标不能直接反映 MBDP, 只能间接体现骨转化的状况, 诊断的灵敏度和特异度都较低。也有研究提示, 当 ALP > 900 IU/L 伴有血清磷 < 1.8 mmol/L 诊断 MBDP 的灵敏度和特异度分别达 100% 和 71% [23], ALP 水平的增高与 MBDP 的发生相关, 可早于临床症状的出现[31]。当 PTH > 180 pg/mL 诊断重度 MBDP 的灵敏度为 71%, 特异度为 88%, 联合血清磷 < 1.5 mmol/L 的诊断灵敏度和特异度分别上升至 100% 和 94% [28]。

4.2. 影像学检查

影像学检查是基于骨矿物质密度的测定, 常见方法主要包括 X 线片检查、双能 X 线吸收法(dual energy X-ray absorptimetry, DEXA)、定量超声检查(quantitative ultrasound, QUS)。

4.2.1. X 线片

X 线片可以发现骨质减少、佝偻病改变和骨折发生, 但对早期脱矿监测并不敏感, 骨矿化减少至少 20% 才会提示相关影像学变化[32]。在新生儿重症监护室中, 只有 7% 的极低出生体重儿出现了明显的肋骨骨折[33], 因此 X 线片不适于 MBDP 早期诊断。

4.2.2. DEXA

DEXA 是测定年龄较大的儿童和成人全身矿物质密度的金标准, 然而缺乏不同胎龄新生儿标准的规范数据, 而且具有电离辐射, 难以作为频繁的筛查工具, 对于早产儿缺乏实用性, 不推荐使用 DEXA 作为 MBDP 常规筛查检查[34]。

4.2.3. QUS

QUS 开发于 1984 年, 作为一种非电离、便携式和低成本的传统测量骨健康的传统方法。Tong L. 等 [35] 通过系统回顾定量超声检测 MBDP 的可行性, 发现 QUS 作为 MBDP 的筛查和诊断的重要工具的潜

力, 并可用于通过纵向测量来评估治疗效果。目前常用的 QUS 参量是采用超声透射法测量骨的超声传播速度(speed of sound, SOS)和骨的宽带超声衰减(broadband ultra-sound attenuation, BUA)。有研究显示, 对 SOS 和 BUA 的测量能够反映新生儿的骨骼状态[36]。对于早产儿生后 SOS 值的随访研究中还发现, 胫骨 SOS 值在生后到纠正胎龄足月期间呈显著下降趋势[37]。

目前国内外缺乏统一标准的早产儿 MBDP 筛查流程, Rayannavar[38]等建议所有早产儿从生后 4~6 周开始每 1~2 周检测血清钙、血清磷和 ALP, 对于超低出生体重儿和/或极低出生体重儿等 MBDP 高危人群, 建议同时行 X 线片检查。如果 ALP > 800 IU/L, 或 ALP > 500 IU/L 且呈上升趋势, 并伴低磷血症, 需进行 PTH 检测, 根据高危因素选择性检测血 25(OH)D 水平。Chacham 等[39]建议对具有高危因素的早产儿生后每 4 周检测血清钙、血清磷和 ALP, 直至 6 月龄, 筛查异常者进一步行血 PTH、25(OH)D 和 QUS 检测。我国于 2021 年制定一部关于 MBDP 专家共识[40]建议对具有高危因素的早产儿进行 MBDP 筛查。

5. 总结

新生儿骨骼生长需要大量营养物质, 尤其是早产儿追赶性生长, 导致 MBDP 发生风险更高, 因此早期通过生化指标联合影像学评估 VLBW 和 ELBW 早产儿骨代谢情况, 帮助临床医师识别 MBDP 发生并进行干预治疗, 以减少不良预后发生。

参考文献

- [1] Chinoy, A., Mughal, M.Z. and Padidela, R. (2019) Metabolic Bone Disease of Prematurity: Causes, Recognition, Prevention, Treatment and Long-Term Consequences. *Archives of Disease in Childhood—Fetal and Neonatal Edition*, **104**, F560-F566. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316330>
- [2] 贺晓日, 梁灿, 俞元强, 等. 极低/超低出生体重早产儿代谢性骨病危险因素的全中国多中心调查[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(6): 555-562.
- [3] Kovacs, C.S. (2015) Calcium, Phosphorus, and Bone Metabolism in the Fetus and Newborn. *Early Human Development*, **91**, 623-628. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.08.007>
- [4] 喻玲, 朴梅花, 喻昌利. 胎婴儿骨代谢研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26(5): 504-506.
- [5] Ohata, Y., Ozono, K. and Michigami, T. (2016) Current Concepts in Perinatal Mineral Metabolism. *Clinical Pediatric Endocrinology*, **25**, 9-17. <https://doi.org/10.1297/cpe.25.9>
- [6] Belkacemi, L., Bédard, I., Simoneau, L., et al. (2005) Calcium Channels, Transporters and Exchangers in Placenta: A Review. *Cell Calcium*, **37**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2004.06.010>
- [7] Fecher-Trost, C., Lux, F., Busch, K., et al. (2019) Maternal Transient Receptor Potential Vanilloid 6 (Trpv6) Is Involved in Offspring Bone Development. *Journal of Bone and Mineral Research*, **34**, E3646. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3646>
- [8] Sethia, A., Priyadarshib, M. and Agarwal, R. (2019) Mineral and Bone Physiology in the Foetus, Preterm and Full-Term Neonates. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **25**, Article ID: 101076. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.101076>
- [9] Agoro, R. and White, K.E. (2023) Regulation of FGF23 Production and Phosphate Metabolism by Bone-Kidney Interactions. *Nature Reviews Nephrology*, **19**, 185-193. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00665-x>
- [10] Stenhouse, C., Halloran, K.M., Newton, M.G., et al. (2021) Novel Mineral Regulatory Pathways in Ovine Pregnancy: I. Phosphate, Klotho Signaling, and Sodium Dependent Phosphate Transporters. *Biology of Reproduction*, **104**, 1084-1096. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaob028>
- [11] Ryan, B.A., Alhani, K., Sellars, K.B., et al. (2019) Mineral Homeostasis in Murine Fetuses Is Sensitive to Maternal Calcitriol but Not to Absence of Fetal Calcitriol. *Journal of Bone and Mineral Research*, **34**, 669-680. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3642>
- [12] Lothe, A., Sinn, J. and Stone, M. (2011) Metabolic Bone Disease of Prematurity and Secondary Hyperparathyroidism. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **47**, 550-553. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2011.02019.x>
- [13] Lee, B. and De Beritto, T. (2022) Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Neoreviews*, **23**, e311-e318.

- <https://doi.org/10.1542/neo.23-5-e311>
- [14] Sethi, A., Priyadarshi, M. and Agarwal, R. (2020) Mineral and Bone Physiology in the Foetus, Preterm and Full-Term Neonates. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **25**, Article ID: 101076. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.101076>
- [15] 李崇, 富建华. 早产儿代谢性骨病诊治的研究进展[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(1): 50-54.
- [16] Kehinde, F., Marinescu, A. and Turchi, R. (2021) Catch It before It Breaks! Managing Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Current Opinion in Pediatrics*, **33**, 676-683. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001060>
- [17] Varshney, S., Adela, R., Kachhawa, G., et al. (2023) Disrupted Placental Vitamin D Metabolism and Calcium Signaling in Gestational Diabetes and Pre-Eclampsia Patients. *Endocrine*, **80**, 191-200. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03272-9>
- [18] Von Websky, K., Hasan, A.A., Reichetzedler, C., et al. (2018) Impact of Vitamin D on Pregnancy-Related Disorders and on Offspring Outcome. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **180**, 51-64. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.11.008>
- [19] Ali, E., Rockman-Greenberg, C., Moffatt, M., et al. (2018) Caffeine Is a Risk Factor for Osteopenia of Prematurity in Preterm Infants: A Cohort Study. *BMC Pediatrics*, **18**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0978-6>
- [20] Perrone, M., Casirati, A., Stagi, S., et al. (2022) Don't Forget the Bones: Incidence and Risk Factors of Metabolic Bone Disease in a Cohort of Preterm Infants. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 10666. <https://doi.org/10.3390/ijms231810666>
- [21] 何必子, 刘登礼, 郭少青, 等. 不同胎龄、不同出生体重新生儿出生时血清钙、磷、碱性磷酸酶和 25-羟维生素 D 水平[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(2): 132-134.
- [22] 丁允淇, 陈瑶, 王磊, 等. 扬州市早产儿血清钙、磷、碱性磷酸酶以及维生素 D 水平状况分析[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2021, 12(1): 44-47.
- [23] Backstrom, M.C., Kouri, T., Kuusela, A.L., et al. (2000) Bone Isoenzyme of Serum Alkaline Phosphatase and Serum Inorganic Phosphate in Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Acta Paediatrica*, **89**, 867-873. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2000.tb00395.x>
- [24] Harrison, C.M. and Gibson, A.T. (2013) Osteopenia in Preterm Infants. *Archives of Disease in Childhood—Fetal and Neonatal Edition*, **98**, 272-275. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-301025>
- [25] Tomlinson, C., McDevitt, H., Ahmed, S.F., et al. (2006) Longitudinal Changes in Bone Health as Assessed by the Speed of Sound in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, **148**, 450-455. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.12.017>
- [26] Viswanathan, S., Khasawneh, W., McNelis, K., et al. (2014) Metabolic Bone Disease: A Continued Challenge in Extremely Low Birth Weight Infants. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **38**, 982-990. <https://doi.org/10.1177/0148607113499590>
- [27] Figueras-Aloy, J., Álvarez-Domínguez, E., Pérez-Fernández, J.M., et al. (2014) Metabolic Bone Disease and Bone Mineral Density in Very Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, **164**, 499-504. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.089>
- [28] Moreira, A., Swischuk, L., Malloy, M., et al. (2014) Parathyroid Hormone as a Marker for Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Journal of Perinatology*, **34**, 787-791. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.97>
- [29] Taylor, S.N., Wahlquist, A., Wagner, C.L., et al. (2018) Functional Indicators of Vitamin D Adequacy for Very Low Birth Weight Infants. *Journal of Perinatology*, **38**, 550-556. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0098-7>
- [30] 朱彤, 李连永, 刘天婧, 等. 早产儿维生素 D 及骨代谢指标水平的相关性研究[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(5): 420-425.
- [31] Abdallah, E., Said, R.N., Mosallam, D.S., et al. (2016) Serial Serum Alkaline Phosphatase as an Early Biomarker for Osteopenia of Prematurity. *Medicine (Baltimore)*, **95**, E4837. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004837>
- [32] Done, S.L. (2012) Fetal and Neonatal Bone Health: Update on Bone Growth and Manifestations in Health and Disease. *Pediatric Radiology*, **42**, 158-176. <https://doi.org/10.1007/s00247-011-2251-8>
- [33] Smurthwaite, D., Wright, N.B., Russell, S., et al. (2009) How Common Are Rib Fractures in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. *Archives of Disease in Childhood—Fetal and Neonatal Edition*, **94**, F138-F139. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.136853>
- [34] McDevitt, H. and Ahmed, S.F. (2007) Quantitative Ultrasound Assessment of Bone Health in the Neonate. *Neonatology*, **91**, 2-11. <https://doi.org/10.1159/000096965>
- [35] Tong, L., Gopal-Kothandapani, J.S. and Offiah, A.C. (2018) Feasibility of Quantitative Ultrasonography for the Detection of Metabolic Bone Disease in Preterm Infants—Systematic Review. *Pediatric Radiology*, **48**, 1537-1549.

-
- <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4161-5>
- [36] Cerar, S., Paro-Panjan, D. and Soltirovska-Šalamon, A. (2023) The Role of Quantitative Ultrasound in Diagnosing Severe Bone Metabolic Diseases in Newborns. *Frontiers in Pediatrics*, **11**, Article ID: 1109553. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1109553>
- [37] Rack, B., lochmüller, E., Janni, W., *et al.* (2012) Ultrasound for the Assessment of Bone Quality in Preterm and Term Infants. *Journal of Perinatology*, **33**, 218-226. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.82>
- [38] Rayannavar, A. and Calabria, A.C. (2020) Screening for Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **25**, Article ID: 101086. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101086>
- [39] Chacham, S., Pasi, R., Chegondi, M., *et al.* (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>
- [40] 常艳美, 林新祝, 张蓉, 等. 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.