

新生儿血清25(OH)D水平及其与钙、磷、碱性磷酸酶的关系分析

王艳萍^{1*}, 李明^{2#}, 孙明明³, 梁霞⁴, 张雯⁵

¹青岛市海慈医院, 山东 青岛

²青岛市市立医院, 山东 青岛

³青岛市城阳人民医院, 山东 青岛

⁴青岛市海慈医院, 山东 青岛

⁵河南中医药大学, 河南 郑州

Email: 1426709401@qq.com, #limingdr@163.com

收稿日期: 2021年5月17日; 录用日期: 2021年6月3日; 发布日期: 2021年6月23日

摘要

目的: 探讨不同胎龄不同出生体重新生儿血清25(OH)D、钙、磷、碱性磷酸酶(ALP)水平, 并对新生儿体内25(OH)D与钙、磷、钙磷乘积及ALP进行相关性分析, 形成对本地区新生儿骨代谢的初步认识。
方法: 1) 选择2016年4月~2017年5月本院新生儿病室收治的新生儿共158例, 检测其出生后3天内血清25(OH)D、钙、磷、ALP水平, 比较不同胎龄、不同出生体重新生儿之间25(OH)D、钙、磷、ALP的差异。2) 分别将25(OH)D与钙、磷、钙磷乘积、ALP进行相关性分析, 明确钙、磷、ALP对新生儿体内25(OH)D的影响。结果: 1) 按胎龄分组, 28~<33周组的新生儿血清25(OH)D、血钙显著低于另外两组, 血清25(OH)D缺乏率高达57.16%, 明显高于另外两组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 不同组别之间血磷、血碱性磷酸酶差别无统计学意义。2) 按出生体质量分组, VLBW组的血清25(OH)D、血钙、碱性磷酸酶显著低于其余三组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); VLBW组新生儿血清25(OH)D缺乏率高达50%, 明显高于其余三组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。3) 新生儿体内25(OH)D含量与血钙浓度呈线性正相关($r = 0.16, P = 0.04$)、与碱性磷酸酶含量呈线性负相关($r = -0.25, P = 0.001$), 体内25(OH)D含量越高, 体内血钙水平也越高; 另一角度, 新生儿体内25(OH)D含量越低, ALP的水平却越高。结论: 1) 新生儿体内25(OH)D含量与胎龄及出生体质量有关, 胎龄越小、出生体质量越低的新生儿25(OH)D含量越少, 日后发生代谢性骨病的可能性越大; 2) 青岛地区新生儿体内25(OH)D普遍不足, 需尽早补充维生素D, 预防代谢性骨病的发生; 3) 新生儿体内25(OH)D含量与钙含量呈正相关, 与ALP水平呈负相关。

关键词

血清25(OH)D, 新生儿, 代谢性骨病

*第一作者。

#通讯作者。

An Analysis of Serum 25(OH)D Level and Its Relationship with Calcium, Phosphorus and Alkaline Phosphatase in Newborns

Yanping Wang^{1*}, Ming Li^{2#}, Mingming Sun³, Xia Liang⁴, Wen Zhang⁵

¹Qingdao Hiser Hospital, Qingdao Shandong

²Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

³Chengyang People's Hospital, Qingdao Shandong

⁴Qingdao Hiser Hospital, Qingdao Shandong

⁵Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou Henan

Email: 1426709401@qq.com, #limingdr@163.com

Received: May 17th, 2021; accepted: Jun. 3rd, 2021; published: Jun. 23rd, 2021

Abstract

Objective: To study serum 25(OH)D, calcium, phosphorus and alkaline phosphatase (ALP) levels of newborns with different gestational age and birth weight, and, to analyze the correlation between 25(OH)D and calcium, phosphorus, calcium-phosphorus product and ALP in neonates. **Methods:** 1) We selected a total of 158 newborns hospitalized in the neonatal intensive care unit of our hospital from April 2016 to May 2017, and, measured serum levels of 25(OH)D, calcium, phosphorus and ALP in these newborns within 3 days after birth. We compared the differences of 25(OH)D, calcium, phosphorus and ALP among neonates of different gestational ages and birth weights. 2) We analyzed the correlation between 25(OH)D and calcium, phosphorus, calcium phosphorus product and ALP, and, found the relationship between 25(OH)D and calcium, phosphorus and ALP in neonates. **Results:** 1) According to the group of gestational age, serum 25(OH)D and serum calcium of newborns in the group of 28~<33 weeks were significantly lower than the other two groups, and the serum 25(OH)D deficiency rate was as high as 57.16%, significantly higher than the other two groups, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no significant difference in blood phosphorus and alkaline phosphatase between different groups. 2) According to the group of birth weight, serum 25(OH)D, serum calcium and alkaline phosphatase in the very low birth weight group were significantly lower than those in the other three groups, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The serum 25(OH)D deficiency rate of newborns in the very low birth weight group was as high as 50%, which was significantly higher than the other three groups, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). 3) There was a positive linear correlation between the content of 25(OH)D in neonates and serum calcium concentration ($r = 0.16$, $P = 0.04$) and the content of alkaline phosphatase ($r = -0.25$, $P = 0.001$). On the other hand, the lower the level of 25(OH)D, the higher the level of ALP. **Conclusion:** 1) The content of 25(OH)D in neonates is related to gestational age and birth weight. 2) There is generally insufficient 25(OH)D in newborns in Qingdao area, so vitamin D should be added as soon as possible to prevent the occurrence of metabolic bone disease. 3) The content of 25(OH)D in neonates was positively correlated with calcium content and negatively correlated with ALP level.

Keywords

Serum 25(OH)D, Neonate, Metabolic Bone Disease

Copyright © 2021 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

新生儿佝偻病(Neonatal rickets)是由于维生素 D 和(或)钙磷缺乏引起钙磷代谢失常致使钙盐沉积障碍和(或)骨样组织过多积聚形成的代谢性骨病,严重影响新生儿的正常生长发育,亦常并发手足搐搦症、惊厥或喉痉挛,可危及生命或发生缺氧性脑损伤。胎儿的维生素 D 和钙磷水平依赖于母体转运(尤其是小于 31 周的胎儿);胎儿体内贮存的钙和磷 80%是在胎龄 28 周以后完成的,因此早产儿维生素 D 和钙、磷贮存量往往不足,易发生此病。新生儿佝偻病在我国并不少见,尤其是在日照时间短、寒季较长、及膳食缺乏深海鱼类的东北、华北地区。青岛地区新生儿体内维生素 D、钙、磷、ALP 水平尚缺乏相关研究,本文旨在探讨青岛地区不同胎龄和不同出生体重新生儿维生素 D、钙、磷、ALP 水平,形成对本地区新生儿骨代谢的初步认识,为促进儿童健康成长提供帮助。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取 2016 年 4 月~2017 年 5 月在青岛市海慈医院新生儿病室收治的新生儿共 158 例。入选标准:1) 无严重畸形;2) 出生后 0~3 天入院,未补充维生素 D。排除标准:1) 出生时有严重窒息、缺氧、酸中毒、DIC 等疾病的患儿;2) 明确诊断有先天性甲状腺或甲状旁腺疾病的患儿。根据胎龄分为 ≥ 28 周~ < 33 周组, ≥ 33 周组~ < 37 周组, ≥ 37 周~ < 42 周组。根据出生体重分为极低出生体重组(VLBW, < 1500 g),低出生体重组(LBW, ≥ 1500 ~ 2500 g),正常出生体重组(NBW, ≥ 2500 ~ < 4000 g),和巨大儿(≥ 4000 g)。

2.2. 研究方法

2.2.1. 检测方法

新生儿生后 3 天内常规留取用于血生化的静脉血 2.5 ml,血标本离心后取肝肾功检测所需剩余血清, -80°C 冷冻储存,3 天内检测。血清钙、磷、碱性磷酸酶用自动生化仪由本院检验科进行自动检测。维生素 D 水平由药理基地进行检测。清晨喂奶前抽取新生儿静脉血 1 ml 送检。

2.2.2. 诊断标准

血清总 25(OH)D ≥ 75 nmol/L 为维生素 D 充足; 50 nmol/L ≤ 25 (OH)D < 75 nmol/L 为维生素 D 不足; 25(OH)D < 50 nmol/L 为维生素 D 缺乏[1]。

2.3. 统计学方法

应用 SPSS17.0 统计软件。计数资料用例数和百分比表示,组间比较用 χ^2 检验。计量资料先进行描述性统计分析,符合正态分布资料以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;多组定量资料的比较采用单因素方差分析。二变量相关分析根据变量为正态分布或偏态分布用 Pearson 或 Spearman 相关

分析。P < 0.05 差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 总体情况

全部新生儿中共有 46 例早产儿, 其中 28~<33 周早产儿 14 例, 33~<37 周早产儿 32 例; 全部新生儿出生体质量 800 g~4400 g, 平均(2953.81 ± 809.25) g, 见表 1。

Table 1. General situation of neonates in different gestational ages

表 1. 不同胎龄新生儿的一般情况

组别	n	性别[n(%)]		胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	出生体质量 ($\bar{x} \pm s$, g)
		男	女		
28~<33 周	14	10 (71.4)	4 (28.6)	31.07 ± 1.76	1264.28 ± 254.84
33~<37 周	32	18 (56.3)	14 (43.8)	35.44 ± 1.80	2150.06 ± 270.54
37~<42 周	112	56 (50.0)	56 (50.0)	38.51 ± 1.30	3394.65 ± 394.82
合计	158	84 (53.2)	74 (46.8)	37.23 ± 2.70	2953.81 ± 809.25

3.2. 不同胎龄新生儿的血清 25(OH)D、钙、磷、ALP 水平分析

血清 25(OH)D、血钙在不同胎龄间差异有统计学意义(P < 0.05), 进一步两两分析发现, 28~<33 周组的新生儿血清 25(OH)D、血钙显著低于另外两组。血清 25(OH)D 缺乏率在不同胎龄间差异有统计学意义(P < 0.05), 28~<33 周组的新生儿血清 25(OH)D 缺乏率高达 57.16%, 明显高于另外两组[33~<37 周组(14.30%), 37~<42 周组(18.75%)], 差异有统计学意义(P < 0.05); 血磷、血碱性磷酸酶在不同胎龄间差异无统计学意义。不同组别新生儿血清 25(OH)D 水平普遍不足, 其中 28~<33 周组不足率 85.7%, 33~<37 周组不足率 87.5%, 37~<42 周组不足率 73.2%, 见表 2。

Table 2. Analysis of serum 25(OH)D, calcium, phosphorus and ALP levels in neonates of different gestational ages ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 不同胎龄新生儿的血清 25(OH)D、钙、磷、ALP 水平分析($\bar{x} \pm s$)

组别	n	25(OH)D (nmol/L)	钙(mmol/L)	磷(mmol/L)	ALP (U/L)	25(OH)D 缺乏[n(%)]
28~<33 周	14	46.57 ± 18.62	1.85 ± 0.26	2.21 ± 0.24	230.27 ± 93.14	8 (57.16)
33~<37 周	32	66.31 ± 19.53	2.19 ± 0.17	2.24 ± 0.49	236.01 ± 69.69	5 (14.30)
37~<42 周	112	66.61 ± 17.62	2.19 ± 0.27	2.19 ± 0.41	249.14 ± 69.67	21 (18.75)
F/ χ^2		7.76	11.42	0.22	0.73	28.13
P		0.01	0.00	0.79	0.48	0.00

3.3. 不同出生体质量新生儿的血清 25(OH)D、钙、磷、ALP 水平分析

结果表明, 血清 25(OH)D、血钙、碱性磷酸酶在不同出生体质量之间差异有统计学意义(P < 0.05), 进一步两两比较发现, VLBW 组的血清 25(OH)D、血钙、碱性磷酸酶显著低于其余三组, 差异有统计学意义(P < 0.05); 血清 25(OH)D 缺乏率在不同体重组之间差异有统计学意义(P < 0.05), VLBW 组新生儿血

清 25(OH)D 缺乏率高达 50%，明显高于其余三组[LBW 组(25.00%)，NBW 组(13.20%)，巨大儿组(25.00%)]，见表 3。不同出生体质量新生儿血清 25(OH)D 水平普遍不足，其中 VLBW 组不足率 83.3%，LBW 组不足率 89.2%，NBW 组不足率 74.5%，巨大儿组不足率 66.6%，见表 3。

Table 3. Analysis of serum 25(OH)D, calcium, phosphorus and ALP levels in neonates of different birth weight ($\bar{x} \pm s$)
表 3. 不同出生体质量新生儿的血清 25(OH)D、钙、磷、ALP 水平分析($\bar{x} \pm s$)

组别	n	25(OH)D (nmol/L)	钙(mmol/L)	磷(mmol/L)	ALP (U/L)	25(OH)D 缺乏[n(%)]
VLBW 组	12	46.40 ± 20.23	1.79 ± 0.24	2.17 ± 0.25	221.73 ± 98.44	6 (50.00)
LBW 组	28	63.61 ± 19.42	2.19 ± 0.19	2.30 ± 0.49	233.49 ± 69.51	7 (25.00)
NBW 组	106	67.41 ± 17.87	2.18 ± 0.27	2.17 ± 0.41	249.20 ± 69.42	14 (13.20)
巨大儿组	12	62.62 ± 16.00	2.21 ± 0.19	2.23 ± 0.41	255.48 ± 69.55	3 (25.00)
F/ χ^2		4.64	7.23	1.44	2.84	22.43
P		0.04	0.00	0.23	0.03	0.01

3.4. 新生儿体内 25(OH)D 与钙、磷、钙磷乘积、ALP 的关系分析

新生儿体内血清 25(OH)D 含量与血钙浓度呈线性正相关($r = 0.16$, $P = 0.04$)、与碱性磷酸酶含量呈线性负相关($r = -0.25$, $P = 0.001$)，体内 25(OH)D 含量越高，体内血钙水平也越高；另一角度，新生儿体内，25(OH)D 含量越低，ALP 的水平却越高，见表 4、图 1~4。

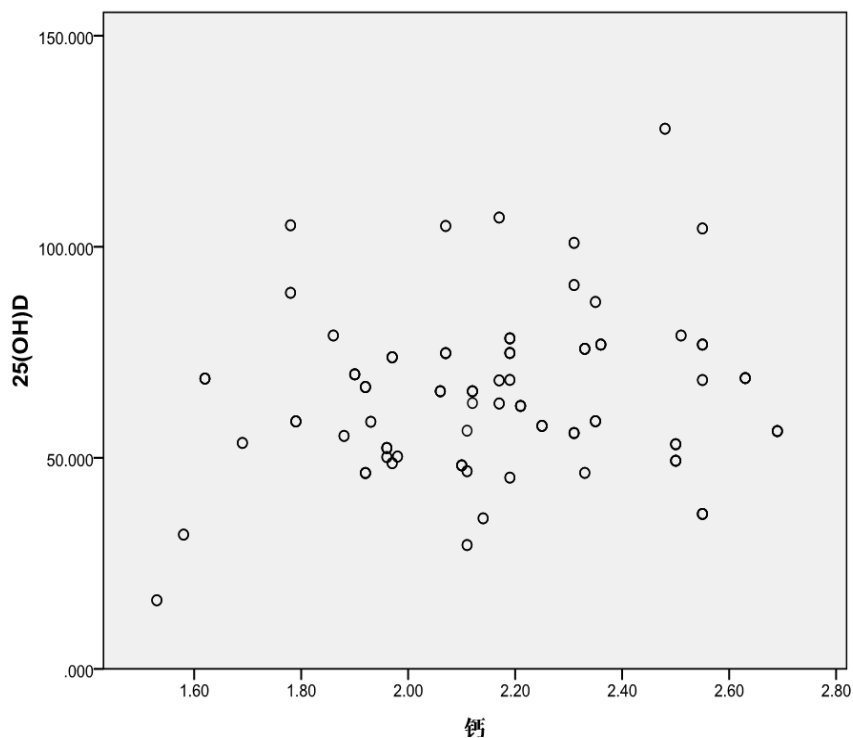


Figure 1. Scatter diagram of 25(OH)D with calcium
图 1. 25(OH)D 与钙的散点图

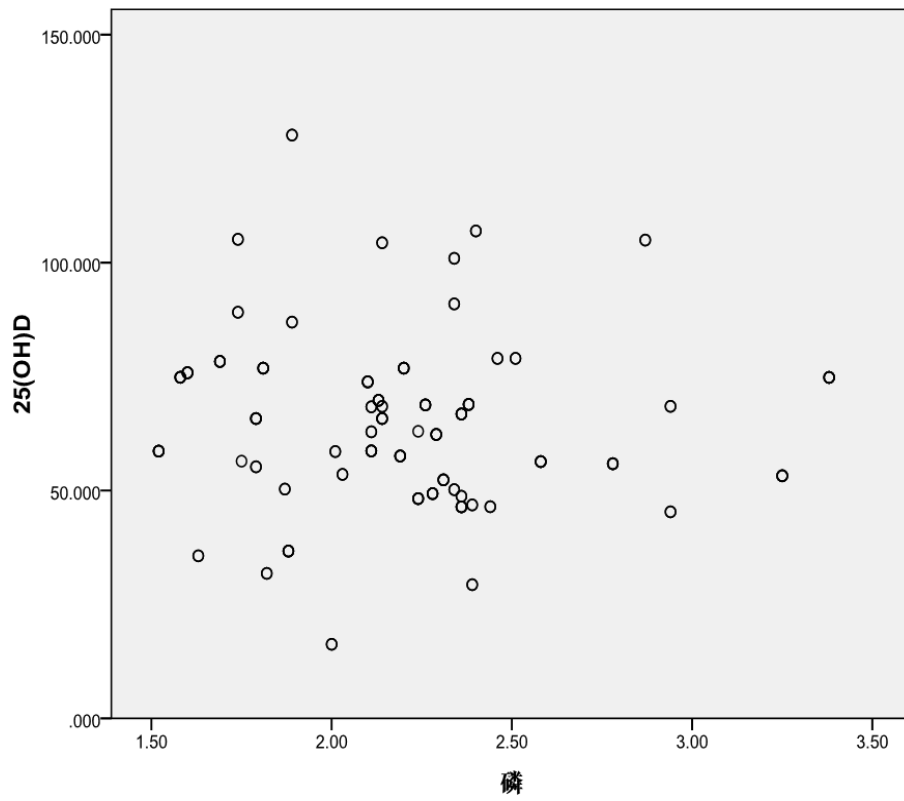


Figure 2. Scatter diagram of 25(OH)D with phosphorus
图 2. 25(OH)D 与磷的散点图

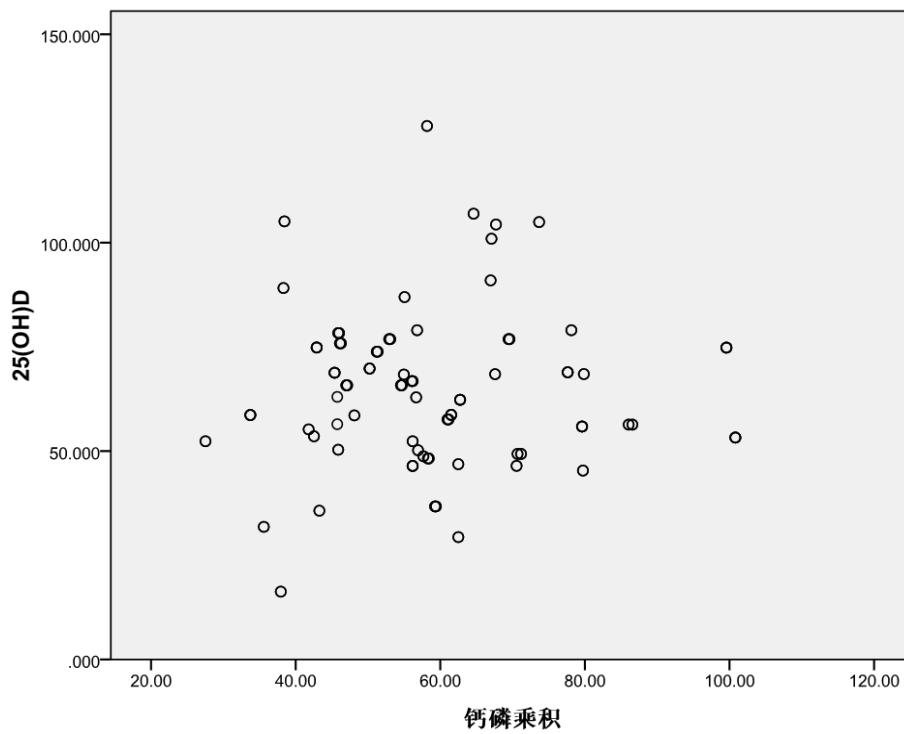


Figure 3. Scatter diagram of 25(OH)D with the calcium-phosphorus product
图 3. 25(OH)D 与钙磷乘积的散点图

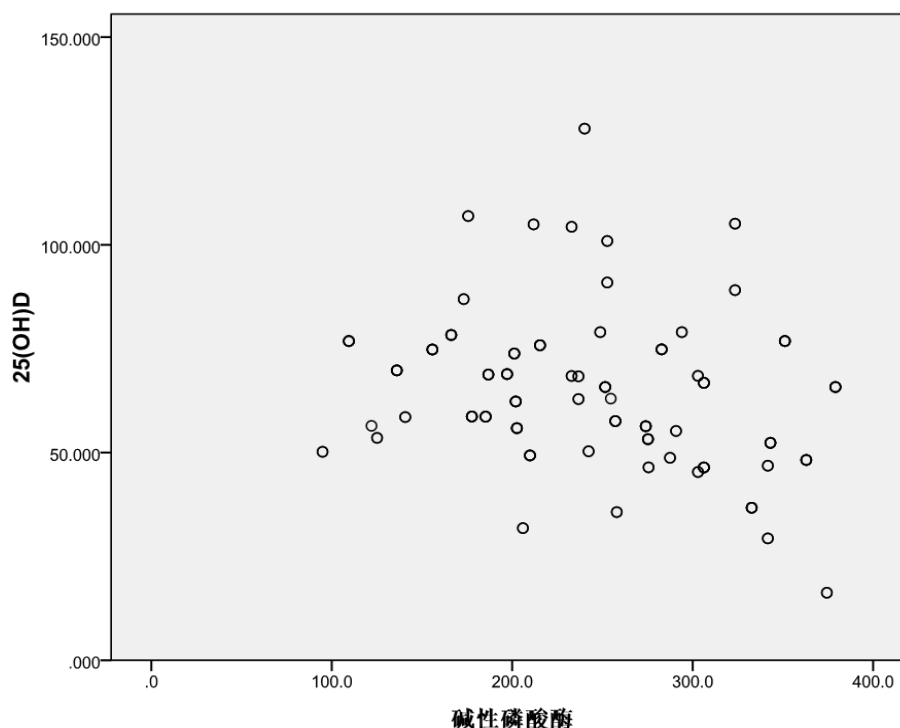


Figure 4. Scatter diagram of 25(OH)D with ALP
图 4. 25(OH)D 与 ALP 的散点图

Table 4. Correlation analysis of serum 25(OH)D with serum calcium, calcium-phosphorus product, and ALP
表 4. 血清 25(OH)D 与血钙、钙磷乘积及 ALP 相关性分析

变量	n	估计值	标准误	r	F	P
钙	104	10.93	5.39	0.16	4.10	0.04
磷	104	-2.77	3.63	-0.06	0.58	0.44
钙 × 磷	104	0.05	0.09	0.04	0.58	0.30
ALP	104	0.06	0.02	-0.25	10.56	0.001

4. 讨论

维生素 D 对新生儿及婴幼儿的健康起很重要的作用。在促进骨骼健康发育方面的作用已得到证实[2][3]。当维生素 D 缺乏或不足时，钙、磷经肠道吸收减少，血钙、血磷降低引起甲状旁腺素(PTH)分泌增加，加速旧骨吸收，释放钙、磷到细胞外液，以维持血浆钙的正常水平；同时刺激肾脏 1α -羟化酶活性以促进 $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ 的合成，增加肾小管对钙的重吸收，而抑制对磷的重吸收，使得磷经肾脏被大量排出，血磷降低，钙磷乘积降低，骨样组织钙化过程发生障碍，成骨细胞代偿性增生，在干骺端造成骨样组织堆积，形成“串珠”及“手足镯”样改变。骨膜下骨样组织不能钙化，骨质疏松、软化，长骨负重后发生骨骼弯曲；颅骨骨样组织堆积、软化，形成方颅。近年来发现维生素 D 也可能与其他健康状况有关。例如，在儿童早期补充维生素 D 可以降低 1 型糖尿病和流感的风险[4][5]。尽管维生素 D 在健康方面发挥了积极作用，但它在人体中含量普遍不足[6]。本研究发现，早产儿，尤其是 28~<33 周的早产儿血清 25(OH)D、血钙水平显著偏低，血清 25(OH)D 缺乏率达 57.16%，不足率高达 85.7%，这与巴西 Milene 等[7]的研究一致，其研究还发现，小于 32 周早产儿孕母体内血清 25(OH)D 水平明显低于足月儿母体内

血清 25(OH)D 水平, 因此考虑母亲体内 25(OH)D 水平影响新生儿体内 25(OH)D 的水平。Roth 等[8] [9] 研究认为, 宫内生长受限的胎儿或宫外生长迟缓的婴儿普遍存在维生素 D 缺乏, 母亲在怀孕中期至分娩前或哺乳期六个月内补充维生素 D 无肝肾功能损害, 孕期可接受的上限剂量为 4000 IU/天, 因此, 建议怀孕中期开始补充维生素 D。但是, 没有证据证明孕期维生素 D 缺乏会对婴儿产生直接不良后果, 因此, 孕期及哺乳期对维生素 D 的需求量具有不确定性, 医学研究所推荐的膳食补充剂量[10] (4200 IU/周)足以改善母体维生素 D 缺乏症, 而不会导致维生素 D 过量。

本研究发现, 新生儿体内 25(OH)D 含量与出生体质量有关, VLBW 组的血清 25(OH)D 显著低于其余三组($P < 0.05$), 血钙也显著低于其余三组($P < 0.05$); 且 VLBW 组新生儿血清 25(OH)D 缺乏率高达 50%, 不足率 83.3%, 这与 Munshi [11]等的研究一致。Munshi 等对 186 名极低出生体重儿(VLBW)和 115 名超低出生体重儿(ELBW)进行研究, 根据美国儿科学会(AAP)推荐剂量, 给早产儿口服维生素 D₃ 400 IU/d 补充治疗, 在 4、8 和 12 周龄或出院前检查血清 25(OH)D 水平, 发现大约 80%的 VLBW 婴儿和 ELBW 婴儿在 4 周龄时 25(OH)D 水平仍不足, VLBW 婴儿在 8 周龄和 12 周龄时其 25(OH)D 水平显著增加, 而 ELBW 婴儿其 25(OH)D 水平直至 12 周龄时才明显增加, 并且无一例出现肝肾功能异常。提示及早补充维生素 D 有助于改善 VLBW 和 ELBW 婴儿 25(OH)D 水平, 同时也证实 AAP 建议是安全的。

本研究还分别将 25(OH)D 与钙、磷、钙磷乘积、ALP 进行了相关性分析, 结果发现, 新生儿体内 25(OH)D 含量越高, 体内血钙水平也较高。另外一个角度, 新生儿体内 25(OH)D 含量越低, ALP 的水平却越高。

新生儿以及生命早期的生存质量对患儿一生的健康及生活质量都具有相当大的价值和意义。随着新生儿救治技术的提高, 新生儿存活率已大大改善, 如何提高新生儿的存活质量也渐渐成为关注焦点。本研究已对新生儿骨代谢及骨健康做了很有价值的工作, 我们还将在此基础上进行进一步研究, 为提高我国儿童的健康水平提供更好的研究成果。

同意书

该试验经过伦理委员会批准, 并签署知情同意书。

参考文献

- [1] Shin, Y.H., Shin, H.J. and Lee, Y.J. (2013) Vitamin D Status and Childhood Health. *Korean Journal of Pediatrics*, **56**, 417-423. <https://doi.org/10.3345/kjp.2013.56.10.417>
- [2] Hossein-Nezhad, A. and Holick, M.F. (2012) Optimize Dietary Intake of Vitamin D: An Epigenetic Perspective. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, **15**, 567-579. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283594978>
- [3] Holick, M.F. (2012) The D-Lightful Vitamin D for Child Health. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **36**, 9S-19S. <https://doi.org/10.1177/0148607111430189>
- [4] Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., et al. (2011) Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, 1911-1130. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [5] Urashima, M., Segawa, T., Okazaki, M., et al. (2010) Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza A in Schoolchildren. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **91**, 1255-1260. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.29094>
- [6] Holick, M.F. (2012) Vitamin D: Extraskelletal Health. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **38**, 141-160. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.03.013>
- [7] Kassai, M.S., Cafeo, F.R., Affonso-Kaufman, F.A., et al. (2018) Vitamin D Plasma Concentrations in Pregnant Women and Their Preterm Newborns. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **18**, 412. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2045-1>
- [8] Roth, D.E., Morris, S.K., Zlotkin, S., et al. (2018) Vitamin D Supplementation in Pregnancy and Lactation and Infant Growth. *New England Journal of Medicine*, **379**, 535-546. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800927>

- [9] Litonjua, A.A., Carey, V.J., Laranjo, N., *et al.* (2016) Effect of Prenatal Supplementation with Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years: The VDAART Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **315**, 362-370. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.18589>
- [10] Ross, A.C., Taylor, C.L., Yaktine, A.L., *et al.* (2011) Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. The National Academies Press, Washington DC.
- [11] Munshi, U.K., Graziano, P.D., Meunier, K., *et al.* (2018) Serum 25 Hydroxy Vitamin D Levels in Very Low Birth Weight Infants Receiving Oral Vitamin D Supplementation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **66**, 676-679. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001831>