

极早产儿维生素D水平动态监测及其对肺部疾病的影响

杨丽娟

青岛大学, 山东 青岛
Email: 568847884@qq.com

收稿日期: 2021年6月12日; 录用日期: 2021年7月1日; 发布日期: 2021年7月20日

摘要

目的: 动态监测极早产儿维生素D水平并探讨其对极早产儿肺部疾病的影响。方法: 选取2019年6月~2020年12月期间于青岛大学附属医院NICU住院、并经得家长的知情同意的胎龄 < 32周的极早产儿共126例, 极早产儿在喂养耐受后均给予维生素AD (维生素D 500 IU, 维生素A 1500 IU)每日1粒, 及维生素D3 400 IU。生后24 h及生后1月、2月分别测血清25-(OH)D水平。根据血清25-(OH)D水平, 收集极早产儿住院期间临床资料。进行统计学处理。结果: (1) 极早产儿间胎龄、胎龄分组、出生时的体重和体重分组等一般资料比较, 组间差异均无统计学的意义($P > 0.05$)。 (2) 维生素D水平与肺部疾病: 出生时各组间的呼吸窘迫综合征 (respiratory distress syndrome, RDS)、支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD)发生率比较, 结果示差异有统计学意义($P < 0.05$), 维生素D严重缺乏组发生率最高。生后2月龄时维生素D严重缺乏组的BPD比例明显增加, 组间比较差异有统计学的意义($P < 0.05$)。 (3) 出生时维生素D水平缺乏率达92.86%, 2月龄时缺乏率为53.17%。对126例极早产儿补充900 IU维生素D后, 不同月龄间进行统计学分析示: 三组间分别在1月龄、2月龄维生素D水平比较, 结果示差异有统计学的意义($P < 0.05$)。结论: (1) 极早产儿出生时维生素D缺乏增加RDS、BPD的风险, 2月龄时维生素D缺乏增加BPD的风险。 (2) 极早产儿出生补充维生素D后, 在1月龄、2月龄测得维生素D有所提高。针对早产儿不同的维生素D基础水平需要个体化补充。

关键词

极早产儿, 维生素D, 肺部疾病

Dynamic Monitoring of Vitamin D Levels in Extremely Premature Infants and Its Effect on Pulmonary Diseases

Lijuan Yang

Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: 568847884@qq.com

Received: Jun. 12th, 2021; accepted: Jul. 1st, 2021; published: Jul. 20th, 2021

Abstract

Objective: To dynamically monitor the vitamin D level of very preterm infants and to explore its effect on lung diseases of very preterm infants. **Method:** A total of 126 very preterm infants with gestational age less than 32 weeks admitted to NICU of Affiliated Hospital of Qingdao University from June 2019 to December 2020 were selected. After feeding tolerance, all the very preterm infants were given vitamin AD (vitamin D 500 IU, vitamin A 1500 IU), 1 capsule per day, and vitamin D3 400 IU. Serum 25-(OH)D levels were measured 24 hours after birth, 1 month and 2 months after birth. According to the level of serum 25-(OH)D, clinical data of very preterm infants during hospitalization were collected. Statistical analysis was performed. **Results:** (1) There were no significant differences in gestational age, gestational age group, birth weight, weight group and other general data among very preterm infants ($P > 0.05$). (2) Vitamin D level and lung disease: there were significant differences in the incidence of respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia among the groups at birth ($P < 0.05$), and the incidence of severe vitamin D deficiency group was the highest. The proportion of BPD in severe vitamin D deficiency group was significantly increased at 2 months after birth, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (3) The vitamin D deficiency rate was 92.86% at birth and 53.17% at 2 months old (or discharged). 126 cases of very preterm infants were given 900 IU vitamin D, the results showed that there were significant differences in vitamin D levels among the three groups at 1 month and 2 months ($P < 0.05$). **Conclusion:** (1) Vitamin D deficiency at birth increases risk of RDS, BPD, in very premature infants, and vitamin D deficiency at 2 months of age increases BPD's risk. (2) Very preterm infants were given vitamin D after birth, and vitamin D was increased at 1 month and 2 months old. Different levels of vitamin D in preterm infants need individualized supplement.

Keywords

Very Premature Infants, Vitamin D, Lung 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

RDS 和 BPD 是早产儿的主要肺部并发症。在极早产儿中, RDS 仍然是一种严重的危及生命的呼吸道疾病。相当一部分早产儿可能伴有 BPD。BPD 是在炎症反应的基础上导致的肺泡及肺血管发育受损的慢性疾病, 其发病机制复杂, 多种原因导致肺损伤后的异常修复, 往往导致长期住院, 生长发育延迟, 神经落后, 肺功能异常等, 严重影响早产儿的远期预后。维生素 D 是一种脂溶性类固醇生物衍生物, 除对骨质矿化的重要作用外, 还参与调节多种免疫细胞的生长和分化, 抑制免疫调节和抗炎反应[1]。动物和实验研究表明, 维生素 D 对成纤维细胞增殖、表面活性剂合成、肺泡 II 型上皮细胞和肺泡化具有显著

的积极作用。有研究认为早产儿维生素 D 缺乏与 RDS、BPD 和败血症的发生率增加可能相关[2]，但也有研究显示，不同维生素 D 水平对 BPD 等肺部疾病无明显影响。目前早产儿添加维生素 D 的剂量不统一。美国儿科学会 2008 年指南认为，生后数日的新生婴儿即需要添加维生素 D 400 IU/d [3]，欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学会建议早产儿每天摄入 800~1000 IU/d [4]。本研究动态监测极早产儿维生素 D 水平，并探讨维生素 D 对极早产儿肺部疾病的影响。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

选取 2019 年 6 月~2020 年 12 月期间于青岛大学附属医院 NICU 住院符合标准的单胎极早产儿(胎龄 < 32 周) 126 例为研究对象。纳入研究的患儿家属对此知情同意，并取得青岛大学附属医院伦理委员会批准。

2.2. 排除标准

出生后 24 h 内放弃治疗，先天畸形、遗传性代谢性疾病等，未进行 25-(OH)D 检测。

2.3. 判定标准

出生胎龄 < 32 周，出生 2 h 内于 NICU 住院，住院时间 1 月以上，住院资料完整。

3. 方法

3.1. 资料采集

所有符合条件的极早产儿生后 24 小时内测定血清 25-(OH)D、ALP、血 P、血 Ca 水平，极早产儿在喂养耐受后均给予维生素 AD (维生素 D 500 IU，维生素 A 1500 IU)每日 1 粒及维生素 D3 400 IU，分别于生后 1 月龄、2 月龄时复查。所有极早产儿喂养首选母乳，母乳强化剂为统一品牌，维生素 D 含量为 150 IU/100ml (全量强化)，75 IU/100ml (半量强化)，无法提供母乳者选用医院统一规定的早产儿配方奶，极早产儿的 PN 参照 2013 年的中国新生儿营养支持临床应用指南[5]，脂溶性维生素中维生素 D 含量为 400 IU/10ml (1 支)。收集患儿住院期间 PN 持续时间、呼吸支持(机械通气、无创通气、吸氧)时间、咖啡因使用时间，RDS、早期肺动脉高压、BPD、PDA 等临床资料。

3.2. 分组

根据血清 25-(OH)D 水平，将极早产儿分为四组。维生素 D 严重缺乏组：血清 25-(OH)D < 10 ng/ml；缺乏组：血清 25-(OH)D $\geq 10 \sim < 20$ ng/ml；不足组：血清 25-(OH)D $\geq 20 \sim \leq 30$ ng/ml；适宜组：血清 25(OH) > 30 ng/ml。因该 126 例极早产儿出生时维生素 D 水平无达到 30 ng/ml 者，所以出生时分组分为维生素 D 严重缺乏组、缺乏组和不足组。

3.3. 相关诊断标准

RDS：指呼吸的室内空气时患儿血氧分压(PaO_2) < 50 mmHg (6.6 kPa)，存在中央性紫绀，需吸氧才可维持 $\text{PaO}_2 > 50$ mmHg (6.6 kPa)，并伴有典型胸部 X 线表现[6]。

BPD：胎龄 < 32 周并具有持续性实质性肺疾病(影像学确诊为肺实质病变)的早产儿在矫正胎龄 36 周时连续 3 天内仍有赖氧现象[7]。

BPD 严重程度取决于确诊时连续 3 天维持动脉氧饱和度在 91%~95%之间所需 FiO_2 范围/氧气水平/氧浓度等指标，具体见表 1。

Table 1. Diagnostic and grading criteria of bronchopulmonary dysplasia**表 1.** 支气管肺发育不良诊断及分度标准

分级	有创 IPPV	NCPAP/NIPPV/ 鼻导管流量 3 L/min	鼻导管流量 < 3 L/min	面罩吸氧	鼻导管流量 < 1 L/min
I	-	21	22~29	22~29	22~70
II	21	22~29	≥30	≥30	>70
III	>21	≥30			
III (A)	出生后 14 天至 36 周死亡, 原因是持续的肺实质性疾病和呼吸衰竭, 而不能归因于其他新生儿疾病(如坏死性小肠结肠炎、脑室出血、败血症等)				

IPPV, 间歇正压通气; NCPAP, 经鼻持续气道正压; NIPPV, 无创正压通气。

无创通气指征: 出生后出现三凹征、呼吸困难; 动脉血氧分压 < 50 mmHg 或经皮监测氧饱和度 < 90%, 需要吸氧; 呼吸暂停。

机械通气指征: 频繁呼吸暂停, 经药物治疗及无创通气干预无效; 吸氧浓度 > 60%, 动脉血氧分压 < 50 mmHg 或经皮监测氧饱和度 < 85% (除外紫绀型先天性心脏病); 动脉血二氧化碳分压 > 60 mmHg, 伴 PH < 7.20。

早期肺动脉高压: 生后 3~5 天测得, 标准: 三尖瓣喷射速度下的肺动脉收缩压 > 35 mmHg, 则诊断为早期肺动脉高压[8]。超声心动图由超声科经验丰富的超声科医生完成。

3.4. 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件分析处理数据分析, 计量的资料首先进行正态性检验, 符合正态分布的用均数 ± 标准差来表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组均数间的比较采用单因素方差分析; 不符合正态分布的用中位数 M(P25, P75)表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用构成比(%)描述, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法, 相关性分析采用 Spearman 相关分析。结果以 $P < 0.05$ 差异有统计学的意义。

4. 结果

4.1. 极早产儿的一般资料分析

本研究符合标准的单胎极早产儿共 126 例。其中男 65 例(51.59%), 女 61 例(48.41%); 胎龄为 26~31⁺⁶ 周, 胎龄平均(29.75 ± 1.52)周, 其中胎龄 < 28 周 19 例, 28~29⁺⁶ 周 37 例, 30~31⁺⁶ 周 70 例; 出生体重平均(1221.58 ± 302.49) g, 其中 < 1000 g 39 例, 1000 g~1499 g 65 例, 1500 g~1999 g 20 例, > 2000 g 2 例; 剖宫产 101 例(80.16%), 顺产 25 例(19.84%)。维生素 D 严重缺乏组、缺乏组、不足组间的性别、生产方式、头围身长、出生体重、胎龄无显著差别($P > 0.05$)具体见表 2。

Table 2. Comparison of general data of very preterm infants**表 2.** 极早产儿一般资料比较

维生素 D 营养状况	N	严重缺乏组	缺乏组	不足组	F/ χ^2	P
例数(例)	126	69	48	9		
性别	126				0.141	1.000*
男	65	35 (53.85)	25 (38.46)	5 (7.69)		
女	61	34 (55.74)	23 (37.70)	4 (6.56)		

Continued

胎龄(周) ^a	126	29.65 ± 1.52	29.91 ± 1.56	29.66 ± 1.31	0.458	0.634
<28 周	19	11 (57.90)	7 (36.84)	1 (5.26)	4.600	0.320*
28~29 ⁺⁶ 周	37	20 (54.06)	12 (32.43)	5 (13.51)		
30~31 ⁺⁶ 周	70	38 (54.29)	29 (41.42)	3 (4.29)		
出生体重 ^a	126	1140.58 ± 257.304	1315.19 ± 339.550	1343.33 ± 252.438	0.405	0.078
<1000 g	39	28 (71.79)	11 (28.21)	0	7.113	0.270*
1000 g~1499 g	65	36 (55.39)	23 (35.38)	6 (9.23)		
1500 g~1999 g	20	5 (25.00)	12 (60.00)	3 (15.00)		
>2000 g	2	0	2 (100.00)	0		
头围(cm) ^a	126	26.44 ± 2.04	27.52 ± 2.35	27.56 ± 2.01	1.909	0.163
身长(cm) ^a	126	36.12 ± 2.91	37.67 ± 3.11	37.78 ± 1.99	1.446	0.174
分娩方式						
顺产	25	10 (40.00)	13 (52.00)	2 (8.00)	2.995	0.226*
剖宫产	101	59 (58.42)	35 (34.65)	7 (6.93)		

注: a 表示 $x \pm s$ 描述, 统计量为 F, 其余以 n (%) 描述, 统计量为 χ^2 ; * 表示 Fisher 精确检验所得 P 值。

4.2. 极早产儿维生素 D 水平与肺部疾病关系

出生时维生素 D 水平与肺部疾病: RDS 总发生率为 95.24%, BPD 总发生率为 46.80%, 出生时各组间 RDS、BPD 发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 维生素 D 严重缺乏组发生率最高。1 分钟 Apgar、5 分钟 Apgar 评分、咖啡因使用时间、无创通气的时间、机械通气的比率、早期肺高压、总用氧的时间、PDA 和住院总时间组间比较, 结果示差异无统计学的意义($P > 0.05$)具体见表 3。

Table 3. Relationship between different vitamin D levels and lung diseases in very preterm infants at birth

表 3. 出生时极早产儿不同维生素 D 水平与肺部疾病关系

例数(例)	总数 N = 126	严重缺乏组 69	缺乏组 48	不足组 9	F/ χ^2	P
RDS (n, %)	120 (95.24)	68 (98.55)	45 (93.75)	7 (77.78)	6.528	0.027*
BPD (n, %)	59 (46.8)	39 (56.52)	18 (37.50)	2 (22.22)	6.307	0.039*
机械通气(n, %)	20 (15.87)	12 (17.39)	7 (14.58)	1 (11.11)	0.242	0.927*
无创通气时间(d)		23.12 ± 19.28	19.71 ± 19.68	12.33 ± 14.21	1.451	0.238
总用氧时间(d)		38.83 ± 29.45	35.90 ± 34.10	24.56 ± 22.88	0.872	0.421
早期肺动脉高压(n, %)	19 (15.08)	13 (18.84)	5 (10.42)	1 (11.11)	1.537	0.496*
咖啡因使用时间 ^a		34.74 ± 15.59	31.35 ± 18.51	28.00 ± 12.37	1.024	0.362
1 分钟 apger 评分 ^a	126	6.91 ± 2.17	7.10 ± 2.42	7.88 ± 1.05	0.787	0.458
5 分钟 apger 评分 ^a	126	8.21 ± 1.81	8.39 ± 1.79	9.56 ± 0.53	2.326	0.102
PDA (n, %)	54 (42.86)	35 (50.72)	16 (33.33)	3 (33.33)	3.796	0.164*
住院时间(d)		65.99 ± 21.46	60.08 ± 24.35	49.33 ± 13.15	2.720	0.070

注: a 表示 $x \pm s$ 描述, 统计量为 F, 其余以 n (%) 描述, 统计量为 χ^2 ; * 表示 Fisher 精确检验所得 P 值。RDS: 呼吸窘迫综合征, BPD: 支气管肺发育不良, PDA: 动脉导管未闭。

Spearman 相关分析显示,不同维生素 D 水平与 BPD 的严重程度无明显相关性($r_s = 0.005, P = 0.971$),具体见表 4。

生后 2 月龄时维生素 D 水平与 BPD: 维生素 D 严重缺乏组的 BPD 比例明显增加,组间比较结果显示,差异有统计学的意义($P < 0.05$)。1 月龄时、2 月龄时不同维生素 D 分组在咖啡因使用时间、无创通气所用的时间和总用氧的时间组间比较,结果显示差异无统计学的意义($P > 0.05$)。具体见表 5、表 6。

Table 4. Correlation between different vitamin D levels and severity of BPD in very preterm infants at birth

表 4. 出生时极早产儿不同维生素 D 水平与 BPD 严重程度的相关性

BPD 分度	N	严重缺乏组	缺乏组	不足组
轻度(n, %)	33 (55.93)	22 (66.67)	10 (30.30)	1 (3.03)
中度(n, %)	25 (42.37)	16 (64.00)	8 (32.00)	1 (4.00)
重度(n, %)	1 (1.70)	1 (100.00)	0	0

注: $r_s = 0.005, P = 0.971$, BPD: 支气管肺发育不良。

Table 5. Comparison of BPD in very preterm infants with different vitamin D levels at 1 month of age

表 5. 1 月龄时极早产儿不同维生素 D 水平的 BPD 情况比较

例数(例)	总数 N = 126	严重缺乏组 25	缺乏组 79	不足组 22	适宜组 0	F/ χ^2	P
BPD (n, %)	59 (46.8)	11 (44.00)	39 (49.37)	10 (45.45)	0	0.269	0.874*
机械通气时间(n, %)	20 (15.87)	4 (16.00)	13 (16.46)	3 (13.64)	0	0.120	1.000*
无创通气时间		15.48 ± 9.81	17.06 ± 11.03	13.64 ± 9.99	0	0.956	0.387
总用氧时间		20.84 ± 10.51	20.77 ± 11.37	20.95 ± 11.41	0	0.002	0.998
咖啡因使用时间		25.28 ± 5.90	244.72 ± 8.27	25.09 ± 8.58	0	0.055	0.946

*表示 Fisher 精确检验所得 P 值。BPD: 支气管肺发育不良。

Table 6. Comparison of BPD in very preterm infants with different vitamin D levels at 2 months of age

表 6. 2 月龄时极早产儿不同维生素 D 水平的 BPD 情况比较

例数(例)	总数 N = 126	严重缺乏组 4	缺乏组 63	不足组 41	适宜组 18	F/ χ^2	P
BPD (n, %)	59 (46.8)	4 (100)	34 (53.97)	15 (36.59)	6 (33.33)	8.490	0.029*
机械通气时间	20 (15.87)	1 (25.00)	12 (19.05)	5 (12.20)	2 (11.11)	1.721	0.633*
无创通气时间		37.5 ± 10.60	21.43 ± 16.69	18.37 ± 18.89	17.11 ± 17.05	1.766	0.157
总用氧时间		50.75 ± 8.06	33.68 ± 21.44	26.95 ± 21.78	28.89 ± 22.74	1.981	0.120
咖啡因使用时间		43.00 ± 15.56	33.96 ± 14.93	29.31 ± 15.76	32.00 ± 16.11	1.402	0.245

*表示 Fisher 精确检验所得 P 值。BPD: 支气管肺发育不良。

4.3. 极早产儿维生素 D 水平动态监测

出生时维生素 D 水平缺乏率达 92.86%, 2 月龄维生素 D 缺乏率为 53.17%。严重缺乏组出生时平均水平为 7.13 ± 1.73 ng/ml, 1 月龄平均水平为 11.39 ± 3.30 ng/ml, 2 月龄平均水平为 16.07 ± 4.03 ng/ml; 缺乏组出生时平均水平为 13.42 ± 2.49 ng/ml, 1 月龄平均水平为 17.65 ± 3.34 ng/ml, 2 月龄平均水平为 25.99 ± 5.42 ng/ml; 不足组出生时平均水平为 21.79 ± 2.09 ng/ml, 1 月龄平均水平为 17.65 ± 3.34 ng/ml, 2 月龄

平均水平为 34.03 ± 3.74 ng/ml, 无适宜组。对 126 例极早产儿补充 900 IU 维生素 D 后, 不同月龄间进行统计学分析示: 三组间分别在 1 月龄、2 月龄维生素 D 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。母乳喂养、母乳 + 强化剂喂养、早产儿配方奶喂养比例分别为 28.57%、44.44%、26.99%; 维生素 AD 平均添加时间分别为 14.40 ± 6.60 d, 13.62 ± 6.88 d, 12.33 ± 3.93 d, 维生素 D 平均添加时间为 10.95 ± 5.76 d, 11.14 ± 6.37 d, 8.44 ± 3.28 d。三组间的喂养方式、肠外喂养时间、维生素 AD、维生素 D 添加时间无统计学意义($P > 0.05$)。具体见表 7、表 8。

Table 7. Vitamin D levels in different months

表 7. 不同月龄维生素 D 水平

25-(OH)D 水平	出生时	1 月龄	2 月龄	F/ χ^2	P
严重缺乏组	7.13 ± 1.73	11.39 ± 3.30	16.07 ± 4.03	125.724	<0.001
缺乏组	13.42 ± 2.49	17.65 ± 3.34	25.99 ± 5.42	137.207	<0.001
不足组	21.79 ± 2.09	26.96 ± 2.77	34.03 ± 3.74	40.957	<0.001

Table 8. Feeding of very preterm infants

表 8. 极早产儿喂养情况

例数	例数 N (126)	严重缺乏组 N (69)	缺乏组 N (48)	不足组 N (9)	F/ χ^2	P
肠外喂养时间(d)	126	27.30 ± 11.99	23.89 ± 11.67	19.33 ± 5.79	2.870	0.109
喂养方式					3.992	0.408*
母乳(n, %)	36 (28.57)	22 (61.11)	12 (33.33)	2 (5.56)		
母乳 + 强化剂(n, %)	56 (44.44)	33 (58.93)	20 (35.71)	3 (5.36)		
早产儿配方奶(n, %)	34 (26.99)	14 (41.18)	16 (47.06)	4 (11.76)		
添加维生素 D3 时间(d)	126	14.40 ± 6.60	13.62 ± 6.88	12.33 ± 3.93	0.497	0.609
添加维生素 AD 时间(d)	126	10.95 ± 5.76	11.14 ± 6.37	8.44 ± 3.28	0.826	0.440
生后 2 月龄 ALP (U/L)	383.92 ± 168.86	405.62 ± 194.21	356.53 ± 124.71	363.53 ± 156.68	1.272	0.284
生后 2 月龄血 Ca (mmol/L)	2.35 ± 0.12	2.35 ± 0.11	2.36 ± 0.14	2.37 ± 0.09	0.313	0.732
生后 2 月龄血 P (mmol/L)	2.02 ± 0.35	1.98 ± 0.40	2.05 ± 0.27	2.14 ± 0.12	1.114	0.331

*表示 Fisher 精确检验所得 P 值。ALP: 碱性磷酸酶, Ca: 钙, P: 磷。

5. 讨论

在过去的几十年里, 围产期医学的进步对极早产儿的预后有了极大的改善, 其中胎龄 < 32 周的早产儿存活率的增加最为显著[9]。在新生儿重症监护室中, 肺部的疾病是早产儿最常见的问题。RDS 和 BPD 是早产儿的主要肺部并发症。有研究人员认为, 维生素 D 在间充质细胞和肺泡 II 型上皮细胞之间的相互作用中发挥作用, 并参与胎儿肺的成熟, 肺泡 II 型上皮细胞表达维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR), 参与肺的表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)的合成和分泌等[10]。早产儿出生后很大一部分维生素 D 缺乏, 本研究结果显示, 极早产儿刚出生时的维生素 D 缺乏率为 92.86%, 并发现维生素 D 缺乏导致早期肺部疾病风险增加。

5.1. 维生素 D 缺乏与极早产儿肺部并发症

维生素 D 与 RDS: 我们的研究显示, 维生素 D 缺乏与 RDS 发生率密切相关, 这与既往相关研究一致。Adham 等人[11]对胎龄为 34 周的 65 例早产儿(40 例 RDS 和 25 例无 RDS)生后 24 h 内的血清 25-(OH)D 进行测定, 并进行比较。结果显示: RDS 组新生儿的平均血清 25-(OH)D 水平明显低于对照组(10.6 ng/dl vs 13.9 ng/dl, $P = 0.028$)。Logistic 回归分析显示, 生后 24 h 内血清 25-(OH)D 水平低是 RDS 的独立危险因素。另外, Xuefei Zhang 等人[12]在 2020 年对 93 名极早产儿(胎龄 < 32 周)研究维生素 D 水平与肺部疾病的关系, 研究显示: 三组极早产儿 RDS 发生率差异有统计学意义(43.6% VS 35.9% VS 20.5%, $p = 0.029$), 严重缺乏组 RDS 发生率最高。

维生素 D 代谢的活性形式是 1,25-二羟维生素 D₃ (1,25-Dihydroxyvitamin D₃, 1,25-(OH)₂D₃), 其促进肺泡 II 型上皮细胞合成、分化, 并促进成纤维细胞的分化[13]。VDR 介导了 1,25-(OH)₂D₃ 的生物活性。目前报道的已知的, 有 3000 多个基因含有维生素 D 反应元件, 其中大部分与肺的分化、发育有关[14]。Ustun 等人[15]报道 VDR-Taql-CT 基因型和 CC 基因型与呼吸窘迫综合征的风险增加有关。Zosky [16]等人和 Mandel [17]等人都报道了维生素 D 的缺乏与啮齿类动物出生时的肺发育和成熟有关。

维生素 D 与早期肺动脉高压: 出生后肺循环血流动力学发生改变, 出生后数小时内肺血流量增加 10 倍, 肺动脉压力从全身水平下降至全身血压的 50%以下[18]。早产儿由于肺泡、肺血管等发育不成熟, 各种原因导致胎儿 - 新生儿循环转换延迟, 容易造成肺动脉高压。有关维生素 D 与早产儿早期肺高压的临床研究未见报道。有动物实验研究显示: 孕鼠注射内毒素后, 致使生后幼鼠肺血管生长受损, 出生时增加了肺动脉高压的风险, 而通过产前补充维生素 D, 可降低肺动脉高压的风险[17]。产前内毒素可通过下调肺部 VDR, 干扰肺的维生素 D 的代谢, 影响肺血管形成, 致生后肺发育受损。我们的研究显示, 三组之间的生后早期肺动脉高压比较无统计学意义($P > 0.05$), 目前关于维生素 D 水平对早期肺动脉压力的影响的临床研究尚少, 需要更多、更大的研究进一步论证维生素 D 与早期肺动脉压力之间的关系。

维生素 D 与 BPD: 早产儿肺发育包括五个阶段: 胚胎期(4~7 周); 假腺管期(7~17 周); 小管期(17~26 周); 囊形期(27~36 周)和肺泡期(36 周~2 岁) [19]。早产儿由于肺发育不成熟, 产前或生后各种不利因素引起的炎症反应导致肺损伤, 肺泡发育延迟, 肺间质纤维化, 长期赖氧, 长期依赖呼吸机, 延长住院时间。BPD 发病机制复杂, 常常是多种因素共同介导肺损伤。动物模型研究发现, 相较于维生素 D 充足的小鼠, 宫内维生素 D 水平越低的小鼠, 2 周龄时的肺的容量越小、气道的阻力越高[16]。另外一项测定幼鼠血清 25-(OH)D 水平和肺功能的研究, 结果发现, 孕期鼠补充维生素 D 不仅促进肺成熟, 还能改变气道的收缩功能, 从而降低新出生幼鼠的气道对乙酰胆碱的敏感性[20]。动物实验及临床相关研究维生素 D 与 BPD 的相互关联性尚不一致。1,25-二羟维生素 D [1,25-Dihydroxyvitamin D, 1,25-(OH)₂D]可通过促进肺发育、降低气道敏感性及抑制炎症因子活化等多个途径降低 BPD 发生[21]。在欧洲, 胎龄 < 30 周早产儿的 BPD 患病率在 30%以上[22]。Yang Yang 等人[23]研究发现, 出生胎龄 ≤ 30 周的 BPD 与非 BPD 组的维生素 D 水平分别为: 33.20 ± 16.51 vs 39.21 ± 16.65 nmol/l, 差别有显著意义($P < 0.05$)。另外, Cetinkaya 等人[24]报道, 通过单变量分析, 土耳其出生的 100 名早产儿(胎龄 < 32 周)队列中, 较低的脐血 25-(OH)D 水平与 BPD 相关。然而, 多元回归分析没有显示脐血 25-(OH)D 水平和 BPD 之间的独立相关性。KE Joung 等人[25]研究胎龄 < 29 周的 44 例早产儿, 结果显示: 维生素 D 水平与 BPD 的发生率无明显相关性($P > 0.05$)。

我们的研究显示, BPD 的总发生率为 46.83%, 出生时各组间比较显示, BPD 的发生率差异有统计学的意义($P < 0.05$), 发生率最高的是维生素 D 严重缺乏组(56.52% vs 37.50 vs 22.22%, $P = 0.039$)。一项对 94 例的极早产儿(胎龄 < 32 周)研究发现, 出生时 25-(OH)D 水平越低, 其需氧量越高、应用间歇正压通

气的时间越长、以及需要更高级的呼吸支持[26]。我们的研究显示,相对于缺乏组与不足组,严重缺乏组应用无创通气时间长、机械通气比率高,住院时间长,但无统计学意义($P > 0.05$)。

进一步对极早产儿生后1月龄、2月龄维生素D水平进行统计学分析显示,生后2月龄(或出院时)维生素D严重缺乏组的BPD发生率明显增加(100% vs 53.97% vs 33.33%, $P = 0.029$)差异有统计学的意义($P < 0.05$)。本研究是首次对生后1月龄、2月龄维生素D水平对BPD的影响进行比较。出生时维生素D水平与母孕期维生素D水平密切相关[27],出生时维生素D缺乏导致RDS及BPD的发生率增加,提示宫内维生素D缺乏影响宫内肺发育。同时由于极早产儿生后仍处于肺发育关键期,生后维生素D补充不足可以影响肺脏继续发育,导致肺泡肺血管发育延迟。因此对于极早产儿,出生后及时添加维生素D对促进肺发育有重要作用。

5.2. 极早产儿维生素D水平动态监测

我们的研究显示,极早产儿出生时维生素D水平为 10.57 ± 4.79 ng/ml,维生素D缺乏率高达92.86%,口服补充维生素D 900 IU/d,生后1月龄时平均水平为 $14.89 \pm$ ng/ml,生后2月龄时平均水平为 21.13 ± 7.48 ng/ml,维生素D缺乏率仍然占53.17%。Sang等人[28]对体重 < 1500 g的早产儿补充维生素D研究显示,出生水平为 $25\text{-}(\text{OH})\text{D} \geq 10$ ng/mL的早产儿中,在纠正36周时,早期补充800 IU维生素D可安全地实现88%的维生素D充足率(> 30 ng/mL)。Grant等人[29]确定了800 IU/d剂量的维生素D在3个月大的婴儿中有81%达到 $25\text{-}(\text{OH})\text{D} > 30$ ng/mL,而400 IU/d剂量的维生素D在55%的婴儿中可维持维生素D水平不下降。而我们的研究显示,2月龄时维生素D充足率仅达14.28%,尽管补充后的维生素D缺乏明显改善,但补充900 IU维生素D仍不足以达到最佳的维生素D水平,考虑与本研究极早产儿出生时维生素D水平基础太低有关,严重缺乏率达54.76%。另外,维生素D受体基因多态性可部分解释对维生素D补充的不同反应[28]。

在补充维生素D的过程中,早产儿需要密切监测血清Ca、P、ALP等指标。每天摄入900 IU可能导致血清 $25\text{-}(\text{OH})\text{D}$ 过多,随后升高血清Ca并增加尿Ca排泄。特别是,肾成熟延迟和矿化紊乱的早产儿易患高钙尿症和肾钙质沉着症,这是由肾脏的排泄不成熟引起的。在我们的研究中,监测的血清Ca、P、ALP结果大致都在正常范围内,也无维生素D水平过量或中毒情况。

总之,极早产儿出生时维生素D普遍缺乏,出生时及2月龄(或出院时)维生素D缺乏增加极早产儿RDS、BPD风险。目前维生素D补充剂量尚未统一,我们的研究显示针对早产儿不同的维生素D基础水平需要个体化补充。

参考文献

- [1] Bikle, D. (2020) New Aspects of Vitamin D Metabolism and Action—Addressing the Skin as Source and Target. *Nature Reviews Endocrinology*, **16**, 234-252. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0312-5>
- [2] Voigt, K. and Schatz, H. (2014) Is Higher 25-Hydroxyvitamin D Level Preventive for Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants? *American Journal of Perinatology*, **32**, 247-250. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383849>
- [3] Wagner, C.L. and Greer, F.R. (2008) Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics*, **122**, 1142-1152. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1862>
- [4] Agostoni, C., Buonocore, G., Carnielli, V., et al. (2010) Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **50**, 85-91. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181adace0>
- [5] 蔡威, 汤庆娅, 王莹, 等. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. 临床儿科杂志, 2013(12): 1177-1182.
- [6] Sweet, D.G., Carnielli, V., Greisen, G., et al. (2013) European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants—2013 Update. *Chinese Journal of Pediatrics*, **49**, 27-33. <https://doi.org/10.1159/000349928>

- [7] Higgins, R.D., Jobe, A.H., Koso-Thomas, M., *et al.* (2018) Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *Journal of Pediatrics*, **197**, 300-308. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.043>
- [8] Mourani, P.M., Mandell, E.W., Meier, M., *et al.* (2018) Early Pulmonary Vascular Disease in Preterm Infants Is Associated with Late Respiratory Outcomes in Childhood. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **199**, 1020. <https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0428OC>
- [9] Stoll, B.J., Hansen, N.I., Bell, E.F., *et al.* (2015) Trends in Care, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates. *JAMA*, **314**, 1039-1051. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244>
- [10] Kim, I., Kim, S.S., Song, J.I., *et al.* (2019) Association between Vitamin D Level at Birth and Respiratory Morbidities in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Korean Journal of Pediatrics*, **62**, 166-172. <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.06632>
- [11] Hegazy, A.M., *et al.* (2017) Association between Serum 25(OH) Vitamin D Level at Birth and Respiratory Morbidities among Preterm Neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **31**, 2649-2655. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1350162>
- [12] Zhang, X., Luo, K., He, X., *et al.* (2020) Association of Vitamin D Status at Birth with Pulmonary Disease Morbidity in Very Preterm Infants. *Pediatric Pulmonology*, **56**, 1215-1220. <https://doi.org/10.1002/ppul.25233>
- [13] Marin, M.E., *et al.* (2009) 1,25(OH)D3 Stimulates Phospholipid Biosynthesis and Surfactant Release in Fetal Rat Lung Explants. *Biology of the Neonate*, **57**, 3-4. <https://doi.org/10.1159/000243200>
- [14] Kho, A.T., Bhattacharya, S., Tantisira, K.G., *et al.* (2010) Transcriptomic Analysis of Human Lung Development. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **181**, 54-63. <https://doi.org/10.1164/rccm.200907-1063OC>
- [15] Ustun, N., Eyerci, N., Karadag, N., *et al.* (2019) Association of Vitamin D Receptor Gene FokI and TaqI Polymorphisms and Risk of RDS. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, **33**, 1-201. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1582629>
- [16] Zosky, G.R., Berry, L.J., Elliot, J.G., *et al.* (2011) Vitamin D Deficiency Causes Deficits in Lung Function and Alters Lung Structure. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, **183**, 1336-1343. <https://doi.org/10.1164/rccm.201010-1596OC>
- [17] Mandell, E., Seedorf, G., Gien, J., *et al.* (2014) Vitamin D treatment Improves Survival and Infant Lung Structure after Intra-Amniotic Endotoxin Exposure in Rats: Potential Role for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Physiology Lung Cellular & Molecular Physiology*, **306**, L420. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00344.2013>
- [18] Fink, M. and Resch, K.L. (2016) Temporal Profile of Early Pulmonary Hypertension in Preterm Infants. *American Journal of Perinatology*, **33**, 903-909. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1581079>
- [19] MCGoldrick, E., Stewart, F., Parker, R., *et al.* (2020) Antenatal Corticosteroids for Accelerating Fetal Lung Maturation for Women at Risk of Preterm Birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **12**, CD004454. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>
- [20] Yurt, M., Jie, L., Sakurai, R., *et al.* (2014) Vitamin D Supplementation Blocks Pulmonary Structural and Functional Changes in a Rat Model of Perinatal Vitamin D Deficiency. *American Journal of Physiology Lung Cellular & Molecular Physiology*, **307**, L859-L867. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00032.2014>
- [21] Mao, X.N., *et al.* (2018) Vitamin D and IL-10 Deficiency in Preterm Neonates with Bronchopulmonary Dysplasia. *Frontiers in Pediatrics*, **6**, 246.
- [22] Gortner, L., Misselwitz, B., Milligan, D., *et al.* (2011) Rates of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Neonates in Europe: Results from the MOSAIC Cohort. *Neonatology*, **99**, 112-117. <https://doi.org/10.1159/000313024>
- [23] Yang, Y., Feng, Y., Chen, X., *et al.* (2017) Is There a Potential Link between Vitamin D and Pulmonary Morbidities in Preterm Infants? *Journal of the Chinese Medical Association*, **81**, 482-486.
- [24] Cetinkaya, M., Cekmez, F., Erener-Ercan, T., *et al.* (2015) Maternal/Neonatal Vitamin D Deficiency: A Risk Factor for Bronchopulmonary Dysplasia in Preterms? *Journal of Perinatology*, **35**, 813-817. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.88>
- [25] Joung, K.E., Burris, H.H., Marter, L.V., *et al.* (2016) Vitamin D and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Journal of Perinatology*, **36**, 878-882. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.115>
- [26] Onwuneme, C., Martin, F., McCarthy, R., *et al.* (2015) The Association of Vitamin D Status with Acute Respiratory Morbidity in Preterm Infants. *Journal of Pediatrics*, **166**, 1175-1180.e1171. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.055>
- [27] Saraf, R., Smb, M., *et al.* (2016) Global Summary of Maternal and Newborn Vitamin D Status—A Systematic Review. *Maternal & Child Nutrition*, **12**, 647-668. <https://doi.org/10.1111/mcn.12210>
- [28] Sang, Y.C., Park, H.K. and Lee, H.J. (2017) Efficacy and Safety of Early Supplementation with 800 IU of Vitamin D in Very Preterm Infants Followed by Underlying Levels of Vitamin D at Birth. *Italian Journal of Pediatrics*, **43**, 45.

<https://doi.org/10.1186/s13052-017-0361-0>

- [29] Grant, C.C., Stewart, A.W., Scragg, R., *et al.* (2013) Vitamin D during Pregnancy and Infancy and Infant Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration. *Pediatrics*, **133**, 143-153. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2602>