

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.10.020

血清 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 水平与新生儿呼吸窘迫综合征的关系研究

林 蔷, 杨秀芳, 郑铠军, 陈 简, 黄惠娟

(广东省中山大学附属中山市人民医院新生儿科 528400)

**[摘要]** **目的** 探讨血清 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 水平与新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的关系。**方法** 选取 2016 年 6 月至 2019 年 6 月该院新生儿病房收治的 100 例 NRDS 患儿,另从在该院产科分娩的健康新生儿中择取 33 例作为对照组。收集两组的性别、胎龄、出生体质量、Apgar 评分、分娩方式、母体有无妊娠期糖尿病、高血压及甲状腺疾病等基本资料,并采用酶联免疫吸附法检测两组血清 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 水平,采用二分类 Logistic 回归模型筛选 NRDS 的独立危险因素。**结果** NRDS 组的血清 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 水平明显低于对照组( $P < 0.05$ )。NRDS 组、对照组的维生素 D 缺乏发生率差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组相比, NRDS 组胎龄、出生体质量、5 min Apgar 评分明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),但两组的性别比例、剖宫产比例、母体妊娠期糖尿病比例、母体妊娠期高血压比例、母体妊娠期甲状腺疾病比例相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。二分类 Logistic 回归分析结果显示,胎龄、出生体质量、1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 水平是新生儿发生 NRDS 的独立危险因素。**结论** 血清 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 缺乏与 NRDS 的发生风险密切相关。

**[关键词]** 呼吸窘迫综合征;新生儿;1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub>;相关性

**[中图分类号]** R722.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)10-1635-04

Relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> level and neonatal respiratory distress syndrome

LIN Qiang, YANG Xiufang, ZHENG Kaijun, CHEN Jian, HUANG Huijuan

(Department of Neonatology, Zhongshan People's Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 528400, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> level and neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods** A total of 100 cases of NRDS in the neonatal ward of this hospital from June 2016 to June 2019, and 33 healthy neonates were included as the control group. The basic data as gender, gestational age, birth weight, Apgar score, mode of delivery, maternal diabetes mellitus, hypertension and thyroid diseases were collected. Levels of serum 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> were detected by ELISA in each group. Independent risk factors of NRDS were screened by two-class Logistic regression model. **Results** The serum level of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the NRDS group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in the incidence of vitamin D deficiency between the NRDS group and the control group ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the gestational age, birth weight and 5 min Apgar score of the NRDS group were significantly lower with statistical significance ( $P < 0.05$ ), but there were no significant differences in ratio of gender, cesarean section, maternal gestational diabetes mellitus, maternal pregnancy hypertension and maternal pregnancy thyroid disease between the two groups ( $P > 0.05$ ). Two-class Logistic regression analysis showed that gestational age, birth weight and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> level were independent risk factors for NRDS. **Conclusion** Serum 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> deficiency is closely related to the risk of NRDS in neonates.

**[Key words]** respiratory distress syndrome, newborn; 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>; correlation

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)是指患儿出生后不久出现进行性呼吸困难、青紫、呼气性呻吟、吸气性三凹征和

呼吸衰竭,是一种儿科临床常见的急危重病症,具有较高病死率和致残率,多见于早产儿,一般胎龄越小,发病率越高,体质量越轻,病死率越高<sup>[1-2]</sup>。1,25-二羟

维生素 D3 是维生素 D3 的重要活性形式之一<sup>[3]</sup>;以往有研究发现,缺乏 1,25-二羟维生素 D3 更易导致支气管哮喘、反复呼吸道感染<sup>[4]</sup>;而近年来的研究发现,1,25-二羟维生素 D3 在促进肺发育成熟及肺表面活性物质合成中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。有动物模型实验显示,雾化吸入 1,25-二羟维生素 D3 或 25 羟维生素 D3 可促进新生大鼠肺表面活性物质的合成及分泌<sup>[6]</sup>;而缺乏肺表面活性物质又是导致 NRDS 发生的重要病因之一<sup>[7]</sup>。这提示新生儿血清 1,25-二羟维生素 D3 水平缺乏可能与 NRDS 的发生有关。然而,目前国内对血清 1,25-二羟维生素 D3 水平与 NRDS 关系的研究较少,本研究旨在探讨血清 1,25-二羟维生素 D3 水平与 NRDS 发生的关系,以期对 NRDS 患儿的临床发生与治疗提供一定的参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入 2016 年 6 月至 2019 年 6 月本院新生儿病房收治的 100 例 NRDS 患儿。纳入标准:(1)胎龄 29~40 周;(2)符合《实用新生儿学(第 4 版)》中有关新生儿呼吸窘迫综合征的诊断标准,即出生后 24 h 内出现临床不良症状,X 线检查显示有典型的支气管充气征、网状阴影或白肺 NRDS 特征,临床表现为进行性加重的呼吸困难、呻吟、呼吸急促及吸气性三凹征等症状。排除标准:合并先天性疾病、畸形、心力衰竭、严重感染、贫血、肺出血、颅内出血者。收集患儿的性别、胎龄、出生体质量、Apgar 评分、分娩方式、母体有无妊娠期糖尿病、高血压及甲状腺疾病等基本资料。另将在本院产科分娩的 33 例健康新生儿作为对照组,男 13 例,女 20 例,胎龄(39.27±4.35)周,出生体质量(3.34±0.86)kg,剖宫产 12 例,自然分娩 21 例。两组的性别、胎龄、出生体质量、分娩方式等一般资料相比差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。观察组及对照组患者均自愿参与研究,允许采集的静脉血作为研究用途。本研究经本院伦理委员会批准同意。

### 1.2 方法

NRDS 组于入院 24 h 内采集外周静脉血 2~3 mL,对照组于出生 24 h 内采集外周静脉血 2~3 mL,EDTA 抗凝处理,3 000 r/min 离心 15 min,立即分离血清于 1 h 内严格按照美国 DiaSorin 公司生产的人 1,25-二羟维生素 D3 酶联免疫吸附检测试剂盒说明书进行操作,使用美国 Molecular Devices 公司生产的 SpectraMax iD3 多功能酶标仪检测血清标本 A 值,计算出样本中 1,25-二羟维生素 D3 水平。维生素 D 缺乏定义为血清 1,25-二羟维生素 D3<30 nmol/L<sup>[8]</sup>。

### 1.3 统计学处理

使用 SPSS20.00 软件进行数据分析,计量资料采用 K-S 进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用  $t$  检验,计数资料以 % 表示,采用  $\chi^2$  检验,采用二分类 Logistic 回归模型筛选出 NRDS 的独立危险因素,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 1,25-二羟维生素 D3 水平比较

NRDS 组的血清 1,25-二羟维生素 D3 水平 [(35.07±7.53)nmol/L] 明显低于对照组 [(57.28±16.14)nmol/L], 差异有统计学意义 ( $t=10.721, P<0.05$ )。NRDS 组、对照组的维生素 D 缺乏率分别为 31.00% (31/100)、6.06% (2/33), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=8.272, P=0.004$ )。

### 2.2 两组 NRDS 影响因素的单因素分析

与对照组相比, NRDS 组胎龄、出生体质量、5 min Apgar 评分明显降低, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 但两组的性别比例、剖宫产比例、母体妊娠期糖尿病比例、母体妊娠期高血压比例、母体妊娠期甲状腺疾病比例相比差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 1。

### 2.3 NRDS 影响因素的 Logistic 回归分析

以 NRDS 为因变量, 将单因素分析中  $P<0.05$  的自变量纳入二分类 Logistic 回归模型, 结果显示, 胎龄、出生体质量、1,25-二羟维生素 D3 水平是新生儿发生 NRDS 的独立危险因素, 见表 2。

表 1 两组 NRDS 影响因素的单因素分析

项目	NRDS 组 ( $n=100$ )	对照组 ( $n=33$ )	$t/\chi^2$	$P$
男 [ $n(\%)$ ]	42(42.00)	13(39.29)	0.069	0.792
胎龄 ( $\bar{x}\pm s$ , 周)	35.38±3.93	39.27±4.35	4.800	0.000
出生体质量 ( $\bar{x}\pm s$ , kg)	2.37±0.92	3.34±0.86	5.335	0.000
剖宫产 [ $n(\%)$ ]	45(45.00)	12(36.36)	0.756	0.385
5 min Apgar 评分 ( $\bar{x}\pm s$ , 分)	8.03±1.79	9.55±1.72	4.270	0.000
母体妊娠期糖尿病 [ $n(\%)$ ]	7(7.00)	2(6.06)	0.035	0.852
母体妊娠期高血压 [ $n(\%)$ ]	10(10.00)	3(9.09)	0.023	0.879
母体妊娠期甲状腺疾病 [ $n(\%)$ ]	13(13.00)	4(12.12)	0.017	0.896

表 2 NRDS 影响因素的 Logistic 回归分析

变量	$\beta$	Wald	OR	95%CI	P
胎龄	0.907	5.812	2.282	0.913~9.493	0.017
出生体质量	0.386	8.953	1.208	1.041~11.317	0.021
5 min Apgar 评分	0.166	2.907	0.033	2.462~9.926	0.054
1,25-二羟维生素 D <sub>3</sub>	0.827	1.359	4.112	1.427~15.880	0.013

### 3 讨 论

NRDS 是一种儿科临床常见的急危重病症,也是造成新生儿死亡的最常见原因之一,其临床特征为肺发育不成熟、肺表面活性物质缺乏而导致进行性肺泡不张、肺液转运障碍、肺毛细血管-肺泡间高通透性渗出性病变<sup>[9-10]</sup>。据报道, NRDS 的发生率约占新生儿的 1.2%,其中以早产儿为主,具有较高的病死率和致残率<sup>[11]</sup>。

肺表面活性物质的合成受类固醇激素、甲状腺激素等多种激素的共同调节<sup>[12]</sup>。维生素 D 是一种类固醇激素,其中 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 是其重要的活性形式之一<sup>[13]</sup>。1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 主要通过与其受体结合而发挥多种生物学作用,包括提高机体对钙、磷的吸收,促进生长和骨骼钙化、调节机体免疫功能等<sup>[14-15]</sup>。近年来有研究报道,缺乏 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 可能更易导致支气管哮喘、反复呼吸道感染等,提示 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 在呼吸系统调节中也具有一定作用<sup>[16]</sup>。而最近又有研究发现, II 型肺泡上皮细胞表面 1,25-二羟维生素 D 受体激活的同时肺表面活性物质分泌增加,提示 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 在促进肺表面活性物质合成中发挥重要作用。本研究结果显示, NRDS 组的血清 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 水平明显低于对照组,且 NRDS 患儿的维生素 D 缺乏率更高。何焱志等<sup>[17]</sup>的研究结果支持本研究结果,其研究显示维生素 D 不足或缺乏是 NRDS 及其分级较差的独立危险因素。

本研究进一步分析了患儿自身因素及母体因素对 NRDS 发生的影响,结果发现,与对照组相比, NRDS 组胎龄、出生体质量、5 min Apgar 评分明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),但两组的性别比例、剖宫产比例、母体妊娠期糖尿病比例、母体妊娠期高血压比例、母体妊娠期甲状腺疾病比例相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。并经 Logistic 回归分析证实,胎龄、出生体质量、1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 水平是新生儿发生 NRDS 的独立危险因素。这与余仁强等<sup>[18]</sup>的研究结果相一致,其研究认为维生素 D 缺乏是早产儿发生 RDS 的危险因素。由于胎儿出生时的外周血维生素 D 绝大多数来自母体,而患儿维生素 D 缺乏反映母体维生素 D 缺乏<sup>[19]</sup>,故推测若妊娠期间母体缺乏维生素 D 可能导致 NRDS 的发生,但这一推测

需要今后深入探究。本研究证实维生素 D 水平降低是 NRDS 发生的独立因子,但 Apgar 评分、出生体质量、胎龄等因子对 NRDS 的发生也有影响。胎龄、出生体质量可反映 NRDS 患儿的成熟程度,胎龄小、出生体质量低的早产儿成熟程度不佳,更易发生 NRDS。Apgar 评分是反映患儿窒息缺氧程度的指标,而缺氧与 NRDS 的发生密切相关。上述指标在其他研究中也证实与 NRDS 的发生存在相关性<sup>[20]</sup>。1,25-二羟维生素 D 水平、Apgar 评分、出生体质量、胎龄等对 NRDS 发生的综合影响,还需要行 Cox 多元回归分析进行深入探讨。

综上所述,血清 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 缺乏与新生儿 NRDS 的发生密切相关。新生儿维生素 D 水平与胎龄有关,胎龄越小,1,25-二羟维生素 D 水平越低。1,25-二羟维生素 D 水平低是 NRDS 发病的危险因素。但是本研究由于为单中心研究,纳入的样本量有限,其结论仍需进一步大样本量研究支持与论证。

### 参考文献

- [1] OH K J, PARK J Y, LEE J H, et al. The combined exposure to intra-amniotic inflammation and neonatal respiratory distress syndrome increases the risk of intraventricular hemorrhage in preterm neonates[J]. J Perinat Med, 2018, 46(1):9-20.
- [2] ZHENG G, HUANG X Q, ZHAO H H, et al. The effect of the treatment with heated humidified High-Flow nasal cannula on neonatal respiratory distress syndrome in China: a Single-Center experience[J]. Canadian Respiratory J, 2017(2):3782401.
- [3] HASSANSMITH Z K, JENKINSON C, SMITH D J, et al. 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> exert distinct effects on human skeletal muscle function and gene expression: [J]. PLoS One, 2017, 12(2):e0170665.
- [4] KIM S H, PEI Q M, JIANG P, et al. Effect of active vitamin D<sub>3</sub> on VEGF-induced Adam33 expression and proliferation in human airway smooth muscle cells: implications for asthma treatment[J]. Respir Res, 2017, 18(1):7.
- [5] QIU Y Y, ZHOU X Y, QIAN X F, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> reduces mouse airway inflammation of neutrophilic asthma by transcriptional modulation of interleukin-17A [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(12):5411-5421.

- [6] TAYLOR S, SAKURAI R, HUSAIN M, et al. Inhaled vitamin d, a novel strategy to enhance neonatal lung maturation [J]. *J Invest Med*, 2014, 62(1):197.
- [7] HOLICK M F, BINKLEY N C, BISCHOFF-FERRARI H A, 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.
- [8] 王卫平, 孙锬, 常立文. 儿科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [9] 高敏, 朱影, 叶玉兰. 不同胎龄新生儿呼吸窘迫综合征的临床分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33 (7): 1545-1548.
- [10] HARRINGTON L B, MARCK B T, WIGGINS K L, et al. Cross-sectional association of endogenous steroid hormone, sex hormone-binding globulin, and precursor steroid levels with hemostatic factor levels in postmenopausal women [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15 (1): 80-90.
- [11] 武琴, 陈书艳. 维生素 D 缺乏与老年相关疾病的研究进展 [J]. *老年医学与保健*, 2019, 25 (1): 126-128.
- [12] SUN H Q, YAN D, WANG Q N, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> attenuates disease severity and induces synoviocyte apoptosis in a concentration-dependent manner in rats with adjuvant-induced arthritis by inactivating the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *J Bone Miner Metab*, 2019, 37 (3): 430-440.
- [13] SALDAÑA L, VALLÉS G, BENSIAMAR F, et al. Paracrine interactions between mesenchymal stem cells and macrophages are regulated by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 14618.
- [14] SHIMIZU Y, ITO Y, YUI K, et al. Intake of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> reduces duration and severity of upper respiratory tract infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group comparison study [J]. *J Nutr Health Aging*, 2018, 22(4): 491-500.
- [15] WANG D, GU J H, FENG L L, et al. 1- $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D-3 potentiates avian osteoclast activation by increasing the formation of zipper-like structure via Src/Rac1 signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501 (2): 576-583.
- [16] JIANG J, ZHANG Y, INDRA A K, et al. 1- $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D-3-eluting nanofibrous dressings induce endogenous antimicrobial peptide expression [J]. *Nanomedicine*, 2018, 13(12): 1417-1432.
- [17] 何焱志, 张辉. 维生素 D 与新生儿呼吸窘迫综合征的关系研究 [J]. *实用心脑肺血管病杂志*, 2018, 9(5): 194-197.
- [18] 余仁强, 陈道桢, 郝小清, 等. 早产儿出生时 25 羟基维生素 D 水平与呼吸窘迫综合征关系分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19 (11): 1134-1137.
- [19] 管利荣, 余静, 陈佳, 等. 住院新生儿维生素 D 水平调查及影响因素分析 [J]. *重庆医学*, 2017, 46 (13): 1823-1824.
- [20] 邓娜, 范翠芳. 维生素 D 对子痫前期的影响及作用机制的研究进展 [J]. *安徽医药*, 2018, 22(8): 1441-1443.

(收稿日期: 2019-11-18 修回日期: 2020-02-26)

(上接第 1634 页)

- [19] HORNE B D, LENZINI P A, WADELIUS M, et al. Pharmacogenetic warfarin dose refinements remain significantly influenced by genetic factors after one week of therapy [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(2): 232-240.
- [20] TSE G, GONG M, LI G, et al. Genotype-guided

warfarin dosing vs. conventional dosing strategies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(9): 1868-1882.

(收稿日期: 2019-06-28 修回日期: 2019-11-12)