

维生素D滴剂预防早产儿维生素D缺乏性佝偻病的效果观察

刘晓峰*,高武红,张丽红,蒋澜,谢凤(深圳市南山区妇幼保健院药剂科,广东深圳 518052)

中图分类号 R977.2*4;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4366-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.17

摘要 目的:观察维生素D滴剂预防早产儿维生素D缺乏性佝偻病的效果。方法:137例早产儿按分层随机分组法分为观察组与对照组。对照组51例,给予乳酸钙颗粒0.25 g, bid,连续用药6个月以上;观察组86例,在对照组用药基础上加用维生素D滴剂400 U, bid。随访2年,比较两组早产儿给药前、后血清生化指标如血清25-羟维生素D₃(25OHD₃)、钙、磷、骨钙素(BGP)、碱性磷酸酶(ALP)及骨源性碱性磷酸酶(BALP)的含量变化和骨密度及佝偻病的发生率。结果:观察组早产儿在给药前,各项血清生化指标的检查结果与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$);给予相应治疗并随访2年后,观察组的各项血清生化指标及骨密度、佝偻病发生率均显著优于对照组($P<0.05$)。结论:维生素D滴剂能显著降低早产儿维生素D缺乏性佝偻病的发生率,对预防佝偻病和促进骨质形成有重要的临床应用价值。

关键词 维生素D滴剂;佝偻病;临床疗效

Effects Observation of Vitamin D Drops on Vitamin D-deficient Rickets of Premature Babies

LIU Xiao-feng, GAO Wu-hong, ZHANG Li-hong, JIANG Lan, XIE Feng (Dept. of Pharmacy, Shenzhen Nanshan District Maternity & Child Healthcare Hospital, Guangdong Shenzhen 518052, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of Vitamin D drops on vitamin D-deficient rickets of premature babies. METHODS: According to stratified randomization method, 137 premature babies were divided into observation group and control group. 51 cases in control group were given Calcium lactate granules 0.25 g, bid, for consecutive 6 months. 86 cases in observation group were additionally given Vitamin D drops 400 U, bid, on the basis of control group. Followed up for 2 years, the contents of 25OHD₃, calcium, phosphorus, BGP, ALP and BALP, bone density, and the incidence of rickets were compared between 2 groups before and after medication. RESULTS: There was no statistical significance in serum biochemical indexes between 2 groups before medication ($P>0.05$). After given drug and followed up for 2 years, serum biochemical indexes, bone density and the incidence of rickets in observation group were significantly better than in control group ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Vitamin D drops can significantly reduce the incidence of vitamin D-deficient rickets of premature babies, and it has important clinical value for the prevention of rickets and the promotion of bone formation.

KEYWORDS Vitamin D drops; Rickets; Clinical efficacy

白细胞是人体免疫系统的重要组成部分。白细胞及中性粒细胞数量减少,轻度会引起人体头晕、食欲减退、四肢酸软、腰痛等症状,严重则会导致重度感染。而白细胞降低是化疗对血液系统常见的损伤。本研究中,对照组在化疗后白细胞及中性粒细胞数量均明显下降,而联用复方甘草酸苷后,白细胞、中性粒细胞数均未见下降,与对照组差异有统计学意义。

综上所述,应用复方甘草酸苷辅助消化道肿瘤化疗后,与对照组相比,患者纳差、呕吐、乏力、肝区痛、腹胀等症状和体征明显减轻。治疗组化疗后肝功能检查AST、ALT、TBIL、GGT的值均未见明显异常,而对照组可见患者出现肝损伤。与对照组比较,治疗组化疗后白细胞数及中性粒细胞数均未见明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。化疗过程中,未出现因药物性肝损伤而停止化疗的情况。本次研究与既往复方甘草酸苷在消化系统及血液系统的相关研究结果^[9]相符合。因此,笔者认为,复方甘草酸苷联合化疗药物使用,可减少化疗对患者肝脏的损伤,加强患者对化疗的耐受,提高患者的生存质量,值得临床推广应用。在下一步研究中,我们将扩大样本量,并对复方甘草酸苷改善消化系统肿瘤化疗的毒副作用机制进行深入探讨,以期能为临床用药提供理论基础。

参考文献

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0755-26557705。E-mail:565816559@qq.com

- [1] 吴菲,林国桢,张晋昕.我国恶性肿瘤发病现状及趋势[J].中国肿瘤,2012,21(2):81.
- [2] 周燕荣.恶性肿瘤死亡流行趋势与控制[J].中国肿瘤,2011,20(4):256.
- [3] Glud C. Acute, serious drug-induced liver injury[J]. *J Hepatol*, 2002, 37(5):675.
- [4] 胡晓娜,保志军.药物性肝损害的流行病学[J].中华肝病杂志,2011,19(1):78.
- [5] Baltina LA. Chemical modification of glycyrrhizic acid as a route to new bioactive compounds for medicine[J]. *Curr Med Chem*, 2003, 10(2):155.
- [6] 欧明洪.异甘草酸镁药理与临床研究进展[J].中国药业,2010,19(15):83.
- [7] 陈冬裕.甘草酸类药物在药物性肝损伤中的应用[J].海峡药学,2007,19(8):6.
- [8] Miyake K, Tango T, Ota Y, et al. Efficacy of stronger Neomiphagen C compared between two doses administered three times a week on patients with chronic viral hepatitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(11):1198.
- [9] 马磊,赵旭林,姬英,等.复方甘草酸苷在胃肠道肿瘤化疗中改善毒副作用的临床观察[J].实用肝脏病杂志,2008,11(1):38.

(收稿日期:2014-07-02 修回日期:2014-09-26)

维生素D缺乏性佝偻病是指体内因维生素D不足而致的以钙、磷代谢紊乱、骨骼病变为特征的一组疾病的总称。不同年龄阶段的维生素D缺乏性佝偻病患者的临床表现有所不同^[1],但所有患者均表现为骨组织钙化不全。佝偻病的发病人群主要是2岁以内婴幼儿,尤其是早产儿更是发病的高危人群。早产儿的佝偻病发病率可高达33%以上,且更易合并低钙性痉挛,由于喉痉挛可危及生命或致缺氧性脑损伤,因此预防早产儿佝偻病的发生具有重要意义^[2]。笔者将维生素D滴剂应用于早产儿的佝偻病预防中,以观察维生素D滴剂预防早产儿维生素D缺乏性佝偻病的效果。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

①胎龄在35~37周之间,体质量在1 800~2 600 g之间,血清25-羟维生素D₃(25OHD₃)含量均>20 ng/L;②所有早产儿均可通过口喂食,且未见先天性发育畸形或其他严重疾病;③阿氏评分均≥6分以上。

1.2 资料来源

将我院妇产科2010年4月—2011年4月出生的符合纳入标准的137例早产儿作为研究对象,其中男性75例,女性62例。所有患者家属自愿参加试验,并签署知情同意书。按照分层随机分组法分为观察组与对照组,两组早产儿基线资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组早产儿基线资料比较

Tab 1 Comparison of basic data between 2 groups

组别	n	性别		平均体质量,kg	平均胎龄,周	血清25OHD ₃ 含量,ng/L	10 min阿氏评分
		男	女				
对照组	51	26	25	2.37±0.22	34.9±1.6	30.9±2.5	8.7±0.5
观察组	86	49	37	2.36±0.17	35.1±1.4	32.6±1.7	8.9±0.7
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.3 预防用药方法

两组早产儿均予暖箱内保暖,护理时动作要轻柔,出生后

表2 两组早产儿给药前、后血清生化指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of serum biochemical indexes between 2 groups before and after medication($\bar{x}\pm s$)

组别	n	25OHD ₃ ,ng/L		血钙,mmol/L		血磷,mmol/L		BGP,μg/L		DPD/cr,mmol/mmol		BALP,U/L	
		给药后	给药前、后差值	给药后	给药前、后差值	给药后	给药前、后差值	给药后	给药前、后差值	给药后	给药前、后差值	给药后	给药前、后差值
对照组	51	43.8±3.3	10.2±1.6	2.96±1.12	0.51±0.23	1.94±0.28	0.39±0.07	11.26±1.79	2.36±0.75	25.4±1.7	7.3±1.6	238.6±15.9	24.1±2.3
观察组	86	64.5±2.7	31.3±1.8	3.71±1.43	1.27±0.19	2.53±0.22	0.82±0.13	18.58±1.25	9.13±0.48	32.7±1.4	13.5±1.8	287.8±16.7	71.6±3.5
t		7.217	7.209	6.795	6.314	6.473	6.016	6.646	6.723	6.391	6.828	6.509	7.026
P		0.026	0.028	0.035	0.045	0.042	0.047	0.039	0.037	0.044	0.034	0.041	0.031

2.2 两组早产儿预防用药远期效果比较

观察组的骨密度、佝偻病发生率及BALP含量均显著优于对照组($P<0.05$)。血清25OHD₃的含量≤20 ng/L,被认为是诱发佝偻病的临界值。试验结果显示,观察组血清含量≤20

2 h后即可开始喂糖水,试喂几次无呕吐者可改喂母乳,发生呼吸困难、青紫等情况欠佳的早产儿可给予吸氧。整个护理过程要采取积极干预措施^[3],防止发生早产儿常见的并发症,如感染、呼吸窘迫、低血糖等,同时维持血气、血压及血糖的稳定。出生1周后,早产儿各项生命体征稳定后,即可以介入佝偻病预防措施。两组早产儿家属均给予生活指导,如早产儿喂养方法、饮食调节及适量晒太阳等;对照组给予乳酸钙颗粒0.25 g、bid,连续用药6个月以上;观察组在对照组用药基础上加用维生素D滴剂400 U、bid^[4]。

1.4 观察指标

观察两组早产儿给药前、后血清25OHD₃、钙、磷、骨钙素(BGP)、脱氧吡啶啉(DPD)及骨源性碱性磷酸酶(BALP)的含量变化,采用EDTA滴定法检测血清钙离子浓度,采用钼酸比色法检测磷离子浓度,采用放射免疫法检测血清BGP含量,采用酶联免疫吸附测定法检测血清25OHD₃浓度及DPD含量,采用金氏法检测血清BALP含量,通过以上指标判断两组预防用药效果^[5]。随访2年,观察两组骨密度、佝偻病发生率及血清25OHD₃、BALP含量。骨密度以胫骨的骨密度为准,采用超声骨密度检测仪测定,以绝对值T值判断骨密度是否正常,正常骨密度值在-1~1之间^[6]。通过以上指标判断两组早产儿预防用药的远期效果。观察两组早产儿用药期间骨关节疼痛、皮肤瘙痒、口唇干裂、发热头痛、呕吐、便秘或腹泻等不良反应发生情况,通过对比分析用药安全性。

1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0统计学软件进行统计分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验,计量资料组间比较采用独立样本t检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组早产儿血清生化指标检测结果比较

观察组血清25OHD₃、钙、磷、BGP、DPD及BALP含量均显著优于对照组($P<0.05$),见表2。

ng/L的患者比例显著少于对照组($P<0.05$),见表3。

2.3 不良反应发生情况比较

两组早产儿用药期间均发生轻微的不良反应,所有患儿未经治疗均自行痊愈,其中观察组发生皮肤瘙痒3例、口唇干

表3 两组早产儿预防用药远期效果比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of long-term efficacy of prophylactic medication between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	亚组(例数)	25OHD ₃ ,ng/L	佝偻病发生率	骨密度,g/m ³		BALP,U/L
					随访1年	随访2年	
对照组	51	正常(41) 患者(10)	59.8±3.6 23.5%(12/51)	19.6%(10/51)	0.51±0.12	0.59±0.08	204.8±12.7
观察组	86	正常(82) 患者(4)	62.5±2.3 8.1%(7/86)	4.7%(4/86)	0.60±0.13	0.72±0.09	247.3±15.1
t				6.896	6.014	6.236	5.721
P				0.035	0.041	0.039	0.047

裂1例、头痛1例、便秘2例,不良反应发生率为8.1%(7/86);对照组发生皮肤瘙痒1例,恶心1例,便秘2例,不良反应发生率为7.8%(4/51),两组差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

3.1 佝偻病的治疗选药

佝偻病是婴幼儿常见的一种慢性营养缺乏症,致病因素较多(包括疾病、药物影响、日照不足、生长速度过快等),而主要病因是体内缺乏维生素D,以致钙、磷代谢异常,引起骨骼发育障碍及全身性生理功能紊乱,使骨骺软骨细胞的正常变性出现异常,毛细血管对软骨的侵入及软骨与骨样组织的正常钙化发生障碍;同时骨样组织的形成继续进行,骺干连接处原来的钙化预备区渐被较宽的佝偻性中间区所代替,中间区缺乏钙质而变软,受压时向四周凸出,产生畸形。

早产儿又是这一群体中发病率最高的。据统计,部分日照时间少的地区,早产儿佝偻病的发生率可达30%以上。如此高的发病率与早产儿生理机能缺陷有一定关系,早产儿体内钙磷及维生素D储备不足是导致佝偻病的主要因素^[7]。胎儿妊娠最后3个月是胎儿贮备钙磷及维生素D的最高峰期,其来自母体75%以上的贮备量来自该时期,因此在足月儿皮肤表皮可见突起颗粒层,此颗粒层内贮存有7-脱氢胆固醇,在紫外线照射下可转变成维生素D₃,此内源性维生素D可供新生儿出生后3个月的需求量;但早产儿由于出生不足月,使最关键的维生素D贮存期时间缩短,如果出生后不能及时摄入需求量的维生素D,加上早产儿吸收脂溶性维生素的功能较差等原因^[8],就会导致早产儿发生佝偻病的几率大大增加。

3.2 维生素D的疗效

维生素D类广泛存在于人体和动物组织中,与甲状腺旁素(PTH)和降钙素(CT)一起,共同调节体内钙、磷的平衡,并具抗佝偻病的作用^[9]。

将维生素D滴剂应用于早产儿佝偻病的预防中,从临床试验结果看,加用维生素D滴剂的观察组早产儿各种与佝偻病相关的生化指标均显著优于单用钙剂的对照组。分析观察组生化指标优于对照组的原因发现,早产儿体内维生素D不足,将会引起钙、磷的代谢紊乱,使钙盐不能正常沉着在生长的骨骼上^[10];其次,钙的主要的吸收部位在小肠。维生素D滴剂中的维生素D是骨化三醇的前体激素,先在肝脏经肝细胞线粒体中的25-羟化酶系统催化,转化为骨化二醇[25-(OH)-D₃,25-羟胆骨化醇],再进入肾脏经近侧小管上皮细胞线粒体中的25-(OH)-D₃羟化酶催化,转化为骨化三醇[1,25-(OH)₂-D₃,1,25二羟胆骨化醇]^[11],骨化三醇作用于靶细胞的维生素D受体,与肠黏膜细胞浆内的特殊受体结合后,进至核内,作用于RNA,刺激转运蛋白生成,而形成钙结合蛋白,促进钙离子进入细胞与钠离子交换,并通过与肠黏膜细胞的胞质受体结合,促进促进小肠对钙、磷的吸收,同时可促进肾小管对钙、磷的重吸收。而对照组早产儿即使服用了钙剂,但是由于无维生素D的补充,钙、磷等的吸收和代谢仍受到限制,其预防佝偻病的作用也非常有限^[12]。为进一步观察不同预防用药的效果,笔者对两组早产儿随访了2年,结果显示,观察组的骨密度和佝偻病发生率明显优于对照组,由此说明,应用维生素D滴剂预防早产儿佝偻病可获得较好的远期效果,与国外的相关临床报道^[13-14]相同。

尽管临床上可供补充维生素D的药物很多,但是由于早

产儿的吞咽能力差,暂时不会自服药品,故选择滴剂。即将维生素D制成油状液体,便于宝宝吞服,且剂量准确;另外其味道也比较甘甜,较受婴幼儿的欢迎。

3.3 维生素D的安全性

为探寻长期服用维生素D滴剂的安全性,本文观察了两组用药期间不良反应发生情况。观察组用药期间不良反应发生率为8.1%(7/86),对照组不良反应发生率为7.8%(4/51),两组差异无统计学意义($P>0.05$),说明早产儿长期服用维生素D滴剂安全可靠。

综上所述,维生素D滴剂能显著改善早产儿钙、磷的代谢紊乱,促进钙、磷在骨骼上正常沉着,同时促进钙、磷的吸收,故而在预防早产儿佝偻病中具有重要的临床应用价值。

参考文献

- [1] 曾霞.血清25-羟维生素D₃与碱性磷酸酶在佝偻病诊治中的敏感性比较[J].中国妇幼保健,2011,26(27):4308.
- [2] Lee SM, Namgung R, Park MS, et al.High incidence of rickets in extremely low birth weight infants with severe parenteral nutrition-associated cholestasis and bronchopulmonary dysplasia[J].*J Korean Med Sci*,2012,27(12):1552.
- [3] 郑飞波,王明民,柳炳吉,等.钙^{199Tc}亚甲基二膦酸盐联合钙剂、维生素D₃治疗原发性骨质疏松症(I型)骨转换标志物变化的临床观察[J].中国药房,2013,24(4):345.
- [4] Abrams SA.Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants[J].*Pediatrics*,2013,131(5):1676.
- [5] Sharma M, Sohi I.Linear and skull growth in extremely low birth weight babies with rickets of prematurity[J].*Indian J Pediatr*,2012,79(5):655.
- [6] 李芙蓉,牛茜.社区综合干预对亚临床型维生素D缺乏性佝偻病的效果评价[J].中国全科医学,2011,14(6A):1823.
- [7] 侯笑然,张庆,李国坤,等.降钙素的研究进展[J].中国药房,2011,22(17):1617.
- [8] Tiosano D, Wildbaum G, Gepstein V, et al.The role of vitamin D receptor in innate and adaptive immunity: a study in hereditary vitamin D-resistant rickets patients[J].*J Clin Endocrinol Metab*,2013,98(4):1685.
- [9] Palermo NE, Holick MF.Vitamin D, bone health, and other health benefits in pediatric patients[J].*J Pediatr Rehabil Med*,2014,7(2):179.
- [10] 王晓燕,金春华,吴建新,等.血清25-羟维生素D在佝偻病诊断中的应用价值[J].中国当代儿科杂志,2012,14(10):767.
- [11] Eisman JA, Bouillon R.Vitamin D: direct effects of vitamin D metabolites on bone: lessons from genetically modified mice[J].*Bonekey Rep*,2014,2(3):499.
- [12] 范文玺,马芹,魏露露,等.阿胶牡蛎口服液对佝偻病模型作用研究[J].中药药理与临床,2013,29(2):155.
- [13] Mohammadi B, Najafi M, Farahmand F, et al.Prevalence of vitamin D deficiency and rickets in children with cholestasis in Iran[J].*Acta Med Iran*,2012,50(7):482.
- [14] Kristinsdottir H, Jonasdottir S, Bjornsson S, et al.Rickets in a child[J].*Laeknabladid*,2011,97(9):477.

(收稿日期:2014-08-13 修回日期:2014-11-05)