

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.09.024

产妇产晚期血清维生素D水平与新生儿高胆红素血症的相关性分析*

付燕,龚福永,王艳红,朱燕

(云南省昆明市妇幼保健院药学部,云南昆明 650000)

摘要:目的 探讨产妇产晚期血清维生素D水平与新生儿血清高胆红素血症(NHB)的相关性。方法 采用回顾性研究,选取医院2020年1月至12月收治的产妇308例及其新生儿308例,随机分为对照组和试验组。其中,试验组产妇154例及其诊断为NHB患儿154例,对照组为同期门诊随访产妇154例及其健康新生儿154例。采用计算机检索PubMed,Embase,Cochrane,CNKI,WanFang数据库中NHB的相关文献,总结其影响因素,基于此收集医院电子病历系统和孕产手册中两组产妇及其新生儿的临床资料,包括分娩年龄、居住地、分娩季节、孕晚期血清25-羟维生素D[25(OH)D]水平、孕晚期维生素D补充、羊水污染、喂养方式、新生儿性别及血清总胆红素水平。采用EpiData 3.0软件建立数据库,采用SPSS 22.0统计软件分析,采用Logistic回归分析检验NHB的危险因素,采用Spearman相关性分析检验危险因素与新生儿血清总胆红素水平的相关性。结果 与对照组比较,试验组产妇产晚期血清25(OH)D水平显著更低,孕晚期维生素D补充显著更少,新生儿血清总胆红素水平显著更高($P < 0.05$);孕晚期25(OH)D的水平、孕晚期维生素D间断及未补充是NHB的危险因素($P < 0.05$);孕晚期维生素D间断及未补充、孕晚期25(OH)D水平与新生儿血清总胆红素水平均呈负相关($r = -0.658, -0.379, -1.874, P = 0.046, 0.021, 0.000$)。结论 产妇产晚期血清25(OH)D水平与NHB的发生具有相关性,妊娠期间应积极补充维生素D,降低NHB发生率。

关键词:孕晚期;维生素D;新生儿高胆红素血症;相关性

中图分类号:R984

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)09-0101-04

Correlation Between Maternal Serum Vitamin D Level in the Third Trimester of Pregnancy and Neonatal Hyperbilirubinemia

FU Yan, GONG Fuyong, WANG Yanhong, ZHU Yan

(Department of Pharmacy, Kunming City Maternal and Child Health Hospital, Kunming, Yunnan, China 650000)

Abstract: Objective To investigate the correlation between the maternal serum vitamin D level in the third trimester of pregnancy and neonatal hyperbilirubinemia (NHB). **Methods** A retrospective study was conducted. A total of 308 maternities and their 308 newborns admitted to the hospital from January 2020 to December 2020 were selected and randomly divided into the control group and test group. Among them, the test group included 154 maternities and their 154 newborns diagnosed with NHB, and the control group included 154 maternities and their 154 healthy newborns followed up in the outpatient department in the same period. The related studies of NHB in PubMed, Embase, Cochrane, CNKI and WanFang databases were searched and the influencing factors were summarized. On this basis, the clinical data of two groups of maternities and their newborns in the hospital electronic medical record system and maternity manuals was collected, including the delivery age, residence, delivery season, serum 25 hydroxyvitamin D [25 (OH) D] level and vitamin D supplement in the third trimester of pregnancy, amniotic fluid pollution, feeding mode, neonatal gender and serum total bilirubin level. EpiData 3.0 software was used to establish the database, SPSS 22.0 statistical software was used to analyze the data, Logistic regression analysis was used to test the risk factors of NHB, and Spearman correlation analysis

*基金项目:云南省昆明市卫生健康委员会卫生科研课题[20201301111]。

第一作者:付燕,女,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)tatuizi@126.com。

- 含量[J]. 化工设计通讯,2019,45(6):67.
- [7] 海丽萍,王雪芹. GC-MS法测定药物制剂中邻苯二甲酸酯类化合物的含量[J]. 中国药事,2012,26(10):1107-1111.
- [8] 李拥军,黎小鹏,李盛安,等. GC-MS法测定底泥中7种邻苯二甲酸酯[J]. 现代农业科技,2016(13):221-222.
- [9] 吕海涛,蔡敬帅,由秋莹,等. 蔬菜中邻苯二甲酸酯类污染物检测综合实验设计[J]. 实验技术与管理,2015,32(6):29-32.
- [10] 李小霞,苏鑫,周丹. GC-MS内标法测定包装材料中邻苯二甲酸酯的含量[J]. 酿酒科技,2017(12):119-121.
- [11] 刘菁,米亚娟,李华龙. 化妆品中10种邻苯二甲酸酯的HPLC联合GC-MS测定法[J]. 职业与健康,2015,31(20):2765-2768.
- [12] 蔡霞,黄艳婷,符美燕,等. HPLC法测定化妆品中12种邻苯二甲酸酯类化合物[J]. 日用化学工业,2018,48(7):415-418.
- [13] 李武林,李雪敏,李根容,等. 超高效液相色谱快速检测塑料制品中的15种邻苯二甲酸酯[J]. 色谱,2016,34(8):795-800.
- [14] 王春,翟俊峰,黄雪梅,等. 基于超分子溶剂分散液液微萃取技术测定食品接触材料中8种邻苯二甲酸酯的迁移量[J]. 质谱学报,2019,40(1):21-31.
- [15] 秦菲,米生权. 单滴微萃取-气相色谱-质谱联用法检测食品中5种邻苯二甲酸酯类塑化剂[J]. 食品与机械,2017,33(2):46-50.
- [16] 彭子豪,霍娇,岳茜岚,等. 成都市市售一次性塑料食品袋中邻苯二甲酸酯类迁移试验研究[J]. 现代预防医学,2019,46(9):159-162.

(收稿日期:2021-08-25;修回日期:2021-12-26)

was used to test the correlation between risk factors and serum total bilirubin level of newborns. **Results** Compared with those in the control group, the serum 25 (OH) D level in the third trimester of pregnancy in the test group was significantly lower, the vitamin D supplement in the third trimester of pregnancy in the test group was significantly less, and the serum total bilirubin level of newborns in the test group was significantly higher ($P < 0.05$). The 25 (OH) D level, the interruption and non-supplementation of vitamin D in the third trimester of pregnancy were the risk factors of NHB ($P < 0.05$). Interruption and non-supplementation of vitamin D and the 25(OH)D level in the third trimester of pregnancy were negatively correlated with serum total bilirubin level of newborns ($r = -0.658, -0.379, -1.874, P = 0.046, 0.021, 0.000$). **Conclusion** The maternal serum 25 (OH) D level in the third trimester of pregnancy is correlated with the occurrence of NHB. Vitamin D should be actively supplemented during pregnancy to reduce the incidence of NHB.

Key words: the third trimester of pregnancy; vitamin D; neonatal hyperbilirubinemia; correlation

新生儿高胆红素血症(NHB)患儿多数预后良好,于出生后1~2周内消退,也可持续2~4周,少数可发展为急性胆红素脑病及核黄疸^[1]。妊娠期综合征、遗传因素、溶血症、早产、窒息、感染、喂养方式等是引起NHB的主要原因,但NHB往往由围产期及产后等多种危险因素综合作用造成^[2]。维生素D具有参与骨代谢、免疫调节、氧化应激、调控细胞分化等生理功能,与多种疾病相关^[3],且为妊娠期的重要微量营养物质,不仅参与调节胎盘功能,还是促进胎儿生长、发育的重要激素;同时,妊娠期维生素D缺乏与不良围产期结局有关,包括妊娠期糖尿病、先兆子痫、早产、低出生体质量等^[4]。本研究中探讨了孕晚期产妇血清维生素D水平与NHB的相关性,以期为妊娠期合理补充维生素D提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:胎龄不少于37周;新生儿出生体质量不低于2 500 g;阴道分娩、单胎、初产;产妇自然受孕,且在医院产科行常规体检;新生儿符合NHB诊断标准^[5]。

排除标准:新生儿ABO溶血症;新生儿红细胞酶缺失;新生儿肝炎、胆管阻塞等胆汁排泄障碍,发育畸形,遗传代谢性疾病;胎儿宫内窘迫;胎盘、脐带异常;妊娠期合并症或可能影响体内维生素D水平的疾病,如慢性肝脏、肾脏疾病,骨代谢疾病,甲状旁腺疾病。

研究对象选择与分组:选取我院2020年1月至12月收治的产妇308例及其新生儿308例,随机分为对照组和试验组。其中,试验组产妇154例及其诊断为NHB患儿154例,对照组为同期门诊随访产妇154例及其健康新生儿154例。

1.2 方法

采取回顾性研究,采用计算机检索PubMed, Embase, Cochrane, CNKI, WanFang数据库中NHB的相关文献,总结其影响因素,基于此收集医院电子病历系统和孕产手册中两组产妇及其新生儿的临床资料,包括分娩年龄、居住地、分娩季节、孕晚期血清25-羟维生素D[25(OH)D]水平、孕晚期维生素D补充、羊水污染、喂养方式、新生

儿性别及总胆红素水平。

1.3 观察指标

采集孕晚期孕妇的空腹静脉血5 mL,离心(转速为3 500 r/min)10 min,分离血清,采用iFlash3000-A型全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂盒测定孕晚期血清25(OH)D水平;新生儿出生后,于次日清晨采集其静脉血2 mL,采用贝克曼AU5800型全自动生化分析仪测定新生儿血清总胆红素水平,采用杰韦弗JH-201B型经皮胆红素仪测定新生儿皮肤黄染情况,每日1次,间接监测血清总胆红素水平变化。所有操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

妊娠期女性维生素D水平^[6]:25(OH)D水平超过30 ng/mL为正常;25(OH)D水平为20~30 ng/mL为不足;25(OH)D水平低于20 ng/mL为缺乏。孕晚期维生素D补充^[6]:补充维生素D 400~600 IU/d为正常;间隔不低于1 d未补充维生素D 400~600 IU/d为间断;未补充维生素D为未补充。血清总胆红素水平^[5]:血清总胆红素水平低于221 $\mu\text{mol/L}$ 为轻度NHB;221~342 $\mu\text{mol/L}$ 为中度NHB;高于342 $\mu\text{mol/L}$ 为重度NHB。根据试验组患儿血清总胆红素水平分为重度、中度、轻度NHB组。

1.4 统计学处理

采用EpiData 3.0软件建立数据库,采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料呈正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;呈偏态分布时以中位数(四分位数间距),即 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,行秩和检验。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。采用Logistic回归分析检验NHB的危险因素,采用Spearman相关性分析检验危险因素与新生儿血清总胆红素水平的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇及新生儿临床资料比较

两组产妇分娩年龄、居住地、分娩季节、羊水污染、喂养方式,以及新生儿性别均无显著差异($P > 0.05$);与对照组比较,试验组产妇孕晚期血清25(OH)D水平显著更低,孕晚期维生素D补充显著更少,新生儿血清

表 1 两组产妇及新生儿临床资料比较($n = 154$)

Tab. 1 Comparison of maternities' general data and their newborns between the two groups($n = 154$)

组别	居住地[例(%)]		分娩季节[例(%)]		新生儿性别[例(%)]		羊水污染[例(%)]		喂养方式[例(%)]			孕晚期维生素D补充[例(%)]			分娩年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	新生儿血清 总胆红素水平 ($\bar{X} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	孕晚期血清 25(OH)D水平 [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]
	城市	农村	冬春	夏秋	男	女	有	无	母乳	人工	混合	正常	间断	未补充			
试验组	120(77.92)	34(22.08)	81(52.60)	73(47.40)	82(53.25)	72(46.75)	79(51.30)	75(48.70)	59(38.31)	27(17.53)	68(44.16)	17(11.04)	51(33.12)	86(55.84)	29.77±5.53	288.72±70.37	20.40(9.60, 32.55)
对照组	131(85.06)	23(14.94)	79(51.30)	75(48.70)	80(51.95)	74(48.05)	75(48.70)	79(51.30)	62(40.26)	25(16.23)	67(43.51)	92(59.74)	50(32.47)	12(7.79)	28.64±5.28	120.01±55.41	31.70(18.30, 42.40)
$\chi^2/t/Z$ 值	29.335		2.035		2.857		2.122		18.411			19.790			0.210	37.483	3.677
P 值	0.364		0.276		0.214		0.263		0.595			0.002			0.799	0.001	0.001

总胆红素水平显著更高($P < 0.05$)。详见表 1。

2.2 NBH 危险因素的 Logistic 回归分析

以孕晚期维生素 D 补充方式、孕晚期血清 25(OH)D 水平为自变量,以是否发生 NHB(无 = 0,有 = 1)为因变量,行多元 Logistic 回归分析。结果见表 2。

表 2 NHB 危险因素的 Logistic 回归分析

Tab. 2 Logistic regression analysis of risk factors of NHB

变量		β	SE	Wald	P值	OR(95%CI)	
孕晚期维生素D	正常	-1.532	0.761	3.767	1.036	5.367(1.674,13.784)	
	补充	间断	0.895	0.401	6.027	0.014	2.860(1.654,7.875)
		未补充	1.798	0.709	6.614	0.020	6.445(2.657,16.167)
孕晚期25(OH)D水平		2.132	1.677	5.469	0.007	6.785(1.768,10.965)	

2.3 新生儿血清总胆红素水平危险因素的 Spearman 相关性分析

以孕晚期维生素 D 间断、未补充及孕晚期血清 25(OH)D 水平为自变量,以新生儿血清总胆红素水平为因变量,行 Spearman 相关性分析。结果孕晚期维生素 D 间断及未补充、孕晚期血清 25(OH)D 水平与新生儿血清总胆红素水平均呈负相关($r = -0.658, -0.379, -1.874, P = 0.046, 0.021, 0.000$)。

2.4 试验组产妇孕晚期血清 25(OH)D 水平比较

结果见表 3。

表 3 试验组孕晚期血清 25(OH)D 水平与 NHB 发生程度的关系
[$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]

Tab. 3 Correlation between serum 25 (OH) D level in the third trimester of pregnancy and the degree of NHB in the test group
[$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]

组别	25(OH)D 水平
轻度 NHB 组($n = 46$)	24.02(25.44, 43.6)
中度 NHB 组($n = 70$)	24.14(21.00, 34.04)
重度 NHB 组($n = 38$)	14.37(9.30, 20.40) **
Z 值	0.767
P 值	0.001

注:与轻度 NHB 组比较,* $P < 0.05$;与中度 NHB 组比较,* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those in the mild NHB group,* $P < 0.05$; Compared with those in the moderate NHB group,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

50% ~ 80% 的新生儿在出生后第 1 周出现黄疸,当总胆红素水平超过 5 mg/dL 时,巩膜和皮肤会呈淡黄色^[7]。NHB 可能引起神经功能永久性缺损和死亡等。任何引起胆红素生成增加、代谢及排泄障碍的问题都可能造成 NHB,但仍有 10% ~ 50% 的 NHB 患儿病因不明^[8]。

维生素 D 对于人体骨骼的健康发育、生长和维护至关重要,同时被认为是通过调节细胞增殖、分化和凋亡来调节先天免疫和适应性免疫的重要调节剂。妊娠期间维生素 D 可对胎盘植入、血管生成、免疫调节、氧化应激、细胞增殖、炎症反应、血糖稳态产生影响^[2-4]。维生素 D 已被部分国家推荐为孕妇和婴幼儿的补充剂,并强调了在食物中添加维生素 D 的重要性。孕妇和婴幼儿中普遍存在维生素 D 缺乏症,缺乏率为 45% ~ 90%,其中 61% 的婴幼儿缺乏率达 96%^[9],这可能由阳光照射不足、富含维生素 D 的饮食不足和纯母乳喂养导致。研究表明,在孕妇的饮食中添加维生素 D 与 NHB 的减少有关^[10],且 NHB 的发生与孕妇血清维生素 D 水平呈负相关^[11-13]。但也有研究表明二者间无显著相关性^[14]。本研究中妊娠期产妇孕晚期血清 25(OH)D 水平越低,分娩后患儿总胆红素水平就越高,且 NHB 严重程度与孕晚期血清维生素 D 水平有关,结果与文献^[11-13]一致。

妊娠期女性在怀孕期间的维生素 D 水平决定了子代生命早期的维生素 D 状态,尤其是孕晚期 3 个月内维生素 D 的补充剂量,其次是出生季节^[15]。母体 25(OH)D 是胎儿维生素 D 的主要来源,脐带血 25(OH)D 水平平均比母体低 25%,同时维生素 D 水平也影响胎盘功能,可维持胎儿在子宫内的最佳发育环境^[16]。一项随机对照试验结果显示,妊娠期糖尿病孕妇补充钙剂及维生素 D 可降低剖宫产率及巨大儿、NHB 的发生风险,可能与肝脏参与维生素 D 合成,并在间接胆红素转化和高胆红素血症病理生理学中发挥重要作用有关^[17]。MUTLU 等^[11]证实了足月儿维生素 D 水平与 NHB 之间的关系,并比较了 NHB 患儿与健康婴儿的维生素 D 水平。结果显示,对照组和试验组的 25(OH)D 水平差异显著($P = 0.01$);同时,新生儿维生素 D 水平与甲状腺激素呈显著负相

关($r < 0, P = 0.03$)。FISHER等^[18]发现,血清25(OH)D水平低于25 nmol/L可能是血清高胆红素的可靠预测指标。维生素D与NHB的关系机制主要包括:1)促红细胞生成素是促进红细胞生成的主要激素,间接胆红素多由衰老的红细胞或部分未成熟的红细胞分解形成,维生素D可降低促红细胞生成素水平,故维生素D缺乏可能会增加新生儿黄疸的发生^[19]。2)新生儿红细胞易发生氧化损伤,维生素D具有一定的抗氧化作用,故维生素D有助于防止红细胞氧化损伤引起的胆红素水平升高^[20]。3)“游离激素假说”指出,维生素D受体主要位于滋养层中,维生素D通过该受体发挥生物学效应^[21]。通过维生素D受体,游离25(OH)D可直接调节滋养细胞的分化和人绒毛膜促性腺激素的产生,并刺激雌二醇、孕酮、维生素D结合蛋白的分泌。上述激素支持子宫胎盘的血液流动和胎盘新生血管的形成,从而促进胎儿生长。同时,维生素D会刺激肝脏合成维生素D结合蛋白,其变化可能会改变游离25(OH)D的水平及与其之间的关系。血清25(OH)D和维生素D结合蛋白水平较高的女性所孕育的新生儿发生严重黄疸的可能性较低^[22]。

综上所述,孕晚期产妇血清维生素D水平与NHB患儿胆红素水平呈负相关,妊娠期间应积极补充维生素D,降低NHB发生率。不足之处在于,本研究中纳入回顾性研究的样本量较小,且目前关于维生素D水平与NHB风险关系的机制研究较少,后续还需更多大样本、多中心、高质量的前瞻性研究。

参考文献

- [1] 何翠红,屈 艺. 新生儿高胆红素血症与基因多态性研究进展[J]. 中国当代儿科杂志,2020,22(3):280-284.
- [2] 黄家虎,孙建华. 新生儿高胆红素血症病因的研究进展[J]. 医学综述,2021,27(4):680-684.
- [3] 魏占超,李光辉. 孕期维生素D水平与母儿结局的相关研究进展[J]. 中华全科医师杂志,2021,20(2):239-243.
- [4] BIALY L, FENTON T, SHULHAN - KILROY J, et al. Vitamin D supplementation to improve pregnancy and perinatal outcomes: An overview of 42 systematic reviews [J]. BMJ Open, 2020, 10(1):e032626.
- [5] 杜立中,马晓路. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识 [J]. 中华儿科杂志,2014,52(10):745-748.
- [6] ZHOU X, LI ZH, LI B, et al. Expression and clinical significance of serum 25 - OH - D in pregnant women with SCH (sub-clinical hypothyroidism) and GDM (gestational diabetes mellitus) [J]. Pak J Med Sci, 2018, 34(5): 1278 - 1282.
- [7] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第5版. 北京:人民卫生出版社,2019:446-479.
- [8] CHEN K, YUAN TM. The role of microbiota in neonatal hyperbilirubinemia [J]. Am J Transl Res, 2020, 12(11): 7459 - 7474.
- [9] GALLO S, MCDERMID JM, HAKEEM R, et al. Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta - Analysis [J]. J Acad Nutr Diet, 2020, 120(5): 898 - 924.
- [10] HUANG J, ZHAO Q, LI J, et al. Correlation between neonatal hyperbilirubinemia and vitamin D levels: A meta - analysis [J]. PLoS One, 2021, 16(5): e0251584.
- [11] MUTLU M, CAYIR A, CAYIR Y, et al. Vitamin D and hyperbilirubinaemia in neonates [J]. HK J Paediatr (New Series), 2013, 18: 77 - 81.
- [12] 王滕滕,陈赵静,王 颖,等. 维生素D补充对妊娠期糖尿病血脂水平及新生儿结局影响 Meta 分析[J]. 中国医学科学院学报,2021,43(1):82-91.
- [13] ALETAYEB SMH, DEHDASHTIYAN M, AMINZADEH M, et al. Comparison between maternal and neonatal serum vitamin D levels in termjaundiced and nonjaundiced cases [J]. J Chin Med Assoc, 2016, 79(11): 614 - 617.
- [14] MEHRPISHEH S, MEMARIAN A, MAHYAR A, et al. Correlation between serum vitamin D level and neonatal indirect hyperbilirubinemia [J]. BMC Pediatr, 2018, 18(1): 178.
- [15] 王 晨,禹松林,王丹华. 新生儿维生素D水平及其相关因素[J]. 中国新生儿科杂志,2015,30(4):241-245.
- [16] MAUGERI A, BARCHITTA M, BLANCO I, et al. Effects of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Birth Size: A Systematic Review and Meta - Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Nutrients, 2019, 11(2): 442.
- [17] KARAMALI M, ASEMI Z, AHMADI - DASTJERDI M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation affects pregnancy outcomes in gestational diabetes: Randomized, double - blind, placebo - controlled trial [J]. Public Health Nutr, 2021, 24(3): 4369.
- [18] FISHER L, FISHER A. Vitamin D and Parathyroid Hormone in Outpatients With Noncholestatic Chronic Liver Disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(4): 513 - 520.
- [19] PINCIKOVA T, PAQUIN - PROULX D, SANDBERG JK. Vitamin D treatment modulates immune activation in cystic fibrosis [J]. Clinical and Experimental Immunology, 2017, 189(3): 359 - 371.
- [20] 王少亭,乐 娟,袁腾飞,等. 血清25羟基维生素D与新生儿黄疸的关系[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(9):65-69.
- [21] KARRAS SN, KOUFAKIS T, FAKHOURY H, et al. Deconvoluting the biological roles of vitamin D - binding protein during pregnancy: A both clinical and theoretical challenge [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 259 - 269.
- [22] FERNANDO M, COSTER TG, ELLERY SJ, et al. Relationships between Total, Free and Bioavailable Vitamin D and Vitamin D Binding Protein in Early Pregnancy with Neonatal Outcomes: A Retrospective Cohort Study [J]. Nutrients, 2020, 12(9): 2495.

(收稿日期:2021-08-11;修回日期:2021-11-16)