

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.09.012

文章编号: 1005-8982(2020)09-0065-05

新进展研究·论著

血清 25 羟基维生素 D 与新生儿黄疸的关系*

王少亭, 乐娟, 袁腾飞, 李艳

(武汉大学人民医院 检验医学中心, 湖北 武汉 430060)

摘要:目的 研究新生儿血清 25 羟基维生素 D[25(OH)D]水平与新生儿黄疸的关系。**方法** 选取新生儿黄疸 219 例作为实验组。其中,生理性黄疸 96 例和病理性黄疸 123 例,并按照总胆红素水平将实验组分为轻度组 108 例,中度组 79 例和重度组 32 例。另外选择同期该院分娩的足月健康新生儿 100 例作为对照组。比较两组研究对象的多种生化指标及 25(OH)D 水平。**结果** 实验组 25(OH)D 水平 [12.97(7.96, 17.71) ng/ml] 较对照组 25(OH)D 水平 [18.57(6.95, 29.24) ng/ml] 低 ($P < 0.05$); 病理性黄疸患儿 25(OH)D 水平 [12.42(8.15, 17.23) ng/ml] 与生理性黄疸患儿 [13.66(7.72, 19.56) ng/ml] 比较无差异 ($P > 0.05$); 重度黄疸患儿 25(OH)D 水平 [11.02(7.53, 13.82) ng/ml] 与中度黄疸患儿 25(OH)D 水平 [13.02(8.92, 17.71) ng/ml] 比较无差异 ($P > 0.05$); 重度黄疸患儿 25(OH)D 水平与轻度黄疸患儿 25(OH)D 水平 [13.50(7.52, 19.32) ng/ml] 比较无差异 ($P > 0.05$); 中度黄疸患儿 25(OH)D 水平与轻度黄疸患儿 25(OH)D 水平比较无差异 ($P > 0.05$)。实验组 25(OH)D 水平与总胆红素水平呈负相关 ($r = -0.338, P = 0.000$), 线性回归方程为 $\hat{Y} = -2.851X + 173.6$; 实验组的 25(OH)D 水平与间接胆红素水平呈负相关 ($r = -0.343, P = 0.000$), 线性回归方程为 $\hat{Y} = -2.776X + 159.9$ 。**结论** 25(OH)D 可能参与新生儿黄疸的发生、发展过程, 补充维生素 D 可能有助于黄疸的新生儿获得最佳结局。

关键词: 黄疸, 新生儿; 高胆红素血症; 维生素 D; 总胆红素; 直接胆红素; 间接胆红素

中图分类号: R722.17

文献标识码: A

Relationship between neonatal serum 25 hydroxyvitamin D and neonatal jaundice*

Shao-ting Wang, Juan Le, Teng-fei Yuan, Yan Li

(Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University,
Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: Objective To study the relationship between neonatal serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels and neonatal jaundice. **Methods** A total of 219 neonates with jaundice (experimental group) were collected, including physiological jaundice (95 cases) and pathological jaundice (124 cases). The study components were divided into three groups according to the total bilirubin (TBIL) level, including mild group (108 cases), moderate group (79 cases) and severe group (32 cases). Additionally, 100 healthy counterpart newborns were selected as the control group. Biochemical indicators and 25(OH)D levels were compared. **Results** The level of 25(OH)D in the jaundiced neonatal group was significantly lower than that in healthy newborns [12.97(7.96, 17.71) VS. 18.57(6.95, 29.24) ng/ml, $P < 0.05$]; 25(OH)D level was lower in pathological jaundiced newborn group than that in physiological jaundiced newborn [12.42(8.15, 17.23) VS. 13.66(7.72, 19.56) ng/ml, $P > 0.05$]; 25(OH)D level in newborn with severe jaundice [11.02(7.53, 13.82) ng/ml] had no statistical difference with 25(OH)D levels in newborn with moderate jaundice [13.02(8.92, 17.71) ng/ml, $P > 0.05$] and children with mild jaundice ($n = 108$)

收稿日期: 2019-11-11

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81572069)

[通信作者] 李艳, E-mail: lcmsresearch@163.com

25 (OH) D levels [13.50 (7.52, 19.32) ng/ml, $P < 0.05$]; 25 (OH) D levels in newborn with moderate jaundice had no statistical difference with those in newborn with mild jaundice ($P > 0.05$). The level of 25 (OH) D in the experimental group was negatively correlated with the level of total bilirubin ($r = -0.338$, $P = 0.000$), and the linear regression equation was $\hat{y} = -2.851 X + 173.6$; the level of 25 (OH) D in the experimental group was negatively correlated with the level of indirect bilirubin ($r = -0.343$, $P = 0.000$), and the linear regression equation was $\hat{y} = -2.776 X + 159.9$. **Conclusion** 25 (OH) D may be involved in the development of neonatal jaundice. Vitamin D supplementation may help the newborns of jaundice to get the best outcome.

Keywords: jaundice, neonatal; hyperbilirubinemia; vitamin D; total bilirubin; direct bilirubin; indirect bilirubin

新生儿黄疸（新生儿高胆红素血症）是新生儿发病和住院最常见的原因之一，可见于 50% 以上足月儿和 80% 以上早产儿^[1]，一般表现为皮肤、黏膜、巩膜黄染的临床现象。新生儿黄疸主要是由红细胞溶血或新生儿未成熟的肝脏无法正常清除过多胆红素导致。胆红素是体内铁卟啉化合物的主要代谢产物，为细胞毒性物质，可造成线粒体功能障碍，导致永久性破坏性的器官系统功能障碍，甚至危及生命^[2]。血清总胆红素值 $>342.0 \sim 427.5 \mu\text{mol/L}$ 的足月新生儿胆红素脑病发病率逐渐增加^[3]。因此，早期诊断和有效治疗新生儿黄疸可有效避免高水平胆红素引起的胆红素脑病，甚至核黄疸。

长期以来，孕期补充维生素 D 及新生儿 25 羟基维生素 D[25 (OH) D] 缺乏一直是一个备受关注和热议的问题。25 (OH) D 在细胞代谢、胎儿宫内生长和机体氧化应激平衡中发挥重要作用，缺乏 25 (OH) D 可导致多种疾病发生^[4]。尽管如此，却少有研究调查过新生儿黄疸和维生素 D 间的关联。液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 是检测机体内 25 (OH) D 的金标准^[5]。本研究使用 LC-MS/MS 法对黄疸新生儿体内的 25 (OH) D 进行检测，排除维生素 D 无活性的同分异构体 EPI-25 (OH) D 的干扰^[6]。本研究的目的是分析比较健康新生儿与黄疸新生儿体内维生素 D 的水平，探究维生素 D 与胆红素的关系，以期减少严重新生儿高胆红素血症和胆红素脑病的发生频率，减

少意外伤害的风险。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 10 月—2019 年 2 月武汉大学人民医院就诊并确诊为新生儿高胆红素血症患儿 219 例为实验组。其中，男性 118 例，女性 101 例；年龄 1 ~ 45 d，平均 (28.58 ± 5.01) d。另外选择同期于本院分娩的足月健康新生儿 100 例为对照组。其中，男性 57 例，女性 43 例；年龄 3 ~ 47 d，平均 (28.03 ± 4.67) d。高胆红素血症（新生儿黄疸）的诊断标准符合《实用新生儿学》^[7] 中的相关诊断标准，并且排除同时合并其他系统重大疾病者，如血液病、肝硬化、肾衰竭等。其中，生理性黄疸患者 96 例，病理性黄疸患者 123 例。生理性黄疸与病理性黄疸的诊断标准见表 1^[7]。轻度高胆红素血症 108 例，中度高胆红素血症 ($221 \mu\text{mol/L} < \text{胆红素} \leq 342 \mu\text{mol/L}$) 79 例，重度高胆红素血症 (胆红素 $>342 \mu\text{mol/L}$) 32 例。维生素 D 缺乏定义为 25 (OH) D $<12.0 \text{ ng/ml}$ (30 nmol/L)^[8]。

1.2 方法

新生儿患者入院确诊后，于次日清晨空腹 12 h 后使用标准采血方法分别采集 2 ml 静脉血于内含 EDTA-K2 抗凝剂的紫色真空抽血管中，2 ml 静脉血至内含惰性分离胶、促凝剂的黄色真空抽血管中。采用德国西门子 ADVIA 2400 大型全自动生化仪及其配

表 1 生理性黄疸与病理性黄疸的诊断标准

因素	生理性黄疸	病理性黄疸
黄疸出现时间	足月儿生后 2 ~ 3 d 出现黄疸，4 ~ 5 d 最重；早产儿黄疸多于生后 2 ~ 3 d 出现，4 ~ 5 d 达高峰	生后 24 h
黄疸持续时间	足月儿最迟不超过 2 周；早产儿最长可延迟到 3 ~ 4 周	足月儿 >2 周；早产儿 >4 周
血清胆红素水平	足月儿 $<221 \mu\text{mol/L}$ ；早产儿 $<257 \mu\text{mol/L}$ ；每日上升 $<85 \mu\text{mol/L}$	足月儿 $>221.0 \mu\text{mol/L}$ ；早产儿 $>257.0 \mu\text{mol/L}$ ；每日上升超过 $85.5 \mu\text{mol/L}$
其他条件	一般情况良好	血清结合胆红素 $>34.2 \mu\text{mol/L}$

套试剂检测研究对象的丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、白蛋白、钙离子、无机磷、镁离子、直接胆红素、间接胆红素、总胆红素水平。采用 LC-MS/MS 法对 25 (OH) D₂、25 (OH) D₃、EPI-25 (OH) D₃ 进行检测。25 (OH) D 的浓度为 25 (OH) D₂ 与 25 (OH) D₃ 浓度的总和。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 *t* 检验或方差分析, 两两比较方差齐者采用 LSD-*t* 检验, 方差不齐者采用 Tamhane's T2 检验。偏态分布的计量资料以中位数和四分位数 [M (P₂₅, P₇₅)] 表示, 比较采用秩和检验。计数资料以例 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验。两变量间采用线性回归分析或 Pearson 法分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

基于现有数据, 实验组与对照组各项观测指标比较见表 2。实验组的直接胆红素、间接胆红素、总胆红素与对照组比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。

实验组较对照组高。

2.2 实验组与对照组及实验组亚组间 25 (OH) D 水平的比较

新生儿维生素 D 缺乏发病率为 70.53% (225/319), 其中对照组维生素 D 缺乏发病率 48.00% (48/100) 低于实验组维生素 D 缺乏发病率 80.82% (177/219) (*P* < 0.05)。值得注意的是, 本研究在 63.01% (201/319) 的新生儿血清中检测到 EPI-25 (OH) D₃, 其浓度范围占 25 (OH) D 水平的 0% ~ 45%。与对照组比较, 实验组的 25 (OH) D 水平下降 [12.97 (7.96, 17.71) ng/ml VS 18.57 (6.95, 29.24) ng/ml], 且差异有统计学意义 (*Z* = 2.204, *P* = 0.036)。在所有黄疸新生儿中, 病理性黄疸患儿 25 (OH) D 水平与生理性黄疸患儿 25 (OH) D 水平分别为 12.42 (8.15, 17.23) ng/ml 和 13.66 (7.72, 19.56) ng/ml, 差异无统计学意义 (*Z* = 1.453, *P* = 0.209)。在所有黄疸新生儿中, 重度黄疸患儿、中度黄疸患儿、轻度黄疸患儿的 25 (OH) D 水平分别为 11.02 (7.53, 13.82) ng/ml、13.02 (8.92, 17.71) ng/ml、13.50 (7.52, 19.32) ng/ml, 重度与轻度比较, 差异无统计学意义 (*Z* = 1.702, *P* = 0.089), 中度与轻度比较, 差异无统计学意义 (*Z* = 0.454, *P* = 0.655), 重度与中度比较, 差异无统计学意义 (*Z* = 1.492, *P* = 0.187)。见图 1。

表 2 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	母亲年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	分娩方式(剖腹产) / 例 (%)	分娩时孕周 / ($\bar{x} \pm s$)	母亲 BMI / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	男性新生儿 / 例 (%)	出生体重 / (g, $\bar{x} \pm s$)
实验组	219	27.85 ± 5.31	126 (57.53)	38.14 ± 1.26	26.87 ± 5.28	118 (53.88)	2 987.85 ± 382.46
对照组	100	28.06 ± 5.67	62 (62.00)	37.86 ± 2.01	25.92 ± 4.81	57 (57.00)	3 013.28 ± 429.89
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i> 值		1.131	3.214	0.787	1.576	3.257	2.735
<i>P</i> 值		0.677	0.425	0.834	0.641	0.315	0.554

组别	新生儿头围 / (cm, $\bar{x} \pm s$)	新生儿体长 / (cm, $\bar{x} \pm s$)	母乳喂养 / 例 (%)	丙氨酸氨基转移酶 / [u/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	天门冬氨酸氨基转移酶 / [u/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	碱性磷酸酶 / [u/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]
实验组	33.58 ± 1.26	49.44 ± 3.42	158 (72.15)	23.00 (18.00, 30.00)	22.00 (16.00, 29.00)	523.00 (187.00, 733.00)
对照组	33.86 ± 1.37	50.47 ± 3.05	76 (76.00)	24.0 (14.00, 33.00)	23.00 (18.00, 34.00)	498.00 (213.00, 827.00)
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i> 值	1.883	3.19	0.676	0.854	0.723	2.769
<i>P</i> 值	0.623	0.479	0.896	0.724	0.877	0.547

组别	白蛋白 / (g/L, $\bar{x} \pm s$)	钙离子 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	无机磷 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	镁离子 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	直接胆红素 / (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	间接胆红素 / (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	总胆红素 / (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)
实验组	31.86 ± 4.11	2.21 ± 0.68	1.88 ± 0.76	0.71 ± 0.25	12.75 ± 4.12	115.93 ± 69.37	128.68 ± 50.00
对照组	32.46 ± 3.84	2.19 ± 0.59	1.85 ± 0.81	0.72 ± 0.27	4.69 ± 2.35	11.58 ± 3.46	16.27 ± 4.758
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i> 值	4.369	2.829	2.838	2.687	10.122	78.42	57.714
<i>P</i> 值	0.295	0.524	0.517	0.565	0.000	0.000	0.000

2.3 实验组 25 (OH) D 水平与胆红素水平的关系

实验组的 25 (OH) D 水平与总胆红素水平呈负相关 ($r = -0.338$, $P = 0.000$), 线性回归方程为 $\hat{Y} = -2.851X + 173.6$ 。实验组 25 (OH) D 水平与直接胆红

素水平无关 ($r = -0.105$, $P = 0.124$), 线性回归方程为 $\hat{Y} = -0.07530X + 13.70$ 。实验组的 25 (OH) D 水平与间接胆红素水平呈负相关 ($r = -0.343$, $P = 0.000$), 线性回归方程为 $\hat{Y} = -2.776X + 159.9$ 。见图 2。

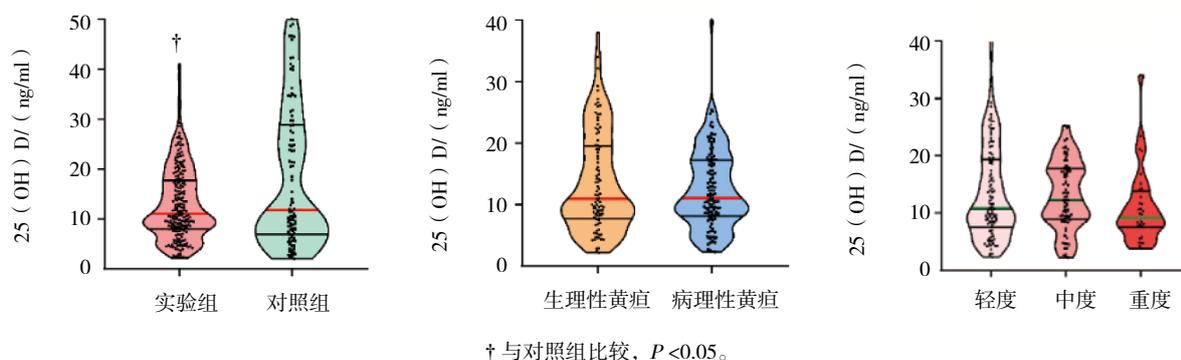


图 1 实验组与对照组及实验组亚组间 25 (OH) D 水平的比较

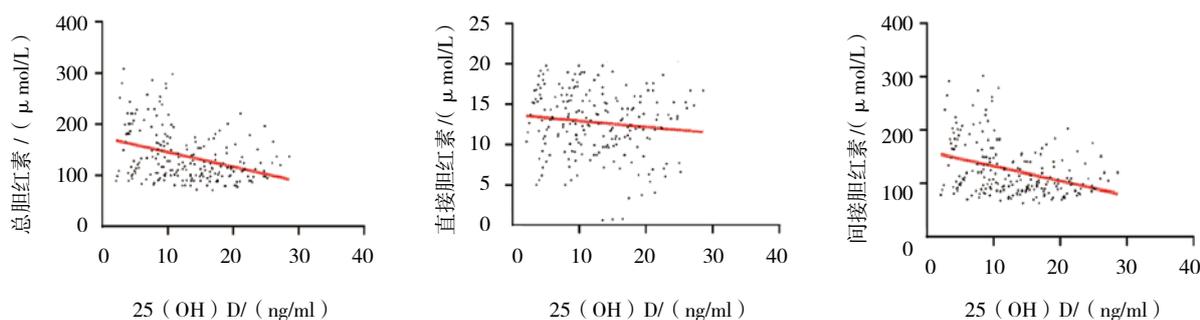


图 2 实验组 25 (OH) D 水平与胆红素水平的关系

3 讨论

高胆红素血症是新生儿发病和住院最常见的原因之一。高水平血清总胆红素有神经毒性, 若不及时治疗, 可引起胆红素脑病、脑瘫、听力丧失、眼球运动障碍、釉质发育不良等并发症, 甚至可导致新生儿的死亡^[9]。一般认为, 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏、Rh 血型不相容、ABO 血型不相容是引起黄疸的最常见因素^[10]。然而, 在许多病例中, 新生儿黄疸的发病机制仍不清楚。对黄疸病因的进一步研究, 有助于制定更优化的黄疸防治策略, 提高黄疸的治疗效果。人类可从阳光照射、饮食和膳食补充剂中获得维生素 D。皮肤和饮食中的维生素 D 在肝脏中通过维生素 D-25-羟化酶代谢为 25 (OH) D; 25 (OH) D 是维生素 D 在人体血液中主要的循环形式, 临床上一般通过检测 25 (OH) D 来确定维生素 D 的状态^[11]。25 (OH) D 是一种人体必需的脂溶性维生素, 在细胞代谢、胎儿

宫内生长和机体氧化应激平衡中发挥重要作用^[4]。虽然新生儿黄疸和维生素 D 缺乏症发病率居高不下, 关于 25 (OH) D 与新生儿黄疸之间关系却鲜有研究。

近几十年来, LC-MS/MS 由于其固有的分析特异性和敏感性, 被认为是维生素 D 分析的首选技术。在本研究中, 使用 LC-MS/MS 的方法检测新生儿体内的 25 (OH) D 水平, 并排除维生素 D 无活性的同分异构体 EPI-25 (OH) D 的干扰^[6], 观察黄疸的新生儿体内 25 (OH) D 水平降低。同时, 也发现 25 (OH) D 水平与间接胆红素和总胆红素水平呈负相关。以上结果可能表明维生素 D 与黄疸的发展密切相关, 补充维生素 D 有助于新生儿黄疸获得最佳结果; 通过向孕妇提供维生素 D, 有可能降低新生儿黄疸的风险。目前具体的机制尚未阐明。由于间接胆红素主要由红细胞裂解产生, 笔者猜想: 维生素 D 可降低血液中促红细胞生成素的水平^[12], 从而减慢胎儿红细胞的裂解

和胆红素的生成;另一方面,有证据表明正常新生红细胞对氧化损伤相对敏感^[13]。而维生素 D 具备一定的抗氧化作用^[14],可防止红细胞氧化损伤,减少红细胞裂解产生胆红素;此外,光疗法被认为是一个简单和有效的减少间接胆红素,治疗新生儿黄疸的方法。在光疗过程中,紫外线可以穿透新生儿的皮肤,导致维生素 D 水平的升高,从而起到保护作用。也有文献报道,经常暴露在阳光下的婴儿罹患黄疸的风险更低^[15]。

综上所述,补充维生素 D 可能有助于黄疸新生儿获得最佳结局。

参 考 文 献:

- [1] 袁壮,薛辛东. 儿科急重症与疑难病例诊疗评述[M]. 北京:人民卫生出版社,2002: 14-17.
- [2] 张梅花,于海丽,苏艾云,等. 血清 PCT 与 hs-CRP 对低出生体重儿高胆红素血症并发感染的联合诊断效果研究[J/OL]. 中华医院感染学杂志,2019(7): 1099-1101. [2019-04-02]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3456.r.20190319.1137.072.html>.
- [3] 刘义. 新生儿黄疸的评估与干预[J]. 中华儿科杂志,2001(6): 4-5.
- [4] CHRISTAKOS S, DHAWAN P, VERSTUYF A, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects[J]. *Physiological Reviews*, 2016, 96(1): 365-408.
- [5] ZHANG Y, THOMAS J. 质谱技术在临床实验室的应用[J]. 检验医学,2019, 34(1): 1-7.
- [6] LE J, YUAN T F, ZHANG Y, et al. New LC-MS/MS method with single-step pretreatment analyzes fat-soluble vitamins in plasma and amniotic fluid[J]. *Journal of Lipid Research*, 2018, 59(9): 1783-1790.
- [7] 邵肖梅. 实用新生儿学[M]. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社,2011: 298
- [8] IOM (institute of medicine) (2011). Dietary references intakes for calcium and vitamin D[M]. Washington, The National Academies Press, 2011: 135-137.
- [9] 葛敏,唐军. 新生儿重症高胆红素血症治疗进展[J]. 中华妇幼临床医学杂志:电子版,2018, 14(3): 360-367.
- [10] 张辉果,王慧英,董志巧,等. 高胆红素血症患儿血清 Hcy、 γ -GT、IGF-1 水平变化及茵栀黄颗粒对其影响[J]. 中华中医药学刊,2018, 36(3): 732-734.
- [11] 谢荣,陆娣,倪君君,等. 血清维生素 D 检测方法研究进展[J]. 检验医学与临床,2019(6): 849-853.
- [12] PINCIKOVA T, PAQUINPROULX D, SANDBERG J K. Vitamin D treatment modulates immune activation in cystic fibrosis[J]. *Clinical & Experimental Immunology*, 2017, 189(3): 359-371.
- [13] 周家兴. 新生儿病理性黄疸患儿血清转铁蛋白、C-反应蛋白及红细胞免疫功能指标变化情况[J]. 中国妇幼保健,2019, 34(2): 335-336.
- [14] 袁丽伟,张晶,冯宏娟,等. 维生素 C 和维生素 D 水平对女性抗氧化能力影响[J/OL]. 中国公共卫生,2019(4): 1-3. [2019-04-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20180601.1711.014.html>.
- [15] SALIH F M. Can sunlight phototherapy units in the treatment of neonatal jaundice? An in vitro study[J]. *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*, 2002, 17(6): 272-277.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: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.