

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2012055

论著·临床研究

极低/超低出生体重早产儿代谢性骨病危险因素的全中心调查

贺晓日¹ 梁灿² 俞元强² 吴佩家² 陈湘红³ 陈玉君⁴ 刘翠青⁵ 欧阳向东⁶
单若冰⁷ 潘维伟⁸ 常艳美⁸ 王丹⁹ 钟晓云¹⁰ 罗开菊¹ 杨勇晖¹
董青艺¹ 胡劲涛¹ 贺鸣凤¹ 童笑梅⁸ 陈平洋¹

(1.中南大学湘雅二医院儿童医学中心新生儿专科, 湖南长沙 410011; 2.中南大学湘雅医学院, 湖南长沙 410013; 3.株洲市妇幼保健院儿科, 湖南株洲 412000; 4.广西医科大学第一附属医院儿科, 广西南宁 530021; 5.河北省儿童医院新生儿科, 河北石家庄 050031; 6.郴州市第一人民医院儿科, 湖南郴州 423000; 7.青岛市妇女儿童医院新生儿科, 山东青岛 266011; 8.北京大学第三医院儿科, 北京 100083; 9.天津市儿童医院新生儿科, 天津 300074; 10.重庆市妇幼保健院儿科, 重庆 400012)

[摘要] **目的** 分析极低/超低出生体重 (very/extremely low birth weight, VLBW/ELBW) 早产儿代谢性骨病 (metabolic bone disease of prematurity, MBDP) 的发生率及危险因素。**方法** 回顾性调查2013年9月1日至2016年8月31日全国多中心61 786例新生儿资料, 符合纳入标准的VLBW/ELBW早产儿504例, 其中诊断MBDP 108例, 纳入MBDP组, 其余396例纳入非MBDP组。收集两组孕母及早产儿基本资料、住院期间主要疾病、营养支持策略和其他治疗情况并进行统计学比较分析; 采用多因素logistic回归分析MBDP发生的危险因素。**结果** VLBW早产儿MBDP发生率为19.5% (88/452), ELBW早产儿MBDP发生率为38.5% (20/52)。极早产儿、超早产儿MBDP发生率分别为21.7%和45.5%。单因素分析结果显示, MBDP组患儿胎龄、出生体重均小于非MBDP组, 住院时间更长, 出院时宫外发育迟缓发生率更高 ($P<0.05$); MBDP组新生儿呼吸窘迫综合征、败血症、贫血、低钙血症、早产儿视网膜病变发生率较非MBDP组高 ($P<0.05$); MBDP组较非MBDP组平均加奶速度更慢、达全肠内喂养日龄更大、肠外营养使用时间更长 ($P<0.05$); MBDP组患儿枸橼酸咖啡因使用比例高于非MBDP组、促红细胞生成素使用比例低于非MBDP组 ($P<0.05$)。多因素logistic回归分析结果显示, 胎龄 <32 周、低钙血症、出院时宫外发育迟缓、败血症是MBDP发生的危险因素 ($P<0.05$)。**结论** 低胎龄、低钙血症、出院时宫外发育迟缓、新生儿败血症可能增加VLBW/ELBW早产儿MBDP发生的风险, 应加强围生期孕期保健, 避免早产, 提高新生儿科医师对MBDP的防治意识, 对早产儿采取积极合理的营养策略和综合管理措施, 以改善VLBW/ELBW早产儿的近远期临床结局。 [中国当代儿科杂志, 2021, 23 (6): 555-562]

[关键词] 早产儿代谢性骨病; 危险因素; 极低/超低出生体重早产儿

Risk factors for metabolic bone disease of prematurity in very/extremely low birth weight infants: a multicenter investigation in China

HE Xiao-Ri, LIANG Can, YU Yuan-Qiang, WU Pei-Jia, CHEN Xiang-Hong, CHEN Yu-Jun, LIU Cui-Qing, OU-YANG Xiang-Dong, SHAN Ruo-Bing, PAN Wei-Wei, CHANG Yan-Mei, WANG Dan, ZHONG Xiao-Yun, LUO Kai-Ju, YANG Yong-Hui, DONG Qing-Yi, HU Jin-Tao, HE Ming-Feng, TONG Xiao-Mei, CHEN Ping-Yang. Laboratory of Neonatal Disease, Institute of Pediatrics, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China (Chen P-Y, Email: chenpingyang@csu.edu.cn)

[收稿日期] 2020-12-11; [接受日期] 2021-04-30

[基金项目] 中南大学湘雅早产儿临床大数据系统建设 (056); 湖南省科技创新计划项目 (2017SK50120)。

[作者简介] 贺晓日, 女, 副教授。各协作单位排名第一作者为本文同等贡献作者。

[通信作者] 陈平洋, 女, 教授, Email: chenpingyang@csu.edu.cn; 童笑梅, 女, 教授, Email: tongxm2007@126.com。

Abstract: Objective To investigate the incidence rate and risk factors for metabolic bone disease of prematurity (MBDP) in very low birth weight/extremely low birth weight (VLBW/ELBW) infants. **Methods** The medical data of 61 786 neonates from multiple centers of China between September 1, 2013 and August 31, 2016 were retrospectively investigated, including 504 VLBW/ELBW preterm infants who met the inclusion criteria. Among the 504 infants, 108 infants diagnosed with MBDP were enrolled as the MBDP group and the remaining 396 infants were enrolled as the non-MBDP group. The two groups were compared in terms of general information of mothers and preterm infants, major diseases during hospitalization, nutritional support strategies, and other treatment conditions. The multivariate logistic regression analysis was used to investigate the risk factors for MBDP. **Results** The incidence rate of MBDP was 19.4% (88/452) in VLBW preterm infants and 38.5% (20/52) in ELBW preterm infants. The incidence rate of MBDP was 21.7% in preterm infants with a gestational age of <32 weeks and 45.5% in those with a gestational age of <28 weeks. The univariate analysis showed that compared with the non-MBDP group, the MBDP group had significantly lower gestational age and birth weight, a significantly longer length of hospital stay, and a significantly higher incidence rate of extrauterine growth retardation ($P<0.05$). Compared with the non-MBDP group, the MBDP group had significantly higher incidence rates of neonatal sepsis, anemia, hypocalcemia, and retinopathy of prematurity ($P<0.05$). The MBDP group had a significantly lower mean feeding speed, a significantly higher age when reaching total enteral feeding, and a significantly longer duration of parenteral nutrition ($P<0.05$). The use rate of caffeine citrate in the MBDP group was significantly higher, but the use rate of erythropoietin was significantly lower than that in the non-MBDP group ($P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that gestational age <32 weeks, hypocalcemia, extrauterine growth retardation at discharge, and neonatal sepsis were risk factors for MBDP ($P<0.05$). **Conclusions** A lower gestational age, hypocalcemia, extrauterine growth retardation at discharge, and neonatal sepsis may be associated an increased risk of MBDP in VLBW/ELBW preterm infants. It is necessary to strengthen perinatal healthcare, avoid premature delivery, improve the awareness of the prevention and treatment of MBDP among neonatal pediatricians, and adopt positive and reasonable nutrition strategies and comprehensive management measures for preterm infants.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2021, 23(6): 555-562]

Key words: Metabolic bone disease of prematurity; Risk factor; Very low birth weight/extremely low birth weight preterm infant

全世界每年约有1 500万早产儿出生,随着围生期医学及新生儿重症诊疗技术的迅速发展,早产儿尤其是极低/超低出生体重(very/extremely low birth weight, VLBW/ELBW)儿存活率逐年上升,影响早产儿生存质量的相关并发症也越来越受到关注,早产儿代谢性骨病(metabolic bone disease of prematurity, MBDP)便是其中之一。MBDP以骨样组织和骨矿物质含量(bone mineral content, BMC)减少为特征,可能出现钙磷代谢生化改变,同时受到营养和生物力学等因素的影响,是一个多因素综合作用的全身性疾病。MBDP对婴儿的骨健康有不良影响,早期影响呼吸系统,引起呼吸困难或肺的顺应性过高导致撤机困难或延迟^[1],这些婴儿更容易发生骨折;远期可表现为身材矮小、体重轻、较低的骨密度及BMC等,还可能是造成其晚年易发生骨质疏松症的重要原因之一^[2-3]。MBDP的发病具有隐匿性,早期很少出现特征性症状或体征^[4]。美国一项调查显示,86%的新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)对具有患病高风险的早产儿均进行MBDP常规筛查,以期在早期发现早产儿骨发育的异常,采取合适的干预措施,但由于缺乏专家共识,临

床实践缺乏同质性,大多医师凭个人临床经验进行相关决策^[5]。目前中国关于MBDP诊疗尚无统一标准,MBDP的筛查方法亦存在争议。因此,中国医师协会儿童健康专业委员会新生儿营养与健康专家委员会牵头组织华中、华北、华东、华南及西南地区9家三级甲等综合性医院、妇幼保健院及儿童医院针对2013年9月1日至2016年8月31日3年间VLBW/ELBW早产儿诊治现状和MBDP发病情况进行回顾性调查,旨在了解中国VLBW/ELBW早产儿诊治情况并对MBDP的危险因素进行分析,以指导MBDP的筛查与防治,为降低VLBW/ELBW早产儿MBDP发生率,改善其生存质量提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性调查2013年9月1日至2016年8月31日参与本研究的各协作医院收住院的VLBW/ELBW早产儿资料,包括位于中国华北地区的河北省儿童医院、北京大学第三医院、天津市儿童医院,位于华东地区的青岛市妇女儿童医院,位于华中地区的中南大学湘雅二医院、株洲市妇幼保健院、

郴州市第一人民医院, 位于华南地区的广西医科大学第一附属医院, 位于西南地区的重庆市妇幼保健院共9家三级甲等综合性医院、妇幼保健院及儿童医院。纳入标准: (1) 出生后24 h内入院的VLBW/ELBW早产儿, 出生体重 $<1\ 500\text{ g}$; (2) 住院时间 >2 周; (3) 出院时患儿疾病治愈或好转。排除标准: (1) 患先天性遗传代谢性疾病、消化道畸形、重度窒息患儿; (2) 孕母患有遗传代谢性疾病。参与调查的新生儿总数61 786例, 其中早产儿9 413例, 符合纳入及排除标准的VLBW/ELBW早产儿504例, 其中诊断为MBDP 108例, 非MBDP 396例, 收集MBDP患儿及非MBDP患儿的资料行组间比较。该研究已获得中南大学湘雅二医院医学伦理委员会批准 [(2015) 伦审(科) 第(25)号]。

1.2 方法

填写回顾性调查表, 收集VLBW/ELBW早产儿及其母亲的住院病历信息, 包括VLBW/ELBW早产儿基本资料、围生期资料及家族史, 主要临床表现, 骨密度、骨骼X线检查结果, 营养摄入及生长发育情况, 主要疾病及治疗等。调查表在湖南省长沙市召开的中国新生儿营养与健康管理专家委员会全体委员会议上讨论制定并修订后呈递给参与本研究的各协作医院相关联系人。

MBDP诊断标准: 符合以下标准中(1)伴或不伴(2)(3)者即可诊断^[6]: (1) 实验室检查: 血磷降低 ($<1.8\text{ mmol/L}$), 和/或血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)增高 ($>500\text{ IU/L}$)。 (2) 骨骼X线表现: 广泛性骨量减少, 骨质变薄, 骨密度降低, 肋骨软化, 长骨骨质疏松, 骨折或伴有典型佝偻病变化(骨骺端钙化带消失, 呈杯口状、毛刷状改变, 骨骺软骨盘增宽 $>2\text{ mm}$, 可有骨干弯曲畸形或青枝骨折)。 (3) 临床表现: 佝偻病相关表现如烦躁哭闹、多汗、摇头、夜惊, 方颅、枕秃、前囟晚闭、颅骨软化、串珠肋等, 骨折, 呼吸困难、呼吸机依赖, 生长缓慢, 肌肉松弛、肌张力降低等。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件对数据进行统计学分析, 正态分布计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组间比较采用两样本 t 检验; 非正态分布计量资料采用中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示, 两组间比较采用Mann-Whitney U 检验; 计数资料用例数或百分率(%)表示, 组间比

较采用卡方检验; 危险因素采用多因素logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VLBW/ELBW早产儿发生率

各协作医院有效统计出产科共分娩61 786例新生儿, 其中早产儿9 413例, 早产儿所占比例为15.23%。VLBW早产儿发生率为2.75% (1 697例), ELBW早产儿发生率为0.36% (224例)。符合纳入及排除标准的VLBW/ELBW早产儿504例, 平均胎龄为(30.5 ± 2.2)周, 男女比例为1.09:1。

2.2 两组早产儿一般情况

根据MBDP诊断标准(所有患儿均未收集到骨骼X线资料), 504例VLBW/ELBW早产儿中, 108例诊断为MBDP (21.4%)。VLBW早产儿($n=452$)中88例(19.5%)发生MBDP, ELBW早产儿($n=52$)中20例(38.5%)发生MBDP。胎龄 <32 周的极早产儿($n=314$)与胎龄 <28 周的超早产儿($n=44$) MBDP发生率分别为21.7% (68例)、45.5% (20例)。比较MBDP及非MBDP组一般情况, 显示MBDP组胎龄、出生体重均小于非MBDP组, 住院时间更长, 出院时宫外发育迟缓(extra-uterine growth restriction, EUGR)发生率更高($P<0.05$)。MBDP组第3、4周血ALP水平均高于非MBDP组($P<0.05$)。见表1。

2.3 两组母亲孕期情况

比较两组孕母年龄、分娩方式、胎数, 妊娠高血压、妊娠糖尿病、甲状腺疾病发生率, 以及产前激素、硫酸镁、利尿剂、抗生素等使用情况, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表2。

2.4 两组早产儿住院期间疾病情况

比较MBDP与非MBDP组住院期间罹患呼吸衰竭、肺炎、持续性肺动脉高压、先天性心脏病、坏死性小肠结肠炎、支气管肺发育不良、胆汁淤积发生率, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。MBDP组新生儿呼吸窘迫综合征、败血症、贫血、低钙血症、早产儿视网膜病变发生率较非MBDP组高($P<0.05$)。见表3。

2.5 两组早产儿营养支持情况

两组患儿喂养方式、肠外营养开始时间构成比, 以及住院期间恢复出生体重时间、住院期间平均体重增长比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。MBDP组较非MBDP组平均加奶速度更慢、达全肠

内喂养日龄更大 ($P<0.05$)。比较两组肠外营养使用情况, MBDP组较非MBDP组肠外营养使用时间更长, 肠外营养使用时间 >2 周的患儿MBDP发生率更高 ($P<0.05$)。见表4。

表1 两组早产儿一般情况比较

项目	非MBDP组 (n=396)	MBDP组 (n=108)	t/χ^2 值	P值
性别 [例(%)]				
男	199(50.3)	63(58.3)	2.220	0.136
女	197(49.7)	45(41.7)		
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	30.9 \pm 2.1	29.9 \pm 2.1	4.319	<0.001
胎龄构成 [例(%)]				
<28周	24(6.1)	20(18.5)	20.276	<0.001
28~31 ⁺⁶ 周	246(62.1)	68(63.0)		
32~36 ⁺⁶ 周	126(31.8)	20(18.5)		
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1 278 \pm 174	1 189 \pm 200	4.210	<0.001
出生体重构成 [例(%)]				
<1 000 g	32(8.1)	20(18.5)	9.991	0.002
1 000~1 499 g	364(91.9)	88(81.5)		
小于胎龄儿 [例(%)]	134(33.9)	27(25.0)	3.104	0.078
出院时EUGR [例(%)]	161(40.7)	61(56.5)	8.622	0.003
第3周血磷 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.35 \pm 0.22	2.31 \pm 0.39	1.159	0.249
第4周血磷 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.31 \pm 0.22	2.31 \pm 0.36	0.075	0.941
第3周血ALP ($\bar{x} \pm s$, IU/L)	313 \pm 93	485 \pm 175	-8.764	<0.001
第4周血ALP ($\bar{x} \pm s$, IU/L)	319 \pm 94	547 \pm 167	-10.311	<0.001
住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	46 \pm 18	55 \pm 22	-4.284	<0.001

注: [EUGR] 宫外发育迟缓; [ALP] 碱性磷酸酶。

表2 两组母亲孕期情况比较

项目	非MBDP组	MBDP组	t/χ^2 值	P值
孕母年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	30.9 \pm 5.1	30.7 \pm 5.0	0.280	0.780
剖宫产 [% (n/N)]	56.6(224/396)	49.1(53/108)	1.924	0.165
多胎 [% (n/N)]	43.2(171/396)	46.3(50/108)	0.327	0.567
妊娠高血压 [% (n/N)]	24.7(95/385)*	22.6(24/106)*	0.187	0.665
妊娠糖尿病 [% (n/N)]	24.1(94/390)*	23.4(25/107)*	0.024	0.874
甲状腺疾病 [% (n/N)]	7.0(27/386)*	9.5(10/105)*	0.783	0.376
产前使用激素 [% (n/N)]	77.5(290/374)*	73.8(76/103)*	0.637	0.425
产前使用硫酸镁 [% (n/N)]	63.0(196/311)*	65.4(53/81)*	0.161	0.688
产前使用利尿剂 [% (n/N)]	16.6(49/295)*	13.3(11/83)*	0.530	0.467
产前使用抗生素 [% (n/N)]	49.3(171/349)*	42.9(42/98)*	1.263	0.261

注: *示部分患儿该数据缺失。

表3 两组早产儿住院期间疾病情况比较

[% (n/N) 或例 (%)]

项目	非MBDP组 (n=396)	MBDP组 (n=108)	χ^2 值	P值
新生儿呼吸窘迫综合征	185(46.7)	62(57.4)	3.881	0.046
新生儿呼吸衰竭	108(27.3)	30(27.8)	0.011	0.917
新生儿肺炎	276(69.7)	76(70.4)	0.018	0.892
持续性肺动脉高压	2.8(11/393)	5.6(6/107)*	1.247	0.264
先天性心脏病	36(9.1)	14(13.0)	1.404	0.236
坏死性小肠结肠炎	27(6.8)	13(12.0)	3.163	0.075
新生儿败血症	61(15.4)	31(28.7)	9.979	0.002
新生儿贫血	69.3(273/394)*	81.5(88/108)	6.238	0.013
低钙血症	81(20.5)	36(33.3)	7.896	0.005
支气管肺发育不良	84(21.2)	31(28.7)	2.876	0.090
早产儿视网膜病变	66(16.7)	28(25.9)	4.795	0.029
胆汁淤积	38(9.6)	17(15.7)	3.296	0.069

注: *示部分患儿该数据缺失。

表4 两组早产儿营养支持情况比较

项目	非MBDP组	MBDP组	t/χ^2 值	P值
主要喂养方式 [% (n/N)]				
纯母乳	3.7(13/354)*	6.2(5/82)*	6.685	0.083
母乳+强化剂	24.6(87/354)*	25.6(21/82)*		
早产儿配方奶	46.8(168/354)*	31.3(26/82)*		
混合喂养	37.6(133/354)*	44.6(37/82)*		
平均加奶速度 [$\bar{x} \pm s$, mL/(kg·d)]	8 \pm 5	6 \pm 4	2.537	0.012
达全肠内喂养日龄 ($\bar{x} \pm s$, d)	29 \pm 17	35 \pm 19	-3.174	0.002
肠外营养时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	29 \pm 16	35 \pm 19	-3.556	<0.001
肠外营养时间 >2 周 [% (n/N)]	76.9(303/394)*	87.7(93/106)*	5.590	0.015
肠外营养开始时间 [% (n/N)]				
生后6 h内	64.1(253/395)*	75.0(81/108)	7.347	0.062
生后6 h~	1.5(6/395)*	2.8(3/108)		
生后12 h~	14.9(59/395)*	7.4(8/108)		
生后 >24 h	19.7(78/395)*	14.8(16/108)		
恢复出生体重时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	9 \pm 4	10 \pm 5	-0.996	0.320
住院期间平均体重 增长 ($\bar{x} \pm s$, g)	17 \pm 6	17 \pm 5	0.051	0.959

注: *示部分患儿该数据缺失。

2.6 两组住院期间其他治疗情况

MBDP组患儿枸橼酸咖啡因使用比例高于非MBDP组, 促红细胞生成素使用比例低于非MBDP组 ($P<0.05$); MBDP与非MBDP组患儿维生素D使

用剂量及使用情况比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 两组间利尿剂、益生菌、钙剂、糖皮质激素、氨茶碱使用率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 两组新生儿抚触治疗时间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表5。

2.7 MBDP 影响因素分析

将两组间比较差异有统计学意义的项目纳入 logistic 多因素逐步回归模型进行分析, 结果显示胎龄<32周、低钙血症、出院时发生 EUGR、败血症是导致 MBDP 发生的危险因素 ($P<0.05$)。见表6。

表5 两组住院期间其他治疗情况比较

项目	非MBDP组	MBDP组	$t/\chi^2/Z$ 值	P值
枸橼酸咖啡因 [% (n/N)]	46.3(182/393)*	60.2(65/108)	6.525	0.011
氨茶碱 [% (n/N)]	23.8(94/395)*	20.4(22/108)	0.561	0.454
糖皮质激素 [% (n/N)]	17.0(67/396)	20.4(22/108)	0.677	0.411
促红细胞生成素 [% (n/N)]	45.6(176/386)*	31.1(33/106)*	7.120	0.008
利尿剂 [% (n/N)]	46.6(184/395)*	48.1(52/108)	0.083	0.773
益生菌 [% (n/N)]	85.1(336/395)*	77.6(83/107)*	3.426	0.064
钙剂 [% (n/N)]	25.1(99/394)*	26.9(29/108)	0.143	0.705
维生素D使用剂量 ($\bar{x} \pm s, IU/d$)	640 \pm 430	590 \pm 391	1.000	0.318
维生素D使用情况 [% (n/N)]				
未补充维生素D	13.9(55/396)	11.1(12/108)		
<800 IU/d	43.2(171/396)	50.9(55/108)	2.217	0.345
$\geq 800 IU/d$	42.9(170/396)	38.0(41/108)		
新生儿抚触治疗时间 [$M(P_{25}, P_{75}), d$]	0(0, 22)	7(0, 27)	1.817	0.064

注: *示部分患儿该数据缺失。

表6 MBDP 影响因素的 logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常量	-2.621	0.311	71.157	<0.001	0.073	
胎龄<32周	0.858	0.282	9.282	0.002	2.358	1.358~4.095
低钙血症	0.565	0.249	5.154	0.023	1.759	1.080~2.866
出院时EUGR	0.772	0.229	11.320	0.001	2.164	1.380~3.394
败血症	0.710	0.311	7.238	0.007	2.035	1.213~3.414

注:[EUGR]宫外发育迟缓。

3 讨论

2012年全球早产儿发生率统计调查报告显示, 全世界新生儿早产率为11.1%, 中国每年早产儿数量占全球的12.5%, 约150万, 发生率为7.1%^[7-8]。我国2002、2005、2010年新生儿调查报告中早产儿占比分别为7.8%, 8.1%, 9.9%, 呈现出逐年上

升的趋势, 而VLBW/ELBW早产儿发生率呈下降趋势^[9-11]。本次全国多中心回顾性调查的早产儿发生率为15.23%, 与这3次大规模调查数据比较有显著提高, 提示早产及其相关并发症已成为围生医学及新生儿医学必须高度关注的公共卫生问题。VLBW/ELBW早产儿发生率分别为2.75%、0.36%, 较前降低, 可能与孕期保健、定期产检日渐受到重视, 产科对难以避免的早产及时干预、保胎治疗延长孕期有关。

早在1987年的一项研究表明ELBW早产儿MBDP发病率约为50%^[4]。2013年美国一项住院患儿调查显示, 30.9%的ELBW早产儿存在MBDP的影像学证据, 其中33.8%发生了自发性骨折^[12]。近年来, 国际上报道的MBDP发病率在VLBW和ELBW早产儿中仍可高达32%和54%^[13]。本次全国多中心调查显示, MBDP患儿在出生体重小于1500g的早产儿中占21.4%, 其在VLBW和ELBW早产儿中各占19.5%和38.5%, 与国际报道发病率相近。MBDP发病率的差异可能与近年早产儿护理水平的提升和早期积极的肠内外营养支持, 如补充母乳强化剂、额外强化钙磷及维生素D的早产儿配方奶有关^[14]。

MBDP的发生以BMC减少为特征, 由早产所致胎儿在宫内骨骼矿化不足、出生后骨骼重吸收增加所引起^[4]。MBDP的诊断方法目前仍无统一标准。美国和英国的NICU会针对MBDP高危因素进行常规筛查, 而诊断主要基于ALP和血磷水平^[15]。有研究表明, 虽然血磷水平与骨密度有关, 但其特异度较高, 敏感度较低^[6]。甲状旁腺激素可动员骨骼中的钙磷并促进尿磷排泄以调节新生儿体内血钙和血磷水平的稳态, 使血ALP水平升高^[4]。因而, 有研究认为相比于ALP和血磷, 甲状旁腺激素可作为MBDP早期筛查更敏感的指标^[16]。另外, 双能X线吸收法是成人中测量骨密度的金标准, 在极早产儿和ELBW早产儿中也得到验证, 与血磷和ALP水平有较大的关联, 但由于操作不便未得到推广^[17]。本研究中骨骼X线资料欠缺且部分医院血磷及ALP资料不全, 说明我国的NICU对新生儿骨健康状况的关注度仍有待提高。此外, 基于ALP、血磷水平筛查MBDP病例, 结果显示MBDP组与非MBDP组第3周、第4周的血磷比较差异无统计学意义, 而MBDP组患儿第3、4周ALP值均高于非MBDP组患儿, 与血磷的敏感度不高但特异度高有关。

本研究显示, 胎龄是MBDP发生的独立危险因

素。胎儿近80%的骨矿物质沉积发生在孕晚期，而早产儿在生后很难维持相应充足的钙磷补充^[4]。生后2~3周开始，由于钙磷矿物质贮备不足、早产出生后胃肠道功能差、喂养不耐受、长期肠外营养、多种合并症等，均易导致MBDP的发生^[12, 18]。2020年发表的一项西班牙的研究显示出生体重是MBDP发生的唯一独立危险因素，其也是MBDP筛查高危儿的独立危险因素^[19]。国内有研究收集2011~2015年238例早产儿，其中MBDP早产儿16例的临床资料，显示胎龄小于30周是MBDP的独立危险因素^[20]。本研究中MBDP组胎龄和出生体重均与非MBDP组存在统计学差异，且胎龄小于32周是MBDP的独立危险因素，而小于胎龄儿与MBDP无关。建议对胎龄小于32周的早产儿进行MBDP筛查。

本次调查中涉及的相关母孕期情况分析，未发现对早产儿MBDP的发生存在高危风险，可能与母孕期资料收集不完整相关。产前感染、绒毛膜羊膜炎和MBDP的关系还有待进一步证实^[12, 19, 21]。胎盘功能障碍、母亲维生素D受体和雌激素基因多态性可能是MBDP的高危因素^[21]。

VLBW/ELBW早产儿由于各器官发育不成熟，生后早期可发生多种并发症，可能和MBDP的发生有关。支气管肺发育不良和胆汁淤积是VLBW/ELBW早产儿的常见并发症，有研究提示存在这些并发症者MBDP发生率更高^[18]。Jensen等^[18]证实生后生长受限、坏死性小肠结肠炎和培养阳性败血症与严重MBDP的发生相关。本研究发现新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿败血症、贫血、低钙血症、早产儿视网膜病变与MBDP发生相关，进一步的logistic回归分析结果显示低钙血症、败血症是MBDP发生的独立危险因素，可能与钙磷补充不足有关。此外，败血症的治疗也会延长肠外营养使用时间^[18]，增加MBDP风险。

营养支持策略对MBDP的发生有重要影响。由于胃肠道发育不成熟及相关并发症，如坏死性小肠结肠炎等，VLBW/ELBW早产儿需要肠内与肠外营养支持相结合，以保障提供早产儿的营养需求。喂养方式对早产儿出生后骨矿化速度有很大影响，有研究表明胎盘提供给胎儿的钙磷量是同胎龄早产儿母亲乳汁的3倍^[22]，使用未强化的完全母乳喂养的新生儿比接受特殊配方或矿物质补充的新生儿血磷水平更低^[21]。早产儿喂养方式应首选母乳+强化剂喂养，无母乳或母乳不足的情况下可选

择早产儿配方奶，不建议标准配方奶喂养。本研究结果也表明，与非MBDP组比较，MBDP组肠外营养时间大于2周比例高、加奶速度慢。更优化的肠外营养方案、减少全肠外营养时间是预防MBDP的重要策略之一^[18]。肠外营养磷补充需适量，以免引起更严重的低钙血症，从而产生继发性甲状旁腺功能亢进，加重骨骼重吸收^[4]。且有研究发现，早期过高的钙磷补充可能并不利于骨骼矿化^[23]。肠外营养中钙与磷酸盐可生成沉淀，不利于其在体内的吸收，故在补充钙磷时，也需避免同时应用^[4]。

VLBW/ELBW早产儿住院期间需要使用多种药物干预，这些药物可导致不同程度钙磷代谢紊乱和骨矿物质的丢失。Orth等^[24]报道利尿剂使用的累积剂量与MBDP的发生有相关性。糖皮质激素会导致成骨细胞和骨细胞凋亡并抑制新骨形成，孕期、生后使用糖皮质激素会导致成骨减少^[25]。咖啡因可通过增强破骨作用及其钙尿效应降低骨密度。Ali等^[26]报道胎龄<31周、出生体重<1500g的早产儿有51%出现骨量减少，8%发生自发性骨折，咖啡因的累积剂量和持续使用时间与早产儿的骨量减少有相关性。本研究中MBDP组生后咖啡因和促红细胞生成素的使用率与非MBDP组相比差异有统计学意义。促红细胞生成素可能有利于成骨细胞增殖，但具体机制还有待进一步研究。维生素D可促进肠道及肾小管对钙、磷吸收，补充维生素D可以改善MBDP早产儿的血生化指标如血磷和ALP^[27]。全国佝偻病防治科研协作组^[28]、美国儿科学会^[29]、欧洲儿科胃肠病学、国际肝病和营养学会指南^[30]都建议早产儿应补充维生素D。但早产儿中补充维生素D是否真正有利于钙磷吸收仍不清楚^[4]。多数存在MBDP的早产儿可能维生素D并不缺乏^[31]。本研究将VLBW/ELBW早产儿补充维生素D剂量分为≥800 IU/d和<800 IU/d来比较，MBDP与非MBDP组间差异亦无统计学意义。基于维生素D对骨骼发育的益处，仍建议早产儿补充维生素D以维持其浓度在50 nmol/L以上^[29]。Schulzke等^[32]对MBDP高危儿进行物理治疗作了系统综述发现，现有证据并不支持在早产儿中常规进行物理治疗。本次调查结果显示MBDP组新生儿抚触治疗时间与非MBDP组比较差异无统计学意义。尽管新生儿抚触可能存在短期内促进体重增长和骨骼矿化的益处，但仍不建议将其作为MBDP的常规治疗策略。

目前我国新生儿科医师对MBDP的防治意识较为薄弱,在MBDP的筛查方法上仍未形成广泛共识。本研究通过对全国多中心MBDP危险因素的深入调查,有利于加强围生期保健,优化营养策略,从而改善VLBW/ELBW早产儿的近远期临床结局。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Tkach EK, White AM, Dysart KC, et al. Comparison of intact parathyroid hormone, alkaline phosphatase, phosphate levels for diagnosing severe metabolic bone disease in infants with severe bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Perinatol*, 2017, 34(12): 1199-1204. DOI: 10.1055/s-0037-1602419. PMID: 28431438.
- [2] McDevitt H, Ahmed SF. Quantitative ultrasound assessment of bone health in the neonate[J]. *Neonatology*, 2007, 91(1): 2-11. DOI: 10.1159/000096965. PMID: 17344646.
- [3] Chin LK, Doan J, Teoh YS, et al. Outcomes of standardised approach to metabolic bone disease of prematurity[J]. *J Paediatr Child Health*, 2018, 54(6): 665-670. DOI: 10.1111/jpc. 13813. PMID: 29292538.
- [4] Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019, 104(5): F560-F566. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316330. PMID: 31079069.
- [5] Kelly A, Kovatch KJ, Garber SJ. Metabolic bone disease screening practices among U.S. neonatologists[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2014, 53(11): 1077-1083. DOI: 10.1177/0009922814535661. PMID: 24872339.
- [6] Harrison CM, Gibson AT. Osteopenia in preterm infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2013, 98(3): F272-F275. DOI: 10.1136/archdischild-2011-301025. PMID: 22556204.
- [7] Doyle LW, Anderson PJ. Adult outcome of extremely preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(2): 342-351. DOI: 10.1542/peds.2010-0710. PMID: 20679313.
- [8] Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications[J]. *Lancet*, 2012, 379(9832): 2162-2172. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4. PMID: 22682464.
- [9] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 中国城市早产儿流行病学初步调查报告[J]. *中国当代儿科杂志*, 2005, 7(1): 25-28.
- [10] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 中国住院新生儿流行病学调查[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(1): 15-20. PMID: 19149915.
- [11] 朱燕. 出生早产儿流行病学特征的前瞻性多中心调查[D]. 上海: 复旦大学, 2012.
- [12] Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014, 38(8): 982-990. DOI: 10.1177/0148607113499590. PMID: 23963689.
- [13] Schulz EV, Wagner CL. History, epidemiology and prevalence of neonatal bone mineral metabolic disorders[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2020, 25(1): 101069. DOI: 10.1016/j.siny.2019.101069. PMID: 31952927.
- [14] 李燕, 韦秋芬, 蒙丹华, 等. 极早早产儿住院情况及结局[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2017, 13(2): 204-209. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2017.02.015.
- [15] Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity - National survey of current neonatal and paediatric endocrine approaches[J]. *Acta Paediatr*, 2020. DOI: 10.1111/apa.15654. PMID: 33145793. Epub ahead of print.
- [16] Moreira A, Swischuk L, Malloy M, et al. Parathyroid hormone as a marker for metabolic bone disease of prematurity[J]. *J Perinatol*, 2014, 34(10): 787-791. DOI: 10.1038/jp. 2014.97. PMID: 24875407.
- [17] Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, et al. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(3): 499-504. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.10.089. PMID: 24331689.
- [18] Jensen EA, White AM, Liu PH, et al. Determinants of severe metabolic bone disease in very low-birth-weight infants with severe bronchopulmonary dysplasia admitted to a tertiary referral center[J]. *Am J Perinatol*, 2016, 33(1): 107-113. DOI: 10.1055/s-0035-1560043. PMID: 26295968.
- [19] Avila-Alvarez A, Urisarri A, Fuentes-Carballal J, et al. Metabolic bone disease of prematurity: risk factors and associated short-term outcomes[J]. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3786. DOI: 10.3390/nu12123786. PMID: 33321828.
- [20] Chen WH, Yang CY, Chen HQ, et al. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(42): e12861. DOI: 10.1097/MD.00000000000012861. PMID: 30334994.
- [21] Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, et al. Metabolic bone disease of prematurity: diagnosis and management[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 143. DOI: 10.3389/fped.2019.00143. PMID: 31032241.
- [22] Abrams SA. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(2): 604S-607S. DOI: 10.1093/ajcn/85.2.604S. PMID: 17284763.
- [23] Körmann MN, Christmann V, Gradussen CJW, et al. Growth and bone mineralization of very preterm infants at term corrected age in relation to different nutritional intakes in the early postnatal period[J]. *Nutrients*, 2017, 9(12): 1318. DOI: 10.3390/nu9121318. PMID: 29207479.
- [24] Orth LE, O'Mara KL. Impact of early versus late diuretic exposure on metabolic bone disease and growth in premature neonates[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2018, 23(1): 26-33. DOI: 10.5863/1551-6776-23.1.26. PMID: 29491749.

- [25] O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(4): 1835-1841. DOI: 10.1210/en.2003-0990. PMID: 14691012.
- [26] Ali E, Rockman-Greenberg C, Moffatt M, et al. Caffeine is a risk factor for osteopenia of prematurity in preterm infants: a cohort study[J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1): 9. DOI: 10.1186/s12887-017-0978-6. PMID: 29357829.
- [27] Chin LK, Doan J, Teoh YS, et al. Outcomes of standardised approach to metabolic bone disease of prematurity[J]. *J Paediatr Child Health*, 2018, 54(6): 665-670. DOI: 10.1111/jpc. 13813. PMID: 29292538.
- [28] 全国佝偻病防治科研协作组, 中国优生科学协会小儿营养专业委员会. 维生素D缺乏及维生素D缺乏性佝偻病防治建议[J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 23(7): 781-782. DOI: 10.11852/zgetbjzz2015-23-07-35.
- [29] Abrams SA, Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(5): e1676-e1683. DOI: 10.1542/peds. 2013-0420. PMID: 23629620.
- [30] Bronsky J, Campoy C, Braegger C, et al. ESPGHAN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: vitamins[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt B): 2366-2378. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.06.951. PMID: 30100105.
- [31] Ukarapong S, Zegarra W, Navarrete C, et al. Vitamin D status among preterm infants with cholestasis and metabolic bone disease[J]. *Pediatr Res*, 2019, 86(6): 725-731. DOI: 10.1038/s41390-019-0501-x. PMID: 31330529.
- [32] Schulzke SM, Kaempfen S, Trachsel D, et al. Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(4): CD005387. DOI: 10.1002/14651858. CD005387. pub2. PMID: 24752440.

(本文编辑: 万静)

•消息•

2021年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管、中南大学及中南大学湘雅医院主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国科学引文数据库(CSCD)核心期刊,北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威数据库美国MEDLINE/PubMed/PMC、Scopus数据库、美国《化学文摘》(CA)、美国EBSCO、荷兰《医学文摘》(EM)及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊,同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并获评2016中国国际影响力优秀学术期刊。2019年9月进入国家首批发布的临床医学领域高质量科技期刊目录T2区,这将推动同等水平的国内外期刊等效使用。2020年被评为“第5届中国精品科技期刊”,并列中国学术期刊Q1区名单。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有论著(临床研究、罕见病/疑难病研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究)、临床经验、专家讲座、述评、综述及国外儿科动态等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊,每月15日出版,向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价20元,全年240元。邮发代号:国内42-188;国外3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统(www.zgdek.com),免审稿费,审稿周期2~4周。欲详细了解本刊,请扫描下方二维码或微信公众平台二维码。网站提供免费全文下载。



杂志官方网址



微信公众平台

《中国当代儿科杂志》编辑部