

早产儿生后并发呼吸窘迫综合征与血清维生素 A 水平的关系研究

杨淑敏¹, 刘凤云¹, 师雅琳², 段雯雯¹, 李翠荣¹

1. 焦作职工医学院, 河南 焦作 454000; 2. 郑州市妇幼保健院

摘要: **目的** 探究早产儿生后并发呼吸窘迫综合征(ARDS)与血清维生素 A(VA)水平的关系。 **方法** 选择 2014 年 5 月-2016 年 3 月焦作职工医学院附属医院收治的 78 例早产儿生后并发 ARDS 患者为观察组。另选取同期本院新生儿病房住院的 78 例早产儿为对照组。利用高效液相色谱法(HPLC)测定血清 VA 浓度,观察并比较不同胎龄早产儿血清 VA 水平差异;比较不同 NDRS 分级中血清 VA 水平差异及不同 VA 水平中 ADRS 的患病率差异。 **结果** 胎龄 34~37 周时,观察组血清 VA 水平较对照组低($P<0.05$);观察组轻症患儿血清 VA 水平高于中重患儿($P<0.05$);早产儿随着血清 VA 水平升高,ARDS 的发生率显著降低($\chi^2=22.485, P<0.05$),且当 $VA \geq 0.7 \mu\text{mol/L}$ 时 NDRS 患病率最低。 **结论** 晚期早产儿 ARDS 的发生与血清 VA 水平具有一定的相关性,血清 VA 越高,早产儿的发生率越低。

关键词: 早产儿;呼吸窘迫综合征;血清 VA 水平

中图分类号: R722.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2017)07-0854-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.07.026

作者简介: 杨淑敏(1979-),女,本科学历,讲师,主要从事呼吸、消化方面的研究工作。

通信作者: 刘凤云(1971-),女,硕士,副教授,主要从事基础医学、健康教育方面的研究工作。

痕子宫、前置胎盘等可能性变大^[1]。并且,很多高龄产妇因身体原因需要再次剖宫产,此时,出现子宫破裂、产后大出血的风险增加。研究表明^[12],第一胎剖宫产,二胎子宫瘢痕妊娠的比例达到 15%,严重威胁母婴健康。本文结果显示,观察组新生儿 Apgar 评分高于对照组($P<0.05$),产妇并发症发生率、阴道分娩率、剖宫产率、难产率及死胎率均低于对照组($P<0.05$),观察组新生儿并发症发生率低于对照组($P<0.05$),差异有统计学意义。表明,孕前保健对产妇及胎儿都极其重要,直接影响妊娠结果及胎儿质量。但由于受到经济收入、地区差异以及教育水平等因素的影响,部分高龄产妇并未重视孕前保健的重要性,从而导致妊娠期间及分娩时出现异常风险的可能性增大。本文调查结果显示,青岛市仅 62.7%的高龄二胎产妇做过孕前检查,表明仍有一部分人群并未了解或重视孕前保健的重要性。

综上所述,二胎高龄产妇分娩风险高,孕前保健可有效降低产妇分娩风险及新生儿并发症的发生率,是保证母婴安全的重要方法。但青岛市二胎高龄产妇这部分人群对其认识还不够,应加强宣传工作,提高她们对孕前保健的重视,以保证其母婴生命安全及优生率。

参考文献

[1] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 孕前和孕期保健指南(第 1 版)[J]. 中华妇产科杂志,2011,2(18):362-364.

- [2] 杨文方,杨柳,刘黎明,等. 西安地区围孕期妇女出生缺陷 KAP 调查分析[J]. 中国妇幼健康研究,2011,1(13):719-720.
- [3] Care AG, Sharp AN, Lane S, et al. Predicting preterm birth in women with previous preterm birth and cervical length ≥ 25 mm [J]. Ultrasound Obst, 2014, 6(6):227-229.
- [4] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华围产医学杂志,2012,7(1):602-604.
- [5] 赵前峰,国天义,傅克勤. 国家免费孕前检查临床实验室检查项目的影响因素分析[J]. 安徽医学,2012,9(6):537-539.
- [6] Flegal KM, Carroll MD, Ogden C. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008[J]. J Am Med Assoc, 2010,3(3).
- [7] Glover V. Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; What needs to be done[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2014,1(1):965-968.
- [8] 汤锦燕,肖燕兰,余婉波. 实施阶段性心理干预和保健教育对初产妇临床分娩及产后康复效果研究[J]. 实用预防医学,2015,22(9):1099-1101.
- [9] Selvin E, Parrinello CM. Age-related differences in glycaemic control in diabetes[J]. Diabetologia, 2013,12(12):370-375.
- [10] 高玲,杨红娟,倪懿,等. 365 例女性孕前检查结果分析[J]. 中国妇幼健康研究,2010,33(4):822-825.
- [11] 赵前峰,国天义,傅克勤. 国家免费孕前检查临床实验室检查项目的影响因素分析[J]. 安徽医学,2012,9(6):553-555.
- [12] 犹忆,姜道彬,石娅娅,等. 四川省农村地区孕妇孕前健康检查工作开展现状分析[J]. 重庆医学,2015,37(6):799-802.

收稿日期:2017-01-03

新生儿呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)又称肺透明病,是严重威胁新生儿生命健康的常见疾病,多见于早产儿,胎龄越小,病死率及致残率越高^[1]。由于新生儿特别是早产儿肺部发育不成熟,二性肺部上皮细胞分泌肺表面活性物质不足,导致弥漫性肺部损伤引起呼吸窘迫。而维生素 A (VA)作为人体必需的维生素之一,已被发现其不仅能够增加肺部血管内皮生成因子及一氧化氮促进肺部血管化,促进新生儿肺部成熟^[2]。同时能够增加肺部上皮细胞的合成维持肺部上皮细胞的结构功能完整,从而增加肺表面活性物质的分泌。另外动物小鼠研究发现^[3],血清 VA 还可以促进肺的肺泡化,肺泡数量增多,维持肺泡正常形态。因此血清 VA 能够从多方面增加肺表面活性物质,促进肺部发育成熟,从而降低 ARDS 的发生率。而新生儿 VA 主要是妊娠晚期通过母体获得,胎儿体内几乎没有储存,早产儿由于孕期血清 VA 获取不足,生后又喂养困难,体内血清 VA 水平严重缺乏,因此可能与 ARDS 的发生发展相关^[4]。本研究选择 2014 年 5 月-2016 年 3 月在焦作职工医学院附属医院的早产儿作为研究对象,研究 ARDS 与血清 VA 水平的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2014 年 5 月-2016 年 3 月焦作职工医学院附属医院收治早产儿生后并发 ARDS 患者为观察组。纳入排除标准:(1)纳入标准:①所有早产儿符合 ARDS 的诊断标准^[5];②胎龄<37 周,住院时日龄<24 h;③患者及家属均知情同意并签署《知情同意书》,本研究所有操作均符合医学伦理学道德;(2)排除标准:①先天缺陷及先天畸形;②母孕期合并妊娠高血压及糖尿病;③严重心肾功能不全;④分娩过程出现呼吸窘迫。经纳入排除标准共收集患儿 78 例,其中男 45 例,女 33 例;平均孕周(28.3±1.5)周;平均胎龄(33.5±2.3)周;平均出生体重(2 021±321)g;根据 ARDS 分级轻度 ARDS(Ⅰ~Ⅱ级)44 例,中重度 ARDS(Ⅲ~Ⅳ级)34 例;另选取同期本院新生儿病房住院的 78 例早产儿为对照组,其中,男 48 例,女 30 例;平均孕周(29.3±1.5)周;平均胎龄(34.1±2.4)周;平均出生体重(2 061±341)g。两组研究者在性别、孕周、体重和胎龄方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 ARDS 诊断标准及分级^[5] 诊断标准:①生后 6~12 h 内出现进行性呼吸窘迫;②出现呼吸急促、呼气性呻吟、伴有吸气性三凹征;③入院时胸片结果双肺普遍性的透过度降低,呈网状的弥漫性阴影、毛玻璃样的

细颗粒状以及支气管充气征等提示 ARDS。根据胸片结果进行分级:Ⅰ级:两肺野普遍透亮度减低,可见均匀散在的细小颗粒和网状阴影;Ⅱ级:病变加重,见支气管充气征,至肺野中外带;Ⅲ级:病情加重,支气管充气征明显,心脏及横膈边界模糊;Ⅳ级:整个肺野呈白肺,支气管充气征更加明显,心肺界消失;其中将Ⅰ级、Ⅱ级归为轻症组,Ⅲ级、Ⅳ级为中重组。

1.3 检测方法 于清晨采集所有研究对象出生后 24 h 空腹外周静脉血 2 ml,标本放于肝脏抗凝管于 6 h 后离心并分离血清,利用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)测定血清 VA 浓度。根据 2011 年 WHO 推出 VA 缺乏诊断标准^[6],血清 VA <0.35 μmol/L 为缺乏;血清 VA <0.70 μmol/L 为亚临床缺乏;血清 VA ≥0.7 μmol/L 为正常。

1.4 统计学分析 应用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组间均数的比较采用 t 检验,各组间计数资料的比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组早产儿血清 VA 水平比较 按照胎龄,将 ARDS 组和对照组早产儿分为胎龄<32 周、32~34 周、34~37 周 3 亚组,比较不同胎龄不同组别患儿血清 VA 水平显示,当胎龄 34~37 周时,观察组血清 VA 水平较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组早产儿血清 VA 水平比较(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	<32 周		32~34 周		34~37 周	
	例数	血清 VA	例数	血清 VA	例数	血清 VA
观察组	24	0.431±0.211	31	0.384±0.179	23	0.341±0.154
对照组	21	0.362±0.254	33	0.391±0.182	24	0.525±0.127
t 值		0.995		0.155		4.477
P 值		0.325		0.877		0.000

2.2 观察组早产儿不同分级的血清 VA 水平比较 结果显示,轻度 ARDS 患儿平均血清 VA 水平(0.43±0.17)μmol/L;中重度 ARDS 患者平均血清 VA 水平(0.33±0.11)μmol/L,观察组不同分级间血清 VA 水平差异有统计学意义($t=2.979, P=0.004$)。

2.3 不同血清 VA 水平中 ADRS 的患病率比较 两组 156 例早产儿中血清 VA 水平缺乏有 90 例,亚临床缺乏 46 例,正常 20 例;早产儿随着血清 VA 水平升高 ARDS 的发生率显著降低($\chi^2=22.485, P<0.05$),且当 VA ≥0.7 μmol/L 时 ADRS 患病率最低,见表 2。

表 2 不同血清 VA 水平中 ADRS 的发病率

组别	例数	发生 ADRS 例数	发生率(%)
VA<0.35 μmol/L	90	58	64.44

续表 2

组别	例数	发生 ADRS 例数	发生率 (%)
0.35 $\mu\text{mol/L} \leq \text{VA} < 0.7 \mu\text{mol/L}$	46	18	39.13
$\text{VA} \geq 0.7 \mu\text{mol/L}$	20	2	10.00 ^{##}

注:与 $\text{VA} < 0.35 \mu\text{mol/L}$ 比较, * $P < 0.05$; 与 $0.35 \mu\text{mol/L} \leq \text{VA} < 0.7 \mu\text{mol/L}$ 组比较, # $P < 0.05$ 。

3 讨论

肺表面活性物质由肺泡上皮细胞分泌,能够降低肺泡表面张力以及防止呼气末肺泡萎缩,一旦缺乏,可引起肺泡塌陷,呼吸窘迫,是引起新生儿 ADRS 的主要原因。新生儿 ARDS 是引起新生儿死亡的常见疾病,是早产儿 3 d 内死亡原因首位^[7]。因此积极探索预防 ARDS 的发生对于改善新生儿的生命健康具有重要意义。近年来研究发现给予孕妇维生素 A 治疗可促进胎儿肺泡成熟,减少 ARDS 的发生。

血清 VA 能够从多方面促进肺泡发育以及肺的早期成熟。研究发现^[8],VA 能够增加肺表面活性物质的合成和利用。肺表面活性物质主要由 90% 的磷脂和 10% 的蛋白质组成,包括 SP-B 蛋白。VA 不仅可作为 PS 的脂质载体,而且 VA 可上调 SP-B 基因的蛋白表达,从而增加 PS 的亲脂性及活性。同时 VA 能增加 II 型上皮细胞的合成及肺泡化。研究显示^[8],VA 能够增加 II 型上皮细胞对 [3H] 胸腺嘧啶的利用,增加内皮生长因子,从而合成上皮细胞。在出生后小鼠给予 VA 的研究中^[9],其肺泡数量是对照组的 1 倍,其机制可能是 VA 能够上调肺蛋白 1 的表达,或者直接作用于内皮细胞,调节细胞肺泡化^[10]。此外,VA 还可以影响肺部血管的正常化。体外实验发现^[11],视黄酸能够促进肺毛细血管内皮细胞的增殖,同时给予 VA 的小鼠围生期中血管内皮生长因子增加,表明 VA 能够促进血管内皮生长因子的分泌合成,并且这种情况在早产小鼠中影响较大,从而促进肺部血管化。同时给予 VA 的小鼠内皮细胞中 NO 含量增多,而 NO 是内皮生长因子合成的重要因素,因此可间接影响肺部血管。

VA 缺乏是世界三大营养素缺乏疾病之一,由于孕晚期母体对 VA 的需求量增加,而早产儿由于出生时 VA 储备不足,因此孕妇及早产儿 VA 缺乏更是普遍存在,因此极易引起早产儿 ARDS 的发生^[12]。本研究发现早产儿 VA 缺乏越严重,早产儿发生 ARDS 的风险越高 ($P < 0.05$),ARDS 分级结果显示轻症组稍高于中重组 ($P < 0.05$),提示 VA 缺乏是 ARDS 的高危因素;而胎龄在 34~37 周时,ARDS 组血清 VA 水平比对照组明显降低,提示胎龄较大的早产儿的血清低 VA 水平可能与 ARDS 的发生有关。Day 等^[13] 同样发现

晚期早产儿 VA 缺乏更容易发生 ARDS,与本文结果一致,这可能由于 VA 主要在孕晚期从母体获得,而胎龄较小的早产儿发生 ADRS 的主要原因可能是肺部发育不成熟^[14]。国外研究显示^[15],给予胎膜早破孕妇 VA 治疗,可促进肺部成熟,减少新生儿 ARDS 的发生。因此临床上应注意母亲在孕期时是否缺乏 VA,并进行 VA 的补给治疗,从而减少早产儿 ARDS 的发生。

综上所述,晚期早产儿 ARDS 的发生与血清 VA 水平具有一定的相关性,血清 VA 水平越低,早产儿发生 ARDS 的风险越高,且 ARDS 的发病程度越严重;给予早产儿预防补充 VA,可降低 ARDS 的发生。

参考文献

- [1] 梁卫根,李小龙,沈君,等. 两种肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合症的临床疗效比较[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13 (17): 3362-3365.
- [2] 陈玉柱,方志峰,唐振柱,等. 广西 18~65 岁城乡居民膳食维生素 A 摄入状况及变化趋势[J]. 实用预防医学, 2014, 21 (3): 271-274.
- [3] Patel S, Akalkotkar A, Bivona JJ, et al. Vitamin A or E and a catechin synergize as vaccine adjuvant to enhance immune responses in mice by induction of early interleukin-15 but not interleukin-1 β responses [J]. Immunology, 2016, 148 (4): 352-362.
- [4] Ward SL, Gildengorin V, Valentine SL, et al. Impact of weight extremes on clinical outcomes in pediatric acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2016, 44 (11): 2052-2059.
- [5] 李刚连,简华刚. ARDS 诊断标准和通气策略的进展[J]. 重庆医学, 2015, 44 (32): 4592-4594.
- [6] 苏钰,陈长征,李璐,等. 湖北地区早产儿视网膜病变筛查结果及相关因素分析[J]. 中华眼底病杂志, 2012, 28 (1): 53-56.
- [7] Soussi S, Gallais P, Kachatrian L, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in burn patients with refractory acute respiratory distress syndrome leads to 28% 90-day survival [J]. Intensive Care Med, 2016, 42 (11): 1826-1827.
- [8] 金顺祥,许江涛,肖亦爽,等. 昆明市儿童医院 1010 例早产儿或低体重早产儿视网膜病变发病率及其影响因素分析[J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32 (3): 314-316.
- [9] Kiraly N, Aage S, Benn CS. Disparity between vitamin A-induced Th1-dependent oral tolerance in newborn mice and vitamin A-induced atopic sensitization in Guinean girls [J]. Mucosal Immunol, 2016, 9 (2): 564.
- [10] 朱琼,陈小利,叶华,等. 维生素 A 联合牛肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31 (8): 1268-1272.
- [11] Kim YM, Kim JH, Park SW, et al. Retinoic acid inhibits tissue factor and HMGB1 via modulation of AMPK activity in TNF- α activated endothelial cells and LPS-injected mice [J]. Atherosclerosis, 2015, 241 (2): 615-623.
- [12] Carron M. A new horizon for the use of non-invasive ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Ann Transl Med, 2016, 4 (18): 348.
- [13] Day YJ, Chen KH, Chen YL, et al. Preactivated and disaggregated shape-changed platelets protected against acute respiratory distress syndrome complicated by sepsis through inflammation suppression [J]. Shock, 2016, 46 (5): 575-586.
- [14] Sharma SK, Gupta A, Biswas A, et al. Aetiology, outcomes & predictors of mortality in acute respiratory distress syndrome from a tertiary care centre in north India [J]. Indian J Med Res, 2016, 143 (6): 782-792.
- [15] Mazzeffi M. Pharmacotherapy in acute respiratory distress syndrome—the long and winding road [J]. J Thorac Dis, 2016, 8 (9): 2337-2339.

收稿日期: 2017-01-10