

维生素D治疗新生儿早发型败血症的临床研究

卢婷, 王模奎

宜宾市第一人民医院, 四川 宜宾 644000

摘要: **目的** 探讨早期补充维生素D对早发型败血症(EOS)新生儿的血清25羟维生素D [25(OH)D]水平、炎症因子及免疫功能的影响。**方法** 选取2016年1月—2019年1月宜宾市第一人民医院儿童重症监护病区收治的EOS的足月新生儿120例为研究对象,所有患儿按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组各60例。对照组患儿予以积极抗感染,改善通气,适当的血流动力学支持,保护脏器,营养支持,对症治疗等;观察组患儿在对照组的基础上于出生后第3天开始口服维生素D滴剂,400 IU/d,连续服用14 d。观察两组患者的临床疗效,同时比较两组治疗前后的25(OH)D、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、抗菌肽-37(LL-37)水平,以及免疫球蛋白(Ig)M、IgG和T淋巴细胞亚群指标水平。**结果** 观察组的有效率为86.67%,明显高于对照组的66.67%,两组有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组25(OH)D水平显著高于本组治疗前($P < 0.05$),且治疗后,观察组25(OH)D水平显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平均高于本组治疗前($P < 0.05$);治疗后,观察组CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 在足月新生儿EOS早期补充维生素D,能提高血清25(OH)D水平并改善患儿炎症因子水平及细胞免疫功能。

关键词: 维生素D; 早发型败血症; 25羟维生素D; 炎症因子; 免疫功能

中图分类号: R977.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)12-2493-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.026

Clinical study on vitamin D in treatment of premature sepsis in neonates

LU Ting, WANG Mokui

The First People's Hospital of Yibin, Yibin 664000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of early vitamin D supplementation on serum 25(OH)D levels, inflammatory factors, and immune function in neonates with early onset sepsis (EOS). **Methods** A total of 120 full-term EOS newborns admitted to the Pediatric Intensive Care Unit of The First People's Hospital of Yibin from January 2016 to January 2019 were selected as the research objects. All the infants were divided into a control group and observation group according to the random number table method, with 60 patients in each group. Children in the control group were given active anti-infection, improved ventilation, appropriate hemodynamic support, viscera protection, nutritional support, symptomatic treatment, etc. The children in the observation group were *po* administered with Vitamin D Drops on the 3rd day after birth on the basis of the control group, 400 IU/d, and took 14 d continuously. The clinical efficacy in two groups was observed, and the levels of 25(OH)D, IL-6, TNF- α , LL-37, and IgM, IgG, and T lymphocyte subsets before and after treatment were compared. **Results** The effective rate of the observation group was 86.67%, which was significantly higher than 66.67% of the control group, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the level of 25(OH)D in the observation group was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$), and the level of 25(OH)D in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in two groups were higher than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Vitamin D supplementation at the early stage of EOS in full-term neonates can improve serum 25(OH)D levels and inflammatory cytokines and cellular immune function.

Key words: vitamin D; early-onset sepsis; 25(OH)D; inflammatory factors; immune function

收稿日期: 2020-08-27

第一作者: 卢婷(1987—),女,大学本科,主治医师,研究方向为新生儿学。E-mail: wjhh1501@163.com

新生儿败血症指发生在出生28 d以内的全身系统性感染,是病原体侵入新生儿血液循环,并生长、繁殖、产生毒素而造成的全身炎症反应综合征^[1]。新生儿败血症发病率为(1~10)/1 000活产婴儿,死亡率达11%~19%,是造成新生儿死亡的重要原因^[2]。新生儿败血症根据发病时间不同,可分为早发型败血症(early-onset sepsis, EOS)及晚发型败血症(late-onset sepsis, LOS)。其中, EOS指生后72 h内发病者, EOS多与围生期因素有关,常由母婴垂直传播引起。EOS病情隐匿,进展迅速,大多表现为呼吸窘迫和肺炎,可引起化脓性脑膜炎、弥散性血管内凝血、多器官功能障碍等严重并发症甚至导致患儿死亡^[3]。维生素D是一种脂溶性维生素,属于神经-内分泌激素,不仅参与机体的钙磷代谢,还参与机体的免疫调节^[4]。研究表明,维生素D缺乏与足月新生儿EOS具有相关性,低血清25羟维生素D [25(OH)D]水平是足月新生儿发生EOS的危险因素之一^[5]。有研究认为,早期口服维生素D可改善感染性疾病早产儿炎症因子水平及细胞免疫功能^[6]。本研究旨在探讨早期补充维生素D对EOS足月新生儿血清25(OH)D水平、炎症因子及免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2019年1月宜宾市第一人民医院儿童重症监护病区收治的患有EOS的足月新生儿120例为研究对象,其中男62例,女58例;胎龄37~41周,平均(39.02±1.23)周;出生体质量2.54~4.33 kg,平均(3.50±0.42)kg。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:所有患儿胎龄≥37周,出生体质量≥2 500 g;入院日龄<3 d;诊断符合中华医学会制定的《新生儿败血症诊疗方案》中的诊断标准中的确定诊断及临床诊断标准^[7];临床资料完整。

排除标准:合并消化道畸形、膈疝、先天性心脏病等严重先天性畸形的患儿;合并围生期窒息者;合并遗传代谢性疾病、免疫缺陷疾病、染色体异常等严重先天异常者;母亲患有甲状腺疾病、代谢性疾病及慢性肝、肾疾病或服用抗癫痫药物等影响患儿维生素D代谢者;使用了静脉营养或脂溶性维生素等含有维生素D的制剂;使用了糖皮质激素、静脉丙种球蛋白等影响免疫功能的药物。

1.3 分组和治疗方法

所有患儿按照随机数字表法分为对照组和观

察组,每组各60例。其中对照组男29例,女31例;胎龄37~41周,平均(39.09±1.32)周;出生体质量2.56~4.31 kg,平均(3.55±0.40)kg;分娩方式:剖宫产31例,阴道分娩29例;白细胞:(11.16~24.44)×10⁹/L,平均(18.17±3.31)×10⁹/L;C-反应蛋白:9.82~24.82 mg/L,平均(16.69±3.10) mg/L。观察组男33例,女27例;胎龄37~41周,平均(38.95±1.14)周;出生体质量2.54~4.33 kg,平均(3.46±0.45)kg;分娩方式:剖宫产28例,阴道分娩32例;白细胞:(12.61~26.73)×10⁹/L,平均(18.55±3.00)×10⁹/L;C-反应蛋白:9.14~24.39 mg/L,平均(16.62±3.51) mg/L。两组一般资料比较差异无统计学意义。

对照组患儿予以积极抗感染,改善通气,适当的血流动力学支持,保护脏器,营养支持,对症治疗等;观察组患儿在对照组的基础上于出生后第3天开始口服维生素D滴剂[国药控股星鲨制药(厦门)有限公司,规格400 IU/粒,国药准字H35021450,生产批号:129163027、129184023、129151008],400 IU/d,连续服用14 d。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效标准^[8] 显效:经治疗,患儿的体温恢复平稳,皮肤颜色恢复红润,进食恢复正常,脑脊液检查正常,细菌培养检测结果转阴;有效:经治疗,患儿一般情况好转,脑脊液检查结果有所改善;无效:经治疗,患儿全身情况无好转,脑脊液检查结果无改善,细菌培养未转阴。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4.2 检验指标 于治疗前(出生第2天)及治疗14 d后留取患儿静脉血,①采用酶标仪及ELISA法检测血清25(OH)D水平;②采用ELISA双抗体夹心法检测血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、抗菌肽-37(LL-37)水平进行比较;③采用免疫散射比浊法检测血清免疫球蛋白M(IgM)、和免疫球蛋白G(IgG)的水平;④采用流式细胞仪检测两组患儿治疗前后的CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺等T淋巴细胞亚群指标。

1.5 统计学处理

采用SPSS 21.0软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,观察组的有效率为86.67%,明显高于

对照组的66.67%,两组有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组25(OH)D水平比较

治疗后,观察组25(OH)D水平显著高于本组治疗前($P<0.05$),对照组与本组治疗前比较差异无统计学意义;且治疗后,观察组25(OH)D水平显著高于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 两组炎症因子比较

治疗后,两组患者IL-6、TNF- α 水平均显著降低,LL-37水平显著升高($P<0.05$);观察组IL-6、TNF- α 水平低于对照组,观察组LL-37水平高于对照组($P<0.05$),见表3。

2.4 两组免疫球蛋白比较

治疗后,两组IgM、IgG水平与本组治疗前比较,差异无统计学意义,两组治疗后比较差异无统计学意义,见表4。

2.5 两组T淋巴细胞亚群比较

治疗后,两组CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平均高于本组治疗前($P<0.05$);治疗后,观察组CD3⁺、

CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组($P<0.05$),见表5。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	60	23	17	20	66.67
观察	60	30	22	8	86.67*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组治疗前后25(OH)D水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum 25(OH)D level between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	25(OH)D/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后
对照	60	12.40±2.24	12.57±3.22
观察	60	12.80±2.68	21.62±5.96* [#]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [#] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of inflammatory factors between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	LL-37/(pg·mL ⁻¹)
对照	60	治疗前	91.39±8.25	136.13±19.17	254.25±27.18
		治疗后	68.57±7.22*	92.63±7.40*	369.62±40.91*
观察	60	治疗前	91.32±8.29	135.59±18.26	254.29±29.23
		治疗后	54.30±6.91* [#]	70.76±9.09* [#]	435.20±44.71* [#]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [#] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group after treatment

表4 两组免疫球蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of immunoglobulin levels between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	IgM/(g·L ⁻¹)		IgG/(g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	0.22±0.06	0.23±0.05	7.90±1.11	8.10±1.36
观察	60	0.23±0.06	0.24±0.07	7.94±1.37	8.08±1.23

表5 两组T淋巴细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	60	治疗前	29.24±5.12	29.18±5.27	26.03±4.33	1.16±0.31
		治疗后	33.36±3.94*	35.22±4.92*	25.65±5.63	1.45±0.42*
观察	60	治疗前	29.67±5.54	28.71±5.92	25.64±3.94	1.15±0.31
		治疗后	42.17±4.34* [#]	42.90±4.59* [#]	25.58±4.50	1.72±0.32* [#]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [#] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

据世界卫生组织统计,2013年的280万例新生儿死亡中,43万例是由新生儿败血症及其他严重感染引起,约占新生儿晚期死亡人数的一半^[9]。随着产科和新生儿科监护技术的发展和抗生素的广泛应用,EOS的发病率有逐年降低的趋势,但每年仍有2%~3%的足月儿死于EOS^[10]。EOS可发生于产前、产时、产后各个时期,其发生的风险与母体及新生儿围生期因素均有关^[11]。研究表明,妊娠期绒毛膜羊膜炎、分娩期发热、胎膜早破、羊水污染、妊娠晚期B族链球菌感染及早产、极低出生体质量是EOS主要的危险因素^[11-12]。新生儿需5~7 d建立适应性免疫应答,在此之前,新生儿主要依靠固有免疫及从母体获得的免疫球蛋白等抗感染^[11]。新生儿免疫系统不成熟增加了新生儿早期感染的风险^[13]。

维生素D是人体所需的重要营养素,它不仅在调节钙、磷代谢及维持骨骼生长方面发挥着重要的生物学作用,还与自身免疫病、恶性肿瘤、2型糖尿病、心血管疾病、感染性疾病的进展密切相关^[14]。免疫细胞能表达1 α -羟化酶和维生素D受体,能合成维生素D的活性代谢物,因此维生素D能增强固有免疫及对适应性免疫具有调控作用^[15]。维生素D可通过激活和影响多种细胞通路来调节T、B淋巴细胞活性,促进Th2细胞分化,增强单核巨噬细胞吞噬能力和趋化能力,发挥其调节免疫的作用^[16]。Grant等^[17]研究表明,孕期和婴儿期补充维生素D,可减少儿童早期急性呼吸道感染率。据统计,孕妇即使补充400 IU/d的维生素D,仍有80%新生儿发生维生素D缺乏^[18]。研究证实,维生素D缺乏增加足月新生儿发生EOS风险,而提高血清25(OH)D水平,避免维生素D缺乏,有利于预防足月新生儿EOS发生^[5]。

25(OH)D是维生素D的主要中间产物,半衰期长,不易受血钙、磷、PTH等影响,是反映机体维生素D含量的敏感指标。本研究结果表明,治疗后,观察组25(OH)D水平高于对照组($P<0.05$)。结果提示,早期补充维生素D能提高机体25(OH)D水平。IL-6及TNF- α 是机体炎症反应中重要的促炎因子,可促进各种炎症介质及细胞因子释放,打破机体促炎和抗炎过程的平衡,引起失控性的全身炎症反应。LL-37广泛存在于人体多种组织中,在感染及炎症时增加,具有广谱的抗微生物、中和内毒素和趋化作用^[19]。Quraishi等^[20]研究表明,维生素D

能降低脓毒症患者血液中IL-1、IL-6等炎症因子水平,增加LL-37的表达。本研究结果显示,治疗后,观察组IL-6、TNF- α 水平低于对照组,观察组LL-37水平高于对照组。结果提示,在足月新生儿EOS早期补充维生素D,能降低患儿IL-6、TNF- α 等促炎因子水平,增加LL-37的释放。CD4⁺细胞是辅助性T淋巴细胞,CD8⁺细胞是抑制性T淋巴细胞,T淋巴细胞数不足或亚群失衡可导致机体免疫系统功能紊乱,易发生感染^[21]。IgM和IgG是B细胞合成和分泌的具有重要的具有抗感染作用的免疫球蛋白,但新生儿免疫功能低下,IgG主要来源于母体,而血清型IgA在新生儿体内含量极低,不易测出^[21]。程巧林等^[6]研究表明,早期口服维生素D可改善患感染性疾病早产儿细胞免疫功能。但邹莹波等^[22]研究显示,补充维生素D并不能改善PICU严重脓毒症患儿的免疫功能及预后。本研究结果显示,治疗后,观察组IgM、IgG水平与对照组比较,差异无统计学意义;观察组CD8⁺水平与对照组比较,差异无统计学意义;观察组CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组($P<0.05$)。结果提示,在足月新生儿EOS早期补充维生素D能改善患儿细胞免疫功能。维生素D对IgM、IgG水平无明显影响,其原因可能是由于B淋巴细胞内无维生素D受体,25(OH)D水平不影响B淋巴细胞的功能,且新生儿免疫功能不成熟,免疫球蛋白受多因素影响,维生素D对体液免疫的调节作用有限^[23]。

综上所述,在足月新生儿EOS早期补充维生素D,能提高血清25(OH)D水平并改善患儿炎症因子水平及细胞免疫功能。

参考文献

- [1] Shane A L, Sánchez P J, Stoll B J. Neonatal Sepsis [J]. Lancet, 2017, 390(10104): 1770-1780.
- [2] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb D M, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review [J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(3): 223-230.
- [3] Stoll B J, Hansen N I, Sánchez P J, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues [J]. Pediatrics, 2011, 127(5): 817-826.
- [4] 尹冰如, 钱素云. 维生素D免疫调节作用及其与脓毒症的关系 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(14): 1104-1106.
- [5] 杨玲蓉, 李 桦, 杨涛义, 等. 维生素D缺乏与新生儿早发型败血症的相关性研究 [J]. 中国当代儿科杂志,

- 2016, 18(9): 791-795.
- [6] 程巧林, 周艳玲, 龚姣娥, 等. 早期口服维生素D对感染性疾病早产儿血清炎症因子水平及免疫功能的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(23): 3655-3660.
- [7] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿科杂志编辑委员会. 新生儿败血症诊疗方案[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12): 897-899.
- [8] 沈昆玲, 姜玉武. 儿科学[M]. 第3版. 北京: 北京大学医学出版社, 2013: 34-41.
- [9] Oza S, Lawn J E, Hogan D R, et al. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000 - 2013 [J]. Bull World Heal Organ, 2015, 93(1): 19-28.
- [10] Mukhopadhyay S, Puopolo K M. Risk assessment in neonatal early onset *Sepsis* [J]. Semin Perinatol, 2012, 36(6): 408-415.
- [11] 李明月, 韦红. 新生儿早发型败血症诊断进展[J]. 儿科学杂志, 2019, 25(2): 61-64.
- [12] Chan G J, Lee A C, Baqui A H, et al. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis [J]. PLoS Med, 2013, 10(8): e1001502.
- [13] Wynn J L, Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal *Sepsis* [J]. Clin Perinatol, 2010, 37(2): 307-337.
- [14] 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.
- [15] 张爱飞, 冯正平. 维生素D免疫调节的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(4): 564-569.
- [16] Clancy N, Onwuneme C, Carroll A, et al. Vitamin D and neonatal immune function [J]. J Matern - Fetal Neonatal Med, 2013, 26(7): 639-646.
- [17] Grant C C, Kaur S, Waymouth E, et al. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial [J]. Acta Paediatr, 2015, 104(4): 396-404.
- [18] Holick M F, Binkley N C, Bischoff-Ferrari H A, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): 1911-1930.
- [19] 张凯, 王杰, 李梦莹, 等. 抗菌肽LL37抵抗病原微生物感染研究进展[J]. 中国兽医杂志, 2020, 56(2): 63-66.
- [20] Quraishi S A, de Pascale G, Needleman J S, et al. Effect of cholecalciferol supplementation on vitamin D status and cathelicidin levels in *Sepsis* [J]. Crit Care Med, 2015, 43(9): 1928-1937.
- [21] 韦秋芬, 李燕, 潘新年, 等. 晚期早产儿细胞免疫及体液免疫特点研究[J]. 中国新生儿科杂志, 2014, 29(4): 229-232.
- [22] 邹莹波, 张翔, 李颖, 等. 维生素D干预对严重脓毒症患儿免疫功能影响的临床疗效观察[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(6): 484-487.
- [23] 刘艳平, 张丽萍. 早期补充维生素D对早产儿感染性疾病的IL-2、IL-4及免疫球蛋白的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(4): 422-425.