

· 论著 ·

## 脐血维生素 A 和维生素 E 水平与早产儿发生呼吸窘迫综合征的关系研究



扫描二维码  
查看原文

刘伟娜<sup>1</sup>, 葛海燕<sup>1</sup>, 马静<sup>1</sup>, 曹琴英<sup>2</sup>, 白星宇<sup>1</sup>, 崔士芳<sup>1</sup>, 乔彦霞<sup>1\*</sup>

**【摘要】** 背景 呼吸窘迫综合征 (RDS) 是导致早产儿死亡的重要原因, 需不断加强临床预防及治疗, 但目前关于脐血维生素 A、E 水平与早产儿发生 RDS 的关系研究报道较少。**目的** 探讨脐血维生素 A、E 水平与早产儿发生 RDS 的关系。**方法** 选取 2021 年 1 月—2022 年 1 月在石家庄市第四医院出生的早产儿 304 例, 根据 RDS 发生情况将其分为 RDS 组 120 例与非 RDS 组 184 例。收集与早产儿发生 RDS 可能相关的临床特征并检测脐血维生素 A、E 水平; 早产儿发生 RDS 及 RDS 严重程度的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。**结果** RDS 组早产儿胎龄、出生体重小于非 RDS 组, 1 min Apgar 评分  $\leq 7$  分比例、5 min Apgar 评分  $\leq 7$  分比例、维生素 A 缺乏发生率高于非 RDS 组, 脐血维生素 A、E 水平低于非 RDS 组 ( $P < 0.05$ )。RDS 组早产儿中轻症 86 例, 重症 34 例; 重症 RDS 早产儿脐血维生素 A 水平低于轻症 RDS 早产儿, 维生素 A 缺乏发生率高于轻症 RDS 早产儿 ( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 脐血维生素 A 水平为早产儿发生 RDS 的影响因素 [ $OR = 2.208, 95\%CI (1.156, 4.218), P < 0.05$ ]; 维生素 A 缺乏为早产儿发生重症 RDS 的影响因素 [ $OR = 6.835, 95\%CI (2.537, 18.416), P < 0.05$ ]。**结论** 发生 RDS 的早产儿脐血维生素 A、E 水平较低, 脐血维生素 A 水平为早产儿发生 RDS 及其严重程度的影响因素, 建议在妊娠期适当补充维生素 A 以减少早产儿 RDS 的发生及减轻其严重程度。

**【关键词】** 呼吸窘迫综合征, 新生儿; 婴儿, 早产; 胎血; 维生素 A; 维生素 E; 危险因素

**【中图分类号】** R 722.12 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0273

**【引用本文】** 刘伟娜, 葛海燕, 马静, 等. 脐血维生素 A 和维生素 E 水平与早产儿发生呼吸窘迫综合征的关系研究 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (33): 4152-4158. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0273. [www.chinagp.net]

LIU W N, GE H Y, MA J, et al. A study on the relationship of vitamin A and E levels in umbilical cord blood with respiratory distress syndrome in preterm infants [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (33): 4152-4158.

### A Study on the Relationship of Vitamin A and E Levels in Umbilical Cord Blood with Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants LIU Weina<sup>1</sup>, GE Haiyan<sup>1</sup>, MA Jing<sup>1</sup>, CAO Qinying<sup>2</sup>, BAI Xingyu<sup>1</sup>, CUI Shifang<sup>1</sup>, QIAO Yanxia<sup>1\*</sup>

1. Department of Neonatology, the Fourth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China

2. Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050000, China

\*Corresponding author: QIAO Yanxia, Chief physician; E-mail: qyx19631961@126.com

**【Abstract】** **Background** Respiratory distress syndrome (RDS) is an important cause of death in preterm infants, which needs to be constantly strengthened in clinical prevention and treatment, but the relationship of umbilical cord blood vitamin A and E levels with the development of RDS in preterm infants has been rarely reported. **Objective** To investigate the relationship of vitamin A and E levels in umbilical cord blood with RDS in preterm infants. **Methods** A total of 304 preterm infants in the Fourth Hospital of Shijiazhuang from January 2021 to January 2022 were selected and divided into the RDS group ( $n=120$ ) and non-RDS group ( $n=184$ ) according to the incidence of RDS. Clinical features that may be related to the occurrence of RDS in preterm infants were collected, vitamin A and E levels in umbilical cord blood were detected. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of the occurrence and severity of RDS in preterm infants. **Results** The gestational age, birth weight, vitamin A and E levels in umbilical cord blood of preterm infants in the RDS group were lower than those in the non-RDS group, the proportions of newborn's Apgar score in one-minute  $\leq 7$ , newborn's Apgar score in five-minute  $\leq 7$ , and incidence of vitamin A deficiency were higher in the RDS group than those in the non-RDS group ( $P < 0.05$ ). There were 86 cases with mild RDS and 34 cases with severe RDS in the RDS group; the vitamin A level in umbilical

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题 (20191446)

1.050000 河北省石家庄市第四医院新生儿科 2.050000 河北省石家庄市人民医院

\*通信作者: 乔彦霞, 主任医师; E-mail: qyx19631961@126.com

本文数字出版日期: 2023-06-21

cord blood in cases with severe RDS was significantly lower than cases with mild RDS, while the incidence of vitamin A deficiency was significantly higher than cases with mild RDS ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that vitamin A level in umbilical cord blood was the influencing factor of the occurrence of RDS in preterm infants [ $OR=2.208$ ,  $95\%CI(1.156, 4.218)$ ,  $P<0.05$ ], and vitamin A deficiency was the influencing factor of the occurrence of severe RDS [ $OR=6.835$ ,  $95\%CI(2.537, 18.416)$ ,  $P<0.05$ ]. **Conclusion** Vitamin A and E levels in umbilical cord blood are relatively lower in preterm infants with RDS, vitamin A level is the influencing factor of the occurrence and severity of RDS in preterm infants, suggesting that vitamin A supplementation should be applied during pregnancy to reduce the occurrence or severity of RDS in preterm infants.

**【Key words】** Respiratory distress syndrome, newborn; Infant, premature; Fetal blood; Vitamin A; Vitamin E; Risk factors

新生儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)主要临床表现为出生不久即出现的进行性呼吸困难及进而引发的缺氧、酸中毒,严重者会出现呼吸衰竭。RDS多见于早产儿,是导致支气管肺发育不良等新生儿严重并发症及早产儿死亡的重要原因,而肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)缺乏是导致RDS的主要原因。由于胎儿一般在25周胎龄开始出现肺泡,之后肺继续发育、肺泡数量不断增加,直至36周胎龄肺泡数量基本稳定、肺泡内II型上皮细胞开始分泌PS,孕35~36周PS的分泌才会迅速增加,因此胎龄越小的新生儿RDS发生率越高。有研究表明,胎龄为35周的新生儿RDS发生率为4.6%,而胎龄为36周的新生儿RDS发生率则降至1.6%<sup>[1]</sup>。

维生素A、维生素E均为脂溶性维生素、人体必需维生素。FERNANDES-SILVA等<sup>[2]</sup>研究结果显示,维生素A的主要活性形式维甲酸通过介导细胞信号参与调节肺发育的各个阶段,在肺发育、肺泡形成过程中均发挥着重要作用;维生素A缺乏与多种肺部疾病存在相关性<sup>[3]</sup>。KOLLECK等<sup>[4]</sup>研究结果显示,维生素E参与肺泡内II型上皮细胞中PS的合成,是PS合成过程中不可或缺的组成部分,并会与PS一起被分泌至肺泡间隙。目前,临床上关于维生素与新生儿RDS的关系研究主要集中于血清维生素A水平与新生儿RDS的关系且仍未完全明确,而关于维生素E与新生儿RDS的关系研究报道较少。鉴于新生儿RDS多发生于出生后6h内,因此本研究选择在早产儿出生时即采集其脐血检测维生素A、E水平,以避免出生后疾病或临床治疗的影响,进而探讨脐血维生素A、E水平与早产儿RDS的关系,旨在为临床预防和治疗早产儿RDS提供参考。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2021年1月—2022年1月在石家庄市第四医院出生的早产儿304例,根据RDS发生情况分为RDS组120例与非RDS组184例。纳入标准:

(1)胎龄<36周;(2)断脐后立即完成胎儿端脐血采集;(3)告知早产儿监护人脐血检查目的,早产儿监护人对本研究知情同意并签署知情同意书;(4)早产

儿母亲妊娠期检查未发现胎儿存在先天性疾病,如复杂性先天性心脏病、染色体疾病等。排除标准:(1)出生后发现先天性疾病,如先天性膈疝、代谢性疾病等;(2)出生后即出现肺出血、气胸、乳糜胸等;(3)早产儿母亲患有慢性肝、肾疾病。本研究经石家庄市第四医院伦理委员会批准通过(审批号:20230089)。

1.2 早产儿RDS的诊断与分级标准 参照《实用新生儿学》(5版)<sup>[5]</sup>中新生儿RDS的诊断标准:(1)临床表现:出生后即出现进行性呼吸困难、严重低氧性呼吸衰竭;(2)胸部X线检查结果:双肺病变分布较均匀,早期双肺野透亮度降低、呈“毛玻璃样”改变,严重者整个肺野呈“白肺”样,可见支气管充气征。早产儿RDS的分级标准:肺部透光度降低、整个肺野呈现微小粒状网状阴影,心影清晰显示为I级;在I级基础上病变严重程度进一步加重,可见明显支气管充气征并延伸至肺部中部外展方向为II级;在II级基础上病变严重程度持续加重,支气管充气征明显,心影、横膈影清晰度变差,整个肺野呈“毛玻璃样”改变为III级;病变严重程度十分严重,支气管扩张征十分明显,整个肺野呈“白肺”样但胸廓及横膈无病变为IV级。本研究将I~II级RDS定义为轻症,将III~IV级RDS定义为重症。

1.3 治疗方法 所有早产儿在出生后12h内接受治疗,其中非RDS组早产儿给予营养支持及对症处理;RDS组早产儿则在营养支持及对症处理基础上依据呼吸情况选择相应模式呼吸机进行辅助呼吸:对于出生后有自主呼吸但可能发生RDS的高危早产儿(如胎龄<30周但不需气管插管机械通气者),或采用鼻导管、面罩或头罩吸氧但吸入氧浓度( $FiO_2$ )>0.3、动脉血氧分压<50 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),或经皮血氧饱和度( $TcSO_2$ )<90%时,给予持续气道正压通气,并保证呼气末正压至少在6 cmH<sub>2</sub>O(1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa)、氧流量为6~8 L/min,同时根据 $TcSO_2$ 调整 $FiO_2$ ;对于出生后无自主呼吸的早产儿,采用无创呼吸机进行辅助呼吸, $FiO_2$ >0.6、动脉血氧分压<60 mmHg或 $TcSO_2$ <85%、动脉血二氧化碳分压>60 mmHg并伴有持续酸中毒(pH值<7.2)时换用有创呼吸机进行辅助呼吸,选用同步

间歇指令通气模式，初始参数设置：吸气峰压为 20~25 cmH<sub>2</sub>O，呼气末正压为 4~6 cmH<sub>2</sub>O，呼吸频率为 30~40 次/min，吸气时间为 0.3~0.4 s，潮气量为 4~6 mL/kg。有创呼吸机辅助呼吸或无创呼吸机辅助呼吸条件下 FiO<sub>2</sub> ≥ 0.3 时，加用注射用牛肺表面活性剂（生产厂家：华润双鹤药业股份有限公司，生产批号：2011994）40~100 mg/kg 进行替代治疗，采用气管内给药。

1.4 观察指标 由专人负责收集可能与早产儿发生 RDS 相关的临床特征，主要包括母亲情况和早产儿情况两部分，其中母亲情况涉及年龄、分娩方式、产前应用激素情况、胎膜早破时间 >18 h 情况及妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、绒毛膜羊膜炎发生情况等；早产儿情况涉及胎龄、出生体质量、性别、1 min Apgar 评分 ≤ 7 分情况、5 min Apgar 评分 ≤ 7 分情况（依据新生儿窒息的诊断标准<sup>[5-6]</sup>，1 min Apgar 评分 ≤ 7 分、5 min Apgar 评分 ≤ 7 分为诊断新生儿窒息的必备条件）和脐血维生素 A、E 水平及维生素 A、E 缺乏情况。维生素 A、E 缺乏诊断标准：参照 2011 年 WHO 颁布的标准及既往研究<sup>[7-8]</sup>，本研究以脐血维生素 A 水平 <100.0 μg/L 为维生素 A 缺乏，<200.0 μg/L 为维生素 A 亚临床缺乏；脐血维生素 E 水平 <5.00 mg/L 为维生素 E 缺乏。

1.5 脐血维生素 A、E 水平检测方法 在早产儿断脐后即抽取胎儿端脐血 3 mL 并置入试管中，不进行抗凝处理，0~4 °C 下避光静置，1 006.2 × g 离心 15 min（离心半径为 10 cm）以分离血清，经除蛋白、杂质处理、正己烷萃取有效成分及甲醇复溶后，采用美国安捷伦公司 Agilent UPLC1290 液相色谱仪、高效液相色谱法检测脐

血维生素 A、E 水平并制作数据曲线，误差校对不允许超过 15%，最后通过 Westgard 多规格质控方法判断检测结果是否合格。

1.6 统计学方法 应用 Excel、SPSS 25.0 软件完成数据统计与分析。符合正态分布的计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，两组间比较采用两独立样本 *t* 检验；不符合正态分布的计量资料以 *M* (*P*<sub>25</sub>, *P*<sub>75</sub>) 表示，两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以相对数表示，两组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 确切概率法。早产儿发生 RDS 及 RDS 严重程度的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组早产儿临床特征比较 两组早产儿母亲年龄、分娩方式、产前应用激素比例、胎膜早破时间 >18 h 比例及妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、绒毛膜羊膜炎发生率比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 1。RDS 组早产儿胎龄、出生体质量小于非 RDS 组，1 min Apgar 评分 ≤ 7 分比例、5 min Apgar 评分 ≤ 7 分比例高于非 RDS 组，脐血维生素 A、E 水平低于非 RDS 组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)；两组早产儿性别比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 2。

2.2 两组早产儿维生素 A、E 缺乏情况比较 RDS 组早产儿维生素 A 缺乏发生率为 25.0% (30/120)，高于非 RDS 组的 13.0% (24/184)，差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.108$ , *P* = 0.008)；RDS 组早产儿维生素 A 亚临床缺乏发生率为 70.8% (85/120)，非 RDS 组为 69.6% (128/184)，两组比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.056$ , *P* = 0.813)；

表 1 两组早产儿临床特征比较（母亲情况）

Table 1 Comparison of clinical characteristics of mothers of preterm infants in the two groups

组别	例数	母亲年龄 [ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ), 岁]	分娩方式 [例 (%)]		产前应 用激素 [例 (%)]	胎膜早破 时间 >18 h [例 (%)]	妊娠期 糖尿病 [例 (%)]	妊娠期 高血压 [例 (%)]	绒毛膜 羊膜炎 [例 (%)]
			顺产	剖宫产					
非 RDS 组	184	29 (26, 31)	145 (78.8)	39 (21.2)	112 (60.9)	62 (33.7)	33 (17.9)	42 (22.8)	14 (7.6)
RDS 组	120	30 (27, 32)	89 (74.2)	31 (25.8)	82 (68.3)	43 (35.8)	20 (16.7)	32 (26.7)	16 (13.3)
$\chi^2$ ( <i>Z</i> ) 值		-1.704 <sup>a</sup>	0.881		1.752	0.147	0.081	0.582	2.676
<i>P</i> 值		0.088	0.348		0.186	0.702	0.776	0.446	0.102

注：RDS=呼吸窘迫综合征；<sup>a</sup>表示 *Z* 值。

表 2 两组早产儿临床特征比较（早产儿情况）

Table 2 Comparison of clinical characteristics of preterm infants in the two groups

组别	例数	胎龄 [ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ), 周]	性别 [例 (%)]		出生体质量 ( $\bar{x} \pm s$ , kg)	Apgar 评分 [例 (%)]		维生素 A ( $\bar{x} \pm s$ , μg/L)	维生素 E ( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)
			男性	女性		1 min 评分 ≤ 7 分	5 min 评分 ≤ 7 分		
非 RDS 组	184	34.5 (33.0, 35.0)	95 (51.6)	89 (48.4)	2.3 ± 0.4	28 (15.2)	9 (4.9)	156.5 ± 48.9	3.79 ± 1.02
RDS 组	120	32.5 (30.0, 34.2)	68 (56.7)	52 (43.3)	1.8 ± 0.6	35 (29.2)	19 (15.8)	139.0 ± 42.5	3.55 ± 0.97
检验统计量值		-7.436 <sup>a</sup>	0.741 <sup>b</sup>		7.129	8.602 <sup>b</sup>	10.399 <sup>b</sup>	3.204	2.070
<i>P</i> 值		<0.001	0.389		<0.001	0.003	0.001	0.002	0.039

注：<sup>a</sup>表示 *Z* 值，<sup>b</sup>表示  $\chi^2$  值，余检验统计量值表示 *t* 值。

RDS组早产儿维生素E缺乏发生率为92.5% (111/120), 非RDS组为91.3% (168/184), 两组比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.138, P=0.711$ )。

**2.3 早产儿发生RDS影响因素的多因素Logistic回归分析** 以早产儿发生RDS为因变量(赋值:是=1,否=0),以单因素分析中差异有统计学意义的观察指标为自变量[胎龄(赋值:实测值)、出生体质量(赋值:实测值)、1 min Apgar评分 $\leq 7$ 分(赋值:是=1,否=0)、5 min Apgar评分 $\leq 7$ 分(赋值:是=1,否=0)、脐血维生素A水平(赋值:实测值)、脐血维生素E水平(赋值:实测值)]进行多因素Logistic回归分析,结果显示胎龄、出生体质量、脐血维生素A水平为早产儿发生RDS的影响因素( $P<0.05$ ),见表3;进一步校正胎龄、出生体质量后发现,脐血维生素A水平仍为早产儿发生RDS的影响因素[OR=2.208, 95%CI(1.156, 4.218),  $P<0.05$ ]。

**2.4 不同严重程度RDS早产儿脐血维生素A、E水平及维生素A、E缺乏情况比较** RDS组早产儿中轻症86例,重症34例。重症RDS早产儿脐血维生素A水平低于轻症RDS早产儿,维生素A缺乏发生率高于轻症RDS早产儿,差异有统计学意义( $P<0.05$ );不同严重程度RDS早产儿脐血维生素E水平、维生素A亚临床缺乏发生率、维生素E缺乏发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表4。

**2.5 早产儿RDS严重程度影响因素的多因素Logistic回归分析** 以早产儿未发生RDS为参照,以早产儿发生轻症RDS为因变量(赋值:是=1,否=0),以胎龄(赋值:实测值)、出生体质量(赋值:实测值)、1 min Apgar评分 $\leq 7$ 分(赋值:是=1,否=0)、5 min Apgar

评分 $\leq 7$ 分(赋值:是=1,否=0)、维生素A缺乏(赋值:是=1,否=0)为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示胎龄为早产儿发生轻症RDS的影响因素( $P<0.05$ ),见表5;以早产儿未发生RDS为参照,以早产儿发生重症RDS为因变量(赋值:是=1,否=0),以胎龄(赋值:实测值)、出生体质量(赋值:实测值)、1 min Apgar评分 $\leq 7$ 分(赋值:是=1,否=0)、5 min Apgar评分 $\leq 7$ 分(赋值:是=1,否=0)、维生素A缺乏(赋值:是=1,否=0)为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示出生体质量、维生素A缺乏为早产儿发生重症RDS的影响因素( $P<0.05$ ),见表6。

### 3 讨论

对于早产儿RDS,目前的临床治疗以呼吸机支持治疗与PS替代治疗为主,但早产儿重症RDS治疗难度较大、治疗费用较高,且遗留支气管肺发育不良等后遗症的可能性较大。鉴于RDS是导致早产儿死亡的主要原因,因此了解早产儿发生RDS的影响因素并进行针对性预防对于减少早产儿RDS尤其重症RDS的发生、改善早产儿临床预后、降低早产儿病死率至关重要。研究表明,早产儿RDS的发生是受多种因素影响的<sup>[9-11]</sup>,其中低出生体质量是不同胎龄早产儿发生RDS的危险因素<sup>[12]</sup>。本研究通过多因素Logistic回归分析发现,胎龄、出生体质量为早产儿发生RDS的影响因素,与上述研究结果相符。

近年来,关于维生素A、D、E等在新生儿疾病中的应用研究备受关注<sup>[13-15]</sup>,其中关于维生素D在新生儿疾病中的应用研究报道较多,但关于维生素A、E与早产儿RDS的关系研究报道较少。维生素A是上皮细胞生长、发育所必需的脂溶性维生素,研究表明,维生

表3 早产儿发生RDS影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of RDS in preterm infants

变量	B	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR (95%CI)
胎龄	-0.231	0.114	4.106	0.043	0.794 (0.635, 0.992)
出生体质量	-1.126	0.475	5.611	0.018	0.324 (0.128, 0.823)
1 min Apgar 评分 $\leq 7$ 分	0.450	0.425	1.124	0.299	1.569 (0.682, 3.605)
5 min Apgar 评分 $\leq 7$ 分	0.674	0.623	1.171	0.279	1.962 (0.579, 6.652)
维生素A	-0.095	0.030	9.785	0.002	0.909 (0.856, 0.965)
维生素E	-0.222	0.141	2.470	0.801	0.801 (0.607, 1.056)

表4 不同严重程度RDS早产儿脐血维生素A、E水平及维生素A、E缺乏情况比较

Table 4 Comparison of vitamin A and E levels and deficiency rates of preterm infants with different severity of RDS

RDS 严重程度	例数	维生素A ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )	维生素E ( $\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$ )	维生素A缺乏 [例(%)]	维生素A亚临床缺乏 [例(%)]	维生素E缺乏 [例(%)]
轻症	86	144.4 $\pm$ 42.2	3.60 $\pm$ 1.01	16 (18.6)	63 (73.3)	78 (90.7)
重症	34	125.3 $\pm$ 40.8	3.40 $\pm$ 0.84	14 (41.2)	22 (64.7)	33 (97.1)
$\chi^2(t)$ 值		7.271 <sup>a</sup>	2.631 <sup>a</sup>	6.621	0.862	—
P 值		0.001	0.074	0.010	0.353	0.443

注: <sup>a</sup>表示t值, —表示采用Fisher's确切概率法。

**表 5** 早产儿发生轻症 RDS 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

**Table 5** Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of mild RDS in preterm infants

变量	B	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR (95%CI)
截距	8.682	3.202	7.351	0.007	—
胎龄	-0.251	0.117	4.599	0.032	0.778 (0.619, 0.979)
出生体质量	-0.631	0.477	1.750	0.186	0.532 (0.209, 1.355)
1 min Apgar 评分 $\leq$ 7 分	0.591	0.419	1.989	0.158	1.806 (0.794, 4.110)
5 min Apgar 评分 $\leq$ 7 分	0.504	0.622	0.658	0.417	1.656 (0.489, 5.605)
维生素 A 缺乏	0.449	0.366	1.500	0.221	1.567 (0.764, 3.213)

注：以早产儿未发生 RDS 为参照；—表示无此数据。

**表 6** 早产儿发生重症 RDS 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

**Table 6** Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of severe RDS in preterm infants

变量	B	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR (95%CI)
截距	11.244	4.454	6.373	0.012	—
胎龄	-0.272	0.170	2.549	0.110	0.762 (0.546, 1.064)
出生体质量	-2.431	0.834	8.503	0.004	0.088 (0.017, 0.451)
1 min Apgar 评分 $\leq$ 7 分	-0.500	0.862	0.336	0.562	0.607 (0.112, 3.289)
5 min Apgar 评分 $\leq$ 7 分	1.527	1.044	2.140	0.143	4.604 (0.595, 35.616)
维生素 A 缺乏	1.922	0.506	14.448	<0.001	6.835 (2.537, 18.416)

注：以早产儿未发生 RDS 为参照；—表示无此数据。

素 A 缺乏不仅与多种早产儿疾病的发生有关<sup>[16]</sup>，而且在肺发育的各个阶段也发挥着重要作用，如其可作用于肺组织视黄酸受体并上调 SP-B 基因表达，进而直接促进 PS 的合成等<sup>[17]</sup>。动物实验结果显示，维生素 A 可促进动物胎仔肺成熟，而动物妊娠早期维生素 A 缺乏则会导致其胎仔肺发育不良等，后期维生素 A 缺乏则会导致肺泡形成缺陷<sup>[18-19]</sup>。孟君等<sup>[20]</sup>研究结果显示，RDS 组新生儿血清维生素 A 水平明显低于非 RDS 组新生儿，但戴宇卿等<sup>[21]</sup>研究发现，血清维生素 A 水平在不同胎龄、出生体质量早产儿中无统计学差异。本研究结果显示，RDS 组早产儿胎龄、出生体质量小于非 RDS 组，1 min Apgar 评分  $\leq$  7 分比例、5 min Apgar 评分  $\leq$  7 分比例高于非 RDS 组，脐血维生素 A 水平低于非 RDS 组；多因素 Logistic 回归分析结果显示，胎龄、出生体质量、脐血维生素 A 水平为早产儿发生 RDS 的影响因素；进一步校正胎龄、出生体质量后脐血维生素 A 水平仍为早产儿发生 RDS 的影响因素，提示脐血维生素 A 水平降低可能增加早产儿 RDS 发生风险。

近年来，关于维生素 A 与新生儿 RDS 的关系研究不断增多。ELFARARGY 等<sup>[22]</sup>研究结果显示，分级为 III ~ IV 级的 RDS 患儿血清维生素 A 水平明显低于非 RDS 新生儿；江雪<sup>[23]</sup>研究结果显示，胎龄为 34~36 周的 RDS 患儿血清维生素 A 水平低于非 RDS 早产儿，但血清维生素 A 水平与 RDS 严重程度无相关性；另有研究表明，血清维生素 A 水平与新生儿 RDS 的发生无相关性<sup>[24-25]</sup>，分析其原因如下：血清维生素 A 水平的检测标本采集时间在新生儿出生后数小时内，不能排除疾

病及临床治疗所造成的影响，也有可能与研究样本量较小有关。因此，本研究选择在早产儿出生时即采集其脐血检测维生素 A、E 水平，结果发现，重症 RDS 早产儿脐血维生素 A 水平低于轻症 RDS 早产儿，维生素 A 缺乏发生率高于轻症 RDS 早产儿；进一步行多因素 Logistic 回归分析发现，维生素 A 缺乏并非早产儿发生轻症 RDS 的影响因素，而是早产儿发生重症 RDS 的影响因素，提示维生素 A 缺乏对早产儿重症 RDS 的发生影响较大。

维生素 E 又称生育酚，目前研究较多的是  $\alpha$ -生育酚和  $\gamma$ -生育酚。动物实验结果显示，母体补充含有  $\alpha$ -生育酚和  $\gamma$ -生育酚的食物后，肺发育不良的大鼠胎仔肺生长速度加快，肺发育不良和血管重构情况得以改善，提示维生素 E 在肺发育过程中具有重要作用<sup>[26]</sup>；RUMBOLD 等<sup>[27]</sup>进行的一项纳入 1 877 名女性的随机对照试验结果显示，服用维生素 C、E 的孕妇新生儿 RDS 发生率明显低于服用安慰剂者，提示维生素 E 可能与新生儿 RDS 的发生存在相关性。本研究结果显示，RDS 组早产儿脐血维生素 E 水平低于非 RDS 组，但不同严重程度 RDS 早产儿脐血维生素 E 水平、维生素 E 缺乏率间无统计学差异，多因素 Logistic 回归分析结果显示脐血维生素 E 水平并非早产儿发生 RDS 的影响因素，与既往研究结果一致<sup>[25]</sup>，分析其原因如下：

(1) 脐血 / 血清维生素 E 水平可能与胎龄有关<sup>[28]</sup>，胎龄  $>32$  周或出生体质量  $>1 500$  g 的 RDS 早产儿血清维生素 E 水平明显降低<sup>[24]</sup>；肺泡 II 型上皮细胞合成 PS 过程中主要从高密度脂蛋白摄取维生素 E，而肺泡 II 型

上皮细胞至少表达 3 种针对高密度脂蛋白的受体, 其中最为主要的是清道夫受体 B 类 I 型 (SR-BI), 维生素 E 缺乏时 SR-BI 表达增加以增强对维生素 E 的摄取、提高肺组织维生素 E 浓度, 因此脐血 / 血清维生素 E 水平可能并不能完全反映肺组织维生素 E 浓度<sup>[29]</sup>。

需要指出的是, 早产儿体内维生素 A、E 主要经母体胎盘转运而来, 早产儿维生素 A、E 缺乏可能是母体维生素 A、E 缺乏的延续。蒋红清等<sup>[30]</sup>研究结果显示, 常规保健下的孕妇妊娠晚期血清维生素 A 水平较低, 维生素 A 缺乏发生率达 35.10%, 血清维生素 E 水平异常 (以维生素 E 过量为主) 发生率达 15.32%, 因此在妊娠期补充维生素 A 可能有利于减少早产儿 RDS 尤其是重症 RDS 的发生, 或改善此类早产儿预后, 但不建议常规补充维生素 E。此外, 虽然维生素 E 参与 PS 的合成、被一起分泌至肺泡间隙并有利于保护 PS 的脂质免受氧化<sup>[4, 29]</sup>, 也有动物实验证实母体补充维生素 E 利于改善胎仔肺发育不良和血管重构<sup>[26]</sup>, 但鉴于目前关于维生素 E 与新生儿 RDS 关系的研究报道较少且缺少人体试验, 因此, 维生素 E 与早产儿 RDS 发生、发展的关系仍需进一步深入研究。

综上所述, 早产儿 RDS 的发生与多种因素有关, 发生 RDS 的早产儿脐血维生素 A、E 水平较低, 脐血维生素 A 水平为早产儿发生 RDS 及其严重程度的影响因素, 建议在妊娠期适当补充维生素 A, 以减少早产儿 RDS 的发生及减轻其严重程度, 但本研究样本量较小、未能检测早产儿母亲维生素 A、E 水平, 因此尚不能明确导致早产儿维生素 A、E 缺乏的原因及指导妊娠期维生素 A 的补充等, 还有维生素 E 与早产儿 RDS 的关系等均需在今后通过扩大样本量、联合多中心等进一步研究。

作者贡献: 刘伟娜提出研究思路, 负责设计研究方案与起草论文; 刘伟娜、葛海燕、马静进行数据清洗及统计学处理、图和表的绘制; 葛海燕、马静进行论文的修订; 白星宇、崔士芳进行研究对象筛选及其数据收集与整理、标本采集等; 曹琴英、乔彦霞负责论文的质量控制与审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

[1] 郑婉婷, 潘石蕾, 黄郁馨, 等. 晚期早产儿与足月新生儿呼吸窘迫综合症的母体高危因素比较 [J]. 广东医学, 2021, 42 (7): 773-776. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20203127.

[2] FERNANDES-SILVA H, ARAÚJO-SILVA H, CORREIA-PINTO J, et al. Retinoic acid: a key regulator of lung development [J]. *Biomolecules*, 2020, 10 (1): 152. DOI: 10.3390/biom10010152.

[3] TIMONEDA J, RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ L, ZARAGOZÁ R, et al. Vitamin A deficiency and the lung [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (9): 1132. DOI: 10.3390/nu10091132.

[4] KOLLECK I, SINHA P, RÜSTOW B. Vitamin E as an antioxidant

of the lung: mechanisms of vitamin E delivery to alveolar type II cells [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166 (12 Pt 2): S62-66. DOI: 10.1164/rccm.2206019.

[5] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.

[6] 陈自励, 刘敬, 封志纯. 新生儿窒息诊断和分度标准建议 [J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15 (1): 1. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2013.01.001.

[7] World Health Organization. Serum retinol concentrations for determining the prevalence of vitamin A deficiency in populations [R]. Geneva: WHO, 2011.

[8] TRABER M G. Vitamin E inadequacy in humans: causes and consequences [J]. *Adv Nutr*, 2014, 5 (5): 503-514. DOI: 10.3945/an.114.006254.

[9] YE W, ZHANG T, SHU Y, et al. The influence factors of neonatal respiratory distress syndrome in Southern China: a case-control study [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33 (10): 1678-1682. DOI: 10.1080/14767058.2018.1526918.

[10] 张鸿, 尚彪, 谭琼, 等. 新生儿呼吸窘迫综合征发病危险因素分析及预防对策 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34 (12): 2769-2773. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.12.34.

[11] 卢飞艳, 陈香连, 蒋铁汉, 等. 早产合并新生儿呼吸窘迫综合征 28 例临床分析 [J]. 中国继续医学教育, 2019, 11 (24): 83-86. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2019.24.035.

[12] CONDÒ V, CIPRIANI S, COLNAGHI M, et al. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants? [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30 (11): 1267-1272. DOI: 10.1080/14767058.2016.1210597.

[13] OGIHARA T, MINO M. Vitamin E and preterm infants [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 180: 13-32. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.11.037.

[14] DING Y, CHEN Z, LU Y. Vitamin A supplementation prevents the bronchopulmonary dysplasia in premature infants: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (3): e23101. DOI: 10.1097/MD.00000000000023101.

[15] LIU W, XU P. The association of serum vitamin D level and neonatal respiratory distress syndrome [J]. *Ital J Pediatr*, 2023, 49 (1): 16. DOI: 10.1186/s13052-023-01415-w.

[16] 陶恩福, 袁天明. 维生素 A 水平与早产儿疾病 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18 (2): 177-182. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.02.015.

[17] MARQUEZ H A, CHEN F. Retinoic acid signaling and development of the respiratory system [J]. *Subcell Biochem*, 2020, 95: 151-174. DOI: 10.1007/978-3-030-42282-0\_6.

[18] BURGOS C M, DAVEY M G, RILEY J S, et al. Lung function and pulmonary artery blood flow following prenatal maternal retinoic acid and imatinib in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia [J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53 (9): 1681-1687. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.12.002.

[19] MADEN M. Retinoids in lung development and regeneration [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2004, 61: 153-189. DOI: 10.1016/S0070-2153(04)61007-6.

[20] 孟君, 吴洪涛. 新生儿呼吸窘迫综合征维生素 A、矿物质水

- 平的研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23 (11): 1221-1223. DOI: 10.11852/zgetbjzz2015-23-11-32.
- [21] 戴宇卿, 丁丽, 陈越平, 等. 维生素 A 与新生儿肺炎、败血症及呼吸窘迫综合征的临床相关研究 [J]. 当代医学, 2018, 24 (7): 25-27. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2018.07.009.
- [22] ELFARARGY M S, ABU-RISHA S, AL-ASHMAWY G, et al. Serum vitamin A levels as a novel predictor for respiratory distress syndrome in neonates: is it beneficial? [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2022, 22 (2): 235-240. DOI: 10.2174/1871530321666210921120258.
- [23] 江雪. 血清维生素 A 水平与新生儿呼吸窘迫综合征病情严重程度相关性分析 [J]. 儿科药学杂志, 2017, 23 (11): 22-24. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2017.11.008.
- [24] DEGER I, ERTUĞRUL S, YILMAZ S T, et al. The relationship between vitamin A and vitamin E levels and neonatal morbidities [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26 (6): 1963-1969. DOI: 10.26355/eurrev\_202203\_28344.
- [25] ZHANG Y. Association between serum vitamin A, D and E status and respiratory distress syndrome in preterm infants—a propensity score matching analysis [J]. Turk J Pediatr, 2022, 64 (4): 605-611. DOI: 10.24953/turkjped.2021.5011.
- [26] 林涵, 王鑫虹, 刘文英, 等. 维生素 E 对先天性膈疝大鼠模型胎仔肺发育及肺血管重构的影响 [J]. 实用医院临床杂志, 2012, 9 (1): 51-54. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2012.01.015.
- [27] RUMBOLD A R, CROWTHER C A, HASLAM R R, et al. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications [J]. N Engl J Med, 2006, 354 (17): 1796-1806. DOI: 10.1056/NEJMoa054186.
- [28] ASSUNÇÃO D G F, SILVA L T P D, CAMARGO J D A S, et al. Vitamin E Levels in preterm and full-term infants: a systematic review [J]. Nutrients, 2022, 14 (11): 2257. DOI: 10.3390/nu14112257.
- [29] KOLLECK I, WISSEL H, GUTHMANN F, et al. HDL-holoparticle uptake by alveolar type II cells: effect of vitamin E status [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2002, 27 (1): 57-63. DOI: 10.1165/ajrcmb.27.1.4774.
- [30] 蒋红清, 陈寒, 倪君君. 北京市孕妇常规保健下血清维生素 A、E 水平现状 [J]. 解放军医学院学报, 2015, 36 (11): 1118-1121. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.11.016.
- (收稿日期: 2023-04-28; 修回日期: 2023-06-08)  
(本文编辑: 鹿飞飞)

## · 信息速递 ·

# 《中国全科医学》关注的重点学科及健康相关问题

《中国全科医学》杂志是一本同行评议及开放获取期刊, 主要刊登全科医学、初级卫生保健、公共卫生、流行病学及临床问题、健康问题相关文章, 关注健康与疾病、社会、行为、职业等因素相关性, 干预措施对健康的影响, 全科卫生政策、实践效果等。关注的重点学科及健康相关问题如下:

1. 全科医学、初级卫生保健: (1) 慢性病/多病共存; (2) 基层卫生服务; (3) 家庭医生签约服务、医联(共)体和分级诊疗; (4) 全科医学教育和职业发展; (5) 健康公平性; (6) 患者信息; (7) 方法学; (8) 姑息治疗/临终关怀; (9) 全科医疗质量控制/改进。
2. 公共卫生: (1) 基层公共卫生服务体系建设; (2) 人群健康及健康相关行为研究; (3) 重大突发公共卫生事件、重大传染病防控策略; (4) 医防融合相关研究。
3. 肿瘤/癌症: (1) 癌症人群筛查与预防; (2) 肺肿瘤/癌; (3) 结直肠肿瘤; (4) 脑肿瘤; (5) 乳腺癌; (6) 肾肿瘤; (7) 胃癌; (8) 宫颈癌; (9) 前列腺癌; (10) 食管癌。
4. 内分泌、代谢疾病及营养: (1) 糖尿病及相关并发症; (2) 肥胖; (3) 新陈代谢、饮食和疾病; (4) 骨质疏松; (5) 甲状腺疾病。
5. 心血管疾病: (1) 心脏疾病; (2) 高血压; (3) 冠心病; (4) 心力衰竭; (5) 心肌梗死; (6) 心房颤动; (7) 抗凝、栓塞。
6. 呼吸系统疾病: (1) 呼吸系统疾病早期筛查; (2) 呼吸道感染; (3) 慢阻肺; (4) 哮喘; (5) 特发性肺纤维化; (6) 睡眠及相关问题。
7. 神经系统疾病: (1) 脑卒中; (2) 脑梗死; (3) 帕金森病; (4) 神经功能; (5) 癫痫。
8. 消化系统疾病: (1) 胃肠病学(肝、胆、肠病); (2) 幽门螺杆菌。
9. 精神卫生问题: (1) 抗精神病用药相关问题; (2) 阿尔茨海默病/痴呆; (3) 抑郁症; (4) 认知功能; (5) 双相障碍; (6) 精神分裂症; (7) 孤独症谱系障碍。
10. 儿科: (1) 新生儿/早产儿; (2) 儿童健康相关问题。
11. 泌尿系统疾病: (1) 肾上腺疾病; (2) 慢性肾病; (3) 尿路感染/肾盂肾炎。
12. 中医药: (1) 慢性病中医特色康复方案; (2) 中医适宜技术。
13. 老年问题: (1) 老年人衰弱与生命质量; (2) 积极老龄化; (3) 健康老龄化; (4) 老年健康服务; (5) 养老问题。
14. 血液系统疾病: (1) 恶性血液肿瘤; (2) 儿童血液病。

以上重点关注学科及健康相关问题刊登体裁如下: 述评/综述、指南/共识、临床随机对照试验、队列研究、病例对照研究、现况调查、流行病学研究、方法学研究、Meta 分析/系统评价等研究类型文章。但倾向于原创研究文章的收录和发表, 述评/综述需有一定科研能力及观点阐述的科研学者结合国内外权威文献撰写。

《中国全科医学》投稿指南和稿约详情请扫描右侧二维码。



投稿指南



稿约

(本刊编辑部整理)