

早产儿骨转化及早期补钙对骨转化的影响

徐亚萍,俞惠民

(浙江大学医学院 附属儿童医院,浙江 杭州 310003)

[摘 要] 目的:动态观测早产儿骨转化生化标志物血骨钙素(OC)、碱性磷酸酶(AKP)、I 型胶原羧基端肽(ICTP)的变化及早期补钙对它们及血钙(Ca)、尿 Ca、血磷(P)、尿 P 的影响。方法:对 40 例早产儿分补钙组(20 例,出生早期给予 10%葡萄糖酸钙 4 ml/kg, d⁻¹ 静脉输注)与对照组(20 例),在出生 24 h 及 11 日龄,分别用 ELISA 法、放射免疫法及全自动生化分析仪测定血清 OC、ICTP、Ca、P、AKP 浓度和尿 Ca、P 及肌酐值。同时以 22 例正常足月儿和早产儿对照。结果:出生 24 h,早产儿血 AKP、ICTP 分别为(214.35±67.06)IU、(62.88±4.07)μg/L 高于足月儿[(147.86±44.87)IU、(57.36±6.34)μg/L, $P<0.01$]; ICTP 与胎龄及出生体重呈负相关($r=-0.528$ 、 -0.614 , $P<0.01$); OC 为(648.77±238.89)nmol/L 低于足月儿[(851.68±238.69)nmol/L, $P<0.01$], 而且与胎龄、出生体重呈正相关($r=0.359$ 、 0.376 , $P<0.05$ 、 <0.01)。出生 11 日龄,早产儿对照组 OC 为(947.25±335.47)nmol/L, 高达足月儿[(941.65±297.28)nmol/L], 而 ICTP[(65.44±6.24)μg/L] 始终高于足月儿[(57.10±3.48)μg/L]; 补钙组 OC 及 ICTP 分别为(844.59±267.24)nmol/L、(65.94±5.96)μg/L 与对照组[(947.25±335.47)nmol/L、(65.44±6.24)μg/L] 比较差异无显著性($P<0.01$), AKP 补钙组高于对照组[(246.00±66.64 *vs* 206.53±53.90)IU, $P<0.01$], 尿 Ca 补钙组高于对照组[(0.179±0.156 *vs* 0.065±0.033)mmol/kg, $P<0.01$], 尿 P 补钙组低于对照组[(0.005±0.005 *vs* 0.136±0.151)mmol/kg, $P<0.01$]; 血 Ca 升高[(2.04±0.40 *vs* 2.34±0.19)mmol/L, $P<0.01$], 血 P 降低[(2.47±1.53 *vs* 1.45±0.52)mmol/L, $P<0.01$]。结论:早产儿与足月儿比较存在高骨转化;早期单纯补钙不能增加骨蛋白合成及减少骨胶原的裂解,但可提高血 Ca、尿 Ca,降低血 P、尿 P。

[关键词] 婴儿,早产; 葡萄糖酸钙/治疗应用; 骨钙素/血液; 碱性磷酸酶/血液; 羧基端肽, I 型胶原/血液; 钙; 磷

[中图分类号] R 722.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2003)05-0418-05

Bone turnover and early parenteral calcium supply in preterm infants

XU Ya-ping, YU Hui-min (*The Affiliated Children's Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China*)

[Abstract] **Objective:** To explore the dynamic change in biochemical markers of bone turnover in preterm infants and the effect of early parenteral calcium supply. **Methods:** Forty preterm infants were divided into parenteral calcium supply group and control group. Blood and urine samples were collected at 24 h and 11 d after birth. Serum osteocalcin (OC) was measured with ELISA, serum carboxyterminal telopeptide type I collagen (ICTP) with radioimmunoassay, serum alkaline phosphatase (AKP), calcium, phosphate, and urine calcium, phosphate, creatinine with automatic biochemical analyzer. Blood samples were also collected from 22 term infants as control. Calcium gluconate (10%, 4 ml/kg, d⁻¹) was administered intovenously in parenteral calcium supply group. **Results:** At 24 h, serum AKP, ICTP[(147.86±44.87)IU, (57.36±6.34)μg/L] in preterm infants were significantly higher than those [(147.86±44.87)IU, (57.36±6.34)μg/L] in term infants, and negatively correlated with gestational age and birth weight ($r=-0.528$, $P<0.01$; -0.614 , $P<0.01$), but serum OC [(648.77±238.89)nmol/L] in preterm infants was lower than that [(851.68±238.69)nmol/L] of term infants, and positively correlated with gestational age and birth weight ($r=0.359$, $P<0.05$; 0.376 , $P<0.01$). At 11 day, serum OC

$[(947.25 \pm 335.47) \text{ nmol/L}]$ in preterm infants was markedly elevated and reached the level of term infants $[(941.65 \pm 297.28) \text{ nmol/L}]$, but serum ICTP $[(65.44 \pm 6.24) \mu\text{g/L}]$ in preterm infants was higher than that $[(57.10 \pm 3.48) \mu\text{g/L}]$ in term infants all along. Serum AKP $[(246.00 \pm 66.64) \text{ IU}]$ in parenteral calcium supply group was higher than that $[(206.53 \pm 53.9) \text{ IU}]$ in the control group. There were no significantly differences in serum OC and ICTP between parenteral calcium supply group and the control group. Calcium in serum and urine was elevated, phosphate in serum and urine was reduced in the parenteral calcium supply group. Urine analysis and kidney ultrasounds were normal. **Conclusion:** There is active bone formation and bone resorption in preterms as compared with terms. Alone parenteral calcium supply during early life can not increase formation of bone protein or decrease degradation of bone collagen, but can elevate serum calcium and urine calcium levels. Hematuria and renal calcification were not found in short duration.

[Key words] Infant, premature; Calcium gluconate/ther use; Osteocalcin/blood; Alkaline phosphatase/blood; Carboxyterminal telopeptide type I collagen/blood; Calcium; Phosphate

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2003,32(5):418—422.]

体内 99% 的钙(Ca)存在于骨骼中,胎儿期约 80% 的钙、磷(P)蓄积出现在孕 25 周到足月,峰蓄积率出现在孕 36~38 周^[1]。早产儿体内骨矿物质储备较少,生长速率较快,易患骨质疏松^[1]。本研究以血 Ca、P、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)、骨钙素(osteocalcin, OC)、I 型胶原羧基端肽(carboxyterminal telopeptide type I collagen, ICTP)及尿 Ca、尿 P 为观察指标,动态观察早产儿骨转化生化标志物及早期补钙对其影响,并与足月儿对照,旨在探讨早产儿骨转化特点及早期补钙是否增加早产儿骨形成、减少骨吸收,以及补钙对血 Ca、血 P、尿 Ca、尿 P 的影响,为早产儿生后合理补充矿物质提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 对象 2000 年 1 月~7 月在本院新生儿科住院患儿。先按胎龄分早产儿组与足月儿组。其中胎龄 ≤ 35 周的适于胎龄儿共 40 例(早产儿组)。按入院先后顺序,分补钙组与对照组,如入院第 1 个为补钙组,第 2 个为对照组……,以此类推。补钙组 20 例,男 12 例,女 8 例,胎龄 (34.15 ± 0.87) 周,出生体重 $(2085.50 \pm 296.64) \text{ g}$,出生 24 h 起给 10% 葡萄糖酸钙 $4 \text{ ml/kg} \cdot \text{d}^{-1}$,即元素钙 $1 \text{ mmol/kg} \cdot \text{d}^{-1}$,24 h 均匀静脉补给 10 d,同时静脉给维生素 K_1 $3 \text{ mg/d} \times 3 \text{ d}$;对照组 20 例,男 11 例,女 9 例,胎

龄 (34.10 ± 1.07) 周,出生体重 $(2099.50 \pm 355.03) \text{ g}$,常规补足液体量及维生素 K_1 $3 \text{ mg/d} \times 3 \text{ d}$ 。足月儿为少量羊水吸入、面先露及轻度窒息者,共 22 例,其中男 12 例,女 10 例,胎龄 (39.95 ± 1.00) 周,出生体重 $(3320.45 \pm 305.36) \text{ g}$,入院后给予抗生素、常规补液及奶方喂养。早产儿给予雀巢早产儿奶方,足月儿给予多美滋婴儿奶方。本组研究对象母婴均无影响骨代谢疾病及药物使用史。

1.2 标本采集与贮藏 各组分别于出生 24 h 及 11 日龄,晨 6~8 时,抽取不抗凝股静脉血 3 ml,其中 2 ml 测血 Ca、P、镁(Mg)、AKP 及肝肾功能,1 ml 静置后分离血清,置 -20°C 冰箱待检 OC、ICTP。出生第 11 d(即补钙最后 1 d),留 24 h 尿,测尿 Ca、尿 P、尿肌酐。出生第 12 d 留晨尿,查尿常规并作双肾 B 超。

1.3 方法 采用美国 BECKMAN 公司 Cx duta 全自动生化分析仪测定血 Ca、尿 Ca(偶氮胂 III 法),血 P、尿 P(紫外分光光度法),AKP(速率法 AMP 缓冲液),尿肌酐(碱性苦味酸法)。血 OC 测定(ELISA 法)试剂从美国 Inc. 公司进口,两批试剂为同一批号,批内变异系数 5.7%。血 ICTP 测定(放射免疫法)试剂盒从芬兰 Orion 公司进口,批间变异系数 5.4%,批内变异系数 4.8%。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS 统计软件进行分析。各组数据用均数 $\pm$ 标准差表示,

3 组间比较采用方差分析。两两比较用 LSD (Least-significant difference) 法,不同日龄各数值采用配对 t 检验,非正态分布资料采用非参数检验(Mann-Whitney Test)。

2 结 果

2.1 各组新生儿出生 24 h 骨代谢生化指标比

较 血 Ca、P 及 Ca×P 乘积各组差异无显著性 ($P>0.05$);血 AKP 早产儿高于足月儿 ($P<0.01$),血 OC 足月儿显著高于早产儿 ($P<0.01$),但早产儿间差异均无显著性 ($P>0.05$);血 ICTP 早产儿高于足月儿 ($P<0.01$),而且补钙组高于对照组 ($P<0.05$),见表 1。

表 1 出生 24 h 各组新生儿骨代谢标志物

Table 1 Every group neonates bone metabolism markers at 24 h

Group	<i>n</i>	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	Ca×P	AKP(IU)	OC(nmol/L)	ICTP(μg/L)
Preterm							
Control	20	2.06±0.38	2.41±1.18	4.91±3.06	214.35±67.06	648.77±238.89	62.88±4.07
Ca supply	20	2.04±0.40	2.47±1.53	5.03±3.51	200.15±43.72	643.23±203.47	66.24±4.71*
Term	22	2.13±0.22	2.64±0.75	5.86±1.57	147.86±44.87**	851.68±238.69**	57.36±6.34**
<i>F</i>		0.45	0.14	0.44	9.06	5.77	15.83
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

vs control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

2.2 各组新生儿 11 日龄骨代谢生化指标比较

血 Ca 各组均无显著差异 ($P>0.05$);血 P 补钙组最低,对照组次之,足月儿最高,补钙组与足月儿间差异有显著性 ($P<0.01$),对照组与足月儿间及补钙组与对照组间均无显著差异 ($P>0.05$);Ca×P 乘积:足月儿最高,对照组次之,补钙组最低,足月儿与对照组间差异有显著性 ($P<0.05$),补钙组与对照组间差异无显著性 ($P>0.05$);AKP 补钙组显著高于对照组 ($P<0.05$),早产儿显著高于足月儿 ($P<0.05$);血 OC 补钙组最低,但无显著性差异 ($P>0.05$);血 ICTP 早产儿间无显著性差异 ($P>0.05$),但均显著高于足月儿 ($P<0.01$),见

表 2。

2.3 各组新生儿出生 24 h 与 11 日龄骨转化生化标志物比较 血 Ca 早产儿升高 ($P<0.05$),而足月儿升高不明显 ($P>0.05$);血 P 补钙组降低 ($P<0.01$),足月儿和对照组也降低,但差异无显著性 ($P>0.05$);Ca×P 乘积对照组和足月儿均下降,但差异无显著性 ($P>0.05$),补钙组降低 ($P<0.05$);AKP 补钙组升高 ($P<0.01$),对照组及足月儿无显著变化 ($P>0.05$);血 OC 早产儿补钙组与对照组均升高 ($P<0.01$),足月儿升高不明显 ($P>0.05$);血 ICTP 各组前后对照均无显著升高 ($P>0.05$),见表 3。

表 2 出生第 11 日龄各组新生儿骨代谢标志物

Table 2 Every group neonates bone metabolism markers at 11 day

Group	<i>n</i>	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	Ca×P	AKP(IU)	OC(nmol/L)	ICTP(μg/L)
Preterm							
Control	20	2.27±0.13	1.76±0.59	4.01±1.32	206.53±53.9	947.25±335.47	65.44±6.24
Ca supply	20	2.34±0.19	1.45±0.52	3.16±0.65	246.00±66.64*	844.59±267.24	65.94±5.96
Term	22	2.24±0.26	2.37±0.78	5.54±1.79**	165.18±43.78**	941.65±297.28	57.10±3.48**
<i>F</i>		1.41	5.72	6.12	11.21	0.75	18.53
<i>P</i>		>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01

vs control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表 3 出生 24 h 与 11 日龄各组新生儿骨代谢标志物

Table 3 Every group neonates bone metabolism markers at 24 h and 11 day

Group	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	Ca×P	AKP(IU)	OC(nmol/L)	ICTP(μg/L)
Preterm control						
24 h	2.06±0.38	2.41±1.81	4.91±3.06	214.35±67.06	648.77±238.89* *	62.88±4.07
11 d	2.27±0.13	1.76±0.59	4.01±1.32	206.53±53.90	947.25±335.47	65.44±6.24
Preterm Ca supply						
24 h	2.04±0.40* *	2.47±1.53* *	5.03±3.51*	200.15±43.70* *	643.23±203.47* *	66.24±4.71
11 d	2.34±0.19	1.45±0.52	3.16±0.65	246.00±66.64	844.59±267.24	65.94±5.96
Term						
24 h	2.13±0.22	2.64±0.75	5.86±1.57	147.86±44.87	851.68±238.69	57.36±6.34
11 d	2.24±0.26	2.37±0.78	5.54±1.79	165.18±43.78	941.65±297.28	57.10±3.48

vs 11 day, * $P<0.05$, * * $P<0.01$

2.4 两组早产儿出生 11 日龄 24 h 尿 Ca、尿 P 比较 补钙组尿钙高于对照组〔(0.179±0.156 vs 0.065±0.033) mmol/L, $t=3.18$, $P<0.01$ 〕,尿 P 低于对照组〔(0.005±0.005 vs 0.136±0.151) mmol/L, $t=3.68$, $P<0.01$ 〕; 尿 Ca/尿肌酐比值对照组低于补钙组〔(0.76±0.41 vs 1.81±1.39) mmol/mmol〕,经非参数检验(Mann-Whitney Test), $P<0.01$ 。

2.5 血清 OC 和 ICTP 与胎龄、出生体重的关系 血 OC 与胎龄及出生体重呈正相关(r 分别为 0.359, $P<0.05$; 0.376, $P<0.01$); 血 ICTP 与胎龄及出生体重呈负相关(r 分别为 -0.528, $P<0.01$; -0.614, $P<0.01$),见表 4。

2.6 早产儿补钙后检测尿常规及双肾 B 超均正常。

表 4 血 OC 及 ICTP 与胎龄及出生体重的关系

Table 4 Relation between OC,ICTP and gestation,birth weight

Gestation(w)	<i>n</i>	Birth weight(g)	OC(nmol/L)	ICTP(μg/L)
31~32	3	1 600.0±200.0	743.0±241.3	65.8±4.0
33~34	21	2 084.3±294.1	617.0±212.2	63.3±5.0
35	16	2 195.6±301.0	665.9±231.8	65.9±4.1
38~39	6	3 053.3±389.4	974.3±95.0	60.3±5.1
40~41	16	3 420.6±201.8	805.7±261.7	56.3±6.6

3 讨 论

3.1 早产儿生后早期存在高骨转化 OC 是成骨细胞合成的非胶原骨蛋白,其发挥生物活性必须依赖维生素 K 羧基化,是骨形成的特异标志物^[2]。而 ICTP 是 I 型胶原羧基端非螺旋结构,骨组织降解时被释放。Eriksen 等发现血 ICTP 浓度与骨组织形态学指数有相关性,能反映体内破骨细胞的活动,是骨吸收的标志物^[3]。Namgung 等发现冬季出生的新生儿血 ICTP 明显高于夏季出生的新生儿,且与全身骨矿物质含量及血 25 羟维生素 D 水平呈负相

关^[4]。本组结果显示早产儿出生时,血 OC 显著低于足月儿,血 ICTP 显著高于足月儿,且血 OC 与胎龄及出生体重呈正相关,血 ICTP 与胎龄及出生体重呈负相关,与文献报道一致^[5,6]。说明早产儿骨形成减少,骨吸收增加,可能与早产儿成骨细胞分化不足及维生素 D、维生素 K 缺乏、破骨细胞功能活跃有关。动态观察血 OC 及 ICTP 值,发现早产儿出生 11 日龄,血 OC 值达出生时 1.5 倍。且赶上足月儿水平,而血 ICTP 值则早产儿组高于足月儿组,提示早产儿生后早期存在高骨转化。

3.2 早期单纯补钙不能增加骨蛋白合成

AKP 是一组具有酶活性的膜蛋白,促进钙磷在骨胶原的沉积,Williams 等发现血 AKP 水平与骨矿化速度呈正相关,生长速率越快,血 AKP 水平越高^[7]。Walters 等发现在早产儿骨质疏松与矿物质缺乏,特别是磷缺乏时,血 AKP 水平提高,它与骨矿物质含量(bone mineral content, BMC)呈负相关^[8]。但 Crofton 等研究提示给早产儿补充足够的钙、磷,则血 AKP 水平与 BMC 呈正相关^[6]。本结果显示早产儿血 AKP 水平高于足月儿,提示早产儿骨代谢活跃,骨生长加速,也易发生骨质疏松。而早期静脉补钙后血 AKP 显著高于对照组,血 OC 及 ICTP 与对照组无统计学差异,提示单纯补钙不增加骨蛋白的形成及减少骨胶原的裂解。虽然补钙后,血 Ca、P 浓度均在正常范围,但补钙前后血 Ca、P 浓度有差异,即血 Ca 增高,血 P 降低,而对照组虽然血 Ca 也增高,但不及补钙组明显,血 P 无显著变化,提示单纯静脉补钙可引起血 Ca 增高,血 P 下降,而补磷不足所致血 P 水平的降低,又可引起血 AKP 水平增高及 Ca×P 乘积的下降。

尿 Ca 的分泌量与年龄、胎龄、出生体重、钙磷及维生素 D 摄入量、肢体活动量等有关,年龄越小,胎龄越小,出生体重越低,尿 Ca 排出越多^[9]。但各胎龄早产儿尿 Ca 正常值,目前还不清楚。Rowe 等报道母乳及早产儿奶方喂养的早产儿尿 Ca 分别为 $(8.3 \pm 4.7) \text{ mg/kg} \cdot \text{d}^{-1}$ 与 $(7.2 \pm 3.8) \text{ mg/kg} \cdot \text{d}^{-1}$,奶方中供给足够的磷,可减少尿 Ca 排出,而不影响胃肠道钙的吸收^[10]。Sheu 等认为高尿 Ca 与肾钙化有一定关系,特别是在少尿、高尿 pH 及患病时,易引起肾皮质钙盐沉积^[11]。本结果显示补钙组尿 Ca、尿 Ca/尿肌酐比值高于对照组,尿 P 低于对照组,可能系单纯补钙,造成磷供给相对不足所致,虽然短期内未见血尿及肾皮质钙盐沉积,但在少尿及合并其它疾病时,需慎防肾钙化发生。

References:

[1] TSANG R C, LUCA S A, UAUY R, et al. Nutritional

- needs of the preterm infant (早产儿营养需要) [M]. NY: Caduceus Medical Publishers, 1993:135—3155.
- [2] NAYLOR E, EASTELL R, SHATTUCK E, et al. Bone turnover in preterm infants [J]. *Pediatr Res*, 1999, 45 (3):363—3366.
- [3] ERIKSEN E F, CHARLES P, MELSEN F, et al. Serum markers of type I collagen formation and degradation in metabolic bone disease: correlation with bone histomorphometry [J]. *J Bone Miner Res*, 1993, 8 (2): 127—132.
- [4] NAMGUNG R, TSANG C, LEE C, et al. Low total body bone mineral content and high bone resorption in Korean winter born versus summer born newborn infants [J]. *J Pediatr*, 1998, 132 (3 part 1): 421—3425.
- [5] LIU Zhong-xiong, TANG Hong-ming, ZHANG Bing-hong (刘仲熊, 唐红敏, 张丙宏). The value of serum osteocalcin to bone mineral in preterm infants [J]. *Clin J Pediatr (临床儿科杂志)*, 1995, 13 (4): 255—3256. (in Chinese)
- [6] CROFTON M, SHRIVASTAVA, WADE C, et al. Bone and collage markers in preterm infants: relationship with growth and bone mineral content over the first 10 weeks of life [J]. *Pediatr Res*, 1999, 46 (11): 581—3587.
- [7] WILLIAMS J R, DAVIDSON F, MENON G, et al. A portable dual energy X-ray absorptiometry technique for the measurement of bone mineral in preterm infants [J]. *Pediatr Res*, 1994, 36 (3): 351—357.
- [8] WALTERS E G, MURPHY J F, HENRY P, et al. Plasma alkaline phosphatas activity and its elation to rickets in preterm infants [J]. *Ann Clin Biochem*, 1986, 23 (11 Part 6): 652—656.
- [9] MATOS V, MELLE G, BOULAT O, et al. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratio in a healthy pediatric population [J]. *J Pediatr*, 1997, 131 (2): 252—3257.
- [10] ROWE J C, GOETZ C A, CAREY D E, et al. Achievement of in utero retention of calcium and phosphorus accompanied by high calcium excretion in very low birth weight infant fed a fortified formula [J]. *J Pediatr*, 1987, 110 (4): 581—3585.
- [11] SHEU J N, CHEN C H, LUE K H, et al. Renal calcification in very low birth weight infants [J]. *Am J Nephrol*, 1993, 13 (1): 6—311.

[责任编辑 黄晓花]