

胆汁淤积性肝病患者脂溶性维生素水平分析

唐爱群, 唐宇轩, 张德祥, 陈艳, 邓成清 (射阳县人民医院 儿科, 江苏 盐城 224300)

摘要: 目的 分析婴儿胆汁淤积性肝病 (infantile cholestatic hepatopathy, ICH) 脂溶性维生素 (fat-soluble vitamin, FSV) 水平。方法 选取2017年1月至2019年2月收治的42例 ICH患儿为病例组, 选取同期在本院出生的44例健康婴儿为对照组, 根据孕妇孕后期及婴儿早期是否补充FSV, 将病例组分为病例一组 (18例) 和病例二组 (24例), 其中病例一组孕妇孕后期及婴儿均未补充FSV, 病例二组孕妇孕后期及婴儿均补充FSV, 对照组根据以上标准分为对照一组 (22例) 和对照二组 (22例)。采用随机数字表法将病例组分为母乳喂养组、人工喂养组和混合喂养组, 每组14例。采用AU5811全自动生化分析仪检测肝功能指标, 包括丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBil)、总胆汁酸 (total bile acid, TBA)。采用血凝仪透射比浊测定法检测凝血功能, 包括凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)。使用高效液相色谱串联质谱法进行血清FSV测定, 包括维生素A、维生素D₃、维生素E、维生素K。两组间上述指标的比较采用独立样本 t 检验或秩和检验。FSV与ALT、AST、TBil和DBil的相关性采用Spearman秩相关分析。**结果** 病例组和对照组婴儿年龄分别为 (96.53 ± 9.21) d 和 (93.84 ± 8.67) d, 差异无统计学意义 ($t = 1.395$, $P = 0.083$)。病例组婴儿维生素A [(244.521 ± 124.213) μg/L vs (380.705 ± 133.289) μg/L]、维生素D₃ [(17.459 ± 6.399) μg/L vs (31.962 ± 7.348) μg/L]、维生素E [(6.020 ± 2.302) μg/L vs (18.735 ± 4.326) μg/L]及维生素K [(10.945 ± 3.447) μg/L vs (22.375 ± 5.655) μg/L] 水平均显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。病例一组与病例二组婴儿维生素A [(242.155 ± 106.981) μg/L vs (246.296 ± 157.712) μg/L]、维生素D₃ [(16.401 ± 4.319) μg/L vs (18.001 ± 8.179) μg/L]、维生素E [(5.678 ± 2.436) mg/L vs (6.276 ± 3.110) mg/L]及维生素K [(10.249 ± 3.141) μg/L vs (11.467 ± 4.073) μg/L] 水平差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。对照一组维生素A [(408.875 ± 115.493) μg/L vs (352.535 ± 97.732) μg/L]、维生素D₃ [(34.185 ± 8.379) μg/L vs (26.835 ± 6.983) μg/L]、维生素E [(24.152 ± 4.089) mg/L vs (13.318 ± 2.544) mg/L] 及维生素K [(26.341 ± 6.376) μg/L vs (18.409 ± 4.205) μg/L]水平均显著高于对照二组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。病例组PT (中位数: 11.7 s vs 11.2 s)、ALT (中位数: 99.58 U/L vs 60.23 U/L)、AST (中位数: 178.45 U/L vs 140.80 U/L)、TBil (中位数: 173.86 μmol/L vs 139.68 μmol/L)、DBil (中位数: 103.66 μmol/L vs 77.84 μmol/L) 及TBA (中位数: 104.30 μmol/L vs 85.59 μmol/L) 水平均显著高于对照组 (P 均 < 0.05), APTT (中位数: 36 s vs 36 s) 水平差异无统计学意义 ($z = -0.379$, $P = 0.705$)。母乳喂养组、人工喂养组和混合喂养组 ICH 患儿维生素A [(244.312 ± 54.480) μg/L vs (241.646 ± 59.462) μg/L vs (163.438 ± 33.153) μg/L]、维生素D₃ [(9.655 ± 2.941) μg/L vs (18.192 ± 4.078) μg/L vs (9.148 ± 2.564) μg/L]、维生素E [(7.053 ± 2.756) mg/L vs (10.118 ± 3.798) mg/L vs (10.134 ± 5.699) mg/L] 和维生素K [(9.267 ± 2.173) μg/L vs

(4.750 ± 1.637) $\mu\text{g/L}$ vs (7.013 ± 2.809) $\mu\text{g/L}$] 水平均差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。病例组FSV水平与ALT、AST、TBil和DBil均无相关性 (P 均 > 0.05)，维生素D₃与TBA呈负相关 ($r_s = -0.506$, $P = 0.042$)，维生素A、维生素E和维生素K与TBA无显著相关性 (P 均 > 0.05)。结论 ICH患儿普遍存在FSV缺乏，婴儿补充正常剂量的维生素A和维生素D不能满足机体对FSV的需求。患儿常伴凝血功能障碍，表现为PT延长。不同喂养方式ICH患儿的FSV水平无显著差异。ALT、AST、TBil和DBil水平与FSV无显著相关性，TBA水平与维生素D₃呈负相关。

关键词：婴儿；胆汁淤积性肝病；脂溶性维生素

Analysis on fat-soluble vitamin level of infants with cholestatic hepatopathy

Tang Aiqun, Tang Yuxuan, Zhang Dexiang, Chen Yan, Deng Chengqing (*Department of Pediatric, Sheyang County People's Hospital, Yancheng 224300, Jiangsu Province, China*)

Abstract: Objective To analyze the fat-soluble vitamin (FSV) levels of infants with cholestatic hepatopathy. **Methods** A total of 42 cases with infantile cholestatic hepatopathy (ICH) in Sheyang County People's Hospital from January 2017 to February 2019 were selected as case group and 44 infants born in our hospital at the same period were selected as the control group. Infants in case group were divided into case group 1 (18 cases) and case group 2 (24 cases) according to whether pregnant women in late pregnancy and infants supplemented FSV or not. Infants in control group were divided into control group 1 (22 cases) and control group 2 (22 cases) according to the above criteria. Infants in case group were divided into breast feeding group, artificial feeding group and mixed feeding group, 14 cases in each group. AU5811 automatic biochemical analyzer was used to detect liver function indexes, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil) and total bile acid (TBA). Blood coagulation fuction indexes including prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) were detected by turbidimetry. Hperformance liquid phase tandem mass spectrometry was used to detect serum FSV levels, including vitamin A, vitamin D₃, vitamin E and vitamin K. Comparison of the above indexes between the two groups were performed using an independent sample t test or rank sum test. Spearman rank correlation was used to analyze the correlation of FSV with ALT, AST, TBil and DBil. **Results** The age of infants in case group and control group were (96.53 ± 9.21) d and (93.84 ± 8.67) d, respectively, the difference was not statistically significant ($t = 1.395$, $P = 0.083$). The levels of vitamin A [(244.521 ± 124.213) $\mu\text{g/L}$ vs (380.705 ± 133.289) $\mu\text{g/L}$], vitamin D₃ [(17.459 ± 6.399) $\mu\text{g/L}$ vs (31.962 ± 7.348) $\mu\text{g/L}$], vitamin E [(6.020 ± 2.302) $\mu\text{g/L}$ vs (18.735 ± 4.326) $\mu\text{g/L}$] and vitamin K [(10.945 ± 3.447) $\mu\text{g/L}$ vs (22.375 ± 5.655) $\mu\text{g/L}$] of infants in case group were significantly lower than those in control group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). There were no significant differences in vitamin A [(242.155 ± 106.981) $\mu\text{g/L}$ vs (246.296 ± 157.712) $\mu\text{g/L}$], vitamin D₃ [(16.401 ± 4.319) $\mu\text{g/L}$ vs (18.001 ± 8.179) $\mu\text{g/L}$], vitamin E [(5.678 ± 2.436) mg/L vs (6.276 ± 3.110) mg/L] and vitamin K [(10.249 ± 3.141) $\mu\text{g/L}$ vs (11.467 ± 4.073) $\mu\text{g/L}$] of infants between case group 1 and case group 2 (all $P > 0.05$). The levels of vitamin A [(408.875 ± 115.493) $\mu\text{g/L}$ vs (352.535 ± 97.732) $\mu\text{g/L}$], vitamin D₃ [(34.185 ± 8.379) $\mu\text{g/L}$ vs (26.835 ± 6.983) $\mu\text{g/L}$], vitamin E [(24.152 ± 4.089) mg/L vs (13.318 ± 2.544) mg/L] and vitamin K [(26.341 ± 6.376) $\mu\text{g/L}$ vs (18.409 ± 4.205) $\mu\text{g/L}$] of infants in control group 1 were significantly higher than those in control group 2, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The levels of PT (median: 11.7 s vs 11.2 s), ALT (median: 99.58 U/L vs 60.23 U/L), AST (median: 178.45 U/L vs 140.80 U/L), TBil

(median: 173.86 $\mu\text{mol/L}$ vs 139.68 $\mu\text{mol/L}$), DBil (median: 103.66 $\mu\text{mol/L}$ vs 77.84 $\mu\text{mol/L}$) and TBA (median: 104.30 $\mu\text{mol/L}$ vs 85.59 $\mu\text{mol/L}$) of infants in case group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$), while there was no significant difference in APTT level (median: 36 s vs 36 s; $z = -0.379$, $P = 0.705$). There were no significant differences in vitamin A [(244.312 \pm 54.480) $\mu\text{g/L}$ vs (241.646 \pm 59.462) $\mu\text{g/L}$ vs (163.438 \pm 33.153) $\mu\text{g/L}$], vitamin D₃ [(9.655 \pm 2.941) $\mu\text{g/L}$ vs (18.192 \pm 4.078) $\mu\text{g/L}$ vs (9.148 \pm 2.564) $\mu\text{g/L}$], vitamin E [(7.053 \pm 2.756) mg/L vs (10.118 \pm 3.798) mg/L vs (10.134 \pm 5.699) mg/L] and vitamin K [(9.267 \pm 2.173) $\mu\text{g/L}$ vs (4.750 \pm 1.637) $\mu\text{g/L}$ vs (7.013 \pm 2.809) $\mu\text{g/L}$] levels among infants in breast feeding group, artificial feeding group and mixed feeding group (all $P > 0.05$). There was no correlation between FSV levels with either ALT, AST, TBil or DBil in case group (all $P > 0.05$). Vitamin D₃ level was negatively correlated with TBA ($r_s = -0.506$, $P = 0.042$), while vitamin A, Vitamin E and vitamin K were not correlated with TBA (all $P > 0.05$). **Conclusions** FSV deficiency was common in ICH children, and the normal dose of vitamin A and vitamin D supplementation could not meet the needs for FSV. Children with ICH often accompanied with coagulation dysfunction, presenting with prolonged PT. There were no differences in FSV levels among ICH children with different feeding methods. ALT, AST, TBil and DBil levels were not correlated with FSV, while TBA level was negatively correlated with vitamin D₃.

Key words: Infants; Cholestatic hepatopathy; Fat-soluble vitamin

婴儿胆汁淤积性肝病 (infantile cholestatic hepatopathy, ICH) 是指1岁以内 (包括新生儿) 由各种原因引起的肝细胞和 (或) 毛细胆管分泌功能障碍, 或胆管病变导致胆汁排泄减少。临床以黄疸、粪便颜色改变、肝大和 (或) 质地异常、脂肪和脂溶性维生素 (fat-soluble vitamin, FSV) 吸收障碍、营养不良、皮肤瘙痒、精神及神经系统异常为主要表现, 继而出现腹泻、体质量不增及发育迟缓等^[1,2]。ICH是肝病婴儿入院治疗的首要原因, 也是婴儿期致残致死的主要病因之一。流行病学资料显示, 欧美国家ICH发生率为1/2500活产婴儿^[3], 我国大陆地区缺乏相关流行病学资料, 但普遍认为发病率高于西方国家。

ICH患儿肠道内胆汁减少, 脂肪酶及蛋白酶活化受损, 脂肪乳化障碍, 可导致FSV吸收障碍和脂肪泻。长期静脉营养的患儿因肠道细菌过度生长致胆盐与脂肪过早分离, 加重脂肪吸收不良。此外胰腺功能不足可进一步影响ICH患儿的脂肪吸收, 如家族进行性胆汁淤积症 I 型和Alagille综合征。ICH患儿营养吸收障碍, 营养不良发病率上升, 适当的营养支持可防止潜在疾病进展, 改善免疫功能, 故应进行早期营养干预。近来国内外研究已证实ICH患儿存在FSV缺乏, Shneider等^[4]研究表明当直接胆红素 (direct bilirubin, DBil) $> 176.8 \mu\text{mol/L}$ 时应适当补充FSV。但目前对ICH患儿FSV水平的影响

因素及其与患儿病情程度的相关性研究较少。本研究旨在探讨ICH患儿的FSV水平, 明确FSV缺乏程度与ICH患儿病情程度的相关性, 探讨孕妇孕后期和婴儿早期是否补充FSV以及出生后喂养方式对患儿FSV水平的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2017年1月至2019年2月于射阳县人民医院小儿消化科病房及门诊确诊的42例ICH患儿为病例组, 选取同期于本院出生的44例健康婴儿为对照组。本研究经医院伦理委员会审批同意 (批准文号: 20161201), 家属签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①病例组符合ICH诊断标准^[5]: 血清总胆红素 (total bilirubin, TBil) $> 85.5 \mu\text{mol/L}$, DBil/TBil $> 20\%$, 或TBil $< 85.5 \mu\text{mol/L}$, DBil $> 17.1 \mu\text{mol/L}$; 或同时合并肝脏质地异常 (质地变硬或伴有肝大 $> 2 \text{ cm}$), 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和 (或) 天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 升高, 肝功能异常, 且黄疸发病年龄在6月龄以内。②对照组为健康体检6月龄以下婴儿, 肝功能正常, 无消化道疾病和其他感染性、出血性疾病; ③各项资料齐全。

1.2.2 排除标准 ①经超声和 (或) 磁共振胰胆管造影检查疑诊胆道闭锁、先天性胆总管囊肿、先天性

肝内胆管扩张症、胰胆管合流异常、胆石症、肿瘤压迫等肝内外阻塞性疾病；②合并肠道疾病如腹泻或肠道畸形等；③患有其他先天性畸形如先天性心脏病等。

1.3 研究方法

1.3.1 临床资料采集 记录病例组患儿住院号、姓名、性别、日龄、特殊用药等。询问并记录母亲孕后期及婴儿是否补充FSV，包括补充剂量及时间。

1.3.2 分组 根据孕妇孕后期及婴儿早期是否补充FSV，将病例组分为病例一组（18例）和病例二组（24例），其中病例一组孕妇孕后期及婴儿均未补充FSV，病例二组孕妇孕后期及婴儿均补充FSV，对照组根据以上标准分为对照一组（22例）和对照二组（22例）。病例组和对照组婴儿产后1 d内均肌肉注射维生素K₁ 10 mg 1次。孕妇孕后期补充FSV指怀孕28周开始补充维生素D 800 U/d，婴儿补充FSV指出生后2周开始补充伊可新（维生素A 1500 U、维生素D 500 U）1粒/d。婴儿均未特殊补充维生素E。将病例组随机分为母乳喂养组、人工喂养组和混合喂养组，每组14例婴儿，喂养时间为同一时间。

1.3.2 观察指标 晨起空腹抽取婴儿静脉血3管，各2 ml，取样后均在12 h内实施检测，操作均严格按照试剂盒说明书和仪器要求进行。采用AU5811全自动生化分析仪检测肝功能指标，包括ALT、AST、TBil、DBil、总胆汁酸（total bile acid, TBA）。采用血凝仪透射比浊测定法检测凝血功能，包括凝血酶原时间（prothrombin time, PT）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT）。使用高效液相色谱串联质谱法进行血清FSV测定，包括维生素A、维生素D₃、维生素E、维生素K。

1.4 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行数据处理，年龄、维生素A、维生素D₃、维生素E和维生素K为正态分布的计量资料，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，多组间比较采用方差分析；PT、APTT、ALT、AST、TBil、DBil和TBA为非正态分布的计量资料，以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示，采用秩和检验进行比较。性别为计数资料，以例数表示，采用 χ^2 检验。病例组FSV与ALT、AST、TBil、DBil的相关性用Spearman秩相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 病例组产妇年龄（31.02 ± 5.33）岁，对照组产妇年龄（30.51 ± 6.75）岁，差异无统计学

意义（ $t = 0.384$, $P = 0.350$ ）。婴儿性别和日龄等差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表1。

2.2 婴儿FSV水平 病例组婴儿维生素A、维生素D₃、维生素E及维生素K水平均显著低于对照组，差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ）。病例一组与病例二组婴儿维生素A、维生素D₃、维生素E及维生素K水平差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ）。对照一组维生素A、维生素D₃、维生素E及维生素K水平均显著高于对照二组，差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ）。见表2。

2.3 婴儿凝血功能和肝功能 病例组患儿PT、ALT、AST、TBil、DBil及TBA水平均显著高于对照组（ P 均 < 0.05 ），APTT水平差异无统计学意义（ $z = -0.379$, $P = 0.705$ ），见表3。

2.4 不同喂养方式ICH患儿FSV水平 母乳喂养、人工喂养、混合喂养的ICH患儿维生素A、维生素D₃、维生素E和维生素K水平均差异无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表4。

2.5 FSV与ALT、AST、TBil、DBil的相关性 病例组ICH患儿FSV水平与ALT、AST、TBil和DBil水平均无显著相关性（ P 均 > 0.05 ），维生素D₃水平与TBA水平呈负相关（ $r = -0.506$, $P = 0.042$ ），维生素A、维生素E和维生素K水平与TBA水平无显著相关性（ P 均 > 0.05 ），见表5、图1。

表1 病例组和对照组婴儿一般资料

组别	例数	男/女(例)	日龄($\bar{x} \pm s$, d)
病例组	42	24/18	96.53 ± 9.21
病例一组	18	10/8 ^a	94.28 ± 8.46 ^b
病例二组	24	14/10 ^c	98.21 ± 11.08 ^d
统计量值		$\chi^2 = 0.032$	$t = -1.254$
P值		0.857	0.108
对照组	44	28/16	93.84 ± 8.67
对照一组	22	12/10	92.67 ± 8.55
对照二组	22	16/6	95.01 ± 9.13
统计量值		$\chi^2 = 1.571$	$t = -0.877$
P值		0.210	0.192
统计量值		$\chi^2 = 0.379$	$t = 1.395$
P值		0.538	0.083

注：病例组为ICH患儿，病例一组母孕后期及婴儿均未补充FSV，病例二组母孕后期及婴儿均补充FSV，对照组为健康婴儿，对照一组母孕后期及婴儿均未补充FSV，对照二组母孕后期及婴儿均补充FSV；与对照一组相比，^a $\chi^2 = 0.004$, ^a $P = 0.949$, ^b $t = 0.595$, ^b $P = 0.277$ ，与对照二组相比，^c $\chi^2 = 1.048$, ^c $P = 0.306$, ^d $t = 1.063$, ^d $P = 0.146$ 。

表2 病例组和对照组婴儿FSV水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	维生素A (μg/L)	维生素D ₃ (μg/L)	维生素E (mg/L)	维生素K (μg/L)
病例组	42	244.521 ± 124.213	17.459 ± 6.399	6.020 ± 2.302	10.945 ± 3.447
病例一组	18	242.155 ± 106.981	16.401 ± 4.319	5.678 ± 2.436	10.249 ± 3.141
病例二组	24	246.296 ± 157.712	18.001 ± 8.179	6.276 ± 3.110	11.467 ± 4.073
<i>t</i> 值		-0.095	-0.753	-0.674	-1.054
<i>P</i> 值		0.462	0.227	0.251	0.149
对照组	44	380.705 ± 133.289	31.962 ± 7.348	18.735 ± 4.326	22.375 ± 5.655
对照一组	22	408.875 ± 115.493	34.185 ± 8.379	24.152 ± 4.089	26.341 ± 6.376
对照二组	22	352.535 ± 97.732	26.835 ± 6.983	13.318 ± 2.544	18.409 ± 4.205
<i>t</i> 值		1.710	3.098	10.551	4.871
<i>P</i> 值		0.047	0.001	< 0.001	< 0.001
<i>t</i> ₁ 值		-4.896	-9.741	-16.898	-11.253
<i>P</i> ₁ 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
<i>t</i> ₂ 值		-4.693	-8.149	-16.853	-9.765
<i>P</i> ₂ 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
<i>t</i> ₃ 值		-2.716	-3.921	-8.359	-5.685
<i>P</i> ₃ 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: 病例组为 ICH 患儿, 病例一组母孕后期及婴儿均未补充 FSV, 病例二组母孕后期及婴儿均补充 FSV, 对照组为健康婴儿, 对照一组母孕后期及婴儿均未补充 FSV, 对照二组母孕后期及婴儿均补充 FSV; *t*₁、*P*₁ 为病例组和对照组相比, *t*₂、*P*₂ 为病例一组和对照一组相比, *t*₃、*P*₃ 为病例二组和对照二组相比。

表3 病例组和对照组婴儿凝血功能和肝功能 [*M* (*p*₂₅, *p*₇₅)]

项目	病例组 (42例)	对照组 (44例)	<i>z</i> 值	<i>P</i> 值
PT (s)	11.7 (10.8, 23.7)	11.2 (9.9, 11.3)	-2.065	0.039
APTT (s)	36 (32, 52)	36 (28, 40)	-0.379	0.705
ALT (U/L)	99.58 (66.89, 107.75)	60.23 (49.43, 112.64)	1.502	0.042
AST (U/L)	178.45 (145.75, 236.63)	140.80 (129.74, 217.76)	2.014	0.041
TBil (μmol/L)	173.86 (152.86, 183.74)	139.68 (124.86, 159.77)	2.124	0.025
DBil (μmol/L)	103.66 (92.54, 126.52)	77.84 (59.67, 98.54)	3.157	0.017
TBA (μmol/L)	104.30 (89.65, 113.10)	85.59 (74.48, 100.27)	0.207	0.019

注: 病例组为 ICH 患儿, 病例一组母孕后期及婴儿均未补充 FSV, 病例二组母孕后期及婴儿均补充 FSV, 对照组为健康婴儿, 对照一组母孕后期及婴儿均未补充 FSV, 对照二组母孕后期及婴儿均补充 FSV。

表4 不同喂养方式 ICH 患儿 FSV 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	维生素A (μg/L)	维生素D ₃ (μg/L)	维生素E (mg/L)	维生素K (μg/L)
母乳喂养	14	244.312 ± 54.480	9.655 ± 2.941	7.053 ± 2.756	9.267 ± 2.173
人工喂养	14	241.646 ± 59.462	18.192 ± 4.078	10.118 ± 3.798	4.750 ± 1.637
混合喂养	14	163.438 ± 33.153	9.148 ± 2.564	10.134 ± 5.699	7.013 ± 2.809
<i>F</i> 值		1.120	1.298	1.014	1.820
<i>P</i> 值		0.337	0.285	0.372	0.176

表5 病例组 ICH 患儿 ALT、AST、TBil、DBil 水平与 FSV 相关性

脂溶性维生素	ALT		AST		TBil		DBil		TBA	
	<i>r</i> _s 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> _s 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> _s 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> _s 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> _s 值	<i>P</i> 值
维生素A	-0.109	0.490	-0.126	0.427	-0.062	0.698	-0.034	0.831	-0.112	0.479
维生素D ₃	-0.126	0.426	-0.181	0.251	-0.217	0.167	-0.226	0.150	-0.506	0.042
维生素E	0.241	0.124	0.131	0.410	-0.103	0.515	-0.053	0.738	0.102	0.521
维生素K	-0.050	0.755	-0.069	0.666	0.194	0.218	0.110	0.490	-0.035	0.828

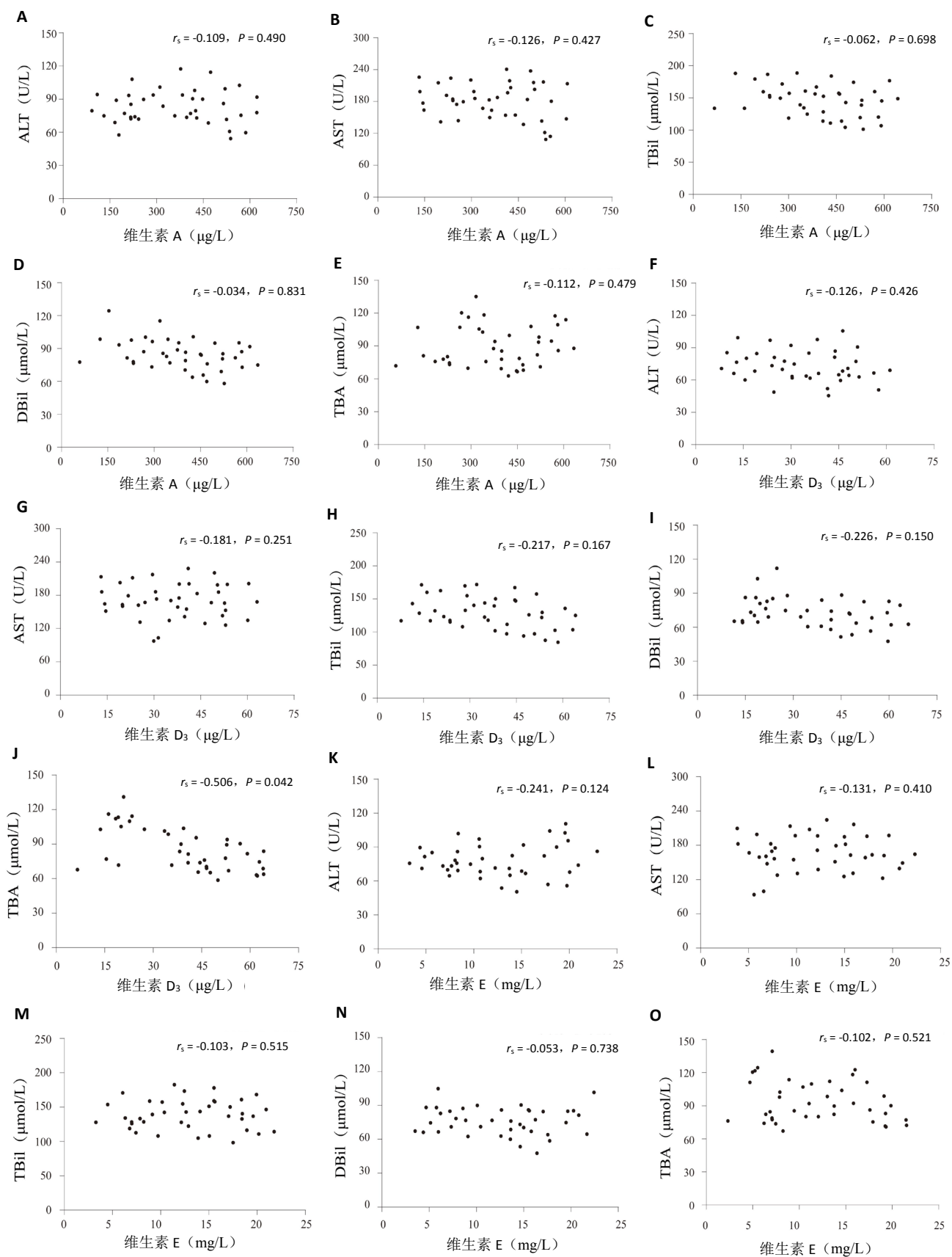
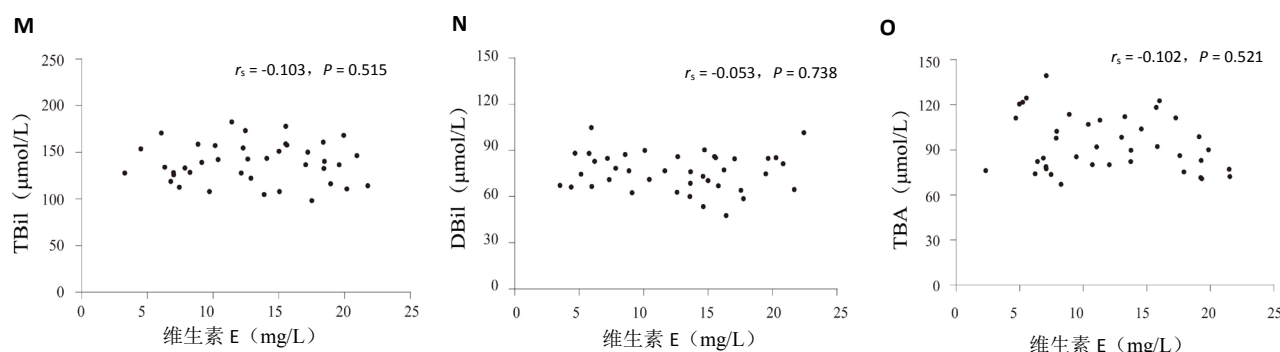


图1 病例组 ICH 患儿 ALT、AST、TBil、DBil 与 FSV 相关性分析散点图

续图 1



续图 1 病例组 ICH 患儿 ALT、AST、TBil、DBil 与 FSV 相关性分析散点图

3 讨论

目前普遍认为 ICH 患儿肠道内胆汁酸减少的原因是 FSV 缺乏^[6,7]。小肠绒毛表面覆有一层不流动的静水层, FSV 不易穿过静水层到达肠黏膜表面而被上皮细胞吸收, 需掺入由胆盐和脂肪代谢产物聚合成的微胶粒形成水溶性混合胶束才能穿过静水层到达肠黏膜表面。故胶束的形成对必需脂肪酸和 FSV 的吸收非常重要^[8,9], 且肠道内胆汁酸浓度需超过临界胶束浓度才可促进脂肪和 FSV 吸收, 而 ICH 患儿胆汁酸浓度通常低于这一水平^[6,7]。此外, ICH 患儿因蛋白质和热量摄入不足, 氨基酸代谢紊乱, 大脑 5-羟色胺活动增强, 可引起厌食; 微量元素锌、镁缺乏导致味觉异常, 加重厌食; 脏器肿大或腹水继发的腹胀引起机械效应造成饱腹感、促炎因子或药物引起的恶心呕吐、医源性禁食、疾病状态下对营养物质的需求量增加均可进一步加重 FSV 的缺乏^[10,11]。

FSV 是维持人体正常生理功能所必需的一类微量有机物, 在机体代谢所必需的酶或辅酶中发挥核心作用。绝大部分 FSV 不能在体内储存, 而 ICH 可影响 FSV 的吸收、储存、转化及利用。维生素 A 缺乏可引起夜盲症、眼干燥症、角膜溃疡、生长发育障碍、感染概率增高及贫血等。Mayo-Wilson 等^[12]研究表明, 维生素 A 缺乏会增加儿童感染的发生风险, 呼吸道感染发生率为健康儿童的 2 倍, 腹泻发生率为健康儿童的 3 倍。维生素 D 在调控固有免疫和获得性免疫^[13,14]、对抗胰腺癌^[15,16]、减少氧化应激损伤^[17,18]、营养神经^[19,20]及保护血管^[21,22]等方面发挥重要作用, 缺乏可引起佝偻病和骨质疏松等。维生素 E 缺乏可引起小脑共济失调、脊髓后束功能障碍及周围神经病变等, 若未及时治疗, 可能会造成不可逆损伤^[4]。维生素 K 缺乏可引起出血性疾病。ICH 患儿推荐补充 FSV 剂量为维生素 A 5000~25000 IU/d, 维生素 D₃ 800~5000 U/d; 维生素 E 15~25 IU/d; 维

生素 K 2.5~5 mg, 每周 2 次或每日 1 次口服^[23,24]。

本研究中 ICH 患儿的 FSV 水平均低于对照组, 提示 ICH 患儿普遍存在 FSV 缺乏。目前我国儿童保健体系推荐的每日小剂量补充维生素 AD 制剂(如伊可新)可预防感染性疾病, 缩短感染病程, 纠正感染期间维生素 A 消耗等^[12]。本研究中病例一组与病例二组维生素 A 和维生素 D₃ 水平无显著差异, 对照一组与对照二组有显著差异, 提示孕妇孕后期及婴儿是否补充 FSV 对 ICH 患儿 FSV 水平无影响, 正常剂量的维生素 AD 制剂不能满足 ICH 患儿的需求, 这可能与吸收减少、储存障碍、消耗增多及喂药过程中的丢失有关, 且本研究中 ICH 患儿补充维生素 A 和维生素 D 均低于推荐剂量。部分 ICH 患儿伴维生素 K 缺乏, 主要表现为 PT 延长, 提示 ICH 患儿维生素 K 依赖的凝血因子 II、VII、IX、X 可能存在合成不足。补充维生素 K 可改善凝血功能, 因此对于存在凝血功能障碍的 ICH 患儿应及时补充维生素 K。维生素 K 不易由血进入乳汁, 尤其对单纯母乳喂养的婴儿补充维生素 K 更为重要。

本研究中病例组 ALT、AST、TBil、DBil 水平与 FSV 无相关性。TBA 水平与维生素 D₃ 水平有相关性, 与其余 3 种维生素无显著相关性。Shneider 等^[4]研究表明 TBA 作为替代标志物监测慢性肝内胆汁淤积症中 FSV 缺乏的作用尚不明确, 但 Pawlikowska 等^[25]研究表明在某些疾病中, 当胆红素正常或轻度升高时, TBA 可能显著升高, 即使无明显黄疸也会出现 FSV 缺乏的临床后遗症, 如佝偻病、骨折、出血等, 提示 TBA 与 FSV 水平有相关性, 而本研究中 TBA 仅与维生素 D₃ 有相关性, 可能与肝功能异常影响维生素 D 的羟化而加重了维生素 D₃ 缺乏有关。不同喂养方式对 ICH 患儿的 FSV 缺乏程度无影响, 考虑除上述因素外, 可能与 ICH 患儿 FSV 均处于低水平有关。本研究中人工喂养及混合喂养多选用普通奶粉, 若

改为富含中链脂肪酸的奶粉可能会改善FSV缺乏程度,需进一步研究验证。

综上,ICH患儿伴有FSV缺乏,营养支持对慢性ICH的医疗管理至关重要,营养状况的优化可预防胆汁淤积的并发症^[26,28],故需认识到FSV不足状态,经口服或肠外给予提供足够的营养治疗。周期性肌肉注射FSV可避免肠道吸收不良,但通常不被患者或家属接受,另外还可通过对FSV进行化学修饰使其具有水溶性而促进吸收。ICH患儿在规律补充FSV后需定期检测及评估其毒性,确保合适用量。此外,胆汁酸水平可反映维生素D₃缺乏程度,可为ICH患儿补充维生素D₃提供间接依据。

参考文献

- [1] 李晓玲, 孙凤霞. 细胞黏附分子-1与胆汁淤积关系研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2021,13(1):22-26.
- [2] 杜丽娜, 谢晓丽. 婴儿胆汁淤积性肝病基因诊断及进展[J]. 四川医学,2019,40(1):95-99.
- [3] MCKIERNAN P J. Neonatal cholestasis[J]. Semin Neonatol,2002,7(2):153-165.
- [4] SHNEIDER B L, MAGEE J C, BEZERRA J A, et al. Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia[J]. Pediatrics,2012,130(3):e607-e614.
- [5] FAWAZ R, BAUMANN U, EKONG U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2017,64(1):154-168.
- [6] VENKAT V L, SHNEIDER B L, MAGEE J C, et al. Total serum bilirubin predicts fat-soluble vitamin deficiency better than serum bile acids in infants with biliary atresia[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2014,59(6):702-707.
- [7] 丁雯瑾, 范建高. 胆汁淤积性肝病相关并发症的处理[J]. 实用肝脏病杂志,2019,22(6):938-940.
- [8] ALTIERI B, GRANT W B, DELLA CASA S, et al. Vitamin D and pancreas: the role of sunshine vitamin in the pathogenesis of diabetes mellitus and pancreatic cancer[J]. Crit Re Food Sci Nutr,2017,57(16):3472-3488.
- [9] PELLEGRINO L, MARANGONI F, MUSCOGIURI G, et al. Vitamin D fortification of consumption cow's milk: health, nutritional and technological aspects. a multidisciplinary lecture of the recent scientific evidence[J]. Molecules,2021,26(17):5289.
- [10] NIGHTINGALE S, NG V L. Optimizing nutritional management in children with chronic liver disease[J]. Pediatr Clin North Am,2009,56(5):1161-1183.
- [11] TESSITORE M, SORRENTINO E, SCHIANO D, et al. Malnutrition in pediatric chronic cholestatic disease: an up-to-date overview[J]. Nutrients,2021,13(8):2785.
- [12] MAYO-WILSON E, IMDAD A, HERZER K, et al. Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: Systematic review and meta-analysis[J]. BMJ,2011,343:d5094.
- [13] CANNELL J J, GRANT W B, HOLICK M F. Vitamin D and inflammation[J]. Dermatoendocrinol,2015,6(1):e983401.
- [14] MANGIN M, SINHA R, FINCHER K. Inflammation and vitamin D: the infection connection[J]. Inflamm Res,2014,63(10):803-819.
- [15] FIZ C, APPRATO G, RICCA C, et al. TGF beta induces vitamin D receptor and modulates mitochondrial activity of human pancreatic cancer cells[J]. Cancers (Basel),2021,13(12):2932.
- [16] WEI D, WANG L, ZUO X, et al. Vitamin D: promises on the horizon and challenges ahead for fighting pancreatic cancer[J]. Cancers (Basel),2021,13(11):2716.
- [17] DONG J, WONG S L, LAU C W, et al. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress[J]. Eur Heart J,2012,33(23):2980-2990.
- [18] 王伟. 高血压、氧化应激及维生素D代谢相互间关系的研究进展[J]. 安徽医科大学学报,2017,56(2):938-940.
- [19] CHABAS J F, STEPHAN D, MARQUESTE T, et al. Cholecalciferol (vitamin D₃) improves myelination and recovery after nerve injury[J]. PLoS one,2013,8(5):e65034.
- [20] SANTOS M C Q, SILVA T C B D, SILVA F B O D, et al. Effects of vitamin D administration on nociception and spinal cord pro-oxidant and antioxidant markers in a rat model of neuropathic pain[J]. Braz J Med Biol Res,2021,54(10):e11207.
- [21] GONZALEZ-CURIEL I, TRUJILLO V, MONTOYA-ROSALES A, et al. 1,25-dihydroxyvitamin d3 induces IL-37 and HBD-2 production in keratinocytes from diabetic foot ulcers promoting wound healing: an in vitro model[J]. PLoS One,2014,9(10):e111355.
- [22] 刘志远, 李玉东, 张金盈. 维生素D对大鼠心血管保护作用及机制[J]. 中国公共卫生,2014,30(8):1099-1102.
- [23] DANI C, PRATESI S, RAIMONDI F, et al. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis[J]. Ital J Pediatr,2015,41:69.
- [24] EL-GUINDI M A, SABER M A, SHOEIR S A, et al. Variant etiologies of neonatal cholestasis and their outcome: a Middle East single-center experience[J]. Clin Exp Hepatol,2021,7(2):205-214.
- [25] PAWLIKOWSKA L, STRAUTNIEKS S, JANKOWSKA I, et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies[J]. J Hepatol,2010,53(1):170-178.
- [26] LANE E, MURRAY K F. Neonatal cholestasis[J]. Pediatr Clin North Am,2017,64(3):621-639.
- [27] ANANTH R. Neonatal cholestasis: a primer of selected etiologies[J]. Pediatr Ann,2018,47(11):e433-e439.
- [28] FELDMAN A G, SOKOL R J. Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2019,16(6):346-360.

收稿日期: 2019-11-07

唐爱群, 唐宇轩, 张德祥, 等. 胆汁淤积性肝病患儿脂溶性维生素水平分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021,13(3):48-55.