论著

文章编号:1000-5404(2009)05-0450-04

低剂量维生素A及多种微量营养素佐治新生儿肺炎随机双盲对照研究

江 伟,房春晓,瞿 平,刘 星,陈 科,黄鸿眉,李廷玉 (重庆医科大学附属儿童医院儿保科,重庆 400014)

摘 要:目的 探讨临床常规应用低剂量维生素A(VA)、维生素E(VE)、锌(Zn)、硒(Se)对新生儿肺炎的佐治效果,了解相关生化、免疫指标的水平变化及对临床效果的影响。**方法** 纳入新生儿肺炎患儿150例分为3组,实收111例。VA组口服低剂量VA,复合营养组口服低剂量VA、VE、Zn、Se,安慰组口服生理盐水。分别收集患儿背景资料和在入院时、干预7 d后静脉血3 ml,采用高效液相色谱法(HPLC)测VA、酶联免疫法(ELISA)测视黄醇结合蛋白(RBP)、免疫比浊法测IgM、硫代巴比妥酸比色法测丙二醛(MDA)。**结果** 肺炎极期患儿严重VAD达13.8%,VAD达26.2%,边缘型VAD达36.9%,各型VAD合计76.9%。营养干预2组症状持续时间均短于安慰剂组($P<0.01$);干预前后比较:血清VA在营养干预2组均显著升高($P<0.01$),安慰剂组无明显变化($P>0.05$);血清RBP在营养干预2组前后无差异($P>0.05$),安慰剂组RBP显著升高($P<0.01$);血清IgM、MDA营养2组显著降低($P<0.05$),安慰剂组无明显变化($P>0.05$);症状持续时间和实验室指标变化在营养干预2组间无差异($P>0.05$)。**结论** 新生儿肺炎患儿在患肺炎时多种营养素的缺乏比较广泛,临床给予低剂量多种营养素干预可有效减少症状持续时间,并能有效改善患儿营养水平和抗氧化功能;使用安全、简便易行,有较好的临床应用前景。

关键词: 维生素A;维生素E;锌;硒;新生儿;肺炎

中图法分类号: R722.135; R977.2; R977.5 **文献标识码:** A

Oral supplementation of vitamins A and E, zinc, selenite for neonate with infection pneumonia: a randomized placebo-controlled clinical trial of 150 cases

JIANG Wei, FANG Chun-xiao, QU Ping, LIU Xing, CHEN Ke, HUANG Hong-mei, LI Ting-yu (Department of Children Healthcare, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To assess the clinical efficacy of supplemental administration of vitamin A and E, zinc, and selenite for neonatal pneumonia by evaluating their effects on biochemical and immune indexes. **Methods** A total of 150 matched child (age <30 d) with neonatal pneumonia were recruited in this randomized, double-blind, placebo-controlled, 7-day clinical trial. The cases were randomly and equally divided into 3 groups, that is, VA group (4 500 IU vitamin A once per day), multinutrient group (daily 4 500 IU vitamin A, 20 mg vitamin E, 9 mg zinc, and 20 g selenite) and placebo group (daily 1 ml normal sodium). Routine treatment for pneumonia were given to all patients. Before and 7 d after supplementation, their serum contents of vitamin A, retinol binding protein (RBP), IgM and malondialdehyde (MOD) were tested by HPLC, ELISA, immunoturbidimetry, and spectrophotometry with thiobarbituric acid respectively. Vitamin A deficiency (VAD) was evaluated according to WHO standard. **Results** Only 111 neonates had all clinical data with VA group 37 children, multinutrient group 39, and placebo group 35, and 65 patients had clinical data and laboratory indexes, including 23 in VA group, 24 in multinutrient group and 18 in placebo group. VA group and multinutrient group had a shorter recovery time in signs and symptoms than placebo group ($P<0.01$), but no difference was seen in these 2 supplementation groups. Among the 65 patients, the prevalence rates of serious VAD, VAD, marginal form VAD were 13.8%, 26.2% and 36.9% respectively before supplementation, and the serum VA content in 2 supplementation groups were significantly higher after supplementation than before ($P<0.01$), but no such difference was seen in placebo group. After supplementation, there was no significant difference in serum RBP concentration in VA and multinutrient groups, but that of placebo group was obviously increased ($P<0.01$). The serum IgM and MDA were significantly declined in VA group and multinutrient

作者简介:江 伟,男,四川省达州市人,硕士研究生,主要从事儿童营养方面的研究。电话:(023)63630913,E-mail: tiannuqiu@tom.com

通信作者:李廷玉,E-mail:tingyuli@top.sina.com

收稿日期:2008-04-10;修回日期:2008-11-21

group ($P<0.05$), no change was seen in placebo group. No toxic symptom was observed in period of hospitalization. **Conclusion** Daily low-dose oral nutrient supplementation significantly promotes the release of clinical symptoms, enhances the immune function and antioxidation capacity for neonatal pneumonia, but no difference is seen between single oral administration of vitamin A and of vitamin A, E, zinc and selenite, which may be due to our short observation time. The oral multinutrient administration is safe and feasible for neonate on clinical treatment.

Key words: vitamin A; vitamin E; zinc; selenite; neonate; pneumonia

近年来,5 岁以下儿童死亡率有明显下降,但新生儿死亡率下降不明显。基于循证医学有效的全球 75 项对新生儿疾病的干预收到明显的效果,包括产前或新生儿分别补充叶酸、铁、维生率 A(VA)等已取得肯定效果[1,2]。新生儿肺炎[3]是新生儿死亡的重要原因。国外新生儿肺炎治疗方案中必需营养素的补充和干预应用广泛,但国内应用较少[4]。本研究探讨给予低剂量 VA、维生素 E(VE)、Zn、Se 对新生儿肺炎临床转归的影响以及常规应用口服食品级营养素的临床可行性。

1　对象与方法

1.1　临床资料

2006 年 10 月至 2007 年 4 月本院新生儿科收治的主要诊断为新生儿肺炎住院患儿 150 例,胎龄 32 ~ 42 周,体质量 2 000 ~ 4 500 g,入院日龄 < 30 d,基础治疗方案一样(止咳、祛痰、平喘、超声雾化、抗生素抗感染、神经营养)。入院干预不足 7 d 出院者,治疗过程中有输血,使用糖皮质激素,有心、肝、肾、内分泌、营养代谢疾病将排除。根据入院时间,按随机数字表法分为 3 组,VA 组(补 VA)、复合营养组(补 VA、VE、Zn、Se)、安慰组(生理盐水),每组 50 例。计划收集实验室和临床数据全齐 3 组各 30 例,实收 VA 组 23 例、复合营养组 24 例、安慰组 18 例,合计 65 例;计划收集临床数据齐全的 3 组各 50 例,实收 VA 组 37 例、复合营养组 39 例、安慰组 35 例,合计 111 例。

1.2　试验方法

1.2.1　干预物　　VA、VE、Zn、Se 购自北京太阳保健品公司,每 6.15 克 VA 粉剂含 200 万 U VA,每克粉剂含 0.5 g VE,每克 Zn 粉剂含 0.14 g Zn,每毫克 Se 粉剂含 0.43 mg Se。

1.2.2　干预方法　　3 组采取随机双盲干预。干预物以早产儿配方奶为载体整个住院期口服给予,每天 11:00 ~ 12:00 一次性给予。VA 组口服低剂量(RNI 2 500 U/d 的 2 倍)VA 4 500 U/d,复合营养组为口服低剂量 VA 4 500 U/d、VE 20 mg/d、Zn 9 g/d、Se 20 μg/d,均定溶于 1 ml 生理盐水,安慰组为 1 ml 生理盐水。配方奶提供 VA 300 ~ 1 200 U,VA 组和复合营养组实摄 VA 4 800 ~ 5 700 U/d,是 RNI 的 2 倍左右;配方奶提供 VE 1.25 ~ 5 mg/d,Zn 0.7 ~ 3 mg/d,Se 0.5 ~ 2 μg/d,复合营养组 VE、Zn、Se 实摄分别 21.25 ~ 25 mg/d、9.7 ~ 12 mg/d、20.5 ~ 22 μg/d。

1.2.3　观察指标收集及测定　　背景资料(胎龄、性别、日龄、出生体质量、入院体质量、母亲年龄、孕次、产次)入院时记录;根据住院期高级职称医师的查房记录收集症状持续时间(呛奶、肺部啰音、气促、咳嗽、唇周紫绀);血清 VA、RBP、IgM、MDA,入院给药前和干预第 7 天空腹股静脉采血 3 ml 经 6 000 r/min离心 10 min 取血清避光置于 -20 ℃冰箱保存待测。VA 采用 HPLC 检测 WATERS HPLC 检测仪,RBP 采用 ELISA(福建太阳生物技术公司)测量,IgM 采用免疫比浊法由德国 DATE Behring 公司 BN PROSPEC 型测定,MDA 采用硫代巴比妥酸比色法测定(南京建成公司)由岛津紫外分光光度计检测。

维生素 A 缺乏(VAD)判断标准参照 1996 年 WHO 推荐标准,血清 VA < 0.35 μmol/L 为严重 VAD,VA < 0.7 μmol/L 为 VAD。VA ≥ 0.7 μmol/L 且 < 1.05 μmol/L 为边缘型 VAD,VAD ≥ 1.05 为正常。

1.3　统计学方法

采用 SAS8.1 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料组间比较采用 SNK 秩和检验,各组前后变化比较采用配对 t 检验或配对 wilcoxon 秩和检验;计数资料用 R × C χ^2 检验。

2　结果

2.1　患儿一般资料

3 组间一般资料均无显著差异($P>0.05$)。见表 1。

2.2　3 组临床症状持续时间

与安慰组比较,各临床表现在两营养干预组均有明显好转($P<0.01$),两营养干预组之间除气促持续时间复合营养组显著小于 VA 组($P<0.05$),咳嗽、呛奶、肺部啰音、唇周紫绀症状改善时间均无显著差异。见表 2。

表 1　患儿一般资料

组别	n	胎龄(周)	性别		日龄(h)	出生体质量(g)	入院体质量(g)	母亲孕次	母亲产次	母亲年龄(岁)
			男	女						
VA 组	37	38.78 ± 1.27	24	13	351.19 ± 157.84	3 248.24 ± 436.49	3 496.62 ± 516.87	2.19 ± 1.00	1.27 ± 0.61	28.49 ± 4.10
复合营养组	39	38.54 ± 1.54	18	21	376.87 ± 151.75	3 194.44 ± 667.70	3 454.59 ± 619.55	2.15 ± 1.39	1.26 ± 0.59	29.10 ± 4.45
安慰剂组	35	38.97 ± 1.27	17	18	358.80 ± 166.41	3 354.71 ± 437.23	3 622.60 ± 612.36	2.03 ± 0.98	1.31 ± 0.47	27.11 ± 4.99

表2 3组临床症状持续时间(t/d)

组别	n	咳嗽	气促	呛奶	肺部啰音	唇周紫绀
VA组	37	2.31±1.38[a]	3.47±1.38[a]	1.46±0.70[a]	5.16±1.71[a]	3.06±1.34[a]
复合营养组	39	2.35±1.50[a]	2.77±1.91[ab]	1.34±0.54[a]	5.21±1.75[a]	3.31±1.31[a]
安慰组	35	5.48±2.73	5.29±2.28	3.43±2.08	7.17±1.89	5.31±2.19

a:$P<0.01$, 与安慰组比较;b:$P<0.05$,与VA组比较

2.3 3组干预前后VA缺乏情况及其他实验室指标

3组干预前血清VA正常儿分布无差异($\chi^2=1.529\ 7$,$P=0.465\ 4$),干预后营养干预2组优于安慰组($\chi^2=10.632\ 7$,$P=0.004\ 9$),营养干预2组间改善无显著差异($\chi^2=4.784\ 1$,$P=0.091$)。见表3。

VA、RBP、IgM和MDA的水平干预前各组间均无显著差异($P>0.05$)。与安慰组比较干预后VA水平在营养干预2组显著升高($P<0.01$),而IgM和MDA水平显著降低($P<0.05$),RBP水平变化无意义($P>0.05$),营养干预2组间各指标变化均无显著差异($P>0.05$);安慰组VA、IgM和MDA水平变化无意义($P>0.05$),RBP水平显著升高($P<0.01$)。见表4。

表3 新生儿VA缺乏情况的变化

组别	n	严重VAD(%)		VAD(%)		边缘型VAD(%)		正常(%)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
VA组	23	17.4	0	8.7	17.4	56.5	26.1	17.4	56.5[a]
复合营养组	24	8.3	0	41.7	16.7	29.2	37.5	20.8	45.8[a]
安慰组	18	16.7	0	27.8	22.2	22.2	50	33.3	27.8
合计	65	13.8		26.2		36.9		23.1	

a:$P<0.01$,与安慰组比较

表4 干预前后实验室指标水平的变化

组别	n	VA(μmol/L)		RBP(ng/ml)		IgM(g/L)		MDA(nmol/ml)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
VA组	23	0.77±0.29	1.03±0.33[ac]	15.83±2.55	15.02±3.33[d]	0.64±0.19	0.53±0.13[bd]	19.59±9.50	16.44±7.03[bd]
复合营养组	24	0.76±0.29	1.00±0.33[ac]	15.11±4.16	15.33±2.89[d]	0.66±0.19	0.58±0.16[bd]	19.14±8.81	16.24±6.04[bd]
对照组	18	0.77±0.33	0.88±0.21	15.43±1.78	17.16±2.39[a]	0.68±0.23	0.61±0.22	18.77±8.52	17.52±7.09

a:$P<0.01$,b:$P<0.05$,与干预前比较;c:$P<0.01$,d:$P<0.05$,与安慰组比较

3 讨论

新生儿肺炎是新生儿死亡最常见原因,世界每年有(8~10)×10[6]学龄前儿童发生或存在不同程度VA缺乏。14省市儿童调查显示我国是中度VA缺乏,11.7% VAD,39.2%边缘性VAD,新生儿缺乏尤为严重[5]。本研究显示严重VAD 13.8%,VAD 26.2%,边缘性VAD 36.9%,表明肺炎新生儿VA缺乏相当广泛和严重。研究显示肺部疾病新生儿24% VE缺乏。国内研究显示肺炎婴儿缺锌可达78.3%。

3.1 VA和微营养素干预对新生儿肺炎的佐治效果

与安慰组比较,各临床表现两营养干预组均好转($P<0.01$),提示营养干预有临床改善作用。仅气促持续时间复合营养组短于VA组($P<0.05$),可能由于有限的时间和空间断面未灵敏反映出差异。VA缺乏的肺部上皮组织鳞状变形,给予VA能促进肺上皮组织再生[6]。VA在人体内能促进IgM、IL-2、IL-6的生成[7]。VA可还原脂质过氧化物。缺锌可上皮角化,T细胞功能受损。VE防止细胞膜上多烯脂肪酸受自由基攻击。早产儿低血浆硒和VE水平对增加呼吸系统发病率有显著地相关性,硒在肺炎转归中可选择性调节各功能淋巴细胞亚群产生。病期各种微营养素消耗增加也有必要补足。目前临床脂溶性维生素应用很少,主要以静脉输注和口服VA、VD混合油剂给予,安全性和方便性低。本试验采用食品级口服给予,未发现VA的毒副作用,且制剂营养成分含量稳定易保存和添加,新生儿在疾病期存在多种营养素缺乏,推荐使用复合营养素干预。

3.2 干预后VA缺乏及实验室指标的改变

干预后安慰组各型VAD比例从66.7%升到72.2%,严重VAD和VAD比例从44.5%降到22.2%,但边缘型VAD比例从22.2%升到50%。提示可能由于肝储藏VA入血和进食补充所致。安慰剂组入院时血清VA正常的比例从33.3%降低到27.8%,提示7 d疾病期体内VA的损耗大于正常生理消耗量,也佐证肺炎易致VAD。安慰剂组血清VA水平7 d后无明显升高,仅有27.8%患儿处于正常VA水平而营养干预两组近1/2患儿在7 d恢复到正常,各型VAD的比例分别从83.4%、79.2%降到43.5%、54.2%,且血清VA水平均升高,说明干预比机体自我补充时效性更高。营养干预2组间血清VA水平改变无差异,与国外报道[8]一致。

RBP水平变化在安慰剂组显著升高($P<0.01$),是由于第7天疾病恢复期升高作用导致。RBP是一种急性时相反应蛋白,极期降低,恢复期升高。VA量快速达到机体需要量时机体反馈抑制RBP的合成,导致营养2组7 d后RBP合成减少。由于RBP水平主要受VA的影响,所以营养2组间改变无差异。新生儿生后2~5 d开始合成IgM,极期时IgM水平显著升高,恢复期显著降低。本试验极期IgM平均为0.66 g/L,营养干预2组恢复期分别0.54 g/L和0.58 g/L。VA、锌及硒均有调节体液免疫功能作用[6],因此在疾病恢复期出现IgM水平恢复性降低。MDA是重要的脂质过氧化物(LPO),反映机体氧化损伤的严重度。感染激活体内吞噬细胞吞噬病原体,其氧消耗量急剧上升2~20倍,产生大量的LPO[9,10]。VA、VE可阻断脂质

过氧化物氧化反应链,硒半胱氨酸是 GSH-PXs(谷胱甘肽过氧化物酶)的活性中心,锌能促进了铜锌-SOD 的合成。VA 和多种微营养素减少 MDA 的产生从而减轻机体的氧化损伤。

综上所述,新生儿肺炎患儿在病期存在广泛的各型 VAD。本研究表明营养素佐治新生儿肺炎有一定的临床改善效果,能有效改善 VA 营养水平和抗氧化功能,使用安全简单易行,有较好的临床应用前景。

参考文献:

[1] Darmstadt G L, Bhutta Z A, Cousens S, *et al*. Evidence-based, cost-effective interventions: how many newborn babies can we save? [J]. Lancet, 2005,365(9463): 977 - 988.
[2] Donnen P, Dramaix M, Brasseur D, *et al*. Randomized placebo-controlled clinical trial of the effect of a single high dose or daily low doses of vitamin A on the morbidity of hospitalized, malnourished children [J]. Am J Clin Nutr, 1998, 68(6): 1254 - 1260.
[3] 金汉珍. 实用新生儿学[M]. 第3 版. 北京:人民卫生出版社, 2003: 101.
[4] 江　伟,瞿　平,陈　科,等. 多种营养素佐治新生儿肺炎疗效影响因素的多元分析[J]. 重庆医科大学学报,2008,33(6):716 - 719, 753.
[5] 谈藏文,马官福,林良明,等. 我国 0 - 6 岁儿童血清维生素 A 水平调查[J]. 中国儿童保健杂志, 2002, 10(5): 303 - 306.
[6] Darlow B A, Graham P J. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000, (2): CD000501.
[7] Villamor E, Fawzi W W. Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes[J]. Clin Microbiol Rev, 2005,18(3): 446 - 464.
[8] Sazawal S, Dhingra U, Deb S, *et al*. Effect of zinc added to multi-vitamin supplementation containing low-dose vitamin A on plasma retinol level in children—a double-blind randomized, controlled trial[J]. J Health Popul Nutr, 2007, 25(1): 62 - 64.
[9] Chanock S J, el-Benna J, Smith R M, *et al*. The respiratory burst oxidase[J]. J Biol Chem, 1994,269(40): 24519 - 24522.
[10] 李华强,史　源,潘　捷,等. 内源性一氧化氮在感染性肺炎病理过程中的作用[J]. 第三军医大学学报,1999,21(3):206 - 208.

(编辑　龙　亮)

文章编号:1000-5404(2009)05-0453-01

个案与短篇

双氢青蒿素哌喹与甲氟喹治疗无并发症恶性疟疾的比较

高晓方,何伟华,卜建学　　(解放军 150 中心医院呼吸内科,河南 洛阳 471031)

疟疾是全球较为严重的传染病之一,全球每年有 3 ~ 5 亿人感染疟疾,150 ~ 270 万人因此而死亡[1]。2007 年 1 - 9 月我们在联合国苏丹特派团(联苏团)瓦乌二级医院工作期间,对双氢青蒿素哌喹与甲氟喹治疗无并发症恶性疟疾的疗效进行了比较,现报告如下。

1　对象与方法

1.1　对象

选取 2007 年 1 - 9 月就诊于联苏团瓦乌二级医院以及瓦乌联合国门诊部的 60 例无并发症恶性疟患者,根据随机数字表法分为治疗组和对照组,前者给予双氢青蒿素哌喹片治疗,后者给予甲氟喹治疗。治疗组男性 26 例,女性 4 例,平均年龄 30.4 岁;对照组男性 25 例,女性 5 例,平均年龄 33.6 岁。

1.2　纳入标准

①具有发热、头痛、肌肉酸痛等疟疾中毒症状,就诊时腋下体温超过 37.5℃;②外周血涂片检测查见疟原虫,并排除其他发热性疾病;③发病后未服用过任何抗疟药物。

1.3　排除标准

①合并有严重并发症,如黑尿热、急性肝肾功能衰竭、脑型疟疾等,或同时患其他严重疾病,如心脑血管疾病、艾滋病、精神障碍等;②初期妊娠及后期妊娠;③对双氢青蒿素、磷酸哌喹、甲氟喹任何之一过敏者。

1.4　给药方法

双氢青蒿素哌喹片(嘉兴市南湖制药有限责任公司生产,每片含双氢青蒿素 40 mg,磷酸哌喹 320 mg,批号 020206)成人总剂量 8 片,早晚各 1 次,每次 2 片;甲氟喹(瑞士 Roche 药业公司生产,商品名 Lariam,每片 250 mg,批号 2135)成人总剂量 750 mg,1 次顿服,体质量 < 45 kg 者按 25 mg/kg,但最大剂量不超过 750 mg。患者每次服药均在医护人员直视下进行。

1.5　临床观察

密切随访住院患者 7 d,用药后每隔 8 h 测腋下体温 1 次,直至体温恢复正常,且 2 d 内未再出现发热。每日上下午均查询有无不良反应,并按不良反应记录表做详细查询记录。

1.6　实验室检查

服药当天至服用后 4 d,每天上下午按常规方法涂制厚血膜 1 次,服药后 5 ~ 7 d 改为每天 1 次。将厚血膜片自然晾干,瑞氏染液浸染 5s,水洗晾干后油镜镜检恶性疟原虫红内期环状体或配子体。连续 3 次未查见者确认为疟原虫转阴(200 个视野查不到疟原虫),以第 1 次疟原虫消失时间为疟原虫转阴时间。服药后 14、21、28 d 涂血片复查疟原虫,了解疟原虫复燃情况。服药后 7 d 查外周血红细胞计数、白细胞计数和分类。

(下转 456 页)

作者简介:高晓方,男,河南省太康县人,硕士,主治医师,主要从事肺纤维化发病机制及治疗方面的研究,发表论文 13 篇。电话:(0379) 64169203,E-mail:fangzhai@TOM.com

收稿日期:2008-06-26;修回日期:2008-07-30