

基于中国医院药物警戒系统的早产儿发生 早发性低钙血症影响因素分析

刘春丽¹ 宋素珍¹ 黄冬梅¹ 蒋宝玉¹ 刘维² (通讯作者)

1.广西科技大学第一附属医院 柳州 545002

2.中南大学湘雅二医院桂林医院 桂林 541001

【摘要】目的：探讨早产儿发生早发性低钙血症（EOH）的影响因素。方法：利用中国医院药物警戒系统（CHPS）收集2019年1月至2024年12月在广西科技大学第一附属医院分娩的早产儿及其母亲的临床资料，根据是否发生早发性低钙血症（EOH）分为研究组和对照组。采用单因素分析和多因素 logistic 回归模型筛选影响因素。结果：通过 CHPS 检索共纳入早产儿 199 例，51 例发生了 EOH，EOH 发生率为 25.63%。多因素回归分析表明，母亲妊娠期糖尿病（OR=4.486，95%CI：1.843~10.918）、剖宫产（OR=2.455，95%CI：1.012~5.956）、分娩前 7 天内硫酸镁连续使用时长（OR=1.408，95%CI：1.003~1.978）、妊娠期利托君日均暴露量（OR=1.007，95%CI：1.002~1.012）是 EOH 的独立危险因素（P<0.05），而妊娠期利托君使用时长（OR=0.919，95%CI：0.864~0.979）为保护因素（P<0.05）。结论：临床应关注母亲妊娠期糖尿病、剖宫产、硫酸镁及利托君使用情况，早期监测新生儿血钙水平，降低 EOH 风险。

【关键词】：早产儿；早发性低钙血症；影响因素；硫酸镁；利托君

DOI:10.12417/2811-051X.26.04.033

早产儿由于其发育不成熟，容易出现多种代谢紊乱，其中低钙血症是常见的并发症之一^[1]。根据发生低钙血症时间，将其分为早发性低钙血症（Early-onset hypocalcemia, EOH）和晚发性低钙血症（Late-onset hypocalcemia, LOH）。EOH 发生在出生 72 小时内，病因复杂，在临床较为常见且通常无症状^[2]。临床若未及时发现和处理，可能导致严重的并发症，危及患儿生命。因此，早期预测 EOH 有助于及早发现并诊断、治疗新生儿低钙血症。本研究利用中国医院药物警戒系统（China Hospital Pharmacovigilance System, CHPS），收集并分析在本院分娩并转入新生儿病房的早产儿及其母亲的临床资料，探讨早产儿发生 EOH 的影响因素，以期临床早期识别 EOH 风险提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

利用 CHPS 检索并收集 2019 年 1 月至 2024 年 12 月在广西科技大学第一附属医院产科分娩并转入新生儿病房的早产儿及其母亲的临床资料，进行回顾性分析。将 51 例发生 EOH 的患儿列为研究组，将 148 例未发生 EOH 的患儿列为对照组。

1.2 纳排标准

纳入标准：①胎龄<37 周的早产儿；②出生 72 小时内有

一次检测血清钙低于 1.8mmol/L（7.0mg/dL）或者离子钙低于 1.0mmol/L（4.0mg/dL）。

排除标准：①患儿临床资料不完善；②非本院产科出生；③患儿母亲妊娠期资料不完善。

1.3 研究方法

利用 CHPS 收集符合纳入标准的患儿的临床资料及其母亲妊娠期的详细情况，包括患儿性别、胎龄、胎次、出生 5 分钟 Apgar 评分、出生体重、血钙浓度、有无新生儿窒息、脐带绕颈、胎膜早破，母亲年龄、是否多胎妊娠，合并高血压、妊娠期糖尿病、分娩方式、分娩前 1 周内硫酸镁使用时长、妊娠期利托君使用时长及日均暴露量等。

1.4 统计方法

使用 SPSS 25.0 进行统计分析。符合正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验；非正态分布的连续变量以 M（Q1，Q3）表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；分类变量以 n（%）表示，组间比较采用 χ^2 或 Fisher's 精确概率检验法。单因素分析筛选出与 EOH 相关的变量后，进一步通过多因素 logistic 回归模型分析独立危险因素，计算比值比（OR）及 95%置信区间（95%CI）。所有检验均为双侧检验，以 P<0.05 为差异有统计学意义。

通讯作者：刘维

基金项目：广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题（Z20210192）

2 结果

2.1 患儿基本资料

本次研究共收集病例 199 例，胎龄 26.0~36.9 周，平均胎龄 (34.23±2.46) 周；患儿母亲年龄 14~48 岁，平均年龄 (31.53±6.51) 岁。研究组共纳入患儿 51 例，男 34 例 (66.67%)，女 17 例 (33.33%)；对照组纳入患儿 148 例，男 81 例 (54.73%)，女 67 例 (45.27%)。

2.2 EOH 发生情况

199 例早产儿中共有 51 例患儿发生 EOH，发生率为 25.63%。在 51 例发生 EOH 的患儿中，有临床症状的有 8 例 (15.69%)，主要表现见表 1。

表 1 EOH 主要临床表现

| 临床表现 | 例次/n | 构成比/% |
|------|------|-------|
| 四肢抖动 | 5 | 41.67 |
| 紫绀 | 3 | 25.00 |
| 呼吸暂停 | 2 | 16.67 |
| 四肢抽搐 | 1 | 8.33 |
| 惊跳 | 1 | 8.33 |
| 合计 | 12 | 100 |

注：单例 EOH 可能存在多种表现，统计例次大于 8。

2.3 单因素分析

本次研究将发生 EOH 的 51 例病例作为研究组，将未发生 EOH 的 148 例病例作为对照组。结果显示，患儿性别、有无脐带绕颈、胎膜早破、胎次及母亲年龄、是否多胎妊娠及合并高血压在两组间无显著差异 (P>0.05)；患儿有无新生儿窒息、胎龄、出生 5 分钟 Apgar 评分、出生体重、母亲妊娠期糖尿病、分娩方式、分娩前 7 天内硫酸镁连续使用时长、妊娠期利托君使用时长及日均暴露量在两组间存在显著差异 (P<0.05)，见表 2。

表 2 EOH 相关影响因素的单因素分析

| 影响因素 | 对照组 (n=148) | 研究组 (n=51) | χ^2/Z 值 | P |
|-------------|-------------|------------|--------------|-------|
| 性别/例 (%) | | | 2.216 | 0.144 |
| 男 | 81 (54.73) | 34 (66.67) | | |
| 女 | 67 (45.27) | 17 (33.33) | | |
| 新生儿窒息/例 (%) | | | 10.202 | 0.003 |
| 否 | 111 (75.00) | 26 (50.98) | | |

| | | | | |
|---------------------|----------------------|----------------------|--------|---------|
| 是 | 37 (25.00) | 25 (49.02) | | |
| 脐带绕颈/例 (%) | | | 1.355 | 0.339 |
| 否 | 110 (74.32) | 42 (82.35) | | |
| 是 | 38 (25.68) | 9 (17.65) | | |
| 胎膜早破/例 (%) | | | 0.024 | 0.871 |
| 否 | 86 (58.11) | 29 (56.86) | | |
| 是 | 62 (41.89) | 22 (43.14) | | |
| 多胎妊娠/例 (%) | | | 1.739 | 0.242 |
| 否 | 130 (87.84) | 41 (80.39) | | |
| 是 | 18 (12.16) | 10 (19.61) | | |
| 母亲妊娠合并高血压/例 (%) | | | 0.035 | 0.801 |
| 否 | 132 (89.19) | 45 (88.24) | | |
| 是 | 16 (10.81) | 6 (11.76) | | |
| 母亲妊娠期糖尿病/例 (%) | | | 11.647 | 0.002 |
| 否 | 128 (86.49) | 33 (64.71) | | |
| 是 | 20 (13.51) | 18 (35.29) | | |
| 分娩方式/例 (%) | | | 5.734 | 0.021 |
| 经阴道分娩 | 69 (46.62) | 14 (27.45) | | |
| 剖宫产 | 79 (53.38) | 37 (72.55) | | |
| 胎龄/周 | 35.60 (34.00, 36.30) | 33.10 (31.25, 34.95) | -5.008 | < 0.001 |
| 胎次/次 | 2.00 (1.00, 2.00) | 2.00 (1.00, 2.00) | -0.686 | 0.493 |
| 出生 5 分钟内 Apgar 评分/分 | 10.00 (10.00, 10.00) | 10.00 (8.00, 10.00) | -3.142 | 0.002 |
| 出生体重/kg | 1.93 (2.36, 2.73) | 1.77 (1.49, 2.11) | -4.855 | < 0.001 |
| 母亲年龄/岁 | 32.50 (28.00, 36.00) | 32.00 (28.00, 35.00) | -0.688 | 0.492 |
| 分娩前 7 天内硫酸镁连续使用时长 | 0.00 (0.00, 0.00) | 0.00 (0.00, 2.00) | -3.274 | 0.001 |
| 母亲妊娠期利托君使用天数/天 | 0.00 (0.00, 2.00) | 1.00 (0.00, 3.00) | -2.195 | 0.028 |
| 母亲妊娠期利托君日均暴露量/mg | 0.00 (0.00, 102.94) | 50.00 (0.00, 162.75) | -2.725 | 0.006 |

2.4 早产儿发生新生儿低钙血症的多因素 logistic 回归分析

以早产儿是否发生 EOH 作为因变量，以患儿有无新生儿窒息、胎龄、出生 5 分钟 Apgar 评分、出生体重、母亲妊娠期糖尿病、分娩方式、分娩前 7 天内硫酸镁连续使用时长、妊娠期利托君使用时长及日均暴露量为自变量，进行多因素 logistic 回归分析。结果表明，母亲妊娠期糖尿病 (OR=4.486, 95%CI:

1.843~10.918)、剖宫产(OR=2.455, 95%CI: 1.012~5.956)、分娩前7天内硫酸镁连续使用时长(OR=1.408, 95%CI: 1.003~1.978)、妊娠期利托君日均暴露量(OR=1.007, 95%CI: 1.002~1.012)是EOH的独立危险因素(P<0.05), 而妊娠期利托君使用时长(OR=0.919, 95%CI: 0.864~0.979)为保护因素(P<0.05), 具体数据详见表3。

表3 早产儿发生EOH的多因素logistic回归结果

| 因素 | β | SE | Wald | P | OR 值 | 95%CI |
|---------------|--------|-------|--------|---------|-------|--------------|
| 新生儿窒息 | 0.834 | 0.499 | 2.789 | 0.095 | 2.302 | 0.865~6.122 |
| 母亲妊娠期糖尿病 | 1.501 | 0.454 | 10.935 | < 0.001 | 4.486 | 1.843~10.918 |
| 分娩方式 | 0.898 | 0.452 | 3.947 | 0.047 | 2.455 | 1.012~5.956 |
| 胎龄 | -0.192 | 0.127 | 2.295 | 0.130 | 0.825 | 0.643~1.058 |
| 出生5分钟内Apgar评分 | 0.187 | 0.184 | 1.026 | 0.311 | 1.205 | 0.840~1.730 |
| 出生体重(kg) | 0.001 | 0.001 | 0.672 | 0.412 | 1.000 | 0.999~1.001 |
| 分娩前硫酸镁连续使用时长 | 0.342 | 0.173 | 3.904 | 0.048 | 1.408 | 1.003~1.978 |
| 利托君使用天数 | -0.084 | 0.032 | 6.935 | 0.008 | 0.919 | 0.864~0.979 |
| 利托君日均暴露量 | 0.007 | 0.002 | 7.794 | 0.005 | 1.007 | 1.002~1.012 |

3 讨论

本研究通过CHPS采集数据并进行回顾性分析, 探讨早产儿发生EOH的影响因素。研究结果显示, 母亲妊娠期糖尿病、分娩方式、分娩前7天内硫酸镁连续使用时长、妊娠期利托君使用时长与日均暴露量与EOH发生显著相关。既往对于早产儿发生EOH的影响因素研究^[3-5]主要集中于患儿及其母亲的生理病理因素, 而本研究将母亲妊娠期药物暴露纳入分析, 结果提示早产儿发生EOH与妊娠期药物暴露有关。

研究^[6]表明, 妊娠期糖尿病可导致新生儿低钙血症, 发生率为20%-50%。母亲长期处于高血糖状态, 将诱导胎儿分泌大量的胰岛素, 这不会导致胎儿生长过快, 还会抑制甲状旁腺激素(PTH)的分泌, 从而干扰正常的钙磷代谢, 导致新生儿低钙血症^[7]。本研究中, 母亲妊娠期糖尿病的早产儿, EOH的发生率为35.29%, 提示对于母亲妊娠期糖尿病的早产儿, 应尤为警惕发生EOH。

本研究表明, 剖宫产是导致新生儿EOH的独立危险因素, 这与Sabljic等人的研究^[8]结果一致。此外, 在一项针对阿尔及

利亚地区孕妇及新生儿的研究中, 研究人员对比了不同分娩方式下的低钙血症发生率, 剖宫产组的低钙血症比例(55.9%)明显高于经阴道分娩组(37.3%)^[9]。虽然对比经阴道分娩, 剖宫产更容易引发EOH的机制尚未完全阐明, 但基于一致的流行病学证据, 建议对于剖宫产早产儿, 应加强产后早期血钙监测。

硫酸镁常用于子痫前期、预防早产和保护胎儿神经^[10]。有研究^[11]表明, 硫酸镁可通过胎盘和胎膜进入胎儿体内, 使胎儿血浆镁离子浓度升高。血浆镁离子浓度升高可抑制甲状旁腺激素(PTH)分泌, 进而降低孕妇及胎儿血钙水平。同时, 镁离子对骨骼代谢有抑制作用, 长期暴露可导致骨骼去矿化、骨量减少, 进一步加剧低钙血症^[12]。英国药品与保健品管理局(MHRA)^[13]曾就妊娠期长期或重复使用硫酸镁可能导致新生儿骨骼不良反应发出警示: 母亲妊娠期使用硫酸镁超过5~7天, 与新生儿骨骼异常、低钙血症及高镁血症相关, 若妊娠期间需延长或重复使用硫酸镁, 应考虑监测新生儿血钙、血镁水平及骨骼异常情况。NICE指南^[14]明确指出, 使用硫酸镁不建议超过24小时, 但如果因为分娩时间不确定而需重复给药时, 应参考MHRA建议。本研究也证实, 分娩前7天内硫酸镁连续使用时长与EOH相关, 提示临床使用时应严格评估、权衡利弊, 并在产后早期监测新生儿血钙及血镁水平, 必要时及时干预, 以降低EOH发生风险。

利托君是一种β2-肾上腺素能受体激动剂, 通过松弛子宫平滑肌来抑制宫缩。有研究^[15]指出, 暴露于利托君超过6周的婴儿, 其出生体重显著高于短期暴露组, 这种差异可能与妊娠延长、胎龄增加相关。更长时间的使用利托君保胎治疗, 可能通过延长妊娠时间, 使胎儿在宫内获得更充分的发育时间, 从而降低EOH发生风险。但是, 指南曾指出, 利托君可引起母体、胎儿及新生儿的血糖及血钾代谢紊乱^[16], 其引起的母体、胎儿及新生儿的代谢紊乱可能会间接影响胎儿及新生儿的钙稳态, 随着日均暴露量的增加, 其对钙稳态的影响可能会更大, 从而增加EOH发生的风险。本研究显示, 利托君使用时长与EOH呈负相关, 而利托君日均暴露量与EOH呈正相关, 提示利托君暴露对EOH风险的影响可能存在“疗程获益”与“剂量强度风险”的双向作用。足够疗程可能带来胎儿成熟获益, 而较高剂量强度可能加剧代谢紊乱并提高EOH风险。因此, 临床使用利托君抑制宫缩时, 应使用能控制宫缩的最低有效剂量, 并争取足够的治疗时长以促进胎儿成熟。

4 局限性

本研究存在一定的局限性: ①样本量较小, 可能影响统计功效, 导致某些潜在影响因素未被充分识别; ②作为单中心回顾性研究, 可能存在选择偏倚和地域局限性; ③研究未纳入母亲孕期营养状况, 如维生素D水平、钙摄入量等混杂因素。未来研究将扩大样本, 纳入更全面的监测指标(如血镁、血磷以

及营养相关因素等), 以提高结果稳健性及数据的可信度。

使用时长、妊娠期利托君使用时长与日均暴露量是早产儿发生 EOH 的影响因素。对于早产儿, 临床应关注母亲妊娠期糖尿病、剖宫产、硫酸镁及利托君使用情况, 早期监测新生儿血钙水平, 降低 EOH 风险。

5 结论

母亲妊娠期糖尿病、分娩方式、分娩前 7 天内硫酸镁连续

参考文献:

- [1] Vuralli D. Clinical Approach to Hypocalcemia in Newborn Period and Infancy: Who Should Be Treated? [J]. *International Journal of Pediatrics*, 2019, 2019: 4318075.
- [2] Cheng E, George AA, Bansal SK, et al. Neonatal Hypocalcemia: Common, Uncommon, and Rare Etiologies [J]. *Neoreviews*, 2023, 24(4): e217–e228.
- [3] 孙坤. 122 例新生儿低钙血症的相关危险因素分析[D]. 大理大学, 2021.
- [4] 刘国志, 孙雪明, 张宁, 郑杰. 新生儿发生低钙血症的相关危险因素分析[J]. *保健文汇*, 2023, 24(31): 217-220.
- [5] Shin BS, Shin SH, Kim EK, et al. Factors associated with early onset hypocalcemia: A retrospective cohort study[J]. *Pediatrics International*, 2025, 67(1): e15849.
- [6] 韩炜, 唐成和. 母亲妊娠期糖尿病对胎儿结局影响的研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(14): 1117-1120.
- [7] Massalha M, Iskander R, Hassan H, et al. Gestational diabetes mellitus—more than the eye can see—a warning sign for future maternal health with transgenerational impact [J]. *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*, 2025, 6: 1527076.
- [8] Sabljic J, Runjic E, Čogelja K, et al. Risk Factors for Early Neonatal Hypocalcemia in Preterm Neonates Born After 32 Weeks Gestation[J]. *Children*. 2025 Sep 10;12(9):1213.
- [9] Calcium Deficiency among Pregnant Women and their Newborns in Sidi Bel Abbes Region, Algeria[J]. *Journal of Nutrition & Food Sciences*, 2014, 04(06).
- [10] 赵丽霞, 王小青. 硫酸镁在子痫前期治疗中的争议及其不良反应[J]. *国际妇产科学杂志*, 2024, 51(4): 448–452.
- [11] Chu W, Li T, Jia G, et al. Exposure to high levels of magnesium disrupts bone mineralization in vitro and in vivo [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2020, 8(21): 1419.
- [12] Tominaga, Ikeda, Awazu. Transient hypercalcemia followed by hypocalcemia in a preterm infant after maternal magnesium sulfate therapy[J]. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 2022, 31(2): 77-80.
- [13] <https://www.gov.uk/drug-safety-update/magnesium-sulfate-risk-of-skeletal-adverse-effects-in-the-neonate-following-prolonged-or-repeated-use-in-pregnancy>.
- [14] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Preterm labour and birth: NICE guideline NG25[EB/OL]. London: NICE. (2015-11-20) [2025-12-17]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>.
- [15] Musci N, JR., Abbasi S, Otis C, et al. Prolonged fetal ritodrine exposure and immediate neonatal outcome [J]. *Journal of Perinatology*, 1988, 8(1): 27-32.
- [16] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 早产临床防治指南(2024 版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2024, 59(4): 257–269.