

C_{20:4}和 C_{22:6}对早产儿视功能和认知功能的影响

韩宏裕, 苏宜香

(中山医科大学卫生学院营养系, 广东 广州 510089)

摘要: 【目的】探讨补充模拟母乳二十二碳六烯酸(C_{22:6}, DHA)和二十碳四烯酸(C_{20:4}, AA)水平的脂肪酸对早产儿视功能和认知功能的影响。【方法】选取体质量<2 100 g, 胎龄<37周的早产儿32名, 分为3组: A组, 母乳组11例; B组, 传统配方组10例; C组, 补充组11例。B组配方不含DHA和AA, C组配方添加了DHA和AA。补充组配方补充至婴儿体质量达(2.50±0.10)kg, 当胎龄满42周±1周时以鲍秀兰等新生儿行为神经测定方法测认知功能; 出生后3个月时测双眼视网膜电图。【结果】补充组早产儿在视功能、认知功能等方面都与母乳组相近, 而传统配方组则低于母乳组和补充组(P<0.05)。【结论】给予早产儿补充模拟母乳水平的DHA和AA, 可促进其正常的脑发育和视网膜发育, 使认知功能和视功能与母乳喂养的早产儿相近。

关键词: 婴儿, 早产; 二十二碳六烯酸; 二十碳四烯酸; 视觉; 认知

中图分类号: R153.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2001)01-0064-04

Effects of Docosahexaenoic and Arachidonic Acid on Visual and Cognitive Function of Premature Infants

HAN Hong-yu, SU Yi-xiang

(Department of Nutriology, Public Health College, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510089, China)

Abstract: 【Objective】To study the effects of docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (AA) intake on the visual and cognitive function of preterm infants. 【Methods】32 preterm infants (gestational age<37 weeks) were divided into three groups which were fed with different formula respectively: group A, breast milk (n=11); group B, a conventional formula lacking DHA and AA (n=10); group C, DHA and AA enriched formula (n=11). Group C was stopped to fed enriched formula when infant's weight reached (2.50±0.10) kg. Cognitive function was evaluated by NBNA test when the corrected age of each preterm infant was 42 week ±7 day, ERG of both eyes was tested at three-months old. The experiment lasted for three months. 【Results】Cognitive and visual function of group C were similar to group A, however, some indexes of group B were significantly lower than group A and C (P<0.05). 【Conclusion】Adding DHA and AA to formulas similar to breast milk in amounts, can improve cognitive and visual function of preterm infants, and help these infants to achieve similar cognitive and visual function to those breast-milk-fed preterm infants.

Key words: infant, premature; docosahexaenoic acid; arachidonic acid; vision; cognition

在长链多不饱和脂肪酸(LCPFA)中, 二十二碳六烯酸(C_{22:6}, DHA)和二十碳四烯酸(C_{20:4}, AA)是人脑和视网膜的重要结构脂成份, 在妊娠末期和婴儿出生前期快速积累于胎、婴儿的神经组织中。与足月儿不同, 早产儿由于早产不能从母体获得足够

的长链多不饱和脂肪酸 DHA 和 AA 来满足体内 DHA 和 AA 的需要, 加之早产儿去饱和酶活力有限, 亦不能满足体内由必需脂肪酸合成 DHA 和 AA 的需要; 而且早产儿体内脂肪酸贮存少, 对 DHA 和 AA 需要量大, 易发生 DHA 和 AA 缺乏。足月儿、早产

儿母乳中均含有少量的DHA和AA等长链多不饱和脂肪酸,而绝大多数早产儿配方奶都不含有DHA和AA。因此,从理论上讲,有必要在早产儿配方奶中加入适量的DHA和AA,而这又需要通过临床的研究来加以证实。国内尚未发现同类研究工作的报道。国外对于早产儿补充LCPFA的研究^[1~4]大多只是通过添加鱼油来增加DHA,虽可产生预期DHA的水平,却导致AA水平的下降^[3]。另有报道这种AA水平的下降与早产儿第1年生长速率下降有关^[5,6]。而同时添加DHA和AA的部分研究,或因添加水平较母乳低^[2,7],或因期限较短,或因没有检测早产儿的视功能和认知功能^[8],使其结果的科学性和实践性受到限制。本研究旨在探讨模拟母乳DHA和AA水平的脂肪酸补充对早产儿视功能和认知功能的影响。

1 对象与方法

1.1 对象及分组

1998年7~11月,在广东省妇幼保健院新生儿病房选取体质量<2100g,胎龄<37周(胎龄以月经史及胎龄评估判断)的早产儿,要求满足以下条件:①无代谢性疾病;②无先天畸形;③无消化道疾病;④无窒息;⑤10d时每日摄奶量>100mL。共计32例,分为3组:A组为母乳喂养,B、C组以配方奶粉喂养。以占脂肪酸总重量的百分比计算,B组配方含有15.8%亚油酸(C_{18:2},LA)、1.5%亚麻酸(C_{18:3},ALA),不含有DHA和AA;C组配方是在B组配方基础上添加0.60%AA和0.40%DHA,其蛋白质、脂肪、碳水化合物和其它营养素的含量以及其余脂肪酸的构成与B组一致。

1.2 观察指标及方法

1.2.1 视功能 3个月时测闪光视网膜电图(ERG),在暗适应和明适应状态下分别给予蓝光、白光的刺激,记录角膜端的电位变化:明适应后双眼接受白光(强度: I₈)刺激产生的a波振幅(ZPI_{8a})、b波振幅(ZPI_{8b})、a波潜伏期(TPI_{8a})、b波潜伏期(TPI_{8b}),暗适应后双眼接受白光(强度: I₁₆)刺激产生的a波振幅(ZSI_{16a})、b波振幅(ZSI_{16b})、a波潜伏期(TSI_{16a})、b波潜伏期(TSI_{16b}),暗适应后双眼接受蓝光(强度: I₁)刺激产生的b波振幅(ZSI_{1Bb})、b波潜伏期(TSI_{1Bb})。上述各项指标均为ERG的组成部分。给每个早产儿做视网膜电图

的同时,检查其眼底以排除早产儿易发的早产儿视网膜病。眼底及视功能测定均在中山医科大学附属眼科医院视生理室完成。

1.2.2 认知功能 测定方法采用鲍秀兰^[9]的足月新生儿20项行为神经测评法,在早产儿胎龄满(42±1)周时检测。测查内容分为5个部分:即行为能力(6项)、被动肌张力(4项)、主动肌张力(4项)、原始反射(3项)和一般估价(3项)。每1项评分有3个分度,即0分、1分和2分,满分为40分,评分均以行为最优表演评定。测查时间选在早产儿2次喂奶中间进行,一般在喂奶后1h睡眠状态时开始测查。测查环境宜安静、半暗,室温为22℃~27℃。测查步骤:新生儿睡眠时开始检查,先测光和格格声反应减弱项目,然后打开小儿包被,脱去衣服,观察四肢活动情况,做上、下肢弹回,围巾征和腮窝角,接着拉成坐位,观察竖头能力,扶起做直立支持反应,踏步和放置反应,平放呈仰卧位时做握持和牵拉反应,哭闹时观察对安慰的反应,随后包裹早产儿,做视、听定向反应。检查后立即做评分记录。在广东省妇幼保健院行为测试专业医师指导下完成。

1.3 统计分析

所有数据用SPSS 7.0 FOR WINDOWS软件包建立数据库并进行处理分析。

2 结果

2.1 各组早产儿的一般情况

出生时,传统配方组胎龄稍大,母乳组次之,补充组稍小,但无统计学差异;体格状况亦呈同样顺序排序:传统配方组早产儿出生时的身长、体质量、头围分别为:(42.30±1.60)cm、(1.86±0.14)kg、(30.45±1.19)cm,补充组的各项指标稍低,分别为(41.60±1.80)cm、(1.69±0.19)kg、(29.90±1.29)cm,但3组各项生长发育指标之间无统计学差别,且均无先天性疾病、代谢障碍及消化道疾病,无窒息,1min apgar评分均在8分之上(见表1)。3组早产儿一出生便进入本课题的研究,为保持与母乳喂养的一致性,全部于5d内开奶,未开奶前先喂糖水,初次奶量约2~3mL,从1:1奶(奶:水)、2:1奶,逐渐增加浓度至全奶,每1~2h1次,每日增加奶量约20mL。10d时每日摄奶量不足100mL的早产儿从研究对象中剔除。如表1所

示, 各组在各阶段的每日能量摄入平均值接近, 无明显差异。所有早产儿均有持续低流量或间歇头罩吸氧史。

2.2 各组早产儿的视功能状况

3组眼底检查未发现早产儿视网膜病变。由于尚无统一的婴儿视网膜电图的正常值标准, 故以中山医科大学眼科医院视生理室成人视网膜电图的正常值标准作为参照, 结果3组视网膜电图皆呈轻或中度异常; 3组视网膜电图进行组间比较, 补

充组和母乳组检查结果相近, 而传统配方组明适应后双眼接受白光刺激产生的b波振幅(ZPI_{8b})数值低于母乳组和补充组, 且与补充组的差异有统计意义($P < 0.05$); 传统配方组暗适应后双眼接受白光刺激产生的b波振幅(ZSI_{16b})明显低于母乳组和补充组, 差异有统计意义($P < 0.05$); 传统配方组暗适应后双眼接受蓝光刺激产生的b波振幅(ZSI_{1Bb})明显低于母乳组和补充组, 差异有统计意义($P < 0.05$, 见表2)。

表1 研究对象特征

Table 1 Characteristics of the study population

($\bar{x} \pm s$)

	Group A	Group B	Group C
<i>n</i> (male/female)	11(9/2)	10(6/4)	11(8/3)
Gestational age (week)	32.6±0.8	33.5±1.5	32.5±0.9
Birth length (cm)	41.9±2.6	42.3±1.6	41.6±1.8
Birth weight (kg)	1.82±0.23	1.86±0.14	1.69±0.19
Head circumference (cm)	30.1±0.8	30.5±1.2	29.9±1.3
Intake (kJ·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)			
0~7 d	323±12	317±11	315±11
8~30 d	534±13	541±16	538±16
31~60 d	512±10	520±10	514±13
61~90 d	510±13	507±10	510±16

Three groups compared each other: $P > 0.05$

表2 早产儿的视网膜电图

Table 2 ERG of preterm infants

($\bar{x} \pm s$)

	Group A (n=9)		Group B (n=10)		Group C (n=8)	
	Left eye	Right eye	Left eye	Right eye	Left eye	Right eye
TPI _{8a} (ms)	16.4±1.7	16.3±1.2	16.0±1.5	16.2±1.6	15.3±0.9	16.5±3.8
TPI _{8b} (ms)	40.6±3.3	39.8±2.7	39.7±1.5	40.2±2.0	37.5±3.3	37.9±3.3
TSI _{16a} (ms)	16.6±1.4	16.4±1.7	16.8±1.6	16.5±1.6	16.5±1.0	16.1±0.9
TSI _{16b} (ms)	67.0±4.6	65.2±5.0	63.9±6.2	63.8±6.1	64.1±6.1	63.7±6.4
TSI _{1Bb} (ms)	91.1±4.1	91.1±4.1	92.7±3.8	92.7±3.8	90.2±3.9	89.4±3.6
ZPI _{8a} (μ v)	44.4±11.0	45.1±9.3	40.0±9.9	43.7±9.8	45.3±10.5	46.9±4.7
ZPI _{8b} (μ v)	117±24	123±23	97±22 ¹⁾	102±21 ¹⁾	130±33	130±22
ZSI _{16a} (μ v)	171±36	176±48	146±16	154±12	158±63	190±28
ZSI _{16b} (μ v)	396±62	396±82	297±53 ²⁾	314±44 ²⁾	358±54	380±44
ZSI _{1Bb} (μ v)	146±33	155±30	101±30 ²⁾	114±27 ²⁾	141±32	145±31

1) Compared with group C, $P < 0.05$; 2) Compared with group A and C, $P < 0.05$

2.3 各组早产儿的认知功能状况

在被检测的20项中, 3组的差异主要表现为3项, 对说话脸反应(X4)、头竖立(Z1)、觉醒度(YB1)

以及总分(Total)(表3)。检查结果表明传统配方组X4、Z1、YB1及总分均低于母乳组及补充组, 差异均具有统计意义($P < 0.05$), 而补充组的该3

项检测指标及总分与母乳组相近。

表3 早产儿神经行为测试

Table 3 Behavioral neurological assessment of premature infants ($\bar{x} \pm s$)

	Group A (n=11)	Group B (n=10)	Group C (n=11)
X4	1.9±0.3	1.3±0.5 ^{D)}	1.8±0.4
Z1	1.8±0.4	1.4±0.5 ^{D)}	1.9±0.3
YB1	2.0±0.0	1.4±0.5 ^{D)}	1.8±0.4
Total score	39.7±0.5	38.1±1.1 ^{D)}	39.6±0.7

1) Group B compared with group A and group C, $P < 0.05$

3 讨论

3.1 补充 DHA 和 AA 对认知功能和脑发育的影响

Brazelton^[9]的新生儿行为估价评分(neonatal behavioral assessment scale, 简称 NBAS)方法的特点是通过一系列行为神经测查以反映新生儿神经行为的调节能力及其调节的稳定性,也反映了新生儿在出生后对环境变化的适应能力。新生儿行为能力是新生儿先天遗传类型和宫内环境影响的综合表现。NBAS 包括 28 项行为和 18 项神经评估,神经评估只是作为行为测查的神经学背景,重点在行为评估。因此,本研究采用鲍秀兰综合美国布雷寿顿新生儿行为估价评分和法国 Amiel-Tison 新生儿神经运动测定方法的优点建立的我国新生儿 20 项行为神经测定方法(neonatal behavioral neurological assessment, 简称 NBNA)评价各组早产儿的认知功能状况,NBNA 方法行为和神经测查并重,一般只适用于足月新生儿,早产儿需要等孕龄满 40 周后再做,因此,我们选择在胎龄满 42 周±1 周时对各组早产儿进行 NBNA 的检测。本研究中每个早产儿依据评分标准总分均非异常,比较各组早产儿的具体结果,显示 LCPFA 补充组在各项行为和神经测查方面都接近母乳喂养儿,而传统配方组早产儿在行为、主动肌张力及一般估价 3 方面扣分最多,包括视听定向的对说话脸的反应、头竖立及觉醒度几项都差于母乳组及补充组喂养儿,且差异具有统计意义($P < 0.05$),提示 DHA 和 AA 的补充对早产儿脑发育和认知功能可能确有影响,DHA 和 AA 不足,可能致使脑部发育不够完善。Morley 等^[10]对早产儿的研究结果也显示婴儿出生后前 4 周是控制喂养的一个非常关键的时期,可能影响成

长后的发育。用本法进行认知评价的研究尚未见国内外报道,国内有以 NBNA 方法预测窒息儿预后的研究,结果显示 NBNA 对早期发现新生儿脑功能异常效果较好,预测预后的敏感性和特异性高,这可能由于 20 项测查中有 6 项为视听定向等行为能力,可更好而客观的反映大脑皮层功能。

3.2 补充 DHA 和 AA 对视功能和视网膜发育的影响

ERG 是眼受到闪光或模式图形刺激时,在角膜端记录到的一组电位变化,是一种复合电反应,来源于视网膜感受器细胞以及继它以后的神经元细胞。当视网膜功能降低或有损伤时,会导致 ERG 的 a、b 波潜伏期延长或振幅降低。本研究中补充组 ERG 各项指标都与母乳喂养早产儿无显著差异;而传统配方组在暗适应后接受强度为 I₁ 的蓝光刺激和接受强度为 I₁₆ 的白光刺激后,双眼 b 波的振幅皆明显低于母乳喂养组和补充组,差异具有统计意义($P < 0.05$),明适应后接受强度为 I₈ 的白光刺激后,双眼 b 波的振幅明显低于补充组,差异具有统计意义($P < 0.05$),提示传统配方组早产儿视网膜各层,尤其是感受器细胞层可能发育不完善,而这很可能与其出生后未得到足够的 DHA 和 AA 的补充,致使体内 DHA 和 AA 水平较低有关。

3.3 母乳是婴儿最好的食物

母乳已被证实是婴儿膳食脂肪和必需脂肪酸最好的有效来源,母乳中营养素齐全,含有丰富的免疫物质,被公认为是婴儿唯一最合生理需要的食物,本研究结果亦显示传统配方组视功能和认知功能均低于母乳组,再一次证实了母乳喂养的优越性。

综上所述,DHA 和 AA 是脑组织和视网膜的重要结构脂成份,本研究结果显示给予早产儿补充模拟母乳水平的 DHA 和 AA,可以促进其正常的脑发育和视网膜发育,达到与母乳喂养的早产儿相近的认知功能和视功能。

参考文献:

- [1] Pita M L, Fernandez M R, De lucchi G, *et al.* Changes in the fatty acids pattern of red blood cell phospholipids induced by type of milk, dietary nucleotide supplementation, and postnatal age in preterm infants [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1988, 7(1): 740.

(下转第 78 页)

抗癌治疗可引起人体免疫能力下降,导致第2种癌症。在本组资料中,32%患者先期癌的治疗包括了以CTX、5-FU、卡铂为主的多疗程化疗,这也许是一部分患者患第2种癌瘤的原因之一。

3.2 子宫内膜癌合并多原发癌的诊断

①提高对多原发癌的警惕,尤其对女性生殖系统的多原发癌,因其发生率最高,更应重视。在获得第1种肿瘤的诊断后,对有其它可疑的症状和体征者,应进一步进行相应的检查,以明确诊断;②在癌症患者的诊断和随诊过程中,如发现有二个或二个以上的癌瘤,不要轻易下“转移”或“复发”的结论,应根据第1种肿瘤的一般转移规律、易复发部位、首次治疗的彻底性、病理形态以及两种肿瘤的发病时间间隔等综合分析。文献报道多原发癌的发病时间间隔为6~8年^[4,8],本组中位间隔时间为7年,间隔5年以上者占62%,提示对治疗5年后的癌症患者如出现新病灶时,应警惕多原发癌的可能。对子宫内膜癌患者治疗后的随诊,尤应注意对乳腺、大肠的检查。

3.3 治疗与预后

对多原发癌的治疗,应根据临床分期、病理类型、病人的具体情况等制定个体化治疗方案,应尽可能采用相应癌瘤的根治性治疗方法积极治疗。多原发癌的预后取决于第2癌所累及的器官、临床分期、病理类型及治疗的彻底性。文献报道5年生生存率为0~50%^[8,9],本组为63%,较文献报告为

高,这可能与本组87%为中、早期病例有关。

参考文献:

- [1] Woodruff J D, Solomon D, Sullivant H. Multifocal disease in the upper genital canal [J]. *Obstet Gynecol*, 1985, 65(3): 695.
- [2] Jambhekar N A, Sampat M B. Simultaneous endometrium carcinoma of the uterine corpus and ovary: a clinicopathologic study of 15 cases [J]. *Surg Oncol*, 1988, 37(1): 20.
- [3] Eisner R F, Nieberk R K, Berek J S. Synchronous Primary neoplasms of the female reproductive tract [J]. *Gynecol Oncol*, 1989, 33(2): 335.
- [4] Axelrod J H, Fruchter R, Boyce J G. Multiple primaries among gynecologic malignancies [J]. *Gynecol Oncol*, 1984, 18(2): 359.
- [5] 陈国际, 邵永孚, 单毅. 乳腺肿瘤DNA含量及雌激素受体的测定[J]. *中华肿瘤杂志*, 1994, 16(6): 461.
- [6] 邵正才, 陈福谦, 俞珊, 等. 大肠癌组织雌激素受体与孕酮受体检测之初步探讨[J]. *中国肿瘤临床*, 1994, 21(4): 266.
- [7] 韩守威, 何斌, 唐亚萍, 等. 女性生殖系统恶性肿瘤组织胞浆雌激素与孕激素受体的研究[J]. *中华妇产科杂志*, 1994, 29(1): 12.
- [8] 于国瑞. 宫颈癌放射治疗后发子宫体恶性肿瘤12例报告及文献复习[J]. *中华肿瘤杂志*, 1985, 7(5): 361.
- [9] 侯亚君, 刘丽影. 卵巢癌并发多原发癌[J]. *癌症*, 1992, 11(4): 314.

(编辑 黄小延)

(上接第67页)

- [2] Koletzko B, Edenhofer S, Lipowsky G, *et al.* Effects of a low birthweight infant formula containing human milk levels of docosahexaenoic and arachidonic acids [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1995, 21(2): 200.
- [3] Hoffman D R, Uauy R. Essentiality of dietary ω 3 fatty acids for premature infants: plasma and red blood cell fatty acid composition [J]. *Lipids*, 1992, 27(1): 886.
- [4] Carnielli V P, Pederzini F, Luijendijk I H T, *et al.* Long chain polyunsaturated fatty acids (LCP) in low birth weight formula at levels found in human colostrums [J]. *Pediatr Res*, 1994, 35(4): 309A.
- [5] Carlson S E, Cooke R J, Werkman S H, *et al.* First year growth of preterm infants fed standard compared to marine oil n-3 supplemented formula [J]. *Lipids*, 1992, 27(1): 901.
- [6] Carlson S E, Werkman S H, Peeples J M, *et al.* Arachidonic acid status correlates with first year growth in preterm infants [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1993, 90(3): 1073.
- [7] Ghebremeskel K, Leighfield M, Leaf A, *et al.* Fatty acid composition of plasma and red cell phospholipids of preterm babies fed on breast milk and formulae [J]. *Eur J Pediatr*, 1995, 154(1): 46.
- [8] Bohem G, Borte M, Bohles H J, *et al.* Docosahexaenoic and arachidonic acid content of serum and red blood cell membrane phospholipids of preterm infants fed breast milk, standard formulas or formula supplemented with n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids [J]. *Eur J Pediatr*, 1996, 155(5): 410.
- [9] 鲍秀兰. 新生儿神经行为测定. 新生儿行为和0-3岁教育[M]. 北京: 中国少年儿童出版社, 1995. 66~154.
- [10] Morley R. The influence of early diet on later development [J]. *J Biosoc Sci*, 1996, 28(4): 481.

(编辑 刘清海)