

人群中维生素 D 缺乏的研究

张川 综述 符诗聪 审校

维生素 D 在骨的生长和骨量的维持方面起重要作用,而这些作用是通过其对钙、磷代谢的调节实现的。当体内 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 浓度水平下降时,钙的吸收能力下降,并且会出现代偿性甲状旁腺素水平升高,刺激肠道的钙吸收,加强肾小管对钙和磷的重吸收,同时也会增加骨的重吸收,加速骨量丢失,使骨代谢率增加,而由此产生的后果包括骨软化症、佝偻病、骨质疏松和继发的骨质疏松性骨折等。

人类可从两种途径获得维生素 D,一种是经口从食物中摄入,在消化道内维生素 D 与脂肪一起被吸收。由于食物中维生素 D 的含量有限,所以单有健康的饮食是不足以维持正常维生素 D 水平的。人体内的维生素 D 主要经另外一种途径,即通过皮肤获得,日光中紫外线照射使皮肤组织中 7-脱氢胆固醇—维生素 D 的前体转变成维生素 D_3 , VD_3 经血液循环到肝脏,在肝脏内的 25-羟化酶作用下转变为 $25(\text{OH})\text{D}_3$,然后在肾脏内 1α -羟化酶作用下转化为具有生物活性的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。虽然 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 是维生素 D 的活性形式,但因其血液中的浓度相对于 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 的浓度来说非常低,而且其半衰期非常短,所以血液中 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 的浓度更能准确地反映人体内维生素 D 的营养状况。

在过去,因维生素 D 的缺乏导致的佝偻病和骨软化症是很严重的健康问题,虽然现在已经比较少见,但亚临床的轻度维生素 D 不足,已经被作为影响骨骼健康的可控危险性因素而受到越来越多的关注。维生素 D 在骨健康中的作用也日益受到重视,然而迄今为止,对于可以保持骨健康的最佳血液中维生素 D 浓度水平仍没有统一的定义,绝大多数研究者的意见都集中于维生素 D 血清浓度 70 nmol/L (28 ng/mL)与 80 nmol/L (32 ng/mL)之间^[1]。随着简单化的血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 浓度测定方法的推广,在许

多国家进行较大人群样本的维生素 D 营养状况测定已经成为可能。笔者回顾了近年来国际上对于各年龄段人群体内维生素 D 营养状况的研究,以期揭示维生素 D 缺乏的流行特点。

1 胎儿、新生儿、哺乳期儿童

胎儿体内的维生素 D 主要是通过胎盘自母体输入的 $25(\text{OH})\text{D}$,所以胎儿的维生素 D 营养状况决定于母体的情况。胎盘可将 $25(\text{OH})\text{D}$ 转化为 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 供应胎儿和母体,同时胎儿肾脏也可以合成 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 。Nishimura 等^[2]对长期住院治疗的孕妇和正常妊娠的孕妇的体内维生素 D 状况进行了对照研究,发现虽然两者维生素 D 水平都较低,但前者体内维生素 D 浓度($10.9 \pm 2.6 \text{ ng/mL}$)明显低于后者($19.5 \pm 4.9 \text{ ng/mL}$)。两者间脐带血的 $25(\text{OH})\text{D}$ 浓度虽差别不大($9.36 \pm 1.7 \text{ ng/mL}$ vs $11.1 \pm 3.0 \text{ ng/mL}$),但都明显低于母体内的浓度。较低的妊娠期维生素 D 水平几乎在全球各种族人群中都有报道。发展中国家的妊娠女性更容易出现维生素 D 不足。在对尼泊尔妊娠女性体内微量元素营养状况进行的调查中显示有 12% 的妊娠女性在妊娠头 3 个月表现有维生素 D 缺乏^[3]。考虑到脐带血 $25(\text{OH})\text{D}$ 浓度明显低于母体 $25(\text{OH})\text{D}$ 浓度,当母体维生素 D 缺乏明显或有其他因素存在时,胎儿或新生儿的维生素 D 水平必然会受到影响,从而对骨的矿化、牙釉质的形成等发育过程和钙的平衡调节过程产生不利影响,发生佝偻病的危险将增加。

日光中的紫外线在治疗维生素 D_3 缺乏性佝偻病中重要作用的发现和维生素 D 成分的成功分离,使在上世纪许多国家婴幼儿中流行的营养性佝偻病得到有效控制。尽管如此,在发展中国家维生素 D 的缺乏和营养性佝偻病仍然常见,而且由于许多医生忽视对哺乳期儿童给与维生素 D 的补充,幼儿早期维生素 D 的缺乏在发达国家也变得很常见,这种缺乏有可能不只是幼儿自身通过日光照射合成 VD 不足,还可能是来自于胎儿时期母体的 VD 的不足或者单一以母乳为饮食来源的原因,因为母乳中的

作者单位: 200025 上海,上海交通大学医学院上海市伤骨科研究所

通讯作者: 符诗聪, Email: fushc@sina.com

VD 及其代谢产物的含量是较低的(12~60 IU/L)^[4]。母乳喂养的婴儿和按处方奶喂养的婴儿相比 VD 缺乏的危险性较高,有许多研究者也建议应对母乳喂养的幼儿给与营养补充。Katherine 等^[5]在对妊娠妇女和其孩子的维生素 D 状况的调查研究中就显示,所有参加调查的 47 名孕妇产前维生素 D 水平都低于 50 nmol/L,而绝大多数在产后维生素 D 水平仍处于缺乏状态,有 40% 儿童 25(OH)D 水平低于 50 nmol/L,有 31% 低于 30 nmol/L,而其中母乳喂养的儿童占绝大多数,以处方奶为主要喂养方式的幼儿中只有极少数出现维生素 D 的缺乏。Klinika 等^[6]对新生儿出生后第三周的维生素 D 水平进行了调查,结果显示所有新生儿的平均 25(OH)D 浓度只有 15.23 ng/mL ± 8.57 ng/mL,而其中母乳喂养的新生儿 25(OH)D 平均水平是 11.2 ng/mL,也明显低于处方奶喂养的新生儿的 18.5 ng/mL。可见母乳喂养的婴儿存在较高的 25(OH)D 不足的危险,早期的维生素 D 的补充是很有必要的。

2 青春期前和青春期青少年(学龄前儿童,青春期前儿童和青春期青少年)

较低的 VD 水平对成年人和老年人的骨骼健康是有害的,但对青少年骨代谢的具体影响尚不太清楚。普遍认为绝大部分青少年通过短时间的日光照射皮肤就可以合成足够的维生素 D,仅仅是居住在高纬度地区的青少年才需要进行维生素 D 的补充,但是近来对青少年 VD 营养状况一些报告却显示实际情况并非如此。佝偻病主要发生在人体快速生长期,大多见于婴儿出生后的第一年,然而在光照充足和不足的国家同样都有发生于快速发育的青春期的青少年佝偻病的报道。为预防骨畸形和佝偻病,我们一般将青少年儿童的维生素 D 缺乏标准定为血清 25(OH)D 浓度低于 27.5 nmol/L(11 ng/mL)。随着对维生素 D 研究的深入,我们也逐渐认识到,亚临床的轻度维生素 D 缺乏可以导致继发性的甲状旁腺素水平升高、低血钙、高血清碱性磷酸酶,增加骨畸形发生的危险。Gordon 等^[7]对美国波士顿地区 307 名年龄 11~18 岁的青少年进行了维生素 D 营养状况的调查,发现其中有 24% 处于缺乏状态,42% 被认定维生素 D 不足(血清 25(OH)D ≤ 50 nmol/L),也有许多文献报道在亚洲以及世界其他地区青少年维生素 D 营养状况处于不佳状态。其中 2001 年杜雪芹等^[8]对中国北京地区 1248 名 12~14 岁的青春期女孩子进行的维生素 D 缺乏的流行

性调查就显示,在北京的这一年龄段人群中,若以血浆 25(OH)D 浓度 < 12.5 nmol/L 定为亚临床性维生素 D 缺乏,则在日照较弱的冬季有 45.2% 女孩子 25(OH)D 浓度水平属于亚临床性缺乏,即使是光照较强的夏季仍然有 6.7% 处于亚临床缺乏状态。但同样是在美国,Stein EM 等^[9]运用放射免疫测定法对美国东南部地区 168 名处于青春期前阶段、年龄在 4~8 岁之间的女孩子进行了血清 25(OH)D 浓度测定,结果显示 25(OH)D 水平在被检查的女孩子中是足够高的,即使是在冬季 25(OH)D 平均浓度水平也达 74.4 nmol/L。而 Ghada 等^[10]对黎巴嫩境内的 10~16 岁的青春期儿童的维生素 D 营养状况调查显示,即使是在黎巴嫩这样光照充足的中东国家,学龄儿童的维生素 D 缺乏也同样很常见,在冬季尤其严重。回顾近来的文献报道,尽管可能有饮食衣着习惯,所处纬度区域等多种不同因素的影响,青少年特别是处于青春期的青少年维生素 D 缺乏问题在全球范围内确实日渐凸现,尤其是在日光强度较弱的冬季,其缺乏程度更为严重。

3 成年人和中年人

许多基于人口的研究已经揭示出了维生素 D 缺乏在老年人中的流行,虽然关于成年人维生素 D 营养状况的研究资料相对来说比较有限,但近来逐渐增多的欧洲以及世界其他地区的研究显示:健康成年人同样存在维生素 D 不足的危险。Camevale^[11]对意大利南部 90 名年龄在 38 岁左右的成年人的维生素 D 营养状况进行了纵向研究,人体内的维生素 D 主要通过饮食摄入和皮肤经日光照射后生成,而此两点在意大利的四季间变化比较大,由此人体内维生素 D 水平也会有较大波动,所以此研究对受测者冬春两个季节的体内 25(OH)D 和甲状旁腺素浓度以及其他和骨代谢密切相关的参数都进行了测定,结果显示冬季有 27.8% 女性 25(OH)D 浓度低于 30 nmol/L,夏季只有 3.4%,而在男性则全年 25(OH)D 和钙处于较高水平。大多数研究都揭示了较高纬度地区维生素 D 缺乏的流行性,Silvina Levis 等^[12]对位于较低纬度的美国佛罗里达地区成年人进行了维生素 D 营养状况及其季节性变化的研究,其研究对象包括了 18~88 岁间各年龄段人群,结果显示在冬季 60 岁以下年龄段中有 38% 受测者 25(OH)D 浓度低于 20 ng/mL(50 nmol/L),8% 低于 12 ng/mL(30 nmol/L),而与冬季相比,在夏季受测者的维生素 D 水平普遍有所升高,这也显现出了维生素 D 缺乏的

季节性变化,可能此研究样本量较小,但仍然显示出了低纬度地区成年人和中年人中维生素D缺乏在冬季的流行。

较少的日照和饮食中维生素D含量的降低都会导致人体内维生素D的不足,而这种不足在女性尤其值得关注,因为与男性相比女性患骨质疏松的危险更大。Vieth等^[13]进行的研究显示在加拿大年轻女性中有14.8%白人女性维生素D水平低于 < 40 nmol/L,而在白色和黑色以外的其他人种中此比例增加为25.6%,这一研究结果不但揭示出加拿大年轻女性中维生素D缺乏的流行,同时显示了在维生素D营养状况方面人种之间同样存在着差别。在日本,Nakamura等^[14]针对年轻女性体内和骨代谢相关的因素进行了研究,结果显示在19~25岁这一年龄阶段有32.4%女性 $25(\text{OH})\text{D}$ 浓度低于30 nmol/L,和Silvina Levis所进行的这方面的研究相比较,虽然二者存在研究对象群体的差别,但此研究结果也一定程度上体现出了日本年轻女性存在更高维生素D缺乏的流行,而年轻人骨量正是在20几岁达到峰值,这种缺乏必然会对年轻女性的峰值骨量产生不利影响,从而随着年龄增大患骨质疏松的危险也同时增加。而此前Nakamura等^[15]也曾对日本中老年妇女的维生素D营养状况进行过研究,结果显示日本中老年女性维生素D水平平均为59.9 nmol/L,明显高于其他几个国家所报道的同年龄段的女性^[16-22],同时也高于之后进行的本国年轻女性维生素D水平研究的结果。得出此令人稍感意外的结果可以归因于种族的差别,以及在日本民众的饮食中维生素D含量很高的鱼类食品所占的较高的比例,而作为同在日本的年轻女性与中老年女性,其在维生素D营养状况上的差别可能是因为鱼类食品食用量和生活方式的不同,但具体原因尚有待于进一步深入研究^[23]。

4 老年人

皮肤合成维生素D前体的能力随着年龄的增加逐渐下降,再加上老年人也会因活动能力的降低而减少室外活动时间,从而接受日光照射时间就更为减少,由此推断维生素D的缺乏在健康老年人中可能普遍存在,而尽管在之前的许多研究中对老年人维生素D缺乏的判定标准并不统一,但这些研究都证实了较低维生素D水平在老年人中的普遍性。有研究曾对欧洲11个国家的健康老年人血清维生素D水平进行调查,结果所调查的800多名老年人

中有36%男性和47%女性在日照时间较短和日光强度较弱的冬季维生素D浓度低于30 nmol/L,这一结果显示了欧洲老年人在冬季的维生素D营养不足和在此季节进行维生素D补充的必要性^[24]。周波等^[25]对中国北方老年人春秋两季血浆维生素D水平进行了测定,结果显示老年女性春季维生素D水平属于不足甚至缺乏者比例高达97.5%,男性高达99%,秋季老年女性属于不足或缺乏的为85%,老年男性为72.7%,可见秋季中国北方老年人维生素D水平优于春季,男性优于女性,但维生素D营养状况普遍很差,也明显低于欧洲同年龄阶段人群水平。而Nakamura等^[14]对与中国北方基本属于同一纬度的日本中老年女性维生素D状况进行的测定显示,日本中老年女性维生素D营养状况显著优于欧美和中国,这一点可归因于日常饮食习惯的巨大差别,同时也体现出了在日常饮食中加强高维生素D含量食物的摄入或者直接进行维生素D补充的重要性。

伴随着科学技术的进步,全球医疗水平和生活水平尽管发展不够均衡,但同时都在持续的提高,而人们的健康意识也逐步加强,由此平均寿命也在不断加大,现在90岁以上老人已经在许多国家的人群中占有相当的比例,这一比例无疑是在持续增长的。高龄老人的健康状况也日渐受到关注,在意大利进行了一项对百岁左右高龄老人维生素D营养状况和骨代谢情况的研究,在此研究的104位老人中只有5位的 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平能够达到检测水平,其他99位 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平都低于最低检测敏感度(2 ng/mL),骨转换率同时也处于较高水平^[26]。这一非常差的维生素D状况是和包括皮肤合成维生素D前体能力的下降,活动能力的降低,以及因为便秘和其他肠道疾病而减少的饮食等原因在内的多种因素相关的。对高龄老人的维生素D状况的研究至今仍比较少,而在高龄老年人中维生素D的缺乏和骨转换率以及其他健康问题的关系尚有待于进一步研究。

5 结语

笔者回顾了全球许多地区不同年龄段人群维生素D营养状况的研究,我们可以得出以下几点结论(1)维生素D的缺乏或不足在全球都比较普遍,而新生儿,处于快速发育期的青少年儿童和老年人较差的维生素D营养状况比较突出,这些人群是维生素D缺乏的高危人群(2)在冬季更容易发生维生素D的缺乏(3)现有的研究显示男性维生素D

营养状况要好于女性,具体原因有待于进一步研究;
(4)高龄老人维生素D水平非常低,这种情况和高龄老人骨转换以及其他健康问题的联系也有待进一步研究。

维生素D在维持人体的骨健康方面有很大意义,同时有证据表明年龄相关的肌肉强度和神经肌肉调节能力的下降是与维生素D的缺乏有很大关系的^[27],此两种因素都和老年人易于跌倒和发生骨折有很大关系。可见维生素D是从肌肉和骨骼两方面作用于运动系统,而其营养状况更显重要,维生素D与人的其他方面健康的关系也需要我们在将来的研究中加以考虑。

【参 考 文 献】

- [1] Bess DH, Robert PH, Michael FH, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005, 16 :713-716.
- [2] Kumi N, Masaaki S, Naoko T, et al. Long-term hospitalization during pregnancy is a risk factor for vitamin D deficiency in neonates. *J Bone Miner Metab* 2003, 21 :103-108.
- [3] Jiang T, Christian P, Khattry SK, et al. Micronutrient deficiencies in early pregnancy are common, concurrent, and vary by season among rural Nepali pregnant women. *J Nutr* 2005, 135 :1106-1112.
- [4] Sukru H, Behzat O, Zerrin O, et al. Vitamin D Deficiency in Early Infancy. *J Nutr*, 2005, 135 :279-282.
- [5] Katherine T, Ruth M, Sonia RG, et al. Postnatal evaluation of vitamin D and bone health in women who were vitamin D-deficient in pregnancy, and in their infants. *The Medical Journal of Australia*, 2004, 181 :486-488.
- [6] Klinika PN, Instytut PCZD, Al D. Neonatal vitamin D status and calcium-phosphorus homeostasis in the third week of life. *Med Wieku Rozwoj* 2004, 8 :115-24.
- [7] Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Healthy Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004, 158 :531-537.
- [8] Xueqin Du, Heather G, David RF, et al. Vitamin D deficiency and associated factors in adolescent girls in Beijing. *American Journal of Clinical Nutrition* 2001, 74 :494-500.
- [9] Elizabeth MS, Emma ML, Daniel BH, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in girls aged 4 - 8 y living in the southeastern United States. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2006, 83 :75-81.
- [10] Ghada EHF, Mona N, Mahmoud C, et al. Hypovitaminosis D in Healthy Schoolchildren. *PEDIATRICS* 2001, 107 :53.
- [11] Carnevale V, Modoni S, Pileri M, et al. Longitudinal Evaluation of Vitamin D Status in Healthy Subjects from Southern Italy: Seasonal and Gender Differences. *Osteoporos Int* 2001, 12 :1026-1030.
- [12] Silvina L, Angela G, Camilo J, et al. Vitamin D Deficiency and Seasonal Variation in an Adult South Florida Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90 :1557-1562.
- [13] Vieth R, Cole DE, Hawker GA, et al. Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. *Eur J Clin Nutr* 2001, 55 :1091-1097.
- [14] Nakamura K, Ueno K, Nishiwaki T, et al. Nutrition, mild hyperparathyroidism, and bone mineral density in young Japanese women. *Am J Clin Nutr* 2005, 82 :1127-1133.
- [15] Kazutoshi N, Mitsue N, Yasushi H, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and related dietary factors in peri- and postmenopausal Japanese women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000, 71 :1161-1165.
- [16] Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, et al. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81 :1129-1133.
- [17] Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*, 1997, 7 :439-443.
- [18] Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr*, 1992, 56 :537-542.
- [19] Ooms ME, Lips P, Roos JC, et al. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res*, 1995, 10 :1177-1184.
- [20] Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr*, 1993, 58 :882-885.
- [21] Jacques PF, Felson DT, Tucker KL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. *Am J Clin Nutr*, 1997, 66 :929-936.
- [22] Van der Wielen RPJ, Lwjk MRH, Van der Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*, 1995, 346 :207-210.
- [23] Kazutoshi N. Vitamin D insufficiency in Japanese populations: from the viewpoint of the prevention of osteoporosis. *J Bone Miner Metab*, 2006, 24 :1-6.
- [24] Reggy PJ van der Wielen, Michiel RH, Henk van den Berg, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*, 1995, 346 :207-210.
- [25] 周波, 王晓红, 王松涛, 等. 中国北方老年人血浆维生素D水平的季节变化. *中国骨质疏松杂志* 2003, 9 :191-192.
- [26] Giovanni P, Gabriella P, Leonarda T, et al. Low Vitamin D Status, High Bone Turnover, and Bone Fractures in Centenarians. *Endocr Metab* 2003, 88 :5109-5115.
- [27] Bischoff HA, Stahelin HB, Urscheler N, et al. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil*, 1999, 80 :54-58.