

人群维生素 D 水平检测的必要性

刘华清 张增利

中图分类号: R591.44 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)04-0371-04

摘要: 维生素 D 是维持人体健康必不可少的营养素,其作为细胞核类固醇超家族激素成员具有调节钙磷代谢的经典作用和影响细胞增殖分化等非经典作用。流行病学研究表明维生素 D 缺乏除与骨代谢疾病、肿瘤、心衰等常见多发慢性疾病相关外,也是传染病和自发免疫性疾病易感的危险因素。针对目前中国人群维生素 D 水平偏低的现状,有必要在中国人群中普及维生素 D 水平检测以及对重点人群进行筛查。

关键词: 维生素 D; 筛查; 慢性疾病

Essentiality of the detection of vitamin D level in population LIU Huaqing, ZHANG Zengli. Public Health College, Soochow University, Suzhou 215123, China

Corresponding author: ZHANG Zengli, Email: zhangzengli@suda.edu.cn

Abstract: Vitamin D is the essential nutrient for health in the human body. It possesses the classic action to regulate calcium and phosphate metabolism and non-classic action including function on cell proliferation and differentiation as a member of the superfamily of nuclear steroid. Epidemiologic evidence links poor vitamin D status to many common chronic diseases such as bone metabolism disease, tumor, and heart failure, as well as susceptibility to infection and autoimmune diseases. Because of the lower vitamin D status in Chinese population, it is necessary to popularize the detection of vitamin D and to screen the targeted people.

Key words: Vitamin D; Screen; Chronic disease

近年来,随着对维生素 D(vitamin D)作用研究的深入,发现维生素 D 具有越来越多的生物学效应,其涉及的功能从最初的调节钙磷代谢影响到细胞增殖分化、细胞凋亡、免疫调节、基因组稳定、神经发生等。维生素 D 缺乏人群罹患骨质疏松、肿瘤、糖尿病、心衰和精神等疾患的风险明显增加。针对目前中国人群维生素 D 水平现状,本文主要讨论普及维生素 D 水平检测的必要性。

1 维生素 D 的生理作用与代谢

维生素 D 是维持人体健康必不可少的营养素,其作为细胞核类固醇超家族激素成员最早被发现的功能是可预防儿童佝偻病。随着研究的深入,发现维生素 D 具有更为广泛的生理作用。目前将维生素 D 的生物学效应分为两类:一是调节钙磷代谢为代表的经典作用;另一类是除钙磷代谢外的其他作

用,通常称为非经典作用。包括调节细胞增殖分化、调节细胞凋亡、参与过氧化反应、参与免疫炎症反应和维持基因组稳定等作用。维生素 D 与细胞核上维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)结合后可影响众多基因的表达^[1],VDR 在肾脏、免疫细胞、骨骼等细胞广泛表达,维生素 D 不仅功能多而且作用靶器官广泛。

人体内的维生素 D 主要来源于膳食和紫外线光照皮肤后合成。由肠道吸收以及皮肤合成的维生素 D₃(cholecalciferol)进入肝脏后被肝脏内的 25-羟基酶(CYP2R1)代谢转化为 25(OH)D₃,25(OH)D₃则由肾脏内的 1 α 羟基酶(CYP27B1)转化为维生素 D 的活性代谢物 1 α ,25(OH)D₃。1 α ,25(OH)D₃ 是维生素 D₃ 代谢最主要的活性形式,由肾脏分泌后进入血液循环。同时 1 α ,25(OH)D₃ 也是一种自分泌激素,1 α 羟基酶在成骨细胞、单核细胞、巨噬细胞、乳腺癌、神经细胞、胰岛细胞、结肠癌细胞等肾外细胞均有表达,25(OH)D₃ 在这些细胞内可直接被代谢为活性形式且不受经典的钙磷激素调节^[2]。

作者单位: 215123 苏州,苏州大学公共卫生学院

通讯作者: 张增利,Email: zhangzengli@suda.edu.cn

25(OH)D₃ 在体内相对 1 α ,25(OH)D₂ 较为稳定,由于 1 α ,25(OH)D₃ 可由细胞自分泌,25(OH)D₃ 被认为是衡量人体内维生素 D 水平的重要指标。值得注意的是,人体内维生素 D 的另一重要来源维生素 D₂(ergocalciferol)的代谢过程与维生素 D₃ 基本相似,其活性代谢物 1 α ,25(OH)D₂ 与 1 α ,25(OH)D₃ 具有类似的生物活性,补充足量维生素 D₂ 后人血清中 25(OH)D₂ 浓度可超过 100nmol/L^[3],在构成维生素 D 水平中占重要作用。因此,在估量人体维生素 D 水平时应包含 25(OH)D₂。

2 维生素 D 缺乏与几大常见疾病

维生素 D 在骨代谢中具有重要作用已得到认可。维生素 D 缺乏时可导致儿童佝偻病和成年人软骨症,老年人和绝经期妇女维生素 D 缺乏会导致骨量丢失并易发生骨折。近年来,越来越多的流行病学和实验室证据表明,维生素 D 缺乏是罹患肿瘤、心血管疾病、自发免疫性疾病和精神疾病等常见多发疾病的危险因素。孕妇维生素 D 缺乏会增加其妊娠不良结局的风险。维生素 D 可以抑制肿瘤的发生和侵袭,维生素 D 缺乏与结肠癌、前列腺癌和乳腺癌的关系尤为明显^[4,5]。淋巴细胞等多种免疫细胞可通过自分泌产生 1 α ,25(OH)D₃,1 α ,25(OH)D₃ 通过结合淋巴细胞上的 VDR 后可以调节其基因表达,影响免疫功能。维生素 D 缺乏人群糖尿病、心血管病、多发性硬化症发病率明显升高^[6]。维生素 D 作为一种免疫抑制物可以抑制异常的免疫反应导致的疾病,出生队列调查表明给予儿童补充维生素 D 可使罹患 1 型糖尿病的风险降低 80%,有佝偻病的患儿罹患糖尿病的风险要比维生素 D 补充儿童高 3 倍^[7]。早期心衰患者体内维生素 D 水平比正常人明显偏低^[8],虽然尚未证实其因果关系,但是维生素 D 水平与肥胖、高血脂等心衰的危险因素呈负相关。CYP27B1 在胎儿和成年人大脑的神经元细胞和胶质细胞均有表达,特别是在黑质、视上交叉、下丘脑旁室表达较高,同时 VDR 存在于脑部的下丘脑、脑桥、基底节、海马等部位而且在发育中的大脑高表达,提示维生素 D 对大脑的发育和功能具有重要作用^[9]。一些神经疾病和精神疾病如阿尔茨海默病、精神分裂症、自闭症的患者维生素 D 水平明显偏低。

维生素 D 缺乏所导致的疾患以慢性病为主,而且多数是在中国当前流行的主要慢性病。随着人口老龄化,有骨质疏松风险的潜在人数不断增长

加。心血管疾病、肿瘤、糖尿病在中国居民死因中占的比重逐年上升,神经和精神疾病的发病率也逐年升高。随之带来的疾病负担不断增加,造成人群生命年损失、生活质量下降和严重的经济负担^[10]。由于这些慢性疾病缺乏特异治疗方法,治疗效果有限,控制慢性疾患的策略应重在预防,特别是做好一级预防和二级预防。维生素 D 缺乏作为慢性病的一项重要的危险因素,给予缺乏人群补充适量维生素 D 和及时发现维生素 D 缺乏或不足个体是健康促进的重要内容之一。目前,国际上对人群维生素 D 水平健康标准是以血清中的 25-OH-总维生素 D 值作为评估指标的。25-OH-总维生素 D 值包括血清中的 25-OH-维生素 D₂ 和 25-OH-维生素 D₃。

3 中国各人群维生素 D 水平状况

由于种族、性别、年龄、生活方式、饮食习惯和受居住地区阳光照射量等因素的影响,全球各个地区人群维生素 D 水平相差较大。个别地区人群维生素 D 平均水平可高达 90nmol/L,其他地区只有 20nmol/L^[11]。在长期的自然选择和进化过程中,人与环境相互适应,因而各地区人群维生素 D 水平的评价标准难以统一。理论上分析也不应该遵从同一标准。有学者认为人体血液中 25-OH-总维生素 D ≤ 20 ng/ml(50nmol/L)为缺乏,25-OH-总维生素 D 在 21~29ng/ml 为维生素 D 相对不足,25-OH-总维生素 D ≥ 30 ng/ml 为维生素 D 充足^[12],目前比较接受的将 25-OH-总维生素 D < 30 nmol/L (Diasorin 索灵公司免疫方法)定义为缺乏较适用于普遍人群(见表 1)。近年来,中国人群维生素 D 水平调查的研究报告较多,但是缺乏各地区和各代表人群的系统调查。缺乏大样本的流行病学调查结果。因而有必要在中国展开以人群为基础的维生素 D 水平大样本调查研究。按 Holick 提出的标准,中国老年人群维生素 D 水平普遍偏低。25-OH-总维生素 D 平均水平为 14~16ng/ml,维生素 D 不足者占 83%~93%,其中有约 30% 严重不足。随着老年人年龄的增加维生素 D 水平不断降低,在冬春季维生素 D 缺乏最为明显^[13,14]。婴幼儿、儿童和绝经期妇女人群维生素 D 水平亦不高,缺乏或不足所占比例达 30%~80%,即使是在阳光充足的高原地区 25-OH-总维生素 D < 25 nmol 的青少年比例甚至占到 23%~44%^[15],在国外阳光充足的地方也存在着维生素 D 水平低的情况^[16]。关于中国一般人群(年龄 20

~40岁)维生素D水平的调查数据较缺乏,在国外这一年龄人群维生素D水平也不乐观,欧洲的一项调查显示40%~80%的成年人25-OH总维生素D < 50nmol/L^[17]。由于食物来源的维生素D十分有限,随着这一年龄阶层的人群生活习惯和工作方式的改变,暴露于阳光中的机会逐渐较少,因此也应该重视该人群的维生素D状况。

表1 维生素D临床营养状况评估表

维生素D营养状况(以血清25-OH-总维生素D为指标)	
缺乏	< 12ng/ml(< 30nmol/L)
不足	12 ~ 30ng/ml(30 ~ 75nmol/L)
充足	30 ~ 100ng/ml(75 ~ 250nmol/L)
中毒	> 150 ng/ml(> 375nmol/L)

注:25-OH-总维生素D的ng/ml与nmol/L的换算方法是ng/ml × 2.5 = nmol/L。即1ng/ml = 2.5 nmol/L

4 人群维生素D水平检测的重要性与重点筛查人群

由于维生素D具有广泛而重要的生物学作用以及缺乏时明显增加各种疾患的风险,所以有必要在中国人群中开展维生素D水平的常规检测工作,特别是对重点人群应进行维生素D水平的筛查。以便为个体补充维生素D提供剂量参考。近年来,维生素D的重要性逐渐被人们认识。给予儿童食品强化补充维生素D在预防佝偻病方面取得了显著成效。老年人群适当补充维生素D也不断得到了医务人员的认同。尽管如此,儿童和老年人群维生素D缺乏或不足仍然非常普遍。其他需要补充维生素D的人群还没有得到足够关注。其原因在于目前中国尚未普及人群维生素D水平的检测,使医务人员无法准确识别维生素D缺乏或不足的个体。公众在无实验室检测证据情况下一般也不愿意补充维生素D。维生素D水平不足时一般无明显易识别的临床表现。当临床上出现了维生素D缺乏症状时才检测维生素D达不到疾病一级预防和二级预防的要求。另一方面,由于过高的25-OH总维生素D水平(>150ng/ml)可带来明显毒性,如肌肉钙化、增加患结石风险、神经毒性,所以,大剂量或长期补充维生素D的个体也应该监测其维生素D水平。以下人群应列为维生素D水平筛查检测的重点对象:老年人、婴儿、儿童青少年、妊娠妇女、围绝经期及绝经期妇女、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、肺癌等肿瘤患者及家族史者,肾病、糖尿病、自发性免疫疾病、肝病等慢性病患者,长期室内工作者。

万方数据

5 普及人群维生素D检测的困难与对策

检测人血液中25-OH-维生素D方法有免疫法和色谱法两大类。色谱法灵敏度和精确度均较高,而且可以分别检测出25(OH)D₂和25(OH)D₃的含量。但是这种方法需要特定的检测设备,费用较高,检测时间较长,只适合于科学研究,不适合于大规模检测。较常用且适合于临床的是免疫法(包括放射免疫法,酶联免疫法和全自动化学发光免疫法),此类方法操作简便,设备要求低,精确度和灵敏度均可满足要求,目前中国所使用的检测试剂盒均以进口为主,检测费用相对于常规的医学检测项目仍然较高,是目前阻碍普及人群维生素D水平检测的重要因素之一。开发廉价的检测方法、医疗政策予以支持和加强健康促进教育将有助于展开维生素D缺乏或不足的筛查。虽然目前没有维生素D水平筛查的成本效果分析或成本效益分析的研究报道,但是补充适量维生素D带来的成本效益、成本效果非常显著。欧美国家的多项队列研究表明,人群补充700~2000IU/d维生素D将大大减轻疾病和经济负担,罹患1型糖尿病、髌骨骨折、肿瘤、季节性流感和普通感冒的相对危险度是未补充或补充量低于400IU/d的0.22~0.74,可节省在肿瘤、2型糖尿病、骨质疏松性骨折、心衰、感染性疾病和自发性免疫疾病的直接和间接医疗花费16.7%^[18]。

总之,维生素D缺乏会严重影响健康。有必要在中国人群中普及维生素D水平的检测,特别是对重点人群应进行维生素D缺乏或不足的筛查。通过技术或医疗政策手段降低维生素D检测的费用以及加强健康促进教育将会有助于维生素D水平检测的普及,从而可获得更多的健康收益和社会经济效益,造福于人类健康。

【 参 考 文 献 】

- [1] Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, et al. Large-scale in silico and microarray based identification of direct 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ target genes. *Mol. Endocrinol*, 2005, 19: 2685-2695.
- [2] Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin En*, 2011, 25:531-541.
- [3] Bogusz MJ, et al. Determination of serum vitamins 25-OH-D₂ and 25-OH-D₃ with liquid chromatography-tandem mass spectrometry using atmospheric pressure chemical ionization. *Clin Biochem* (2011), doi:10.1016/j.clinbiochem.2011.08.1134.
- [4] Lowe LC, Guy M, Mansi JL, et al. Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations, vitamin D receptor genotype and breast cancer

- risk in a UK Caucasian population. *Eur J Cancer*, 2005, 41; 1164-1169.
- [5] Grant WB, Garland CF. A critical review of studies on vitamin D in relation to colorectal cancer. *Nutr Cancer*, 2004, 48; 115-123.
- [6] Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. *Nutrition*, 2011, 27;399-404.
- [7] Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, 2001, 358;1500-1503.
- [8] Ameri P, Ronco D, Casu M, et al. High prevalence of vitamin D deficiency and its association with left ventricular dilation: Anechocardiography study in elderly patients with chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc*, 2010, 20: 633-640.
- [9] Harms LR, Hons BS, Burne THJ, et al. Vitamin D and the brain. *Best Pract Res Cl En*, 2011, 25:657-669.
- [10] Report on Chronic Disease in China, 2006.06.
- [11] Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia, *J Steroid Biochem*, 2007, 103; 620-625.
- [12] Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin d status. *Osteoporos Int*, 2005, 16;713-716.
- [13] Wang CX, Zhang Q, Hu CM, et al. Vitamin D levels in postmenopausal women in neljing of China. *Chin J Osteoporos*, 2009, 15;672-675.
- [14] Meng P, Xiao E, Zhang H. Investigation of 25(OH)D level of older patient in Chongqin. *China J Osteoporos Bone Miner Res*, 2010, 3;114-116.
- [15] Zhang Q, Hu XQ, Guo HX, et al. Vitamin D nutrition status in Chinese Tibetan and Han nationality children and adolescents. *Modern Preventive Medicine*, 2010, 37;465-467.
- [16] Unger MD, Cuppari L, Titan SM, et al. Vitamin D status in a sunny country: Where has the sun gone? *Clin Nutr*, 2010, 29: 784-788.
- [17] Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I, Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers, *Am. J. Clin. Nutr*, 2008, 88: 500-506.
- [18] Grant WB, Cross HS, Garland CF, et al. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in Western Europe. *Prog Biophys Mol Bio*, 2009, 99: 104-113.

(收稿日期:2011-02-05)

(上接第308页)

- canadian arctic human populations changes bone geometry and biomechanical properties in rat offspring. *J Toxicol Environ Health A*, 2011, 74(19):1304-1318.
- [20] Draca N, Tikvica A, Eljuga D, et al. Biomechanical properties of bones from rats treated with sevelamer. *Coll Antropol*, 2011, 35(2);557-563.
- [21] C Fukuda, K Goto, M Imamura, et al. Bone bonding ability and handling properties of a titania-polymethylmethacrylate (PMMA) composite bioactive bone cement modified with a unique PMMA powder. *Acta Biomater*, 2011, 7(10);3595-3600.
- [22] Ian A. Sigal. An applet to estimate the IOP-induced stress and strain within the optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(8):5497-5506.
- [23] Loftis KL, Moreno DP, Tan J, et al. Utilizing computed tomography scans for analysis of motorcycle helmets in real-world crashes-
biomed 2011. *Biomed Sci Instrum*, 2011, 47:234-239.
- [24] MAK Liebsehrner, DL Kopperdahl, WS Rosenberg, et al. Methods for validation of the mass distribution of a full body finite element model-biomed 2011. *Biomed Sci Instrum*, 2011, 47;100-105.
- [25] Weaver AA, Moody EA, Armstrong EG, et al. Image segmentation and registration algorithm to collect homologous landmarks for age-related thoracic morphometric analysis-biomed 2011. *Biomed Sci Instrum*, 2011, 47;70-75.
- [26] Emily M. Stein, X. Sherry Liu, Thomas L, et al. Abnormal microarchitecture and stiffness in postmenopausal women with ankle fractures. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 2041-2048.
- [27] Lara M Vigneron, Simon K Warfield, Pierre A Robe, et al. 3D XFEM-based modeling of retraction for preoperative image update. *Comput Aided Surg*, 2011, 16(3):121-134.

(收稿日期:2011-11-08)