

妊娠期母体维生素 D 对子代骨骼生长的影响

朱燕¹ 肖建平^{1*} 廖祥鹏²

(1. 无锡市妇幼保健院产科, 无锡 214002; 2. 无锡市妇幼保健院新生儿科, 无锡 214002)

中图分类号: R714.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013)05-0533-04

摘要: 妊娠期母体维生素 D 水平及生物活性上调, 同时钙吸收水平也较孕前增加。孕期母体维生素 D 缺乏会影响胎儿血钙浓度, 从而影响胎儿骨骼骨化, 影响胎儿骨密度和骨矿积累, 甚至导致胎儿出生低体重风险增加。妊娠期母体维生素 D 水平对婴儿期、儿童期的体重增长和骨量及骨密度也有一定的影响。这种影响与母体维生素 D 受体基因多态性和子代维生素 D 受体基因及蛋白的表达有关。鉴于维生素 D 不足普遍存在, 孕期妇女需补充维生素 D, 然而对维生素 D 的补充剂量目前尚未有统一意见。

关键词: 妊娠期, 维生素 D, 子代, 骨骼

Effect of maternal vitamin D level during pregnancy on bone growth of the offspring

ZHU Yan¹, XIAO Jianping¹, LIAO Xiangpeng²

(1. Department of Obstetrics; 2. Department of Neonatology, the Maternity and Child Care Center of Wuxi, Wuxi 214002, China)

Corresponding author: XIAO Jianping, E-mail: jiangpingx999@126.com

Abstract: Maternal vitamin D level and biological activity are up-regulated during pregnancy. Meanwhile, the absorption of calcium increases more than it does before. Maternal vitamin D deficiency can affect fetal serum calcium concentration, thus affecting skeletal ossification, bone mass, and bone mineral density of the fetal, and resulting in increased risks of low birth weight. Maternal vitamin D level during pregnancy also has certain influence on weight gain, bone mass, and bone mineral density during the infancy stage and childhood. This effect is related to maternal vitamin D receptor gene polymorphism and the expression of vitamin D receptor gene and protein in the offspring. As the lack of vitamin D is very common, the supplementation of vitamin D during pregnancy is very important. However, no agreement of the dose of vitamin D supplementation has been reached yet.

Key words: Pregnancy; Vitamin D; Offspring; Bone

骨质疏松症是公共卫生疾病, 成年期前获得的骨量峰值和成年后的骨量流失速度是骨质疏松症发病的两个重要因素。在儿童和青少年时期未达到合理骨量的个体, 即使成年后无加速骨量流失现象发生, 仍有可能患骨质疏松症。维生素 D 是妊娠期胎儿骨骼发育的重要调节因子, 妊娠期母体维生素 D 水平还会对婴儿期、儿童期, 甚至成人后的骨骼健康也有着长远的影响。本文综述妊娠期母体维生素 D 水平对胎儿、婴幼儿和儿童骨骼生长发育的影响。

1 妊娠期母体维生素 D 生理变化

妊娠期为了满足胎儿钙的需求, 母体维生素 D 水平会增加, 同时母体 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的生物活性也会上升。妊娠期大多数的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 经肾羟化来源, 另一部分 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可能起源于胎盘或蜕膜组织^[1]。有体外研究表明人子宫内膜及蜕膜组织能够合成 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 和 $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, 胎盘组织能够合成 $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ^[2]。妊娠期胎盘、蜕膜组织的维生素 D 受体基因的表达水平也会上调^[3]。妊娠中晚期母体 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平是孕前的 1.5 ~ 2 倍^[4]。同时妊娠期母体肠钙吸收也增加, 孕中、晚期肠钙吸收比孕前水平增加 50% ~ 60%。

基金项目: 无锡市科技局项目 (CSE01017); 无锡市医院管理中心项目 (YGZZ1107)

* 通讯作者: 肖建平, E-mail: jiangpingx999@126.com

2 妊娠期母体维生素 D 对胎儿骨骼发育的影响

2.1 对胎儿骨代谢钙水平的影响

妊娠期母体维生素 D 会影响胎儿和新生儿钙的代谢。对大鼠的研究发现妊娠期母体维生素 D 缺乏会影响母体肠钙吸收引起低钙血症,以致不能满足胎儿钙需求,影响胎儿血钙浓度^[5]。妊娠期维生素 D 缺乏会引起新生儿低钙血症,甚至导致新生儿低钙惊厥、手足搐搦等^[6]。既往有关于孕期维生素 D 补充(1000IU/d)的随机试验发现母体补充维生素 D 的新生儿出生后第一个星期的血钙浓度比母体接受安慰剂的新生儿血钙浓度高,这些研究表明了母体维生素 D 水平对维持胎儿或者新生儿钙平衡的重要性。

2.2 对胎儿骨骼形态学的影响

妊娠期母体维生素 D 可以影响胎儿的骨骼发育,新生儿维生素 D 的储存完全依赖于母体的供应,因此妊娠期母体维生素 D 缺乏是新生儿先天性佝偻病重要的危险因素。此外,妊娠期维生素 D 缺乏对胎儿颅骨软化也会有一定的影响^[7]。Reif S^[8]等人的研究报告显示孕妇和新生儿血清 25(OH)D 水平低下会导致新生儿颅骨软化,或凶门延迟骨化。Specker B^[9]等人通过对 256 例中国母乳喂养的婴儿研究发现孕妇维生素 D 缺乏会影响婴儿腕骨骨化。

另一方面,胎儿骨骼发育的同时会伴随体重的变化,有研究报告显示胎儿的出生体重与其骨密度值成正相关^[10],可见母体维生素 D 与胎儿出生体重的相关性也从侧面反映了母体维生素 D 对胎儿骨骼发育的重要性。Bowyer 等人^[11]通过检测孕妇妊娠 23 周、32 周及分娩时脐血维生素 D 水平发现母体维生素 D 缺乏时,新生儿低出生体重的风险增加。最近荷兰以社区 3730 名妇女为研究对象的报告发现孕早期母体 25(OH)D 浓度 <30nmol/L 时新生儿低出生体重的风险较高^[12]。Ertl 等人^[13]研究发现孕 11~13 周母体血清维生素 D 缺乏时白人妇女的分娩低出生体重儿的风险增高,分娩低出生体重儿的白人妇女 11~13 周的血清 25(OH)D 浓度相对较低。

2.3 对胎儿骨密度和强度的影响

妊娠期母体维生素 D 水平与胎儿骨密度具有相关性。通过超声测量刚出生婴儿胫骨 SOS 值发现母体 25(OH)D 水平与婴儿出生时胫骨 SOS 值成

正比,胎儿脐血 25(OH)D 水平也与婴儿出生时的胫骨 SOS 值成正比^[14]。Mahon^[15]等人分别在孕 19 周和孕 34 周时对 395 名妇女进行胎儿超声测量,检测胎儿股骨长度和股骨远端截面积,发现在孕 34 周时母体维生素 D 水平与胎儿股骨长度不相关,但是和股骨远端截面积及股骨张开指数成反比。

孕妇维生素 D 缺乏也会影响胎儿骨矿含量。Haliloglu^[16]等人报告了妊娠期维生素 D 水平不足会影响子代骨量积累。Viljakainen^[17]等人通过检测妊娠早期、产后 2 天内母体血清 25(OH)D 浓度和分娩时脐带血清 25(OH)D 浓度,以及新生儿出生后 10 天内胫骨骨密度、骨矿含量和横截面积发现孕妇维生素 D 水平对胎儿骨矿含量的积累和骨骼体积有一定影响。

3 妊娠期母体维生素 D 对婴幼儿和儿童骨骼发育的影响

妊娠期妇女普遍存在维生素 D 不足,越来越多的研究证据表明妊娠期维生素 D 不足对后代婴儿期、儿童期的骨骼生长甚至成人期的骨质疏松都有一定的影响^[18-19]。Viljakainen 等人^[20]通过一项前瞻性队列研究发现母体妊娠期维生素 D 水平与胎儿骨量有关,胎儿出生后 14 个月测量左腿胫骨骨密度和骨矿含量,发现其与母体妊娠期维生素 D 水平成正相关,出生后补充维生素 D 只能消除部分骨量差异,这可能是因为胎儿期,代谢和内分泌系统的编排让胎儿适应宫内环境^[21]。此外,Sayers^[22]等人研究发现孕妇紫外线暴露水平与其同期妊娠分娩婴儿 9 岁时骨量、骨密度成正相关。Javaid^[23]等人对在英国南安普敦医院 1991~1992 年出生的 198 名儿童进行了纵向研究,通过记录母亲妊娠期体格、营养状况、血清 25(OH)D 浓度,并检测儿童 9 岁时骨矿含量,发现妊娠晚期母体维生素 D 不足或缺乏会导致其后代 9 岁时全身骨矿含量减少。

骨骼发育的同时会伴随体重的变化,妊娠期母体维生素 D 缺乏不仅会影响胎儿期生长,对胎儿出生后生长也有一定的影响,但是这种影响会随着时间的增长而减弱。Brooke^[24]等人对英国的亚印度人群进行研究发现补充维生素 D 的母亲婴儿出生后一年的体重较未补充的母亲婴儿大。同样的研究显示补充维生素 D 的母亲的后代比没有补充的在出生后 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月的时候体重更大。但是最近荷兰一项研究显示妊娠期 25(OH)D 缺乏母亲的后代在出生后一年内会加速增

长,而妊娠期 25(OH)D 充足的母亲的后代在出生后一年内会减速增长,在一周岁时,母亲血清 25(OH)D 浓度 $< 30\text{nmol/L}$ 的与母亲血清 25(OH)D 浓度 $> 50\text{nmol/L}$ 的婴儿的体重不存在差异^[25]。

4 妊娠期维生素 D 影响骨骼发育的机制

妊娠期母体维生素 D 水平低下不但会影响胎儿期的骨骼发育,对儿童期、成人期骨密度、骨矿含量有持续性的影响,这种母体维生素 D 水平的长远影响可能与遗传有关。

4.1 母体维生素 D 受体基因多态性

在不同维生素 D 受体基因型母体妊娠期的维生素 D 缺乏对胎儿出生体重影响也不相同。Morley^[26]等人发现维生素 D 受体 FokI 基因型的多态性和新生儿出生大小之间有一定关系,与基因型为 ff 的胎儿相比,基因型为 FF 或 Ff 的胎儿,如果他们的母体维生素 D 缺乏则胎儿出生低体重的风险较高。但是如果母亲维生素 D 水平足够高,基因型的多态性不影响胎儿的出生体重。

4.2 妊娠期母体维生素 D 缺乏与子代骨骼维生素 D 受体

有人对妊娠期维生素 D 缺乏影响出生后子代骨骼生长的原因进行了探究。吴越^[27]等人对妊娠期维生素 D 缺乏的大鼠的子鼠长骨中维生素 D 受体蛋白(VDR)的表达进行了研究,发现维生素 D 缺乏组的子鼠在孕 20 d、出生后一天、出生后 20 天长骨中 VDR 蛋白的表达量明显低于对照组。同时,李婵娟^[28]等人对妊娠期维生素 D 缺乏的大鼠的子鼠股骨 VDR 基因表达进行了研究,发现维生素 D 缺乏组的子鼠 VDR 基因表达也明显低于对照组。这两项研究表明大鼠妊娠期维生素 D 缺乏可下调子鼠长骨 VDR 蛋白的表达水平,同时下调 VDR 基因的表达水平。同样的研究尚未在人体上进行。

5 妊娠期母体维生素 D 的不同添加观点

在各个地区妊娠期妇女维生素 D 不足普遍存在^[29],因此妊娠期补充维生素 D 是十分有必要的,但目前各学者对于妊娠期妇女维生素 D 的补充剂量持有不同的观点。Haliloglu 等人通过对照研究发现妊娠期女性补充维生素 D 可以减少孕妇骨吸收,增加后代骨量,因此建议予以孕妇补充高剂量的维生素 D^[30]。大多数学者认为在饮食摄入和/或皮肤合成不足的情况下每天补充 800 - 1000IU 的维生素 D 是安全的。2011 年美国内分泌专家组建议对维

生素 D 缺乏的孕妇或哺乳期妇女予以补充维生素 D1500-2000IU/d^[31]。有些作者甚至提议孕七月时补充一次单剂量的 80000 至 100000IU 的维生素 D^[32]。

然而有些学者认为过量补充维生素 D 也会影响子代的骨骼的生长。Mahon^[15]等人的研究发现孕 34 周的胎儿股骨长度与母体血清 25(OH)D 浓度之间的关系似乎是 U 型的。另有研究表明,新生儿的出生体重和母体血清 25(OH)D 浓度之间的关系不是线性的,在母体 25(OH)D 浓度过高时,新生儿低出生体重发生概率也会增加^[33]。考虑到孕妇血清 25(OH)D 水平不足或过量都会对胎儿产生不利的影响,笔者认为妊娠期应参考孕妇血清维生素 D 浓度个体化给药。

维生素 D 是胎儿骨骼发育的重要调节因子,妊娠期母体维生素 D 水平低下会影响子代骨骼发育,导致胎儿骨量减少,骨密度低下,且这种影响会持续存在。鉴于妊娠期维生素 D 缺乏对人体影响的长远性,需展开更深入的研究孕妇维生素 D 对子代骨骼发育远期影响及其机制。同时,需展开大样本、多中心维生素 D 干预研究,制定适合我国孕妇的妊娠期维生素 D 补充计划。

【 参 考 文 献 】

- [1] Delvin EE, Arabian A, Glorieux FH, et al. In vitro metabolism of 25-hydroxycholecalciferol by isolated cells from human decidua. J Clin Endocrinol Metab, 1985, 60:880-885.
- [2] Weisman Y, Harell A, Edelstein S, et al. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 and 24, 25-dihydroxyvitamin D3 in vitro synthesis by human decidua and placenta. Nature, 1979, 281: 317-9.
- [3] M. Shahbazi, M. Jeddi-Tehrani, et al. Expression profiling of vitamin D receptor in placenta, decidua and ovary of pregnant mice. Placenta, 2011, 32:657-6.
- [4] Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. Endocr Rev, 1997, 18:832-72.
- [5] Yamagishi N, Sassa H, Sato R, et al. Calcium metabolism of pregnant rats fed a vitamin D-depleted diet. J Vet Med Sci, 2007, 69(4):441-443.
- [6] Camadoc L, Tibbott R, Isaza F. Maternal vitamin D deficiency associated with neonatal hypocalcaemic convulsions. Nutr J, 2007, 6:23.
- [7] Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K, et al. Craniotabes in normal newborns: the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93:1784-8.
- [8] Reif S, Katzir Y, Eisenberg Z, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in congenital craniotabes. Acta Paediatr Scand, 1988, 77:

- 167-168.
- [9] Specker B, Ho M, Oestreich A, et al. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr*, 1992, 120:733-739.
- [10] Akcakus M, Koklu E, Budak N, et al. The relationship between birthweight, 25-hydroxyvitamin D concentrations and bone mineral status in neonates. *Ann Trop Paediatr*, 2006, 26 (4) : 267-75.
- [11] Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol*, 2009, 70(3) : 372-377.
- [12] Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr*, 2010, 104:108-117.
- [13] Ertl R, Yu CK, Samaha R, et al. Maternal Serum Vitamin D at 11-13 weeks in pregnancies delivertrg small for gestational age neonates. *Fetal Diagn Ther*, 2012, 31(2) : 105-108.
- [14] Liao XP, Zhang WL, Yan CH, et al. Reduced tibial speed of sound in Chinese infants at birth compared with Caucasian peers: the effects of race, gender, and vitamin D on fetal bone development. *Osteoporos Int*, 2010, 21(12) : 2003-2011.
- [15] Pamela Mahon, Nicholas Harvey, Sarah Crozier, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Min Res*, 2010, 25:14-19.
- [16] Haliloglu B, Ilter E, Aksungar FB, et al. Bone turnover and maternal 25(OH) vitamin D3 levels during pregnancy and the postpartum period: should routine vitamin D supplementation be increased in pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 158(1) : 24-27.
- [17] Viljakainen H T, Saarnio E, Hytinantti T, et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(4) : 1749-1757.
- [18] Javaid MK, Cooper C. Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2002, 16: 349-367.
- [19] Harvey N, Cooper C. The developmental origins of osteoporotic fracture. *J Br Menopause Soc*, 2004, 10:14-29.
- [20] Viljakainen H T, Korhonen T, Hytinantti T, et al. Maternal vitamin D status affects bone growth in early childhood—a prospective cohort study. *Osteoporos Int*, 2011, 22:883-891.
- [21] Jansson T, Powell TL. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin Sci*, 2007, 113:1-43.
- [22] Sayers A, Tobias JH. Estimated maternal ultraviolet B exposure levels in pregnancy influence skeletal development of the child. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(3) : 765-771.
- [23] Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet*, 2006, 367(9504) : 36-43.
- [24] Brooke OG, Butters F, Wood C. Intrauterine vitamin D nutrition and postnatal growth in Asian infants. *BMJ*, 1981, 283:1024.
- [25] Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr*, 2010, 104:108-117.
- [26] Morley R, Carlin JB, Pasco JA, et al. Maternal 25-hydroxyvitamin D concentration and offspring birth size: effect modification by infant VDR genotype. *Euro J Clin Nutr*, 2009, 63: 802-804.
- [27] Wu Y, Zhou XY, Li CJ. Effects of vitamin D deficiency during pregnancy on femoral VDR protein expression of offspring. *Universitatis Medicinalis Nanjing*, 2009, 3.
- [28] Li CJ, Liu JY. Correlation analysis of Vitamin D deficiency in pregnant rats and VDR gene expression in the long bone of offspring. *Chinese Journal of Misdiagnostics*, 2011, 18:4396.
- [29] Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, et al. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int*, 2006, 78(6) : 337-342.
- [30] Haliloglu B, Ilter E, Aksungar FB, et al. Bone turnover and maternal 25(OH) vitamin D3 levels during pregnancy and the postpartum period: should routine vitamin D supplementation be increased in pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 158(1) : 24-27.
- [31] H. A. Bischoff Ferrar. Vitamin D: role in pregnancy and early childhood. *Ann Nutr Metab*, 2011, 59:17-21.
- [32] Vidailhet M, Mallet E. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr*, 2012, 19:316-28.
- [33] Lisa M. Bodnar, Janet M. Catov, et al. Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Small-for-Gestational Age Births in White Women. *The Journal of Nutrition*, 2010, 140(5) : 999-1006.

(收稿日期:2012-12-25)

妊娠期母体维生素D对子代骨骼生长的影响

作者：[朱燕](#)，[肖建平](#)，[廖祥鹏](#)，[ZHU Yan](#)，[XIAO Jianping](#)，[LIAO Xiangpeng](#)
作者单位：[朱燕, 肖建平, ZHU Yan, XIAO Jianping\(无锡市妇幼保健院产科, 无锡, 214002\)](#)，[廖祥鹏](#)
[, LIAO Xiangpeng\(无锡市妇幼保健院新生儿科, 无锡, 214002\)](#)
刊名：[中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名：[CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)
年，卷(期)：2013, 19(5)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201305025.aspx