

儿童维生素 D 缺乏症的研究进展

王春艳, 唐永在, 乔佩, 王兰英

作者单位: 063000 唐山, 华北理工大学附属唐山市妇幼保健院儿童保健科(王春艳, 王兰英), 神经内科(唐永在, 乔佩)

作者简介: 王春艳(1994-), 女, 医师。研究方向: 儿童保健

通讯作者: 王兰英, E-mail: 1299149713@qq.com

【摘要】 近年来, 随着医疗卫生水平的发展, 维生素 D 缺乏(VDD)在儿童生长发育过程中越来越受到重视, 且发病率较高。维生素 D 主要来源于皮肤暴露在阳光下转化的维生素 D₃, VDD 主要表现为佝偻病、手足搐搦症, 目前 VDD 的诊断标准仍存在争议, 治疗方案一般分为每日和每周治疗方案, VDD 的预防也很重要。本文从流行病学、代谢机制与病因、临床表现、诊断、治疗、预防六个方面就儿童 VDD 的研究进展作一综述, 为儿童 VDD 提供一定的临床参考。

【关键词】 维生素 D 缺乏; 预防; 儿童

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2024.01.006

【中图分类号】 R729 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)01-0022-04

Research progress of vitamin D deficiency in children WANG Chunyan, TANG Yongzai, QIAO Pei, WANG Lanying. Tangshan Maternal and Child Health Hospital Affiliated to North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China

- [16] 陈林睿. 养阴疏肝泻火法联合综合健康管理治疗肝郁化火型性早熟女童的临床研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [17] 王学玲, 木金雪, 王轻轻, 等. 苍苓化痰抑早方治疗特发性中枢性性早熟女童临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(2): 305-311.
- [18] 赵梦尧, 王樱儒, 韩选明, 等. 苍附导痰汤加减治疗脾虚痰结型女童特发性中枢性性早熟的疗效及对患儿性激素、BMI 的影响[J]. 海南医学, 2022, 33(9): 1151-1154.
- [19] 张晓莹, 马书鸽, 潘碧琦, 等. 疏肝滋阴降火方治疗女童特发性中枢性性早熟阴虚火旺兼肝郁证的疗效及对中医证候、子宫卵巢容积、性激素的影响[J]. 中医研究, 2022, 35(11): 22-25.
- [20] 巩海涛. 知柏降火汤治疗女童特发性中枢性性早熟的临床疗效[J]. 中国处方药, 2022, 20(12): 142-145.
- [21] 石艳红, 范文萃, 徐雯. 早熟方治疗特发性中枢性性早熟患儿的临床疗效研究[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(7): 982-987.
- [22] 禹远远, 侯卫东, 丁红霞, 等. 丹栀逍遥散联合醋酸曲普瑞林治疗特发性中枢性性早熟女性患儿疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(11): 1048-1052.
- [23] 许晓霞, 王亚君, 喜雷, 等. 六味地黄丸联合醋酸亮丙瑞林治疗女童中枢性性早熟的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(4): 878-883.
- [24] 许从峰, 韦国栋, 牛忠鹏, 等. 知柏地黄丸治疗对中枢性性早熟女童卵巢容积, 卵泡直径及第二性征发育的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(19): 3772-3775.
- [25] 朱蓓蕾. 滋阴降火凉血汤治疗女童特发性中枢性性早熟的疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2022, 29(2): 320-322.
- [26] 徐珊珊, 赵黎. 耳穴压丸联合早熟方治疗女童性早熟临床研究[J]. 世界中医药, 2018, 13(1): 190-194.
- [27] 李霞, 彭建, 周利. 逍遥散加味联合消乳贴治疗女童特发性中枢性性早熟的临床疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(15): 2226-2228.
- [28] 姚玉红, 张华, 李健, 等. 虎潜丸加减联合耳穴压豆治疗中枢性性早熟阴虚火旺证的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(17): 112-117.
- [29] 刘莉莉, 万乃君, 孙慧慧, 等. 经穴穴位电刺激联合耳穴贴压对性早熟女童性激素水平及性腺发育的影响[J]. 针刺研究, 2023, 48(2): 199-203.
- [30] 黄丽先, 沈湘妹, 王艳玲, 等. 耳穴压豆联合丹栀逍遥散治疗女童性早熟肝郁化火型 30 例临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2021, 17(5): 66-68.
- [31] 尹蔚萍, 夏杰, 祁燕, 等. 疏肝泻火方对雌性中枢性性早熟大鼠下丘脑 KISS-1/G 蛋白偶联受体 54 系统的影响[J]. 河北中医, 2018, 40(7): 1071-1074.
- [32] 孙凤平, 李宁宁, 韩雪. 知柏地黄丸化裁方对达那唑诱导的性早熟 SD 雌鼠性发育的影响[J]. 中医儿科杂志, 2022, 18(3): 13-18.
- [33] 黄田田, 刘建忠, 张雪荣. 九味楮实方对中枢性性早熟模型大鼠的治疗作用及机制研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(12): 2833-2836.
- [34] 杨芳, 周静茹, 张艳, 等. 特发性中枢性性早熟女童心理社会适应与自我意识、性别角色的相关分析[J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(2): 110-117.
- [35] 姚丽, 岳宜寰. 不同中医证型的中枢性性早熟女童心理行为差异的对比研究[J]. 中医药导报, 2021, 27(7): 122-125.

(收稿日期: 2023-07-18)

【Abstract】 In recent years, with the development of medical and health care, vitamin D deficiency (VDD) has received more and more attention in the growth and development of children, and the incidence is high. Vitamin D is mainly derived from vitamin D₃ transformed by skin exposure to sunlight. VDD is mainly manifested as rickets and tetany. At present, the diagnostic criteria for VDD are still controversial, and the treatment plan is generally divided into daily and weekly treatment plans. This article reviews the research progress on VDD in children from epidemiology, metabolic mechanism and etiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention, in order to provide some clinical reference for VDD in children.

【Keywords】 Vitamin D deficiency; Vitamin D; Prevention; Children

维生素 D 缺乏(vitamin D deficiency, VDD)被认为是一种全球性流行病,据研究估计,全世界有超过 10 亿人患有 VDD^[1]。即使在中东国家和北非等日照充足的地区,VDD 在各年龄段男性和女性中的患病率也在显著增加^[2]。有许多研究表明,世界各地的儿童都存在 25(OH)D 缺乏和不足^[3]。在发展中国家和发达国家,VDD 的患病率均约为 50%^[4-5]。

维生素 D 是一种脂溶性维生素,在维持体内钙、磷稳态以及骨骼完整性方面起着重要作用^[6],同时还参与控制代谢调节,包括调节血压及血糖水平、炎症及免疫参数、细胞生长、神经肌肉和免疫功能,以及减少炎症^[2,7],在多发性硬化症、自身免疫性疾病、感染、呼吸系统疾病、心脏代谢疾病、传染病、癫痫、胰岛素抵抗、囊性纤维化、癌症及骨折风险中扮演着重要角色^[8-11]。维生素 D 水平还可以影响心理健康、行为及睡眠^[12-13],VDD 甚至会增加儿童和青少年的抑郁和焦虑率^[14],这些研究发现并不一致。为保障儿童远离 VDD 的危害,现将儿童维生素 D 缺乏的研究进展综述如下。

1 流行病学

VDD 是一个影响成人和儿童的全球性健康问题^[1]。据报道非洲儿童维生素 D 严重缺乏占 11.9%,中度缺乏占 38.8%,轻度缺乏占 31.5%,正常占 17.8%;美国儿童严重缺乏维生素 D 占 5.9%,中度缺乏占 37.9%,轻度缺乏占 38.3%,正常占 17.9%;亚洲儿童维生素 D 严重缺乏占 11.9%,中度缺乏占 29.0%,轻度缺乏占 29.4%,正常占 29.8%;欧洲儿童维生素 D 严重缺乏占 9.8%,中度缺乏占 32.6%,轻度缺乏占 34.1%,正常占 23.4%^[15]。据 Perrine 等^[16]报道,美国儿童中 VDD 的比例在 10%~65%,佝偻病在美国仍有报道。在印度男性和女性青少年中严重 VDD 的患病率分别为 27%和 47%^[17]。一项评估斯里兰卡 10~18 岁儿童维生素 D 水平的全国性研究报道,10~18 岁的儿童中分别有 13.2%和 45.6%患有维生素 D 缺乏和维生素 D 不足^[18]。据报道,VDD 在欧洲和

中东很常见,在北欧占 20%,在西欧、南欧和东欧占 30%~60%,在中东国家高达 80%。在 >10% 的欧洲人中维生素 D 严重缺乏^[19]。

2 代谢机制与病因

人体 90% 的维生素 D 来源于皮肤暴露在阳光下,皮肤中的 7-脱氢胆固醇暴露于紫外线-B(280~315 nm)时,高能量的辐射打开分子的 B 环,并迅速异构成的维生素 D₃(胆钙化醇)^[20]。另一部分维生素 D 来源于鱼肝油、乳脂、黄油、动物肝脏和蛋黄等食物,以维生素 D₂(麦角钙化醇)的形式存在。二者都在肝脏中代谢,并通过 25-羟化酶转化为钙二醇[25(OH)D],是维生素 D 的主要循环形式^[11]。循环中的 25(OH)D 最终在肾脏中代谢为更具生物活性的形式骨化三醇[1,25(OH)₂D],它具有多种功能,如增加肠道对钙和磷的吸收,抑制甲状旁腺激素分泌,调节骨骼和牙齿的形成和发育^[21]。

25(OH)D 水平低与以下几个因素有关,如皮肤色素沉着、使用防晒霜,穿衣习惯、居住地的纬度、季节的变换、空气污染、食物来源摄入减少、吸收不良综合征、肥胖、远离阳光照射、怀孕、年龄、肾脏或肝功能衰竭、影响脂肪吸收的慢性病、接受抗癫痫药物治疗等^[1,22-26]。在流行病学研究中,居住在高纬度地区和较少的阳光照射已成为缺乏维生素 D 的风险指标^[27]。

3 临床表现

3.1 维生素 D 缺乏性佝偻病

常见于婴儿期 VDD,相关的体征和症状包括骨骼表现,如腿弯曲、膝打颤、佝偻病,以及非骨骼表现,如肌肉无力、肌肉痛、癫痫、抽搐和心肌病^[19,28-30]。

3.2 维生素 D 缺乏性手足搐搦症

主要表现为全身惊厥、手足肌肉抽搐、喉痉挛、睡眠不安、夜惊、多汗等症状,多发生于 2 岁以下婴幼儿,特别是 6 个月以内的小婴儿^[31]。

4 诊断

目前对 VDD 的诊断标准仍存在一些争议。研

究表明,血清 25(OH)D₃ 受机体调节的影响较小,因此常被用于评估维生素 D 水平。通常认为血清 25(OH)D₃ < 10 μg/L 为严重缺乏, > 10~20 μg/L 为缺乏, > 20~29 μg/L 为不足, ≥ 30 μg/L 为充足^[32]。而欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养学学会出于科学和临床目的,则建议将 25(OH)D > 20 μg/L 作为充足标准,将 < 10 μg/L 作为严重缺乏标准^[33]。一些欧洲研究者将维生素 D 状态分为缺乏 (< 25 nmol/L)、不足 (< 50 nmol/L)、充足 (< 75 nmol/L) 和最佳 (≥ 75 nmol/L)^[34]。而美国内分泌学会指出,25(OH)D < 50 nmol/L 为缺乏, 50~75 nmol/L 为不足, > 75 nmol/L 为充足^[1]。与 Pludowski 等^[35] 的观点相同,其报道大多数研究将 25(OH)D 水平在 75~125 nmol/L 作为人类健康所需的最低浓度。

5 治疗

一般健康儿童 VDD 治疗有 2 种方案,每日或每周治疗方案,每日、每周或单剂量(负荷),维生素 D 的累积剂量范围为 84 000~600 000 IU^[36-37],推荐治疗时间范围为 6~12 周。美国儿科学会建议所有儿童从出生的头几天到青春期,每天摄入 400 IU 的维生素 D^[16]。据 Chung 等^[38] 报道,VDD 的儿童应每周服用 50 000 IU 或每天服用 2 000 IU,持续 6 周,以使血清 25(OH)D 水平达到 30 μg/L。在这些治疗方案中,通常给予胆钙化醇(维生素 D₃),而不是麦角钙化醇(维生素 D₂),并且作为口服低剂量长期治疗或口服、肌肉注射高剂量治疗。低剂量治疗持续时间可达 3 个月,这种情况通常会导导致治疗依从性问题^[39]。在吸收不良的情况下,如存在吸收不良综合征、肥胖或服用影响维生素 D 代谢药物的患者,常规口服无法达到所需血清水平的剂量,可选择舌下喷雾剂、凝胶等新的治疗方式^[40]。在治疗时还应注意影响维生素 D 治疗效果的诸多因素,如皮肤黝黑的儿童,由于经常使用防晒霜或生活方式因素导致的阳光照射减少,因宗教或文化原因遮盖衣服,慢性疾病,肥胖,吸收不良综合征,抗惊厥药,全身糖皮质激素,抗反转录病毒治疗和全身抗真菌药物等均可能影响治疗的效果^[37]。

6 预防

新生儿应在出生后尽快接受每天 400 IU 的维生素 D,预防其缺乏,尤其是母乳喂养的婴儿,因为母乳中维生素 D 的含量非常少^[41]。内分泌学会建议 1 岁以下儿童每天摄入 400~1 000 IU,1~18 岁儿童每天摄入 600~1 000 IU,成人每天摄入 1 500~2 000 IU 预防 VDD^[42]。对体质量指数 > 30 的肥胖人需要 2~

3 倍以上的维生素 D 预防 VDD^[43],鼓励其进行体育锻炼,减少屏幕时间,养成健康的饮食习惯,以减少儿童和青少年中超重和肥胖的流行率,以及相关并发症(包括 VDD)的影响^[44]。鼓励儿童多进行户外运动,不用担心暴露在阳光下太久会维生素 D 中毒,因为过量的维生素 D 会被阳光破坏^[45]。

7 结论

VDD 影响儿童的健康情况,会给儿童带来很多不良影响,所以应鼓励儿童多晒太阳及补充维生素 D 预防 VDD,降低 VDD 的发病率。VDD 儿童也应早诊断,早治疗,降低后遗症。

参考文献

- [1] Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18(2): 153-165.
- [2] Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014, 144 Pt A: 138-145.
- [3] Cediel G, Pacheco-Acosta J, CastiUo-Durdn C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice[J]. Arch Argent Pediatr, 2018, 116(1): e75-81.
- [4] Wang S, Shen G, Jiang S, et al. Nutrient status of vitamin D among Chinese children[J]. Nutrients, 2017, 9(4): 319.
- [5] Avagyan D, Neupane SP, Gundersen TE, et al. Vitamin D status in pre-school children in rural Nepal[J]. Public Health Nutr, 2016, 19(3): 470-476.
- [6] Alonso MA, Mantecón L, Santos F. Vitamin D deficiency in children: a challenging diagnosis[J]. Pediatr Res, 2019, 85(5): 596-601.
- [7] Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases [J]. J Inflamm Res, 2014, 7: 69-87.
- [8] Pfothhauer KM, Shubrook JH. Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations[J]. J Am Osteopath Assoc, 2017, 117(5): 301-305.
- [9] Gao Q, Kou T, Zhuang B, et al. The association between vitamin D deficiency and sleep disorders: A systematic review and Meta-analysis[J]. Nutrients, 2018, 10(10): 1395.
- [10] Daley T, Hughan K, Rayas M, et al. Vitamin D deficiency and its treatment in cystic fibrosis[J]. J Cyst Fibros, 2019, 18 Suppl 2: S66-73.
- [11] Likasitthananon N, Nabangchang C, Simasathien T, et al. Hypovitaminosis D and risk factors in pediatric epilepsy children [J]. BMC Pediatr, 2021, 21(1): 432.
- [12] Choukri MA, Conner TS, Haszard JJ, et al. Effect of vitamin D supplementation on depressive symptoms and psychological wellbeing in healthy adult women: a double-blind randomised controlled clinical trial[J]. J Nutr Sci, 2018, 7: e23.
- [13] Al-Shawwa B, Ehsan Z, Ingram DG. Vitamin D and sleep in children[J]. J Clin Sleep Med, 2020, 16(7): 1119-1123.
- [14] Esnafoglu E, Yaman E. Vitamin B₁₂, folic acid, homocysteine and

- vitamin D levels in children and adolescents with obsessive compulsive disorder[J]. *Psychiatry Res*, 2017, 254: 232-237.
- [15] Ceccarelli M, Chiappini E, Arancio R, et al. Vitamin D deficiency in a population of migrant children: an Italian retrospective cross-sectional multicentric study[J]. *Eur J Public Health*, 2020, 30(3): 551-556.
- [16] Perrine CG, Sharma AJ, Jefferds ME, et al. Adherence to vitamin D recommendations among US infants[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(4): 627-632.
- [17] Soliman AT, De Sanctis V, Elalaily R, et al. Vitamin D deficiency in adolescents[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2014, 18(Suppl 1): S9-16.
- [18] Jayatissa R, Lekamwasam S, Ranbanda JM, et al. Vitamin D deficiency among children aged 10-18 years in Sri Lanka[J]. *Ceylon Med J*, 2019, 64(4): 146-154.
- [19] Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society[J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 180(4): 23-54.
- [20] O'Neill CM, Kazantzidis A, Ryan MJ, et al. Seasonal changes in vitamin D-effective UVB availability in Europe and associations with population serum 25-Hydroxyvitamin D[J]. *Nutrients*, 2016, 8(9): 533.
- [21] Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications[J]. *Chem Biol*, 2014, 21(3): 319-329.
- [22] Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations[J]. *Pediatrics*, 2008, 122(2): 398-417.
- [23] Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat[J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(8): 752-757.
- [24] Viraraghavan VR, Seth A, Aneja S, et al. Effect of high dose vitamin d supplementation on vitamin d nutrition status of pre-pubertal children on anti-epileptic drugs-A randomized controlled trial[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2019, 29: 36-40.
- [25] Zakharova I, Klimov L, Kuryaninova V, et al. Vitamin D insufficiency in overweight and obese children and adolescents [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 103.
- [26] Vranic L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D deficiency: consequence or cause of obesity[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(9): 541.
- [27] Arabi A, El Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6(10): 550-561.
- [28] Taylor SN. Vitamin D in toddlers, preschool children, and adolescents[J]. *Ann Nutr Metab*, 2020, 76 Suppl 2: 30-41.
- [29] Lewis RD, Laing EM. Conflicting reports on vitamin D supplementation: Evidence from randomized controlled trials[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 410: 11-18.
- [30] Moon RJ, Davies JH, Cooper C, et al. Vitamin D, and maternal and child health[J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 106(1): 30-46.
- [31] 雷艳红. 佝偻病性手足搐搦症的病因及预防[J]. *中国保健营养*, 2012, 22(10): 1373.
- [32] Denova-Gutiérrez E, Muñoz-Aguirre P, López D, et al. Low serum vitamin D concentrations are associated with insulin resistance in mexican children and adolescents[J]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 2109.
- [33] Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56(6): 692-701.
- [34] Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic[J]? *Am J Clin Nutr*, 2016, 103(4): 1033-1044.
- [35] Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D supplementation guidelines[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 175: 125-135.
- [36] Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets[J]. *Horm Res Paediatr*, 2016, 85(2): 83-106.
- [37] Saggese G, Vierucci F, Prodham F, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians[J]. *Ital J Pediatr*, 2018, 44(1): 51.
- [38] Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U. S. Preventive Services Task Force[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(12): 827-838.
- [39] Nalbantoğlu Ö, Acar S, Arslan G, et al. Investigating the efficiency of vitamin D administration with buccal spray in the treatment of vitamin D deficiency in children and adolescents [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2021, 13(4): 426-432.
- [40] Grammatikopoulou MG, Gkiouras K, Nigdelis MP, et al. Efficacy of vitamin D₃ buccal spray supplementation compared to other delivery methods: A systematic review of superiority randomized controlled trials[J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 691.
- [41] Hollis BW, Wagner CL, Howard CR, et al. Maternal versus infant vitamin D supplementation during lactation: A randomized controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(4): 625-634.
- [42] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930.
- [43] Boonchaya-anant P, Holick MF, Apovian CM. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and metabolic health status in extremely obese individuals[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(12): 2539-2543.
- [44] Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2021, 97(3): 273-279.
- [45] Wacker M, Holick MF. Sunlight and vitamin D: A global perspective for health[J]. *Dermatoendocrinol*, 2013, 5(1): 51-108.