

维生素 D 与成年人骨骼健康应用指南(2014 年标准版)

中国老年学学会骨质疏松委员会维生素 D 学科组专家委员会

廖祥鹏^{1*} 张增利² 张红红³ 朱汉民⁴ 周建烈⁵ 黄琪仁⁶ 汪之珩⁷ 王亮⁸ 刘忠厚⁹

1. 南京医科大学附属无锡妇幼保健院 江苏无锡 214002
2. 苏州大学公共卫生学院 江苏苏州 215123
3. 解放军总医院 北京 100853
4. 复旦大学附属华东医院 上海 200040
5. 《今日维生素 D》网站 上海 200234
6. 上海交通大学附属第六人民医院 上海 200233
7. 南京医科大学公共卫生学院 南京 211166
8. 解放军总参谋部总医院 北京 100091
9. 中国老年学学会骨质疏松委员会 北京 100102

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 09-1011-20

摘要: 维生素 D 对人体健康产生广泛作用, 维生素 D 缺乏症(Vitamin D deficiency)可能会导致骨质疏松症进展、跌倒和骨折; 同时, 在西方国家出现了不一致维生素 D 标准和实践方案。鉴于此, 中国老年学学会骨质疏松委员会相关专业人员, 制定了《维生素 D 与成年人骨骼健康应用指南》。该《指南》分为《简化版》和《标准版》, 主要证据来源于 2013 年英国骨质疏松学会指南、2011 年美国健康研究院报告, 以及国内文献。该指南适用于成年人骨骼疾病, 或有骨病风险患者的维生素 D 缺乏症管理。需说明, 该指南不针对儿童期、妊娠期、以及患有严重或终末期慢性肾脏病(4~5 期)的人群。该指南《标准版》在本刊已发表《简化版》的基础上进一步详述, 相关内容包括中国成年人群维生素 D 阈值设定、维生素 D 状况评价、25OHD 测量值解释、维生素 D 缺乏症治疗和监测的详细计划、预防战略等。

关键词: 维生素 D; 成年; 中国人; 骨骼; 指南

Application Guideline for Vitamin D and Bone Health in Adult Chinese(2014 Standard Edition) Vitamin D Working Group of Osteoporosis Committee of China Gerontological Society

LIAO Xiangpeng¹, ZHANG Zengli², ZHANG Honghong³, ZHU Hanmin⁴, ZHOU Jianlie⁵, HUANG Qiren⁶, WANG Zhixue⁷, WANG Liang⁸, LIU Zhonghou⁹ 1. Wuxi Maternity and Child Health Care Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214002, China

2. School of Public Health, Suzhou University, Suzhou 215123, China
3. General Hospital of PLA, Beijing 100853, China
4. East China Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China
5. "Vitamin D Today" Website, Shanghai 200234, China
6. The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
7. School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China
8. General Hospital of General Staff of PLA, Beijing 100091, China
9. Osteoporosis Committee of China Gerontological Society, Beijing 100102, China

Corresponding author: LIAO Xiangpeng, Email: lxp4848@aliyun.com

Abstract: Vitamin D may contribute to widespread effects in human health, and vitamin D deficiency may lead to the development of osteoporosis, and to falls and fractures; meanwhile, there have been some conflicting guidelines and inconsistent practices about vitamin D in the West. Given these conditions, some specialists from Osteoporosis Committee of China Gerontological Society

* 通讯作者: 廖祥鹏, Email: lxp4848@aliyun.com

develop this practical application guideline for vitamin D and bone health in adult Chinese. This guideline includes "Starter Edition" and "Standard Edition", and the evidence of this guideline mainly comes from the guideline of National Osteoporosis Society in the UK (2013), the report of Institute of Medicine in the United States (2011), supported by some domestic literatures. This guideline addresses the management of vitamin D deficiency in adult patients with, or at risk of developing, bone disease. It should be noted that the management of vitamin D deficiency in childhood, in pregnancy or in patients with severe or end-stage chronic kidney disease (CKD Stages 4 – 5) is beyond the topic of this guideline. Based on the published "Starter Edition" in this journal, this "Standard Edition" goes further; and the contents of this guideline includes the setting up of vitamin D thresholds for adult Chinese, assessment of vitamin D status, interpretation of 25OHD measurement, detailed plan of vitamin D treatment and monitoring, and prevention strategy for vitamin D deficiency.

Key words: Vitamin D; Adult; Chinese; Bone; Guideline

目 录

中英文摘要	1011
第 1 章 前言	1013
第 2 章 术语和缩写	1013
转换系数	1013
第 3 章 主要建议	1013
第 4 章 维生素 D 在骨骼健康中的作用	1014
维生素 D 和甲状旁腺激素	1014
维生素 D 和骨密度	1015
维生素 D、跌倒和骨折	1015
中国成年人群的维生素 D 状况分析	1015
中国成人维生素 D 参考值的建议	1017
小结	1018
第 5 章 应该如何评估维生素 D 状态	1018
介绍	1018
维生素 D 生化状态评估	1019
第 6 章 谁应该检测维生素 D 缺乏	1020
维生素 D 治疗可能改善病情或特殊治疗之前 需矫正维生素 D 缺乏的骨病患者	1020
患者具有肌肉骨骼症状,可能归因于维生素 D 缺乏	1021
具有维生素 D 缺乏症高风险的无症状个体	1021
无症状健康个体	1021
第 7 章 谁将得到治疗	1021
第 8 章 如何治疗维生素 D 缺乏症	1021
基本原则和目的	1021
维生素 D ₃ 还是维生素 D ₂	1021
口服或肌肉注射给药	1021
固定或滴定给药方法	1022
较低每日剂量 还是较高间歇剂量	1022
钙剂补充	1022
举例方案	1022
第 9 章 监测	1023
替代疗法中 25OHD 状况改善的评估	1023
第 10 章 维生素 D 中毒	1023
高钙血症	1024
高钙尿症和肾结石	1024
第 11 章 维生素 D 缺乏症预防	1024

维生素 D 来源 1024
 从日光中获得维生素 D 1024
 健康个体维生素 D 的日常添加补充 1024
 维生素 D 缺乏症高危人群补充建议 1025
 参考文献 1025
 附录 1: 维生素 D 缺乏症治疗指南 1028
 附录 2: 不同组织推荐的维生素 D 需要量 1029
 附录 3: 维生素 D 与成年人骨骼健康临床决策示意图 1030

1 前言

人们对维生素 D 的重要性产生了越来越大的兴趣。维生素 D 不仅在维护骨骼健康中起作用,而且在非骨骼疾病中起潜在作用,如自体免疫疾病、癌症、心理健康问题和心血管疾病等。虽然目前还没有对维生素 D 缺乏症(Vitamin D deficiency)的标准达成共识,但维生素 D 缺乏症在中国很常见,特别是在老年人中。由于意识到维生素 D 缺乏可能会使骨质疏松症进展、跌倒和骨折,导致检测血清 25-羟维生素 D(25OHD)的需求日益增加;同时,由于缺乏 25OHD 检查的适应症、结果解释、以及维生素 D 缺乏症治疗的全国性指南,导致了医生和病人产生了混淆观点,并且,国外也出现了一些不同标准和实践方案。鉴于此,中国老年学学会骨质疏松委员会组织相关人员制定了《维生素 D 与成年人骨骼健康应用指南》。该指南适用于成年人骨骼疾病,或有骨病风险患者的维生素 D 缺乏症管理,但不针对儿童期、妊娠期、以及患有严重或终末期慢性肾脏病(4~5 期)的人群。

该指南由国内相关领域的专家共同合作完成。主要证据来源于美国医学研究院(Institute of Medicine, Washington, DC, USA)报告、内分泌学会(Endocrine Society, Washington, D. C., USA)指南、英国骨质疏松学会(National Osteoporosis Society, Bath, England)指南,以及国内相关文献。本学会得到英国骨质疏松学会的许可,参考英国指南制定中国人群维生素 D 相关指导意见。需特别强调:在没有确凿证据,特别是国内相关研究还亟须深入的情况下,专家们借鉴国外资料,并基于个人观点和经验而达成共识。可以预料,随着更多研究的深入,本指南将在未来重新审定。同时,该临床指南旨在指导成年人骨骼健康管理,而不是为了影响公共卫生政策。关于中国营养学会 2013 版《中国居民膳食营养素参考摄入量(DRIs)》,已经颁布。本指南同时也附录了相关组织的维生素 D 膳食营养参考值。

2 术语和缩写

英文	缩写	中文
Vitamin D	Calciferol (either D ₂ or D ₃)	维生素 D/骨化醇 (D ₂ 或 D ₃)
Vitamin D ₃	Cholecalciferol	维生素 D ₃
Vitamin D ₂	Ergocalciferol	维生素 D ₂
25-hydroxy vitamin D	25OHD	25-羟维生素 D
1,25-dihydroxy vitamin D	Calcidiol	骨化二醇
	Calcifediol	骨化二醇
	1,25(OH) ₂ D	1,25-双羟维生素 D
Chronic kidney disease	Calcitriol	骨化三醇
	CKD	慢性肾脏病
	Parathyroid hormone	PTH
Bone mineral density	BMD	骨密度
randomised controlled trial	RCT	随机对照试验
Vitamin D binding protein	VDBP	维生素 D 结合蛋白
High-performance liquid chromatography	HPLC	高效液相色谱法
Mass spectrometry	MS	质谱
	Tandem MS	串联质谱
3-epi-25(OH) D	C ₃ epimer	C ₃ 差向异构体
Dietary reference intakes	DRI	膳食参考摄入量
Estimated average requirement	EAR	平均需要量
Recommended nutrient intake	RNI	推荐摄入量
Adequate intakes	AI	宜摄入量
Tolerable upper intake level	UL	可耐受最高摄入量

转换系数

$$10 \mu\text{g}(\text{微克}) \text{ 维生素 D} = 400 \text{ IU 维生素 D}$$

$$2.5 \text{ nmol/L 血清 25OHD} = 1 \text{ ng/mL 血清 25OHD}$$

3 主要建议

1. 建议中国健康执业人员与美国医学研究院、英国骨质疏松学会和澳大利亚骨矿学会等同道持相同观点:①血清 25OHD < 30 nmol/L (2.5 nmol/L = 1 ng/mL),为维生素 D 缺乏(Vitamin D deficiency);②血清 25OHD 30~49.9 nmol/L,在一些人群中为维生素 D 不足(Vitamin D inadequacy or

insufficiency); ③血清 25OHD ≥ 50 nmol/L, 在几乎所有人群中为维生素 D 充足。需说明: 由于在临床中对于普通个体的维生素 D 实际需求并不清楚, 为了保证个体的维生素 D 状况足够或潜在益处, 医生也可建议使个体的维生素 D 达“适宜”状态, 血清 25OHD 可能需 50 ~ 75 nmol/L 或更高。

2. 检测血清 25OHD 是评价维生素 D 状态的最好方法。当有临床证据怀疑患者有维生素 D 缺乏症时, 就应该进行 25OHD 检测。血钙、甲状旁腺素和碱性磷酸酶异常时, 通常在维生素 D 缺乏症的后期才表现出来。

3. 推荐进行血清 25OHD 检测的对象: ①通过维生素 D 治疗可能改善病情的骨病患者; ②在特殊治疗之前, 需矫正维生素 D 缺乏的骨病患者; ③由于维生素 D 缺乏导致肌肉骨骼症状的患者。

4. 骨质疏松症或脆性骨折患者, 可能在同时补充维生素 D 和口服抗骨吸收药物治疗, 对其进行常规维生素 D 检测可能没有必要。

5. 根据血清 25OHD 值, 结合临床高危因素, 决定个体是否需维生素 D 治疗。口服维生素 D₃ 是维生素 D 缺乏症的首选治疗方法。

6. 维生素 D 缺乏症治疗, 应该根据患者特征、病情状况, 同时结合维生素 D 制剂和剂型、维生素 D 检测、以及季节等因素, 综合考虑治疗方案。

7. 当需要快速矫正维生素 D 缺乏, 如患者有疾病症状、或准备开始高效抗吸收药物治疗(唑来膦酸 Zoledronate 或狄诺塞麦 Denosumab) 推荐的治疗方案是在固定负荷剂量的基础上, 随后规则维持治疗。①负荷量方案: 维生素 D 总量 300,000 IU; 可以每周分开给予, 或在 6 ~ 10 周内每日给予。②维持治疗方案: 维生素 D 剂量 800 ~ 2000 IU / 日(偶尔可达到 4000 IU / 日); 每天给予, 或较高剂量间歇给予。

8. 当维生素 D 缺乏的矫正非紧迫时, 或当补充维生素 D 同时口服抗骨吸收药物, 或许可以进行维持治疗方案, 而无需使用负荷剂量。

9. 维生素 D 负荷量补足后 1 个月, 或开始维生素 D 补充后, 原发性甲状旁腺功能亢进症显露, 此时需检测校正血清钙。

10. 一般不需常规监测血清 25OHD, 但某些情况需进行维生素 D 检测, 包括患者有维生素 D 缺乏症状、吸收不良、怀疑用药效果不佳等。

11. 皮肤日光曝露是人类天然预备的最有效维生素 D 来源; 日光照射皮肤合成维生素 D 量受多因

素影响, 如曝露时间、曝露时间长短和面积、季节、纬度、年龄、性别、皮肤颜色等。

12. 如果个体很少曝露日光, 应该从食物和添加剂中获得足量维生素 D, 进行维生素 D 添加补充。65 岁及以上老年人的维生素 D 推荐摄入量为 600 IU / 日; 维生素 D 缺乏症高危人群可能需更高剂量。

4 维生素 D 在骨骼健康中的作用

维生素 D 对肌肉骨骼健康至关重要, 因为它促进肠道钙磷吸收, 并在肌肉功能中起重要作用^[1-3]。维生素 D 缺乏症的主要表现在成人软骨病, 在儿童为佝偻病; 不严重的维生素 D 缺乏症称为维生素 D 不足, 可能会导致中老年继发性甲状旁腺功能亢进症、骨质流失、肌肉无力、跌倒和脆性骨折^[4-8]。

维生素 D 和甲状旁腺激素

目前评估维生素 D 状态的最佳方法为检测血清 25OHD^[9]。由于血清 25OHD 与甲状旁腺激素 (PTH) 之间呈负相关关系, 血清 25OHD 低于阈值时导致甲状旁腺激素高于正常范围, 此阈值作为定义维生素 D 不足的生化标准^[9, 10]。然而, 血清 25OHD 和 PTH 之间的负相关关系可能受一些因素影响, 包括年龄、钙摄入量、体力活动、肾功能、种族、镁状态和维生素 D 结合蛋白等^[9, 11-15]。此外, 使用不同试剂检测 25OHD 和 PTH, 也可能影响 25OHD 的阈值浓度; 在此阈值显示时, 也可发生继发性甲状旁腺功能亢进^[9, 16]。因此, 目前关于维生素 D 缺乏和不足的生化标准还没有明确的共识。

荷兰学者 Lips 分类维生素 D 不足为轻度不足 (25OHD 25 ~ 50 nmol/L)、中度不足 (12.5 ~ 25 nmol/L) 和重度不足 (< 12.5 nmol/L), 此时, PTH 分别增加大约为 < 15%、15%、30% 和 > 30%。相比之下, 北美研究提示, 最佳血清 25OHD 浓度可能需高达 80 ~ 100 nmol/L^[17]。一些组织和机构也认为, 维生素 D 不足时, 25OHD < 75 nmol/L, 包括北美内分泌学会 (Endocrine Society, Washington, D. C., USA)^[3]、国际骨质疏松基金会 (International Osteoporosis Foundation, Nyon, Switzerland)^[18]、美国骨质疏松症基金会 (National Osteoporosis Foundation, Washington, D. C., USA)^[19]、加拿大骨质疏松委员会 (Osteoporosis Canada)^[20] 等。

美国医学研究院调查了维生素 D 状况与骨骼

健康间的关系,提出了《钙和维生素D的膳食参考摄入量》报告^[21]。该报告使用证据来源于由美国卫生保健研究和质量机构(AHRQ)委托渥太华大学^[22]和塔夫茨大学循证实践中心^[23]完成的两个文献系统评估。其研究探讨血清25OHD和骨骼健康相关指标间关系,包括PTH、钙吸收、钙平衡、骨矿物密度(BMD)、骨折风险和佝偻病/骨软化等,以及维生素D状态和生理表现之间的关系,包括跌倒等。

根据相关结果,美国医学研究院强调:在不同的血清25OHD浓度阈值,PTH可达到一个平台,而此25OHD阈值变化范围从 < 30 nmol/L到 $100 \sim 125$ nmol/L;同时也指出:对于大多数人,血清25OHD浓度介于 $30 \sim 49.9$ nmol/L时,可以有足够的钙吸收。

维生素D和骨密度

AHRQ渥太华组发现充足证据支持血清25OHD与BMD变化有关。血清25OHD低于一定水平时,髌部骨质流失增加,但此血清25OHD浓度变化范围可达到 $30 \sim 80$ nmol/L。然而,美国医学研究院指出:这些观察性研究可能受一些因素影响,包括年龄、膳食钙摄入、生理活动和其他因素等等。AHRQ渥太华组认为佝偻病患者血清25OHD浓度几乎都低于 27.5 nmol/L,但其大多数研究分析来源于膳食钙摄入较低的发展中国家。美国医学研究院强调:除非血清25OHD < 30 nmol/L,不会发生临床表现明显的软骨病。AHRQ塔夫茨组根据他们的随机对照试验(RCTs)得出结论:有很好证据支持维生素D和钙剂联合补充可以适度(modest)增加BMD,但还不清楚维生素D单独补充是否有益于BMD。

维生素D、跌倒和骨折

根据随机对照试验分析和观察研究,AHRQ渥太华组报道血清25OHD与跌倒或其他生理表现间关系具有不一致性,但整体评价认为二者间还是具有相关性。塔夫茨组进行的一项荟萃分析发现,没有证据表明维生素D治疗可以减少或预防老年人跌倒。这与Bischoff-Ferrari^[24]以前报道荟萃分析结论不一致,美国医学研究院对此局限性也进行讨论^[21,25]。美国医学研究院的最后结论认为:观察研究数据支持个体维生素D状况与生理表现间存在联系;随机对照研究提示维生素D补充超过 800 IU/日,无论是在补钙或没有补钙情况下,都可能对生理表现有益。

关于补充维生素D对骨折效果的随机对照试

验,荟萃分析表明:钙和维生素D的联合补充,可适度降低髌关节和其它非脊椎骨折的风险,但维生素D单独补充没有此效果^[26,27]。AHRQ塔夫茨组结论认为,维生素D和钙剂联合补充,可以降低群居机构老年人的骨折风险;但对社区居住的老年人,其效果不一致。

关于维生素D补充对跌倒和骨折效果的随机对照试验,其解释难点在于这些研究的不一致性,涉及到伴随的补钙、维生素D剂型、剂量、给药途径和基础水平,以及研究人群等^[2]。而且,在多数补充维生素D的大型随机对照试验中,往往只测量了部分受试者的血清25OHD,并采用了不同的检测试剂,这些因素导致难以确定有益于预防跌倒和骨折的合适维生素D水平^[28]。

中国成年人群的维生素D状况分析

中国是一个幅员辽阔的多民族国家,近年来对维生素D状况逐渐关注,有不同地区和人群的维生素D状况报道(见表1、图1和图2),结果显示很大差异。可以发现,中国人群中维生素D缺乏症普遍存在,即使在日光充沛的南方地区也是如此;同时,老年人和孕妇是维生素D缺乏症高危人群。如果采用 $25\text{OHD} < 50$ nmol/L (20 ng/mL)定义维生素D缺乏症,多数地区报道维生素D缺乏症发生率高于 60% ;如果采用 $25\text{OHD} < 75$ nmol/L (30 ng/mL)定义维生素D缺乏症,则多数地区报道维生素D缺乏症发生率高于 90% 。

血清维生素D的状态受年龄、性别、遗传和种族、肤色、地域、季节、饮食营养、文化背景、生活方式和疾病状况等影响^[1,21,29-31],但与整体人群的健康水平应大致相同。国内朱汉民等^[32]用近似正态分布,在秋冬季节对上海就诊人群进行研究,认为选择 $37.5 \sim 50$ nmol/L ($15 \sim 20$ ng/mL)作为是否存在维生素D不足的判断指标是适宜的,同时,也认为维生素D“适宜”状态测定值宜采用 $50 \sim 75$ nmol/L。

关于中国人维生素D与PTH间变化关系的报道,文献结果不一致。一些研究显示25OHD引起PTH达到平台的拐点出现在 $16 \sim 20$ ng/mL^[33]、 $9.8 \sim 15.6$ ng/mL^[34]和 30 ng/mL^[35]。但是在北京和香港两地的一项关于育龄非妊娠女性研究中^[36],发现维生素D缺乏(定义为 $25\text{OHD} < 25$ nmol/L)在北京比香港明显(分别为 40% 、 18%),PTH增高症在北京也比香港明显(分别为 24% 、 2%);但是,没有发现25OHD阈值时PTH平台效应,二者线性负相关。

表 1 中国部分地区成年人维生素 D 数据
Table 1 Vitamin D data of adult Chinese from different areas

文献时间(年)	来源	研究对象	地点	纬度	样本量(例)	年龄(岁)均数或范围	25OHD 均值 (ng/mL)	发生率(%) (<20 ng/mL)	发生率(%) (<30 ng/mL)	调查时间	方法*
2010	张萌萌 ^[37]	中老年	长春	44°	791	35~79	18.2±14.9	未提供	未提供	未提供	未提供
2013	裴育 ^[38]	男性(体检)	北京	40°	2792	63±19	20.0±8.7	58.7	88.04	春季	CLIA
2009	Ling Lu ^[39]	成人(城市农村抽样)	北京,上海	40°, 31°	3262	50~70	16.16(几何均数)	69.2	93.6	4~6月	RIA
2010	朱汉民 ^[32]	成人(体检)	上海	31°	2607	60±10	17.9±10.0	59.1	97.7	秋冬	CLIA
2013	石阶瑶 ^[40]	成人和儿童(社区、养老院和住院者抽样)	苏州	31°	301	7~96	未提供	99.3	未提供	3~6月	ELISA
1995	周学瀛 ^[41]	成人(抽样)	拉萨	30°	54	18~50	27.6±14.1	未提供	未提供	夏季	RIA
2011	张巧 ^[42]	成人(抽样)	贵阳	27°	1494	20~79	20.4±9.0	52.3	84.6	11~2月	RIA
2012	王国荣 ^[43]	成人(抽样)	福建畲族	24°	634	50±16	15.7±8.9	74.4	92	10~12月	CLIA
2013	钱云峰 ^[44]	成人(体检)	广州	23°	60	18~44	29.9±8.1	5	53.3	5~8月	CLIA
2010	周波 ^[45]	老年(抽样)	沈阳	42°	306	66	14.1	86	97.7	春秋	RIA, ELISA
2012	孟萍 ^[34]	老年男性(体检)	北京	40°	564	74±9	14.5±5.7	80	98.4		CLIA
2009	王翠侠 ^[46]	老年女性(抽样)	北京	40°	399	69±6	14.4±5.7	62.4	98.2	5~7月	CLIA
2013	王倩杰 ^[47]	老年(抽样)	新疆	37°~45°	1729	67	8.6±4.5	97.8	未提供	8~10月	ELISA
			(汉族)		834	67±6	8.8±5.3				
			(维族)		895	67±10	8.5±3.7				
2010	孟萍 ^[48]	老年患者(住院)	重庆	30°	342	74±8	14.6±8.0	82.8	93.3	全年	ELISA
2013	彭岳文 ^[49]	老年患者(门诊)	岳阳	29°	269	50~88	14.9±7.1	69.2	93.7	冬春	CLIA
2007	Wat, WZ ^[35]	社区老年(抽样)	香港	22°	382	70±9	28.3±10.8	22.5	62.8	全年	RIA
2012	王晓燕 ^[50]	孕妇(抽样)	西安	34°	182	24~38	15.4±6.9	88.5	97	全年	ELISA
2013	廖祥鹏 ^[51]	孕妇(体检)	无锡	32°	5823	18~35	15.0±6.2 (中位数: 13.6)	78.7	99.1	全年	ELISA
2012	Tao, M. ^[52]	孕妇(体检)	上海	31°	1695	28±4	17.6±11.4	69	91	6~7月	CLIA
2010	Wang J. ^[53]	孕妇(分娩时)	成都	31°	77	未提供	16.0±7.9	57.1 (<15 ng/mL)	97.4 (<32 ng/mL)	9月	ELISA
2013	Xiang, F ^[54]	孕妇(体检)	贵阳	27°	311	-	14.7±6.8	83.6	96.1	全年	LC-MS
2012	周晶 ^[55]	孕妇(体检, 73%规则服用维生素D)	广州	23°	2960	未提供	27.0±8.0	18.9	48.6	全年	未提供
2008	Woo, Jean ^[36]	育龄非妊娠女性(抽样)	香港, 北京	22°, 40°	441	20~35	12.8 (香港 13.6, 北京 11.6)	未提供	未提供	春季	RIA

* CLIA: 化学发光法; RIA: 放射免疫法; LC-MS: 液相色谱法-质谱串联法; ELISA: 酶联免疫吸附法

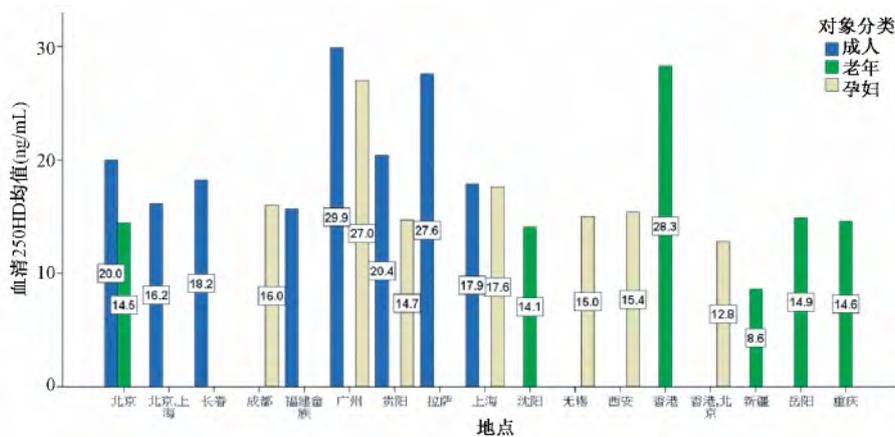


图 1 中国不同地区和人群血清 25OHD 平均值分布(数据来源于表 1)

Fig. 1 Distributions of serum 25OHD means in adult Chinese by areas and peoples (Data from Table 1)

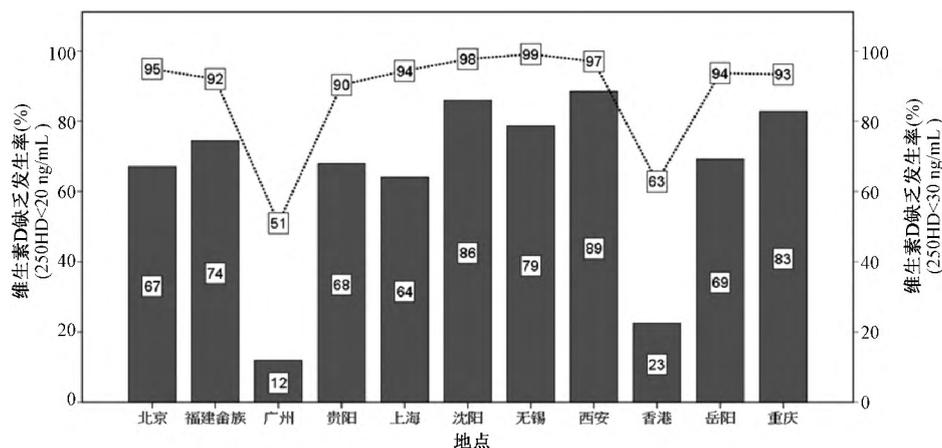


图2 中国不同地区成年人维生素D缺乏症发生率(%) (数据来源于表1)

Fig. 2 Incidences of vitamin D deficiency in adult Chinese by areas (Percentages) (Data from Table 1)

(柱状图中数值为25OHD均值 < 20 ng/mL的发生率, 线图中数值为25OHD均值 < 30 ng/mL的发生率)

中国成人维生素D参考值的建议

针对中国成人骨骼健康, 推荐维生素D参考值采用美国健康研究院^[21]、英国骨质疏松学会^[56]和澳大利亚骨质疏松学会(Osteoporosis Australia)^[57]的标准, 即25OHD \geq 50 nmol/L, 可以认为维生素D足够; 同时, 维生素D“适宜”状态测定值可能需50~75 nmol/L或更高。相关依据如下:

(1) 目前国内多数文献提示中国成年人的25OHD < 50 nmol/L; 即使在纬度较低和日光照射较为充足的地区, 许多人群仍然25OHD < 50 nmol/L。一些大样本研究显示人群中25OHD \geq 75 nmol/L者不足5%。我国是一个幅员辽阔的多民族国家, 显然, 若将维生素D不足定值(Threshold, 或Cut-point)设定为25OHD < 75 nmol/L (30 ng/mL) (北美内分泌学会等推荐), 不符合当前我国的实际状况, 并可影响相关卫生政策。

(2) 美国健康研究院的结论认为^[21]: 当个体血清25OHD水平在50 nmol/L时, 可达到97.5%人群骨骼健康所需维生素D水平; 如果个体血清25OHD \geq 50 nmol/L, 可以认为维生素D足够。此结论主要依据白种人骨骼健康研究数据。但是, 即使在北美地区不同种族人群维生素D水平的比较研究中, 也发现白人维生素D水平高于其它人种^[58]。这提示不同种族间维生素D水平在本质上可能存在着生理上差异, 不宜将中国人的维生素D不足的定值设定为高于白人参考值。

(3) 现有研究显示: 相对于白人, 即使中国人维生素D水平和BMD相对较低, 但是, 中国人的骨折发生率低于白人, 这说明不同人种间, 维生素D对

骨骼影响和代谢途径可能不同^[59-61]。在不同人种的比较研究中, 也发现黑人在不同人种中维生素D水平最低, 白人维生素D水平最高, 但是, 黑人的BMD却在不同人种中处于平均最高水平^[59]。类似现象还发现在不同种族间维生素D对心脏疾病产生不同的效果^[62-63]。

(4) 尽管国际骨质疏松基金会^[18]、美国骨质疏松基金会^[19]和北美内分泌学会^[64]认为: 为了达到维生素D的骨骼和非骨骼效应益处, 需满足25OHD \geq 75 nmol/L, 此观点有现有证据支持, 并将被进行中的研究结果而不断证明。但是, 美国健康研究院认为此结论目前还缺乏令人信服的证据支持^[65], 同时, 目前英国骨质疏松学会^[66]和澳大利亚骨质疏松学会^[57]等也不接受此标准。

(5) 国内北京^[38]、上海^[32, 33]、贵阳^[42]等地区大样本研究显示, 选择25OHD在50 nmol/L左右作为是否存在维生素D不足的判断指标是适宜的。

(6) 由于维生素D水平受多因素影响, 并可能存在25OHD的检测差异, 在推荐比美国健康研究院报告提出的维生素D补充剂量和25OHD浓度更高时, 也并不会产生毒性; 同时, 日光高曝露人群的旧石器时代模型提示, 我们祖先正常的25OHD浓度变化在大约20~70 ng/mL范围; 而且, 维生素D还存在许多非骨骼效应; 因此, 许多专家认可血清25OHD > 30 ng/mL (75 nmol/L) 才是合适的^[31, 64]。另一方面, 由于在临床中对于普通个体的维生素D实际需求并不清楚; 尽管根据美国健康研究院的观点(25OHD水平在50 nmol/L时, 可达到97.5%人群骨骼健康所需维生素D水平), 为了保证个体

的维生素 D 状况足够或潜在益处,医生也可建议使个体维持在血清 25OHD > 20 ng/mL 水平^[65]。综合上述因素,维生素 D “适宜”状态测定值可能需 50 ~ 75 nmol/L 或更高。

小结

根据 AHRQ 渥太华组和 AHRQ 塔夫茨组研究结果,美国医学研究院发布了维生素 D 曝露(通过测量血清 25OHD)与骨骼健康综合结果相互关系的示意图(图 3)。报告还提示:当个体血清 25OHD 水平在 40 nmol/L 时,可达到 50% 人群骨骼健康所需维生素 D 水平;当个体血清 25OHD 水平在 50 nmol/L 时,可达到 97.5% 人群骨骼健康所需维生素 D 水平。因此,结论认为:当血清 25OHD < 30 nmol/L 时,存在维生素 D 缺乏风险;当血清 25OHD 在 30 ~ 49.9 nmol/L 时,在部分人群可能存在潜在维生素 D 不足的风险。虽然血清 25OHD 在 30 ~ 49.9 nmol/L 时,被称为“维生素 D 不足”,这可能会导致误解,因为有 50% 的人群血清 25OHD 在这个范围内时,仍然可以有足够的维生素 D 状态。美国医学研究院还提出:当个体血清 25OHD ≥ 50 nmol/L,实际上已满足维生素 D 骨骼健康需求。

内分泌学会指南^[3]定义维生素 D 缺乏症为血清 25OHD < 50 nmol/L;同时主张 25OHD 浓度应超

过 75 nmol/L,以便最大限度地发挥维生素 D 对钙、骨骼和肌肉代谢的作用。关于骨骼健康相关的维生素 D 临界值,建议中国人维生素 D 参考值与美国医学研究院、英国骨质疏松学会、澳大利亚骨质疏松学会和骨矿学会等观点相一致:

1. 血清 25OHD < 30 nmol/L 维生素 D 缺乏。
2. 血清 25OHD 30 ~ 49.9 nmol/L,在人群中为维生素 D 不足。
3. 血清 25OHD ≥ 50 nmol/L 在几乎所有人群中为维生素 D 足够。
4. 由于在临床中对于普通个体的维生素 D 实际需求并不清楚,为了保证个体的维生素 D 状况足够或潜在益处,医生也可建议使个体的维生素 D 达“适宜”状态,血清 25OHD 可能需 50 ~ 75 nmol/L 或更高。

5 应该如何评估维生素 D 状态

介绍

维生素 D 的代谢产物已证实超过 40 种^[67]。实际上,绝大多数的代谢产物在循环中的半衰期很短,因而很少引起注意。虽然前维生素 D 的半衰期接近 24 h^[68],但相对短于 25OHD 的半衰期(21 ~ 30 d)^[69,70];因此,测量 25OHD 是反映体内由日光和膳食来源的维生素 D 储备的较好指标。人体内最有

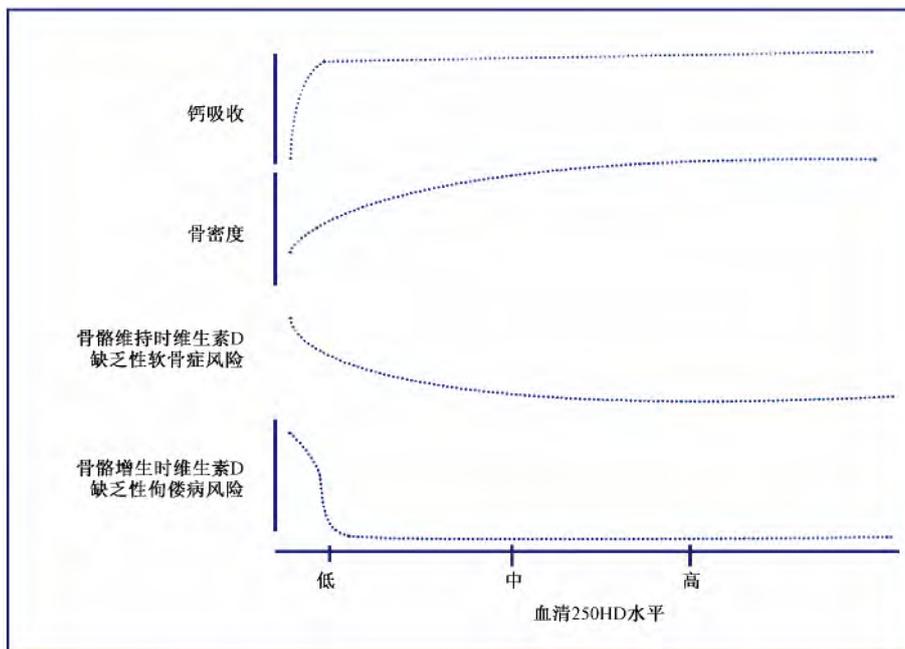


图 3 血清 25OHD 与骨骼健康综合结果相互关系(根据英国骨质疏松学会示意图改编^[56])

Fig. 3 The relationship between serum 25OHD and integrated bone health outcomes.
(Adapted from a schematic representation by National Osteoporosis Society in the UK.)

生理活性的维生素 D 循环代谢物是 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ，其半衰期为 4 ~ 15 h^[71-74]。25OHD 在循环中浓度为 nmol/L 级单位， $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 在循环中浓度为 pmol/L 级单位。

25OHD 合成依赖于肝脏中的 25-羟化酶，此步骤主要依赖于底物（维生素 D）浓度^[75,76]；25OHD 浓度因紫外线曝露而产生季节性变化。1 α -羟化酶主要在肾脏产生，但也可能存在于胎盘、骨骼、皮肤和肉芽肿组织（如结节病、结核），以及许多其他组织中^[77]。

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 需要 25OHD 作为底物，在肾脏中的产生速度受循环中血钙和 PTH 浓度的影响。鉴于这些原因，以及其半衰期短， $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 不是反映体内维生素 D 状况的较好指标；同时 25OHD 需减少约 10 nmol/L 时， $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 才会有显著降低^[78]。25OHD 缺乏引起血钙稳态改变时，PTH 检测可反映 25OHD 缺乏；但 PTH 变化受 25OHD 影响外，还有很多其他因素；同时，多因素可以导致甲状旁腺功能亢进症^[79]。维生素 D 体内代谢参考图 4。

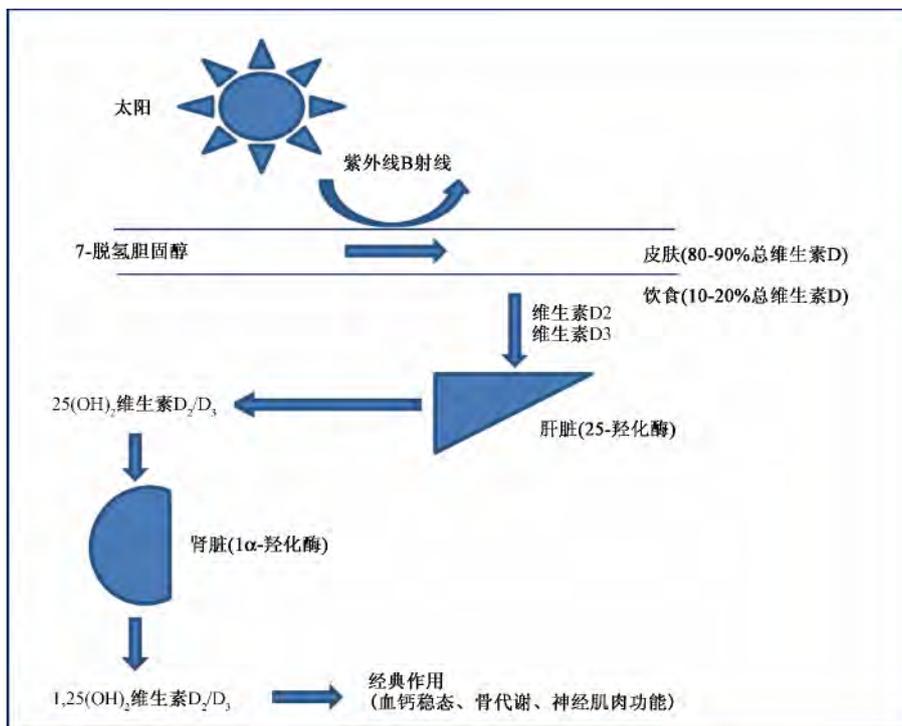


图 4 维生素 D 代谢(根据英国骨质疏松学会改编^[56])

Fig. 4 Metabolism of vitamin D (Adapted from a schematic representation by National Osteoporosis Society in the UK.)

维生素 D 生化状态评估

25OHD 测量时需要考虑下列因素：血浆中的维生素 D 结合蛋白 (VDBP)，以及与维生素 D 结合的白蛋白浓度。血液循环中的 25OHD (骨化二醇) 包含来源于植物膳食或真菌衍生的 25OHD₂，以及来源于日光和动物食品的 25OHD₃。对于多数人群，大部分 (80 ~ 90%) 循环中 25OHD 由日光紫外线照射皮肤中的脱氢胆固醇，经 25-羟化酶作用在肝脏中产生，其余 (10 ~ 20%) 25OHD 来自饮食。

循环中 25OHD 为 nmol/L 级单位，检测需采用特殊方法^[80]。以前 Nichols 公司曾采用维生素 D 结合蛋白竞争法来检测，后来一些公司如 DiaSorin 和 Roche 公司分别成功研发出了针对 25OHD、IDS 和 25OHD₃ 的抗体，而抗体检测的灵敏度、特异性和抗

干扰能力比竞争维生素 D 蛋白结合法更优越，此法亦易于整合到全自动免疫检测平台，使得 25OHD 检测能够全自动且高效，更适用于临床机构大样本量的检测。目前市场上各公司都采用了各有竞争力的维生素 D 检查方法，其检测机制也有所不同。由于 25OHD 亲脂特性、与维生素 D 结合蛋白 (VDBP) 和血清白蛋白的很强亲和力、维生素 D 多种代谢产物，以及 C3 异构体和其他抗体因素等的干扰等，25OHD 检测结果的准确性不尽相同。为了提高 25OHD 检测质量，国际上采用了维生素 D 外部质量评估计划 (Vitamin D External Quality Assessment Scheme, DEQAS, www.deqas.org)，该组织在全球开展第三方的分析评估。

评估 25OHD 的主要方法是免疫分析法，同时还

有高效液相色谱 (HPLC) 荧光法、串联质谱法 (Tandem MS)。

免疫法测量常兼自动化特点,并联合大型分析仪器操作,显示出良好功能并能够定期处理大量样品。它需进行校准和标准化,检测得出总 25OHD 值,不能定量分辨维生素 D₂ 和维生素 D₃。然而,免疫法不一定需要单独检测出血中全部的维生素 D₂,因为在大多数样品中,维生素 D₂ 检测值通常很低或测不出,除非患者接受维生素 D₂ 的治疗或添加剂。

串联质谱法能同时检测 25OHD₂ 和 25OHD₃,它比免疫法更敏感,但测量工作量更大,并需更多专业知识。即使串联质谱法采用半自动化样品处理,它每天检测的样本量仍显著少于自动免疫法。串联质谱检测可受代谢产物影响,例如受 25OHD 的 C₃ 异构体影响,它主要在婴儿和年幼儿童中合成,同时也可在成年人中检测发现^[81]。

尽管检测维生素 D 需考虑一些技术因素,但从临床角度,可简化考虑下列方面:

1. 检测血清 25OHD 是评价维生素 D 状态的最好方法。
2. 专业人员应该知道所使用维生素 D 检查方法的变异范围,能否检测出 25OHD₃、25OHD₂ 或 25OHD 异构体等。
3. 若需要检测出各种形式的 25OHD (D₂ 或 D₃

等) 这就意味着应该使用高效液相色谱法,甚至串联质谱法。免疫测量法无法分别报告不同形式的 25OHD 的数值。

4. 有些实验室当发现病人的校正血钙、PTH 和碱性磷酸酶异常时,不进行 25OHD 测量,然而,这些变化在维生素 D 缺乏症的后期才表现出来,同时,它们作为生化指标,在维生素 D 缺乏症的后期也不够敏感。因此,当有临床证据怀疑维生素 D 缺乏症时,就应该进行 25OHD 检测,而不必先进行其它替代检测。

6 谁应该检测维生素 D 缺乏

近年来国内要求维生素 D 检测的数量明显增加。尽管还不能肯定谁应该检测,以及低维生素 D 值是否与病人的临床表现或疾病相关,但维生素 D 检测已渐成为临床常开展项目。在某些学科,因为不清楚临床适应症而进行 25OHD 测量,造成检测需求量很大。本指南提出 25OHD 检查的合理认识和相关原则,这些原则包括:能客观认识到检查结果对临床管理起作用;能意识到维生素 D 缺乏症普遍存在,患者症状和 25OHD 浓度间关系具有差异性;知道如何解释相关检测发现。

可根据不同健康需要,将人群分为四类(见图 5),分别叙述维生素 D 检查的相关性。

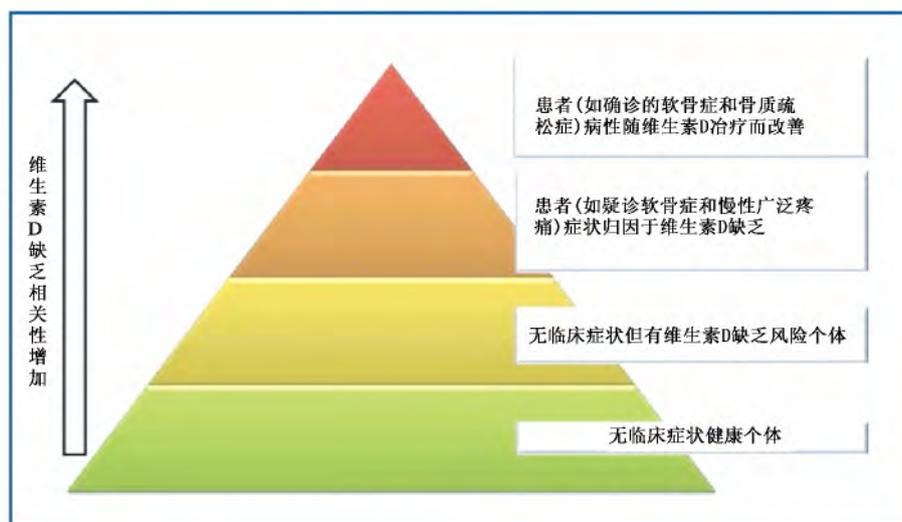


图 5 有助于临床思维和决策的人群分类示意图(根据英国骨质疏松学会改编^[56])

Fig. 5 Schematic representation that helps to define broad groups for clinical consideration and decision making.

(Adapted from a schematic representation by National Osteoporosis Society in the UK.)

维生素 D 治疗可能改善病情或特殊治疗之前,需矫正维生素 D 缺乏的骨病患者

此组病人主要包括软骨病和骨质疏松症患者。

软骨病患者常感觉到不同症状,包括骨骼关节和肌肉疼痛、痛觉过敏、肌肉无力和步态蹒跚。有很好证据支持矫正维生素 D 对软骨病十分必要,并也可能

有益于骨质疏松症。有些骨病在药物治疗之前,宜先矫正维生素 D 缺乏,例如 Paget 病用双膦酸盐治疗。

应用高效抗吸收药物(唑来膦酸 Zoledronate 或狄诺塞麦 Denosumab)开始治疗骨质疏松症之前,也需矫正维生素 D 缺乏症,以避免发生低钙血症。然而,对骨质疏松症或脆性骨折患者,已确定联合补充维生素 D 和口服抗骨吸收治疗,常规进行 25OHD 检测可能并非必要。

患者具有肌肉骨骼症状,可能归因于维生素 D 缺乏

维生素 D 缺乏症的症状常模糊不典型,同时,难以确定血清低 25OHD 水平、或其它生化标记物是否与症状具有因果关系(如营养不良或缺乏户外活动)。然而,如果怀疑患者症状由软骨病导致,或有慢性全身疼痛^[82, 83],此时,该患者的临床和实验评估中应该包括检测血清 25OHD。

具有维生素 D 缺乏症高风险的无症状个体

无症状个体中有许多因素导致 25OHD 水平较低,更可能有维生素 D 缺乏,相关人群包括:①所有孕妇和哺乳期妇女(尤其是青少年和年轻妇女);② 65 岁及以上老年人;③日光暴露不足或缺乏的人群,例如一些人群由于文化因素遮盖皮肤、足不出户、或长时间居于室内;④肤色较深人群。中国老年学学会骨质疏松委员会建议这些人群需较高的维生素 D 摄入量(见预防部分)。建议不要在这些人群中常规进行 25OHD 检测。

无症状健康个体

此人群筛查尚未开展,也将不能获得公认的筛查标准^[84]。尽管维生素 D 缺乏非常普遍,不推荐普遍筛查无症状人群。

7 谁将得到治疗

前一部分讨论了应进行维生素 D 缺乏症检测的对象,在进行 25OHD 检查的患者中,其结果处理如下:

1. 血清 25OHD < 30 nmol/L,建议治疗。

2. 血清 25OHD 30 ~ 49.9 nmol/L,具有下列高危因素者建议治疗:①脆性骨折、有骨质疏松病史或骨折高风险;②应用抗骨吸收药物治疗骨病;③具有症状疑为维生素 D 缺乏症所导致;④具有发生维生素 D 缺乏症的相关风险因素,如日光暴露不足、宗教或文化着装、黑皮肤,等等;⑤甲状旁腺素升高;⑥应用抗癫痫药物或口服糖皮质激素;⑦吸收不良相

关的情况。

3. 血清 25OHD \geq 50 nmol/L,说明维生素 D 在安全范围;并提出建议,通过日光曝露和饮食维持充足维生素 D 水平。

第 8 章 如何治疗维生素 D 缺乏症

基本原则和目的

维生素 D 缺乏症治疗,应该根据患者特征、病情状况,同时结合维生素 D 制剂和剂型、维生素 D 检测、以及季节等因素,综合考虑治疗方案。

在初级保健中,维生素 D 治疗实践应该是任何临床管理指南的核心;治疗方案必须被非专业的初级保健医生和患者所接受。为了使患者配合坚持治疗,要同时考虑治疗方案的复杂性,以及患者的个人宗教和文化信仰,例如:某些制剂中是否含有明胶,维生素 D 来源于动物或植物,以及制剂中是否含有过敏原等。

初级保健医生应清楚维生素 D 是否现成容易得到、价格适当、制剂配方质量可靠,以及监测所具备相关实验室服务。如果得到正确评估、生化检测 and 良好治疗依从性,维生素 D 缺乏症的治疗应该有效。

维生素 D 缺乏症骨病患者治疗的主要目的:①使用足够的剂量,以确保矫正维生素 D 缺乏(达到理想情况 25OHD \geq 50 nmol/L);②及时改善维生素 D 缺乏症的临床后果;③避免维生素 D 中毒。

维生素 D₃ 还是维生素 D₂

目前,在中国和美国有维生素 D₃ 和维生素 D₂ 不同制剂应用于临床,在欧洲,维生素 D₃ 较多应用于临床;同时,北美内分泌学会^[3]认为维生素 D₃ 和维生素 D₂ 都可产生较好效果。但有很多争论关于动物源性维生素 D₃ 和植物源性维生素 D₂ 的治疗优点。生化指标显示维生素 D₂ 似乎比维生素 D₃ 更快在组织中清除^[85-87],并且生物利用度较低^[88],特别是在间歇大剂量给药情况下^[89]。鉴于此争议,以及各种剂型应用情况不一致性,提供维生素 D₂ 和维生素 D₃ 的指南。

建议:基于目前医学共识以及 25OHD₂ 检测相关问题,推荐与国际骨质疏松基金会^[18]和英国骨质疏松学会^[56]观点一致,维生素 D₃ 作为首选制剂用于治疗维生素 D 缺乏。

口服或肌肉注射给药

虽然肌肉注射可以使维生素 D 全部附于体内,但使用前需考虑相关重要因素,包括其不可预知的

生物利用度^[90] 较慢达到饱和状况^[87], 以及较口服制剂麻烦。胃肠外的维生素 D 应用不作为首选的治疗指导, 主要是由于个体间吸收变异性显著不同。建议: 推荐口服维生素 D。

固定或滴定给药方法

滴定给药法 (titrated dosing strategy) 是通过给予低剂量的药物, 逐步达到所需的药物水平。25OHD 的浓度变化, 不仅受外部因素影响, 例如曝露日光和饮食, 而且受个体特征影响, 包括遗传因素^[91] 和身体组成成分^[92, 93]; 个体这些特点, 也可影响后续维生素 D 补充的药代动力学和药效^[94]。

滴定治疗法在减少毒性和改善饱和状态方面, 具有潜在益处, 能更精确达到饱和状况。但需考虑它增加费用, 并使医生治疗和病人依从性变得更为复杂。鉴于目前还没有研究来比较滴定治疗法与固定剂量治疗法的效果, 优先考虑更为简便的固定剂量治疗法。

建议: 推荐治疗方法为固定负荷剂量和维持治疗的方法。

较低每日剂量 还是较高间歇剂量

关于较低每日剂量和较高间歇剂量给药法的需要和益处, 还没有一致观点。在几个比较研究中, 其中一个发现在护理中心不太容易实施间歇给药法, 因而效果较差^[95]; 但不同给药方案得到持续实施时, 可以达到相同的生化效果^[96]。

较低每日剂量的证据主要基于药物治疗骨质疏松症的临床试验研究^[97], 然而, 这些患者中很少有严重维生素 D 缺乏, 并且, 高剂量的每日维生素 D 制剂并未应用于社区研究中。此外, 大多数研究都只专注于短期治疗, 而没有研究长期、高剂量、间歇疗法的风险和益处^[98]。国内相关研究还很缺乏。

治疗替代方案 (见附录 1) 包括长达数周高剂量维生素 D₃ (或 D₂) 的负荷量阶段, 然后转为维持阶段。维持阶段可根据患者的需要或愿望选择每日添加量补充, 或较不频繁的“补足”。还可能有一部分患者 (如胃肠功能紊乱) 无法维持足够的维生素 D 水平, 因此, 他们可能需在专科医师的指导下, 提供更为积极的替代或维持方案。

过去有观点认为: 单次大剂量维生素 D (300, 000IU 或更高剂量) 可能导致维生素 D 缺乏症的持续矫正, 并可避免依赖持续规则小剂量补充。此建议最初在佝偻病和软骨病的治疗中提出, 并在老年人维生素 D 缺乏症治疗中也被认为是一种可选的治疗方法, 然而, 最近建议提示间歇大剂量维生素 D

给药无效^[99], 实际上它还可能增加骨折风险^[100]。

在进一步研究缺乏的情况下, 不推荐使用这种单次负荷剂量方法, 相反, 我们推荐负荷剂量分次给予, 然后进入维持阶段。

建议: ①当需要快速矫正维生素 D 缺乏, 如患者有疾病症状、或准备开始高效抗吸收药物治疗 (唑来膦酸 Zoledronate 或狄诺塞麦 Denosumab), 推荐的治疗方案是在固定负荷剂量的基础上, 随后规则维持治疗; ②维生素 D 缺乏的矫正非紧迫时, 或当补充维生素 D 同时口服抗骨吸收药物, 或许可以进行维持治疗方案, 而无需使用负荷剂量。

钙剂补充

补钙剂量在 400 ~ 800 mg/日时, 其持续性^[101] 和效果较差^[102]。最近一项荟萃分析提示: 钙剂和维生素 D 的联合补充可以降低死亡率, 而维生素 D 单独补充没有发现此效果^[103]。

建议: ①为了保障骨骼健康, 需倡导摄入足量膳食钙, 并鼓励患者和医师使用“钙计算器” (如 <http://www.rheum.med.ed.ac.uk/calcium-calculator.php>); ②如发现骨质疏松症患者未能可靠或规则地摄入钙 (至少 700 mg/日), 推荐钙剂补充, 或钙剂和维生素 D 联合补充。

举例方案

关于维生素 D 缺乏症治疗, 不同组织推荐的治疗方案有所不同, 如北美内分泌学会^[3] 推荐成人维生素 D 缺乏症患者给予维生素 D₃ 或 D₂ 每周 50000 IU, 每周一次, 共 8 周 (6000 IU/日), 使其 25OHD 达到 30 ng/ml 以上水平, 然后进行 1500 ~ 2000 IU/日的维持治疗。

澳大利亚和新西兰骨矿盐学会、澳大利亚内分泌学会和澳大利亚骨质疏松学会共同推荐^[57] 维生素 D 3000 ~ 5000 IU/日 (75 ~ 125 μg) 治疗中重度维生素 D 缺乏至少 6 ~ 12 周, 治疗 3 个月左右进行 25OHD 浓度检测, 然后用较低剂量 1000 ~ 2000 IU/日持续治疗。可选择维生素 D 胶囊或液体制剂, 同时保证足量钙摄入。

当需要快速矫正维生素 D 缺乏, 如患者有疾病症状、或准备开始高效抗吸收药物治疗 (唑来膦酸 Zoledronate 或狄诺塞麦 Denosumab), 推荐的治疗方案是在固定负荷剂量的基础上, 随后规则维持治疗。推荐根据英国骨质疏松学会^[56], 采用下列举例方案:

1. 维生素 D 缺乏症的治疗负荷量可达到 300000 IU, 可以每周或每日分开给予。具体方案根

据当地维生素 D 制剂的可应用情况,举例方案如下:①50000 IU 胶囊,每周1次,连续共6周(300000 IU)。②20000 IU 胶囊,每周2次,连续共7周(280000 IU)。③800 IU 胶囊,每日5次,连续共10周(280 000 IU)。

2. 维持方案可以在负荷量补足后1个月开始给予。维持剂量为每日800~2000 IU(偶尔可达每日4000 IU);可以每日给予,或间隔给予较高剂量,但总维持量相同。

应该明白:①维生素 D 和食物一起服用,可以帮助吸收;②负荷量方案中的维生素 D 不应来源于钙/维生素 D 的组合,这可导致钙剂量过高。

下述给药方法已证明无效,或无效和中毒的风险增加,因此不推荐:①采用肌肉注射或口服维生素 D 的年储备给药方法。②使用活性维生素 D 制剂(骨化三醇和阿法骨化醇)。

9 监测

维生素 D 治疗可以显露未被诊断的原发性甲状旁腺功能亢进症^[104],临床医生应该对此产生认识。虽然上述给药方案不太可能导致中毒,但应认识到某些人群可能对中毒或不良反应的风险增加,应该对此进行监测。常通过测量校正血清钙水平进行监测。

$$\text{校正总血钙}(\text{mg/dL}) = \text{总血钙测量值}(\text{mg/dL}) + 0.8 \times [4.0 - \text{血白蛋白浓度}(\text{g/dl})]$$

由于维生素 D 代谢遗传异常,或合并疾病如慢性肾病、肉芽肿形成或甲状旁腺功能亢进症等原因,可以使患者对维生素 D 治疗的敏感性增加。随着治疗病例增加可发现此现象,需明确此类患者,并可能需降低后续剂量。监测是治疗推荐方案的部分内容,重复检测的需求可能因治疗方案而不同。

关于何时进行监测治疗反应,目前证据不足,但监测目的包括:①发现在给予负荷量后仍存在的维生素 D 缺乏患者;②发现在维持治疗阶段的维生素 D 缺乏患者;③发现在维生素 D 治疗中,显露出的亚临床原发性甲状旁腺功能亢进症患者。

替代疗法中 25OHD 状况改善的评估

关于维生素 D 补充的剂量反应,不同研究中变异较大。相关混杂因素如夏季紫外线曝露是结果不一致的重要原因。当只限于补充维生素 D 对冬季 25OHD 水平的影响时,其结果较为一致:即补充骨化醇(维生素 D)每日 20~25 μg (800~1000 IU)将导致 25OHD 增加 24~29 nmol/L。多数研究显示约

3 个月后 25OHD 达到新的稳定状态。鉴于 25OHD 的半衰期,此结果与预期结果相符;但最近一项研究发现治疗后 6 个月,25OHD 也没有达到稳态水平。因此,在治疗后不久开始测量维生素 D 水平将导致资源浪费;持续治疗 3 个月后进行维生素 D 检测,更谨慎方案可能要等待治疗 6 个月。

建议:没必要常规监测血清 25OHD,但患者有维生素 D 缺乏症状、吸收不良、怀疑用药效果不佳等,可能需常规监测血清 25OHD。

根据 25OHD 药代动力学,应该在最后用足负荷量的 1 个月内检测校正血钙,以发现原发性甲状旁腺功能亢进症。如有高钙血症,需先停维生素 D 并调查原因。

建议:维生素 D 负荷量补足后 1 个月,或开始维生素 D 补充后,原发性甲状旁腺功能亢进症显露,此时需检测校正血清钙。

10 维生素 D 中毒

当维生素 D 持续到达高水平,如 25OHD > 150 nmol/L (> 60 ng/mL),有可能出现潜在副作用;持续血清 25OHD > 500 nmol/L (> 200 ng/mL)可认为是潜在维生素 D 中毒^[105]。维生素 D 中毒可引起非特异性症状,如食欲不振、体重减轻、多尿、心律失常等;同时,明显症状包括因慢性持续血钙水平升高导致血管和组织钙化,影响心脏、血管和肾脏。除非维生素 D 剂量非常高^[106],维生素 D 中毒罕见。不适当的大剂量治疗或意外过量可导致维生素 D 中毒。美国医学研究院的食品和营养委员会总结了一些补充维生素 D 的研究证据^[21],涵盖了不同剂量范围(800~300000 IU/日)和持续时间(几个月到几年),结论认为补充维生素 D 低于 10000 IU/日,常不导致中毒;而剂量等于或高于 50000 IU/日,持续数周或数月常导致中毒,包括高血钙症。虽然美国医学研究院指出当 25OHD < 500 nmol/L 时,没有发现因高钙血症导致维生素 D 中毒,但是,也有患者表现出维生素 D 相关的严重症状。欧洲食品安全局(EFSA)审查了相关证据并得出结论:成年人和 11 岁以上儿童摄入维生素 D 上限 4000 IU/日(100 μg /日)是安全的^[107]。高钙尿症和肾结石的症状一般不严重。很少有证据关于维生素 D 治疗导致其它不良反应(死亡、癌症),但当治疗目的是为了纠正维生素 D 缺乏症时,可不必考虑此副作用。研究还发现患者死亡率和 25OHD 之间呈反向 J 型曲线关系。当 25OHD 浓度升高到 30 nmol/L 时,开始对

死亡率产生正面效果;在 50 nmol/L 时死亡率最低;当超过 75 nmol/L 时,死亡率开始升高^[21]。大剂量维生素 D 的年度治疗方法无效,并可能增加骨折风险。

高钙血症

维生素 D₂ 和维生素 D₃ 的过多摄入均可因高钙血症导致毒性。血清钙过高可能导致软组织钙化,并由此导致肾脏和心血管的损害。有证据表明,维生素 D₂ 过量比维生素 D₃ 过量更容易耐受。肉芽肿疾病患者因为含有升高的 1 α -羟化酶活性(将 25OHD 转换为有活性 1,25(OH)₂D),导致高钙血症的风险增加。在肺结核和活动性结节病的维生素 D 治疗时,也有其毒性报道^[108]。这些患者在维生素 D 治疗前,应该征求专家的意见。

有正常人研究显示:相对于较低剂量维生素 D 治疗,给予维生素 D 2400 IU/日和 3800 IU/日治疗时,发现血钙整体水平高于较低剂量维生素 D 治疗组;但仅在高剂量组(3800 IU/日)发现血钙超过正常范围(10 mg/dL,或 2.63 mmol/L)^[106]。

高钙尿症和肾结石

在一项女性研究中^[109],发现维生素 D 与钙联合补充增加肾结石发病率。有观测研究显示,摄入钙剂增加肾结石风险,而摄入膳食来源钙却可以避免肾结石^[110,111]。关于单独应用维生素 D 矫正维生素 D 缺乏症与肾结石风险之间关系,目前没有很好证据。活动性肾结石患者,应该进行个体化管理。

11 维生素 D 缺乏症预防

维生素 D 来源

维生素 D 的来源包括日光照射皮肤合成、食物和补充添加。在通常情况下,皮肤受 B 簇紫外线(Ultraviolet B; 波长 290~315 nm)照射合成维生素 D 是最主要来源(80~90%)。缺乏户外活动、防晒霜或服装等遮盖日光接触是影响皮肤维生素 D 合成的重要因素;由于对皮肤癌的关注,人们也减少日光曝露。含维生素 D 的天然食物很少,主要包括含脂肪的鱼类,如野生鲑鱼、鲑鱼和金枪鱼等。在一些地区,维生素 D 也被添加到牛奶和一些饮料中,如奶制品、橙汁、豆浆和谷物等。单靠食物,几乎不能获得足够维生素 D。如果从日光照射和食物中获得的维生素 D 不足,需进行维生素 D 添加补充。

从日光中获得维生素 D

皮肤日光曝露是人类天然预备的最有效维生素 D 来源,同时,也是最容易被忽视的维生素 D 来源。

应该大力提倡非剧烈日光的规则曝露,合适的日光曝露可以产生足够的维生素 D₃,它可以储存在体内脂肪组织中,并在冬天维生素 D₃ 不能产生时释放到血液中。

一日之中,上午 11 点到下午 3 点之间,紫外线强度较高。在上午 10 点到下午 3 点之间,每周两次曝露双上肢和双下肢于日光下 5~30 分钟(取决于多因素),通常可以获得足够维生素 D。日光照射皮肤合成维生素 D 量受多因素影响,如曝露时间、曝露时间长短和面积、季节、纬度、年龄、性别、皮肤颜色等^[11]。

需注意一些要点:①通过规则日光曝露,通常可以获得人体足量的维生素 D。相反,食物中本身含有或添加的维生素 D 常常有限;②尽管不宜日光过度曝露,但是,目前一些美容行业误导公众,使人们认为紫外线有害健康,目前还缺乏研究显示非剧烈日光的合适规则曝露对皮肤产生显著损伤;③当今人类比历史上任何时期都花费较少时间接触日光,这是维生素 D 缺乏的最重要原因;④由日光曝露合成的维生素 D₃,是由体内自主合成,不会导致过量或中毒,是最好和唯一天然的维生素 D 来源;⑤个体在树荫下也可以得到紫外线散射,起到合成维生素 D 效果;但是,普通窗玻璃能阻挡 90% 以上波长 300 nm 以下的光线,隔着玻璃晒太阳显著影响皮肤合成维生素 D。同时,防晒霜可以减少绝大多数维生素 D₃ 皮肤合成。⑥需避开剧烈日光曝露,特别是日光导致晒伤,会增加皮肤癌的风险。

健康个体维生素 D 的日常添加补充

如果个体很少曝露日光,应该从食物和添加剂中获得足量维生素 D,进行维生素 D 添加补充。在添加维生素 D 补充剂之前,需清楚是否在应用其他补充剂。一些维生素或保健品中含有维生素 D,许多钙补充剂也含有维生素 D。

维生素 D 补充剂包括 D₂ 和维生素 D₃,都能满足骨骼健康需要^[3]。尽管维生素 D 帮助钙吸收,但是,维生素 D 和钙剂可分开补充,而不必一定在同制剂中联合补充。

维生素 D 推荐摄入量(RNI)可以满足健康人群中绝大多数(97%~98%)个体的需要;长期摄入推荐摄入量水平,可以维持组织中有适当的维生素 D 储备^[112,113]。根据每日维生素 D 推荐摄入量,减去实际获得维生素 D 量,得出维生素 D 补充量。例如,一个 50 岁健康职业妇女,几乎没有日光曝露,在饮食和补钙同时获得 200 IU/日维生素 D,根据其年

龄推荐摄入量为 400 IU/日,因而,她需额外补充 200 IU/日。

鉴于国外相关组织^[3, 18, 21, 57, 107]推荐的维生素 D 摄入量需要量高于中国人(附录 2),同时,国内相关研究还很缺乏;关于维生素 D 缺乏症高危人群,维生素 D 推荐摄入量可能需更高。在无症状健康人群中,极少数个体获得推荐摄入量维生素 D 水平,仍然会出现维生素 D 不足。若发现相关不足,应该同维生素 D 缺乏症高危人群一样,适量增加维生素 D 的摄入量或进行治疗。

维生素 D 缺乏症高危人群补充建议

具有维生素 D 缺乏风险人群(如前述),由于日光暴露不足或身体无法合成足量维生素 D,建议如下:

1. 根据中国营养学会的观点,妊娠早期、中期和晚期孕妇和哺乳期妇女维生素 D 推荐摄入量为每日 10 μg(400IU)。为确保满足母体和胎儿的维生素 D 需要量,并为婴儿早期所需而建立胎儿期维生素 D 储备,孕妇维生素 D 可耐受最高摄入量(UL)可达到 50 μg(2000IU)。

2. 根据中国营养学会的观点,65 岁及以上老年人维生素 D 推荐摄入量为每日 15 μg(600IU)。为满足体内维生素 D 足够,可耐受最高摄入量(UL)可达到每日 50 μg(2000IU)。

3. 维生素 D 缺乏症高危人群的维生素 D 补充可能需更高剂量;对发现的维生素 D 缺乏症患者,应该在医生指导下进行相关治疗。

致谢:本指南借鉴英国骨质疏松学会 2013 年版《维生素 D 与骨骼健康:病人管理实用指南》,得到了中国大陆应用许可。

【参 考 文 献】

- [1] Holick MF. Vitamin D deficiency [J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
- [2] Francis RM, Anderson FH, Patel S, et al. Calcium and vitamin D in the prevention of osteoporotic fractures [J]. Qjm, 2006, 99(6): 355-363.
- [3] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011, 96(7): 1911-1930.
- [4] Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes [J]. Am J Clin Nutr, 2006, 84(1): 18-28.
- [5] Bischoff-Ferrari HA. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer: Springer, 2008, 55-71.
- [6] Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications [J]. Endocr Rev, 2001, 22(4): 477-501.
- [7] Sahota O, Mundy MK, San P, et al. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis [J]. Bone, 2004, 35(1): 312-319.
- [8] Sahota O, Gaynor K, Harwood RH, et al. Hypovitaminosis D and 'functional hypoparathyroidism'-the NoNoF (Nottingham Neck of Femur) study [J]. Age Ageing, 2001, 30(6): 467-472.
- [9] Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers [J]. Am J Clin Nutr, 2008, 88(2): 500s-506s.
- [10] Francis RM. What do we currently know about nutrition and bone health in relation to United Kingdom public health policy with particular reference to calcium and vitamin D? [J]. Br J Nutr, 2008, 99(1): 155-159.
- [11] Patel S, Hyer S, Barron J. Glomerular filtration rate is a major determinant of the relationship between 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone [J]. Calcif Tissue Int, 2007, 80(4): 221-226.
- [12] Al-oanzi ZH, Tuck SP, Raj N, et al. Assessment of vitamin D status in male osteoporosis [J]. Clin Chem, 2006, 52(2): 248-254.
- [13] Sahota O, Mundy MK, San P, et al. Vitamin D insufficiency and the blunted PTH response in established osteoporosis: the role of magnesium deficiency [J]. Osteoporos Int, 2006, 17(7): 1013-1021.
- [14] van der Wiel HE, Lips P, Nauta J, et al. Biochemical parameters of bone turnover during ten days of bed rest and subsequent mobilization [J]. Bone Miner, 1991, 13(2): 123-129.
- [15] Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(1): 185-191.
- [16] Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, et al. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements [J]. Osteoporos Int, 1999, 9(5): 394-397.
- [17] Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status [J]. Osteoporos Int, 2005, 16(7): 713-716.
- [18] Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults [J]. Osteoporos Int, 2010, 21(7): 1151-1154.
- [19] Foundation NO. NOF's Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis(2013). Washington, DC 2014.

- [20] Hanley DA, Cranney A, Jones G, et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada [J]. Canadian Medical Association Journal, 2010, 182(12): E610-E618.
- [21] Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
- [22] Chung M, Balk EM, Brendel M, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes [J]. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2009, 183: 1-420.
- [23] Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health [J]. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2007, 158: 1-235.
- [24] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis [J]. Jama, 2004, 291(16): 1999-2006.
- [25] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. BMJ, 2009, 339.
- [26] Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(4): 1415-1423.
- [27] Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe [J]. Bmj, 2010, 340 (b5463).
- [28] Francis R. The vitamin D paradox [J]. Rheumatology, 2007, 46(12): 1749-1750.
- [29] 吴光驰. 我国人群维生素 D 营养状况. 妇幼与青少年营养进展学术研讨会及《中国孕妇、乳母和 0-6 岁儿童膳食指南》宣传推广会论文集, 重庆, 2009: 280-285.
- [30] 陈悦, 周建烈. 维生素 D 缺乏的流行病学研究进展 [J]. 中华临床营养杂志, 2009, 17(5): 316-320.
- [31] 中国老年学会骨质疏松委员会. 中国人群骨质疏松症防治手册 2013 版. 维生素 D 的基础知识. 北京, 2013.
- [32] 朱汉民, 程群, 甘洁民, 等. 上海地区人群维生素 D 状态研究 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2010, 3(3): 157-163.
- [33] 洪维, 朱汉民, 程群, 等. 血清维生素 D 水平与骨代谢状态的相关性: 附 1389 例观察 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(4): 224-231.
- [34] 孟萍, 胡亦新, 付淑宏, 等. 北京市部分老年男性 25 羟维生素 D 水平及其与骨代谢的关系 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2012, 5(3): 186-192.
- [35] Wat WZ, Leung JY, Tam S, et al. Prevalence and impact of vitamin D insufficiency in southern Chinese adults [J]. Ann Nutr Metab, 2007, 51(1): 59-64.
- [36] Woo J, Lam CW, Leung J, et al. Very high rates of vitamin D insufficiency in women of child-bearing age living in Beijing and Hong Kong [J]. Br J Nutr, 2008, 99(6): 1330-1334.
- [37] 张萌萌, 李强, 宋玉庭, 等. 长春市 35~79 岁人群骨代谢指标与骨密度相关性研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(4): 248-250 281.
- [38] 裴育, 刘敏燕, 卢艳慧, 等. 北京市某社区汉族男性维生素 D 营养状态及与骨转换指标的关系 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2013, 6(4): 308-313.
- [39] Lu L, Yu Z, Pan A, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals [J]. Diabetes care, 2009, 32(7): 1278-1283.
- [40] 石阶瑶, 张增利, 刘忠厚, 等. 苏州市民维生素 D 现状研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(4): 398-399 370.
- [41] 周学瀛, 孟迅吾, 刘书勤, 等. 拉萨地区正常成人血中 25-羟维生素 D 水平观察 [J]. 中华医学杂志, 1995, 75(5): 261.
- [42] 张巧, 彭年春, 徐淑静, 等. 贵阳城区成人维生素 D 营养状况调查 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(8): 659-663.
- [43] 王国荣, 杨俊华, 郑逊, 等. 福建畲族地区健康成人 25 羟维生素 D 及 PTH 水平与骨密度的关系 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(5): 458-459.
- [44] 钱云峰, 邓伟民, 刘坚, 等. 青年男性血清 25 羟维生素 D、PTH 水平与区域骨密度的关系 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(8): 837-843.
- [45] 周波, 王晓红, 徐超, 等. 沈阳市区中老年人维生素 D 缺乏状况 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(21): 3150-3151.
- [46] 王翠侠, 张倩, 胡长梅, 等. 北京城区老年妇女维生素 D 营养状况 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2009, 15(9): 672-675.
- [47] 王倩杰. 新疆维吾尔族和汉族 ≥55 岁人群维生素 D 状态研究: 新疆医科大学, 2012.
- [48] 孟萍, 肖恩, 张红. 重庆老年患者血清 25-羟维生素 D 水平调查 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2010, 3(2): 114-116.
- [49] 彭岳文, 刘芳, 古振, 等. 岳阳地区 50 岁以上人群 25 羟维生素 D 水平及其与骨密度的关系 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(7): 686-690.
- [50] 王晓燕, 刘黎明, 李亚英. 西安市城区孕妇维生素 D 缺乏对新生儿影响的调查研究 [J]. 中国妇幼健康研究, 2012, 23(1): 20-22.
- [51] 廖祥鹏, 张伟利, 肖建平, 等. 无锡和上海地区孕妇维生素 D 状况及其对胎儿骨骼发育的影响. 2014 年第十四届国际骨质疏松研讨会暨第十二届国际骨矿研究学术会议. 杭州, 2014. 16.
- [52] Tao M, Shao H, Gu J, et al. Vitamin D status of pregnant women in Shanghai, China [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(3): 237-239.
- [53] Wang J, Yang F, Mao M, et al. High prevalence of vitamin D and calcium deficiency among pregnant women and their newborns in Chengdu, China [J]. World J Pediatr, 2010, 6(3): 265-267.
- [54] Xiang F, Jiang J, Li H, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in pregnant women working indoors and residing in Guiyang, China [J]. J Endocrinol Invest, 2012, 36(7): 503-507.
- [55] 周晶, 肖海鹏. 中国南方孕妇维生素 D 缺乏现状及与妊娠结

- 局相关性研究. 中华医学会第十一次全国内分泌学学术会议论文汇编, 2012. 140.
- [56] Francis R, Aspray T, Fraser W, et al. Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management. <http://www.nos.org.uk/document.doc?id=1352>. Published, 2013.
- [57] Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement [J]. *Med J Aust*, 2012, 196(11): 686-687.
- [58] Looker A, Dawson-Hughes B, Calvo M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III [J]. *Bone*, 2002, 30(5): 771-777.
- [59] Gutierrez OM, Farwell WR, Kermah D, et al. Racial differences in the relationship between vitamin D, bone mineral density, and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(6): 1745-1753.
- [60] Kung AW, Yeung SS, Lau KS. Vitamin D receptor gene polymorphisms and peak bone mass in southern Chinese women [J]. *Bone*, 1998, 22(4): 389-393.
- [61] Powe CE, Evans MK, Wenger J, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(21): 1991-2000.
- [62] Norris KC, Williams SF. Race/ethnicity, serum 25-hydroxyvitamin D, and heart disease [J]. *JAMA*, 2013, 310(2): 153-155.
- [63] Robinson-Cohen C, Hoofnagle AN, Ix JH, et al. Racial differences in the association of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with coronary heart disease events [J]. *Jama*, 2013, 310(2): 179-188.
- [64] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency and Insufficiency Revisited [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97(4): 1153-1158.
- [65] Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97(4): 1146-1152.
- [66] Davies J, Smith J. NOS guidance on vitamin D and bone health - clarity at last? [J]. *Prescriber*, 2013, 24(11): 6-7.
- [67] Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system [J]. *Endocr Rev*, 1995, 16(2): 200-257.
- [68] Clemens TL, Adams JS, Nolan JM, et al. Measurement of circulating vitamin D in man [J]. *Clin Chim Acta*, 1982, 121(3): 301-308.
- [69] Barragry JM, France MW, Corless D, et al. Intestinal cholecalciferol absorption in the elderly and in younger adults [J]. *Clin Sci Mol Med*, 1978, 55(2): 213-220.
- [70] Clemens TL, Zhou XY, Myles M, et al. Serum vitamin D2 and vitamin D3 metabolite concentrations and absorption of vitamin D2 in elderly subjects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 63(3): 656-660.
- [71] Gallacher SJ, Cowan RA, Fraser WD, et al. Acute effects of intravenous 1 alpha-hydroxycholecalciferol on parathyroid hormone, osteocalcin and calcitriol in man [J]. *Eur J Endocrinol*, 1994, 130(2): 141-145.
- [72] Gray RW, Caldas AE, Wilz DR, et al. Metabolism and excretion of 3H-1,25-(OH)2-vitamin D3 in healthy adults [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1978, 46(5): 756-765.
- [73] Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(2): 582s-586s.
- [74] Papapoulos SE, Clemens TL, Sandler LM, et al. The effect of renal function on changes in circulating concentrations of 1,25-dihydroxycholecalciferol after an oral dose [J]. *Clin Sci (Lond)*, 1982, 62(4): 427-429.
- [75] Haddad JG, Stamp T. Circulating 25-hydroxyvitamin D in man [J]. *The American journal of medicine*, 1974, 57(1): 57-62.
- [76] Shepard RM, Deluca HF. Plasma concentrations of vitamin D3 and its metabolites in the rat as influenced by vitamin D3 or 25-hydroxyvitamin D3 intakes [J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1980, 202(1): 43-53.
- [77] Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D(3)-1 alpha-hydroxylase [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(2): 888-894.
- [78] Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, et al. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency [J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(11): 1859-1863.
- [79] Fraser WD. Hyperparathyroidism [J]. *Lancet*, 2009, 374(9684): 145-158.
- [80] Herrmann M. The measurement of 25-hydroxy vitamin D - an analytical challenge [J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2012, 50(11): 1873-1875.
- [81] Strathmann FG, Sadilkova K, Laha TJ, et al. 3-epi-25 hydroxyvitamin D concentrations are not correlated with age in a cohort of infants and adults [J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(1-2): 203-206.
- [82] Atherton K, Berry DJ, Parsons T, et al. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey [J]. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009, 68(6): 817-822.
- [83] Straube S, Andrew Moore R, Derry S, et al. Vitamin D and chronic pain [J]. *Pain* 2009, 141(1): 10-13.
- [84] Zavon MR. Principles and Practice of Screening for Disease [J]. *Archives of Internal Medicine*, 1969, 123(3): 349-349.
- [85] Trang HM, Cole DE, Rubin LA, et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2 [J]. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68(4): 854-858.
- [86] Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, 89(11): 5387-5391.
- [87] Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, et al. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93

- (8): 3015-3020.
- [88] Heaney RP, Recker RR, Grote J, et al. Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(3): E447-452.
- [89] Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95(6): 1357-1364.
- [90] Nugent C, Roche K, Wilson S, et al. The effect of intramuscular vitamin D (cholecalciferol) on serum 25OH vitamin D levels in older female acute hospital admissions [J]. *Ir J Med Sci*, 2010, 179(1): 57-61.
- [91] Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study [J]. *Lancet*, 2010, 376(9736): 180-188.
- [92] Grethen E, McClintock R, Gupta CE, et al. Vitamin D and hyperparathyroidism in obesity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5): 1320-1326.
- [93] Aarts E, van Groningen L, Horst R, et al. Vitamin D absorption: consequences of gastric bypass surgery [J]. *European Journal of Endocrinology*, 2011, 164(5): 827-832.
- [94] Elnenaï MO, Chandra R, Mangion T, et al. Genomic and metabolomic patterns segregate with responses to calcium and vitamin D supplementation [J]. *British journal of nutrition*, 2011, 105(01): 71-79.
- [95] Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, et al. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents [J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(5): 663-671.
- [96] Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, et al. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93(9): 3430-3435.
- [97] Lips P, Duong T, Oleksik A, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(3): 1212-1221.
- [98] Giusti A, Barone A, Razzano M, et al. Persistence with calcium and vitamin D in elderly patients after hip fracture [J]. *J Bone Miner Metab*, 2009, 27(1): 95-100.
- [99] Smith H, Anderson F, Raphael H, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(12): 1852-1857.
- [100] Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial [J]. *Jama*, 2010, 303(18): 1815-1822.
- [101] Segal E, Zinman H, Raz B, et al. Adherence to vitamin D supplementation in elderly patients after hip fracture [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52(3): 474-475.
- [102] Reid IR, Bolland MJ, Avenell A, et al. Cardiovascular effects of calcium supplementation [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(6): 1649-1658.
- [103] Rejnmark L, Avenell A, Masud T, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70, 528 patients from eight major vitamin D trials [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): 2670-2681.
- [104] Hannan FM, Fairney A, Johnston DG. Vitamin D deficiency masking primary hyperparathyroidism [J]. *Ann Clin Biochem*, 2004, 41(Pt 5): 405-407.
- [105] National Institutes of Health. Vitamin D: fact sheet for health professionals. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Published, 2011.
- [106] Hathcock JN, Shao A, Vieth R, et al. Risk assessment for vitamin D [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(1): 6-18.
- [107] Tetens I. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. European Food Safety Authority, 2012.
- [108] Sharma OP. Vitamin D, calcium, and sarcoidosis [J]. *Chest*, 1996, 109(2): 535-539.
- [109] Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(7): 669-683.
- [110] Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(12): 833-838.
- [111] Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women [J]. *Ann Intern Med*, 1997, 126(7): 497-504.
- [112] 朱圣陶. DRI在膳食摄入评价中的应用 [J]. *国外医学(卫生学分册)*, 2009, 36(03): 133-139.
- [113] 葛可佑. 怎样应用膳食营养素参考摄入量(DRIs)评价个体和群体的膳食 [J]. *卫生研究*, 2002, 31(1): 1-3.
- [114] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量(Chinese DRIs)速查手册. 北京: 科学出版社, 2014.

附录 1: 维生素 D 缺乏症治疗指南

原则:

1. 维生素 D 缺乏症治疗, 应该根据患者特征、病情状况, 同时结合维生素 D 制剂和剂型、维生素 D 检测、以及季节等因素, 综合考虑治疗方案。
2. 应该进行相关评估和检测, 应用容易得到的维生素 D 制剂配方, 具有良好患者治疗依从性, 并作为一种慢性疾病根据实际需要进行监测, 从而使维生素 D 缺乏症的治疗具有效果。
3. 基于目前研究, 首选维生素 D₃ 作为维生素 D 制剂治疗维生素 D 缺乏症。由于维生素 D 的动物或植物来源, 或制剂中使用明胶, 当考虑到文化、饮食或宗教原因而不能应

用维生素 D₃ 时, 应该应用维生素 D₂。

4. 优先推荐口服补充, 然后再考虑胃肠外途径。

5. 治疗维生素 D 缺乏症时, 滴定给药法可能比固定给药法更为有效; 但其复杂性和相关证据缺乏限制了滴定给药法的实际应用。

6. 替代治疗方案包括负荷量阶段和维持阶段。负荷量阶段为高剂量的维生素 D₃(或 D₂) 达几周, 然后进入维持阶段。维持阶段可根据单个患者的需要, 选择每日补充, 或较不频繁的“补足”。

7. 可能有部分患者无法维持足够的维生素 D 水平, 因此, 他们可能需在专业医师的指导下, 提供更为积极的替代或维持方案。

8. 由于维生素 D 代谢遗传异常, 或合并疾病如慢性肾病、肉芽肿形成或甲状旁腺功能亢进症等原因, 可以使患者对维生素 D 治疗的敏感性增加。随着治疗病例增加可发现此现象, 需明确此类患者, 并可能需降低后续剂量。

9. 应用单次超剂量(300000 IU 或更高) 使患者达到负荷量, 虽然可得到患者配合, 但发现此方法无效, 或与跌倒和骨折发生率增加相关。在进一步研究缺乏的情况下, 不推荐使用这种单次负荷剂量方法。

举例方案:

1. 维生素 D 缺乏症的治疗负荷量达到总量约 300000 IU, 可以每周或每日分开给予。具体方案根据当地维生素 D 制剂的可应用情况, 举例方案如下:

- 1) 50000 IU 胶囊, 每周 1 次, 连续共 6 周(300000 IU)。
- 2) 20000 IU 胶囊, 每周 2 次, 连续共 7 周(280000 IU)。
- 3) 800 IU 胶囊, 每日 5 次, 连续共 10 周(280000 IU)。

应该注意: ①维生素 D 和食物一起服用, 可以帮助吸收; ②负荷量方案中的维生素 D 不应来源于钙/维生素 D 的组合, 这可导致钙剂量过高。

2. 维持方案可以在负荷量补足后 1 个月开始给予。维持剂量为每日 800~2000 IU(偶尔可达每日 4000 IU); 可以每日给予, 或间隔给予较高剂量, 但总维持量相同。

下面的给药方法已证明无效, 或无效和中毒的风险增加, 因此不推荐: ①采用肌肉注射或口服维生素 D 的年储备给药方法; ②使用活性维生素 D 制剂(骨化三醇和阿法骨化醇)。

监测

1. 在最后用足负荷量的 1 个月评估血钙水平。

2. 一般不需常规监测血清 25OHD, 但患者有维生素 D 缺乏症状、吸收不良、怀疑用药效果不佳等, 可能需常规监测血清 25OHD。

附录 2: 不同学会组织推荐的维生素 D 需要量

生命阶段	宜摄入量 AI	平均需要量 EAR	2011 年美国健康研究院 (Institute of Medicine, Washington, DC, USA) 推荐 ^[21]		2011 年内分泌学会 (Endocrine Society, Washington, D. C., USA) 推荐有维生素 D 缺乏症风险的个体 ^[3]		平均需要量 EAR (μg/日)	推荐摄入量 RNI (μg/日)	可耐受最高摄入量 UL (μg/日)
			推荐膳食供给量 RDA	可耐受最高摄入量 UL	每日需要量 (IU/日)	可耐受最高摄入量 UL (IU/日)			
婴儿期									
0~6 月	400 IU (10 μg)	—	—	1000 IU (25 μg)	400-1000	2000	—	10(AI)	20
6~12 月	400 IU (10 μg)	—	—	1500 IU (38 μg)	400-1000	2000	—	10(AI)	20
儿童期									
1~3 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	2500 IU (63 μg)	600-1000	4000	8	10	20
4~8 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	3000 IU (75 μg)	600-1000	4000	8	10	30 45(7~8 岁)
男性									
9~13 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4000 IU (100 μg)	600-1000	4000	8	10	45(9~10 岁) 50(11~13 岁)
14~18 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4000 IU (100 μg)	600-1000	4000	8	10	50
19~30 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4000 IU (100 μg)	1500-2000	10000	8	10	50
31~50 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4000 IU (100 μg)	1500-2000	10000	8	10	50
51~70 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4000 IU (100 μg)	1500-2000	10000	8	10 15(> 65 岁)	50
> 70 岁	—	400 IU (10 μg)	800 IU (20 μg)	4000 IU (100 μg)	1500-2000	10000	8	15	50
女性									
9~13 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4000 IU (100 μg)	600-1000	4000	8	10	45(9~10 岁) 50(11~13 岁)
14~18 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4000 IU (100 μg)	600-1000	4000	8	10	50
19~30 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4000 IU (100 μg)	1500-2000	10000	8	10	50
31~50 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4000 IU (100 μg)	1500-2000	10000	8	10	50
51~70 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4000 IU (100 μg)	1500-2000	10000	8	10 15(> 65 岁)	50
> 70 岁	—	400 IU (10 μg)	800 IU (20 μg)	4000 IU (100 μg)	1500-2000	10000	8	15	50

续表

生命阶段	摄入量 AI	平均需要量 EAR	2011 年美国健康研究院 (Institute of Medicine, Washington, DC, USA) 推荐 ^[21]		2011 年内分泌学会 (Endocrine Society, Washington, D. C., USA) 推荐有维生素 D 缺乏症风险的个体 ^[3]		2013 年中国营养学会推荐 ^[114]		
			推荐膳食供给量 RDA	可耐受最高摄入量 UL	每日需要量 (IU/日)	可耐受最高摄入量 UL (IU/日)	平均需要量 EAR (μg/日)	推荐摄入量 RNI (μg/日)	可耐受最高摄入量 UL (μg/日)
妊娠期									
14~18 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4000 IU (100 μg)	600-1000	4000	10	10	50
19~30 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4000 IU (100 μg)	1500-2000	10000	10	10	50
31~50 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4000 IU (100 μg)	1500-2000	10000	10	10	50
哺乳期 [*]									
14~18 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4000 IU (100 μg)	600-1000	4000	10	10	50
19~30 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4000 IU (100 μg)	1500-2000	10000	10	10	50
31~50 岁	—	400 IU (10 μg)	600 IU (15 μg)	4000 IU (100 μg)	1500-2000	10000	10	10	50

* 哺乳期母亲需要量: 内分泌学会 (Endocrine Society, Washington, D. C., USA) 认为, 如果婴儿没有获得维生素 D 400 IU/日 (10 μg/日), 为满足婴儿所需而建议哺乳期母亲需要量为 4 000-6 000 IU/日; 但是美国健康研究院 (Institute of Medicine, Washington, DC, USA) 不支持此观点^[65]。

相关术语说明^[112, 113]:

1. 膳食参考摄入量 (DRI, Dietary Reference Intakes) 是在推荐的膳食供给量 (RDA, Recommended Dietary Allowance) 的基础上发展起来的一组参考值, 我国已在 2000 年采用 DRI。

2. 平均需要量 (EAR, Estimated Average Requirement): EAR 是推荐摄入量的基础, 如果个体摄入量呈常态分布, 一个人群 $RNI = EAR + 2SD$ 。对于人群, EAR 可以用于评估群体中摄入不足的发生率。对于个体, 可以检查其摄入不足的可能性。

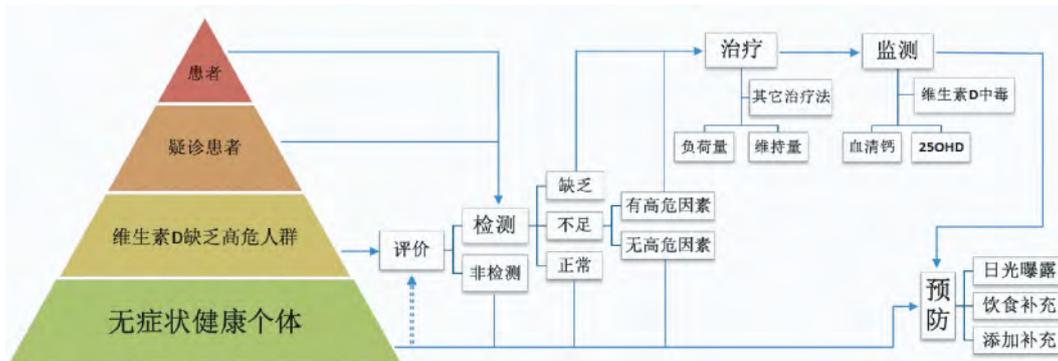
3. 推荐摄入量 (RNI, Recommended Nutrient Intake): RNI 是健康个体膳食营养素摄入量目标, 但当某个体的营养素摄入量低于其 RNI 时并不一定表明该个体未达到适宜的营养状态。如果某个体的平均摄入量达到或超过了 RNI, 可以认为该个体没有摄入不足的危险。摄入量经常低于 RNI 可能提示需要进一步用生化试验或临床检查来评价其营养

状况。RNI 相当于传统使用的 RDA, 它可以满足某一特定群体中绝大多数 (97% ~ 98%) 个体的需要。长期摄入 RNI 水平, 可以维持组织中有适当的储备。

4. 摄入量 (AI, Adequate Intakes): AI 主要用作个体的营养素摄入目标, 同时用作限制过多摄入的标准。当健康个体摄入量达到 AI 时, 出现营养缺乏的危险性很小; 如长期摄入超过 AI 值, 则有可能产生毒副作用。

5. 可耐受最高摄入量 (UL, Tolerable Upper Intake Level): UL 是平均每日可以摄入该营养素的最高量。这个量对一般人群中的几乎所有个体 (包括敏感个体), 似不至于损害健康。主要用途是检查个体摄入量过高的可能, 避免发生中毒。当日常摄入量加上补充剂中的含量, 如果小于 UL, 出现不良作用的危险比较小; 当超过 UL 时, 发生毒副作用的危险性增加。在大多数情况下, UL 包括膳食、强化食物和添加剂等各种来源的营养素之和。

附录 3. 维生素 D 与成年人骨骼健康临床决策示意图



附录 3. 维生素 D 与成年人骨骼健康临床决策示意图

附图可以帮助专业人员对个体进行临床决策和流程化管理。根据维生素 D 的检测需要, 将人群对象分为四类 (需矫正维生素 D 缺乏症的骨病患者、有肌肉骨骼症状的维生

素 D 缺乏症疑诊患者、维生素 D 缺乏高危人群和无症状健康个体), 分别进行维生素 D 检测、治疗、监测和预防; 其中, 对个体的评价贯穿整个临床思维。

(收稿日期: 2014-05-25)