

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.19.051

## VD 缺乏相关疾病及其合理补充的临床意义\*

欧美贤 李水军 刘罡一 贾晶莹 余琛<sup>△</sup>

(上海市徐汇区中心医院 中心实验室 上海 200031)

**摘要:**众所周知,人体内维生素 D 水平与少年佝偻病和老年骨质疏松直接相关。最近大量流行病学证据还表明,维生素 D(VD)缺乏是多种自身免疫性疾病,癌症,心血管疾病,抑郁症,老年痴呆症,感染性疾病,肌肉骨骼功能下降等的危险因素之一。另外,胰岛素抵抗,高血压和高胆固醇血症也与维生素 D 缺乏有关。因此,合理补充维生素 D 可以降低多种疾病风险,并对心血管疾病的风险有益。本文系根据已有的研究结论,阐述维生素 D 水平与多种临床疾病之间的关联,并对人体血清 VD 浓度合理监测及合理补充的临床意义做一综述。

**关键词:**维生素 D; 疾病; 佝偻病; 骨质疏松; 流行病学

**中图分类号:**R591.44 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)19-3798-03

## A System Review of the Critical Role of Vitamin D in the Clinical Implications of Vitamin D Deficiency\*

OU Mei-xian, LI Shui-jun, LIU Gang-yi, JIA Jing-ying, YU Chen<sup>△</sup>

(Central Laboratory, Shanghai Xuhui Central Hospital, Shanghai, 200031, China)

**ABSTRACT:**As we all know, Vitamin D deficiency may lead to osteoporosis and muscle weakness, increasing the risk for osteoporotic fractures. the vitamin D level is directly related to juvenile rickets and osteoporosis in the elderly. However, a large number of epidemiological evidence show that lack of vitamin D (VD) is an important risk factors for a variety of diseases, including cancer, cardiovascular disease, depression, Alzheimer's disease, infectious disease, musculoskeletal function decline, etc. In contrast, vitamin D supplementation can reduce the risk of many diseases, a lot of patients with disease were beneficial from VD. In this study, we reviewed the existing research findings on the association between vitamin D levels and a variety of clinical disease, and consider the concentration of human serum Vitamin D monitoring and clinical significance.

**Key words:** Vitamin D; Diseases; Rickets rachitis; Osteoporosis; Epidemiology

**Chinese Library Classification:** R591.44 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2014)19-3798-03

### 前言

众所周知,人体内维生素 D 水平与少年佝偻病和老年骨质疏松直接相关。流行病学证据表明维生素 D(VD)缺乏可导致自身免疫性疾病,癌症,心血管疾病,抑郁症,老年痴呆症,感染性疾病,肌肉骨骼功能下降等<sup>[1-4]</sup>。近十年,通过补充 VD 制剂来预防和治疗多种疾病的临床证据不断增加。2008 年 11 月,美国儿科学会对 2003 年提出的预防佝偻病及维生素 D 缺乏指南进行了修订,不仅将开始补充维生素 D 的年龄进行了提前,而且将补充的年龄段也延长至青少年,预防的补充剂量也提高了 1 倍<sup>[4,5]</sup>。但是,目前对于所有人群开展日常 VD 补充计划的提议尚存争论。本文就当前国内外 VD 缺乏相关疾病研究进展及临床合理化应用做一综述。

### 1 VD 体内代谢

临床中常用的 VD 制剂中包括 VD<sub>2</sub> 和 VD<sub>3</sub>。VD<sub>3</sub> 的发现来源于动物脂肪和人体自身合成,而 VD<sub>2</sub> 来源于菌类植物。两种 VD 在人体内均首先经过肝细胞内单氧酶系统中的羟化酶首次羟化为 25-羟基 VD (25-羟 VD),并由此转化或进入肌肉、脂肪组织中贮存,这是 VD 在血液循环中的主要形式。接着,25-羟 VD 再由血浆中的特异性球蛋白(DBP)经血液循环转运到肾脏近曲小管上皮细胞内的线粒体内再次羟化成 1,25-二羟基 VD(1,25-二羟 VD)。最后,1,25-二羟 VD 由血浆中蛋白质运输至靶组织(如小肠、骨、肾等)与受体结合,通过细胞内信号通路转译蛋白质,由此调节钙磷代谢和促进肠粘膜对钙磷的吸收。因此,从功能上来说,1,25-二羟 VD 是 VD 在体内起作用的活性物质。当体内肝、肾功能障碍时,将影响 VD 的羟化过程,而这是导致肝性、肾性 VD 缺乏病的重要病因。

当前,临床上检测 VD 水平的金标准之一是测量血清 25-羟 VD 的浓度,这对于诊断人体是否需补充 VD 具有十分重要

\* 基金项目:上海市徐汇区中心医院科研基金(2012XHXH02)

作者简介:欧美贤(1984-),女,硕士,药师,主要研究方向:临床药物分析,

电话:021-54030254, E-mail:oumx2007@163.com

△ 通讯作者:余琛, E-mail:cyu@shxh-centerlab.com

(收稿日期:2013-09-12 接受日期:2013-10-10)

的指导意义。一般认为,血清 25-羟 VD 的浓度小于  $20 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  时则为 VD 缺乏症, $20\text{-}30 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  表明 VD 功能不足;当前推荐的 VD 最佳血药浓度为  $30\text{-}80 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。因此,通过监测人体血清 25-羟 VD 水平,可用于诊断人体是否需要补充 VD 并根据监测浓度给出需补充剂量的合理建议。在补充 VD 时值得注意的是,血清 25-羟 VD 的药代动力学研究表明同时应用阿托伐他汀会增加 25-羟 VD 浓度,且并发阿托伐他汀降低。同时服用噻嗪类利尿剂与钙和 VD 补充剂,可能会引起高血钙症、中老年人肾功能受损或甲状旁腺功能亢进症<sup>[6]</sup>。此外,一项 Meta 显示,在同时使用钙补充剂的情况下,每天补充 VD<sub>3</sub>,血清中 25-羟 VD 浓度的平均增幅为  $0.78 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  ( $1.95 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。相比 VD<sub>3</sub>,VD<sub>2</sub> 相关联的增加显著较低( $P = 0.03$ )<sup>[5]</sup>,也就是说 VD<sub>3</sub> 比 VD<sub>2</sub> 更易被人体所吸收并有效利用。

## 2 VD 与疾病发生

体外实验证据表明,人体大脑中 VD 受体和必要的酶合成分表达均需要具有生物活性的 1,25-二羟 VD 参与,因此 VD 缺乏与大脑的发育异常和功能相关。体外和体内 VD 的活性形式的改变可能有助于解释与多发性硬化症的关联。VD 缺乏还可能与帕金森氏症和阿尔茨海默氏症,精神分裂症,情感性精神障碍等大脑健康问题相关<sup>[7]</sup>。虽然目前还不清楚 VD 缺乏与阿尔茨海默氏病(AD)的具体相关性,但临床研究表明 AD 病例血清中 VD 浓度显著低于对照组,这与 VD 作为“神经甾体激素”(neurosteroid hormone)假说相一致,并提示将来 VD 可能作为 AD 一个潜在的生物标志物<sup>[8]</sup>。

随机对照试验的有限数据表明,每天高剂量( $1000 \text{ IU}/\text{天}$ )补充 VD 可以降低癌症总风险<sup>[9]</sup>。混合效应的剂量-效应 Meta 分析显示,每增加血液中  $10 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$  的 25-(OH)D 浓度,大肠癌的风险平均降低 6%(95%CI,3%-9%),但在前列腺癌和乳腺癌无统计学相关性。每天口服 VD  $1000 \text{ IU}$ ,大肠癌的发病率可以减少 50%<sup>[10]</sup>。随机效应模型结果显示,联合 VD 和钙补充,可以减少老年人的骨折风险( $0.88$  [CI,0.78-0.99])<sup>[11]</sup>,同时降低老年人骨质疏松的发生率<sup>[12]</sup>。另一些证据表明,在高于标准剂量的 VD 可提高多种癌症的总生存期<sup>[13]</sup>。总之,补充 VD 可以降低各种原因导致的成人和老年人的死亡率<sup>[13]</sup>。

VD 缺乏与各种骨骼,心脏,免疫疾病及慢性肾脏病(CKD)相关<sup>[14]</sup>。一项随机对照试验显示,补充 VD 的高钙血症和高磷血症发生率较低,补充的不良后果包括肾和尿路结石的风险增加<sup>[15]</sup>。另外,低 VD 水平是心血管疾病的危险因素之一,其与心肌梗死高度相关。但是,当前仍没有足够的证据可以得出补充 VD 对心脏有益的结论<sup>[15]</sup>。Aranson 等<sup>[16]</sup>表明 VD 在血管系统中具有抗炎作用,该机制提示 VD 可能具有心脏保护功能。新近的研究表明 VD 参与男性和女性不孕不育的复杂发病机理,补充 VD 可能对其治疗有益<sup>[17]</sup>。儿科临床中,VD 一直被认为是一个潜在的免疫调节剂,但是它与自身免疫性疾病幼年特发性关节炎(JIA)的关系尚不清楚。回顾性研究表明,JIA 患儿中 VD 缺乏症的患病率高达 82%。目前没有明确的证据支持 JIA 与 VD 水平之间存在联系。尽管 JIA 人群中 VD 水平较低,但是对该人群 VD 缺乏没有公认的定义。因此,对儿科 JIA 人群中 VD 水平和评价标准应当进一步规范。

## 3 VD 在临床治疗中的应用

一般认为, $800\text{-}5000 \text{ IU}/\text{天}$ 剂量的 VD 可保证肌肉骨骼健康,补充 VD 可以提高老年人的身体平衡性,但不能增强个体的肌肉力量<sup>[18]</sup>。但也有与此项结果相反的研究报道,如一项汇总临床研究分析显示补充 VD 预防髌骨骨折没有相关性<sup>[11]</sup>。对 1 型糖尿病的研究表明,应用 VD 治疗能显著降低婴幼儿患病风险( $OR 0.71$ ,95%CI,0.60-0.84),并在第 7 个月后存在一个剂量-效应关系<sup>[19]</sup>。

去雄激素治疗前列腺癌,会致男性骨质密度的损失。因此,在该人群中建议补充钙和 / 或 VD。通常推荐的剂量为  $500\text{-}1000 \text{ mg}$  的钙和  $200\text{-}500 \text{ IU}$  的 VD,可补充每天接受去雄激素的男性失去骨密度。干预性研究的证据表明,高浓度膳食中钙和钙补充剂的使用可能提高心血管疾病和晚期前列腺癌的风险,应评价钙和 VD 在此类人群中的安全性<sup>[20]</sup>。与此相反,原发性甲状旁腺功能亢进的患者 VD 缺乏症常见,该组患者不提倡补充 VD,VD 可能加剧了原发性甲状旁腺功能亢进。临床采用监测血清钙离子浓度和尿中钙排泄的方法,可以安全选择补充 VD<sup>[21]</sup>。因此,VD 补充未能证明在前列腺癌患者的好处,现有的证据是不足以建议对该类病人开展 VD 补充<sup>[22]</sup>。

囊状纤维化合并胰脏功能不全者因吸收不良而引起 VD 的缺乏,因此在囊状纤维化的孩童与成人常规使用 VD 补充。VD 的缺乏可能会引起一些特殊的问题,像骨骼畸形、骨折,也可能造成一般健康情况的恶化及呼吸系统的问题。因此,囊状纤维化的患者通常很年轻时就规律补充 VD,但是过多的 VD 也可能导致呼吸系统的问题及钙离子浓度过高。但目前无法获得关于囊状纤维化患者补充 VD 的益处与坏处的证据得出结论<sup>[11]</sup>。

在孕妇中 VD 缺乏或不足被认为是常见的,在怀孕期间补充 VD 以防止不良妊娠结果。当前,在怀孕期间补充 VD 的提议是非常有争议的<sup>[24]</sup>。怀孕期间补充 VD 会增加血清 25-羟 VD 浓度,其有效性和安全性由于高品质的试验和成果报告的数量有限,目前难以得出结论<sup>[11]</sup>。研究表明若孕妇的 25-羟 VD 水平低于  $50 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,先兆子痫 [ $OR 2.09$ (95%CI 1.50-2.90)],妊娠糖尿病 [ $OR 1.38$ (1.12-1.70)],早产 [ $OR 1.58$ (1.08-2.31)] 和小换胎龄 [ $OR 1.52$ (1.08-2.15)] 的风险均增加<sup>[23]</sup>。目前有限证据仅支持保证在怀孕期间体循环中 25-羟 VD 水平为  $40\text{-}60 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$  ( $100\text{-}150 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 之间,即平均每天需摄入少于  $4000 \text{ IU}$  的 VD<sub>3</sub>。

## 4 小结及展望

综上所述,VD 缺乏及补充过量均可引起相关疾病,根据检测的 25-羟 VD 水平来合理补充 VD 具有重要的临床意义。虽然使用 VD 的补充对心血管疾病,糖尿病,癌症,呼吸系统疾病,神经系统疾病,传染病的预防或治疗的前瞻性临床试验结果引人注目,但是对于年轻及其他健康人  $2000 \text{ IU}/\text{天}$ ,或为预防心血管疾病和癌症低剂量服用 VD 补充剂的决定还没有有效数据支持。当前,不建议对 VD 水平正常的儿童和青少年服用 VD 补充剂;对 VD 缺乏的儿童和青少年,已证明补充 VD 会改进临床疗效,特别是在腰椎骨矿物质密度和总全身骨矿含

量<sup>[25]</sup>。2008年11月,美国儿科学会提出应将开始补充维生素D的年龄进行提前,而且将补充的年龄段也应延长至青少年,预防的补充剂量也进行相应提高。对于老年人,每天服用800至1000 IU的VD,可以对力量和身体平衡能力有利<sup>[26]</sup>。值得指出的是,对于大多数患者来说,每天接受日光浴(15-20分钟/天)是一种廉价且明智的保持VD水平的方式。此外,临床上监测人体血清25-羟VD水平对于诊断人体是否需补充VD及是否补充过量具有很好的指导意义,也是其合理补充剂量给出的重要依据。

#### 参考文献(References)

- [1] Renzaho AM, Halliday JA, Nowson C. Vitamin D, obesity, and obesity-related chronic disease among ethnic minorities: a systematic review[J]. *Nutrition*, 2011, 27(9): 868-879
- [2] Chowdhury R, Stevens S, Ward H, et al. Circulating vitamin D, calcium and risk of cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Epidemiol*, 2012, 27(8): 581-591
- [3] Hanley DA, Cranney A, Jones G, et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada (summary)[J]. *CMAJ*, 2010, 182(12): 1315-1319
- [4] Finklea JD, Grossmann RE, and Tangpricha V Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies [J]. *Adv Nutr*, 2011, 2(3): 244-253
- [5] Autier P, Gandini S, and Mullie P A systematic review: influence of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): 2606-2613
- [6] Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, et al. Drug-Vitamin D Interactions: A Systematic Review of the Literature[J]. *Nutr Clin Pract*, 2013
- [7] Holmoy T and Moen SM Assessing vitamin D in the central nervous system[J]. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2010, (190): 88-92
- [8] Annweiler C, Llewellyn DJ, and Beauchet O Low serum vitamin d concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(3): 659-674
- [9] Grant WB An ecological study of cancer incidence and mortality rates in France with respect to latitude, an index for vitamin D production [J]. *Dermatoendocrinol*, 2010, 2(2): 62-67
- [10] Grant WB, Garland CF, and Gorham ED An estimate of cancer mortality rate reductions in Europe and the US with 1,000 IU of oral vitamin D per day[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2007, 174: 225-234
- [11] Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. 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]. *clinical endocrinology and metabolism*, 2007, 92: 1415-1423
- [12] Jamal SA, Emanoilidis H. Review: calcium supplementation, with or without vitamin D, prevents osteoporotic fractures in older people[J]. *Evid Based Med*, 2008, 13(2): 53
- [13] Simon JA. Review: vitamin D supplementation decreases all-cause mortality in adults and older people[J]. *Evid Based Med*, 2008, 13(2): 47
- [14] Alvarez J, Wasse H, and Tangpricha V Vitamin D supplementation in pre-dialysis chronic kidney disease: A systematic review[J]. *Dermatoendocrinol*, 2012, 4(2): 118-127
- [15] Dolinsky DH, Armstrong S, Mangarelli C, et al. The Association Between Vitamin D and Cardiometabolic Risk Factors in Children: A Systematic Review[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2013, 52(3): 210-223
- [16] Arnson Y, Itzhaky D, Mosseri M, et al. Vitamin D Inflammatory Cytokines and Coronary Events: A Comprehensive Review [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013, 45(2): 236-247
- [17] Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review[J]. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(3): 225-235
- [18] Aung K ACP Journal Club. Review: Vitamin D supplementation improves some balance measures but not muscle strength in older adults[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(10): JC5-8
- [19] Antico A, Tampona M, Tozzoli R, et al. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 12(2): 127-136
- [20] Datta M and Schwartz GG Calcium and vitamin D supplementation during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a critical review[J]. *Oncologist*, 2012, 17(9): 1171-1179
- [21] Rankin W Primary hyperparathyroidism is vitamin D supplementation safe[J]. *Aust Fam Physician*, 2011, 40(11): 881-884
- [22] Buttigliero C, Monagheddu C, Petroni P, et al. Prognostic role of vitamin d status and efficacy of vitamin D supplementation in cancer patients: a systematic review[J]. *Oncologist*, 2011, 16(9): 1215-1227
- [23] Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, et al. Maternal Vitamin D Status and Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(9): 889-99
- [24] Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements and supplementation during pregnancy[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2011, 18(6): 371-375
- [25] Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, et al. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2011, 342: c7254
- [26] Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59(12): 2291-2300