

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.09.003

论著 · 临床研究

0~7 岁儿童 25 羟维生素 D 和骨密度的关系研究

熊菲 杨凡 杨速飞 吴康敏

(四川大学华西第二医院儿科, 四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 评价 0~7 岁儿童维生素 D (VitD) 营养状况及与骨密度的关系。**方法** 选择生长发育门诊因“生长发育缓慢、夜惊、多汗、烦躁不安”等就诊的儿童 6838 人, 采用化学发光法测定血清 25 羟 VitD[25-(OH)D] 水平, 并同时应用定量超声仪进行骨密度检测。**结果** 研究对象血清 25-(OH)D 的水平为 34 ± 14 ng/mL, 定量超声骨密度 Z 值为 -0.49 ± 0.54 。随着年龄增长, 25-(OH)D 和骨密度水平逐渐降低, 且 VitD 缺乏、不足及骨密度不足的检出率逐渐增加 ($P < 0.01$); VitD 缺乏、不足组的骨密度值明显低于 VitD 充足组, 且骨密度不足的检出率也高于 VitD 充足组 ($P < 0.01$)。当 VitD 不足 [25-(OH)D 水平 20~29 ng/mL] 时, 25-(OH)D 水平和骨密度存在正性直线相关关系 ($P < 0.01$)。**结论** 学龄前期和学龄期儿童 VitD 不足和缺乏的现象较婴幼儿更严重。在一定范围内 VitD 水平和骨密度可能有关。[中国当代儿科杂志, 2014, 16(9): 883-886]

[关键词] 25 羟维生素 D; 骨密度; 儿童

Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density in children under 7 years old

XIONG Fei, YANG Fan, YANG Su-Fei, WU Kang-Min. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Chengdu 610041, China (Email: xiongfei7922.student@sina.com)

Abstract: Objective To evaluate the endogenous vitamin D level and its correlation with bone mineral density (BMD) in children under 7 years old. **Methods** Totally 6838 children who visited the Growth and Development Clinic due to “growth retardation, night terrors, hyperhidrosis, and dysphoria” were enrolled in the study. Serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] level was measured by chemiluminescence, whereas individual BMD was measured by quantitative ultrasound. **Results** Among all subjects, serum 25(OH)D level was 34 ± 14 ng/mL, and the Z value of BMD was -0.49 ± 0.54 . With increasing age, serum 25(OH)D level and BMD decreased gradually ($P < 0.01$), and the detection rates for vitamin D deficiency and low BMD increased gradually ($P < 0.01$). Compared with those with sufficient vitamin D, children with vitamin D deficiency had a significantly lower BMD ($P < 0.01$) and a significantly higher detection rate for low BMD ($P < 0.01$). 25-(OH)D level showed a positive linear correlation with BMD in children with vitamin D deficiency ($P < 0.01$). **Conclusions** Preschool and school-age children have severer vitamin D deficiency than infants. Vitamin D level may be correlated with BMD within a certain range.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(9): 883-886]

Key words: 25-(OH) D; Bone mineral density; Child

维生素 D (VitD) 是体内重要的骨代谢调节激素之一, 可调节钙、磷代谢, 促进钙的吸收、重吸收及钙在骨骼的沉积。而且越来越多的研究显示 VitD 与机体的免疫功能、肿瘤发生等有关^[1]。血清 25 羟 VitD[25-(OH)D] 是反映体内 VitD 营养状态的灵敏指标^[2], 常作为 VitD 缺乏的重要诊断指

标之一, 但目前国内外对于儿童 25-(OH)D 的理想水平还存在一定争议。定量超声检测技术是 20 世纪 80 年代出现的一种新的诊断技术, 它利用声波速度等参数来反映骨密度, 因其安全、无侵害、无辐射、快捷、无痛苦等特点目前在临床上常作为评估儿童骨矿物质水平和骨骼发育水平的重要

[收稿日期] 2014-01-10; [接受日期] 2014-03-22

[作者简介] 熊菲, 女, 博士, 主治医师。

手段。为了探讨 25-(OH)D 和骨密度的关系在评价儿童骨代谢状况中的价值,本研究对在我院生长发育门诊就诊的 0~7 岁儿童的 VitD 营养及骨密度状况进行了研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2012 年 6 月至 2013 年 7 月在我院生长发育门诊以“生长发育缓慢、夜惊、多汗、烦躁不安”等主诉就诊的 0~7 岁儿童,询问疾病史和家族史,并进行体格检查和相应的实验室检查,排除各种可能影响骨代谢的疾病(如甲状腺功能异常、甲状旁腺功能异常、严重肝肾疾病、风湿或类风湿关节炎、成骨不全、骨软化症和其他骨关节病等)及有长期使用影响骨代谢药物史(如糖皮质激素、免疫抑制剂和抗惊厥药等)的儿童。纳入的研究对象同时进行了 25-(OH)D 和定量超声骨密度的检测。按血清 25-(OH)D 浓度将研究对象分为 VitD 严重缺乏组、VitD 缺乏组、VitD 不足组、VitD 充足组和 VitD 过量组。

1.2 方法

25-(OH)D 的检测采用直接免疫竞争化学发光法,试剂盒由意大利 DiaSorin 公司提供,可检测 25-(OH)D 的活性 D₃ 和 D₂ 成分,最小测定值为 4 ng/mL。仪器采用 LIAISON 化学发光分析仪,操作严格按试剂盒和仪器说明书进行。根据试剂盒的参考范围和参考文献^[3-4]制定判定标准:30~100 ng/mL 为 VitD 充足,20~29 ng/mL 为 VitD 不足,10~19 ng/mL 为 VitD 缺乏,<10 ng/mL 为 VitD 严重缺乏,>100 ng/mL 为 VitD 过量。

骨密度检测采用 BMD-1000 超声骨质分析仪,测量部位均为观察对象左侧胫骨远端 1/3 处。通过电脑中儿童参考数据库自动计算出骨密度 Z 值,Z 值介于 -1~+1 为骨密度正常,-2.0~ 为骨密度轻度不足,-3.0~ 为骨密度中度不足,Z 值 <-3.0 为骨密度严重不足。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学处理,计

量资料以用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间计量资料比较应用 *t* 检验或方差分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用直线回归分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究对象共 6838 人,年龄为 1~83 月,中位数年龄为 24.7 月。其中男童 4041 人(59.10%),中位数年龄为 25.6 月;女童 2797 人(40.90%),中位数年龄为 24.1 月,男女童年龄差异无统计学意义(*t*=1.911, *P*=0.056)。男女童各年龄段人数见表 1。

表 1 男女童各年龄段人数分布 [例(%)]

年龄组	男	女	总计
<12 月	723(59.95)	483(41.50)	1206
12 月 ~	1120(56.28)	870(43.72)	1990
24 月 ~	718(57.81)	524(42.19)	1242
36 月 ~	533(64.61)	292(35.39)	825
48 月 ~	430(61.17)	273(38.83)	703
60 月 ~	321(58.36)	229(41.64)	550
72~83 月	196(60.87)	126(39.13)	322
合计	4041(59.10)	2797(40.90)	6838

2.2 血清 25-(OH)D 水平

6838 名研究对象血清 25-(OH)D 的水平为 34 ± 14 ng/mL, VitD 严重缺乏 53 人(0.78%), VitD 缺乏 786 人(11.49%)、VitD 不足 2298 人(33.61%)、VitD 充足 3693 人(54.01%)、VitD 过量 8 人(0.12%)。男童 25-(OH)D 的水平为 34 ± 14 ng/mL,女童为 33 ± 14 ng/mL,男女童 25-(OH)D 水平差异无统计学意义(*t*=1.354, *P*=0.176)。25-(OH)D 水平随年龄增长呈现出下降趋势,除 48 月~组与 60~月组的差异无统计学意义外,其余各年龄组的 25-(OH)D 水平差异均有统计学意义(*P*<0.01)。随着年龄增长, VitD 缺乏、不足的检出率逐渐增加,差异有统计学意义(*P*<0.01)(表 2)。

表 2 不同年龄 25-(OH)D 水平 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

年龄组	例数	VitD 水平 (ng/mL)	VitD 严重缺乏	VitD 缺乏	VitD 不足	VitD 充足	VitD 过量
<12 月	1206	38 ± 13	4(0.33)	50(4.15)	269(22.3)	881(73.05)	2(0.17)
12 月 ~	1990	37 ± 13	6(0.30)	78(3.92)	514(25.83)	1389(69.80)	3(0.15)
24 月 ~	1242	35 ± 14	0(0)	91(7.33)	428(34.4)	722(58.13)	1(0.08)
36 月 ~	825	30 ± 13	9(1.09)	146(17.70)	365(44.24)	304(36.85)	1(0.12)
48 月 ~	703	27 ± 13	9(1.28)	168(23.90)	333(47.37)	193(27.45)	0(0)
60 月 ~	550	27 ± 14	12(2.18)	151(27.45)	248(45.09)	138(25.09)	1(0.18)
72~83 月	322	24 ± 11	13(4.04)	102(31.68)	141(43.79)	66(20.50)	0(0)
$\chi^2(F)$ 值		(141.51)	80.70	548.87	272.36	1012.44	1.98
P 值		0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.05

2.3 定量超声骨密度测定

6838 名儿童定量超声骨密度 Z 值为 -0.49 ± 0.54 ，骨密度正常 5951 人 (87.03%)、骨密度轻度不足 873 人 (12.83%)、骨密度中度不足 13 人 (0.19%)、骨密度严重不足 1 人 (0.01%)。男童定量超声骨密度 Z 值为 -0.50 ± 0.53 ，女童为 -0.47 ± 0.56 ，男女童定量超声骨密度 Z 值差异有统计学意义 ($t=2.21$, $P=0.027$)。各年龄段的骨密度水平差异有统计学意义 ($P<0.01$)。由于骨密度中度不足和严重不足的检出率低，进行统计检验时将两组与骨密度轻度不足组进行合并。随着年龄增长，骨密度水平逐渐降低，且骨密度不足的检出率逐渐增加 ($P<0.01$) (表 3)。

2.4 不同 25-(OH)D 水平的骨密度情况

男女童 VitD 严重缺乏、VitD 缺乏和维生素不足组的骨密度 Z 值明显低于 VitD 充足组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。由于骨密度中度不足和严重不足的检出率低，进行统计检验时将两组与骨密度轻度不足组进行合并。VitD 严重缺乏、缺乏和不足组骨密度骨密度不足的检出率高于 VitD 充足组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，VitD 过量组与其他组差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表 4~5)。

表 3 不同年龄儿童骨密度比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

年龄组	例数	骨密度值	骨密度正常	骨密度不足
<12 月	1206	-0.15 ± 0.60	1145(94.94)	61(5.06)
12 月 ~	1990	-0.36 ± 0.49	1875(94.22)	115(5.78)
24 月 ~	1242	-0.61 ± 0.49	1037(83.49)	205(16.51)
36 月 ~	825	-0.63 ± 0.46	686(83.15)	139(16.85)
48 月 ~	703	-0.69 ± 0.42	577(82.08)	126(17.92)
60 月 ~	550	-0.75 ± 0.44	418(76.00)	132(24.00)
72~83 月	322	-0.85 ± 0.47	213(66.15)	109(33.85)
$\chi^2(F)$ 值		(211.42)	381.69	381.69
P 值		0.01	0.01	0.01

表 4 男童不同 25-(OH)D 的骨密度情况

[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	例数	骨密度值	骨密度正常	骨密度不足
VitD 充足	2194	-0.44 ± 0.54	1981(90.29)	213(9.71)
VitD 不足	1363	-0.56 ± 0.50^a	1164(85.40) ^a	199(14.60) ^a
VitD 缺乏	451	$-0.64 \pm 0.51^{a,b}$	360(79.82) ^{a,b}	91(20.18) ^{a,b}
VitD 严重缺乏	28	$-0.76 \pm 0.49^{a,b}$	20(71.43) ^{a,b}	8(28.57) ^{a,b}
VitD 过量	5	-0.59 ± 0.44	4(80.00)	1(20.00)
$\chi^2(F)$ 值		(22.80)	51.38	51.38
P 值		0.01	0.01	0.01

注：a 示与 VitD 充足组比较， $P<0.05$ ；b 示与 VitD 不足组比较， $P<0.05$ 。

表 5 女童不同 25 羟 VitD 水平的骨密度情况

[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	例数	骨密度	骨密度正常	骨密度不足
VitD 充足	1499	-0.40 ± 0.57	1340(89.39)	159(10.61)
VitD 不足	935	-0.53 ± 0.54^a	794(84.92) ^a	141(15.08) ^a
VitD 缺乏	335	$-0.64 \pm 0.53^{a,b}$	268(80.00) ^{a,b}	67(20.00) ^{a,b}
VitD 严重缺乏	25	-0.63 ± 0.61	18(72.00) ^a	7(28.00) ^a
VitD 过量	3	-0.21 ± 0.95	2(66.67)	1(33.33)
$\chi^2(F)$ 值		(16.51)	29.54	29.54
P 值		0.01	0.01	0.01

a：与 VitD 充足组比较， $P<0.05$ ；b：与 VitD 不足组比较， $P<0.05$ 。

2.5 25-(OH)D 与骨密度的关系

直线回归分析发现仅 VitD 不足组中 25-(OH)D 水平和骨密度值存在直线回归关系 ($F=17.657$, $P<0.01$)，直线回归方程为：骨密度 Z 值 $= -0.954 + 0.016 \times \text{VitD}$ 。在 VitD 充足组中 25-(OH)D 和骨密度值并不存在直线关系 ($P>0.05$)。

3 讨论

血清 25-(OH)D 被认为是目前反映机体 VitD 代

谢的重要指标^[5]。2011年美国内分泌学会公布的有关VitD缺乏的临床实践指南推荐血清25-(OH)D水平 $<20\text{ ng/mL}$ 诊断VitD缺乏^[6]，但目前国内尚缺乏针对儿童血清25-(OH)D正常值的统一标准。通过查询相关资料，本研究将 30 ng/mL 定为25-(OH)D的临界值，以此为标准，在因各种临床症状如“生长发育缓慢、夜惊、多汗、烦躁不安”等就诊的0~7岁儿童中，发现随着年龄增长，VitD水平逐渐降低，且VitD缺乏、不足的检出率逐渐增加。婴儿中VitD不足和缺乏的检出率约25%左右，但到学龄前期和学龄期时这一检出率达到了60%~70%，与国内报道一致^[7]，其主要原因可能与学龄前期和学龄期儿童受幼儿园或学校学习的限制，户外活动多安排在日落之后，且奶制品的摄入减少、VitD补充剂停用时间过长等有关。因此要重视学龄前期和学龄期儿童VitD的营养状况对生长发育的影响。由于本研究并没有对高危因素、临床症状、骨骼影像学改变进行详细的数据统计，因此没有研究观察对象中佝偻病的发病情况。

同时本研究发现在这些有临床症状的儿童中，随着年龄增长，骨密度值逐渐降低，且骨密度不足的检出率逐渐增加，婴儿中骨密度不足的检出率仅5%左右，但到学龄前期和学龄期时这一检出率达到了20%~30%。比较不同VitD水平的骨密度值发现，男女童VitD缺乏、不足组的骨密度值明显低于VitD充足组，且骨密度不足的检出率也高于VitD充足组。直线回归分析发现，在25-(OH)D水平为 $20\sim 29\text{ ng/mL}$ 的范围内，即当VitD不足时，VitD水平和骨密度值存在正性直线关系，但当25-(OH)D水平 $\geq 30\text{ ng/mL}$ 时，二者并不存在直线关系，这说明在一定程度范围里，VitD和骨密度相关，可能当VitD水平在一定不足的范围里时，机体发生代偿机制，促进前破骨细胞向成熟的破骨细胞分化，导致骨量减少；还可能与VitD受体基因多态性有关^[8]。目前国内外针对25-(OH)D水平与骨密度有无直接关系尚有争论。国外针对中青年的研究发现25-(OH)D在 $9\sim 40\text{ ng/mL}$ 的范围内两者呈绝对的正相关^[9]。而国内一项对健康成人的研究发现血清25-(OH)D水平与骨密度可能并无直接相关性^[9]。最近有研究表明，单独依赖VitD水平诊断维生素D缺乏性佝偻病的灵敏度和

特异度仅50%~70%，但结合骨密度、钙、磷、碱性磷酸酶等多种指标可将灵敏度和特异度增加至75%~90%^[10-11]。由于目前仍缺乏大规模的调查数据来全面反映中国不同年龄儿童的VitD和钙的营养状况，因此25-(OH)D和骨密度应用于判断儿童VitD和钙营养状况、早期准确诊断佝偻病的临床价值还有待证实。

随着研究手段、技术的不断发展，中国儿童VitD缺乏正在得到逐步肯定，但如何准确判断人体VitD和钙缺乏将仍是困扰临床及研究工作的难题。由于本研究的研究对象主要为在门诊就诊的有临床症状的儿童，高危因素、骨骼体征及影像学改变并没有纳入研究内容，也没有对健康儿童开展血清25-(OH)D水平与骨密度的相关性研究，因此还有必要进一步进行大样本量不同年龄阶段健康儿童的研究以探讨VitD与骨密度的关系。

[参 考 文 献]

- [1] Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(2): 471-478.
- [2] Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets[J]. J Clin Invest, 2006, 116(8): 2062-2072.
- [3] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
- [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] 向伟. 维生素D和维生素D缺乏性佝偻病防治进展[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(3): 195-197.
- [6] 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.
- [7] 盛晓阳. 中国儿童VitD、钙营养的流行病学资料[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(3): 180-183.
- [8] 余晓丹, 颜崇淮, 金星明, 等. VitD受体基因多态性与0~6岁汉族儿童骨密度关系的研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2005, 20(12): 728-731.
- [9] 汪纯, 刘玉娟, 肖文金, 等. 上海地区健康成年人25羟VitD水平及其与骨密度的关系[J]. 上海医学, 2011, 34(3): 166-170.
- [10] 霍亭竹, 陈静, 杨尧, 等. 维生素D缺乏性佝偻病实验室指标的诊断价值探讨[J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(8): 802-805.
- [11] 王晓燕, 金春华, 吴建新, 等. 血清25-羟VitD在佝偻病诊断中的应用价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(10): 767-770.

(本文编辑: 王庆红)