

· 标准 · 方案 · 指南 ·

# 中国儿童维生素 D 营养相关临床问题实践指南

中华医学会儿科学分会儿童保健学组

中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:毛萌,四川大学华西第二医院儿童保健科,成都 610044, Email: dffmmao@126.com

**【摘要】** 维生素 D 营养与儿童健康关系密切。为了提高儿童健康工作者对维生素 D 营养问题的认识,特制订“中国儿童维生素 D 营养相关临床问题实践指南”,对维生素 D 营养相关的 16 个临床问题按循证方法予以分级解答,同时澄清维生素 D 营养相关概念,确定儿童评估维生素 D 营养状况分级标准,以指导儿童健康工作者的临床实践。

## Practical guidelines for clinical issues related to vitamin D nutrition in Chinese children

The Subspecialty Group of Children Health, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Mao Meng, Department of Child Health Care, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China, Email: dffmmao@126.com

维生素 D 缺乏性佝偻病曾经是严重危害我国儿童健康的疾病,是儿童的“四防”疾病之一。虽然维生素 D 仍然被称为抗佝偻病维生素,但维生素 D 的生物学作用已从骨健康拓展到全身各系统健康。维生素 D 内分泌和自分泌或旁分泌机制已经确立,维生素 D 功能归属到激素范畴<sup>[1]</sup>。中华儿科杂志于 2008 年和 2010 年相继发表“维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议”“儿童微量营养素缺乏防治建议(维生素 D 缺乏、钙缺乏)”<sup>[2-3]</sup>,对规范维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病的诊断、治疗和预防起到了积极作用。机体能通过日光照射获得所需要的维生素 D,但现代生活方式和环境的改变使儿童户外活动受限,儿童维生素 D 不足与缺乏的高危因素仍存在,预防维生素 D 不足与缺乏依然是儿童保健工作重点之一。血清 25(OH)D 检测方法日益普及使得通过检测血清 25(OH)D 可以明确机体维生素 D

营养状况。维生素 D 缺乏性佝偻病是长期维生素 D 缺乏的结果,佝偻病是临床诊断,维生素 D 缺乏是生化诊断,随着对维生素 D 与健康关系认识的加深和检测技术的提高,对佝偻病的管理上升到对维生素 D 缺乏的管理。同时,各类维生素 D 制剂有其不同的适用范围,需要临床医生科学使用。这些诸多变化给新时代临床儿科医生和儿童健康工作者带来了新的问题和困惑。为此,2018 年 8 月中华医学会儿科学分会儿童保健学组、中华儿科杂志编辑委员会组织儿科、儿童保健科、循证医学等领域的专家成立中国维生素 D 营养相关临床问题实践指南撰写工作组(简称指南撰写工作组)。专家们在全面文献检索的基础上,以问题为导向,严格评估文献分级,经反复讨论修改,历时 3 年终于完成“中国儿童维生素 D 营养相关临床问题实践指南”(以下简称本指南)撰写工作。本指南不以“佝偻病”为

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211230-01092

收稿日期 2021-12-30 本文编辑 李伟

引用本文:中华医学会儿科学分会儿童保健学组,中华儿科杂志编辑委员会.中国儿童维生素 D 营养相关临床问题实践指南[J].中华儿科杂志,2022,60(5):387-394. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211230-01092.



中华医学会儿科学分会  
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



关注点,而侧重维生素 D 营养相关临床问题,以指导儿童健康工作者的临床实践。

### 一、指南制定过程

严格遵循“世界卫生组织指南制订手册”和“制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序”<sup>[4-5]</sup>,并按照指南研究与评价工具和卫生保健实践指南的报告条目(reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)进行制订和报告<sup>[6-7]</sup>。本指南已在国际实践指南注册平台注册,注册号 IPGRP-2020CN114,计划书可通过该平台获取。本指南参考有相对普遍指导意义的证据制订推荐意见和推荐强度。指南使用者可不拘泥于指南的推荐意见和推荐强度,对儿童维生素 D 的营养进行个体化管理。

1. 指南撰写工作组与利益冲突管理:成立由儿科、儿童保健科及循证医学等领域专家组成的指南撰写工作组。工作组成员有计划按步骤实施临床问题调查、证据评价与分级、推荐意见共识达成,并声明有无相关的经济与学术利益冲突。

2. 资金来源:山东达因海洋生物制药股份有限公司承担文献检索和讨论会所需费用。

3. 指南使用和目标人群:供各级医疗机构的儿科医生、儿童保健科医生、儿科护理人员和全科医生使用。推荐意见的目标人群为 0~18 岁儿童。

4. 构建指南临床问题:指南撰写工作组通过专家讨论、问卷调查、个人访谈等多种形式,收集临床医生最关注的临床问题。通过专家访谈,收集整理与儿童维生素 D 缺乏和营养性佝偻病相关的 50 个问题;随之开展问卷调查,筛选出临床关注度较高的 35 个问题。构建问题遵循临床研究设计时使用的“PI(E)CO”原则,P 代表研究对象(participants);I(E)代表干预(intervention)或暴露(exposures);C 代表比较(control);O 代表结局指标(outcome)。经多轮专家讨论,最终确定 16 个临床问题。

5. 证据的检索、评价与分级:根据构建的临床问题,系统检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 和中国生物医学文献服务系统、万方知识数据服务平台和中国知网数据库,同时检索 NCI、NGC 等指南数据库,获取相关文献。检索时限均为建库至 2021 年 3 月。针对纳入的不同研究类型采用不同的质量评价工具进行评价,采用 AMSTAR 评价系统评价的质量,采用 Cochrane 偏倚风险评价工具评价随机对照试验的质量,纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)评价观察性研究的

质量。同时由 2 位专家分别独立评价,若评价出现分歧时,通过讨论或者咨询第三者达成一致结局。基于证据体的结果,采用推荐意见分级的评估、制定及评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)方法对证据和推荐意见进行分级(表 1)。根据 GRADE 评价方法,证据质量可分为高、中、低、极低 4 个等级。随机对照研究的初始证据等级为高,观察性研究为低,分级过程中从 5 个降级因素(局限性、不精确性、不一致性、间接性、发表偏倚)和 3 个升级因素(效应量大、剂量反应关系、负偏倚)对证据体进行动态评价。

表 1 证据质量与推荐强度分级

分级	具体描述
证据质量分级	
高(A)	非常有把握:观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎没有把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

6. 形成推荐意见:基于检索纳入的文献,指南制定小组从证据质量、干预措施的利弊关系、成本效果、患者的偏好与价值观以及资源的可及性等多维度形成推荐意见,推荐意见分为强推荐和弱推荐。指南制定中出现文献检索难以找到证据或证据质量低无法被采纳的问题时采用德尔菲法进行投票表决。

7. 撰写初稿和外审:2018 年 8 月成立指南撰写工作组。2019 年 7 月完成关于我国儿童维生素 D 缺乏防治现状的调查。根据调查得出的问题,组织 3 次指南撰写工作组会议。2020 年 7 月完成儿童维生素 D 相关临床问题的构建。基于这些问题进行文献检索。2021 年 6 月完成第 1 稿,历经指南撰写工作组专家 3 次研讨,5 次修改,共计 13 位专家审阅。

8. 指南传播、实施与评价:指南将通过中华儿科杂志进行传播。中华医学会儿科学分会将对指南推荐意见的结局指标和绩效评估进行监测,对比分析基线测量的结果和指南干预后的结果。

9. 指南的更新:将根据证据和相关政策的改



变,4年左右予以适时更新。

## 二、维生素 D 营养相关概念

**临床问题 1:** 如何评估维生素 D 营养状况和分级?

**推荐意见 1:** 建议用血清 25(OH)D 水平评估维生素 D 营养状况(1B);根据血清 25(OH)D 水平对维生素 D 营养状况分级,分为维生素 D 缺乏[25(OH)D<30 nmol/L]、维生素 D 不足[25(OH)D 30~50 nmol/L]、维生素 D 充足[25(OH)D>50~250 nmol/L]和维生素 D 中毒[25(OH)D>250 nmol/L] 4 个等级(2D)。

血清 25(OH)D 水平是评估维生素 D 营养状况的最佳指标。1 项共纳入 32 项( $n=4\ 210$ )随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的系统评价显示,补充维生素 D 可显著提高血循环中 25(OH)D 水平(加权均数差 34.1 nmol/L, 95%CI 28.9~39.2,  $I^2=97\%$ ),表明血清 25(OH)D 水平是反映维生素 D 营养状况的可靠指标<sup>[8]</sup>。

维生素 D 营养状况分级是基于血清 25(OH)D 水平与骨健康关系确立的。当血清 25(OH)D 水平<30 nmol/L 时,营养性佝偻病发生率升高<sup>[9]</sup>。RCT 研究( $n=72$ )表明佝偻病患儿血清 25(OH)D 水平处于( $30.2\pm 13.2$ )nmol/L,其中 43% 患儿 25(OH)D<30 nmol/L,血清 25(OH)D 水平长期<30 nmol/L 有发展为营养性佝偻病的风险<sup>[10]</sup>。“营养性佝偻病防治全球共识”将血 25(OH)D 水平安全上限定为 250 nmol/L;血清 25(OH)D 水平>50~250 nmol/L 为维生素 D 充足<sup>[9]</sup>。

**临床问题 2:** 为什么以血清 25(OH)D 水平<30 nmol/L 定义维生素 D 缺乏?

**推荐意见 2:** 当血清 25(OH)D 水平<30 nmol/L 时,发生营养性佝偻病的风险增高(2D)。

全球不同学术组织所采用的定义维生素 D 缺乏的血清 25(OH)D 水平包括 50.0、37.5、30.0 和 27.5 nmol/L 等<sup>[11]</sup>,尚无统一的儿童维生素 D 缺乏的血清学诊断界值。对维生素 D 缺乏的定义是以维持骨骼矿化和钙磷代谢正常状况为先决条件而确立的,目的是保障普通人群的骨骼健康。单中心回顾性研究( $n=214$ )检测患者血清 25(OH)D、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、钙、磷和碱性磷酸酶水平,分析其相关性,结果显示当 25(OH)D 水平<34 nmol/L 时,PTH 升高( $R^2=0.454$ ,  $P<0.001$ , 95%CI 27~41 nmol/L);其中 17 例经放射性检查确诊的佝偻病患儿血清 25(OH)D<34 nmol/L,16 例

(94.1%)PTH 水平>50 ng/L。表明血清 25(OH)D<30 nmol/L 有发生营养性佝偻病的风险<sup>[12]</sup>。“营养性佝偻病防治全球共识”指出,当血清 25(OH)D 水平<30 nmol/L 时,营养性佝偻病的发生风险升高<sup>[9]</sup>。

## 三、血清 25(OH)D 和碱性磷酸酶

**临床问题 3:** 血清 25(OH)D 的适宜水平?

**推荐意见 3:** 血清 25(OH)D 水平以>50~125 nmol/L 为宜(2D)。

虽然血清 25(OH)D 处于>50~250 nmol/L 被定义为维生素 D 充足,但美国医学研究所(Institute of Medicine, IOM)推荐的适宜血清 25(OH)D 水平为 50~125 nmol/L,并认为血清 25(OH)D>125 nmol/L 存在潜在危害,如尿钙排泄增加<sup>[13]</sup>,血清 25(OH)D 水平并非越高越好。

**临床问题 4:** 补充维生素 D 前需要监测血清 25(OH)D 水平吗?

**推荐意见 4:** 对儿童补充常规推荐量的维生素 D 前无须监测血 25(OH)D 水平(1D)。

每日补充 400~800 U 的维生素 D 是安全的,无需进行血液监测<sup>[14]</sup>。临床医生如怀疑代谢性骨病,可选择进行血液检查。

**临床问题 5:** 需要对儿童常规检测血清 25(OH)D 水平吗?

**推荐意见 5:** 对无维生素 D 缺乏高危因素,同时无临床症状和体征且已经补充推荐量维生素 D 的儿童不建议常规检测血 25(OH)D 水平(1D)。

询问病史可以识别维生素 D 缺乏高危人群。若当前的证据不足以评估无症状维生素 D 缺乏筛查之利弊,对维生素 D 缺乏高风险患者可以不根据血清 25(OH)D 水平,而直接进行经验补充<sup>[15]</sup>。不推荐对儿童常规检测血清 25(OH)D 水平<sup>[9]</sup>。

**临床问题 6:** 维生素 D 治疗过程中需要监测血清 25(OH)D 水平吗?

**推荐意见 6:** 建议每隔 3~4 个月监测血清 25(OH)D 水平以评估治疗反应,直至达到适宜的 25(OH)D 水平,此后每 6 个月监测 1 次。血清 25(OH)D 达到目标治疗水平后,不必进行后续监测(2D)。

应每隔 3~4 个月监测 1 次 25(OH)D 水平,一旦达到所需的血清 25(OH)D 水平,应给予维持剂量,以防止 25(OH)D 再次下降<sup>[16]</sup>。“海湾合作委员会国家关于维生素 D 缺乏的诊断和干预专家共识”中,指出高风险和临床高度怀疑维生素 D 缺乏的患者应检测维生素 D 水平以确定适当维生素 D 补充剂





量,重复检测至少应间隔3~6个月<sup>[15]</sup>。“阿拉伯联合酋长国维生素D临床实践指南”指出,当维生素D达到目标治疗水平后,不需要进行进一步的监测<sup>[17]</sup>。

**临床问题7:**血清碱性磷酸酶能反映维生素D营养状况和诊断营养性佝偻病吗?

**推荐意见7:**血清碱性磷酸酶不能直接反映维生素D营养状况,可间接提示营养性佝偻病的诊断(1B)。

基于3项RCT( $n=447$ )的Meta分析结果显示,补充维生素D和血清碱性磷酸酶的关系不大(加权均数差 $-1.12$  U/L, 95%CI  $-6.32\sim 4.09$ ;  $I^2=79.6\%$ ),因此不建议血清碱性磷酸酶作为反映维生素D营养状况的指标<sup>[8]</sup>。

营养性佝偻病的病理变化涉及成骨细胞矿化障碍,碱性磷酸酶代偿性增多,因此血清碱性磷酸酶是增高的。1项单中心横断面研究( $n=81$ )纳入55例佝偻病患儿和26名正常对照婴幼儿,结果显示佝偻病患儿血清总碱性磷酸酶和骨碱性磷酸酶均明显高于对照组,中、重度组佝偻病患儿血清碱性磷酸酶和骨碱性磷酸酶均明显高于轻度组,血清碱性磷酸酶与骨碱性磷酸酶呈显著正相关( $r=0.921$ ,  $P<0.01$ )<sup>[18]</sup>。1项单中心横断面研究( $n=107$ )纳入41例佝偻病患儿,结果显示佝偻病组血清碱性磷酸酶水平明显高于无佝偻病患儿,且单独诊断佝偻病的灵敏度、特异度分别为56.10%和78.50%<sup>[19]</sup>。此外,其他诸多因素会影响血清碱性磷酸酶水平,如急性疾病、药物、肝脏疾病、生长突增以及婴幼儿时期血清碱性磷酸酶升高,机体缺锌、缺铁时血清碱性磷酸酶下降。

#### 四、维生素D缺乏的预防

**临床问题8:**机体获得维生素D的主要方法?

**推荐意见8:**阳光照射是机体获得维生素D的主要方法。当阳光照射受限时,宜额外补充维生素D(1D)。

人类维生素D的主要来源是内源性维生素D。皮肤组织所含7-脱氢胆固醇是维生素D生物合成的前体,在阳光或紫外光的光化学反应作用下产生维生素D<sub>3</sub>(胆骨化醇)即为内源性维生素D。1项儿童血清25(OH)D水平季节变化的研究显示婴儿期、幼儿期及学龄前期血清25(OH)D水平夏季均高于冬季,血清25(OH)D $\geq 50$  nmol/L的比例分别为86%、90%、79%<sup>[20]</sup>,儿童在夏季具有良好维生素D营养状况,这充分说明夏季儿童户外活动(晒太阳)

对改善维生素D营养状况的重要价值。冬春季节、低海拔、高纬度都是维生素D缺乏的危险因素,需要额外补充维生素D<sup>[21]</sup>,夏秋季日照较少地区的儿童也需要额外补充维生素D。意大利“儿童维生素D共识”推荐夏季不能获得足够日照的儿童在11月份至次年4月份补充维生素D<sup>[14]</sup>。

日光照射时宜注意安全。美国儿科学会建议<6月龄的婴儿应避免阳光直射<sup>[22]</sup>,应穿戴适当的防护衣物和帽子。建议高频率而不是长时间晒太阳防止阳光的损伤。婴儿避免阳光直射,从而避免皮肤老化和皮肤癌<sup>[23]</sup>。

**临床问题9:**新生儿出生后什么时间开始补充维生素D?

**推荐意见9:**新生儿出生后数天内开始补充维生素D(1D)。

若孕妇维生素D营养状况适宜,可满足其新生儿2周内的需要。通常孕妇本身并不常规检测血清25(OH)D,并不清楚其维生素D营养状况。有关研究显示,大部分孕妇有维生素D缺乏或不足<sup>[24]</sup>,这导致不能提供适宜量的维生素D来满足其新生儿生后2周内的需要。因此多数国家建议新生儿出生后数日即开始补充维生素D。

**临床问题10:**不同年龄段儿童补充维生素D的剂量?

**推荐意见10:**从婴儿期到青春期都需要补充维生素D至少400 U/d(1D)。

美国儿科学会建议新生儿出生数天内即开始补充维生素D,当不能从阳光照射或强化食品中获取充足的维生素D时,学龄期继续补充维生素D直到青春期<sup>[22]</sup>。“中国居民膳食营养素参考摄入量”推荐维生素D摄入量为400 U/d<sup>[25]</sup>。

2020年Zittermann等<sup>[26]</sup>对61项研究( $n=1\ 828$ )作系统评价,旨在分析婴儿补充维生素D对25(OH)D增量的影响,所有婴儿25(OH)D加权平均水平为49.4 nmol/L(95%CI 43.6~55.3 nmol/L)。足月新生儿维生素D补充量400 U/d可维持血清25(OH)D $\geq 50$  nmol/L,提示补充维生素D 400 U/d可使血清25(OH)D达到预防营养性佝偻病的理想水平<sup>[26]</sup>。2003年Strand等<sup>[27]</sup>曾在229名<3岁中国儿童中进行单一维生素D补充、维生素D与钙联合补充干预试验,比较预防营养性佝偻病效果,与无干预组相比,维生素D和钙补充组患营养性佝偻病的相对风险均为0.76(95%CI 0.61~0.95)。1994年Beser和Cakmakci<sup>[28]</sup>在860名3~36月龄婴幼儿队列



研究中比较补充维生素 D 400 U/d 与否的结果<sup>[28]</sup>, 12 个月后经 X 线片确认无一例发生佝偻病;而未接受维生素 D 补充剂的婴幼儿佝偻病检出率为 3.8%,提示补充维生素 D 400 U/d 可预防婴幼儿发生佝偻病。2013 年 1 项母乳喂养 15 日龄新生儿的 RCT( $n=139$ )显示<sup>[29]</sup>,新生儿被随机分为补充维生素 D 200 U/d 和 400 U/d 组,2 组均无佝偻病发生,其中 400 U 组中婴儿血清 25(OH)D 均 $\geq 75$  nmol/L,而 200 U/d 组中 21.3% 的婴儿血清 25(OH)D $< 75$  nmol/L,这表明补充维生素 D 400 U/d 能保证血清 25(OH)D 水平处于更好状态。

2012 年 Holmlund-Suila 等<sup>[30]</sup>对 113 名 2 周龄母乳喂养儿进行 12 周的 RCT,随机分为补充维生素 D 400、1 200 和 1 600 U/d 3 组,后 2 组婴儿血清 25(OH)D 水平均高于 200 nmol/L,这表明补充维生素 D 1 200 或 1 600 U/d 有可能致血清 25(OH)D 水平 $> 125$  nmol/L,即维生素 D 过量危险性增加。

2013 年 1 项 132 名母乳喂养婴儿的 RCT 中<sup>[31]</sup>,4 组 3 月龄婴儿随机补充维生素 D 400、800、1 200 与 1 600 U/d,随访 11 个月,97% 血清 25(OH)D 水平 $\geq 50$  nmol/L 均维持至 12 月龄;但 1 600 U/d 组婴儿血清 25(OH)D 水平 $\geq 75$  nmol/L 即有导致高钙血症发生可能;而 400 和 800 U/d 是婴儿较为适宜的维生素 D 补充量。

2016 年“营养性佝偻病防治全球共识”推荐所有婴儿均需补充维生素 D 400 U/d<sup>[9]</sup>,与 IOM 婴儿适宜维生素 D 推荐量一致<sup>[13]</sup>。

**临床问题 11:**母乳喂养和配方喂养婴儿都需要补充维生素 D 吗?

**推荐意见 11:**母乳喂养儿需要补充推荐摄入量的维生素 D,配方喂养儿也需要补充适量的维生素 D(1D)。

维生素 D 对骨骼生长发育过程中生长板介导的软骨内成骨和成骨细胞介导的骨合成具有重要作用。欧美诸多国家的指南都倡导母乳喂养儿补充维生素 D 以促进骨骼健康<sup>[22, 32-33]</sup>。因从进化的角度,人类户外活动多,衣着较少,即使人乳中维生素 D 含量(20~60 U/L)低,也能满足儿童生长需要。因此,人类这种乳汁维生素 D 水平状况延续至今。婴儿配方中维生素 D 强化量是 400 U/L。若婴儿每日摄入 750 ml 配方,其摄入的维生素 D 量大约为 300 U/d,不能达到婴儿维生素 D 适宜摄入量 400 U/d<sup>[22]</sup>,若没有额外的维生素 D 补充,配方喂养儿所摄入的维生素 D 量也是不足的。户外活动很重要,但不一

定所有婴儿能有足够户外活动时间。冬季北纬 34° 以上地区到达地球的紫外线辐射量微不足道,皮肤维生素 D 合成受限。为保证所有婴儿其他季节有足够的维生素 D,建议母乳喂养和配方喂养儿均需要补充维生素 D<sup>[34]</sup>。

**临床问题 12:**补充维生素 D 的方式?

**推荐意见 12:**推荐每日维生素 D 口服补充的方法。当依从性差时,可采取间断大剂量维生素 D 口服方法;当胃肠道疾病时,可采取间断大剂量维生素 D 肌肉注射方法(1B)。

1 项系统评价(163 项研究, $n=18\ 539$ )显示,维生素 D 口服方法的比例高达 90.5%,每日维生素 D 口服方法占到 52.1% 以上,但是每日口服方法还是间断大剂量口服方法则有明显地理区域差异<sup>[35]</sup>。系统评价(88 项研究)显示和每日给药相比,大剂量给药更容易使血清维生素 D 水平达到理想水平[25(OH)D $> 75$  nmol/L]<sup>[36]</sup>。1 项为期 6 周的 RCT 将 40 例血清 25(OH)D 水平 $< 50$  nmol/L 的婴幼儿分为 3 组,分别给予 2 000 U/d 维生素 D<sub>2</sub>、50 000 U/周维生素 D<sub>2</sub>或 2 000 U/d 维生素 D<sub>3</sub>,发现 3 种方案治疗维生素 D 缺乏的效果是等价的。当每日疗法依从性差时,可采取间断大剂量维生素 D 口服方法<sup>[37]</sup>。

欧美地区较少采用间断大剂量口服方法(1 次维生素 D 的补充剂量超过 40 000 U),欧洲为 5.3% 和北美为 3.4%,而在其他地区间断大剂量口服方法曾经是最常用方案<sup>[35]</sup>。1987 年明确得出“接受 60 万 U 维生素 D 的婴儿中高达 34% 发生高钙血症”的结论后<sup>[38]</sup>,各国大剂量维生素 D 方法的使用显著减少。印度儿科学会“儿童和青少年维生素 D 和钙缺乏症的预防和治疗指南”建议儿童患胃肠道疾病时,因肠道吸收维生素 D 能力下降,可采用肌肉注射方法补充维生素 D<sup>[39]</sup>。

五、不同维生素 D 及活性维生素 D 及其他

**临床问题 13:**选用维生素 D<sub>2</sub>制剂还是维生素 D<sub>3</sub>制剂?

**推荐意见 13:**优先选用维生素 D<sub>3</sub>制剂(1B)。

维生素 D<sub>2</sub>是植物来源的维生素 D,维生素 D<sub>3</sub>是皮肤接受阳光照射合成的维生素 D。20 世纪 80 年代之前以维生素 D<sub>2</sub>应用更为常见,而近 20 年应用维生素 D<sub>3</sub>更多,维生素 D<sub>3</sub>占 61.6%<sup>[35]</sup>。系统评价(136 项研究, $n=20\ 884$ )评估 3 岁以上儿童和成人维生素 D 补充与干预后血清 25(OH)D 水平的关系<sup>[40]</sup>,为不同人群达到 25(OH)D 的适宜水平提供推荐维生素 D 补充剂量,结果显示维生素 D<sub>2</sub>提高血





清 25(OH)D 水平的效果明显不如维生素 D<sub>3</sub>, 100 U/d 维生素 D 每日所提升的血清 25(OH)D 水平, 维生素 D<sub>2</sub> 比维生素 D<sub>3</sub> 相差 16.4 nmol/L。25(OH)D<sub>2</sub> 的半衰期比 25(OH)D<sub>3</sub> 短, 补充维生素 D<sub>3</sub> 在提高血清 25(OH)D 水平方面比维生素 D<sub>2</sub> 具有显著和积极的作用<sup>[41]</sup>。

**临床问题 14:** 活性维生素 D 是否可用于维生素 D 缺乏的预防和治疗?

**推荐意见 14:** 不建议使用活性维生素 D 预防和治疗维生素 D 缺乏或营养性佝偻病(1D)。

活性维生素 D(阿尔法骨化醇和骨化三醇)是替代肾脏产生的 1,25(OH)<sub>2</sub>D 而发挥“钙磷代谢”调节作用, 即“骨骼作用”。非骨骼组织也含有 1 $\alpha$ -羟化酶, 能利用循环中的 25(OH)D(肝脏转化而成)转化为 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 以自分泌和旁分泌方式发挥非钙磷代谢调节作用, 即非骨骼作用<sup>[42]</sup>。维生素 D 具有骨骼作用和非骨骼作用, 活性维生素 D(阿尔法骨化醇、骨化三醇)只有骨骼作用, 而不具有维生素 D 的非骨骼作用。

不建议使用活性维生素 D, 因活性维生素 D 可增加高钙血症风险<sup>[14, 39, 43]</sup>。

**临床问题 15:** 补充维生素 D 时需要补充钙吗?

**推荐意见 15:** 建议补充维生素 D 同时保证膳食钙的摄入量(1D)。

维生素 D 营养状况是以血清 25(OH)D 水平定义和分级的, 但尚无反映机体钙摄入量营养状况的可靠生化标志物, 难以明确定义“钙缺乏”, 几乎没有数据能说明预防营养性佝偻病最低的钙摄入量<sup>[9]</sup>。2011 年 IOM 委员会认为尚无证据表明血清 25(OH)D>50 nmol/L 对儿童钙吸收有更大作用<sup>[44]</sup>。自然界含钙食物丰富, 提倡儿童天然食物补钙, 乳品是最好钙源。虽然维生素 D 与钙吸收关系的证据不多, 2016 年“营养性佝偻病防治全球共识”仍明确建议预防儿童营养性佝偻病时宜有足够膳食钙摄入<sup>[9]</sup>。0~6 月龄和 6~12 月龄婴儿钙适宜摄入量分别为 200 和 260 mg/d。因人乳平均钙浓度为 291 mg/L, 婴儿配方中钙含量为 405~650 mg/L<sup>[45]</sup>, 故人乳与婴儿配方均能满足婴儿预防营养性佝偻病钙摄入量。若 12 月龄以上的幼儿膳食钙摄入量<300 mg/d, 则发生佝偻病的风险增加, 这种风险与血清 25(OH)D 水平无关。但各国儿童营养指南均建议儿童摄入牛奶 500 ml/d。牛奶含钙 900~1 200 mg/L 亦可满足钙营养需要。2016 年“营养性佝偻病防治全球共识”依据每日膳食钙摄入量把钙

营养分为充足(>500 mg/d)、不足(300~500 mg/d)和缺乏(<300 mg/d)3 种状况<sup>[9]</sup>, 宜避免儿童钙不足或缺乏。

**临床问题 16:** 补充维生素 D 的同时是否需要补充维生素 A?

**推荐意见 16:** 建议补充维生素 D 时, 根据所在地区及儿童营养状况补充维生素 A(2D)。

维生素 A 和维生素 D 均是与儿童健康关系密切的微量营养素。2010—2013 年中国居民营养与健康状况监测结果显示 3~5 岁儿童维生素 A 缺乏率为 1.5%, 其中城市为 0.8%, 农村为 2.1%, 农村显著高于城市<sup>[46]</sup>。3~5 岁儿童边缘型维生素 A 缺乏率为 27.8%, 其中城市为 21.4%, 农村为 34.7%。2017 年我国儿童维生素 A 缺乏的系统评价(54 项研究, n=151 055)结果显示 0~12 岁儿童维生素 A 缺乏率为 5.16%, 边缘型维生素 A 缺乏率为 24.29%, 年龄越小发生率越高; 农村地区儿童维生素 A 缺乏发生率高于城市<sup>[47]</sup>。0~4 岁维生素 A 缺乏率为 9.23%, 边缘型维生素 A 缺乏率则达 31.53%, 提示我国约 1/3 的学龄前儿童血清维生素 A 水平不足。因此, 我国儿童面临的营养问题是儿童维生素 D 缺乏和维生素 A 缺乏较为普遍存在。世界卫生组织建议在维生素 A 缺乏的地区将 6~59 月龄婴儿和儿童补充维生素 A 作为一项公共卫生干预措施<sup>[48]</sup>。2016 年 Roth 等<sup>[49]</sup>强调维生素 D 干预与其他营养素(如维生素 A、钙等)或公共卫生项目之间相互作用的重要性以及综合协同优势。

本指南 16 条推荐意见中极低质量证据 13 条, 中等质量证据 3 条; 而关于推荐强度, 强推荐 11 条, 弱推荐 5 条。虽然大部分证据质量为极低质量证据级别, 却大都为强推荐。儿童作为特殊群体, 高质量临床研究特别是 RCT 较少。儿童临床研究的设计和执行业面临更多困难与挑战。这是本指南纳入的证据质量不高的重要原因。证据质量只是影响推荐强度的一个因素, 而非唯一因素。低质量证据并非等同于弱推荐。本指南 11 条推荐意见为强推荐, 是基于指南制定小组采用德尔菲专家咨询法, 并参考证据情况、患者价值观和临床实践经验, 绝大部分专家认为该推荐意见给患者带来的获益是明显利大于弊。

针对目前证据质量不高的现状, 建议在未来研究中, 开展更多高质量的关于儿童维生素 D 补充及干预的研究, 为其临床实践提供更多高质量的证据参考。



(张会丰 田晓瑜 杨春松 毛萌 执笔)

参与本指南制定的专家名单(按单位和姓名首字母拼音排序):重庆医科大学附属儿童医院(胡燕、黎海芪);复旦大学附属儿科医院(徐秀);海南省妇女儿童医学中心(向伟);河北医科大学第二医院(田晓瑜、张会丰);南京市妇幼保健院(童梅玲);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(江帆、余晓丹);四川大学华西第二医院(毛萌、杨春松);浙江大学医学院附属儿童医院(邵洁);中华儿科杂志编辑部(李伟)

**利益冲突** 文献检索和讨论会所需费用由山东达因海洋生物制药股份有限公司承担,但未干预和影响文献检索过程,指南制订过程中无其他利益冲突

**志谢** 河北医科大学第二医院儿科皮亚雷、张亚男、韩笑和李玉倩,河北医科大学儿科学专业陈潇潇、崇禾萌、张雨霖、邢雨彤、王寒、牛华、赵婉晴、张聪、王凯帆在文献检索和指南撰写过程中的帮助

## 参 考 文 献

- [1] Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 88(2):491S-499S. DOI: 10.1093/ajcn/88.2.491S.
- [2] 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会儿童保健学组,全国佝偻病防治科研协作组,等.维生素D缺乏性佝偻病防治建议[J].中华儿科杂志,2008,46(3):190-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2008.03.107.
- [3] 中华医学会儿科学分会儿童保健学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童微量营养素缺乏防治建议[J].中华儿科杂志,2010,48(7):502-509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2010.07.006.
- [4] Organization WH. WHO handbook for guideline development [M/OL]. 2nd ed. 2014[2021-10-01]. Geneva: WHO Press. <https://www.who.int/groups/guidelines-review-committee>.
- [5] 蒋朱明,詹思延,贾晓巍,等.制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J].中华医学杂志,2016,96(4):250-253. DOI: 10.3760/cam.j.issn.0376-2491.2016.04.004.
- [6] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. CMAJ, 2010, 182(18):E839-842. DOI: 10.1503/cma.j.090449.
- [7] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2):128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [8] Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review[J]. Am J Clin Nutr, 2009, 89(6):1997S-2008S. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27230D.
- [9] 阎雪,韩笑,张会丰.2016版“营养性佝偻病防治全球共识”解读[J].中华儿科杂志,2016,54(12):891-895. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.12.003.
- [10] Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. Vitamin D treatment in calcium-deficiency rickets: a randomised controlled trial[J]. Arch Dis Child, 2014, 99(9):807-811. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305275.
- [11] Linden MA, Freitas R, Hessel G, et al. Definition of vitamin D deficiency in schoolchildren: systematic review with meta-analysis[J]. Arq Gastroenterol, 2019, 56(4):425-430. DOI: 10.1590/S0004-2803.201900000-64.
- [12] Atapattu N, Shaw N, Högl W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children[J]. Pediatr Res, 2013, 74(5):552-556. DOI: 10.1038/pr.2013.139.
- [13] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(1):53-58. DOI: 10.1210/jc.2010-2704.
- [14] Saggese G, Vierucci F, Prodam 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. DOI: 10.1186/s13052-018-0488-7.
- [15] Al Saleh Y, Beshyah SA, Hussein W, et al. Diagnosis and management of vitamin D deficiency in the Gulf Cooperative Council (GCC) countries: an expert consensus summary statement from the GCC vitamin D advisory board[J]. Arch Osteoporos, 2020, 15(1):35. DOI: 10.1007/s11657-020-0709-8.
- [16] Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, et al. Recommended vitamin D levels in the general population[J]. Endocrinol Diabetes Nutr, 2017, 64 Suppl 1:7-14. DOI: 10.1016/j.endinu.2016.11.002.
- [17] Haq A, Wimalawansa SJ, Pludowski P, et al. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 175:4-11. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.021.
- [18] 林岚,陈力,张春玲,等.骨碱性磷酸酶与碱性磷酸酶在佝偻病诊断中的比较[J].国际医药卫生导报,2011,17(17):2107-2110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2011.17.010.
- [19] 欧丽黎,李吉华.骨碱性磷酸酶、血25-羟维生素D3联合骨密度对小儿维生素D缺乏性佝偻病的诊断价值[J].医学综述,2018,24(7):1449-1452. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.07.040.
- [20] 阎雪,徐佳琛,韩笑,等.石家庄地区儿童血清25羟VD水平的季节和年龄变化[J].营养学报,2017,39(1):37-40. DOI: 10.3969/j.issn.0512-7955.2017.01.009.
- [21] 刘向辉,阎雪,田旭,等.夏季高海拔地区儿童血清25羟维生素D水平分析[J].中国儿童保健杂志,2016,24(10):1113-1115. DOI: 10.11852/zgetbjzz2016-24-10-31.
- [22] Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, et al. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents[J]. Pediatrics, 2008, 122(5):1142-1152. DOI: 10.1542/peds.2008-1862.
- [23] Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(8):466-479. DOI: 10.1038/nrendo.2017.31.
- [24] 黎丽,苏虹,王喆,等.孕妇维生素D的调查分析[J].医学检验与临床,2016,27(4):15-17,20. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5013.2016.04.006.
- [25] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.WS/T 578.4—2018 中国居民膳食营养素参考摄入量第4部分:脂溶性维生素[S].2018.
- [26] Zittermann A, Pilz S, Berthold HK. Serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation in infants: a systematic review and meta-analysis of clinical intervention trials[J]. Eur J Nutr, 2020, 59(1):359-369. DOI: 10.1007/s00394-019-01912-x.



- [27] Strand MA, Peng G, Zhang P, et al. Preventing rickets in locally appropriate ways: a case report from North China [J]. *Int Q Community Health Educ*, 2003, 21(4): 297-322. DOI: 10.2190/CA3J-B41K-YYWV-A1TP.
- [28] Beser E, Cakmakci T. Factors affecting the morbidity of vitamin D deficiency rickets and primary protection[J]. *East Afr Med J*, 1994, 71(6):358-362.
- [29] Atas E, Karademir F, Ersen A, et al. Comparison between daily supplementation doses of 200 versus 400 IU of vitamin D in infants[J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(8): 1039-1042. DOI: 10.1007/s00431-013-1997-4.
- [30] Holmlund-Suila E, Viljakainen H, Hytinen T, et al. High-dose vitamin d intervention in infants--effects on vitamin d status, calcium homeostasis, and bone strength [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(11): 4139-4147. DOI: 10.1210/jc.2012-1575.
- [31] Gallo S, Comeau K, Vanstone C, et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2013, 309(17): 1785-1792. DOI: 10.1001/jama.2013.3404.
- [32] Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride [M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
- [33] Wood CL, Cheetham TD. Vitamin D: increasing supplement use among at-risk groups (NICE guideline PH56) [J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2016, 101(1): 43-45. DOI: 10.1136/archdischild-2015-308299.
- [34] Tan ML, Abrams SA, Osborn DA. Vitamin D supplementation for term breastfed infants to prevent vitamin D deficiency and improve bone health[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 12: CD013046. DOI: 10.1002/14651858.CD013046.pub2.
- [35] Nama N, Menon K, Iliriani K, et al. A systematic review of pediatric clinical trials of high dose vitamin D[J]. *PeerJ*, 2016, 4:e1701. DOI: 10.7717/peerj.1701.
- [36] McNally JD, Iliriani K, Pojsupap S, et al. Rapid normalization of vitamin D levels: a meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2015, 135(1): e152-166. DOI: 10.1542/peds.2014-1703.
- [37] Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, et al. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7):2716-2721. DOI: 10.1210/jc.2007-2790.
- [38] Markestad T, Hesse V, Siebenhuner M, et al. Intermittent high-dose vitamin D prophylaxis during infancy: effect on vitamin D metabolites, calcium, and phosphorus[J]. *Am J Clin Nutr*, 1987, 46(4): 652-658. DOI: 10.1093/ajcn/46.4.652.
- [39] From Indian Academy of Pediatrics' Guideline for Vitamin D and Calcium in Children' Committee, Khadilkar A, Khadilkar V, et al. Prevention and treatment of vitamin D and calcium deficiency in children and adolescents: Indian Academy of Pediatrics (IAP) guidelines[J]. *Indian Pediatr*, 2017, 54(7): 567-573. DOI: 10.1007/s13312-017-1070-x.
- [40] Mo M, Wang S, Chen Z, et al. A systematic review and meta-analysis of the response of serum 25-hydroxyvitamin D concentration to vitamin D supplementation from RCTs from around the globe[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2019, 73(6): 816-834. DOI: 10.1038/s41430-019-0417-x.
- [41] 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. DOI: 10.3945/ajcn.111.031070.
- [42] Zhang S, Miller DD, Li W. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D beyond the musculoskeletal system[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):2128. DOI: 10.3390/ijms22042128.
- [43] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 维生素 D 及其类似物的临床应用共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(3): 187-201. DOI: 10.3760/cma.jissn.1000-6699.2018.03.002.
- [44] Aloia JF. Clinical review: the 2011 report on dietary reference intake for vitamin D: where do we go from here? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(10): 2987-2996. DOI: 10.1210/jc.2011-0090.
- [45] Mandiá N, Bermejo-Barrera P, Herbello P, et al. Human milk concentrations of minerals, essential and toxic trace elements and association with selective medical, social, demographic and environmental factors[J]. *Nutrients*, 2021, 13(6):1885. DOI: 10.3390/nu13061885.
- [46] 杨振宇. 中国居民营养与健康状况监测报告(2010~2013)之九 0~5 岁儿童营养与健康状况[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020.
- [47] Song P, Wang J, Wei W, et al. The prevalence of vitamin A deficiency in Chinese children: a systematic review and bayesian meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2017, 9(12): 1285. DOI: 10.3390/nu9121285.
- [48] WHO. Guideline: vitamin A supplementation in infants and children 6-59 months of age[M]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [49] Roth DE, Abrams SA, Aloia J, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low-and middle-income countries[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1430(1):44-79. DOI: 10.1111/nyas.13968.

## 作者更正

中华儿科杂志 2022 年第 60 卷第 3 期刊登的“体外膜氧合在儿童危重症应用的专家共识”一文,第 189 页,专家名单中叶丽芬更正为叶莉芬。

