

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

中华儿科杂志, 2022, 60 (5) : 387-394

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。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。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。本指南不以“佝偻病”为关注点, 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。

指南使用人群

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。

目标人群

推荐 0~18 岁儿童。

证据质量与推荐强度分级

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

一、维生素 D 营养状况分级

血清 25(OH)D 水平是评估维生素 D 营养状况的最佳指标。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 水平长期 $<30\text{ nmol/L}$ 时, 有发展为营养性佝偻病发的风险。“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 $>50\sim 250\text{ nmol/L}$ 为营养充足。

表 2 维生素 D 营养状况分级 (2D)

血清 25 (OH) D 水平	维生素 D 营养状况
<30 nmol/L	缺乏
30~50 nmol/L	不足
>50~250 nmol/L	充足
>250 nmol/L	中毒

二、血清 25 (OH) D 的适宜水平

血清 25 (OH) D 水平并非越高越好, 血清 25 (OH) D 125 nmol/L 存在潜在危害, 如尿钙排泄增加。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。

三、血清 25 (OH) D 的检测

1. 常规检测

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。

2. 补充维生素 D 前监测

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)。

3. 维生素 D 治疗过程中监测血清 25 (OH) D 水平的频率

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)。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。

四、维生素 D 缺乏的预防

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 (3 胆骨化醇) 即为内源性维生素 D。

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)。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, 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。

日光照射时应注意安全, 建议高频率而非长时间晒太阳, 防止阳光的损伤。美国儿科学会建议<6 月龄的婴儿应避免阳光直射, 穿戴适当的防护衣物和帽子, 谨防皮肤老化及皮肤癌。

1. 维生素 D 制剂的选择

优先选用维生素 D₃制剂 (1B)。维生素 D₂是植物来源的维生素 D, 维生素 D₃是皮肤接受阳光照射合成的维生素 D。研究显示, 维生素 D₂提高血清 25 (OH) D 水平的效果明显不如维生素 D₃。25 (OH) D₂的半衰期比 25 (OH) D₃短, 补充维生素 D₃在提高血清 25 (OH) D 水平方面比维生素 D₂具有显著和积极的作用。

2. 不同年龄段儿童补充维生素 D 的剂量

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。“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。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, 这与 IOM 婴儿适宜维生素 D 推荐量一致。

3. 新生儿补充维生素 D 的时间

新生儿出生后数天内开始补充维生素 D (1D)。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, 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。

4. 不同喂养方式的维生素 D 补充

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)。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。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, 但不一定所有婴儿能有足够户外活动时间。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。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。

5. 补充维生素 D 时需要补充钙

建议补充维生素 D 同时保证膳食钙的摄入量 (1D)。2016 年“营养性佝偻病防治全球共识”明确建议预防儿童营养性佝偻病时宜有足够膳食钙摄入。各国儿童营养指南均建议儿童摄入牛奶 500 mL/d。牛奶含钙 900~1200 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 种情况, 宜避免儿童钙不足或缺乏。

6. 补充维生素 D 时需要补充维生素 A

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。我国儿童维生素 D 和维生素 A 缺乏较为普遍。2017 年我国儿童维生素 A 缺乏的系统评价 (54 项研究, n=151055) 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。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。

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/cmaj.090449.
- [7] Chen Y, Yang K, Marusic 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: 10.1590/50004-2803.201900000-64.
- [12] Atapattu N, Shaw N, Hogler 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/pr2013.139.
- [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:10.10186/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 Fernandez 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 B, 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, 阔雪, 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/zgetbjgz2016-24-10-31.
- [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, 王盐, 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 5784-2018 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, Plösch, Berthold HK. Serum 25-hydroxy vitamin 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 J 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 E, 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, Viikari-Juntura 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]. *Peer J*, 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-hydroxy vitamin 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 I, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxy vitamin 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, Miler 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:103760/cma.j.issn.1000-6699.2018.03.002.
- [44] Aloia JE. 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] Mandia 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.