

DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2018.01.001

• 专家共识 •

## 维生素 D 及其类似物临床应用共识

中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会

自 20 世纪初对佝偻病的研究发现维生素 D 以来,维生素 D 与钙磷代谢和骨骼健康的重要关联被不断发现。我国内分泌学先驱刘士豪教授和朱宪彝教授针对维生素 D 与钙磷代谢和骨软化的研究,以及由他们提出并命名的“肾性骨营养不良”得到了国际学者的广泛认可。维生素 D 及其相关制剂(或称类似物)的应用从根本上遏制了全球范围内佝偻病/骨软化症的广泛流行趋势。然而,维生素 D 缺乏和营养不足在人群中仍普遍存在,全球约有超过 10 亿人群的血清 25 羟维生素 D (25 hydroxyvitamin D, 25OHD) 水平达不到维持骨骼肌肉健康所推荐的 30  $\mu\text{g/L}$  (75 nmol/L) 水平,因此维生素 D 作为基本健康补充剂用于骨质疏松症的防治。维生素 D 在体内经过两步羟化后形成 1,25 双羟维生素 D [1,25-dihydroxyvitamin D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D], 后者是体内维生素 D 的主要活性形式并发挥重要的生理作用,又被称为“D 激素”或“活性维生素 D”。近年来,有许多与维生素 D 结构相似且具有活性维生素 D 样作用的化学物质(活性维生素 D 类似物)被不断开发并应用于临床,特别是用于骨质疏松症、佝偻病、慢性肾脏病和皮肤病等疾病。随着维生素 D 受体(vitamin D receptors, VDR)和 25OHD-1- $\alpha$  羟化酶(1 $\alpha$ -hydroxylase, CYP27B1)在许多骨外组织中被发现,维生素 D 的作用已不再囿于调节钙磷代谢和维护骨骼健康,其在肌肉、心血管疾病、糖尿病、癌症、自身免疫和炎症反应等中的作用也逐渐被关注,维生素 D 已成为临床及基础研究的热点。

### 维生素 D 概述

维生素 D 是一种脂溶性的开环固醇类物质,

包括动物来源的维生素 D<sub>3</sub> [胆骨化醇, cholecalciferol, 化学名: 9,10-开环胆甾-5,7,10(19)-三烯-3 $\beta$ -醇]和植物来源的维生素 D<sub>2</sub> [麦角固醇, ergocalciferol, 化学名: 9,10-开环麦角甾-5,7,10(19),22-四烯-3 $\beta$ -醇],化学结构见图 1。维生素 D 在体内经 25 羟化酶的催化合成 25OHD,是体内的主要贮存形式,反映体内维生素 D 的营养状态。25OHD 经过 1 $\alpha$  位羟化成为 1,25(OH)<sub>2</sub>D,是体内维生素 D 的主要活性代谢物,与组织中广泛存在的维生素 D 受体结合,发挥激素样作用,又称 D 激素。因此,维生素 D 亦被看作是激素原<sup>[1]</sup>。维生素 D 及其代谢物的主要生理作用是促进钙和磷在肠道中吸收,并抑制甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)释放,维持血钙和磷水平正常,进而保证骨骼健康和神经肌肉功能正常。维生素 D 的骨骼外作用包括对肌肉、心血管、代谢、免疫、肿瘤发生、妊娠和胎儿发育等多方面的影响<sup>[2]</sup>。

维生素 D 的发现源自 1920-1930 年对佝偻病的研究,维生素 D 缺乏、代谢异常或过量主要影

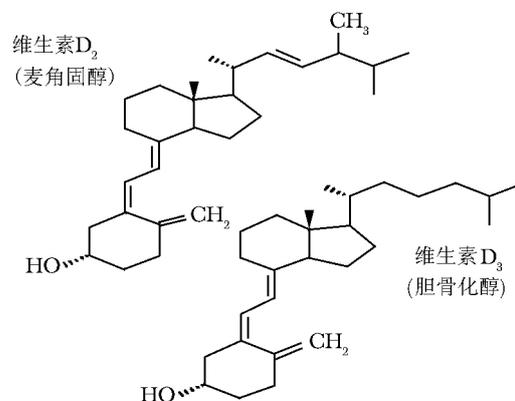


图 1 维生素 D 的化学结构

通信作者: 夏维波, E-mail: xiaweibo8301@163.com

响骨代谢和钙、磷稳态, D 激素属于“钙调激素”之一。严重维生素 D 缺乏和代谢异常会导致佝偻病/骨软化症; 维生素 D 不足与骨质疏松症及其骨折密切相关。推荐维持骨骼健康的循环 25OHD 水平应达到 30  $\mu\text{g/L}$  (75  $\text{nmol/L}$ ) 以上。同时, 维生素 D 缺乏和作用不足还与多种疾病的发生发展相关联<sup>[3]</sup>。老年人可能存在维生素 D 营养缺乏、活性维生素 D 的生成减少和作用不足, 并容易并发肌少症、虚弱症和跌倒风险增加。

随着社会经济发展和生活方式变化, 特别是户外生活、工作时间的减少, 维生素 D 缺乏已经成为全球性的公共健康问题<sup>[4]</sup>。流行病学资料表明维生素 D 缺乏在我国人群中普遍存在<sup>[5-6]</sup>。近年来, 维生素 D 与骨骼健康及多种疾病的联系受到了广泛重视, 维生素 D 检测、补充和活性维生素 D 及其类似物使用日趋频繁, 但所采用的制剂和方法各异。为指导公众科学获得充足的维生素 D 营养、合理补充维生素 D 和规范使用维生素 D 类似物, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会组织本领域的相关专家, 著此共识, 期作指引。

### 维生素 D 代谢及其生理作用

人体维生素 D 主要来源于表皮中的 7-脱氢胆固醇, 在表皮经阳光中的紫外线 (波长 290 ~ 315 nm) 照射后转变为维生素 D<sub>3</sub> 前体, 经温促作用转换为维生素 D<sub>3</sub><sup>[7]</sup>。维生素 D 的另一来源是食物, 包括植物性食物和动物性食物, 含维生素 D<sub>2</sub> 或 D<sub>3</sub> 的食物种类很少, 植物性食物 (如受阳光照射后的蘑菇) 含有较丰富的维生素 D<sub>2</sub>, 而动物性食物 (如野生多脂肪海鱼) 含有较丰富的维生素 D<sub>3</sub>。与外源性维生素 D<sub>2</sub> 或 D<sub>3</sub> 相比, 内源性维生素 D<sub>3</sub> 在血液中的半衰期更长<sup>[8]</sup>。维生素 D<sub>2</sub> 和 D<sub>3</sub> 为无活性形式, 两者不能互相转化, 统称为维生素 D。维生素 D 需经两次羟化才能转变为 1, 25(OH)<sub>2</sub>D, 成为具有生物活性的 D 激素。第一步羟化主要在肝脏完成, 维生素 D 通过维生素 D 结合蛋白 (vitamin D binding protein, DBP) 的运输到达肝脏, 在肝细胞内经维生素 D-25 羟化酶 (25-hydroxylase, CYP2R1 和 CYP27A1) 催化转变

为 25OHD, 该过程为非限速反应<sup>[7, 9]</sup>。约 85% ~ 90% 的 25OHD 在血液循环中与 DBP 结合, 10% ~ 15% 与白蛋白结合, 游离部分不足 1%。由于与白蛋白结合部分容易解离, 与游离部分一起被称为生物可利用的 25OHD<sup>[10]</sup>。第二步羟化主要在肾脏完成, 肾小球滤液中的 25OHD 在 DBP 协助下进入肾小管细胞, 在细胞内 CYP27B1 催化下, 转变为 1, 25(OH)<sub>2</sub>D, 该过程为限速反应, 主要受 PTH 的调控, PTH 刺激 1 $\alpha$ -羟化酶的合成<sup>[7, 9]</sup>。1, 25(OH)<sub>2</sub>D 被 DBP 运输到靶器官组织, 如肠道、肾脏和骨骼, 与这些组织细胞内的 VDR 结合后, 上调或下调靶基因的转录, 从而发挥其经典作用, 包括促进肠道内钙和磷的吸收, 以及促进肾小管内钙的重吸收<sup>[7, 9, 11]</sup>, 从而有利于骨骼矿化。此外, 1, 25(OH)<sub>2</sub>D 还直接作用于成骨细胞, 并通过成骨细胞间接作用于破骨细胞, 从而影响骨形成和骨吸收, 并维持骨组织与血液循环中钙、磷的平衡<sup>[12]</sup>。

VDR 除存在于肠道、肾脏和骨骼以外, 还存在于许多其他组织, 1, 25(OH)<sub>2</sub>D 作用于这些组织细胞内的 VDR 后, 发挥许多非经典作用, 包括抑制细胞增生、刺激细胞分化、抑制血管生成、刺激胰岛素合成、抑制肾素合成、刺激巨噬细胞内抑菌肽合成、抑制 PTH 合成和促进骨骼肌细胞钙离子内流等<sup>[1, 13-15]</sup>。

1, 25(OH)<sub>2</sub>D 在发挥这些作用的同时, 还激活靶细胞内的维生素 D-24 羟化酶 (24-hydroxylase, CYP24A1), 使 25OHD 和 1, 25(OH)<sub>2</sub>D 转变为无活性的代谢产物, 这是 1, 25(OH)<sub>2</sub>D 的一种重要自身调节机制<sup>[7, 16]</sup>, 其目的是防止 1, 25(OH)<sub>2</sub>D 在靶细胞内的作用过强。此外, 一些肾外组织也具有产生 1, 25(OH)<sub>2</sub>D 的能力, 这些组织表达 CYP27B1, 能将 25OHD 转变为 1, 25(OH)<sub>2</sub>D, 与来源于血液循环中的 1, 25(OH)<sub>2</sub>D 共同调节局部组织细胞的功能<sup>[7, 14]</sup> (图 2)。

### 维生素 D 缺乏及其危险因素

#### 维生素 D 缺乏的诊断标准

体内可检测到的维生素 D 代谢物约有 40 多种, 其中 25OHD 是循环中存在最多的代谢物, 可

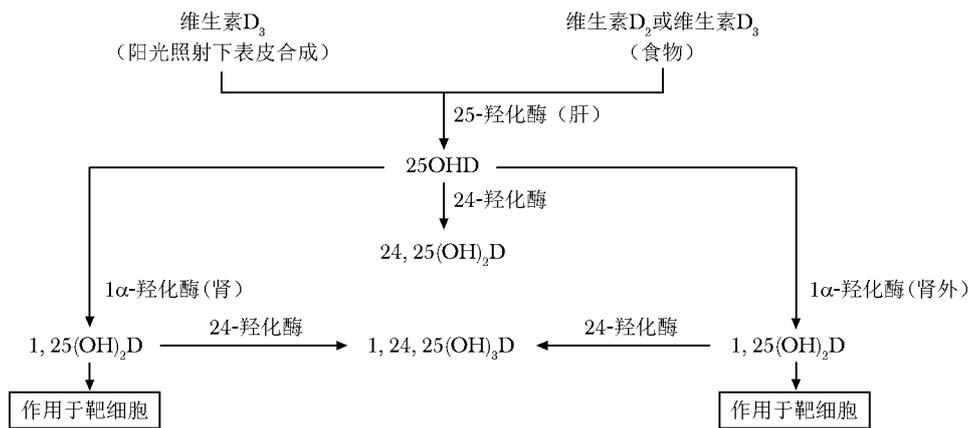


图2 维生素D的代谢途径

反映机体维生素D的营养水平。血清25OHD水平检测已被公认为反映维生素D状态的最合理指标。目前国际、国内多数机构和专家认为：血清25OHD < 20 μg/L (50 nmol/L) 为维生素D缺乏 (deficiency)，20 ~ 30 μg/L (50 ~ 75 nmol/L) 为维生素D不足 (insufficiency)，> 30 μg/L (> 75 nmol/L) 为维生素D充足，< 10 μg/L (< 25 nmol/L) 为严重缺乏<sup>[17]</sup>。按照该标准，全球维生素D不足或缺乏相当普遍，约占总人口的50%~80%<sup>[17-18]</sup>。中国不同纬度城市的调查显示，人群普遍存在维生素D不足或缺乏<sup>[19-21]</sup>。我国五大城市1436名健康人群横断面研究显示：血清25OHD平均水平为(19.87 ± 8.14) μg/L，其中25OHD > 30 μg/L、20~30 μg/L及<20 μg/L的比例分别为11.7%、31.3%和57.0%<sup>[6]</sup>。上海地区2588名20~89岁人群中维生素D不足者男、女性分别为84%和89%，维生素D缺乏者分别为30%和46%，25OHD < 10 μg/L (25 nmol/L) 分别为2%和3.6%<sup>[22]</sup>。对10038名45~75岁的兰州城市居民检测，发现维生素D缺乏人群占75.2%<sup>[23]</sup>。

#### 血清25OHD测定方法

血清25OHD浓度测定最早使用氚(<sup>3</sup>H)标记的25OHD进行竞争性蛋白结合分析 (competitive protein binding assay, CPBA)，但<sup>3</sup>H标记繁杂，且需要处理放射性废物(<sup>3</sup>H的半衰期很长)，故该方法已被放弃。免疫层析法及酶联免疫法都是使用25OHD的特异性抗体进行分析，前者步骤简单，可以用于快速筛查；后者所获得的

抗原-抗体复合物的信号经过酶联信号放大作用，比前者提高了灵敏度。化学发光法 (chemiluminescent immunoassay, CL) 本质上属于竞争性蛋白结合分析，无放射性污染，且仪器可自动化分析，避免了手工操作误差，节约成本，国内较广泛使用该方法。液相色谱与质谱串联分析 (liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry, LC-MS/MS) 能够区分25OHD<sub>3</sub>、25OHD<sub>2</sub>及其他与25OHD分子结构相似的物质，该检测方法的特异性最高，且灵敏度也极高，可以认为是25OHD检测的“金”标准，但是检测耗费较大。

目前临床常用的血25OHD测定方法为化学发光法，该方法检测的成分不仅包括25OHD<sub>3</sub>，也包括25OHD<sub>2</sub>及25OHD代谢产物，但不包括1,25(OH)<sub>2</sub>D，所检测的成分能够代表体内维生素D营养状态。

#### 维生素D缺乏风险因素和筛查

维生素D缺乏与环境及遗传因素有关。影响维生素D水平的因素很多，包括年龄、肤色、季节、地理纬度、海拔、日照时间、着装习惯、防晒措施、饮食习惯、空气污染、肥胖以及影响维生素D代谢的药物等。老年人皮肤维生素D合成量显著减少，同等程度日照合成维生素D的能力只有年轻人的30%<sup>[24]</sup>，老年女性维生素D缺乏的风险比男性高1.5倍<sup>[25]</sup>；黑色素通过吸收紫外线降低皮肤维生素D合成，故肤色黑的人维生素D缺乏的风险更高<sup>[26]</sup>；而季节、纬度和海拔不同，紫外线的照射时间与强度差异大<sup>[27]</sup>，秋冬季

比春夏季维生素 D 合成少<sup>[28]</sup>；随着海拔升高，皮肤合成维生素 D 会相应的增加<sup>[28]</sup>。另外，着装习惯和户外活动时间也影响皮肤维生素 D 的合成<sup>[29-30]</sup>。使用防晒霜可使皮肤合成维生素 D 的总量明显下降<sup>[31]</sup>。食用多脂鱼可补充维生素 D，且野生三文鱼维生素 D 的含量比人工饲养者高<sup>[28]</sup>。多项研究显示，城市对流层臭氧量高于农村，致城市居民维生素 D 缺乏风险明显升高<sup>[32]</sup>，农村女性维生素 D 水平比城市女性高<sup>[33-34]</sup>。同时，空气污染地区维生素 D 缺乏现象明显高于无污染地区<sup>[35-37]</sup>，若孕期暴露于污染空气，可致胎儿脐带血维生素 D 水平降低，导致婴儿维生素 D 缺乏<sup>[38]</sup>。超重和肥胖与维生素 D 缺乏风险存在相关性<sup>[39]</sup>。长期使用某些药物，如苯妥英钠、苯巴比妥、利福平等，可加快体内维生素 D 分解代谢而致维生素 D 缺乏<sup>[40]</sup>。

此外，遗传因素也是影响维生素 D 代谢的原因之一<sup>[41-43]</sup>。通过不同人种或者地区的研究，明确了血 25OHD 水平的差异与维生素 D 结合蛋白、7 脱羟胆固醇还原酶（7-dehydrocholesterol reductase）和 25 羟化酶的编码基因（上述蛋白质编码基因分别为 GC、DHCR7 和 CYP2R1 基因）的遗传变异具有高度相关性。已发现影响 25OHD 水平的 3 个重要风险位点，即 GC 基因 rs2282679、DHCR7 基因 rs7944926 和 CYP2R1 基因 rs10741657 位点；单个遗传变异位点可解释 25OHD 水平群体间差异的 1%~4%，携带上述 3 个风险基因型位点的人群，更容易出现 25OHD 缺乏<sup>[44-48]</sup>。此外，药物基因组学研究提示上述基因的遗传变异影响普通维生素 D 补充后的疗效<sup>[45]</sup>。

虽然维生素 D 缺乏或不足在全球人群中非常普遍，但并不主张在人群普遍筛查血 25OHD 水平，而推荐在具有维生素 D 缺乏风险及需要维持合理维生素 D 营养状态的人群中进行血 25OHD 水平的筛查（表 1）。

### 维生素 D 与佝偻病/骨软化症

佝偻病（rickets）/骨软化症（osteomalacia）是生长板软骨和类骨质矿化障碍所致代谢性骨病<sup>[49]</sup>。17 世纪中叶佝偻病在欧洲工业化国家广泛流行，

表 1 建议筛查血 25OHD 水平的人群

建议筛查人群	
特殊人群	妊娠和哺乳期女性 有跌倒史和/或有非创伤性骨折史的老年人 缺乏日照的人群（室内工作、夜间工作等） 肥胖儿童和成人（BMI≥30 kg/m <sup>2</sup> ） 接受减重手术的人群
疾病状态	佝偻病 骨软化症 骨质疏松症 甲状旁腺功能亢进症 慢性肾脏病 肝功能衰竭 小肠吸收不良综合征 急/慢性腹泻、脂肪泻 胰腺囊性纤维化 炎性反应性肠病（克罗恩病、溃疡性结肠炎） 放射性肠炎 淋巴瘤 形成肉芽肿的疾病 结节病 结核病 艾滋病 组织胞浆菌病 球孢子菌病 慢性铍中毒
某些药物	抗癫痫药物：苯妥英钠、苯巴比妥等 糖皮质激素：泼尼松等 抗结核药物：利福平等 唑类抗真菌药物：酮康唑等 某些调脂药物：考来烯胺（消胆胺）等

BMI: 体质量指数

一度成为危害儿童生命的主要原因，直到 20 世纪初维生素 D 的发现，才阐明了维生素 D 缺乏是佝偻病的病因<sup>[50]</sup>。在儿童时期，骨骺生长板尚未闭合，生长板软骨矿化障碍导致特征性的骨骼畸形，称为佝偻病；成年后，生长板已闭合，骨重建部位新形成的类骨质矿化障碍，骨矿物质含量减少，致使骨骼易于变形和发生骨折，称为骨软化症。佝偻病多见于 6 个月至 2 岁的婴幼儿，可出现方

颅, 手镯、脚镯征, 肋串珠, 严重时出现鸡胸、O型腿或X型腿, 生长缓慢。骨软化症早期症状不明显, 逐渐出现乏力、骨痛、行走困难, 严重者出现四肢长骨、肋骨、骨盆和脊柱等处的病理性骨折, 身高变矮, 甚至卧床不起<sup>[51]</sup>。维生素D缺乏、维生素D代谢异常及作用异常是佝偻病和骨软化症的重要病因。

#### 维生素D缺乏性佝偻病/骨软化症

维生素D缺乏和/或钙缺乏可导致佝偻病/骨软化症, 又称营养性佝偻病。主要原因是患者缺少日照导致皮肤维生素D<sub>3</sub>合成不足。其他原因尚有膳食中维生素D缺乏和消化道疾患致维生素D吸收不良, 如胃肠切除、小肠吸收不良, 肝胆疾病, 慢性胰腺炎等<sup>[7, 17]</sup>。通常认为当血25OHD水平低于10 μg/L (25 nmol/L) 时, 就可能引起维生素D缺乏性佝偻病/骨软化症<sup>[50]</sup>。此时, 体内1, 25(OH)<sub>2</sub>D相对不足, 肠道钙吸收减少, 血液中的离子钙水平偏低, 刺激甲状旁腺素分泌<sup>[7, 17, 52]</sup>, 从而增加肠钙吸收及肾小管对钙的重吸收, 但升高的甲状旁腺素抑制了肾小管对磷的重吸收, 使血磷水平下降, 骨骼矿化不良<sup>[53]</sup>。

#### 维生素D代谢异常致佝偻病/骨软化症

1α羟化酶缺陷: 常见于慢性肾功能不全所致肾性骨营养不良, 另外可见于假性维生素D缺乏性佝偻病I型 (pseudo-vitamin D deficiency rickets type I, PDDR I型), 亦称维生素D依赖性佝偻病I型 (vitamin D-dependant rickets type I, VDDR I型), 为常染色体隐性遗传疾病<sup>[54]</sup>。因编码1α羟化酶的CYP27B1基因突变, 使酶功能缺陷, 导致1, 25(OH)<sub>2</sub>D合成减少, 肠道钙、磷吸收减少, 出现低钙血症、继发性甲状旁腺功能亢进, 轻微的低磷血症。血清1, 25(OH)<sub>2</sub>D显著降低是该病的特征性生化改变<sup>[55]</sup>。活性维生素D对该病具有良好的治疗效果。

25羟化酶缺乏: 主要见于严重的肝功能损伤、药物诱导25羟化酶缺乏和遗传性25羟化酶缺乏, 使25OHD生成障碍, 导致佝偻病/骨软化症<sup>[56]</sup>。

#### 维生素D作用异常致佝偻病/骨软化症

维生素D依赖性佝偻病II型 (vitamin D-de-

pendant rickets type II, VDDR II型), 又称遗传性维生素D抵抗性佝偻病, 为常染色体隐性遗传疾病, 因编码维生素D受体的VDR基因突变, 导致1, 25(OH)<sub>2</sub>D不能发挥正常的生理功能。血液中1, 25(OH)<sub>2</sub>D显著升高, 约有2/3患者并发秃发<sup>[57]</sup>。

#### 低血磷性佝偻病/骨软化症的维生素D代谢异常

成纤维细胞生长因子23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) 相关低血磷性佝偻病/骨软化症包括遗传性低血磷性佝偻病<sup>[58]</sup>和肿瘤相关的骨软化症<sup>[59]</sup>。此类疾病患者血液循环中高水平的FGF23抑制肾小管钠磷共转运蛋白的表达和功能, 使尿磷排出增加, 血磷下降。同时FGF23抑制1α羟化酶的合成与活性, 使血1, 25(OH)<sub>2</sub>D水平不适当降低, 肠道钙磷吸收减少, 加重低磷血症, 导致矿化障碍, 发生佝偻病/骨软化症<sup>[58]</sup>。

#### 维生素D与骨质疏松症

骨质疏松症是以骨密度降低、骨组织微结构损伤, 导致骨强度下降、骨折危险性增加为特征的全身性骨骼疾病<sup>[60-61]</sup>。随着增龄, 骨质疏松性骨折风险显著增加, 同时易伴发肌少症, 使患者的生活质量下降, 甚至死亡风险增加<sup>[62-63]</sup>。由于维生素D对骨骼和肌肉均发挥着重要的调节作用, 其在骨质疏松症的发生、发展和防治中的作用不容忽视。

1, 25(OH)<sub>2</sub>D是重要的钙调节激素之一, 增加肠道及肾脏钙吸收, 促进正钙平衡。维生素D可通过升高血钙水平或直接作用于甲状旁腺, 抑制甲状旁腺素分泌, 减少继发性甲状旁腺功能亢进症的发生, 进而减轻后者引起的过度骨吸收<sup>[6-7]</sup>。此外, 维生素D通过结合于成骨细胞和骨细胞核的VDR, 作用于维生素D反应元件, 能够调节多种基因的表达, 包括骨钙素、骨形态发生蛋白、FGF-23、同源X染色体连锁的磷酸盐调节内肽酶 (phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked, PHEX)、低密度脂蛋白相关蛋白-5 (LDL receptor related protein 5, LRP-5) 等, 影响骨构建、重建和矿化<sup>[64]</sup>。此

外, 维生素 D 还调节骨骼肌细胞的增生、分化、肌管的大小, 对肌肉量与肌功能发挥重要影响<sup>[65-66]</sup>。

骨质疏松症的发生, 取决于年轻时获得的峰值骨量和中老年阶段的骨丢失速率。研究表明, D 激素是调节骨骼生长发育的重要内分泌激素, 青少年阶段, 合成及摄取足量的维生素 D, 能够促进骨骼构建与矿化, 有助于获得较高的峰值骨量<sup>[67]</sup>。此后, 充足的维生素 D 帮助维持正钙平衡, 减少骨转换失衡和骨丢失加速。多项研究显示维生素 D 缺乏与中老年人甲状旁腺素水平增高、骨吸收增加、骨量丢失、跌倒和骨折风险升高相关<sup>[48, 68-69]</sup>。随机安慰剂对照研究显示, 补充维生素 D 800~1 000 IU/d, 能够降低骨转换水平, 减少骨丢失率, 增加腰椎和髋部骨密度<sup>[70-71]</sup>。另外, 跌倒是骨质疏松性骨折的主要诱因, 我国 70 岁以上人群, 跌倒的发生率超过 20%<sup>[72]</sup>, 每天补充 700~1 000 IU 的维生素 D, 可明显降低老年人跌倒的发生<sup>[73-74]</sup>。Meta 分析表明, 维生素 D 及钙剂联合治疗能够降低老年人群骨折风险<sup>[75]</sup>。

活性维生素 D 及其类似物在骨质疏松症治疗中也发挥重要作用。临床上常用阿法骨化醇 (1 $\alpha$  羟维生素 D) 或骨化三醇 [1,25(OH)<sub>2</sub> 维生素 D]。由于老年人群皮肤合成维生素 D 能力下降, 肾脏对 25OHD 的 1 $\alpha$  羟化能力减弱, 活性维生素 D 尤其适用于老年患者或有肾脏疾病的患者。研究显示, 骨化三醇和阿法骨化醇能够改善肌肉功能和平衡能力, 降低老年人跌倒风险<sup>[76-77]</sup>。老年人群的系统综述显示, 骨化三醇和阿法骨化醇能够降低骨吸收生化指标水平, 增加骨密度<sup>[78]</sup>。我国研究也显示, 骨化三醇联合碳酸钙治疗, 明显增加腰椎和股骨颈骨密度<sup>[79]</sup>。也有研究表明, 骨化三醇和阿法骨化醇能够降低跌倒和非椎体骨折的风险<sup>[78]</sup>。

## 维生素 D 骨骼外作用

### 维生素 D 与 2 型糖尿病

人群研究表明维生素 D 不足与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 发生率增加有关<sup>[80-81]</sup>, 维生素 D 缺乏是 T2DM 患病的潜在危险

因素<sup>[82-83]</sup>。横断面研究提示在 T2DM 和代谢综合征人群中, 维生素 D 水平与胰岛素敏感性及胰岛  $\beta$  细胞功能具有独立相关性<sup>[84-85]</sup>。具有较高 25OHD 浓度者, 空腹及糖负荷后 2 h 血糖水平均较低<sup>[86]</sup>。纵向队列研究和 Meta 分析均显示较高维生素 D 摄入与 T2DM 发生风险降低存在关联性<sup>[87-88]</sup>。观察性研究也揭示维生素 D 缺乏与糖尿病慢性并发症, 如糖尿病性视网膜病变的发生有关<sup>[89]</sup>。

然而, 目前对于补充维生素 D 是否能降低或预防 T2DM 的发生并无肯定结果。多项双盲随机对照药物试验研究表明维生素 D 缺乏的糖尿病前期患者, 短期或长期甚至是大剂量补充维生素 D 均不能降低其进展为 T2DM 的风险<sup>[90-92]</sup>。

有关维生素 D 糖调节作用的机制包括: 通过直接激活 VDR 或通过干扰胰岛素受体启动基因区域的维生素 D 反应元件影响胰岛  $\beta$  细胞的功能<sup>[93-94]</sup>; 通过增强胰岛素受体与胰岛素反应, 改善胰岛素敏感性和葡萄糖转运<sup>[95-97]</sup>; 诱导胰岛素原向胰岛素转换增加。此外维生素 D 也可通过间接调节钙稳态影响疾病的进展<sup>[98]</sup>。最新研究表明活性维生素 D 通过下丘脑室旁核 VDR, 起到减少摄食、降低体重、改善糖耐量和胰岛素敏感性的作用<sup>[99]</sup>。

### 维生素 D 与心血管疾病

心脏及血管平滑肌中表达 VDR 及 1 $\alpha$ -羟化酶和 24-羟化酶<sup>[100]</sup>, 维生素 D 可能通过影响或调节炎症反应细胞因子<sup>[101]</sup>、血管钙化<sup>[102]</sup>、肾素-血管紧张素-醛固酮系统<sup>[103]</sup> 参与心血管保护作用。维生素 D 可通过抑制 PTH 的分泌 (PTH 可降低脂肪分解)<sup>[104]</sup> 和增加血钙水平 (钙会降低肝脏三酰甘油的形成和分泌)<sup>[105]</sup> 等途径改善血脂代谢。

低维生素 D 水平与动脉粥样硬化<sup>[106-107]</sup>、冠状动脉疾病、心肌梗死<sup>[108]</sup>、心力衰竭<sup>[109]</sup>、卒中<sup>[110]</sup>、心血管病死率<sup>[111]</sup> 和全因病死率等相关, 是心血管疾病的独立危险因素<sup>[112]</sup>。而补充维生素 D 对于血压、人群总体的全因病死率及心血管病发病率和病死率的影响存在争议; 少量随机对照临床试验表明补充维生素 D 可以改善心衰患者的预后<sup>[113]</sup>, 但需要进一步确定维生素 D 缺乏与

冠心病、心肌梗死之间是否存在因果联系。

#### 维生素 D 与肌力和跌倒

肌力下降是跌倒的诱因之一,已有研究发现补充维生素 D 可以改善肌力、降低跌倒风险。维生素 D 既可通过 VDR 调节靶基因的转录,直接促进肌细胞发育,又可通过快速跨膜通路促进钙离子内流,增强肌肉收缩功能<sup>[64,114-117]</sup>,也可调节血钙和磷水平间接影响肌肉的功能<sup>[118-120]</sup>。观察性研究提示,严重维生素 D 缺乏者肌力下降,跌倒风险增加<sup>[72,121]</sup>。随机对照试验结果表明,适量补充维生素 D 可以改善肌力、降低跌倒风险,尤其是对基础维生素 D 水平较低的人群,若同时补充钙剂效果更显著<sup>[122]</sup>,但具体剂量和疗程尚无定论。老年人群跌倒发生率高且后果严重,因此对老年人群补充适量的维生素 D 对改善肌力和减少跌倒更具价值<sup>[120]</sup>。

#### 维生素 D 与免疫和肿瘤

1,25(OH)<sub>2</sub>D 能够抑制 T 淋巴细胞的活化和增生,影响细胞因子的表达、诱导单核细胞的分化、增加中性粒细胞和单核细胞的抗菌肽生成、抑制树突状细胞的成熟和分化。动物实验显示 1,25(OH)<sub>2</sub>D 可预防 1 型糖尿病、自身免疫性脑脊髓炎-多发性硬化的发生<sup>[123-125]</sup>,一项来自缺乏日光照射地区的研究提示,婴儿期补充维生素 D 能降低今后 1 型糖尿病的风险<sup>[126]</sup>。补充维生素 D 有助于缓解系统性红斑狼疮<sup>[127]</sup>、炎症反应性肠病的病情<sup>[128]</sup>。动物实验和体外细胞培养研究均表明 1,25(OH)<sub>2</sub>D 促进细胞分化和抑制肿瘤细胞增生,且具有抗炎、促凋亡、抑制血管生成的特性<sup>[128]</sup>。多个对结肠癌患者的观察性研究表明,血清 25OHD 水平与癌症发生率呈负相关<sup>[129-130]</sup>。但维生素 D 与肿瘤的相关性仍需要大规模的随机对照研究证实,特别是以防治肿瘤作为主要观察终点的研究。

### 维生素 D 临床应用

#### 维生素 D 缺乏

预防维生素 D 缺乏的一般措施:增加日照和富含维生素 D 食物的摄入是预防维生素 D 缺乏/不足的经济有效的方法。通常,春、夏和秋季

11:00-15:00 将面部和双上臂暴露于阳光 5~30 min (取决于多因素),每周 3 次即可达到预防目的<sup>[7,131-132]</sup>。缺少日照时建议补充维生素 D,维生素 D<sub>2</sub> 或维生素 D<sub>3</sub> 均可,二者在疗效和安全性方面无显著差别<sup>[133]</sup>。

对维生素 D 缺乏高危人群,维生素 D 摄入量的推荐见表 2<sup>[17]</sup>。

表 2 维生素 D 缺乏高危人群维生素 D 补充推荐

年龄	建议补充剂量 (IU/d)	年龄	可耐受摄入上限 (IU/d)
0~1 岁	400~1 000	0~6 个月	1 000
>1~18 岁	600~1 000	>6 个月~1 岁	1 500
>18~50 岁	1 500~2 000	>1~3 岁	2 500
>50~70 岁	1 600~2 000	>3~8 岁	3 000
70 岁以上	1 600~2 000	8 岁以上	4 000

建议妊娠和哺乳期妇女补充维生素 D 1 500~2 000 IU/d,而具有维生素 D 缺乏高风险者可耐受上限是 10 000 IU/d;建议肥胖儿童和成人及用抗惊厥药、糖皮质激素、抗真菌药和抗艾滋病药物的儿童和成人至少需要同年龄段 2~3 倍的维生素 D 方能满足需要。

维生素 D 缺乏的防治策略<sup>[17]</sup>:对维生素 D 缺乏的防治,建议用普通维生素 D<sub>2</sub> 或 D<sub>3</sub> 制剂。不建议单次超大剂量补充维生素 D 的用法,不推荐用活性维生素 D 或其类似物纠正维生素 D 缺乏。

对 0~1 岁维生素 D 缺乏婴幼儿建议用维生素 D<sub>2</sub> 或 D<sub>3</sub> 2 000 IU/d 或 50 000 IU/周,用 6 周以使血清 25OHD 水平达到 30 μg/L (75 nmol/L) 以上,继而以 400~1 000 IU/d 维持;对 >1~18 岁的维生素 D 缺乏儿童和青少年,建议用维生素 D<sub>2</sub> 或 D<sub>3</sub> 2 000 IU/d 或 50 000 IU/周,用 6 周以使血清 25OHD 水平达 30 μg/L (75 nmol/L) 以上,继而以 600~1 000 IU/d 维持;对维生素 D 缺乏所有成年人,建议用 50 000 IU/周或 6 000 IU/d 的维生素 D<sub>2</sub> 或 D<sub>3</sub> 8 周以使血清 25OHD 水平达 30 μg/L (75 nmol/L) 以上,继而以 1 500~2 000 IU/d 维持;对肥胖患者、小肠吸收不良综合征患者和正在使用影响维生素 D 代谢药物的患者,建议用高剂量

(常规剂量的2~3倍,至少6 000~10 000 IU/d)的维生素D治疗维生素D缺乏,以达到血清25OHD水平在30 μg/L (75 nmol/L)以上,继而以3 000~6 000 IU/d维持。

在有“肾外”产生1,25(OH)<sub>2</sub>D的疾病(如结节病、结核病)的患者,用维生素D治疗期间,建议监测血清25OHD水平和血、尿钙水平,以防止高钙血症。

对有原发性甲状旁腺功能亢进症并发维生素D缺乏的患者,建议酌情考虑维生素D治疗,且建议监测血清钙水平。

启动维生素D治疗后3~6个月,再检测血清25OHD水平,以判断疗效和调整剂量。

#### 佝偻病/骨软化症

预防营养缺乏性佝偻病/骨软化症需保证足够的维生素D与钙的营养。充足日照是预防维生素D缺乏最为安全和经济有效的办法<sup>[134]</sup>。缺乏日照时建议补充维生素D预防维生素D缺乏,补充剂量参见上节内容。

维生素D缺乏佝偻病/骨软化症患者给予充足的普通维生素D和钙剂干预后,常有显著疗效。维生素D缺乏的治疗剂量参见上节内容。胃肠吸收不良的患者口服维生素D的需要量更大,或采用肌肉注射方式。建议将25OHD水平至少提高到20 μg/L (50 nmol/L)以上,最好达到30 μg/L (75 nmol/L)以上。**应适当补充钙剂保证人体每日钙需要量。**可监测血钙以及尿钙排出量,以便调整维生素D剂量。

PDDR I型或VDDR I型的治疗在活性维生素D及其类似物上市之前,通常用普通维生素D 2万~10万IU/d,但效果不好且易导致体内大量维生素D蓄积。目前常采用阿法骨化醇0.5~1.5 μg/d或骨化三醇0.5~1.0 μg/d治疗,同时补充适量钙剂。活性维生素D治疗能使PDDR I型佝偻病痊愈,患儿的生长速度趋于正常<sup>[55]</sup>。VDDR II型患者,由于体内维生素D受体抵抗,需要更大剂量的阿法骨化醇或骨化三醇,甚至需要静脉补充钙剂维持血钙稳定<sup>[57]</sup>。

FGF23相关的低血磷性佝偻病/骨软化症的治疗需要补充磷和使用活性维生素D。采用中性磷

酸盐溶液补充磷,骨化三醇剂量为儿童20~30 ng/(kg·d),成人0.50~0.75 μg/d,分两次服用<sup>[135]</sup>。如使用阿法骨化醇,其剂量约为骨化三醇的1.5倍。此类患者通常无需补充钙,除非存在显著的钙缺乏。治疗中需注意监测血钙磷、尿钙磷和血甲状旁腺素的水平。

#### 甲状旁腺功能减退症

甲状旁腺功能减退症(hypoparathyroidism,简称甲旁减)是一种少见的内分泌疾病,因甲状旁腺素产生减少导致钙、磷代谢异常,以低钙血症、高磷血症伴PTH水平降低或在不适当的正常范围内为特征,临床上可表现为手足搐搦、癫痫发作,可并发颅内钙化及低钙性白内障等慢性并发症<sup>[136]</sup>。甲状腺手术是成年起病甲旁减的最常见病因,其经典治疗为长期口服钙剂和维生素D制剂<sup>[136-138]</sup>。

除了每日补充元素钙1.0~3.0 g(分次服用)外,维生素D及其类似物可促进肠道的钙吸收,在甲旁减的长期治疗中具有重要地位。各种维生素D制剂在甲旁减患者中的使用剂量如下<sup>[137-138]</sup>:

骨化三醇[1,25(OH)<sub>2</sub>D]:常用剂量为0.25~2.0 μg/d,但也有患者需要更大的剂量。由于半衰期短,剂量超过0.75 μg/d时建议分次服用;停药后作用消失也较快(2~3 d)。

阿法骨化醇[1α(OH)D<sub>3</sub>]:常用剂量为0.5~4.0 μg/d,其升高血钙的作用弱于骨化三醇,剂量大约为骨化三醇的1~2倍,半衰期长于骨化三醇,可每日一次服用;停药后作用消失约需1周。

普通维生素D(维生素D<sub>2</sub>或D<sub>3</sub>):由于PTH作用缺乏,单独用于甲旁减治疗时需要很大的剂量,且不同患者间剂量变异范围较大,治疗剂量1万~20万U/d,维生素D<sub>3</sub>作用或强于维生素D<sub>2</sub>。普通维生素D半衰期长(2~3周),使用剂量较大时可在人体脂肪组织内蓄积,停药后需要更长的时间(2周~4个月)才失效,尤需警惕高钙血症的风险。此外,**对于以活性维生素D或PTH1-84为主要治疗方案的患者,推荐每日补充普通维生素D 400~800 IU,也可根据血清25OHD维生素D水平补充普通维生素D以避免维生素D**

缺乏或不足<sup>[137, 139]</sup>。

双氢速变固醇 (dihydrotachysterol): 常用治疗剂量为 0.3~1.0 mg/d (每日一次), 停用后作用消失时间约为 1~3 周。国内目前无此制剂。

钙剂和维生素 D 制剂的剂量应个体化, 必须定期监测血钙磷水平以及尿钙排量, 治疗目标为维持血钙水平轻度低于正常或位于正常低值范围, 同时避免高钙尿症。噻嗪类利尿剂可以促进肾小管对钙的重吸收, 减少尿钙的排出, 联合低盐饮食适用于尿钙水平明显升高的患者。

#### 骨质疏松症

普通维生素 D 常作为骨骼健康的基本营养补充剂, 但补充普通维生素 D 在不同人群中增加骨密度、降低骨折和跌倒风险的作用尚存争议<sup>[70-71, 122, 140-141]</sup>。建议骨质疏松症患者接受充足的阳光照射, 促进皮肤合成内源性维生素 D。日照不足者可每天补充 600~1 000 IU 的普通维生素 D, 也有研究表明对于维生素 D 缺乏患者每天补充更大剂量的维生素 D (>2 000 IU/d), 可增加骨密度<sup>[69]</sup>。建议定期监测患者血清 25OHD 和甲状旁腺素水平, 以指导调整普通维生素 D 的补充剂量<sup>[17, 60]</sup>, 建议至少将血清 25OHD 浓度调整到 20 μg/L (50 nmol/L) 以上, 最好在 30 μg/L (75 nmol/L) 以上, 以防止维生素 D 缺乏引发的继发性甲状旁腺功能亢进症和骨密度的降低<sup>[6, 17, 142]</sup>。部分研究显示, 每天补充 700~1 000 IU 普通维生素 D, 能够降低跌倒风险<sup>[74]</sup>。就骨质疏松症的防治而言, 不建议患者常规单次补充超大剂量 (>500 000 IU/年) 的普通维生素 D, 有研究显示其可导致老年人跌倒风险升高<sup>[143-144]</sup>。若患者血清 25OHD 浓度超过 150 μg/L (375 nmol/L) 则可能出现维生素 D 中毒<sup>[17]</sup>。

活性维生素 D 及其类似物是经过羟基化的维生素 D 类似物, 属于骨质疏松症的治疗药物, 推荐用于年龄在 65 岁以上或血清肌酐清除率小于 60 mL/min 者。临床应用的活性维生素 D 及其类似物包括骨化三醇和阿法骨化醇等<sup>[145]</sup>。活性维生素 D 能够增加肠钙吸收, 减少继发性甲状旁腺功能亢进, 抑制骨吸收, 轻度增加患者骨密度、降低跌倒风险、减少椎体或非椎体骨折风

险<sup>[77-78]</sup>。活性维生素 D 可以与其他抗骨质疏松药物联合使用。建议骨质疏松症患者服用骨化三醇的剂量通常为 0.25~0.5 μg/d, 阿法骨化醇的剂量为 0.25~1.0 μg/d。对于明显缺乏维生素 D 的骨质疏松症患者, 必要时可予普通维生素 D 以纠正维生素 D 的营养缺乏, 同时给予活性维生素 D 以发挥其对骨质疏松症的治疗作用。需要注意的是, 使用活性维生素 D 的患者, 不能根据血清 25OHD 浓度调整药物剂量, 而可依据血清 PTH 水平及骨转换生化指标, 评估药物的疗效。

无论使用普通维生素 D, 还是活性维生素 D 制剂, 或者两者联合使用, 都建议定期监测患者血清钙及 24 h 尿钙浓度, 根据其水平调整药物剂量, 以避免药物过量所引发的高钙血症或高尿钙的发生, 以保证治疗的安全性<sup>[78, 145]</sup>。

艾地骨化醇 (eldecalcitol, ED-71) 是新型维生素 D 类似物, 其与 1,25(OH)<sub>2</sub>D 相比, 血清半衰期更长, 抑制破骨细胞的活性更强, 使骨密度增加的幅度更明显, 已在国外上市用于骨质疏松症防治<sup>[146-147]</sup>。

#### 慢性肾脏病-矿物质和骨异常

维生素 D 代谢异常是慢性肾脏病-矿物质和骨异常 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD) 发生机制中的关键环节。维生素 D 代谢异常及 CKD-MBD 可发生于 CKD 早期, 并贯穿于肾功能减退全过程, 其与患者并发症及病死率增加密切相关。合理应用活性维生素 D 及其类似物有助于治疗 CKD-MBD, 改善患者生存质量。

活性维生素 D 及其类似物在 CKD-MBD 的应用: 活性维生素 D 及其类似物主要用于 CKD 继发性甲状旁腺功能亢进症的治疗。由于 CKD-MBD 患者钙、磷和甲状旁腺素间关系复杂且相互影响<sup>[148]</sup>, 因此应用活性维生素 D 时, 应动态观察钙、磷和 PTH 变化, 并综合判断<sup>[149]</sup>。目前常用于 CKD-MBD 的维生素 D 制剂主要有骨化三醇、阿法骨化醇和帕立骨化醇 (paricalcitol) 等, 应用上述药物将血 PTH、钙、磷等维持在目标范围。CKD 3~5 期非透析患者适宜的 PTH 水平目前尚不清楚, 需对患者 PTH 水平进行早期监测和动

态评估, 建议将升高的血磷降至接近正常范围, 且避免高钙血症<sup>[149]</sup>。CKD 5D 期(5 期且已透析) 患者 PTH 水平应维持于正常上限的 2~9 倍。

对 CKD 3~5 期非透析患者, 如 PTH 水平高于正常, 建议首先积极控制高血磷、低血钙和维生素 D 缺乏等因素。对 CKD 4~5 期非透析患者, 当发生严重且进展性甲状旁腺功能亢进时, 可使用骨化三醇或其类似物<sup>[149]</sup>。近来研究显示帕立骨化醇对 CKD 非透析患者心血管事件无益, 且增加高血钙风险<sup>[150-151]</sup>。鉴于维生素 D 类似物缺乏随机对照研究证明其在 CKD 预后中的获益, 且有增加高钙血症的风险, PTH 水平轻中度升高可能是机体的适应性反应, 故建议骨化三醇或其类似物主要用于 CKD 4~5 期并发重度进展性继发性甲状旁腺功能亢进者。

CKD 3~5D 期患者使用活性维生素 D 或其类似物, 建议从小剂量开始, 如骨化三醇 0.25  $\mu\text{g}/\text{d}$  或阿法骨化醇 0.25  $\mu\text{g}/\text{d}$  或帕立骨化醇 1.0  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 并根据 PTH、钙、磷水平调整剂量(增加或减少原剂量的 25%~50%)。CKD 5D 期患者, 如 PTH 水平超过目标值或在目标范围内进行性升高, 建议使用活性维生素 D 制剂, 如骨化三醇 0.25~0.5  $\mu\text{g}/\text{d}$  或阿法骨化醇 0.25~1.0  $\mu\text{g}/\text{d}$  或帕立骨化醇 1.0~2.0  $\mu\text{g}/\text{d}$ 。如使用活性维生素 D 并调整剂量后, PTH 仍超过目标值, 可间断使用较大剂量活性维生素 D 冲击治疗, 如骨化三醇 2.0~4.0  $\mu\text{g}/\text{次}$ , 每周 2~3 次, 并根据 PTH 水平调整剂量。

使用活性维生素 D 制剂治疗前后应监测患者钙磷水平: CKD 3~5 期非透析患者, 使用活性维生素 D 制剂后每个月监测血钙磷水平连续 3 个月, 以后每 3 个月 1 次; 每 3 个月监测 1 次 PTH 水平。CKD 5D 期初始或大剂量使用活性维生素 D 制剂者, 建议第 1 个月每 2 周监测 1 次血钙、磷水平, 以后每个月 1 次; 全段 PTH 水平在开始 3 个月每个月监测 1 次, 以后每 3 个月 1 次。如 PTH 水平低于正常上限的一半, 或出现高钙、高磷血症时, 建议活性维生素 D 制剂减量或停用。

活性维生素 D 与 CKD-骨质疏松: CKD 3~5D 期患者, 容易并发骨质疏松, 甚至骨质疏松性骨

折, 髌部、股骨颈和桡骨远端低骨密度可预测 CKD 3~5D 期患者的骨折风险<sup>[152-153]</sup>, 故建议 CKD 患者重视骨密度测定, 以帮助治疗决策。

并发骨质疏松和/或高骨折风险的 CKD 患者, 可考虑使用骨化三醇或其类似物, 但需结合 CKD 分期, 并综合考虑血钙、磷和 PTH 水平: CKD 1~2 期患者, 可参照普通人群, 给予钙剂联合骨化三醇或维生素 D 类似物; CKD 3~5 期非透析患者, 如 PTH 在正常范围, 应参照骨代谢状态或骨活检结果, 决定是否予活性维生素 D; CKD 3~5 期非透析患者, 如果 PTH 进行性升高或高于正常值上限, 建议使用活性维生素 D; CKD 5D 期患者, 根据 PTH 水平, 调整活性维生素 D 的剂量及给药方法, 使 PTH 水平达到目标值。

#### 维生素 D 类似物在皮肤疾病中的应用

人工合成的维生素 D 类似物卡泊三醇 (calcipotriol) 是一种选择性维生素 D 受体激动剂 (vitamin D receptor agonist, VDRA), 与 VDR 结合发挥一系列生物学效应, 如控制炎症反应、调节免疫应答、抑制角质形成细胞过度增生、诱导表皮正常分化成熟等。其外用制剂被广泛应用于银屑病、鱼鳞病、掌跖角化病等皮肤病的治疗。卡泊三醇软膏一般用于头皮、面部、皮肤皱褶处以外部位的皮损, 搽剂则主要用于头皮部位病灶。卡泊三醇治疗银屑病的使用方法是取软膏/搽剂少量涂于患处皮肤, 早晚各一次。一般用药 2 周起效, 6~8 周疗效最佳, 可使半数以上寻常型银屑病患者皮损完全消退或显著改善。若患者单用卡泊三醇搽剂, 则每周用量应少于 60 mL。当患者单用软膏, 或同时使用软膏和搽剂时, 每周卡泊三醇总量不应超过 5 mg, 按 0.005% 浓度计算, 即 100 g 卡泊三醇软膏 (1 mL 卡泊三醇搽剂相当于 1 g 软膏)。

安全性方面, 按照规范的方法, 在合适的部位外用适当剂型、剂量的卡泊三醇不会导致高钙血症。一旦发生高钙血症, 停药 3 d 后即可缓解<sup>[154]</sup>。并发肾功能不全、与环磷酰胺合用易导致高钙血症<sup>[155-157]</sup>, 绝大多数成年患者, 每周外用 100 g 以内的软膏或搽剂不会引起血钙升高。卡泊三醇禁用于高钙血症者。

有研究提出孕妇及哺乳期妇女外用该药应控制在3~4周、每周25~50g以内<sup>[158]</sup>。儿童外用卡泊三醇的安全性目前尚未完全确定,故儿童外用卡泊三醇时应更为谨慎。老年患者使用剂量可参照成人水平。

### 维生素D的安全性

普通维生素D安全剂量范围宽,人群中极少会长期使用超过最大耐受剂量的维生素D,少有因普通维生素D摄入过量导致中毒的报道<sup>[17]</sup>。生理剂量补充普通维生素D导致高钙血症的风险非常小,不需常规监测血钙及尿钙。尿钙升高可能是监测维生素D过量较为敏感的指标,一般认为24h尿钙大于7.5mmol(300mg)为高钙尿症<sup>[159]</sup>。尿钙受多种因素的影响,在服用维生素D的人群中,不能简单地认为尿钙升高就是维生素D中毒,典型的维生素D中毒通常表现为高血钙及其相关症状,如烦渴、多尿、呕吐、食欲下降、肾结石等<sup>[160-162]</sup>。

通常可通过检测血清25OHD浓度判断是否存在维生素D中毒。尽管不同研究间差异很大,导致维生素D中毒的血25OHD水平常在224μg/L(560nmol/L)以上<sup>[163]</sup>,其对应的维生素D补充剂量多超过每天30000IU,且应用时间较长<sup>[164]</sup>。对于健康人群,25OHD水平不宜超过150μg/L(375nmol/L),否则中毒风险增加。

过量补充维生素D可能导致尿钙升高,尿钙持续超过10mmol/d(400mg/d)可能增加肾结石和肾脏钙盐沉着的风险<sup>[165]</sup>。然而,由于普通维生素D的安全剂量范围很广,常规剂量补充普通维生素D一般不增加肾结石和肾钙盐沉着、进而损害肾功能的风险<sup>[161]</sup>。同时常规剂量补充维生素D也不增加心脑血管事件风险,甚至可能有保护作用<sup>[166-167]</sup>。维生素D缺乏和过量都可能与血管钙化的发生相关。

活性维生素D及其类似物(骨化三醇、阿法骨化醇和帕立骨化醇等)导致高尿钙的风险明显高于普通维生素D,特别是联合补充钙剂时<sup>[168-169]</sup>。活性维生素D剂量越大,发生高钙血症的风险越高。

活性维生素D的半衰期短,一旦发现用药期间出现高尿钙或高血钙,应立即减量或停药,特别需要注意同时减少钙剂和含钙食物的摄入,血钙水平多数能很快恢复<sup>[168]</sup>。对于需要长期使用活性维生素D治疗的患者,建议在启动治疗后的1、3及6个月分别监测尿钙磷及血钙磷水平,此后建议每年监测两次血钙磷、尿钙磷及肾功能,以确定长期治疗方案的安全性<sup>[170]</sup>。慢性肾功能不全需持续透析的患者,无法测定尿钙磷,使用活性维生素D期间需动态监测血PTH、血钙、血磷是否控制达标,并每年监测异位钙化情况,根据结果及时调整药物剂量<sup>[171-172]</sup>。

综上所述,维生素D总体安全性好。使用常规剂量普通维生素D一般不需要监测血钙和尿钙;在长期使用活性维生素D、维生素D联合钙剂及其用于CKD患者时,则需要更加关注其安全性。

### 总 结

维生素D及其类似物目前已广泛用于健康促进、疾病预防和治疗。充足日光照射是预防维生素D缺乏最安全、价廉和有效的手段。对不能充分日照或维生素D营养不足者可补充维生素D。维生素D是防治骨质疏松症的基本健康补充剂。活性维生素D及其类似物在临床上也常被用于佝偻病/骨软化症、骨质疏松症、甲状旁腺功能减退症、CKD-MBD和皮肤疾病等。维生素D及其类似物的使用需要注意其安全性,监测血、尿钙水平,防止维生素D中毒。尽管维生素D对钙、磷代谢调节和骨骼以外的作用被不断发现,但其在糖尿病、肿瘤、免疫疾病和感染性疾病防治中所需的剂量和效果尚不确定。随着未来研究的深入,期待更多新型维生素D制剂和新的药物适应证被不断开发和应用。

### 参 考 文 献

- [1] 周学瀛,夏维波. 维生素D到底是什么? [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8: 90-92.
- [2] Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94: 26-34.

- [3] Holick MF. The Vitamin D solution: a 3-step strategy to cure our most common health problems [M]. New York: Plume, 2011.
- [4] Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87: 1080S-1086S.
- [5] Chen J, Yun C, He Y, *et al.* Vitamin D status among the elderly Chinese population: a cross-sectional analysis of the 2010-2013 China National Nutrition and Health Survey (CNNHS) [J]. *Nutr J*, 2017, 16: 3.
- [6] Li M, Lv F, Zhang Z, *et al.* Establishment of a normal reference value of parathyroid hormone in a large healthy Chinese population and evaluation of its relation to bone turnover and bone mineral density [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27: 1907-1916.
- [7] Holick MF. Vitamin D deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 266-281.
- [8] Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, *et al.* Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis [J]. *J Clin Invest*, 1993, 91: 2552-2555.
- [9] DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80: 1689S-1696S.
- [10] Bikle DD, Gee E, Halloran B, *et al.* Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 63: 954-959.
- [11] Christakos S, Dhawan P, Liu Y, *et al.* New insights into the mechanisms of vitamin D action [J]. *J Cell Biochem*, 2003, 88: 695-705.
- [12] Eisman JA, Bouillon R. Vitamin D: direct effects of vitamin D metabolites on bone: lessons from genetically modified mice [J]. *Bonekey Rep*, 2014, 3: 499.
- [13] Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 471-478.
- [14] Liu PT, Stenger S, Li H, *et al.* Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response [J]. *Science*, 2006, 311: 1770-1773.
- [15] Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man [J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23: 974-979.
- [16] Xie Z, Munson SJ, Huang N, *et al.* The mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D (3) autoregulation in keratinocytes [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 36987-36990.
- [17] 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: 1911-1930.
- [18] van Schoor N, Lips P. Global overview of vitamin D status [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017, 46: 845-870.
- [19] Hu Y, Chen J, Wang R, *et al.* Vitamin D nutritional status and its related factors for Chinese Children and Adolescents in 2010-2012 [J]. *Nutrients*, 2017, 9: 1024.
- [20] Ning Z, Song S, Miao L, *et al.* High prevalence of vitamin D deficiency in urban health checkup population [J]. *Clin Nutr*, 2016, 35: 859-863.
- [21] Man PW, van der Meer IM, Lips P, *et al.* Vitamin D status and bone mineral density in the Chinese population: a review [J]. *Arch Osteoporos*, 2016, 11: 14.
- [22] Lu H, Zhang Z, Ke Y, *et al.* High prevalence of vitamin D insufficiency in China: relationship with the levels of parathyroid hormone and markers of bone turnover [J]. *PLoS One* 2012, 7: e47264. doi: 10.1371/journal.pone.0047264.
- [23] Zhen D, Liu L, Guan C, *et al.* High prevalence of vitamin D deficiency among middle-aged and elderly individuals in northwestern China: its relationship to osteoporosis and lifestyle factors [J]. *Bone*, 2015, 71: 1-6.
- [24] 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: 185-191.
- [25] Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, *et al.* Determinants of vitamin D status in Caucasian adults: influence of sun exposure, dietary intake, sociodemographic, lifestyle, anthropometric, and genetic factors [J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135: 378-388.
- [26] Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, *et al.* Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D<sub>3</sub> [J]. *Lancet*, 1982, 1: 74-76.
- [27] Grigalavicius M, Juzeniene A, Baturaite Z, *et al.* Biologically efficient solar radiation: Vitamin D produc-

- tion and induction of cutaneous malignant melanoma [J]. *Dermatoendocrinology*, 2013, 5: 150–158.
- [28] Holick MF, Chen TC, Lu Z, *et al.* Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story [J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22: 28–33.
- [29] Buyukuslu N, Esin K, Hizli H, *et al.* Clothing preference affects vitamin D status of young women [J]. *Nutr Res*, 2014, 34: 688–693.
- [30] Tsur A, Metzger M, Dresner-Pollak R. Effect of different dress style on vitamin D level in healthy young Orthodox and ultra-Orthodox students in Israel [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22: 2895–2898.
- [31] Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, *et al.* Sunscreens suppress cutaneous vitamin D<sub>3</sub> synthesis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 64: 1165–1168.
- [32] Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, *et al.* The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi [J]. *India Arch Dis Child*, 2002, 87: 111–113.
- [33] Chen J, Yun C, He Y, *et al.* Vitamin D status among the elderly Chinese population: a cross-sectional analysis of the 2010–2013 China national nutrition and health survey (CNNHS) [J]. *Nutr J*, 2017, 16: 3.
- [34] Manicourt DH, Devogelaer JP. Urban tropospheric ozone increases the prevalence of vitamin D deficiency among Belgian postmenopausal women with outdoor activities during summer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 3893–3899.
- [35] Feizabad E, Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z, *et al.* Impact of air pollution on vitamin D deficiency and bone health in adolescents [J]. *Arch Osteoporos*, 2017, 12: 34.
- [36] Hosseinpanah F, Pour SH, Heibatollahi M, *et al.* The effects of air pollution on vitamin D status in healthy women: a cross sectional study [J]. *BMC Public Health*, 2010, 10: 519.
- [37] Kelishadi R, Moeini R, Poursafa P, *et al.* Independent association between air pollutants and vitamin D deficiency in young children in Isfahan, Iran [J]. *Paediatr Int Child Health*, 2014, 34: 50–55.
- [38] Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, *et al.* Gestational exposure to urban air pollution related to a decrease in cord blood vitamin d levels [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: 4087–4095.
- [39] Leary PF, Zamfirova I, Au J, *et al.* Effect of Latitude on Vitamin D Levels [J]. *J Am Osteopath Assoc*, 2017, 117: 433–439.
- [40] Leung C, Warner J, Harris M, *et al.* Symptomatic Hypocalcemia Secondary to Rifampicin-induced Hypovitaminosis D [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35: 822–823.
- [41] Hunter D, De Lange M, Snieder H, *et al.* Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation [J]. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: 371–378.
- [42] Shea MK, Benjamin EJ, Dupuis J, *et al.* Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2009, 63: 458–464.
- [43] Wjst M, Altmüller J, Braig C, *et al.* A genome-wide linkage scan for 25-OH-D (3) and 1, 25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> serum levels in asthma families [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 103: 799–802.
- [44] Wang TJ, Zhang F, Richards JB, *et al.* Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study [J]. *Lancet*, 2010, 376: 180–188.
- [45] Nissen J, Vogel U, Ravn-Haren G, *et al.* Common variants in CYP2R1 and GC genes are both determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations after UVB irradiation and after consumption of vitamin D<sub>3</sub>-fortified bread and milk during winter in Denmark [J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 101: 218–227.
- [46] Ordóñez-Mena JM, Maalmi H, Schöttker B, *et al.* Genetic variants in the vitamin D pathway, 25(OH) D Levels, and mortality in a large population-based cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102: 470–477.
- [47] Zhang Z, He JW, Fu WZ, *et al.* An analysis of the association between the vitamin D pathway and serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy Chinese population [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28: 1784–1792.
- [48] Li SS, Gao LH, Zhang XY, *et al.* Genetically low vitamin d levels, bone mineral density, and bone metabolism markers: a Mendelian Randomisation study [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33202.
- [49] Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. Rickets: vitamin D and calcium deficiency [J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22: 638.
- [50] Shaw NJ, Mughal MZ. Vitamin D and child health Part 1 (skeletal aspects) [J]. *Arch Dis Child*, 2013,

- 98: 363-367.
- [51] 孟迅吾. 骨软化症和佝偻病 [M] // 史轶懿. 协和内分泌代谢学. 北京: 科学出版社, 1999: 1529-1542.
- [52] Lieben L, Masuyama R, Torrekens S, *et al.* Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122: 1803-1815.
- [53] Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets [J]. *J Bone Miner Metab*, 2009, 27: 392-401.
- [54] Kim CJ, Kaplan LE, Perwad F, *et al.* Vitamin D 1 $\alpha$ hydroxylase gene mutations in patients with 1 $\alpha$ -hydroxylase deficiency [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 3177-3182.
- [55] Cui N, Xia W, Su H, *et al.* Novel mutations of CYP27B1 gene lead to reduced activity of 1 $\alpha$ -hydroxylase in Chinese patients [J]. *Bone*, 2012, 51: 563-569.
- [56] Thacher TD, Fischer PR, Singh RJ, *et al.* CYP2R1 Mutations Impair Generation of 25-hydroxyvitamin D and Cause an Atypical Form of Vitamin D Deficiency [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: E1005-E1013.
- [57] Pang Q, Qi X, Jiang Y, *et al.* Clinical and genetic findings in a Chinese family with VDR-associated hereditary vitamin D-resistant rickets [J]. *Bone Res*, 2016, 4: 16018.
- [58] Huang XL, Jiang Y, Xia WB. FGF23 and Phosphate Wasting Disorders [J]. *Bone Res*, 2013, 2: 120-132.
- [59] Jiang Y, Xia WB, Xing XP, *et al.* Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: Report of 39 cases and review of the literature [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27: 1967-1975.
- [60] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10: 413-444.
- [61] WHO. Facts about ageing [EB/OL]. [2018-02-04]. <http://www.who.int/ageing/about/facts/en/index.html>.
- [62] Chen W, Simpson JM, March LM, *et al.* Co-morbidities only account for a small proportion of excess mortality after fracture: a record linkage study of individual fracture types [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, Epub ahead of print. doi: 10. 1002/jbmr. 3374.
- [63] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on sarcopenia in older people [J]. *Age Ageing*, 2010, 39: 412-423.
- [64] Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, *et al.* Molecular mechanisms of vitamin D action [J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 92: 77-98.
- [65] Olsson K, Saini A, Strömberg A, *et al.* Evidence for vitamin D receptor expression and direct effects of 1 $\alpha$ , 25 (OH) 2D<sub>3</sub> in human skeletal muscle precursor cells [J]. *Endocrinology*, 2016, 157: 98-111.
- [66] Kotlarczyk MP, Perera S, Ferchak MA, *et al.* Vitamin D deficiency associated with functional decline and falls in frail elderly women despite supplementation [J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28: 1347-1353.
- [67] Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, *et al.* The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27: 1281-1386.
- [68] Seamans KM, Hill TR, Scully L, *et al.* Vitamin D status and indices of bone turnover in older European adults [J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2011, 81: 277-285.
- [69] Kruger MC, Kruger IM, Wentzel-Viljoen E, *et al.* Urbanization of black South African women may increase risk of low bone mass due to low vitamin D status, low calcium intake, and high bone turnover [J]. *Nutr Res*, 2011, 31: 748-758.
- [70] Ebeling PR. Vitamin D and bone health: epidemiologic studies [J]. *Bonekey Rep*, 2014, 3: 511.
- [71] Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2014, 11, 383: 146-155.
- [72] Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, *et al.* IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults [J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21: 1151-1154.
- [73] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, *et al.* Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2004, 291: 1999-2006.
- [74] 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: b3692.
- [75] Chung M, Lee J, Terasawa T, *et al.* Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U. S. Preventive Services Task Force [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155: 827-838.
- [76] Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial [J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166: 424-430.
- [77] O'Donnell S, Moher D, Thomas K, *et al.* Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls [J]. *J Bone Miner Metab*, 2008, 26: 531-542.
- [78] Liao RX, Yu M, Jiang Y, *et al.* Management of osteoporosis with calcitriol in elderly Chinese patients: a systematic review [J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 28, 9: 515-526.
- [79] Zhang ZL, Liao EY, Xia WB, *et al.* Alendronate sodium/vitamin D<sub>3</sub> combination tablet versus calcitriol for osteoporosis in Chinese postmenopausal women: a 6-month, randomized, open-label, active-comparator-controlled study with a 6-month extension [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26: 2365-2374.
- [80] Pittas AG, Sun Q, Manson JE, *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33: 2021-2023.
- [81] Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, *et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies [J]. *Diabetologia*, 2012, 55: 2173-2182.
- [82] Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, *et al.* Vitamin D and diabetes [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2012, 38: 179-206.
- [83] Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, *et al.* Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10: 185-197.
- [84] Flores M. A role of vitamin D in low-intensity chronic inflammation and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus? [J]. *Nutr Res Rev*, 2005, 18: 175-182.
- [85] Martini LA, Wood RJ. Vitamin D status and the metabolic syndrome [J]. *Nutr Rev*, 2006, 64: 479-486.
- [86] Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, *et al.* The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: A meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102: 3097-3110.
- [87] Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study) [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34: 1133-1138.
- [88] Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2011, 65: 1005-1015.
- [89] Luo BA, Gao F, Qin LL. The association between Vitamin D deficiency and diabetic retinopathy in type 2 diabetes: A meta-analysis of observational studies [J]. *Nutrients*, 2017, 20: 307.
- [90] de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, *et al.* Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31: 701-707.
- [91] Davidson MB, Duran P, Lee ML, *et al.* High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36: 260-266.
- [92] Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, *et al.* Vitamin D 20,000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 1647-1655.
- [93] Zostautiene I, Jorde R, Schirmer H, *et al.* Genetic variations in the vitamin D receptor predict type 2 diabetes and myocardial infarction in a community-based population: The Tromsø Study [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0145359. doi: 10.1371/journal.pone.0145359.
- [94] Li L, Wu B, Liu JY, *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms and type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. *Archives Med Res*, 2013, 44: 235-241.
- [95] Pilz S, Kienreich K, Rutters F, *et al.* Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes [J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13: 261-270.
- [96] Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor [J]. *Endocrinol*

- nology, 2006, 147: 5542-5548.
- [97] Maestro B, Campion J, Dávila N, *et al.* Stimulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells [J]. *Endocr J*, 2000, 47: 383-391.
- [98] Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 2017-2029.
- [99] Sisley SR, Arble DM, Chambers AP, *et al.* Hypothalamic vitamin D improves glucose homeostasis and reduces weight [J]. *Diabetes*, 2016, 65: 2732-2741.
- [100] Chen S, Glenn DJ, Ni W, *et al.* Expression of the vitamin D receptor is increased in the hypertrophic heart [J]. *Hypertension*, 2008, 52: 1106-1112.
- [101] Zanetti M, Harris SS, Dawson-Hughes B. Ability of vitamin D to reduce inflammation in adults without acute illness [J]. *Nutr Rev*, 2014, 72: 95-98.
- [102] Hansen D, Rasmussen K, Rasmussen LM, *et al.* The influence of vitamin D analogs on calcification modulators, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and inflammatory markers in hemodialysis patients: a randomized crossover study [J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15: 130.
- [103] Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2014, 114: 379-393.
- [104] Adami S, Viapiana O, Gatti D, *et al.* Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake [J]. *Bone*, 2008, 42: 267-270.
- [105] Cho HJ, Kang HC, Choi SA, *et al.* The possible role of Ca<sup>2+</sup> on the activation of microsomal triglyceride transfer protein in rat hepatocytes [J]. *Bio Pharm Bull*, 2005, 28: 1418-1423.
- [106] Giovinazzo S, Alibrandi A, Campenni A, *et al.* Correlation of cardio-metabolic parameters with vitamin D status in healthy premenopausal women [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40: 1337-1343.
- [107] Hao Y, Ma X, Luo Y, *et al.* Additional role of serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> levels in atherosclerosis in Chinese middle-aged and elderly men [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014, 41: 174-179.
- [108] Milazzo V, Metrio MD, Cosentino N, *et al.* Vitamin D and acute myocardial infarction [J]. *World J Cardiol*, 2017, 9: 14-20.
- [109] Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, *et al.* Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure, vitamin D supplementation improves outcome [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14: 357-366.
- [110] Afshari L, Amani R, Soltani F, *et al.* The relation between serum Vitamin D levels and body antioxidant status in ischemic stroke patients: a case-control study [J]. *Adv Biomed Res*, 2015, 4: 213.
- [111] Anderson JL, May HT, Horne BD, *et al.* Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106: 963-968.
- [112] Pérez-Hernández N, Aptilon-Duque G, Nostroza-Hernández MC, *et al.* Vitamin D and its effects on cardiovascular diseases: a comprehensive review [J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31: 1018-1029.
- [113] Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, *et al.* Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83: 754-759.
- [114] Endo I, Inoue D, Mitsui T, *et al.* Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors [J]. *Endocrinology*, 2003, 144: 5138-5144.
- [115] Srikuea R, Zhang X, Park-Sarge OK, *et al.* VDR and CYP27B1 are expressed in C2C12 cells and regenerating skeletal muscle: potential role in suppression of myoblast proliferation [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 303: C396-C405.
- [116] Ryan ZC, Craig TA, Folmes CD, *et al.* 1Alpha, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates mitochondrial oxygen consumption and dynamics in human skeletal muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291: 1514-1528.
- [117] 曾琴, 谢忠建. 维生素D与骨骼肌 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2016, 9: 103-109.
- [118] Wang Y, DeLuca HF. Is the vitamin D receptor found in muscle? [J]. *Endocrinology*, 2011, 152: 354-363.
- [119] Priemel M, von Demarsh C, Klatte TO, *et al.* Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies

- and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25: 305–312.
- [120] Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, *et al.* The Non-skeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement [J]. *Endocrine Rev*, 2012, 33: 456–492.
- [121] Visser M, Deeg DJ, Lips P, *et al.* Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass ( sarcopenia ): the Longitudinal Aging Study Amsterdam [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 5766–5772.
- [122] Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, *et al.* The effect of vitamin D on falls. A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 2997–3006.
- [123] Mathieu C, Waer M, Laureys J, *et al.* Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1, 25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> [J]. *Diabetologia*, 1994, 37: 552–558.
- [124] Koduah P, Paul F, Dör JM. Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases [J]. *EPMA J*, 2017, 8: 313–325.
- [125] Rolf L, Muris AH, Hupperts R, *et al.* Illuminating vitamin D effects on B-cells—the multiple sclerosis perspective [J]. *Immunology*, 2016, 147: 275–284.
- [126] Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, *et al.* Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study [J]. *Lancet*, 2001, 358: 1500–1503.
- [127] Sakthiswary R, Raymond AA. The clinical significance of vitamin D in systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e55275. doi: 10.1371/journal.pone.0055275.
- [128] Meeker S, Seamons A, Maggio-Price L, *et al.* Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 933–948
- [129] Dou R, Ng K, Giovannucci EL, *et al.* Vitamin D and Colorectal Cancer: Molecular, Epidemiological, and Clinical Evidence [J]. *Br J Nutr*, 2016, 115: 1643–1660.
- [130] Song M, Nishihara R, Wang M, *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D and colorectal cancer risk according to tumour immunity status [J]. *Gut*, 2016, 65: 296–304.
- [131] Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health [J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81: 353–373.
- [132] Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A, *et al.* Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D<sub>3</sub> skin cancer, of increased sun exposure [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 668–673
- [133] Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, *et al.* Vitamin D<sub>2</sub> is as effective as vitamin D<sub>3</sub> in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 677–681.
- [134] Holick MF. Sunlight “D” dilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness [J]. *Lancet*, 2001, 357: 4–6.
- [135] Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, *et al.* A clinician’s guide to X-linked hypophosphatemia [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26: 1381–1388.
- [136] 史轶蘩. 协和内分泌代谢学 [M]. 北京: 科学出版社, 1999: 1478–1486.
- [137] Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, *et al.* European society of endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173: 1–20.
- [138] Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, *et al.* Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 2273–2283.
- [139] Sikjaer T, Rejnmark L, Thomsen JS, *et al.* Changes in 3-dimensional bone structure indices in hypoparathyroid patients treated with PTH (1–84): a randomized controlled study [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27: 781–788.
- [140] Kruger MC, Chan YM, Lau LT, *et al.* Calcium and vitamin D fortified milk reduces bone turnover and improves bone density in postmenopausal women over 1 year [J]. *Eur J Nutr*, 2017, Epub ahead of print. doi: 10.1007/s00394-017-1544-6.
- [141] Laiz A, Malouf J, Marin A, *et al.* Impact of 3-monthly vitamin D supplementation plus exercise on survival after surgery for osteoporotic hip fracture in adult patients over 50 years: a pragmatic randomized, partially blinded, controlled trial [J]. *J Nutr Health Aging*, 2017, 21: 413–420.
- [142] IOM. IOM dietary reference ranges for calcium and vitamin D [EB/OL]. (2012–02–13). <http://www.iom.edu/Reports/2010/DietaryReferenceIntakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>.

- [143] 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: 1815–1822.
- [144] Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, *et al.* U-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and fracture risk in older men: results from the prospective population-based CHAMP study [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29: 2024–2031.
- [145] Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, *et al.* The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF) [J]. *Endocrine*, 2015, 50: 12–26.
- [146] Matsumoto T, Ito M, Hayashi Y, *et al.* A new active vitamin D<sub>3</sub> analog, eldecalcitol, prevents the risk of osteoporotic fractures—a randomized, active comparator, double-blind study [J]. *Bone*, 2011, 49: 605–612.
- [147] Hagino H, Takano T, Fukunaga M, *et al.* Eldecalcitol reduces the risk of severe vertebral fractures and improves the health-related quality of life in patients with osteoporosis [J]. *J Bone Miner Metab*, 2013, 31: 183–189.
- [148] EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, *et al.* Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367: 2482–2494.
- [149] Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD-MBD update work group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) [J]. *Kidney Int Suppl*, 2017, 7: 1–59.
- [150] Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, *et al.* Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2012, 307: 674–684.
- [151] Li XH, Feng L, Yang ZH, *et al.* The effect of active vitamin d on cardiovascular outcomes in predialysis chronic kidney diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2015, 20: 706–714.
- [152] Imori S, Mori Y, Akita W, *et al.* Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27: 345–351.
- [153] West SL, Lok CE, Langsetmo L, *et al.* Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30: 913–919.
- [154] Bleiker TO, Bourke JF, Mumford R, *et al.* Long-term outcome of severe chronic plaque psoriasis following treatment with high-dose topical calcipotriol [J]. *Br J Dermatol*, 1998, 139: 285–286.
- [155] Hardman KA, Heath DA, Nelson HM. Hypercalcaemia associated with calcipotriol (Dovonex) treatment [J]. *BMJ*, 1993, 306: 896–896.
- [156] Russell S, Young MJ. Hypercalcaemia during treatment of psoriasis with calcipotriol [J]. *Br J Dermatol*, 1994, 130: 795.
- [157] Kawahara C, Okada Y, Tanikawa T, *et al.* Severe hypercalcemia and hypernatremia associated with calcipotriol for treatment of psoriasis [J]. *J Bone Mineral Metab*, 2004, 22: 159–162.
- [158] Rademaker M, Agnew K, Andrews M, *et al.* Psoriasis in those planning a family, pregnant or breastfeeding. The Australasian Psoriasis Collaboration [J]. *Australasian J Dermatol*, 2017, Epub ahead of print. doi: 10.1111/ajd.12641.
- [159] Gallagher JC, Smith LM, Yalamanchili V. Incidence of hypercalciuria and hypercalcemia during vitamin D and calcium supplementation in older women [J]. *Menopause*, 2014, 21: 1173–1180.
- [160] Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD. Drugs, and therapeutics committee of the pediatric endocrine society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: A review of current literature [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: 1132–1141.
- [161] Kara C, Gunindi F, Ustoyl A, *et al.* Vitamin D intoxication due to an erroneously manufactured dietary supplement in seven children [J]. *Pediatrics*, 2014, 133: e240–e244. doi: 10.1542/peds.2013-0711.
- [162] Hawkes CP, Schnellbacher S, Singh RJ, *et al.* 25-hydroxyvitamin D can interfere with a common assay for 1, 25-dihydroxyvitamin D in vitamin D

- intoxication [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: 2883-2889.
- [163] Hathcock JN, Shao A, Vieth R, *et al.* Risk assessment for vitamin D [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85: 6-18.
- [164] Tripkovic L, Lambert H, Hart K, *et al.* Comparison of vitamin D<sub>2</sub> and vitamin D<sub>3</sub> supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95: 1357-1364.
- [165] Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, *et al.* The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism [J]. *JAMA Surg*, 2016, 151: 959-968.
- [166] Zittermann A. The biphasic effect of vitamin D on the musculoskeletal and cardiovascular system [J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017: 3206240.
- [167] Al Mheid I, Patel RS, Tangpricha V, *et al.* Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34: 3691-3698.
- [168] Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment [J]. *Endocr Rev*, 2016, 37: 521-547.
- [169] Trillini M, Cortinovis M, Ruggenenti P, *et al.* Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in renal transplantation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26: 1205-1214.
- [170] Shoback D. Hypoparathyroidism [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 391-403.
- [171] Stein EM, Shane E. Vitamin D in organ transplantation [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22: 2107-2118.
- [172] Melamed ML, Thadhani RI. Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7: 358-365.

(收稿日期: 2018-01-09)

## 《维生素 D 及其类似物的临床应用共识》编写组名单

顾问: 孟迅吾 徐苓 廖二元 朱汉民 黄公怡 周学瀛 陶天遵

组长: 夏维波

副组长: 章振林 林华 金小岚 余卫 付勤

秘书: 李梅 王鸥 袁凌青

成员: (按姓氏笔画排序)

丁悦 王鸥 付勤 宁志伟 邢小平 朱梅 刘建民 刘跃华 李玉坤 李梅

吴文 余卫 张克勤 陈德才 林华 岳华 金小岚 侯建明 姜艳 袁凌青

袁群生 夏维波 盛志峰 章振林 董进程 谢忠建 裴育

编写组作者单位

北京协和医院 (孟迅吾、徐苓、周学瀛、夏维波、余卫、邢小平、刘跃华、李梅、袁群生、王鸥、姜艳); 北京医院 (黄公怡); 中国人民解放军总医院 (裴育); 首都医科大学附属北京朝阳医院 (宁志伟); 上海交通大学附属第六人民医院 (章振林、岳华); 复旦大学附属华东医院 (朱汉民、程群); 上海交通大学医学院附属瑞金医院 (刘建民); 上海同济大学附属同济医院 (张克勤); 南京大学医学院附属鼓楼医院 (林华); 成都军区总医院 (金小岚); 中国医科大学附属盛京医院 (付勤); 中南大学湘雅二医院 (廖二元、谢忠建、袁凌青、盛志峰); 福建省立医院 (侯建明); 天津医科大学总医院 (朱梅); 河北医科大学第三医院 (李玉坤); 广东省人民医院 (吴文); 中山大学孙逸仙纪念医院 (丁悦); 四川大学华西医院 (陈德才); 哈尔滨医科大学附属第二医院 (陶天遵); 山西医科大学第一医院 (董进)