

儿童期维生素 D 补充（2018 年意大利共识）

译者：广西壮族自治区妇幼保健院营养科 陈彬林

摘要：维生素 D 在钙磷代谢的调节中起着关键作用，尤其是在儿童时期，营养佝偻病和骨量获取受损可能会发生。除了其传统的骨骼调节功能，近些年维生素 D 已被证明直接或间接调节多达 1250 个基因，发挥着骨骼外的作用。事实上，最近的研究数据表明维生素 D 可能在多种疾病的发病机制中起作用，包括感染性疾病、过敏性疾病和自身免疫性疾病。因此维生素 D 缺乏不仅可能影响肌肉骨骼健康，还可能影响许多急性和慢性疾病。目前，意大利儿童和青少年维生素 D 缺乏症的患病率很高，但缺乏关于儿童时期补充维生素 D 的国家建议。意大利预防和社会儿科学会的一个专家小组审查了有关补充维生素 D 的随机对照试验的现有文献，为婴儿、儿童和青少年补充维生素 D 提供了一种切实可行的方法。

关键词：维生素 D，补充，儿童，青少年，缺乏，维生素 D 缺乏症

背景

维生素 D 在调节钙和磷的体内平衡中起着重要作用，特别是在骨矿化和骨质量获取过程中起着重要作用。除了这些经典的骨骼作用，最近的研究表明，维生素 D 还发挥着其他重要的骨骼外作用，可能在包括感染性和自身免疫性疾病在内的多种病理状态的发病机制中发挥作用。“维生素 D”一词用于自然界中发现的两种不同形式：动物来源的维生素 D₃（胆钙化醇）和植物来源的维生素 D₂（麦角钙化醇）。人类皮肤在阳光照射下会合成维生素 D₃，维生素 D₂ 和 D₃ 可能来自饮食，但只有少数食物含有较多维生素 D（表 1）。

表 1 某些食物维生素 D 的含量

食物	维生素 D 平均含量 (IU)
牛奶和乳制品	
牛奶	5-40/l
羊奶	5-40/l
黄油	30/100g
酸奶	24/100g
乳酪	30/100g
其他食物	
猪肉	40-50/100g
牛肝	40-50/100g
鲷鱼、鳕鱼、金头鲷、角鲨、比目鱼、鳟鱼、鲑鱼、鲱鱼	300-1500/100g
鱼肝油	400/5ml
蛋黄	20/100g

因此，在排除人工强化食品的情况下，饮食摄入的贡献可以被认为是微不足道的。7-脱氢胆固醇存在于人类皮肤的所有层，主要是表皮，其在紫外线 B（波长在 290 到 315 nm 之间）照射下产生前维生素 D₃。前维生素 D₃ 是一种不稳定分子，通过热转化转变为维生素 D₃。一旦维生素 D₃ 在皮肤中合成，它也会经历光转化为光甾醇（lumisterol）和速甾醇（tachysterol），它们是长时间暴露在太阳紫外线 B 辐射下产生的对钙代谢不起作用的太阳光照产物，以防止太阳照射引起的维生素 D 中毒。维生素 D₂ 和 D₃ 通过维生素 D 结合蛋白转运到肝脏，在肝脏中被维生素 D-25-羟化酶(CYP2R1) 进行 25-羟基化，产生 25-羟维生素 D [25(OH)D]，25(OH)D 是主要的循环维生素 D 代谢物，用于评价个体维生素 D 的状况。然后 25(OH)D 到达肾脏，经 25(OH)D-1 α -羟化酶(CYP27B1)进一步羟化生成 1, 25-二羟基维生素 D [1,25(OH)₂D 或骨化三醇]，这是维生素 D 的生物活性激素形式。骨化三醇（Calcitriol）能够调节各种途径中的钙磷平衡，首先通过肠细胞刺激钙和磷的吸收。当膳食钙摄入量不足时，骨化三醇与成骨细胞上表达的维生素 D 受体(VDR)相互作用，使破骨细胞前体细胞成熟，并促进钙和磷在骨组织吸收。骨化三醇与甲状旁腺激素(PTH)协同作用，促进破骨细胞对钙的吸收，而在肾脏中，其促进了钙在肾小管中的再摄取、磷的排泄，并且维生素 D 转化为其活性激素形式。

方法

这份文件代表了专家们从目前的文献修订中得出的共识，主要针对医院或初级保健儿科医生。主要目的是提出关于预防和治疗意大利儿童和青少年(0-18 岁)维生素 D 缺乏的建议，同时考虑到维生素 D 对骨骼和骨骼外的影响以及特定儿童亚群的潜在危险因素。工作组商定了一份相关的临床专题清单。采用以国家卫生研究院和意大利国家方案准则为基础的共识会议方法，以儿童年龄(<18 岁)为限的英文相关出版物（2005 年 1 月 1 日至 2017 年 8 月 1 日期间发表）由 PubMed 的 MEDLINE 检阅确定，并为每个主题使用适当的搜索策略。检查表和预定义表用于评估研究质量，并以标准方法提取数据。对儿童补充维生素 D 的现有国际指南进行了进一步的文献检索。该小组将在两年后再次讨论这一问题，如果新的研究发现了临床相关证据，该小组将推动召开一次新的共识会议。指导方针和相关文件的意大利文本全文可在意大利预防和社会儿科协会的网站查阅。

维生素 D 缺乏：参考范围、分析方法和流行病学

维生素 D 的主要循环形式是 25(OH)D，半衰期为 2-3 周，它是监测维生素 D 状况的最佳指标。在文献中，已提出了一些用于诊断维生素 D 缺乏症的血清 25(OH)D 水平的界值（cut-offs），血清 25(OH)D 水平通过可靠的测定方法测出。这些界值源自甲状旁腺激素（PTH）反馈阈值、钙肠吸收和骨骼健康（佝偻病/骨软化，低骨量和/或矿物质含量，骨折风险的存在）（表 2）。但另一方面，这些大多数的研究都是在成年人身上完成的。

表 2 过去 10 年一些学会和机构对维生素 D 状况的定义

学会/机构	年份	严重缺乏	缺乏	不足	充足
加拿大儿科学会	2007	-	<10ng/ml	10-29ng/ml	≥30ng/ml
劳森·威尔金斯儿童内分泌学会	2008	<5ng/ml	5-14ng/ml	15-19ng/ml	≥20ng/ml
美国医学研究所 (Institute of Medicine)	2011	-	<12ng/ml	12-20ng/ml ^a	≥20ng/ml
内分泌学会	2011	-	<20ng/ml	21-29ng/ml	≥30ng/ml
英国儿科和青少年骨质组	2012	-	<10ng/ml	10-19ng/ml	≥20ng/ml
法国儿科学会	2012	-	<20ng/ml	-	≥20ng/ml
西班牙儿科协会	2012	-	<20ng/ml	-	≥20ng/ml
联邦营养委员会(瑞士)	2012	<10ng/ml	<20ng/ml	-	≥20ng/ml
北欧营养建议	2012	-	<12ng/ml	12-20ng/ml	≥20ng/ml
德国营养学会	2012	-	-	-	≥20ng/ml
荷兰卫生委员会	2012	-	-	-	≥12ng/ml
欧洲儿科胃肠病学会	2012	<10ng/ml	<20ng/ml	-	≥20ng/ml
中欧	2013	-	<20ng/ml	20-29ng/ml	≥30ng/ml
青少年健康与医学学会	2013	-	<20ng/ml	20-29ng/ml	≥30ng/ml
澳大利亚/新西兰	2013	<5ng/ml	5-11ng/ml	12-19ng/ml	≥20ng/ml
美国儿科学会	2014	-	<20ng/ml	-	≥20ng/ml
日本骨与矿物研究学会, 日本内分泌学会 ^b	2015	-	<20ng/ml	-	-
营养科学咨询委员会	2016	-	-	-	≥10ng/ml
欧洲食品安全管理局	2016	-	-	-	≥20ng/ml
阿拉伯联合酋长国	2016	-	<20ng/ml	20-29ng/ml	≥30ng/ml
佝偻病的全球共识	2016	-	<12ng/ml	12-19ng/ml	≥20ng/ml
日本骨与矿物研究学会, 日本内分泌学会 ^c	2017	-	<20ng/ml	20-29ng/ml	≥30ng/ml
欧洲儿科学会	2017	由于缺乏共识, 对维生素 D 状态的定义尚不清楚			

^a 维生素 D 不足

^b 佝偻病诊断标准

^c 维生素 D 缺乏/ 不足评估标准 (作者报告称, 儿童可能需要不同的标准)

一些研究者和学会将维生素 D 缺乏定义为 25(OH)D 水平 < 10ng /ml, 因为在此水平即使钙摄入量充足的情况下, 佝偻病的风险也很高。在钙摄入较少的情况下, 25(OH)D 的水平为 10-15ng/ml 时佝偻病的患病率也很显著。在成人的大多数研究中, 25(OH)D 水平达到 20ng/mL 时, 可以满足至少 97.5% 的人群对骨骼健康的需求。而血清 25(OH)D 水平 ≥30ng /ml 对约 100% 的成年人是足够的。继发性甲状旁腺功能亢进通常在 25(OH)D 水平 < 20

ng/ml 时发生，PTH 水平在 25(OH)D 水平 30-40 ng/ml 时达到一个稳定水平。然而，一些研究者指出，PTH 和 25(OH)D 水平之间的关系可能受到许多因素的影响，如年龄、性别、种族和体重。很少有研究评估儿童 25(OH)D 和 PTH 之间的关系，因此确定一个阈值更加复杂。一项对 1370 名加拿大婴幼儿(1-6 岁)进行的研究发现，在 25(OH)D> 42.8 ng/ml 时 PTH 达到平衡，而一项关于儿童和青少年的意大利研究报告，25(OH)D 水平为 20-29ng/ml 继发性甲状旁腺功能亢进的发病率较低，但 >30ng/ml 的病例未发现。此外，在儿童的一些 25(OH)D 参考范围内，没有明确的钙吸收阈值的证据。这可能是由于年龄依赖性的更有效的钙吸收，不依赖维生素 D 的补偿性吸收，以及存在更高的骨化三醇转化率所致。此外，当考虑到骨骼健康时，研究的规模相对较少。25(OH)D 水平、骨矿物质含量 (bone mineral content, BMC) 和骨密度 (bone mineral density, BMD) 之间存在正相关关系，在儿童和青少年中，特别是青春期前后，25(OH)D 没有特定的阈值。然而，最近一项针对中国儿童 (0-7 岁) 的研究显示，当血清 25(OH)D 水平高于 30 ng/ml 时，胫骨低骨密度(通过定量超声评估)的患病率达到低水平的稳态。基于上述考虑，我们建议如表 3 所示定义维生素 D 的状态。

表 3 根据 25(OH)D 循环水平定义维生素 D 状态的界值

	严重缺乏	缺乏	不足	充足
25(OH)D	<10ng/ml (<25nmol/l)	<20ng/ml (<50nmol/l)	20-29ng/ml (50-74nmol/l)	≥30ng/ml (≥75nmol/l)

转化系数: ng/ml = nmol/l*0.401; nmol/l = ng/ml*2.496

维生素 D 状况通过测量 25(OH)D 浓度来确定，包括它的两种循环形式，25(OH)D₃ 和 25(OH)D₂，后者来自植物的膳食来源。1,25(OH)₂D 测量不能反映维生素 D 的状况，因为其半衰期较短(4-6 小时)，且浓度较低 (pg/ml vs. ng/ml)。当 25(OH)D 水平低于 4ng/ml 时，1,25(OH)₂D 水平才会降低。25(OH)D 的测定是困难的，因为它的亲脂性，与维生素 D 结合蛋白的结合，存在不同的循环形式包括异构体，以及标准化的不同。特别是 24,25-二羟基维生素 D 可能占 25(OH)D 总量的 10-15%。测定 25(OH)D 浓度的方法多种多样，从低通量放射免疫分析技术到新的高容量自动免疫分析，但在某些情况下仍然存在较差的准确度和精密密度。国家标准和技术研究所已经制定了通过液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)同位素稀释法测量 25(OH)D₃/D₂ 水平的标准样品。维生素 D 标准化计划也正在推动血清 25(OH)D 测定的国际标准化问题。此标准化 (回顾性) 将有助于制定未来的维生素 D 指导方针。LC-MS/MS 同位素稀释法是对新生儿常用的标准方法，因为它能检测血清 25(OH)D₃ 的 C3 异构体，其可能占总数的 40%。当患者接受麦角钙化醇 (维生素 D₂) 治疗时，需要检测出 25(OH)D₂，以避免维生素 D 过多的风险。由于 LC-MS/MS 方法在临床应用中不太常用，目前可以使用其他可靠的检测方法，并建议建立认证实验室。游离 25(OH)D 的测定尚未标准化。此外，目前计算游离 25(OH)D 的算法可能不准确。

独立于界值定义，维生素 D 缺乏症在世界各地的任何年龄都有较高的患病率。最近对欧洲人口的所有队列研究进行了一次荟萃分析，并以 14971 名儿童(1-18 岁)为基础进行了分析。作者应用了维生素 D 标准化程序，并制定了规范国家健康/营养调查中现有的 25(OH)D 值的方案。根据年龄(1-6 岁、7-14 岁和 15-18 岁)，维生素 D 缺乏患病率分别为 4-7%、1-8%和 12-40%，这表明不仅婴儿，青少年也应受到特别关注。非白人受试者和生活在相对中纬度的国家(47-60°N)的人群患病率范围(5-20%)高于南部国家。该研究的局限性包括，一些研究主要纳入 7-11 岁的儿童，维生素 D 补充剂、食品强化或阳光意识宣传活动可能影响了估值。来自意大利儿科的数据仅局限于纳入 HELENA 研究的 Roma 队列(12.5-17.5 岁)。

其他意大利的数据也出现在文献中，尽管它们显示了一些局限性，包括人口较少，25(OH)D 的分析方法，招募季节，超重/肥胖的流行，维生素 D 补充剂，防晒霜，种族，和未覆盖的纬度地区。尽管存在这些问题，意大利的数据仍与上述报告一致，新生儿中患病率较高，尤其是那些非白种人、青少年和超重/肥胖受试者。**表 4**总结了在意大利人群所做的研究（略）。

维生素 D 来源和膳食参考值

我们机体合成的大部分维生素 D（90%）都是从皮肤暴露在太阳紫外线 B 辐射下开始的。皮肤维生素 D₃的产生受多种因素的影响，如肤色、纬度、海拔、季节性、每日日照时间、大气污染、皮肤暴露面积百分比、服装类型和防晒霜的使用。儿童比成人需要更少的阳光照射即可产生足够数量的维生素 D，这既是因为他们的身体表面积与体积之比更高，也是因为他们产生维生素 D 的能力较高了。在意大利，即使充分暴露在阳光下，孩子们也无法在深秋、冬季和早春期间在皮肤中合成足够的维生素 D。因此，在这段时间内，只有通过前一个夏季积累的内源性储备或外源性补充才能维持足够的维生素 D 状况。

母乳是满足婴儿营养需求的最佳食物，但它所含的维生素 D 不足(< 50 IU/L)。配方奶喂养婴儿的维生素 D 摄入量因维生素含量(约 400 IU/L)和每日配方奶摄入量而异。考虑到需水量，配方奶喂养的婴儿每天可获得 400 IU 的维生素 D，这在婴儿出生后的第一年算足够了，但只有当他们体重达到 5 至 6 公斤时才能通过饮用配方奶获得上述维生素 D 的量。然而，当孩子达到这个体重时可能就断奶了，这进一步减少了他们每天的牛奶消耗量。

除了一些儿童极少食用的高脂肪鱼类（**表 1**）外，食物中维生素 D 的含量很少。因此，除了一些生活在高纬度地区的人群经常食用鱼、鱼油和鱼卵外，不应认为饮食中维生素 D 的来源对人类有重要意义。在意大利，很少有商业牛奶或酸奶额外补充维生素 D 和/或钙。尽管这种维生素存在于强化牛奶中，但就推荐摄入量 and 需求而言，其含量可能不够。因此，这些食物不能成为预防儿童和青少年维生素 D 缺乏的最佳解决方案。

在过去几年中，各机构和协会修订了婴儿、儿童和青少年中维生素 D 的膳食参考值，如**表 5**所示。2016 年，英国营养科学咨询委员会(SACN)审查了关于维生素 D 与健康的证据，

并建议英国所有儿童和青少年血清 25(OH)D 水平无论如何不应低于 10ng/ml（所谓的“群体保护水平”），以保护肌肉骨骼健康。假定最低日照暴露量，SACN 建议在 1 岁以下婴儿每天安全摄入 340-400 IU 的维生素 D，给 1 至 4 岁的婴儿每日提供 400 IU 的安全摄入量，4 岁及以上人群每日 400 IU 的维生素 D 参考摄入量。2016 年，欧洲食品安全局(EFSA)也修订了维生素 D 的膳食参考值。考虑到血清 25(OH)D 水平为 20 ng/ml 为合适的目标值，在最低皮肤维生素 D 合成条件下，EFSA 建议 7-11 个月的婴儿每天摄入 400 IU，1-17 岁的儿童每天摄入 600 IU 的维生素 D。虽然有充分的全球共识认为 400 IU/天作为维生素 D 在生命第一年的膳食参考值，但儿童和青少年(1-18 岁)的推荐参考值在不同机构和协会之间略有不同，反映了计算方法的不同。不同的膳食维生素 D 参考值对指导当地维生素 D 补充策略是有用的，但不能直接进行比较。内分泌学会的指南特别关注维生素 D 缺乏风险的患者，建议在生命的最初几年每天需要 400-1000 IU 的维生素 D，从 1 岁到 18 岁每天需要 600-1000 IU 的维生素 D。

表 5 各机构和学会提出的婴儿、儿童和青少年中维生素 D 的膳食参考值

机构/学会	年份	国家	维生素 D 膳食参考值	0-12 月 , IU/d	1-18 岁 , IU/d
欧洲食品安全管理局	2016	欧洲	AI	400 (7-11 月)	600 (1-17 岁)
营养科学咨询委员会	2016	英国	安全摄入量 (< 4 岁) , RNI (4-18 岁)	340-400	400
北欧营养建议	2012	丹麦、芬兰、冰岛、挪威、瑞典、法罗群岛、格陵兰岛、阿兰群岛	RI	400	400
德国营养学会	2012	德国、奥地利、瑞士	AI	400 (婴儿)	400 ^a (儿童)
荷兰卫生理事会	2012	荷兰	AI	400	400
意大利营养学会	2012	意大利	AI (< 12 月) , PRI (1-18 岁)	400 (6-12 月)	600
医学研究所	2011	北美, 加拿大	AI (< 12 月) , RDA (1-18 岁)	400	600
内分泌学会	2011	全球	日常需要 ^b	400-1000	400-1000

注：1. 适宜摄入量(Adequateintake, AI)是通过观察或实验获得的健康人群某种营养素的摄入量。AI 应能满足目标人群中几乎所有个体的需要。AI 的主要用途是作为个体营养素摄入量的目标，同时用作限制过多摄入的标准；

2. 营养素推荐摄入量(recommended nutrient intake, RNI)，参考营养素摄入量，即可能满足 97.5%人口需要的营养素的；
 3. 推荐摄入量 (RI, Recommended Intake)，指在特定的生命阶段或性别群体中，可以满足几乎所有(97-98%)健康个体的已知需求并保持良好营养状态的营养素的量；
 4. 人群参考摄入量 (Population Reference Intake, PRI)，足以满足某一特定人群中几乎所有健康受试者(97.5%)的营养摄入水平；
 5. 营养素供给量(recommended dietary allowance, RDAs):估计摄入量能够满足 97.5%的人群的需要；
- ^a摄入足够的维生素 D，但缺乏内源性维生素 D 的合成；
- ^b维生素 D 缺乏危险对象的推荐摄入量。

与欧洲儿科胃肠病学、肝脏病学和营养学协会(ESPGHAN)和欧洲儿科学会的研究相一致，我们支持欧洲食品安全局(EFSA)在 2012 年提出的维生素 D 摄入的可耐受上限的建议（婴儿 1000 IU/日；1~10 岁儿童 2000 IU/日；11-17 岁儿童和青少年 4000 IU/日）。

维生素 D 补充

0-12 月

在生命的第一年补充维生素 D 对于确保充足的维生素 D 状况和预防营养佝偻病是必不可少的。事实上，新生儿和婴儿接触阳光的情况很差，美国儿科学会(AAP)皮肤病学分会建议，6 个月以下的婴儿应远离阳光直射，并穿戴适当的防护服和帽子。如前所述，母乳和配方奶中维生素 D 的含量不足，不足以预防维生素 D 的缺乏。此外，由于脐带血和新生儿 25(OH)D 水平与孕妇孕期维生素 D 状况高度相关，来自缺乏维生素 D 母亲的新生儿缺乏维生素 D 的风险更高。在生命的第一年补充维生素 D 的重要性已得到证实，因为发现不补充维生素 D 的儿童血清 25(OH)D 水平较低，特别是如果仅仅是母乳喂养和在冬季。

一些研究评估了每天不同剂量（从 200 IU 到 1600 IU/天）补充维生素 D 对儿童第一年维生素 D 状况的影响。从出生开始每天服用 400 IU 可以有效维持血清 25(OH)D 水平 $\geq 30\text{ng/ml}$ 。另一方面，高剂量补充维生素 D 似乎与维生素 D 过多症合并高钙尿和高钙血症的风险增加有关。每日服用维生素 D₂ 或 D₃ 对提高血清 25(OH)D 水平同样有效。只有少数研究评估了在生命的第一年间歇性补充维生素 D 的有效性和安全性，特别是在依从性较低的情况下，因此目前每日补充维生素 D 仍然是首选。

许多国际科学协会都建议在生命的第一年补充维生素 D。特别是，关于预防营养性佝偻病的全球共识建议，从出生到 12 个月大的所有婴儿每天服用 400 IU 的维生素 D，无论喂养方式。世界卫生组织营养促进健康和发展部、ESPGHAN 和欧洲儿科学会关于儿童维生素 D 的专家立场声明也在全世界提出了同样的建议，阿拉伯联合酋长国和中欧的维生素 D 指南亦与此相符。这些协会还达成共识，每天服用 400 IU 的维生素 D 是安全有效的，可以预防佝偻病，并确保充足的维生素 D 状况。内分泌学会建议 1 岁以下有维生素 D 缺乏风险的儿童每天摄入 400-1000 IU 的维生素 D。关于补充维生素 D 的首选形式，美国国家卫生和护理优秀指南建议婴幼儿服用维生素 D 滴剂，而其他国际科学协会没有提出具体建议。

尽管在婴儿出生后第一年的维生素 D 补充方面达成了全球协议，但仍然存在一些障碍，如母亲不愿每天给孩子补充维生素 D、缺乏维生素 D 作用和营养佝偻病风险的知识、保健专业人员缺乏认识、误以为母乳和配方奶都可以提供足够的维生素 D 摄入量。

在本《共识》中，我们建议所有新生儿从出生开始并在出生后的第一年继续补充维生素 D，无论喂养方式。足月出生的无维生素 D 缺乏危险因素的婴儿应接受 400 IU/天的维生素 D，而在存在维生素 D 缺乏危险因素（表 6）的情况下，可给予高达 1000 IU/天的维生素 D。我们不建议使用维生素 D 代谢物及其类似物（骨化二醇、阿法骨化醇、骨化三醇、双氢速甾醇）作为常规维生素 D 补充剂，因为使用这些化合物会增加高钙血症的风险，并不能维持和/或恢复维生素 D 的存储。

表 6 生后第一年维生素 D 缺乏的危险因素

-
1. 深肤色，非白种人；
 2. 饮食不足（如纯素饮食）；
 3. 慢性肾病；
 4. 肝衰竭和/或胆汁淤积症；
 5. 吸收不良综合征（如囊性纤维化、炎症性肠病、乳糜泻等）；
 6. 慢性治疗：抗惊厥药、系统性糖皮质激素、抗逆转录病毒疗法、全身抗真菌药（如酮康唑）；
 7. 具有多种维生素 D 缺乏危险因素的母亲所生婴儿，特别是在孕期末补充维生素 D 的情况下。
-

早产儿

早产儿有钙磷代谢改变的风险，可能会出现早产儿骨质减少。由于大部分钙、磷沉积和胎儿骨矿化发生在妊娠晚期，早产儿被剥夺了子宫内的生理矿物质供应，从而导致骨矿化受损和骨折风险增加。极低出生体重(VLBW)婴儿(出生体重<1500克)骨质减少的风险显著，这是由于频繁使用药物（类固醇、甲基黄嘌呤和利尿剂）对骨矿化产生不利影响，以及长时间的固定姿势和全肠外营养。目前，对于早产儿，维生素 D 依赖性钙和磷吸收的确切时间和比例尚不清楚。妊娠 24 周后，母体 25(OH)D 穿过胎盘代谢为 1,25(OH)₂D，用于内分泌和旁分泌作用。除了优化胎儿时期的骨矿化外，维生素 D 状况还与小于 32 周早产婴儿的急性呼吸系统疾病有关。

国际科学协会对早产儿补充维生素 D 的建议相对较少。2013 年，AAP 建议 VLBW 婴儿每日摄入 200-400 IU 维生素 D，因为较小的体积可能会降低用于确保足够的血清 25(OH)D 水平的维生素 D 的需求。当体重超过 1500 克且婴儿能耐受完全肠内营养时，应将维生素 D 摄入量增加到 400 IU/天(最多 1000 IU/天)。不同的是，考虑到怀孕期间维生素 D 缺乏症的高患病率，ESPGHAN 建议早产儿在出生后的头几个月每天摄入 800-1000 IU 的维生素 D，以迅速纠正胎儿低血清 25(OH)D 水平。中欧的其他作者和指南建议早产儿补充维生素 D 的剂

量(400-1000 IU/天)高于健康足月新生儿的建议剂量,但是,由于维生素 D 中毒的潜在风险,这种摄入量不应该超过预产期(怀孕后 40 周)。

早产儿可以从各种来源获得维生素 D,如肠外营养、强化母乳或早产儿配方奶粉,但据计算,如果不额外补充,他们在体重达到 2-2.5 公斤或生后 4 周之前,每天难以获得 400 IU 的维生素 D。然而,应评估从补充剂和喂养中摄入的维生素 D 总量,以避免过量,尤其是在 VLBW 婴儿中。

一些研究评价了补充不同剂量维生素 D 对不同胎龄和出生体重早产儿的影响。补充 400 IU/日维生素 D 通常能安全有效地维持早产儿血清 25(OH)D 水平。而评估每天补充 200 IU 维生素 D 的研究得出了不一致的结果。一些研究还评估了高剂量补充剂(800-1000 IU/天)的效果。最近 Cho 等人建议在出生时血清 25(OH)D 水平 < 10 ng/ml 的 VLBW 婴儿在早期住院期间,每天补充 800 IU 的维生素 D,以提高维生素 D 水平。Mathur 等人发现,在维持血清 25(OH)D 水平方面,连续 6 周每天补充 1000 IU 比每天 400 IU 更有效,骨骼低矿化发生率更低,生长也更好。然而,其他作者并没有发现在接受高剂量补充维生素 D 的早产儿的临床结果或骨质累积方面有任何差异,并建议避免长时间补充 1000 IU/天,以免发生维生素 D 过多症。特别是, Fort 等人建议,对于胎龄极低的新生儿,在最初的 1-2 周内以每天 800 IU 的剂量补充维生素 D,以恢复血清中 25(OH)D 的水平,然后降低剂量(200 IU/天)。

在本共识中,我们建议出生体重小于 1500 克的早产儿每天摄入 200-400 IU 的维生素 D(包括肠外营养、强化母乳和早产儿配方奶粉来源)。体重 ≥ 1500g 及全肠内营养的 VLBW 婴儿和出生体重 ≥ 1500g 的早产儿,建议每天补充 400 - 800 IU 维生素 D。在达到预产期(怀孕 40 周)后,维生素 D 补充剂的建议与健康足月婴儿的建议相同。

1-18 岁

促进适当的维生素 D 状况对年龄较大的儿童和青少年很重要,因为营养佝偻病可能在整个儿童时期发生发展,而维生素 D 缺乏可能对骨骼健康产生负面影响。各种研究评估了不同的维生素 D 补充方案,但结果的比较是复杂的,这是由于维生素 D 给药的异质性(剂量、间隔时间和供应时间长短)以及纳入人群的差异(年龄、性别、种族、体重指数、居住国纬度、纳入季节和基础维生素 D 状况)。

大多数研究评估每日补充维生素 D 的剂量在 200 至 1000 IU/天之间。每天补充 400 IU 的维生素 D(长达 12 个月)通常不足以提高血清 25(OH)D 水平至 > 30 ng/ml,特别是维生素 D 缺乏者。最近在冬季进行的一项 RCT 显示,丹麦白人儿童(4-8 岁)需要每天摄入 800 IU 的维生素 D 才能维持血清 25(OH)D > 20 ng/ml。特别是,每天服用 800 IU 共 20 周的受试者,其 25(OH)D 水平从 23.2 ng/ml 增加到 30.3 ng/ml。另一项 RCT 表明,英国白人青少年(14-18 岁)在冬季需要较高的维生素 D 摄入量(高达 1200 IU/天),以在 97.5%的受试者中达到 25(OH)D 浓度 > 20 ng/ml。事实上,儿童和青少年每天补充 800 或 1000 IU 共 20 周增加了他

们 25(OH)D 的水平，但往往仍然不足，而每天补充 300 IU 共 7 周并没有对较年幼的儿童产生效果。一些研究评估了年龄较大的儿童和青少年的间歇性维生素 D 补充方案(每周、每月、每 2-6 个月)，结果并不一致。如果每日补充维生素 D 的依从性降低，可以考虑间歇性服用维生素 D，但现存证据不足，无法推荐一个理想的剂量和间隔。

一些国际协会建议 1 岁以上儿童和有维生素 D 缺乏危险因素（如阳光照射较少或深肤色）的青少年补充维生素 D。值得注意的是，ESPGHAN 强调了对于健康儿童和青少年，应该努力提倡健康生活方式并维持正常体重指数，多吃富含维生素 D 的健康膳食和参加足够的户外活动。此外，儿科医生应该定期评估饮食和补充剂中维生素 D 的摄入量。根据意大利儿童保健系统组织，家庭儿科医生可以在定期健康检查期间对儿童的维生素 D 摄入量和可能的缺乏性危险因素进行分析。

另一方面，其他协会建议儿童和青少年在冬季或全年(如果在夏季阳光照射较少)补充维生素 D。在 SACN 发表了关于维生素 D 与健康的证据综述之后，英国公共卫生部门建议，英国 1 至 4 岁的儿童应以每天补充 400 IU 维生素 D，较大的儿童和青少年应在秋冬季每天服用含有 400 IU 维生素 D 的补充剂，以保护骨骼和肌肉的健康，因为从饮食来源很难满足这一摄入量。英国公共卫生部门还建议，皮肤较黑和日照较少的人应全年补充维生素 D。

青少年缺乏维生素 D 的风险增加，因此，青少年健康与医学协会建议，除了通过饮食或阳光照射获取维生素 D 外，还应持续补充维生素 D（健康青少年每天 600 IU，有维生素 D 缺乏或不足风险的青少年每天至少 1000 IU）。

在考虑补充维生素 D 时，应考虑阳光在促进皮肤维生素 D 合成方面的功效变化（取决于季节和纬度）以及与阳光照射有关的当地因素（即文化习惯）。例如，阿拉伯联合酋长国的指南建议在 5 月至 10 月期间补充维生素 D，因为阿拉伯人在夏天由于过热而避免晒太阳。关于意大利（纬度 35°29' 24"-47°5' 31"），一项体外研究表明，从 11 月到 2 月，比萨（北纬 43°43'）的阳光照射不会产生维生素 D，这表明在纬度 23.5°至 66.5°之间的国家，一年中至少有 1 个月的时间，阳光产生的维生素 D 是无效的。随后的意大利横断面研究纳入了生活在意大利中部托斯卡纳西北地区（纬度在 43°N 到 44°N 之间）的儿童和青少年，他们没有接受维生素 D 补充剂，这证实了血清中 25(OH)D 水平的季节性变化，在冬末早春月(2 月至 4 月)的浓度较低，他们从饮食中获得的维生素 D 量微不足道。这些数据表明，冬季维生素 D 的状况依赖于前一个夏季维生素 D 的生成和储存量。最后，最近的一项横断面研究显示，在意大利进行的首次临床评估中，国际领养儿童中维生素 D 缺乏和不足的患病率很高（分别为 40.3% 和 33.5%）。

在本共识中，我们建议有维生素 D 缺乏危险因素的儿童和青少年补充维生素 D（表 7），剂量范围从每天 600 IU（阳光照射较少）到每天 1000 IU（存在多种维生素 D 缺乏危险因素）。对于依从性差的，可以考虑从 5-6 岁的儿童开始，特别是在青春期开始，间断补充维生素 D（每周或每月给予，累积每月剂量为 18000-30000 IU 的维生素 D）。考虑到意大利的研究结果，我们建议在秋季末至春季初(11 月至 4 月)期间，对夏季日照较少的儿

童和青少年补充维生素 D。对于有长期维生素 D 缺乏危险因素的儿童，建议连续补充维生素 D。服用抗惊厥药、口服皮质类固醇、抗菌药和抗逆转录病毒药物的患者，其维生素 D 的摄入量应至少是年龄建议每日摄入量的 2-3 倍，这与内分泌学会和美国儿科学会(AAP)一致。对于出生后第一年的婴儿，我们不建议使用维生素 D 代谢物及其类似物（骨化二醇、阿法骨化醇、骨化三醇和二氢速留醇）作为常规维生素 D 补充剂。

表 7 1-18 岁缺乏维生素 D 的危险因素

1. 深肤色，非白种人；
2. 阳光照射较少（由于生活方式因素、慢性疾病或住院、复杂残疾、制度化、宗教或文化原因遮盖衣物）和/或经常使用防晒霜；
3. 国际领养；
4. 肥胖；
5. 不适宜的膳食（如素食）；
6. 慢性肾病；
7. 肝功能衰竭和/或胆汁淤积；
8. 吸收不良综合征（如囊性纤维化、炎症性肠病、乳糜泻等）；
9. 慢性治疗:抗惊厥药、全身糖皮质激素、抗逆转录病毒治疗、全身抗真菌药（即酮康唑）

本共识，不建议对健康人群进行维生素 D 缺乏的筛查。血清 25(OH)D 评估应推荐给维生素 D 缺乏风险的受试者，但 25(OH)D 检测的适应症在不同的社会中存在明显差异（表 8）。我们不建议在儿童和青少年中进行常规的 25(OH)D 检测，建议对有多种维生素 D 缺乏危险因素的儿童和青少年进行有针对性的血清 25(OH)D 水平的评估。特别是，由于疾病的影响或服用影响维生素 D 代谢的药物而需要全年补充维生素 D 的受试者，应至少每年监测其维生素 D 状况（表 7）（具体建议见“维生素 D 的骨外作用”）。

表 8 各机构和协会提出的儿童和青少年 25(OH)D 评估指征(除佝偻病外)

机构/协会， 发布年份	PES, 2008	ES, 2011	FCN, 2012	法国儿科 学,2012 ^a	澳大利亚/新 西兰,2013	中欧, 2013	SAHM, 2013	AAP, 2014	阿联酋, 2016	EAP, 2017
经常/低创伤性骨折和/或 骨密度低	X	X	X			X	X	X ^b	X	
钙/磷代谢异常						X			X	
固定/残疾					X		X	X	X	
深肤色	X ^c	X ^d	X	X	X		X			X
日照较少:	X			X	X		X			X
运动员(室内运动):			X							
收容所的孩子;									X	X
经常使用防晒霜							X			
肥胖		X	X ^e	X	X		X		X	
不合适饮食（如严格的素 食主义者）				X			X			X

剔除性饮食(如牛奶过敏), 进食障碍						X		X	X	
服用惊厥药	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
慢性糖皮质激素治疗	X	X	X			X	X	X	X	
艾滋病药物治疗		X	X			X	X		X	
抗真菌药(酮康唑)治疗		X	X			X			X	
利福平治疗				X	X					
吸收不良综合征	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
慢性肾病		X	X	X	X	X	X	X	X	X
肾病综合征				X						
肝功能衰竭和/或胆汁淤积		X	X	X	X	X	X		X	X
肉芽肿性疾病(如肺结核)		X	X			X			X	
闭经							X			
癌症(各种类型)		X ^f				X		X	X	
丙肝 ^g						X			X	
复发性急性下呼吸道感染 ^g						X			X	
特应性皮炎 ^g						X			X	
过敏性哮喘 ^g						X			X	
自身免疫性疾病 ^h						X		X ⁱ	X	
心血管疾病(特别是高血压)						X			X	
代谢综合征, 2型糖尿病									X	

PES 儿科内分泌学会, ES 内分泌学会, FCN 联邦营养委员会(瑞士), SAHM 青少年健康与医学学会, AAP 美国儿科学会, EAP 欧洲儿科学会

a 如果有必要, 建议对有潜在危险的个体全年持续补充维生素 D:

b 遗传性疾病(成骨不全、特发性青少年骨质疏松症、特纳综合征)、内分泌疾病(库欣综合征、性腺功能减退、甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、生长激素缺乏、糖尿病)与骨量减少有关;

c 冬天和春天住在高纬度地区;

d 非洲裔和西班牙裔儿童;

e 有维生素 D 缺乏的额外危险因素/症状的儿童;

f 某些淋巴瘤;

g 住院病人;

h 多发性硬化症, 银屑病, 类风湿关节炎, 皮炎, 系统性红斑狼疮;

i 系统性红斑狼疮、幼年特发性关节炎、幼年皮炎与骨量减少有关。

维生素 D 的骨骼作用

营养性佝偻病

佝偻病的特征是发育中的骨组织矿化不良，生长板软骨内骨化减少或缺失，随后发生变形。营养佝偻病是儿童由于维生素 D 缺乏和/或钙摄入量低引起的。尽管营养佝偻病的发病率和患病率在 20 世纪显著下降，但在发展中国家和工业化国家，仍有新的病例报告。

生活在工业化国家的移民儿童患佝偻病的风险较高，因为他们通常存在维生素 D 缺乏的一些危险因素，如长期母乳喂养而不补充维生素 D，深肤色，由于文化习惯（即面纱）而减少阳光照射，以及由于过量摄入高植酸食物而减少肠道钙摄取量。目前，还没有确切的血清 25(OH)D 阈值被确定，低于其则营养佝偻病可能发生。最近一项关于预防和管理营养佝偻病的全球共识建议将维生素 D 缺乏症定义为血清 25(OH)D < 12 ng/ml，鉴于血清 25(OH)D 水平低于这一阈值会增加佝偻病的发病率。相似地，2016 年 SACN 报告说，血清 25(OH)D 水平 < 10 ng/ml 时，营养佝偻病的风险增加。

营养佝偻病的诊断是基于对临床、放射学和生物化学检查结果的评估，详见其他文献。佝偻病通常发生在生后第一年的末尾和第二年的过程中。在这年龄后维生素 D 缺乏的典型临床症状（如手足镯、串珠肋、哈里森氏沟、下肢变形）变得更加不易察觉。青少年可能会出现非特异性症状，如下肢疼痛或爬楼梯困难，因为缺乏维生素 D 导致的近端肌病。营养佝偻病也可能与骨骼外表现有关，如肌张力减退、运动发育迟缓和呼吸道感染风险增加。此外，维生素 D 缺乏可发生无症状、潜在或有症状的低钙血症，可能伴有急性发作（癫痫、晕厥、喉痉挛、支气管痉挛、破伤风、感觉异常、震颤、肌肉痉挛、扩张型心肌病）。在 X 射线下，长骨骨质减少可能是佝偻病最早的放射学特征。随后，通常可见未钙化软骨和骨样组织增生后干骺端出现磨损和杯形畸形。如果怀疑营养佝偻病，建议进行生化检查[血清 25(OH)D、PTH、碱性磷酸酶、钙和磷水平以及干骺端位置(手腕和脚踝)的 X 线评估]。而评价血清 1,25 (OH)₂ D 和骨代谢标志物不是有用的诊断。

维生素 D 是治疗营养性佝偻病的主要药物，一些针对不同年龄段的营养佝偻病的治疗方案也已提出。口服治疗是首选的，因为它比肌肉注射治疗更快地恢复血清 25(OH)D 水平。全球营养佝偻病共识建议，1 岁以下患者每天服用 2000 IU 的维生素 D，1 至 12 岁患者每天服用 3000-6000 IU，12 岁以上患者每天服用 6000 IU，至少服用 3 个月，但有些儿童可能需要更长的治疗时间。间歇服用维生素 D 可能是一种可靠的替代日常服用的方法，特别是在依从性较低的情况下。事实上，Munns 等人建议 3 - 12 个月儿童单次口服剂量为 50000 IU，1 - 12 岁儿童单次服用剂量为 150000 IU，12 岁青少年单次服用剂量为 300000 IU。当单次大剂量使用时，维生素 D₃ 比维生素 D₂ 更可取，因为前者的半衰期更长。每月口服 100000 IU 维生素 D 连续 3 个月治疗意大利移民儿童和青少年的营养佝偻病是安全有效的。不推荐单次服用大剂量维生素 D > 300000 IU，因为最近的研究证实，这可能会导致维生素 D 中毒和高钙血症的高风险。佝偻病治愈后，应根据年龄继续补充维生素 D（在生命的第一年至少每天 400 IU，1 至 18 岁每天 600 IU）。除了维生素 D，钙对治疗营养佝偻病也很重要，即使没有低钙血症。Munns 等人推荐口服钙剂，无论年龄或体重，每日与维生素 D 一起服用 500 毫克钙，而 Misra 等人推荐 30-75mg/kg/日的元素钙，分 3 次服用，从高剂量开始，在

2-4 周内逐渐降低至该范围的下限。当出现急性、有症状的低钙血症时，应静脉给予钙。补充钙对预防“骨饥饿 (hungry-bone)”综合征 (维生素 D 治疗期间，随着 PTH 水平恢复正常，骨矿化增加而引起的低钙血症) 很重要。维生素 D 代谢物及其类似物 (骨化二醇、阿法骨化醇、骨化三醇和二氢速留醇) 不推荐用于治疗营养佝偻病。特别是，使用维生素 D 的 1 型羟基化代谢物并不能恢复维生素 D 水平，并且可能引起增加的高钙血症风险的 1,25(OH)₂D 的超生理水平。在营养性佝偻病合并急性低钙血症或低钙血症心肌病，维生素 D 的 1 型羟基化代谢物可以考虑使用。

骨骼健康

骨量获得受遗传和生活方式相关因素的影响，如维生素 D 状况、体育活动和钙摄入量。维生素 D 通过促进肠道钙和磷的再吸收，对骨矿化有重要作用。此外，维生素 D 刺激骨骼钙、磷和肾脏钙的再吸收。维生素 D 除了直接调控钙磷代谢外，还间接促进骨量累积，刺激肌肉组织的发育。骨量的获取从胎儿时期开始，一直持续到整个儿童时期，直至青年时期，达到骨量峰值 (peak Bone mass, PBM)，即生长发育完成后，积累高峰时所获得的骨量总和。随着骨量在儿童和青少年时期的变化，儿童时期的骨骼状况是成年早期骨骼状况的重要预测因素。

如前所述，在生后的第一年补充维生素 D 对于预防营养佝偻病的发生至关重要。一些研究评估了这一时期维生素 D 状况与骨量之间的关系。在这些研究中，意大利的三项研究使用定量超声波评估了婴儿的骨骼矿物质状况，结果表明补充维生素 D 对于提供足够的骨骼发育非常重要，尤其是对纯母乳喂养的婴儿。但是，使用双能 X 线骨密度仪 (DXA) 或周围定量计算机断层扫描 (pQCT) 的研究未能证明血清 25(OH)D 水平与出生后第一年的骨量参数之间存在关联。此外，与安慰剂或不同维生素 D 补充方案 (高达 1600 IU/天) 进行比较的研究没有发现婴儿在 3 个月、6 个月、1 年或 3 年的骨量有任何差异。值得注意的是，从婴儿期到 3 岁，较高的维生素 D 水平与较瘦体成分 (leaner body composition) 有关。因此，在婴儿期补充维生素 D 对优化骨质量获取和身体成分有重要意义，但不推荐高剂量。

一些研究评估了维生素 D 水平与儿童和青少年骨量之间的关系，这些研究通常探寻实际血清 25(OH)D 水平与骨量之间的相关性。这些研究的结果是不一致的，因为一些研究表明维生素 D 状态与骨量显著相关，而另一些研究则没有发现任何关联。维生素 D 状况在青少年时期对骨骼健康尤为重要。事实上，青少年十二指肠 25-羟基维生素 D₃-1 α -羟化酶的表达高于儿童和成人，这代表了一种代谢适应用于促进生长中骨骼的钙吸收。最近的一项研究证实，青少年血清 25(OH)D 水平与骨密度和骨质量 pQCT 参数相关。此外，维生素 D 状态被证明是年轻人体内骨量峰值的重要决定因素。

2010 年，一项 Cochrane 荟萃分析对 6 项随机对照试验 (RCTs) 进行了评估，评估了在健康儿童和青少年 (8-17 岁，541 名受试者服用维生素 D, 343 名受试者服用安慰剂) 中补充维生素 D 的效果。总的来说，荟萃分析显示，补充维生素 D 对任何部位的 BMD 都没有

显著影响。然而，根据维生素 D 的状况[25(OH)D 水平 $< 14\text{ng/ml}$ vs. $\geq 14\text{ng/ml}$]，将样本分为两组，补充维生素 D 对全身 BMC 和腰椎 BMD 的影响变得显著，研究结果提示维生素 D 补充可能引起维生素 D 缺乏症患者骨量显著增加。2016 年，美国国家骨质疏松基金会采用了一种基于证据的分级体系，来描述可能影响 PBM 获得的可改变的生活方式因素的现有证据的强度，报告了维生素 D 的中度证据（B 级）。这一系统性综述选择了关于补充维生素 D 的 1 项前瞻性研究、3 项横断面研究和 8 项随机对照试验。特别是，4 项 RCTs 为补充维生素 D 对骨矿物质积累的有益作用提供了证据，主要是在维生素 D 缺乏的受试者中。2016 年，SACN 和 EFSA 修订了膳食维生素 D 参考值，报告了血清 25(OH)D 水平在缺乏范围内，但阈值不同（分别 $< 10\text{ng/ml}$ 和 $< 20\text{ng/ml}$ ）时，肌肉骨骼不良健康结果的风险增加。值得注意的是，最近的一项研究表明，维生素 D 对黎巴嫩青春期女孩髋骨质量的有益影响在停止补充维生素 D 一年后仍然存在。目前，仍存在一些悬而未决的问题[补充剂可能最有效的关键时刻、补充方案和补充时间(连续或间歇性)、性别差异]。因此应该推荐有维生素 D 缺乏风险的儿童补充维生素 D 以优化骨量获取。

孕妇怀孕期间的维生素 D 状况可能会显著影响胎儿和新生儿的骨量，SACN 最近证实了这一点。尤其在妊娠 26 周和 34 周时，胎儿骨生长与母体血清 25(OH)D 相关。产后 10 天通过 pQCT 评估，母体血清 25(OH)D 水平 $< 17\text{ng/ml}$ （孕前 3 个月和产后 2 天采集的母血样本个体均值中值）的新生儿胫骨 BMC 较高，横截面积较大。这些结果证实母体维生素 D 水平可能影响胎儿宫内骨矿积累，影响骨大小。此外，产后补充维生素 D（随访 14 个月）可能只能部分消除胎儿期母体维生素 D 状态引起的骨变量差异。最近，一项英国 RCT (MAVIDOS)未能证明母亲补充维生素 D（1000 IU/天，从妊娠 14 周至分娩期间）对出生后 2 周内的子代骨量（用 DXA 评估）的影响。然而，二次分析（secondary analysis）显示，冬季分娩时补充维生素 D 对新生儿全身 BMC 有好处（与安慰剂相比增加了近 10%）。冬季分娩的妇女在妊娠 34 周时平均 25(OH)D 浓度为 12ng/ml ，这提示补充维生素 D 可能会显著影响新生儿骨量。对 50 名新生儿进行的另一项较小的 RCT 显示，妊娠期间补充维生素 D（2 000 IU/天，从孕 26/28 周直至分娩）对 23 ± 10 天婴儿骨量（DXA 测定）没有影响。

母体孕期 25(OH)D 水平与后代日后（12 个月至 10 岁）骨量之间的关系存在不确定的证据。有一些变量也许可以解释这种差异，例如不同的纳入人群、不同的维生素 D 补充方案和骨量评估的年龄。然而，最近的研究表明，儿童时期的维生素 D 状况可能比其在胎儿时期的孕妈的 25(OH)D 水平更有意义。

维生素 D 的骨骼外作用

呼吸道感染

维生素 D 具有复杂的免疫调节功能，通过调节天然免疫和适应性免疫，调节炎症反应。无论是在发展中国家还是在西方国家，维生素 D 状况与儿童呼吸道感染的发生率或严重程度之间的关系已在许多观察性研究中发现，大多数研究采用病例对照或横断面设计。一些

系统性综述也讨论了这个主题。严重维生素 D 缺乏症与呼吸道感染易感性之间的联系，以佝偻病儿童的高呼吸道发病率为典型代表。患有佝偻病的儿童更有可能在下呼吸道感染后出现肺炎或不良结局。除了肺炎，一些数据还表明维生素 D 缺乏可能是病毒性上呼吸道感染、复发性咽喉炎、中耳炎、细支气管炎和病毒性喘息的危险因素。一些作者还认为，冬季维生素 D 生成的下降可能是流感流行的显著季节性的原因之一。显然，关于维生素 D 缺乏与呼吸道感染之间关系的更有力证据来自于前瞻性研究。Camargo 等人在对出生季节进行调整后发现，与 25(OH)D 浓度 >30 ng/ml 的新生儿相比，维生素 D 脐带血水平 <10 ng/ml 的新生儿在 3 个月内患呼吸道的风险增加了两倍（优势比:2.16,95% CI 1.35-3.46）。Belderbos 等人还证明，与浓度 ≥30 ng/ml 相比，脐带血维生素 D 水平 <20 ng/ml 出生第一年呼吸道合胞病毒下呼吸道感染风险增加 6 倍（95% CI: 1.6-24.9）。Science 等人对 743 名 3-15 岁的加拿大儿童进行了 6 个月的前瞻性随访，发现 25(OH)D 水平 <20 ng/ml 会使实验室确诊的病毒感染风险增加 70%。其他研究也发现，孕期维生素 D 浓度与生后三年内的新生儿或儿童患呼吸道的风险呈负相关。然而，并不是所有的研究都证实了这些联系。例如，在儿童和成人中没有发现基线维生素 D 浓度与流感病毒感染之间的关系。

综上所述，所有这些数据表明，维生素 D 状况可能对某些但不是所有类型的呼吸道的发病率和严重程度产生一定的影响，在就此问题得出任何坚定的结论之前，还需要更多的资料。最近的一篇文献综述支持维生素 D 缺乏症仅在肺结核、复发性急性中耳炎和重症毛细支气管炎中起作用。此外，VDR 多态性或其他遗传因素可能在决定维生素 D 状态对呼吸疾病的影响方面起一定作用。

一些主要针对成年人的研究也探讨了补充维生素 D 是否能预防或减轻上、下呼吸道的严重程度。有或没有荟萃分析的系统综述也关注这个主题。在这些综述中，有四篇只纳入关于儿童的研究，而除两篇外，均认为已发表的研究没能表明补充维生素 D 对健康个体预防急性呼吸道感染具有保护作用。一些作者还指出这两篇研究可能存在发表偏倚。尽管如此，一项不包括在上述荟萃分析中的、对有中耳炎倾向的儿童群体进行的有效研究发现，给予维生素 D（1000 IU/天）可以降低非复杂性急性中耳炎的风险。

最近对 25 项随机对照试验（总计 11,321 名参与者，年龄在 0 - 95 岁之间）的荟萃分析表明，维生素 D 补充剂总体上是安全的，可以预防急性呼吸道感染（调整优势比为 0.88）。维生素 D 严重缺乏的受试者[25(OH)D < 10 ng/ml]中，那些每天或每周补充维生素 D 而不是一次性给予大剂量的受试者有更大的益处，尽管这种情况的适应症仍存在争议。事实上，加拿大最近的一项 RCT 显示，与每天补充 400 IU 维生素 D 相比，每天服用 2000 IU 维生素 D 并不能减少 1-5 岁健康儿童冬季上呼吸道感染。因此，本研究的结果不支持儿童常规使用高剂量补充维生素 D 预防病毒性上呼吸道感染。最后，关于孕期补充维生素 D 和后代患呼吸道感染风险的数据有限。

其他感染

血清 25(OH)D 水平与儿童一些感染之间的关系已被报道。在土耳其的一项研究中，包括 82 名尿路感染儿童和 64 名健康对照者，评估了血清 25(OH)D 浓度较低的情况，观察到了感染儿童的 25(OH)D 水平更低。此外，VDR 基因多态性可能对尿路感染和肾瘢痕形成的易感性有重要意义。在美国的一项研究中，202 名儿童皮肤或软组织感染金黄色葡萄球菌与维生素 D 水平(25(OH)D < 30 ng/ml)之间存在类似的关联。其他作者报告了儿童急性腹泻、中耳炎、轮状病毒感染、疟疾、利什曼病、丙型肝炎或脓毒症的类似发现。然而，目前还不清楚观察到的维生素 D 缺乏/不足是否被认为是感染本身的后果，或者它是否在决定对感染易感性或疾病的严重程度方面发挥了作用。对研究结果的解释还应考虑不同的环境、纳入儿童的营养状况和合并感染的发生率。

很少有关于维生素 D 补充剂对特定感染儿童的益处的报道。在阿富汗进行的一项大型随机研究中，发现 3000 名患有急性腹泻的儿童补充维生素 D 与临床参数改善有关。对人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者的结果进行解释是极其复杂的。维生素 D 状况不仅受感染本身的影响，还受抗逆转录病毒治疗的影响。Moodley 等人对 900 多名受感染儿童进行了评估，发现维生素 D 相关的宿主基因变异可能会改变维生素 D 的利用度和活性，并与儿童艾滋病毒疾病进展的风险相关。在坦桑尼亚的另一项研究中，对 884 名孕妇及其婴儿的血清 25(OH)D 水平进行了评估。母亲 25(OH)D 水平低 (<32 ng/ml) 与母婴传播艾滋病毒的风险高 46% 有关。此外，25(OH)D 水平低的妇女所生的孩子在随访期间死亡的风险要高出 61%。在法国的一项大型研究中，113 名感染艾滋病毒的儿童中维生素 D 缺乏症的发生率高于 54 名健康对照者。Rustein 等人也在美国观察到了类似的结果。意大利一项 RCT 检测了血清 25(OH)D < 30 ng/ml 的 8~26 岁 HIV 感染者在补充维生素 D₃ (每 3 个月分 4 次剂量共口服 100000 IU) 后是否能改善维生素 D 状态和影响 T 细胞表型。补充维生素 D 增加了 25(OH)D 和 1,25(OH)₂D 浓度，降低了 PTH 水平，但对 CD4+ T 淋巴细胞计数没有影响。然而，它与 CD4+ T 淋巴细胞表型的变化有关。在博茨瓦纳的一项试点研究中，补充维生素 D₃ (4000-7000 IU/日，持续 12 周) 是安全的，并可以改善维生素 D 状况、生长和艾滋病毒状况。类似的，Dougherty 等人证实，每日补充 7000 IU 维生素 D₃ 对感染艾滋病毒的儿童和年轻人是安全有效的。

结核病可能是这方面更深入研究的感染。一些研究调查了维生素 D 缺乏与儿童结核病感染之间的可能关系，但文献结果不一致。澳大利亚的一项研究表明，活动性结核病和维生素 D 缺乏[25(OH)D 水平 < 20 ng/ml]之间存在显著的相关性，该研究包括 91 名潜伏或活动性结核病儿童和 236 名对照组。最近一项对 996 名儿童的大型研究发现，与健康对照组相比，结核感染儿童血清 25(OH)D 水平 < 20 ng/ml 的情况更为常见。但印度一项规模较小的研究没有证实这种关联。此外，一项大型荟萃分析未能证明补充维生素 D 可能对结核感染儿童有益。Chiappini 等人在大样本量的国际收养儿童中，没有发现结核感染与维生素 D 状况之间的联系，尽管结果显示，这一人群中维生素 D 缺乏症的患病率很高 (约 75%)。在同一项研究中，甲状旁腺病与血清 25(OH)D 水平无关。同样的作者之前证明了结核性疾病

与维生素 D 状况之间的关联（译者注：原文研究背景：本研究的目的是评估潜伏性和活动性结核病儿童与相同年龄和种族背景的健康对照组的维生素 D 水平。结论：“维生素 D 缺乏与结核病感染显著相关”）。然而，应该注意的是，只有两名国际收养的儿童患有活动性结核性疾病，这可能是与先前结果不同的原因。

这些结果与 Grobler 等人在 2016 年 Cochrane 综述中报道的结果一致。根据这篇综述，虽然在开始治疗活动性结核病的患者中，一些维生素的血液水平可能较低，但目前没有可靠的证据表明，按照或高于推荐的每日剂量常规补充维生素有临床益处。

哮喘

维生素 D 状况也与哮喘的发生和防控有关。最近，Litonjua 证明维生素 D 在子宫内和产后对肺发育、免疫系统发育和功能都有影响。在这一关键时期的不良暴露，如血清 25(OH)D 水平低，可能导致发育变化，包括肺和气道生长减少，因此可能是哮喘发展的一个重要因素。维生素 D 似乎通过淋巴细胞活化和增殖以及辅助型 T 细胞（T-helper cell）分化来影响先天和适应性免疫系统的发育。一些研究表明，子宫内及早期维生素 D 缺乏与 Th2 淋巴细胞增多、T 调节性细胞和白细胞介素(IL)-10 的产生减少有关，随后可能通过巨噬细胞和树突状细胞促进促炎细胞因子的产生。在体内和体外的一些研究表明，补充维生素 D 抑制过敏性疾病中 Th2 的表达。此外，以往的研究主要集中在血清 25(OH)D 水平与参与细胞增殖和分化的基因表达之间的关系，研究结果表明维生素 D 具有抗增殖活性，从而具有气道重塑抑制作用。实验数据表明，维生素 D₃ 可明显克服地塞米松对糖皮质激素受体表达的抑制作用，IL-10 上调 CD4+ T 细胞的糖皮质激素受体表达，提示维生素 D 补充治疗可能克服糖皮质激素反应性差的潜在机制。关于维生素 D 在变态反应性皮肤病免疫发病机制中的作用，维生素 D 可诱导产生 β-防御素和 cathelicidin（内源性抗菌多肽类物质防御素）等抗菌肽，从而减少可能加重哮喘和特应性皮炎（AD）的细菌感染。但维生素 D 在嗜酸性气道炎症中的作用尚不完全清楚。在最近的一项研究中，低 25(OH)D 水平与高浓度的呼出一氧化氮有关。但在一项对 3130 对母子的研究中，25(OH)D 水平与出生后第一个月呼出一氧化氮（Fractional Exhaled Nitric Oxide, FeNO）之间没有关联。

一些研究评估了儿童哮喘的发生率及其与妊娠期和分娩时 25(OH)D 水平的关系。对妊娠期维生素 D 与喘息、哮喘和早期过敏发展之间关系的观察研究表明，结果不明确。最近，分别对 581 和 806 名儿童进行的两项研究表明，妊娠晚期每日服用 2800 IU 或 4400 IU 的维生素 D₃ 与每日 400 IU/天相比，没有显示出对 3 岁之前的后代任何统计上显著的持续喘息的风险的降低。这些结果在其他研究中得到证实，这些研究没有发现妊娠或分娩时血清 25(OH)D 水平与哮喘发展之间的任何关联。另一方面，Bener 等对 966 名儿童的研究表明，维生素 D 缺乏[血清 25(OH)D < 20 ng/ml]是哮喘风险的主要预测因素，而 Gale 等研究表明妊娠 25(OH)D 水平 > 30 ng/ml 与 9 岁儿童哮喘风险增加有关。

三项研究通过哮喘控制测试表(Asthma Control Test,ACT)评估了与哮喘严重程度相关的25(OH)D水平。前两项研究表明,25(OH)D水平与哮喘严重程度呈负相关,而Gergen等人发现这仅在美国黑人受试者中显示出相关性。

关于哮喘加重,一些研究评估了25(OH)D水平与哮喘住院和/或口服类固醇治疗之间的关系。在大多数研究中,低25(OH)D水平与入院或口服类固醇治疗的增加有关。一项荟萃分析显示,补充维生素D与减少哮喘发作之间存在显著相关性(17% vs. 46%, $p < 0.029$)。

最近有三项研究表明,补充维生素D与哮喘控制的改善呈正相关,这与最近两项荟萃分析结果一致。在这些研究中维生素D补充方案的剂量每日在500 IU到2000 IU之间。其中只有Lewis等人的研究没有显示25(OH)D水平与哮喘控制之间的任何相关性。

关于维生素D对肺功能的影响,最近的一项荟萃分析显示,维生素D治疗后第一秒用力呼气量(FEV1)值的差异为0.54 l/s。在另一项研究中,130名患者(儿童和成人)服用了高剂量的维生素D(首次剂量为100,000 IU,连续6个月每周服用50,000 IU)。28周后,研究者发现接受维生素D和皮质类固醇治疗的患者的FEV1值增加了20%,而对照组增加了7%。39名轻度哮喘并且血清25(OH)D < 30 ng/m的患儿在6周内每天补充2000 IU维生素D,在支气管反应性或炎症标志物(IL-4, IL-5, IL-10, IL-17和IFN- γ)方面没有显示出明显的改变。两项体外研究表明,维生素D补充对皮质类固醇耐受性哮喘患者的重要性,而另外两项体内试验研究表明,25(OH)D水平降低与皮质类固醇使用增加和肺功能受损有关。

特应性皮炎和过敏性疾病

特应性皮炎(AD)是一种常见的慢性疾病,其症状始于儿童早期。一些研究发现,在中度至重度AD患者血清中,25(OH)D水平往往降低。维生素D参与了先天免疫和皮肤屏障的完整性,由于这两个因素在AD中都是功能失调的,所以这一关联(维生素D与特应性皮炎)备受争辩。维生素D在AD中的致病作用的证据仍然是相互矛盾的,尽管支持这种相关性的数据越来越强,更多的研究也越来越多,但也有人反对这一假设。然而,至少有两项纵向研究已经将脐带血低水平的维生素D与子代AD的发生联系起来,发现脐带血低水平维生素D显著增加了后代患病的风险。儿童早期摄入的维生素D较低,会增加儿童AD持续的风险。

在儿童AD中补充维生素D是否值得,尤其是在缺乏维生素D的患者中,这仍然是一个有待商榷的问题。最近的一项大型研究发现,没有证据表明基因决定的25(OH)D水平的降低会增加AD的风险,这提示增加维生素D的努力不太可能降低特应性疾病的风险。然而,考虑到所有年龄的AD患者的两篇综述和荟萃分析中,结果表明维生素D的补充能够在AD症状的严重程度上有更高的平均差异。特别地,维生素D补充降低了AD的严重程度并改善了其症状和临床体征。在儿童人群中,有一些证据表明维生素D对AD的一些方面都有积极的作用,但一些研究结果仍然不一致。由于这些原因,目前不能在所有受影响的儿童中推荐补充维生素D作为AD的辅助标准治疗。有必要对更广泛的人群进行随机对照

试验，并进行长期随访。然而，在 AD 较严重、对普通治疗无反应且血清 25(OH)D 水平较低的患者，可以考虑进行维生素 D 补充试验。在冬季，由于日晒的限制和效果不佳，以及尚未建议的维生素 D 补充，可以特别指出。需要再次重申，我们需要临床数据表明，恢复正常水平的维生素 D 可以获得 AD 严重程度的显著变化，特别是如果采用标准化方法(症状评分、特应性皮炎评分或同等标准)进行评估。

生态学研究表明，纬度、由此导致的日晒水平、维生素 D 的产生和随后的血清 25(OH)D 水平与过敏疾病的流行和严重程度之间存在关联。然而，来自观察性研究的数据尽管令人鼓舞，但仍然存在争议。此外，使用维生素 D 补充剂作为过敏疾病的一级预防仍然是一个有吸引力的研究领域，但目前的知识和证据不允许推荐常规使用。从正在进行的干预试验中获得的数据可以确定维生素 D 潜在预防作用的程度，以及干预的最佳时机和剂量。

此外，维生素 D 在食物过敏中的作用亦仍然存在争议。有研究表明，低水平和高水平的维生素 D 都与 IgE 浓度升高有关，呈 U 型关系。然而，现有证据仍然是微妙和矛盾的。最近的一项系统性综述未能证明血清 25(OH)D 水平与食物过敏患病率之间存在显著相关性。在最近的荟萃分析和结论中，维生素 D 补充在一级预防方面取得了阴性结果，结论是维生素 D 补充的影响仍不确定。有必要通过 RCTs 验证这些假设，并评估维生素 D 对食物过敏的一级预防和治疗的可能性。

1 型糖尿病

多项流行病学研究表明，1 型糖尿病(T1DM)与维生素 D 缺乏有关。T1DM 发病率的南北梯度以及发病的季节性现象已有论述。低血清 25(OH)D 水平与儿童和青少年 T1DM 的关系独立于民族血统和环境生活条件(纬度、海拔)，并随着时间的推移而持续。此外，25(OH)D 水平在一些有 T1DM 风险的兄弟姐妹的研究中较低，但并非所有的研究都是如此。一些亚洲的更有信服力的研究数据表明，VDR 多态性和 T1DM 之间存在关联。最近一项仅针对儿童人群的大型元分析显示，Bsm1BB、Bsm1BB 和 Taq1tt 基因多态性与 T1DM 风险增加有关。有关参与维生素 D 代谢的其他基因多态性的数据仍然相互矛盾或与小群体有关。

对 6 项病例对照研究和 2 项队列研究的荟萃分析显示，与对照组相比，补充维生素 D 的婴儿在后期患 T1DM 的风险降低(优势比:0.71, 95% CI 0.51-0.98)，尽管补充维生素 D 所需的时间和剂量仍不清楚。另一方面，关于孕期补充维生素的数据还存在争议，最近的荟萃分析也没有显示出任何保护的证据。

如果婴儿期一般人群的观察性研究数据是令人鼓舞的，而在高风险人群中进行的 DAISY 研究发现，生命最初几年的维生素 D 摄入量以及 9 个月大时血清 25(OH)D 水平与自身抗体的形成或 T1DM 的进展无关。新生儿维生素 D 水平似乎与某些人群(但不是所有人群)患 T1DM 的风险有关。此外，25(OH)D 水平与后期 T1DM 的快速进展无关。

迄今为止，很少临床研究在防治 T1DM 或最近 T1DM 发作的儿童中使用胆钙化醇、骨化二醇、骨化三醇或类似物。这些研究通常样本量小、短期，而且通常不是随机性的。IMDIAB XI 对新发 T1DM 儿童进行了研究，这些在维生素 D 组的儿童每两天给予 0.25 μ g 的骨化三醇或每天给予 25mg/kg 的尼克酰胺。然而，IMDIA B XIII 研究中，青少年和年轻人服用两年的骨化三醇 0.25 μ g /天与服用安慰剂相比，没有显示 T1DM 的任何改善。其他一些研究发现较高剂量的维生素 D₃(2000 IU/日, 4000 IU/日, 70 IU/Kg/日, 14000 IU/月)可改善小群 T1DM 患者的免疫状况。

虽然在流行病学观察研究和干预的试点临床研究中有一些暗示性和令人鼓舞的数据，但由于缺乏由随机对照试验得出的证据，目前不允许鼓励使用维生素 D₃或其他维生素 D 代谢物治疗 T1DM 患者或风险较高的受试者。然而，在这些人群中应避免维生素 D 缺乏。

炎症性肠病

维生素 D 状态与多种自身免疫性疾病的发病机制有关，包括炎症性肠病(IBD)。值得注意的是，随着纬度的升高和较低的环境紫外线辐射的月份增加，儿童克罗恩病发病率增加。同时一些研究表明，在 IBDs 儿童和青少年中，维生素 D 缺乏率很高。最近的一项荟萃分析显示，克罗恩病(n = 129808, 年龄 11-48 岁)患者血清 25(OH)D 浓度低于健康对照组，维生素 D 缺乏症(25(OH)D < 20 ng/ml)的总体患病率为 57.7%，血清 25(OH)D 水平与疾病严重程度呈负相关。IBD 患者维生素 D 缺乏的病因是多因素的，尚不完全清楚。除了普通人群常见的风险因素(季节性、日照减少、膳食维生素 D 摄入量低等)外，IBD 患者由于吸收不良、肠道炎症、蛋白丢失性肠病和类固醇治疗而增加风险。早期 IBD 患者，病情较重，上消化道受累，维生素 D 缺乏症风险较高。

2011 年儿童和青少年 IBD 患者骨骼健康临床指南建议至少每年在冬末春初监测维生素 D 水平，尤其是在深色皮肤受试者中。指南作者建议对活动性 IBD、低白蛋白水平 (< 3 g/dl) 和营养不良的儿童给予特别关注。北美儿童胃肠病学、肝脏病学和营养学会以及其他作者也建议在诊断 IBD 时以及至少每年一次对 IBD 患儿评估血清 25(OH)D 水平，最好是在春季。对 IBD 儿童也应定期进行饮食评估，密切注意含维生素 D 的食物和乳制品的摄入量。

目前，治疗维生素 D 缺乏症和维持 IBD 患者维生素 D 充足的理想剂量方案仍存在争议。在 IBD 患儿中，相比每日服用 400 UI 或高达 2000 IU 维生素 D₂，连续 6 个月每日服用 2000 IU 维生素 D₃ 对提高血清 25(OH)D 浓度 > 30ng /ml 更有效。另一方面，在 55 例 IBD 患者中，每天补充 2000 IU 维生素 D₃ 共 13.8 个月，可改善小梁骨骨密度、皮质骨横截面积和最大肌力。

在剂量方案方面，每日口服 2000IU 维生素 D₃ 以及每周服用 50000IU 的维生素 D₂，为期 6 周，两者的耐受性均良好，并且相比每日服用 2000IU 的维生素 D₂ 在提高维生素 D 缺乏的 IBD 患者的血清 25(OH)D 浓度方面更优。Simek 等人发现，连续 6 周每周服用两种维

生素 D₃ 方案（5000 IU/10 Kg/周，最大周剂量 25000 IU，最大累积剂量 150000 IU vs. 10000 IU/10 Kg/周，最大周剂量 50000 IU，最大累积剂量 300000 IU）对维生素 D 缺乏的 IBD 儿童和青少年维生素 D 状态的正常化是安全有效的。最后，在维生素 D 缺乏的 IBD 儿童中，在 6 个月的时间内，年龄依赖性的单次高剂量给予维生素 D₃（即冲击疗法，<3 岁：200000 IU；4-12 岁：400000 IU；>12 年 800000 IU）对达到和维持血清 25(OH)D 水平 > 20 ng/ml 是安全有效的。

患有 IBD 的儿童和青少年骨骼健康的临床指南建议治疗维生素 D 缺乏和不足，分别给予至少 400000 IU 和 250000 IU 的维生素 D 累积剂量。建议每天补充 800-1000 IU 的维生素 D，以保持最佳的维生素 D 状态。治疗吸收不良患者的维生素 D 缺乏症，内分泌学会建议使用 2 至 3 倍高于健康儿童人群的维生素 D 剂量，时间至少 6 周。最近，Ahlawat 等人建议至少每日服用 2000 IU 维生素 D₃ 治疗维生素 D 缺乏的 IBD 患儿，根据血清 25(OH)D 水平每 3 个月调整一次。

维生素 D 作为治疗 IBD 的作用仍在研究中。特别需要大型随机对照试验来更好地研究维生素 D 在 IBD 疾病缓解和控制中的作用。

乳糜泻

乳糜泻（Celiac disease, CD）是由基因易感个体对膳食麸质蛋白免疫反应失调引起的。生命早期维生素 D 缺乏可能通过引起不适当的免疫反应、异常的肠黏膜完整性和对微生物的局部防御能力受损而导致儿童期起病的乳糜泻。阳光照射与乳糜泻发病之间的关系已被提出，在生活在北纬地区的美国人中，乳糜泻更为常见(优势比 35° -39° N: 3.2；优势比 ≥ 40° N: 5.4 vs. < 35° N)。但另一方面，有研究发现母亲补充维生素 D、母亲和新生儿维生素 D 状况与儿童乳糜泻的风险无关。

在诊断为乳糜泻的儿童中，维生素 D 缺乏是常见的(高达 52%)。2009-2010 年和 2013-2014 年美国国家健康与营养检查调查的数据证实，未经治疗的乳糜泻与儿童和青少年骨密度降低有独立关系，成年后骨质疏松和脆性骨折的风险增加。的确，小肠黏膜损伤可能影响肠道钙和维生素 D 的吸收，慢性肠道炎症可能导致释放促炎细胞因子，进而导致骨质流失增加。坚持食用无麸质饮食可使乳糜泻儿童和成人的骨密度恢复，而促进合适的维生素 D 水平对改善乳糜泻患者的骨骼健康很重要。

美国胃肠病学院和英国胃肠病学会建议对成人乳糜泻患者在最初诊断时进行血清 25(OH)D 评估。北美儿科胃肠病学、肝脏病学和营养学会在 2016 年建议对乳糜泻患儿进行血清 25(OH)D 评估，并在症状缓解和乳糜泻血清学正常后每年进行一次。最近关于儿童乳糜泻治疗的循证专家建议在诊断时评估血清 25(OH)D 水平，而只有在以前出现异常时才需要随访评估（证据等级低，陈述强度弱）。其他作者在最近的一篇综述中也给出了类似的建议。

有学者提出无麸质饮食后维生素 D 状态会自然恢复，但仍有争议。严格坚持无麸质饮食本身可能是维生素 D 状况的一个决定因素，因为已经证明，瑞典乳糜泻儿童无麸质饮食的维生素 D 摄入量低于北欧的营养推荐摄入量，维生素 D 的营养密度低于健康儿童。

由于维生素 D 是获得骨量的重要决定因素，一些作者建议所有乳糜泻儿童和青少年在冬季和春季补充维生素 D，以优化骨恢复。NICE 指南建议，如果饮食来源摄入不足，乳糜泻患者可能需要补充钙和维生素 D。其他作者强调，至少在无麸质饮食的头几年，应向乳糜泻患者提供维生素 D 补充。《儿童乳糜泻管理专家建议》建议在儿童乳糜泻诊断和随访时营养师提供年龄相适宜的钙和维生素 D 补充摄入量的咨询（证据等级高，陈述强度高）。未来的研究将阐明治疗乳糜泻儿童和青少年的维生素 D 缺乏和维持血清 25(OH)D 水平 ≥ 30 ng/ml 的理想维生素 D 剂量方案。

肥胖和代谢综合征

维生素 D 的状态受肥胖程度的影响，因为脂肪组织是亲脂物质的储存场所。事实上，肥胖儿童经常表现出血清 25(OH)D 水平降低。特别是，意大利肥胖儿童和青少年维生素 D 缺乏和不足的患病率很高。

两项荟萃分析证实，在儿童、青少年和成年人中，维生素 D 缺乏症与肥胖有关，这关联独立于年龄、纬度和用于定义维生素 D 缺乏症的阈值。但另一方面，维生素 D 缺乏不会导致肥胖。最近对 4 个随机对照试验和 11 个非随机对照试验的荟萃分析显示，只有 1 例纳入儿童显示，与在相同的维生素 D 摄入量下维持体重相比，体重减轻略微改善了维生素 D，证实了增加的肥胖导致血清 25(OH)D 浓度低于最佳水平。而两项以成人为主的荟萃分析显示，补充维生素 D 并没有减少肥胖。动物模型和体外研究表明，维生素 D 可能影响胰岛素分泌和骨骼肌的胰岛素敏感性。因此，一些作者认为维生素 D 缺乏可能在恶化儿童肥胖的共患病中发挥作用。2009 年，Reis 等报道称，血清 25(OH)D 水平较低的肥胖儿童患低 HDL（高密度脂蛋白胆固醇，俗称好胆固醇）、高血压和空腹血糖升高的风险更高。几年后，Roth 等人发现血清 25(OH)D 水平与胰岛素抵抗呈负相关。2007 年，Reinehr 等人报道了胰岛素敏感性与维生素 D 水平之间没有相关性，即使是在减肥之后。此外，Erdozmez 等人在有或无葡萄糖稳态受损的肥胖人群中，维生素 D 水平没有差异。另外，研究维生素 D 缺乏和非酒精性脂肪肝之间关系的研究得出了不一致的结果。

一些随机对照试验已经实施，用以评估补充维生素 D 作为一种潜在的治疗代谢综合征的疗效。每天补充 2000IU 维生素 D 共 16 周的随机对照试验，作者报道称此治疗能够降低黑人肥胖青少年的动脉硬化。其他文献描述了维生素 D 补充后胰岛素抵抗指数的显著降低。一项前瞻性研究表明，高剂量维生素 D₂ 治疗(每天 20000 IU，持续 28 天)可提高肥胖儿童的胰岛素敏感性，改善糖代谢异常。但最近的研究亦发现，不同维生素 D 补充计划对血脂水平、葡萄糖稳态、糖化血红蛋白和胰腺胰岛素分泌没有影响。最近的意大利随机对照试验显示，补充维生素 D（800 IU/日）和二十二碳六烯酸（DHA）可以改善患有非酒精性脂肪

肝和维生素 D 缺乏的肥胖儿童的胰岛素抵抗、血脂、转氨酶水平和活动评分。最后，最近的两项荟萃分析显示，维生素 D 补充对肥胖和超重青少年和成年人的葡萄糖和胰岛素代谢以及炎症标志物(c 反应蛋白、TNF- α 、IL-6)浓度的变化没有显著影响。

对肥胖儿童血清 25(OH)D 水平进行评估的必要性仍存在争议。内分泌学会、阿拉伯联合酋长国指南和青少年健康和医学学会建议对所有肥胖儿童和青少年进行筛查，因为他们缺乏维生素 D 的风险增加。而美国儿科学会建议，在对肥胖受试者进行筛查之前，还需要更多的证据。

针对肥胖儿童和青少年维生素 D 的补充和缺乏症的治疗，已经提出了不同的维生素 D 剂量方案。内分泌学会临床实践指南建议肥胖儿童补充维生素 D 的剂量比建议的年龄（健康人）高 2-3 倍，以满足他们身体的维生素 D 需求。相似的，患有维生素 D 缺乏症的肥胖儿童应服用维生素 D，剂量为非肥胖儿童推荐剂量的 2-3 倍，持续至少 6 周。关于青少年，青少年健康和医学协会建议没有 25(OH)D 测量的肥胖青少年以 1000IU/天的剂量补充维生素 D。最近，阿拉伯联合酋长国指南还建议，如果冬季不能保证维生素 D 的合成，则全年在肥胖儿童和青少年中补充维生素 D（1200 - 2000 IU/天，取决于肥胖程度、季节和阳光照射）。与此不同的是，SACN 证实肥胖人群存在血清 25(OH)D 浓度较低的风险，但强调指出，目前的证据不足以推荐肥胖人群使用与英国普通人群不同的维生素 D 参考营养素摄入量。最近，一项双盲随机对照试验分析了维生素 D 3（每天 1200 IU/天与安慰剂相比）对维生素 D 缺乏的超重或肥胖儿童的影响。

结论是，肥胖儿童维生素 D 缺乏和不足的风险更高。目前还不清楚这种营养物质在肥胖的自然史及其共患病中的作用。需要更多的随机对照试验来评估补充维生素 D 对控制代谢综合征的影响。研究设计和补充剂量的标准化应提高对补充效果的评价。目前，考虑到意大利肥胖儿童维生素 D 缺乏和不足的患病率高于正常体重个体，我们建议从秋季末到春季初（11 月至 4 月），在肥胖儿童和青少年中以高于推荐年龄的剂量补充维生素 D（1000 - 1500 IU/天），以确保充足的维生素 D 状况。夏季日照较少的肥胖者应全年补充维生素 D。最后，应鼓励肥胖儿童和青少年进行适当的阳光照射和户外体育锻炼。

自闭症和抑郁症

自闭症是一种复杂的疾病，会损害非语言交流。一些观察研究已经将自闭症谱系障碍和怀孕期间血清 25(OH)D 水平降低联系在一起，鉴于维生素 D 具有多效性。此外，自闭症谱系障碍影响饮食习惯和食物选择性，因此患者可能会产生多种营养不足。特别是，最近的一项荟萃分析显示，患有自闭症谱系障碍的儿童和青少年(2-16 岁)血清 25(OH)D 水平显著低于对照组，这表明维生素 D 水平较低可能是自闭症的一个风险因素。但很少有研究或案例报告表明补充维生素 D 可以改善自闭症症状。最近的一项随机对照试验研究纳入了 42 名自闭症谱系障碍儿童，表明与安慰剂相比，补充维生素 D（2000 IU/d 维生素 D₃持续 20

周)对主要结果(行为异常检查表中的刻板行为亚量表)没有影响。因此,在推荐自闭症儿童常规补充维生素D之前,需要进一步的随机对照试验。

大约1-6%的儿童患有抑郁症。维生素D缺乏被认为是抑郁症的一个可能原因。事实上,VDR在参与疾病发病的不同脑区都有表达。此外,当冬季日照较低时,症状的严重程度较高。许多研究报告称,血清25(OH)D水平不足与成年人和儿童抑郁症或症状严重程度较高有关。相反,Fazeli等人发现,在受重度抑郁症影响的青少年和健康对照组中,维生素D水平和骨密度没有差异。与此一致,Tolpanen和同事报告称血清25(OH)D水平与任何情绪障碍之间没有关联。瑞典的一项小型研究表明,血清25(OH)D水平<24 ng/ml的抑郁症青少年补充维生素D₃(4000 IU/天共1个月,随后2000 IU/天共2个月)改善了与抑郁相关的症状。MetaAnalysis评估维生素D补充对抑郁成年人的影响,发现了不一致的结果。由于不同的研究方法和研究设计,文献显示了不同的结果,需要更多的研究来确定维生素D在抑郁症发病机制和严重程度中的作用,特别是在儿童年龄。

孕期和哺乳期

孕妇维生素D缺乏症的高患病率是一个世界性的健康问题,无论纬度、食物摄入或社会经济地位如何。有关孕妇维生素D摄入量和状况的数据相对较少,但证实了这一现象。意大利最近的一项研究评估了意大利本土和移民妇女妊娠期血清25(OH)D水平和脐带血中25(OH)D水平:分别有18%和43.6%的意大利人、48.8%和41%的移民妇女存在严重(<10 ng/ml)或轻度(<20 ng/ml)25(OH)D缺乏。相似的,38%的意大利籍新生儿和76.2%的外国籍新生儿存在严重的25(OH)D缺乏。半定量食物问卷调查显示,膳食中维生素D的平均摄入量为136±68 IU,明显低于美国医学研究所推荐量(600 IU)。一项意大利研究调查了24名足月妊娠的女性(浅肤色和深肤色):24名女性中有23人缺乏维生素D。同样,浅色和深色皮肤的婴儿在出生时都缺乏维生素D。

妊娠期间维生素D代谢发生变化,使母体血清1,25(OH)₂D水平显著升高,以满足胎儿骨骼矿化对钙需求量的增加,而胎儿维生素D的储存完全依赖于母体维生素D的状态。母亲体内1,25(OH)₂D的增加在调节母亲和胎儿体内钙稳态方面起着关键作用,首先是母亲肠道钙吸收增加一倍。此外,母亲骨周转换(bone turnover)在妊娠前期下降,随后骨重吸收逐渐增加,在妊娠后期达到最高值,以保证胎儿骨发育所需的钙供应。此外,维生素D在正常妊娠开始和维持所需的免疫适应中发挥关键作用。

越来越多的科学证据表明,母亲维生素D缺乏症可能对母婴健康都有影响。妊娠期和哺乳期25(OH)D水平的降低可能影响母亲骨转换。此外,孕妇维生素D缺乏与几种产科疾病(自然流产、早产和/或小胎龄分娩、妊娠糖尿病、先兆子痫)的风险增加有关。此外,怀孕期间缺乏维生素D可能会对后代的骨骼外健康产生长期负面影响,增加婴儿呼吸道感染、哮喘、喘息和湿疹的风险。

妊娠期间补充维生素 D 可改善 25(OH)D 水平较低的妇女的孕产妇和脐带血 25(OH)D 浓度。单次或连续给孕妇补充维生素 D 可增加足月血清 25(OH)D，并可降低子痫前期、低出生体重和早产的风险。然而，需要更大规模、设计更好的对照随机试验来证实这些效果。

英国皇家妇产科学院建议所有孕妇每天补充 400 IU 的维生素 D。高危妇女（深肤色、日照减少或被社会排斥或肥胖的妇女）可能需要更高的剂量(至少 1000 IU/天)。事实上，有研究报告，在怀孕期间，特别是对维生素 D 缺乏风险较高的妇女，补充 400IU/天的维生素 D 是不够的。最近，Wagner 等人建议所有孕妇应考虑每天至少摄入 4000 IU 的维生素 D，以维持血清 25(OH)D 水平 $\geq 40\text{ng/ml}$ 。

妊娠期维生素 D 缺乏症的筛查仍存在争议。例如，内分泌学会认为妊娠期是有维生素 D 缺乏的高风险时期，因此建议对所有孕妇进行血清 25(OH)D 评价。最近，英国皇家妇产科学院建议在选定的孕妇中评估孕期 25(OH)D 浓度（表 9）。此外，青少年健康医学协会建议对怀孕的青少年进行常规的 25(OH)D 检测。

在本共识中，我们建议所有孕妇和哺乳期妇女从怀孕之初开始补充维生素 D，剂量为 600 IU/天。有维生素 D 缺乏危险因素的妇女应接受更高的剂量（1000-2000 IU/天）。我们不建议对所有孕妇和哺乳期妇女的血清 25(OH)D 水平进行常规筛查，但建议考虑对维生素 D 缺乏有多种危险因素的妇女进行维生素 D 检测，尤其在未补充维生素 D 的情况下。

表 9 妊娠期血清 25(OH)D 测定的指征

-
1. 深肤色，非白种人；
 2. 阳光照射减少（如戴面纱的妇女）和/或经常使用防晒霜；
 3. 吸收不良综合症；
 4. 影响维生素 D 代谢的慢性疗法；
 5. 肥胖；
 6. 子痫前期风险；
 7. 酗酒；
 8. 骨痛；
 9. 低血钙症；
 10. 以前有患佝偻病的孩子；
 11. 怀孕的青少年。
-

附录。无症状性维生素 D 缺乏或不足的治疗

近年来，一些国际协会和委员会提出了各种治疗维生素 D 缺乏症的方案。美国儿科学会建议治疗维生素 D 缺乏症，婴儿（0-12 个月）6 周，儿童和青少年（1-18 岁）6 - 8 周，每天服用 2000 IU 或每周服用 50000 IU 的维生素 D₂ 或 D₃（无论体重），并提示维生素 D₃ 可能比维生素 D₂ 更有效。治疗结束后，应重新评估血清 25(OH)D 浓度，因为要达到足够的

维生素 D 水平，第二疗程的治疗并不少见。值得注意的是，在治疗后建议使用标准剂量或比健康儿童推荐的剂量高两至三倍的维持疗法。

相对而言，很少有研究评估维生素 D₂ 或维生素 D₃ 不同方案对在其他方面健康的儿童的维生素 D 缺乏的治疗效果。

每日或每周治疗方案的研究

对于 2 岁以下缺乏维生素 D 的婴幼儿，无论是每天服用 2000 IU 的维生素 D₂ 或维生素 D₃，还是连续 6 周每周服用 50000 IU 的维生素 D₂，血清中 25(OH)D 水平均有相同程度的提高。最近一项针对维生素 D 缺乏儿童（2 - 5 岁）的随机对照试验显示，口服 4000 IU/天或 30000 IU/周治疗 12 周，或肌肉内单剂量 300000 IU 维生素 D₃ 然后维持 400 IU/天，1 年后血清 25(OH)D 浓度增加并维持 >30 ng/ml。在缺乏维生素 D 的黑人青少年（14 - 18 岁）中，每日服用 2000 IU 维生素 D₃ 共 16 周可有效提高血清 25(OH)D 水平 >30 ng/ml。另一项随机对照试验显示，成人体型青少年需要高剂量维生素 D₃（至少 5000 IU/天，为期 8 周），以纠正不足。特别是，如前所述，每周给予 50000 IU 共 6~8 周可能不足以增加肥胖儿童和青少年体内 25(OH)D 浓度至 >30 ng/ml。印度青少年每周服用 60000 IU 的维生素 D₃ 共 4-8 周随后连续 12 周每天服用 600 IU，或者印度年轻女性每周给药 60000 IU 的维生素 D₃ 共 8 周随后每两周给予 60000 IU 的维生素 D₃，在缺乏维生素 D 的个体中，这两种方法都能有效地增加和维持 25(OH)D 水平。青少年每周服用 14000 IU 的维生素 D₃（相当于每天服用 2000 IU）1 年，可使他们的 25(OH)D 水平恢复正常。最近一项为期一年的随机对照试验，针对维生素 D 缺乏或不足的无症状儿童青少年，比较了三种不同治疗方案（400 IU/日；每周 45000 IU，持续 2 个月，然后每天 400IU；2000 IU/天，持续 3 个月，然后 1000 IU/天），结果提示低负荷剂量与高维持剂量相结合，可稳定提高血清 25(OH)D 水平，并避免高钙血症的副作用。低剂量如 200 IU/天、400 IU/天、800 IU/天或 1400 IU/周持续 1 年；1000 IU/天持续 6 个月或 5000 IU/周持续 8 周不能使一些儿童群体的 25(OH)D 水平恢复正常，包括每日补充 400 IU 为期一年的意大利儿童青少年。

每月补充维生素 D 或其他治疗方案的研究

这些研究大部分是在小样本量的青少年中进行的。已经使用了一些计划，但是研究结果不一致。

在印度儿童中，连续 12 个月服用 60000 IU/月的维生素 D₃，可有效提高 25(OH)D 浓度 >30 ng/ml。而另一项研究表明，印度女性（6-17 岁）在 12 个月的时间里，每月或每 2 个月服用 60000 IU 的维生素 D₃，可使 25(OH)D 水平在不足的范围有所增加。同样，伊朗青少年的一项随机对照试验显示，补充 50000 IU/月的维生素 D₃ 为期 5 月增加了血清 25(OH)D 水平，但水平仍然不足。两项研究评估了每三个月给予严重缺乏维生素 D 的青春期女性 150000 IU 或 300000 IU 的维生素 D₂ 的单次剂量，共 12 个月，结果并不一致。事实

上，只有在 Khadiikar 等人的研究中，血清 25(OH)D 浓度增加至 >30 ng/ml。严重缺乏维生素 D 的青少年在肌肉注射一次大剂量维生素 D₃（10000 IU/Kg，最高 60 万 IU），3 个月后血清 25(OH)D 不足仍然。单次口服 300000 和 600000 IU 维生素 D 均可治疗儿童（3 个月-3 岁）维生素 D 缺乏症，但有很大比例的儿童出现高钙血症和/或高钙尿。相反，冲击疗法（口服单剂量 10000 IU/Kg 或 300000 IU 维生素 D₃）已被证明对年龄较大（平均 10.6±4.4 岁）、无佝偻病的儿童维生素 D 缺乏症有效且安全。然而，由于研究的性质，目前在短期和长期的每月给药或其他维生素 D 方案缺乏安全数据，特别是在幼儿。

针对已知可能导致维生素 D 缺乏的情况和疾病，不同的剂量方案已被提出。然而，所有的研究都是在小群体中进行的。

关于接受抗逆转录病毒药物治疗的儿童，Kakalia 等发现，在感染艾滋病毒合并维生素 D 不足的儿童中，可能需要每天摄入 ≥1600 IU 的维生素 D₃ 才能达到血清 25(OH)D 水平 >30 ng/ml。大部分患者（伴有不同程度高钙血症患病率，但无需临床干预），补充较高剂量的 4000 或 7000 IU/天维生素 D₃ 连续 6-12 周或 1 年使得 25(OH)D 水平在充足的范围内得到增加。不同的是，每月服用 50000 IU 或每 2-3 个月服用 100000 IU 的维生素 D₃，只有一半的患者的 25(OH)D 水平恢复正常。在长期服用抗癫痫药物（丙戊酸盐、拉莫三嗪、托吡酯、氯硝安定、加巴喷丁、卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥）的儿童中，连续 1 年服用 2000 IU/天维生素 D₂，平均 25(OH)D 水平从 18.0±9.1 微升至 22.9±8.4 ng/ml。没有不同维生素 D₂ 或维生素 D₃ 方案的试验在慢性皮质类固醇治疗儿童中进行。肥胖或 IBD 儿童维生素 D 缺乏的治疗见具体章节。

目前还没有强有力的证据表明是否治疗无症状的维生素 D 不足的儿童。青少年健康与医学协会建议，针对维生素 D 不足，每天补充 1000 IU 的维生素 D 至少 3 个月。在维生素 D 不足的情况下，特别是在有维生素 D 缺乏风险的受试者中，我们建议根据年龄建议的方式和要求开始补充维生素 D。

总结

维生素 D 状况是决定儿童和青少年骨骼健康的关键因素。意大利仍有营养佝偻病病例的报告，因此需要采取适当的国家战略来预防维生素 D 缺乏症。此外，最近提出的维生素 D 在其他非骨骼疾病的发展中所起的作用加强了人们对促进儿童时期适当的维生素 D 状况的兴趣。本共识文件旨在为意大利婴儿、儿童和青少年补充维生素 D 提供切实可行的方法。特别是，所有婴儿在一岁内都应建议补充维生素 D，无论喂养方式。随后应根据维生素 D 缺乏的危险因素的存在，在治疗方案和持续时间方面进行个性化补充。需要进行更多的研究，特别是随机对照试验，以确认维生素 D 在促进全球儿童健康方面的潜在有益作用。

推荐概要

维生素 D 状况的定义

- 个体维生素 D 状况可以通过检测血清循环 25(OH)D 水平评定。
- 根据 25(OH)D 水平，维生素 D 状况可以定义为：
 - 充足 ≥ 30 ng/ml
 - 不足 20 - 29 ng/ml
 - 缺乏 < 20 ng/ml
 - 严重缺乏 < 10 ng/ml
- 维生素 D 缺乏症（hypovitaminosis D）这一术语指血清 25(OH)D 水平 < 30 ng/ml。

维生素 D 状况评估

- LC-MS/MS 同位素稀释法被认为是测定血清 25(OH)D 水平的首选方法，尤其是在新生儿期。然而，考虑到这种方法在意大利境内的可获得性较低，如果在经认证的实验室中进行，可以使用其他可靠的免疫分析方法，但不包括新生儿。

意大利儿童维生素 D 缺乏症的患病率

- 现有的流行病学研究表明，意大利各地维生素 D 缺乏症的患病率很高(超过 50%)。青少年特别容易患维生素 D 缺乏症。
- 新生儿维生素 D 状况受种族、出生季节和孕期母体维生素 D 状况的影响。
- 儿童和青少年的维生素 D 状况受日照、季节、种族和体重指数的影响。

维生素 D 补充

0~12 月

- 我们建议出生后第一年内补充维生素 D，以确保充足的维生素 D 状况和预防营养佝偻病。
- 我们建议所有新生儿补充维生素 D，无论喂养方式。
- 维生素 D 的补充应该在出生后最初几天内开始，并在一年内持续。
- 没有维生素 D 缺乏危险因素(表 6)的足月出生的婴儿应该每天摄入 400 IU 的维生素 D。
- 在存在维生素 D 缺乏危险因素(表 6)的情况下，可以每天服用 1000 IU 的维生素 D。
- 在出生后第一年，我们建议每天服用维生素 D。

- 我们不建议使用维生素 D 代谢物及其类似物（骨化二醇，阿法骨化醇，骨化三醇和二氢速留醇）作为常规维生素 D 补充剂。服用这些化合物会增加高钙血症的风险，并不能维持和/或恢复维生素 D 的储备。

- 我们不建议对一岁内婴儿进行常规的 25(OH)D 检测。我们建议测定具有多种维生素 D 缺乏危险因素的婴儿血清 25(OH)D 水平（表 6）。

早产儿

- 我们建议极低出生体重（VLBW）婴儿每天摄入 200-400 IU 的维生素 D（包括肠外营养、强化母乳或早产儿配方奶粉来源）。

- 当 VLBW 婴儿达到体重 \geq 1500 克并且全肠内营养时，我们建议每日补充 400-800 IU 维生素 D。

- 我们建议出生体重 \geq 1500 克的早产儿每天补充 400-800 IU 的维生素 D。

- 生后达到预产期的 40 周后，维生素 D 补充剂的建议与健康足月婴儿的建议相同。

- 我们不建议早产儿进行常规的 25(OH)D 检测。

1~18 岁

- 我们建议有维生素 D 缺乏危险因素（表 7）的儿童和青少年补充维生素 D。此外，我们建议评估维生素 D 缺乏的可改变的生活方式的风险因素，特别是阳光照射较少。确保充足的维生素 D 摄入在青少年时期尤为重要。

- 我们建议每天补充维生素 D，范围从 600 IU/天（阳光照射较少）到 1000 IU/天（存在多种维生素 D 缺乏的危险因素）。

- 对于依从性差的病例，可以考虑从 5-6 岁的儿童开始，特别是在青春期开始，间断给予补充（每周或每月补充，累积每月剂量为 18000-30000 IU 的维生素 D）。

- 我们建议在秋季末至春季初(11 月至 4 月)期间，对夏季日照较少的儿童和青少年补充维生素 D。若是存在维生素 D 缺乏的永久性危险因素，我们建议持续性补充维生素 D。

- 服用抗惊厥药、口服皮质类固醇、抗菌剂和抗逆转录病毒药物的患者，其维生素 D 摄入量应至少是建议的每日摄入量的 2-3 倍。我们赞同 2012 年 EFSA 提出的维生素 D 可耐受最

高摄入量（婴儿 1000 IU/日；1 至 10 岁儿童 2000 IU/日；11 - 17 岁儿童和青少年每天 4000 IU）。

- 我们不建议使用维生素 D 代谢物及其类似物（骨化二醇，阿法骨化醇，骨化三醇和二氢速留醇）作为常规维生素 D 补充剂。服用这些化合物会增加高钙血症的风险，并不能维持和/或恢复维生素 D 的储备。
- 我们不建议对儿童和青少年进行常规的 25(OH)D 检测。我们建议在存在维生素 D 缺乏的多种危险因素的情况下测定血清 25(OH)D 水平。由于病理状态或服用影响维生素 D 代谢的药物而需要全年补充维生素 D 的受试者，应至少每年监测其维生素 D 状况（表 7）。

维生素 D 的骨骼作用

营养性佝偻病

- 生活在工业化国家的移民儿童患营养性佝偻病的风险增加，因为他们通常存在维生素 D 缺乏的一些危险因素，如长期母乳喂养而不补充维生素 D，深肤色，由于文化习惯（如使用面纱）而减少阳光照射，以及过量摄入高植酸食物而减少了肠道钙摄入量。
- 对于营养性佝偻病，我们建议对血清 25(OH)D、甲状旁腺激素、碱性磷酸酶、钙和磷水平进行评估，并对干骺端部位（手腕和脚踝）进行 X 线评估，以确定诊断。
- 营养性佝偻病的治疗是以服用维生素 D（<1 岁的患者每天服用 2000 IU，1 - 12 岁的患者每天服用 3000-6000 IU，>12 岁的患者每天服用 6000 IU，至少服用 3 个月）和钙（30-75mg/Kg/d 的元素钙，分 3 次服用，从高剂量开始，在 2-4 周内逐渐减少到推荐范围的低值）为基础的。
- 维生素 D 代谢物及其类似物（骨化二醇，阿法骨化醇，骨化三醇和二氢速留醇）不推荐用于营养性佝偻病的常规治疗。
- 婴儿最好每天补充维生素 D。对于日常治疗依从性较差的儿童和青少年，可考虑间断补充维生素 D（每周 50000 IU 连续 6-8 周，或每月 100000 IU 连续 3-4 个月）。
- 我们不建议单次大剂量维生素 D > 300000 IU 给药。
- 佝偻病治愈后，我们建议继续根据年龄补充维生素 D（生后第一年内在 1000 IU /日，1 - 18 岁为 600 - 1000 IU /日）。

骨骼健康

- 维生素 D 直接影响骨量的获得，促进钙磷代谢的调节，间接刺激肌肉组织的发育。

- 现有证据表明，补充维生素 D 对维生素 D 缺乏的儿童和青少年获得骨量有积极作用。
- 最近的研究表明，孕妇在怀孕期间的维生素 D 状况与胎儿和新生儿的骨量之间存在关联。但孕期维生素 D 状况与后代以后生活中骨量的关系还不确定。

维生素 D 的骨骼外作用

呼吸道感染

- 最近的研究表明维生素 D 缺乏与儿童呼吸道感染的严重程度或发生率有关。然而，由于目前的证据不足，我们不建议将补充维生素 D 作为呼吸道感染的一种治疗方法去逾越纠正明确的维生素 D 缺乏的目的。
- 没有确切的证据表明补充维生素 D 可以预防呼吸道感染（与喘息无关）或复发性呼吸道感染。然而，一些研究表明，血清 25(OH)D 高于预防营养佝偻病所需的水平，可能对免疫系统发挥调节作用是必要的。
- 我们不建议对患有呼吸道感染的儿童进行常规的 25(OH)D 检测。
- 一项随机对照试验提示补充维生素 D 可能有助于预防非复杂性急性中耳炎。考虑到这一有限的证据，在这些儿童开始补充之前，对血清 25(OH)D 水平的评估可能是合理的。

其他感染

- 血清 25(OH)D 水平降低见于患有不同类型传染病（结核病、艾滋病毒、病毒性肝炎、急性腹泻）的儿童。然而，现有的证据并不能支持维生素 D 缺乏症和感染之间的因果关系。
- 我们建议仅在结核病或艾滋病毒感染患者中评估维生素 D 状况，因为他们可能受益于维生素 D 的补充，特别是由于同时进行治疗会影响维生素 D 代谢。
- 我们不建议通过补充维生素 D 以图降低儿童非呼吸道感染的发生率或严重程度。然而，由于很少有研究表明补充维生素 D 可以改善活动性结核病或艾滋病毒感染患者的临床参数，还需要更严格和广泛的研究来评估维生素 D 补充剂在传染病中的作用，同时考虑到儿童照料、儿童的年龄和营养状况、潜在的合并感染和抗感染治疗的依从性。

哮喘

- 最近的荟萃分析没有发现脐带血或怀孕期间的 25(OH)D 水平与后代哮喘的发生有关联。

- 一些研究表明，纬度、维生素 D 缺乏的流行程度与儿童变应性哮喘患病率的增加之间存在一定的关系。

- 低血清 25(OH)D 水平与哮喘严重程度的增加，以及需要住院或医疗治疗的哮喘加重的风险增加有关。最近的荟萃分析表明，补充维生素 D(500-2000 国际单位/天)可能降低哮喘恶化的风险。

- 我们不建议对哮喘儿童进行常规 25(OH)D 检测。

特应性皮炎 (AD) 和过敏性疾病

- 在大多数但不是所有的研究中，低血清 25(OH)D 水平与儿童 AD 发病率和/或严重程度的增加有关。事实上，维生素 D 在 AD 中的致病作用还有待证实。

- 我们不建议对 AD 患儿进行常规的 25(OH)D 检测。血清 25(OH)D 评估可用于对常规治疗无反应、且存在多种维生素 D 缺乏危险因素的重 AD 患儿。

- 儿童人群补充维生素 D 可能对 AD 的一些方面产生积极影响的证据有限。

- 短期的维生素 D 补充试验可考虑用于对常规治疗无反应的重 AD 患者，特别是在冬末早春期间。在维生素 D 缺乏的情况下，我们建议适当的补充治疗来恢复维生素 D 的状况，随后按照年龄建议的剂量补充维生素 D。

- 补充维生素 D 预防包括食物过敏在内的过敏性疾病仍然是一个有吸引力的研究领域，但现有证据不允许作出任何建议。

1 型糖尿病

- 患有 T1DM 的儿童和青少年有维生素 D 缺乏的风险。

- T1DM 患者的维生素 D 推荐摄入量与健康儿童人群相同。

- T1DM 合并维生素 D 缺乏症患者的维生素 D 治疗建议与非 T1DM 儿童人群相同。

- 目前，没有证据表明维生素 D 的补充可以延缓 T1DM 的发展或改善其临床特点。然而，我们建议根据年龄维持维生素 D 的摄入，若发现维生素 D 缺乏及时补充治疗。

- 我们不建议对 T1DM 患儿进行常规的 25(OH)D 检测。

炎症性肠病 (IBD)

- 对于 IBDs（克罗恩病或溃疡性结肠炎）患者，我们建议在诊断时以及至少每年评估血清 25(OH)D 水平，最好是在冬末早春期间。
- 我们建议持续补充维生素 D 的剂量要高于推荐的年龄（至少 1000-1500 IU/天）。
- 我们建议每天服用维生素 D 治疗维生素 D 缺乏症，其剂量应高于健康儿童人群的推荐剂量（至少 2000-4000 IU/天），疗程至少为 6-8 周。
- 对于维生素 D 缺乏和日常治疗依从性差的 IBDs 患者，可考虑间歇性大剂量维生素 D 给药，累积剂量至少为 400000 IU。
- 在达到维生素 D 充足后，我们建议继续补充维生素 D，以高于年龄建议的剂量(至少 1000-1500 IU/天)。

乳糜泻（CD）

- 我们建议在患者诊断为乳糜泻时，以及在发现维生素 D 缺乏并在开始无麸质饮食的 6-12 月后评估血清 25(OH)D 水平。如果 25(OH)D 水平足够，或者维生素 D 状况已恢复正常并严格遵守无麸质饮食，我们不建议进一步进行 25(OH)D 评估。
- 新诊断为乳糜泻患者的维生素 D 缺乏的治疗建议与 IBDs 患者相同，因为这两种情况都与肠道吸收不良有关。
- 由于无麸质饮食可以恢复正常的肠道吸收，在治疗了维生素 D 缺乏症之后，我们建议根据其他健康儿童和青少年的方式和要求补充维生素 D。

肥胖和代谢综合症

- 流行病学研究表明，肥胖儿童和青少年存在维生素 D 缺乏的高风险。
- 肥胖是这种联系的原因而不是效应，因为脂肪组织中维生素 D 的沉积导致血清 25(OH)D 水平下降。
- 目前还不确定维生素 D 缺乏是否会恶化肥胖儿童和青少年的代谢状况。
- 鉴于研究结果不一致且研究数量较少，我们不建议使用维生素 D 来改善与肥胖相关的并发症。
- 我们建议，从秋季末到春季初（11 月至 4 月），肥胖儿童和青少年补充维生素 D 的剂量应高于推荐的年龄（1000-1500 IU/天），以确保充足的维生素 D 状况。夏季日照较少的

肥胖者应全年补充维生素 D。最后，应鼓励肥胖儿童和青少年进行适当的阳光照射和户外体育锻炼。

- 我们不建议对肥胖者进行 25(OH)D 水平的常规评估。如果一个肥胖者没有接受维生素 D 补充，并有一个久坐的室内生活方式而使得阳光照射较少，血清 25(OH)D 评估可考虑用于确定维生素 D 缺乏，然后开始适当的治疗。
- 在维生素 D 缺乏的肥胖者中，我们建议维生素 D 治疗的剂量高于其他健康儿童人群的推荐剂量（至少 2000-4000 IU/天），至少持续 6-8 周。

自闭症

- 自闭症经常有营养缺乏，特别是在挑食的患者中，但自闭症和维生素 D 缺乏的因果关系还不确定。
- 我们不建议常规评估自闭症儿童的 25(OH)D 水平。
- 鉴于现有证据有限且不一致，我们不建议使用维生素 D 治疗以图改善患者的表现。

抑郁症

- 目前缺少对维生素 D 缺乏与抑郁症之间关系的流行病学研究。
- 我们不建议对患有抑郁症的儿童进行 25(OH)D 水平的常规评估。
- 我们不建议服用维生素 D 以图改善情绪。

孕期和哺乳期

- 我们不建议对所有孕妇和哺乳期妇女常规筛查血清 25(OH)D 水平。我们建议考虑对有多种维生素 D 缺乏风险因素的妇女进行血清 25(OH)D 检测，特别是在没有补充维生素 D 的情况下，以及/或有可能影响妊娠进程的特殊情况下（表 9）。
- 我们建议所有孕妇和哺乳期妇女补充维生素 D，剂量为每天 600 IU。有维生素 D 缺乏危险因素的女性应接受更高的剂量（1000-2000 IU/天）。
- 我们建议在怀孕初期开始补充维生素 D，并在整个孕期和哺乳期继续补充。

附录。无症状性维生素 D 缺乏或不足的治疗

- 对于无症状维生素 D 缺乏[25(OH)D < 20 ng/ml]的儿童和青少年，我们建议给予 2000 IU/日或 50000 IU/周的维生素 D₂ 或 D₃ 共 6-8 周（青少年为 8 周），以获得充足的维生素 D 状态[25(OH)D ≥ 30 ng/ml]。
- 治疗结束后，应重新评估血清 25(OH)D 浓度。
- 在维生素 D 充足[25(OH)D ≥ 30ng /ml]时，我们建议按年龄推荐继续补充维生素 D。
- 在无症状维生素 D 缺乏者中，若药物（抗惊厥药、口服皮质类固醇、酮康唑等抗真菌药物、抗逆转录病毒药物）干扰了维生素 D 的代谢，我们建议维生素 D 治疗的剂量高于那些推荐给其他健康儿童人群的剂量（至少 2000-4000 IU/天），至少持续 6-8 周。
- 考虑到现有的证据，特别是缺乏意大利的研究，目前我们不推荐其他不同于每日或每周补充维生素 D 治疗无症状维生素 D 缺乏症的方式。
- 如果检测到无症状维生素 D 不足[25(OH)D 在 20 - 29 ng/ml 之间]，特别是在有维生素 D 缺乏风险的受试者中，我们建议根据年龄推荐的形式和要求开始补充维生素 D。

英文缩略词汇表

缩略语	英文全称	中文全称
1,25(OH) ₂ D	1,25-dihydroxyvitamin D	1,25-二羟基维生素 D ₃
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D	25 羟维生素 D
AAP	American Academy of Pediatrics	美国儿科学会
AD	Atopic dermatitis	特应性皮炎
BMC	Bone mineral content	骨矿物质含量
BMD	Bone mineral density	骨密度
CD	Celiac disease	乳糜泻
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry	双能 X 线吸收计量法
EFSA	European Food Safety Authority	欧洲食品安全局
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition	欧洲儿科胃肠病学、肝脏病学和营养学学会
FEV1	Forced expiratory volume in the 1st second	
HIV	Human immunodeficiency virus	人类免疫缺陷病毒
IBD	Inflammatory bowel disease	炎症性肠病
IL	Interleukin	白介素

LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液相色谱-串联质谱联用技术
PBM	Peak bone mass	骨峰值
pQCT	Peripheral quantitative computed tomography	外围定量计算机断层扫描
PTH	Parathormone	甲状旁腺素
RCT	Randomized controlled trial	随机对照试验
SACN	Scientific Advisory Committee on Nutrition	营养科学咨询委员会
T1DM	Type 1 diabetes mellitus	1 型糖尿病
VDR	Vitamin D receptor	维生素 D 受体
VLBW	Very low birth weight	极低出生体重

参考文献详见原文。

原文：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]. Italian Journal of Pediatrics, 2018, 44(1):51

全文译者：陈彬林，广西壮族自治区妇幼保健院营养科营养师，注册营养师，公共卫生执业医师，中山大学营养学硕士，以第一作者发表论文于 *Clinical and Experimental Allergy* 和《营养学报》。