doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.03.001

·论著·

重庆地区 0～3 岁健康儿童 25-羟基维生素 D 参考值研究

瞿玲玲[1],陈良文[1],钟元峰[1],张萱[1],钟晓妮[2],李红霞[3],刘川[4],周光琴[5],黄建[6],韩梅艳[7],程茜[1](1.重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014;2.重庆医科大学公共卫生学院,重庆 400016;3.重庆黔江区妇幼保健院,重庆 409000;4.重庆万州区妇幼保健院,重庆 404100;5.重庆渝北区妇幼保健院,重庆 401120;6.重庆云阳县妇幼保健院,重庆 404500;7.重庆江津区妇幼保健院,重庆 402260)

[摘要]**目的**:探讨重庆地区 0～3 岁健康儿童 25-羟基维生素 D[25(OH)D]的参考值。**方法**:选取代表重庆市不同经济水平不同地域的区/县所在地医院儿保科进行正常体检儿童,按照纳入标准和排除标准,共纳入 900 例儿童,抽取静脉血,分离血清,采用高效液相色谱-质谱法(LC-MS)检测血清 25(OH)D 浓度,同时对每个调查对象进行体格检查及问卷调查。**结果**:重庆市 0～3 岁儿童外周血 25(OH)D 参考值范围为(34.99±20.27)ng/mL。女童和男童 25(OH)D 水平比较差异无统计学意义($u=-1.327$,$P=0.185$);<1 岁组儿童 25(OH)D 水平高于 1～3 岁组($u=2.062$,$P=0.040$);冬春季 25(OH)D 水平低于夏秋季($u=-4.299$,$P=0.000$)。**结论**:重庆地区 0～3 岁儿童 25(OH)D 的参考值范围为(34.99±20.27)ng/mL;健康儿童不同年龄、不同季节的 25(OH)D 水平有一定差异;本研究得出的参考值范围与全球专家共识及美国医学会的推荐值基本一致,可为婴幼儿期维生素 D 的补充及维生素 D 缺乏相关疾病的诊断提供参考。

[关键词]25-羟基维生素 D;儿童;参考值
[中图分类号]R723.2 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2020)03-0001-04

Reference Values of Serum 25-Hydroxy Vitamin D in Healthy Children Aged from 0 to 3 Years in Chongqing

Qu Lingling[1], Chen Liangwen[1], Zhong Yuanfeng[1], Zhang Xuan[1], Zhong Xiaoni[2], Li Hongxia[3], Liu Chuan[4], Zhou Guangqin[5], Huang Jian[6], Han Meiyan[7], Cheng Qian[1](1. *Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*; 2. *School of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing* 400016, *China*; 3. *Chongqing Qianjiang District Maternal and Child Health Hospital, Chongqing* 409000, *China*; 4. *Chongqing Wanzhou District Maternal and Child Health Hospital, Chongqing* 404100, *China*; 5. *Chongqing Yubei District Maternal and Child Health Hospital, Chongqing* 401120, *China*; 6. *Chongqing Yunyang County Maternal and Child Health Hospital, Chongqing* 404500, *China*; 7. *Chongqing Jiangjin District Maternal and Child Health Hospital, Chongqing* 402260, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To probe into the reference values of 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D) in healthy children aged from 0 to 3 years in Chongqing. **Methods**: According to inclusion and exclusion criteria, a total of 900 healthy children aged from 0 to 3 years with physical examination in child health care department of different hospital from districts/counties in different regions representing different economic levels of Chongqing were extracted. Venous blood was extracted, serum was separated, and serum 25(OH)D concentration was detected by high performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS). Physical examination and questionnaire survey were conducted for each respondent at the same time. **Results**: The reference values of serum 25(OH)D in children aged from 0 to 3 years in Chongqing was (34.99±20.27) ng/mL. There was no significant difference in the levels of 25(OH)D between girls and boys ($u=-1.327$, $P=0.185$). The levels of 25(OH)D in the <1 year group were higher than those in the 1 to 3 year group ($u=2.062$, $P=0.040$). The levels of 25(OH)D in winter and spring were lower than those in summer and autumn ($u=-4.299$, $P=0.000$). **Conclusion**: The reference values of serum 25(OH)D in children aged from 0 to 3 years in Chongqing was (34.99±20.27) ng/mL. The levels of 25(OH)D in healthy infants varied by age and season. The range of reference values obtained in this study is basically consistent with the global expert consensus and the recommended value of the Institute of Medicine (IOM) in the United States, which provides objective evidence for vitamin D supplementation and diagnosis of vitamin D deficiency-related diseases in infants.

[**Keywords**]25-hydroxy vitamin D; children; reference values

维生素 D(Vitamin D, Vit D)是维持钙磷代谢和骨骼健康所必需的重要营养素,越来越多的研究[1-4]发现,除了维持骨骼健康外,维生素 D 还参与机体许多系统正常生理活动,如免疫、心血管、内分泌、皮肤、神经系统等。

基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会重点项目,编号 2015ZDXM014。
作者简介:瞿玲玲(1990.07-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童生长及发育研究,E-mail:969386278@qq.com。
通讯作者:程茜(1962.07-),女,硕士,主任医师,教授,主要从事儿童生长、营养及发育研究,E-mail:chqq5@126.com。

近年来维生素D缺乏率有所上升,维生素D缺乏仍是影响儿童健康的全球性问题[5-6]。

不同国家和地区对维生素D充足、不足和缺乏界定所采用的25-羟基维生素D[25(OH)D]参考值不同,即使同一国家不同权威机构采用的界值也存在差异。这种差异使学术争议不断,也导致临床医师在诊断、治疗和预防用药上存在困惑。近10年来,全国各地发表了一些儿童血清25(OH)D流行病学调查数据,大部分均以美国医学会标准作为衡量缺乏与不足的依据。但体内维生素D水平受遗传(种族、肤色、性别、遗传多态性)和环境(光照、纬度、饮食)等多因素的影响,我国人口众多,地域海拔高度相差大,国外的标准是否适用于中国儿童值得探讨。目前中国尚缺乏反映中国儿童,尤其是婴幼儿维生素D营养状况的大规模多中心调查,也没有中国儿童维生素D的参考值。

重庆市从经济发展、人口数量、儿童健康状况、海拔高度等在国内都具有一定的代表性。本研究欲调查重庆地区正常健康儿童维生素D营养状况,建立参考值范围,为建立中国儿童参考值标准提供数据。

1　资料和方法

1.1　研究对象

选取代表重庆市不同经济文化水平的渝东北区、渝西片区及主城区5所妇幼保健院,2015年10月至2018年8月在儿保科进行体检的0~3岁健康婴幼儿,符合以下纳入标准和排除标准。纳入标准:体格生长年龄的体质量、身长、头围、BMI均在P_3~P_{97}范围内,近1个月无疾病。排除标准:患内分泌代谢性疾病、有骨骼畸形、严重消化道疾病、肝肾疾病者;正使用抗惊厥及抗癫痫药、激素、抗结核药等。所有研究对象均由监护人签署知情同意书,并通过重庆医科大学附属儿童医院伦理委员会批准。

1.2　研究方法

1.2.1　体格测量　由经过专业培训的儿童保健科护师按照标准体格测量方法测定纳入儿童的体质量、身长、头围。根据2006年WHO儿童体格生长标准进行体格生长的评估。

1.2.2　问卷调查　由经过统一培训的人员对儿童监护人进行问卷调查,调查内容包括人口学特征、喂养方式、临床表现、儿童是否补充维生素D与钙剂、维生素D补充的剂量及频率、母孕期是否补充维生素D与钙剂、是否规律户外活动及户外活动的时间、户外活动皮肤暴露情况、家庭经济状况。

1.2.3　血清25(OH)D水平测定　抽取儿童静脉血2.5 mL,留取血清,-20 ℃保存,定期送重庆金域医学检验有限公司,采用高效液相色谱-质谱法(LC-MS)检测血清25(OH)D浓度。

1.3　统计学方法

应用SPSS22.0统计学软件,用单样本*K-S*检验对资料进行正态性检验,正态分布资料以$\bar{x}\pm s$表示,取$\bar{x}\pm 1.96s$来确定总体均数95%的参考值范围,两组间比较采用大样本均数比较的u检验,$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般资料

根据《医学统计学》关于离群值的界定,设定超出$\bar{x}\pm 4s$范围的值为离群值,予以剔除,剔除离群值2例,最终纳入研究的儿童共900例。其中云阳县118例,江津区130例,渝北区157例,黔江区305例,万州区190例;男童505例,女童395例;<1岁404例,1~3岁496例;冬春季494例,夏秋季406例;血清维生素D最低值2.60 ng/mL,最高值77.00 ng/mL。

2.2　不同性别25(OH)D检测结果

女童25(OH)D水平为(34.58±10.57)ng/mL,男童25(OH)D水平为(35.51±10.03)ng/mL,两组比较差异无统计学意义($u=-1.327$,$P=0.185$)。

2.3　不同年龄25(OH)D检测结果

<1岁组儿童25(OH)D水平为(35.77±11.73)ng/mL,高于1~3岁组的(34.35±9.01)ng/mL,差异有统计学意义($u=2.062$,$P=0.040$)。

2.4　不同季节25(OH)D的比较

0~3岁儿童冬春季(12月至次年5月)25(OH)D水平为(33.66±10.60)ng/mL,低于夏秋季(6-11月)的(36.61±9.79)ng/mL,差异有统计学意义($u=-4.299$,$P=0.000$)。

2.5　0~3岁儿童25(OH)D参考值的制定

900例0~3岁儿童25(OH)D平均值为34.99 ng/mL,标准差为10.34 ng/mL,采用正态法确定医学参考值,置信区间取双侧95%,根据公式参考值范围为$\bar{x}\pm 1.96s$,即0~3岁儿童25(OH)D参考值为(34.99±20.27)ng/mL。

2.6　参考值范围的验证

2014年《营养性佝偻病防治全球共识》[7]及2013年美国医学会均定义维生素D水平>20 ng/mL为充足,12~20 ng/mL为不足,<12 ng/mL为缺乏。参照此标准,本研究维生素D缺乏及不足儿童共59例(6.6%)。

2011年美国内分泌学会的定义为:维生素D水平>30 ng/mL为充足,21~29 ng/mL为不足,<20 ng/mL为缺乏[8]。参照此标准,本研究维生素D缺乏及不足儿童275例(30.6%)。

根据本研究所得出的婴幼儿25(OH)D的参考值,维生素D缺乏及不足的儿童29例(3.2%)。回顾重庆医科大学附属儿童医院儿保科2014-2018年电子病历数据库中维生素D缺乏性佝偻病的诊断情况发现,2014-2018维生素D缺乏性佝偻病诊断人数及检出率分别为28例(0.07%)、21例(0.04%)、16例(0.03%)、11例(0.02%)、15例(0.02%)。

3 讨论

维生素 D 属于脂溶性维生素,主要由人体皮肤光照合成和外源性摄取。维生素 D 水平可能受种族、肤色、日晒、纬度等诸多因素的影响。一项包含 44 个国家、195 项研究、涉及 168 000 例参与者的系统综述显示,血清 25(OH)D 受年龄、性别的影响差异不显著,但不同国家、不同地区血清 25(OH)D 水平差异显著[5],因此国际上关于儿童维生素 D 缺乏的标准是否适合中国儿童,是否需要制定中国儿童的参考值非常有必要研究。

查阅国内相关文献发现,国内也有学者进行了儿童维生素 D 水平的流行病学调查[9-12]。本研究有严格的纳入标准和排除标准,根据经济状况分层抽样,样本量较大,设计严谨,结果具有较高的可信度。

国内研究结果显示,性别、年龄、季节等因素对维生素 D 水平的影响差异有统计学意义[9-12]。关于维生素 D 的性别差异及季节差异,本研究结果与国内相关报道一致。本研究结果显示,男女童 25(OH)D 水平比较差异无统计学意义;夏秋季维生素 D 水平明显高于冬春季,差异有统计学意义,也充分显示了日照在维生素 D 合成中的重要作用。虽然本研究结果显示不同季节维生素 D 水平差异有统计学意义,但二者均值差为 2.95 ng/mL,这种微小差异对临床影响不大,故可认为临床上不同季节维生素 D 参考值没有必要设立不同标准。国内以往关于不同年龄儿童维生素 D 水平的报道显示,25(OH)D 水平与年龄相关。考虑到儿童处于生长发育阶段,儿童的生化指标与年龄相关,不同年龄有不同的参考值,本研究和国内其他研究一样,将不同年龄段的儿童维生素 D 水平做了比较,本研究结果虽显示不同年龄组 25(OH)D 水平有差异,但二者均值差为 1.42 ng/mL,故推荐 0 ~ 3 岁儿童维生素 D 参考值使用统一标准。

参照不同界值标准,重庆地区 0 ~ 3 岁婴幼儿 25(OH)D 的缺乏及不足率不同,可看出不同的参考界值对临床应用影响重大。本研究得出的参考值范围与全球专家共识及美国医学会的推荐值基本一致,美国医学会指出在仅考虑骨代谢相关疾病时,血清 25(OH)D 水平高于 20 ng/mL 可满足 97.5% 的人群对维生素 D 的需求[13],根据此标准重庆地区 0 ~ 3 岁儿童维生素 D 缺乏率为 6.6%,但本研究入组的所有研究对象均没有佝偻病表现,说明本研究所制定的参考值范围对于衡量骨代谢相关性佝偻病是适宜的。

从世界范围看,维生素 D 缺乏性佝偻病在中东、亚洲和非洲国家相对常见,但常规补充维生素 D 400 IU/d 的婴幼儿都没有出现放射学异常的佝偻病[14-15]。国外相关流行病学调查研究显示,维生素 D 缺乏性佝偻病的患病率是非常低的。中东地区如土耳其 2008 年调查研究显示,0 ~ 3 岁婴幼儿维生素 D 缺乏性佝偻病的患病率为 0.1%[16]。亚洲国家如日本北海道(日本维生素 D 缺乏率最高的地区)2009 年调查研究显示,0 ~ 4 岁儿童维生素 D 缺乏性佝偻病的患病率为 9/100 000[17]。非洲国家如冈比亚,2015 年一项大规模的人口调查研究显示,5 岁以下儿童佝偻病的患病率为 0.05%[18]。欧美国家佝偻病患病率则更低[19-20]。自从我国提出对维生素 D 缺乏性佝偻病、小儿肺炎、小儿腹泻和贫血“四病”防治,我国婴幼儿佝偻病患病率呈下降趋势。1977-1983 年我国 3 岁以下小儿佝偻病全国平均患病率 40.3%[21],1990-1996 年降至 26.7%,2005-2012 年全国 27 省市的流行病学调查数据显示,婴幼儿佝偻病的平均患病率为 20.3%[22],上述为根据临床表现或者结合血生化指标诊断的佝偻病数据,结合影像学证据确诊的病例较临床诊断病例明显降低。2007 年 Strand M A 等[23]调查显示,山西农村 1 ~ 2 岁幼儿佝偻病患病率仅 3.7%,查阅文献尚未见中国近 10 年的结合影像学证据确诊的维生素 D 缺乏性佝偻病的调查数据。随着经济的发展和人们保健意识的提高,预防性补充维生素 D 的人群越来越多,尤其是婴幼儿。本研究结果显示,重庆市 0 ~ 3 岁婴幼儿外源性维生素 D 补充率为 78.16%,没有发现临床佝偻病病例。由于重庆医科大学附属儿童医院的区域优势和影响力,维生素 D 佝偻病的检出情况一定程度上可以反映重庆市儿童维生素 D 缺乏性佝偻病的发病情况,通过回顾近 5 年我院儿保科维生素 D 缺乏性佝偻病的检出数据,与本研究所得出的重庆地区 0 ~ 3 岁儿童维生素 D 缺乏率低是一致的,说明本研究制定的参考值范围是可信的。分析本研究重庆市 0 ~ 3 岁儿童维生素 D 缺乏率低的原因考虑与外源性维生素 D 补充密切相关,也间接反映重庆地区儿童保健措施的成效。据此建议重庆地区 0 ~ 3 岁儿童 25(OH)D 参考值(34.99 ± 20.27)ng/mL,并可以根据此参考值指导临床诊断和科学补充外源性维生素 D。

由于维生素 D 缺乏相关疾病发病率明显降低,本研究在制定参考值时无法找到维生素 D 缺乏性佝偻病等相关疾病的对照研究,并且仅以骨代谢异常作为衡量的唯一标准,所制定的参考值范围可能存在一定不足。是否需要制定中国儿童的正常参考值,还需要开展大规模、多中心的研究支持。

参考文献:

[1] NOOR M N, MARYAM N M, ALIREZA T, et al. 25-hydroxy Vitamin D serum levels in Congenital Heart Disease (CHD) children compared to controls [J]. Int J Pediatr, 2018, 6(7): 8129-8138.

[2] URIU-ADAMS J Y, OBICAN S G, KEEN C L. Vitamin D and maternal and child health: overview and implications for dietary requirements [J]. Birth Defects Res C Embryo Today, 2013, 99(1): 24-44.

[3] PALLAVI A, VISHAL K, SRINIVASA R, et al. Assessment of vitamin D status in type 1 diabetes mellitus in pediatric age group [J]. Int J Cli Bio Res, 2016, 3(3): 320-324.

[4] 郭锡熔. 维生素 D 缺乏与儿童肥胖[J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26(12): 1280-1283.

[5] HILGER J, FRIEDEL A, HERR R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide [J]. Br J Nutr, 2014,

111(1): 23-45.
[6] PALACIOS C, GONZALEZ L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014, 144: 138-145. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003.
[7] CRAIG F M, NICK S, MAIREAD K, et al. Global Consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(2): 394-415.
[8] HOLICK M F, BINKLEY N C, BISCHOFF-FERRARI H A, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): 1911-1930.
[9] 苗忠, 张静, 刘源, 等. 徐州市区冬季242例儿童25羟基维生素D血清浓度检测结果分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(4): 412-414.
[10] 朱庆龄, 陈俊伟, 林卫华, 等. 泉州地区0~12岁儿童25羟维生素D水平分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(11): 842-845.
[11] 莫丽亚, 蒋玉莲, 赖原, 等. 湖南地区幼儿25羟-维生素D_3正常参考值调查[J]. 实用预防医学, 2009, 16(6): 1861-1862.
[12] 林岚, 谭美珍, 肖玉联, 等. 广州地区13 502例儿童25-羟基维生素D水平及其与季节关系[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(1): 140-143.
[13] MANSON J E, BRANNON P M, ROSEN C J, et al. Vitamin D deficiency--is there really a pandemic? [J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1817-1820.
[14] WARD L M, GABOURY I, LADHANI M, et al. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada [J]. CMAJ, 2007, 177(2): 161-166.
[15] GALLO S, COMEAU K, VANSTONE C, et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants [J]. JAMA, 2013, 309(17): 1785-1792.
[16] OZKAN B, DONERAY H, KARACAN M, et al. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey [J]. Eur J Pediatr, 2009, 168(1): 95-100.
[17] MATSUO K, MUKAI T, SUZUKI S, et al. Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency rickets in Hokkaido, Japan [J]. Pediatr Int, 2009, 51(4): 559-562.
[18] JONES H L, JAMMEH L, OWENS S, et al. Prevalence of rickets-like bone deformities in rural Gambian children [J]. Bone, 2015, 77: 1-5. doi: 10.1016/j.bone.2015.04.011.
[19] BECK-NIELSEN S S, BROCK-JACOBSEN B, GRAM J, et al. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark [J]. Eur J Endocrinol, 2009, 160(3): 491-497.
[20] SINGLETON R, LESCHER R, GESSNER B D, et al. Rickets and vitamin D deficiency in Alaska native children [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 28(7-8): 815-823.
[21] 颖超, 马贤才, 关庆润. 我国小儿佝偻病普查概况[J]. 哈尔滨医科大学学报, 1986, 3(1): 73-74.
[22] 曹艳梅, 刘华清, 冯亚红, 等. 2005-2012年我国27省市3岁以内儿童佝偻病流行病学特征分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2012, 11(20): 1008-1010.
[23] STRAND M A, PERRY J, JIN M, et al. Diagnosis of rickets and reassessment of prevalence among rural children in northern China [J]. Pediatr Int, 2007, 49(2): 202-209.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2019-10-15　修回日期:2019-11-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.03.002

·论著·

环磷酰胺联合糖皮质激素治疗儿童紫癜性肾炎有效性及安全性的Meta分析

卢艳,邓芳,张罗丹 (安徽医科大学第一附属医院,安徽合肥　230002)

[摘要]**目的:**评价环磷酰胺联合糖皮质激素治疗儿童紫癜性肾炎的疗效及安全性。**方法:**电子计算机检索PubMed、EMBase、the Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库、万方数据库和维普中文科技期刊数据库中有关环磷酰胺治疗儿童紫癜性肾炎的随机对照试验(RCT)研究,检索时限为建库至2018年10月。由两名研究者按纳入标准与排除标准独立筛选文献,提取资料并按照Cochrane系统评价方法进行文献质量评价,采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果:**共纳入15篇RCT文献,包括683例紫癜性肾炎患儿。Meta分析结果显示,环磷酰胺联合糖皮质激素组与单用激素组比较,在总体缓解率、24 h尿蛋白水平、血清白蛋白水平、血肌酐水平方面具有优势(P均<0.05),且能减少激素不良反应(P<0.01),但可增加胃肠道反应、白细胞减少的风险(P均<0.05)。两组患儿在呼吸道感染、血压升高及肝功能异常发生率等方面比较差异无统计学意义(P均>0.05)。**结论:**基于现有证据,环磷酰胺联合糖皮质激素治疗儿童紫癜性肾炎安全有效。

[关键词]环磷酰胺;紫癜性肾炎;儿童;Meta分析
[中图分类号]R729　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2020)03-0004-05

基金项目:安徽省2017年公益性技术应用研究联动计划项目,编号1704f0804027;安徽省教育厅2017年度高校优秀拔尖人才培育项目,编号gxbjZD07。
作者简介:卢艳(1994.03-),女,硕士,主要从事儿童肾脏及风湿免疫性疾病研究,E-mail: luyan101022@yahoo.com。
通讯作者:邓芳(1973.10-),女,博士,主任医师,主要从事儿童肾脏及风湿免疫性疾病研究,E-mail: dengfang1997@126.com。