

矮身材儿童维生素D与骨骼发育的相关研究

王晨阳*, 刘世平#, 冯孝强

延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年1月14日; 录用日期: 2022年2月8日; 发布日期: 2022年2月17日

摘要

有研究表明矮身材儿童绝大部分存在维生素D的缺乏和不足, 而维生素D是儿童生长发育过程中必不可少的一种营养元素, 其中间代谢产物25-羟维生素D [25-(OH)D]可调节钙、磷代谢, 是影响骨骼发育与骨矿物质沉积的重要因素, 若维生素D不足, 则可以导致钙磷代谢紊乱, 从而影响骨的正常发育。鉴于此, 本研究对国内外有关矮小症儿童的血清25-羟维生素D及骨骼发育的研究进行简要综述。

关键词

矮小症, 维生素D, 骨骼发育

Correlation between Vitamin D and Bone Development in Short Stature Children

Chenyang Wang*, Shiping Liu#, Xiaoqiang Feng

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jan. 14th, 2022; accepted: Feb. 8th, 2022; published: Feb. 17th, 2022

Abstract

Studies have shown that the vast majority of short stature children have vitamin D deficiency and insufficiency, and vitamin D is essential for children's growth and development of nutritional elements, intermediate metabolite 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] can regulate calcium and phos-

*第一作者。

#通讯作者。

phorus metabolism, which is an important factor affecting bone development and bone mineral deposition. If vitamin D is insufficient, it can cause calcium and phosphorus metabolism disorders, thereby affecting the normal development of bone. In view of this, this study briefly reviewed the research on serum 25-hydroxyvitamin D and skeletal development in children with short stature at home and abroad.

Keywords

Short Stature, Vitamin D, Bone Development

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

矮身材也称矮小症,是指小儿生长发育期间,在相似环境下同性别、同年龄、同种族的个体身高均值低于正常人生长曲线第3百分位数以下,或低于2SD,或每年生长速度 $<5\text{ cm}$ 的异常体型[1]。矮小症的病因有很多,包括先天和后天因素,涉及遗传、内分泌、环境、营养、心理、代谢、临床综合征等多方面,其后天的影响因素主要包括营养结构、居住环境、运动、睡眠状况等这些因素,其中维生素D是其重要的影响因素,与许多疾病有关,具有促进成细胞分化、增值和生长,影响骨骼钙化的作用。因此,对血清维生素D缺乏的矮小症患者进行早期干预,可以使矮小患儿的治疗达到最佳效果。同时,骨骼发育是决定儿童身高的一项重要因素,在矮小症的诊断过程中,骨骼发育的程度与水平是确诊矮小症的关键环节,评判骨骼发育的两种常用指标为骨龄及骨密度,而骨的钙化又与维生素D的含量相关。

2. 维生素D的形成与代谢

1930年Göttingen大学的A. Windaus教授首先确定了维生素D的化学结构,1932年他经过紫外线照射麦角固醇得到了维生素D₂的化学特性,直到1936年维生素D₃的化学特性才被确定。维生素D又叫“阳光维生素”,这也体现了它与其他维生素的不同,即可以通过人体皮下固醇类物质(7-脱氢胆固醇)经过紫外线照射形成。维生素D是环戊烷多氢菲类化合物,属于脂溶性维生素,主要来源于食物以及皮肤的光照作用,而食物来源较少,也就脂肪含量较高的海鱼、动物肝、蛋黄、奶油中含有少量的维生素D,且无活性,需要转化为有活性的维生素D[2]才能被人体吸收。植物或酵母中含有麦角固醇经紫外线照射形成维生素D₂(麦角骨化醇)和人体或动物皮肤中的7-脱氢胆固醇经日光照射形成维生素D₃(胆骨化醇),此二者本身均无活性,必须在体内经过一定的活化过程才能转变成具有活性的维生素D。维生素D₃进入人体后,在肝细胞线粒体中维生素D-25-羟化酶的作用下产生25-羟基维生素D₃。后者是肝脏中维生素D₃的储存形式,是血液循环中维生素D₃的主要形式,然后再经过肾近侧小管上皮细胞线粒体中25-羟维生素D-1 α -羟化酶的催化下形成1,25-二羟维生素D₃[3],它是维生素D的活化形式。在维生素D的代谢过程中,因25(OH)D较好的稳定性以及半衰期最长(19~21天),较1,25(OH)D的半衰期时间更长,可特异性地反映人体几周到几个月内维生素D的储存情况,是代谢过程中存在于血液中的重要产物,能够作为维生素D营养状况评价的金指标[4]。

3. 我国儿童维生素 D 营养状况

维生素 D 严重缺乏已不多见,但维生素 D 的缺乏和不足却涉及各个年龄阶段,儿童是维生素 D 缺乏的潜在高危人群[5],是需要全球共同关注的公共卫生问题。维生素 D 缺乏可使儿童易患佝偻病,引起生长迟缓和骨骼变形,并可能增加成年后骨质疏松及老年后髌部骨折的危险性[6]。维生素 D 的营养状况的判定通常采用血清 25(OH)D 浓度,维生素 D 营养状况的分类标准为[7]:血清 25-(OH)D 水平 $<20\text{ ng/ml}$ (150 nmol/L)为缺乏,血清 25-(OH)D 水平为 $20\sim 30\text{ ng/ml}$ ($50\sim 75\text{ nmol/L}$)为维生素 D 不足,血清 25-(OH)D 水平 $\geq 30\text{ ng/ml}$ (75 nmol/L)为维生素 D 充足。

2010~2013 年中国居民营养与健康状况监测结果显示[8],我国 3~5 岁儿童维生素 D 缺乏率为 8.9%,其中城市为 12.5%,农村为 5.3%;大城市、中小城市、普通农村、贫困农村儿童维生素 D 缺乏率分别为 14.0%、11.1%、3.0%、10.3%;男童和女童的维生素 D 的缺乏率分别为 6.8%和 11.1%。2018 年诸暨市 783 名学龄前儿童维生素 D 缺乏率、不足率春季入园儿童分别为 41.5%、57.7%,秋季入园儿童分别为 15.6%、83.9% [9]。潘永圣等[10]报道昆明地区 2016~2019 年 600 例 0~14 岁 25-羟维生素 D 水平,其中 0~1 岁,1~3 岁,3~6 岁,6~14 岁缺乏率分别为 5.88%、5.86%、19.53%、46.81%。2015~2017 年陕西农村中小學生维生素 D 的缺乏率高达 46.34%,且陕南 > 关中 > 陕北[11],这与陕西省地理位置、饮食习惯、膳食结构有关:陕南地处盆地,日照时间短,饮食结构偏素食,陕北处于黄土高原,日照时间长,畜牧业发达,喜食牛羊肉。

由以上调查可发现:1) 我国各地区儿童普遍存在维生素 D 不足与缺乏,且维生素 D 含量与地理位置、饮食习惯、膳食结构等有关;2) 经济发达地区维生素 D 不足及缺乏率低于经济欠发达地区,城市低于农村;3) 男童维生素 D 水平普遍高于女童,提示女性较男性更容易发生维生素 D 缺乏和不足,这可能与男孩生性活泼,户外运动时间长有关,女生随着年龄增长,有减肥、变美心理,饮食不均衡、日照时间短与女生维生素 D 含量低有关;4) 随着年龄增长维生素 D 缺乏率有逐渐增高趋势,其中 0~3 岁儿童维生素 D 水平较好,这与我国提倡出生 2 周~2 岁儿童应常规补充维生素 D 有关,而两岁以后维生素 D 水平逐年降低与儿童逐渐进入幼儿园,其活动时间减少、营养比例失衡、生理需求增高等有很大关系;5) 维生素 D 缺乏与不足具有季节性,秋季维生素 D 缺乏率最低,与秋季气候适宜,光照时间长有关;基于以上原因,我们应该从以下几方面进行预防:1) 加强户外活动:尽早带婴幼儿到户外活动,以阳光适当、裸露适当皮肤、无其他阻挡为宜,晒太阳是补充维生素 D 最经济实惠的方法;2) 增加富含维生素 D 的膳食:如乳类、海产品、豆制品等;3) 适当摄入维生素 D 制剂:不局限于 2 岁以内补充维生素 D 的传统思维模式,年长儿童也应动态监测机体维生素 D 水平,尽早、及时、适量的补充维生素 D。

4. 维生素 D 与矮小症

维生素 D 是人们与佝偻病抗争的产物,可促进小肠粘膜对钙、磷的吸收以及钙盐在骨骼中的沉积,有助于骨骼的正常矿化,并参与骨骼钙磷代谢平衡的调节。当维生素 D 摄入或合成不足时,会引起 25-(OH)D 缺乏,必然会影响机体对钙、磷吸收的能力,造成血清钙磷比例失调,造成儿童长骨的骨形成与吸收,从而影响儿童升高和体重的增长,导致矮小症。王慧燕[12]等对疑似生长激素缺乏性矮小症(GHD)儿童进行血清维生素 D 水平测定,发现这些患儿维生素 D 缺乏和不足的发生率高达 83.4%。王爱萍教授等报道显示:1) 男性矮小症儿童在维生素 D 缺乏和不足的比例都低于女性矮小症儿童[13],这与正常男女儿童维生素 D 缺乏结果相一致;2017~2018 年台州市立医院收集的矮身材儿童 101 例中,生长激素完全缺乏组(CGHD)、生长激素部分缺乏组(PGHD)、特发性矮小症组(ISS)的维生素 D 缺乏和不足的发病率均高于正常组,其中 CGHD 组最明显,缺乏和不足率高达 73.08%,PGHD 组次之[14]。另外有研究表明,维生素 D 缺乏儿童补充维生素 D 后,其骨龄及生长速率均高于不补充维生素 D 的儿童[15]。

根据以上研究我们可以发现：矮身材儿童多大部分都存在维生素 D 的缺乏和不足，其中生长激素完全缺乏组 > 生长激素部分缺乏组 > 特发性矮小组，这可能与生长激素缺乏有关。其可能的原因有：1) 生长激素(GH)可诱导肝脏中胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)的合成，后者可直接或间接引起肝脏线粒体中细胞色素 P450 酶活性的增强，导致维生素 D 强化作用增强[16]；2) GH 可增强肾脏 1α -羟化酶的活性，直接促进维生素 D 在肝脏的代谢[17]；3) GH 是一种抗胰岛素激素，可促进脂肪分解及脂质氧化[18]，生长激素缺乏会使患儿脂肪分解过程存在障碍，导致体脂堆积过多，从而使 25-羟维生素 D 沉积于脂肪组织，而血清中维生素 D 含量降低，综上所述，GH 缺乏可导致维生素 D 的缺乏。

5. 维生素 D 与骨骼发育

人体骨骼的形成和重塑需要多种细胞的协作，其中最重要的过程为成骨细胞形成新骨和破骨细胞吸收旧骨，此过程即骨的重建；儿童时期是机体骨骼发育与骨矿物质质量储备的重要时期，青春期前骨形成的速度明显大于骨吸收，使得骨量不断增加[19]。

维生素 D 是在骨骼发育及骨矿物质储备上起重要作用的营养物质[20]，其代谢产物 25-羟维生素 D 对骨组织的代谢具有两种不同的作用：1) 通过刺激成骨细胞合成骨桥蛋白和骨钙素从而促进新骨的形成， $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 与维生素 D 受体结合后，促进肠粘膜对钙、磷酸盐的吸收，增强肾脏中近曲小管重吸收钙、磷；亦可作为骨基质蛋白基因转录的调节因子来调控 I 型胶原和骨钙素等的合成，通过促进骨基质的合成参与骨的形成、矿化；2) 能刺激破骨细胞，促进骨的吸收，这是通过负反馈作用来抑制甲状旁腺激素(PTH)分泌，从而刺激破骨细胞的生成(由破骨细胞前体分化)使破骨细胞数量增加，增强旧骨吸收，动员骨中钙、磷的释放，使血液内磷酸钙离子浓度上升，使骨质正常矿化[21]。我国有研究[22]证实仅有经 $25(\text{OH})\text{VD}_3$ 处理后的成骨细胞的胞外基质有明显增加的钙沉积，间接证明了其能提高成骨细胞的生物矿化水平，本研究进一步表明 $25(\text{OH})\text{VD}_3$ 和 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{VD}_3$ 可以以剂量依赖的方式促使早期成骨标志物如碱性磷酸酶的表达—— 200 nmol/L VD_3 能显著促进成骨细胞增殖， $100\sim 200 \text{ nmol/L}$ 的 $25(\text{OH})\text{VD}_3$ 是诱导成骨的最佳浓度。由此可见，只有血清中 25-羟维生素 D 的浓度达到一定浓度才有助于骨的生长。

在维生素 D 缺乏的情况下，饮食中的钙只能被吸收 10%~15%，由于血清中的钙缺乏，导致钙磷比例失调，使得正常的骺软骨生长和钙化受到障碍，导致生长发育迟缓及骨骼畸形。因此在维生素 D 缺乏的情况下，只补充钙剂对生长发育起到的作用微乎其微，更可能因钙的沉积导致骨骼畸形如：骨端突出、肋骨串珠等[23]。

总之，维生素 D 缺乏是需要全社会共同关注的公共健康问题，其中矮小症儿童血清维生素 D 含量更需要引起我们重视，尤其是 GHD 的儿童。对于维生素 D 缺乏的矮身材儿童，除了生长激素治疗以外，联合维生素 D 的治疗有可能提高单药治疗的疗效。而我们目前最首要的任务是需提高人们意识，重视维生素 D 缺乏的预防，定期监测血清维生素 D 含量，早期发现维生素 D 缺乏，积极补充维生素 D 制剂，为儿童生长发育保驾护航。

参考文献

- [1] 沈永年, 王慕逖. 矮身材儿童诊治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(6): 428-430.
- [2] Holick, M.F. (2006) The Role of Vitamin D for Bone Health and Fracture Prevention. *Current Osteoporosis Reports*, 4, 96-102. <https://doi.org/10.1007/s11914-996-0028-z>
- [3] Bikle, D. (2009) Nonclassic Action of Vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94, 26-34. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1454>
- [4] Wagner, C.L. and Greer, F.R. (2008) Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics*, 122, 1142-1152. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1862>
- [5] Holick, M.F. (2017) The Vitamin D Deficiency and EMIC: Approaches for Diagnosis, Treatment and Prevention. *Re-*

- views in Endocrine and Metabolic Disorders*, **18**, 153-165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
- [6] 孟桓申, 王雪峰. 儿童矮小症病因的现代文献分析[J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 12(6): 494-495.
- [7] Saintonge, S., Bang, H. and Gerber, L.M. (2009) Implications of a New Definition of Vitamin D Deficiency in a Multi-racial Us Adolescent Population: The National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics*, **123**, 797-803. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1195>
- [8] 杨振宇. 中国居民营养与健康状况检测报告(2010-2013)之九——0-5岁儿童营养与健康状况[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [9] 赵斌儿, 周莉, 余红. 诸暨市 2018 年学龄前儿童维生素 D 检测结果分析[J]. 中国乡村医药, 2021, 28(4): 43-44.
- [10] 潘永圣, 蒲丹, 汪佳婕, 许小靓, 徐宏忍, 尹利民. 昆明地区儿童血清 25 羟基维生素 D 水平检测及维生素 D 营养状态分析[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 116-119.
- [11] 赵静琚, 赵璐, 高悦, 薛波, 陈萍, 唐丽, 王辛, 王甜. 2015-2017 年陕西省农村中小學生维生素 D 营养状况分析[J]. 实用预防医学, 2020, 27(9): 1089-1092.
- [12] 王慧燕, 陶洪群, 王玲莉, 温怀凯. 矮小症儿童 GH 激发试验及 25-(OH)D 水平的调查分析[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(1): 132-134.
- [13] 顾毓钰. 矮小症儿童维生素 D 营养状况分析[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2019.
- [14] 陈瑾, 陶林辉, 林爱琳, 林蕴. 不同生长激素分泌状态的矮身材儿童 25-(OH)D 水平的研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(2): 219-221+229.
- [15] 宋雪, 吴成. 维生素 D 在儿童身高促进治疗中的效果及应用分析[J]. 中国保健营养, 2021, 31(5): 293-294.
- [16] 羊小华, 何炜, 郑彬. 重组人生长激素对生长激素缺乏症儿童维生素 D、骨代谢、肾上腺皮质功能的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(1): 68-70.
- [17] Ciresi, A. and Giordano, C. (2017) Vitamin D across Growth Hormone (GH) Disorders: From GH Deficiency to GH Excess. *Growth Hormone & IGF Research*, **33**, 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.02.002>
- [18] Rothermel, J. and Reinehr, T. (2016) Metabolic Alterations in Paediatric GH Deficiency. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*, **30**, 757-770. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.11.004>
- [19] Recker, R.R., Davies, K.M., Henders, S.M., *et al.* (1992) Bone Gain in Young Adult Women. *JAMA*, **268**, 2403-2408. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490170075028>
- [20] Xu, K., Shen, X.K., Chen, W.Z., *et al.* (2016) Nanosheet-Pore Topographical Titanium Substrates: A Biophysical Regulator of the Fate of Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Materials Chemistry B*, **4**, 1797-1810. <https://doi.org/10.1039/C5TB02391B>
- [21] 梁培培. 0-3 岁婴幼儿血清 25-(OH)D 水平及与定量超声骨密度之间关系的探讨[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2013.
- [22] 汪东, 杨媛, 张峥, 田天, 周家宁, 谭荣, 周雪峰, 王蒙. 维生素 D3 及其代谢物对成骨细胞分化及生物矿化的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(3): 341-347.
- [23] 谭长英. 生长缓慢儿童血清 25-(OH)D 及钙水平分析[J]. 医疗装备, 2017, 30(5): 3-5.