

维生素 D 补充对青海不同海拔成年居民 25 (OH) D 和骨代谢指标影响分析

朱千君 许海琦 杨历新 (通讯作者)

青海省人民医院 青海 西宁 810000

【摘要】目的：探讨维生素 D 补充对青海地区不同海拔高度人口聚居区同一批成人居民 25 (OH) D 和相关骨代谢指标的水平的影响。方法：对青海不同海拔地区同一批次常住人口，夏季 253 名（2021 年 7 月），研究对象进行问卷调查(包括年龄、性别、居住地、BMI 等)分析 25(OH)D 水平、PTH 及骨代谢水平，给予该人群维生素 D 800 IU/d 剂量补充，于半年后 240 名（2022 年 1 月）比较干预前后人群 25(OH)D、PTH、骨代谢指标水平间的差异。结果：青海高原夏季人群维生素 D 缺乏或不足状态人群高达 95.6%，补充维生素 D 半年后仍有 93% 存在维生素 D 缺乏或不足状态；不同海拔人群干预前后相比维生素 D 及 PTH 比较差异无统计学意义 ($p>0.05$)；维生素 D 补充干预后 25(OH)D 水平升高 ($p<0.05$)，PTH 水平降低 ($p<0.01$)。结论：阳光充足的夏季青海高原人群 25(OH)D 水平仍普遍呈缺乏或不足状态，且与海拔无关，800 IU/d 剂量的 VD3 补充可提高 25(OH)D 水平，降低 PTH，降低缺乏风险。

【关键词】：高海拔；25 羟基维生素 D；干预

DOI:10.12417/2705-098X.25.22.018

[中图分类号]R589[文献标识码]: A

人体维生素 D 约有 80% 来源于阳光照射，仅有少量通过食物补充^[1]。研究发现 VD 水平与骨骼、肌肉系统、心血管疾病、代谢综合征，甚至癌症、感染和总死亡率均有关^[2]。但由于季节、地域、光照时间、纬度不同等因素，我国各地居民维生素 D 水平呈不同程度的改变。有国内文献曾报道高海拔环境对人群的骨形成有不利影响^[3]，但也有报道提出云南等高原地区气候适宜，由于光照时间长促进了维生素 D 的吸收，弥补了高海拔、缺氧对骨量流失作用^[4]。青海高原人口聚集区主要集中在海拔 2260-3200m 之间，海拔高度不同，阳光充足的夏季该地区居民维生素 D 水平水平是否因为光照时间长而明显改善，尚无文献报道。美国医学研究所(IOM)在新修订的《钙与维生素 D 饮食参考摄入量(2011)》中建议^[5]，成年人 VD3 摄入量为 800 IU/d，在该剂量干预下，对高原人群维生素 D 水平和 PTH 的影响，目前也尚未有文献进行监测。本研究通过评估青海高原夏季不同海拔对人群 25(OH)D、骨代谢水平，同时对该人群给与维生素 D 800u/日补充，探讨口服补充 VD 后对血清 25(OH)D、骨代谢指标的影响，为高原居民 VD 合理补充和诊治提供科学依据。研究经青海省人民医院伦理委员会批准，检测前研究对象均签署知情同意书。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究分两组，于 2021 年 7 月（夏季）在青海省人民医院体检中心，随机抽取条件符合健康体检者 253 名（根据海拔

高度不同分为三组：海拔 \leq 2260m 者 85 名，海拔 2260-3000m 者 82 名，海拔 3000m 以上者 86 名），其中男性 104 名，女性 149 名；并对同一批人群作为对照组进行维生素 D 800IU/d，干预方法 VD 补充组：要求每日服用 800IU 维生素 D3，所服用 VD3 制剂由研究人员统一发放并指导服用(维生素 D3 胶囊，2 粒/日，400IU/粒)。干预周期为 6 月，干预开始当日给研究对象发放接下来每月所需药物及每月药物服用情况记录表，内容包括日期、服药情况(服药 2 粒或忘记服用)、当日不同时间段待在户外时间，研究人员每日短信提醒服用，记录服用情况。每月回访 1 次，回访时发放下月所需药物、询问上周服药情况及服药感受、回收上一月服用记录表及剩余药物，并对这些归还的药物进行清点、记录及核对，干预于 2021 年 11 月（冬季）人群 240 名（脱落 63 人），其中男性 98 名，女性 142 名；设计调查问卷对所有对象进行病史询问，记录其年龄、性别、职业、受教育程度、烟酒史、服药史、既往史、家族史、绝经史、测量身高、体重、体重指数(BMI)，记录户外工作时间或太阳照射时间。

排除标准：（1）资料不全者；（2）患有严重消化道及肝肾疾病者；（3）激素替代或补充治疗者；（4）甲状腺及甲状旁腺疾病、肾上腺疾病、肿瘤患者；（5）近期服维生素 D 史和手术史者，（6）排除长期户外或室内工作者，所有纳入对象均由进行正常室外活动，每日户外活动 <3 h；（7）低蛋白血症。根据美国内分泌学会建议：25(OH)D 水平 ≤ 20 ng/mL 为缺乏，20~30 ng/mL 为不足，30~100 ng/mL 为正常。

研究对象退出标准：（1）VD漏服率 $\geq 20\%$ ；（2）研究期间出现症状持续3天的疾病（包括发烧、腹泻等症状）；（3）服药后出现明显症状，如恶心、呕吐、乏力和嗜睡等。

1.2 研究方法

1.2.1 生化指标检测

空腹8-12h后，早晨抽取患者静脉血6-8ml，3200rpm离心5min（离心机型号BY-600A）分离血清，甲状旁腺激素（PTH采用放射免疫分析法测定），电解质、肝肾功能采用终点法测定。采用酶联免疫（IDS公司，英国）试剂盒定量测定血清25(OH)D水平。干预方法VD补充组：要求每日服用600IU维生素D3，干预周期为6月。

1.2.2 骨转换指标

试验方法，采用罗氏公司Elecsys(2010型)，全自动电化学发光免疫分析仪测定 β 胶原降解产物（ β -CTX）和1型胶原氨基端延长肽（PINP）。

1.2.3 统计学方法

将收集的数据录入Excel表格中，采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析。对于描述性计量资料用均数 \pm 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，计数资料用例数表示。计量资料两组间比较采用独立样本t检验，计量资料多组间比较采用方差F检验，相关分析采用Pearson相关。同一批人群不同季节比较采用配对资料t检验。计数资料组间比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

研究经中国人类遗传资源管理办公室（2021）CJ1430号和青海省人民医院医学伦理委员会批准，检测前签署知情同意书。

2 结果

（1）维生素D补充干预前、后人群25(OH)D水平监测结果见表1，根据25(OH)D水平按干预前后分为缺乏组、不足组和充足组3组。根据统计结果可知，阳光充足的夏季青海高原地区人群25(OH)D缺乏或不足者达95.6%，给与维生素D800iu/d补充6个月后仍有93%存在维生素D缺乏或不足状态。

表1 干预前后青海高原地区25(OH)D水平统计(n)

	干预前	干预后
总例数	253	240
缺乏组	176	143
不足组	66	81
充足组	11	16

（2）不同海拔，维生素D补充前后人群25(OH)D、PTH水平比较，根据海拔高度不同分为三组：冬季：海拔 $\leq 2260m$

者85名，海拔2260-3000m者82名，海拔3000m以上者86名。根据统计结果可知，不同海拔高度人群补充维生素D前后，25(OH)D、PTH差异无统计学意义（ $p > 0.05$ ）。

表2 干预前后不同海拔人群25(OH)D、PTH水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	海拔	例数	25(OH)D(ng/ml)	PTH(pg/ml)
干预前	$< 2260m$	85	18.07 ± 6.03	31.99 ± 13.11
	2260-3000m	82	18.14 ± 8.53	29.35 ± 9.86
	$> 3000m$	86	16.96 ± 6.24	32.45 ± 11.84
t/F值			0.773	1.700
p值			0.463	0.185
干预后	$< 2260m$	85	18.92 ± 5.83	26.51 ± 9.10
	2260-3000m	82	19.57 ± 6.50	24.26 ± 7.63
	$> 3000m$	86	18.41 ± 5.99	25.12 ± 8.88
t/F值			0.725	1.393
p值			0.485	0.25

（3）干预前后不同性别、年龄25(OH)D与PTH水平比较，见表3、表4。同一批人群中，根据年龄划分为3组：年龄 ≤ 30 岁，31~40岁， > 40 岁，统计结果发现，在干预前，女性25(OH)D水平比男性低，干预前 > 40 岁人甲状旁腺水平较40岁以下人群升高，但未出现继发性甲状旁腺功能亢进，干预后男性、女性25(OH)D水平无明显差异；PTH水平夏季和维生素D干预后均未出现继发性甲状旁腺功能亢进。

表3 干预前后不同海拔、年龄、性别人群25(OH)D水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	分类	例数	25(OH)D(ng/ml)	t/F值	p值
干 预 前	性别	男	18.94 ± 8.13	5.382	0.021
		女	16.88 ± 5.97		
	年龄 (岁)	≤ 30	106	19.20 ± 8.22	4.411
31-40		103	16.92 ± 5.96		
> 40		44	16.05 ± 5.28		
干 预 后	性别	男	19.78 ± 6.63	2.985	0.085
		女	18.40 ± 5.67		
	年龄 (岁)	≤ 30	101	19.95 ± 6.22	2.33
31-40		98	18.24 ± 6.02		
> 40		41	18.25 ± 5.80		

表4 干预前后不同海拔、年龄、性别人群 PTH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	分类	例数	PTH(pg/ml)	t/F 值	p 值	
干 预 前	性别	男	104	30.50±12.52	1.267	0.261
		女	149	32.24±11.82		
	年龄 (岁)	≤30	106	29.10±11.06	4.824	0.009
		31~40	97	32.34±12.49		
干 预 后	性别	男	98	25.34±8.54	0.004	0.952
		女	142	25.27±8.63		
	年龄 (岁)	≤30	106	24.14±7.97	1.586	0.207
		31~40	97	9.38±9.38		
		>40	50	26.29±7.84		

注：*表示与年龄≤30岁组比较 P<0.05, #表示与年龄 31~40岁组比较 P<0.05。

(4) 维生素 D 补充前后同一批次人群 25(OH)D、骨代谢水平比较。维生素 D 补充前、后同一批人群, 25(OH)D、PTH、PINP 水平差异有统计学意义见表 5。统计结果发现干预前后, 该人群干预前 25(OH)D 平均水平:17.83±7.08ng/mL, 干预后 25(OH)D 平均水平:18.96±6.10ng/mL, 干预后升高(P<0.01); 维生素 D 补充干预后骨代谢指标 PTH、PINP 显著降低(P<0.01), 血 P 水平升高(P<0.01)。

表5 干预前后同一人群 25(OH)D、骨代谢水平比较 ($\bar{x} \pm s$, n=240)

组别	干预前	干预后	t	p
25(OH)D(ng/ml)	17.83±7.08	18.96±6.10	2.78	0.006
PTH(pg/mL)	31.20±11.66	25.3±8.58	-7.22	0
βCTX(ng/mL)	0.33±0.14	0.33±0.17	-0.14	0.889
PINP(ng/mL)	49.38±14.63	42.97±12.88	-10.25	0.001
Ca(mmol/L)	2.36±0.12	2.35±0.13	-1.76	0.08
P(mmol/L)	1.26±0.15	1.21±0.14	-4.6	0

P<0.01

(5) 血清 25(OH)D 水平与青海地区人群生理生化及其骨代谢水平指标相关性分析干预前后血清 25(OH)D 水平与青海地区人群生理生化及其骨代谢水平相关性分析见表 6。连续性变量, 采取 Pearson 相关性分析法表明, 干预前 25(OH)D 与年

龄、PTH 呈明显负相关, 与血 Ca 呈明显正相关 ($r=-0.189$ 、 $r=-0.145$ 、 $r=0.162$, $P<0.05$); 干预后 25(OH)D 与年龄、PTH、β-CTX 呈明显负相关 ($r=-0.117$ 、 $r=-0.268$, $r=0.25$, $P<0.05$)。

表6 干预前后 25(OH)D 水平与居民生理生化及其骨代谢水平指标相关性分析 (r 值)

		干预前	干预后
年龄	(岁)	-0.189**	-0.117*
PTH	(pg/ml)	-0.145*	-.268**
βCTX	(mmol/l)	-0.014	-.250**
PINP	(mmol/l)	-0.121	0.114
Ca	(mmol/l)	0.162**	0.010
P	(mmol/l)	0.088	0.042
Cr	(umol/l)	0.018	0.016
ALT	(mmol/l)	0.029	-0.017
AST	(mmol/l)	-0.063	-0.044

*.p<0.05, **.p<0.01

3 讨论

(1) 青海高原地域和气候特殊, 纬度较高, 平均海拔 2500 米以上, 平均气温低, 夏季时间极短, 气候较好的西宁地区, 冬季长达 205~225 天, 全年日照时间可达 2400~3300 小时之间, 有强紫外辐射环境特征, 理论上可使皮肤合成维生素 D 水平增加 2~4 倍, 我们前期的研究发现冬季青海高原地区维生素 D 缺乏及不足人群达 99%, 甚至部分病人出现了继发性甲状旁腺功能亢进^[6]。我们此次研究发现即使是阳光充足的夏季, 维生素 D 缺乏及不足人群也达到了 96%, 说明强紫外线并未给人群维生素 D 缺乏带来获益。我们认为可能与世居高原人群和云南高原春城适宜外游的温暖气候相比, 青海高原大量的移居居民面临的自然环境比较恶劣, 即是在夏季阴雨后气温也会急剧降低, 需长衣长裤保暖。另外即使夏季人群普遍存在维生素 D 缺乏及不足, 但气温升高, 紫外线强, 光照时间延长, 居民衣着减少, 户外活动增加, 皮肤暴露面积增加, 日照合成维生素 D 作用增强, 维生素 D 水平有一定回升, 使得维生素 D 缺乏导致的继发性甲状旁腺功能减退人群明显减少。但由于夏季时间短促, 维生素 D 水平升高幅度不明显, 大多数人仍可能处于长达近 10 个月的维生素 D 缺乏及不足的状态, 年复一年的循环。

(2) 年平均气温为仅七摄氏度左右, 典型的高原高山寒带气候, 青海高原地区活动人群可分为三类: 急进高原人群(士兵、筑路者、登山者等), 世居高原人群(主要是藏族), 移居高原人群(主要是汉族)^[7]。其中移居人群为聚居区常驻人

口,占青海总人口的80%,我们在入组选择中主要以该类人群为主。我们本次调查选择青海高原地区主要人口聚居区西宁市海拔(2260m),海西州(海拔2300~3000m),玉树州(海拔3000m以上)三个不同海拔移居人群,结果显示:青海地区常住人口维生素D水平受海拔影响不明显,三个不同海拔地区人群维生素D、PTH水平无明显差异。文献中报道的高海拔对骨代谢和骨量的影响,多集中在急进高原人群,考虑与低氧应激导致骨代谢异常有关,我们临床也观察到部分急进高原者出现血清低维生素D和低PTH的情况,具体原因尚需进一步观察研究。

(3)本研究人群集中在21~45岁之间,减少了性激素、生长激素对维生素D水平的影响。但研究提示干预前女性维生素D水平为 $16.88 \pm 5.97 \text{ ng/ml}$,低于男性 $18.94 \pm 8.13 \text{ ng/ml}$,我们考虑与女性户外活动少,户外活动时防晒措施较多减少皮肤外漏,饮食以素食为主等原因有关。另外,我们前期的研究发现居民长期处于维生素D缺乏状态,导致部分居民甲状旁腺激素升高,冬季近1/5的居民出现了继发性甲状旁腺功能亢进^[8],有研究表明PTH可通过甲状旁腺素受体信号通路,上调破骨细胞核因子KB受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)的表达,从而诱导骨吸收^[9]。骨代谢指标显示:破骨细胞成熟加快,骨转换增加,骨量流失可能增快^[10]。本研究观察人群在选择在夏季和补充维生素D3后人群,未在出现继发性甲状旁腺功能亢进,观察人群补充维生素D3 800iu/d 6月后,25(OH)D干预前水平 $17.83 \pm 7.08 \text{ ng/ml}$,干预后水平达到 $18.96 \pm 6.10 \text{ ng/ml}$,维生素D水平升高有统计学意义,但居民整体仍处于缺乏和不足状态,可能与高原地区人群机体25(OH)D的储备水平较低,补充的剂量过小,除维持机体低水平需求外,部分进入了脂肪储备有关,也可能测定方法低估了25(OH)D水平,需要更精准的测定方法测定。另外,干预后再次监测居民PTH的下降,人群中未在出现继发性甲状旁腺功能亢进,推测与PTH对血液中维生素D水平

的精密的感知和双向调控有关。

(4)在众多骨代谢指标中,PINP在血清中的含量反映成骨细胞合成骨胶原的能力,在预测骨质疏松的发生、评价骨量、监测抗骨质疏松疗效等都有较高的特异性和敏感性,且不受激素影响^[11], β -CTX是骨吸收的重要指标,可灵敏地反映骨代谢的变化,是评价骨形态计量学骨吸收的重要参数,被认为是目前反映骨吸收状况最敏感、最特异的指标^[12]。

干预前后低维生素D人群中,血钙水平降低,骨转换指标呈亢进状态。相关性分析显示干预前年龄、PTH有明显负相关,与血Ca有明显正相关;干预后25(OH)D与年龄、PTH、 β -CTX呈明显负相关。血清游离钙和25羟基维生素D水平是调节机体甲状旁腺激素水平的重要因素^[13],25(OH)D的不足或缺乏会刺激肠道吸收钙的作用减弱,血清游离钙下降促使甲状旁腺激素分泌增加,骨钙被溶解进入血液循环,同时肾小管和肠道回吸收钙的能力增加,以维持机体血钙水平^[14]。因此人群中骨代谢及营养水平能够通过甲状旁腺激素反应保持平衡^[15]。本研究也证实维生素D与PTH、PINP、 β -CTX呈负性相关,当维生素D缺乏时骨代谢亢进,进一步导致骨密度下降,而我们监测结果中,维生素D与PINP、 β -CTX呈负相关,但未得到统计学意义,考虑一方面我们应进一步扩大样本量采集,另一方面因不同季节整体维生素D呈明显缺乏状态,波动幅度较小,降低了检验效能。另外骨转化指标亢进会导致骨代谢指标亢进,骨密度发生不同改变,提示我们应进一步探究全年维生素D缺乏导致青海地区人群骨密度变化情况。

综上所述青海高原地区常住人口由于环境和气候原因,即使阳光充足的夏季人群整体存在维生素D缺乏及不足,已成为该地区威胁人群健康的重要隐患,补充维生素D后,人群维生素D水平回升,PTH降低,减少因维生素D缺乏导致的一系列疾病。但小剂量补充后,维生素D水平仍然较低,我们认为对青海移居居民由于环境气候原因人群骨代谢紊乱的干预,可能需长期补充钙剂及较大剂量维生素D制剂。

参考文献:

- [1] 陈超,刘志超,祝永刚,等.维生素D的最新研究进展[J].中国骨质疏松杂志.2018,24(10):1390-1395
- [2] Roberto Antonucci,Cristian Locci,Maria Grazia Clemente,Elena Chicconi,Luca Antonucci.Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.Vitamin D deficiency in childhood:old lessons and current challenges[J].2018(3):212-218
- [3] 王新园,谢世华,常德海等.99名高海拔驻军骨密度测定分析[J].西北国防医学杂志.2003,24.3.225-226
- [4] 连星烨,孟增东.昆明地区绝经女性日照量与血清VitD水平及骨密度之间的相关性研究[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(3):336-341.
- [5] 吴婷,罗欢,等.维生素D补充和户外时间对青少年25(OH)D水平的影响[J].卫生研究,2017,02,(007):207-212
- [6] 岳华,张克勤,章振林,等.维生素D缺乏及其危险因素[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病志.2018,11(01):34-38
- [7] Ben-awadh AN,Delgado-Calle J,Tu X,et al.Parathyroid hormone receptor signaling induces bone resorption in the adult skeleton by

- directly regulating the RANKL gene in osteocytes[J].*Endocrinology*,2014,155:2797—2809.
- [8] 廖祥鹏,张增利,张红红,等.维生素D与成年人骨骼健康应用指南(2014年标准版)[J].*中国骨质疏松杂志*,2014,20(9).
- [9] Krege JH,Lane NE,Harris JM,et al.PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis[J].*Osteoporos Int*,2014,25(9):2159—2171.
- [10] Chubb SA,Mandeh C,Vasikaran S.Comparison of clinical cut—point and treatment targets for urine NTX and plasma BCTX-1 in osteoporosis[J].*Clin Biochem*,2016,49(7-8):529—533.
- [11] 金成,程歆琦,禹松林等.中国人群血清甲状旁腺素水平[J].*中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*期刊.2018,11(03)233-239
- [12] 徐国玲,颜晓东.中老年人不同季节血25羟维生素D水平变化及其与骨代谢关系的研究[J].*中国临床新医学期刊*.2018,11(12):1202-1205
- [13] Ankana Ganguly,Jennifer A Tamblyn,Sarah Finn-Sell,Shiao-Y Chan,Melissa Westwood,Janesh Gupta,Mark D Kilby,Stephane R Gross,Martin Hewison.*Journal of Endocrinology*.Vitamin D,the placenta and early pregnancy:effects on trophoblast function[J].2018,12(2)356-360
- [14] 王硕,尤凤,查晓娟,杨莹莹,等.不同性别健康体检者血生化指标、腹部脂肪分布与骨密度的关系[J].*中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*.2020,13(03):210-215
- [15] 朱汉民,程群,甘洁民,等.上海地区人群维生素D状态研究[J].*中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*,2010,3(3):157-163.