

论著·临床研究

上海地区中期妊娠孕妇 25- 羟维生素 D 正常参考区间调查

李东平¹, 李则挚², 肖世金³

1. 复旦大学附属华山医院北院妇产科, 上海 201907; 2. 上海交通大学 医学院附属仁济医院神经内科, 上海 200127; 3. 上海交通大学 医学院附属仁济医院妇产科, 上海 200127

[摘要] 目的 · 探讨上海地区中期妊娠孕妇 25- 羟维生素 D 正常参考区间。方法 · 将 4 969 例中期妊娠孕妇分为高龄孕妇组 (年龄 ≥ 35 岁, 554 例) 和非高龄孕妇组 (年龄 <35 岁, 4 415 例); 另设立正常非妊娠期、生育期女性组, 共 1 048 例。所有产妇分娩的新生儿均无佝偻病等维生素 D 缺乏并发症。使用酶联免疫法检测入组女性外周血标本 25- 羟维生素 D 水平。25- 羟维生素 D 医学参考区间按 $P2.5 \sim P97.5$ 计算。结果 · 中期妊娠孕妇外周血 25- 羟维生素 D 水平呈正偏态分布, 其中位数为 36.8 nmol/L, 最大值为 108.6 nmol/L, 最小值为 11.8 nmol/L, 95% 医学参考值范围为 15.9 ~ 70.3 nmol/L。非高龄组孕妇 25- 羟维生素 D 中位数为 36.6 nmol/L, 高龄组孕妇 25- 羟维生素 D 中位数为 35.5 nmol/L, 2 组具有显著差异 ($Z=-2.75$, $P<0.05$)。非妊娠期妇女 25- 羟维生素 D 中位数为 38.5 nmol/L, 最大值为 110.5 nmol/L, 最小值为 12.1 nmol/L; 妊娠组 25- 羟维生素 D 检测结果显著低于非妊娠组 ($P<0.05$)。结论 · 上海地区中期妊娠孕妇虽然均补充复合维生素, 但仍普遍存在维生素 D 缺乏情况, 以高龄孕妇的维生素 D 缺乏更为明显, 但新生儿未存在佝偻病等维生素 D 缺乏并发症。确定上海地区妊娠期维生素 D 参考区间对孕期维生素 D 的补充有重要指导意义, 特别是对预防高龄孕妇维生素 D 缺乏带来的母婴并发症有着重要作用。

[关键词] 25- 羟维生素 D; 妊娠; 参考区间

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.04.024 **[中图分类号]** R714 **[文献标志码]** A

Investigation on the reference range for 25-hydroxyvitamin D in second trimester pregnant women in Shanghai

LI Dong-ping¹, LI Ze-zhi², XIAO Shi-jin³

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Huashan Hospital North, Fudan University, Shanghai 201907, China; 2. Department of Neurology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

[Abstract] Objective · To investigate the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D in pregnant women in Shanghai. Methods · A total of 4 969 healthy pregnant women in second trimester were enrolled, in whom there were 554 women aged over or equal to 35 years old and 4 415 women aged under 35 years old. Meanwhile, 1 048 non-pregnant women in child-bearing period were enrolled. The new born children had no complications of vitamin D deficiency such as rickets. The levels of 25-hydroxyvitamin D of all participants were detected by ELISA. The reference interval was defined as the central 95% range between the 2.5th and the 97.5th percentiles. Results · The 95% reference range for 25-hydroxyvitamin D levels showed a positive skewness distribution in second trimester pregnant women. The median of 25-hydroxyvitamin D levels was 36.8 nmol/L. The maximum was 108.6 nmol/L whereas the minimum was 11.8 nmol/L. The 95% reference range for 25-hydroxyvitamin D levels was from 15.9 nmol/L to 70.3 nmol/L. The median 25-hydroxyvitamin D was 36.6 nmol/L in women less than 35 years old, and 35.5 nmol/L in women aged over or equal to 35 years old. A significant difference was found between women aged under 35 years old and women aged over or equal to 35 years old ($Z=-2.75$, $P<0.05$). The median, maximum and minimum of 25-hydroxyvitamin D in non-pregnant women was 38.5 nmol/L, 110.5 nmol/L, 12.1 nmol/L, respectively, which were all higher than those in pregnant women ($P<0.05$). Conclusion · There was a lack of vitamin D in pregnant women in Shanghai, especially in pregnant women aged over or equal to 35 years old, despite the multivitamin supplements. However, no complications of vitamin D deficiency such as rickets were found in new born children. To determine the reference range of vitamin D in Shanghai is helpful for pregnancy women in taking vitamin supplement, especially important in preventing maternal and fetal complications caused by vitamin D deficiency.

[Key words] 25-hydroxyvitamin D; pregnant; reference range

流行病学研究认为维生素 D 缺乏已成为全球性问题^[1-2]。维生素 D 不仅参与钙磷代谢调节, 还与胰岛素抵抗、血脂异常、心血管疾病等密切相关^[3-4]。妊娠期妇女维生素 D 缺乏在世界各地均较常见。各国家与地区发病率差异较大。据报道, 英国的孕妇维生素 D 缺乏发病率约 18%, 印度北部约 42%, 新西兰约 61%, 伊朗约 80%, 而日本

则高达 89.5%^[5-8]。国内报道认为中国孕妇维生素 D 缺乏状况较为严重, 约 80% 的孕妇维生素 D 缺乏^[9]。各国及各地区报道的维生素 D 缺乏发病率差异极大。查阅文献, 近年亦有部分研究认为上海地区妊娠期妇女普遍存在维生素 D 缺乏的情况, 但尚缺乏高龄 (>35 岁) 妊娠期妇女维生素 D 缺乏的数据。而且, 目前尚无上海地区孕妇维生素 D

[作者简介] 李东平 (1970—), 副主任医师, 学士; 电子信箱: mdrdongpingli70@163.com。

[通信作者] 肖世金, 电子信箱: shjxiao@sina.com。



正常区间参考数据, 缺乏如维生素 D 缺乏程度与母婴合并症的明确关系或者风险值。25- 羟维生素 D 是维生素 D 在血液中的主要代谢产物, 且半衰期较长, 因此目前将 25- 羟维生素 D 作为维生素 D 较准确的评价指标^[10]。本研究使用酶联免疫法检测外周血标本 25- 羟维生素 D 水平, 探讨上海地区中期妊娠妇女, 特别是高龄孕妇 25- 羟维生素 D 的正常参考区间。

1 对象与方法

1.1 对象

选取正常产检孕妇 4 969 例, 孕周 15 ~ 20 周, 平均年龄 (30.31 ± 3.50) 岁。均在怀孕前或孕期就开始补充含有维生素 D 的复合维生素。其中, 非高龄孕妇组 (年龄 <35 岁) 4 415 例, 平均年龄 (29.51 ± 2.76) 岁; 高龄孕妇组 (年龄 ≥ 35 岁) 554 例, 平均年龄 (36.67 ± 1.82) 岁。同期孕前检查妇女 1 048 例为非妊娠组, 平均年龄 (29.13 ± 4.30) 岁。排除肝肾功能异常、佝偻病、维生素 D 缺乏、营养不良、甲状腺功能异常等, 且所有孕妇所分娩新生儿均无佝偻病等维生素 D 缺乏的并发症。研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

采集研究对象的静脉全血 2 mL, $2040 \times g$ 离心 10 min, 收集血清。25- 羟维生素 D 检测试剂采用英国 IDS 公司提供的酶联免疫试剂盒, 严格按照说明书进行操作。检测数据批间差异 (inter-rater reliability, $\kappa=0.81$)。

1.3 统计学分析

用 SPSS 16.0 软件进行, 用单样本 K-S 检验对资料进行正态性检验, 非正态资料取中位数值与 95% 医学参考值范围 ($P2.5 \sim P97.5$); 组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验, 以 $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 25- 羟维生素 D 结果形态分布检测

对所有 25- 羟维生素 D 测定值进行频数分析。如图 1 所示, 通过 K-S 检验对所有数据进行正态性检验, 数据呈正偏态分布 ($P<0.05$)。

2.2 孕中期妇女 25- 羟维生素 D 检测结果

研究结果 (表 1) 显示, 4 969 例孕中期妇女 25- 羟维生

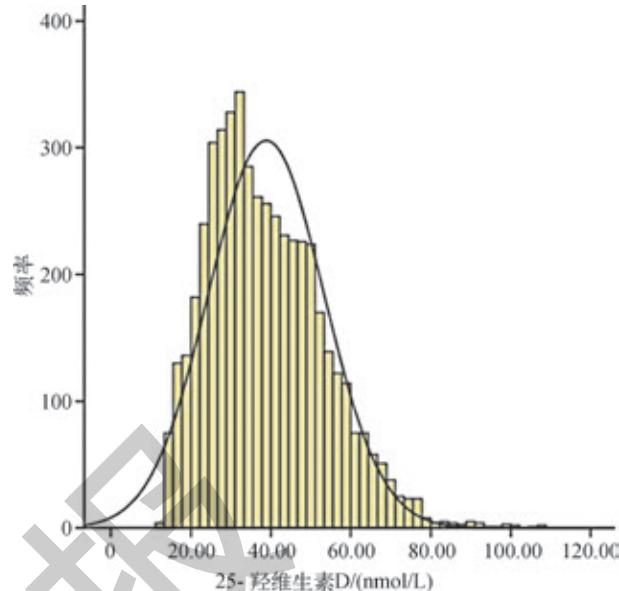


图 1 孕中期妇女 25- 羟维生素 D 结果频数分布图

Fig 1 Characteristics of frequency distribution of 25-hydroxyvitamin D levels in second trimester pregnant women

素 D 检测中位数为 36.8 nmol/L , 最大值为 108.6 nmol/L , 最小值为 11.8 nmol/L , 95% 医学参考值范围为 $15.9 \sim 70.3 \text{ nmol/L}$ 。

非高龄组孕妇 25- 羟维生素 D 中位数为 36.6 nmol/L , 高龄组孕妇 25- 羟维生素 D 中位数为 35.5 nmol/L , 2 组结果具有显著差异 ($Z=-2.75$, $P<0.05$)。非妊娠组妇女 25- 羟维生素 D 中位数为 38.5 nmol/L , 显著高于妊娠组 ($P<0.05$)。

表 1 中孕期妇女 25- 羟维生素 D 检测结果

Tab 1 Result of serum 25-hydroxyvitamin D levels in pregnant and non-pregnant women

组别	<i>n</i>	25- 羟维生素 D/ (nmol/L)			
		中位数	最小值	最大值	95% CI
妊娠组	4 969	36.8 ^①	11.8	108.6	15.9 ~ 70.3
非高龄组	4 415	36.6 ^②	11.8	108.6	15.9 ~ 70.3
高龄组	554	35.5	13.0	92.4	17.4 ~ 70.0
非妊娠组	1 048	38.5	12.1	110.5	16.2 ~ 71.1

注: ^① $P=0.0438$, 与非妊娠组比较; ^② $P=0.001$, 与高龄组比较。

3 讨论

维生素 D 是一种脂溶性维生素, 体内钙磷代谢的调节产物, 由皮肤光照合成和人体外源性食物摄取, 以维生素 D₂ 和维生素 D₃ 的形式存在于体内。肝脏将前体维生素 D 羟化后成为有活性的维生素, 即 25- 羟维生素 D。25- 羟维生素 D 是人体内维生素 D 的主要储存形式, 且其能够同时反映内源性和外源性的维生素 D 水平, 因此, 通过测定它可以明确整个维生素 D 的情况。循环中的 25- 羟维生素 D 的半衰期为 2 ~ 3 周^[11]。



2011年的一项上海地区的研究^[11]表明,1695名孕妇的血清25-羟维生素D水平检测,仅372名孕妇的25-羟维生素D水平充足,其余90.5%孕妇处于25-羟维生素D缺乏水平。国内多项研究^[12-16]认为妊娠糖尿病孕妇的血清25-羟维生素D水平与胰岛素抵抗关系密切,补充维生素D可在一定程度上抑制胰岛素抵抗。

本研究通过酶联免疫法检测外周血标本25-羟维生素D水平,结果提示中期妊娠孕妇外周血25-羟维生素D呈正偏态分布,高龄组与非高龄组25-羟维生素D检测结果具有显著差异,妊娠组25-羟维生素D检测结果显著低于非妊娠组。本结果显示,妊娠期妇女外周血25-羟维生素D水平低于正常育龄非妊娠女性,证明妊娠期确实存在维生素D缺乏,且高龄(≥ 35 岁)妊娠期女性外周血25-羟维生素D水平降低更为显著。

目前大多数研究认为孕妇维生素D缺乏原因主要为阳光照射不足、肥胖、孕妇基础疾病、早产、多胎产等。本研究首次发现,高龄孕妇维生素D缺乏显著高于非高龄孕妇,可能与高龄孕妇较非高龄孕妇减少户外活动有关,抑或其他原因引起的维生素D缺乏,需进一步深入研究。但本研究结果足以提示高龄孕妇需摄入更充分的维生素D,以满足孕期需要,减少因维生素D缺乏而导致的母婴并发症的发生。另外,本研究发现,上海地区中期妊娠孕妇维

生素D水平中位数高于国内外报道。其原因可能与下列情况有关:上海孕妇大多数在孕期,甚至孕前期就已经开始补充复合维生素,且上海属南方地区,光照充足,此区域人群的维生素D水平较高应属于正常情况。进一步的结论需全国多地抽样研究加以确定。

值得注意的是,本研究入组妊娠期妇女所分娩新生儿均无佝偻病等婴幼儿缺乏维生素D所致的并发症。因此,虽然妊娠期妇女维生素D水平较同地区育龄女性为低,但经过充分补充维生素后,并未明显发现母婴维生素D缺乏并发症。本研究组推测,可能维生素D缺乏需到达一定程度才有明显并发症出现。因此,本研究为临床工作者提供了妊娠期妇女的维生素D正常参考区间。

综上所述,中期妊娠孕妇外周血25-羟维生素D可用于监测孕期维生素D水平,确定其参考区间对孕期维生素D的补充有重要指导意义。而高龄孕妇的维生素D缺乏更为明显,我们将进一步研究高龄孕妇维生素D缺乏的机制。但本文仅初步测定上海地区孕妇维生素D水平,入组人群均已排除各种妊娠相关并发症,且并未包括有维生素D缺乏人群(上海地区较少发生),故无法明确维生素D缺乏而引起母婴并发症的风险值,这需要我们进一步开展前瞻性、双盲、对照的研究来获得更有价值的实验室依据。

参·考·文·献

- [1] Wehr E, Trummer O, Giuliani A, et al. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(5): 741-749.
- [2] Krul-Poel YH, Snackey C, Louwers Y, et al. The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review[J]. Eur J Endocrinol, 2013, 169(6): 853-865.
- [3] Frederiksen B, Liu E, Romanos J, et al. Investigation of the vitamin D receptor gene (VDR) and its interaction with protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 2 gene (PTPN2) on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY)[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2013, 133: 51-57.
- [4] Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the third national health and nutrition examination survey[J]. Diabetes Care, 2004, 27(12): 2813-2818.
- [5] Shibata M, Suzuki A, Sekiya T, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in pregnant Japanese women with threatened premature delivery[J]. J Bone and Mine Metab, 2011, 29(5): 615-620.
- [6] Dasgupta A, Saikia U, Sarma D. Status of 25(OH)D levels in pregnancy: a study from the North Eastern part of India[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16(Suppl 2): S405-S407.
- [7] Paxton GA, Teale GR, Nowson CA, et al. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement[J]. Med J Aust, 2013, 198(3): 142-143.
- [8] Mirzaei F, Amiri Moghadam T, Arasteh P. Comparison of serum 25-hydroxyvitamin D levels between mothers with small for gestational age and appropriate for gestational age newborns in Kerman[J]. Iran J Reprod Med, 2015, 13(4): 203-208.
- [9] 吴光驰. 我国人群维生素D营养状况[C]. //中国营养学会妇幼分会,中国营养学会青年工作委员会. 妇幼与青少年营养进展学术研讨会及《中国孕妇、乳母和0~6岁儿童膳食指南》宣传推广会论文汇编. 重庆:中国营养学会妇幼分会,中国营养学会青年工作委员会,2009: 280-285.
- [10] Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: current perspectives[J]. Nutr J, 2010, 9: 65.
- [11] Tao M, Shao H, Gu J, et al. Vitamin D status of pregnant women in Shanghai, China[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(3): 237-239.
- [12] Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives[J]. Curr Drug Targets, 2011, 12 (1): 4-18.
- [13] 杨敏. 妊娠期糖尿病患者血清25-羟维生素D水平及胰岛素抵抗的关系[J]. 中国妇幼保健, 2011, 28(28): 4639-4641.
- [14] 黄一颖, 应豪. 妊娠中期妇女血25-羟维生素D₃与妊娠期糖尿病的关系[J]. 国际妇产科学杂志, 2013, 4(40): 379-381.
- [15] 杨艳, 田浩明, 李蓬秋, 等. 初诊2型糖尿病患者血清25-羟维生素D₃水平与胰岛β细胞功能和胰岛素抵抗的相关性[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(4): 314-318.
- [16] 周晔, 顾玮, 林婧. 孕中期血清25-羟维生素D₃及血脂水平对妊娠期糖尿病的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(2): 264-268.

[收稿日期] 2016-12-30

[本文编辑] 崔黎明

