

论著·临床研究

## 血清 25-羟维生素 D 在佝偻病 诊断中的应用价值

王晓燕<sup>1</sup> 金春华<sup>1</sup> 吴建新<sup>2</sup> 刘卓<sup>2</sup> 李梅<sup>1</sup> 李娜<sup>1</sup>

(1. 首都儿科研究所附属儿童医院保健科, 北京 100020; 2. 首都儿科研究所生化研究室, 北京 100020)

**[摘要]** 目的 探讨血清 25-羟维生素 D [25(OH)D] 在维生素 D 缺乏性佝偻病早期诊断中的意义。方法 检测对照组(73 例)、可疑组(45 例)和佝偻病组(65 例)的血清 25(OH)D、钙、磷、碱性磷酸酶浓度, 并通过 ROC 曲线对血清 25(OH)D 的诊断价值进行评价。结果 对照组、可疑组和佝偻病组的血清 25(OH)D 水平分别为  $112 \pm 37$ ,  $83 \pm 30$  和  $72 \pm 31$  nmol/L, 后两者均显著低于对照组 ( $F = 26.174$ ,  $P < 0.01$ ), 可疑组与佝偻病组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。可疑组和佝偻病组的维生素 D 缺乏率均显著高于对照组 ( $\chi^2 = 33.346$ ,  $P < 0.01$ )。血清 25(OH)D 的 ROC 曲线下面积为 0.760 (95% CI: 0.692 ~ 0.820,  $P < 0.01$ ), 最佳临界点为 90.7 nmol/L 时, 灵敏度为 68.49%, 特异度为 72.73%; 可疑组和佝偻病组的血钙、磷、碱性磷酸酶浓度与对照组比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 血清 25(OH)D 水平在可疑及确诊佝偻病的患儿中显著降低, 可以反映维生素 D 的营养状况, 适用于佝偻病的早期筛查。  
[中国当代儿科杂志, 2012, 14(10): 767-770]

**[关键词]** 25-羟维生素 D; 维生素 D 缺乏性佝偻病; 婴儿

**[中图分类号]** R591.44 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)10-0767-04

### Role of serum 25-hydroxyvitamin D in the diagnosis of vitamin D deficiency rickets

WANG Xiao-Yan, JIN Chun-Hua, WU Jian-Xin, LIU Zhuo, LI Mei, LI Na. Department of Health Care, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China (Jin C-H, Email: jinchunhuabj@sina.com)

**Abstract: Objective** To study the role of serum 25-hydroxyvitamin D in the early diagnosis of vitamin D deficiency rickets. **Methods** Concentrations of serum 25(OH)D, calcium, phosphorus and alkaline phosphatase were measured in normal control ( $n = 73$ ), suspected rickets ( $n = 45$ ) and confirmed rickets groups ( $n = 65$ ). Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of serum 25(OH)D for rickets. **Results** Serum 25(OH)D levels in the suspected and confirmed rickets groups were  $83 \pm 30$  and  $72 \pm 31$  nmol/L respectively, which was lower than in the normal control group ( $112 \pm 37$  nmol/L) ( $P < 0.01$ ). There was no significant difference between the suspected and confirmed rickets groups ( $P > 0.05$ ). Vitamin D deficiency rates in the suspected and confirmed rickets groups were higher than in the control group ( $P < 0.01$ ). The ROC curve area of serum 25(OH)D for the diagnosis of rickets was 0.760 (95% CI 0.692 - 0.820,  $P < 0.01$ ), and the optimal operating point was 90.70 nmol/L (sensitivity 68.49%, specificity 72.73%). There was no significant difference in levels of calcium, phosphorus and alkaline phosphatase between the three groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Serum 25(OH)D levels in infants with suspected and confirmed rickets are significantly reduced and this may reflect vitamin D deficiency. Therefore, it may be useful to check serum 25(OH)D levels in screening for rickets. [Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(10): 767-770]

**Key words:** 25-Hydroxyvitamin D; Vitamin D deficiency rickets; Infant

近年来 25-羟维生素 D [25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D] 和维生素 D 缺乏性佝偻病 (rickets of vitamin D deficiency, 简称佝偻病) 再次成为临床医生讨论的热点。佝偻病不仅引起骨质疏松、严重的下肢弓形、骨折等骨骼病变, 造成儿童生长发育迟缓<sup>[1]</sup>, 而且影响呼吸、神经、肌肉、造血及免疫等组

织器官的功能<sup>[2-4]</sup>。传统的佝偻病诊断主要依据维生素 D 摄入不足的病史和临床表现, 并通过腕骨 X 线及血生化检查进一步确诊。而初期时临床表现和辅助检查均缺乏特异性和敏感性。由于佝偻病的发病机制是维生素 D 缺乏引起钙、磷代谢失常, 从而导致一系列病理改变。所以, 能否通过监测维生素 D

[收稿日期] 2012-03-16; [修回日期] 2012-04-17

[作者简介] 王晓燕, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 金春华, 主任医师。

水平而尽早诊断值得研究。此外,临床发现为数不少的通过临床表现和腕骨 X 线已确诊佝偻病的患儿其血清 25(OH)D 水平正常。因而血清 25(OH)D 检测对于佝偻病诊断是否还有意义,需要进一步探讨。

本研究通过分析血清 25(OH)D 的浓度变化,探讨其在佝偻病早期诊断中的意义及存在的问题,并获得具有诊断价值的临界点,为临床应用该指标开展对佝偻病的诊疗工作提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2009 年 3 月至 2010 年 5 月于首都儿科研究所附属儿童医院保健科就医的 183 例婴儿作为研究对象,年龄 1 个月至 1 岁,分为佝偻病组、可疑组和对照组 3 组。(1)佝偻病组:符合《婴幼儿佝偻病防治方案》诊断标准(1986 年卫生部)<sup>[5]</sup>,既有非特异的神经精神症状如夜惊、多汗、烦躁不安等,也有骨骼改变体征,同时 X 线可见异常改变。(2)可疑组:①存在维生素 D 缺乏的高危因素(2008 年《维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议》<sup>[6]</sup>)或有临床症状如夜惊、多汗、烦躁不安等;②X 线无异常改变。(3)对照组:①正常体检的婴儿;②无维生素 D 缺乏的高危因素或临床表现。

排除标准:(1)既往患佝偻病患儿;(2)近期患感染性疾病者;(3)既往患肝、肾、甲状腺等疾病或有相关家族史者;(4)存在先天畸形和遗传代谢性疾病者。

### 1.2 研究方法

采用病例对照研究。由专人进行询问病史和体

格检查收集临床资料。所有研究对象空腹采集静脉血 2 mL 于抗凝真空采血管中,常温离心 5 min,转速 4000 r/min,收集血清进行血清 25(OH)D、钙、磷、碱性磷酸酶浓度检测。血清 25(OH)D 采用酶联免疫法(ELISA)测定。批内变异系数(CV)5.1%,批间变异系数(CV)6.4%。所有血清样本由首都儿科研究所生化研究室测定。25-羟基维生素 D 检测试剂盒由英国 IDS 公司提供。

### 1.3 统计学分析

应用 EpiData 3.1 软件进行数据录入,采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,Medcalc 12.1.1 软件绘制 ROC 曲线。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD 法;计数资料以构成比表示,组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

对照组 73 例,年龄 1.1 ~ 12.3 个月,体重 4.5 ~ 12.5 kg,身高 55 ~ 78 cm,BMI 13.7 ~ 23.0。可疑组 45 例,年龄 3.1 ~ 12.7 个月,体重 6.0 ~ 11.2 kg,身高 61 ~ 77 cm,BMI 15.0 ~ 21.0。佝偻病组 65 例,年龄 1.5 ~ 11.4 个月,体重 5.2 ~ 13.5 kg,身高 57 ~ 78 cm,BMI 15.1 ~ 24.7。可疑组、佝偻病组的性别、就诊季节、年龄、体重、身高和 BMI 等与对照组相比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );可疑组、佝偻病组母乳喂养比例显著高于对照组( $P < 0.001$ ),见表 1 ~ 2。

表 1 3 组一般情况比较(一) [例(%)]

组别	例数	性别		就诊季节		喂养方式		
		男	女	冬春	夏秋	母乳喂养	混合喂养	人工喂养
对照组	73	44(60)	29(40)	49(67)	24(33)	17(23)	15(21)	41(56)
可疑组	45	22(49)	23(51)	25(56)	20(44)	26(58)	1(2)	18(40)
佝偻病组	65	29(45)	36(55)	46(71)	19(29)	44(68)	7(11)	14(22)
$\chi^2$ 值		3.596		2.856		33.609		
$P$ 值		$> 0.05$		$> 0.05$		$< 0.001$		

表 2 3 组一般情况比较(二) ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(月)	体重(kg)	身高(cm)	BMI
对照组	73	6.9 ± 2.8	8.5 ± 1.7	69 ± 5	17.6 ± 2.0
可疑组	45	6.6 ± 2.5	8.3 ± 1.3	68 ± 4	17.7 ± 1.5
佝偻病组	65	6.7 ± 2.8	8.5 ± 1.7	69 ± 5	17.7 ± 1.8
$F$ 值		0.188	0.262	0.332	0.031
$P$ 值		$> 0.05$	$> 0.05$	$> 0.05$	$> 0.05$

### 2.2 3 组血清 25(OH)D、钙、磷、碱性磷酸酶水平比较

可疑组、佝偻病组血清 25(OH)D 水平均显著低于对照组( $P < 0.001$ ),可疑组和佝偻病组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。可疑组和佝偻病组的

血钙、磷、碱性磷酸酶水平与对照组相比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),且全部在正常范围内,见表3。

表3 3组血清25(OH)D、钙、磷和碱性磷酸酶水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	25(OH)D (nmol/L)	钙 (mmol/L)	磷 (mmol/L)	碱性磷酸酶 (U/L)
对照组	73	112 ± 37	2.64 ± 0.13	2.05 ± 0.20	235 ± 87
可疑组	45	83 ± 30 <sup>a</sup>	2.70 ± 0.09	2.02 ± 0.16	240 ± 66
佝偻病组	65	72 ± 31 <sup>a</sup>	2.66 ± 0.09	1.97 ± 0.19	244 ± 90
F值		26.174	3.005	1.622	0.105
P值		<0.001	>0.05	>0.05	>0.05

a: 与对照组比较,  $P < 0.001$

### 2.3 3组维生素D营养状况比较

可疑组和佝偻病组维生素D缺乏率分别为31%和11%,对照组无维生素D缺乏病例,差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),见表4。

表4 3组维生素D营养状况比较 [例(%)]

组别	例数	维生素D缺乏 ( $< 50$ nmol/L)	维生素D不足 ( $50 \sim 75$ nmol/L)	维生素D充足 ( $> 75$ nmol/L)
对照组	73	0(0)	15(21)	58(80)
可疑组	45	5(11)	16(36)	24(53)
佝偻病组	65	20(31)	14(22)	31(48)
$\chi^2$ 值		33.346		
P值		<0.001		

### 2.4 血清25(OH)D的诊断价值评价及最佳临界点

可疑组和佝偻病组之间的血清25(OH)D水平差异无统计学意义,所以将前者纳入佝偻病组进行分析。曲线下面积(AUC)为0.760(95%CI:0.692~0.820,  $P < 0.001$ )时,诊断准确性中等。计算各可能切点的灵敏度和特异度,确定90.7 nmol/L为ROC曲线上的最佳临界点,对应的灵敏度为68.49%,特异度为72.73%,见图1。

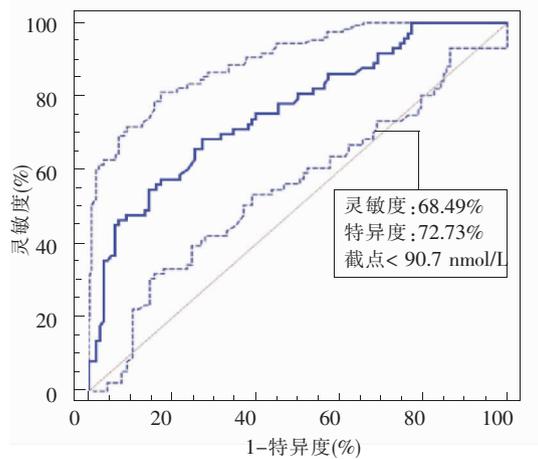


图1 血清25(OH)D水平的ROC曲线

## 3 讨论

传统的佝偻病诊断多以钙、磷和碱性磷酸酶作为血清学指标,但缺乏特异性和敏感性<sup>[7-8]</sup>,本研究也证实了这点。这可能与甲状旁腺素和降钙素的作用有关,后两者协同维生素D维持了体内的钙、磷平衡。25(OH)D因具有浓度高、稳定和半衰期长的特点,被认为是反映机体维生素D代谢的重要指标<sup>[9]</sup>,所以血清25(OH)D检测对于佝偻病的诊断价值越来越受到关注。本研究中佝偻病组血清25(OH)D平均水平为72 ± 31 nmol/L,高于维生素D缺乏( $< 50$  nmol/L)的诊断标准。结合对研究对象的病史调查,考虑主要与医护工作者和家长对佝偻病的防治知识了解充分,在婴儿出生后积极为其服用维生素D补充剂有关。证实了常规、长期地添加维生素D的医疗环境下,佝偻病患儿的血清25(OH)D水平也有所提高。尽管如此,佝偻病组血清25(OH)D水平仍然显著低于对照组,说明血清25(OH)D水平降低仍是提示婴儿有可能发生佝偻病的一项较可靠指标。ROC曲线在临床流行病学中可作为某一诊断方法准确性评价的指标。AUC一般认为在0.5~0.7之间表示诊断价值较低,0.9以上表示诊断价值较高。本研究结果血清25(OH)D的AUC为0.760,显示血清25(OH)D检测有一定的诊断价值。值得注意的是可疑组和佝偻病组血清25(OH)D水平差异无统计学意义,提示在典型的佝偻病出现前,患儿已经存在明显的、甚至可能较长时间的维生素D缺乏。进一步说明血清25(OH)D水平降低对于早期发现佝偻病有显著的指导意义。在这一点上甚至优于经典的X线。因为后者只有当骨量丢失30%~50%时才能显示出骨矿物含量的降低<sup>[10]</sup>。

虽然研究者们参考“多数专家共识”作为维生素D营养状况的评价标准<sup>[11-15]</sup>:血清25(OH)D水平 $< 50$  nmol/L为维生素D缺乏,50~75 nmol/L为维生素D不足, $> 75$  nmol/L为充足。2011年美国内分泌学会公布的有关维生素D缺乏的评估、治疗以及预防方面的临床实践指南也推荐血清25(OH)D水平 $< 50$  nmol/L诊断维生素D缺乏<sup>[16]</sup>。事实上,目前国内外尚无针对于儿童的血清25(OH)D正常值统一标准。由于受实验方法、纬度、季节以及维生素D摄入量等因素的影响,各国、各地患儿的血清25(OH)D水平各异<sup>[17-23]</sup>。这也是限制该检查在儿科临床普及应用的因素之一。本研究中确诊佝偻病的患儿仅31%(20/65)符合“维生素D缺乏”,给

诊断和治疗带来很大困扰。所以,如果应用上述标准评价本地区婴儿维生素 D 营养状况时需结合病史和临床表现综合考虑,避免漏诊维生素 D 缺乏病例,贻误治疗。ROC 曲线选取最佳临界点对于使某检测手段达到最大灵敏度和特异度,同时降低误诊率和漏诊率有重要意义。本研究以 90.7 nmol/L 作为具有诊断价值的临界点,从灵敏度 68.49% 和特异度 72.73% 来看,有一定的临床使用价值。既能尽早预防和发现佝偻病的发生,也不会加重家长的心理和经济负担。由于观察对象的数量有限,尚需更长时间的大规模、随机、对照试验的检验。近期梁冠禹等<sup>[24]</sup>建议南京市 0~10 岁年龄段儿童中,血清 25(OH)D 水平 50~60 nmol/L 可能是维持正常骨代谢的最佳浓度,此外尚少见公开的文献报道国内实验室建立自己的参考范围。

综上所述,随着预防保健知识的普及,目前国内重度佝偻病已少见,早期或不典型佝偻病更加常见。血清 25(OH)D 水平检测对于发现早期佝偻病、及时治疗的临床意义更为重大。鉴于在当前儿童血清 25(OH)D 仍存在较多影响因素、正常范围尚未确定的前提下,建议将血清 25(OH)D 检测作为筛查佝偻病的手段之一。

### [参 考 文 献]

[1] 李同,何金生. 维生素 D 缺乏性佝偻病[M]//胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学(上册). 第7版. 北京:人民卫生出版社,2002:536-542.

[2] Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis[J]. Am J Clin Nutr, 2004, 79(3): 362-371.

[3] 马秀丽,甄艳芬. 支气管哮喘儿童血清 25-(OH)D<sub>3</sub> 和总免疫球蛋白 E 的变化[J]. 中国当代儿科杂志,2011,13(7): 551-553.

[4] Karen S Leis, J Dayre McNally, Matthew R Montgomery, Koravangattu Sankaran, Chandima Karunanayake, Alan M Rosenberg. 急性下呼吸道感染儿童的维生素 D 摄入[J]. 中国当代儿科杂志,2012,14(1): 1-6.

[5] 中华人民共和国卫生部. 婴幼儿佝偻病防治方案[J]. 中华儿科杂志,1986,24(6): 367.

[6] 中华医学会儿科学分会儿童保健学组,全国佝偻病防治科研协作组. 维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议[J]. 中华儿科杂志,2008,46(3): 190-191.

[7] 周莉莉,郭清梅. 血清 25 羟维生素 D 测定在防治佝偻病中的意义[J]. 中国优生与遗传杂志,1996,4(3): 35-36.

[8] 马兰,辛德莉,田悦,李靖,吕芳,侯安存. 婴幼儿血清 25 羟维生素 D 水平与佝偻病的关系[J]. 实用儿科临床杂志,2007,22(19): 1473-1474.

[9] Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets[J]. J Clin Invest, 2006, 116(8): 2062-2072.

[10] 唐海. 单光子诊断技术[M]//刘忠厚. 骨质疏松学. 北京:科学出版社,1998: 59-84.

[11] 吴康敏. 维生素 D 缺乏性佝偻病[M]//刘湘云,陈荣华,赵正言. 儿童保健学. 第4版. 南京:江苏科学技术出版社,2011: 296-305.

[12] Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health[J]. Mayo Clin Proc, 2006, 81(3): 353-373.

[13] Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes[J]. Am J Clin Nutr, 2006, 84(1): 18-28.

[14] Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency[J]. Lancet, 1998, 351(9105): 805-806.

[15] Binkley N, Krueger D. Evaluation and correction of low vitamin D status[J]. Curr Osteoporos Rep, 2008, 6(3): 95-99.

[16] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, 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.

[17] Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J. Presentation of vitamin D deficiency[J]. Arch Dis Child, 2004, 89(8): 781-784.

[18] Graff M, Thacher TD, Fischer PR, Stadler D, Pam SD, Pettifor JM, et al. Calcium absorption in Nigerian children with rickets [J]. Am J Clin Nutr, 2004, 80(5): 1415-1421.

[19] Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Isichei CO, Chan GM. Case-control study of factors associated with nutritional rickets in Nigerian children[J]. J Pediatr, 2000, 137(3): 367-373.

[20] 王小敏,马志超,符生苗. 25 羟维生素 D<sub>3</sub> 与骨碱性磷酸酶在佝偻病诊断中的应用[J]. 中国妇幼保健,2008, 23(23): 3263-3264.

[21] 梁晓红,杨斌让,曾淑萍,吴红媛. 0~2 岁儿童 VD 营养水平及相关因素分析[J]. 中国初级卫生保健,2004, 18(7): 74-75.

[22] 莫丽亚,赖原,蒋玉莲,刘建良,刘健龙. 婴幼儿血清 25 羟维生素 D 水平在佝偻病诊断中的应用[J]. 实用预防医学,2008, 15(6): 1957-1958.

[23] 贾春梅,刘淑媛,王冬梅. 佝偻病患者血清 25 羟维生素 D<sub>3</sub> 与血清钙的测定[J]. 包头医学院学报,1997, 13(4): 33-35.

[24] 梁冠禹,秦锐,李婧,陆敬霞,葛高霞,胡幼芳,等. 南京市 0~10 岁儿童血清 25-(OH)D 最佳水平的探讨[J]. 中国儿童保健杂志,2009, 17(6): 624-626.

(本文编辑:王庆红)