

## 川东北地区儿童血清25羟基维生素D参考区间的建立

张霞<sup>1</sup>, 杨利拥<sup>1</sup>, 王强<sup>2</sup>, 卢小岚<sup>2</sup>, 王东生<sup>2</sup>

1. 重庆市第九人民医院检验科, 重庆 400700;  
2. 川北医学院医学检验系 川北医学院附属医院检验科  
川北医学院转化医学研究中心, 四川 南充 637000

**【摘要】** 目的 建立适用于川东北地区儿童血清25羟基维生素D [25(OH)D]的参考区间。方法 选取2017年1月至2018年7月参加川北医学院附属医院体格检查和相关的实验室检查均无异常的0~14岁儿童共1 042例, 采用罗氏e602全自动电化学发光分析仪和配套的检测试剂以及检测参数检测血清25(OH)D浓度。结果 1 042例儿童血清25(OH)D浓度为89.19 (22.38~295.00) nmol/L, 其浓度水平与年龄之间呈明显的负相关( $r=-0.572, P<0.05$ ); 血清25(OH)D水平在不同季节之间比较, 除夏季和秋季之间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )外, 其他季节之间比较差异均具有显著统计学意义( $P<0.01$ ); 同时, 除5~14岁年龄组外,  $\leq 1$ 岁和2~4岁年龄组不同季节之间的血清25(OH)D浓度比较差异均具有显著统计学意义( $H=18.82$ 和 $17.93, P<0.01$ ); 而男女性别之间比较差异无统计学意义( $Z=-0.766, P=0.443$ ); 川东北地区儿童血清25(OH)D参考区间在5~14岁年龄组为33.51~133.50 nmol/L;  $\leq 1$ 岁年龄组为60.29~248.36 nmol/L (春季)、63.25~162.60 nmol/L (夏秋季)和71.97~295.00 nmol/L (冬季); 2~4岁年龄组为53.44~215.28 nmol/L (春季)、50.95~151.56 nmol/L (夏秋季)和55.29~207.09 nmol/L (冬季)。结论 川东北地区儿童血清25(OH)D参考区间应根据不同季节和年龄阶段分别设定, 建立一个适合本地区儿童人群25(OH)D参考区间, 为临床诊断维生素D缺乏提供科学依据。

**【关键词】** 25羟基维生素D; 参考区间; 儿童; 季节; 年龄; 川东北

**【中图分类号】** R153.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)17-2233-04

**Establishment of reference range of serum 25 hydroxyvitamin D of children in Northeast Sichuan area.** ZHANG Xia<sup>1</sup>, YANG Li-yong<sup>1</sup>, WANG Qiang<sup>2</sup>, LU Xiao-lan<sup>2</sup>, WANG Dong-sheng<sup>2</sup>. 1. Department of Clinical Laboratory, the Ninth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, CHINA; 2. College of Clinical Laboratory, North Sichuan Medical College/Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College/Center for Translational Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, CHINA

**【Abstract】 Objective** To establish the reference range of serum 25 hydroxyvitamin D (25(OH)D) of children in Northeast Sichuan area. **Methods** The automated Roche e602 electrochemiluminescence system was applied to evaluate the concentration of 25(OH)D in 1 042 apparently healthy children that were enrolled at the Affiliated Hospital of Northern Sichuan Medical College from January 2017 to July 2018. **Results** The serum concentration of 25(OH)D in 1 042 children was 89.19 (22.38-295.00) nmol/L, which was negatively correlated with age ( $r=-0.572, P<0.05$ ). The serum 25(OH)D levels in different seasons were significantly different ( $P<0.01$ ) except in summer and autumn. At the same time, except 5-14 year old group, there were significant differences between different seasons in  $\leq 1$  and 2-4 years old groups ( $H=18.82$  and  $17.93, P<0.01$ ). There was no significant difference between males and females ( $Z=-0.766, P=0.443$ ). The reference range of serum 25(OH)D was 33.51-33.50 nmol/L in 5-14 year old group; 60.29-248.36 nmol/L (spring), 63.25-162.60 nmol/L (summer and autumn) and 71.97-295.00 nmol/L (winter) in  $\leq 1$  year old group; 53.44-215.28 nmol/L (spring), 50.95-151.56 nmol/L (summer and autumn), and 55.29-207.09 nmo/L (winter) in 2-4 years old group. **Conclusion** The reference range of 25(OH)D in serum of children in Northeast Sichuan area should be established according to different seasons and different age stages. A reference range of 25(OH)D suitable for children in Northeast Sichuan area will provide scientific basis for clinical diagnosis of vitamin D deficiency.

**【Key words】** 25 hydroxyvitamin D; Reference range; Children; Season; Age; Northeast Sichuan

维生素D是一种脂溶性维生素,起着类固醇激素的作用,其对维持骨骼健康和钙稳态至关重要<sup>[1-2]</sup>。目前,维生素D缺乏已成为全球性的公共卫生问题,长期维生素D缺乏可导致骨代谢紊乱,包括发生于儿童的佝偻病和发生于成人的骨软化症或骨质疏松症<sup>[3-4]</sup>,尤其对于儿童来说,其受维生素D缺乏的敏感程度明显高于成人<sup>[5]</sup>。另据报道维生素D水平也与骨代谢紊

乱之外疾病的发生发展密切相关,如糖尿病、心血管疾病及肿瘤<sup>[6-9]</sup>。临床诊断及流行病学调查维生素D水平均是通过测定血清或血浆中25(OH)D含量进行评估<sup>[1]</sup>。本实验所使用的检测体系由罗氏公司提供,该体系仅提供德国20~70岁成人25(OH)D参考区间,而未就儿童的参考区间进行说明,为了解本地区儿童25(OH)D参考区间,完善本地区人群25(OH)D参考区

间资料,同时为临床诊断维生素D缺乏提供科学依据,本研究对1 042例儿童进行血清25(OH)D检测,现将结果报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2018年7月参加川北医学院附属医院儿童保健检查及体检儿童共1 042例,其中男性603例,女性439例。经体格检查无佝偻病、身材矮小、营养不良、生长缓慢以及肋骨外翻等情况存在;肝脏和肾脏功能正常,无心血管疾病和糖尿病;实验室检查血钙均正常。

1.2 仪器和试剂 血清25(OH)D水平的检测仪器为Roche公司生产的e602全自动电化学发光分析仪,所需配套检测试剂盒和其相应的辅助试剂及耗材均购自Roche公司。

1.3 方法 受检儿童于清晨空腹状态下抽取静脉血约2 mL,37℃孵育至血液完全凝集后,以相对离心力2 583×g离心5 min,取血清上机检测。在检测前先对25(OH)D进行质控,结果显示在控后进行样本检测。所有检测均在采血后4 h内完成。

1.4 统计学方法 应用SPSS 19.0软件对实验数据进行统计学分析。正态性检验以 $P<0.10$ 为差异有统计学意义,经检验表明不同组别数据基本呈偏态分布,因此数据均采用中位数(范围)表示。不同性别两个季节之间比较采用两组独立样本非参数检验(Mann-Whitney  $U$ 检验),不同年龄之间以及相同年龄阶段的不同季节之间比较均采用多组独立样本非参数检验(Kruskal-Wallis  $H$ 检验), $P<0.05$ 为差异有统计学意义, $P<0.01$ 为差异有显著统计学意义。参考区间的建立采用2.50%~97.50%百分位数法表示。

## 2 结果

2.1 血清25(OH)D水平与年龄的相关性 1 042例儿童血清25(OH)D浓度为89.19 nmol/L (22.38~295.00),其浓度水平与年龄之间呈明显的负相关( $r=-0.572, P<0.05$ )。不同年龄阶段数据经正态性检验,结果表明其分布状态均呈偏态分布。 $\leq 1$ 岁年龄组25(OH)D水平明显高于2~4岁和5~14岁年龄组,差异有明显统计学意义( $H=430.39, P<0.01$ ),见表1和图1。

表1 不同年龄儿童的血清25(OH)D检测结果比较[中位数(范围)]

年龄(岁)	例数	25(OH)D (nmol/L)	正态性检验					
			峰度	标准误	$P$ 值	偏度	标准误	$P$ 值
$\leq 1$	328	116.68 (35.75~295.00)	3.21	0.27	$<0.01$	1.45	0.14	$<0.01$
2~4	334	94.91 (38.83~252.50)	1.77	0.27	$<0.01$	1.04	0.13	$<0.01$
5~14	380	66.07 (22.38~180.75)	3.87	0.25	$<0.01$	1.46	0.13	$<0.01$

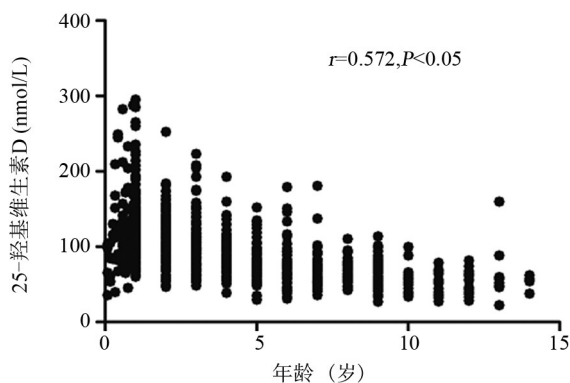


图1 血清25(OH)D水平与年龄的相关性

2.2 不同季节儿童的血清25(OH)D水平比较 对不同季节儿童血清25(OH)D检测数据进行正态性检验,表明所有季节25(OH)D数据均呈偏态分布。儿童血清25(OH)D水平在不同季节之间比较,除夏季和秋季之

间比较差异无统计学意义,其他季节比较差异均具有显著统计学意义( $P<0.01$ ),见表2。此外,在相同年龄阶段不同季节比较,除5~14岁年龄组外, $\leq 1$ 岁和2~4岁年龄组儿童不同季节之间的血清25(OH)D水平比较差异均具有显著统计学意义( $H=18.82$ 和 $17.93, P<0.01$ )。

2.3 不同性别儿童的血清25(OH)D水平比较 不同性别数据经正态性检验,结果表明其分布状态均呈偏态分布。血清25(OH)D水平在男女性别之间比较差异无统计学意义( $Z=-0.77, P>0.05$ ),见表3。

2.4 儿童血清25(OH)D参考区间 统计学分析表明,川东北地区儿童血清25(OH)D浓度与年龄相关,与性别无关;且 $<5$ 岁年龄阶段儿童血清25(OH)D浓度与季节相关。因此需要根据不同年龄阶段和不同季节来建立血清25(OH)D的参考区间,其95%川东北地区儿童血清25(OH)D的参考区间见表4。

表2 不同季节儿童的血清25(OH)D检测结果比较[中位数(范围)]

季节	例数	25(OH)D (nmol/L)	正态性检验					
			峰度	标准误	$P$ 值	偏度	标准误	$P$ 值
春季	305	100.10 (22.38~285.00)	1.53	0.28	$<0.01$	1.03	0.14	$<0.01$
夏季	458	80.98 (27.63~226.50)	0.35	0.23	$>0.10$	0.66	0.11	$<0.01$
秋季	163	81.63 (29.98~173.98)	-0.26	0.38	$>0.10$	0.65	0.19	$<0.01$
冬季	116	113.50 (32.00~295.00)	1.33	0.45	$<0.01$	1.06	0.23	$<0.01$

表3 男女儿童血清25(OH)D检测结果比较[中位数(范围)]

性别	例数	25(OH)D (nmol/L)	正态性检验					
			峰度	标准误	P值	偏度	标准误	P值
男性	603	88.50 (22.38~295.00)	3.04	0.20	<0.01	1.33	0.10	<0.01
女性	439	92.04 (27.63~295.00)	2.91	0.23	<0.01	1.29	0.12	<0.01

表4 不同季节不同年龄阶段血清25(OH)D参考区间

季节	年龄(岁)	例数	参考区间(nmol/L)
春季	≤1	123	60.29~248.36
	2~4	96	53.44~215.28
夏秋季	≤1	159	63.25~162.60
	2~4	196	50.95~151.56
冬季	≤1	44	71.97~295.00
	2~4	42	55.29~207.09
四季	5~14	380	33.51~133.50

### 3 讨论

维生素D缺乏/不足是世界范围内普遍存在的问题。国外学者认为,血清25(OH)D浓度>75 nmol/L时考虑维生素D含量充足,浓度为50~75 nmol/L时可诊断为维生素D不足,浓度<50 nmol/L时可诊断为维生素D缺乏,浓度<25 nmol/L时考虑维生素D严重缺乏;而当血清25(OH)D含量超过375 nmol/L时可考虑维生素D中毒<sup>[3,10]</sup>。研究表明,维生素D除了对骨矿化中钙磷稳态调节起重要作用外,可能参与了一些骨骼外疾病的发生发展,包括食物过敏、哮喘、糖尿病、肥胖、自闭症、肿瘤和自身免疫性疾病<sup>[9,11]</sup>。因此建立适合于不同地区不同人群的血清25(OH)D参考区间,以评价相应人群维生素D水平,从而对临床医生做出合理的处理程序具有重要的临床意义。而由于低年龄阶段健康人群进行体检检查的样本数量较少,同时血清25(OH)D水平又存在地域性的差异<sup>[12]</sup>,因此较多检测体系和地区均未建立适合于本地区和本实验室检测体系的低年龄阶段健康人群的血清25(OH)D参考区间。

本实验针对性检测川东北地区0~14岁儿童的血清25(OH)D,结果表明,25(OH)D含量与年龄呈明显的负相关。从图1可较直观了解到,≤1岁年龄段的25(OH)D含量较其他年龄段相比较,明显处于较高水平,随着年龄的逐渐增高,25(OH)D含量逐渐下降,至5岁以后逐渐趋于平稳,这与SOLAK等<sup>[13]</sup>报道结果基本一致。维生素D主要由内源性合成,皮肤暴露于阳光下,7-脱氢胆固醇(维生素D的前体)在皮肤中合成,然后在肝脏中羟基化为25(OH)D,并在肾脏中羟基化为1,25-羟基维生素<sup>[12]</sup>。25(OH)D除了日晒外,膳食摄入和补充剂也是维持和改善其含量的重要来源,尤其是冬季<sup>[13]</sup>。因此出现此种趋势可能存在以下两点原因:一是学龄期儿童阳光暴露的机会或时间较学龄前儿童少,从5~14岁儿童四季血清25(OH)D水平差异无统计学意义也可以间接证明;二是学龄前儿童,尤其是低年龄阶段儿童基本上存在维生素D的补充,这应该是造成≤1岁年龄段儿童血清25(OH)D含量远远高于其他年龄段儿童的最重要原因。因此对于学龄期

儿童,为避免维生素D缺乏造成儿童骨骼发育及其他系统问题,在注意关注户外活动的同时,应加强维生素D的外源性补充。

维生素D主要来源于皮肤在阳光照射下进行的内源性合成,25(OH)D含量和人群所处的地理位置,日照情况以及生活习惯等密切相关<sup>[4]</sup>。本实验结果表明,春季和冬季血清25(OH)D含量明显高于夏季和秋季,这与陈益明等<sup>[15]</sup>报道的秋季和冬季高于春季和夏季的结论存在差异,而与LIU等<sup>[16]</sup>报道基本一致,这应该是由不同地区的地理位置的差异所引起,因此不同实验室应根据自身的地理环境和人群特点建立适用于自身条件的参考范围。川东北地区夏季和秋季气候炎热,会减少儿童户外活动的机会,引起两个季节25(OH)D含量偏低。同时,这也可能是造成夏季和秋季血清25(OH)D水平无明显差异的重要原因。因此,针对这两个季节,应鼓励儿童户外活动或增加维生素D的外源性摄入。

综上所述,由于维生素D含量和人群所处的地理位置,日照情况以及生活习惯等密切相关。因此川东北地区有必要建立适合于本地区儿童的25(OH)D参考区间,以便为临床预防和诊断维生素D缺乏以及制定安全合理的处理措施提供科学依据,而本地区儿童血清25(OH)D含量与季节和年龄相关,与性别无关,因此25(OH)D参考区间应根据季节和年龄分别设立。而对于成年人群,实验室也有必要对试剂说明书提供的参考区间进行验证,以评估其适用性。

#### 参考文献

- HOLICK MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application [J]. *Ann Epidemiol*, 2009, 19(2): 73-78.
- BISCHOFF-FERRARI HA, WILLETT WC, ORAV EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(1): 40-49.
- HOLICK MF. Vitamin D deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3): 266-281.
- HOLICK MF, BINKLEY NC, BISCHOFF-FERRARI HA, 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.
- PALACIOS C, GONZALEZ L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 144 Pt A: 138-145.
- HOLICK MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80(6 Suppl): 1678S-1688S.
- JENAB M, BUENO-DE-MESQUITA HB, FERRARI P, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study [J]. *BMJ*, 2010, 340: b5500.

# 广东惠州地区7 105例妊娠期糖尿病筛查分析及适宜诊断标准探讨

彭林平, 陈利强, 王凤鸣, 万婷, 罗浩元

惠州市第一人民医院内分泌科, 广东 惠州 516000

**【摘要】** 目的 了解惠州地区妊娠期糖尿病(GDM)的发病情况,探讨口服葡萄糖耐量试验(OGTT)各时间点空腹血清血糖(FPG),1 h血清葡萄糖(1 hPG)和2 h血清葡萄糖(2 hPG)诊断GDM的差异。方法 收集2015年1月至2018年6月于惠州市第一人民医院进行常规产检的妊娠24~28周孕妇的GDM筛查结果,对符合要求的7 105例OGTT结果进行分析。采用ROC曲线评价OGTT各时间点、任意一点和任意两点血糖异常诊断GDM的差异。结果 惠州地区GDM发病率为23.6% (1 677/7 105),高龄孕妇(年龄 $\geq 35$ 岁)的发病率高达36.16%(435/1 203),明显高于35岁以下孕妇的21.04% (1 242/5 902),差异有显著统计学意义( $P < 0.01$ );以OGTT任意一点异常诊断GDM时FPG的曲线面积(AUC)大于任意两点异常诊断GDM时的AUC ( $Z = 2.15, P < 0.05$ ),以任意两点异常诊断GDM时1 hPG ( $Z = 17.32, P < 0.01$ )和2 hPG ( $Z = 14.45, P < 0.01$ )的AUC大于任意一点异常诊断GDM时二者的AUC,差异均有统计学意义。结论 目前惠州地区GDM发病率较高,OGTT各时间点血糖水平异常诊断GDM存在一定的差异,单项FPG异常与1 hPG或2 hPG合并OGTT其他任意一项异常诊断GDM可能更具有优势。

**【关键词】** 惠州地区;妊娠期糖尿病;口服葡萄糖耐量实验;筛查;诊断标准

**【中图分类号】** R714.256 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)17—2236—04

**Screening analysis of 7 105 cases of gestational diabetes mellitus in Huizhou area of Guangdong Province and discussion of appropriate diagnostic criteria.** PENG Lin-ping, CHEN Li-qiang, WANG Feng-ming, WAN Ting, LUO Hao-yuan. Department of Endocrinology and Metabolism, the First People's Hospital of Huizhou, Huizhou 516000, Guangdong, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the incidence of gestational diabetes mellitus (GDM) and explore the difference of diagnosis of GDM in oral glucose tolerance test (OGTT) at different time points in Huizhou region of Guangdong Province. **Methods** The GDM screening results of pregnant women at 24–28 weeks of gestation who underwent routine obstetric examination in First People's Hospital of Huizhou from January 2015 to June 2018 were collected, and the OGTT results of 7 105 cases who met the requirements were analyzed. ROC curve was used to evaluate the value of abnormal blood glucose at any point and any two points of OGTT in the diagnosis of GDM. **Results** The incidence of GDM in Huizhou was 23.60% (435/1 203). The incidence of GDM in pregnant women aged  $\geq 35$  years was 36.16% (435/1 203), significantly higher than 21.04% (1 242/5 902) in pregnant women aged  $< 35$  years ( $P < 0.01$ ). The area under the curve (AUC) of FPG in diagnosis of GDM by OGTT at any one point was significantly greater than that at any two points ( $Z = 2.15, P < 0.05$ ), and the AUC of 1 hPG ( $Z = 17.32, P < 0.01$ ) and 2 hPG ( $Z = 14.45, P < 0.01$ ) in diagnosis of GDM by OGTT at any two points was significantly greater than that at any one point. **Conclusion** The incidence of GDM was relatively high in Huizhou region. More importantly, there are some differences in the diagnosis of GDM by abnormal blood glucose levels at different time points of OGTT, and single FPG abnormality and 1 hPG or 2 hPG combined with any other one abnormalities of OGTT is more advantageous in diagnosing GDM.

**【Key words】** Huizhou region; Gestational diabetes mellitus; Oral glucose tolerance test (OGTT); Screening; Diagnostic criteria

通讯作者:陈利强,E-mail:chenlq1137@163.com

\*\*\*\*\*

- [8] VIALA M, CHIBA A, THEZENAS S, et al. Impact of vitamin D on pathological complete response and survival following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 770.
- [9] ZUK AM, QUIÑONEZ CR, SAARELA O, et al. Joint effects of serum vitamin D insufficiency and periodontitis on insulin resistance, pre-diabetes, and type 2 diabetes: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009–2010 [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2018, 6(1): e000535.
- [10] WACKER M, HOLICK MF. Vitamin D-effects on skeletal and extra-skeletal health and the need for supplementation [J]. Nutrients, 2013, 5(1): 111-148.
- [11] HOSSEIN-NEZHAD A, HOLICK MF. Vitamin D for health: a global perspective [J]. Mayo Clin Proc, 2013, 88(7): 720-755.
- [12] SOLAK I, CIHAN FG, MERCAN S, et al. Evaluation of 25-hydroxyvitamin D levels in central Anatolia, Turkey [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 4076548.
- [13] SPIRO A, BUTTRISS JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe [J]. Nutr Bull, 2014, 39(4): 322-350.
- [14] 陈益明, 褚雪莲, 王忠平, 等. 电化学发光免疫分析法检测婴幼儿血清25-羟基维生素D3参考区间的调查[J]. 现代预防医学, 2014, 41(3): 389-392.
- [15] LIU Y, LI X, ZHAO A, et al. High prevalence of insufficient Vitamin D intake and serum 25-hydroxyvitamin D in Chinese school-age children: a cross-sectional study [J]. Nutrients, 2018, 10(7): pii: E822.

(收稿日期:2019-04-03)