

• 专家共识 •

中国儿童维生素 A、维生素 D 临床应用专家共识

中华预防医学会儿童保健分会



维生素 A 和维生素 D 是与儿童健康密切相关的两种脂溶性维生素,充足的维生素 A、维生素 D 营养对儿童早期发展及疾病的防治具有积极的作用,缺乏和不足均会影响儿童健康。针对儿童保健医生和儿童家长对维生素 A、维生素 D 的营养现状、缺乏原因及危害、防治措施、安全性等方面所存在的一些疑虑,中华预防医学会儿童保健分会组织国内相关专家,就上述问题结合国内外相关研究展开了充分讨论,基于现有研究成果,达成如下共识,希望对我国儿童维生素 A、维生素 D 的临床应用提供参考。

一、我国儿童维生素 A、维生素 D 营养现状

(一) 维生素 A

1 维生素 A 营养状况判定指标与标准 维生素 A 的营养状况判定指标通常采用血清维生素 A(视黄醇)浓度,以 2011 年世界卫生组织发布的“血清视黄醇浓度用于确定人群维生素 A 缺乏的患病率”及美国、中国儿科学教材中推荐的维生素 A 营养状况的判定标准,即血清维生素 A 浓度 $<0.7 \mu\text{mol/L}$ 为缺乏, $0.70\sim 1.05 \mu\text{mol/L}$ 为边缘型缺乏, $\geq 1.05 \mu\text{mol/L}$ 为正常。

2 我国儿童维生素 A 营养状况 基于中国居民营养与健康状况监测(2010—2013)结果^[1],我国 3~5 岁儿童维生素 A 缺乏率为 1.5%,其中城市为 0.8%,农村为 2.1%,农村显著高于城市;男童和女童的维生素 A 缺乏率分别为 1.9%(城乡分别为 0.8% 和 3.0%) 和 1.0%(城乡分别为 0.8% 和 1.2%),男女童维生素 A 缺乏率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。上述结果提示,我国儿童维生素 A 营养状况已经得到明显改善,维生素 A 缺乏发生率处于相对较低水平。

然而我国儿童维生素 A 边缘缺乏率仍处于较高水平,这与大多数新兴发展中国家的情况相似,是目前 5 岁以下儿童中最主要的维生素 A 缺乏形式^[2-3]。例如,我国 3~5 岁儿童维生素 A 边缘缺乏率为 27.8%,其中城市为 21.4%,农村为 34.7%,农村儿童维生素 A 的边缘缺乏率显著高于城市;男童和女童的维生素 A 边缘缺乏率分别为 30.1%(城乡分别为 24.6% 和 35.9%) 和 25.4%(城乡分别为

18.2% 和 33.4%),男女童维生素 A 边缘缺乏率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。我国儿童维生素 A 缺乏与边缘缺乏发生率存在明显的地区、年龄差异,而且与是否服用含维生素 A 补充剂以及剂量等有关。据调查^[4-6],我国 0~3、4~5、6~8、9~11、12~17 和 18~23 月龄婴幼儿过去 1 周服用维生素 A 补充剂的比例分别为 23.4%、33.4%、37.4%、33.9%、30.4% 和 29.5%;其中城市婴幼儿服用比例约 50%,显著高于农村(通常 $<20\%$)。

研究显示,维生素 A 缺乏会降低 5 岁以下儿童抵抗感染性疾病的能力(特别是消化道和呼吸道感染),增加儿童死亡率。因此在一些国家和地区启动维生素 A 补充计划,将有助于消除儿童维生素 A 缺乏,降低儿童感染性疾病的患病率和死亡率。

(二) 维生素 D

1 维生素 D 营养状况判定指标与标准 维生素 D 是一种营养素,同时也是一种类固醇激素,1,25-二羟基维生素 D₃[1,25(OH)₂D]是其体内活性形式,而循环中 25-羟维生素 D₃[25(OH)D]的水平是反映机体维生素 D 营养状况的最佳指标。因此维生素 D 的营养状况判定指标通常采用血清 25(OH)D 浓度,参照 2011 年美国医学研究所及 2016 年全球营养性佝偻病管理共识提出的儿童维生素 D 营养状况的判定标准,即血清 25(OH)D $<30 \text{ nmol/L}$ 为维生素 D 缺乏; $30\sim 50 \text{ nmol/L}$ 为维生素 D 不足, $>50 \text{ nmol/L}$ 则为适宜。

2 我国儿童维生素 D 营养状况 维生素 D 缺乏和不足是全球公共卫生问题之一,涉及各个年龄,对 5 岁以下儿童的影响尤为突出,我国的情况也是如此。基于中国居民营养与健康状况监测(2010—2013)结果^[1],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、普通农村和贫困农村儿童维生素 D 缺乏率分别为 14.0%、11.1%、3.0% 和 10.3%;男童和女童的维生素 D 缺乏率分别为 6.8% 和 11.1%。

我国 3~5 岁儿童维生素 D 不足率为 43.0%,其中城市为 44.4%,农村为 42.1%;大城市、中小城市、普通农村和贫困农村儿童维生素 D 不足率分别为 45.5%、42.5%、30.6% 和 47.4%;男女童维生素

D 不足率分别为 40.0% 和 46.0%。

目前我国儿童中维生素 D 缺乏和不足仍是突出的营养缺乏问题,与儿童户外活动过少和膳食维生素 D 摄入量严重不足有关,而且儿童中规律补充维生素 D 制剂的比例也较低。据调查,我国 0~3、4~5、6~8、9~11、12~17 和 18~23 月龄婴幼儿过去 1 周服用维生素 D 补充剂的比例分别为 27.0%、30.1%、43.8%、38.5%、35.2% 和 33.4%;城市婴幼儿服用比例显著高于农村(城市 42.1%~62.5%、农村 11.9%~22.8%),因此常规给予预防剂量维生素 D 补充剂将有助于改善 5 岁以下儿童维生素 D 营养状况,可显著降低发生维生素 D 缺乏的风险^[7-8]。

二、我国儿童维生素 A、维生素 D 缺乏的原因

人体对维生素 A、维生素 D 的需求和供应平衡是维生素 A、维生素 D 的理想状态,血清维生素 A、维生素 D 水平的降低是由于有效供应的降低,或是因为对维生素 A、维生素 D 需求的增多所致^[9-11]。

1 围生期储存不足 维生素 A 和类胡萝卜素都很难通过胎盘进入胎儿体内,因此新生儿血清和肝脏中的维生素 A 含量明显低于母体。胎儿获得维生素 D 的主要途径为胎盘,但脐血中 25-(OH)D₃ 水平仅为母亲血清 25(OH)D₃ 的 60%~85%,胎儿、新生儿体内含量低。若母亲患严重营养不良、肝肾疾病、慢性腹泻,以及早产儿、双胎儿、低出生体重儿等,体内维生素 A、维生素 D 的储存量均明显不足。

2 生长发育迅速 整个儿童时期,生长是连续而不匀速的,具有阶段性,是循序渐进的过程。婴幼儿生长发育速度较快,身体各个系统和器官逐渐发育成熟,对维生素 A、维生素 D 的需求量相对较大。婴幼儿期是生长发育尤其是脑发育的最佳窗口期,必须有足够的营养支持。在这个阶段,如果营养长期供给不足,生长发育就会受限,甚至停止发育,影响儿童健康。

3 营养供给不足

3.1 母乳 母乳中的维生素 A、维生素 D 具有较好的生物活性,是婴儿期非常重要的营养来源。虽然维生素 A、维生素 D 均可通过母乳转运给婴儿,但是对于哺乳期母亲来说,即使充足的母乳量,乳汁中的维生素 A、维生素 D 含量依旧不能满足婴儿体格日益增长的所需,尤其是对早产儿、双胎儿、低出生体重儿来说,其自身体内储存不足,且生后的生长发育迅速,维生素 A、维生素 D 营养不足则更为显现。

3.2 天然食物 虽然维生素 A 存在于动物肝脏和深色蔬菜中,但类胡萝卜素的吸收转化率较低,长期

食用动物肝脏容易引起维生素 A 过量。天然食物中维生素 D 的含量通常较少。

3.3 紫外线光照合成 皮肤合成的维生素 D 是人体最主要的维生素 D 来源,在不同地域、不同季节,不同海拔、不同纬度中,与紫外线照射强度,户外活动时间、暴露皮肤的面积,以及空气污染、使用防晒霜、不同衣着等因素有关。

3.4 其他因素 1)膳食中脂肪含量不足,可影响维生素 A 和维生素 A 原的吸收。早产儿对脂肪的吸收能力较差,易致维生素 A 吸收不良。2)维生素 E 含量缺乏可降低维生素 A 的吸收,维生素 E 的抗氧化作用能够防止维生素 A 在肠道内被氧化破坏。3)蛋白质摄入过多可增加维生素 A 的利用,从而引起较多的消耗。

4 疾病的影响

4.1 影响吸收 感染性疾病、慢性消化道疾病、肝胆系统疾病、急慢性肾炎、甲状腺功能亢进等疾病,均可影响维生素 A、维生素 D 的吸收。此外,肥胖儿童由于体内维生素 D 较多存储在脂肪组织中,使循环中的维生素 D 含量下降,导致体内维生素 D 的活性和功能降低。

4.2 消耗增加 感染性疾病患病期间会导致维生素 A、维生素 D 的大量丢失。研究显示^[12],感染会导致血清视黄醇含量急速下降,使机体处于维生素 A 缺乏的状态,发生一次感染甚至会消耗掉超过 50% 的肝脏存储量。感染合并发热的儿童其维生素 A 的排出量中更大。感染越严重,维生素 A 的排泄量越大。感染期间给患儿补充维生素 A 可以改善预后,并可降低未来 6 个月再患感染的风险。

5 药物的干扰 此外,长期服用某些药物,会对人体维生素 A、维生素 D 的吸收和代谢造成影响,应引起注意。如考来烯胺、新霉素;抗惊厥、抗癫痫药物;糖皮质激素等。

三、维生素 A、维生素 D 缺乏对儿童健康的影响

(一)维生素 A 缺乏对儿童健康的影响

1 维生素 A 的生理功能 维生素 A 在人体具有广泛而重要的功能,维生素 A 是视网膜杆状细胞视紫红质的组成成分,对眼睛的暗视觉十分重要;维生素 A 还具有维持上皮细胞完整性、促进生长发育和生殖功能、维持和促进免疫功能、影响造血等多方面的功能。维生素 A 缺乏后对机体的影响是广泛而严重的^[13]。

2 维生素 A 缺乏对儿童健康的危害^[14-16] 维生素 A 缺乏对人体的影响与缺乏的程度和阶段密切相

关。当维生素 A 长期摄入不足时,最先出现的肝脏维生素 A 的分解消耗,并不影响血浆中视黄醇的水平。只有当肝脏储存的维生素 A 达到相当程度(接近耗竭时)才开始出现周围血液循环中维生素 A 水平的下降(边缘型维生素 A 缺乏),此期已经引起各种组织细胞增殖分化与代谢功能的改变,对生长发育、免疫功能和造血系统产生不良影响,临床上可表现出生长减慢、反复感染、贫血等症状,群体儿童的患病率和死亡风险增加。当维生素 A 缺乏到严重程度(血浆视黄醇 $<0.7 \mu\text{mol/L}$)可出现典型临床症状,如夜盲症、干眼症、角膜溃疡、甚至失明,皮肤干燥、毛囊角化、粘膜功能障碍,体液免疫和细胞免疫的异常,是导致低龄儿童感染、死亡的重要原因之一。

随着经济发展和人群营养状况的改善,典型的维生素 A 缺乏患病率逐渐降低,边缘型维生素 A 缺乏成为了目前我国儿童主要的维生素 A 缺乏形式,其对儿童健康的损害同样不容忽视。在当前情况下,边缘型维生素 A 缺乏和维生素 A 缺乏的预防更为关键,尤其在儿童早期阶段更应引起重视。

(二)维生素 D 缺乏对儿童健康的影响

1 维生素 D 的生理功能 充足的维生素 D 对于胎儿期和儿童期骨骼发育、神经肌肉系统、免疫系统、组织细胞分化与代谢和健康至关重要,维生素 D 缺乏对儿童健康损害是多方面的。

2 维生素 D 缺乏对儿童健康的危害^[17-18] 维生素 D 缺乏一般呈慢性过程,早期表现为维生素 D 不足($30\sim 50 \text{ nmol/L}$),这个时期虽然对机体发育、免疫、代谢功能产生了一定的影响,但一般没有表现出明显症状。随着维生素 D 来源不足的持续加剧,进入维生素 D 缺乏($<30 \text{ nmol/L}$)阶段。这个时期最突出的病理改变是钙磷代谢紊乱和骨健康的损害,导致佝偻病、手足搐搦症的发生,严重者出现喉痉挛甚至发生窒息导致死亡。儿童期维生素 D 不足可使儿童青春期骨量峰值下降并明显增加成年骨质疏松的风险。近年研究表明,维生素 D 不足会增加呼吸道感染、肠道炎症、过敏症和哮喘症的风险,足量的 $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 可以抑制多种自身免疫性疾病的发生和发展。另有研究发现,维生素 D 缺乏会影响胰岛素的合成、分泌和敏感性。维生素 D 缺乏人群罹患 I 型及 II 型糖尿病的风险高于维生素 D 充足人群,并且补充维生素 D 可改善机体对胰岛素的敏感性;婴儿期补充维生素 D 能降低以后 I 型糖尿病的风险。

随着多年的佝偻病防治行动,先天性佝偻病、手

足搐搦症、严重的佝偻病已经明显减少,但轻症维生素 D 缺乏性佝偻病以及维生素 D 不足者还十分常见。因此,加强儿童早期群体监测和筛查,早期采取预防干预措施,是进一步控制维生素 D 缺乏的重要举措。

四、维生素 A、维生素 D 缺乏的防治措施

(一)维生素 A 缺乏的防治措施

1 维生素 A 缺乏的预防

1.1 母乳喂养 对孕哺期母亲进行健康教育,婴幼儿每日膳食中的维生素 A 摄入量应达到推荐摄入量(recommended nutrient intake, RNI)。提倡母乳喂养,从出生后及时添加维生素 A。

1.2 辅食添加 建议按照辅食添加原则尽早指导儿童多进食富含维生素 A 的食物。维生素 A 在动物性食物(如乳类、蛋类、动物内脏)、深色蔬菜和水果(南瓜、胡萝卜、西蓝花、菠菜、芒果和橘子等)中含量丰富,注意调整膳食结构,适当增加这些食物的数量是预防维生素 A 缺乏的有效措施。

1.3 维生素 A 补充剂^[19-21] 1)为预防维生素 A 缺乏,婴儿出生后应及时需补充维生素 A $1\ 500\sim 2\ 000 \text{ IU/d}$ 持续补充到 3 岁;针对高危因素可采取维生素 A 补充、食物强化等策略提高维生素 A 摄入量。2)早产儿、低出生体重儿、多胞胎应在出生后补充口服维生素 A 制剂 $1\ 500\sim 2\ 000 \text{ IU/d}$,前 3 个月按照上限补充,3 个月后可调整为下限。3)反复呼吸道感染患儿每日应补充维生素 A $2\ 000 \text{ IU/d}$,以促进儿童感染性疾病的恢复,同时提高免疫力,降低反复呼吸道感染发生风险。4)慢性腹泻患儿每日应补充维生素 A $2\ 000 \text{ IU/d}$,以补充腹泻期间消耗掉的维生素 A,有利于腹泻症状的恢复,降低腹泻的发生风险。5)缺铁性贫血及铁缺乏高危风险的儿童,每日应补充维生素 A $1\ 500\sim 2\ 000 \text{ IU/d}$,降低铁缺乏的发生风险,提高缺铁性贫血的治疗效果。6)其他罹患营养不良的慢性患儿往往与维生素 A 缺乏同时存在,建议每日补充维生素 A $1\ 500\sim 2\ 000 \text{ IU}$,将有助于改善患病儿童的营养状况、减少维生素 A 缺乏风险,改善慢性病的预后。

2 维生素 A 缺乏的治疗

2.1 维生素 A 缺乏之症 有临床维生素 A 缺乏的症状时,应尽早补充维生素 A 进行治疗,可使大多数病理改变逆转或恢复。见表 1。

2.2 边缘型和亚临床型维生素 A 缺乏 对于亚临床维生素 A 缺乏儿童,可采取以下两种方法中的任何一种^[19]:1)普通口服法:每日口服维生素 A $1\ 500$

~2 000 IU 至血清维生素 A 水平达正常;2) 大剂量突击法:1 年内口服维生素 A 2 次,每次 10~20 万 IU,间隔 6 个月,在此期间不应再摄入其他维生素 A 制剂。

表 1 维生素 A 缺乏的治疗与预防补充建议^[20]

类别	治疗性补充	预防性补充
6~60 月		每 6 个月补充一次
<6 月		5 万 IU
6~12 月		10 万 IU
>12 月~成人		20 万 IU
干眼症	确诊后单剂量,24 h/2 周各 1 次	
麻疹	确诊后单剂量,24 h 1 次	
蛋白质能量营养不良	确诊后单剂量,此后每日需要量	
HIV 母亲所生新生儿		48 h 内单剂量年龄段适宜的补充量

(二)维生素 D 缺乏的防治措施

1 维生素 D 缺乏的预防^[22]

1.1 户外活动 建议尽早带婴儿到户外活动,逐步达到每天 1~2 h,以散射光为好,裸露皮肤,无玻璃阻挡;6 个月以下的婴儿应避免在阳光下直晒;儿童户外活动时要注意防晒,以防皮肤灼伤。

1.2 膳食摄入 指导儿童多进食含钙丰富的食品,如乳类、奶制品、豆制品、海产品等。

1.3 维生素 D 制剂 1)为预防佝偻病,建议新生儿出生后应尽早开始补充维生素 D,每日 400~800 IU,以预防维生素 D 缺乏及不足,保证婴幼儿生长发育所需。针对高危因素可采取主动阳光照射、维生素 D 补充、食物强化等策略提高维生素 D 摄入量。2)自出生 1 周开始,早产儿、低出生体重儿、多胎儿口服维生素 D 制剂 800 IU/d,3 个月后改用口服维生素 D 制剂 400 IU/d;如果用早产儿配方奶粉者可口服维生素 D 制剂 400 IU/d。3)反复呼吸道感染的患儿,维生素 D 能够有效促进患儿免疫功能的提高,减少呼吸道感染的发生次数,促进呼吸道感染症状的恢复。建议反复呼吸道感染患儿每日应补充维生素 D 400~800 IU/d,以促进疾病恢复,免疫力提高,降低反复呼吸道感染发生风险。4)建议腹泻病程期间,儿童应补充维生素 D 400~800 IU/d,以补充腹泻期间消耗掉的维生素 D,有利于腹泻症状的恢复,降低腹泻的发生风险。5)建议存在缺铁性贫血及铁缺乏高危风险的儿童,每日应补充维生素 D 400~800 IU/d,降低铁缺乏的发生风险,提高缺铁性贫血的治疗效果。6)营养不良等慢性疾病的儿

童易罹患维生素 D 缺乏的风险且病情严重程度与维生素 D 缺乏程度呈正相关。建议每日补充维生素 D 400~800 IU,将有助于改善患病儿童的营养状况、减少维生素 D 缺乏风险,改善慢性病的预后。

1.4 其他情况 早产儿、低出生体重儿、巨大儿、户外活动少以及生长过快的儿童在用维生素 D 制剂同时,根据膳食钙摄入情况酌情补充钙剂,达到营养素推荐量要求。

2 维生素 D 缺乏的治疗

符合维生素 D 缺乏性佝偻病诊断标准的可采用以下治疗:

2.1 维生素 D 制剂的补充 在剂量上,可予每日疗法或大剂量冲击疗法;在剂型上,可选用口服法或肌肉注射法;治疗原则以口服为主,口服法比肌肉注射法可更快提高 25(OH)D 水平。维生素 D 2000 IU/d 为最小治疗剂量,强调同时补钙,疗程至少 3 个月。见表 2。

表 2 维生素 D 缺乏性佝偻病的维生素 D 治疗量(IU)^[23]

年龄(月)	每日剂量	单次剂量	每日维持剂量
<3	2 000	不宜采用	400
3~	2 000	5 万 IU	400
12~	3 000~6 000	15 万 IU	600
144~	6 000	30 万 IU	600

注:治疗 3 个月后,评估治疗反应,确定是否需要进一步治疗;确保钙最低摄入量为 500 mg/d。

口服困难或腹泻等影响吸收时,可肌肉注射维生素 D 制剂 15~30 万 IU 一次,并停用其它维生素 D 制剂 1 个月,用药 1 个月应随访。肌肉干预防药一般只使用一次,如症状、体征均无改善时应考虑其他疾病引起的佝偻病,需做进一步检查或转诊。肌注给药方法不宜应用于新生儿。任何一种疗法之后都需要持续补充预防剂量的维生素 D。

2.2 钙剂的补充 早产儿、低出生体重儿、巨大儿、户外活动少以及生长过快的儿童在使用维生素 D 制剂治疗的同时,联合补充钙剂更为合理。含钙丰富的辅食添加应不晚于 26 周。当乳类摄入不足或营养欠佳时可适当补充钙剂。补钙方式可从膳食摄取或额外口服补钙制剂。治疗期间钙元素推荐量为 500 mg/d^[23]。

2.3 增加户外活动与阳光照射 户外活动和阳光照射可以增加皮肤维生素 D 的合成。夏秋季节多晒太阳,主动接受阳光照射,这是防治佝偻病的简便有效措施。强调平均户外活动时间应在 1~2 h/d。

2.4 膳食的调整 注意膳食结构的平衡,适当添加

和补充含钙丰富的食物,例如牛奶及奶制品、豆制品、虾皮、紫菜、海带、海产品和蔬菜等,或加钙饼干等钙强化食品。

五、维生素 A、维生素 D 临床应用的安全性

预防性补充干预是以预防营养素缺乏、降低疾病发生率、促进儿童早期发展为目的,其重点在预防,而不仅局限于对已发生营养素缺乏人群的矫正。预防性补充干预推荐的剂量,是基于中国营养学会推荐的每日生理需要量,采取预防性补充措施不会引起维生素 A、维生素 D 中毒的发生。

(一) 维生素 A 中毒

1 维生素 A 中毒的定义 人体摄入过量的维生素 A 可引起中毒综合征,称维生素 A 中毒症(vitamin A toxicity)。

2 维生素 A 中毒的原因 目前国内报道维生素 A 中毒的发生多因一次性误食大量动物肝脏(狗肝、鳕鱼肝)或一次性意外服用大剂量维生素 A 制剂(超过 30 万 IU)引起,也有部分病例因不遵医嘱长期摄入过量维生素 A 制剂引起^[13]。

3 维生素 A 中毒的表现及诊断

3.1 维生素 A 中毒的表现 大量摄入维生素 A 可导致细胞溶酶体膜破坏、释放出各种水解酶,引起全身广泛病变,其临床表现与摄入量和个体差异有关。

1) 急性中毒:一次摄入量超过 30 万 IU 即可在 12~24 h 内出现中毒症状,多见于 6 月~3 岁的婴幼儿。维生素 A 过量可致脑室脉络丛分泌脑脊液量增多或吸收障碍,造成颅压增高,从而出现头痛、呕吐、烦躁、囟门饱满,头围增大、颅缝裂开、视神经乳头水肿和复视、眼震颤等症状和体征。2) 慢性中毒:症状轻重与摄入量及个体差异有关,其表现多样,有颅内压增高症状。骨骼系统,常有转移性骨痛伴软组织肿胀,但局部不红热,以四肢长骨较多见;颞、枕部颅骨骨膜下新骨形成而发生隆起。皮肤粗糙、瘙痒、脱屑、色素沉着、口角常有皲裂,毛发稀少、干脆易断。其他,偶有肝脾大和出血倾向。

3.2 维生素 A 中毒的诊断 除上述病史、症状及体征外,X 线检查对本病确诊有特殊价值,表现为管状骨造型失常,骨质吸收,骨折;骺板改变及软组织肿胀;骨干处骨膜下新骨形成;颅缝增宽,前囟饱满扩大。脑脊液压力增高,可达 2.55 kPa(260 mm H₂O),细胞和糖在正常范围,蛋白降低或正常偏低值。血清维生素 A 水平增高,常达 1 000~6 000

μg/L 以上(婴幼儿正常水平为 300~500 μg/L)。维生素 A 中毒的剂量参见表 3。

4 维生素 A 中毒的治疗 维生素 A 中毒症一旦确诊,应立即停用维生素 A,自觉症状常在 1~2 周内迅速消失,但血内维生素 A 可于数月内维持较高水平。头颅 X 线征象可在 6 周~2 个月内恢复正常,长骨 X 线征象恢复较慢,常需半年左右,故应在数月内不再服维生素 A,以免症状复发。

5 维生素 A 中毒的预防 在服用维生素 A 时注意不可过量。有必要采用大剂量时,时间要严格限制,在医生指导下服用。家中的维生素 A 制剂应放在远离婴幼儿可取之处,以防大量误服。

(二) 维生素 D 中毒^[24-27]

1 维生素 D 中毒的定义 人体摄入过量的维生素 D,出现高钙血症、血清 25(OH)D >250 nmol/L,伴有高钙尿和低甲状旁腺素,称维生素 D 中毒症(vitamin D toxicity)。

2 维生素 D 中毒的原因 1) 家长未能充分了解维生素 D 制剂的正确用量及疗程,给儿童长期过量服用。婴幼儿每天摄入 2~5 万 IU,连续数周或数月,可引起中毒。2) 未经诊断就给予大剂量突击治疗。3) 部分患儿对维生素 D 敏感,每天服用维生素 D 4 000 IU,经 1~3 月后也可能出现中毒症状。

3 维生素 D 中毒的表现及诊断

3.1 维生素 D 中毒表现 早期症状是食欲减退,甚至厌食、烦躁、哭闹,多有低热。也可有多汗、恶心、呕吐、腹泻或便秘,逐渐出现烦渴、尿频、夜尿多,偶有脱水和酸中毒,年龄较大的患儿可诉头痛,血压可升高或下降,心脏可闻及收缩期杂音,心电图 ST 段可升高,可有轻度贫血。严重病例可出现精神抑郁,肌张力低下,运动失调,甚至昏迷惊厥,肾功能衰竭。尿比重低而固定,尿蛋白阳性,也可有管型。长期慢性中毒可致骨骼、肾、血管、皮肤出现相应的钙化,影响体格和智力发育,严重者可因肾功能衰竭而致死亡。孕早期维生素 D 中毒可致胎儿畸形。

3.2 维生素 D 中毒的诊断 其诊断主要是根据有过量用维生素 D 病史,高血钙、高血磷、高钙尿症及低甲状旁腺素血症。X 线检查可见长骨干骺端钙化带增宽(>1 mm)致密、骨干皮质增厚,骨质疏松或骨硬化,颅骨增厚,呈现环形密度加深带,重症时大脑、心、肾、大血管、皮肤有钙化灶,可出现氮质血症,肾脏 B 超示肾萎缩。维生素 D 中毒的剂量参见表 3。

表 3 维生素 A、维生素 D 的中毒剂量^[13,27]

维生素	急性中毒	慢性中毒
维生素 A	一次或短时间内连续数次摄入超大剂量的维生素 A, 如婴幼儿一次食入或注射维生素 A 30 万 IU 以上。	多因不遵医嘱长期摄入过量维生素 A 引起, 如婴幼儿每天摄入 5~10 万 IU, 超过 6 个月。
维生素 D	婴幼儿每天摄入 2~5 万 IU, 连续数周或数月; 或每日 2 000 IU/kg, 连续 1~3 个月。	

4 维生素 D 中毒治疗 维生素 D 过量中毒即应停用维生素 D, 如血钙过高应限制钙的摄入, 包括减少富含钙的食物摄入, 加速钙的排泄, 口服氢氧化铝或依地酸二钠减少肠钙的吸收, 使钙从肠道排出, 口服泼尼松抑制肠内钙结合蛋白的生成而降低肠钙的吸收; 亦可试用降钙素, 注意保持水、电解质的平衡。

5 维生素 D 中毒的预防 服用维生素 D 制剂应注意避免长期、大剂量使用, 如需采取大剂量突击治疗, 需监测血清 25(OH)D 水平。

六、维生素 A、维生素 D 临床应用常见问题

(一) 维生素 A 的补充方式

维生素 A 是维持儿童正常生长发育必不可少的物质, 维生素 A 缺乏是世界范围内, 尤其是发展中国家最常见的公共卫生问题, 许多国家在其全国卫生政策中已纳入了向婴儿和儿童提供维生素 A 补充剂的策略^[28]。两次全球范围内的调查统计都表明我国维生素 A 缺乏存在轻度公共卫生问题, 世界卫生组织建议在维生素 A 缺乏构成公共卫生问题的地区针对 6~59 月龄儿童每半年一次的大剂量补充方式(20 万 IU 的维生素 A), 并建议与多种维生素补充策略一起施用以实现维生素 A 充足。补充维生素 A 不应被视为专门针对资源贫乏或偏远地区人口的方案, 在工业化国家, 儿童每日补充维生素 A 的做法很普遍, 理想的维生素 A 补充方式采用每日生理剂量的补充, 可以通过以下方面^[29]: 1) 提高饮食多样化来增加维生素 A 的获取途径, 如富含维生素 A 的动物性食物或含胡萝卜素较多的深色蔬菜; 2) 食用维生素 A 强化食物或调味品, 如维生素 A 强化的农作物以及强化饼干、牛奶等; 3) 辅助营养补充剂, 如微量营养素粉、营养包; 4) 每日/每周服用维生素 A 补充剂等方式。小年龄段儿童是预防维生素 A 缺乏的主要对象。若要长期改善儿童维生素 A 缺乏的状态, 儿童膳食营养平衡是至关重要的。以上补充方式的效果要优于传统的大剂量补充方式, 而且有效地降低了大剂量补充带来的安全风险。我国学龄前儿童边缘型维生素 A 缺乏患病率约为 30%~40%, 即使无典型临床症状的维生素 A 缺乏也应尽早进行维生素 A 的补充治疗, 建议每

日服用维生素 A 1 500~2 000 IU 至血清维生素 A 水平正常。

(二) 晒太阳与补充维生素 D

阳光照射是维生素 D 水平的最重要决定因素, 阳光照射为人类提供了 90% 以上的维生素 D。皮肤合成的维生素 D 随着皮肤颜色、紫外线辐射防护(如衣服、遮荫处、防晒霜)、户外时间、纬度、季节、日照时间、云量、空气污染程度等的不同而变化。多晒太阳是预防维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病的简便、有效措施, 应广泛宣传、大力推广。户外活动应考虑到不同季节, 不同气候, 不同地区特点进行, 接受阳光的皮肤面积逐渐增加, 如面部(避免阳光直接晒到眼睛)、手臂、腿、臀部等。提倡夏秋季节多晒太阳, 主动接受阳光照射, 这是防治维生素 D 缺乏的简便有效措施。对于儿童, 晒太阳的时间逐渐增多, 平均户外活动时间可在 1~2 h/d, 6 个月以下的婴儿应避免阳光直射。即使充分暴露在阳光下, 儿童也无法在深秋、冬季和早春期间在皮肤中合成足够的维生素 D。因此, 在这段时间内, 只有通过前一个夏季积累的内源性储备或外源性补充才能维持足够的维生素 D 营养状况, 补充安全剂量的维生素 D 仍是有效预防儿童维生素 D 缺乏的主要方式。

(三) 我国儿童采取维生素 A、维生素 D 同补的现状

随着维生素 A 干预策略的开展, 儿童维生素 A 营养问题的得到了明显改善, 但维生素 A 缺乏症仍然是目前世界上主要的营养素缺乏症之一, 特别是在发展中国家。我国儿童维生素 A 缺乏症仍然是一项轻度公共卫生问题, 维生素 A 补充计划仍然是具有显著成本效益的合适干预方法。在我国, 维生素 D 缺乏也是一项公共卫生问题。积极预防维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病, 是儿科医疗保健工作者的重要任务。维生素 A 和维生素 D 同为脂溶性维生素, 选择剂量合理的维生素 A、维生素 D 同补的制剂是方便、经济的预防干预措施。维生素 A 和维生素 D 作为脂溶性维生素的代表, 在受体层面也存在着密切的联系, 9-顺式-视黄酸可以促进维生素 D 受体-类视黄醇 X 受体的异二聚体与维生素 D 反应元件的结合, 使维生素 D 更好地发挥生物学活性^[30], 在免疫功能、骨骼发育、预防贫血等诸多方

面具有共同作用^[31]。因此,维生素 A、维生素 D 同补的方式具有合理性,适合目前我国儿童现状。

专家组成员 首都儿科研究所(戴耀华、王琳),中国疾病预防控制中心营养与健康所(杨振宇、荫士安),苏州大学儿科研究所(古桂雄),山东省妇幼保健院儿童保健中心(何守森),上海妇幼保健中心(彭咏梅),四川大学华西第二医院(吴康敏)。

参考文献

- [1] 杨振宇,中国居民营养与健康状况监测报告(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.
- [2] National Center for Environmental Health. Second national report on biochemical indicators of diet and nutrition in the U. S. population [R/OL]//National Center for Environmental Health. Division of Laboratory Science. 2012. [2020-11-10]http://www.cdc.gov/nutritionreport/index.html.
- [3] Stevens GA, Bennett JE, Hennocq Q, et al. Trends and mortality effects of vitamin A deficiency in children in 138 low-income and middle-income countries between 1991 and 2013;a pooled analysis of population-based surveys[J]. Lancet,2015, 3:e528-e536.
- [4] Harmer DH, Keusch GT. Vitamin A deficiency: slow progress towards elimination[J]. Lancet Glob Health,2015, 3:e502-e503.
- [5] Ribeiro-Silva RC, Nunes IL, Oliveira Assis AM, et al. Prevalence and factors associated with vitamin A deficiency in children and adolescents[J]. J Petiatr, 2014, 90(5):486-492.
- [6] Wirth JP, Petry N, Tanumihardjo SA, et al. Vitamin A supplementation programs and country-level evidence of vitamin A deficiency [J]. Nutrients, 2017, 9:100.
- [7] Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014, 144PA:138-145.
- [8] Schoor N, Lips P. Global overview of vitamin D status[J]. Endocrinol Metab Clin N Am, 2017, 46: 845-870.
- [9] 古桂雄,戴耀华. 儿童保健学[M]. 北京:清华大学出版社,2011.
- [10] Ogan D, Pritchett K. Vitamin D and the athlete: risks, recommendations, and benefits[J]. Nutrients,2013, 5(6):1856-1868.
- [11] Combs GF. The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health [M]. 5th ed. Academic Press,2017.
- [12] Mitra AK, Alvarez JO, Stephensen CB, et al. In-

creased urinary retinol loss in children with severe infections[J]. Lancet, 1998, 351(9108):1033-1034.

- [13] 王卫平. 儿科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018.
- [14] Song PG, Wang JW, Wei W, et al. The prevalence of vitamin A deficiency in Chinese children—a systematic review and bayesian meta-analysis[J]. Nutrients, 2017, 9:1285.
- [15] 丁媛慧,孙中厚,张海美,等. 儿童边缘型维生素 A 缺乏与呼吸道感染相关性及其危险因素分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(4):393-395.
- [16] Tanumihardjo SA. Vitamin A: biomarkers of nutrition for development [J]. Nutri, 2016, 94 (2): 658-665.
- [17] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量 [M]. 北京:科学出版社, 2013.
- [18] Sizer F. Nutrition concepts and controversies[M]. 14 th ed. Cengage learning,2017.
- [19] 全国提高儿童生命质量学术会议. 亚临床状态维生素 A 缺乏的防治方案[J]. 中华儿科杂志, 1995, 33(4):201.
- [20] 李廷玉. 维生素 A 缺乏的诊断、治疗及预防[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(19):1519-1520.
- [21] 中华儿科杂志编辑委员会. 早产、低出生体重儿出院后喂养建议[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(1):6-12.
- [22] 全国佝偻病防治科研协作组. 维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(7):781-782.
- [23] Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional ricket[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(2):394-415.
- [24] Kara C, Gunindi F, Ustyol A, et al. Vitamin D intoxication due to an erroneously manufactured dietary supplement in seven children [J]. Pediatrics, 2014, 133(1):e240-e244.
- [25] Barrueto F, Wang-Flores HH, Howland MA, et al. Acute vitamin D intoxication in a child[J]. Pediatrics,2005, 116(3):e453-e456.
- [26] Bereket A, Erdogan T. Oral bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant[J]. Pediatrics,2003, 111:899-901.
- [27] 胡亚美,江载芳,申昆玲,等. 诸福棠实用儿科学 [M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2015.
- [28] WHO. 6~59 月龄婴儿和儿童补充维生素 A 指南 [R/OL]. 2011. [2020 - 11 - 10] http://www. WHO. int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/vas-6to59-months/2h/
- [29] 杨帆,李廷玉. 儿童维生素 A 全球干预进展[J]. 中

国儿童保健杂志, 2020, 28(6):649-652,709.

[30] Li XY, Xiao JH, Feng X, et al. Retinoid X receptor-specific ligands synergistically upregulate 1, 25-dihydroxyvitamin D 3-dependent transcription in epidermal keratinocytes in vitro and in vivo[J]. J Invest Dermatol, 1997, 108(4):506-511.

[31] Cantorna MT, Snyder L, Arora J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2018, 54(2):184-192.

本文编辑:雷晓梅