

DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2025.05.001

· 指南与共识 ·

维生素 D 及其类似物的临床应用共识（2025 版）

中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会

维生素 D 概述

维生素 D 的发现源自 1920~1930 年对佝偻病的研究，它是一种脂溶性开环固醇类激素前体，其活性产物属于重要的钙磷调节激素之一。维生素 D 包括动物来源的维生素 D₃（胆骨化醇，cholecalciferol）和植物来源的维生素 D₂（麦角固醇，ergocalciferol）^[1]，人体约 80% 的维生素 D 是皮肤在紫外线照射下以胆固醇为原料合成的维生素 D₃，约 20% 是经食物摄入的维生素 D₂ 或 D₃。维生素 D 经 25 羟化酶催化合成 25-羟维生素 D（25-hydroxyvitamin D，25OHD），是体内维生素 D 的主要贮存形式，反映维生素 D 的营养状况^[1]。25OHD 经过 1 α 羟化酶作用，成为 1, 25-双羟维生素 D [1, 25-dihydroxyvitamin D，1,25(OH)₂D]，后者是维生素 D 的主要活性代谢产物，与组织中广泛存在的维生素 D 受体结合，发挥重要的骨骼及骨骼外作用，又称活性维生素 D 或 D 激素^[2-3]。

1,25(OH)₂D 的主要生理作用是促进肠道钙、磷吸收，抑制甲状旁腺素（parathyroid hormone，PTH）分泌，维持机体钙磷稳态，调控骨转换和骨骼矿化。严重维生素 D 缺乏（vitamin D deficiency）或代谢异常会导致佝偻病/骨软化症、继发性甲状旁腺功能亢进，增加骨质疏松症及骨折

风险^[4]。维生素 D 还发挥重要的骨骼外作用，参与调控免疫、细胞生长和分化、影响肌肉和心血管功能等。老年人长期维生素 D 缺乏或活性维生素 D 生成减少，容易并发肌少症、虚弱症和跌倒风险增加，维生素 D 缺乏还可能与多种疾病风险相关，包括心血管疾病、内分泌疾病、呼吸系统疾病、恶性肿瘤、皮肤疾病、自身免疫性疾病和神经精神疾病等^[5-14]。

随着经济发展和生活方式变化，户外的活动及工作时间减少，维生素 D 缺乏已成为我国普遍存在的公共健康问题^[15-16]，缺乏日晒和食物来源的维生素 D 摄入不足是维生素 D 缺乏的主要原因。近年来，维生素 D 缺乏及其对健康的影响逐渐受到关注，维生素 D、活性维生素 D 及其类似物应用越来越广泛，与之相关的认识与实践误区也逐渐显现。

中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会组织相关专家，在 2018 年分会颁布的《维生素 D 及其类似物的临床应用共识》基础上，进行内容的扩充与更新，对公众和临床医生科学补充维生素 D 和合理应用活性维生素 D 制剂及其类似物，提供指引。

维生素 D 代谢及其生理作用

人体维生素 D 主要来源于表皮中的 7-脱氢胆

基金项目：中国医学科学院医学与健康科技创新工程（2021-I2M-1-051）；中央高水平医院临床科研业务费资助（2022-PUMCH-B-014）

通信作者单位：1. 谢忠建：410011 长沙，中南大学湘雅二医院代谢内分泌科，湖南省代谢性骨病重点实验室，国家代谢性疾病临床医学研究中心；2. 章振林：200233 上海，上海交通大学附属第六人民医院骨质疏松和骨病专科，上海市骨疾病临床研究中心；3. 李梅：100730 北京，中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科，国家卫生健康委内分泌重点实验室

通信作者：谢忠建，E-mail: zhongjian.xie@csu.edu.cn；章振林，E-mail: zhangzl@sjtu.edu.cn；李梅，E-mail: limeilzh@sina.com

固醇，其经阳光紫外线（波长 290~315 nm）照射后转变为维生素 D₃ 前体，经温促作用成为维生素 D₃^[17]。维生素 D 的另一来源是食物，含维生素 D₂ 或 D₃ 的天然食物很少，经紫外线照射后的蘑菇富含自身合成的维生素 D₂^[18]，野生多脂海鱼则富含从食物链中获取的维生素 D₃ 和 D₂^[19]。维生素 D₂ 和 D₃ 不能互相转化，统称为维生素 D。维生素 D 需经两次羟化才能成为具有生物活性的 1,25(OH)₂D，即维生素 D 激素。第一步羟化主要在肝脏完成，维生素 D 经维生素 D 结合蛋白（vitamin D binding protein, DBP）运输至肝脏，经肝细胞的维生素 D-25 羟化酶（25-hydroxylase, CYP2R1）催化变为 25OHD，该过程为非限速反应^[17,20]。25OHD 约 85%~90% 在血循环中与 DBP 结合，10%-15% 与白蛋白结合，游离部分不足

1%，由于与白蛋白结合部分容易解离，与游离部分一起称为生物可利用 25OHD^[21]。第二步羟化主要在肾脏完成，肾小球滤液中的 25OHD 在 DBP 协助下进入肾小管细胞，在 1α 羟化酶（1-α-hydroxylase, CYP27B1）催化下，转变为 1,25(OH)₂D，该过程为 PTH 调控的限速反应^[17,20]。1,25(OH)₂D 被 DBP 运输到靶器官组织，如肠道、肾脏和骨骼，与维生素 D 受体（vitamin D receptor, VDR）结合后，上调或下调靶基因转录，发挥其经典作用，包括促进肠道内钙、磷吸收，促进肾小管钙重吸收^[17,20,22]，利于骨骼矿化。1,25(OH)₂D 还直接作用于成骨细胞，通过成骨细胞间接影响破骨细胞，调节骨形成和骨吸收，并维持骨组织与血循环中钙、磷平衡^[23]（图 1）。

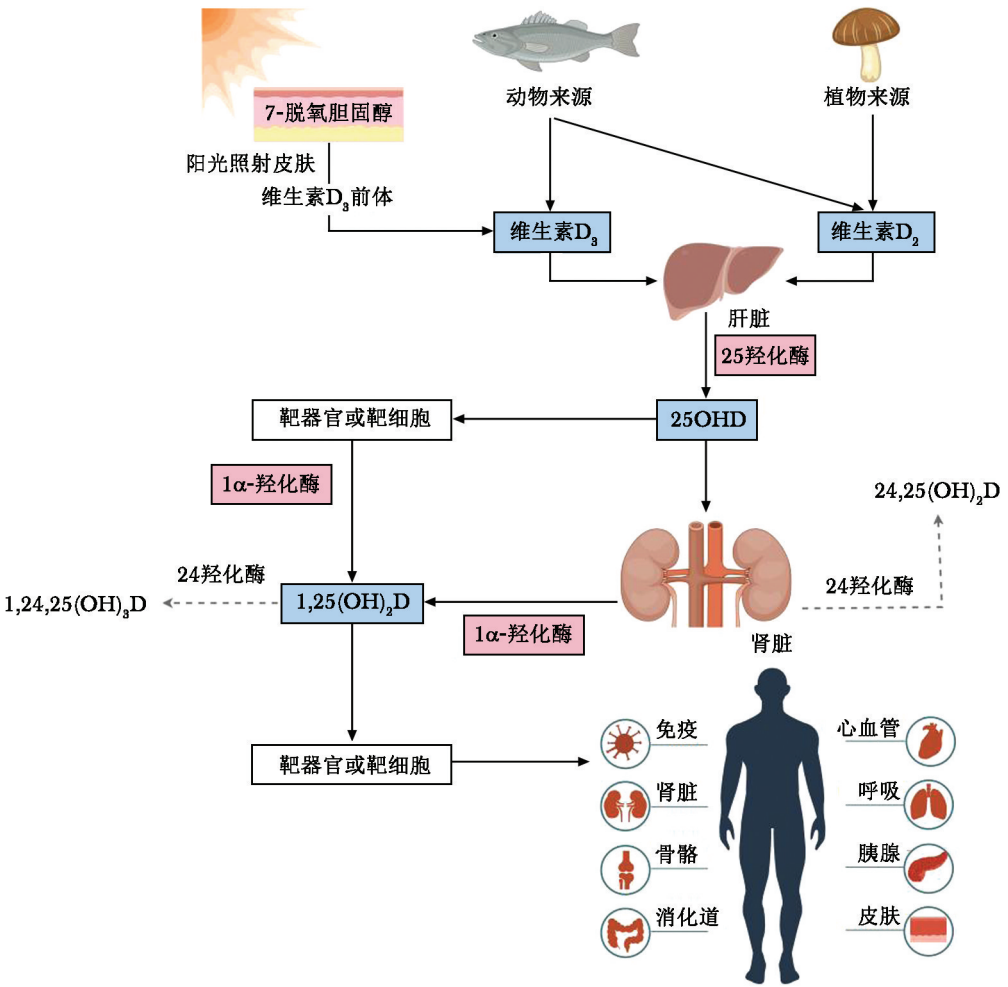


图 1 维生素 D 的代谢途径及骨骼、骨骼外作用

VDR 除存在于肠道、肾脏和骨骼，还见于许多其他组织，1,25(OH)₂D 作用于这些组织的 VDR 后，发挥非经典作用，包括抑制细胞增殖、刺激细胞分化、抑制血管生成、刺激胰岛素合成、抑制肾素合成、刺激巨噬细胞内抑菌肽合成、抑制 PTH 分泌和促进骨骼肌细胞钙离子内流等^[24-27]（图 1）。

1,25(OH)₂D 还激活靶细胞内维生素 D-24 羟化酶（24-hydroxylase，CYP24A1），使 25OHD 和 1,25(OH)₂D 分别转变为 24,25-双羟维生素 D [24,25(OH)₂D] 与 1,24,25-三羟维生素 D [1,24,25(OH)₃D]，这是其重要的自身调节机制^[17,28]，以防止 1,25(OH)₂D 在靶细胞内的作用过强^[29]。此外，一些肾外组织表达 CYP27B1，能在组织局部将 25OHD 转变为 1,25(OH)₂D，与血液中的 1,25(OH)₂D 共同调节组织细胞的功能^[17,26]。在代谢终末阶段，24,25(OH)₂D 和 1,24,25(OH)₃D 经连续侧链氧化断裂，最终生成水溶性骨化三酸（calcitroic acid），通过肾脏和胆汁排出体外（图 1）。

维生素 D 缺乏的评估

维生素 D 缺乏的判断标准

25OHD 是循环中浓度最高的维生素 D 代谢物，且血半衰期较长，是反映维生素 D 营养状况的良好指标，建议在可能存在维生素 D 缺乏或代谢异常的高危人群中评估血清 25OHD 浓度（表 1）。1,25(OH)₂D 的检测有助于诊断低 1,25(OH)₂D 相关疾病（如维生素 D 依赖性佝偻病 I 型、慢性肾脏疾病-骨矿盐代谢紊乱）或高 1,25(OH)₂D 相关疾病 [如维生素 D 依赖性佝偻病 II 型、肉芽肿性疾病等（如结节病和结核病）]^[36-37]。

关于维生素 D 营养状况的判断标准，国际尚缺乏共识。目前国内外较为认同的是：血清 25OHD 浓度 <20 ng/mL（50 nmol/L）为维生素 D 缺乏，20~30 ng/mL（50~75 nmol/L）为维生素 D 不足，>30 ng/mL（>75 nmol/L）为维生素 D 充足^[38]。

按照此标准，全球各国家维生素 D 缺乏患病

表 1 建议筛查血 25OHD 的人群^[1,30-35]

特殊人群	妊娠和哺乳期女性
	有跌倒史或有非创伤性骨折史的老年人
	缺乏日照人群（居家、室内工作、夜间工作等）
	肥胖儿童和成人（BMI≥30 kg/m ² ）
	接受减重手术患者
	肤色深的人群
疾病状态	维生素 D 缺乏母亲的婴儿
	佝偻病
	骨软化症
	骨质疏松症
	甲状旁腺功能亢进症
	糖尿病
	慢性肾病
	肝功能衰竭
	小肠吸收不良综合征
	急/慢性腹泻、脂肪泻
	胰腺囊性纤维化
	炎症肠病（克罗恩、溃疡性结肠炎）
	放射性肠炎
	淋巴瘤
	肉芽肿性疾病
	结节病
	结核病
	艾滋病
使用药物	组织胞浆菌病
	球孢子菌病
	慢性铍中毒
	抗癫痫药物（苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平等）
	激素类药物（泼尼松、地塞米松、醋酸环丙孕酮等）
	抗结核药物（利福平等）
	唑类抗真菌药物（酮康唑等）
	某些调脂药物（考来烯胺/消胆胺等）
	CYP3A4 抑制剂（利托那韦等）

BMI：体质量指数

率差别较大，欧美国家人群的维生素 D 缺乏患病率约为 6.6%~89.7%^[39]。我国多中心研究结果显示维生素 D 缺乏患病率为 61.3%，维生素 D 不足患病率为 91.2%；并且，城市居民的维生素 D 缺乏患病率明显高于农村居民，且这一差异与纬度无关^[40]。

血清 25OHD 测定方法

目前临床上常用 25OHD 检测方法包括液相色谱

谱-串联质谱法、化学发光免疫分析法、酶联免疫吸附法，其中液相色谱-串联质谱法是检测 25OHD 的“金标准”，化学发光免疫分析法是临床应用最广泛的方法。血清 25OHD 浓度不同测定的方法比较见表 2。

维生素 D 与佝偻病/骨软化症

佝偻病/骨软化症是骨骺软骨和新形成的骨组织矿化障碍所致代谢性骨病^[43]。在儿童时期，骨骺生长板尚未闭合，骨骺和软骨的矿化障碍导致特征性的骨骼畸形，称为佝偻病；成年后，生长板已闭合，骨重建部位新形成的类骨质矿化障碍，骨矿物质含量减少，致使骨骼易于变形和发生骨折，称为骨软化症。佝偻病和骨软化症具有相同的发病机制，是同类疾病在不同年龄段的不同临床表现。佝偻病最早可发生于 6 月龄至 2 岁的婴幼儿，可见方颅、手镯症、脚镯症，肋骨和肋软骨交界处的佝偻病性串珠，严重时出现鸡胸、O 型腿或 X 型腿，生长缓慢。骨软化症早期症状不明显，逐渐出现乏力、骨痛、行走困难，严重者出现病理性骨折，四肢长骨、肋骨、骨盆和脊柱均可发生，身高下降，甚至卧床不起。佝偻病的 X 线特征表现

为干骺端增宽、杯口状、毛刷状改变。骨软化症的 X 线特征表现为长骨、肋骨、肩胛骨和耻骨支部位的假骨折（Looser 带），还可见到椎体双凹变形，骨盆狭窄变形，严重者呈三叶畸形^[44]。

维生素 D 缺乏、维生素 D 代谢异常及作用抵抗是佝偻病和骨软化症的重要病因。

维生素 D 缺乏性佝偻病/骨软化症

营养性佝偻病通常是指维生素 D 缺乏或/和钙缺乏性佝偻病，维生素 D 缺乏性佝偻病/骨软化症的主要原因是患者缺少日照导致皮肤维生素 D₃ 合成不足，或因膳食中维生素 D 缺乏和消化道疾患致维生素 D 吸收不良，如胃肠切除、小肠吸收不良、肝胆疾病、慢性胰腺炎等^[44]。

通常认为当血液 25OHD 水平低于 10 ng/mL (25 nmol/L) 时，就可能引起维生素 D 缺乏性佝偻病/骨软化症^[43]。此时，体内 1,25(OH)₂D 相对不足，使肠道钙吸收减少，血液中离子钙偏低，刺激 PTH 分泌^[45]。升高的 PTH 还抑制肾小管对磷的重吸收，使血磷水平下降，进而引起骨骼矿化障碍^[46]。

维生素 D 代谢异常致佝偻病/骨软化症

假性维生素 D 缺乏性佝偻病（pseudo-vitamin D

表 2 血清 25OHD 测定方法比较

方法	原理	优点	缺点	适用场景
液相色谱-串联质谱法	物理分离（色谱）和精确水平检测（质谱）	①金标准，准确度和特异性最高 ②能区分 25OHD ₂ 和 25OHD ₃	①设备昂贵，操作复杂 ②需要专业技术人员 ③检测通量相对较低，耗时较长 ④前期样本处理步骤繁琐	科学研究、疑难样本复核
化学发光免疫分析法	用化学发光物质标记的抗体与 25OHD 特异性结合，通过发光强度定量	①自动化程度高、通量高、速度快 ②操作简便，适合大批量检测 ③目前临床应用最广泛	①不能区分 25OHD ₂ 和 25OHD ₃ ，仅能检出总 25OHD 浓度 ②抗体可能对 25OHD ₂ 识别能力较差，导致对补充维生素 D ₂ 患者的测定结果可能偏低 ^[41] ③不同厂家试剂盒间标准化存在问题，结果可能存在差异	大中型医院检验科、健康体检中心
酶联免疫吸附法	用酶标记的抗体与 25OHD 结合，通过酶促反应显色强度定量	①成本相对较低 ②设备要求不高（酶标仪） ③适合小批量样本检测	①不能区分 25OHD ₂ 和 25OHD ₃ ，仅能检出总 25OHD 浓度 ②抗体可能对 25OHD ₂ 识别能力较差，导致对补充维生素 D ₂ 患者的测定结果可能偏低 ^[42] ③敏感性、特异性和重复性相对不足 ④操作步骤较多，人为影响因素较大	小型医院检验科、科研初筛

deficiency rickets, PDDR) 亦称维生素 D 依赖性佝偻病 I 型 (vitamin D-dependent rickets type I, VDDR I 型), 为常染色体隐性遗传疾病^[47]。因编码 1 α -羟化酶的 *CYP27B1* 基因突变, 使酶功能缺陷, 导致 1,25(OH)₂D 合成减少, 肠道钙、磷吸收减少, 出现低钙血症、继发性甲状旁腺功能亢进, 轻微低磷血症。血清 1,25(OH)₂D 显著降低是该病的特征性生化改变^[48], 活性维生素 D 对该病具有良好效果。

成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) 相关低血磷性佝偻病/骨软化症: 主要包括遗传性低血磷性佝偻病和肿瘤相关骨软化症^[49]。此类疾病患者血循环中高水平的 FGF23 抑制肾小管钠磷共转运蛋白和 1 α -羟化酶, 导致尿磷排出增加, 肠道钙、磷吸收减少, 导致严重低磷血症, 骨骼矿化障碍。

25 羟化酶缺乏所致佝偻病/骨软化症: 主要见于严重肝功能损伤、药物诱导 25 羟化酶缺乏和遗传性 25 羟化酶缺乏, 导致 25OHD 生成障碍, 引发佝偻病/骨软化症^[50]。

维生素 D 作用异常致佝偻病/骨软化症

维生素 D 依赖性佝偻病 II 型 (vitamin D-dependent rickets type II, VDDR II 型): 为常染色体隐性遗传疾病, 因编码维生素 D 受体的 *VDR* 基因突变, 导致 1,25(OH)₂D 不能发挥正常生理功能。血液中 1,25(OH)₂D 浓度显著升高, 约 60% 的患者合并秃发^[51]。

维生素 D 与骨质疏松症

骨质疏松症是以骨量低下、骨组织微结构破坏, 导致骨脆性增加, 易发生骨折为特征的全身代谢性骨病^[52]。随着人口老龄化, 我国骨质疏松症患病率迅速攀升, 严重影响患者生活质量乃至预期寿命^[53]。

骨质疏松的发生、发展取决于青少年期获得的峰值骨量与中老年阶段骨丢失速率^[54]。芬兰研究显示, 维生素 D 营养状况是峰值骨量的决定因素之一, 青少年时期充足的维生素 D 水平可促进骨形成、骨基质矿化, 有助于获得更高的峰值骨量^[55-57]。在妊娠期女性中的研究显示, 孕期接受

维生素 D 补充的女性, 其子女在 6、7 岁时有比同龄儿童更高的骨量^[58]。女性绝经后及老年男性, 多因素会引发骨量丢失, 荟萃分析显示, 联合补充维生素 D 和钙剂可降低 15% 的总骨折风险和 30% 的髌部骨折风险^[59]。另一项荟萃分析得到相似的结果, 显示联合补充维生素 D 和钙剂可降低 6% 的骨折风险和 16% 的髌部骨折风险, 然而, 单独补充维生素 D 并不能降低骨折风险^[60]。

综上, 维生素 D 在促进骨骼生长、峰值骨量的获得、促进骨骼矿化、维持钙磷代谢及骨稳态中发挥重要生理作用, 维生素 D 缺乏与骨质疏松症的发生、发展密切相关, 补充维生素 D 制剂是骨质疏松症预防和治疗的重要基础措施之一。

维生素 D 的骨骼外作用

维生素 D 与 2 型糖尿病

观察性研究表明维生素 D 不足与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 发生风险增加有关^[61-62], 血 25OHD 水平与 T2DM 风险呈负相关^[63-64], 维生素 D 缺乏是 T2DM 的潜在危险因素^[65-66]。在 T2DM 和代谢综合征患者中, 维生素 D 水平与胰岛素敏感性及胰岛 β 细胞功能具有独立相关性^[67-68]。血清 25OHD 浓度较高者, 空腹及糖负荷后 2 h 血糖水平均较低^[69]。纵向队列研究和荟萃分析显示较高维生素 D 摄入与 T2DM 发生风险降低存在关联^[70-71]。

然而, 补充维生素 D 是否能够预防 T2DM 尚无定论。荟萃分析表明, 补充维生素 D 可促进糖尿病前期患者血糖恢复正常的比例增加^[72-75], 但维生素 D 充足的 T2DM 高危人群并无获益^[76]。观察性研究表明维生素 D 缺乏与糖尿病慢性并发症, 如糖尿病性视网膜病变的发生有关^[75,77]; 维生素 D 缺乏可能在糖尿病性周围神经病变、糖尿病足所致的溃疡及心血管自主神经病变中发挥重要作用^[78]。补充维生素 D 对肾脏有保护作用, 可能有助于延缓糖尿病肾病的发生^[79-80]。

维生素 D 参与糖调节的机制包括: 其活性产物 1,25(OH)₂D 激活 VDR, 通过维生素 D 反应元件调控胰岛素受体基因表达, 影响胰岛 β 细胞功能^[81-82]; 增强胰岛素受体对胰岛素的反应, 改善

胰岛分泌功能和胰岛素敏感性^[83-85]；诱导胰岛素原向胰岛素转换增加。此外，维生素 D 通过间接调节钙稳态，可能影响糖尿病进展^[86]。还可通过下丘脑室旁核 VDR 调节摄食，发挥改善糖耐量和胰岛素敏感性的作用^[87]。

维生素 D 与心血管疾病

心肌细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞均表达 VDR^[88-90]，表明维生素 D 的活性产物 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 可作用于心血管系统。研究表明， $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 通过调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统影响血压^[91]，并抑制血管炎症反应和血管钙化^[92-93]、改善内皮细胞功能^[94]、改善糖脂代谢^[95]。动物实验显示，血管内皮细胞 VDR 条件性敲除小鼠对血管紧张素 II 的敏感性增加，更易发生高血压^[89]。大量观察性研究发现，较低的血 25OHD 水平与高血压^[96]、动脉粥样硬化^[97]、心肌梗塞^[98]、心力衰竭^[99]、卒中^[100]、整体心血管事件发生率^[101]及心血管病死率的风险增加相关^[102]。

然而，通过补充维生素 D 以降低 CVD 风险的大型随机对照试验（randomized control trial, RCT），如 VITAL 研究^[103]、ViDA 研究^[104]，未能证实其对主要心血管终点事件具有显著预防作用。由于这些临床研究中受试者的基线 25OHD 水平普遍较高，未来研究可能需要聚焦于维生素 D 缺乏人群，开展大型前瞻性研究，以明确补充维生素 D 对心血管疾病是否具有预防作用。

维生素 D 与肌力及跌倒

VDR 在骨骼肌细胞中广泛表达， $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 通过与 VDR 结合，参与肌肉代谢、修复和功能。研究表明， $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 可调控多种基因转录和蛋白合成，如肌钙蛋白、胰岛素样生长因子 1、骨形态发生蛋白等，参与肌细胞分化和增殖^[105-106]；调控肌内钙磷稳态和信号通路，促进肌肉收缩；影响肌肉葡萄糖摄取，调节肌细胞能量代谢^[107]。动物实验显示，VDR 表达减少可导致骨骼肌萎缩，大鼠 VDR 敲除可诱导肌源性失调^[108]。观察性研究发现，低维生素 D 水平与慢性肌肉疼痛、肌力减低、平衡能力降低相关，增加跌倒和骨折风险^[1,109]。

然而，补充维生素 D 能否改善肌力、预防跌

倒，尚存争议。部分 RCT 证实每日补充维生素 D 或其类似物可提升肌力、降低跌倒风险，尤其在 25OHD 水平低于 20 或 30 ng/mL 或 65 岁以上人群，效果更为明显^[110-113]。也有研究发现维生素 D 补充剂量与跌倒呈 U 型曲线变化^[111]，甚至无显著治疗效果^[114-115]。上述结果的差异可能与基线维生素 D 水平、维生素 D 给药方案（剂量、途径、间隔等）、研究评估指标及干预时间等不同有关^[116]。尽管如此，当前仍推荐维生素 D 作为肌肉健康的基本补充剂，尤其对于高龄、高跌倒风险、骨质疏松者，适量补充维生素 D、甚至联合运动干预，对改善肌力、减少跌倒风险有益^[117]。

维生素 D 与免疫和肿瘤

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 能够抑制 T 淋巴细胞的活化和增生，影响细胞因子的表达、诱导单核细胞分化、增加中性粒细胞和单核细胞的抗菌肽生成、抑制树突状细胞成熟和分化。孟德尔随机化研究显示维生素 D 缺乏会增加青春期或成年期患多发性硬化的风险^[118]。另有研究发现，CYP27B1 多态性与自身免疫性内分泌疾病（如桥本甲状腺炎、Graves 病、1 型糖尿病等）的易感性相关^[119]。VITAL 研究显示每日补充 2 000 IU 维生素 D 可降低自身免疫性疾病的风险，尤其是类风湿关节炎和风湿性多肌痛^[120]。一项来自缺乏阳光照射地区的研究提示，婴儿期每日补充 2 000 IU 维生素 D 能降低今后罹患 1 型糖尿病的风险^[121]。

动物实验和体外细胞培养研究均表明 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 促进细胞分化和抑制肿瘤细胞增生，且具有抗炎、促凋亡、抑制血管生成的特性^[122]。研究发现，维生素 D 缺乏可能增加乳腺癌风险^[123]。观察性研究表明，血清 25OHD 水平与结、直肠癌发生率呈负相关^[124-125]。然而，大型临床研究未发现补充维生素 D 对癌症风险的影响^[118]，荟萃分析表明每日小剂量补充维生素 D 能降低癌症死亡率，而间歇大剂量补充维生素 D 无此作用^[126]。但最近大规模以癌症为观察终点的 VITAL 研究显示，每日补充 2 000 IU 维生素 D 未降低癌症的患病率。由于 VITAL 研究中受试者的 25OHD 基线水平较高，未来研究需要观

察补充维生素 D 对维生素 D 缺乏人群罹患肿瘤风险的影响。

维生素 D 与呼吸系统疾病

活性维生素 D 通过与 VDR 结合，不仅显著抑制 IL-1、IL-6 和 TNF-α 等促炎因子的合成，减轻组织炎症^[127]，还通过上调抗菌肽生成来增强对细菌和病毒的防御^[128]。这些免疫调控机制共同稳固气道黏膜屏障，减轻慢性炎症和氧化应激，为呼吸系统疾病的防治提供基础。

研究表明，维生素 D 在急性呼吸道感染^[8]、哮喘^[129]、慢性阻塞性肺疾病^[130]及阻塞性睡眠呼吸暂停^[131]中均展现出潜在的保护效应。然而，多项 RCT 结果并不一致：维生素 D 严重缺乏者中，补充维生素 D 可降低感染风险、改善肺功能、减少慢性阻塞性肺疾病急性加重^[130,132]；而在维生素 D 充足或轻度不足人群中，疗效则不显著^[130,132-135]，差异主要源于终点指标、维生素 D 补充剂量及给药方式、基线水平、遗传背景、疾病严重程度、研究时长与样本量的异质性。因此，未来需结合个体维生素 D 营养状况与代谢特征，设计大规模、多中心 RCT，以明确呼吸系统疾病患者中最佳维生素 D 补充剂量、给药方案及目标人群，实现精准预防和治疗。

维生素 D 临床应用

维生素 D 缺乏

预防维生素 D 缺乏最经济、安全、有效的方法是增加日晒，我国多数地区在初夏至秋末季节，于上午 10 点至下午 3 点间，裸露四肢日晒 15~30 min，每周 2~3 次，即可预防维生素 D 缺乏。某些食物如多脂野生海鱼和晒干的蘑菇富含维生素 D，其他食物如动物肝脏、蛋黄、瘦肉、牛奶、鱼肝油、乳酪、坚果等食物也含少量维生素 D^[17,136]。但由于日常食物中的维生素 D 含量有限，难以满足人体所需，故而当日晒不足时，建议给予维生素 D 补充剂进行弥补。

对于日晒不足者，可以选用维生素 D₂或维生素 D₃ 补充剂，二者在疗效和安全性方面无显著性差别。我国营养学会推荐不同年龄段每日维生素 D 的补充剂量详见表 3（2023 版中国居民膳食营

养素参考摄入量）。美国国家医学院（Institute of Medicine, IOM）推荐维生素 D 摄入量为每天 400 IU 至 800 IU，可耐受的最高摄入量为每天 4 000 IU；需要注意的是，当每日补充维生素 D 剂量大于 10 000 IU 时，需警惕安全性隐患^[137-138]。有研究显示，每日口服补充 2 000 IU 维生素 D 或每半年肌肉注射 60 万单位维生素 D 可将血清 25OHD 浓度提高大约 10 ng/mL^[139-140]。因此，对于维生素 D 缺乏或不足者，可首先尝试每日口服 800~2 000 IU 维生素 D。若依从性不佳，也可一次性补充数日、一周甚至一个月的总剂量。对于肠道吸收不良或依从性差者，可选择肌肉注射维生素 D 制剂^[141]，首次尝试剂量可为 20~60 万单位，由于肌肉注射维持时间较长，可每半年肌肉注射一次。建议根据患者情况，个体化补充维生素 D 制剂，首选每日口服补充的方法。无论口服还是肌肉注射维生素 D，建议启动维生素 D 补充后 2~3 个月，酌情检测血清 25OHD 水平，以判断疗效和调整剂量，建议血清 25OHD 浓度应至少达到 20 ng/mL，最好达到 30 ng/mL 以上为宜^[17]。

表 3 中国营养学会 2023 年推荐膳食维生素 D 参考摄入量 (IU/d)

年龄	估计平均需要量	推荐营养摄入量	可耐受的上限量
0~12 月	/	400	800
1~3 岁	320	400	800
4~6 岁	320	400	1 200
7~11 岁	320	400	1 800
12~17 岁	320	400	2 000
18~29 岁	320	400	2 000
30~64 岁	320	400	2 000
65 岁以上	320	600	2 000

值得注意的是，以上推荐量适用于基本健康人群。肠道吸收不良综合征患者和正在使用加速维生素 D 代谢药物的患者，可能需要补充更高剂量的维生素 D，可以为常规剂量的 2~3 倍。建议肥胖儿童和成人，使用抗惊厥药、糖皮质激素、抗真菌药和抗艾滋病药物的患者，需要补充同年龄段 2~3 倍的维生素 D 剂量。对于原发性甲状旁

腺功能亢进症合并维生素 D 缺乏的患者,建议在医生指导下,密切监测血清钙水平时,酌情考虑补充小剂量维生素 D,以保护骨骼,同时减少术后骨饥饿综合征的发生^[142]。合并“肾外”产生 1,25(OH)₂D 的疾病(如结节病、结核病)的患者,不建议常规补充维生素 D,以免加重高钙血症。另外,不能用活性维生素 D 或其类似物来纠正维生素 D 的营养缺乏。

骨质疏松症

对于维生素 D 缺乏或不足的骨质疏松症患者,参照上述维生素 D 缺乏人群的补充策略进行维生素 D 的补充,将血清 25OHD 水平维持在 30 ng/mL 以上为宜。对于具有高跌倒风险的老年人,首选每日小剂量的补充方案,不建议间歇性或单次口服补充超大剂量维生素 D,研究显示该补充方式导致老年人跌倒与骨折风险升高^[143]。

活性维生素 D 及其类似物适用于肾脏 1 α 羟化酶功能减弱的人群,尤其推荐用于年龄 65 岁及以上人群、肾小球滤过率低于 60 mL/min 者或存在 1 α 羟化酶减少者^[144]。活性维生素 D 可显著提高肠钙吸收率,促进正钙平衡,减少继发性甲状旁腺功能亢进风险,减少骨吸收,进而增加骨密度、降低跌倒风险,降低椎体及非椎体骨折风险^[145]。活性维生素 D 可与双膦酸盐或地舒单抗等抗骨吸收药物联合应用,但不建议与特立帕肽或阿巴洛肽联合使用,以免增加高钙血症的风险。

临床常应用的活性维生素 D 及其类似物包括骨化三醇、阿法骨化醇及艾地骨化醇。推荐剂量为骨化三醇 0.25~0.5 μ g/日,阿法骨化醇 0.25~1.0 μ g/日,艾地骨化醇 0.75 μ g/日。若骨质疏松症患者伴有维生素 D 缺乏,可给予补充维生素 D 以纠正营养不足,同时联用活性维生素 D 或其类似物以发挥治疗骨质疏松效应。研究表明骨化三醇和阿法骨化醇还可显著改善肌肉力量与平衡功能,降低老年人跌倒风险^[146]。艾地骨化醇作为新型活性维生素 D 类似物,因与维生素 D 结合蛋白亲和力强且不易被 24-羟化酶降解,其血清半衰期更长,在体内产生更持久有效的抗骨吸收作用,能提升腰椎及全髋部位骨密度,改善肌力和

平衡^[147],且饮食钙摄入量超过 500 mg/日时,无需额外补充钙剂。

值得关注的是,不能依据血清 25OHD 浓度调整活性维生素 D 及其类似物剂量,应综合考虑血清钙、24 小时尿钙及 PTH 水平,调整活性维生素 D 剂量,以防药物过量导致高钙血症、高尿钙症甚至肾结石的风险增加^[148]。

骨质疏松性骨折

一项 RCT 研究显示,每年口服 50 万单位维生素 D 增加跌倒和骨折风险^[149]。另一项 RCT 研究显示,每月口服补充 6 万 IU 维生素 D 与每月补充 2.4 万 IU 比较显著增加了跌倒发生率^[150]。因此,对于骨质疏松性骨折风险较高的老年患者,建议采用持续小剂量维生素 D 补充方案,避免使用大剂量冲击给药模式。

对于已发生骨质疏松性骨折患者,补充维生素 D 有助于改善预后。大型队列研究提示维生素 D 缺乏与骨不连风险增加相关^[151]。RCT 研究表明,髌部骨折后每日补充 800 IU 维生素 D 联合康复训练,可使术后 6 个月 Harris 髌关节评分显著提高^[152]。挪威队列研究结果显示,维生素 D 缺乏患者骨折术后 1 年内再骨折风险增加 1.8 倍,该研究结果同时显示,术前口服 100 000 IU 维生素 D 能将术后 30 d 并发症的发生率降低^[153],不过,这种间歇性大剂量补充方案对于跌倒风险较高的老年人群可能并不适用。由于缺乏大型 RCT 研究,补充维生素 D 对骨折愈合的影响尚不清楚。对于维生素 D 严重缺乏者,建议骨科围术期积极补充维生素 D,推荐骨质疏松性骨折患者围术期血清 25OHD 水平维持在 30 ng/mL 以上。

佝偻病/骨软化症

需保证足够的维生素 D 与钙营养以预防营养缺乏性佝偻病/骨软化症,预防剂量参照中国营养学会 2023 年推荐膳食维生素 D 参考摄入量(表 3)。

对于营养性维生素 D 缺乏性佝偻病/骨软化症患者,如从未补充过维生素 D,血清 25OHD 水平常小于 10 ng/mL,需给予比预防剂量更大的治疗剂量维生素 D,具体方案如下:0~1 岁的儿童先给予大剂量(2 000 IU/日或

50 000 IU/周), 6 周后在血 25OHD 水平超过 30 ng/mL 后, 减为维持量 400~800 IU/日。1~18 岁先给予大剂量 (2 000 IU/日或 50 000 IU/周), 6 周后减为维持量 600~1 000 IU/日。成人先给予大剂量 (6 000 IU/日或 50 000 IU/周), 6 周后减为维持量 1 500~2 000 IU/日^[154]。但应注意维生素 D 不要剂量过大, 因其可在脂肪中蓄积, 剂量过大可能导致长时间的高钙血症和高尿钙症。胃肠吸收不良者需要口服维生素 D 的剂量更大, 或建议采用肌肉注射方式。同时建议佝偻病/骨软化症患者适当补充钙剂, 以保证人体每日钙需要量, 推荐元素钙补充量为: 出生~3 岁 400~800 mg/d, 4~10 岁 800 mg/d, 成人 800~1 200 mg/d, 孕妇及哺乳妇女 1 200 mg/d。建议监测血钙浓度及 24 h 尿钙排出量, 以帮助调整维生素 D 摄入剂量。

对于 PDDR 或 VDDR I 型的治疗, 在活性维生素 D 及其类似物上市之前, 通常用普通维生素 D 2~10 万 IU/日, 但效果不好且易致维生素 D 蓄积中毒。目前常采用阿法骨化醇 0.5~1.5 μg/日或骨化三醇 0.5~2.0 μg/d 治疗, 同时补充适量钙剂。活性维生素 D 治疗能使 PDDR 完全痊愈, 患儿的生长速度趋于正常^[48]。VDDR II 型患者, 由于体内维生素 D 受体抵抗, 需要更大剂量阿法骨化醇或骨化三醇治疗, 对于 VDR 完全缺失的患者, 阿法骨化醇或骨化三醇可能无效, 需要口服大剂量钙剂, 甚至需要静脉补充钙剂以维持血钙稳定。

FGF23 相关低血磷性佝偻病/骨软化症的治疗需要给予磷制剂和活性维生素 D。采用中性磷酸盐溶液补充磷, 推荐每日元素磷剂量为 20~40 mg/日/kg 体重, 分 4~6 次口服。骨化三醇 20~40 ng/日/kg 体重, 分 2 次服用。如使用阿法骨化醇, 其剂量约为骨化三醇的 1.5 倍。通常无需补钙, 除非存在显著的钙摄入不足。治疗中需注意监测血钙磷、尿钙磷和血 PTH 水平, 以调整药物剂量^[155]。相较于传统治疗, FGF23 的单克隆抗体 (布罗索尤单抗), 可直接中和体内的 FGF23, 促进肾小管对磷的重吸收和促进 1,25(OH)₂D 的生成, 在提高血磷水平和改善佝偻病方面均有显著疗效^[156-157]。

甲状旁腺功能减退症

甲状旁腺功能减退症 (hypoparathyroidism, 简称甲旁减) 是一种少见的内分泌疾病, 因 PTH 产生减少导致钙、磷代谢异常, 以低钙血症、高磷血症伴 PTH 水平降低或在不适当的正常范围内为特征, 常表现为肢体麻木等感觉异常、手足搐搦、甚至癫痫发作, 可合并颅内钙化及低钙性白内障等慢性并发症^[158]。甲状腺手术是导致成年起病甲旁减的最常见病因, 其经典治疗为长期口服钙剂和维生素 D 制剂^[158-159]。

对于合并维生素 D 不足的甲旁减患者, 建议同时补充维生素 D, 以维持血 25OHD 充足状态^[159], 用量参考一般人群剂量及 25OHD 目标, 以使血钙更趋稳定, 且为肾外组织合成 1,25(OH)₂D 提供充足底物。为了纠正低钙血症, 需要每日补充元素钙 1.0~3.0 g (分次服用), 多数患者需联合使用维生素 D 制剂, 建议首选活性维生素 D 或其类似物, 其次为大剂量维生素 D, 根据血钙及 24 h 尿钙水平调整药物剂量, 目标为维持空腹血钙浓度正常低值或略低于正常低值, 需注意避免高尿钙症^[158]。多种维生素 D 制剂治疗甲旁减的常用剂量如下^[158-160]:

①骨化三醇 [1,25(OH)₂D₃]: 常用剂量为 0.25~3.0 μg/d, 也有患者需要更大剂量。因其半衰期短, 剂量超过 0.75 μg/d 时建议分次服用; 停药后作用消失较快 (2~3 d)。对肝、肾功能损害者均有效。

②阿法骨化醇 [1α(OH)D₃]: 常用剂量为 0.5~6.0 μg/d, 其升高血钙的作用弱于骨化三醇, 剂量大约为骨化三醇的 1~2 倍, 停药后作用消失时间约需 1 周, 可分次或单次服用。

③维生素 D: 由于高浓度 25OHD 可直接激活维生素 D 受体发挥作用^[161], 在难以获得活性维生素 D 时, 也可使用维生素 D₃ 或 D₂ 治疗。由于甲旁减患者 PTH 作用缺乏, 常需要很大剂量的维生素 D 才足以纠正低钙血症, 且不同患者间剂量差异较大, 剂量范围 1 万~20 万 IU/d^[162], 维生素 D₃ 作用或强于维生素 D₂^[1]。维生素 D 半衰期长 (2~3 周), 使用剂量较大时可在脂肪组织内蓄积, 停药后需要较长时间 (2 周~4 个月) 才能

被清除, 因此需警惕高钙血症风险^[158], 现在已经较少使用。

④双氢速变固醇 (dihydrotachysterol): 常用治疗剂量为 0.3~1.0 mg/d (每日一次), 停用后作用消失时间约为 1~3 周。国内目前无此制剂。

慢性肾脏病-矿物质和骨异常

慢性肾脏病-矿物质和骨异常 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD) 是由于慢性肾脏病导致矿物质及骨代谢异常综合征, 表现为钙、磷、PTH 和维生素 D 代谢异常, 骨骼疾病, 血管及软组织钙化等^[163]。其中骨骼疾病可有骨质疏松、骨软化、骨硬化、低动力性骨病、继发性甲状旁腺功能亢进症 (secondary hyperparathyroidism, SHPT) 等多种表现, 维生素 D 代谢异常是 CKD-MBD 的核心机制之一。

CKD 患者普遍存在维生素 D 缺乏, 与低骨密度、肌力下降及髋部骨折风险增加相关^[164]。补充维生素 D, 可降低 PTH, 减少 SHPT 风险。CKD 患者中维生素 D 推荐量与普通人群相似, 建议血 25OHD 水平至少达到 20 ng/mL^[165]。

常用于 CKD-MBD 患者的活性维生素 D 及其类似物主要包括骨化三醇及其类似物 (帕立骨化醇、度骨化醇、马沙骨化醇和阿法骨化醇等), 由于 CKD-MBD 患者血钙、磷和 PTH 间关系复杂, 应用活性维生素 D 时, 应动态观察血钙、磷和 PTH 变化, 以综合判断, 建议尽可能使钙、磷和 PTH 水平达到目标范围^[166-167]。对于 CKD G3~G5 期末血透患者, 全段 PTH (intact PTH, iPTH) 水平轻中度升高是机体的适应性反应, 建议积极控制高磷血症、低钙血症, 避免高磷饮食, 注意纠正维生素 D 缺乏, 酌情使用活性维生素 D 及其类似物^[168]。当 CKD G4~G5 期非透析患者发生严重而进展性的 SHPT 时, 可酌情使用骨化三醇或其类似物, 但应严密监测血钙磷及 PTH 水平, 避免造成高钙血症和高磷血症的加重^[166-167]。对 CKD G5D 期患者, 如果 iPTH 水平超出目标范围, 建议使用活性维生素 D 或其类似物, 使 iPTH 维持在目标范围, 即正常值上限的 2~9 倍, 但要注意避免高钙血症和高磷血症的加重^[163, 169]。如活性维生素 D 及其类似物不能控制 SHPT 时, 可

酌情加用拟钙剂。对药物治疗不能控制的严重继发性或三发性甲状旁腺功能亢进症, 建议外科就诊, 行手术治疗^[166-167]。

对于接受肾移植后的 CKD-MBD 患者, 因疾病、使用抗排斥反应的药物等, 常合并骨质疏松症^[170], 建议采用同一般人群相同策略纠正维生素 D 缺乏。骨化三醇和阿法骨化醇等活性维生素 D 制剂有增加骨密度、减少骨折风险的作用^[171]。对于伴有骨质疏松的肾移植患者, 建议酌情给予活性维生素 D 或其类似物治疗。

皮肤疾病

活性维生素 D 类似物在多种皮肤疾病治疗方面发挥重要作用, 其通过与皮肤中的 VDR 结合, 调控角质形成细胞增殖分化、减轻炎症反应、促进皮肤屏障修复。治疗皮肤疾病常用的活性维生素 D 类似物为外用剂型, 包括卡泊三醇、他卡西醇等, 其是银屑病、白癜风等皮肤病治疗方案的重要部分, 在掌跖角化病等皮肤病治疗中也具有一定治疗潜力。

建议外用活性的维生素 D 类似物作为银屑病的优选治疗方案^[172]。在点滴状银屑病中, 推荐外用他卡西醇; 在轻度斑块型银屑病中, 外用活性维生素 D 类似物是治疗的首选方案, 其不良反应相对较少, 可作为长期管理方案; 针对局限性脓疱型银屑病、特殊部位及反向银屑病患者, 推荐联合应用活性维生素 D 类似物的软膏与糖皮质激素。在白癜风、掌跖角化病、痒疹等中可考虑应用活性维生素 D 类似物以优化疗效, 并减少糖皮质激素的使用。外用卡泊三醇、他卡西醇及复方制剂可用于治疗成人及儿童白癜风, 每日 2 次外涂, 也可联合光疗^[173]。维生素 D 不足及缺乏的白癜风患者口服高剂量维生素 D 有助于皮肤复色^[174]。轻度掌跖角化病患者, 可以考虑局部使用活性维生素 D 类似物软膏^[175]。活性维生素 D 类似物在鱼鳞病、黑棘皮病等其他皮肤病中可作为常规治疗反应欠佳患者的辅助或替代治疗选择。随机对照试验显示每日两次卡泊三醇软膏短期治疗鱼鳞病成人患者疗效中等, 耐受性及安全性好^[176]。针对希望快速改善症状, 或基础病因 (如胰岛素抵抗等) 难以纠正或治疗效果不佳的

黑棘皮病患者，局部外用活性维生素 D 类似物是可选择方案，能够减少角质形成细胞增生，改善患者的皮损^[177]。

此外，活性维生素 D 类似物在痤疮、斑秃、白色糠疹、毛囊角化病、光化性角化病、脂溢性皮炎、脂溢性角化病、硬化性苔藓、扁平苔藓、湿疹等多种皮肤病中也有临床应用。例如，双盲试验表明卡泊三醇乳膏治疗痤疮的抗炎作用优于阿达帕林凝胶，且耐受性更强^[178]；荟萃分析显示外用卡泊三醇治疗斑秃疗效显著^[179]，双盲试验表明外用骨化三醇软膏治疗白色糠疹效果与外用他克莫司软膏类似^[180]。

然而，目前研究多数基于小样本临床试验或病例报告，证据等级较低，未来需通过高质量临床研究探索维生素 D 及其活性维生素 D 类似物在多种皮肤疾病中的疗效及给药策略。

维生素 D 和活性维生素 D 及其类似物的安全性

维生素 D 合理使用情况下，安全性良好，但如果过量使用，具有导致高尿钙、高血钙，甚至引发维生素 D 中毒的风险^[17,181]。维生素 D 补充过量甚至中毒会导致血清 25OHD 水平过高^[182]，引发肠道和肾脏对钙磷的吸收增加，破骨细胞活性增加，引发高钙血症或/和高尿钙症。如果仅有高尿钙，血钙浓度尚正常，考虑维生素 D 补充过量；如患者同时出现高钙血症及高尿钙，提示维生素 D 中毒^[183]。因维生素 D 安全剂量较宽，通常长期大剂量补充才会导致维生素 D 中毒，成人长时间摄入 10 000 IU/d 以上剂量的维生素 D 时要警惕可能引发中毒风险。当发生维生素 D 中毒时，血清 25OHD 水平显著升高，通常大于 150 ng/mL^[32,184]。正常成人在推荐剂量范围内补充维生素 D，导致高钙血症风险非常低，一般无需常规监测血钙及尿钙水平^[185-186]。

骨化三醇进入体内后，无需羟化便可发挥作用。阿法骨化醇进入体内后，只需经过 25-羟化便可起作用。骨化三醇或阿法骨化醇摄入过量导致高尿钙、高血钙风险显著高于维生素 D，尤其是合用钙剂时^[187]，新型活性维生素 D 类似物

(如帕立骨化醇、艾地骨化醇)也存在引发高尿钙和高血钙的风险^[188]。需要注意的是，由于活性维生素 D 或其类似物可增加 24 羟化酶的活性，促进 25OHD 向 24,25(OH)₂D 的转化，当活性维生素 D 过量时，血清 25OHD 水平可能因此降低。

维生素 D 中毒的主要表现为高钙血症相关症状，包括：(1) 神经精神症状：乏力、意识淡漠、嗜睡等，严重时可引发木僵、昏迷；(2) 胃肠道症状：纳差、恶心、呕吐、腹痛、便秘、消化性溃疡和胰腺炎；(3) 心血管表现：高血压，心电图可有 QT 间期缩短、ST 段抬高和缓慢性心律失常、I 度心脏传导阻滞；(4) 泌尿系统症状：烦渴、多饮、多尿、脱水、肾钙质沉着、急性或慢性肾功能衰竭等^[184]。中毒症状的程度和高钙血症发生的速度和持续时间相关。尿钙水平升高是反映维生素 D 过量的敏感指标，成人高尿钙症的诊断标准为尿钙排泄量超过 7.5 mmol/d (300 mg/d)，儿童为 >4 mg/kg/d，但需结合年龄与肾功能^[184]。由于尿钙排泄量受多因素影响，因此不能仅凭尿钙升高就断定为维生素 D 中毒^[103]，我国研究显示高尿钙症的患病率男性为 7.5%，女性为 14.0%^[189]。当尿钙排泄量持续超过 400 mg/d 时，可能增加肾结石和肾脏钙盐沉着的风险^[187]。长期维生素 D 补充过量也与血管钙化风险增加相关^[103]。

维生素 D 中毒的处理：首先，立即停止补充维生素 D 和钙剂，减少膳食钙摄入量。同时给予降低血钙的治疗，建议给予补充氯化钠溶液以纠正脱水和恢复肾功能，在血容量恢复的基础上加用袢利尿剂促进尿钙排泄，注意避免使用噻嗪类利尿剂。必要时还可酌情使用降钙素、静脉双膦酸盐或地舒单抗等骨吸收抑制剂降低血钙。因维生素 D 可在脂肪中贮存，半衰期较长，由维生素 D 补充过量引起的高钙血症可能在停用维生素 D 后持续 3~18 个月(随摄入量增大而延长)^[187]。然而，由于 1,25(OH)₂D 在体内半衰期较短，活性维生素 D 或其类似物导致的高钙血症相对容易纠正，80% 患者在停用活性维生素 D 或其类似物制剂后 72 h 内血钙明显下降^[159]。

对于需要长期使用活性维生素 D 治疗的患者,建议在启动治疗后 1 个月、3 个月及 6 个月监测 24 h 尿钙及血钙磷水平,此后每年至少监测两次血钙磷、24 h 尿钙水平及肾功能。对于有泌尿系结石病史的患者,建议慎用活性维生素 D 制剂,确保患者尿钙排泄量不高,方可使用活性维生素 D 制剂,且其治疗期间建议监测 24 h 尿钙排泄水平,保证其在正常范围^[187]。

综上所述,维生素 D 和活性维生素 D 及其类似物总体安全性良好。使用常规剂量维生素 D 时,一般无需监测血钙和尿钙水平。然而,使用活性维生素 D 的患者,需要定期监测血钙及尿钙水平,确保治疗的安全性。

总 结

本共识围绕维生素 D 在骨骼代谢及全身健康中的作用,系统梳理了我国人群维生素 D 营养状况、影响因素、检测方法、维持血清 25OHD 适宜水平的策略及其临床应用,并就活性维生素 D 及其类似物的使用提出了推荐意见,旨在为相关专业人员提供循证依据与实践指导。

共识指出,我国维生素 D 缺乏的流行率较高,与骨质疏松症等多种慢性疾病密切相关。科学、合理的维生素 D 补充不仅对于骨骼健康至关重要,还可能在心血管、代谢、免疫调节、肌肉功能、呼吸系统疾病及皮肤疾病等方面具有一定的积极作用。

维生素 D 的补充以每日口服小剂量为首选,对于存在肠道吸收障碍或口服依从性差的高风险个体,可考虑定期大剂量肌肉注射维生素 D 制剂。对于一般健康人群,无需频繁检测血清 25OHD 水平;而对于维生素 D 缺乏的高危人群或患有相关疾病者,需定期检测血清 25OHD 水平,并根据结果进行维生素 D 补充剂量调整;建议 25OHD 水平至少维持在 20 ng/mL 以上,最好维持在 30 ng/mL 以上为宜。

需要特别强调的是,维生素 D 作为营养素,主要用于纠正维生素 D 缺乏;而活性维生素 D 及其类似物为处方药,适用于骨质疏松症、代谢性骨病患者或 1 α -羟化酶活性或作用不足的病理状

态、老年人群等,而不能用于维生素 D 缺乏的常规补充。

未来研究仍需进一步明确不同人群及疾病状态下维生素 D 的个体化需求,探索更具针对性的评估和干预策略;同时,应加强开展对补充剂剂量、安全性及长期效果的高质量临床研究,结合我国地域差异和生活方式特点,优化公众营养干预措施,推进维生素 D 和活性维生素 D 及其类似物的规范化使用。

参 考 文 献

- [1] Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, *et al.* Consensus statement on vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows [J]. *Endocr Rev*, 2024, 45: 625-654.
- [2] Alonso N, Zelzer S, Eibinger G, *et al.* Vitamin D metabolites: analytical challenges and clinical relevance [J]. *Calcif Tissue Int*, 2023, 112: 158-177.
- [3] Pike JW, Christakos S. Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017, 46: 815-843.
- [4] Li M, Lv F, Zhang Z, *et al.* Establishment of a normal reference value of parathyroid hormone in a large healthy Chinese population and evaluation of its relation to bone turnover and bone mineral density [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27: 1907-1916.
- [5] Bollen SE, Bass JJ, Fujita S, *et al.* The vitamin D/vitamin D receptor (VDR) axis in muscle atrophy and sarcopenia [J]. *Cell Signal*, 2022, 96: 110355.
- [6] Remelli F, Vitali A, Zurlo A, *et al.* Vitamin D deficiency and sarcopenia in older persons [J]. *Nutrients*, 2019, 11: 2861.
- [7] Thompson B, Waterhouse M, English DR, *et al.* Vitamin D supplementation and major cardiovascular events: D-Health randomised controlled trial [J]. *BMJ*, 2023, 381: e075230.
- [8] Jolliffe DA, Camargo CJ, Sluyter JD, *et al.* Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9: 276-292.
- [9] Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, *et al.* Effect of a single high dose of vitamin D₃ on hospital length of

- stay in patients with moderate to severe COVID-19: A randomized clinical trial [J]. JAMA, 2021, 325: 1053-1060.
- [10] Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, *et al.* Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: a Meta-analysis [J]. JAMA Cardiol, 2019, 4: 765-776.
- [11] Keum N, Lee DH, Greenwood DC, *et al.* Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Ann Oncol, 2019, 30: 733-743.
- [12] Munoz A, Grant WB. Vitamin D and cancer: an historical overview of the epidemiology and mechanisms [J]. Nutrients, 2022, 14: 1448.
- [13] Cereda E, Pisati R, Rondanelli M, *et al.* Whey protein, leucine- and vitamin-D-enriched oral nutritional supplementation for the treatment of Sarcopenia [J]. Nutrients, 2022, 14: 1524.
- [14] Fu Y, Lu M, Zhang K, *et al.* Vitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and risk of type 2 diabetes: A prospective cohort study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109: 2173-2181.
- [15] Zhang W, Stoecklin E, Eggersdorfer M. A glimpse of vitamin D status in mainland China [J]. Nutrition, 2013, 29: 953-957.
- [16] Man PW, van der Meer IM, Lips P, *et al.* Vitamin D status and bone mineral density in the Chinese population: a review [J]. Arch Osteoporos, 2016, 11: 14.
- [17] Holick MF. Vitamin D deficiency [J]. N Engl J Med, 2007, 357: 266-281.
- [18] Ko JA, Lee BH, Lee JS, *et al.* Effect of UV-B exposure on the concentration of vitamin D₂ in sliced shiitake mushroom (*Lentinus edodes*) and white button mushroom (*Agaricus bisporus*) [J]. J Agric Food Chem, 2008, 56: 3671-3674.
- [19] Soto-Davila M, Valderrama K, Inkpen SM, *et al.* Effects of vitamin D (2) (Ergocalciferol) and D (3) (Cholecalciferol) on atlantic salmon (*Salmo salar*) primary macrophage immune response to aeromonas salmonicida subsp. salmonicida infection [J]. Front Immunol, 2020, 10: 3011.
- [20] DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D [J]. Am J Clin Nutr, 2004, 80 (6 Suppl): 1689S-1696S.
- [21] Bikle DD, Gee E, Halloran B, *et al.* Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1986, 63: 954-959.
- [22] Christakos S, Dhawan P, Liu Y, *et al.* New insights into the mechanisms of vitamin D action [J]. J Cell Biochem, 2003, 88: 695-705.
- [23] Eisman JA, Bouillon R. Vitamin D: direct effects of vitamin D metabolites on bone: lessons from genetically modified mice [J]. Bonekey Rep, 2014, 3: 499.
- [24] 周学瀛, 夏维波. 维生素 D 到底是什么? [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8: 90-92.
- [25] Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95: 471-478.
- [26] Liu PT, Stenger S, Li H, *et al.* Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response [J]. Science, 2006, 311: 1770-1773.
- [27] Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man [J]. J Bone Miner Res, 2008, 23: 974-979.
- [28] Xie Z, Munson SJ, Huang N, *et al.* The mechanism of 1, 25-dihydroxyvitamin D (3) autoregulation in keratinocytes [J]. J Biol Chem, 2002, 277: 36987-36990.
- [29] Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, *et al.* Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia [J]. N Engl J Med, 2011, 365: 410-421.
- [30] Roizen JD, Long C, Casella A, *et al.* Obesity decreases hepatic 25-hydroxylase activity causing low serum 25-hydroxyvitamin D [J]. J Bone Miner Res, 2019, 34: 1068-1073.
- [31] Rafiq S, Jeppesen PB. Body mass index, vitamin D, and type 2 diabetes: A systematic review and Meta-analysis [J]. Nutrients, 2018, 10: 1182.
- [32] Hajhashemy Z, Foshati S, Saneei P. Relationship between abdominal obesity (based on waist circumference) and serum vitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies [J]. Nutr Rev, 2022, 80: 1105-1117.
- [33] Maroufi NF, Pezeshgi P, Mortezaian Z, *et al.* Association between vitamin D deficiency and prevalence of

- metabolic syndrome in female population: a systematic review [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2020, 41.
- [34] di Filippo L, Olivieri FM, Nuti R, *et al.* Use of vitamin D with anti-osteoporotic drugs: are available clinical trials telling us the whole story? [J]. *Endocrine*, 2024, 83: 342-348.
- [35] Vranic L, Mikolasevic I, Milic S. Vitamin D deficiency: consequence or cause of obesity? [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55: 541.
- [36] Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, *et al.* Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40: 1109-1151.
- [37] Dirks NF, Ackermans MT, Lips P, *et al.* The when, what & how of measuring vitamin D metabolism in clinical medicine [J]. *Nutrients*, 2018, 10: 482.
- [38] 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: 1911-1930.
- [39] van Schoor N, Lips P. Global overview of vitamin D status [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017, 46: 845-870.
- [40] Xie Z, Xia W, Zhang Z, *et al.* Prevalence of vitamin D inadequacy among chinese postmenopausal women: A Nationwide, Multicenter, Cross-Sectional Study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 782.
- [41] Li L, Zeng Q, Yuan J, *et al.* Performance evaluation of two immunoassays for 25-hydroxyvitamin D [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2016, 58: 186-192.
- [42] Nguyen VT, Li X, Castellanos KJ, *et al.* The accuracy of vitamin D assays of circulating 25-hydroxyvitamin D values: influence of 25-hydroxylated ergocalciferol concentration [J]. *J AOAC Int*, 2014, 97: 1048-1055.
- [43] Shaw NJ, Mughal MZ. Vitamin D and child health part 1 (skeletal aspects) [J]. *Arch Dis Child*, 2013, 98: 363-367.
- [44] Glorieux FH, Pettifor JM. Vitamin D/dietary calcium deficiency rickets and pseudo-vitamin D deficiency rickets [J]. *Bonekey Rep*, 2014, 3: 524.
- [45] Lieben L, Masuyama R, Torrekens S, *et al.* Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122: 1803-1815.
- [46] Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets [J]. *J Bone Miner Metab*, 2009, 27: 392-401.
- [47] Kim CJ, Kaplan LE, Perwad F, *et al.* Vitamin D 1alpha-hydroxylase gene mutations in patients with 1alpha-hydroxylase deficiency [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 3177-3182.
- [48] Cui N, Xia W, Su H, *et al.* Novel mutations of CYP27B1 gene lead to reduced activity of 1alpha-hydroxylase in Chinese patients [J]. *Bone*, 2012, 51: 563-569.
- [49] Huang X, Jiang Y, Xia W. FGF23 and phosphate wasting disorders [J]. *Bone Res*, 2013, 1: 120-32.
- [50] Thacher TD, Fischer PR, Singh RJ, *et al.* CYP2R1 mutations impair generation of 25-hydroxyvitamin D and cause an atypical form of vitamin D deficiency [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100: E1005-E1013.
- [51] Pang Q, Qi X, Jiang Y, *et al.* Clinical and genetic findings in a Chinese family with VDR-associated hereditary vitamin D-resistant rickets [J]. *Bone Res*, 2016, 4: 16018.
- [52] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南 (2022) [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2022, 15: 573-611.
- [53] Walker MD, Shane E. Postmenopausal osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389: 1979-1991.
- [54] Song S, Guo Y, Yang Y, *et al.* Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 237: 108168.
- [55] Chevalley T, Rizzoli R. Acquisition of peak bone mass [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2022, 36: 101616.
- [56] Li M, Li Y, Deng W, *et al.* Chinese bone turnover marker study: reference ranges for C-terminal telopeptide of type I collagen and procollagen I N-terminal peptide by age and gender [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e103841.
- [57] Valimaki VV, Alftan H, Lehmuskallio E, *et al.* Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young Finnish men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,

- 2004, 89: 76-80.
- [58] Moon RJ, D' AS, Curtis EM, *et al.* Pregnancy vitamin D supplementation and offspring bone mineral density in childhood follow-up of a randomized controlled trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2024, 120: 1134-1142.
- [59] Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27: 367-376.
- [60] Yao P, Bennett D, Mafham M, *et al.* Vitamin D and calcium for the prevention of fracture: A systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2: e1917789.
- [61] Pittas AG, Sun Q, Manson JE, *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33: 2021-2023.
- [62] Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, *et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) -Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies [J]. *Diabetologia*, 2012, 55: 2173-2182.
- [63] Zheng JS, Imamura F, Sharp SJ, *et al.* Association of plasma vitamin D metabolites with incident type 2 diabetes: EPIC-interAct case-cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104: 1293-1303.
- [64] Zheng JS, Luan J, Sofianopoulou E, *et al.* The association between circulating 25-hydroxyvitamin D metabolites and type 2 diabetes in European populations: A Meta-analysis and Mendelian randomisation analysis [J]. *PLoS Med*, 2020, 17: e1003394.
- [65] Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, *et al.* Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10: 185-197.
- [66] Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, *et al.* Vitamin D and diabetes [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010, 39: 4194-4146.
- [67] Flores M. A role of vitamin D in low-intensity chronic inflammation and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus? [J]. *Nutr Res Rev*, 2005, 18: 175-182.
- [68] Martini LA, Wood RJ. Vitamin D status and the metabolic syndrome [J]. *Nutr Rev*, 2006, 64: 479-486.
- [69] Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, *et al.* The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: A Meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102: 3097-3110.
- [70] Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study) [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34: 1133-1138.
- [71] Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2011, 65: 1005-1015.
- [72] Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, *et al.* Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes: A systematic review and meta-analysis of individual participant data from 3 randomized clinical trials [J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176: 355-363.
- [73] Zhang Y, Tan H, Tang J, *et al.* Effects of vitamin D supplementation on prevention of type 2 diabetes in patients with prediabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43: 1650-1658.
- [74] Khan Z, Muhammad SA, Carpio J, *et al.* The effect of vitamin D supplementation on incidence of type 2 diabetes: A systematic review [J]. *Cureus*, 2023, 15: e36775.
- [75] Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC, *et al.* Intratrial exposure to vitamin D and new-onset diabetes among adults with prediabetes: A secondary analysis from the vitamin D and type 2 diabetes (D2d) study [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43: 2916-2922.
- [76] Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, *et al.* Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381: 520-530.
- [77] Luo BA, Gao F, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy in type 2 diabetes: A meta-analysis of observational studies [J]. *Nutrients*, 2017, 9: 307.
- [78] Putz Z, Tordai D, Hajdu N, *et al.* Vitamin D in the prevention and treatment of diabetic neuropathy [J]. *Clin Ther*, 2022, 44: 813-823.

- [79] Hu X, Liu W, Yan Y, *et al.* Vitamin D protects against diabetic nephropathy: evidence-based effectiveness and mechanism [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 845: 91-98.
- [80] Huang HY, Lin TW, Hong ZX, *et al.* Vitamin D and diabetic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 3751.
- [81] Li L, Wu B, Liu JY, *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms and type 2 diabetes: a Meta-analysis [J]. *Arch Med Res*, 2013, 44: 235-241.
- [82] Zostautiene I, Jorde R, Schirmer H, *et al.* Genetic variations in the vitamin D receptor predict type 2 diabetes and myocardial infarction in a community-based population: the tromso study [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0145359.
- [83] Argano C, Mirarchi L, Amodeo S, *et al.* The role of vitamin D and its molecular bases in insulin resistance, diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular disease: state of the art [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 15485.
- [84] Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor [J]. *Endocrinology*, 2006, 147: 5542-5548.
- [85] Kadowaki S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas [J]. *J Clin Invest*, 1984, 73: 759-766.
- [86] Pittas AG, Lau J, Hu FB, *et al.* The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 2017-2029.
- [87] Sisley SR, Arble DM, Chambers AP, *et al.* Hypothalamic vitamin D improves glucose homeostasis and reduces weight [J]. *Diabetes*, 2016, 65: 2732-2741.
- [88] Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, *et al.* Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility [J]. *Endocrinology*, 2008, 149: 558-564.
- [89] Ni W, Watts SW, Ng M, *et al.* Elimination of vitamin D receptor in vascular endothelial cells alters vascular function [J]. *Hypertension*, 2014, 64: 1290-1298.
- [90] Mitsuhashi T, Morris RJ, Ives HE. 1, 25-dihydroxy-vitamin D₃ modulates growth of vascular smooth muscle cells [J]. *J Clin Invest*, 1991, 87: 1889-1895.
- [91] Turin A, Bax JJ, Doukas D, *et al.* Interactions among vitamin D, atrial fibrillation, and the renin-angiotensin-aldosterone system [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122: 780-784.
- [92] Zanetti M, Harris SS, Dawson-Hughes B. Ability of vitamin D to reduce inflammation in adults without acute illness [J]. *Nutr Rev*, 2014, 72: 95-98.
- [93] Hansen D, Rasmussen K, Rasmussen LM, *et al.* The influence of vitamin D analogs on calcification modulators, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and inflammatory markers in hemodialysis patients: a randomized crossover study [J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15: 130.
- [94] Chen Y, Chen D, Peng Y, *et al.* The effect of vitamin D supplementation on endothelial function: An umbrella review of interventional Meta-analyses [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2025, 35: 103871.
- [95] Afraie M, Bahrami P, Kohnepoushi P, *et al.* The effect of vitamin D supplementation on glycemic control and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: An updated systematic review and Meta-analysis of clinical trials [J]. *J Diabetes Res*, 2024, 2024: 9960656.
- [96] Mokhtari E, Moradmam Z, Rouhani P, *et al.* Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D in relation to hypertension in children and adolescents: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies with GRADE assessment [J]. *J Transl Med*, 2025, 23: 625.
- [97] Hao Y, Ma X, Luo Y, *et al.* Additional role of serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels in atherosclerosis in Chinese middle-aged and elderly men [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014, 41: 174-179.
- [98] Milazzo V, De Metrio M, Cosentino N, *et al.* Vitamin D and acute myocardial infarction [J]. *World J Cardiol*, 2017, 9: 14-20.
- [99] Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, *et al.* Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure, vitamin D supplementation improves outcome [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14: 357-366.
- [100] Afshari L, Amani R, Soltani F, *et al.* The relation between serum vitamin D levels and body antioxidant status in ischemic stroke patients: A case-control study [J]. *Adv Biomed Res*, 2015, 4: 213.
- [101] Lin X, Chen X, Liu S, *et al.* Associations of serum

- 25 (OH) D with risk of recurrent cardiovascular events in individuals with coronary heart disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108: e1712-e1719.
- [102] Al-Khalidi B, Kimball SM, Kuk JL, *et al.* Metabolically healthy obesity, vitamin D, and all-cause and cardiometabolic mortality risk in NHANES III [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38: 820-828.
- [103] Manson JE, Cook NR, Lee IM, *et al.* Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380: 33-44.
- [104] Scragg R. The vitamin D assessment (ViDA) study-design and main findings [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020, 198: 105562.
- [105] Alliband KH, Parr T, Jethwa PH, *et al.* Active vitamin D increases myogenic differentiation in C2C12 cells via a vitamin D response element on the myogenin promoter [J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1322677.
- [106] Montenegro KR, Cruzat V, Carlessi R, *et al.* Mechanisms of vitamin D action in skeletal muscle [J]. *Nutr Res Rev*, 2019, 32: 192-204.
- [107] Girgis CM. Vitamin D and skeletal muscle: Emerging roles in development, anabolism and repair [J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 106: 47-57.
- [108] Bass JJ, Kazi AA, Deane CS, *et al.* The mechanisms of skeletal muscle atrophy in response to transient knockdown of the vitamin D receptor *in vivo* [J]. *J Physiol* 2021, 599: 963-979.
- [109] Scragg R, Sluyter JD. Is there proof of extraskeletal benefits from vitamin D supplementation from recent mega trials of vitamin D? [J]. *JBM R Plus*, 2021, 5: e10459.
- [110] Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, *et al.* The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: 4336-45.
- [111] Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D₃ increase falls: A randomized clinical trial [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 173: 317-322.
- [112] Ling Y, Xu F, Xia X, *et al.* Vitamin D supplementation reduces the risk of fall in the vitamin D deficient elderly: An updated meta-analysis [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40: 5531-5537.
- [113] Xiong A, Li H, Lin M, *et al.* Effects of active vitamin D analogues on muscle strength and falls in elderly people: an updated meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1327623.
- [114] Appel LJ, Michos ED, Mitchell CM, *et al.* The effects of four doses of vitamin D supplements on falls in older adults : A response-adaptive, randomized clinical trial [J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174: 145-156.
- [115] Houston DK, Marsh AP, Neiberg RH, *et al.* Vitamin D supplementation and muscle power, strength and physical performance in older adults: A randomized controlled trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2023, 117: 1086-1095.
- [116] Kuwabara A, Matsumoto M, Hatamoto Y, *et al.* Vitamin D and muscle health: insights from recent studies [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2024, 27: 499-506.
- [117] Nicholson WK, Silverstein M, Wong JB, *et al.* Interventions to prevent falls in community-dwelling older adults: US preventive services task force recommendation statement [J]. *JAMA*, 2024, 332: 51-57.
- [118] Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, *et al.* The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18: 96-110.
- [119] Ma X, Xie Z, Qin J, *et al.* Association of vitamin D pathway gene CYP27B1 and CYP2R1 polymorphisms with autoimmune endocrine disorders: A Meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105: dgaa525.
- [120] Hahn J, Cook NR, Alexander EK, *et al.* Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial [J]. *BMJ*, 2022, 376: e066452.
- [121] Hypponen E, Laara E, Reunanen A, *et al.* Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study [J]. *Lancet*, 2001, 358: 1500-1503.
- [122] Meeker S, Seamons A, Maggio-Price L, *et al.* Protective links between vitamin D, inflammatory bowel

- disease and colon cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 933-948.
- [123] Grant WB. Lower vitamin D status may help explain why black women have a higher risk of invasive breast cancer than white women [J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22: 24.
- [124] Dou R, Ng K, Giovannucci EL, *et al.* Vitamin D and colorectal cancer: molecular, epidemiological and clinical evidence [J]. *Br J Nutr*, 2016, 115: 1643-1660.
- [125] Song M, Nishihara R, Wang M, *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D and colorectal cancer risk according to tumour immunity status [J]. *Gut*, 2016, 65: 296-304.
- [126] Keum N, Chen QY, Lee DH, *et al.* Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large-bolus dosing strategies: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Br J Cancer*, 2022, 127: 872-878.
- [127] Chagas CE, Borges MC, Martini LA, *et al.* Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes [J]. *Nutrients*, 2012, 4: 52-67.
- [128] Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23: 265-277.
- [129] Wang M, Liu M, Wang C, *et al.* Association between vitamin D status and asthma control: A meta-analysis of randomized trials [J]. *Respir Med*, 2019, 150: 85-94.
- [130] Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, *et al.* Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials [J]. *Thorax*, 2019, 74: 337-345.
- [131] Li X, He J, Yun J. The association between serum vitamin D and obstructive sleep apnea: an updated meta-analysis [J]. *Respir Res*, 2020, 21: 294.
- [132] Camargo CJ, Toop L, Sluyter J, *et al.* Effect of monthly vitamin D supplementation on preventing exacerbations of asthma or chronic obstructive pulmonary disease in older adults: post hoc analysis of a randomized controlled trial [J]. *Nutrients*, 2021, 13: 521.
- [133] Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, *et al.* Effect of vitamin D₃ supplementation on severe asthma exacerbations in children with asthma and low vitamin D levels: The VDKA randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 324: 752-760.
- [134] Rafiq R, Alewa FE, Schrupf JA, *et al.* Vitamin D supplementation in chronic obstructive pulmonary disease patients with low serum vitamin D: a randomized controlled trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2022, 116: 491-499.
- [135] Loeb M, Dang AD, Thiem VD, *et al.* Effect of vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2019, 13: 176-183.
- [136] Macdonald HM. Contributions of sunlight and diet to vitamin D status [J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 92: 163-176.
- [137] Dawson-Hughes B, Harris SS. High-dose vitamin D supplementation: too much of a good thing? [J]. *JAMA*, 2010, 303: 1861-1862.
- [138] Rizzoli R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33: 19-24.
- [139] Sackeck JM, Van Rompay MI, Chomitz VR, *et al.* Impact of three doses of vitamin D₃ on serum 25 (OH) D deficiency and insufficiency in at-risk schoolchildren [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102: 4496-4505.
- [140] Xu F, Dai D, Sun R, *et al.* Long-term bioavailability of single doses of intramuscular vitamin D (2) [J]. *Endocr Pract*, 2020, 26: 1244-1254.
- [141] Silva MC, Furlanetto TW. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review [J]. *Nutr Rev*, 2018, 76: 60-76.
- [142] Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, *et al.* Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the fifth international workshop [J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37: 2293-2314.
- [143] Myung SK, Cho H. Effects of intermittent or single high-dose vitamin D supplementation on risk of falls and fractures: a systematic review and meta-analysis [J]. *Osteoporos Int*, 2023, 34: 1355-1367.
- [144] Romano F, Serpico D, Cantelli M, *et al.* Osteoporosis

- sis and dermatoporosis; a review on the role of vitamin D [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1231580.
- [145] Ebeling PR. Vitamin D and osteoporosis [M]. United Kingdom: Elsevier, 2024: 411-433.
- [146] Liang H, Wang O, Cheng Z, *et al.* Jintiane combined with alfacalcidol improves muscle strength and balance in primary osteoporosis: A randomized, double-blind, double-dummy, positive-controlled, multicenter clinical trial [J]. *J Orthop Translat*, 2022, 35: 53-61.
- [147] 姜艳, 岳华, 李梅, 等. 艾地骨化醇治疗绝经后骨质疏松症中国专家建议 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2023, 16: 189-196.
- [148] Voulgaridou G, Papadopoulou SK, Detopoulou P, *et al.* Vitamin D and calcium in osteoporosis, and the role of bone turnover markers: A narrative review of recent data from RCTs [J]. *Diseases*, 2023, 11: 29.
- [149] Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, *et al.* Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2010, 303: 1815-1822.
- [150] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, *et al.* Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176: 175-183.
- [151] Zura R, Xiong Z, Einhorn T, *et al.* Epidemiology of fracture nonunion in 18 human bones [J]. *JAMA Surg*, 2016, 151: e162775.
- [152] Stemmler J, Marzel A, Chocano-Bedoya PO, *et al.* Effect of 800 IU versus 2000 IU vitamin D₃ with or without a simple home exercise program on functional recovery after hip fracture: A randomized controlled Trial [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2019, 20: 530-536, e1.
- [153] Ingstad F, Solberg LB, Nordsletten L, *et al.* Vitamin D status and complications, readmissions, and mortality after hip fracture [J]. *Osteoporos Int*, 2021, 32: 873-881.
- [154] Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for vitamin D and Calcium. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D [M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
- [155] Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, *et al.* A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26: 1381-1388.
- [156] Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, *et al.* Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378: 1987-1998.
- [157] Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, *et al.* Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124: 1587-1597.
- [158] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 中华医学会内分泌分会代谢性骨病学组. 甲状旁腺功能减退症临床诊疗指南 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11: 323-338.
- [159] Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, *et al.* Evaluation and management of hypoparathyroidism summary statement and guidelines from the second international workshop [J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37: 2568-2585.
- [160] Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, *et al.* European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE educational program of parathyroid disorders [J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 186: R33-R63.
- [161] Lou YR, Molnar F, Perakyla M, *et al.* 25-Hydroxyvitamin D (3) is an agonistic vitamin D receptor ligand [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 118: 162-170.
- [162] 陈思行, 王亚冰, 王鸥, 等. 大剂量普通维生素 D 和活性维生素 D 治疗甲状旁腺功能减退症有效性和安全性的比较 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35: 859-863.
- [163] 国家肾脏病临床医学研究中心. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [164] Bover J, Gunnarsson J, Csomor P, *et al.* Impact of nutritional vitamin D supplementation on parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis chronic kidney disease: a meta-analysis [J].

- Clin Kidney, J 2021, 14: 2177-2186.
- [165] Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, *et al.* European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D [J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36: 42-59.
- [166] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [J]. Kidney Int Suppl, 2017, 7: 1-59.
- [167] Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, *et al.* Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Guideline update: what's changed and why it matters [J]. Kidney Int, 2017, 92: 26-36.
- [168] 夏维波, 邵洁. 维生素 D 与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [169] Quarles LD, Davidai GA, Schwab SJ, *et al.* Oral calcitriol and calcium: efficient therapy for uremic hyperparathyroidism [J]. Kidney Int, 1988, 34: 840-944.
- [170] Stavroulopoulos A, Cassidy MJ, Porter CJ, *et al.* Vitamin D status in renal transplant recipients [J]. Am J Transplant, 2007, 7: 2546-2552.
- [171] Stein EM, Ortiz D, Jin Z, *et al.* Prevention of fractures after solid organ transplantation: a meta-analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96: 3457-3465.
- [172] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南 (2023 版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2023, 56: 573-625.
- [173] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组, 中华医学会皮肤性病学分会白癜风研究中心, 中国医师协会皮肤科医师分会色素病专委会. 白癜风诊疗共识 (2024 版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2024, 57: 1065-1070.
- [174] Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LC, *et al.* A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis [J]. Dermatendocrinol, 2013, 5: 222-234.
- [175] Yoneda K, Kubo A, Nomura T, *et al.* Japanese guidelines for the management of palmoplantar keratoderma [J]. J Dermatol, 2021, 48: e353-e367.
- [176] Kragballe K, Steijlen PM, Ibsen HH, *et al.* Efficacy, tolerability, and safety of calcipotriol ointment in disorders of keratinization. Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, right/left comparative study [J]. Arch Dermatol, 1995, 131: 556-560.
- [177] Ali MS, El-Sadek HM, Rageh MA. Evaluation of the efficacy and safety of intralesional vitamin D₃ injection in the treatment of acanthosis nigricans: a split-neck comparative study [J]. Clin Exp Dermatol, 2025, 50: 1330-1336.
- [178] Abdel-Wahab HM, Ali AK, Ragaie MH. Calcipotriol: A novel tool in treatment of acne vulgaris [J]. Dermatol Ther, 2022, 35: e15690.
- [179] 王贝贝, 王君辉, 康嘉奇, 等. 卡泊三醇治疗斑秃疗效与安全性 Meta 分析 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2022, 38: 280-284.
- [180] Moreno-Cruz B, Torres-Alvarez B, Hernandez-Blanco D, *et al.* Double-blind, placebo-controlled, randomized study comparing 0.000 3% calcitriol with 0.1% tacrolimus ointments for the treatment of endemic pityriasis alba [J]. Dermatol Res Pract, 2012, 2012: 303275.
- [181] Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement [J]. N Engl J Med, 2001, 345: 66-67.
- [182] Deluca HF, Prahla JM, Plum LA. 1, 25-Dihydroxyvitamin D is not responsible for toxicity caused by vitamin D or 25-hydroxyvitamin D [J]. Arch Biochem Biophys, 2011, 505: 226-230.
- [183] Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr, 2008, 88: 582S-586S.
- [184] Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, *et al.* Vitamin D intake and the risk of incident kidney stones [J]. J Urol, 2017, 197: 405-410.
- [185] Jassil NK, Sharma A, Bikle D, *et al.* Vitamin D binding protein and 25-hydroxyvitamin D levels: emerging clinical applications [J]. Endocr Pract, 2017, 2: 605-613.
- [186] Billington EO, Burt LA, Rose MS, *et al.* Safety of high-dose vitamin D supplementation: secondary

analysis of a randomized controlled trial [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105: dgz212.

[187] Marciniowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbanska M, Lukaszkiwicz J, *et al.* Vitamin D toxicity-A clinical perspective [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 550.

[188] Schulster ML, Goldfarb DS. Vitamin D and kidney stones [J]. Urology, 2020, 139: 1-7.

[189] Shen L, Zhang H, Lu Q, *et al.* Reference intervals for 24-hour urinary calcium excretion and its association with bone metabolism: A multicenter study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2025, 110: e3783-3793.

《维生素 D 及其类似物的临床应用共识（2025 版）》编写组名单

顾 问：徐苓、廖二元、夏维波、刘建民、程晓光

组 长：李梅

副组长：章振林、谢忠建、王鸥、徐又佳、岳华、陈林、陈德才、侯建明

执行组长：谢忠建

执行副组长：王鸥

秘书组：袁凌青、庞倩倩、李响

执笔者(按姓氏笔画排序)：

王鸥、邓微、朱梅、李梅、陈德才、肖毅、岳华、侯建明、徐又佳、晋红中、夏维波、章振林、谢忠建、霍亚南

参编成员及单位（按姓氏笔画排序）：

丁悦（中山大学孙逸仙纪念医院）、王鸥（北京协和医院）、邓微（北京积水潭医院）、邢小平（北京协和医院）、朱亦堃（山西医科大学第二医院）、刘宏建（郑州大学第一附属医院）、朱梅（天津医科大学总医院）、李伟栩（浙江大学医学院附属第二医院）、宋纯理（北京大学第三医院）、陈林（陆军特色医学中心）、杨茂伟（中国医科大学附属第一医院）、李梅（北京协和医院）、李蓬秋（四川省人民医院）、陈德才（四川大学华西医院）、肖毅（北京协和医院）、岳华（上海交通大学附属第六人民医院）、张嘉（北京协和医院）、侯建明（福建省立医院）、徐又佳（苏州大学附属第二医院）、徐进（山东省立医院）、晋红中（北京协和医院）、郭晓东（华中科技大学同济医学院附属协和医院）、袁凌青（中南大学湘雅二医院）、夏维波（北京协和医院）、章振林（上海交通大学附属第六人民医院）、曾玉红（西安市红会医院）、谢忠建（中南大学湘雅二医院）、程群（复旦大学附属华东医院）、薛庆云（北京医院）、霍亚南（江西省人民医院）