

# 维生素 D 与 ICPP 女童的相关性研究进展

王跃儒 王兰英\*

华北理工大学附属唐山市妇幼保健院, 河北唐山, 063000;

**摘要:** 维生素 D 是一种脂溶性类固醇<sup>[1]</sup>, 有两种形式, 维生素 D2 和维生素 D3。维生素 D 的研究主要集中于骨代谢领域, 它通过促进肠道和肾脏对钙的吸收, 帮助维持钙的稳态<sup>[2]</sup>。其主要作用是通过维生素 D 受体 (VDR) 进行介导的<sup>[3]</sup>。维生素 D 受体 (VDR) 几乎在所有人体细胞中均有表达, 包括免疫细胞、血管内皮细胞、卵巢、睾丸、乳腺、子宫及脑垂体等部位。现有研究已经显示, 维生素 D 的水平与多种非骨骼相关疾病存在显著关联, 例如免疫功能障碍、胰岛素抵抗、心血管疾病以及中枢神经系统疾病等健康问题。此外维生素 D 被认为通过 VDR 对女童的性腺发育具有提前启动的调节作用<sup>[3]</sup>。

**关键词:** 维生素 D; 中枢性性早熟; 女童; 维生素 D 受体 (VDR)

**DOI:** 10.69979/3029-2808.25.02.047

## 1 维生素 D 的流行病学调查

随着人们生活水平的逐渐提高, 对维生素 D 是否缺乏的关注也日益增加, 维生素 D 在机体内的含量也是近年来的研究热点之一。由于独生子女的观念普及, 大部分家长担心儿童户外活动增多会感染细菌、病毒, 使孩子在室内的时间越来越久, 户外活动大幅减少, 就算外出活动也会进行物理及化学防晒方式, 对儿童皮肤通过阳光照射对维生素 D 摄取的方式进行阻隔, 因此各个年龄段的儿童体内维生素 D 含量都不是很高。吴光驰等人研究发现<sup>[4]</sup>, 由于北方日照比南方日照时间短, 北方缺乏维生素 D 的儿童约占 30%-70%, 高于南方缺乏维生素 D 的儿童 10%-40%<sup>[5]</sup>。此外, 许多家长认为长期补充维生素 D 可能会导致中毒, 从而限制了儿童的维生素 D 摄入。这种认知误区导致中国大部分儿童未能及时且充分地补充所需的维生素 D。有调查表明, 维生素 D 的安全系数很高, 中毒剂量一般是推荐剂量的 20 倍以上<sup>[5]</sup>。维生素 D 在体内的含量也受季节的影响, 有学者研究表明, 冬季和春季儿童 VD 缺乏重于夏季或全年<sup>[5]</sup>。由此可见, 中国儿童及青少年维生素 D 普遍偏低, 形势不容乐观。

## 2 维生素 D 与 ICPP 女童的相关性

程艳等人纳入 14 篇文献包含 1723 例病例组, 1615 例健康对照组进行 Meta 分析, 结果显示血清维生素 D 水平缺乏是 CPP 发生的危险因素<sup>[6]</sup>。姜永峰<sup>[7]</sup>等人研究发现 CPP 女童血清 25(OH)D3 水平显著低于健康女童。已有研究<sup>[8]</sup>表明, 维生素 D 在女性生殖系统中发挥重要作用, 并参与性早熟的发生。国外的研究还指出, 25-O

H-VD 的水平与女童月经初潮的年龄存在关联: 血清维生素 D 水平较低的女童月经初潮相对较早; 此外, 居住在高纬度地区的女童月经初潮也较早, 这可能与当地日照时间短、导致维生素 D 合成不足有关<sup>[9]</sup>。进一步的研究结果显示, 维生素 D 水平与女童的初潮年龄密切相关<sup>[10]</sup>。这项研究也说明了女童青春期发育提前与体内维生素 D 浓度低有关。一项 Meta 分析, 纳入了 43 例研究, 1075 5 例受试者, 结果显示 ICPP 患者体内的维生素 D 水平较正常人低。相关研究显示: BMI、TG 是影响 CPP 疾病发生的独立危险因素, 并具有统计学意义<sup>[11]</sup>。随着全球经济的高速发展, 生活水平日益提升, 同时使儿童及青少年的肥胖率逐年增加, 根据王洋等人的一项流行病学调查显示: 2000-2019 年, 中国儿童及青少年肥胖率呈逐年增加的趋势<sup>[12]</sup>。已成为目前较为严峻的全球性公共卫生问题, 而流行病学调查显示, 肥胖及超重儿童极易发生青春期发育提前<sup>[13]</sup>。李若楠<sup>[14]</sup>等研究结果显示, 女童体脂率与 CPP 呈正相关, 提示肥胖是诱发儿童性早熟的重要因素之一。焦素敏<sup>[15]</sup>等人研究显示, 空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、低密度脂蛋白、和血清总胆固醇与性早熟有相关性并具有统计学意义。易召君<sup>[11]</sup>研究表明: CPP 儿童的体脂率及 BMI 与体内维生素 D 水平呈负相关。由于维生素 D 是脂溶性类固醇类激素<sup>[16]</sup>, 所以大部分 CPP 女童体内维生素 D 含量较正常同龄女童体内的维生素 D 水平低。周敬静、张倩等人<sup>[17]</sup>研究显示, CPP 儿童需要大量的维生素 D, 其体内的 25 羟维生素 D 水平远远低于同年龄段健康儿童。

## 2.1 维生素 D 的作用机制

国外有学者研究<sup>[18]</sup>显示,人自出生后的各个阶段的腺体发育都受维生素 D 受体 (VDR) 调控,包括青春前期、青春期、妊娠、退化等。而且有相关研究表明 VDR 在卵巢颗粒细胞及子宫内膜<sup>[19]</sup>都有不同程度的表达,可以调节体内激素的水平。有研究表明 25-(OH)D<sub>3</sub> 缺乏会导致 Ca<sup>2+</sup>的失衡,间接损害胰岛细胞的功能,造成胰岛素分泌的不规律,并进而影响丘脑-垂体-性腺轴的正常运作,最终对性发育的进程产生影响<sup>[6]</sup>。Santos BR 等人的<sup>[20]</sup>研究指出,维生素 D 受体 (VDR) 的 ApaI 多态性位点可以调节体内雌激素的分泌,并与性早熟的发生有密切关联。

## 3 维生素 D 在 ICPP 女童治疗中的应用

当前,针对早发性性腺功能减退症 (ICPP) 女童的治疗,多数采用促性腺激素释放激素类药物<sup>[21]</sup> 醋酸亮丙瑞林可能对骨骼健康产生不利影响。维生素 D 作为一种固醇类衍生物,在人体内至关重要,不仅能够维持患儿血清中钙和磷的平衡,还能够影响神经元细胞及肌肉细胞的代谢,从而改善患儿的肌肉力量,并促进钙的吸收,维护血清浓度的稳定,同时抑制性早熟的症状。孙燕等<sup>[22]</sup>的研究指出,维生素 D 与促性腺激素释放激素激动剂 (GnRHa) 联合治疗能够有效改善儿童的身高发展,延缓骨龄增长,并促进激素水平的正常恢复。促性腺激素释放激素激动剂 (GnRHa) 主要用于性早熟等疾病的治疗。其作用机制是:下丘脑会分泌促性腺激素释放激素 (GnRH),它能刺激垂体分泌促性腺激素,包括黄体生成素 (LH) 和卵泡刺激素 (FSH),从而促进性腺发育和性激素的分泌。GnRHa 和 GnRH 的结构相似,当使用 GnRHa 后,它能与垂体前叶促性腺激素细胞上的 GnRH 受体相结合。刚开始使用时,GnRHa 会刺激垂体释放 LH 和 FSH,出现一个短暂的激发作用。但持续使用后,会使垂体细胞表面的 GnRH 受体发生降调节,让垂体对 GnRH 的敏感性降低,减少 LH 和 FSH 的合成和分泌,进而使性腺分泌的性激素水平下降,达到抑制性早熟患儿第二性征的发育、延缓骨骼成熟的速度等目的。维生素 D 属于固醇类衍生物,主要是通过紫外线作用于皮肤中的 7-脱氢胆固醇而合成的。在体内,主要以维生素 D<sub>3</sub> 的形式储存,并在 25-羟化酶的催化下转化为 25-羟胆骨化醇,这一过程显著增强了其生物活性。此后,维生素 D 可通过血液循环作用于肠道、肾脏及骨骼等远端靶器

官<sup>[23]</sup>。对于性早熟儿童的治疗,我们可以采用促性腺激素释放激素类似物 (GnRHa) 与维生素 D<sub>3</sub> 联合应用的策略。这种方法能够充分发挥两种药物的各自优势,实现协同效应,从而有效改善儿童体内维生素 D 的水平,并提升临床治疗的整体效果。相关研究<sup>[24]</sup>显示,维生素 D 联合 GnRHa 治疗能够显著改善幼年特发性性早熟 (CPP) 女童的血清 LH、FSH 及雌二醇水平,且 P 值小于 0.05,具有统计学意义。同时,子宫和卵巢的体积亦有所改善,其结果也具有统计学意义。

## 4 总结

目前的研究表明,维生素 D 的缺乏被认为是儿童早熟 (CPP) 发生的一个危险因素。研究者们推测,维生素 D 受体 (VDR) 基因多态性及肥胖可能对儿童早熟 (CPP) 的发生产生一定的影响。然而,未来的研究有必要深入探讨维生素 D 缺乏如何引发儿童青春期提前的内在机制。此外,血清维生素 D 水平是否与女童早熟的进展存在相关性,仍需进一步的研究以获得更清晰的认识。本文旨在对维生素 D 与 CPP 之间的关系进行综合性回顾,以期今后的 CPP 临床研究提供新的思路 and 方向。

## 参考文献

- [1] 王香英,邵启民. 25 羟维生素 D 与儿童相关疾病的阐述; proceedings of the 2018 年浙江省医学会儿科学分会学术年会,中国浙江宁波,F,2018[C].
- [2] 石淑霞,彭武. 矮小症儿童骨密度与 25 羟维生素 D 相关性分析[J]. 安徽医学,2024,23(03):82-4+8.
- [3] 王莹,田琳琳,孔秋雨,崔岚巍. 维生素 D 缺乏与女童中枢性性早熟的关系[J]. 中国妇幼保健,2024,39(17):3446-9.
- [4] 仰曙芬,吴光驰. 维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议解读[J]. 中国儿童保健杂志,2015,23(07):680-3.
- [5] 吴光驰. 维生素 D 缺乏离我们有多远[J]. 中国妇幼卫生杂志,2014,5(03):72-5.
- [6] 程艳,冯艳静,黄爽,景晓玉,唐彦. 血清维生素 D 水平与女童中枢性性早熟相关性的 Meta 分析[J]. 中国性科学,2021,30(07):129-33.
- [7] 娄永峥,徐亚男,张萍萍,潘婕文,干冬梅,孙淑妮. 血清维生素 D 水平与女童中枢性性早熟的相关性分析

- [J]. 中国现代医生, 2024, 62(03): 16-20.
- [8] 蔺雅琦, 王瑞琦, 姜艳茹, 杨蕊. 维生素D对女性卵巢激素及生育调节的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2024, 33(07): 983-9.
- [9] <单纯乳房早发育和中枢性性早... 清 25 羟维生素 D 水平的分析\_黄晓燕.pdf> [J].
- [10] CHEW A, HARRIS S S. Does vitamin D affect timing of menarche? [J]. Nutr Rev, 2013, 71(3): 189-93.
- [11] <中枢性性早熟儿童血脂、血清... 素 D 水平与体重指数的相关性\_易召君.pdf> [J].
- [12] 王洋, 阿力木江·依米提·塔尔肯. 2000—2019 年中国汉族 7~18 岁儿童青少年超重与肥胖变化趋势[J]. 卫生研究, 2023, 52(04): 519-27.
- [13] 罗璇, 熊丰. 青春期发育与肥胖相关性的研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(04): 61-3.
- [14] <儿童肥胖与中枢性性早熟的关系\_李若楠.pdf> [J].
- [15] <肥胖儿童血糖、血脂代谢特征与性早熟的相关性分析\_焦素敏.pdf> [J].
- [16] 刘晴晴, 李岫森, 邓秉权, 沈海妍, 李汶汶, 曹长春. 维生素 D 受体: 新发现和临床转化新视角[J]. 中国血液净化, 2021, 20(02): 107-10.
- [17] 周敬静, 张倩, 凌昱. 血浆 25-羟维生素 D 水平和儿童中枢性性早熟相关性研究[J]. 中儿童保健杂志, 2018, 26(12): 1373-5.
- [18] JOHNSON A L, ZINSER G M, WALTZ S E. Loss of vitamin D receptor signaling from the mammary epithelium or adipose tissue alters pubertal glandular development [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2014, 307(8): E674-85.
- [19] 李彦秋, 迟洪滨. 维生素 D 与子宫内膜异位症的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2023, 23(11): 865-9.
- [20] SANTOS B R, MASCARENHAS L P, SATLER F, BOGUSZEWSKI M C, SPRITZER P M. Vitamin D receptor gene polymorphisms and sex steroid secretion in girls with precocious pubarche in Southern Brazil: a pilot study [J]. J Endocrinol Invest, 2012, 35(8): 725-9.
- [21] 熊英, 程萌, 徐克惠. 中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)解读[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(06): 422-4.
- [22] 孙燕, 曹佳妍, 杨洁. 维生素 D 联合 GnRHa 对特发性性早熟患儿的促生长素轴与生长速度的影响[J]. 中国性科学, 2021, 30(07): 137-40.
- [23] 钟秀玲, 李柳韶, 李玉凤, 程双喜. 促性腺激素释放激素类似物联合生长激素治疗特发性中枢性性早熟的临床效果[J]. 中国当代医药, 2019, 26(11): 8-11.
- [24] 王琦. 醋酸曲普瑞林联合维生素 D3 治疗特发性中枢性性早熟女童的效果[J]. 中国民康医学, 2023, 35(10): 76-8+82.
- 作者简介: 王跃儒(1997年-), 女, 汉, 籍贯吉林, 全日制研究生, 研究生在读, 华北理工大学附属唐山市妇幼保健院, 性早熟。
- 通讯作者简介: 王兰英(1973年), 女, 汉, 籍贯河北, 唐山市妇幼保健院儿童保健科主任华北理工大学附属唐山市妇幼保健院儿童保健