

妊娠期维生素D对子代神经发育影响的研究进展

岳亚非¹, 郭向阳^{2*}

¹西安医学院研究生处, 陕西 西安

²陕西省人民医院儿童保健科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年2月1日; 录用日期: 2026年2月25日; 发布日期: 2026年3月4日

摘要

维生素D是与人体骨骼健康、钙磷代谢及神经发育密切相关的脂溶性维生素。维生素D缺乏已成为全球突出的健康问题, 尤其是孕妇, 不仅影响母体健康, 还影响胎儿的生长发育及神经发育。近年来研究表明, 母体维生素D缺乏可导致子代神经发育异常, 增加自闭症谱系障碍、注意缺陷多动障碍及学习困难等风险, 给家庭和社会带来沉重负担。本综述主要是对近年来关于孕期维生素D对子代神经发育影响的流行病学、临床研究及潜在机制进行分析探讨。

关键词

妊娠期, 维生素D, 生命早期, 神经发育

Research Progress on the Impact of Vitamin D during Pregnancy on the Neurodevelopment of Offspring

Yafei Yue¹, Xiangyang Guo^{2*}

¹Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Child Healthcare, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: February 1, 2026; accepted: February 25, 2026; published: March 4, 2026

Abstract

Vitamin D is a fat-soluble vitamin that is closely related to bone health, calcium and phosphorus

*通讯作者。

metabolism, and neurodevelopment. Vitamin D deficiency has become a prominent global health problem, especially among pregnant women, affecting not only maternal health but also fetal growth and neurodevelopment. Recent studies have shown that maternal vitamin D deficiency can lead to neurodevelopmental abnormalities in the offspring, increasing the risk such as autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder, and learning difficulties, and placing a heavy burden on families and society. This review mainly analyzes and discusses the epidemiological, clinical studies and potential mechanisms of the impact of vitamin D during pregnancy on the neurodevelopment of offspring in recent years.

Keywords

Pregnancy, Vitamin D, Early Life, Neurodevelopment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

维生素 D (Vitamin D, VD) 是一种必需的脂溶性维生素, 在人体钙稳态、骨骼健康、免疫调节及神经发育等方面起关键作用[1]。血清 25-羟基维生素 D [25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D] 是体内代谢最稳定和最丰富的 VD 化合物, 故作为评估 VD 状况的主要指标[2][3]。中枢神经系统(central nervous system, CNS) 中的神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞等可表达维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR) [4][5], VDR 及 1α -羟化酶广泛分布于大脑皮层、海马、下丘脑等关键区域, 提示 VD 可直接参与神经元分化、神经递质合成、突触形成及神经保护等过程[6][7]。维生素 D 缺乏(vitamin D deficiency, VDD) 是一个全球公共卫生问题, 影响各年龄段人群, 尤其是在孕妇。妊娠期母体 VD 对胎儿神经发育具有重要意义。目前, 关于妊娠期 VD 与子代神经发育的研究结论不一致[8]。本文综述妊娠期 VD 对子代神经发育影响的研究。

2. 妊娠期维生素 D 缺乏现状

全球范围内 VDD 高发, 总体人群患病率约 47.9%, 根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 的报告, 孕妇尤为突出, 发展中国家尤为严重, 缺乏率可达 56%~96% [9]。在印度一项队列研究中, 印度孕妇 VDD 患病率达 96%, 巴基斯坦为 72%, 显著高于西班牙(20%)和英国(35%); 59.09% 的孕妇存在 VD 不足, 孕晚期 VDD 发生率为 7.3% [4]。东南亚地区尽管日照充足, 孕妇 VD 不足比例仍高达 40%~90% [10]。中国孕妇 VDD 患病率也处于较高水平, 全国总体约 84%, 其中西北地区(94%)、冬春季(80%)和妊娠早期(93%)尤为突出[11]。上海一项出生队列研究显示, 孕早、中、晚期 VDD 患病率分别为 30.57%、16.68% 和 12.49%, 而新生儿脐带血 VDD 患病率达 57.98% [12]。另一项针对上海健康孕妇的研究显示, 超过 97% 的孕妇 VD 水平低于适宜水平[13]。总体而言, 全球孕妇 VDD 或不足的患病率仍处于较高水平。目前, VDD 诊断标准尚不统一, 多参照美国医学研究所(Institute of Medicine, IOM) 和美国内分泌学会的相关建议[12][14], 这可能是各研究患病率存在差异的原因之一。一般将血清 25(OH)D 水平 < 20 ng/mL 定义为缺乏, 20~30 ng/mL 为不足, ≥ 30 ng/mL 为充足[14]。新生儿脐带血推荐水平一般为 25(OH)D 浓度 ≥ 20 ng/ml 为充足[12], 亦有研究建议将 30 ng/ml 以上作为儿童和成年人维持健康的最佳水平[15]。

3. 妊娠期维生素 D 影响因素

妊娠期 VD 水平受多种因素影响, 包括纬度、季节、日照时间、衣着习惯、防晒措施、饮食、补充剂

使用、体重、肤色、用药及基础疾病等[16]。孕妇教育程度和家庭收入也是其独立影响因素[17]。此外, 妊娠期 VDD 与妊娠期并发症(如先兆子痫、妊娠期糖尿病和早产)及哮喘、I 型糖尿病、发育障碍、心力衰竭和代谢性疾病等有关[12]。以摩洛哥为例, 虽日照充足, 但孕妇 VDD 患病率仍高达 76.6%~90%, 可能与日晒不足、肥胖率高、久坐生活方式以及特定衣着习惯有关[18]。

3.1. 日照与紫外线暴露

有研究显示, 高纬度地区 VDD 患病率通常更高, 如在北纬 60°~80°地区 VDD 患病率达 57% (95%CI, 45%~70%), 而在北纬 20°~60°地区则为 18% (95%CI, 11%~27%) [19]。季节变化亦显著影响 VD 水平, Woolcott 等人[17]的研究显示, 夏季母体 25(OH)D 浓度较冬季平均高 16.1 nmol/L。VD 是通过紫外线 (ultraviolet, UV) 辐射在皮肤中合成, 每日不少于 20 分钟的户外活动有助于改善 VD 状况, 而遮阳衣物、防晒霜使用及空气污染(通过吸收或反射 UVB)则会抑制皮肤中 VD 的合成[20]。

3.2. 孕妇自身因素

除纬度外, 饮食结构也影响 VD 状况水平, 如北欧国家尽管日照较少, 但通过高脂鱼类摄入和食品强化(如瑞典和芬兰等地区), 其 VDD 患病率甚至低于某些地中海地区[21]。肤色是 VD 状态的重要影响因素, 深色皮肤一直被认为是 25(OH)D 水平降低的风险因素, 因为黑色素会降低紫外线的透过率, 从而降低皮肤 VD 的生成, 导致 25(OH)D 水平降低[22]。研究显示, 美国 83% 的黑人孕妇及 47% 的白人孕妇在分娩时存在 VD 不足[23]。国内学者[13]对上海健康孕妇 VDD 危险因素筛查的结果发现, 高龄(≥ 30 岁)、多次妊娠、超重/肥胖、高血压和妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)均为 VDD 的危险因素。此外, 研究显示, 高水平教育、较高家庭收入和充足体力活动与较好的维生素 D 状态相关, 如教育程度最高组比教育程度最低组高 6.1 nmol/L, 较高家庭收入组比较低家庭收入组高 2.8 nmol/L, BMI < 25 kg/m² 组比 BMI ≥ 35 kg/m² 组高 8.2 nmol/L, 体力活动最高组比体力活动最低组高 9.5 nmol/L [17]。某些药物(如免疫抑制剂、糖皮质激素、抗癫痫发作药等)可通过促进 VD 分解代谢而导致 VDD [24]。有证据显示, VD 充足状态还与较低的不良妊娠结局风险相关, 包括 GDM、子痫前期、早产及儿童期哮喘和 I 型糖尿病等 [17]。

4. 妊娠期维生素 D 与子代维生素 D 的关系

4.1. 影响机制

妊娠期母体 VD 通过胎盘主动转运至胎儿体内, 是胎儿 VD 的主要来源, 对胎儿中枢神经系统的发育至关重要[8]。胎盘不仅表达 VDR 及代谢酶 25-羟基维生素 D-1 α -羟基酶(25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase, CYP 27 B1)与维生素 D-24-羟化酶(vitamin D-24-hydroxylase, CYP 24 A1), 还可将 25(OH)D 转化为活性形式 1,25-二羟基维生素 D [1,25-dihydroxyvitamin D, 1,25(OH)₂D] [23]。研究表明, 胎盘的母体蜕膜和胎儿胎盘滋养层细胞均表达 CYP 27 B1 及 VDR [25], 两者均在妊娠早期和妊娠中期组织中的表达更为丰富。VDR 在蜕膜和滋养层中的共同表达支持了胎盘产生的 1,25(OH)₂D 以局部自分泌或旁分泌方式发挥作用, 而不是在肾脏中观察到的内分泌合成[23]。Ashley 等人[26]的研究证明胎盘通过内吞作用主动摄取 25(OH)D, 后者在胎盘代谢为 24,25-二羟基维生素 D 和活性 1,25(OH)₂D, 随后这些代谢产物释放到母体和胎儿循环中。传统观点认为, VD 代谢主要发生在母体的肝脏和肾脏, 而胎盘仅是一个被动的通道。该研究[26]显示胎盘是一个高度活跃的内分泌和代谢器官, 具有超越被动转运的主动调控, 形成一个胎盘局部的、高浓度的 1,25(OH)₂D 环境, 这种局部高浓度的 1,25(OH)₂D 主要通过结合胎盘内的 VDR, 以自分泌或旁分泌的方式直接调节胎盘自身功能; 其次, 胎盘局部产生的 1,25(OH)₂D 通过 VDR 调控一系列

基因表达, 精细调控胎盘免疫耐受与抗炎、激素合成、血管生成与重塑等核心功能; 另外, 胎盘同时竞争性生成 24,25-二羟基维生素 D 与 1,25(OH)₂D, 调节胎盘局部活性 VD 的浓度, 避免过高。胎盘产生 1,25(OH)₂D, 从而诱导降解酶 CYP24A1 的表达, 这一事实显示胎盘 VD 活性的稳态调节并可能将其转移给胎儿, 这意味着在怀孕期间补充 VD 的有效性[26]。胎儿 VD 依赖于胎盘主动转运 25(OH)D 和合成 1,25(OH)₂D, 而不仅仅是母体 25(OH)D, 1,25(OH)₂D 的肾脏合成受 CYP 27 B1 转录调节剂[如甲状旁腺激素和成纤维细胞生长因子 23]的调控[21]。然而, 25(OH)D 的肾活化也受到 VD 分解代谢酶 CYP 24 A1 的强烈调节, 该酶将 25(OH)D 和 1,25(OH)₂D 转化为效力较低的 24-羟基化代谢物[23]。有实验显示, 胎盘可产生大量 25(OH)D 代谢物, 可影响母体和胎儿 VD 循环水平, 体现出胎盘表达 CYP 24 A1 和 CYP 27 B1 的重要性[26]。CYP 24 A1、CYP 27 B1、VDBP 和 VDR 均在滋养层培养物或新鲜获得的胎盘组织中检测到[21]。在胎盘中, 分解代谢 CYP 24 A1 活性与 CYP 27 B1 介导的激活解偶联有关。研究显示, 妊娠早期 CYP 24 A1 的 mRNA 水平降低, 对胎盘组织的 DNA 分析表明, 这可能是由于基因沉默, CYP 24 A1 基因启动子在该组织中被甲基化所致, CYP 24 A1 启动子活性的减弱降低了 24-羟化酶的表达, 从而阻止了局部 1,25(OH)₂D 产生的分解代谢调节, 胎盘通过这种表观遗传机制抑制 CYP 24 A1 表达, 从而增强局部活性 VD 的合成, 优化母胎界面的 VD 利用[21] [23]。

4.2. 临床研究

多项队列研究表明, 妊娠期母血与脐带血 25(OH)D 水平呈正相关($P = 0.000$), 但脐带血浓度平均低于母血近乎一半[4] [8] [27]。尽管如此, 有文献显示, 由于脐带血中维生素 D 结合蛋白(vitamin D binding protein, VDBP)较低, 游离 25(OH)D 比例相对较高, 可增加胎盘和胎儿肾脏中 1 α -羟基维生素 D 的活性, 因此胎儿体内的 1,25(OH)₂D 产量仍能维持在较高水平[8]。国内一项出生队列的研究显示, 孕期 25(OH)D 浓度与新生儿脐血维生素 D 水平呈正相关($P < 0.05$), 但妊娠早、中、晚期相关系数分别为 0.085、0.213、0.358, 以妊娠晚期相关性最强, 提示妊娠晚期母体 25(OH)D 水平对新生儿 VD 状况具有较好的预测价值 (AUC = 0.82) [12]。有研究表明, 孕妇 VDBP 会在妊娠期增加, 最高浓度可增加 40%~50%, 在妊娠 28 周时达到最大值, 然后在孕 37 周左右开始下降, VDBP 升高伴随 1,25(OH)₂D 浓度升高; 而游离 25(OH)D 与 VDBP 浓度呈负相关, 导致孕妇游离 25(OH)D 从孕 15 周持续下降到孕 36 周[21]。

5. 维生素 D 与神经发育的生物学机制

VD 作为一种神经类固醇激素, 通过其核受体 VDR 及活性代谢产物 1,25(OH)₂D, 影响神经元分化、轴突连接、多巴胺个体发育、免疫调节和基因转录[28], 在大脑发育和功能中发挥关键作用[29]。其主要机制包括调节神经增殖与分化、促进突触形成、调控神经营养因子表达、抗氧化应激、抑制神经炎症以及参与表观遗传调控等[24] [30]。在啮齿动物的发育和成年大脑中发现的 VDR 已被证明存在于 12 天胚胎(12-day-old embryo, E12)的神经上皮和中脑中, VDR 广泛表达于大脑多个区域, 包括海马、大脑皮层、丘脑及边缘系统等与认知、学习和记忆密切相关的结构, 显示 VD 可能参与神经元增殖和干细胞分化。VDR 及其代谢酶 CYP27B1 和 CYP24A1 在神经元和胶质细胞中的存在, 表明 VD 在中枢神经系统中具有自分泌或旁分泌功能[24]。

在分子层面, VD 通过配体激活的 VDR 调节大量靶基因的表达。VD/VDR 复合物通过招募组蛋白修饰酶与 DNA 甲基转移酶等表观遗传调控因子, 作用于特定基因组区域, 动态调节染色质可及性、组蛋白修饰模式及 DNA 甲基化状态, 从而实现对神经发育关键基因的调控, 影响神经元分化、突触形成以及神经环路组装。妊娠期, 特别是胚胎发育早期, 处于全基因组去甲基化后重新建立甲基化模式的关键窗口期, 其表观遗传状态对外界信号异常敏感。孕期 VDD 可能干扰一碳代谢与甲基供体稳态, 破坏全基因组

或特定基因座(如脑源性神经营养因子、神经递质系统相关基因)的 DNA 甲基化平衡, 进而影响神经发育相关蛋白的表达, 损害神经系统的正常发育轨迹。VD 通过上述表观遗传调控机制, 能够将生命早期关键窗口期的营养状态转化为持久的基因表达印记, 这可能是妊娠期 VD 水平影响子代远期脑功能与神经精神疾病风险的潜在机制[24]。

VD 参与神经递质系统的调节。它与多巴胺能和 5-羟色胺能系统的发育和功能密切相关, 可调节神经营养因子(如 BDNF、NGF)以及多巴胺合成关键酶的表达。VD 通过对合成 5-羟色胺的限速酶色氨酸羟化酶 2 (tryptophan hydroxylase 2, TPH2)的基因组调节来调节 5-羟色胺的神经传递[31]。一些证据表明 VDD 影响多巴胺能神经元成熟因子的组分如神经营养蛋白、脑源性神经营养因子、TGF- β 1、Nurr1 和代谢酶如儿茶酚-O-甲基转移酶和酪氨酸羟化酶的表达降低[24] [32]。大鼠的动物实验显示, 发育期 VDD 会改变多巴胺代谢, 并影响 5-羟色胺的合成, 这可能部分解释其与神经精神疾病风险关联的生物学基础[33]。

VD 还参与神经内分泌调节, 影响下丘脑-垂体-肾上腺/性腺轴的功能发育。有研究显示, VD 与生殖轴的发育和生理成熟有关, 妊娠期 VD 低水平会导致子代生殖轴的激活更加明显和持续时间更长, 并与性器官尺寸的增加有关, 其大小取决于 VDD 程度[34]。国内一项综述显示, VD 与性早熟呈负相关, VDD 可增加性早熟的风险[35]。

此外, VD 具有显著的神经保护作用, 可通过增强抗氧化酶活性、减少自由基产生、抑制细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生和线粒体激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)等通路减轻氧化损伤与神经炎症[36]。一项动物实验证实, 脑内皮细胞中 1,25(OH) $_2$ D 能通过 VDR 介导保护血脑屏障功能, 减轻缺血性损伤[37]。

6. 妊娠期维生素 D 对子代神经发育的影响

妊娠期 VD 水平对子代神经发育具有重要影响。现有研究表明, 妊娠期 VDD 与后代多种神经发育障碍风险增加相关, 包括认知、运动、语言及社会情感能力受损[8], 以及自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD) [38]、注意力缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、精神分裂症、抑郁和焦虑等疾病风险升高[27] [39]。VD 还可能在整个生命周期中发挥神经保护作用, 降低多发性硬化症、阿尔茨海默病和帕金森病等神经退行性疾病的发生风险。

Gáll 等人[24]的动物实验表明, 血清总钙化水平较低会导致行为改变, 提示 VD 可能参与神经元和神经胶质突起等神经功能调节。Wang 等人[40]的前瞻性出生队列研究显示较高的 VD 水平有助于预防神经发育迟缓。Leonardi 等人[41]研究表明, 早产儿补充 VD (800 IU/天)可以改善矿物质吸收和骨骼形成, 并通过抗炎和抗氧化机制发挥神经保护作用。国内学者的研究显示, 婴幼儿期 Gesell 发育量表得分与出生时维生素 D 水平密切相关, 出生时 VDD 的早产儿, 较大剂量 VD 补充可以提高生后早期血清 25(OH) $_2$ D 水平, 有助于大脑发育, 改善婴幼儿期部分行为发育问题[42]。也有研究表明, 妊娠期 VDD 可致子代侧脑室扩大、灰质体积增加及白质发育异常, 这些改变与 ASD、ADHD 和精神分裂症的神经病理机制相关[4]。多项队列研究和 Meta 分析[43]提示, 孕期较高的 25(OH) $_2$ D 水平或补充 VD 与更好的语言发育[44]、整体认知能力及降低 ASD [45]和 ADHD [46]风险相关。美国一项涉及不同种族人群的大规模队列研究显示, 孕中期 25(OH) $_2$ D 状态与 2 岁时接受性语言评分呈正相关, 但多变量分析中认知或表达语言评分无关[24]。此外, VDD 可能加剧母体糖尿病[47]或炎症环境[48]对子代神经发育的不良影响, 并通过表观遗传机制增强 ASD 相关表型。

值得注意的是, 关于母体 VD 与子代神经发育的相关性, 现有研究结论不一[49], 差异来源包括随访时长、神经发育结局的评估和定义、VD 状态评估的时间和方法、婴幼儿 VD 状态数据的缺乏, 以及神经发育障碍的多因素起源。有研究认为低 VD 与不良结局有关, 也有研究并未显示出相关性[8], 且随机对

照试验显示高剂量补充并未带来额外认知获益。多项人类研究, 包括随机对照试验和孟德尔随机化分析, 均未发现 VD 补充与儿童神经发育结局存在一致的因果关系或显著改善作用。有研究发现, 脐带血 VD 浓度与认知测试成绩之间没有一致的联系[24]。Tuovinen 等人[49]的随机对照试验发现, 补充剂量为 1200 IU 和 400 IU 的 VD 对 801 名足月出生的健康婴儿的神经发育结局的影响, 没有统计性差异。两项孟德尔随机化研究探索了 VD 水平对神经发育的影响, 没有发现强有力的证据表明 VD 与 ASD 或 ADHD 存在因果关系[50]。Varthaliti 等人[8]对近年来 20 项研究的分析显示, 产前孕妇的 VD 水平对儿童的神经发育有轻微的积极影响, 但统计学无意义。另一项的系统评价发现, 妊娠期缺乏 VD 与神经精神和精神发育之间没有明确结论[7]。也有一项长达 6 年的随机对照试验显示, 晚期妊娠补充 VD 与神经发育无相关性[50]。尽管如此, 仍有学者建议孕妇在每日补充 400 IU 的 VD 以预防不良妊娠结局[47]。

目前研究结论不一致, 存在一定局限。观察性研究中, VD 水平与社会经济、营养状况等多种因素混杂, 影响了对 VD 与子代神经发育直接关联的准确评估。随机对照试验因伦理与实际限制, 干预措施往往较为保守, 如补充剂量偏低、起始时间较晚, 可能错过关键窗口期, 从而低估 VD 作用。此外, 现有试验样本量有限, 多关注短期结局, 缺乏对儿童远期神经发育的长期随访数据。各研究在结局评估工具、定义及随访时间上也存在较大差异, 增加了结果比较与整合的难度。

7. 总结

妊娠期充足的 VD 水平可能有助于降低子代 ASD 和 ADHD 风险, 并促进认知和语言发育。维持 25(OH)D > 30 ng/mL 或可改善子代神经发育结局, 但目前研究证据尚不一致, 最佳 VD 水平、补充剂量及持续时间、时机仍不完全明确。目前研究 VD 干预措施的效果尚不一致, 尽管如此, 仍有学者建议孕妇每日补充 400 IU 的 VD 以预防不良妊娠结局, 每日至少 20 分钟的户外活动, 同时调整饮食, 增加富含维生素 D 食物如海鱼、牛奶、蛋黄等的摄入, 及控制体重等以改善 VD 状况, 具体根据不同地区、不同饮食习惯等调整。建议临床中加强对高风险人群, 尤其孕妇的 VD 动态监测, 未来需开展高质量、前瞻性、多中心、多人种、多区域的 RCT 及循证研究, 为孕期 VD 管理提供更可靠的参考依据, 有利于孕期 VD 管理, 减少对子代发育的影响。

基金项目

陕西省人民医院资助基金项目“儿童神经行为发育影响因素研究”(2025-12); 陕西省人民医院孵化基金“维生素 D 受体基因多态性在惊厥性疾病中的作用研究”(2016-11)。

参考文献

- [1] Wimalawansa, S.J. (2024) Physiology of Vitamin D—Focusing on Disease Prevention. *Nutrients*, **16**, Article No. 1666. <https://doi.org/10.3390/nu16111666>
- [2] Carlberg, C., Raczky, M. and Zawrotna, N. (2023) Vitamin D: A Master Example of Nutrigenomics. *Redox Biology*, **62**, Article ID: 102695. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102695>
- [3] 中华预防医学会儿童保健分会. 中国儿童维生素 A、维生素 D 临床应用专家共识(2024) [J]. 中国儿童保健杂志, 2024, 32(4): 349-358, 361.
- [4] Shekhawat, D.S., Singh, K., Singh, P., Vyas, V., Varthya, S.B. and Sharma, P. (2024) Prenatal Vitamin D Levels and Infant Cognitive, Motor, Language and Social-Emotional Development at 6 and 9 Months of Age. *Nutritional Neuroscience*, **28**, 263-272. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2024.2366649>
- [5] Melough, M.M., McGrath, M., Palmore, M., Collett, B.R., Kerver, J.M., Hockett, C.W., *et al.* (2025) Gestational Vitamin D Concentration and Child Cognitive Development: A Longitudinal Cohort Study in the Environmental Influences on Child Health Outcomes Program. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **122**, 571-581. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2025.06.017>
- [6] Eyles, D.W., Liu, P.Y., Josh, P. and Cui, X. (2014) Intracellular Distribution of the Vitamin D Receptor in the Brain:

- Comparison with Classic Target Tissues and Redistribution with Development. *Neuroscience*, **268**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.02.042>
- [7] Upadhyaya, S., Ståhlberg, T., Silwal, S., Arrhenius, B. and Sourander, A. (2022) Maternal Vitamin D Levels during Pregnancy and Offspring Psychiatric Outcomes: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 63. <https://doi.org/10.3390/ijms24010063>
- [8] Varthaliti, A., Rodolaki, K., Lygizos, V., Vlachos, D.E., Thomakos, N., Sioutis, D., *et al.* (2025) Neurodevelopmental Outcomes in the Offspring of Women with Vitamin D Deficiency and Women Who Received Vitamin D Supplementation during Pregnancy. *Nutrients*, **17**, Article No. 978. <https://doi.org/10.3390/nu17060978>
- [9] Holick, M.F. (2024) Revisiting Vitamin D Guidelines: A Critical Appraisal of the Literature. *Endocrine Practice*, **30**, 1227-1241. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2024.10.011>
- [10] Jaruratanasirikul, S., Boonrusmee, S., Kasemsripitak, S., Saengkaew, T., Chimrung, K. and Sriplung, H. (2023) Vitamin D Status in Non-Pregnant Women of Reproductive Age: A Study in Southern Thailand. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 15264. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42557-5>
- [11] Chen, B., Ji, P., Wang, Q., Qin, W. and Li, Z. (2024) Vitamin D Levels and Its Influencing Factors in Pregnant Women in Mainland China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **19**, e0297613. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297613>
- [12] Wang, X., Jiao, X., Tian, Y., Zhang, J., Zhang, Y., Li, J., *et al.* (2021) Associations between Maternal Vitamin D Status during Three Trimesters and Cord Blood 25(OH)D Concentrations in Newborns: A Prospective Shanghai Birth Cohort Study. *European Journal of Nutrition*, **60**, 3473-3483. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02528-w>
- [13] Yang, C., Jing, W., Ge, S. and Sun, W. (2021) Vitamin D Status and Vitamin D Deficiency Risk Factors among Pregnancy of Shanghai in China. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **21**, Article No. 431. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03889-0>
- [14] Zhang, Y., Zhou, C., Wang, X., Jiao, X., Zhang, J., Tian, Y., *et al.* (2023) Maternal and Neonatal Blood Vitamin D Status and Neurodevelopment at 24 Months of Age: A Prospective Birth Cohort Study. *World Journal of Pediatrics*, **19**, 883-893. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00682-7>
- [15] Holick, M.F. (2009) Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Annals of Epidemiology*, **19**, 73-78. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>
- [16] Zhang, H., Wang, S., Tuo, L., Zhai, Q., Cui, J., Chen, D., *et al.* (2022) Relationship between Maternal Vitamin D Levels and Adverse Outcomes. *Nutrients*, **14**, Article No. 4230. <https://doi.org/10.3390/nu14204230>
- [17] Woolcott, C.G., Giguère, Y., Weiler, H.A., Spencer, A., Forest, J., Armson, B.A., *et al.* (2016) Determinants of Vitamin D Status in Pregnant Women and Neonates. *Canadian Journal of Public Health*, **107**, e410-e416. <https://doi.org/10.17269/cjph.107.5629>
- [18] Lhilali, I., Zouine, N., Menouni, A., Godderis, L., Kestemont, M., El Midaoui, A., *et al.* (2023) Sun Exposure Score and Vitamin D Levels in Moroccan Women of Childbearing Age. *Nutrients*, **15**, Article No. 688. <https://doi.org/10.3390/nu15030688>
- [19] Grant, W., Wimalawansa, S., Pludowski, P. and Cheng, R. (2025) Vitamin D: Evidence-Based Health Benefits and Recommendations for Population Guidelines. *Nutrients*, **17**, Article No. 277. <https://doi.org/10.3390/nu17020277>
- [20] 王宸, 吴维佳, 黄垂灿, 等. 不同带养人儿童青少年维生素 D 不足及缺乏的研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2025: 1-5. <https://link.cnki.net/urlid/61.1346.R.20250416.1222.004>, 2026-02-28.
- [21] Karras, S.N., Wagner, C.L. and Castracane, V.D. (2018) Understanding Vitamin D Metabolism in Pregnancy: From Physiology to Pathophysiology and Clinical Outcomes. *Metabolism*, **86**, 112-123. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.001>
- [22] Singh Ospina, N., Diaz-Thomas, A., McDonnell, M.E., Demay, M.B., Pittas, A.G., York, E., *et al.* (2024) Navigating Complexities: Vitamin D, Skin Pigmentation, and Race. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **109**, 1955-1960. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae314>
- [23] Liu, N.Q. and Hewison, M. (2012) Vitamin D, the Placenta and Pregnancy. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **523**, 37-47. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2011.11.018>
- [24] Gáll, Z. and Székely, O. (2021) Role of Vitamin D in Cognitive Dysfunction: New Molecular Concepts and Discrepancies between Animal and Human Findings. *Nutrients*, **13**, Article No. 3672. <https://doi.org/10.3390/nu13113672>
- [25] Vestergaard, A.L., Andersen, M.K., Olesen, R.V., Bor, P. and Larsen, A. (2023) High-Dose Vitamin D Supplementation Significantly Affects the Placental Transcriptome. *Nutrients*, **15**, Article No. 5032. <https://doi.org/10.3390/nu15245032>
- [26] Ashley, B., Simner, C., Manousopoulou, A., Jenkinson, C., Hey, F., Frost, J.M., *et al.* (2022) Placental Uptake and Metabolism of 25(OH)vitamin D Determine Its Activity within the Fetoplacental Unit. *eLife*, **11**, e71094. <https://doi.org/10.7554/elife.71094>

- [27] Lee, B.K., Eyles, D.W., Magnusson, C., Newschaffer, C.J., McGrath, J.J., Kvaskoff, D., *et al.* (2019) Developmental Vitamin D and Autism Spectrum Disorders: Findings from the Stockholm Youth Cohort. *Molecular Psychiatry*, **26**, 1578-1588. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0578-y>
- [28] Carlberg, C. (2022) Vitamin D and Its Target Genes. *Nutrients*, **14**, Article No. 1354. <https://doi.org/10.3390/nu14071354>
- [29] Lancaster, M.A. (2024) Unraveling Mechanisms of Human Brain Evolution. *Cell*, **187**, 5838-5857. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.08.052>
- [30] Rochel, N. (2022) Vitamin D and Its Receptor from a Structural Perspective. *Nutrients*, **14**, Article No. 2847. <https://doi.org/10.3390/nu14142847>
- [31] Cui, X., Gooch, H., Petty, A., McGrath, J.J. and Eyles, D. (2017) Vitamin D and the Brain: Genomic and Non-Genomic Actions. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **453**, 131-143. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.05.035>
- [32] Pertile, R.A.N., Cui, X. and Eyles, D.W. (2016) Vitamin D Signaling and the Differentiation of Developing Dopamine Systems. *Neuroscience*, **333**, 193-203. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.07.020>
- [33] Kesby, J.P., Cui, X., Burne, T.H.J. and Eyles, D.W. (2013) Altered Dopamine Ontogeny in the Developmentally Vitamin D Deficient Rat and Its Relevance to Schizophrenia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **7**, Article No. 111. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00111>
- [34] Kowalcze, K., Krysiak, R., Gullo, G. and Ott, J. (2024) The Course of Minipuberty in Daughters of Women with Low Gestational Vitamin D Status. *Nutrients*, **16**, Article No. 2362. <https://doi.org/10.3390/nu16142362>
- [35] Cheng, H., Chen, D. and Gao, H. (2023) An Updated Meta-Analysis of the Relationship between Vitamin D Levels and Precocious Puberty. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1298374. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1298374>
- [36] Yang, H., Tian, Q., Luan, L., Yang, M., Li, C. and Zhang, X. (2025) NGF- β and BDNF Levels Are Altered in Male Patients with Chronic Schizophrenia: Effects on Clinical Symptoms. *BMC Psychiatry*, **25**, Article No. 240. <https://doi.org/10.1186/s12888-025-06685-8>
- [37] Won, S., Sayeed, I., Peterson, B.L., Wali, B., Kahn, J.S. and Stein, D.G. (2015) Vitamin D Prevents Hypoxia/Reoxygenation-Induced Blood-Brain Barrier Disruption via Vitamin D Receptor-Mediated NF- κ B Signaling Pathways. *PLOS ONE*, **10**, e0122821. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122821>
- [38] Eyles, D., Burne, T. and McGrath, J. (2011) Vitamin D in Fetal Brain Development. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **22**, 629-636. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2011.05.004>
- [39] Heland, S., Fields, N., Ellery, S.J., Fahey, M. and Palmer, K.R. (2022) The Role of Nutrients in Human Neurodevelopment and Their Potential to Prevent Neurodevelopmental Adversity. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article ID: 992120. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.992120>
- [40] Wang, P., Wu, L., Yin, W., Tao, R., Zhang, Y., Li, P., *et al.* (2023) Associations of Cord Blood Meta-Inflammation and Vitamin D with Neurodevelopmental Delay: A Prospective Birth Cohort Study in China. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1078340. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1078340>
- [41] Leonardi, R., Mattia, C., Decembrino, N., Polizzi, A., Ruggieri, M. and Betta, P. (2025) The Critical Role of Vitamin D Supplementation for Skeletal and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Neonates. *Nutrients*, **17**, Article No. 1381. <https://doi.org/10.3390/nu17081381>
- [42] 侯秋英, 林美玉, 袁天明. 晚期早产儿脐血维生素 D 水平及维生素 D3 补充对婴幼儿行为发育的前瞻性随机对照研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(11): 1189-1194.
- [43] García-Serna, A.M. and Morales, E. (2019) Neurodevelopmental Effects of Prenatal Vitamin D in Humans: Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecular Psychiatry*, **25**, 2468-2481. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0357-9>
- [44] Rodgers, M.D., Mead, M.J., McWhorter, C.A., Ebeling, M.D., Shary, J.R., Newton, D.A., *et al.* (2023) Vitamin D and Child Neurodevelopment—A Post Hoc Analysis. *Nutrients*, **15**, Article No. 4250. <https://doi.org/10.3390/nu15194250>
- [45] Yin, H., Zhang, J., Chen, Y., Guo, J., Li, Q., Dinnyes, A., *et al.* (2024) Placenta-specific CYP11A1 Overexpression Lead to Autism-Like Symptom in Offspring with Altered Steroid Hormone Biosynthesis in the Placenta-Brain Axis and Rescued by Vitamin D Intervention. *Brain, Behavior, and Immunity*, **121**, 13-25. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.07.012>
- [46] Chu, S.H., Huang, M., Kelly, R.S., Kachroo, P., Litonjua, A.A., Weiss, S.T., *et al.* (2021) Circulating Levels of Maternal Vitamin D and Risk of ADHD in Offspring: Results from the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial. *International Journal of Epidemiology*, **51**, 910-918. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab194>
- [47] Chien, M.C., Huang, C.Y., Wang, J.H., Shih, C. and Wu, P. (2024) Effects of Vitamin D in Pregnancy on Maternal and Offspring Health-Related Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Review and Meta-Analyses. *Nutrition & Diabetes*, **14**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1038/s41387-024-00296-0>
- [48] Geng, M., Yu, Z., Wang, Y., Tong, J., Gao, H., Gan, H., *et al.* (2025) Placental and Cord Serum Inflammatory Cytokines and Children's Domain-Specific Neurodevelopment at 18 Months: Effect Modification by Maternal Vitamin D Status.

BMC Medicine, **23**, Article No. 252. <https://doi.org/10.1186/s12916-025-04096-w>

- [49] Tuovinen, S., Räikkönen, K., Holmlund-Suila, E., Hauta-Alus, H., Helve, O., Rosendahl, J., *et al.* (2021) Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D Supplementation on Neurodevelopment of Healthy Term Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, **4**, e2124493. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.24493>
- [50] Wootton, R.E., Dack, K., Jones, H.J., Riglin, L., Madley-Dowd, P., Borges, C., *et al.* (2024) Testing Maternal Effects of Vitamin-D and Omega-3 Levels on Offspring Neurodevelopmental Traits in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *Psychological Medicine*, **54**, 3323-3333. <https://doi.org/10.1017/s0033291724001466>