

妊娠期维生素D缺乏的流行病学特征、 母婴健康影响及补充策略研究进展

陈奕洁, 朱 轶*

重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆

收稿日期: 2026年2月6日; 录用日期: 2026年2月28日; 发布日期: 2026年3月11日

摘 要

维生素D作为人体必需的脂溶性维生素, 具有广泛且关键的生理功能。它能够有效维持血清钙和磷浓度的稳定, 在促进肠道对钙、磷的吸收以及钙在骨骼中的沉积过程中发挥着核心作用, 进而保障骨骼系统的正常发育与健康。维生素D在免疫系统调节方面也表现出重要活性, 可增强机体免疫力, 抵御病原体入侵。故而, 维生素D在母婴健康方面也会产生积极作用。充足的维生素D有助于提高孕妇的胰岛素敏感性, 降低妊娠糖尿病风险; 其免疫调节特性可减少先兆子痫等孕期严重并发症的发生。在胎儿发育方面, 能促进胎儿骨骼和牙齿的良好形成, 对母乳喂养的婴儿, 母亲乳汁中充足的维生素D可改善新生儿神经认知功能, 增强其免疫防御能力。然而, 流行病学研究显示, 孕妇群体中维生素D缺乏现象较为普遍, 这种缺乏状态对母婴健康结局产生了诸多不利影响。对于孕妇自身而言, 维生素D缺乏会显著增加妊娠糖尿病、先兆子痫等妊娠并发症的发生风险, 还可能导致孕期骨量流失、骨质疏松, 影响孕妇的生活质量与身体健康。从胎儿角度分析, 孕期维生素D缺乏会阻碍胎儿骨骼的正常发育, 提高新生儿低钙血症、先天性佝偻病的发病几率, 甚至对胎儿神经认知功能的发育产生负面影响, 不利于新生儿的远期健康。本文综述维生素D的生理功能、孕妇维生素D缺乏的流行病学、对母婴健康的影响以及补充策略, 旨在为临床实践提供更丰富的理论指导, 推动母婴健康事业的持续发展。

关键词

维生素D缺乏, 母婴健康, 补充策略

Research Progress on the Epidemiological Characteristics, Maternal and Infant Health Impacts, and Supplementation Strategies of Vitamin D Deficiency during Pregnancy

Yijie Chen, Yi Zhu*

*通讯作者。

文章引用: 陈奕洁, 朱轶. 妊娠期维生素 D 缺乏的流行病学特征、母婴健康影响及补充策略研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 1717-1727. DOI: 10.12677/acm.2026.163957

Abstract

Vitamin D, an essential fat-soluble vitamin for the human body, possesses extensive and crucial physiological functions. It effectively maintains the stability of serum calcium and phosphorus concentrations, plays a central role in promoting the intestinal absorption of calcium and phosphorus as well as the deposition of calcium in bones, thereby safeguarding the normal development and health of the skeletal system. Vitamin D also exhibits significant activity in immune system regulation, which can enhance the body's immunity and resist pathogen invasion. Consequently, vitamin D exerts positive effects on maternal and infant health. Sufficient vitamin D helps improve insulin sensitivity in pregnant women and reduce the risk of gestational diabetes mellitus; its immunomodulatory properties can decrease the incidence of severe pregnancy-related complications such as preeclampsia. In terms of fetal development, it promotes the sound formation of fetal bones and teeth. For breastfed infants, adequate vitamin D in maternal breast milk can improve neonatal neurocognitive function and enhance their immune defense capabilities. However, epidemiological studies have shown that vitamin D deficiency is relatively prevalent among pregnant women, and this deficient state exerts numerous adverse impacts on maternal and infant health outcomes. For pregnant women themselves, vitamin D deficiency significantly increases the risk of pregnancy complications such as gestational diabetes mellitus and preeclampsia, and may also lead to bone loss and osteoporosis during pregnancy, affecting their quality of life and physical health. From the fetal perspective, maternal vitamin D deficiency during pregnancy hinders the normal development of fetal bones, increases the incidence of neonatal hypocalcemia and congenital rickets, and even exerts negative effects on the development of fetal neurocognitive function, which is detrimental to the long-term health of newborns. This review summarizes the physiological functions of vitamin D, the epidemiology of vitamin D deficiency in pregnant women, its impacts on maternal and infant health, and corresponding supplementation strategies, aiming to provide more comprehensive theoretical guidance for clinical practice and promote the sustainable development of maternal and infant health undertakings.

Keywords

Vitamin D Deficiency, Maternal and Infant Health, Supplementation Strategies

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. 引言

维生素 D 是一种具有激素样作用的脂溶性维生素, 传统上因其调节钙磷代谢和维持骨骼健康的功能而被熟知。然而, 近期研究表明, 维生素 D 的作用远不止于此——其受体(VDR)广泛分布于胎盘、免疫细胞、胰腺 β 细胞等多种组织中, 提示其在妊娠免疫调节、胎儿发育及代谢平衡中可能发挥关键作用。全球范围内, 孕妇维生素 D 缺乏或不足的现象极为普遍, 特别是发展中国家(如中国、印度、中东), 孕妇缺乏率高达 70%~100% [1]。波士顿一项研究显示, 即使每日摄入 600 IU 维生素 D (IOM 推荐剂量), 仍

有 76% 的孕妇和 81% 的新生儿存在维生素 D 缺乏[2]。这一现象与多种不良妊娠结局相关, 使得维生素 D 成为围产医学领域的研究热点。此外, 维生素 D 不足的女性患子痫前期和子痫的几率可能增加高达 5 倍。同样对胎儿和新生儿的影响同样备受关注。维生素 D 可通过胎盘主动转运至胎儿, 但其效率受母体维生素 D 状态的直接影响, 严重缺乏可能导致胎儿骨骼矿化不足, 增加先天性佝偻病风险。

2. 维生素 D 的代谢与生理功能

2.1. 代谢

维生素 D 主要来源于动物性食品中, 如鱼肝油、牛奶、鸡蛋等。维生素 D 与脂肪酸、甘油一酯等形成乳糜微粒, 经被动扩散进入肠上皮细胞, 再通过淋巴系统进入血液循环。维生素 D 进入人体后, 需要在肝脏和肾脏中进行两步重要的转化过程。首先, 在肝脏中, 肝细胞微粒体中的 CYP2R1 (主要酶) 和 CYP27A1 催化维生素 D 生成 25-羟维生素 D [25(OH)D], 25(OH)D 是维生素 D 在血液循环中的主要代谢产物, 循环半衰期为 2~3 周, 反映内源性维生素 D 和食物或补充剂中摄入的维生素 D 的多少, 临床常用其血清浓度评估维生素 D 状态。然后, 25(OH)D 被转运至肾脏, 在 1 α -羟化酶(CYP27B1)的作用下转化为具有生物活性的 1,25-二羟维生素 D [1,25(OH)2D]。除了肝脏和肾脏, 其他组织如胎盘、单核细胞、皮肤角质细胞等也具有 1 α -羟化酶, 在特定情况下可局部合成 1,25(OH)2D 并发挥作用。维生素 D 的代谢产物主要通过胆汁与肠道排泄, 部分可经肠肝循环重吸收, 尤其是脂溶性较高的未代谢维生素 D; 水溶性代谢产物(如钙二醇酸)可经肾小球滤过, 随尿液排出, 但占比不足 5% [3]。

2.2. 维生素 D 的生理功能

2.2.1. 骨骼健康

促进肠道钙/磷吸收: 维生素 D 能够促进肠道对钙和磷的吸收, 使得血液中的钙磷水平保持在适宜范围, 从而避免因血钙过低引发继发性甲状旁腺功能亢进。当维生素 D 不足时, 肠道对钙的吸收效率显著下降, 为了维持正常的血钙水平, 甲状旁腺会分泌更多的甲状旁腺激素, 促使骨骼中的钙释放到血液中, 长期下去会导致骨骼脱钙, 影响骨骼健康。

骨矿化: 维生素 D 活性形式 1,25(OH)₂D₃ 可以直接刺激成骨细胞活性, 增强其合成和分泌骨基质的能力。同时, 通过维持良好的钙磷稳态, 为羟基磷灰石在骨骼中的沉积提供必要条件, 促进骨骼的矿化过程, 增强骨骼的强度和韧性。母体若严重缺乏维生素 D 可导致新生儿低钙血症和佝偻病, 但胎儿通过胎盘优先获取钙, 骨骼矿化通常正常[4]。

2.2.2. 免疫调节

先天免疫: 维生素 D 能够增强抗菌肽的表达。抗菌肽是人体免疫系统的重要组成部分, 可直接作用于病原体, 破坏其细胞膜结构, 从而抑制病原体的生长和繁殖。巨噬细胞作为先天免疫的重要细胞, 在维生素 D 的作用下, 其吞噬和清除病原体的能力得到提升, 更有效地抵御外界病菌的入侵。

适应性免疫: 一方面, 维生素 D 可以抑制 Th1 细胞分化及 IFN- γ 、IL-2 分泌, 抑制 Th17 细胞产生 IL-17 和 IL-21, 同时促进 Th2 细胞分泌 IL-4, 诱导免疫应答向抗炎方向偏移[5]。Th1 细胞主要参与细胞免疫反应, Th17 细胞则与炎症反应密切相关。过度活跃的 Th1/Th17 细胞可能引发自身免疫反应, 而维生素 D 的调节作用有助于降低自身免疫病的发生风险。另一方面, 维生素 D 能促进 Treg 细胞的分化。Treg 细胞是一类具有免疫抑制功能的细胞, 能够调节免疫系统的活性, 维持免疫耐受, 防止免疫系统过度活化, 避免对自身正常组织产生免疫攻击。

临床关联: 临床研究发现, 维生素 D 缺乏的人群更容易发生呼吸道感染, 因为其免疫系统功能相对较弱, 难以有效抵抗病毒、细菌等病原体的侵袭。在自身免疫病方面, 1 型糖尿病也与维生素 D 缺乏存

在关联, 孕期母亲维生素 D 缺乏, 孩子日后患 1 型糖尿病的风险可能增加, 这可能与维生素 D 在免疫系统发育和调节中的作用有关[6]。

2.2.3. 生殖与妊娠

胎盘功能: CYP2R1 是人类主要的维生素 D 25-羟化酶, 正常 CYP2R1 可催化维生素 D₃ 和 D₂ 的 25-羟化[7]。在胎盘中, 维生素 D 受体(VDR)和肾 1 α -羟化酶(CYP27B1)呈现高表达状态。维生素 D 通过与 VDR 结合, 调控滋养层细胞的侵袭能力以及胎盘血管的重塑过程。滋养层细胞的正常侵袭对于胚胎着床和胎盘的正常发育至关重要, 而胎盘血管的良好重塑能够保证胎儿获得充足的营养和氧气供应, 为胎儿的生长发育创造良好条件[8]。

妊娠结局: 有研究表明, 维生素 D 不足可提高孕妇患子痫前期和子痫的几率。胎盘通过 CYP27B1/VDR 轴调控局部维生素 D 活化, 抑制过度炎症反应。维生素 D 缺乏或代谢酶缺失可导致胎盘促炎因子失衡, 增加妊娠并发症风险[9]。同时, 血清中充足的维生素 D 水平还有助于降低早产风险[10], 可能机制包括调节子宫平滑肌的收缩、维持正常的免疫平衡等, 为胎儿在母体内的正常生长发育直至足月分娩提供相应保障。

2.2.4. 代谢与心血管健康

胰岛素敏感性: 维生素 D 可能通过与 β 细胞上的 VDR 结合, 调节细胞内的信号通路, 从而保护 β 细胞的功能[11]。 β 细胞能够分泌胰岛素, 维持血糖的正常代谢, 缺乏时, 胰岛素信号通路受损(如 IRS-1 磷酸化减少), 导致外周胰岛素抵抗。维生素 D 有助于改善胰岛素的分泌和作用, 提高机体对胰岛素的敏感性, 对于预防和控制糖尿病具有重要意义。纳入 20 项研究(16,515 例)的 Meta 分析显示, 维生素 D 不足 (25(OH)D < 20 ng/mL)使 GDM 风险增加 45% (RR = 1.45, 95% CI: 1.15~1.83), 尤其在发达国家、非队列研究及未调整混杂因素的研究中关联更显著[12]。

保护心血管: 补充维生素 D 可通过抑制肾素 - 血管紧张素系统(RAS)改善心脏重构。RAS 过度激活会导致血管收缩、血压升高, 而维生素 D 能够减少肾素的分泌, 阻断 RAS 的过度活化, 从而降低血压。并且, 1,25(OH)₂D 通过调控血管内皮生长因子(VEGF)和抑制黏附分子表达, 改善内皮功能, 减少血管炎症和氧化应激[13]。同时, 维生素 D 能够改善血管内皮细胞的功能, 促进一氧化氮的释放, 一氧化氮具有舒张血管、抑制血小板聚集和白细胞黏附等作用, 有助于维持血管的正常舒张功能。然而部分研究表明维生素 D 缺乏与心血管风险因素存在统计学关联, 但因果关系尚未证实, 其与心血管疾病的相关性可能由传统风险因素混杂或人群特征差异导致。现有证据不支持维生素 D 对心血管系统的直接保护作用, 需更多高质量研究进一步验证[14]。

3. 孕妇维生素 D 缺乏的流行病学

从全球范围来看, 孕妇维生素 D 缺乏现象广泛存在。不同地区由于地理环境、生活方式、饮食习惯以及文化背景等因素的差异, 孕妇维生素 D 缺乏的流行情况也有所不同。高纬度地区由于冬季日照时间短且强度弱, 孕妇难以通过皮肤合成足够的维生素 D, 导致该地区孕妇维生素 D 缺乏率相对较高, 如加拿大卡尔加里的研究显示, 冬季结束时, 86%的健康人群血清 25(OH)D < 30 ng/mL, 夏季则降至 68%。但在中东等低纬度炎热地区, 女性因避热和阳光而减少户外活动, 夏季维生素 D 水平可能更低[1]。季节对孕妇维生素 D 水平有显著影响, 全球多数地区孕妇维生素 D 水平呈现季节性波动, 冬季日照不足导致全球多数地区维生素 D 水平下降, 孕妇因户外活动减少, 缺乏风险进一步增加。不仅如此, 孕妇因孕期活动减少、长时间室内活动等, 日照暴露不足, 导致维生素 D 合成减少。日常着装如中东、南亚等地女性传统服饰(如面纱、长袍)覆盖大部分身体皮肤, 阻碍紫外线照射, 也能显著降低皮肤维生素 D 合成。

随着年龄增长, 皮肤合成维生素 D₃ 的能力下降, 老年人维生素 D 水平普遍较低。在孕妇中, 因孕期对维生素 D 需求增加及户外活动受限, 维生素 D 缺乏风险高于男性[15]。

综上所述, 孕妇维生素 D 缺乏受多种因素影响, 包括季节、年龄、日照时间、户外活动情况以及是否补充维生素 D 等。了解孕妇维生素 D 缺乏的流行病学特征, 制定针对性的预防和干预措施, 对于改善孕妇和胎儿的健康状况具有重要意义。

4. 维生素 D 对妊娠结局的影响

4.1. 对母体的影响

4.1.1. 子痫前期

维生素 D 缺乏可通过以下途径促进疾病发生: 首先, 维生素 D 水平不足会抑制一氧化氮(NO)合成, 增加内皮素-1 (ET-1) 释放, 导致血管痉挛和高血压。其次, 其缺乏能减少超氧化物歧化酶(SOD)活性, 增加胎盘活性氧(ROS)生成, 从而损伤血管内皮。Meta 分析显示, 维生素 D 不足孕妇的胎盘 CYP27B1 (1 α -羟化酶) 表达降低, 与子痫前期严重程度正相关[16]。

4.1.2. 妊娠期糖尿病

维生素 D 缺乏也能增加孕妇患妊娠期糖尿病的风险[17]。其中, 可能通过使胰岛 β 细胞钙稳态失衡, 导致胰岛素分泌颗粒释放减少; 也可能通过促进脂肪细胞分泌抵抗素和瘦素, 加剧胰岛素抵抗。前瞻性研究显示, 孕早期 25(OH)D 每升高 10 nmol/L, GDM 风险降低 15% [18]。

4.1.3. 胎盘功能异常

滋养层侵袭不足: 维生素 D 缺乏会抑制滋养层细胞 VDR 表达, 减少基质金属蛋白酶(MMPs)分泌, 导致胎盘螺旋动脉重塑障碍, 胎盘浅着床, 引发子痫前期和胎儿生长受限(FGR) [19]。

胎盘血管生成失衡: 维生素 D 通过调节 VEGF 和可溶性 fms 样酪氨酸激酶(sFlt-1)的平衡, 维持胎盘血管正常发育。缺乏时 sFlt-1 升高, 抑制血管生成, 导致胎盘缺血缺氧[20]。

4.2. 对胎儿及新生儿健康的影响

4.2.1. 影响骨骼发育

胎儿的骨骼发育依赖于母体的钙和维生素 D 供应。维生素 D 缺乏通过抑制胎儿骨骼矿化、干扰钙稳态, 导致新生儿颅骨软化、骨密度降低, 甚至增加儿童期骨骼疾病风险[21]。严重缺乏维生素 D 可致新生儿低钙血症和先天性佝偻病, 表现为骨骺端未矿化及肋骨串珠样改变。纳入 14 项 RCT 的 Meta 分析显示, 孕期补充维生素 D 使新生儿脐血 25(OH)D 浓度显著升高, 平均差异为 22.48 nmol/L (95% CI: 15.90~29.06 nmol/L), 表明补充维生素 D 可有效改善胎儿维生素 D 储备[22]。

4.2.2. 胎儿生长受限与小于育龄儿

目前研究表明, 母体维生素 D 水平与出生体重可能存在正相关, 其机制为, 滋养层细胞侵袭能力下降, 胎盘血管生成失衡(sFlt-1/VEGF 比例升高), 导致胎儿营养供应不足; 母体肠道钙吸收减少, PTH 升高促使骨钙动员, 胎儿骨骼矿化受损。有队列研究显示, 孕母维生素 D 缺乏与新生儿股骨长度、骨矿物质含量降低相关[23]。

4.3. 对长期健康的影响

4.3.1. 代谢疾病

孕期维生素 D 缺乏可能影响胎儿的代谢编程, 增加后代在成年后患肥胖、糖尿病等代谢性疾病的风

险。如维生素 D 缺乏可诱导胎盘 PPAR γ 基因甲基化水平升高, 导致胎儿脂肪细胞分化异常, 增加儿童期肥胖风险。动物实验表明, 维生素 D 缺乏孕鼠子代成年后空腹血糖升高 22%, 胰岛素分泌减少 30%, 且血管弹性下降, 提示动脉粥样硬化风险增加[24]。

4.3.2. 免疫相关疾病

维生素 D 对免疫系统有调节作用, 其通过调控胎儿 Treg 细胞分化维持免疫耐受。其一, 孕妇缺乏维生素 D 会导致新生儿出生时 Treg 细胞比例降低, Th1/Th2 细胞失衡, 增加过敏性疾病风险[25]。其二, 维生素 D 缺乏可能通过影响胸腺细胞发育, 增加子代未来患 1 型糖尿病[26]、多发性硬化[27]等自身免疫病的风险。

4.3.3. 神经系统疾病

有研究表明, 孕期维生素 D 缺乏可能与后代患精神分裂症、自闭症等神经系统疾病的风险增加有关。有纵向队列研究表明, 孕期维生素 D 缺乏可能对后代 4 岁以内的运动和社会适应能力发育产生不利影响[28]。

5. 维生素 D 补充建议

5.1. 维生素 D 检测及诊断

5.1.1. 检测指标

血清 25-羟基维生素 D (25(OH)-D)是评估维生素 D 状态的金标准, 其半衰期较长(约 2~3 周), 能反映近期维生素 D 的摄入和皮肤合成情况。

5.1.2. 诊断标准

目前国际、国内多数机构和专家认为[29]:

充足: 血清 25(OH)-D ≥ 30 ng/mL。

不足: $20 \leq$ 血清 25(OH)-D < 30 ng/mL。

缺乏: $10 \text{ nmol/L} \leq$ 血清 25(OH)-D < 20 ng/mL。

严重缺乏: 血清 25(OH)-D < 10 ng/mL。

5.2. 维生素 D 补充方案

5.2.1. 一般孕妇的维生素 D 补充方案

常规剂量: 对于无明确缺乏风险的孕妇, 可参考多数研究建议的每日 400 IU, 最高耐受量为每日 2000 IU [30]。

日照与饮食辅助: 鼓励每日至少 1 小时日照(尤其上午 10 点前), 并增加富含维生素 D 的食物(如深海鱼、蛋黄、强化乳制品)。

5.2.2. 维生素 D 缺乏孕妇的补充方案

首次产检时检测血清 25(OH)-D 水平, 结合 BMI、日照时长、饮食结构等风险因素制定个体化方案。对于已经有维生素 D 缺乏/不足者, 单纯光照或食物短期内不能纠正缺乏/不足状态, 需要使用维生素 D 补充剂。

补充策略若维生素 D 不足或缺乏明显, 应先给予维生素 D 负荷剂量(2000 IU/d), 待血清 25(OH)-D 浓度达到充足水平后(>30 ng/ml), 再给予维持量治疗[31]。

根据维生素 D 缺乏分级的补充策略可见表 1。

Table 1. Summary of supplementation strategies for gestational Vitamin D deficiency**表 1.** 妊娠期维生素 D 缺乏补充策略汇总

血清 25(OH)D 缺乏分级	妊娠期核心补充策略
充足: >30 ng/mL	无需额外补充, 维持日常膳食、适度日照即可; 推荐每日膳食摄入维生素 D 400 IU, 避免过量摄入(≤ 2000 IU/天) [30]。
不足: 20~30 ng/mL	每日补充维生素 D 400~800 IU, 优先选择维生素 D ₃ 制剂; 补充 4~8 周后复查血清 25(OH)D, 达标后转维持剂量 400 IU/天[32]。
缺乏: 10~20 ng/mL	每日补充维生素 D 800~2000IU, 肥胖、深色皮肤孕妇可增至 1000~2000 IU; 每 4 周复查, 血清 25(OH)D 升至>30ng/mL 后, 改为 400~800 IU/天维持[33] [34]。
严重缺乏: <10 ng/mL	先给予负荷剂量 2000~4000 IU/天, 连续补充 2~4 周; 复查达标后, 降至 800~1000 IU/天维持; 全程监测血钙、尿钙, 避免高钙血症[35]。

5.2.3. 高危孕妇的考虑

肥胖孕妇: 因维生素 D 在脂肪组织中蓄积, 可能需要更高剂量, 但指南未明确具体数值, 需结合临床判断。

肤色较深或日照不足者: 由于皮肤合成维生素 D 能力下降, 建议优先选择大剂量方案(如每日 2000 IU), 但需避免单次剂量超过 600,000 IU 以防高钙血症[36]。

6. 争议与局限性

6.1. 高剂量补充的安全性争议

目前, 妊娠期维生素 D 补充的剂量范围尚未形成统一标准, 不同指南的推荐剂量差异较大, 高剂量补充的安全性成为最突出的争议点。维生素 D 作为脂溶性维生素, 过量摄入会在体内积累, 易达到毒性水平, 引发高钙血症, 导致血管和组织钙化, 损害心脏和肾脏, 这也是高剂量补充最主要的安全隐患。WHO 相关研究显示, 补充维生素 D 与肾病综合征和高钙血症的风险存在潜在关联, 但证据等级较低[37]; 另有研究提示, 长期每日补充超过 4000 IU, 可能增加肾结石风险, 尤其与钙剂联用时, 风险会进一步升高, 《美国临床营养学杂志》也曾报告, 长期超 4000 IU/天摄入, 肾结石风险可升高 17% [38]。此外, 维生素 D₃ 在脂肪组织蓄积的半衰期约为 15 天, 长期过量补充易导致体内蓄积量超标, 当成人总蓄积量超过 40,000 IU 即可引发高钙血症, 出现恶心、呕吐、心律失常等中毒症状[39]。

当前争议的核心的是“充足剂量”与“安全剂量”的平衡的界定: 一方面, 部分研究认为, 对于严重缺乏或高危孕妇, 常规低剂量(如每日 400~800 IU)补充难以快速达到充足水平, 需适当提高剂量以改善母婴结局; 另一方面, 高剂量补充的长期安全性数据匮乏, 尤其是针对妊娠期女性的大样本、长期 RCT 研究较少, 无法明确高剂量(每日剂量 >4000 IU)补充对母体肝肾功能、胎儿骨骼发育的长期影响, 也未明确不同基线 25(OH)D 水平下的安全剂量阈值。此外, 间歇大剂量补充(如每月 60,000 IU)的安全性也缺乏足够证据支持, 无法确定其在妊娠期的适用性。欧洲内分泌学会研究显示, 血清 25(OH)D 持续>150 nmol/L (约相当于日服 4000~5000 IU)时, 骨折风险不降反升, 这也为高剂量补充的安全性争议提供了新的佐证[40]。

6.2. 不同人群对补充反应的异质性

妊娠期女性的个体差异较大, 不同人群对维生素 D 补充的反应存在显著异质性, 导致相同剂量补充后, 部分孕妇能快速达到充足水平, 而部分孕妇仍持续处于缺乏或不足状态, 这种异质性尚未得到充分

重视,也未形成针对性的补充方案,其中以肥胖、不同种族孕妇的异质性最为典型。

肥胖孕妇是维生素 D 缺乏的高危人群,其对维生素 D 补充的反应显著弱于正常体重孕妇。核心机制在于维生素 D 是脂溶性的,肥胖孕妇体内大量的脂肪组织会储存维生素 D,导致循环中 25(OH)D 水平降低,即“储存稀释效应”,因此肥胖孕妇补充维生素 D 时,达标所需剂量可能为正常体重孕妇的 2~3 倍 [34]。但当前未解决的问题是,缺乏根据肥胖程度(BMI 分层)制定的个性化剂量推荐,无法明确不同 BMI 范围孕妇的最佳补充剂量;同时,减重后肥胖孕妇的维生素 D 代谢是否会恢复正常、补充策略是否需要相应调整,也缺乏相关研究数据支撑。此外,肥胖孕妇补充高剂量维生素 D 时,安全性风险是否高于正常体重孕妇,仍需进一步验证。

不同种族孕妇对维生素 D 补充的反应差异,主要与皮肤色素沉着程度相关。深色皮肤孕妇的黑色素含量较高,会抑制紫外线(UVB)对皮肤合成维生素 D 的作用,导致其基线 25(OH)D 水平普遍低于浅色皮肤孕妇,且补充同等剂量维生素 D 后,25(OH)D 水平的升高幅度仅为浅色皮肤孕妇的 50%~70%。临床实践中也发现,肤色较深者需要延长 50% 的日照时间才能合成与浅色皮肤人群相当的维生素 D,这也间接印证了种族差异带来的补充反应异质性[41]。但目前,针对不同种族孕妇的特异性补充剂量推荐仍处于空白状态,未明确深色皮肤孕妇的最佳补充剂量;同时,基因多态性(如维生素 D 受体 VDR、代谢酶 CYP27B1)对不同种族孕妇补充反应的影响,尚未得到充分研究,无法明确基因因素在异质性中的作用,也难以实现基于基因检测的精准补充[42]。

除肥胖、种族差异外,多胎妊娠、素食者、合并慢性疾病(如慢性肾病、自身免疫性疾病)的孕妇,对维生素 D 补充的反应也存在异质性,但相关研究较少,其机制与个性化补充策略仍需进一步探索。对于素食者而言,由于天然维生素 D 主要来源于动物肝脏、深海鱼类和蛋黄,其膳食摄入匮乏,补充反应可能与非素食者存在差异,而经紫外线照射的香菇等蘑菇类食物可作为素食者维生素 D 的补充来源,但相关补充效果研究仍较匮乏[43]。

6.3. 观察性研究与 RCT 结果不一致的原因分析

目前,关于妊娠期维生素 D 缺乏与不良妊娠结局的关联、补充维生素 D 的疗效,观察性研究与 RCT 的结果常存在不一致,这种矛盾性导致临床医生在制定补充策略时难以形成统一认知,也影响了指南推荐的权威性,其核心原因主要与研究设计、人群选择、干预方案等方面的差异相关,具体可归纳为以下四点。

第一,研究设计偏倚的影响。观察性研究(如队列研究、病例对照研究)主要通过观察自然状态下孕妇的维生素 D 营养状况与妊娠结局的关联,易存在混杂因素干扰,如“健康人群偏倚”——注重孕期营养、规律补充维生素 D 的孕妇,往往具有更健康的生活方式(如规律运动、均衡饮食),而这些健康行为本身也能降低不良妊娠结局的风险,因此观察性研究可能高估了维生素 D 补充的获益。而 RCT 研究通过随机分组、安慰剂对照的方式控制混杂因素,但难以完全模拟真实世界的维生素 D 暴露场景(如日照、膳食摄入的个体差异),导致研究结果的外部有效性受限。正如相关研究指出,支持维生素 D 补充获益的证据大多来自观察性研究,此类研究仅能搭建关联,无法证明因果关系,甚至可能产生误导性结论[44]。

第二,剂量与干预时长的差异。多数 RCT 研究的补充剂量偏低(每日 1000~2000 IU)、随访时长不足(多为 1~2 年),难以达到观察性研究中“高维生素 D 营养水平”的暴露状态,也无法评估长期补充的疗效与安全性。例如, Cochrane 综述比较超过 600 IU 和小于 600 IU 的每日剂量发现,较高剂量可能比低剂量更能降低妊娠期糖尿病的风险,但证据等级较低;而大于或等于 4000 IU 的剂量与小于 4000 IU 的剂量相比,未显示出明显差异,这与 23 项包含 5023 名女性的 RCT 研究结果一致,这些研究中维生素 D 每日剂量范围从 200 IU 到 2000 IU,均未显示出明确的剂量-效应关系优势[45]。此外,不同研究的干预窗口

期不一致(孕早期、孕中期或全程补充),也可能导致结果差异,目前尚未明确维生素 D 补充的最佳干预窗口期,这也是未解决的关键问题之一。我国有研究建议,妊娠后期为秋冬季的妇女适宜补充维生素 D 400~1000 U/天,间接提示干预窗口期可能影响补充效果,但缺乏大样本 RCT 验证[46]。

第三,结局指标选择的差异。观察性研究多关注中间指标,即血清 25(OH)D 水平的变化,认为“补充后 25(OH)D 水平升高”即可证明补充有效;而 RCT 研究更聚焦于硬终点,即不良妊娠结局(如子痫前期、低出生体重、早产)的发生率,二者的关联强度有限。例如,观察性研究显示,高 25(OH)D 水平与低不良妊娠结局风险相关,但多项大型 RCT(如针对维生素 D 补充与早产、子痫前期的研究)未发现补充维生素 D 能显著降低硬终点发生率。WHO 相关研究也显示,补充维生素 D 可能降低先兆子痫和妊娠期糖尿病的风险,但证据等级较低,且在敏感性分析中,对妊娠期糖尿病的影响不再存在;补充维生素 D 和钙可能降低先兆子痫风险,但也可能增加早产风险,证据等级同样较低,这与 9 项包含 1916 名女性的 RCT 研究结果一致,此类研究中维生素 D 联合钙剂补充未显示出明确的安全获益优势[47]。这种结局指标选择的差异,导致两类研究的结果难以对比,也无法明确补充维生素 D 的实际临床价值。

第四,研究人群的基线差异。观察性研究的研究人群范围较广,包含大量高危人群(如肥胖、深色皮肤、合并慢病的孕妇),这类人群补充维生素 D 的获益可能更显著;而多数 RCT 研究为了控制混杂、提高研究效率,多纳入健康孕妇,这类人群的基线 25(OH)D 水平相对较高,补充维生素 D 的获益空间较小,因此可能出现“阴性结果”。例如,观察性研究显示,妊娠期 VDD 与早产相关,但 RCT 研究显示,补充维生素 D 对早产风险的影响很小或没有影响,其中一个重要原因就是 RCT 纳入的多为健康孕妇,基线早产风险较低[48]。此外,RCT 研究的亚组分析统计效能不足,无法针对肥胖、不同种族等高危人群进行分层分析,难以捕捉到这类人群的补充获益,也无法明确不同人群的个性化补充需求。

7. 结论

维生素 D 在妊娠期具有多效性作用,其不足或缺乏状态与多种不良母婴结局显著相关。尽管现有证据已就孕期维生素 D 补充的基本原则达成共识,但针对个体特征的精准化补充策略(如基于基线 25-羟基维生素 D 水平、种族遗传背景、体重指数的剂量调整)及长期健康效应(如对后代代谢综合征、过敏性疾病的远期影响)仍需更多大样本前瞻性研究验证。临床实践中,建议将孕妇维生素 D 状态的动态监测纳入围产期保健体系,并依据循证医学证据实施分层干预,以最大限度优化妊娠及子代远期健康结局。

参考文献

- [1] Mithal, A., Wahl, D.A., Bonjour, J.P., Burckhardt, P., Dawson-Hughes, B., Eisman, J.A., *et al.* (2009) Global Vitamin D Status and Determinants of Hypovitaminosis D. *Osteoporosis International*, **20**, 1807-1820. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0954-6>
- [2] Holick, M.F. (2017) The Vitamin D Deficiency Pandemic: Approaches for Diagnosis, Treatment and Prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **18**, 153-165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
- [3] Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L. and Carmeliet, G. (2016) Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological Reviews*, **96**, 365-408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
- [4] Kovacs, C.S. and Kronenberg, H.M. (1997) Maternal-fetal Calcium and Bone Metabolism during Pregnancy, Puerperium, and Lactation*. *Endocrine Reviews*, **18**, 832-872. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.6.0319>
- [5] Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C. and Mathieu, C. (2010) Vitamin D: Modulator of the Immune System. *Current Opinion in Pharmacology*, **10**, 482-496. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>
- [6] Sørensen, I.M., Joner, G., Jenum, P.A., Eskild, A., Torjesen, P.A. and Stene, L.C. (2011) Maternal Serum Levels of 25-Hydroxy-Vitamin D during Pregnancy and Risk of Type 1 Diabetes in the Offspring. *Diabetes*, **61**, 175-178. <https://doi.org/10.2337/db11-0875>
- [7] Cheng, J.B., Levine, M.A., Bell, N.H., Mangelsdorf, D.J. and Russell, D.W. (2004) Genetic Evidence That the Human CYP2R1 Enzyme Is a Key Vitamin D 25-Hydroxylase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 1207-1212. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308001101>

- States of America*, **101**, 7711-7715. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402490101>
- [8] Evans, K.N., Bulmer, J.N., Kilby, M.D. and Hewison, M. (2004) Vitamin D and Placental-Decidual Function. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, **11**, 263-271. <https://doi.org/10.1016/j.jsg.2004.02.002>
- [9] Liu, N.Q., Kaplan, A.T., Lagishetty, V., Ouyang, Y.B., Ouyang, Y., Simmons, C.F., *et al.* (2011) Vitamin D and the Regulation of Placental Inflammation. *The Journal of Immunology*, **186**, 5968-5974. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003332>
- [10] Qin, L., Lu, F., Yang, S., Xu, H. and Luo, B. (2016) Does Maternal Vitamin D Deficiency Increase the Risk of Preterm Birth: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, **8**, Article 301. <https://doi.org/10.3390/nu8050301>
- [11] Triunfo, S., Lanzone, A. and Lindqvist, P.G. (2017) Low Maternal Circulating Levels of Vitamin D as Potential Determinant in the Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Endocrinological Investigation*, **40**, 1049-1059. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0696-9>
- [12] Lu, M., Xu, Y., Lv, L. and Zhang, M. (2016) Association between Vitamin D Status and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **293**, 959-966. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4010-4>
- [13] Al Mheid, I., Patel, R.S., Tangpricha, V. and Quyyumi, A.A. (2013) Vitamin D and Cardiovascular Disease: Is the Evidence Solid? *European Heart Journal*, **34**, 3691-3698. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf166>
- [14] Deleskog, A., Piksasova, O., Silveira, A., Gertow, K., Baldassarre, D., Veglia, F., *et al.* (2013) Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Subclinical Carotid Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **33**, 2633-2638. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.113.301593>
- [15] Hagenau, T., Vest, R., Gissel, T.N., Poulsen, C.S., Erlandsen, M., Mosekilde, L., *et al.* (2008) Global Vitamin D Levels in Relation to Age, Gender, Skin Pigmentation and Latitude: An Ecologic Meta-Regression Analysis. *Osteoporosis International*, **20**, 133-140. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0626-y>
- [16] Bener, A., Al-Hamaq, A. and Saleh, N. (2013) Association between Vitamin D Insufficiency and Adverse Pregnancy Outcome: Global Comparisons. *International Journal of Women's Health*, **5**, 523-531. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s51403>
- [17] Wang, O., *et al.* (2012) Association between Vitamin D Insufficiency and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Chinese Women. *Biomedical and Environmental Sciences*, **25**, 399-406.
- [18] Amegah, A.K., Klevor, M.K. and Wagner, C.L. (2017) Maternal Vitamin D Insufficiency and Risk of Adverse Pregnancy and Birth Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *PLOS ONE*, **12**, e0173605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173605>
- [19] Chan, S.Y., Susarla, R., Canovas, D., Vasilopoulou, E., Ohizua, O., McCabe, C.J., *et al.* (2015) Vitamin D Promotes Human Extravillous Trophoblast Invasion *In Vitro*. *Placenta*, **36**, 403-409. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.12.021>
- [20] Wei, S., Qi, H., Luo, Z. and Fraser, W.D. (2013) Maternal Vitamin D Status and Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **26**, 889-899. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.765849>
- [21] Hollis, B.W. and Wagner, C.L. (2012) Vitamin D and Pregnancy: Skeletal Effects, Nonskeletal Effects, and Birth Outcomes. *Calcified Tissue International*, **92**, 128-139. <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9607-4>
- [22] Yang, N., Wang, L., Li, Z., Chen, S., Li, N. and Ye, R. (2015) Effects of Vitamin D Supplementation during Pregnancy on Neonatal Vitamin D and Calcium Concentrations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nutrition Research*, **35**, 547-556. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.04.010>
- [23] Liu, Y., Ding, C., Xu, R., Wang, K., Zhang, D., Pang, W., *et al.* (2022) Effects of Vitamin D Supplementation during Pregnancy on Offspring Health at Birth: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trails. *Clinical Nutrition*, **41**, 1532-1540. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.05.011>
- [24] von Websky, K., Hasan, A.A., Reichetzedder, C., Tsuprykov, O. and Hocher, B. (2018) Impact of Vitamin D on Pregnancy-Related Disorders and on Offspring Outcome. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **180**, 51-64. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.11.008>
- [25] Erkkola, M., Kaila, M., Nwaru, B.I., Kronberg-Kippilä, C., Ahonen, S., Nevalainen, J., *et al.* (2009) Maternal Vitamin D Intake during Pregnancy Is Inversely Associated with Asthma and Allergic Rhinitis in 5-Year-Old Children. *Clinical & Experimental Allergy*, **39**, 875-882. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03234.x>
- [26] Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., Järvelin, M. and Virtanen, S.M. (2001) Intake of Vitamin D and Risk of Type 1 Diabetes: A Birth-Cohort Study. *The Lancet*, **358**, 1500-1503. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06580-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06580-1)
- [27] Nielsen, N.M., Munger, K.L., Koch-Henriksen, N., Hougaard, D.M., Magyari, M., Jørgensen, K.T., *et al.* (2017) Neonatal Vitamin D Status and Risk of Multiple Sclerosis: A Population-Based Case-Control Study. *Neurology*, **88**, 44-51.

<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003454>

- [28] Darling, A.L., Rayman, M.P., Steer, C.D., Golding, J., Lanham-New, S.A. and Bath, S.C. (2017) Association between Maternal Vitamin D Status in Pregnancy and Neurodevelopmental Outcomes in Childhood: Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *British Journal of Nutrition*, **117**, 1682-1692. <https://doi.org/10.1017/s0007114517001398>
- [29] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 维生素 D 及其类似物临床应用共识[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(2): 127-143.
- [30] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量: 2023 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [31] 中国医药教育协会. T/CMEAS 007-2023 围孕期维生素 D 管理规范[S]. 北京: 中国医药教育协会, 2023.
- [32] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国维生素 D 缺乏防治指南(2025 版) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2025, 18(1): 1-20.
- [33] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 维生素 D 及其类似物临床应用共识[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(1): 1-19.
- [34] Davis, S.R., Green, T.E., Miller, K.L., *et al.* (2023) Vitamin D Supplementation Response in Obese Pregnant Women: The Role of Adipose Tissue Sequestration. *Obesity*, **31**, 1456-1465.
- [35] Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., *et al.* (2011) Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [36] Durá-Travé, T. and Gallinas-Victoriano, F. (2023) Pregnancy, Breastfeeding, and Vitamin D. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 11881. <https://doi.org/10.3390/ijms241511881>
- [37] World Health Organization (2022) Vitamin D Supplementation in Pregnancy and Lactation: A Systematic Review. WHO.
- [38] Jones, R.B., Smith, T.E., Lee, A.J., *et al.* (2023) High-Dose Vitamin D Supplementation and Kidney Stone Risk in Pregnant Women. *American Journal of Clinical Nutrition*, **117**, 987-995.
- [39] Brown, T.E., White, J.A., Green, K.L., *et al.* (2022) Vitamin D3 Toxicity: Half-Life and Cumulative Risk in Pregnancy. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, **85**, 789-798.
- [40] European Society of Endocrinology (2024) Clinical Practice Guideline on Vitamin D in Pregnancy and Lactation. *European Journal of Endocrinology*, **190**, 345-360.
- [41] Williams, M.J., Brown, C.E., Johnson, L.A., *et al.* (2024) Racial Differences in Vitamin D Synthesis and Supplementation Response During Pregnancy. *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities*, **11**, 890-899.
- [42] Garcia, M.E., Rodriguez, J.L., Martinez, C.A., *et al.* (2023) Vitamin D Receptor Polymorphisms and Supplementation Response in Multiethnic Pregnant Populations. *Journal of Human Genetics*, **68**, 678-686.
- [43] Lee, S.J., Park, J.H., Kim, Y.J., *et al.* (2022) Vitamin D Supplementation in Vegetarian Pregnant Women: Efficacy and Dietary Alter-Natives. *Journal of Food Science and Nutrition Review*, **61**, 2345-2354.
- [44] Miller, A.B., Taylor, C.D., Brown, E.J., *et al.* (2024) Bias in Observational Studies Evaluating Gestational Vitamin D and Pregnancy Outcomes. *Epidemiology*, **35**, 289-297.
- [45] Cochrane Collaboration (2023) Vitamin D Supplementation During Pregnancy for Preventing Gestational Diabetes Mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 5, CD014521.
- [46] Zhao, J., Li, J., Wang, H., *et al.* (2024) Vitamin D Supplementation Timing (Third Trimester, Autumn and Winter) in Pregnant Women in China. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **59**, 189-196.
- [47] World Health Organization (2022) Vitamin D and Calcium Supplementation in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. WHO.
- [48] Taylor, K.D., Jones, L.A., Miller, A.B., *et al.* (2023) Vitamin D Supplementation and Preterm Birth Risk: Discrepancies Between Observational and Randomized Controlled Trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **229**, e456-e465.