

## 血清 25-羟基维生素 D 与甲状旁腺激素 及骨标志物关系的相关研究\*

王 旭,张会英,吴 俊,邱 爽,徐东江,孔 卓 (北京积水潭医院检验科,北京 100035)

**摘要:**目的 探讨 25-羟基维生素 D[25(OH)D]与甲状旁腺激素(PTH)的变化关系,以及对骨代谢的影响。方法 排除影响维生素 D(VD),PTH 以及骨代谢的情况,选取 2013 年 10 月~2014 年 5 月门诊就诊的 757 例研究对象,年龄 52.88±14.23 岁。按照 25(OH)D 浓度不同分成 4 组,按照 PTH 水平不同分成 2 组。检测血清中 25(OH)D,PTH,Ca,P,tPINP, $\beta$ -CTX 和 OC 的水平。对 25(OH)D 与 PTH 进行相关分析,对不同分组方式下各参数进行比较和统计分析。结果 在整个研究范围内 25(OH)D 浓度介于 3.07~42.46 ng/ml,血清 25(OH)D 与 PTH 均呈现负相关关系( $r=-0.214$ , $P<0.001$ )。但是对于 25(OH)D<30 ng/ml 的研究对象,其 PTH 升高的比例是 10.30%;<20ng/ml 的研究对象,其 PTH 升高的比例仅有 10.91%;<12 ng/ml 的研究对象,其 PTH 升高的比例也只有 13.04%。随着 25(OH)D 缺乏程度的加重,PTH 高于正常参考范围的比例并没有明显增加。控制年龄和性别的影响,协方差分析显示两种分组方式下骨标志物的变化差异均无统计学意义( $F=0.001\sim 3.951$ , $P$ 值均>0.05)。根据 IOM 的分类标准,VD 的缺乏率高达 52%,VD 的不足率达到 34%,能达到 VD 充足标准的比例只有 14%。结论 25(OH)D 与 PTH 的水平呈负相关。PTH 在反映 25(OH)D 缺乏程度方面作用有限。VD 缺乏现象较普遍,应引起临床的重视。

**关键词:**25-羟基维生素 D;甲状旁腺激素;骨标志物;继发性的甲状旁腺功能亢进

**中图分类号:**R392.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2015)05-036-05

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2015.05.011

### Relationship among Serum 25 Hydroxyvitamin D, Parathyroid Hormone and Bone Markers

WANG Xu,ZHANG Hui-ying,WU Jun,QIU Shuang,XU Dong-jiang,KONG Zhuo

(Department of Clinical Laboratory, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

**Abstract: Objective** To explore the changes in the relationship between 25(OH)D and PTH, as well as their effects on the bone metabolism. **Methods** 757 outpatients aged 52.88±14.23 years in average were selected from October 2013 to May 2014. The subjects which had the diseases or conditions that could alter VD, PTH and bone metabolism were eliminated. According to the concentration of 25(OH)D or PTH, 757 outpatients were divided into 4 or 2 groups separately. Serum 25(OH)D, PTH as well as serum calcium, phosphorus, tPINP,  $\beta$ -CTX, OC were examined. Pearson's correlation coefficient was used to analyze the relationship between 25(OH)D and PTH. Statistical analysis was performed to analyze the differences between parameters in different grouping patterns. **Results** During the whole range of study which the concentration of 25(OH)D was from 3.07 ng/ml to 42.46 ng/ml, Serum 25(OH)D was negatively correlated with PTH ( $r=-0.214$ ,  $P<0.001$ ). But the percentage of elevated PTH was 10.30% in the subjects with a 25(OH)D<30 ng/ml. Only 10.91% of subjects with a 25(OH)D<20 ng/ml had an elevated PTH. Even the level of 25(OH)D had been below 12 ng/ml, the percentage of elevated PTH was only 13.04%. With the increased ratios of low 25(OH)D levels, the proportions of PTH higher than the reference range had no obvious increase. Controlling the influence of age and gender. No statistical difference used ANCOVA was found in the levels of bone markers between groups in 2 grouping patterns ( $F=0.001\sim 3.951$ ,  $P>0.05$ ). According to the standard of IOM, the incidence of vitamin D deficiency reached up to 52%, the incidence of vitamin D insufficiency was 34%. While the incidence of sufficiency was only 14%. **Conclusion** Serum 25(OH)D was negatively correlated with PTH. The role of PTH which reflecting the status of 25(OH)D deficiency was limited. Vitamin D deficiency was very common which should be paid attention to by clinical doctors.

**Keywords:** 25 hydroxyvitamin D[25(OH)D]; parathyroid hormone(PTH); bone markers; secondary hyperparathyroidism

25-羟基维生素 D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]是反映体内维生素 D(VD)营养状态的理想指标,其活性形式与甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、降钙素等共同参与调节体内钙、磷、镁的平衡,影响骨的代谢。近年来许多研究发

现,PTH 与 25(OH)D 的水平呈负相关,当血清 25(OH)D 水平达到 30~40 ng/ml 后,继发增高的 PTH 受到抑制,逐渐下降到一定水平,并维持在一个稳态<sup>[1,2]</sup>。但是在临床的实际工作中我们也发现很多 25(OH)D<30 ng/ml,甚至是更低的被检测

\* 作者简介:王 旭(1979-),女,研究生,主管技师,主要研究方向为自身免疫性疾病和代谢性骨病的实验室检测和研究,E-mail:wangxubyts@126.com.

通讯作者:张会英(1955-),女,主任技师,主要研究方向为实验室管理,E-mail:zhy\_0825@hotmail.com.

者,他们的 PTH 水平并没有出现明显的增高,仍然维持在一个正常参考范围内。因此本研究通过大样本的分析,探讨 25(OH)D 与 PTH 的变化关系,以及对骨代谢的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 10 月~2014 年 5 月在我院门诊就诊的 757 例研究对象。排除标准:近期服用过影响骨代谢的药物(如双磷酸盐、糖皮质激素、利尿剂等),肾小球滤过率(glomerular filtration rate, eGFR) < 60 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> (MDRD 公式: the Modification of Diet in Renal Disease), 肝脏疾病,近 3 个月有骨折的病人,代谢性骨病,骨软化症,结缔组织病及自身免疫性疾病,糖尿病、甲状腺疾病、重度营养不良。存在影响血钙、VD 代谢的疾病,服用影响血钙、VD 代谢的药物;高钙血症,甲状旁腺功能亢进症,甲状旁腺功能减退症,假性甲状旁腺功能减退症。

1.2 试剂和仪器

1.2.1 血清 25(OH)D, PTH, 骨标志物检测:采用罗氏电化学发光免疫分析仪 E601 进行检测,配套试剂及校准品。25(OH)D, 批间 CV8.12%; PTH 采用双抗体夹心法检测全段甲状旁腺激素(1-84 氨基酸),批间 CV 7.19%,正常参考范围 15~65 pg/ml。骨标志物检测包括总 I 型前胶原氨基端延长肽(tPINP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β-CTX)、N-端骨钙素(OC)三个项目。批间 CV 分别为:3.31%, 4.42% 和 4.39%。

1.2.2 血清 Ca, P 检测:采用日立 7600 全自动生化分析仪进行检测。总钙测定采用邻甲酚酞络合酮法(终点法),批间 CV 2.86%。磷测定采用磷钼酸盐法(终点法),批间 CV 2.63%。

1.3 方法

1.3.1 实验室检查:检测血清中 25(OH)D, PTH, Ca, P, 骨标志物的水平。每位研究对象的实验结果均出自同一天采集的血液标本,所有研究对象均清晨空腹采集静脉血,室温放置 30~60min 后,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清进行检测。

1.3.2 分组标准:将 757 例研究对象按照 25(OH)D 浓度的不同,分成 4 组:第 1 组 25(OH)D < 12 ng/ml,第 2 组 12 ng/ml ≤ 25(OH)D < 20 ng/ml,第 3 组 20 ng/ml ≤ 25(OH)D < 30 ng/ml,第 4 组 25(OH)D ≥ 30 ng/ml。再根据 PTH 的正常参考范围,将 757 例研究对象分成两组:PTH 正常组(PTH ≤ 65 pg/ml),PTH 升高组(PTH > 65 pg/ml)。分别对不同分组方式下的各项参数进行比较及统计学分析。

1.4 统计学分析 数据采用 SPSS20.0 软件进行

处理。相关性分析采用 Pearson's 相关;两组数值变量的比较采用独立样本 t 检验,四组数值变量的比较采用单因素方差分析;控制年龄和性别的影响,采用协方差分析组间 tPINP, β-CTX, OC 的差别;分类数据采用卡方检验,分类数据组间多重比较采用分割卡方检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的基本情况 见表 1。本研究显示 757 例研究对象中男性 413 例(54.6%),女性 344 例(45.4%)。

表 1 研究对象的基本情况

项目	均值	范围
年龄(岁)	52.88	18~86
tPINP(ng/ml)	46.15	12.24~117.20
β-CTX(ng/ml)	0.49	0.04~1.60
OC(ng/ml)	18.32	5.10~56.22
25(OH)D(ng/ml)	13.32	3.07~42.46
PTH(pg/ml)	45.45	17.1~120.3
Ca(mmol/L)	2.33	2.08~2.67
P(mmol/L)	1.14	0.61~1.74

2.2 25(OH)D 与 PTH 的关系 本研究分别对 25(OH)D < 30 ng/ml 的研究对象以及包含 25(OH)D ≥ 30 ng/ml 的研究对象进行了 25(OH)D 与 PTH 的相关性分析,统计结果显示这两组人群的血清 25(OH)D 与 PTH 均呈现负相关关系( $r = -0.186, P = 0.000; r = -0.214, P = 0.000$ )。虽然 25(OH)D 与 PTH 呈负相关,但是本研究发现随着 25(OH)D 缺乏程度的加重,PTH 高于正常参考范围的比例并没有明显的增加,见表 2。

表 2 25(OH)D 不同浓度分组 PTH 升高的比例

组别(ng/ml)	n	PTH 升高的比例[%]
12	391	51(13.04)
20	651	71(10.91)
30	738	76(10.30)

2.3 PTH 正常组与 PTH 升高组的各参数比较 见表 3。757 例研究对象中,PTH 增高的比例仅为 10.04%。

表 3 PTH 正常组与 PTH 升高组的各参数比较(±s)

组别	PTH(pg/ml)		Statistic	P
	≤65 (n=681)	>65 (n=76)		
年龄(岁)	52.59±14.29	55.26±13.45	t=1.480	0.119
性别(男/女)	383/298	30/46	χ <sup>2</sup> =7.054	0.005
tPINP(ng/ml)	46.31±17.66	45.21±17.72	F=0.182	0.670
β-CTX(ng/ml)	0.50±0.23	0.45±0.22	F=1.431	0.232
OC(ng/ml)	18.19±6.33	19.40±7.74	F=2.058	0.152
25(OH)D(ng/ml)	13.58±6.95	10.89±5.19	t=-4.934	<0.001
PTH(pg/ml)	41.51±11.10	80.15±13.61	t=23.846	<0.001
Ca(mmol/L)	2.33±0.09	2.30±0.10	t=-2.510	0.014
P(mmol/L)	1.16±0.17	1.05±0.16	t=-4.905	<0.001

2.4 25(OH)D 不同浓度分组的四组研究对象的各项参数比较 见表4。随着 25(OH)D 缺乏程度的

加重,PTH 的水平逐渐增加,差异具有统计学意义 ( $F=10.236, P<0.001$ )。

表4 25(OH)D 不同浓度分组各参数的比较 ( $n=757, \bar{x} \pm s$ )

组别	25(OH)D 不同浓度(ng/ml)				Statistic	P
	<12	12≤25(OH)D<20	20≤25(OH)D<30	≥30		
百分比[n(%)]	391(51.7)	260(34.3)	87(11.5)	19(2.5)		
年龄(岁)	51.59±14.50	53.03±13.90	55.20±13.35 <sup>a</sup>	60.57±13.37 <sup>a</sup>	$F=3.597$	0.007 <sup>★</sup>
性别(男/女)	180/211	154/106 <sup>a</sup>	67/20 <sup>b</sup>	12/7	$\chi^2=31.891$	<0.001 <sup>★</sup>
tPINC(ng/ml)	46.83±17.34	46.03±18.27	45.20±17.36	38.83±15.31	$F=3.951$	0.217
β-CTX(ng/ml)	0.50±0.23	0.50±0.24	0.46±0.19	0.49±0.36	$F=0.001$	0.980
OC(ng/ml)	18.42±6.45	18.37±6.66	18.15±6.35	16.42±6.02	$F=1.332$	0.249
25(OH)D(ng/ml)	8.47±2.11	15.14±2.13	23.97±2.74	36.77±4.59	$F=1323.554$	<0.001 <sup>★</sup>
PTH(pg/ml)	48.24±17.01	43.49±14.70 <sup>a</sup>	41.12±15.55 <sup>a</sup>	35.47±13.89 <sup>ab</sup>	$F=10.236$	<0.001 <sup>★</sup>
Ca(mmol/L)	2.31±0.09	2.34±0.10 <sup>a</sup>	2.35±0.10 <sup>a</sup>	2.33±0.10	$F=4.593$	0.003 <sup>★</sup>
P(mmol/L)	1.16±0.17	1.14±0.17	1.09±0.17 <sup>ab</sup>	1.13±0.20	$F=3.443$	0.016 <sup>★</sup>

注:★  $P<0.05$ ;与 25(OH)D<12 ng/ml 比较,<sup>a</sup>  $P<0.05$ ;与 12 ng/ml≤25(OH)D<20 ng/ml 比较,<sup>b</sup>  $P<0.05$ 。

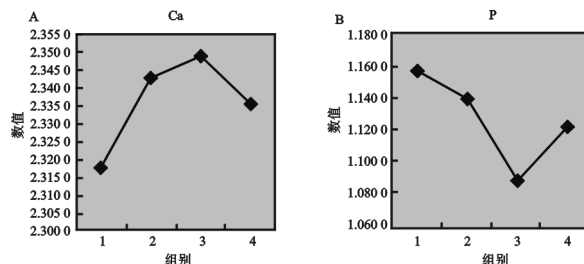


图1 血清钙、磷随 25(OH)D 浓度不同的变化趋势

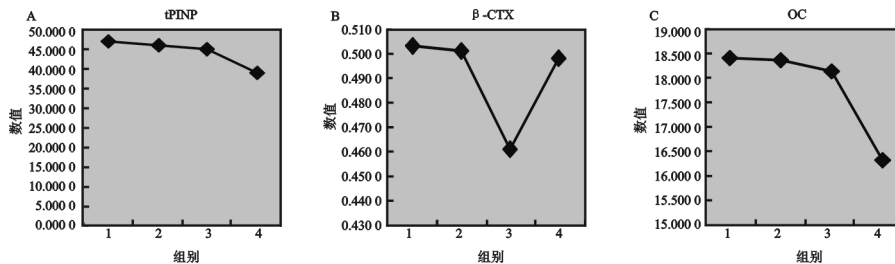


图2 骨标志物随 25(OH)D 浓度不同的变化趋势

3 讨论 甲状旁腺激素(PTH)是甲状旁腺主细胞合成与分泌的一种单链多肽。其合成与分泌受细胞外液  $Ca^{2+}$  浓度的负反馈调节。是维持血钙在正常水平最重要的调节激素。维生素 D(VD)缺乏会导致血清钙、磷以及骨代谢的异常,使得肠道对钙吸收减少,从而引起血清离子钙的暂时性下降,这个信号会被甲状旁腺上的钙离子感受器所感知,导致 PTH 的合成和释放增加,为了维持体内钙的动态平衡,机体通过增加 PTH 的水平来促进溶骨,动员骨钙释放入血,增加肾小管对钙的重吸收以及磷的排泄。PTH 介导的破骨细胞活性的增加,最终导致 BMD 下降,骨矿化障碍,出现骨量减少或骨质疏松<sup>[3]</sup>。维持体内适宜的 VD 水平可以有效地抑制 PTH 水平的增加,避免因继发性甲状旁腺功能亢进导致的血液生化和骨形态学变化以

及骨矿化障碍;增加肠钙吸收;提高 BMD、降低骨吸收率;降低跌倒和骨折发生率<sup>[4]</sup>,维持骨健康。近年来许多研究发现,PTH 与 25(OH)D 的水平呈负相关。随着 25(OH)D 浓度的增加,增高的 PTH 分泌逐渐受到抑制,当血清 25(OH)D 水平达到大约 30~40 ng/ml 后,PTH 浓度下降到一定水平,并维持在一个稳态<sup>[1,2]</sup>。

基于这些研究结论,在骨代谢的研究领域,多年来许多学者使用这个临界值来界定维生素 D 的充足与否,即 25(OH)D<20 ng/ml(50 nmol/L)被定义为 VD 缺乏,25(OH)D 介于 21~29 ng/ml(52.5~72.5 nmol/L)被定义为 VD 不足<sup>[3]</sup>。但是目前并没有一个统一的标准。如果本研究采用这个分类标准,757 例研究对象中仅有 19 例 25(OH)D≥30 ng/ml,能达到 VD 最佳状态的比例仅有

2.5%, VD缺乏的比例非常的高。美国国家科学院医学研究所(Institute of Medicine, IOM)在2011年提出了一个比较保守的分类标准,即25(OH)D < 12 ng/ml (30 nmol/L)被定义为VD缺乏,25(OH)D 介于12~20 ng/ml (30~50 nmol/L)为VD不足,25(OH)D 介于20~50 ng/ml (50~125 nmol/L)为VD充足<sup>[5]</sup>。本研究结合了这两个分类标准,将研究对象分成4组,四组研究对象所占的比例分别为:51.7%, 34.3%, 11.5%, 2.5%。我们可以看到即使采用IOM的分类标准,对757例研究对象的VD营养状态研究显示,VD的缺乏率仍然高达52%,VD的不足率达到了34%,能达到VD充足标准的比例也只有14%。由于VD的产生与季节、日照强度有很大的关系,我们的研究数据主要集中在冬春季节,这也是造成VD缺乏比例高的重要因素。但是VD缺乏的状态也应引起临床的广泛关注。

虽然相关性分析显示两组人群的25(OH)D水平与PTH均呈现负相关关系,但是我们也观察到,757例研究对象其25(OH)D的整个研究范围介于3.07~42.46 ng/ml,超过40 ng/ml的数据仅有两例,因此本研究没有观察到当25(OH)D > 40 ng/ml后,其与PTH是否仍然存在负相关关系。

PTH升高组的25(OH)D浓度 < PTH正常组( $t = -4.934, P < 0.001$ )。但是在临床的实际工作中我们也发现很多VD缺乏的被检测者,他们的PTH水平并没有出现明显的增高,仍然维持在一个正常参考范围内。本研究对大样本的数据进行分析后发现,对于25(OH)D  $\geq 30$  ng/ml的19例研究对象其PTH确实未出现增高,均处于正常参考范围内。但是对25(OH)D < 30 ng/ml的三组研究对象进行分析发现,其PTH高于正常参考范围的比例分别只有13.04%, 10.91%, 10.30%。有超过80%以上的VD缺乏人群,其PTH的水平仍然处于正常参考范围内。因此我们看到PTH在反映25(OH)D缺乏程度方面作用是非常有限的。我们在临床实践中并没有在每个研究对象中都观察到如理论所设想的VD缺乏,导致继发性甲状旁腺激素亢进发生这样的变化。

是否PTH会在25(OH)D浓度缺乏的更严重的情况下,才会出现广泛的增高,是否PTH的增高存在一个延迟反应,这些都有待进一步的研究。同时研究对象是否存在镁的缺乏,因为并发镁缺乏会干扰PTH的分泌<sup>[6,7]</sup>。因为本研究为回顾性分析,研究对象缺乏血清镁的检测数据,这也是本研究的一个不足之处。目前检测总VD已经成为大家的共识,但是即使是检测总VD,不同的试

剂其对D2, D3的反应性也不是一致的。目前用于25(OH)D检测的试剂其原理大致包括竞争性蛋白结合分析法(competitive protein binding assays, CPBA)、免疫分析的方法、高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)、液相色谱-质谱法(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS),免疫分析的方法由于其自动化程度高,操作简单,近几年来被临床实验室广泛采用,但是相较于参考方法LC-MS/MS,其检测的准确性和特异性还存在一定的问题<sup>[8]</sup>。VD由于其高度的疏水性,与VD结合蛋白存在很强的亲和力,不宜解离,不同方法之间的差异主要就在于如何去实现解离这个步骤,以及如何去检测被解离下来的25(OH)D。这些难点使得不同方法、不同试剂之间存在很大的变异<sup>[9~12]</sup>。目前我们所检测到的25(OH)D的数值是否反映的是体内25(OH)D的真实水平,还有待进一步考证。

总I型前胶原氨基端延长肽(PINP)是反映骨形成的标志物,在一定范围内是反映成骨细胞活动、骨形成以及I型胶原合成速度的特异指标。骨钙素(OC)是在1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>刺激下由成骨细胞合成和分泌的一种活性多肽,是骨骼中含量十分丰富的非胶原蛋白。其主要的生理功能是抑制异常的羟磷灰石结晶的形成,维持骨的正常矿化速度,可以直接反映成骨细胞的活性和骨形成的情况。 $\beta$ -CTX是I型胶原分解的产物,主要反映破骨细胞活性和骨吸收状态<sup>[6]</sup>。近几年来骨标志物的研究逐渐受到大量学者和临床工作者的关注,本研究对757例研究对象同时进行了三个骨标志物的检测,试图探讨25(OH)D和PTH的变化对骨代谢的影响。本研究通过协方差分析,控制年龄、性别对骨标志物水平的影响。统计分析发现随着25(OH)D水平的下降,虽然没有统计学上的显著性差异( $F = 0.182, P = 0.670; F = 1.431, P = 0.232; F = 2.058, P = 0.152$ ),但是从折线图上我们可以看到骨标志物PINP, OC,  $\beta$ -CTX浓度出现逐渐增加的趋势,表明骨转换随着25(OH)D浓度的下降而表现出逐渐增强的趋势。

同时本研究发现,25(OH)D  $\geq 30$  ng/ml时的研究对象,是四组研究对象中25(OH)D含量最多的,其PINP和OC的水平随着25(OH)D水平的增加,表现出持续下降的趋势,但是 $\beta$ -CTX的水平出现了一个反弹增高的变化,同时出现血钙下降、血磷增高的现象。推测这种变化可能是因本组人群老龄程度(60.57  $\pm$  13.37岁 vs 51.59  $\pm$  14.50岁)较高,其肠钙吸收能力下降,钙从肠道吸收减少,导致血钙浓度下降,为了维持 (下转43页)

(上接 39 页) 机体钙磷乘积的正常, 血磷增加。破骨细胞的活性相对增加, 骨的吸收大于骨的形成。而 PTH 的水平随着 25(OH)D 浓度的增加, 其分泌继续受到抑制。许多研究证实, 血清 25(OH)D 水平与 PTH 呈负相关, 并且程度随年龄增加愈加明显<sup>[13]</sup>。这与本研究结论一致, 说明除了 VD, PTH 以外, 还存在其他影响骨代谢的因素。

总之, 目前 VD 缺乏已经成为一个全球性的普遍问题<sup>[14,15]</sup>, 对 757 例研究对象的 VD 营养状态研究显示, VD 的缺乏率高达 52%, VD 的不足率达到了 34%, 能达到 VD 充足标准的比例也只有 14%。VD 缺乏现象较普遍, 应引起临床的重视。研究发现虽然 25(OH)D 与 PTH 的水平呈负相关, 但是对于 25(OH)D < 12 ng/ml 的研究对象, 其 PTH 升高的比例也只有 13.04%, PTH 在反映 25(OH)D 缺乏程度方面作用有限。随着 25(OH)D 水平的下降, 骨转换出现逐渐增加的趋势。但骨标志物的变化没有统计学差异。

#### 参考文献:

[1] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3):266-281.

[2] Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(6):3215-3224.

[3] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7):1911-1930.

[4] 朱汉民, 程群, 甘洁民, 等. 上海地区人群维生素 D 状态研究[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2010, 3(3):157-163.

Zhu HM, Cheng Q, Gan JM, et al. Vitamin D status in healthy man and woman in Shanghai [J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2010, 3(3):157-163.

[5] Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D[M]. Washington National Academies Press(US), 2011:75-124.

[6] 府伟灵, 徐克前. 临床生物化学检验[M]. 5 版. 北京:

人民卫生出版社, 2012:267-268.

Fu WL, Xu KQ. Examination of clinical biochemistry [M]. 5th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012:267-268.

[7] Shibli-Rahhal A, Paturi B. Variations in parathyroid hormone concentration in patients with low 25 hydroxyvitamin D[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(7):1931-1936.

[8] Su Z, Narla SN, Zhu Y. 25-Hydroxyvitamin D: Analysis and clinical application[J]. Clin Chim Acta, 2014 (433):200-205.

[9] Ajuria-Morentin I, Mar-Medina C, Bereciartua-Urbieto E, et al. Lack of transferability between different immunoassays and LC-MS/MS for total 25-hydroxyvitamin D measurement and disagreement defining deficiency[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2013, 73(1):82-86.

[10] Janssen MJ, Wienders JP, Bekker CC, et al. Multi-center comparison study of current methods to measure 25-hydroxyvitamin D in serum[J]. Steroids, 2012, 77(13):1366-1372.

[11] Heijboer AC, Blankenstein MA, Kema IP, et al. Accuracy of 6 routine 25-hydroxyvitamin D assays: influence of vitamin D binding protein concentration [J]. Clin Chem, 2012, 58(3):543-548.

[12] Chen Y, Kinney L, Bozovic A, et al. Performance evaluation of siemens ADVIA centaur and Roche MODULAR analytics E170 total 25-OH vitamin D assays[J]. Clin Biochem, 2012, 45(16/17):1485-1490.

[13] Woo J, Lam CW, Leung J, et al. Very high rates of vitamin D insufficiency in women of child-bearing age living in Beijing and HongKong[J]. Br J Nutr, 2008, 99(6):1330-1334.

[14] Oberg J, Jorde R, AlmÅs B, et al. Vitamin D deficiency and lifestyle risk factors in a Norwegian adolescent population[J]. Scand J Public Health, 2014, 42(7):593-602.

[15] Jani R, Palekar S, Munipally T, et al. Widespread 25-hydroxyvitamin D deficiency in affluent and non-affluent pregnant Indian women[J/OL]. Biomed Res Int, 2014(2014):892162.

收稿日期:2015-01-28

修回日期:2015-04-16