

·专家共识·

## 中国女性早期乳腺癌患者维生素D缺乏管理专家共识 (2023版)

中国抗癌协会肿瘤临床研究管理专业委员会,重庆市临床医学研究联合会,重庆抗癌协会  
肿瘤内分泌专委会

通信作者:孔令泉,重庆医科大学附属第一医院乳腺甲状腺外科 400016, Email:huihuikp@163.com;程庆丰,重庆医科大学附属第一医院内分泌内科 400016, Email:cqf19760516@163.com

**【摘要】** 乳腺癌患者维生素D的缺乏/不足广泛存在,严重影响患者的生活质量和预后。随着早期乳腺癌患者生存期不断延长,乳腺癌患者的维生素D缺乏/不足问题逐渐受到关注,但目前国内外仍缺乏针对早期乳腺癌患者维生素D缺乏/不足管理的指南或共识。中国抗癌协会肿瘤临床研究管理专业委员会、重庆市临床医学研究联合会和重庆抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会组织相关专家,基于国内外指南及循证医学证据,深入探讨并制定了《中国女性早期乳腺癌患者维生素D缺乏管理专家共识(2023年版)》,希望通过本共识规范早期乳腺癌患者维生素D缺乏/不足的管理。

**【关键词】** 乳腺癌; 维生素D缺乏; 维生素D不足; 骨健康

DOI:10.3760/cma.j.cn.115807-20231219-00195

### Chinese Expert Consensus Recommendations for Management of Vitamin D Deficiency or Insufficiency in Female Patients with Early Breast Cancer (2023 Edition)

*The Society of Clinical Cancer Research Administration of China Anti-Cancer Association, Chongqing Federation of Clinical Medical Research, the Society of Onco-Endocrinology of Chongqing Anti-Cancer Association*

*Corresponding author: Kong Lingquan, Department of Breast and Thyroid Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China, Email: huihuikp@163.com; Cheng Qingfeng, Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China, Email: cqf19760516@163.com*

**【Abstract】** Vitamin D deficiency or insufficiency in breast cancer patients is widespread and seriously affects the quality of life and prognosis of breast cancer patients. As the overall survival of early breast cancer women continues to increase, vitamin D deficiency or insufficiency is getting attention gradually. However, there is still a lack of targeted guidelines or consensus for the management of vitamin D deficiency or insufficiency in breast cancer patients. Based on the guideline and the substantial evidence based medicine, the Society of Clinical Cancer Research Administration of China Anti-Cancer Association, Chongqing Federation of Clinical Medical Research, and the Society of Onco-Endocrinology of Chongqing Anti-Cancer Association thoroughly discussed and formulated the Chinese expert consensus recommendations for management of vitamin D deficiency or insufficiency in female patients with early breast cancer (version 2023), in order to further standardize the management of patient's vitamin D deficiency or insufficiency.

**【Key words】** Breast cancer; Vitamin D deficiency; Vitamin D insufficiency; Bone health

DOI:10.3760/cma.j.cn.115807-20231219-00195

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,2020年中国乳腺癌新发病例已超过40万例<sup>[1]</sup>。其中大多数为早期患者。随着诊疗技术的进步,早期乳腺癌患者的预后显著改善,患者生存期延长,乳腺癌伴随疾病管理开始逐渐受到重视<sup>[2-3]</sup>。人群中广泛存在的维生素D(vitamin D)缺乏/不足,也是乳腺癌的重要伴随疾病。维生素D缺乏/不足会引起机体免疫修复功能下降,导致肿瘤、自身免疫性疾病、代谢综合征(糖尿

病、高血脂、高血压)、甲状旁腺功能增强或亢进、心脑血管疾病、泌尿系结石、焦虑、抑郁、睡眠障碍、口腔溃疡等多种疾病的发生;同时维生素D缺乏还会影响钙的吸收,导致骨量下降、骨质疏松症(osteoporosis, OP),甚至发生骨折。随着女性年龄增长,绝经期后激素水平变化本身就易引起维生素D和钙质缺乏。除此之外,针对乳腺癌的化疗和内分泌治疗等可影响维生素D和钙的吸收,加重维生素D缺乏

相关疾病的病情,严重影响乳腺癌患者的生活质量和预后。

中国抗癌协会肿瘤临床研究管理专业委员会、重庆市临床医学研究联合会和重庆抗癌协会肿瘤内分泌专委会组织了国内乳腺肿瘤科、内分泌内科、骨科等相关专家成立了共识专家组。专家组成员结合最新相关文献和多个中心的临床经验,针对性讨论和相关问卷调查,撰写了《中国女性早期乳腺癌患者维生素D缺乏管理专家共识(2023年版)》,旨在为我国女性早期乳腺癌患者维生素D缺乏的规范化管理提供指导与参考,以进一步提高乳腺癌患者的生活质量并改善预后。

## 1 维生素D概述

### 1.1 维生素D的生理作用、来源及代谢

维生素D[包括麦角钙化醇(维生素D<sub>2</sub>)和胆钙化醇(维生素D<sub>3</sub>)]是人体必需的一种脂溶性维生素,具有调节钙磷代谢、影响细胞增殖分化、参与免疫炎症反应等作用<sup>[4-6]</sup>。人体内维生素D主要由日光照射皮肤合成(约占90%,主要为维生素D<sub>3</sub>),少量来源于食物的肠道吸收(约占10%,主要为植物来源的维生素D<sub>2</sub>和动物来源的维生素D<sub>3</sub>),并经肝、肾代谢活化发挥正常生理作用。手臂和面部短暂的暴露于阳光相当于每天摄入200国际单位(IU)的维生素D<sup>[7]</sup>。但要获得相当于口服维生素D补充所需的日照时间很难个体化预测,且会因皮肤类型、纬度、季节和一天中的光照时间长短而异<sup>[8-9]</sup>。因过量维生素D<sub>3</sub>前体或维生素D<sub>3</sub>可被阳光破坏,过度暴露在阳光下不会导致维生素D<sub>3</sub>中毒。

经皮肤合成或饮食摄入的维生素D没有生物活性,需在酶的催化下转化为活性产物。维生素D在肝脏由25 $\alpha$ -羟化酶催化转化为25-羟基维生素D[25(OH)D],然后在肾脏由1 $\alpha$ -羟化酶催化转化为活性代谢产物1,25-二羟基维生素D[1,25(OH)<sub>2</sub>D]。维生素D在肾脏的代谢受血浆甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)水平和血清钙、磷水平调控。PTH分泌增加和低血磷可刺激并增强1,25(OH)<sub>2</sub>D的产生<sup>[10]</sup>。1,25(OH)<sub>2</sub>D反过来又可抑制PTH的合成和分泌。1,25(OH)<sub>2</sub>D的合成也可由细胞表面的维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)调节,VDR下调可能在调节维生素D激活中起重要作用<sup>[11-12]</sup>。由骨分泌的成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor-23, FGF23)可通过抑制肾近端小管中1 $\alpha$ -羟化酶的mRNA表达,同时增加24 $\alpha$ -羟化酶的表达和24,25(OH)<sub>2</sub>D(一种无活性代谢物)的产生,从而抑制肾中1,25(OH)<sub>2</sub>D的产生<sup>[13]</sup>。

### 1.2 维生素D缺乏的原因

基于维生素D的来源和代谢过程,其缺乏的可能原因包括:日照减少、摄入或吸收减少、肝脏分解代谢增加、内源性合成减少或终末器官对维生素D抵抗。皮肤维生素D的产生和储存随着年龄的增长而下降,故老年人发生维生素D缺乏的比例更高<sup>[14]</sup>。胃肠道吸收不良可导致维生素D吸收减少和(或)内源性25(OH)D储存因肠肝循环异常而消耗,严重实质性或阻塞性肝病患者可能会减少25(OH)D的

生成<sup>[15]</sup>。抗癫痫药物如苯巴比妥、卡马西平等影响P450酶活性,从而影响25(OH)D代谢为无活性的维生素D代谢物<sup>[16]</sup>。肾功能损伤患者因肾小球滤过降低,1 $\alpha$ -羟化酶减少,25(OH)D转化为1,25(OH)<sub>2</sub>D障碍,从而引起维生素D缺乏相关疾病。

乳腺癌患者化疗期间户外活动和接触日光照射减少,致皮肤合成维生素D减少,某些化疗药物可能造成肠道黏膜损伤,化疗可致患者胃肠功能减弱、食欲下降、恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应,导致胃肠道吸收维生素D的能力下降。化疗可致部分患者肝肾功能受损,可能影响维生素在肝、肾的活性转化。内分泌治疗药物他莫昔芬、某些细胞毒类化疗药物和化疗期间为减少患者毒副反应而使用的糖皮质激素也会影响维生素D的吸收与代谢<sup>[17]</sup>。雌激素可影响维生素D的活性和生物利用率<sup>[18]</sup>,而乳腺癌化疗诱发闭经使乳腺癌患者的雌激素水平迅速下降;同时乳腺癌内分泌治疗药物芳香化酶抑制剂等将进一步降低患者的雌激素水平,从而降低维生素D的活性和生物利用率。

### 1.3 维生素D缺乏与相关疾病

**1.3.1 维生素D缺乏与肌肉骨骼疾病** 非特异性肌肉骨骼疼痛是维生素D缺乏的常见症状。在成人,维生素D缺乏可导致中老年继发性甲状旁腺功能增强/亢进症、骨质流失、肌肉无力、易跌倒和脆性骨折等<sup>[19-21]</sup>。有研究表明,25(OH)D和PTH的血清浓度呈负相关<sup>[22-23]</sup>,维生素D缺乏时PTH代偿性升高,骨吸收增加,导致骨流失;同时血清25(OH)D与骨矿物质密度呈正相关<sup>[22,24]</sup>。有报道提示,较低的维生素D水平与髌部、椎骨、腕部和肱骨近端等骨折发生风险较高相关<sup>[25-29]</sup>。补充钙和维生素D有益于骨质疏松患者,但最佳补充剂量和血清维持浓度尚未知,是否降低骨折风险也存在争议<sup>[30]</sup>。部分研究显示补充钙和维生素D可使骨折风险降低<sup>[31-32]</sup>,但大型随机试验并未显示显著降低骨折风险的作用<sup>[30,33-35]</sup>。在这些试验中规模最大的一项Women's Health Initiative(WHI)中,亚组分析表明,补充钙和维生素D与依从性最高受试者的骨折发生率降低有关<sup>[33]</sup>。同时有荟萃分析显示:单独补充维生素D不能降低骨折风险,但与钙联合补充,可降低髌关节和其他非脊椎骨折的风险<sup>[36-38]</sup>。同时,维生素D与肌肉功能相关,补充维生素D可降低跌倒风险<sup>[39]</sup>。

**1.3.2 维生素D缺乏与乳腺癌** VDR广泛存在于各种细胞中,维生素D与VDR结合后可影响众多基因的表达、改变机体的防御能力并可能影响包括肿瘤在内的众多疾病的进展。活性维生素D<sub>3</sub>与VDR结合后,可调节多条与癌症风险和预后相关的细胞通路,包括与肿瘤细胞增殖、分化、侵袭、转移、凋亡及血管生成相关的通路等<sup>[40]</sup>。研究表明,VDR表达缺失是高肿瘤患病风险、瘤负荷增加及侵袭性的肿瘤分型的危险因素<sup>[41-42]</sup>。有学者<sup>[43]</sup>分析68篇有关维生素D与乳腺癌风险的病例对照和队列研究显示,血清维生素D对绝经前人群的乳腺癌有保护作用。但也有相反报道,汇集17个队列研究的国际汇集项目分析发现,监测维生素D或补

充维生素D不能降低乳腺癌发生风险<sup>[44]</sup>。一些维生素D干预试验并未显示癌症发生风险降低<sup>[45-47]</sup>,也未降低癌症患者的全因死亡率或癌症特异性死亡率或提高癌症患者的无复发生存率<sup>[48]</sup>,不过,这些试验的主要研究对象为维生素D不缺乏的成人。

**1.3.3 维生素D缺乏与其他疾病** 研究发现,维生素D缺乏还与多种疾病有关,包括免疫系统疾病如多发性硬化症<sup>[49]</sup>、炎症性肠病<sup>[50]</sup>、呼吸道感染<sup>[51-53]</sup>、心血管系统疾病<sup>[54]</sup>及焦虑抑郁等神经精神障碍<sup>[55,56]</sup>等。同时维生素D缺乏与口腔溃疡等也有一定的相关性<sup>[57]</sup>。

**1.3.4 维生素D缺乏与死亡率** 有研究显示,25(OH)D水平较低,尤其是 $>10\sim\leq 20$  ng/mL,与死亡率较高有关<sup>[58-62]</sup>。一项针对美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Surveys, NHANES)数据的研究发现,在血清25(OH)D水平 $<21$  ng/mL人群中,25(OH)D水平与全因死亡率和心血管死亡风险呈负相关<sup>[63]</sup>。一项纳入观察性研究的荟萃分析显示,诊断癌症时血清25(OH)D水平较高与癌症死亡率较低有关<sup>[64]</sup>。

#### 1.4 早期乳腺癌患者维生素D缺乏现状

维生素D缺乏或不足已成为世界公共健康问题。一项纳入来自81个国家和WHO 6个地区790万参与者的荟萃分析显示,约15.7%、47.9%和76.6%的参与者血清25(OH)D水平分别低于12、20和30 ng/mL;女性维生素D缺乏较男性更常见(53.3%的女性和45.3%的男性血清25(OH)D $<20$  ng/mL)<sup>[65]</sup>。中国人群也普遍存在维生素D缺乏,多数地区血清25(OH)D $\leq 20$  ng/mL患病率高于60%;血清25(OH)D $\leq 30$  ng/mL发生率高于90%<sup>[66]</sup>。

研究发现,乳腺癌患者维生素D缺乏/不足发生率较高,约66.1%~95.6%<sup>[67-70]</sup>。一项埃及的小样本研究显示,乳腺癌患者中位维生素D水平为15 ng/mL,维生素D缺乏率( $\leq 20$  ng/mL)为67%,显著差于年龄匹配的健康女性(21 ng/mL, 49%)<sup>[71]</sup>。伍娟等<sup>[72]</sup>报道,重庆地区首次确诊不伴转移的女性早、中期乳腺癌患者中维生素D缺乏/不足比例高达92.3%(其中维生素D缺乏62.7%,维生素D严重缺乏10.2%)。

## 2 早期乳腺癌患者维生素D缺乏的危害

尽管维生素D水平和乳腺癌的发生风险的相关性存在争议<sup>[44,73]</sup>。但也有多项研究显示,低维生素D水平会增加乳腺癌风险,体内活性维生素D水平与乳腺癌发病呈负相关<sup>[74-76]</sup>;25(OH)D $\leq 10$  ng/mL组和 $>10\sim\leq 20$  ng/mL组患乳腺癌的风险分别是25(OH)D $>20$  ng/mL组的6.1倍和4.0倍<sup>[77]</sup>;25(OH)D在 $>27\sim\leq 35$  ng/mL区间内,维生素D浓度每增加5 ng/mL,绝经后乳腺癌风险降低12%<sup>[78]</sup>。伴有维生素D缺乏的绝经后乳腺癌患者,其高肿瘤分级、局部晚期、腋窝淋巴结转移、雌孕激素受体表达缺失、高Ki67表达的比例更高<sup>[67,79]</sup>。维生素D缺乏乳腺癌患者新辅助化疗后病理完全缓解的比例比维生素D充足患者低(26.5% vs. 37.2%,  $P=$

0.04)<sup>[79]</sup>。早、中期乳腺癌患者维生素D水平越高,无病生存率、总生存率等预后指标越好,在绝经前女性效果更明显<sup>[80]</sup>。一项针对早期乳腺癌的荟萃分析显示<sup>[81]</sup>,低维生素D水平的乳腺癌患者复发和死亡风险分别是高维生素D水平患者的2.13倍和1.76倍。有荟萃分析显示,与血清维生素D $\leq 23.3$  nmol/L以下的乳腺癌患者相比,血清25(OH)D水平每升高10、20、25 nmol/L,死亡风险将分别降低6%、12%和14%<sup>[82]</sup>。

无远处转移的乳腺癌患者中新诊断的骨代谢性疾病的比例约57.8%,其中最常见的原因是维生素D缺乏(37.5%)、特发性高钙血症(15.6%)、正常血钙型甲旁亢(3.1%)及原发性甲旁亢(1.6%)<sup>[83]</sup>。当血清25(OH)D水平下降,小肠对钙的吸收能力降低,血清钙浓度的下降,从而诱发PTH代偿性增多。与男性相比,女性维生素D水平明显更低而PTH水平明显更高<sup>[84]</sup>。乳腺癌患者中维生素D缺乏的情况比健康人更明显,故发生继发性甲旁亢的风险更高。一项纳入197例完成了PTH检测的50岁以上早期乳腺癌患者中,19.8%(39/197)患有甲旁亢,其中血钙升高型原发性甲旁亢6例,正常血钙型甲旁亢6例,而27例(13.7%)是与维生素D缺乏相关的继发性甲旁亢<sup>[85]</sup>。乳腺癌患者中维生素D缺乏的情况比健康人更明显,故发生继发性甲旁亢的风险更高。

乳腺癌患者因化疗、内分泌治疗等系统治疗的原因,将加重维生素D缺乏,进一步加重或诱发患者免疫功能低下、糖尿病、高血压、代谢综合征等疾病的发生;同时钙摄入不足和负钙平衡,导致甲状旁腺功能增强/亢进,从而引起或加重骨健康问题(如骨量下降、骨质疏松、骨折、骨关节炎等)、转移性血管钙化(如血管斑块和硬化、冠心病、心梗、脑梗等心脑血管疾病)和全身钙质异常迁徙沉着病(如泌尿系结石、前列腺结石、胆结石、胰腺结石等)、口腔溃疡、焦虑抑郁、睡眠障碍等疾病,严重影响乳腺癌患者的生活质量和预后。

推荐1:维生素D缺乏/不足是临床医师需关注的乳腺癌的重要伴随疾病之一,可能会给患者和社会带来沉重负担(专家共识度:100%)。

推荐2:临床肿瘤医师应重视早期乳腺癌患者中维生素D缺乏/不足的诊断与防治(专家共识度:98%)。

## 3 早期乳腺癌患者维生素D缺乏/不足的诊断

25(OH)D是循环中存在最多的维生素D代谢物,其血清25(OH)D水平检测[包括25(OH)D<sub>3</sub>和25(OH)D<sub>2</sub>]是反映人体维生素D营养状态的指标<sup>[86]</sup>。

近年鉴于人体维生素D状态与骨健康等的相关性,国际骨质疏松基金会、美国内分泌协会、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(2018年)]及中华医学会老年医学分会骨代谢疾病学组[老年人维生素D临床应用专家共识(2018年)]等国内、外多数机构和专家认为,维生素D缺乏/不足的诊断标准为<sup>[86-93]</sup>:

①血清 25(OH) D $\leq$ 20 ng/mL(50 nmol/L)为维生素 D 缺乏,其中 25(OH) D $\leq$ 10 ng/mL(25 nmol/L)为维生素 D 严重缺乏;

②血清 25(OH) D $>$ 20 $\sim$  $\leq$ 30 ng/mL( $>$ 50 $\sim$  $\leq$ 75 nmol/L)为维生素 D 不足;

③血清 25(OH) D $>$ 30 $\sim$  $\leq$ 100 ng/mL( $>$ 75 $\sim$  $\leq$ 250 nmol/L)为维生素 D 充足;

④血清 25(OH) D $\geq$ 150 ng/mL(375 nmol/L)为维生素 D 中毒。

推荐 3:建议早期乳腺癌患者中常规行血 25-羟维生素 D 检查(专家共识度:90%)。

推荐 4:早期乳腺癌患者中维生素 D 缺乏诊断为:血清 25(OH)D $\leq$ 20 ng/mL(专家共识度:100%)。

推荐 5:早期乳腺癌患者中维生素 D 严重缺乏的诊断:血清 25(OH)D $\leq$ 10 ng/mL(专家共识度:100%)。

推荐 6:早期乳腺癌患者中维生素 D 不足的诊断为:血清 25(OH)D  $>$ 20 $\sim$  $\leq$ 30 ng/mL(专家共识度:96%)。

#### 4 早期乳腺癌患者维生素 D 缺乏的防治

##### 4.1 早期乳腺癌患者维生素 D 缺乏的预防

充足日照(每周至少 2 次,暴露肢体皮肤约 20~30 cm 于阳光下 20~30min)和富含维生素 D 食物的摄入(表 1)是预防维生素 D 缺乏/不足的安全和经济有效的办法<sup>[94-95]</sup>。难以采用以上方法预防维生素 D 缺乏时,《维生素 D 及其类似物临床应用共识》建议:具有维生素 D 缺乏高风险者可耐受上限是 10 000 IU/d;对于 18~50 岁成年人预防维生素 D 缺乏,建议服用维生素 D 1 500~2 000 IU/d;50 岁以上成年人,服用维生素 D 1 600~2 000 IU/d;对于正在使用影响维生素 D 代谢的药物(如用糖皮质激素、抗惊厥药、抗真菌药和抗艾滋病药物)、肥胖和小肠吸收不良综合征的患者,建议用常规剂量 2~3 倍(3 000~6 000 IU/d)的剂量,以维持血清 25(OH)D $>$ 30 ng/mL(表 2~3)<sup>[86,89]</sup>。

乳腺癌患者围手术期及化疗期间露天活动减少缺乏日照、食欲下降、胃肠道功能减弱,从而吸收维生素 D 的能力降低,体内维生素 D 水平进一步下降。建议参照我国人群《维生素 D 及其类似物临床应用共识》中有关维生素 D 缺乏的预防原则,在密切监测血清 25(OH)D 的基础上,加强乳腺癌患者中维生素 D 制剂(维生素 D<sub>2</sub>或维生素 D<sub>3</sub>)的补充,

预防维生素 D 缺乏/不足。

目前市面上常用的维生素 D 制剂包括:维生素 D<sub>2</sub>口服制剂(规格:5 000 IU/粒、10 000 IU/粒等)、维生素 D<sub>3</sub>口服制剂(规格:400 IU/粒、1 000 IU/粒、2 000 IU/粒、5 000 IU/粒等)、维生素 D<sub>2</sub>肌肉注射剂(规格:20 万 IU/支、40 万 IU/支)等,可根据患者病情选用不同种类及规格的维生素 D 制剂,在密切监测血清 25(OH)D 的基础上进行维生素 D 补充。

推荐 7:早期乳腺癌患者缺少日照时,建议补充维生素 D,其中维生素 D<sub>2</sub>或维生素 D<sub>3</sub>均可有效提升血清 25(OH)D 水平(专家共识度:98%)。

推荐 8:建议充足日照和富含维生素 D 食物的摄入预防早期乳腺癌患者维生素 D 缺乏/不足(专家共识度:100%)。

推荐 9:对于 18~50 岁缺乏充足日照的早期乳腺癌患者预防维生素 D 缺乏,建议服用维生素 D 1 500~2 000 IU/d;50 岁以上患者,服用维生素 D 1 600~2 000 IU/d,以维持血清 25(OH)D $\geq$ 30 ng/mL(专家共识度:90%)。

##### 4.2 早期乳腺癌患者维生素 D 缺乏的治疗

维生素 D 缺乏的治疗需考虑季节、纬度、患者的个体状况(如年龄、性别、BMI、防晒霜的使用和服饰、糖皮质激素的使用、化疗药物的应用、胃肠道功能等)和初始血清 25(OH)D 水平,再结合维生素 D 的剂型 and 治疗的依从性等进行综合评价。对维生素 D 缺乏的防治,可采用普通维生素 D<sub>2</sub>或维生素 D<sub>3</sub>制剂。不建议单次超大剂量补充维生素 D 的用法,活性维生素 D 或其类似物并不能纠正维生素 D 缺乏/不足,故不推荐单独使用活性维生素 D 或其类似物纠正维生素 D 缺乏。

我国人群《维生素 D 及其类似物临床应用共识》建议:对于维生素 D 缺乏的成年人,单纯日照短期内不能纠正维生素 D 缺乏状态,需补充维生素 D;建议先用 6 000 IU/d 或 50 000 IU/周的维生素 D<sub>2</sub>或维生素 D<sub>3</sub>8 周以使血清 25(OH)D $>$ 30 ng/mL,之后以 1 500~2 000 IU/d 维持;对于正在使用影响维生素 D 代谢的药物或肥胖、小肠吸收不良综合征的维生素 D 缺乏患者,建议用常规剂量 2~3 倍(至少 6 000~10 000 IU/d)的维生素 D 治疗,以达到血清 25(OH)D $>$ 30 ng/mL,然后以 3 000~6 000 IU/d 的剂量维持(表 3)<sup>[86,89]</sup>。

乳腺癌患者化疗或内分泌治疗会干扰维生素 D 的吸收与代谢<sup>[17]</sup>,故需摄入更高剂量的钙和维生素 D<sup>[96]</sup>,但需密切

表 1 常见食物中维生素 D 含量<sup>[103]</sup>

食物(100 g)	维生素 D 含量(IU)	食物(100 g)	维生素 D 含量(IU)
鱼干(红鲱鱼、大马哈鱼)	623	黄油	56
奶酪	296	香肠	48
蛋黄(生鲜)	217	牛内脏	48
沙丁鱼(罐头)	193	猪肉(熟)	44
香菇(干)	154	海鲑鱼干	32
猪油	92	干酪	28
全蛋(煮、煎)	88	奶油(液态)	28
全蛋(生鲜)	80	牛肉干	20

**表2** 中国和欧美国家预防成人维生素D缺乏时补充维生素D的主要相关指南建议<sup>[94,97]</sup>

机构或国家(年)	适用人群	年龄(岁)	口服维生素D剂量(IU)/d
内分泌协会(2011)美国	总人群	>19 ~ ≤70	600 ~ 2 000
		>70	800 ~ 2 000
DACH(2012)德国/奥地利/瑞士	总体人群	>18	800
EVIDAS(2013)中欧	总人群	>18	800 ~ 2 000
	肥胖者和老年人		1 600 ~ 4 000
	预防妊娠和胎儿发育并发症	>16	1 500 ~ 2 000
	夜班工人和深色皮肤色素沉着		1 000 ~ 2 000
EFSA(2016)欧洲	总人群	>18	600
俄罗斯(2016)	总人群	>18	800 ~ 1 000
	孕妇		800 ~ 2 000
波兰(2018)	总人群	>19 ~ ≤75	800 ~ 2 000
	肥胖个体	>19 ~ ≤75	1 600 ~ 4 000
	总人群	>75	2 000 ~ 4 000
	肥胖个体	>75	4 000 ~ 8 000
白俄罗斯(2013)	总人群	>18	800 ~ 2 000
匈牙利(2012)	总人群	>18	1 500 ~ 2 000
	孕妇和哺乳期妇女		1 500 ~ 2 000
保加利亚(2019)	总人群	>19	600 ~ 2 000
	孕妇和哺乳期妇女		600 ~ 2 000
	服用抗惊厥药、糖皮质激素、抗真菌药患者		>19岁人群剂量的2~3倍或更多
斯洛伐克(2018)	绝经后的骨质疏松症患者	>50	800 ~ 1 000
中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会(2018)	总人群	>18	1 500 ~ 2 000
	肥胖个体/服用影响维生素D代谢药物/小肠吸收不良综合征患者		3 000 ~ 6 000

**表3** 中国和欧美国家治疗成人维生素D缺乏症时补充维生素D的相关指南建议<sup>[94,97]</sup>

机构和/或国家或地区(年)	适用人群	口服维生素D治疗量(IU)	疗程	25(OH)D目标值(ng/mL)	口服维生素D维持量(IU)/d
内分泌协会(2011)美国	总人群	50 000/周或6 000/d	8周	>30	1 500 ~ 2 000
	肥胖/服用抗惊厥药、糖皮质激素、抗真菌药、艾滋病药患者	≥2~3倍总人群剂量; ≥6 000 ~ 10 000/d			3 000 ~ 6 000
EVIDAS(2013)中欧	总人群	50 000/周或7 000 ~ 10 000/d	4 ~ 12周	>30 ~ ≤50	可设定维持剂量
意大利(2018)	总人群	50 000/周或5 000/d	8周	>30	50 000/15 d或1 500 ~ 2 000/d
俄罗斯(2016)		25(OH)D < 20 ng/mL:			1 000 ~ 2 000/d或6 000 ~ 14 000/周
		50 000/周或	8周		
		6 000 ~ 8 000/d或	8周		
		200 000/月或	2月		
		150 000/月	3月		
		25(OH)D < 30 ng/mL:			
50 000/周或	4周				
6 000 ~ 8 000/d或	4周				
200 000或	单次量				
150 000	单次量				
波兰(2018)	总人群	6 000/d	12周或直到25(OH)D浓度为30 ng/mL	>30 ~ ≤50	维持剂量,即为一般人群推荐的预防性剂量(表1)
白俄罗斯(2013)	总人群	25(OH)D < 10 ng/mL:	4 ~ 12周	>30 ~ ≤80	800 ~ 2 000
		2 000 ~ 10 000/d	1年		
匈牙利(2012)	总人群	50 000/周或	4 ~ 8周		
		30 000/周或	6 ~ 12周		
		2 000/d	12周		
中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会(2018)	总人群	50 000/周或6 000/d	8周	>30	1 500 ~ 2 000
	肥胖/服用影响维生素D代谢药/小肠吸收不良综合征患者	总人群推荐剂量的2~3倍或至少6 000 ~ 10 000/d			3 000 ~ 6 000

注:25(OH)D为25-羟基维生素D

监测血清25(OH)D水平。补充维生素D<sub>2</sub>或维生素D<sub>3</sub>制剂均可等效提升体内25(OH)D水平。化疗期间胃肠功能受影响者可应用维生素D<sub>2</sub>注射制剂辅以维生素D<sub>2</sub>或维生素D<sub>3</sub>口服制剂。启动维生素D治疗后4~8周左右,应定期检测血清25(OH)D水平,以判断疗效和调整剂量。

因普通维生素D的安全剂量范围很广,有报道称,导致维生素D中毒的血25(OH)D水平通常在280 ng/mL以上<sup>[97]</sup>,根据预测模型,其对应的维生素D补充剂量多超过18 000 IU/d,连续补充20周<sup>[98]</sup>。对于健康人群,血25(OH)D不宜超过150 ng/mL,以防中毒风险增加。常规剂量补充维生素D一般不增加肾结石、肾钙盐沉着及肾功能损伤的风险<sup>[99]</sup>,也不增加心脑血管事件风险,可能还有保护作用<sup>[100-101]</sup>。但维生素D缺乏和过量都可能与血管钙化的发生相关。

推荐10:建议对于维生素D缺乏的早期乳腺癌患者,单纯日照短期内不能纠正维生素D缺乏状态,需及时补充维生素D(专家共识度:100%)。

推荐11:建议对于维生素D缺乏的早期乳腺癌患者,先服用6 000 IU/d或50 000 IU/周的维生素D<sub>2</sub>或维生素D<sub>3</sub> 8周以使血清25(OH)D>30 ng/mL,之后以1 500~2 000 IU/d维持(专家共识度:96%)。

推荐12:建议早期乳腺癌患者中维生素D缺乏/不足的预防或治疗应在监测血清25(OH)D的基础上,加强维生素D制剂(维生素D<sub>2</sub>或维生素D<sub>3</sub>)的补充(专家共识度:100%)。

推荐13:早期乳腺癌患者围手术及化疗期间露天活动减少、胃肠道吸收功能减弱,应加强补充维生素D制剂,防治维生素D缺乏/不足(专家共识度:92%)。

推荐14:建议早期乳腺癌维生素D缺乏患者,维生素D治疗后8周左右,应检测血清25(OH)D水平,以判断疗效并调整剂量(专家共识度:98%)。

### 4.3 维生素D和钙剂作为早期乳腺癌患者骨质疏松治疗基本补充剂的应用

与普通人群相比,早期乳腺癌患者骨质疏松、骨量异常的患病率均更高。伍娟等<sup>[72]</sup>对435例初诊无远处转移的乳腺癌患者进行双能X线骨密度检测发现,骨质疏松和骨质减少的患病率分别为25.2%和38.0%,明显高于同期体检普通人群的13.4%和22.8%;进一步年龄分层分析发现,40岁以上、50岁以上及60岁以上乳腺癌患者骨质疏松和骨量下降的患病率分别为28.2%和38.2%、45.2%和40.5%、57.3%和31.7%,其中22.0%的60岁以上患者患有重度骨质疏松。有荟萃分析显示,补充钙和维生素D可显著降低骨折总发生风险15%,降低髌骨骨折风险30%<sup>[102]</sup>。乳腺癌患者普遍伴有维生素D缺乏/不足和钙摄入不足(负钙平衡),故应首先纠正维生素D缺乏,然后给与维持剂量(参照乳腺癌患者维生素D缺乏的防治,表2~3)。补充钙与维生素D是抗骨质疏松药物治疗的基础,可与任何一种抗骨质疏松药物联用,充足的维生素D可有效地增加双膦酸盐类骨吸收抑制剂的治疗有效率。

**4.3.1 活性维生素D的应用** 活性维生素D(包括阿法骨化醇和骨化三醇)及其类似物是经过羟基化的维生素D类似物,属于骨质疏松的治疗药物<sup>[103]</sup>,更适用于老年、肾功能减退及1 $\alpha$ 羟化酶缺乏或减少的患者,具有提高骨密度、减少跌倒、降低骨折风险的作用<sup>[104]</sup>。活性维生素D可与其他抗骨质疏松药物联合使用。建议骨质疏松患者服用骨化三醇的剂量为0.25~0.50  $\mu$ g/d,阿法骨化醇的剂量为0.25~1.00  $\mu$ g/d。需注意的是,维生素D在体内还有其他40余种代谢产物,可发挥不同程度的生理功能,如有维生素D缺乏,单一补充活性维生素D是不恰当的。对于明显缺乏维生素D的骨质疏松患者,在给予普通维生素D的同时,可给予活性维生素D以发挥其对骨质疏松的治疗作用。应注意,使用活性维生素D者,不能根据血清25(OH)D浓度调整药物剂量,应依据血清PTH、血钙及骨转换生化指标,评估药物疗效<sup>[103]</sup>。

**4.3.2 钙剂作为骨质疏松基本补充剂的应用** 足量钙摄入对改善骨矿化、减少骨量丢失、维持骨健康有重要作用。中国居民膳食营养素参考摄入量建议:中国居民中,青年人推荐每日元素钙摄入量为800 mg,50岁以上推荐元素钙的摄入量为1 000~1 200 mg/d<sup>[105]</sup>。营养调查显示:我国居民膳食中元素钙的摄入量仅约400 mg/d。即使没有骨量流失和骨质疏松的50岁以上骨健康人群,也尚需每日额外补充元素钙600~800 mg,对于骨质疏松人群的补钙量可能应更多,尚需临床研究论证。

国际骨质疏松基金会建议绝经后女性每天摄入钙元素1 300 mg<sup>[106]</sup>。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐,骨质疏松高危女性每天口服摄入钙元素1 200 mg<sup>[107]</sup>。中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会发布的《原发性骨质疏松症诊疗指南》<sup>[104]</sup>建议,50岁以上人群钙推荐剂量为1 000~1 200 mg/d。这些补钙剂量也都是基于骨健康的人群或骨质疏松高危人群的建议,是否适合骨质疏松人群还有尚待研究。

有研究显示,成年志愿受试者按常规钙元素摄入量的上限(1 500 mg)或人体可耐受钙元素摄入量的上限(2 500 mg)服用钙剂,全部发生负钙平衡,大量钙丢失。将钙的摄入量提高至每天3 000~5 000 mg,则志愿受试者的钙代谢可保持“正平衡”;建议部分负钙平衡的成年人的钙摄入量可能高于3 000 mg/d,才能达到正钙平衡<sup>[108]</sup>。且应同时根据钙负荷试验及25(OH)D、肾功和骨密度及骨钙CT的监测结果制定具体的补钙和维生素D等制剂的方案。但对于负钙平衡或骨质疏松患者的确切补钙量尚需进一步临床研究。

推荐15:临床应用的活性维生素D及其类似物包括骨化三醇、阿法骨化醇和艾地骨化醇等,属于骨质疏松症的治疗药物,推荐用于老年、肾功能减退及1 $\alpha$ 羟化酶缺乏或减少的早期乳腺癌伴骨质疏松患者(专家共识度:100%)。

推荐16:使用活性维生素D或其类似物并不能纠正维生素D缺乏/不足,不建议单独使用活性维生素D或其类似物纠正早期乳腺癌患者维生素D缺乏/不足(专家共识度:96%)。

推荐17:使用活性维生素D的早期乳腺癌患者,不能根据血清25(OH)D浓度调整药物剂量,应依据血清PTH、血钙及骨转换生化指标,评估药物疗效(专家共识度:94%)。

推荐18:早期乳腺癌患者的各种骨质疏松治疗方案应以充足的维生素D和钙剂为基础(专家共识度:100%)。

推荐19:建议维生素D和钙剂可与早期乳腺癌患者的抗骨质疏松药物联合使用,并贯穿整个骨质疏松治疗过程(专家共识度:100%)。

#### 参加本共识讨论的专家组成员

顾问:吴凯南(重庆医科大学附属第一医院)

主任:任国胜(重庆医科大学附属第一医院)、孔令泉(重庆医科大学附属第一医院)、程庆丰(重庆医科大学附属第一医院)、吴灵(复旦大学附属肿瘤医院)、马飞(中国医学科学院肿瘤医院)

副主任:厉红元(重庆医科大学附属第一医院)、黄伟(重庆医科大学附属第一医院)、陈德才(四川大学华西医院)、徐春(解放军总医院第三医学中心)、果磊(重庆医科大学附属第一医院)

委员(按姓氏拼音):陈文林(云南省肿瘤医院)、程亮亮(大连大学附属中山医院)、甘露(重庆医科大学附属第一医院)、葛菲(昆明医科大学附属第一医院)、耿翠芝(河北省肿瘤医院)、顾云娟(南通大学附属医院)、郝杰(重庆医科大学附属第一医院)、金锋(中国医科大学附属第一医院)、江一舟(复旦大学附属肿瘤医院)、李凡(重庆医科大学附属第一医院)、厉轲(重庆医科大学附属第一医院)、刘红(天津医科大学肿瘤医院)、刘健(福建省肿瘤医院)、刘强(中山大学孙逸仙纪念医院)、刘震(青海大学附属医院)、马灵斐(大连医科大学附属第一医院)、闵捷(重庆市中医院)、莫雪莉(北京大学首钢医院)、沈云峰(南昌大学附属第二医院)、王海波(青岛大学附属医院)、王殊(北京大学人民医院)、王晓稼(浙江省肿瘤医院)、王永胜(山东省肿瘤医院)、王泽(陆军军医大学附属第一医院)、魏余贤(重庆医科大学附属第一医院)、伍娟(中国医学科学院肿瘤医院)、徐莹莹(中国医科大学附属第一医院)、杨红健(浙江省肿瘤医院)、姚和瑞(中山大学孙逸仙纪念医院)、叶亚平(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、殷咏梅(南京医科大学附属第一医院)、余之刚(山东大学第二医院)、张瑾(天津医科大学肿瘤医院)、张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、张翔(重庆医科大学附属第一医院)、张晓军(重庆医科大学附属第一医院)、张研(吉林大学第二医院)、赵海东(大连医科大学附属第二医院)、赵宏斌(云南省第一人民医院)

秘书:张翔(重庆医科大学附属第一医院)、潘雪(重庆医科大学附属第一医院)、王晓瑜(重庆医科大学附属第一医院)、段碧霞(重庆医科大学附属永川医院)

执笔者:孔令泉(重庆医科大学附属第一医院)、张翔(重庆医科大学附属第一医院)、伍娟(中国医学科学院肿瘤医院)

利益冲突声明 专家意见由共识专家组成员针对性讨论得出,讨论过程中,所有参与者均不存在利益冲突。此外,共识专家组成员与医药企业之间无利益关系

#### 参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview[J]. *Int J Cancer*,2021,149(4):778-789. DOI: 10.1002/ijc.33588.
- [2] 孔令泉,李浩,厉红元,等.关注乳腺癌伴随疾病的诊治[J]. *中华内分泌外科杂志*,2018,12(5):353-357. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2018.05.001.  
Kong LQ, Li H, Li HY. To strengthen the diagnosis and treatment of concomitant diseases of breast cancer[J]. *Chin J Endocr Surg*,2018,12(5):353-357. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2018.05.001.
- [3] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会北京乳腺病防治学会健康管理专业委员会.中国乳腺癌随诊随访与健康指南(2022版)[J]. *中华肿瘤杂志*,2022,44(1): 1-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20211029-00798.  
Breast Cancer Expert Committee of National Cancer Quality Control Center, Health Management Professional Committee of Beijing Breast Cancer Prevention and Control Society. Comprehensive Management Guideline for Breast Cancer Follow-Up and Healthcare (2022 Edition)[J]. *Chin J Oncol*,2022,44(1): 1-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20211029-00798.
- [4] Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice[J]. *Endocr Rev*,2008,29(6):726-776. DOI:10.1210/er.2008-0004.
- [5] Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, et al. Vitamin D and cancer [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*,2006,102(1-5):156-162. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2006.09.014.
- [6] Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research [J]. *Toxicology*,2002,181-182:71-78. DOI:10.1016/s0300-483x(02)00257-3.
- [7] Haddad JG. Vitamin D-solar rays, the milky way, or both?[J]. *N Engl J Med*,1992,326(18):1213-1215. DOI:10.1056/NEJM199204303261808.
- [8] Terushkin V, Bender A, Psaty EL, et al. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes[J]. *J Am Acad Dermatol*,2010,62(6):929.e1-929.e9. DOI:10.1016/j.jaad.2009.08.006.
- [9] Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2007,92(6):2130-2135. DOI:10.1210/jc.2006-2250.
- [10] Portale AA, Halloran BP, Jr Morris RC. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men[J]. *J Clin Invest*, 1989,83(5):1494-1499. DOI: 10.1172/JCI114043.
- [11] Iida K, Shinki T, Yamaguchi A, et al. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,1995,92(13):6112-6116. DOI:10.1073/pnas.92.13.6112.
- [12] Wang YJ, Zhu JG, DeLuca HF. The vitamin D receptor in the proximal renal tubule is a key regulator of serum 1 $\alpha$ , 25-dihy-

- droxyvitamin D<sub>3</sub>[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2015,308(3): E201-E205. DOI:10.1152/ajpendo.00422.2014.
- [13] Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1, 25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/klotho system [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2010,5(9):1717-1722. DOI:10.2215/CJN.02680310.
- [14] Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D<sub>3</sub> synthesis in human skin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,1988,67(2):373-378. DOI:10.1210/jcem-67-2-373.
- [15] Dibble JB, Sheridan P, Losowsky MS. A survey of vitamin D deficiency in gastrointestinal and liver disorders[J]. *Q J Med*,1984,53(1):119-134.
- [16] Hahn TJ. Drug-induced disorders of vitamin D and mineral metabolism[J]. *Clin Endocrinol Metab*,1980,9(1):107-129. DOI:10.1016/s0300-595x(80)80023-5.
- [17] Wakeman M. A literature review of the potential impact of medication on vitamin D status[J]. *Risk Manag Healthc Policy*,2021, 14:3357-3381. DOI:10.2147/RMHP.S316897.
- [18] Harmon QE, Umbach DM, Baird DD. Use of estrogen-containing contraception is associated with increased concentrations of 25-hydroxy vitamin D[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2016,101(9):3370-3377. DOI:10.1210/jc.2016-1658.
- [19] Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes[J]. *Am J Clin Nutr*,2006,84(1):18-28. DOI: 10.1093/ajcn/84.1.18.
- [20] Bischoff-Ferrari HA. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes[J]. *Adv Exp Med Biol*,2014,810:500-525. DOI:10.1007/978-1-4939-0437-2\_28.
- [21] Sahota O, Munday MK, San P, et al. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis[J]. *Bone*,2004,35(1):312-319. DOI: 10.1016/j.bone.2004.02.003.
- [22] Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, et al. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective[J]. *J Bone Miner Res*,2009,24(4):693-701. DOI: 10.1359/jbmr.081209.
- [23] Heaney RP. Vitamin D endocrine physiology[J]. *J Bone Miner Res*,2007,Suppl 2:V25-27. DOI:10.1359/jbmr.07s205.
- [24] Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Positive association between 25-hydroxy vitamin d levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults[J]. *Am J Med*,2004,116(9):634-639. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.029.
- [25] Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men[J]. *J Bone Miner Res*, 2010,25(3): 545 - 553. DOI: 10.1359/jbmr.090826.
- [26] Cauley JA. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures[J]. *Ann Intern Med*,2008,149(4):242-250. DOI: 10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00005.
- [27] Edwards BJ, Langman CB, Bunta AD, et al. Secondary contributors to bone loss in osteoporosis related hip fractures[J]. *Osteoporos Int*,2008,19(7):991-999. DOI:10.1007/s00198-007-0525-7.
- [28] Looker AC, Mussolino ME. Serum 25-hydroxyvitamin D and hip fracture risk in older US,white adults[J]. *J Bone Miner Res*,2008, 23(1):143-150. DOI:10.1359/jbmr.071003.
- [29] Gerdhem P, Ringsberg KAM, Obrant KJ, et al. Association between 25 - hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA study of elderly women[J]. *Osteoporos Int*,2005,16(11):1425-1431. DOI:10.1007/s00198-005-1860-1.
- [30] Salovaara K, Tuppurainen M, Kärkkäinen M, et al. Effect of vitamin D<sub>3</sub> and calcium on fracture risk in 65- to 71-year-old women: a population-based 3-year randomized, controlled trial—the OST-PRE-FPS[J]. *J Bone Miner Res*,2010,25(7):1487-1495. DOI:10.1002/jbmr.48.
- [31] Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in elderly women[J]. *N Engl J Med*,1992, 327(23):1637-1642. DOI:10.1056/NEJM199212033272305.
- [32] Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study[J]. *J Bone Miner Res*,2004,19(3):370-378. DOI: 10.1359/JBMR.0301240
- [33] Jackson RD, LaCroix AZ, Margery G, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures[J]. *N Engl J Med*, 2006,354(7):669-683. DOI:10.1056/NEJMoa055218.
- [34] Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D<sub>3</sub> and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (randomised evaluation of calcium or vitamin D, RECORD): a randomised placebo - controlled trial[J]. *Lancet*, 2005,365(9471):1621-1628. DOI:10.1016/S0140-6736(05)63013-9.
- [35] Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) for prevention of fractures in primary care[J]. *BMJ*,2005, 330(7498):1003. DOI:10.1136/bmj.330.7498.1003.
- [36] The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe[J]. *BMJ*,2010,340:b5463. DOI:10.1136/bmj.b5463.
- [37] Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta - analysis for the U. S. Preventive Services Task Force[J]. *Ann Intern Med*,2011,155(12): 827-838. DOI: 10.7326/0003-4819-155-12-201112200-00005.
- [38] Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2005(3):CD000227. DOI:10.1002/14651858.CD000



- 227.
- [39] Broe K, Chen TC, Weinberg J, et al. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study[J]. *J Am Geriatr Soc*,2007,55(2):234-239. DOI:10.1111/j.1532-5415.2007.01048.x.
- [40] Feldman D, Krishnan AV, Swami S, et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression[J]. *Nat Rev Cancer*,2014,14(5):342-357. DOI:10.1038/nrc3691.
- [41] 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(4):1109-1151. DOI:10.1210/er.2018-00126.
- [42] Vaughan-Shaw PG, O'Sullivan F, Farrington SM, et al. The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome:systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Cancer*,2017,116(8):1092-1110. DOI:10.1038/bjc.2017.44.
- [43] Estébanez N, Gómez-Acebo I, Palazuelos C, et al. Vitamin D exposure and risk of breast cancer: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*,2018,8:9039. DOI:10.1038/s41598-018-27297-1.
- [44] Visvanathan K, Mondul AM, Zeleniuch JA, et al. Circulating vitamin D and breast cancer risk: an international pooling project of 17 cohorts[J]. *Eur J Epidemiol*,2023,38(1):11-29. DOI:10.1007/s10654-022-00921-1.
- [45] Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2014(6):CD007469. DOI:10.1002/14651858.CD007469.pub2.
- [46] 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(1):33-44. DOI:10.1056/NEJMoa1809944.
- [47] 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(5):733-743. DOI:10.1093/annonc/mdz059.
- [48] Sabine K, Anna Z, Taisuke A, et al. Efficacy of vitamin D3 supplementation on cancer mortality: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Ageing Res Rev*,2023,87:101923. DOI:10.1016/j.arr.2023.101923.
- [49] Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Vitamin D-mediated immune regulation in multiple sclerosis[J]. *J Neurol Sci*,2011,311(1-2):23-31. DOI:10.1016/j.jns.2011.06.027.
- [50] Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, et al. 1,25-dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease[J]. *J Nutr*,2000,130(11):2648-2652. DOI:10.1093/jn/130.11.2648.
- [51] Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data[J]. *BMJ*,2017,356:i6583. DOI:10.1136/bmj.i6583.
- [52] Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis[J]. *Health Technol Assess*,2019,23(2):1-44. DOI:10.3310/hta23020.
- [53] Jolliffe DA, Holt H, Greenig M, et al. Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and covid-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT) [J]. *BMJ*,2022,378:e071230. DOI:10.1136/bmj-2022-071230.
- [54] Wang L, Song Y, Manson JE, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*,2012,5(6):819-829. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604.
- [55] Lee DM, Tajar A, O'Neill TW, et al. Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men[J]. *J Psychopharmacol*,2011,25(10):1320-1328. DOI:10.1177/0269881110379287.
- [56] Balion C, Griffith LE, Striffler L, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*,2012,79(13):1397-1405. DOI:10.1212/WNL.0b013e31826c197f.
- [57] 梁馨予, 李姝, 孔令泉, 等. 补充维生素D治愈维生素D缺乏致顽固性口腔溃疡二例[J]. *中华内分泌外科杂志*,2021,15(4):445-446. DOI:10.3760/cma.j.cn.115807-20201206-00372.
- Liang XY, Li S, Kong LQ, et al. Two cases of recurrent oral ulcers in patients with vitamin D deficiency cured by active vitamin D supplementation[J]. *Chin J Endocr Surg*,2021,15(4):445-446. DOI:10.3760/cma.j.cn.115807-20201206-00372.
- [58] Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies[J]. *BMJ*,2014,348:g1903. DOI:10.1136/bmj.g1903.
- [59] Zhao GX, Ford ES, Li CY, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension[J]. *J Hypertens*,2012,30(2):284-289. DOI:10.1097/HJH.0b013e32834e1f0a.
- [60] Zittermann A, Iodice S, Pilz S, et al. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Am J Clin Nutr*,2012,95(1):91-100. DOI:10.3945/ajcn.111.014779.
- [61] Ruiz-García A, Pallarés-Carratalá V, Turégano-Yedro M, et al. Vitamin D supplementation and its impact on mortality and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis of 80 randomized clinical trials[J]. *Nutrients*,2023,15(8):1810. DOI:10.3390/nu15081810.
- [62] Schöttker B, Jorde R, Peasey A, et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States[J]. *BMJ*,2014,348:g3656. DOI:10.1136/bmj.g3656.
- [63] Amer M, Qayyum R. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and all-cause and cardiovascular disease mortality[J]. *Am J Med*,2013,126(6):509-514. DOI:10.1016/j.amjmed.2012.11.021.
- [64] Li M, Chen PZ, Li JQ, et al. Review: the impacts of circulating 25-hydroxyvitamin D levels on cancer patient outcomes: a systemat-

- ic review and meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2014,99(7):2327-2336. DOI:10.1210/jc.2013-4320.
- [65] Cui A, Zhang T, Xiao P, et al. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: a pooled analysis of 7.9 million participants[J]. *Front Nutr*, 2023,10:1070808. DOI:10.3389/fnut.2023.1070808.
- [66] 廖祥鹏, 张增利, 张红红, 等. 维生素D与成年人骨骼健康应用指南(2014年标准版)[J]. *中国骨质疏松杂志*,2014,20(9):1011-1030. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2014.09.002
- Liao XP, Zhang ZL, Zhang HH, et al. Application Guideline for Vitamin D and Bone Health in Adult Chinese (2014 Standard Edition) Vitamin D Working Group of Osteoporosis Committee of China Gerontological Society[J]. *Chin J Osteoporosis*,2014,20(9):1011-1030. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2014.09.002
- [67] Sousa AFB, Luca DVH, Pessoa E C, et al. Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women[J]. *J Steroid Biochem Mol Bio*,2017,174:284-289. DOI:10.1016/j.jsbmb.2017.10.009.
- [68] Karthikayan A, Sureshkumar S, Kadambari D, et al. Low serum 25-hydroxy vitamin D levels are associated with aggressive breast cancer variants and poor prognostic factors in patients with breast carcinoma[J]. *Arch Endocrinol Metab*,2018,62(4):452-459. DOI:10.20945/2359-3997000000062.
- [69] Hsieh E, Wang Q, Zhang RZ, et al. Vertebral fractures among breast cancer survivors in China: a cross-sectional study of prevalence and health services gaps[J]. *BMC Cancer*,2018,18(1):1-9. DOI:10.1186/s12885-018-4014-5.
- [70] Atoum M, Alzoughool F. Vitamin D and breast cancer: latest evidence and future steps[J]. *Breast Cancer (Auckl)*,2017,11:1178-22341774981. DOI:10.1177/1178223417749816.
- [71] Abdelgawad IA, El-Mously RH, Saber MM, et al. Significance of serum levels of vitamin D and some related minerals in breast cancer patients[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2015,8(4):4074-4082.
- [72] 伍娟. 乳腺癌患者骨健康状况的横断面研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2022.
- Wu J. Cross-sectional study on bone health status of breast cancer patients[D]. Chongqing:Chongqing Medical University,2022.
- [73] Dimitrakopoulou VI, Tsilidis KK, Haycock PC, et al. Circulating vitamin D concentration and risk of seven cancers:mendelian randomisation study[J]. *BMJ*,2017,359:j4761. DOI:10.1136/bmj.j4761.
- [74] Hossain S, Beydoun MA, Beydoun HA, et al. Vitamin D and breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2019,30:170-184. DOI:10.1016/j.clnesp.2018.12.085.
- [75] Shaukat N, Jaleel F, Ali Moosa F, et al. Association between vitamin D deficiency and breast cancer[J]. *Pak J Med Sci*,2017,33(3):645-649. DOI:10.12669/pjms.333.11753.
- [76] Kim Y, Franke AA, Shvetsov YB, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D3 is associated with decreased risk of postmenopausal breast cancer in whites: a nested case-control study in the multiethnic cohort study[J]. *BMC Cancer*,2014,14:29. DOI:10.1186/1471-2407-14-29.
- [77] Yousef FM, Jacobs ET, Kang PT, et al. Vitamin D status and breast cancer in Saudi Arabian women: case-control study[J]. *Am J Clin Nutr*,2013,98(1):105-110. DOI:10.3945/ajcn.112.054445.
- [78] Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, et al. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies[J]. *Medicine*,2013,92(3):123-131. DOI:10.1097/MD.0b013e3182943bc2.
- [79] Marie V, Akiko C, Simon T, et al. Impact of vitamin D on pathological complete response and survival following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study[J]. *BMC Cancer*,2018,18:770. DOI:10.1186/s12885-018-4686-x.
- [80] Yao S, Kwan ML, Ergas IJ, et al. Association of serum level of vitamin D at diagnosis with breast cancer survival[J]. *JAMA Oncol*, 2017,3(3):351. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.4188.
- [81] Rose AAN, Elser C, Ennis M, et al. Blood levels of vitamin D and early stage breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2013,141(3):331-339. DOI:10.1007/s10549-013-2713-9.
- [82] Hu KJ, Callen DF, Li JY, et al. Circulating vitamin D and overall survival in breast cancer patients: a dose-response meta-analysis of cohort studies[J]. *Integr Cancer Ther*,2018,17(2):217-225. DOI:10.1177/1534735417712007.
- [83] Camacho Pauline M, Dayal Amit S, Diaz Josefina L, et al. Prevalence of secondary causes of bone loss among breast cancer patients with osteopenia and osteoporosis[J]. *J Clin Oncol*,2008,26(33):5380-5385. DOI:10.1200/JCO.2008.17.7451.
- [84] Sayed-Hassan R, Abazid N, Koulsi A, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to bone mineral density in apparently healthy Syrian adults[J]. *Arch Osteoporos*,2016,11(1):18. DOI:10.1007/s11657-015-0252-1.
- [85] Bruce MG, Chiu KY, Caroline B, et al. Secondary causes of low bone mass in patients with breast cancer: a need for greater vigilance[J]. *J Clin Oncol*,2009,27(22):3605-3610. DOI:10.1200/JCO.2008.20.2549.
- [86] 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. DOI:10.3969/j.issn.1674-2591.2018.01.001.
- Xia WB, Zhang ZL, Lin H, et al. Consensus on Clinical Application of Vitamin D and Its Analogues[J]. *Chin J Osteoporosis Bone Miner Res*,2018,11(1):1-19. DOI:10.3969/j.issn.1674-2591.2018.01.001.
- [87] 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(7):1911-1930. DOI:10.1210/jc.2011-0385.
- [88] Schoor VN, Lips P. Global overview of vitamin D status[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*,2017,46(4):845-870. DOI:10.1016/j.ecl.2017.07.002.
- [89] Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, et al. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: a central and eastern European expert consensus statement[J]. *Nu-*

- trients,2022,14(7):1483. DOI:10.3390/nu14071483.
- [90] 中华医学会老年医学分会骨代谢疾病学组. 老年人维生素D临床应用专家共识(2018)[J]. 中华老年医学杂志,2018,37(9):953-961. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2018.09.001. Bone Metabolic Diseases Group, Geriatric Society of Chinese Medical Association. The Expert Consensus on Clinical Application of Vitamin D in Elderly People[J]. Chin J Geriatr,2018,37(9):953-961. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2018.09.001.
- [91] 袁凌青, 吴文, 金小岚. 维生素D缺乏的管理[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2018,11(1):73-77. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2018.01.011. Yuan LQ, Wu W, Jin XL. Management of vitamin D deficiency [J]. Chin J Osteoporosis Bone Mineral Research,2018,11(1):73-77. DOI:10.3969/j.issn.1674-2591.2018.01.011.
- [92] Hu YC, Chen J, Wang R, et al. Vitamin D nutritional status and its related factors for Chinese children and adolescents in 2010 - 2012[J]. Nutrients,2017,9(9):1024. DOI:10.3390/nu9091024.
- [93] Ning ZW, Song SF, Miao L, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in urban health checkup population[J]. Clin Nutr, 2016,35(4):859-863. DOI:10.1016/j.clnu.2015.05.019.
- [94] Holick MF. Sunlight "D"ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness[J]. Lancet,2001,357(9249):4-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03560-1.
- [95] 中国营养学会健康管理分会. 维生素D营养状况评价及改善专家共识[J]. 中华健康管理学杂志,2023,17(4):245-252. DOI: 10.3760/cma.j.cn115624-20230105-00009. Chinese Nutrition Society Health Branch. Expert Consensus on Evaluation and Improvement of Vitamin D Nutritional Status[J]. Chin J Health Manage,2023,17(4):245-252. DOI:10.3760/cma.j.cn115624-20230105-00009.
- [96] Handforth C, D'Oronzo S, Coleman R, et al. Cancer treatment and bone health[J]. Calcif Tissue Int,2018,102(2):251-264. DOI: 10.1007/s00223-017-0369-x.
- [97] Hathcock JN, Shao A, Vieth R, et al. Risk assessment for vitamin D[J]. Am J Clin Nutr,2007,85(1): 6-18. DOI:10.1093/ajcn/85.1.6.
- [98] Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol[J]. Am J Clin Nutr,2003,77: 204-210. DOI: 10.1093/ajcn/77.1.204.
- [99] Kara C, Gunindi F, Ustoyol A, et al. Vitamin D intoxication due to an erroneously manufactured dietary supplement in seven children[J]. Pediatrics,2014,133(1):e240-e244. DOI:10.1542/peds.2013-0711.
- [100] Zittermann A. The biphasic effect of vitamin D on the musculoskeletal and cardiovascular system[J]. Int J Endocrinol,2017,2017: 1-11. DOI: 10.1155/2017/8130796.
- [101] Al Mheid I, Patel RS, Tangpricha V, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid?[J]. Eur Heart J,2013,34(48): 3691-3698. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd166.
- [102] 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(1):367-376. DOI:10.1007/s00198-015-3386-5.
- [103] Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF)[J]. Endocrine,2015, 50(1):12-26. DOI:10.1007/s12020-015-0606-x.
- [104] 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(6):573-611. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0121. Osteoporosis and Bone Mineral Salt Disease Branch, Chinese Medical Association. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Primary Osteoporosis (2022)[J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2022,15(6): 573-611. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0121.
- [105] 中国营养学会. 中国居民膳食指南-2022[M]. 北京:人民卫生出版社,2022. Chinese Society of Nutrition. Dietary Guide for China Residents-2022[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2022.
- [106] International Osteoporosis Foundation. Osteoporosis and you[EB/OL]. (2010-08-02)[2023-6-19]. [https://www.osteoporosis.foundation/download/osteofound/filemanager/publications/pdf/osteoporosis\\_and\\_you](https://www.osteoporosis.foundation/download/osteofound/filemanager/publications/pdf/osteoporosis_and_you).
- [107] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the institute of medicine: what clinicians need to know[J]. J Clin Endocrinol Metab,2011,96:53-58. DOI: 10.1210/jc.2010-2704.
- [108] 米昭曾, 罗永健. 国人钙和维生素D的适宜摄入量研究[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2015,10(4):369-375. DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2015.04.024. Mi ZZ, Luo YJ. Study on the suitable intake of calcium and vitamin D in Chinese people[J]. Chin J Injury Repair and Wound Healing (Electronic Edition), 2015,10(4):369-375. DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2015.04.024.

(收稿日期:2023-12-19)

(本文编辑:潘雪)