

维生素 D 补充剂对儿童支气管哮喘获益相关性的系统评价和 meta 分析

田超¹, 史强¹, 赵紫楠², 孟瑶¹, 王晓玲^{1*}

(1. 首都医科大学附属北京儿童医院 国家儿童医学中心 药学部, 北京 100045; 2. 北京医院 国家老年医学中心 药学部, 北京 100730)

【摘要】 目的: 评价维生素 D 补充剂与儿童哮喘的相关性。方法: 检索 Pubmed、Embase、the Cochrane library、ClinicalTrial.gov、中国知网 (CNKI)、万方数据库和中国生物医学文献数据库 (CBM), 检索时限均从建库至 2017 年 8 月。纳入评价维生素 D 补充剂与儿童哮喘的相关性研究, 应用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。结果: 7 项随机对照试验 (RCT) 符合定性研究条件, 最终纳入 5 项 RCT, 包括 271 例儿童患者进行 meta 分析。共 5 个研究对哮喘症状进行了评估, 分别显示试验组患儿的症状较轻。但由于各研究中使用的量表不同, 本研究未对该结局进行 meta 分析。2 项研究对 FEV1 占预计值百分比进行了报道, 结果显示, 试验组与对照组 FEV1 占预计值百分比无显著性差异 ($OR=-0.54$, 95%CI: $-5.28\sim4.19$, $P=0.83$)。2 项研究对哮喘急性发作次数进行了报道, 结果显示试验组哮喘急性发作次数低于对照组, 组间无显著性差异 ($RR=0.63$, 95%CI: $0.24\sim1.70$, $P=0.36$)。一项研究对呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO)、引起 FEV1 下降 20% 时的激发药物剂累计浓度 (PC_{20} -FEV1)、免疫球蛋白 E (IgE)、嗜酸性粒细胞、白介素 (IL) 和干扰素 ($INF\gamma$) 进行了比较, 结果显示试验组的 PC_{20} -FEV1 显著优于对照组 ($P=0.02$); IgE、IL-17 和 $INF\gamma$ 低于对照组, 组间无显著性差异。另一项研究对学龄儿童由于哮喘导致休学的天数进行了评价, 结果显示试验组因哮喘致休学的天数显著低于对照组 (1 d vs 5 d, $P=0.04$)。结论: 现有研究结局指标不统一、偏倚较大, 尚无法明确维生素 D 补充剂是否能使哮喘患儿获益。大规模、设计规范、结局指标判断标准统一、安全性评价全面的临床试验有待施行, 从而进一步探索维生素 D 补充剂与儿童哮喘之间的相关性。

【关键词】 支气管哮喘; 维生素 D; 儿童; 随机对照试验; meta 分析; 系统评价

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)04-0066-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.04.016

The benefit of vitamin D supplementation to asthma in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis

TIAN Chao¹, SHI Qiang¹, ZHAO Zi-nan², MENG Yao¹, WANG Xiao-ling^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Beijing Children's Hospital Affiliated to the Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Objective: This study was designed to systematically evaluate the association between vitamin D supplementation in pediatric patients with asthma. **Methods:** Electronic databases such as Pubmed, Embase, the Cochrane library, ClinicalTrial.gov and Chinese database (CNKI, Wanfang, CBM) were searched from establishment dates of databases to August 2017. The RCTs evaluating the association between vitamin D and asthma in pediatric patients were included. The studies were screened according to the inclusion and exclusion criteria, and the data were extracted with the quality of the included studies assessed, and meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 7 RCTs were included in the qualitative analysis. 5 RCTs with a total of 271 children met eligibility criteria. Five out of seven studies reporting on asthma symptoms used different instruments to measure that outcome, and thus it was not possible to conduct a meta-analysis. The experimental group was less severe than control group without statistical significant difference. Two studies reporting on FEV1 predicted value and there was no statistically significant difference between two groups ($OR=-0.54$, 95%CI: $-5.28\sim4.19$, $P=0.83$). Two studies reporting on the number of exacerbations and the experimental group were lower than control group without statistical significant difference ($RR=0.63$, 95%CI: $0.24\sim1.70$, $P=0.36$). Only one study assessing the FeNO, PC_{20} -

[收稿日期] 2017-12-15

[作者简介] 田超, 男, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)59616369; E-mail: 18811213680@163.com

[通讯作者] *王晓玲, 女, 主任药师; 研究方向: 医院药学, 临床药理; Tel: (010)59616380; E-mail: jp_k@sina.com

FEV1, IgE, IL and INF γ . PC₂₀-FEV1 in experimental group were statistically higher than control group ($P=0.02$). Compared with control group, there was a significant decrease in school days missed due to asthma (1 vs. 5 days, $P=0.04$) in another study. **Conclusion:** The available low quality evidence does not confirm the beneficial effects of vitamin D supplementation in children with asthma. Large-scale, well-designed, outcome criteria unified and safety evaluation completed randomized controlled trials are needed to better understand the association of vitamin D with pediatric asthma patients.

【Key words】 bronchial asthma; vitamin D; children; RCT; meta-analysis; systematic review

维生素D不仅是钙、磷代谢的重要生物调节因子,也是重要的免疫功能调节剂^[1]。近年来,随着免疫细胞表达维生素D受体(VDR)和 1α -羟化酶等的发现,维生素D的免疫调节作用逐渐受到重视。多项研究显示,维生素D与多种儿科临床疾病的发生、发展密切相关^[2-3]。活化的维生素D会抑制Th1细胞的分化功能,最终促进Th2型细胞因子如IL-4、IL-3的分泌和IgE的产生^[3],从而影响儿童变态反应性疾病的发生。此外,维生素D在肺的发育和成熟过程中有一定作用,维生素D水平与IgE、嗜酸性粒细胞的量呈显著负相关。目前尚无针对维生素D补充剂与儿童哮喘获益的荟萃分析,本研究通过对已有随机对照试验(RCT)进行系统评价和meta分析,旨在探索维生素D补充剂在儿童哮喘患者中的获益。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型为RCT。②研究对象:所有受试者均为18岁以下,包括新生儿的哮喘患者。③干预措施:口服或静脉使用维生素D补充剂,用法用量不限,对照组予安慰剂或空白对照。④结局指标:哮喘相关症状,包括夜间发作、哮喘急性发作、影响正常活动、使用短效 β_2 受体激动剂控制症状。需要口服或静脉激素控制的发作、住院和死亡。维生素D相关不良反应,包括恶心、呕吐、便秘等。

1.1.2 排除标准 ①原文非中文或英文的文献;②重复报道的文献;③动物实验;④综述、摘要或会议汇编;⑤信息不全者。

1.2 检索策略

计算机检索 the Cochrane library、Pubmed、Embase、ClinicalTrials.gov、中国期刊网数据库(CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM),检索时限均为建库至2017年8月。英文检索词为: vitamin D、VD、vitamin D₃、25-hydroxyvitamin D、

cholecalciferol、hydroxycholecalciferols、ergocalciferols、dihydrotachysterol、child、children、infants、adolescents、pediatrics、newborn、asthma。中文检索词为: 维生素D、VD、维生素D₃、25-羟基维生素D、羟基胆骨化醇、骨化醇、双氢速甾醇、儿童、小儿、患儿、青少年、新生儿、儿科、婴儿、哮喘。

1.3 文献筛选与资料提取

由两名评价者独立阅读文题和摘要,排除明显不符合纳入标准的研究后,进一步阅读全文,确定是否真正符合纳入标准,并提取资料及交叉核对纳入文献。如遇分歧,讨论或听取第三方意见后解决。提取资料内容包括:①试验的基本情况、两组患者的基线情况;②干预措施、结局指标、失访情况与处理;③反映研究质量的指标。如临床试验文献的资料不全,尽可能与原作者联系获取。

1.4 文献质量评价

根据Cochrane系统评价手册5.1.0版推荐的随机对照试验质量评价标准进行方法学质量评价,包括:①随机分配方法;②是否分配隐藏;③对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者是否采用盲法;④结果数据是否完整;⑤是否存在选择性报告结果;⑥是否存在其他偏倚:包括试验早停、基线不平衡等。针对每篇纳入文献,对上述6项做出“是”(低偏倚风险)、“否”(高风险)或“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。由两名评价者独立进行方法学质量评价,如有分歧听取第三方意见并达成一致。

1.5 统计分析

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3软件进行数据处理,以相对危险度(relative risk, RR)及其95%CI作为效应分析统计量。采用 χ^2 检验对各研究结果进行异质性检验,当 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$ 时,采用固定效应模型进行meta分析;反之,则采用随机效应模型进行meta分析。纳入研究结果间的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,或只行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果和纳入研究的基线特征

初检共获得 16 205 篇文献,剔除重复文献后得到 2 490 篇,通过阅读文题和摘要后剩余 1 076 篇,仔细阅读全文后得到 9 篇,纳入 7 篇研究^[4-10]进行定性评价。最终纳入 5 项 RCT^[5-9],共 271 例患儿。各项研究的基本资料特征见表 1。根据 Cochrane 系统评价手册偏倚风险评估工具^[11]进行文献质量评价,详见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

研究	国家	人数(例)	年龄段(岁)	干预措施	对照组措施	组间用药	疗程	结局指标
Schou A J:2003 ^[4]	丹麦	17	6~14	维生素 D ₃ 每日 3 600 u	安慰剂	布地奈德每日 400 μg	4 周	第 4 周评估哮喘症状评分、FEV1
Majak P:2009 ^[5]	波兰	54	6~12	维生素 D ₃ 每周 1 000 u	安慰剂	醋酸泼尼松 20 mg 3 个月,特异性免疫治疗 1 年	1 年	第 3、12 个月评估哮喘症状、FEV1、ICS 剂量(ICS 日减少使用情况);第 3 个月评估血清 25 羟基维生素 D ₃ 水平(ng·mL ⁻¹)
Majak P:2011 ^[6]	波兰	48	5~18	维生素 D ₃ 每日 500 u	安慰剂	布地奈德每日 800 mg	6 个月	每个月查 FEV1、血清 25 羟基维生素 D ₃ 水平;哮喘急性发作
Lewis E:2012 ^[7]	美国	30	6~16	维生素 D ₃ 每日 1 000 u	安慰剂	-	1 年	第 6、12 个月评估哮喘控制评分(ACT)、FEV1、血清 25 羟基维生素 D ₃ 水平
Yadav M:2014 ^[8]	印度	100	3~14	维生素 D ₃ 每月 60 000 u	安慰剂	-	6 个月	每个月评估哮喘严重程度、控制水平、PEFR、激素剂量、急性发作数
Bar Yoseph R:2015 ^[9]	以色列	39	6~18	维生素 D ₃ 每周 14 000 u	安慰剂	-	6 周	6 周后评估 MCT、血清 25 羟基维生素 D ₃ 水平
Kerley C P:2016 ^[10]	爱尔兰	44	6~16	维生素 D ₃ 每日 2 000 u	安慰剂	-	15 周	第 15 周评估 FEV1、血清 25 羟基维生素 D 水平、感染率、休学天数、C-ACT 评分

表 2 纳入文献的质量评价

研究	选择性偏倚	分配隐藏	实施偏倚	测量偏倚	失访偏倚	发表偏倚	其他偏倚
Majak P 2009 ^[5]	低风险	不确定	低风险	不确定	低风险	低风险	低风险
Majak P 2011 ^[6]	低风险	不确定	低风险	不确定	不确定	低风险	低风险
Lewis E 2012 ^[7]	不确定	不确定	不确定	不确定	高风险	低风险	低风险
Yadav M 2014 ^[8]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Bar Yoseph R 2015 ^[9]	不确定	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定

2.2 meta 分析结果

2.2.1 哮喘症状 定性研究纳入的 7 项研究中,5 项使用不同的量表对患儿的哮喘症状进行了评估。其中 2 项使用的为哮喘控制评分(asthma control test scores, ACT)^[7,10],1 项使用的为哮喘治疗评估问卷(ATAQ)^[6],以上 3 项研究对哮喘症状的评估均有验证性的检验报告。另 2 项研究^[4-5]分别使用的是主观性较强的日记卡和症状评分记录表。5 项研究中试验组评分均优于对照组,组间无统计学差

异。考虑 5 项研究使用的评分量表不同, 故未对该结局进行 meta 分析。

2.2.2 FEV1 占预计值百分比 3 项 RCT^[5-6,10] 对 FEV1 占预计值百分比进行了评价, 其中 1 项研究中的数据为偏态分布, 其结果显示试验组结局优于对照组, 组间无显著性差异^[10]。另 2 项研究纳入 meta 分析, 结果显示, 试验组与对照组 FEV1 占预计值百分比无显著性差异 ($OR=-0.54$, $95\%CI: -5.28\sim4.19$, $P=0.83$) (图 1)。

2.2.3 哮喘急性发作 2 项 RCT^[5,8] 对哮喘急性发作次数进行了报道, 应用随机效应模型对其进行 meta 分析, 结果显示, 试验组哮喘急性发作次数低于对照组, 组间无显著性差异 ($RR=0.63$, $95\%CI: 0.24\sim1.70$, $P=0.36$) (详见图 2)。

2.2.4 其他结局 Bar 等^[9] 的研究对呼出气一氧化氮 (FeNO) 和引起 FEV1 下降 20% 时的激发药物剂累计浓度 (PC_{20} -FEV1) 进行了分析, 结果显示试验组的 PC_{20} -FEV1 显著优于对照组 ($P=0.02$); 此外, 该研究还对免疫球蛋白 E (IgE)、嗜酸性粒细胞、白介素 (IL) 和干扰素 ($INF\gamma$) 进行了报道, 其中对照组的 IgE、IL-17 和 $INF\gamma$ 高于试验组, 组间无显著性差异。

Kerley 等^[10] 的研究对学龄儿童由于哮喘导致休学的天数进行了记录和比较。在 15 周的研究过程中, 试验组因哮喘至休学的天数显著低于对照组 (1 d vs 5 d, $P=0.04$)。

纳入研究均未对维生素 D 补充剂相关的不良反应和死亡率进行报道。

3 讨论

已有研究显示, 维生素 D 在免疫系统中发挥了重要的作用。1, 25-(OH)₂D₃ 可以有效的对哮喘患者的免疫应答和慢性气道炎症进行调控^[12]。维生素 D 能否用来治疗哮喘, 补充维生素 D 是否会导致维生素 D 中毒等不良事件仍缺少临床证据^[13], 本研究对现有儿童哮喘患者使用维生素 D 补充剂与安慰剂比较的 RCT 进行系统评价和 meta 分析, 旨在为临床提供循证医学依据。

现有研究分别对维生素 D 补充剂用于哮喘患儿后的哮喘症状和实验室指标进行了有效性评价。其中 3 项研究应用具有验证性的 ACT 和 AQAT 量表对纳入患儿进行症状评估, 另 2 项研究使用的是主观性较强的日记卡和症状评分。以上研究的结果均显示应用维生素 D 补充剂能对降低哮喘患儿的临床症状获益。但考虑以上研究使用的评价标准不同, 本研究无法对该结局合并进行 meta 分析。

研究指出, 降低哮喘急性发作的次数, 对患儿和家长生活质量有着重要的意义^[14]。本研究中 2 项 RCT 单独对试验期间患儿哮喘急性发作的次数进行了记录和评价, meta 分析结果显示, 维生素 D 补充剂对降低患儿哮喘急性发作存在一定优势, 但无统计学意义。

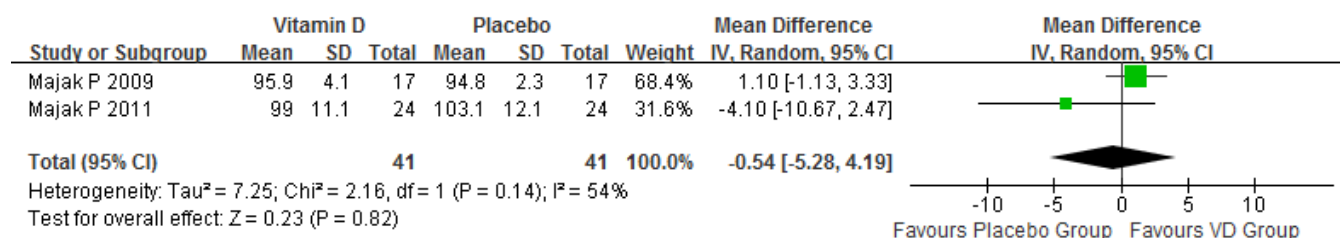


图 1 儿科患者维生素 D 补充剂对 FEV1 占预计值百分比影响的 meta 分析

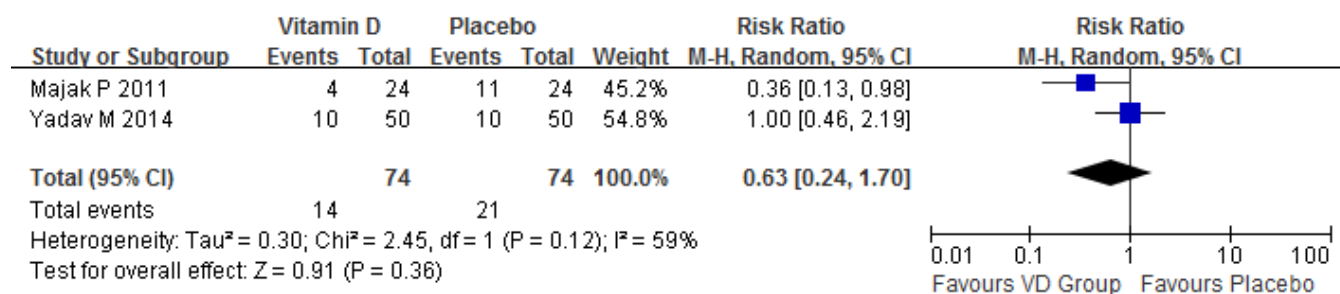


图 2 儿科患者维生素 D 补充剂对哮喘急性发作影响的 meta 分析

实验室指标使用最多的为 FEV1 占预计值百分数, 3 篇研究对该结局进行了报道。除 1 篇为偏态分布外, 另外 2 项 RCT 的 meta 分析结果未显示出维生素 D 补充剂在改善 FEV1 占预计值百分比上的存在任何优势。

2015 年的 1 项 RCT 对较新型的哮喘评价指标 FeNO 和 PC₂₀-FEV1 以及免疫学指标进行了评价, 其结果提示使用维生素 D 补充剂对儿童哮喘患者存在一定程度的获益。但考虑研究纳入的患儿数量较少, 大规模的后续试验有待进一步验证该结论。

目前, 对哮喘患儿生活方式评价的研究较少, 仅 2016 年 1 项 RCT 对学龄期患儿因哮喘至休学天数的结局指标进行了研究。结果提示, 应用维生素 D 补充剂的试验组休学天数显著低于对照组。同样, 由于纳入患儿数量较少、试验随访时间短, 该研究结果需进一步验证。

维生素 D 补充剂在儿童哮喘患者中应用安全性评价数据的缺乏, 是目前无法明确本品临床获益的重要问题之一。恶心、呕吐、便秘等较轻的不良反应会影响维生素 D 在儿童中使用的依从性, 而维生素 D 中毒等较为严重的不良反应则会大大降低其在儿童哮喘患者中的获益。安全性是儿童用药的基础, 将维生素 D 致不良反应种类、剂量与不良反应关系等列为临床试验的主要结局指标, 能够帮助明确其在儿童中使用的安全性, 直接影响临床抉择。

综上所述, 由于目前对维生素 D 与哮喘获益的机制尚不明确, 故作者未在文中对治疗进行较多的讨论。具体机制可能还需进一步的实验研究进行探索。据目前现有研究, 尚不能判定是否可将维生素 D 补充剂设定为儿童哮喘的常规治疗手段。未来大规模、低偏倚、结局指标科学统一、安全性结局完善的临床研究有待进一步完成。

【参考文献】

- [1] Baeke F, Takiishi T, Korf H, et al. Vitamin D: modulator of the immune system [J]. *Curr Opin in Pharmacol*, 2010, 10(4):482-496.
- [2] Camargo C A Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxy-vitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma [J]. *Pediatrics*, 2011, 127(1):e180-187.
- [3] Rack O, Blomquist H K, Hernell O, et al. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy[J]. *Acta Derm Venereol*, 2009, 89(1):28-32.
- [4] Schou A J, Heuck C, Wolthers O D. Does vitamin D administered to children with asthma treated with inhaled glucocorticoids affect short-term growth or bone turnover[J] *Pediatr Pulmonol*, 2003, 36(5):399-404.
- [5] Majak P, Rychlik B, Stelmach I. The effect of oral steroids with and without vitamin D₃ on early efficacy of immunotherapy in asthmatic children [J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(12):1830-1841.
- [6] Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, et al. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(5):1294-1296.
- [7] Lewis E, Fernandez C, Nella A, et al. Relationship of 25-hydroxyvitamin D and asthma control in children [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 108(4):281-282.
- [8] Yadav M, Mittal K. Effect of vitamin D supplementation on moderate to severe bronchial asthma [J]. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(7):650-654.
- [9] Bar Yoseph R, Livnat G, Schnapp Z, et al. The effect of vitamin D on airway reactivity and inflammation in asthmatic children: a double-blind placebo-controlled trial [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2015, 50(8):747-753.
- [10] Kerley C P, Hutchinson K, Cormican L, et al. Vitamin D₃ for uncontrolled childhood asthma: a pilot study [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27(4):404-412.
- [11] J P T Higgins, S Green. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [M]. New York: Wiley Online Library, 2018.
- [12] 衣明纪. 维生素 D 缺乏的临床药理学和相关儿童期疾病防治研究进展 [J]. *中国药学杂志*, 2012, 47(10):753-756.
- [13] 李晓娅, 王小妮, 陆小霞. 维生素 D 与儿童哮喘相关性的 meta 分析 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2016, 24(12):1290-1295.
- [14] 谭磊. 儿童青少年哮喘患者生活质量影响因素及相关性分析 [J]. *广东医学*, 2016, 37(13):2005-2008.