

· 临床论著 ·

维生素D₂预防儿童社区获得性肺炎的效果石小霞¹ 柳德学¹ 贾玉珍² 徐娜² 李瑞阁³ 陈玉才² 张丽平² 王馥香⁴ 王立新⁵

【摘要】目的 探讨维生素D₂注射剂对儿童社区获得性肺炎的预防效果。**方法** 用随机单盲试验法将2~4岁儿童随机分为观察组(534例)和对照组(526例)。两组儿童均给予常规健康指导,观察组儿童在常规健康指导基础上给予维生素D₂注射剂5 000 IU/kg,肌肉注射、1次/月,疗程为3个月。分别于疗程开始、疗程结束及1年后各检测1次血清中25(OH)D水平,记录发生社区获得性肺炎住院的频次,1年后评估疗效。血清25(OH)D水平、社区获得性肺炎年住院率以及不良反应发生率为评估指标。**结果** 入组儿童治疗前血清平均25(OH)D水平为42.5 nmol/L,维生素D缺乏和不足率为62.4%(661/1 060);疗程结束后对照组与观察组儿童血清平均25(OH)D水平分别为45.7 nmol/L和79.7 nmol/L,差异具有统计学意义($t = 28.69$, $P < 0.001$),维生素D缺乏和不足率分别为60.1%和9.7%,差异具有统计学意义($\chi^2 = 282.93$, $P < 0.001$)。疗程结束1年后对照组与观察组儿童血清平均25(OH)D水平分别为44.6 nmol/L和75.4 nmol/L($t = 28.79$, $P < 0.001$);维生素D缺乏和不足率分别为60.7%和19.4%($\chi^2 = 187.87$, $P < 0.001$);社区获得性肺炎住院率分别为23.6%(126/534例)和6.8%(36/526例)($\chi^2 = 61.7$, $P < 0.001$),差异均具有统计学意义。对照组儿童无明显不良反应,而观察组患儿出现口渴、无力各1例,不良反应发生率为0.38%,两组差异无统计学意义($\chi^2 = 2.07$, $P = 0.19$)。**结论** 2~4岁社区儿童存在维生素D缺乏和不足的高发生率。常规给予1次/月维生素D₂注射剂5 000 IU/kg,安全有效,且能够改善维生素D缺乏和不足,预防和减少儿童社区获得性肺炎的发生。

【关键词】 儿童社区获得性肺炎; 维生素D; 25(OH)D; 预防

Prevention effect for Vitamin D₂ on childhood community acquired pneumonia Shi Xiaoxia¹, Liu Dexue¹, Jia Yuzhen², Xu Na², Li Ruige³, Chen Yucan², Zhang Liping², Wang Fuxiang⁴, Wang Lixin⁵. ¹Endocrinology, ²Paediatrics, ⁴Laboratories, ⁵Department of Children's Health, The First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473058, China; ²Department of Endocrinology of Central Hospital of Nanyang, Nanyang 473000, China; ³Department of Medical Statistics of Technological Institute of Nanyang, Nanyang 473098, China
Corresponding author: Liu Dexue, Email: ldx19650615@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the prevention effect of Vitamin D₂ on childhood community acquired pneumonia. **Methods** Total of 320 cases of normal children aged from 2 to 4 years old were divided into the control group (526 cases) and observation group (534 cases), randomly. Both with general health guidance in two groups, children in observation group were given vitamin D₂ injection with a dose of 5 000 IU/kg according to body weight per month, within a treatment period of 3 months. Childhood's serum 25(OH)D levels were detected one time separately at the beginning of treatment, 3 months after treatment and 1 year follow-up, respectively. The frequency of hospitalization was recorded due to childhood community acquired pneumonia with a clinical endpoint of 1 year after treatment follow-up. Childhood's serum 25(OH)D level, annual occurrence frequency and rates, side-effect occurrence rate were set as evaluation index. **Results** Among all the children, the average serum 25(OH)D level was 42.5 nmol/L, the deficiency and insufficiency of Vitamin D was 62.4% (661/1 060). Comparison between the two groups, the serum 25(OH)D levels after treatment were 45.7 nmol/L and 79.7 nmol/L, with significant difference ($t = 28.69$, $P < 0.001$), were 44.6 nmol/L and 75.4 nmol/L after 1 year follow-up, with significant difference ($t = 28.79$, $P < 0.001$). Vitamin D deficiency and insufficiency were 60.1% and 9.7% after treatment ($\chi^2 = 282.93$, $P < 0.001$), and were 60.7% versus 19.4 after 1 year follow-up ($\chi^2 = 187.87$, $P < 0.001$), both with significant differences. Hospitalization rates for community-acquired pneumonia were 23.6% (126/534) and 6.8% (36/526) of children in the two groups, with significant difference ($\chi^2 = 61.7$, $P < 0.001$). No significant adverse reaction of children in the control group, there were 2 children had thirst, atony in the observation group with a incidence rate of 0.38%

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.05.019

作者单位: 473058 南阳市, 南阳医学高等专科学校第一附属医院内分泌科¹、儿科², 实验室⁴, 儿童保健科⁵; 473000 南阳市, 河南省南阳市中心医院内分泌科²; 473098 南阳市, 南阳理工学院医学统计³

通信作者: 柳德学, Email: ldx19650615@sina.com

($\chi^2 = 2.07$, $P = 0.19$)。 **Conclusions** The community children aged from 2 to 4 obtain high occurrence rate for Vitamin D deficiency and insufficiency. This deficiency and insufficiency could be improved by giving 5 000 IU/kg of Vitamin D₂ per month. With safety and effective, the occurrence of childhood community acquired pneumonia could be prevented and shrinked by giving Vitamin D₂ supply.

【Key words】 Child community acquired pneumonia; Vitamin D; Prevention; 25 (OH) D

儿童社区获得性肺炎 (child community acquired pneumonia, CCAP) 是影响儿童健康的多发病, 多为病毒、衣原体、支原体、革兰阴性菌、革兰阳性菌及混合感染^[1]。诊断方面, 有病原学检查、降钙素原检测、多种评分办法等研究成果^[2-4]。国内外均发布有相关指南, 为诊断、预防、全面评估病情, 确定处理方针, 改善预后, 建立了指导性文件, 但部分患儿存在多重耐药菌感染, 治疗较为困难^[5-6]。

维生素D (Vitamin D, VD) 临床应用已有多年的历史。中、外儿童普遍存在VD缺乏和不足^[7-12]。VD水平对儿童呼吸道感染性疾病的发生发展有影响。研究发现, VD缺乏的儿童易发生呼吸道感染, 儿童补充VD能预防、改善呼吸道感染, 对增强体质有益^[13-14]。美国儿科学会2008年指南推荐所有婴儿、儿童和青少年自出生后不久起, 至少补充VD 400 IU/d^[10]。

上述诸多研究显示正常儿童普遍存在VD缺乏情况, 补充VD有诸多益处。2009年中国食品及药品监督管理局批准维生素D₂ (Vitamin D₂, VD₂) 注射剂应用于临床, 已安全应用于治疗儿童佝偻病等疾病多年^[15-16]。正常儿童可否补充VD₂以及补充VD₂是否能预防或减少CCAP发生, 目前尚少见报道。

为研究VD₂对CCAP的预防效果, 本文选择健康2~4岁城市社区儿童, 给予维生素D₂注射剂, 进行随机单盲试验, 现报道如下。

资料和方法

一、研究对象

全部观察对象, 共1 060例, 均为2012年2月至2014年7月南阳市城区2~4岁儿童志愿者, 体重10.2~18.8 kg; 其中男童550例, 女童510例。

二、研究方法

1. 伦理学处理: 试验方案经研究中心医学伦理学委员会批准 (批准号: 宛医专附院2012.21)。全部入组儿童均取得监护人告知同意。

2. 研究标准: 纳入标准: 健康儿童, 1个月内无感染, 无心、肝、肾等其他疾病。诊断标准: CCAP诊断采用中华医学会儿科学分会2006年诊断标准, 住院标准为符合重症社区获得性肺炎^[6]。VD缺乏标准, 参照美国儿科学会标准, 血清25 (OH) D ≤

50 nmol/L^[10]。

3. 分组方法: 采用分层随机抽样法, 将符合条件儿童按照年龄及性别分为2、3、4岁3个年龄段及男、女2层, 每个段层按照随机数字表法随机分配到观察组及对照组。分组情况见表1。对照组534例, 平均年龄为 (3.1 ± 1.0) 岁, 平均体重为 (14.6 ± 2.5) kg。观察组526例, 平均年龄为 (3.0 ± 1.1) 岁, 平均体重为 (14.3 ± 2.4) kg。两组性别、年龄、体重差异无统计学意义, 具有可比性。

4. 观察方法: 用单盲试验法。方案实施者、资料收集者及结果评定者为不同团队操作者, 且互相不告知相关组别情况。对全部入组儿童及家长进行呼吸道感染预防及维生素D营养相关知识教育。入组时测体重 (kg), 根据体重观察组给予VD₂注射液 (江西赣南海欣药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字H20054433), 每次5 000 IU/kg, 肌肉注射、1次/月, 疗程为3个月。分别于疗程开始前1天、疗程结束后1天及1年后各检测1次清晨空腹静脉血血清25 (OH) D (酶联免疫法, 广州固康生物科技有限公司), 并进行心电图、血常规、肝肾功能等常规体检。专设记录员随时记录数据、发生社区获得性肺炎的住院次数及不良反应发生情况, 专设评估员进行效果评估, 统计员进行数据统计。

5. 疗效评估: 评估指标: 血清25 (OH) D水平; 年社区获得性肺炎住院总频次除以样本量, 计住院率; 不良反应情况及发生率。

三、统计学处理

用SPSS 17.0软件进行统计学处理, 血清25 (OH) D水平以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析 t 检验; 社区获得性肺炎发生率、VD缺乏率、不良反应发生率以百分率表示, 采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗前后血清25 (OH) D水平变化

全部儿童入组前血清25 (OH) D水平为 (42.5 ± 24.3) nmol/L, 维生素D缺乏和不足率为62.4% (661/1 060)。两组治疗前后血清25 (OH) D水平见表3。观察组患者治疗3个月后及1年后25 (OH) D水平显著高

于治疗前 ($t = 30.41$ 、 $P < 0.001$) 及对照组治疗后各时期 ($t = 28.69$ 、 $P < 0.001$)，差异具有显著意义。1年后较治疗后3个月水平降低，但仍维持在VD充足水平。

二、治疗前后VD缺乏情况

全部儿童入组前血VD缺乏率为62.4%。两组治疗前后VD缺乏率比较见表4。观察组治疗后VD缺乏率较治疗前及对照组治疗后下降 ($\chi^2 = 347.69$ 、 $P < 0.001$)，1年后较治疗后3个月上升 ($\chi^2 = 319.89$ 、 $P = 0.001$)，但仍低于治疗前，差异具有统计学意义。

三、社区获得性肺炎发生情况

疗程1年后对照组CCAP发生126人次，发生率为23.6% (126/534)；观察组儿童发生36人次，发生率为6.8% (36/526)，差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 61.7$ 、 $P < 0.001$)。

四、两组患者的不良反应

对照组患者无明显不良反应发生；观察组患者出现2例不良反应，口渴、无力各1例，发生率为

0.384%，与对照组相比差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.07$ 、 $P = 0.19$)。患者每日饮水 > 1500 ml后不良反应症状2~3 d消失。无因严重不良反应而终止观察者。

讨 论

本研究结果显示，城市社区2~4岁儿童普遍存在VD缺乏，血清25 (OH) D平均水平为42.5 nmol/L，VD缺乏率为62.4%，该两项指标与大部分文献报道一致^[7-9]；原因可能为城市社区该年龄段儿童日照不足或从哺乳期过渡后的饮食结构不合理所致，尚待进一步研究。研究结果显示，给予VD₂注射剂补充3个月，血清25 (OH) D水平上升至79.7 nmol/L，VD缺乏率下降至9.7%。3个月疗程结束后虽未继续补充VD，但1年后血清25 (OH) D水平仍然维持在75.4 nmol/L，虽然较疗程结束时有所下降，但保持在VD充足水平 (> 75 nmol/L)^[10]。1年后观察组患儿VD缺乏率有所增加，但也维持在较低水平 (19.4%)。本研究结果提

表1 两组患儿的年龄分布 [例 (%)]

组别	例数	2岁		3岁		4岁	
		男	女	男	女	男	女
对照组	534	92 (51.1)	88 (48.9)	90 (51.4)	85 (48.6)	90 (51.4)	85 (48.6)
观察组	526	90 (51.1)	86 (48.9)	92 (52.2)	84 (47.8)	90 (51.7)	84 (48.3)
χ^2 值		0.000		0.025		0.002	
P值		0.960		0.940		0.950	

表2 两组患儿的一般临床资料

组别	例数	平均体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	计划免疫率 [例 (%)]	郊区/市区户籍例数
对照组	534	14.6 \pm 2.5	520/534	266/268
观察组	526	14.3 \pm 2.4	515/526	260/266
统计量		$t = 1.02$	$\chi^2 = 0.32$	$\chi^2 = 0.02$
P值		0.15	0.98	0.99

表3 两组儿童治疗前后血清 25 (OH) D 水平变化 (nmol/L)

组别	例数	治疗前	治疗后3个月	治疗后1年
对照组	534	41.9 \pm 24.3	45.7 \pm 24.8	44.6 \pm 22.3
观察组	526	42.6 \pm 22.5	79.7 \pm 11.5	75.4 \pm 10.6
t值		0.46	30.41	27.11
P值		0.21	< 0.001	< 0.001

表4 两组儿童治疗前后维生素 D 缺乏率变化 [例 (%)]

组别	例数	治疗前	治疗后3个月	治疗后1年
对照组	534	331 (62.0)	321 (60.1)	324 (60.7)
观察组	526	330 (62.7)	51 (9.7)	102 (19.4)
χ^2 值		0.06	347.69	19.89
P值		0.80	< 0.001	0.001

示,儿童补充无活性的普通VD₂注射剂,可维持较长时间的适当的VD营养水平,此种现象在其他VD补充方法研究中尚未见报道^[17]。

此前国内的研究显示,CAP儿童存在着较低的VD水平,且与病情严重程度呈负相关,而补充活性VD₃可提高CCAP的临床疗效^[13,17-19],但对其长期VD营养状况并未涉及;国外有研究重点在治疗和预防呼吸道感染,而涉及CCAP较少,所用VD制剂也大多用其他活性VD,尚未见VD₂注射剂研究^[5,11-14]。国内外针对VD₂注射剂用于预防CCAP尚未见报道。本研究显示正常儿童补充VD₂,可以使CAP发生率降低,住院频次显著减少,提示补充VD可有效预防CCAP发生,且具有较持久的疗效。

低水平VD与儿童肺功能受损、炎症反应和感染性疾病相关,肺部感染性疾病与VD水平有关,但具体机制尚不明确^[20]。肺部存在大量VD受体,CAP患者的肺部VD受体敏感性降低^[21]。补充VD可通过改善肺部VD受体敏感性,进而调控包括机体防御、炎症、免疫以及损伤修复等在内的多种生理和病理生理过程,改善儿童对呼吸道感染预防能力,从而产生预防的CCAP发生,但其具体机制尚待进一步研究。

血清25(OH)D的正常临界值仍有争议,美国标准为血清25(OH)D≤50 nmol/L为缺乏,中毒水平为>375 nmol/L^[10]。国内文献显示,VD中毒发生率较低多无严重情况发生^[22]。本研究结果显示部分儿童血清25(OH)D水平达到168 nmol/L,未出现异常不适情况,提示儿童VD水平具有较高的安全阈值。

给予VD₂每次5 000 IU/kg,肌肉注射、1次/月可安全有效地提高儿童VD水平,预防和减少CCAP发生。本研究结果显示,儿童补充VD₂疗程为3个月,其血清VD水平提高,VD缺乏率下降;停药1年后,血清VD水平下降,VD缺乏率上升,但仍优于治疗前;提示VD₂肌肉注射3个月疗程,儿童血清VD水平可能达到一定稳态水平,持续1年,效应有一定衰减。是否需长期应用以及合理的间隔周期尚需进一步研究。

本研究使用普通VD₂注射剂,给予正常儿童VD补充以预防CCAP发生,显示具有较好及长期的疗效,方法创新,国内外尚未见报道。不足之处是未对儿童基线VD营养状况进行分析,且对农村、市郊及城区儿童VD营养状况进行评价。基线VD营养充足儿童是否需要补充VD,补充VD是否能够预防CCAP等方面尚待进一步观察研究。

参 考 文 献

- [1] 杨素红,冯俊杰,毛顺峰. 嘉兴地区儿童社区获得性肺炎病原学分析[J]. 中国小儿急救医学,2011,18(6):508-510.
- [2] 李波,彭茜,郑植,等. 血清降钙素原在区分儿童社区获得性肺炎病原菌类型中的应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志,2014,8(4):485-487.
- [3] 郭琦,李海燕. 重症社区获得性肺炎9项次要诊断标准权重分析[J]. 国际呼吸杂志,2011,31(14):1078-1080.
- [4] 黄建. 呼吸道症状评分在社区获得性肺炎治疗中的意义[J]. 中国基层医药,2013,20(17):2670-2672.
- [5] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia[J]. N Engl J Med,2007,4(3):243-250.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. 中华儿科杂志,2007,45(3):223-230.
- [7] 李薇,曹丽,张亚果,等. 成都市3-6岁儿童25-羟维生素D营养状况的调查[J]. 中国儿童保健杂志,2014,22(5):479-481.
- [8] 沈国平,毕丹. 湖州市3724例0-6岁门诊体检儿童维生素D营养状况[J]. 中华临床营养杂志,2014,22(6):354-359.
- [9] 赵静,张倩,张环美,等. 北京市怀柔区儿童维生素D营养状况及其与体成分的关系[J]. 中华流行病学杂志,2010,31(1):34-38.
- [10] Wagmer CL, Greer FR. The section on breastfeeding committee on nutrition prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents[J]. Pediatrics,2008,122(5):1142-1152.
- [11] Cheng S, Tylavsky F, Kroger H, et al. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls[J]. Am J Clin Nutr,2003,78(3):485-492.
- [12] Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O, et al. Association of Subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers[J]. Eur J Clin Nutr,2009,63(4):473-477.
- [13] 高改兰,潘建平,李维娜,等. 维生素D缺乏与婴幼儿重症肺炎的临床研究[J]. 中国小儿急救医学,2015,22(4):293-296.
- [14] Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K. Cord-blood 25-hydroxy vitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma[J]. Pediatrics,2011,127(1):180-187.
- [15] 国家基本药物处方集编委会. 国家基本药物处方集(基层部分)[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:417-419.
- [16] 陈霞. 肌肉注射维生素D2预防婴幼儿佝偻病疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2013,6(26):36-37.
- [17] 康春华,叶毅桦,谢志超,等. 维生素D佐治儿童社区获得性肺炎的临床研究[J]. 海南医学,2013,24(2):194-196.
- [18] 任静,孙斌,缪珀,等. 血清维生素D水平与婴幼儿社区获得性肺炎严重程度及危险因素的相关性研究[J]. 中国当代儿科杂志,2013,15(7):519-521.
- [19] 樊慧苏,吴杰,曲春生,等. 25-羟维生素D3水平与婴幼儿社区获得性肺炎的关系[J]. 中国基层医药,2016,23(4):512-515.
- [20] 夏俊波. 维生素D在肺部疾病中的作用[J]. 国际呼吸杂志,2012,32(7):557-560.
- [21] Li W, Guo LY, Li HR, et al. Polymorphism rs2239185 in vitamin D receptor gene is associated with severe community-acquired pneumonia of children in Chinese Han population: a case-control study[J]. Eur J Pediatr,2015,174:621-629.
- [22] 胡燕琪. 我国文献报道维生素D中毒病例诊断依据分析[J]. 中国儿童保健杂志,2011,19(4):373-376.

(收稿日期:2016-10-18)

(本文编辑:孙荣华)