

急性下呼吸道感染儿童的维生素 D 摄入

Karen S Leis¹, J Dayre McNally², Matthew R Montgomery³,
Koravangattu Sankaran¹, Chandima Karunanayake⁴, Alan M Rosenberg¹.

- (1. Department of Pediatrics, University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan;
2. Department of Pediatrics, University of Ottawa, Ottawa, Ontario;
3. Department of Pediatrics, University of Alberta, Edmonton, Alberta;
4. Canadian Centre for Health and Safety in Agriculture, University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan)

〔摘 要〕 目的 明确维生素 D (Vit D) 摄入是否与儿童急性下呼吸道感染 (ALRI) 相关。方法 比较因毛细支气管炎或肺炎入院的 5 岁以下儿童和非配对、无呼吸道感染的同龄对照组儿童之间 Vit D 摄入的差别。197 例儿童的看护人完成了问卷调查, 内容包括人口统计变量、ALRI 危险因素和饮食。评估 ALRI 与 Vit D 摄入及其他危险因素的相关性。结果 ALRI 组儿童的平均 Vit D 摄入为每日 48 IU/kg, 对照组为每日 60 IU/kg。当控制年龄、民族、社会经济地位、北部地区居住、母乳喂养、免疫接种和接触吸烟等因素时, Vit D 每日摄入 <80 IU/kg 的儿童患 ALRI 的可能性比每日摄入 ≥80 IU/kg 的儿童高 4 倍 ($OR = 4.9$; 95% CI : 1.5 ~ 16.4)。结论 为了避免罹患 ALRI 等疾病, 5 岁以下儿童可能需要摄入比现在推荐量更高的 Vit D 剂量。因毛细支气管炎和肺炎是年幼儿童住院的最常见原因, 增加 Vit D 的补充可能有重要的公共卫生保健意义。 [中国当代儿科杂志, 2012, 14 (1): 1-6]

〔关 键 词〕 支气管炎; 肺炎; 维生素 D; 儿童

〔中图分类号〕 R725.6 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1008-8830(2012)01-0001-06

Vitamin D intake in young children with acute lower respiratory infection

Karen S Leis, J Dayre McNally, Matthew R Montgomery, Koravangattu Sankaran, Chandima Karunanayake, Alan M Rosenberg. Department of Pediatrics, University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan, Canada (Email: karen.leis@usask.ca)

Abstract: Objective To determine if vitamin D intake is associated with acute lower respiratory infections (ALRI) in children. **Methods** The vitamin D intakes of children younger than 5 years of age admitted to hospital with either bronchiolitis or pneumonia were compared to an unmatched control group of the same age without respiratory infection. Caregivers of 197 children completed a questionnaire collecting information on demographic variables, ALRI risk factors and diet. Associations of ALRI with vitamin D intake and other ALRI risk factors were determined. **Results** The mean vitamin D intake of children with ALRI was 48 IU/kg/d compared to 60 IU/kg/d in the control group. When controlling for age, ethnicity, socio-economic status, northern residence, breastfeeding, immunizations and smoking contact, children with a vitamin D intake of less than 80 IU/kg/d were greater than 4 times more likely to have ALRI compared to children with a vitamin D intake exceeding 80 IU/kg/d ($OR = 4.9$; 95% CI : 1.5 ~ 16.4). **Conclusions** A higher vitamin D intake than currently recommended might be needed to offer protection against diseases such as ALRI. Increased vitamin D supplementation could have important public health consequences, as bronchiolitis and pneumonia are the most common reasons for hospitalization in young children. (Full English version will be available online at www.amepc.org/tp.)

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14 (1): 1-6]

Key words: Bronchiolitis; Pneumonia; Vitamin D; Child

急性下呼吸道感染 (ALRI) 如毛细支气管炎和肺炎是全世界 5 岁以下儿童的主要死因, 也是本年龄段儿童住院的最常见病因^[1-2]。ALRI 发病的危险因素包括低出生体重、非纯母乳喂养、免疫接种不全、室内空气污染、拥挤、父母吸烟和慢性疾病^[3]。也有人推测冬季紫外线 B (UVB) 暴露不足与 Vit D

[收稿日期] 2011-08-25; [修回日期] 2011-10-30

[作者简介] Dr. Karen S Leis. Her training includes a B. Sc. (Bachelor of Science) and M. D. (Medical Doctor) as well as FRCPC (Fellow of the Royal College of Physicians of Canada) in Pediatrics. Her professional title is General Pediatrician in the Department of Pediatrics at the University of Saskatchewan.

产生不足有关,这可能是冬季 ALRI 流行增加的部分原因^[4]。Vit D 不足曾被认为与许多免疫性疾病如多发性硬化、1 型糖尿病和癌症^[5-6],以及呼吸道疾病如哮喘等有关^[7-9]。在发展中国家,儿童 ALRI 发病与佝偻病和亚临床 Vit D 缺乏有关^[10-14];在加拿大和中东,Vit D 缺乏曾被认为与 ALRI 严重程度有关^[15-16]。这种差别可能是由于研究人群和设计不同所致。另外,血清 25-(OH)-Vit D 可能会受急性疾病和医疗干预的影响,因此在疾病时评价 Vit D 状态不太可靠^[17-18]。Vit D 可通过 UVB 辐射在皮肤内产生,也可经肠道吸收转化从饮食中获得。由于疾病时 25-(OH)-Vit D 水平不太可靠,本研究的目的是明确冬季 UVB 暴露较少时 Vit D 摄入是否与 ALRI 有关,将因肺炎或毛细支气管炎住院儿童的 Vit D 摄入情况与相同年龄范围、无 ALRI 的非配对对照组儿童 Vit D 摄入情况进行比较。该资料是检测 Vit D 摄入、血清 25-(OH)-Vit D 水平和 ALRI 大研究的一部分^[15]。

1 资料与方法

1.1 研究对象

参加者为 5 岁以下于 2007 年 11 月至 2008 年 5 月在加拿大 Saskatchewan 省 Saskatoon 市皇家大学医学院因诊断细支气管炎或肺炎住院的儿童。诊断标准按照临床和放射学标准进行(表 1)。对照人群为 5 岁以下无呼吸道症状、在皇家大学医学院门诊、急诊或住院部就诊的便利样本儿童。不设排除标准。本研究方案已通过 Saskatchewan 大学生物研究伦理委员会批准。

表 1 ALRI 病例定义

诊断	诊断标准
肺炎	年龄小于 5 岁
	体温 > 38℃
	胸片提示实变阴影
	呼吸急促*
毛细支气管炎	年龄小于 2 岁
	胸片无实变阴影
	听诊时间闻及喘息音和/或捻发音
	呼吸急促*

注: *呼吸急促定义为:月龄为 0~2 个月者呼吸次数>60 次/min; 3~12 个月者>50 次/min; 13~60 个月者>40 次/min。

1.2 人口统计和调查表信息

一名护士或医生记录病例入选日期、年龄、性别

和药物应用情况。看护人完成调查表信息,记录已知的 ALRI 危险因素,包括:吸烟暴露、种族、母乳喂养史、免疫接种史、日托情况、早产史、出生体重、并存疾病。种族由自我报告,包括白种人、土著人、黑人、亚裔或其他。充足母乳喂养定义为母乳喂养至少 6 个月。不完全免疫状态定义为 2 个月以上儿童无或仅部分免疫接种。早产儿定义为出生时胎龄<36 周。家庭的人/卧室比率作为社会经济状态指标之一^[19]。看护人还需提供邮政编码,前 3 个字符可用作居住地区的分类,即北 Saskatchewan (纬度为 53~59 度)或南 Saskatchewan (纬度为 49~52 度)。

每日 Vit D 摄入量可用食物频度问卷调查来估计,父母汇报孩子入选前 1 周摄入的奶、鱼、蛋和 Vit D 的补充量。每日从奶中摄入的 Vit D 可以通过奶量以及奶的种类来计算:母乳为 40 IU/L,配方奶为 500 IU/L,豆奶和牛奶为 400 IU/L,每个鸡蛋为 50 IU,一份鱼为 250 IU^[20-23]。对母乳喂养无法确定奶量者,可利用其体重来估计每日的需奶量。对服用含 Vit D 的补充剂者,按照补充剂中 Vit D 的量,如果不知道补充剂的品牌,则指定为 400 IU。因 Vit D 的需要量随年龄而变化,受试者的 Vit D 摄入量计为 IU/kg^[24]。

1.3 样本量估算和统计分析

样本量用平均值的比较来估算,选择 10 IU/kg 作为 ALRI 组和对照组之间可检测到有临床意义的最小差值。依据国家卫生和营养检测调查结果,保守估计标准差为 20 IU/kg^[25]。当设定 α 误差为 0.05,检验效力为 0.9 时,计算出每组的样本量需大于 85 例。

用 SPSS 18.0 软件进行资料分析。分类变量表示为频数和百分比,连续变量表示为均数±标准差($\bar{x} \pm s$)。组间差异用双侧 Fisher 精确检验/卡方检验来分析。采用双变量 logistic 回归分析明确 Vit D 摄入与 ALRI 之间的相关性。基于模型建立的程序,选择 $P < 0.20$ 的单变量进行多元回归分析,计算 OR 值和 95% 可信区间(95% CI)。

2 结果

6 个月的研究期结束时,共有 197 例儿童同意参加本研究(105 例 ALRI 和 92 例对照),参加率为 95%。1 例符合纳入标准的 ALRI 儿童拒绝参加;93 例对照组中有 1 例拒绝。已同意参加研究的儿童中有 8 例未归还调查表(2 例 ALRI,6 例对照)。余下的 103 例 ALRI 病例中,55 例患毛细支气管炎,48 例患

肺炎。其中,16 例(15.5%)因病情严重需要收入儿科重症监护室。对照组的诊断或主诉见表 2。在 86 例完成调查表的对照组中,46 例来自住院部,29 例来自急诊科,11 例来自门诊。

表 2 两组儿童的诊断或主诉 (n = 197)		
组别	诊断或主诉	n(%)
ALRI 组	毛细支气管炎	55(27.9)
	肺炎	50(25.4)
对照组	胃肠炎	16(8.1)
	肾盂肾炎	15(7.6)
	威胁生命的事件	5(2.5)
	黄疸	5(2.5)
	不明原因的发烧	5(2.5)
	丙型肝炎母亲所生婴儿	4(2.0)
	外伤	2(1.0)
	原因不明的皮疹	2(1.0)
	免疫性血小板减少	4(2.0)
	蜂窝组织炎	2(1.0)
	1 型糖尿病	2(1.0)
	癫痫发作	2(1.0)
	幽门狭窄	2(1.0)
	身体健康	5(2.5)
	其他	21(10.7)

ALRI 组和对照组入选时的性别构成(两组均为男性 60%、女性 40%)和年龄(分别为 13.4 ± 13.8 个月及 13.8 ± 15.2 个月)差异无统计学意义。除 6 人(亚裔 3 例、黑人 2 例、其他 1 例)外,其余均为白人或土著居民,因此种族分类就划为白种人和非白种人,分离分析时再分为白种人和土著人组。与白种人相比,非白种人(*OR* = 3.5; 95% *CI*: 1.9 ~ 6.4)和土著居民(*OR* = 3.0; 95% *CI*: 1.7 ~ 5.6)更易患 ALRI。

与对照组相比,ALRI 组中居住在北 Saskatchewan 地区者的比例明显较多(*OR* = 3.6; 95% *CI*: 1.7 ~ 7.5),人/卧室比大于 1 者较多(*OR* = 2.1; 95% *CI*: 1.1 ~ 3.7),家庭接触吸烟者较多(*OR* = 3.0; 95% *CI*: 1.6 ~ 5.4),无/不完全免疫接种者较多(*OR* = 1.9; 95% *CI*: 1.0 ~ 3.6)。而心脏异常状况、日托和母乳喂养等因素与 ALRI 发生无明显相关。见表 3。

对照组平均 Vit D 摄入量为每日 60 IU/kg,而 ALRI 组每日仅为 48 IU/kg (*P* = 0.09)。Vit D 摄入量的标准差是每日 44 IU/kg。为了明确 Vit D 摄入水平是否与 ALRI 的发病风险有关,将 Vit D 的每日摄入量以 40、60、80 或 100 IU/kg 为临界点各分为

两个水平,在每一水平进行双变量分析(表 4)。每日摄入水平 <60 IU/kg (*OR* = 2.5; 95% *CI*: 1.3 ~ 4.9)和 <80 IU/kg(*OR* = 2.8; 95% *CI*: 1.3 ~ 6.2)与 ALRI 的发生显著相关。

表 3 人口统计学和 ALRI 危险因素的单因素分析 [n(%)]				
变量	对照组	ALRI 组	OR 值(95% CI)	P 值
性别				
男性	52(57.8)	61(59.2)	1.1(0.6, 1.9)	0.839
女性 *	38(42.2)	42(40.8)		
年龄(月)				
<2	28(33.3)	22(22.0)	0.7(0.3, 1.4)	0.307
2 ~ 11	21(25.0)	38(38.0)	1.6(0.8, 3.2)	0.198
12 ~ 60 *	35(41.7)	40(40.0)		
病史				
心脏异常	2(2.3)	5(4.9)	2.1(0.4, 11.3)	0.370
心脏正常 *	84(97.7)	98(95.1)		
社会经济状况				
人/卧室比 > 1	44(51.8)	71(68.9)	2.1(1.1, 3.7)	0.02
人/卧室比 ≤ 1 *	41(48.2)	32(31.1)		
日托				
参加	26(30.6)	32(30.1)	1.0(0.5, 1.8)	0.942
不参加 *	59(69.4)	71(69.9)		
地区				
北 Saskatchewan	12(15.2)	36(39.1)	3.6(1.7, 7.5)	0.001
南 Saskatchewan *	67(84.8)	56(60.9)		
接触吸烟				
家庭接触	30(34.9)	62(61.4)	3.0(1.6, 5.4)	<0.0001
无家庭接触 *	56(65.1)	39(38.6)		
早产				
<36 周	6(7.0)	10(9.9)	1.5(0.5, 4.2)	0.478
≥ 36 周 *	80(93.0)	91(90.1)		
母乳喂养				
从无, <6 个月	50(58.8)	69(69.0)	1.6(0.9, 2.8)	0.151
正在喂养,至少 6 个月 *	35(41.2)	31(31.0)		
免疫接种状况				
持续至今	63(73.3)	60(58.8)	1.9(1.0, 3.6)	0.039
无/不完全 *	23(26.7)	42(41.2)		
种族				
白种人	56(66.7)	40(39.6)	3.0(1.7, 5.6)	<0.0001
土著居民(第一代/混血) *	28(33.3)	61(60.4)		

* 参照每一个二分(dichotomous)分类或最初的分组

表 4 ALRI 组和对照组 Vit D 摄入的比较 [n(%)]				
Vit D 摄入 (IU/kg · d)	对照组 (n=83)	ALRI 组 (n=97)	OR 值(95% CI)	P 值
< 40	34(41.0)	46(47.4)	1.3(0.7, 2.4)	0.385
≥ 40	49(59.0)	51(52.6)		
< 60	50(60.2)	77(79.4)	2.5(1.3, 4.9)	0.006
≥ 60	33(39.8)	20(20.6)		
< 80	61(73.5)	86(88.7)	2.8(1.3, 6.2)	0.011
≥ 80	22(26.5)	11(11.3)		
< 100	68(81.9)	88(90.7)	2.1(0.9, 5.2)	0.089
≥ 100	15(18.1)	9(9.3)		

在多元模型中,人/卧室比大于 1(*OR* = 1.8; 95% *CI*: 1.1 ~ 5.3)、家庭接触吸烟(*OR* = 2.4; 95% *CI*: 1.0 ~ 5.6)和 Vit D 每日摄入 <80 IU/kg (*OR* = 4.9; 95% *CI*: 1.5 ~ 16.4)与 ALRI 依然呈显著相

关(表 5)。用非白种人的种族变量代替土著人变量未明显改变多元分析结果。当 Vit D 每日摄入 < 60 IU/kg 进入模型时,只有人/卧室比 > 1 ($OR = 2.3$; 95% CI : 1.0 ~ 4.9) 和 Vit D 每日摄入 < 60 IU/kg ($OR = 2.7$; 95% CI : 1.0 ~ 7.3) 与 ALRL 存在相关性。

用事后分析(post-hoc analysis)分别进行肺炎和支气管炎的检验。发现 Vit D 每日摄入 < 80 IU/kg 与肺炎显著相关 ($OR = 7.9$; 95% CI : 1.8 ~ 35.5), 但与毛细支气管炎无明显相关性 ($OR = 1.7$; 95% CI : 0.7 ~ 4.0)。

表 5 ALRI 危险因素 的多元回归分析*

危险因素	OR 值	95% CI	P 值
男性	1.2	0.6, 2.6	0.583
年龄 <2 个月	1.3	0.4, 3.8	0.647
年龄 2 ~ 11 个月	1.8	0.7, 4.5	0.192
人/卧室比率 >1	1.8	1.1, 5.3	0.028
北方居住	2.1	0.8, 5.6	0.125
家庭吸烟接触	2.4	1.0, 5.6	0.045
母乳喂养不充分	0.7	0.3, 1.7	0.520
免疫接种不完全	0.9	0.4, 2.2	0.874
Vit D 每日摄入 <80 IU/kg	4.9	1.5, 16.4	0.010
土著居民/混血	1.8	0.7, 4.4	0.208

注: * OR 值用以下二分(dichotomous)或序数分组做参考进行计算: 女性, 12 ~ 60 月龄, 人/卧室 ≤ 1, 居住在南 Saskatchewan 地区, 无家庭吸烟接触, 6 个月以上母乳喂养, 免疫接种至今, 每日 Vit D 摄入 ≥ 80 IU/kg, 白种人。

3 讨论

本研究的目的是探讨在冬季 UVB 辐射较低时, Vit D 摄入与年幼儿童 ALRI 之间是否有相关性。对一组接受院内基本治疗的 5 岁以下儿童的研究表明, ALRI 患儿 Vit D 摄入较少, 研究结果接近统计学意义水平, 但由于研究人群的标准差比预期要大, 故导致检验效力不足。可是, 当用不同的 Vit D 摄入阈值进行双变量分析时发现, Vit D 摄入低于每日 60 和 80 IU/kg 都与 ALRI 的发生显著相关。

土著居民、居住于北 Saskatchewan 地区、社会经济地位较低、家庭吸烟接触、免疫接种不全也与 ALRI 发病风险增加有关。由于以往的研究提示种族和社会经济地位与 Vit D 水平有关^[26-29], 因此本研究在行多元回归分析中控制了这些因素。当这些因素被控制后, Vit D 摄入低于每日 80 IU/kg (2 mcg/kg) 依然有统计学意义, 而且与那些 Vit D 每日摄入 ≥ 80 IU/kg 的儿童相比, 其 ALRI 患病风

险高了 4 倍。与之相似, 当控制了其他高危因素后, 尽管在统计学上表现差异无统计学意义, 但 Vit D 摄入低于每日 60 IU/kg 依然与 ALRI 相关。这些结果提示 Vit D 摄入超过每日 60 ~ 80 IU/kg 的阈值水平, 对预防 ALRI 可能会有保护作用。

除了参与骨代谢外, Vit D 对免疫和炎症反应也有重要影响。Vit D 通过淋巴细胞和巨噬细胞上的同源受体调节白细胞的增值、成熟和细胞因子表达^[30-32]。Vit D 受体信号有助于抗菌肽、Toll 样受体以及对抗病毒和抗细菌都有重要先天防御作用的分子的表达^[33-34]。这些机制至少可以部分解释为什么佝偻病和亚临床 Vit D 缺乏与发展中国家儿童 ALRI 的发生相关^[10-14]。另外, 一随机对照试验表明, 月龄 1 ~ 36 个月患肺炎的儿童单剂量口服 100000 IU 的 Vit D3 后, 在随后的 90 d 内病情不易反复^[35]。

北美地区 ALRI 的发生和 Vit D 摄入的关系还不太明确。以往有研究显示有关 ALRI 和 25-(OH)-VitD 关系的结果虽无统计学意义, 但趋势表明, 肺炎患儿比毛细支气管炎患儿有较低的 25-(OH)-Vit D 水平^[15]。另外, 重症患者血清 25-(OH)-Vit D 浓度可能更低。我们以往研究样本中 Vit D 摄入和血清 25-(OH)-Vit D 水平相关性较差, 这可能是由于患者 25-(OH)-Vit D 水平是在疾病的不同时期检测的, 而血清 25-(OH)-Vit D 水平可能受药物、静脉输注液体和疾病本身的影响^[17-18]。Vit D 摄入量可能是评估疾病前 Vit D 状态的一个合理选择。有趣的是, 最近发表的两篇文献显示, 如果婴儿脐血 25-(OH)-Vit D 水平较低, 则生后 1 年内更易发生呼吸道感染^[36-37]。

另一加拿大的研究发现细支气管炎儿童具有特异性 Vit D 受体 (VDR) 多态性而导致低活性 VDR^[19,38], 但这些患儿 Vit D 水平都没有降低。认为这种多态性需要更高水平的 25-(OH)-Vit D, 从而需要摄入更多的 Vit D, 以克服低活性 VDR, 对抗细支气管炎而提供保护作用。这些发现可能解释了为何在本研究的亚组分析中 Vit D 每日摄入 < 80 IU/kg 只与肺炎相关而与细支气管炎不相关。ALRI 时 Vit D 的作用可能不仅局限于血清 25-(OH)-Vit D 的水平, 而与其摄入水平、研究人群 (种族和基因组成) 和疾病进程 (细支气管炎还是肺炎) 有关。

加拿大儿科学会推荐婴儿出生第一年每天摄入 400 IU 的 Vit D (北纬 55 度以北地区 800 IU), 美国儿科学会推荐所有年龄的儿童均补充此剂量^[24,39]。该剂量应该足以预防 Vit D 缺乏性佝偻病, 但是不

足以对抗其他疾病或达到推荐的最低血清 25-(OH)-Vit D 水平,即 75 ~ 80 nmol/L^[24,40]。例如,在最近的一项加拿大研究中,尽管补充 400 IU/d 的 Vit D,仍有超过 50% 的 2 岁以下幼儿血清 25-(OH)-Vit D 水平在 80 nmol/L 以下^[41]。

本研究结果提示除 6 kg 以下的小婴儿外,补充 400 IU/d Vit D 不足以达到每日 80 IU/kg 以上的摄入量,更合适的 Vit D 剂量最好是根据体重来估测。实际上加拿大儿科学会已经建议婴儿和年幼儿童可能需要每日 2.5 mcg/kg (100 IU/kg) 的 Vit D 摄入才能使其血清 25-(OH)-Vit D 达到最好水平^[24]。此外,一项进行 Vit D 摄入与血清水平关系的研究提示婴儿补充 Vit D 应该考虑到他们迅速增长的体重^[42]。最后,2011 药物协会推荐摄入 Vit D 虽然只是考虑到骨骼健康,但也的确提到按年龄给予不同的剂量。除了推荐婴儿每日摄入 400 IU、1 岁以上 600 IU 外,药物协会也对 6 个不同的儿童范围提供了 Vit D 摄入的上限^[43]。

本研究存在一些缺陷,首先是回忆的饮食史不精确;另外,在计算参与者的 Vit D 摄入时做了一些假设,包括母乳喂养婴儿的奶量、母乳以及不知名的补充剂中 Vit D 的含量;也没有将阳光暴露因素考虑进去,尽管北纬 40 度以上地区秋冬季节通过皮肤暴露合成的 Vit D 可以忽略^[41]。

为了更好地将不同年龄段 Vit D 摄入与血清 25-(OH)-Vit D 水平联系起来,还需要更深入的研究,研究中还应该进一步探索 Vit D 摄入和 25-(OH)-Vit D 水平与不同疾病状态的关系。本研究结果也应该得到进一步证实。最后,应该考虑到按照儿童的体重来选择最佳的 Vit D 日补充剂量。

志谢:感谢以下人员的贡献:参加本研究的儿童及其家人,协助耐心招募的 Brenda Andreychuk 和 Marie Penner,协助准备研究资料的 Loren Matheson。也同时感谢下列财政资助单位:1)加拿大 Saskatchewan 大学儿科;2)皇家大学医院基金会;3)Saskatchewan 大学儿科风湿疾病研究实验室;4)加拿大关节炎网络。

[参 考 文 献]

[1] Canadian Institute of Child Health. The Health of Canada's Children [M]. 3rd ed. Ottawa, ON: Canadian Institute of Child Health, 2000.

[2] Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children; implications for interventions[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2003, 36(6):469-474.

[3] Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia[J]. *Bull*

World Health Organ, 2008, 86(5): 408-416.

[4] Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D[J]. *Epidemiol Infect*, 2006, 134(6): 1129-1140.

[5] Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health[J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(3): 353-373.

[6] Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review[J]. *JAMA*, 2002, 287(23): 3116-3126.

[7] Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(3): 788-795.

[8] Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(3): 853-859.

[9] Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbation in the Childhood Asthma Management Program study[J]. *J All Clin Immunol*, 2010, 126(1):52-58.

[10] Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children[J]. *Lancet*, 1997, 349(9068): 1801-1804.

[11] Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases[J]. *J Trop Pediatr*, 2004, 50(6): 364-368.

[12] Banajeh SM, al-Sunbali NN, al-Sanahani SH. Clinical characteristics and outcome of children aged under 5 years hospitalized with severe pneumonia in Yemen[J]. *Ann Trop Paediatr*, 1997, 17(4): 321-326.

[13] Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2004, 58(4): 563-567.

[14] Roth DE, Shah R, Black RE, Baqui AH. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh[J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(3): 389-393.

[15] McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karunanayake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2009, 44(10): 981-988.

[16] Banajeh SM. Nutritional rickets and vitamin D deficiency-association with the outcomes of childhood very severe pneumonia: a prospective cohort study[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2009, 44(12): 1207-1215.

[17] Reid D, Toole BJ, Knox S, Talwar D, Harten J, O'Reilly DS, et al. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(5): 1006-1011.

[18] Krishnan A, Ochola J, Mundy J, Jones M, Kruger P, Duncan E, et al. Acute fluid shifts influence the assessment of serum vitamin D status in critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2010, 14(6): R216.

[19] Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood[J]. *Eur J Clin Nutr* 2009, 63(2):297-299.

[20] Ala-Houhala M, Koskinen T, Parviainen MT, Visakorpi JK. 25-Hydroxyvitamin D and vitamin D in human milk: effects of supplementation and season[J]. *Am J Clin Nutr* 1988, 48(4):1057-

- 1060.
- [21] Kamao M, Tsugawa N, Suhara Y, Wada A, Mori T, Murata K, et al. Quantification of fat-soluble vitamins in human breast milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr, 2007, 859(2):192-200.
- [22] Reeve LE, Chesney RW, DeLuca HF. Vitamin D of human milk: identification of biologically active forms[J]. Am J Clin Nutr, 1982, 36(1):122-126.
- [23] Holden JM, Lemar LE, Exler J. Vitamin D in foods: development of the US Department of Agriculture database[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 87(4):1092S-1096S.
- [24] Canadian Pediatric Society, First Nations and Inuit Health Committee [Principal author: J Godel][J]. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants[J]. Paediatr Child Health, 2007, 12(7):583-589.
- [25] Moore CE, Murphy MM, Holick MF. Vitamin D intakes by children and adults in the United States differ among ethnic groups[J]. J Nutr, 2005, 135(10):2478-2485.
- [26] Marrie TJ, Carriere KC, Jin Y, Johnson DH. Hospitalization for community-acquired pneumonia in Alberta First Nations Aboriginals compared with non-First Nations Albertans[J]. Can Respir J, 2004, 11(5):336-342.
- [27] Stein EM, Laing EM, Hall DB, Hausman DB, Kimlin MG, Johnson MA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in girls aged 4-8 y living in the southeastern United States[J]. Am J Clin Nutr, 2006, 83(1):75-81.
- [28] Weiler HA, Leslie WD, Krahn J, Steiman PW, Metge CJ. Canadian Aboriginal women have a higher prevalence of vitamin D deficiency than non-Aboriginal women despite similar dietary vitamin D intakes[J]. J Nutr, 2007, 137(2):461-465.
- [29] Rasanen M, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Uusitalo L, Kautiainen S, Erkkola M, et al. Intake of vitamin D by Finnish children aged 3 months to 3 years in relation to sociodemographic factors[J]. Eur J Clin Nutr, 2006, 60(11):1317-1322.
- [30] Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1983, 57(6):1308-1310.
- [31] Bhalla AK, Amento EP, Krane SM. Differential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human lymphocytes and monocyte/macrophages: inhibition of interleukin-2 and augmentation of interleukin-1 production[J]. Cell Immunol, 1986, 98(2):311-322.
- [32] Abu-Amer Y, Bar-Shavit Z. Impaired bone marrow-derived macrophage differentiation in vitamin D deficiency[J]. Cell Immunol, 1993, 151(2):356-368.
- [33] Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response[J]. Science, 2006, 311(5768):1770-1773.
- [34] Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis is dependent on the induction of cathelicidin[J]. J Immunol, 2007, 179(4):2060-2063.
- [35] Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, Bruce J, Zulf Mughal M, Chandramohan D, et al. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomized controlled trial[J]. Trop Med Int Health, 2010, 15(10):1148-1155.
- [36] Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpen JL, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. Pediatrics, 2011, 127(6):e1513-e1520.
- [37] Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma[J]. Pediatrics, 2011, 127(1):e180-e187.
- [38] Roth DE, Jones AB, Prosser C, Robinson JL, Vohra S. Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood[J]. J Infect Dis, 2008, 197(5):676-680.
- [39] Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin d deficiency in infants, children, and adolescents[J]. Pediatrics, 2008, 122(5):1142-1152.
- [40] Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D[J]. J Nutr, 2005, 135(2):317-322.
- [41] Roth DE. Bones and beyond: an update on the role of vitamin D in child and adolescent health in Canada[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2007, 32(4):770-777.
- [42] Pludowski P, Socha P, Karczmarewicz E, Zagorecka E, Lukaszewicz J, Stolarczyk A, et al. Vitamin D supplementation and status in infants: a prospective cohort observational study[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011, 53(1):93-99.
- [43] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, 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(1):53-58.

(马丽亚译)
(本文编辑:邓芳明)