

论著·临床研究

维生素D辅助治疗儿童肺炎疗效的Meta分析

穆世茵 邹映雪 翟嘉 姚国华

(天津市儿童医院呼吸二科, 天津 300074)

[摘要] **目的** 系统评价维生素D辅助治疗儿童肺炎的疗效及安全性。**方法** 检索Cochrane Library、PubMed、EMbase、中国知网数据库、万方数据库及维普数据库建库至2019年8月的文献,收集关于维生素D辅助治疗儿童肺炎的随机对照试验。根据纳入与排除标准进行文献筛选、质量评价及资料提取,应用Revman 5.3软件对结局指标进行Meta分析。**结果** 最终纳入7篇文献,包括1527例患儿,其中维生素D辅助治疗组762例,对照组765例。Meta分析结果显示维生素D辅助治疗不会影响儿童肺炎的疾病恢复时间($P=0.67$)、住院时间($P=0.73$)及退烧时间($P=0.43$),也不会减少儿童肺炎的复发率($P=0.14$)、不良反应率($P=0.20$)及病死率($P=0.98$)。**结论** 现有证据表明,辅以维生素D治疗儿童肺炎无明显效果。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 124-129]

[关键词] 肺炎; 维生素D; 随机对照试验; Meta分析; 儿童

Efficacy and safety of vitamin D as adjuvant therapy for childhood pneumonia: a Meta analysis

MU Shi-Yin, ZOU Ying-Xue, ZHAI Jia, YAO Guo-Hua. Department of Pneumology, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China (Zou Y-X, Email: xue11235813@163.com)

Abstract: Objective To study the efficacy and safety of vitamin D as an adjuvant therapy for childhood pneumonia through a systematic review. **Methods** Cochrane Library, PubMed, EMbase, CNKI, Wanfang Data, and Weipu Data were searched for randomized controlled trials (RCTs) of vitamin D as the adjuvant therapy for childhood pneumonia published up to August 2019. Literature screening, quality assessment, and data extraction were performed based on inclusion and exclusion criteria. Revman 5.3 was used to perform the Meta analysis of outcome indicators. **Results** A total of 7 RCTs with 1527 children were included, with 762 children in the vitamin D adjuvant therapy group and 765 children in the control group. The results of the Meta analysis showed that vitamin D adjuvant therapy had no effect on recovery time ($P=0.67$), length of hospital stay ($P=0.73$), and time to relief of fever ($P=0.43$). Furthermore, it did not reduce the recurrence rate ($P=0.14$), rate of adverse events ($P=0.20$), and mortality rate ($P=0.98$) of childhood pneumonia. **Conclusions** Current evidence shows that vitamin D adjuvant therapy has no marked efficacy in the treatment of childhood pneumonia.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(2): 124-129]

Key words: Pneumonia; Vitamin D; Randomized controlled trial; Meta analysis; Child

维生素D(vitamin D, VD)在免疫相关细胞中具有显著的抗炎、抗微生物及维持细胞膜稳定等重要作用^[1]。有研究认为VD水平可影响儿童肺炎的严重程度^[2];儿童肺炎的发病率与VD的缺乏呈正相关^[3];有Meta分析显示,补充VD可预防呼吸道感染的发生,对降低儿童肺炎的风险

具有一定意义^[4]。因此,VD对儿童肺炎辅助治疗价值的研究值得期待。本研究采用Meta分析的方法,搜索随机对照试验的高质量文献,对有关VD辅助治疗儿童肺炎的临床研究进行系统分析,评价VD辅助治疗儿童肺炎的临床疗效,进一步明确其应用价值,为临床应用提供循证医学证据。

[收稿日期] 2019-09-04; [接受日期] 2019-11-13

[作者简介] 穆世茵,女,硕士研究生,医师。

[通信作者] 邹映雪,女,主任医师。Email: xue11235813@163.com。

1 资料与方法

1.1 文献纳入和排除标准

纳入关于VD辅助治疗儿童肺炎疗效的随机对照研究，且Jadad评分 ≥ 4 分，即高质量文献。试验组为在常规治疗的基础上加用VD制剂辅助治疗，对照组为单纯常规治疗或常规治疗加用安慰剂治疗，两组间常规治疗方法具有同质性。

排除患儿合并其他疾病的文献或合用其他维生素治疗的文献。

1.2 结局指标

结局指标包括疾病恢复时间、住院时间、相关临床症状体征消退时间、疾病复发率、不良反应率及病死率等。

1.3 文献检索策略

检索以下中英文数据库（时间自建库至2019年8月）：Cochrane Library、PubMed、EMbase、中国知网数据库、万方数据库以及维普数据库。同时手工检索期刊文献。

中文检索词为：肺炎、肺部感染、维生素D、维他命D、儿童、幼儿、小儿、婴儿。英文检索词为：pneumonia、pulmonary inflammation、lung inflammation、pulmonary infection、vitamin D、cholecalciferol、ergocalciferol、child、kid、infant、young people、pediatric、preschool。

1.4 文献筛选及数据提取

2名研究人员独立地进行文献检索及资料提取。首先阅读题目和摘要初步筛选文献，然后阅读全文后进行确认，并对结果进行交叉核对，如

遇分歧通过讨论或咨询第三方解决。提取的资料内容包括：第一作者、发表时间、研究对象的基本特征（样本量、年龄）、干预措施及结局指标等。

1.5 文献质量评价

采用修改后的Jadad评分标准^[5]对纳入的文献进行质量评价，1~3分视为低质量，4~6分视为高质量。采用Cochrane协作网偏倚风险评价工具对文献进行质量评价。2名研究者独立对纳入的文献进行质量评价，意见不一致时，通过第三方裁定。

1.6 统计学分析

使用Cochrane协作网提供的Review Manager 5.3 (RevMan 5.3)统计软件对提取的数据进行数据处理及分析。 $P < 0.05$ 示有统计学意义。不能进行Meta分析的数据则进行描述性分析。

采用卡方检验进行异质性评价，用 I^2 统计测量异质性的程度。当 $P > 0.05$ 且 $I^2 < 50\%$ 时，表明没有显著的异质性，采用固定效应模型；当 $P < 0.05$ 或 $I^2 > 50\%$ 时，表明异质性显著，则进一步分析异质性来源，在排除明显的临床异质性后，采用随机效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 文献检索结果及特征

经初步检索，共检索到文献312篇，通过阅读文题及摘要后筛选出19篇，后逐一阅读全文，12篇文献Jadad评分 < 4 分被排除，最终纳入文献7篇，包括1527例患儿，其中VD辅助治疗组762例，对照组765例。纳入研究的基本特征见表1。

表1 纳入文献的基本特征

文献	样本量 (治疗组/对照组, 例)	年龄	VD用量	结局指标
Manaseki-Holland 2010 ^[6]	224/229	1~36个月	总用量100 000 IU，口服	①④⑤⑥
Choudhary 2012 ^[7]	100/100	2个月至5岁	每日1次，用药5 d，口服 <1岁：1000 IU/d； ≥ 1 岁： 2000 IU/d	①②③⑤⑥
Gupta 2016 ^[8]	162/162	6个月至5岁	总用量100 000 IU，口服	①②③④⑤⑥
Rahmati 2016 ^[9]	50/50	2~72个月	50 000 IU/d，用药2 d，口服	③
Rajshekhar 2016 ^[10]	48/48	2个月至5岁	每日1次，用药至出院，口服 <1岁：1000 IU/d； ≥ 1 岁： 2000 IU/d	①
Somnath 2017 ^[11]	78/76	2个月至5岁	总用量100 000 IU，口服	②③④⑤⑥
Shamaon 2018 ^[12]	100/100	2~59个月	总用量100 000 IU，口服	②④

注：结局指标中，①：疾病恢复时间；②：住院时间；③：症状体征消退时间；④：疾病复发率；⑤：不良反应率；⑥：病死率。

2.2 质量评价

纳入研究的Jadad评分结果见表2。2篇文献评分为满分7分,4篇文献为6分,1篇文献为4分。

Cochrane 协作网偏倚风险工具对文献的偏倚风险评价结果见图1。本Meta分析所纳入的研究均进行了适当的随机分配方法,分配方案隐藏、结果测量者盲法、结果数据的完整性、选择性报告及其他偏倚风险大部分均较低或不清,其中2篇文献^[11-12]的研究对象及方案实施者未实施盲法。

表2 纳入文献的Jadad评分

文献	随机序列的产生	随机化隐藏	盲法	撤出与退出	分数
Manaseki-Holland 2010 ^[6]	2	2	2	1	7
Choudhary 2012 ^[7]	2	1	2	1	6
Gupta 2016 ^[8]	2	2	2	1	7
Rahmati 2016 ^[9]	2	1	2	1	6
Rajsheshkar 2016 ^[10]	2	1	2	1	6
Somnath 2017 ^[11]	2	2	1	1	6
Shamaoon 2018 ^[12]	2	1	0	1	4

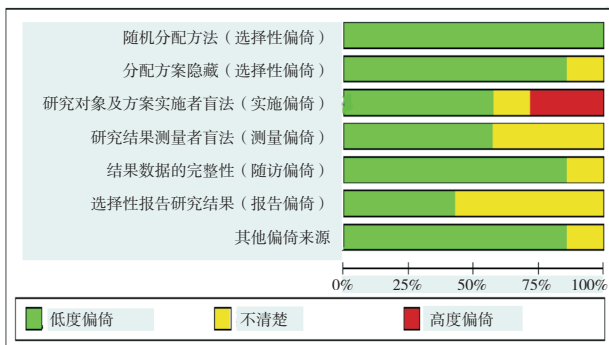


图1 纳入文献偏倚风险评价结果

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 疾病恢复时间 3篇文献^[6-8]报道了VD辅助治疗组与对照组的疾病恢复时间,各研究间异质性低($I^2=12\%$, $P=0.32$),故采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示两组疾病恢复时间的比较差异无统计学意义($MD=-1.02$, $95\%CI: -5.74\sim 3.70$, $P=0.67$),见图2。

2.3.2 住院时间 4篇文献^[7-8,11-12]报道了VD辅助治疗组与对照组的住院时间,各研究间异质性低($I^2=44\%$, $P=0.15$),故采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示两组住院时间的比较差异无统计学意义($MD=1.06$, $95\%CI: -4.90\sim 7.02$, $P=0.73$)。根据对照组是否加用安慰剂进行亚组分析,结果显示VD辅助治疗组与对照组住院时间的比较差异仍无统计学意义(有安慰剂组: $P=0.56$;无安慰剂组: $P=0.64$)。见图3。

2.3.3 退烧时间 4篇文献^[7-9,11]报道了VD辅助治疗组与对照组的退烧时间,各研究间异质性低($I^2=0\%$, $P=0.48$),故采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示两组退烧时间比较差异无统计学意义($MD=1.66$, $95\%CI: -2.44\sim 5.76$, $P=0.43$)。根据对照组是否加用安慰剂进行亚组分析,结果显示VD辅助治疗组与对照组退烧时间的比较差异仍无统计学意义(有安慰剂组: $P=0.21$;无安慰剂组: $P=0.35$)。见图4。

2.3.4 疾病复发率 4篇文献^[6,8,11-12]报道了VD辅助治疗组与对照组的疾病复发率,各研究间异质性显著($I^2=70\%$, $P=0.02$),故采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示两组疾病复发率比较差异无统计学意义($RR=0.72$, $95\%CI: 0.46\sim 1.12$, $P=0.14$)。根据对照组是否加用安慰剂进行亚组分析,亚组分析中各研究间异质性有所减小(有安慰剂组: $I^2=58\%$, $P=0.12$;无安慰剂组: $I^2=56\%$, $P=0.13$)。Meta分析结果显示VD辅助治疗组与对照组疾病复发率的比较差异仍无统计学意义(有安慰剂组: $P=0.47$;无安慰剂组: $P=0.11$)。见图5。

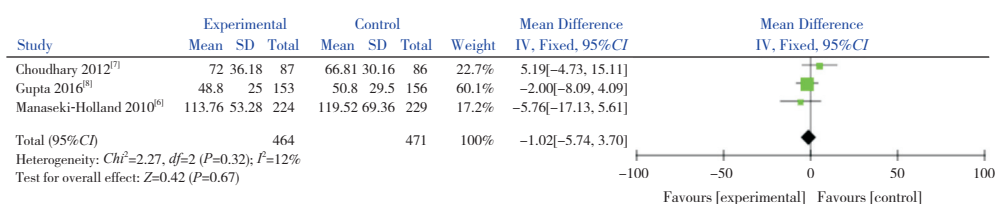


图2 两组疾病恢复时间比较的Meta分析森林图

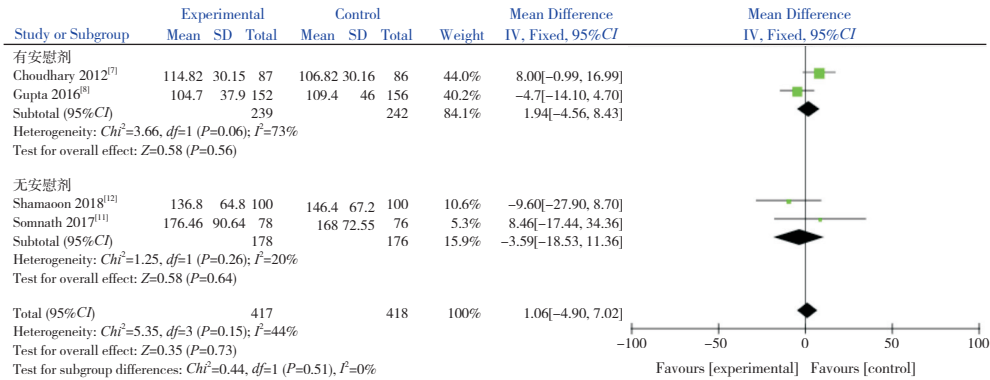


图 3 两组住院时间比较的 Meta 分析森林图

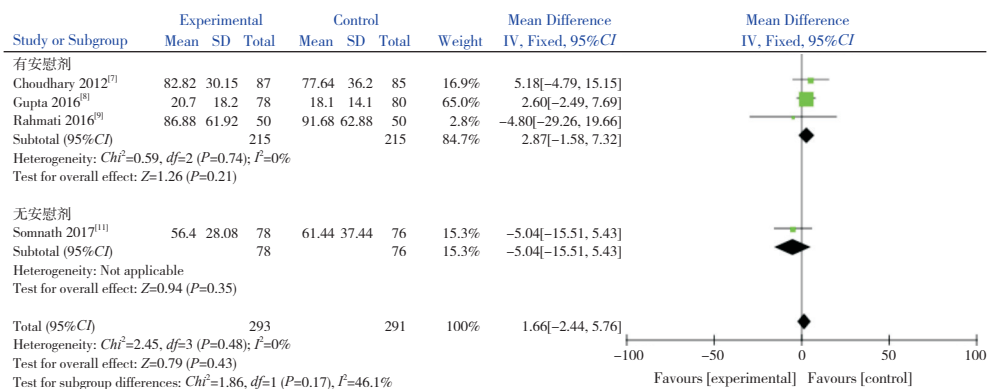


图 4 两组退烧时间比较的 Meta 分析森林图

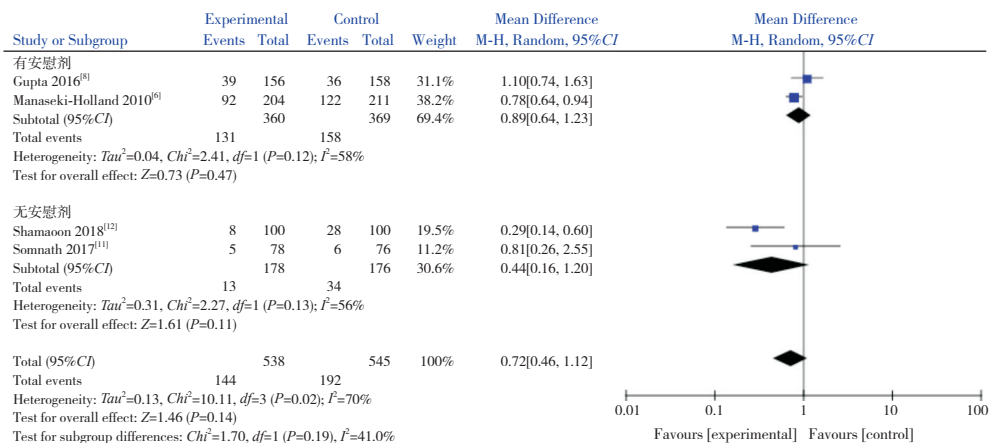


图 5 两组复发率比较的 Meta 分析森林图

2.3.5 不良反应率 4 篇文献^[6-8,11]报道了 VD 辅助治疗组与对照组的不良反应率, 各研究间异质性低 ($I^2=0\%$, $P=0.42$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示两组不良反应率比较差异无统计学意义 ($RR=1.22$, $95\%CI$: 0.90~1.66, $P=0.20$)。根据对照组是否加用安慰剂进行亚组分析, 结果显示 VD 辅助治疗组与对照组不良反

应率的比较差异仍无统计学意义 (有安慰剂组: $P=0.35$; 无安慰剂组: $P=0.26$)。见图 6。

2.3.6 病死率 4 篇文献^[6-8,11]报道了 VD 辅助治疗组与对照组的病死率, 各研究间异质性低 ($I^2=0\%$, $P=0.67$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示两组病死率的比较差异无统计学意义 ($RR=1.02$, $95\%CI$: 0.23~4.45,

$P=0.98$)。根据对照组是否加用安慰剂进行亚组分析,结果显示 VD 辅助治疗组与对照组病死率的比较差异仍无统计学意义(有安慰剂组: $P=0.98$)。见图 7。

2.4 敏感性分析

各个结局指标中,只有疾病复发率异质性显著($I^2=70\%$, $P=0.02$)。为进一步分析异质性来源,对此结局指标采用逐一剔除文献法进行敏感性分

析,发现剔除 Shamaoon 等^[12]的研究后各研究间异质性较低($I^2=17\%$, $P=0.30$)。分析此文献,其 Jadad 评分最低,仅为 4 分,其余文献的 Jadad 评分均为 6 分或 7 分。剔除 Shamaoon 等^[12]的文献后,采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示两组疾病复发率的比较差异仍无统计学意义($RR=0.85$, $95\%CI: 0.72\sim 1.01$, $P=0.07$),见图 8。

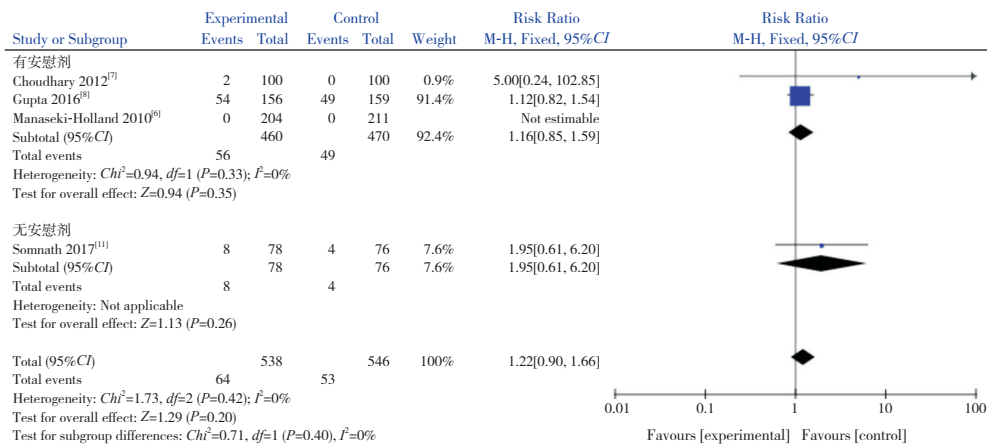


图 6 两组不良反应率比较的 Meta 分析森林图

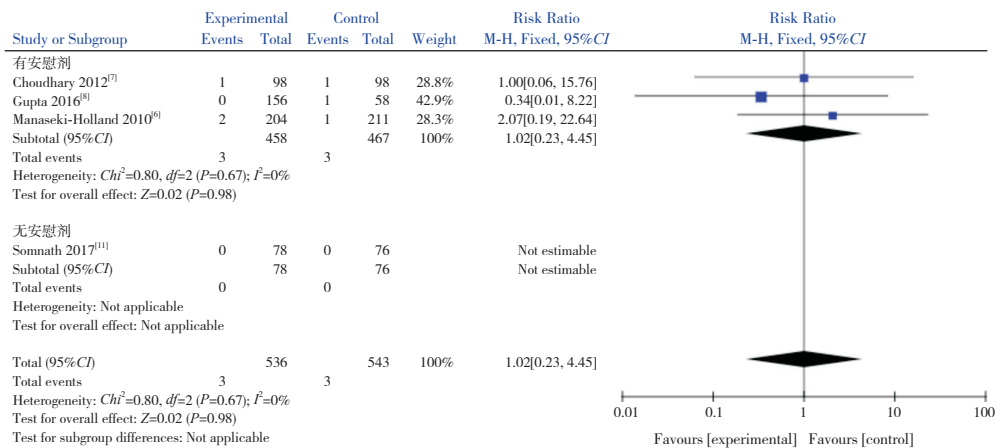


图 7 两组病死率比较的 Meta 分析森林图

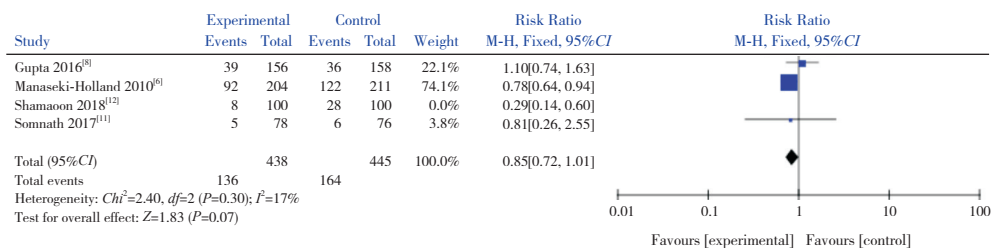


图 8 两组复发率敏感性分析森林图

3 讨论

本研究在回顾既往研究结果的基础上,运用循证医学方法对VD辅助治疗儿童肺炎的疗效进行了客观评价,纳入的文献均为Jadad评分 ≥ 4 分的高质量文献。本研究共纳入7项研究,Meta分析结果显示两组患儿疾病恢复时间、住院时间及退烧时间的比较差异均无统计学意义,两组肺炎的复发率、不良反应率及病死率的比较差异也无统计学意义,这与Das等^[13]的系统评价分析结果一致。因此,本Meta分析认为VD辅助治疗对儿童肺炎的疗效没有明显作用。

本Meta分析纳入的文献中,有1篇文献^[10]的结局数据无法行Meta分析,故仅在此进行描述性分析。这篇文献指出,短期补充VD对儿童肺炎的缓解时间无明显作用。Rahmati等^[9]的研究报道,VD辅助治疗儿童肺炎可减少抗生素的使用时间,但此结局指标在本Meta分析所纳入的文献中仅这一篇予以报道,因此未对此指标进行Meta分析。

关于结局指标的异质性,本研究所观察指标中只有疾病复发率的异质性是显著的。对于该指标,根据对照组是否应用安慰剂进行了亚组分析。亚组分析中各研究间异质性有所减小,Meta分析结果显示VD辅助治疗组与对照组的疾病复发率差异仍无统计学意义。进一步的敏感性分析显示,剔除文献质量相对较低的文献^[12]后,异质性显著降低,但Meta分析仍显示两组疾病复发率的比较差异无统计学意义。

本Meta分析的局限性:本研究所收集的数据来自不同的国家或地区,具有不同的研究背景和干预条件,此外,各研究中研究对象肺炎的严重程度、VD补充用量和时间及治疗前VD水平等也可能对结局指标产生影响,但由于纳入文献较少,未进一步进行亚组分析。

综上所述,本Meta分析研究显示,VD辅助治疗不会影响儿童肺炎的疾病恢复时间、住院时间及退烧时间,也不会减少儿童肺炎的复发率、不良反应率及病死率。由于纳入的研究数量有限,

仍有待进一步开展大样本、高质量的临床随机对照研究,并进行亚组分析,以更全面了解VD辅助治疗儿童肺炎的临床应用价值。

[参考文献]

- [1] Rolf L, Muris AH, Hupperts R, et al. Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1317: 84-91.
- [2] 任静,孙斌,缪珀,等.血清维生素D水平与幼龄儿童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.
- [3] Holland SM, Qader G, Masher MI, et al. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial[J]. *Trop Med Int Health*, 2010, 15: 1148-1155.
- [4] Charan J, Goyal JP, Saxena D, et al. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Pharmacol Pharmacother*, 2012, 3(4): 300-303.
- [5] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [6] Manaseki-Holland S, Qader G, Isag Masher M, et al. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial[J]. *Trop Med Int Health*, 2010, 15(10): 1148-1155.
- [7] Choudhary N, Gupta P. Vitamin D supplementation for severe pneumonia - a randomized controlled trial[J]. *Indian Pediatr*, 2012, 49(6): 449-454.
- [8] Gupta P, Dewan P, Shah D, et al. Vitamin D supplementation for treatment and prevention of pneumonia in under-five children: a randomized double-blind placebo controlled trial[J]. *Indian Pediatr*, 2016, 53(11): 967-976.
- [9] Rahmati MB, Rezapour M, Shahvari SZ. The effects of vitamin D supplementation in respiratory index of severity in children (RISC) of hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a double-blind randomized clinical trial[J]. *Acta Health Medica*, 2016, 1(3): 60-64.
- [10] Rajshekhar CS, Vanaki* R, Badakali AV, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in the treatment of severe pneumonia in children aged less than five years[J]. *Int J Contemp Pediatr*, 2016, 3(1): 96-99.
- [11] Somnath SH, Biswal N, Chandrasekaran V, et al. Therapeutic effect of vitamin D in acute lower respiratory infection: a randomized controlled trial[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2017, 20: 24-28.
- [12] Shamaoon M, Maryam, Ahsan M, et al. Vitamin D and pneumonia; Role of vitamin D supplementation in children with pneumonia, a randomised control trial[J]. *Professional Med J*, 2018, 25(4): 532-537.
- [13] Das RR, Singh M, Panigrahi I, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of acute childhood pneumonia: a systematic review[J]. *ISRN Pediatr*, 2013, 2013: 459160.

(本文编辑: 邓芳明)