

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.32.011

维生素 D₃ 的补充对儿童哮喘控制的随机对照研究*陈江,任翼,何娜,石霖
(海南省海口市妇幼保健院儿科 570102)

[摘要] **目的** 补充维生素 D₃ 在儿童哮喘控制中的应用效果为预防儿童哮喘的复发提供科学依据。**方法** 采用双盲法随机对照设计原则,将 2015 年 1 月至 2015 年 12 月在该院门诊随访的儿童哮喘患者(92 例)分为维生素 D 组和安慰剂组,两组分别服用剂量为 800 IU 每天 1 粒 2 个月疗程的维生素 D₃ 和安慰剂。研究两组在基线,2、6 个月哮喘控制水平得分,血清 25 羟基维生素 D₃ 水平和肺功能指标。**结果** 共有 83 例完成整个随访,其中维生素 D 组 43 例,安慰剂组 40 例。在 2 个月后,维生素 D 组的哮喘控制水平明显高于安慰剂组($P=0.015$),同样血清 25 羟基维生素 D₃ 水平亦高于安慰剂组($P=0.042$),两组肺功能差异无统计学意义($P>0.05$);6 个月后维生素 D 组的哮喘控制水平仍高于安慰剂组,但差异无统计学意义($P=0.094$),两组血清 25 羟基维生素 D₃ 水平差异无统计学意义($P>0.05$),而维生素 D 组中小于 80% 的呼气峰流速占预计值百分比(PEF%)比例降低($P=0.029$)。**结论** 短期小剂量的维生素 D 补充能够在一定程度上提升哮喘控制水平,有积极的临床应用价值。

[关键词] 维生素 D;儿童哮喘;控制水平;随机对照试验**[中图分类号]** R725**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)32-4505-03A randomized controlled study of vitamin D₃ supplementation on childhood asthma control*

Chen Jiang, Ren Yi, He Na, Shi Lin

(Department of Pediatrics, Haikou Maternal and Child Health Hospital, Haikou, Hainan 570102, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of vitamin D₃ supplementation on childhood asthma control for the purpose of providing a scientific basis for preventing the recurrence of childhood asthma. **Methods** A total of 92 children with asthma enrolled from January 2015 to December 2015 was divided into vitamin D group and placebo group by adopting double-blind randomized controlled design principles. Two groups were given a dose of 800 IU of vitamin D₃ and placebo respectively, 1 tablet per day for 2 months of treatment. The levels of asthma control and serum 25-hydroxy vitamin D₃ and lung function index were examined at baseline, 2 months and 6 months. **Results** A total of 83 patients completed the entire follow-up, including 43 patients in the vitamin D group and 40 patients in the placebo group. After 2 months, the level of asthma control in the vitamin D group was significantly higher than that in the placebo group ($P=0.015$) and the level of serum 25-hydroxy vitamin D₃ was also higher in the vitamin D group than in the placebo group ($P=0.042$). There was no significant difference of pulmonary function index between the two groups ($P>0.05$). After 6 months, the level of asthma control in the vitamin D group was still higher than that in the placebo group with no significant difference ($P=0.094$). There was no significant difference in the level of serum 25-hydroxy vitamin D₃ between the two groups. The percentage of the less than 80% peak expiratory flow rate (PEF%) was significantly decreased in the vitamin D group ($P=0.029$). **Conclusion** Short-term low-dose vitamin D supplement can enhance the level of asthma control and has positive clinical application value.

[Key words] vitamin D; childhood asthma; control level; randomized controlled trial

哮喘是主要以反复发作的喘息、气促、胸闷和(或)咳嗽等临床表现的一种慢性气道炎症性疾病,是儿童期最常见的呼吸道疾病^[1]。随着全球工业化的进程和人类居住环境的改变,全球大多数国家儿童哮喘的患病率不断上升。据估计,2000 年至 2010 年我国 0~14 岁儿童的哮喘患病率上升 50%,患病率高达 3%^[2]。儿童哮喘不仅严重危害着儿童健康,更给家庭和社会带来沉重负担。儿童哮喘的发病机制尚不完全清楚,临床治疗仍以控制症状及减少发作次数为主。近年来,诸多证据显示维生素 D 的缺乏与哮喘的发作相关,血清 25 羟基维生素 D₃ (25OHD₃)或通过调节免疫从而减少哮喘的发作^[3-6]。然而也有研究报道血清 25OHD₃ 水平与哮喘的发病无关^[7]。因此,能否通过补充维生素 D 来提高儿童哮喘的控制水平仍有待考究。本课题拟通过前瞻性的临床随机对照试验探索短期低剂

量补充维生素 D 在儿童哮喘控制中的应用效果,为预防儿童哮喘的复发提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2015 年 12 月在本院门诊随访的儿童哮喘患者共计 92 例作为受试对象,所有哮喘儿童均符合 GINA 的诊断标准^[8],即既往有呼吸道异常症状,如喘息、气促、胸闷或咳嗽等证据显示可逆性的气流受限。纳入标准:儿童年龄在 6~14 岁且由两位不同儿科医生同时诊断为哮喘。排除标准:(1)已经在服用维生素 D;(2)患有尿路结石或其他与钙和骨骼有关的潜在疾病;(3)除哮喘外患有其他的慢性疾病如精神疾病和吞咽障碍等;(4)患有其他儿科医生难以处理的疾病。所有入组儿童的家长均签署了知情同意书。

1.2 方法

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30960411);海南省科技项目[(2012)36]。 作者简介:陈江(1979-),主治医师,本科,主要从事儿童哮喘性疾病研究。

1.2.1 研究方案 采用双盲法设计原则将研究成员分为设计组和给药组,设计组成员负责本研究的设盲及揭盲后的统计分析并严格对研究参与者分组信息保密,给药组负责发放药物以及哮喘控制水平的评估。(1)设计组使用随机数字表法对入组患儿进行分组,分为维生素 D 组和安慰剂组,每组各 46 例,(2)课题组给药人员分别将 2 个月的剂量发放给所有受试者并告知服药方案,即服用 800 IU/d 剂量,每天 1 粒,疗程为 2 个月,25OHD₃ 和安慰剂胶囊均由青岛双鲸药业有限公司提供,两者在外形,气味,颜色均无差别,安慰剂主要成分为面粉。(3)在初次入组时,2、6 个月后由专门的评估人员按照 GINA 标准评估哮喘控制水平。所有受试者在 3 次检查中均需检测血清 25OHD₃ 浓度,以及进行肺功能检测。(4)由给药人员收集整理两组患儿的所有检测及评估结果。试验过程中若发生严重不良反应时可紧急破盲。研究方案经医院伦理委员会批准。

1.2.2 观察结局

1.2.2.1 哮喘控制水平 本研究参照国际哮喘 GINA 控制评分标准^[8],即基于过去 4 周下列 5 项要求评估:(1)每周日间哮喘症状无/小于或等于 2 次;(2)不因为哮喘而影响活动,(3)夜间不因哮喘憋醒;(4)每周使用平喘药小于或等于 2 次;(5)没有哮喘急性发作急症。满足上述任何一条记 0 分,不满足则该项记 1 分。总分为 0 代表完全控制,1~2 分代表部分控制,3~5 分代表未控制。控制水平的改变则以 2 个月和 6 个月的得分减去基线的得分表示。

1.2.2.2 血清 25OHD₃ 浓度 所有哮喘儿童在基线,2 个月和 6 个月随访过程中均取空腹静脉血 5 mL,采用电化学发光法测定血清 25OHD₃ 浓度,检测试剂盒由罗氏公司提供。操作方法严格按照说明书执行。

1.2.2.3 肺功能检测 采用本院日本捷斯特 HI-801 肺功能仪检测所有受试对象的用力肺活量占预测值百分比(FVC%)、第 1 秒用力呼气容积占预测值百分比(FEV1%)、呼气峰流速占预计值百分比(PEF%)。各指标小于 80% 则提示肺功能不足。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析,计数资料采用百分比表示,采用 χ^2 检验,计量资料符合正态分布的采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布、方差不齐的用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间计量资料采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验统计分析,以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试对象一般情况 在维生素 D 组中有 3 例对象退组,安慰剂组中有 5 例退组,1 例失访。最后纳入分析的对象共 83 例,其中维生素 D 组 43 例,安慰剂组 40 例。入组的哮喘患儿平均年龄约为 10 岁,男孩占 54.2%。约有 2/3 的参与者有过因哮喘而入院。从最近 4 周哮喘的控制水平来看,完全控制、部分控制和未控制的比率分别 28.9%、38.6% 和 32.5%。两组哮喘患儿的基线情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 哮喘控制水平的变化 哮喘控制水平的改变是根据 2、6 个月减去基线 0 个月的控制水平得分所得,具体得分改变见表 2,2 个月后维生素 D 组共有 17 例(39.5%)患儿哮喘控制水平提高,有 2 例患儿占 4.6% 的哮喘控制水平变差;而安慰剂组只有 5 例(12.5%)患儿哮喘控制水平提高,同样有 5 例(12.5%)患儿哮喘控制水平变差。两组差异有统计学意义($P = 0.015$)。在 6 个月时维生素 D 组有 14 例(32.5%)患儿

哮喘控制水平提高,有 4 例(9.3%)患儿的哮喘控制水平变差;安慰剂组则没有变化,两组间差异无统计学意义($P = 0.094$)。见表 2。

表 1 哮喘患儿的一般特征

项目	合计 (n=83)	维生素 D 组 (n=43)	安慰剂组 (n=40)	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	9.9 \pm 2.4	10.1 \pm 2.1	9.8 \pm 2.3	0.534
男[n(%)]	45(54.2)	25(58.1)	20(50)	0.602
哮喘入院次数[n(%)]				
0 次	33(39.8)	18(41.9)	15(37.5)	
1 次	21(25.3)	11(25.6)	10(25.0)	
2 次	10(12.0)	4(9.3)	6(15.0)	0.954
3 次	8(9.6)	4(9.3)	4(10.0)	
≥ 4 次	11(13.3)	6(14.0)	5(12.5)	
哮喘控制水平[n(%)]				
完全控制	24(28.9)	11(25.6)	13(32.5)	0.746
部分控制	32(38.6)	18(41.9)	14(35.0)	
未控制	27(32.5)	14(32.5)	13(32.5)	
25OHD ₃ [ng/mL, M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	29(25,34)	28.5(25.9,34.1)	29(23.6,33.8)	0.230
肺功能[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]				
FVC%	97(89,103)	96(91,105)	98(89,107)	0.581
FEV1%	87(84,92)	88(82,91)	86(82,93)	0.615
PEF%	90(74,102)	94(75,103)	87(73,95)	0.353

表 2 两组哮喘患儿在随访 2、6 个月后哮喘控制水平得分的改变[n(%)]

项目	2 个月		6 个月	
	维生素 D 组 (n=43)	安慰剂组 (n=40)	维生素 D 组 (n=43)	安慰剂组 (n=40)
控制水平提高				
-5	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
-4	1(2.3)	0(0)	0(0)	0(0)
-3	1(2.3)	0(0)	1(2.3)	0(0)
-2	3(7.0)	2(5.0)	2(4.7)	2(5.0)
-1	12(27.9)	3(7.5)	11(25.6)	3(7.5)
控制水平无变化				
0	24(55.8)	30(75.0)	25(58.1)	30(75.0)
控制水平变差				
1	1(2.3)	3(7.5)	4(9.3)	2(5.0)
2	1(2.3)	2(5.0)	0(0)	3(7.5)
3	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
4	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
5	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

2.3 两组血清 25OHD₃ 浓度的差异 在 0 个月时的检测结果来看,两组血清 25OHD₃ 浓度差异无统计学意义($P =$

0.230);2 个月后维生素 D 组哮喘患儿的血清 25OHD₃ 浓度高于安慰剂组($P=0.042$),6 个月后两组血清 25OHD₃ 浓度差异无统计学意义($P=0.170$),见表 2。

表 3 不同时间两组哮喘患儿血清 25OHD₃ 浓度的差异 [ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	0 个月	2 个月	6 个月
维生素 D 组	43	29.0(25.9,34.1)	34.3(29.0,38.2)	30.6(27.3,36.9)
安慰剂组	40	28.5(23.6,33.8)	28.7(26.4,32.5)	28.3(26.8,37.2)
P		0.230	0.042	0.170

2.4 两组哮喘患儿肺功能比较 6 个月后维生素 D 组 PEF% (<80%) 比例为 18.6%, 显著低于安慰剂组的 37.5% ($P<0.05$)。其他肺功能指标在两组间差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

表 4 两组哮喘患儿肺功能指标的差异 [$n(\%)$]

项目	维生素 D 组 (n=43)	安慰剂组 (n=40)	P
FVC% (<80%)			
0 个月	14(32.5)	12(30.0)	0.802
2 个月	15(34.8)	13(32.5)	0.818
6 个月	13(30.2)	11(27.5)	0.784
FEV1% (<80%)			
0 个月	15(34.9)	15(37.5)	0.804
2 个月	14(32.6)	14(35.0)	0.814
6 个月	14(32.6)	15(37.5)	0.637
PEF% (<80%)			
0 个月	14(32.6)	13(32.5)	0.995
2 个月	10(23.3)	12(30.0)	0.347
6 个月	7(18.6)	15(37.5)	0.029

2.5 两组安全性比较 在整个给药疗程结束后, 维生素 D 组有 1 例患儿应哮喘加重而入院, 给予静脉注射甲泼尼龙后病情缓解, 出院后未口服糖皮质激素类药物。所有受试对象均未有明显药物不良反应。其他的如轻微咳嗽等反应在两组间无差异。

3 讨论

儿童哮喘的发病率在近 20 年来不断增加, 严重危害着儿童的身心健康。目前哮喘尚不能根治, 其治疗的目标在于控制哮喘临床症状, 减少哮喘的发作。从我国部分地区的调查来看, 哮喘的控制情况不容乐观, 哮喘控制率不到 30%^[9-10]。哮喘控制水平受众多因素如用药依从性、健康教育、生活环境等的影响^[11-13]。如何有效提高哮喘控制水平对于改善哮喘患儿的生活质量意义重大。

近年来, 不少研究报道血清 25OHD₃ 水平与哮喘患病存在相关性, 其可能机制: (1) 血清 25OHD₃ 能促使 Th2 分泌细胞因子 IL-10 转化生长因子降低血清 IgE 水平从而减轻支气管症状^[14]; (2) 25OHD₃ 具有抑制甲状腺素分泌, 调节免疫和细胞增殖作用^[15]; (3) 认为哮喘的发病与维生素 D 受体基因多态性有关^[16]。上述研究从机制上为哮喘的控制提供了新思路, 然而尚缺乏相关临床试验的研究来证实补充维生素 D 对

哮喘控制的作用。

本研究采用双盲法的设计原则, 旨在探讨短程小剂量的维生素 D₃ 的补充是否能提高哮喘控制水平。研究结果显示服用每天 800 IU 的维生素 D₃ 2 个月后哮喘控制水平明显高于安慰剂组, 且这一趋势在停药 4 个月后仍然存在。第 2 个月时维生素 D 组哮喘患儿血清 25OHD₃ 浓度高于安慰剂组。此结果与日本 Tachimoto 等^[17]开展的临床试验研究发现小剂量维生素 D 补充能短期改善哮喘控制水平相一致。Nanzer 等^[18]一项随机对照研究同样证实维生素 D 能改善成人哮喘的肺功能水平。国内刘飒等^[19]治疗哮喘时发现常规治疗的基础上加上维生素 D 可提高支气管哮喘的治疗疗效。相反的是, 最近 Castro 等^[20]发现服用 7 个月每天 4 000 IU 维生素 D 并不能降低成人哮喘的复发率。此外, 来自以色列 Bar 等^[21]的研究报道与安慰剂组相比维生素 D 的补充不能明显改变血清 IgE 和肺功能水平。然而这些研究针对的哮喘人群或使用的维生素 D 剂量、疗程与本课题均有所差异。课题组从安全性及药物依从性考虑选择短疗程低剂量的维生素 D 来进行临床试验, 未发现补充维生素 D 有明显的不良反应, 同时患者依从性也能保证。

综上所述, 短期小剂量的维生素 D 补充能够在一定程度上提升哮喘控制水平, 但是由于本研究的样本数量有限, 而且随访时间仅为 6 个月, 故需要进一步的大样本、多中心临床试验来证实这一结论。

参考文献

- [1] Horak F, Doberer D, Eber E, et al. Diagnosis and management of asthma - Statement on the 2015 GINA Guidelines [J]. Wien Klin Wochenschr, 2016, 128(16): 541-554.
- [2] Zhang J, Dai J, Yan L, et al. Air pollutants, climate and the prevalence of pediatric asthma in urban areas of China [J]. Biomed Res Int, 2016, 112(6): 29-34.
- [3] Nasiri KR, Zamani A, Fathallahpour A, et al. The relationship between serum levels of vitamin D with asthma and its symptom severity: a case-control study [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2016, 44(6): 547-555.
- [4] Ginter E, Simko V. Deficiency of vitamin D and vitamin C in the pathogenesis of bronchial asthma [J]. Bratisl Lek Listy, 2016, 117(6): 305-307.
- [5] Britt RJ, Thompson MA, Freeman MR, et al. Vitamin D reduces inflammation-induced contractility and remodeling of asthmatic human airway smooth muscle [J]. Ann Am Thorac Soc, 2016, 13(11): 97-98.
- [6] 吴怡玲, 邵洁. 哮喘儿童血清 25 羟维生素 D 及其免疫相关因素分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(12): 917-920.
- [7] Barman M, Jonsson K, Hesselmar B, et al. No association between allergy and current 25-hydroxy vitamin D in serum or vitamin D intake [J]. Acta Paediatr, 2015, 104(4): 405-413.
- [8] Deschildre A, Pin I, El A K, et al. Asthma control assessment in a pediatric population: comparison between GINA/NAEPP guidelines, Childhood Asthma Control Test (C-ACT), and physician's rating [J]. Allergy, 2014, 69(6): 784-790.

性肿瘤术前活检率低,可能与本文统计中未行活检的良性骨瘤和血管瘤占大多数有关。

对术前病理诊断与影像学诊断不相符者,或术前病检困难者,术中冰冻病检有重要意义。储杨等^[12]也提出对临床高度怀疑肿瘤,而症状和体征及影像学检查不典型的病例,有条件者最好术中送快速冷冻。本研究中,34 例术中冰冻与术后石蜡病检符合率为 91.18%(31/34),其中行术中即时冰冻 6 例,66.67%(4/6)患者与术前石蜡活检诊断不相符,从良性变为恶性。术中应对恶性肿瘤的切缘行连续冰冻病检,以便确定肿瘤是否切除干净。行手术治疗 63 例恶性肿瘤中,共行 232 个切缘冰冻病检,与术后石蜡冰冻病检符合率 98.70%。因此,术中快速冰冻病检有利于提高诊断率,恶性肿瘤的切缘应行连续冰冻病检。

总之,鼻-鼻窦肿瘤为相对复杂疾病,其临床表现缺乏特异性,故需在临床表现的基础上,借助影像学表现,最终病理活检以明确诊断。本文特别强调术前应尽量取活检明确诊断,必要时术中冰冻病检;术中对可疑恶性肿瘤者可行即时冰冻病检,恶性肿瘤的切缘应行连续冰冻病检,以提高鼻-鼻窦肿瘤的临床诊断率,以尽量完整切除恶性肿瘤。

参考文献

- [1] Baier G, Volter C, Steigerwald I, et al. Malignant paranasal sinus tumors. Diagnosis, therapy and results [J]. HNO, 2005, 53(11): 957-965.
- [2] Tiwari R, Hardillo JA, Mehta D, et al. Squamous cell carcinoma of maxillary sinus [J]. Head Neck, 2000, 22(2): 164-169.
- [3] Bhattacharyya N. Factors affecting survival in maxillary sinus cancer [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2003, 61(9):

1016-1021.

- [4] Thorup C, Sebbesen L, Danø H, et al. Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in Denmark 1995 - 2004 [J]. Acta Oncol, 2010, 49(3): 389-394.
- [5] Eggesbø HB. Imaging of sinonasal tumours [J]. Cancer Imaging, 2012, 12: 136-152.
- [6] Chatterjee P, Sharma P, Khanna S. A Clinicopathological and radiological study of Sinonasal Mass [J]. Indian J Med Res, 2014, 1(5): 21-26.
- [7] Lathi A, Syed MMA, Kalakoti P, et al. Clinico-pathological profile of sinonasal masses; a study from a tertiary care hospital of India [J]. Acta Otorhinolaryngol Itali, 2011, 31(6): 372-377.
- [8] 王小婷, 时光刚, 刘亦青等. 鼻腔鼻窦肿瘤临床特征和病理组织学特点的分析 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 25(23): 1071-1075.
- [9] 陈宝琅, 刘荷珍. 鼻腔鼻窦少见肿瘤 10 例临床病理分析 [J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2016, 12(1): 27-29.
- [10] 罗山泉, 石梅, 王建华, 等. 局部晚期鼻腔鼻窦肿瘤放射治疗影响因素分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(4): 297-299.
- [11] 周晓娟, 王瑾, 许峰, 等. 放、化疗同步治疗鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤 36 例 [J]. 重庆医学, 2011, 40(16): 1593-1595.
- [12] 储杨, 刘红刚. 鼻窦沟通性肿瘤的临床病理学研究进展 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(10): 1114-1116.

(收稿日期: 2017-04-19 修回日期: 2017-06-25)

(上接第 4507 页)

- [9] 黄娟, 黄东明, 肖晓雄, 等. 2010 年中山市城区 0~14 岁儿童哮喘流行病学调查 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(2): 149-154.
- [10] 杨运刚, 吴谨准, 张建民, 等. 2000—2010 年厦门市儿童哮喘流行病学调查对比分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(12): 918-921.
- [11] 宋丽娟, 黄英. 儿童哮喘控制水平评估及其影响因素相关性研究 [J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(3): 60-63.
- [12] 谭力, 张泉, 吴澄清, 等. 儿童哮喘控制水平的影响因素和评估指标分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 812-816.
- [13] 邱信葵, 李杰荣, 邹家柳, 等. 社区督导治疗对缓解期支气管哮喘患者的效果 [J]. 广东医学, 2014, 35(1): 160-162.
- [14] Chary AV, Hemalatha R, Murali MV, et al. Association of T-regulatory cells and CD23/CD21 expression with vitamin D in children with asthma [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2016, 116(5): 447-454.
- [15] Vijayendra CA, Hemalatha R, Seshacharyulu M, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 147(5): 48-55.
- [16] Zhao DD, Yu DD, Ren QQ, et al. Association of vitamin D

receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma; a meta-analysis [J]. Pediatr Pulmonol, 2016, 96(4): 1099-1115

- [17] Tachimoto H, Mezawa H, Segawa T, et al. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Allergy, 2016, 71(7): 1001-1009.
- [18] Nanzer AM, Chambers ES, Ryanna K, et al. The effects of calcitriol treatment in glucocorticoid-resistant asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(6): 1755-1757.
- [19] 刘飒, 戈艳蕾, 王红阳, 等. 维生素 D 治疗支气管哮喘患者临床疗效探讨 [J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(32): 80-82.
- [20] Castro M, King TS, Kunselman SJ, et al. Effect of vitamin D₃ on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial [J]. JAMA, 2014, 311(20): 2083-2091.
- [21] Bar YR, 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.

(收稿日期: 2017-04-22 修回日期: 2017-08-06)