

DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2012.05.009

## AGREE II 评价 9 个儿童青少年维生素 D 临床实践指南及推荐意见共识和差异

李卫国 李宇宁 张秀敏 周晓菊

**摘要 目的** 使用指南研究与评价工具 II (AGREE II) 评价儿童青少年维生素 D (VD) 临床实践指南 (VD 指南), 反映目前儿童青少年补充 VD 的基本共识和存在的争议。**方法** 制定 VD 指南的纳入标准和检索策略, 检索 PubMed、Web of Science、中国期刊全文数据库、万方数据库、维普中文科技期刊数据库、美国国立指南文库 (NGC)、指南国际网络 (G-I-N) 等相关指南数据库, 按纳入标准纳入有关儿童青少年 VD 指南, 提取和描述 VD 指南 AGREE II 评价信息, 使用 AGREE II 评价纳入指南质量, 使用组内相关系数 (ICC) 进行评价员间一致性检验。分析比较不同 VD 指南推荐内容的共识和差异。**结果** 共纳入 9 篇 VD 指南, 分别来自美国、中国、加拿大、法国、波兰和澳大利亚/新西兰。发表年度从 2006 至 2012 年。3 篇为循证指南, 其中 2 篇采用 GRADE 证据分级系统, 1 篇采用 AHRQ 证据分级系统; 其余 6 篇为非循证指南。①指南质量经 AGREE II 评分显示: 6 大领域的评分中, 范围和目的、清晰性和应用性的总体平均得分均 > 50%, 指南制定的参与人员、制定的严谨性和编辑的独立性有待加强 (平均得分分别为 48%、42% 和 28%); 循证指南在指南的参与人员、制定的严谨性、编辑的独立性方面优于非循证指南。②总体归纳不同 VD 指南之间在推荐内容上有 5 个方面的主要差异。VD 预防建议: 各指南基本认同的是 0~1 岁婴儿 400 IU·d<sup>-1</sup> 的 VD 缺乏预防量是安全的; VD 治疗建议: 美国 (ES) 指南推荐 2 000 IU·d<sup>-1</sup> (1~18 岁), 维持 6 周; 阳光照射: 美国和澳大利亚/新西兰的指南持不同推荐意见; VD<sub>2</sub> 或 VD<sub>3</sub>: 不同指南推荐意见不同; 25 羟维生素 D (25OHD) 水平: 各指南基本认同 25OHD 水平 < 30 nmol·L<sup>-1</sup> 时, 佝偻病的患病率增加; 孕妇及哺乳期妇女: 各指南推荐这一人群要注意及时补充 VD, 或维持适宜的 25OHD 水平。**结论** ①纳入 VD 指南整体质量仍有待提高。循证指南质量在指南的参与人员、制定的严谨性、编辑独立性方面优于非循证指南。②纳入 VD 指南推荐内容虽有一定的差异, 但对于 0~18 岁人群 400 IU·d<sup>-1</sup> 的 VD 缺乏预防量被认为是安全的剂量。③中国 VD 指南推荐内容参考了国外高质量的指南, 改编和制定国内高质量的指南迫在眉睫。

**关键词** 维生素 D 缺乏; 临床实践指南; 循证医学; 指南研究与评价工具 II

### *Evaluating nine clinical practice guidelines for Vitamin D supplementation in children and adolescents with AGREE II: recommendations and controversies*

LI Wei-guo, LI Yu-ning, ZHANG Xiu-min, ZHOU Xiao-ju (Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**Corresponding Author:** LI Yu-ning, E-mail: lwgyanda@sina.com

**Abstract Objective** The aim of this study was to assess the quality of clinical practice guidelines (CPGs) using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II) instrument, and to provide a reference for promotion, development and adaptation of the guidelines. The recommendations were compared among guidelines for children and adolescents vitamin D supplementation, and the basic consensus and dispute were focused. **Methods** PubMed, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Chinese Periodical Database, VIP Chinese Periodical Database, National Guideline Clearinghouse and relevant web sites were searched for the guidelines on children and adolescent vitamin D supplementation. The common characteristics of guideline were descriptively analyzed. AGREE II instrument was used to evaluate the quality of CPGs. Intraclass correlation coefficient (ICC) was used to examine the conformance of the raters' evaluation scores. The recommendations of the included guidelines were extracted, analyzed and compared to find the similarities and differences. **Results** A total of 9

**基金项目** 甘肃省科技厅科技攻关项目:GS012-A43-090;兰州市科技局科研基金项目:2009-1-51

**作者单位** 兰州大学第一医院儿科 兰州,730000

**通讯作者** 李宇宁,E-mail:lwgyanda@sina.com,

CPGs were identified from the United States, China, Canada, France, Poland and Australia/ New Zealand. The guidelines were published from 2006 to 2012, 3 of them were evidence-based (EB) and 2 used GRADE method, 1 used AHRQ evidence grading system, the rest of 6 were non-EB CPGs made by consensus of experts and article review. ①The AGREE II instrument rated CPGs among 6 domains. "Scope and purpose", "clarity and presentation", and "applicability" were averagely scored  $\geq 50\%$ , "stakeholder involvement", "rigor of development" and "editorial independence" were scored 48%, 42% and 28% respectively and needed improved. EB CPGs had higher quality scores compared with non-EB CPGs for "rigor of development" and "editorial independence". ②The main recommendations of CPGs were similar. However, there were 5 main differences summarized among CPGs. For prevention of VD deficiency, 400 IU  $\cdot$  d<sup>-1</sup> of VD was considered as a safe dose for 0 - 1 year-old group and therefore worthy to be recommended. For treatment of VD deficiency, America(ES) CPGs recommend 2 000 IU  $\cdot$  d<sup>-1</sup> of VD for at least 6 weeks(1 - 18 years group). For sun exposure, America and Australia/New Zealand CPGs held different recommendations. For supplement of VD<sub>2</sub> or VD<sub>3</sub>, there was no consensus among included CPGs. For 25OHD level, nearly all CPGs agreed to the increased prevalence of rickets when 25OHD < 30 nmol  $\cdot$  L<sup>-1</sup>. For pregnant and lactating women, CPGs recommend that this group should pay attention on VD supplementation, or maintain appropriate 25OHD level. **Conclusions** ①The overall quality of the included CPGs is still to be improved, and EB CPGs have higher quality scores for "rigor of development". ②400 IU  $\cdot$  d<sup>-1</sup> of VD is considered as a safe dose to preventing VD deficiency for all 0 - 18 years-old groups and therefore worthy to be recommended. ③The recommendations of China CPGs have absorbed the high quality CPGs from other countries, so adaptation and development of Chinese own high-quality CPGs is urgently needed.

**Key words** Vitamin D deficiency; Clinical practice guidelines; Evidence-based medicine; Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II

维生素 D(VD)缺乏在未成年人群中普遍流行,来自美国<sup>[1]</sup>、加拿大<sup>[2]</sup>、印度<sup>[3]</sup>、澳大利亚<sup>[4]</sup>和中国<sup>[5,6]</sup>的报告表明儿童青少年 VD 缺乏存在很高的发病率。从婴幼儿到青少年,需要足够的 VD 满足生长发育需求,但是这种依赖阳光合成的营养素在膳食中含量稀少<sup>[7]</sup>。通过 VD 制剂补充以满足 VD 的需求十分有效,甚至是必须的途径<sup>[8]</sup>。目前国内外对于儿童青少年补充 VD 已有众多的临床实践指南(本文简称 VD 指南),特别是近年随着对 VD 功能的进一步认识和新证据的产生,新的 VD 指南不断发布。一方面新发布 VD 指南的质量是医务工作者和目标人群所关注的问题,另一方面 VD 指南在儿科医务工作者中的知晓率以及指南依从性却不尽人意,Perrine 等<sup>[9]</sup>在 2010 年对美国儿科学会(AAP)2008 年预防 VD 缺乏指南<sup>[10]</sup>的实施情况进行评估,发现美国仅 5% ~ 37% 婴幼儿摄入的 VD 达到了指南推荐量。而在中国,部分儿科医生和家长担心长时间补充 VD 会导致中毒,这一认识误区造成了很多儿童和青少年不能及时和足量的补充 VD。

本文采用指南研究与评价工具 II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II, AGREE II)<sup>[11]</sup>对目前国内外发表的有关儿童青少年 VD 指南,进行质量评价并比较各 VD 指南推荐内容,反映儿童青少年补充 VD 的共识和争议。

## 1 方法

1.1 利益关系说明 本研究所有作者均未参与相关 VD 指南的制定,评价所有 VD 指南过程中未接受与 VD 相关产

品的资助和对 VD 相关产品不存在选择性歧视。

1.2 VD 指南纳入和排除标准 ①语言为中文或英文。②指南制作方法为通过系统制作(如会议共识和循证方法),并对临床或健康干预提出指导性意见<sup>[11]</sup>。③指南内容涉及 18 岁以下人群预防和治疗 VD 缺乏症和(或)VD 缺乏性佝偻病。④只纳入近 10 年发表的指南<sup>[12]</sup>。⑤当 2 个指南更新关系不明确或存在部分更新时,同时纳入 2 个指南。⑥排除合并疾病(如慢性肾病和炎症性肠病)时 VD 补充的指南。

### 1.3 指南的检索策略

1.3.1 数据库 西文数据库:PubMed、Web of Science、National Guideline Clearinghouse (NGC)、Guidelines International Network (G-I-N);中文数据库:中国期刊全文数据库、万方数据库、维普中文科技期刊数据库。文献检索起止时间为 2002 年 5 月至 2012 年 5 月。

1.3.2 检索词 英文检索词: vitamin D, micronutrient, guideline, recommendation, position paper, position statement; 中文检索词:维生素 D,指南。

1.4 VD 指南质量评价方法 采用 AGREE II 评价 VD 指南质量。AGREE II 由 6 个领域和总体评价组成,包括范围和目的(3 个条目)、参与人员(3 个条目)、制定的严谨性(8 个条目)、清晰性(3 个条目)、应用性(4 个条目)和编辑独立性(2 个条目),共 23 个条目。每个条目均以 7 分表示(1 分为很不同意,7 分为很同意);当 AGREE II 条目为部分满足时,根据实际情况给予 2 ~ 6 分。4 位评价员事先经过 AGREE II 打分标准培训,分别为儿科专家(李宇宁),儿科

医生(李卫国),儿科研究生(张秀敏、周晓菊)组成。评价员参考 AGREE II 原文<sup>[11]</sup>及其中文译本<sup>[13]</sup>对纳入指南的 23 个条目进行打分,然后计算出 6 个领域的得分。某一领域和总体评价的评分为(4 名评价员获得分值 - 最小可能得分)/ (最大可能分值 - 最小可能分值)。

组内相关系数(ICC)是衡量观察者信度和复测信度的指标之一<sup>[14]</sup>。使用 ICC 对 4 名评价员的评价一致性进行检验。但 ICC 可能存在观察者间的观察值变异不大时,ICC 值很小,不能反映真实一致性的情况。因此本文只进行指南制定的严谨性一致性评价,该领域包含 8 个条目,打分最可能存在较大的变异。ICC 值介于 0~1,一般认为 ICC < 0.4 表示一致性差,≥0.75 表示一致性较好。ICC 计算参考文献<sup>[15]</sup>。

1.5 指南的推荐内容比较 鉴于所有 VD 指南推荐内容的评价较困难,为此本研究通过对指南推荐内容的复习,提出不同指南间推荐内容上的共识和差异。

1.6 统计学方法 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,指南间相同领域得分比较用 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 纳入 VD 指南的一般情况 共检索到相关文献 404 篇,其中中文文献 14 篇,英文文献 390 篇,共筛选出 9 篇 VD 指南<sup>[16-24]</sup>符合本研究纳入标准(表 1),分别来自美国、中国、加拿大、法国、波兰和澳大利亚/新西兰(联合发表)。发表年度从 2006 至 2012 年,其中 8 篇 VD 指南是近 5 年发表的。VD 指南制定组织均为医学团体或学术委员会。3 篇<sup>[16,17,21]</sup>为循证指南,其中 2 篇<sup>[16,21]</sup>使用 GRADE 证据分级,1 篇<sup>[17]</sup>对文献检索、证据分级和合成有详细的介绍,分别使用 AHRQ 证据分级系统(AHRQ-Ottawa 和 AHRQ-Tufts),证据表和证据图;其余 6 篇为非循证指南,制定方法包括专家研讨会共识、文献复习。纳入的指南引用参考文献量不等,参考文献较多的为美国(膳食营养素参考摄入量, DRI)、美国(AAP)和美国(内分泌学会, ES)指南,中国的 2 篇 VD 指南未引用或仅引用了较少的参考文献。

7 篇 VD 指南<sup>[18-24]</sup>目标人群为未成年人,2 篇<sup>[16,17]</sup>涉及所有人群。美国(AAP)指南<sup>[18]</sup>更新了 2003 年发表的旧指南。中国继 2008 年佝偻病防治指南发表<sup>[19]</sup>后,2010 年更新为微量元素缺乏防治指南<sup>[20]</sup>。

表 1 纳入研究指南的一般情况  
Tab 1 Characteristics of included guidelines

Full name of guidelines	Country and code	Public year	Public institution	Development organization	Development method	Reference amount
Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement	Australia and New Zealand <sup>[24]</sup>	2006	Med J Aust	A working group <sup>1)</sup>	Article review	38
Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants	Canada <sup>[21]</sup>	2007	Paediatr Child Health	Canadian Paediatric Society	Evidence-based developed GRADE	58
Recommendation for prevention and treatment of rickets of vitamin D deficiency in childhood	China <sup>[9]</sup>	2008	Chin J Pediatr	Chinese Medical Association, et al.	Consensus of experts	0
Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents	America(AAP) <sup>[18]</sup>	2008	Pediatrics	American Academy of Pediatrics(AAP)	Article review	163
Recommendation for prevention and treatment of micronutrient deficiency in childhood	China <sup>[20]</sup>	2010	Chin J Pediatr	Chinese Medical Association	Consensus of experts	20
Prophylaxis of vitamin D deficiency-Polish Recommendations 2009	Poland <sup>[23]</sup>	2010	Endokrynologia Polska	Recommendng Committee (unofficial)	Consensus of experts	14
Dietary Reference Intakes(DRI) for Calcium and Vitamin D	America(DRI) <sup>[17]</sup>	2011	The National Academies Press	Institute of Medicine (IOM)	Evidence-based developed AHRQ grading system Evidence map	Huge
Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society(ES) Clinical Practice Guideline	America(ES) <sup>[16]</sup>	2011	J Clin Endocrin Metab	Endocrine Society (ES)	Evidence-based developed GRADE	143
Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics	France <sup>[22]</sup>	2012	Archives de Pédiatrie	French Society of Paediatrics	Article review	78

Notes 1) included members of the Australasian Paediatric Endocrine Group, Paediatric Bone Australasia, migrant health paediatricians, obstetricians, etc.; AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality

2.2 VD指南 AGREE II 评价结果

2.2.1 ICC 一致性检验 4位评价员对制定严谨性的评定除条目11(ICC=0.52)外,其余7个条目ICC值均>0.75。

2.2.2 6个领域评分情况和总体评价(表2)

2.2.2.1 范围和目的 所有指南对其总目的(条目1)和涵盖的卫生问题(条目2)进行了描述。多数文献描述VD指南的应用人群(条目3)。该领域循证指南得分为86%,非循证指南为75%,差异无统计学意义;平均得分为79%。

2.2.2.2 参与人员 指南制定小组包括来自于所有相关专业人员(条目4)方面,2篇循证指南<sup>[16,17]</sup>描述有方法学家参与,非循证指南有分别来自儿科医生、内分泌科医生和营养学家参与。纳入VD指南均未清楚描述“收集了目标人群的观点和优先选择(条目5)”；美国(AAP)指南<sup>[18]</sup>明确指出VD指南的目标使用者(条目6)是儿科医生和家。该领域循证指南得分为64%,非循证指南为39%,差异有统计学意义;平均得分为48%。

2.2.2.3 制定的严谨性 循证指南<sup>[16,17,21]</sup>均应用了系统方法学检索证据(条目7),但报告的详尽程度不同。2篇VD指南<sup>[16,17]</sup>清楚描述了检索证据的标准(条目8)。在对证据主体的优点和局限性描述(条目9)方面,循证指南<sup>[16,17,21]</sup>都有不同程度的描述。在形成推荐建议的方法方面(条目10),所有VD指南均未详细介绍形成推荐建议的具体方法学。所有VD指南在形成推荐建议时考虑了对健康的益处、不良反应和危险(条目11),如VD中毒、过量的可能。推荐建议和支持证据之间有无明显联系(条目12)方面,2篇循证指南<sup>[16,21]</sup>使用GRADE证据分级和推荐级别表示,1篇循证指南<sup>[17]</sup>使用了AHRQ证据分级系统。3篇VD指南<sup>[16,18,21]</sup>发表前经外部专家评审(条目13)。对于指南更新(条目14)纳入VD指南均未详细陈述。该领域循证指南得分为73%,非循证指南为26%,差异有统

计学意义;平均得分为42%。

2.2.2.4 清晰性 8篇VD指南<sup>[17-24]</sup>推荐建议明确,且不含糊(条目15)和明确列出不同的选择或临床问题(条目16),6篇VD指南<sup>[16-18,22-24]</sup>通过摘要、图表等方法使重要的推荐建议容易识别(条目17)。该领域循证指南得分为74%,非循证指南为83%,差异无统计学意义;平均得分为80%。

2.2.2.5 应用性 纳入的VD指南对于应用过程中的促进和阻碍因素(条目18)描述均不明确。对于指南中提供如何应用于实践的推荐建议和(或)工具(条目19),7篇VD指南<sup>[16-18,21-24]</sup>有简化的指南;4篇VD指南<sup>[16,18,22,23]</sup>考虑了建议应用中可能需要的相关资源(条目20),列出了在当地可获得的相关强化食物和药物;4篇VD指南<sup>[18,20,23,24]</sup>能够报告提供监测和(或)稽查标准(条目21),即25羟维生素D(25OHD)的检测对于VD缺乏诊断或VD缺乏高危人群预测以及补充VD后效果的监测。该领域循证指南得分为66%,非循证指南为46%,差异无统计学意义;平均得分为53%。

2.2.2.6 编辑的独立性 所有指南均未报告是否受到赞助单位的资助,并且未公布制定VD指南的资金来源(条目22)。美国(ES)指南<sup>[16]</sup>详细记录并公开其制定小组成员的利益冲突(条目23)。该领域循证指南得分为64%,非循证指南为10%,差异有统计学意义;平均得分为28%。

2.2.2.7 VD指南总体评价 6大领域的评分中,范围和目的、清晰性和应用性的总体平均得分均>50%,指南制定的参与人员、制定的严谨性和编辑的独立性有待加强(平均得分分别为48%、42%和28%)。循证指南的总体评价平均得分(78%)高于非循证指南(62%)( $P < 0.05$ ),在参与人员、制定的严谨性和编辑的独立性方面差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表2 儿童青少年VD指南 AGREE II 各领域和总体评分(%)

Tab 2 AGREE II scores for clinical practice guidelines for the prevention and treatment vitamin D deficiency in children(%)

References	Scope and purpose	Stakeholder involvement	Rigor of development	Clarity and presentation	Applicability	Editorial independence	Overall assessment
Evidence-based guideline							
America (ES) <sup>[16]</sup>	88	74	76	89	65	97	75
America (DRI) <sup>[17]</sup>	89	87	85	53	74	86	88
Canada <sup>[21]</sup>	80	31	59	81	60	8	72
Subtotal/ $\bar{x}$ (s)	86(5)	64(29)	73(13)	74(19)	66(7)	64(49)	78(9)
Non-evidence-based guideline							
America (AAP) <sup>[18]</sup>	85	57	36	89	68	14	78
China(2008) <sup>[19]</sup>	61	22	6	67	18	6	39
China(2010) <sup>[20]</sup>	63	50	21	78	26	6	44
France <sup>[22]</sup>	87	39	40	91	60	11	83
Poland <sup>[23]</sup>	80	33	27	93	56	8	72
Australia/New Zealand <sup>[24]</sup>	74	35	24	80	47	12	56
Subtotal/ $\bar{x}$ (s)	75(11)	39(13)	26(12)	83(10)	46(20)	10(3)	62(18)
Total/ $\bar{x}$ (s)	79(11)	48(22)	42(27)	80(13)	53(19)	28(36)	67(17)



2.3 VD 指南推荐内容主要共识和差异 通过对纳入指南内容的复习,总体归纳不同 VD 指南之间在推荐内容上主要有 5 个方面的共识和差异(表 3)。

2.3.1 VD 预防和治疗建议 ①VD 预防:各 VD 指南基本认同的是 0~1 岁婴儿  $400 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$  的 VD 缺乏预防量是安全的,但法国指南<sup>[22]</sup>推荐更高的预防量;早产儿 VD 补充,中国指南(2008)<sup>[19]</sup>和加拿大指南<sup>[21]</sup>推荐量不同,中国指南(2008)<sup>[19]</sup>推荐早产儿、多胎及低出生体重儿应增加补充 VD 剂量( $600 \sim 800 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$ ),而加拿大指南则支持早产儿应补充较小剂量的 VD ( $200 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$ )。国外 VD 指南<sup>[10, 22, 23]</sup>除关注 3 岁以下婴幼儿 VD 缺乏问题,对学龄儿童和青少年 VD 缺乏也很关注,相比较中国指南(2008)<sup>[19]</sup>主要关注 3 岁以下婴幼儿,主要强调对佝偻病的防治,可能与中国佝偻病患病率较高有关;中国指南(2010)<sup>[20]</sup>在形成推荐意见时更多的参考了国外指南<sup>[18]</sup>;美国(DRI)指南<sup>[17]</sup>对不同人群补充 VD 做了更细致的推荐。②VD 缺乏或佝偻病治疗指南的推荐意见不同:美国(ES)指南<sup>[16]</sup>推荐  $2000 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$ ,维持 6 周,或 >1 岁时至少 6 周的疗程;中国指南(2008)<sup>[19]</sup>推荐  $2000 \sim 4000 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$ ,维持 4 周,之后都改为预防方案,在口服不耐受时可行大剂量疗法,即 30 万 IU 1 次肌肉注射,1~3 个月后改为预防方案。

2.3.2 阳光照射 阳光照射能补充 VD,但美国(AAP)指南<sup>[18]</sup>推荐 6 月龄以下婴儿避免阳光直射,青少年也要注意防晒,但鼓励适当的户外活动;澳大利亚和新西兰指南<sup>[24]</sup>支持阳光照射能预防 VD 缺乏和佝偻病,但安全性尚需探讨。

2.3.3  $\text{VD}_2$  或  $\text{VD}_3$  关于补充  $\text{VD}_2$  或  $\text{VD}_3$  对于预防或治疗 VD 缺乏或佝偻病的疗效,2 篇 VD 指南<sup>[16, 24]</sup>认为两者是等效的,但美国(AAP)<sup>[18]</sup>和法国<sup>[22]</sup>指南支持在提高 25OHD 水平上, $\text{VD}_3$  有更好的效果。美国(DRI)指南<sup>[17]</sup>支持在小剂量使用时,两者是等效的,大剂量使用时  $\text{VD}_2$  的安全性更好。

2.3.4 25OHD 水平 各 VD 指南基本认同 25OHD 水平 <  $30 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  时,佝偻病的患病率增加。7 篇 VD 指南<sup>[16-28, 20, 22-24]</sup>认为适宜的 25OHD 水平应 >  $50 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,仅加拿大指南<sup>[21]</sup>支持适宜的 25OHD 水平应 >  $75 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.3.5 孕妇及哺乳期妇女 孕妇和哺乳期妇女补充 VD 可间接使婴儿得到 VD,因此所有 VD 指南推荐这一人群也要注意及时补充 VD,或保持适宜的 25OHD 水平。

### 3 讨论

指南的制定和实施是提高医疗服务质量和诊疗规范化的重要措施。2011 年张伶俐等<sup>[25]</sup>对中国儿童临床实践指南进行了现状分析和循证评价,发现中国儿科指南数量少且现有指南质量不高。2005 年 Boluyt 等<sup>[26]</sup>用 AGREE 对

已发表的儿科循证指南进行质量评价,发现循证指南的整体质量尚可。本研究使用 AGREE II 评价儿童青少年 VD 指南的质量,同时对指南推荐内容进行比较,指出目前国内外不同 VD 指南间的主要共识和差异。

3.1 指南质量分析 郭琴等<sup>[27]</sup>认为在指南的循证评价方面,一方面考察指南内在真实性,即对制定指南方法学的评价,另一方面是对指南实用性的评价,即指南能否被方便地应用。

3.1.1 制定指南方法学存在的问题 ①纳入 VD 指南均未清楚描述形成推荐建议的方法。指南应提供用于推荐建议形成的方法学,描述最后决定的形成方式,如会议、投票以及解决分歧的方法。指南使用者希望了解证据是如何转化为推荐意见的透明过程。②纳入 VD 指南没有提供更新的具体步骤。研究表明,现有指南平均 3.6 年以后其推荐内容就可能过时<sup>[28]</sup>,因此对指南更新计划是非常必要的。③VD 指南制定的严谨性和编辑的独立性有待重视,平均得分分别为 42% 和 28%,循证指南得分显著高于非循证指南,上述 2 个领域是评价指南非常重要的项目,如果这 2 个领域不能得到很好的实施和体现,指南的质量将很难保证。在制定指南的过程中,可能存在潜在的利益冲突而影响指南的推荐内容,如接受资金资助和接受非资金资助(包括智力支持和专家咨询)。因此应当保证赞助单位的观点不影响指南的内容,明确记录并公开指南制定小组成员的利益冲突。④指南的发表语言除本国或本地区语言外,指南可能需要一种公共语言(如英语)的翻译版本。在纳入 VD 指南过程中,意大利<sup>[29]</sup>和德国<sup>[30]</sup>指南由于只使用了本国语言发表,评价和解读相对困难,因此没有纳入本研究。而法国<sup>[22]</sup>和波兰<sup>[23]</sup>指南使用本国语言和英语作为发表语言,有利于指南的推广和交流。

3.1.2 指南实用性方面存在的问题 ①忽视目标人群及其与目标人群有共同关注的人群(如监护人)对补充 VD 的观点。在 VD 指南形成推荐意见的过程中,一些重要的问题和选择必须征求目标人群及其与目标人群有共同关注的人群的意见,如:为了达到充足的 VD 水平,在饮食、户外活动和补充 VD 制剂中更愿意选择哪一种;在一次性大剂量补充 VD 和每日补充小剂量 VD 选择时,前者可能存在很小的 VD 中毒可能,而后者依从性较差。了解目标人群及其与目标人群有共同关注的人群的意愿可能会对制定一个更加务实的 VD 指南有很大帮助。②对 VD 预防和治疗指南而言,能提供一个详细的商品和药物清单会使 VD 指南的落实取得更好的效果。如法国<sup>[22]</sup>、美国(ES)<sup>[16]</sup>、美国(AAP)<sup>[18]</sup>和波兰<sup>[23]</sup>指南列出了当地可获得的 VD 制剂和强化 VD 食品。③就 VD 指南而言,证据水平较肯定时,某些推荐意见应当明确,如应对  $\text{VD}_2$  或  $\text{VD}_3$  的推荐,对补充复合制剂或纯 VD 制剂选择的推荐。④VD 指南对推荐人群应该明确且有意义。美国(ES)指南<sup>[16]</sup>关注 VD 缺乏高危

表3 儿童青少年VD指南推荐意见  
Tab 3 Main recommendations for prevention and treatment vitamin D deficiency in children and adolescents

References	Prevention and treatment recommendation	VD deficiency 25OHD cut off/nmol · L <sup>-1</sup>	VD <sub>2</sub> or VD <sub>3</sub>	Sunlight exposure	Pregnant and lactating women
Australia and New Zealand <sup>[24]</sup>	Prevention: 1-12 m; only for high risk children, 400 IU · d <sup>-1</sup> ; Treatment: <1 m; 1 000 IU · d <sup>-1</sup> for 3 m; 1-12 m; 3 000 IU · d <sup>-1</sup> for 3 m or 300 000 IU over 1-7 d; >12 m; 5 000 IU · d <sup>-1</sup> for 3 m or 500 000 IU over 1-7 d; Maintenance(at risk children): 400 IU · d <sup>-1</sup> or 150 000 IU at the start of autumn	Mild: 25-50 Moderate: 12.5-25 Severe: <12.5	Both	Regular sunlight exposure can prevent VD deficiency, but the safety is unknown	Pregnant: keep the 25OHD level >50 nmol · L <sup>-1</sup>
Canada <sup>[21]</sup>	Prevention in infant: premature infant: 200 IU · d <sup>-1</sup> ; full-term infant: 400 IU · d <sup>-1</sup> ; 800 IU · d <sup>-1</sup> in high latitude	Deficient: <25 Insufficient: 25-75 Optimal: 75-225	-	Short periods (probably less than 15 min · d <sup>-1</sup> )	Pregnant: 2 000 IU · d <sup>-1</sup> Lactating: 2 000 IU · d <sup>-1</sup>
China(2008) <sup>[19]</sup>	Prevention recommendation replaced by China(2010). Treatment: 2 000-4 000 IU · d <sup>-1</sup> for 1 m; Stoss therapy when oral or gut intolerance: 150 000-300 000 IU, intramuscular, single dose, after 1-3 m changed to the prevention recommendation	-	-	Replaced by China(2010)	Pregnant: 400-1 000 IU · d <sup>-1</sup> when the third trimester of pregnancy in autumn and winter
America(AAP) <sup>[18]</sup>	Prevention: 400 IU · d <sup>-1</sup> (infants, children, and adolescents) beginning from the first few days <sup>1)</sup>	Deficiency: <50 Insufficient: 37.5-50 Deficient: ≤37.5 Severe deficient: ≤12.5 Optimal: 50-150	VD <sub>3</sub> is better	Kept out of direct sunlight when <6 m; encourage physical activity and time spent outdoors	Pregnant: keep the 25OHD level >80 nmol · L <sup>-1</sup>
China(2010) <sup>[20]</sup>	Prevention: 2 w-2 y: 400 IU · d <sup>-1</sup> Preterm newborns: 400-800 IU · d <sup>-1</sup> Treatment; only treat the severe VD deficiency(25OHD <25 nmol · L <sup>-1</sup> ); <1 m: 1 000 IU · d <sup>-1</sup> for 3 m; 2-12 m: 1 000-3 000 IU · d <sup>-1</sup> for 3 m; 1-18 y: 5 000 IU · d <sup>-1</sup> for 3 m	Insufficient: 37.5-50 Deficient: ≤37.5 Severe deficient: ≤12.5 Optimal: 50-150	-	Kept out of direct sunlight when <6 m; encourage physical activity and time spent outdoors	Pregnant: keep 25OHD level >75 nmol · L <sup>-1</sup>
Poland <sup>[23]</sup>	Prevention: Term newborns, infants, 2-18 y: 400 IU · d <sup>-1</sup> ; Preterm newborns: 400-800 IU · d <sup>-1</sup> Treatment; only treat the severe VD deficiency(25OHD <25 nmol · L <sup>-1</sup> ); <1 m: 1 000 IU · d <sup>-1</sup> for 3 m; 2-12 m: 1 000-3 000 IU · d <sup>-1</sup> for 3 m; 1-18 y: 5 000 IU · d <sup>-1</sup> for 3 m	Deficiency: <50 Equivalent <sup>2)</sup>	-	-	Keep the 25OHD >75 nmol · L <sup>-1</sup>
America(DRI) <sup>[17]</sup>	Infants: AI: 400 IU; UL: 1 000 IU (0-6 m), 1 500 IU (6-12 m); 1-18 y: EAR: 400 IU; RDA: 600 IU; UL: 2 500 IU (1-3 y), 3 000 IU (4-8 y), 4 000 IU (9-18 y)	Deficiency: <50	Equivalent <sup>2)</sup>	-	Pregnant: EAR: 400 IU · d <sup>-1</sup> , RDA: 600 IU · d <sup>-1</sup> ; Lactating: EAR: 400 IU · d <sup>-1</sup> , RDA: 600 IU · d <sup>-1</sup>
America(ES) <sup>[16]</sup>	Prevention: <1 y: ≥400 IU · d <sup>-1</sup> ; 1-18 y: ≥600 IU · d <sup>-1</sup> ; Treatment: <1 y: 2 000 IU · d <sup>-1</sup> , or 50 000 IU · w <sup>-1</sup> , 6 w; 1-18 y: 2 000 IU · d <sup>-1</sup> , ≥6 w, followed by maintenance therapy: <1 y: 400-1 000 IU · d <sup>-1</sup> , 1-18 y: 600-1 000 IU · d <sup>-1</sup>	Deficiency: <50 Either VD <sub>2</sub> or VD <sub>3</sub>	Either VD <sub>2</sub> or VD <sub>3</sub>	-	Pregnant: ≥600 IU · d <sup>-1</sup> Lactating: ≥600 IU · d <sup>-1</sup>
France <sup>[22]</sup>	Prevention: <1.5 y: fortified milk: 600-800 IU · d <sup>-1</sup> , breastfed: 1 000-1 200 IU · d <sup>-1</sup> , 1.5-5 y and 10-18 y: 2 times, 80 000-100 000 IU, in Nov. and Feb.	Deficiency: <50	VD <sub>3</sub>	-	Pregnant: 180 000 or 100 000 IU, once, in 7th mon of pregnancy; Lactating: 1 000-2 000 IU · d <sup>-1</sup>

Notes w: weeks; m: months; y: years; VD<sub>2</sub>: vitamin D<sub>2</sub>; VD<sub>3</sub>: vitamin D<sub>3</sub>; 1) Supplementation should be continued unless the infant was weaned to at least 1 L · d<sup>-1</sup> vitamin D-fortified formula milk; -: not considered in the guideline; 2) at low doses, VD<sub>2</sub> and VD<sub>3</sub> were equivalent



人群,以 25OHD 水平确定高危人群,对于预防 VD 缺乏,显然是不实用的,因为并不需要所有人检测 25OHD 水平,Cashman 等<sup>[31]</sup>甚至认为这一指南是令人疑惑的。⑤VD 指南普遍缺乏推广和实施有利和不利因素的分析,当指南推荐内容对传统观念形成严重挑战时,如对于孕妇和哺乳妇女需补充较大剂量的 VD,指南要考虑到目标人群提高指南依从性。⑥VD 指南在强调个体化补充 VD 时,也要兼顾到群体预防。目前 VD 指南的推荐预防量远小于 VD 的最大摄入量,因此,一个至少补充的目标值是非常有意义的,对于这个值能满足人群中的绝大多数,而不会增加个体中毒的风险。

3.2 VD 指南推荐内容差异原因分析 ①不同国家和地区制定的指南在整体证据水平评估后,结合本地区的实际做出差异性的推荐意见是可以理解的。如法国指南<sup>[22]</sup>在 5~10 岁人群预防 VD 缺乏时,由于在法国缺乏证据,因此推荐内容在这一人群缺失,另外加拿大指南<sup>[21]</sup>也注重本国的证据;②循证指南比非循证指南在 VD 的预防方面剂量要大,可能与循证指南制定过程中参考的 RCT 研究 VD 干预剂量较大,专家建议和共识指南基于文献检索的不全面性,偏重于安全因素考虑,剂量可能是保守的;③不同地域的纬度、人种、民族、经济和文化也是影响指南推荐 VD 补充的因素。

25OHD 是指南提供监测和(或)稽查标准的良好指标,但目前关于充足 VD 水平的界值仍存在争议,6 篇指南认为适宜的 25OHD 应  $> 50 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,而加拿大指南<sup>[21]</sup>则认为该标准还不足以维持对骨骼的最佳效应,75~225  $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 则是更合理的。

学龄儿童和青少年 VD 缺乏应引起重视,流行病学资料<sup>[6, 32]</sup>提示,学龄儿童和青少年的 25OHD 水平较婴幼儿低下,来自中国杭州的报告<sup>[6]</sup>称其原因可能是由于中国指南对于这一人群缺乏明确的 VD 补充建议,因此之后制定的指南要重视这一人群 VD 补充的推荐建议。

目前补充 VD 的出发点仍然是保持理想的骨骼(肌肉)效应,VD 骨骼外效应的证据还是不充分的。在整个人群,补充 VD 已经引起了高度重视,美国 VD 制剂的年消费额从 2001 年的 4 千万美元,增长至 2009 年的 4 亿美元<sup>[33]</sup>。而在加拿大 Calgary 实验室,内科医生开出的 25OHD 水平检查从 2007 年的 2 万人次增至 2010 年的 16 万人次,其中重要的原因是补充 VD 指南的发布,一些 VD 指南明确提出了检测 25OHD 水平的适应证。

3.3 本文的局限性和不足之处 ①研究表明 AGREE II 工具在评价指南时存在一定的局限性,如:注重对指南制定方法学和指南报告质量的评价,而对指南证据质量和推荐内容真实可靠评价不足<sup>[34]</sup>,因此可能会出现得分与真实质量不符合的情况,另外 AGREE II 对每一领域的评分值缺乏判定其优劣的临界值;②虽然指南的推荐内容来源于证据主

体,但本文对证据主体的评价不足。

#### 4 结论

①纳入 VD 指南整体质量仍有待提高。循证指南质量在指南制定的严谨性方面优于非循证指南。②纳入 VD 指南推荐内容虽有一定的差异,但对于 0~18 岁人群 400  $\text{IU} \cdot \text{d}^{-1}$  的 VD 缺乏预防量被认为是安全的剂量。③中国 VD 指南推荐内容参考了国外高质量的指南,改编和制定国内高质量的 VD 指南迫在眉睫。

#### 参考文献

- [1] Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(2S):558-564
- [2] Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, et al. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ*, 2007, 177(2):61-66
- [3] Khadilkar AV. Vitamin D Deficiency in Indian adolescents. *Indian Pediatr*, 2010, 47(9):755-756
- [4] Munns CF, Simm PJ, Rodda CP, et al. Incidence of vitamin D deficiency rickets among Australian children: an Australian Paediatric Surveillance Unit study. *Med J Aust*, 2012, 196(7):466-468
- [5] Du X, Greenfield H, Fraser DR, et al. Vitamin D deficiency and associated factors in adolescent girls in Beijing. *Am J Clin Nutr*, 2001, 74(4):494-500
- [6] Zhu Z, Zhan J, Shao J, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou, China. *Bmc Public Health*, 2012, 12:126
- [7] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007, 357(3):266-281
- [8] Holick MF. Vitamin D: a d-lightful solution for health. *J Investig Med*, 2011, 59(6):872-880
- [9] Perrine CG, Sharma AJ, Jefferds MED, et al. Adherence to Vitamin D recommendations among US infants. *Pediatrics*, 2010, 125(4):627-632
- [10] Bocchini JA, Bradley JS, Brady MT, et al. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents (vol 122, pg 1135, 2008). *Pediatrics*, 2009, 123(1):197
- [11] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J*, 2010, 182(8):839-842
- [12] Hu J (胡晶), Cheng R, Xie YM, et al. Scientific and standardized adaptation of clinical practice guidelines. *Chin J Evid based Pediatr(中国循证儿科杂志)*, 2012, (03):226-230
- [13] Xie LM(谢利民), Wang WY. A brief introduction to Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. *Journal of Chinese Integrative Medicine(中西医结合学报)*, 2012, 10(2):160-165
- [14] Li CB(李春波), He YL, Zhang MY. 一致性检验方法的合理应用. *Shanghai Archives of Psychiatry(上海精神医学)*, 2000, 12(4):228-230
- [15] Wang W(王维), Cheng QS, Liu ZM. 应用 Excel 完成组内相关系数 ICC 的计算和评价. *Chinese Journal of Health Statistics(中国卫生统计)*, 2008, 25(3):314-315
- [16] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(12):3908

- [17] IOM (Institute of Medicine). 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC; the National Academies Press
- [18] Wagner CL, Greer FR, Sect B, et al. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 2008, 122(5): 1142-1152
- [19] The Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics, The subspecialty Group of Child Health Care, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association, The cooperation Group of Prevention and Treatment of Rickets of Vitamin D Deficiency in Childhood (《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 全国佝偻病防治科研协作组). Recommendation for prevention and treatment of rickets of vitamin D deficiency in childhood. *Chin J Pediatr (中华儿科杂志)*, 2008, 46(3): 190-191
- [20] The Subspecialty Group of Child Health Care, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association and The Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics (中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会). Recommendation for prevention and treatment of micronutrient deficiency in childhood. *Chin J Pediatr (中华儿科杂志)*, 2010, 48(7): 502-509
- [21] Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*, 2007, 12(7): 583-598
- [22] Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr*, 2012, 19(3): 316-328
- [23] Prophylaxis of vitamin D deficiency--Polish Recommendations 2009. *Endokrynologia Polska*, 2010, 61(2): 228-232
- [24] Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust*, 2006, 185(5): 268-272
- [25] Zhang LL (张伶俐), Li YP, Zhang C, et al. Analysis on status of clinical guidelines and evaluation on evidence-based guidelines of children in China. *Chin J Evid-based Med (中国循证医学杂志)*, 2011, 10(9): 991-999
- [26] Boluyt N, Lincke CR, Offringa M. Quality of evidence-based pediatric guidelines. *Pediatrics*, 2005, 115(5): 1378-1391
- [27] Guo Q (郭琴), Wan ZM. Evidence-based evaluation and implementation of clinical practice guidelines. *J Clin Pediatr (临床儿科杂志)*, 2011, 29(3): 288-290
- [28] Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, et al. Validity of the agency for healthcare research and quality clinical practice guidelines: How quickly do guidelines become outdated? *JAMA*, 2001, 286(12): 1461-1467
- [29] Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. *Reumatismo*, 2011, 63(3): 129-147
- [30] Wabitsch M, Koletzko B, Mo A. Vitamin D supply in infancy, childhood, and adolescence. Abbreviated version of the statement issued by the Nutrition Committee of the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2011, 159(8): 766
- [31] Cashman KD, Kiely M. Nutrition: new guidelines on vitamin D deficiency-clear or confusing? *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(10): 566-568
- [32] Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, et al. Vitamin D status: United States, 2001-2006. *NCHS Data Brief*, 2011, (59): 1-8
- [33] Maxmen A. Nutrition advice: the vitamin D-lemma. *Nature*, 2011, 475(7354): 23-25
- [34] Vincenzi B, Napolitano A, Santini D, et al. Evidence-based guidelines: improving AGREement on consistence evaluation. *Journal of Bone Oncology*, 2012, 1(1): 30-34

(收稿日期: 2012-08-21 修回日期: 2012-09-07)  
(本文编辑: 张崇凡)

## 2012年循证医学与实效研究方法学研讨会通知

由中国医师协会循证医学专业委员会主办, 北京大学循证医学中心协办的“循证医学与实效研究方法学研讨会”将于2012年10月18~20日在北京召开。本次研讨会将邀请国内外在实效研究设计、实施和统计分析方面的著名专家做精彩报告, 还设置循证心血管、循证药理学和数据管理分论坛。还将组织为期1天的系统综述和Meta分析高级培训班, 对初学者将额外提供半天的系统综述和Meta分析入门培训。正式参会者均可获得国家医学继续教育学分8分, 并在会后获赠美国医疗保健研究与质量局组织编写的 *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide (Second Edition)* 中译本《登记注册研究使用者指南》。

有意参加本次研讨会者请登陆会议邮箱: [ebmbeijing2012@163.com](mailto:ebmbeijing2012@163.com), 或与会务组联系(胡老师: 13901212540)进行预报名, 并索取详细的会议信息。

## 《新生儿临床决策手册》出版

《新生儿临床决策手册》已由人民卫生出版社出版发行。新生儿复苏流程图是一幅基于循证医学的指导新生儿复苏的标准化树状结构临床决策模式图, 已在全世界推广使用, 对新生儿复苏抢救的成功与否起到关键作用。与新生儿复苏类似, 新生儿其他常见疾病的诊治流程也必须按照循证医学的要求进行标准化和优化。鉴于此目的, 来自于复旦大学附属儿科医院4位年轻新生儿内外科专家(周文浩, 程国强, 王来拴, 沈淳)总结自身的临床经验, 综合北美几个主要新生儿重症监护病房中常见问题的处理规范, 并结合中国的实际情况, 采用循证医学的分析思路整理出《新生儿临床决策手册》一书。该书从新生儿最常见的症状入手, 对每一系统的常见问题进行梳理编写, 期望为年轻的新生儿专业医护人员提供一个较为系统的便于床旁使用的袖珍式决策手册。每册定价40元。欢迎广大儿科医生购买。