

补充维生素 C 与感冒的关系：对某些文章中错误之处的分析

Harri Hemila, PhD

(公共卫生系, Helsinki 大学, 芬兰)

摘要 1971 年, Linus Pauling 对 4 个安慰剂对照试验组进行了 meta 分析, 他认为, 维生素 C 组感冒整体发病率的下降绝不可能是一种偶然的现象 ($P < 0.00003$)。在 Pauling 之后, 又有许多试验发现维生素 C (≥ 1 克/天) 可显著降低感冒症状, 这都说明维生素 C 具有一定的抗感冒的生理功能。但是, 维生素 C 对感冒无效论仍然普遍存在。支持这种观点的理论依据来自 3 篇有影响的文章。RDA 营养推荐表中引用其中的两篇, 用以证明维生素 C 不具有抗感冒功能。本文对上述 3 篇综述文章的错误和缺点进行了分析, 推翻了他们的错误的结论。本文的第二个目的, 是对维生素 C 感冒无效论的成因进行了分析。尽管许多安慰剂对照实验均已证实维生素 C 的确可以减轻感冒症状, 但仍有许多重要的问题需要探讨。

关键词 抗坏血酸 感冒 上呼吸道感染 鼻病毒 临床试验 治疗

中图分类号 R151.2 文献标识码 A 文章编号 1008-5882(2002)02-0139-04

Vitamin C Supplementation and Common Cold Symptoms: Problem with Inaccurate Reviews

Harri Hemila, PhD

(Department of Public Health, University of Helsinki, Finland)

In 1971, Linus Pauling carried out a meta-analysis of four placebo-controlled trials and concluded that it was highly unlikely that the decrease in the "integrated morbidity of the common cold" in vitamin C groups was caused by chance alone ($P < 0.00003$). Studies carried out since then have consistently found that vitamin C (≥ 1 g/d) alleviates common cold symptoms, indicating that the vitamin does indeed have physiologic effects on colds. However, widespread conviction that the vitamin has no proven effects on the common cold still remains. Three of the most influential reviews drawing this conclusion are considered in the present article. Two of them are cited in the current edition of the RDA nutritional recommendations as evidence that vitamin C is ineffective against colds. In this article, these three reviews are shown to contain serious inaccuracies and shortcomings, making them unreliable sources on the topic. The second purpose is to suggest possible conceptual reasons for the persistent resistance to the notion that vitamin C might have effects on colds. Although placebo-controlled trials have shown that vitamin C does alleviate common cold symptoms, important questions still remain.

Key words ascorbic acid; common cold; upper respiratory infections; rhinovirus; clinical trials; therapy

Chin J Clin Nutr, 2002,10(2):139~142

简介 十九世纪七十年代早期, Linus Pauling 通过对以前各项相关实验研究的分析, 提出了维生素 C (≥ 1 克/天) 可以显著降低感冒的发病率和

严重程度这一观点。Pauling 的文章发表之后, 又陆续出现了大量的实验研究对维生素 C 是否具有抗感冒功能进行了进一步的探讨和分析。这些研究表明,

维生素 C 对人群中感冒发病率没有明显的影响,但却可以显著减轻感冒症状。我们以前的 8 个安慰剂对照实验(维生素 C 剂量 ≥ 2 克/天)的结果(表 1)。在这 8 个实验中,每个实验都至少发现了一个有意义的参数。1975 年以前的 5 个实验的联合 P 值极小,说明在 1975 年或更早的时候,就已经清楚地

发现了维生素 C 可缓解感冒症状这一事实;此外,这 8 个实验中有 6 个实验发现维生素 C 可使感冒持续时间至少下降 20%,这说明维生素 C 对治疗感冒的确具有一定的应用价值。然而,上述 8 个实验还存在着不同程度的缺点,这就阻碍了对维生素 C 抗感冒作用的临床意义的评价。

表 1 补充维生素 C 与感冒症状

研究(文献)	对象 国家	剂量 (g/d)	维生素 C 与发 病例数	对病程的 影响	P (one-tail)	$-2 \times \ln(P)$
截止至 1975 年的研究						
Anderson et al.1972 (5,6)	成人, 加拿大	1+3	561	-21□ -5	0.008	9.66*
Elliott1973 (7)	军人, 美国	2	37	-72□	0.016	8.27*
Schwartz et al.1973 (8)	成人, 美国	3	11	-30	0.005	10.60*
Coulehan et al.1974 (9)	学龄儿童, 美国	2	16	-29	0.006□	10.23
Karlowski et al. 1975 (10,11)	成人, 美国	3+3	76	-17	0.025	7.38*
1975 年后的研究						
Pitt & Costrini 1979 (12)	军人, 美国	2	600	-5□	0.012	8.85
Bancalari et al. 1984 (13)	学龄儿童, 智利	2	38	-24	0.041	6.39
Mink et al. 1988 (14)	成人, 美国	2	4	-50□	0.023	7.55
			加权平均数	-15		
			中位数	-26		
			平均数	-31		

尽管大量安慰剂对照实验证实了维生素 C 的抗感冒效果,但维生素 C 对感冒治疗无效观点仍然很普遍。本文对支持维生素 C 无效论的三篇主要的综述文章进行了简要的分析,并指出了这些文章中的主要错误和缺点。本文的另一个目的是对维生素 C 治疗感冒有效论所受到的阻力进行了分析。

对三篇综述文章的分析

Chalmers1975 年的文章:1975 年, Thomas Chalmers 对 7 个他认为从技术角度可以接受的关于维生素 C 与感冒关系的安慰剂对照实验进行了综合分析,经过计算他发现,维生素组感冒持续时间较安慰剂组缩短 (0.11 ± 0.24) 天。从 0.11 天的差异和 0.24 的标准误看,维生素 C 对感冒根本没有任何疗效,即使真的有疗效,0.11 天的差异也不可能带来任何临床意义和应用价值。

最近已有人指出, Chalmers 文章中存在着某些严重的错误。例如,其文章中某些数据与原始发表文章不符;此外, Chalmers 没有考虑到维生素 C 剂量这一重要的因素,他所分析的一个实验维生素 C 剂量仅为 0.025~0.050 克/天。有人对 Chalmers 中所分析的维生素 C 剂量 ≥ 1 克/天的实验进行了重新分析,结果表明,经过合理的校正后,维生素 C

可使感冒持续时间缩短 (0.93 ± 0.22) 天,这个感冒持续时间的差异是 Chalmers 所得到的差异的 8 倍还多。对 Chalmers 各种问题的分析详见其他文章。

Dykes 和 Meier1975 年的文章:1975 年,美国医学协会杂志发表了 Dykes 和 Meier 关于维生素 C 与感冒关系的文章,这个文章中有一些值得进一步探讨的问题。例如, Dykes 和 Meier 从技术角度对某些实验研究进行了技术角度的分析,但他们没有提供多数实验研究的原始结论,从而使读者很难做出自己的判断。

虽然 Dykes 和 Meier 提供了 Anderson 等人 1972 年实验的原始结果,但忽略了其中某些重要结果。例如,从生物学角度来说,维生素 C 对低维 C 摄入者的感冒治疗效果要强于高维 C 摄入者。实际上也是这样,在 Anderson 的实验中,维生素 C (1 克/天常规服用,感冒期间为 3 克/天)可使少量果汁摄入者 (< 0.12 升/天)平均“在家天数”缩短 48%;而使果汁摄入较多者平均“在家天数”缩短 22%。Anderson 等人 1975 年的研究又一次得到了相似的结果,这表明低维 C 摄入组与高维 C 摄入组之间的确存在着差异,而不是仅仅归因于统计学上的误差。

Dykes 和 Meier 这样评论 Coulehan 1974 年以在校 学生为受试者的实验研究：“由于作者没有提供有效 分析所必须的数据，所以其统计结果是不可靠的”。 但是，Coulehan 的文章清楚地表明，在实验期间， 维生素 C 组的低年级学生中有 32%（190 名中的 61 名）没有得过病；而安慰剂组的低年级学生中仅有 16%（192 名中的 30 名）没有得过病。维生素 C 带 来的这种大幅度的差异不可能是仅由偶然因素造成 （双侧 Fisher 检验， $P=0.0002$ ）。在高年级同学中， 维生素 C 组的 63%（131 名中的 82 名）得过病；而 安慰剂组仅有 49%（128 名中的 63 名）没有得过 病。由此可见，与 Dykes 和 Meier 所说得正好相反， Coulehan 实验的结果是十分清楚而明白的，也可以 经得起再次的统计学分析。

Karlowski 在国立卫生研究院所做的关于维生素 C 与感冒关系的文章也发表在美国医学协会杂志上。 Karlowski 以乳糖为安慰剂，由于它的味道与维生素 C 不同，因此很容易被受试者辨别出来。所以作者 认为，本实验中所见到的维生素 C 抗感冒效应很可 能是安慰剂效应造成的假象。Dykes 和 Meier 不加批 判地接受了这种解释。但是，这种解释与 Karlowski 的数据是矛盾的，与安慰剂组相比，维生素 C 3 克/ 天组使感冒持续时间下降 6%~9%，而 6 克/天组 可使感冒持续时间下降 17%，这说明至少在 6 克/ 天这一剂量范围之内，维生素 C 对感冒的疗效是存 在着剂量效应依赖性的，而这不能由安慰剂效应 解释的。Dykes 和 Meier 由于轻信了所谓的安慰剂效 应，从而忽略了 Karlowski 的结果。

Ritzel 针对滑雪学校学生的实验研究表明，服用 维生素 C（1 克/天）可使平均感冒持续时间下降 29%、感冒发病率下降 45%、平均每人患病天数缩 短 61%。但 Dykes 和 Meier 只是提到维生素 C 组与 安慰剂组感冒发病率之间存在或多或少的差异（双 侧检验， $P=0.04$ ），而回避了上述许多非常显著的 结果。

Dykes 和 Meier 还分析一些并不重要的实验研

究，而忽略了一些已经发表的关于大剂量维生素 C 与感冒关系的文章。

Truswell 1986 年的小文章：1986 年，新英格兰医 学杂志发表了 A.Steward Truswell 关于维生素 C 与感 冒关系的一篇通信形式的小文章。文章很短，显然 只是一个简单的评论，但由于该杂志的权威性和发 行的广泛性，这篇小文章必然会产生较大的影响， 因此我们认为有必要对该文进行简要的分析。

Truswell 并没有展示原始各项研究中的表格和统 计结果，也没有提出解释各项研究之间差异的合理 的办法，仅仅是提出了他对这些研究的个人看法。 例如，从药理学角度来看，剂量是一个可以影响实 验结果的重要实验参数，然而 Truswell 却没有认识 到 6 克/天剂量组与 0.05 克/天剂量组间的区别。

Truswell 认为：“在某些感冒干预实验中，维生 素 C 既不会缩短感冒持续时间，也不会减轻感冒症 状”。实际上，Coulehan、Clegg 和 Macdonald、Elwood 等人均发现，维生素 C（1 克/天）可使感冒持续 时间缩短 5%~6%；Miller 发现 0.5~1.0 克/天维生 素 C 可使双胞胎平均感冒持续时间缩短 8%，使“卧 床天数”减少 12%。这些实验的结果表明，尽管效果 不是十分显著，但的确说明了维生素 C 具有一定的 抗感冒生理效应。如果剂量加大，维生素 C 的抗感 冒功能还会增强。因此仅以上述实验结果不显著而 推论出维生素 C 无抗感冒功效是不确切的。此外， Cowan 报道，0.1~0.2 克/天的维生素 C 可使学生 “缺课天数”下降 31%；Glazebrook 和 Thomson 报道， 虽然 0.05~0.3 克/天维生素 C 并没有使感冒持续时 间缩短，但却使因扁桃腺炎住院的平均天数减少 40%。

在 Truswell 小评论的结尾，他声称：在另 5 个 研究中，维生素 C 仅可使感冒症状得到很轻微的改 善，而且实验结果并无统计学意义。实际上，在上 述 5 个研究（表 2）中所引用的 6 个实验中，尽管 有些参数确实没有发现明显的统计学意义，但每个 实验至少有一个指标是具有统计学意义的。因此， Truswell 的观点是非常错误的。

表 2 维生素 C 没有显著改善感冒症状的 5 项研究

研究 (文献)	例数	维生素 C 剂量	维生素 C 的作用	P (two-tailed)	结果
Karlowski et al. 1975 (10,11)	103	6	-17	0.047	症状持续时间
Pitt & Costrini 1979 (12)	674	2	-5	0.023	症状严重程度
Ludvigsson et al. 1977 (38)	158	1	-39	0.003	症状持续时间
Ludvigsson et al. 1977 (38)	615	1	-14	0.016	缺课时间
Carr et al. 1981 (39)	190	1	-19	<0.05	症状持续时间
Wilson et al. 1973 (40)	128	0.2	-45	0.035	症状强度

讨 论

感冒干预实验中的某些概念性问题 如何确定治疗效果是否具有临床意义也是一个较为棘手的问题。许多抗生素的确具有强烈的抗感染作用，维生素C也具有强烈的抗坏血病的作用。所以许多学者在分析维生素C的抗感冒作用的临床意义时，也以这种强烈而明显的效果作为检验标准。例如，Dykes和Meier在分析Anderson1972年的文章时说到：在该剂量水平下，实验效果远远低于Pauling所预测的程度。Anderson曾报告维生素C可使受试者的平均“在家天数”减少30% ($P < 0.001$)。许多人可能认为，鉴于维生素C价格低廉而且可大剂量服用，因此，尽管其抗感冒效果不是非常明显，也具有一定的开发价值。

另一个概念性问题就是这些实验中维生素C的大剂量服用。维生素抗感冒的剂量(1~6克/天)是其抗坏血病剂量(0.01克/天)的几百倍。因此，各感冒实验中维生素C的剂量不再是生理水平，而已经达到了药理水平。但是，有研究表明，我们祖先的饮食中含有0.4~2.0克/天的维生素C，大猩猩每日饮食中也可摄入几克的维生素C。这表明我们的祖先可利用较少量的维生素C而生存下来，这是一个明显的进化，对那些缺少蔬菜和水果的北方人

来说，这种进化更为明显。但关于人类维生素C的最适合摄入量目前还没有权威的结论。但进化研究表明，人类的生理条件完全可以耐受几克/天水平的维生素C。

仍未解决的问题 尽管许多安慰剂对照实验均发现了维生素C抗感冒的生理功效，但仍然存在许多需要进一步研究的问题。例如，在采用维生素C治疗感冒时，什么是最佳的给药方式和剂量，如何确定最佳治疗效果，不同人群中治疗效果的差异如何等等。此外，我们还需进一步了解维生素C抗感冒的生化机制，以便于筛选那些可达到最佳治疗效果的人群。此外，最近有些文章发现维生素C可能对其他一些疾病也有一定的疗效，这其中的机制也需要进一步探讨。

阐明上述问题是我们目前非常重要的任务。例如，在关于营养推荐表等营养学专著中，仍然认为维生素C仅仅具有预防坏血病的作用，更令人吃惊的是，尽管有人已经指出了Chalmer及Dykes和Meier的文章中的大量错误，在这些营养学专著中，仍然在以他们的文章作为维生素C不具有抗感冒功效这一错误观点的理论基础。

参考文献(略)

(2002-01-24 收稿)