

·给编辑的信·

维生素 C 与感冒：对 Chalmers 综述的分析

Vitamin C and the Common Cold

Harri Hemila, PhD Zelek S. Herman, PhD

(Department of Public Health, University of Helsinki, Finland (H.H.) and Linus Pauling Institute of Science and Medicine, Palo Alto, California (Z.S.H.)

摘要 1975 年, Thomas Chalmers 通过 7 个安慰剂对照试验, 计算了对照组和服用维生素 C 组受试者感冒持续时间之间的平均差异, 对维生素 C 在感冒中的可能作用进行了分析。他发现维生素 C 组感冒持续时间较对照组仅缩短 (0.11 ± 0.24) 天, 因此认为维生素 C 对治疗感冒没有明显的疗效。此后, Chalmers 的这篇文章经常被一些学术文章和专论所引用。但是, 还有些作者认为, 维生素 C 可显著减轻感冒所引起的各种症状。通过详细分析, 我们发现 Chalmers 的论文存在着一些比较严重的缺点, 如 Chalmers 没有考虑到维生素 C 的剂量问题, 在他所分析的试验研究中, 试验组维生素 C 的剂量仅为 $0.025 \sim 0.05$ g/d。在另外一些研究中, Chalmers 使用了一些与以前研究结果不一致的数据。我们利用同样的试验研究发现维生素 C ($1 \sim 6$ g/d) 可使感冒持续时间显著下降 (0.93 ± 0.22) 天, 感冒持续时间相对降低 21%。有关争论有待进一步临床研究。

关键词 维生素 C 抗坏血酸 感冒 传染性

中图分类号 R151.2 **文献标识码** A **文章编号** 1008-5882(2003)01-0058-04

在 Pauling 前后的研究均证明维生素 C 对感冒治疗的效果, 但目前医学界仍以维生素 C 对感冒治疗无效论占主导地位。我们认为, 目前这种维生素 C 无效论主要源于 Chalmers 1975 年所撰写的综述。Chalmers 对 1975 年以前的研究进行了综合分析, 他用以往 7 个研究的结果为基础, 计算出对照组与服用维生素 C 组感冒持续时间的差异为 (0.11 ± 0.24) 天, 尽管他也注意到了“在大部分试验中, 安慰剂对照组感冒症状更加严重”, 但认为这种差异“很微小, 无显著性”。Chalmers 发表声明: 由于没有关于抗坏血酸在剂量 ≥ 1 g/d 时的长期毒性的资料, 因此与其冒着有毒(尽管毒性很小)的危险去获得并不确定的抗感冒效果, 不如放弃这种方法。

Chalmers 这篇文章的引用率是 Pauling 文章的两倍(表 1), 而 Pauling 两本书也曾被广泛引用, 但这进一步加深了人们对 Pauling 观点的误解, 如在推荐饮食表(RDA)中虽然提到了 Pauling 的综合分析, 但却认为 Pauling 的研究是错误的。在传染性疾病的专著中, 很少有人提到 Pauling 的书及其 Meta 分析, 但 Chalmers 的文章却被作为维生素 C 治疗感冒无效的证据而经常被引用。Chalmers 的结论与其

他许多学者也存在着许多差异, 本文就这些差异进行分析。

表 1 维生素 C 与感冒相关文献的引用次数

年代	Chalmers 的文章	Pauling 的 Meta 分析	Pauling 的两本书
1970 ~ 1974	--	7	75
1975 ~ 1979	24	15	123
1980 ~ 1984	18	6	69
1985 ~ 1989	14	2	35
1990 ~ 1992	5	1	15
总引用次数	61	31	317

对 Chalmers 文章的分析

Chalmers 文章中表 II 的缺点 在其文章中, Chalmers 的论点主要建立在表 II 的基础之上, 表 II 中包含了其认为“控制适度的试验研究”。为了说明 Chalmers 表 II 的缺点, 比较不同数据汇总分析方法的不同, 我们特将 Chalmers 的表 II 列出(表 2)。而本文作者对同样研究的总结分析列于表 3。

在表 II 的一个脚注中, Chalmers 指出, Cowan 等的研究是“受试者单盲试验”, 而且“受试者被交替

分配至抗坏血酸组和安慰剂对照组”。但 Chalmers 却在表 I 中选择了一些质量较差、既不随机、也不是双盲的研究，而未将 Cowan 等的研究列入表 I。从技术角度来看，这个试验与 Cowan 等的试验非常相

似，只是维生素 C 的剂量要大一些 (1 g/d)。由此可以看出，Chalmers 在选择所分析的试验研究时没有遵循一个统一的原则 (表 3)。

表 2 抗坏血酸与感冒：Chalmers 认为可信度较高的试验研究

试验研究	抗坏血酸		安慰剂		感冒持续时间的差异 (天)
	受试人数	平均持续时间 (天)	受试人数	平均持续时间 (天)	
Anderson <i>et al</i> 1972	407	<u>3.96</u>	411	<u>4.18</u>	0.22
Anderson <i>et al</i> 1974	<u>583</u>	<u>3.28</u>	<u>578</u>	<u>3.18</u>	-0.10
Coulehan <i>et al</i> 1974	<u>321</u>	<u>4.71</u>	<u>320</u>	<u>5.92</u>	1.21
Wilson <i>et al</i> 1973	<u>158</u>	<u>2.65</u>	<u>144</u>	<u>2.79</u>	0.14
Karlowski <i>et al</i> 1974	<u>101</u>	<u>6.80</u>	<u>89</u>	<u>6.30</u>	<u>0.50</u>
Cowan <i>et al</i> 1942	<u>233</u>	<u>1.10</u>	<u>194</u>	<u>1.60</u>	0.50
Cowan <i>et al</i> 1942	<u>227</u>	<u>1.70</u>	<u>120</u>	<u>1.00</u>	-0.70
Ritzel 1961	139	1.35	140	<u>1.95</u>	<u>0.11 ± 0.24 (x±s_x)</u> 0.60

感冒发病率，略；带下划线者为有错误或有疑问的数据

表 3 抗坏血酸与感冒：从原始论文中得出的结果

试验研究	维生素 C 剂量 (g/d)	抗坏血酸		安慰剂		感冒持续时间的差异 (天)	P 值
		受试人数	平均持续时间 (天)	受试人数	平均持续时间 (天)		
剂量 ≥ 1 g/d							
Anderson <i>et al</i> 1972	1+3	407	3.96*	411	4.18	-0.22	
			1.04 ⁺		1.32	-0.28 ⁺	P < 0.05
Charleston & Clegg 1972	1	47	3.5	43	4.2	-0.7 ⁺	P < 0.05
Anderson <i>et al</i> 1974	1~5	860§	1.74 ⁺	285	1.76	-0.02	
	1~5	860§	1.74 ⁺	293 [#]	1.54	+0.20	
Coulehan <i>et al</i> 1974	1	190 ^{**}	4.95	192	5.56	-0.70 ⁺	P < 0.01 ⁺⁺
	1	131 ^{**}	4.44	128	6.29	-1.85 ⁺	P < 0.05 ⁺⁺
Karlowski <i>et al</i> 1975	3	87	6.59	46	7.14	-0.55	
	3+3	57	5.92	46	7.14	-1.22 ⁺	P < 0.02§§
Ritzel 1961	1	139	1.8	140	2.6	-0.8 ⁺	P < 0.05
						-0.93+0.22 ⁺ -21 ± 3	
剂量 < 1 g/d							
Cowan <i>et al</i> 1942	0.2	208 ^{##}	0.58 ^{***}	155	0.73	-0.15	-21
Cowan <i>et al</i> 1942	0.025~0.05	170 ^{##}	0.71 ^{***}	94	0.42	+0.29	+69
Wilson <i>et al</i> 1973	0.2	70 ⁺⁺⁺	2.62	58	3.10	-0.48	-15
Wilson <i>et al</i> 1973	0.2	80 ⁺⁺⁺	2.68	86	2.48	+0.20	+8

* 症状持续时间；+在家天数；+估计值得均值±标准误，以该点估计值进行双侧 t 检验；§ 试验组 #1、#2 和 #3 合并而成，各组剂量均 1 g/d；|| 安慰剂组 #4；# 安慰剂组 #6；** 接受 2 g/d 的高年级学生和接受 1 g/d 的低年级学生；++ 发病天数总体缩短率具有显著性；## 两个 3 g/d 剂量组的合并 (表 4)；§§ 该 P 值源于表 4 中作者的 t 检验，Darlowski 没有进行统计学显著性差异的检验；||| 根据 Fisher 方法合并带有 (+) 各项试验后计算出的概率；## 完整参与试验的受试者，Chalmers 仅给出了试验开始时的参加人数。在对 0.025~0.05 g/d 剂量组分析时，两个试验组合二为一；*** 每个病例缺课天数，Chalmers 仅给出了所有病例的总缺课天数；+++ 女学生；+++ 男学生

摄入维生素 C 对试验组与对照组的影响 在研究维生素 C 与感冒关系时, 维生素 C 的使用量是一个非常重要的参数。但 Chalmers 却恰恰忽略了 this 参数。Chalmers 文章中引用的 Cowan 等的试验中, 试验组维生素 C 的剂量仅为 0.025~0.05 g/d (表 2, 3)。假设维生素 C 的确具有抗感冒的生化效应, 那么就应该存在一个剂量效应, 当维生素 C 剂量很低时, 效果不明显; 而随着剂量的增大, 效果会逐渐增强。因此, 仅靠一个低剂量组是很难发现维生素 C 的抗感冒效果的。此外, 在上述 Cowan 等的试验中, 试验组受试者除小剂量维生素 C 外, 还同时服用了维生素 A、D、硫胺素、核黄素、烟酸等物质, 因此试验结果不能全部以维生素 C 来解释。

维生素 C 治疗感冒的最佳剂量的确难以确定。Pauling 分析中所选用的试验, 其维生素 C 剂量均 > 0.1 g/d。且 Pauling 进一步指出, 在 Ritzel 的试验中, 剂量最大组 (1 g/d) 的效果最显著, 因此 Pauling 建议使用 1 g/d 或更大剂量的维生素 C 预防和治疗感冒。在 Chalmers 所引用的试验中, 也可以观察到维生素 C 的剂量-效应关系。其中剂量 > 1 g/d 的试验均取得了较为明显的效果, 而小剂量试验的效果则不明显。而且 Coulehan 等和 Darlowski 等发现, 更大剂量的维生素 C 可带来更大、更显著的治疗效果 (表 3)。在 Anderson 等研究中, 受试者在感冒第 1 天被给予 4 或 8 g 的维生素 C, 通过对 8 个症状的分析检测发现, 大剂量组的治疗效果显著强于小剂量组。由此可见, Chalmers 忽略了大剂量维生素 C (> 1 g/d) 治疗感冒的显著效应。

此外, 在检验维生素 C (≥ 1 g/d) 对感冒的治疗效果时, 应严格控制对照组受试者饮食中维生素 C 的摄入量, 有些试验的对照组受试者每日摄入丰富的水果与蔬菜, 饮食中的维生素 C 摄入可达 0.5 g/d, 远远高于 RDA 推荐的每日摄入量, 这么大的维生素 C 摄入量, 将会全部或部分掩盖维生素 C 的治疗效果。Anderson 等也发现, 对那些日常水果摄入较少的人来说, 补充维生素 C 对感冒的治疗效果较为明显, 可使感冒后“在家天数”减少 48%; 而对爱吃水果的人来说, 维生素 C 的效果较弱, 仅使“在家天数”减少 22%。Karlowski 试验中的受试者均为美国国立卫生研究院 (NIH) 的工作人员, 他们的生活水平较高, 维生素 C 每日摄入量也要高于美国居民的平均值, 这可能是 Karlowski 试验中高剂量维生素 C 抗感冒效果不显著的原因之一 (表 3)。

总之, 维生素 C 每日摄入量是一个很重要的影响因素, 而 Chalmers 并没有考虑到这个因素。

安慰剂效应不是造成维生素 C 出现抗感冒效应的原因 Chalmers 认为, 某些试验所发现的维生素 C 抗感冒效应可能是安慰剂效应造成的假象。他通过 Darlowski 试验来说明这一观点, 在这个试验中, 安慰剂采用乳糖, 因为维生素 C 是酸味, 而乳糖为甜味, 因此受试者很容易从味道上鉴别出自己服用的是维生素 C 还是安慰剂, 由此会对试验结果产生影响, 如已知自己服用维生素 C 的受试者可能会夸大维生素 C 的效果。但是应该注意, 在其他许多试验中, 安慰剂常常为柠檬酸, 与维生素 C 不易区分。因此, 在选用了合适安慰剂的试验中, 维生素 C 的抗感冒效应不可能是安慰剂效应造成的假象。

也许有人会问, 在 Darlowski 的试验中, 是否确实像 Chalmers 所猜测的那样, 出现了安慰剂效应造成的假象。在这个试验结束后, Darlowski 做了一个调查, 发现许多受试者早已猜到了自己服用的是维生素 C 还是乳糖。Darlowski 将受试者分为两组: 第 1 组是已经猜到自己服药种类的受试者, 第 2 组是没有去猜自己服用什么药的受试者。对第 1 组的分析表明, 维生素 C 组的感冒持续时间明显缩短; 对第 2 组的分析表明, 维生素 C 组与安慰剂组感冒持续时间无明显差异。因此, Chalmers 认为, 本试验所观察到的维生素 C 抗感冒效应是由安慰剂效应造成的假象。

结 论

Chalmers 这篇关于感冒与维生素 C 关系的文章是目前维生素 C 对感冒无效论的理论基础, 而且经常为若干专著所引用。本文指出了 Chalmers 文章中许多严重错误。可见, 维生素 C 对感冒无效论是建立在这样一个充满错误的理论之上。自从 Chalmers 的文章发表后, 有许多安慰剂双盲试验有力地证明了维生素 C 的确可减轻感冒症状。而且, 目前已部分了解了维生素 C 抗感冒的生理机制。例如, 维生素 C 可抑制病毒感染时巨噬细胞产生氧自由基, 同时还可促进 T 淋巴细胞的增生反应, 刺激干扰素的生成。

本文分析结果表明, 只要对 Chalmers 所分析的试验研究进行合理的选择、必要的校正以及适当的分析, 就会发现维生素 C 的确可显著缩短感冒持续

时间。这个结果与 Chalmers 以后其他人的研究结果相符。而且，从 Chalmers 发表文章至今，各项研究已明确证实了长期服用大剂量维生素 C 的安全性，仅有少部分正常人服用大剂量维生素 C (> 4 g/d) 后出现腹泻等胃肠道反应。但感冒患者即使经常服用 30 g/d 的维生素 C 也不会出现腹泻，这说明感冒患者维生素 C 的代谢情况出现了改变。总之，还有许

多证据表明，在感冒初期大剂量（治疗剂量）服用维生素 C 可显著减轻感冒症状。但也有人认为常量维生素 C 对感冒的治疗效果可能会更好。

参 考 文 献 (略)

(2002-04-04 收稿)

编者按 本刊 2002 年 10 卷 4 期发表黄庭庭教授“早年采用营养支持的一段经历”一文后，文中提到的危重患者周女士拜读后感触颇深，并致信向黄庭庭教授表示感谢。

敬爱的黄庭庭主任并转中国临床营养杂志编辑部：

接到您寄来的“早年采用营养支持的一段经历”的论文，我们全家都仔细阅读了好几遍，内心非常激动，勾起我对往事深深的回忆，在那濒临死亡威胁的日日夜夜里，是您费尽了心机，耗费了多少心血，历经艰辛地多次把我从死神手里拉了回来，也由此我们结下了不解之缘。我们全家对您终身难忘。目前我的身体尚好，没有什么问题，只是贫血难以纠正，血清铁较低，现按您的嘱咐，经常服“速力菲”补充铁，情况还较稳定。

祝

全家好

启君敬上
2003 年 2 月 22 日