



世界卫生组织

指南：

1~5月龄婴儿补充维生素A



WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Guideline: vitamin A supplementation in infants 1–5 months of age.

1. Vitamin A – administration and dosage. 2. Vitamin A deficiency – prevention and control. 3. Infant.
4. Infant nutrition 5. Guidelines. I. World Health Organization.

ISBN 978 92 4 550181 7

(NLM classification: WD 110)

© 世界卫生组织, 2011年

版权所有。世界卫生组织出版物可从世卫组织网站 (www.who.int) 获得, 或者自WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (电话: +41 22 791 3264; 传真: +41 22 791 4857; 电子邮件: bookorders@who.int) 购买。要获得复制许可或翻译世界卫生组织出版物的许可 – 无论是为了出售或非商业性分发, 应通过世卫组织网站 (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html) 向世界卫生组织出版处提出申请。

本出版物采用的名称和陈述的材料并不代表世界卫生组织对任何国家、领地、城市或地区或其当局的合法地位, 或关于边界或分界线的规定有任何意见。地图上的虚线表示可能尚未完全达成一致的大致边界线。

凡提及某些公司或某些制造商的产品时, 并不意味着它们已为世界卫生组织所认可或推荐, 或比其它未提及的同类公司或产品更好。除差错和疏忽外, 凡专利产品名称均冠以大写字母, 以示区别。

世界卫生组织已采取一切合理的预防措施来核实本出版物中包含的信息。但是, 已出版材料的分发无任何明确或含蓄的保证。解释和使用材料的责任取决于读者。世界卫生组织对于因使用这些材料造成的损失不承担责任。

设计: Alberto March

版面: Toppan

推荐引用方式

WHO. *Guideline: Vitamin A supplementation in infants 1–5 months of age*. Geneva, World Health Organization, 2011.

目录	致谢	iv
	财政支持	iv
	概要	1
	范围和目的	1
	背景	2
	证据总结	2
	建议	3
	评述	3
	发布	4
	关于今后研究的建议	4
	指南制订过程	4
	咨询小组	4
	指南范围、证据评估和决策	5
	利益冲突的管理	6
	指南更新计划	7
	参考文献	8
附录1	附加分析	9
附录2	GRADE “研究成果总结” 表	12
附录3	世卫组织/联合国儿童基金会维生素A补充指南指导委员会成员	14
附录4	维生素A补充指南小组成员、世卫组织秘书处和外部资源专家	15
附录5	外部专家和利益相关方小组成员	18
附录6	有关“人群、干预、对照、结果”(Population, Intervention, Control, Outcomes) (PICO)的问题	22
附录7	确定建议强度时需考虑的问题	23



致谢 本指南由Dr Lisa Rogers整理，Dr Juan Pablo Peña-Rosas审校，并由Dr Rajiv Bahl, Dr Luz Maria de Regil, Ms Tracey Goodman和Dr Jose Martines提供技术协助。感谢Dr Regina Kulier及指南审核委员会秘书处的工作人员在编写过程中提供的支持。同时也感谢Dr Davina Gherisi在本指南技术咨询意见的准备过程中提供的技术咨询和协助，并感谢世卫组织法律咨询办公室Mr Issa T. Matta和Mrs Chantal Streijffert Garon在利益冲突管理方面所提供的支持，以及世卫组织营养促进健康和发展司（NHD）微量营养素处Ms Grace Rob 和Mrs Paule Pillard提供的后勤支持。

世卫组织(WHO)谨此感谢世卫组织/联合国儿童基金会维生素A补充指南指导委员会、维生素A补充指南小组及外部专家和利益相关方小组成员所提供的技术支持。同时，世卫组织感谢Cochrane编辑部为更新系统综述所做的协调支持工作，这些系统综述为本指南提供了重要信息并总结了研究成果的证据。

财政支持 世卫组织感谢卢森堡政府为本项工作提供了资助。

世卫组织指南¹： 1~5月龄婴儿补充维生素A

概要

维生素A缺乏对全球约1900万孕妇和1.9亿学龄前儿童的健康造成影响，他们多数在世卫组织非洲区域和东南亚区域。婴儿和幼儿需要较多的维生素A才能支持其快速生长并帮助他们抵御感染。各会员国已要求世卫组织就1~5月龄婴儿补充维生素A作为一项公共卫生策略的效果和安全性提供指导意见，以支持各会员国努力实现《千年发展目标》。

世卫组织根据世界卫生组织指南制订手册中列举的程序，制订了本知证建议。该过程包括的步骤是：(i)确定重点问题和结果；(ii)检索获取证据；(iii)评估和归纳证据；(iv)制订建议，包括今后的研究重点；(v)就指南的发布、实施、影响评估和更新制订相应的计划。世卫组织采用“建议评估、制定和评价的分级”

(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (GRADE)法，根据最新的系统综述结果，针对预先选定的主题汇总了相应的证据。2009年10月19–20日以及2011年3月16–18日，在瑞士日内瓦召开了两次世卫组织技术咨询会议，与会专家来自全球各地，涉及多个学科。会议审议了现有证据和建议草案，针对建议强度进行了表决。考虑的问题包括：(i)此项干预的合意效果(desirable effects)和不合意效果(undesirable effects)；(ii)现有证据的质量；(iii)在不同地区与干预措施相关的益处和选择问题；(iv)在不同地区可供医疗卫生工作者选用方案的成本。指南编写小组的全体成员在每次参加会议前均填写《利益申报表》，“外部专家和利益相关方小组”全程参与。

不建议为减少儿童发病和死亡，而将1~5月龄婴儿补充维生素A作为一项公共卫生干预措施（强烈建议）。现有证据中有关“婴儿死亡以及凶门突出的副作用”的证据质量为“中等”，而其他极重要结果的证据质量为“低”。应继续鼓励产妇在产后6个月内坚持纯母乳喂养，以确保婴儿获得最佳的生长、发育和健康。

范围和目的

本指南针对“为减少发病和死亡而在1~5月龄婴儿中补充维生素A”这一问题提供了全球性知证建议。

本指南将帮助会员国及其合作方针对相应的营养行动做出知证决策，以实现《千年发展目标》，特别是降低儿童死亡率（目标4）。本指南同时也可供其他方面的人士参考使用，其中包括政策制订者、政策咨询专家和涉及为促进公共卫生而设计、实施和推广营养行动的组织或机构的技术人员和规划工作人员。

本文件提出了一些关键建议及支持性证据的总结。如欲获得有关证据的详细资料，可参阅附录1、附录2及参考文献列举的其他文件。

¹本出版物为世卫组织指南。世卫组织指南（无论其题目是什么），指任何包含健康干预相关建议的文件，不论该文件是有关临床、公共卫生还是政策干预。相关建议为政策制定者、医疗卫生保健提供者或患者所应该做的事情提供相关信息，即意味着在对健康会有影响或对资源利用会发生后果的不同干预措施之间进行选择。所有包含世卫组织建议的出版物均经由世卫组织指南审核委员会批准发布。

背景

维生素A缺乏是一个重要的公共卫生问题，对全球约1900万孕妇和1.9亿学龄前儿童的健康造成影响，他们多数在世界卫生组织非洲区域和东南亚区域(1)。婴幼儿需要较多的维生素A才能支持其快速生长并帮助他们抵御感染。影响低龄婴儿的维生素A状况的因素包括：出生时的维生素A肝储备、经母乳和其他食物摄入的维生素A、因感染（含寄生虫所致感染）导致的维生素A丢失(2)。通常，即便产妇本身具备充足的维生素A肝储备，婴儿在出生时维生素A肝储备仍普遍偏低(3)。在低收入国家和中等收入国家，婴儿很可能出现维生素A摄入量不足的情况，其部分原因是由于产妇营养状况较差，导致母乳中维生素A含量较低。如在这一年龄段维生素A摄入不足，可导致维生素A缺乏，严重时可能造成视力损害（夜盲症）、贫血、对感染的抵抗力下降，并可增加儿童期感染（如麻疹和可导致腹泻的感染）的发病和死亡的风险(4)。

在一些维生素A缺乏已构成公共卫生问题的国家，为提高儿童生存率，已实施了儿童生存策略，向6~59月龄儿童提供大剂量维生素A补充剂的方案。在一些发展中国家，71%的6~59月龄儿童已从中受益(5)。在5岁以下儿童中发生的死亡多数见于6月龄以下的婴儿，为此，6月龄以下的婴儿应成为婴儿生存策略的目标人群。过去推荐向非母乳喂养的6月龄以下婴儿以及母乳喂养但其母亲产后未补充过维生素A的6月龄以下婴儿普遍提供维生素A补充剂（50,000 国际单位）(6)。迄今为止，针对在1~5月龄婴儿中应用的单次或多次维生素A补充方案开展过多项研究，发现其对血清视黄醇浓度影响很小，对死亡率亦无影响。且与补充维生素A是否与免疫接种同时开展无关(7-9)。

就6月龄以下的婴儿而言，有充足的证据表明，剂量至50,000国际单位(IU)的维生素A是安全的。急性副作用可包括凶门突出（最常报告的副作用）、呕吐、腹泻、食欲下降和激惹，但通常是一过性的。部分研究提示，如维生素A补充与百白破（DTP）疫苗接种（尤其是第3针）同时进行，急性副作用的发生率可升高(8,10)。在使用维生素A补充剂后如发生凶门突出，可能是脑脊髓液量一过性升高所致。不过，在绝大多数婴儿，这并不会造成颅内压升高，并可在使用维生素A补充剂72小时内自行消失。

证据总结

一项系统性综述(11)评价了低收入国家和中等收入国家为降低维生素A缺乏相关的疾病和死亡，而在6月龄以下婴儿补充维生素A的效果和安全性。在该综述中，作者还基于补充维生素A的初始年龄（新生儿期结束后的1~6月龄）开展了亚组分析。该研究发现，在6月龄及以下的婴儿中补充维生素A对1岁内婴儿死亡风险并无显著影响；不过，该研究发现，婴儿发生凶门突出的风险升高。在三项试验中，补充维生素A的初始年龄在1~6月龄之间；但分析表明，与对照组相比，这一举措并未对全死因死亡率产生影响[风险比（RR）1.05；95%可信区间（CI）：0.84~1.32]。其他分析都是在0~6月龄的婴儿中开展的。结果显示，补充维生素A对1岁以下腹泻或急性呼吸道感染所致的死亡或疾病似乎并无显著影响。补充维生素A对全死因死亡率也无影响，且这一结论与累计补充量是否达到50,000 IU或少于/多于50,000 IU无关，也与产妇产后维生素A补充情况无关。有10项试验（其中6项是在新生儿期结束后提供补充剂）报告称，在给予任何剂次

(第1、2或3剂)后都可出现凶门突出,提示凶门突出的风险在补充维生素A后升高(风险比1.55; 95%可信区间1.05~2.28)。只有为数不多的数项试验报告了其他不良反应,如呕吐、激惹、腹泻和发热,但均不严重。

世卫组织开展了进一步的荟萃分析,纳入仅向1~5月龄婴儿提供维生素A补充的研究(附录1)。补充维生素A对1岁以下儿童中腹泻相关的死亡率无显著影响(2项试验:风险比1.05; 95%可信区间0.76~1.46)或呼吸道感染(2项试验:风险比1.20; 95%可信区间0.85~1.68)。此外,补充维生素A对1岁以下儿童腹泻发病率(2项试验:风险比0.99; 95%可信区间0.94~1.04)或呼吸道感染(1项试验:风险比1.06; 95%可信区间0.96~1.16)无显著影响。在补充任何剂次(第1、2或3剂)维生素A后,凶门突出的风险显著升高(6项试验:风险比2.53; 95%可信区间1.27~5.03),而有一项试验报告称呕吐的发生率显著下降(风险比0.31; 95%可信区间0.17~0.58)。补充维生素A的其他副作用(如发热、激惹或腹泻)无显著差异。

现有的与婴儿期死亡以及凶门突出结果相关的证据总体质量为“中等”,而与其他结果相关的证据的总体质量为“低”(附录2)。

近期也对补充维生素A对三种脊灰病毒类型的阳转率的影响进行了综述(12)。对三项试验的荟萃分析显示,在1~5月龄时,在接种口服脊灰疫苗(OPV)的同时使用维生素A补充剂或安慰剂,脊灰疫苗所产生的免疫应答(特异性抗体滴度或血清阳转率)并无差异。有限的资料提示,补充维生素A不会影响破伤风或百日咳疫苗的免疫应答,但可能会升高白喉疫苗的抗体应答。该综述同时也阐述了同时摄入维生素A和接种疫苗对死亡率和其他不良事件的影响。一项纳入了5项试验的荟萃分析显示,在接种百白破疫苗的同时给予维生素A补充剂对之后的死亡率并无显著影响[5项试验:比数比(odds ratio)1.05; 95%可信区间0.82~1.36](13)。

建议

- 不建议为减少发病和死亡而将1~5月龄婴儿补充维生素A作为一项公共卫生干预措施(强烈建议)¹。

评述

- 本指南用于取代此前公布的关于6月龄以下婴儿补充维生素A预防维生素A缺乏、结膜干燥症和营养性失明的建议(6)。
- 1~5月龄婴儿补充维生素A的效果并不受以下因素的影响:孕产妇是否曾摄入维生素A、维生素A补充剂是单次给予或分多次给予、干预的时机(与百白破/脊灰疫苗接种同时给予或单独给予)。
- 对6个月龄以下婴儿的维生素A状况进行评估较为复杂,因为该年龄段婴儿血清视黄醇浓度通常很低。一旦开发出有关可得到的6月龄以下婴儿维生

¹“强烈建议”是指指南制订小组确信合意效果将超过不合意效果的建议。该建议可以是赞成或反对某项干预措施。对于患者而言,一项“强烈建议”的意义在于:在处于相同处境的人群中,多数会对所建议的做法表示希望接受,仅有少数会表示不愿意。而对于临床医生而言,一项“强烈建议”的意义在于:多数患者应该接受该建议的做法,且是否依从该建议是良好质量医疗卫生服务的合理衡量指标。就政策制订者而言,一项“强烈建议”的意义在于:在大多数情况下,它适合作为一项“政策”。

素A状况评价指标解读的指南，应该在维生素A缺乏呈地方性流行的低收入国家和中等收入国家，进行维生素A补充对婴儿维生素A缺乏和/或维生素A状况改善的效果评估。

- 应鼓励产妇在产后6个月内坚持纯母乳喂养,以确保婴儿获得最佳的生长、发育和健康(14)。
- 本指南未收入有关干眼病治疗和在麻疹发病期间使用维生素A补充剂的建议。这些病例的处理可参阅现有的有关6月龄以下婴儿干眼病和麻疹治疗的指南(6,12)。

发布 本指南将通过电子媒体（如幻灯片展示、光盘和互联网）发布，由世卫组织微量营养素处和联合国营养问题常设委员会(SCN)邮件列表或世卫组织营养网站发布。目前，世卫组织营养促进健康和发展司正在筹建营养行动证据电子图书馆(WHO electronic Library of Evidence for Nutrition Actions, eLENA)。该图书馆旨在收集和展示世卫组织的与营养相关的指南以及其他补充性文件（如系统综述和指南所依据的其他证据、生物学和行为学原理、以及由会员国和全球合作方提供的其他资源）。

关于今后研究的建议

- 目前，有关高临床维生素A缺乏（如夜盲症）患病率人群中产妇所生婴儿的信息还很有限。如拟开展研究，应在良好监测下进行，对发病和死亡等结果的评价应保证适当的把握度，并应包括对维生素A（缺乏、状况和/或补充情况）与免疫功能之间相互作用的评价。
- 对6个月龄以下婴儿的视黄醇状况进行评估较为复杂，因为该年龄段婴儿血清视黄醇浓度通常很低。维生素A缺乏的血清视黄醇界值可能需要低于0.70 微摩尔/升或更低，同时，改进的相对剂量反应（MRDR）比率界值可能需要升至0.06以上或更高。需要开展进一步的研究以确定该年龄组相关指标的适宜界值。

指南制订过程

本指南的制订遵循世卫组织知证指南制订程序，见《世卫组织指南制订手册》(15)。

咨询小组

2009年，世卫组织/联合国儿童基金会维生素A补充指南指导委员会成立，其成员来自世卫组织儿童和青少年卫生和发育司、世卫组织免疫、疫苗和生物制品司、世卫组织确保母婴平安司、世卫组织营养促进健康和发展司、世卫组织生殖卫生和研究所以及联合国儿童基金会营养司（附录3）。该指导委员会负责为本指南的制订提供指导，并全面监督整个制订过程。此外还组建了两个小组：指南咨询小组以及外部专家和利益相关方小组。

维生素A补充指南小组包括来自世卫组织多个专家咨询小组的专家和经公开招聘而认定的专家，考虑了社会性别平衡、多学科领域的专业知识及能代表所



有世卫组织区域（附录4）。此外，也尽量包括了内容专家、方法学专家、潜在利益相关方的代表（如参与医疗卫生保健服务的管理者和其他卫生专业人员）和消费者。世卫组织指南制订小组不包括来自商业机构的代表。指南小组的职责是：向世卫组织就如何选择重要结果做出决策这一问题提供咨询；并解读相关证据。

外部专家和利益相关方小组就文件的范围、拟解决的问题和对选择重要结果做出决策等提供了咨询；此外，该小组也参与审阅已完成的指南草案（附录5）。此项工作通过世卫组织微量营养素处以及联合国营养问题常设委员会邮件列表（共有5500多名订阅者）和世卫组织营养网站进行。

指南范围、证据评估和决策

指南最先需要解决的问题（及问题的组成部分）是制订建议的出发点；世卫组织营养促进健康和发展司微量营养素处的技术人员与联合国儿童基金会营养处共同草拟了这些问题，其依据是各成员国及其合作方在政策和规划指导意见方面的需求。采用了“人群、干预、对照、结果”（Population, Intervention, Control, Outcomes）的格式（附录6）。指导委员会讨论和审议了这些问题，并收到45件利益相关方的反馈意见。

第一次指南小组会议于2009年10月19~20日在瑞士日内瓦召开。会议的目的是明确相关问题的范围，对极重要结果和目标人群排序。指南小组成员讨论了每项问题的相关性，并酌情进行了修正。他们对各项结果的相对重要性进行评分（9分制，7~9分表示该结果对于决策来说“极重要”；4~6分，“重要”；1~3分，“不重要”）。有关1~5月龄婴儿补充维生素A的最终关键问题，以及被认为对决策来说“极重要”的结果，列于附录6。

Cochrane协作网负责检索、审阅和生成系统综述、证据概要表和“研究成果总结”（Summary of findings）表¹（附录2）。现有的一项关于6月龄及以下婴儿补充维生素A的Cochrane综述已经撰写完毕；由Cochrane编辑部提供的最新版综述管理软件（Review Manager, RevMan）的文件均进行了定制（用户化），以反映之前确定的极重要结果（已排除与本指南无关的结果）。RevMan文件导入GRADE图表软件，依据“建议评估、制定和评价的分级”（GRADE）法对获得的证据进行总体质量评估，以编写证据总结（16）（附录2）。GRADE法考虑的因素包括：研究的设计；研究在实施和分析方面的局限性；与现有研究结果的一致性；证据在人群、干预和可能采用所建议干预措施的地区诸方面的直接性（适用性和外在效度），以及关于效果估计总结的精度。

在起草本指南时，针对每项极重要结果，既采用了系统综述，也利用了GRADE证据概要表。第二次指南小组会议于2011年3月16~18日在瑞士日内瓦召

¹作为Cochrane发表前编辑流程的一部分，邀请外部同行（一名编辑和两名编辑人员之外的审稿人）和小组内的统计学专家对综述进行评议。（<http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>）。《Cochrane干预措施系统综述手册》详细描述了编写和更新医疗卫生干预措施效果Cochrane系统综述的步骤。



开。会议的目的是审核证据，讨论建议草案，确定建议强度，考虑的问题包括：(i)此项干预的合意效果(desirable effects)和不合意效果(undesirable effects)；(ii)现有证据的质量；(iii)在不同地区与干预措施相关的益处和选择问题；(iv)在不同地区可供医疗卫生工作者选用方案的成本（附录7）。指南小组成员按简单多数的原则达成共识。出席会议的世卫组织工作人员以及参与了证据收集和分级工作的其他外部技术专家无投票权。指南小组成员意见无明显分歧。

之后，再次征询外部专家和利益相关方小组对指南草案的意见。收到12件利益相关方的反馈意见。世卫组织工作人员完成了该建议的终稿，并提交世卫组织批准后公布。

利益冲突的管理

根据世卫组织基本文件(17)的规定，所有参加世卫组织会议的专家必须在参加会议之前声明是否有任何与会议相关的利益。在确定小组成员并邀请相关人员参加指南小组会议之前，由技术负责人和有关部门审核所有指南小组成员的利益冲突声明。会议开始前，所有指南小组成员以及指南制定会议的与会者递交利益声明表以及简历。另外，每次会议开始时，小组成员和与会者要对潜在的利益冲突作口头声明。利益冲突管理程序严格遵循《世卫组织（世卫组织专家）利益声明指南》(33)。指南小组成员宣称的潜在利益冲突归纳如下：

- **Michael Clarke** 教授声明其本人是英国Cochrane中心（UK Cochrane Centre）主任以及Cochrane协作网成员。虽然Clarke教授的一些同事参与了本指南关于补充维生素A系统综述的撰写或管理工作，但Clarke教授本人未参与这些工作。
- **Jean Humphrey** 博士声明，自1996年到2009年，其所在的研究单位接受了多个组织为“津巴布韦母婴补充维生素A项目”（ZVITAMBO）所提供的科研资助，这些组织包括雀巢基金会、巴斯夫公司（BASF）、儿童艾滋病基金会，他们的主要资金来自各种组织机构，包括强生公司（Johnson & Johnson）和雅培基金（Abbott Fund）。子研究项目也得到由教育发展科学院(AED)负责管理的“支持非洲分析和研究项目”（SARA）和“联接项目”（Linkages Projects）的资助。据我们所知，除了巴斯夫公司，这些公司及其赞助商均未直接或间接生产维生素A补充剂。
- **Charles Stephensen** 博士声明接受了世卫组织的研究资金，开展有关新生儿补充维生素A提高免疫功能的效能研究，还接受了美国国立卫生研究院的资金，开展小鼠体内维生素A和免疫功能的研究。
- 美国国立卫生研究院的 **Sherry Tanumihardjo** 博士声明其本人作为国际原子能机构(IAEA)的技术顾问，接受了报酬，并获得了国际生物强化(HarvestPlus)项目的酬金。同时还接受了以下组织机构对相关研究的资助：HarvestPlus的以橙色玉米喂养的赞比亚儿童补充维生素A的效能研究以及一项有关香蕉的研究（在沙鼠中确定维生素A原类胡萝卜素的维生素A的价值）、美国国立卫生研究院的开发一种¹³C视黄醇同位素稀释试验的研究；美国农业部(USDA)的在大鼠和猪体内采用 α -视黄醇作为乳糜微滴



标签的研究；世卫组织的利用母猪-猪仔成对模型探讨新生儿补充维生素A的机理研究。此外，她还接受了国际原子能机构、国际生物强化项目和世卫组织提供的参加会议的差旅费。据我们所知，国际生物强化项目和其赞助商均未直接或间接生产维生素 A 补充剂。

外部资源的人员也被邀请作为观察员参加会议并提供技术支持，但他们不参与决策过程。

指南更新计划

世卫组织将在2016年审核本指南中所提出的建议。如果届时有新的信息，世卫组织将召集指南审核小组会议，对新的证据进行评估并修订建议。设在世卫组织日内瓦总部的世卫组织营养促进健康和发展司将与其内部合作方一道，负责协调指南更新事宜，具体步骤将遵循已正式公布的《世界卫生组织指南制订手册》(15)。世卫组织欢迎各界在评审本指南时，就有关本指南评估的其他问题提出意见和建议。

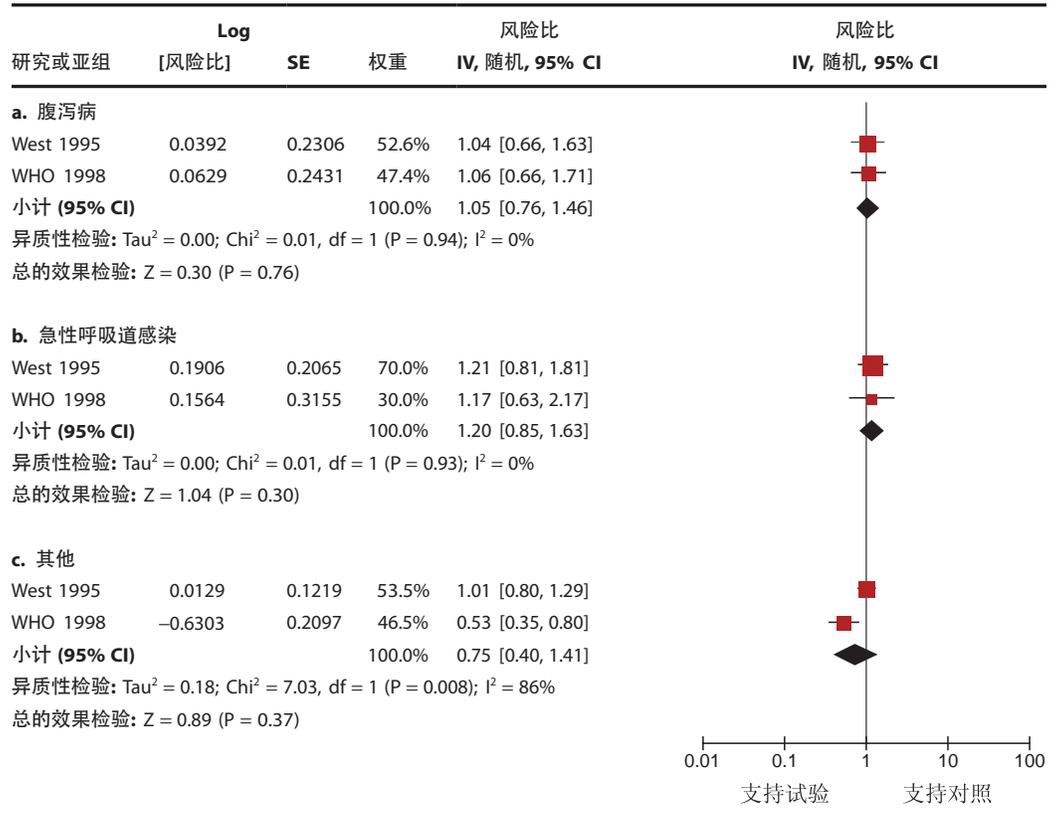
参考文献

1. *Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005*. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598019_eng.pdf, accessed 21 May 2011).
2. Allen LH, Haskell L. Estimating the potential for vitamin A toxicity in women and young children. *Journal of Nutrition*, 2002, 2907S–2919S.
3. Olson JA, Gunning DB, Tilton RA. Liver concentrations of vitamin A and carotenoids, as a function of age and other parameters, of American children who died of various causes. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1984, 39:903–910.
4. Sommer A, West KP Jr. *Vitamin A deficiency: health, survival, and vision*. New York, Oxford University Press, 1996.
5. UNICEF. *Tracking progress on child and maternal nutrition. A survival and development priority*. New York, United Nations Children's Fund, 2009.
6. WHO, UNICEF, IVACG Task Force. *Vitamin A supplements: a guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (<http://whqlibdoc.who.int/publications/1997/9241545062.pdf>, accessed 21 May 2011).
7. West KP Jr et al. Mortality of infants under six months of age supplemented with vitamin A: a randomized, double-masked trial in Nepal. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1995, 62: 143–148.
8. WHO/CHD Immunization-Linked Vitamin A Supplementation Study Group. Randomized trial to assess benefits and safety of vitamin A supplementation linked to immunization in early infancy. *Lancet*, 1998, 353:1257–1263.
9. Benn CS et al. Hypothesis: vitamin A supplementation and childhood mortality: amplification of the non-specific effects of vaccines? *International Journal of Epidemiology*, 2003, 32:822–828.
10. Humphrey JH, Ichord RN. Safety of vitamin A supplementation of postpartum women and young children. *Food and Nutrition Bulletin*, 2001, 22:311–319.
11. Gogia S, Sachdev HS. Vitamin A supplementation for the prevention of morbidity and mortality in infants six months of age or less. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, (10):CD007480 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007480.pub2/abstract>, accessed 06 October 2011).
12. *Treating measles in children*. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/EPI/TRAM/97.02 (updated 2004); http://www.who.int/immunization_delivery/interventions/TreatingMeaslesENG300.pdf, accessed 21 May 2011).
13. Savy M et al. Landscape analysis of interactions between nutrition and vaccine responses in children. *Journal of Nutrition*, 2009, 139:2154S–2218S.
14. Exclusive breastfeeding for six months best for babies everywhere. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/breastfeeding_20110115/en/, accessed 21 May 2011).
15. *WHO Handbook for guideline development*. Guidelines Review Committee. Draft March 2010. Geneva, World Health Organization, 2010.
16. Atkins D et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal*, 2004, 328:1490–1494.
17. *Basic documents*, 47th ed. Geneva, World Health Organization, 2009 (<http://apps.who.int/gb/bd/>, accessed 19 May 2011).
18. *Guidelines for declaration of interests (WHO experts)*. Geneva, World Health Organization, 2010.

附录1 附加分析

图A.1

1~5月龄婴儿补充维生素A后的1年内死因别死亡率森林图

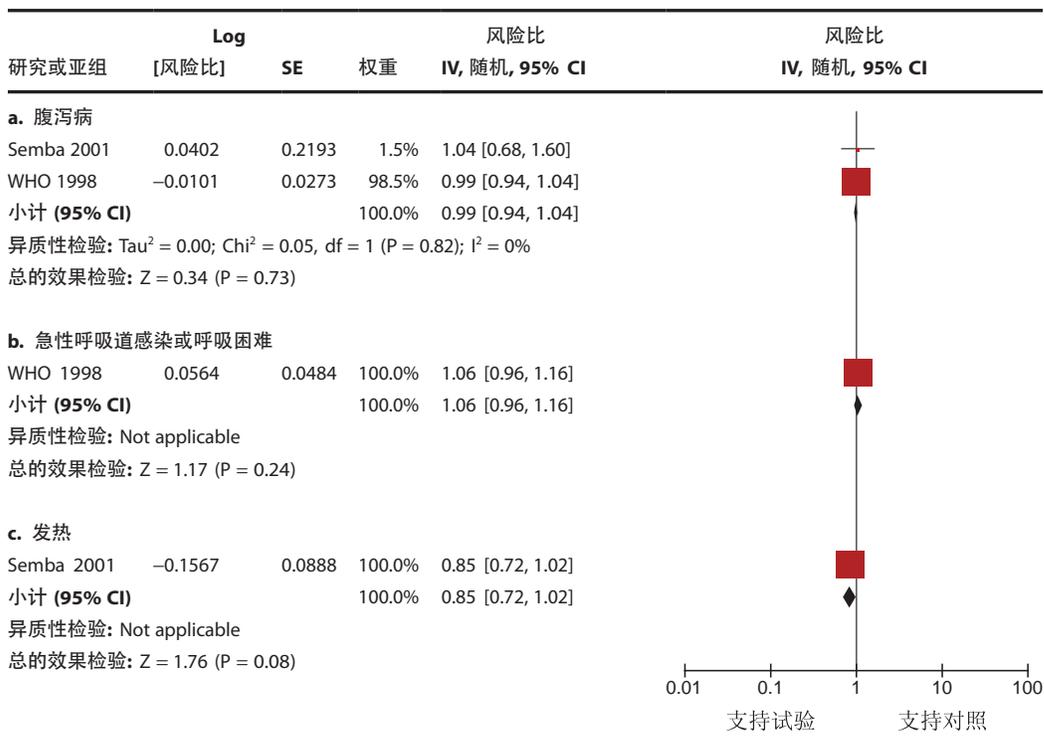


SE, 标准误; IV, 倒方差加权; CI, 可信区间。

如欲了解该综述中所收录的研究的详情, 请见参考文献 (11)。

图A.2

1~5月龄婴儿补充维生素A后的1岁内病因别发病率森林图

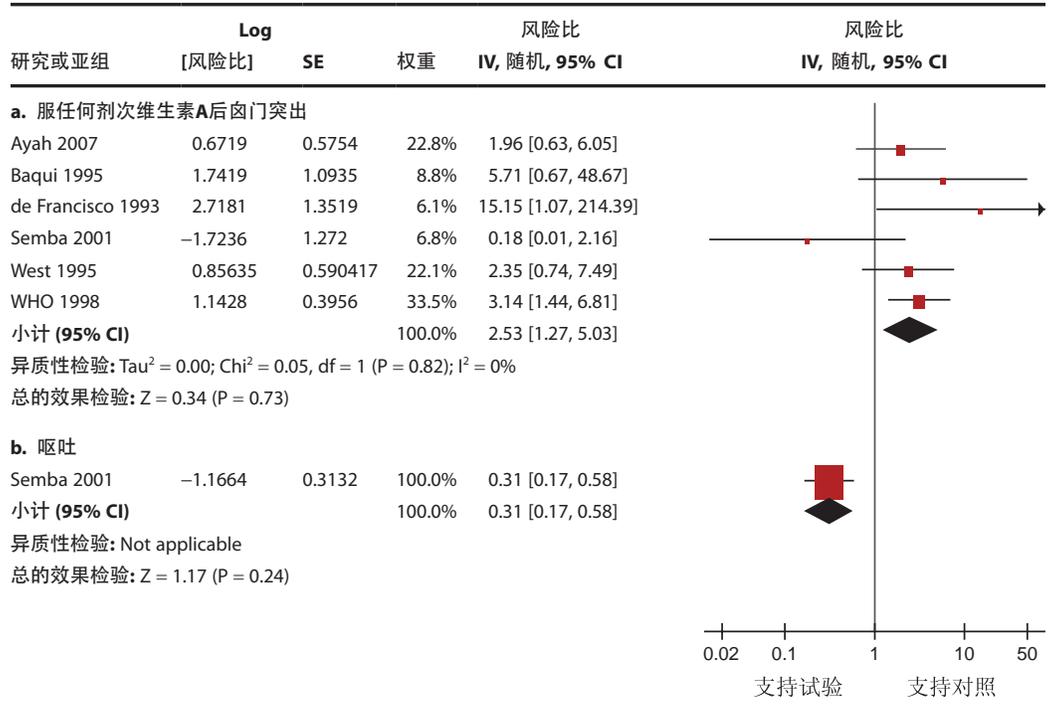


SE, 标准误; IV, 倒方差加权; CI, 可信区间。

如欲了解该综述中所收录的研究的详情, 请见参考文献 (11)。

图A.3

1~5月龄婴儿补充维生素A后的1岁内的不良反应森林图



SE, 标准误; IV, 倒方差加权; CI, 可信区间。

如欲了解该综述中所收录的研究的详情, 请见参考文献 (11)。

附录2 GRADE “研究成果总结”表

1~5月龄婴儿补充维生素A

患者或人群：1~5月龄婴儿

地区：低收入和中等收入国家

干预：补充维生素A

结果	相对效果 (95%CI)	受试者人数 (研究数量)	证据质量 (GRADE)*	说明
1岁内死亡率 (1~5月龄补充维生素A) 随访：6~9个月	RR 1.05 (0.84–1.32)	20 537 (3项研究)	⊕⊕⊕⊖ 中等 ^{1,2}	
呼吸系统相关的1岁内婴儿死亡率 (1~5月龄补充维生素A) 随访：6~9个月	RR 1.20 (0.85–1.68)	21 342 (2项研究)	⊕⊕⊕⊖ 中等 ^{3,4}	
腹泻相关的1岁内婴儿死亡率 (1~5月龄补充维生素A) 随访：6~9个月	RR 1.05 (0.76–1.46)	21 342 (2项研究)	⊕⊕⊕⊖ 低 ^{4,5}	
麻疹相关的1岁内婴儿死亡率 (1~5月龄补充维生素A)	未估算	0 (0项研究)		所有研究均未报告该结果
呼吸系统相关的1岁内婴儿发病率 (1~5月龄补充维生素A) 随访：4~12个月	RR 1.06 (0.96–1.16)	9 424 (1项研究)	⊕⊕⊕⊖ 低 ⁶	仅一项研究报告该结果
腹泻相关的1岁内婴儿发病率 (1~5月龄补充维生素A) 随访：2~12个月	RR 0.99 (0.94–1.04)	9 891 (2项研究)	⊕⊕⊕⊖ 低 ^{7,8}	
补充维生素A的不良反应： 补充任何剂次维生素A后发生凶门突出	RR 2.53 (1.27–5.03)	22 731 (6项研究)	⊕⊕⊕⊖ 中等 ^{9,10}	
补充维生素A的不良反应： 呕吐	RR 0.31 (0.17–0.58)	467 (1项研究)	⊕⊕⊕⊖ 低 ¹¹	仅一项研究报告该结果

CI, 可信区间; RR, 风险比; HIV, 人免疫缺陷病毒。

*GRADE工作组证据级别:

高质量: 我们有非常大的把握认为效果估算值与真实的效果之间非常接近。

中等质量: 我们对效果估算值有中等度的把握。真实的效果可能接近我们所估算的效果, 但有可能存在较大偏差。

低质量: 我们对效果估算值仅有有限的信心。真实的效果可能与效果估算值存在很大偏差。

极低质量: 我们对效果估算值没有什么信心。真实的效果极有可能与效果估算值存在很大偏差。

¹可信区间既包括全病因死亡降低16%, 也包括死亡风险明显上升32%。

²两项研究的选择偏倚的风险不清楚, 主要由于报告数不足 (Newton 2005, West 1995: 分配生成和隐藏)。不过, 这不会导致该结果出现严重偏倚 (高度偏倚风险不大可能: 风险不明确主要是因为进行干预的报告数不足, 且在对照组中已针对那些可能影响死亡率估测值准确性的混杂因素进行了适当平衡)。所有试验在盲法分组方面发生偏倚的风险较低。一项小规模试验 (Newton 2005) 因报告的结果数据不够完整, 而存在出现偏倚的高风险。选择性结果报告并不会构成该结果的偏倚风险。该试验 (Newton 2005) 的一项或多项重点域的最高偏倚风险的权重为1.6%。因此, 总体而言, 这些数据并不存在严重的设计局限性。

³合并效果估算值的95%可信区间包括: (i)无效和(ii)显著的效益或明显的害处。

⁴一项研究的选择偏倚的风险不清楚, 主要由于报告数不足。(West 1995: 分配生成和隐藏)。不过, 这不会导致该结果出现严重偏倚 (高度偏倚风险不大可能: 风险不明确主要是因为进行干预的报告数不足, 且在对照组中已针对那些可能影响死亡率估测值准确性的混杂因素进行了适当平衡)。两项试验在盲法分组方面发生偏倚的风险低。选择性结果报告并不会构成该结果的偏倚风险。总体而言, 这些数据并不存在严重的设计局限性。

⁵合并效果估算值的95%可信区间包括: 显著的效益或明显的害处。

⁶仅纳入了一项提供数据的研究。不能除外选择性报告偏倚。

⁷一项研究 (WHO 1998) 充分描述了生成顺序并进行了适当分配隐藏。另一项研究则有存在选择偏倚的高度风险。两项研究均详细说明了盲法的应用。一项研究 (Semba 2001) 存在失访偏倚的高风险及选择性报告的风险。仅有第一项研究 (WHO 1998) 被认为不存在其他偏倚来源。

⁸仅纳入了一项提供数据的研究。不能除外选择性报告偏倚。

⁹三项研究 (de Francisco 1993, Semba 2001, West 1995) 在生成顺序不清楚或分配隐藏方面不适当。其他研究的选择偏倚风险低。所有研究均详细说明了盲法的应用。三项研究 (Baqui 1995, de Francisco 1993, Semba 2001) 有出现失访偏倚的高风险, 仅一项研究 (WHO 1998) 没有选择性报告偏倚。还有一项研究 (WHO 1998) 被认为不存在其他偏倚。

¹⁰两项研究 (de Francisco 1993, WHO 1998) 发现, 与安慰剂组相比, 在补充维生素A后发生凶门突出的风险显著升高。

¹¹该研究的顺序生成和分配隐藏均不清楚, 失访偏倚和选择性报告的风险高。

如欲了解该综述中所收录的研究的详情, 请见参考文献 (11)。

附录3 世卫组织/联合国儿童基金会维生素A补充指南指导委员会成员

世卫组织

儿童和青少年卫生和发育司
新生儿和儿童卫生和发育处
医学官员

Dr Rajiv Bahl

免疫接种、疫苗和生物制品司
扩大免疫规划处
技术官员

Ms Tracey Goodman

确保母婴平安司
规范和国家支持合作处
医学官员

Dr Matthews Mathai

生殖健康和研究司
改进孕产妇和围产期健康处
协调员

Dr Mario Merialdi

营养促进健康和发展司
微量营养素处
协调员

Dr Juan Pablo Peña-Rosas

营养促进健康和发展司
微量营养素处
技术官员

Dr Lisa Rogers

联合国儿童基金会

联合国儿童基金会营养司
微量营养素处
高级顾问

Mr Arnold Timmer

附录4 维生素A补充指南小组成员、世卫组织秘书处和外部资源专家

A. 维生素A补充指南小组成员

(注：各指南小组成员的专业领域以斜体表示)

埃及阿斯尤特
阿斯尤特大学医院
Professor Hany Abdel-Aleem
妇产科学

印度新德里
联合国儿童基金会驻印度办事处
Dr Pavitra Mohan
儿科学

英国牛津
牛津大学
Professor Michael Clarke
方法学

日本东京
东京大学
Dr Rintaro Mori
儿科学

南非德班
夸祖鲁纳塔尔大学
Dr Anna Coutsooudis
维生素A、感染性疾病

美国大学园
宾夕法尼亚大学
Dr A. Catherine Ross
维生素A、免疫学

孟加拉国达卡
孟加拉国儿童卫生研究所和达卡儿童医院
Dr M. Monir Hossain
新生儿学

加纳阿克拉
加纳卫生部卫生总局
Dr Isabella Sagoe-Moses
规划管理者

津巴布韦哈拉雷
津巴布韦母婴维生素A项目 (ZVITAMBO)
Dr Jean Humphrey
维生素A、人类免疫缺陷病毒 (HIV)

巴西里约热内卢
里约联邦大学
约绪德卡斯特罗营养研究所
Dr Claudia Saunders
维生素A研究规划

印度尼西亚雅加达
印度尼西亚医师营养协会
Dr Yustina Anie Indriastuti
规划管理者

柬埔寨金边
卫生部
国立妇幼卫生中心
Dr Prak Sophonneary
规划管理者

意大利德利亚斯特
妇幼卫生研究所
Dr Marzia Lazzerini
方法学、儿科学

美国戴维斯
美国农业部西部人类营养研究中心
Dr Charles Stephensen
维生素A、免疫学

美国麦迪逊
威斯康辛大学
Dr Sherry Tanumihardjo
维生素A代谢

黎巴嫩贝鲁特
贝鲁特美国大学
Dr Khalid Yunis
新生儿学、围产学

B. 世卫组织

营养促进健康和发展司
微量营养素处
实习生（书记员）
Mr Joseph Ashong

生殖健康和研究司
国家性和生殖健康技术合作处
医学官员
Dr Ahmet Metin Gulmezoglu

营养促进健康和发展司
司长
Dr Francesco Branca

研究政策和合作司
指南审核委员会秘书处
科研人员
Dr Regina Kulier

营养促进健康和发展司
微量营养素处
实习生（书记员）
Ms Emily Cercone

儿童和青少年卫生和发育司
新生儿和儿童卫生和发育处
协调员
Dr José Martines

营养促进健康和发展司
微量营养素处
流行病学家
Dr Luz Maria de Regil

营养促进健康和发展司
微量营养素处
实习生（书记员）
Ms Sueko Matsumura

艾滋病毒/艾滋病司
抗逆转录病毒治疗和HIV关怀处
医学官员
Dr Chris Duncombe

营养促进健康和发展司
微量营养素处
实习生（书记员）
Dr Sant-Rayn Pasricha

研究政策和合作司
国际临床试验注册平台处
组长
Dr Davina Gherzi

C. 世卫组织区域办事处

刚果布拉柴维尔
世卫组织非洲区办事处
医学官员
Dr Abel Dushimimana

美国华盛顿
世卫组织美洲区办事处/泛美卫生组织
儿童和青少年卫生处
区域顾问
Dr Chessa Lutter

印度新德里
世卫组织东南亚区域办事处
营养与食品安全处
区域顾问
Dr Kunal Bagchi

丹麦哥本哈根
世卫组织欧洲区办事处
科研人员
Dr Joao Breda

埃及开罗
世卫组织东地中海区办事处
营养处
区域顾问
Dr Ayoub Al-Jawaldeh

菲律宾马尼拉
世卫组织西太区办事处
营养处
区域顾问
Dr Tommaso Cavalli-Sforza

D. 外部资源专家

瑞士日内瓦
联合国营养问题常设委员会 (SCN)
Dr Denise Coitinho Delmuè

美国亚特兰大
疾病控制与预防中心(CDC)
Dr Rafael Flores-Ayala

加拿大渥太华
微量营养素行动倡议
Ms Alison Greig

英国伦敦
Cochrane编辑部
Mr Toby Lasserson

加拿大渥太华
微量营养素行动倡议
Dr Lynnette Neufeld

法国蒙彼利埃
发展研究院 (IRD)
Dr Mathilde Savy

英国伦敦
Cochrane 编辑部
Dr David Tovey

附录5 外部专家和利益相关方小组成员

A. 针对维生素A补充的优先问题发表意见的成员(2009年10月)

西岸和加沙地带拉马拉
巴勒斯坦民族权力机构
卫生部
Engineer Alaa I. Abu Rub

美国圣巴拉巴
维生素天使
Dr Clayton Ajello

印度新德里
联合国儿童基金会驻印度办事处
Dr Mohamed Ag Ayoya

摩洛哥盖尼特拉
伊本道法伊大学
Professor Hassan Aguentaou

阿曼马斯喀特
卫生部
Mrs Deena Alasfoor

菲律宾马尼拉
教育发展研究院 (AED) – A2Z 项目
Ms Maria Theresa Alvarez

印度新德里
印度SOS 儿童村
Mr Ravi Raj Atrey

塞内加尔达喀尔
海伦凯勒国际
Mr Shawn Baker

丹麦哥本哈根
国家血清研究所
Bandim 卫生项目
Dr Christine Stabell Benn

塞内加尔达喀尔
海伦凯勒国际
Dr Djibril Cissé

印度塞瓦格拉姆
圣雄甘地医学研究院
Dr Sushila Nayar 公共卫生学院
Professor Pradeep Deshmukh

印度塞瓦格拉姆
圣雄甘地医学研究院
Dr Amol Dongre

美国东兰辛
密歇根州立大学
Dr Masako Fujita

印度塞瓦格拉姆
圣雄甘地医学研究院
Dr Sushila Nayar 公共卫生学院
Dr Bishan Garg

印度瓜里尔
盖拉拉贾医学院
Dr Ajay Gaur

加拿大渥太华
微量营养素行动倡议
Ms Alison Greig

美国亚特兰大
疾病控制与预防中心(CDC)
Dr Laurence M. Grummer-Strawn

巴西戈亚尼亚
戈亚斯联邦大学
Dr Maria Claret C.M. Hadler

西岸和加沙地带比尔泽特
比尔泽特大学
社区和公共卫生研究所
Dr Samia Halileh

柬埔寨金边
海伦凯勒国际
Ms Nancy J. Haselow

菲律宾马尼拉
科学技术部
食品和营养研究所
Dr Jocelyn A. Juguan

印度新德里
全印医学研究所
Dr Umesh Kapil

中国成都
妇幼保健院
Dr Chen Ke

瑞士巴塞尔
视力和生活
Dr Klaus Kraemer

柬埔寨金边
海伦凯勒国际
Mr Hou Kroen

印度新德里
微量营养素行动倡议
Dr Anand Lakshman

美国圣巴拉巴
维生素天使
Ms Ada Lauren

中国重庆
重庆医科大学儿童医院
Dr Tingyu Li

英国泰恩河畔纽卡斯尔
纽卡斯尔大学
Dr Georg Lietz

澳大利亚布里斯班
昆士兰大学
Dr Kurt Long

孟加拉国达卡
微量营养素行动倡议
Dr Zeba Mahmud

摩洛哥盖尼特拉
伊本道法伊大学
Dr Najat Mokhtar

印度尼西亚雅加达
东南亚教育部长组织
热带医学和公共卫生网络(SEAMEO
TROPMED)
Dr Siti Muslimatun

塞内加尔达喀尔
微量营养素行动倡议
Mr Banda Ndiaye

印度马杜赖
家庭健康和发展研究服务基金会
Dr Lakshmi Rahmathullah

印度新德里
毛拉纳阿扎医学院
Professor H.P.S. Sachdev

美国华盛顿
教育发展研究院
Dr Tina Sanghvi

印度博帕尔
日本国际协力事业团-印度中央
邦（JICA-MP）生殖健康项目
Ms Dimple Save

美国巴尔的摩
约翰霍普金斯大学布隆博格公共卫生
学院
Dr Al Sommer

南非开普敦
医学研究理事会
Dr Lize van Stuijvenberg

英国伦敦
伦敦卫生和热带医学院
Dr Hans Verhoef

印度新德里
公共卫生营养和发展中心
Dr Sheila Vir

德国法兰克福
St Thomas Home 项目和德国医师委
员会
Dr Tobias Vogt

美国纽约
哥伦比亚大学
Dr Jian Zhang Yang

加拿大多伦多
亨氏公司基金会
Dr David L. Yeung

中国北京
北京大学人口研究所
Dr Xiaoying Zheng

B. 针对维生素A补充指南草案发表意见的成员(2011年3月)

丹麦哥本哈根
国家血清研究所
Bandim卫生项目
Dr Christine Stabell Benn

德国斯图加特
霍恩海姆大学
生物化学和营养系
Professor Hans K. Biesalski

美国纽约
联合国儿童基金会营养司
Ms Nita Dalmiya

加拿大渥太华
微量营养素行动倡议
Ms Alison Greig



塞内加尔达喀尔
联合国儿童基金会西非和中非区域办
事处
Dr Roland Kupka

美国圣巴拉巴
维生素天使联盟
Ms Ada Lauren

墨西哥墨西哥城
国立儿童和青少年健康中心
Dr Teresa Murguía Peniche

澳大利亚卡苏亚里纳
孟席斯健康研究院
Ms Anna Roesler

苏丹喀土穆
喀土穆大学
Dr Amal Saeed

南非开普敦
南非医学研究理事会
Dr Martha Elizabeth van Stuijvenberg

印度新德里
公共卫生营养和发展中心
Dr Sheila Vir Chander

法国马赛
发展研究院
Dr Frank Wieringa

附录6 有关“人群、干预、对照、结果” (Population, Intervention, Control, Outcomes) (PICO)的问题

1~5月龄婴儿补充维生素A的效果和安全性

- a. 是否应为1~5月龄婴儿提供维生素A补充剂?
- b. 如果“是”，此项干预措施的剂量、频率和持续时间?

- 人群:**
- 居住在维生素A缺乏可能构成公共卫生问题国家的1~5月龄婴儿
 - 亚人群:
 - 按婴儿死亡率分: 低死亡率的国家与高死亡率的国家
 - 按婴儿是否暴露于额外的维生素A分: 在出生后28天补充维生素A的婴儿与未额外补充维生素A的婴儿
 - 按孕产妇暴露于维生素A的状况分: 孕妇曾在妊娠期补充过维生素A与未补充维生素A/不明
- 干预:**
- 任何口服维生素A补充剂
 - 亚组分析:
 - 按剂量和方案分: 每日一剂(10,000 IU)或其他
 - 按方案分: 单剂次与多剂次
 - 按时间分: 与DTP或口服脊灰疫苗同时接种或单独接种
- 对照:**
- 安慰剂或未作治疗
- 结果: 极重要**
- 0~6个月和0~12个月内的死亡率:
 - 任何原因
 - 急性呼吸道感染
 - 腹泻
 - 麻疹
 - 0~6个月和0~12个月内的住院/门诊治疗(次数和持续时间):
 - 任何原因
 - 急性呼吸道感染
 - 腹泻
 - 摄入维生素A补充剂72小时内的不良反应:
 - 凶门突出
 - 呕吐
 - 其他
- 地区:** 所有国家



附录7 确定建议强度时需考虑的问题

- 证据质量：**
- 关于死亡率这一结果和凶门突出这一不良反应的证据质量为“中等”
 - 其他极重要结果的证据质量为“低”
- 益处和选择：**
- 因无明显效益，未予讨论
- 权衡利弊：**
- 无获益证据
 - 某些一过性副作用的证据
- 成本和可行性：**
- 可行，因其可与其他健康干预措施同时提供，但对相互作用或影响需要做进一步评估

如欲获取更多信息，请联系：

Department of Nutrition for Health and Development

World Health Organization

Avenue Appia 20, CH-1211 Geneva 27, Switzerland

Fax: +41 22 791 4156

E-mail: nutrition@who.int

www.who.int/nutrition



世界卫生组织

ISBN 978 92 4 5501817



9 789245 501817