

儿童维生素A缺乏与反复呼吸道感染的研究进展

沈施芳 朱云霞

维生素A是人体重要的营养素,参与胚胎发育、视觉功能、呼吸系统疾病、儿童生长、免疫调节等重要生理过程。2009年世界卫生组织公布了1995~2005年全球范围内学龄前儿童维生素A缺乏症(vitamin A deficiency, VAD)的流行病学调查结果,全球约有1.9亿5岁以下儿童维生素A缺乏,约占全世界学龄前儿童的三分之一,以低、中等收入国家为甚^[1]。呼吸道感染在儿童中发病率及死亡率高,病因复杂且易反复,给家庭和社会带来极大的负担。目前大量研究发现儿童VAD与反复呼吸道感染(recurrent respiratory tract infection, RRTI)存在相关性,鉴于此,本文对其相关性的最新研究进展进行综述。

1 VAD的研究现状

维生素A是一种脂溶性微量营养素,主要以视黄醇、视黄醛和视黄酸三种活性形式存在,其中视黄酸通过调控基因表达发挥主要的生物学功能。维生素A在人体中功能多样,在胚胎发育、视觉发育、上皮细胞分化生长、婴幼儿生长发育等中均有显著的作用,同时维生素A也参与人体的免疫功能调节^[2]。虽然经济飞速发展,科技不断进步,但VAD仍是目前最常见的儿童营养缺乏性疾病之一,是一个严重和广泛的公共卫生问题,其可导致一系列眼部症状、贫血、感染性疾病等诸多不良健康后果,甚至死亡^[3]。相关数据显示,2015年我国12岁以下儿童VAD患病率为5.16%,轻度VAD患病率为24.29%^[4]。

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.009.017

基金项目:国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心项目(W2016EWZJ08)

作者单位:310008 浙江杭州,杭州市妇产科医院儿童保健科

通讯作者:朱云霞,Email:zyxbob@163.com

2 儿童VAD的判断标准

儿童VAD是指儿童机体内维生素A水平低于正常水平(0.70~1.76 $\mu\text{mol/L}$),可同时伴或不伴有临床症状(如眼部、皮肤症状,免疫功能低下等),包括临床型、可疑亚临床型及亚临床型。维生素A水平在0.70~1.05 $\mu\text{mol/L}$ 判定为可疑亚临床型VAD;0.36~0.69 $\mu\text{mol/L}$ 判定为亚临床型VAD; ≤ 0.35 $\mu\text{mol/L}$ 且伴有眼部和皮肤的临床表现判定为临床型VAD^[5]。目前临床上常选用反相高效液相色谱法检测血清中视黄醇含量评估人体维生素A营养状况,但有研究发现感染炎症期间血清视黄醇可能被隔离在组织中,导致血清视黄醇浓度的降低,炎症期间使用血清视黄醇的评估机体维生素A状态可能存在误差^[6]。因此在感染炎症期如何更好地评估机体维生素A水平有待进一步研究。

3 VAD诱发RRTI

纪鑫等^[7]研究发现对RRTI合并贫血患儿在常规治疗的基础上联合维生素A辅助治疗,可有效改善临床症状,减轻炎症反应,对免疫功能的提高具有积极作用。Imdad等^[8]研究表明,给予6个月到5岁存在VAD风险的儿童服用维生素A可以降低其发生RRTI、腹泻等疾病及死亡的风险。

3.1 对呼吸系统功能的影响 首先,维生素A在气道上皮细胞的生长、分化和维持中起重要作用。人体上皮细胞是人体抵御病原体入侵的机械屏障。VAD引起呼吸道纤毛上皮鳞状化生,黏膜上皮角化,脱落,致使上皮黏膜完整性及机械屏障功能受损,增加RRTI的风险。上皮细胞脱落堆积,引起支气管堵塞加重病情,延长病程。其次,维生素A参与胎肺发育的四个阶段(假腺体期、成管期、成囊期、肺泡期),在肺发育中起关键作用。动物实验研究

发现孕鼠轻度VAD可导致大鼠胎肺发育不全^[9]；临床研究表明孕妇补充维生素A可改善子代的肺功能^[10]。维生素A通过其活性物质视黄酸调节早期肺发育和肺泡的形成及促进肺泡发育和组织修复，在肺的生长、肺泡化、抗弹性、修复和重塑中起着重要作用^[11]。Araki等^[12]研究发现补充维生素A在减轻极低体重儿36周后的氧依赖有潜在效果；陈丹丹等^[13]关于早产儿出生后补充维生素A可预防支气管肺发育不良的meta分析表明维生素A能降低早产儿先天性支气管肺发育不良发生率。视黄酸能够调控肺泡表面活性蛋白的表达。有动物实验发现在VAD大鼠中分离的Ⅱ型肺泡上皮细胞表面活性物质和鸟氨酸脱羧酶的活性显著降低^[14]。VAD通过改变细胞外基质和基底膜蛋白含量和分布，引起肺上皮内层和肺实质组织病理学改变，破坏正常肺生理机能，导致严重的组织功能障碍和呼吸系统疾病^[11]。因此，维生素A在维持呼吸系统的结构及呼吸功能上有重要作用。

3.2 对免疫功能的影响 维生素A通过调节免疫系统，提升人体免疫力，从而降低儿童RRTI的风险。近年来，随着研究的深入及模型设计和实验技术的发展，维生素A通过其代谢物视黄酸对免疫反应产生的影响(包括黏膜免疫、耐受、白细胞转运和淋巴结器官生成)被逐渐发现^[15]。视黄酸在调节固有免疫系统细胞的分化、成熟和功能方面起着至关重要的作用。VAD使固有细胞吞噬病原和激活自然杀伤T细胞发挥免疫调节的功能受限，从而影响呼吸道黏膜免疫功能^[16,17]。陶月红等^[18]动物实验研究发现VAD通过使气管黏膜树突状细胞的数量、抗原识别受体水平和对细胞因子的调节的改变导致黏膜免疫功能下降。VAD干扰上皮细胞的增殖和成熟，诱导上皮细胞角化，抑制呼吸道黏膜分泌分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, sIgA)，使呼吸道抗原以sIgA-抗原复合物形式随呼吸道黏膜纤毛的摆动排出体外受阻^[19]。VAD使B细胞向浆细胞活化受抑制，免疫球蛋白合成分泌减少使体液免疫功能受到影响。维生素A通过刺激B细胞分泌免疫球蛋白，同时通过细胞因子影响免疫球蛋白类别转化，产生高亲和力的抗体，促进体液免疫^[6]。Ghodratizadeh等^[20]动物实验发现给兔子添加富含类胡萝卜素的食物，兔子血液中CD⁴⁺淋巴细胞计数增加，血清免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M,

IgM)、免疫球蛋白G(immunoglobulin A, IgA)及白介素4(interleukin 4, IL-4)水平均升高，说明维生素A参与免疫球蛋白的合成，对体液免疫有重要影响。维生素A活性物质视黄酸参与T细胞的归巢、分化及辅助性T细胞分化和活化；视黄酸促进Th2的分化及活化，但其促进或抑制Th1/Th17在体内的反应则有浓度依赖性^[15]。VAD降低T淋巴细胞活性，Th1淋巴细胞因子水平降低，削弱系统免疫防御功能。唐迎元等^[21]研究表明RRTI患儿维生素A水平及免疫球蛋白IgG、IgA均显著降低，血清维生素A与CD³⁺、CD⁸⁺细胞数间呈负相关；与CD⁴⁺/CD⁸⁺比例、CD³⁺、CD⁴⁺细胞数及CD³⁺细胞数呈正相关，VAD使机体抵抗力下降，增加儿童呼吸道感染风险。维生素A亦可抑制淋巴细胞程序性死亡或凋亡使T淋巴细胞及B淋巴细胞持续存活^[22]。目前，VAD在免疫功能中作用机制尚未完全清晰，有待进一步探索研究。

4 儿童RRTI影响机体维生素A水平

RRTI急性期会使机体血清维生素A水平下降。临床研究发现RRTI儿童维生素A缺乏，其血清IgG、IL-1、淋巴细胞等免疫指标均低于正常儿童，超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等炎症因子增加^[23]。感染期儿童食欲减退，肠道吸收维生素A减少，导致血清维生素A水平下降；同时感染期间呼吸道上皮修复等需要消耗大量的维生素A；急性感染时维生素A也可能在尿液中大量丢失^[24]。VAD和RRTI互相影响，蒋依玲等^[25]研究发现肺炎患儿血清维生素A水平降低，且其浓度与病情严重程度及出院后发生RRTI有相关性；VAD可能延缓受损气道上皮修复，使呼吸道易受新病原体侵袭，而再发呼吸道感染又使体内维生素A水平进一步降低，形成一个“恶性循环”。因此，维生素A是预防儿童RRTI的重要营养素之一。

5 展望

虽然目前对补充维生素A在治疗RRTI中的疗效尚有争议，但越来越多研究证实补充维生素A可以降低儿童RRTI风险，减轻呼吸道症状，缩短病程。因此，有必要在儿童保健中定期监测维生素A水平，并对儿童饮食结构及维生素A补充剂量进行个性化指导，以达到预防VAD及降低RRTI的发病率的目的，促进儿童健康成长。

参考文献

- 1 World Health Organization (WHO).Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005: WHO global database on vitamin A deficiency[M].Geneva, Switzerland: WHO, 2009.
- 2 Polcz ME, Barbul A. The role of vitamin A in wound healing[J]. *Nutr Clin Pract*, 2019, 34(5): 695-700.
- 3 Wiseman EM, Bar-El Dadon S, Reifen R. The vicious cycle of vitamin A deficiency: A review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(17): 3703-3714.
- 4 Song P, Wang J, Wei W, et al. The prevalence of vitamin a deficiency in chinese children: A systematic review and bayesian meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2017, 9(12): 1285.
- 5 李廷玉. 维生素A缺乏的诊断、治疗及预防[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(19): 867-868.
- 6 Huang Z, Liu Y, Qi G, et al. Role of Vitamin A in the immune system [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(9): 258.
- 7 纪鑫, 高俊芳, 张芳, 等. 维生素A对反复呼吸道感染合并贫血患儿的治疗效果[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(10): 1557-1561.
- 8 Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, et al. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3(3): CD008524.
- 9 许春阳, 丁明, 郭锡熔, 等. 轻度维生素A缺乏对不同时期胎鼠肺发育的形态学影响[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2009, 24(7): 494-496.
- 10 Checkley W, West KP, Wise RA, et al. Maternal vitamin A supplementation and lung function in offspring[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(19): 1784-1794.
- 11 Timoneda J, Rodriguez-Fernandez L, Zaragoza R, et al. Vitamin A deficiency and the lung[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1132.
- 12 Araki S, Kato S, Namba F, et al. Vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0207730.
- 13 陈丹丹, 朱雪萍. 早产儿出生后补充维生素A可预防支气管肺发育不良: 基于6篇随机对照试验的Meta分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2017, 12(6): 429-433.
- 14 Baybutt RC, Hu L, Molteni A. Vitamin A deficiency injures lung and liver parenchyma and impairs function of rat type II pneumocytes[J]. *J Nutr*, 2000, 130(5): 1159-1165.
- 15 Bono MR, Tejon G, Flores-Santibañez F, et al. Retinoic acid as a modulator of T Cell Immunity[J]. *Nutrients*, 2016, 8(6): 349.
- 16 Penkert RR, Jones BG, Häcker H, et al. Vitamin A differentially regulates cytokine expression in respiratory epithelial and macrophage cell lines [J]. *Cytokine*, 2017, 91: 1-5.
- 17 Sirisinha S. The pleiotropic role of vitamin A in regulating mucosal immunity[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2015, 33(2): 71-89.
- 18 陶月红, 杨毅, 王卫平. 维生素A缺乏对气管粘膜免疫的影响[J]. *营养学报*, 2007, 29(2): 134-137.
- 19 李欣, 岳冬辉, 毕岩. sIgA在黏膜免疫中的作用[J]. *河南中医*, 2015, 35(12): 3212-3214.
- 20 Ghodrati Zadeh S, Kanbak G, Beyramzadeh M, et al. Effect of carotenoid β -cryptoxanthin on cellular and humoral immune response in rabbit[J]. *Vet Res Commun*, 2014, 38(1): 59-62.
- 21 唐迎元, 谭爱斌, 史文元. 反复呼吸道感染、哮喘患儿血清维生素A水平的研究[J]. *实用临床医学*, 2015, 16(1): 72-74.
- 22 吴志钢, 林莉萍, 欧阳林静, 等. 维生素A对小儿免疫功能的影响[J]. *中国热带医学*, 2007, 7(4): 540-541.
- 23 陈洪, 韩允, 罗勇. 维生素A缺乏与小兒反复呼吸道感染的相关性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(22): 3415-3418.
- 24 Stephensen CB, Alvarez JO, Kohatsu J, et al. Vitamin A is excreted in the urine during acute infection [J]. *Am J Clin Nutr*, 1994, 60(3): 388-392.
- 25 蒋依伶, 彭东红. 3岁以内肺炎患儿血清维生素A水平研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(10): 980-983.

(收稿日期 2020-03-19)

(本文编辑 蔡华波)