

维生素 A 在新生儿呼吸系统疾病防治中的研究进展

Progress of Vitamin A in the Prevention and Treatment of Neonatal Respiratory Diseases

尹世芹 武彦秋*

Shiqin Yin Yanqiu Wu*

承德医学院附属医院, 中国·河北 承德 067000

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要: 维生素 A 是人体各种生物过程必需的一种营养素。鉴于维生素 A 在促进和维护上皮组织有序生长、免疫系统的发育、包括肺在内的器官成熟中的作用, 人们希望通过补充维生素 A 来防治新生儿呼吸系统疾病、缩短住院日、改善预后。论文对维生素 A 对胎肺发育的影响及其在新生儿呼吸系统疾病防治的最新进展做一总结。

Abstract: Vitamin A is an essential nutrient for various biological processes in the human body. In view of the role of vitamin A in promoting and maintaining the orderly growth of epithelial tissue, the development of the immune system, and the maturation of organs including lungs, it is hoped that vitamin A supplementation will prevent neonatal respiratory diseases, shorten hospital stays, and improve prognosis. This article summarizes the effect of vitamin A on fetal lung development and the latest progress in the prevention and treatment of neonatal respiratory diseases.

关键词: 维生素 A; 支气管肺发育不良; 新生儿呼吸窘迫综合征; 新生儿肺炎

Keywords: vitamin A; bronchopulmonary dysplasia; neonatal respiratory distress syndrome; neonatal pneumonia

DOI: 10.12346/pmr.v4i6.7952

1 引言

维生素 A (Vitamin A, VA) 是人体必需的一种脂溶性维生素。VA 具有维持视觉、维护上皮细胞、骨骼代谢、促进生长生殖、促进和维持免疫等多重生理功能。2012—2016 年一项住院新生儿死亡率及死因的回顾性调查^[1]显示, 感染性疾病居住院新生儿死因首位 (33.33%), 呼吸系统疾病位于第二位 (25%)。VA 由于其维护上皮细胞、促进肺表面活性物质合成及分泌、调节免疫等功能, 在新生儿呼吸系统疾病中的作用逐渐受到重视。论文综述了 VA 对胎肺发育的影响, 及其在新生儿呼吸系统疾病防治的最新进展。

2 维生素 A 与肺发育

维生素 A 对胎儿肺发育具有促进作用。早期肺发育、肺泡形成、肺血管化和再生需要足够的 VA 摄入^[2]。维甲酸是 VA 的主要活性形式, 协调肺发育的不同阶段, 是肺发育和稳态的关键调节剂^[3]。维甲酸通过上调肺表面活性蛋白 -B

(surfactant protein-B, SP-B) 基因的转录及表达促进肺表面活性物质^[4]。VA 能促进 II 型肺泡上皮细胞的合成, 进而增加肺表面活性物质生成^[5]。Baybutt RC 等^[6]证实 VA 在肺的肺泡化及血管化中具有重要作用。

3 维生素 A 与新生儿呼吸系统疾病

3.1 支气管肺发育不良

支气管肺发育不良 (Bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是极早产儿护理中最严重的挑战之一, 累及大约 1/4 的极低出生体重儿、30% 的超低出生体重儿^[7]。随着围产医学的进步, 如产前类固醇、产后表面活性剂和保护性通气的应用, BPD 的病理发生了变化, 新 BPD 的特点是肺泡结构大、简单化, 血管床减少和畸形, 肺泡气道损伤和纤维化较轻 {Kalikkot Thekkevedu, 2017 #31}^[8]。维甲酸在改善肺泡间隔的肺发育中起关键作用。Tsotakos Nikolaos 等^[9]证实, 用全反式维甲酸处理细胞可以减轻高氧诱导的一些改变, 包括

【作者简介】尹世芹 (1997-), 女, 中国江苏淮安人, 在读硕士, 住院医师, 从事儿科研究。

【通讯作者】武彦秋 (1973-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 副主任医师, 从事早产儿管理、新生儿重症监护和急救、新生儿窒息复苏、高危新生儿出院后随访及儿童生长发育监测研究。

Wnt 信号、细胞黏附、细胞色素 P450 基因、NF- κ B 信号等,进而减少高氧对新生儿呼吸道上皮的破坏,减缓 BPD 的发展。一项关于早期补充 VA 防治 BPD 的 meta 分析显示,实验组 BPD 发生率明显低于对照组^[10]。然而,由于研究数量有限,目前的证据不足以将常规补充 VA 防治 BPD 转化为常规临床实践。

3.2 新生儿呼吸窘迫综合征

新生儿呼吸窘迫综合征 (Neonatal respiratory distress syndrome, NRDS) 是一种由于原发或继发性肺表面活性物质缺乏造成的呼吸系统疾病,是新生儿死亡的主要原因。维甲酸对表面活性剂蛋白 SPA、SPB 和 SPC 的合成具有重要作用。妊娠大鼠接受高剂量棕榈酸视黄酯给药后,肺表面活性物质的总磷脂和磷脂酰胆碱的去饱和部分均升高^[11]。王少梅等^[12]研究发现,产前联合应用盐酸氨溴索及 VA 可以明显提高胎肺成熟度,降低新生儿呼吸窘迫综合征发病率和早产儿死亡率。朱琼等^[13]采用低剂量 VA 联合牛肺表面活性物质治疗 NRDS, 研究显示治疗组治疗后血气指标、机械通气参数、氧化应激指标均有明显改善,提示 VA 在治疗 NRDS、提高机体抗氧化能力方面有积极意义。

3.3 新生儿感染性肺炎

新生儿呼吸道的特异性和非特异性免疫功能均较差,易患呼吸道感染。维生素 A 能促进上皮组织生长和分化,当机体 VA 缺乏时,气道组织会出现坏死性和角化性改变,进而损害气管黏膜屏障功能,导致病原体侵入呼吸道而发生感染^[14]。VA 缺乏的反复呼吸道感染患儿中 CD4+T 淋巴细胞亚群百分比以及 CD4+/CD8+T 细胞比值明显下降,提示 VA 缺乏与免疫功能降低密切相关^[15]。李利香等^[16]研究发现,肺炎患儿 VA 水平低于对照组,重度肺炎组与轻度肺炎组相比,具有更低的 VA 水平,进一步验证了 VA 缺乏会加重肺炎,而肺炎加重也增加了机体 VA 的消耗,进而导致 VA 缺乏加重。有研究证实,口服 VA 辅助治疗新生儿肺炎,可缩短病程,提高机体 IgM 和 IgG 水平及抗氧化功能^[17]。

4 维生素 A 补充

2020 年中国儿童维生素 A、D 专家共识^[18]建议婴儿出生后应补充维生素 A1500~2000U/d 持续到 3 岁,以预防 VA 缺乏。欧洲小儿胃肠病、肝病和营养学会建议^[19]早产儿每日补充维生素 A400~1000ug/kg (约 1300~3330IU/kg)。然而,多项研究 {H, 2015 #61;AA, 2021 #55;BA, 2017 #54}^[22-24] {Manapurath, #63} 表明出生时补充 VA 并不能改善新生儿的死亡率、发病率、生长和神经发育结局。是否将 VA 补充作为新生儿健康常规干预措施,补充多大剂量的 VA,需要进一步研究论证。

5 结语

维生素 A 在改善新生儿免疫功能、减少新生儿呼吸系

统疾病、缩短住院日、改善预后等方面具有积极意义。目前补充 VA 防治相关疾病的研究越来越多,但补充 VA 的最佳剂量、给药方式及给药时间尚无定论。有研究显示,新生儿补充 VA 后婴儿死亡率降低,然而 2011 年 WHO^[20]指出,维生素 A 补充剂对呼吸道感染相关死亡率及 12 月大的婴儿死亡率的结局没有显著影响,不建议将新生儿维生素 A 补充作为降低婴儿发病率和死亡率的公共卫生干预措施。随着维生素 A 缺乏症流行率的下降,今后关注的重点不再是 VA 缺乏,而是通过更多高质量证据来证实维生素 A 补充是否对疾病防治及新生儿的生存有益。

参考文献

- [1] 成大欣,张勤,芦红茹,等.2012-2016年住院新生儿死亡率及死因分析[J].西安交通大学学报(医学版),2018,39(1):106-110.
- [2] J Timoneda, L Rodríguez-Fernández, R Zaragoza, et al. Vitamin A Deficiency and the Lung [J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1132.
- [3] Dollé P. Developmental expression of retinoic acid receptors (RARs) [J]. *Nuclear receptor signaling*, 2009, 7(6).
- [4] C Yan, M Ghaffari, JA Whitsett, et al. Retinoic acid-receptor activation of SP-B gene transcription in respiratory epithelial cells [J]. *The American journal of physiology*, 1998, 275(2): 239-246.
- [5] Zachman R. D. Role of vitamin A in lung development [J]. *The Journal of nutrition*, 1995, 125(6 Suppl): 1634-1638.
- [6] Baybutt R. C., Hu L., Molteni A. Vitamin A deficiency injures lung and liver parenchyma and impairs function of rat type II pneumocytes [J]. *The Journal of nutrition*, 2000, 130(5): 1159-1165.
- [7] Guimarães H., Guedes M. B., Rocha G., et al. Vitamin A in prevention of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Current pharmaceutical design*, 2012, 18(21): 3101-3113.
- [8] H Guimarães, MB Guedes, G Rocha, et al. Vitamin A in prevention of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Current pharmaceutical design*, 2012, 18(21): 3101-3113.
- [9] N Tsoakos, Id Orcid, I Ahmed, et al. All trans-retinoic acid modulates hyperoxia-induced suppression of NF- κ B-dependent Wnt signaling in alveolar A549 epithelial cell [J]. *PLoS One*, 2022, 17(8): e0272769.
- [10] Huang L., Zhu D., Pang G. The effects of early vitamin A supplementation on the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: a systematic review and meta-analysis [J]. *Translational pediatrics*, 2021, 10(12): 3218-3229.
- [11] C Fraslon, JR Bourbon. Retinoids control surfactant phospholipid biosynthesis in fetal rat lung [J]. *The American journal of physiology*, 1994, 266(6 Pt 1): 705-712.
- [12] 王少梅,林丽羽.盐酸氨溴索结合维生素A对未足月胎膜早破促胎肺成熟的效果[J].现代医院,2013,13(6):46-48.

- [13] 朱琼, 陈小利, 叶华. 维生素A联合牛肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(8): 1268-1272.
- [14] 丁媛慧, 孙中厚. 维生素A缺乏与儿童感染性疾病[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(1): 48-50.
- [15] 刘霞, 薛亦男, 杨慧, et al. 维生素A、维生素D、维生素E水平与儿童反复呼吸道感染及免疫功能相关性研究[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(9): 1094-1097.
- [16] 李利香, 张蜜. 新生儿维生素A水平与肺炎的相关性研究[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(2): 232-234.
- [17] P Zhang, TT Cui, ZH Zhang, et al. Low-dose vitamin A therapy on T lymphocyte function in neonatal pneumonia [J]. European review for medical and pharmacological sciences, 2018, 22(13): 4371-4374.
- [18] 中华预防医学会儿童保健分会. 中国儿童维生素A、维生素D临床应用专家共识[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(1): 110-116.
- [19] C Agostoni, G Buonocore, VP Carnielli, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010, 50(1): 85-91.
- [20] Guideline. Neonatal Vitamin A Supplementation [J]. Geneva: World Health Organization, 2011.