

# Research Progress on Vitamin A and Neonatal Immunity

Yifang Guo Qili Zhou\*

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

## Abstract

Vitamin A (VA) is a fat-soluble vitamin, which plays a very important role in maintaining vision, promoting growth and development, protecting the integrity of the epithelium and mucus in the body, and regulating bone metabolism. Newborn this special group, widespread vitamin A deficiency, and its immune system development is not mature, low resistance, especially humoral immune function is still in the early stage, extremely prone to pneumonia, sepsis, neonatal necrotic enterocolitis infection-related diseases, and low mortality, poor prognosis, it became a problem of newborn medical staff. In recent years, research on the mechanisms related to VA and infection has gradually deepened and improved, this paper summarizes the current research on VA levels and immune mechanisms in China and other countries.

## Keywords

vitamin A; vitamin A deficiency (VAD); innate immunity; adaptive immunity; newborn

# 维生素 A 与新生儿免疫的研究进展

郭亦芳 周启立\*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

## 摘要

维生素 A (VA) 是脂溶性维生素, 对于维持视力、促进生长发育、保护体内上皮和黏液的完整性、调节骨骼代谢等方面有非常重要的作用。新生儿这一特殊群体, 普遍存在维生素 A 缺乏, 且其免疫系统发育尚不成熟, 抵抗力低下, 尤其体液免疫功能尚处于早期阶段, 极易容易出现肺炎、败血症、新生儿坏死性小肠结肠炎等感染相关疾病, 且死亡率低、预后性差, 这成为困扰新生儿医务人员的难题。近年来, 对于 VA 与感染相关机制的研究逐渐深入、完善, 论文针对目前中国和其他国家对 VA 水平与免疫机制的研究进行总结。

## 关键词

维生素 A; 维生素 A 缺乏症 (VAD); 固有免疫; 适应性免疫; 新生儿

## 1 引言

维生素 A (VitA) 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 (RA) 是维生素 A 的主要活性形式, 多个基因通过转录和非转录机制对 RA 信号传导作出反应, 从而影响基因的表达, 调控多种免疫功能。维生素 A 参与了从胚胎成熟到儿童生长发育的几个基本生理过程, 在胚胎发育、细胞分化和增殖、视力维持、免疫应答、抗氧化功能及婴幼儿生长发育起着至关重要的作用<sup>[1]</sup>。近年来, 对于 VitA 在免疫应答方面的作用得到广泛关注。论文针对 VitA 对新生儿这一特殊群体免疫系统的调控作一综述。

【作者简介】郭亦芳 (1996-), 女, 中国河南三门峡人, 在读硕士, 从事儿科新生儿研究。

【通讯作者】周启立 (1978-), 男, 中国河北承德人, 硕士, 副主任医师, 副教授, 从事儿科新生儿研究。

## 2 新生儿维生素 A 的来源

人类不能自身合成维生素 A, 而必须从饮食中作为微量营养素获得。维生素 A 主要以前体的形式存在于食物中, 以视黄酯的形式从动物来源获得, 如肉类、乳制品和鱼类等食品, 或以维生素原 A 的形式来源于各式各样的富含 β-胡萝卜素的水果和蔬菜, 这些维生素 A 前体在肠细胞中代谢为视黄酯, 负载在乳糜微粒后流通于血液中, 到达靶细胞, 最终以视黄醇形式储存在肝脏、肺部及视网膜<sup>[2]</sup>。新生儿尚不能从食物来源获得维生素 A, 其体内维生素 A 储存主要依赖于孕晚期母胎循环的母体维生素 A, 维生素 A 以视黄醇-视黄醇结合蛋白 (RBP) 形式通过母胎屏障 (即胎盘和卵黄囊) 到达胚胎, 进入胎儿循环后与具有 RBP 和维生素 A 的特异性结合位点结合发挥作用。李翠秀等研究发现, 孕晚期妇女与新生儿血浆 VitA 水平呈正向线性剂量-反应关系, 当母血视黄醇处于相对高浓度时, 胎盘对视黄醇的转运效率降低, 而当母血视黄醇处于相对低浓度时, 胎盘对视黄醇的转运效率增加, 以保持胎儿体内 VitA 水平相对稳定, 这提

示孕妇 VitA 营养状态影响新生儿 VitA 储存水平<sup>[3]</sup>。因此,孕晚期母体维生素 A 的水平对于胎儿及新生儿的维生素 A 储备至关重要,母体状况和/或膳食维生素 A 摄入量的改变最终会影响循环的类维生素 A 水平,从而影响胎盘流向胎儿的维生素 A 量。

### 3 维生素 A 缺乏的现状

尽管过去几年在控制维生素 A 缺乏症 (VAD) 方面做出了相当大的努力,但 VAD 仍然是全世界范围内的主要公共卫生问题,影响全球公共卫生政策,尤其在新生儿、儿童、孕妇及老年人等特殊人群。相关数据显示,2015 年中国 12 岁以下儿童 VAD 患病率为 5.16%,轻度 VAD 患病率为 24.29%<sup>[4]</sup>。关于中国和其他国家新生儿维生素 A 的营养状况,目前尚缺少大样本研究。胎儿生后早期尚未通过静脉及口服方式补充维生素 A 之前,其体内 VA 的储积主要来源于母亲妊娠晚期母胎循环,因此相对于足月儿,早产儿出生便存在维生素 A 的相对不足,胎龄越小,维生素 A 储存量越少,同时其生后早期营养摄入相对不足以及胃肠道不耐受概率大,这也常常导致新生儿期维生素 A 吸收不良,早产儿这一群体极易出现 VAD。

### 4 维生素 A 对免疫系统的调节

免疫系统是一个复杂的结构和过程系统,它起到保护我们免受疾病侵害的重要职责,由先天性(固有)免疫反应及适应性免疫反应两种免疫机制组成。

#### 4.1 维生素 A 与固有免疫调节

固有免疫是人体免疫的第一道防线,是非特异性的,其对所有潜在病原体的反应都是相同的,包括物理屏障(如皮肤、唾液、内皮等)和细胞(如淋巴细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞等)。

##### 4.1.1 维生素 A 与上皮细胞

上皮排列着生物体的所有外表面和大多数内表面,它是抵御病原体入侵的“前线”。研究表明, VitA 可促进呼吸道和肠道黏液层黏蛋白分泌,产生分泌型 IgA,增加黏液层的完整性及纤毛正常表型,发挥其机械屏障功能,增强对外来病原体的抵抗力,改善这些组织的抗原非特异性免疫功能,发挥先天免疫功能,减少儿童最常见的呼吸道、消化道疾病<sup>[5]</sup>。

##### 4.1.2 维生素 A 对固有免疫细胞的影响

固有免疫细胞,如淋巴细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞等,它们通过细胞吞噬作用和激活自然杀伤性 T 细胞来启动对病原体侵袭的免疫反应。

维生素 A 与单核/巨噬细胞:一些早期报告显示,维生素 A 缺乏阻碍了外周循环中的单核细胞转化为吞噬病原体和细胞碎片的巨噬细胞。巨噬细胞主要包括分泌促炎细胞因子的 M1 巨噬细胞和表达抗炎因子的 M2 巨噬细胞。全反式维甲酸 (ATRA) 通过诱导单核细胞向巨噬细胞谱系分化

来抑制炎症反应,同时抑制巨噬细胞释放炎症因子,从而诱导骨髓中的 M1 巨噬细胞转化为 M2 巨噬细胞,抑制 IL-12 和促炎细胞因子(如 TNF- $\alpha$ )的产生,并增加抗炎细胞因子 IL-10 的产生,发挥先天免疫作用<sup>[6]</sup>。有研究发现,VAD 可调节肺部巨噬细胞 M1 极化及其极化下游标志物诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、CD86 的表达,增加肺部氧化应激标志物丙二醛 (MDA) 含量,并下调超氧化物歧化酶 (SOD) 活性,上调炎症因子 IL-6、TNF- $\alpha$  的表达及细胞凋亡,增加肺部损伤<sup>[7]</sup>。

维生素 A 与淋巴细胞:先天淋巴细胞 (ILC) 可快速响应感染及组织损伤,在肠及肺脏粘膜组织的稳定、修复及宿主防御中发挥关键作用,其分化和成熟时向肠道迁移受视黄酸严格调控。ILC 分为三个主要亚群,即 ILC1、ILC2 和 ILC3。视黄酸可促进 ILC1 分化为 ILC3,从而减轻炎症,且可诱导 ILC2 分化为调节性先天淋巴细胞,对维持和重建气道内稳态/避免组织过度损伤意义重大。

维生素 A 与自然杀伤 (NK) 细胞: NK 细胞在外周血中的活性和数量因 Vit A 缺乏而降低。VitA 通过诱导嘌呤受体 P2X7 表达,其代谢产物视黄酸通过下调 IFN- $\gamma$  的表达水平和上调 IL-5 的分泌,在自然杀伤 T 细胞的早期分化阶段起调节作用<sup>[8]</sup>。杨干温等发现,维生素 A 水平与 CD3CD56NK 细胞、CD56brightNK 细胞、CD56dimNK 细胞呈正相关,这说明维生素 A 与机体免疫相关<sup>[9]</sup>。

维生素 A 与树突状细胞 (DC): 树突状细胞作为强效且用途广泛的抗原提呈细胞,将先天免疫系统的初始抗炎反应与涉及 B 和 T 淋巴细胞的适应性免疫的发展联系起来,这将有助于清除仅靠先天免疫无法解决的感染,协调先天性和适应性免疫反应。普遍认为, ATRA 通过调节前体 DC 分化,促进肠道 DC 的抗炎表型影响 DC 非特异性抗炎,树突状细胞提供必要的信号,以刺激应对病原体的适应性免疫反应的激活,确保 T 细胞的持续增殖和特异性细胞因子产生,引导 CD4 T 细胞向 Th1、Th2、Th17、CD4 调节 (Treg) 细胞表型发育<sup>[10]</sup>。

#### 4.2 维生素 A 对适应性免疫调节

适应性免疫是人体免疫的第二道防线,是特异性的,涉及体液免疫及细胞免疫,因此可以针对突破第一层防御的病原体或外来物质产生增强的反应。

##### 4.2.1 维生素 A 与体液免疫

外来抗原刺激 B 淋巴细胞,增殖分化为浆细胞,合成、分泌抗体进入血液循环,这是体液稳态维持的核心。VA 与机体内免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 M (IgM)、免疫球蛋白 G (IgG) 的水平密切相关。杨龔等发现,维生素 A 缺乏可影响血清 IgG、IgA 水平,血清维生素 A 含量越低,其 IgG、IgA 缺乏越明显<sup>[11]</sup>。维生素 A 可以促进黏膜相关淋巴组织的发育和功能,促进幼稚 B 细胞转化为成熟 B 细胞,提高 IgG 和 IgM 水平<sup>[12]</sup>。同时,肠道体液免疫应答与肠道

正常微生物稳态也与肠道淋巴组织中 B 细胞中的视黄醇信号相关。另外,视黄酸还可通过内源性合成 9-顺式视黄酸抑制 IgE 应答,从而调节变态反应,这也成为治疗 IgE 介导超敏反应的一种前景方法<sup>[13]</sup>。

另有研究显示,RA 可诱导幼稚 B 细胞分化为 Breg,并通过 RAR $\alpha$  刺激 Breg 合成和 IL-10 分泌,对结肠炎、关节炎和狼疮有改善作用,但其调节 Bregs 活性的机制及如何改善免疫功能尚待继续研究<sup>[14]</sup>。

#### 4.2.2 维生素 A 与细胞免疫

T 细胞亚群之间的相互协调与制约对于机体免疫至关重要,是反映机体免疫调节平衡状况的重要指标。研究发现,转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 可将幼稚 T 淋巴细胞转化为加强自身免疫的调节性 T 细胞 (Treg 细胞),维持体内稳态平衡。然而,在存在白细胞介素 -6 (IL-6) 的情况下,还发现 TGF- $\beta$  可促进幼稚 T 淋巴细胞分化为 IL-17 细胞因子,产生促炎细胞 Th17 细胞,从而促进自身免疫和炎症。ATRA 作为 TGF- $\beta$  依赖性免疫应答的关键调节因子,能够抑制 IL-6 驱动的促炎 Th17 细胞分化并促进抗炎 Treg 细胞分化。其中, Th1 细胞也被认为是促炎症反应细胞,研究发现,补充外源性维生素 A 后通过降低 JAK/STAT 信号通路特异性转录因子 pSTAT3/STAT3 和 pSTAT4/STAT4 的表达,减少了 Th1、Th17 细胞分化,降低了 Th1、Th17 细胞相关细胞因子 IL-17、IFN- $\gamma$  水平,调节体内免疫紊乱,降低儿童反复呼吸道感染风险<sup>[15]</sup>。FoxP3 是 treg 细胞的谱系决定簇,视黄酸可通过 IL-4 信号转导激活转录因子信号转导及转录激活因子 6 (STAT6) 间接刺激 FoxP3 表达,增加细胞外调节激酶 1/2 (ERK1/2) 信号通路的激活,抑制 IL-1 受体上调<sup>[16]</sup>。除了诱导幼稚 T 细胞分化外,据报道 ATRA 还可以维持 Tregs 的稳定性及其免疫调节功能<sup>[17]</sup>。

## 5 结论

新生儿期指自胎儿娩出脐带结扎时开始至 28 日之前,此期在生长发育和疾病方面具有非常明显的特殊性,且发病率高,死亡率也高,常是各类感染性疾病的高发期,由于新生儿这一群体的特殊性,有效避免感染及降低感染性疾病的危重度常常是新生儿医务工作者在临床中的重中之重。越来越多的循证医学支持 VA 与新生儿感染存在一定的联系,临床工作也将补充 VA 作为早期的保健工作。

### 参考文献

- [1] Carazo A, Macáková K, Matoušová K, et al. Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity[J]. *Nutrients*, 2021,13(5):1703.
- [2] Bastos Maia S, Rolland Souza AS, Costa Caminha MF, et al. Vitamin A and Pregnancy: A Narrative Review[J]. *Nutrients*,2019,11(3):681.
- [3] 李秀琴,周玉博,司可艺,等.孕晚期妇女与新生儿血浆维生素A水平的相关性分析[J].*北京大学学报(医学版)*,2020,52(3):464-469.
- [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] Moran ET Jr. Nutrients central to maintaining intestinal absorptive efficiency and barrier integrity with fowl[J].*Poult Sci*,2017,96(5):1348-1363.
- [6] Vellozo NS, Pereira-Marques ST, Cabral-Piccin MP, et al. All-Trans Retinoic Acid Promotes an M1- to M2-Phenotype Shift and Inhibits Macrophage-Mediated Immunity to *Leishmania major*[J]. *Front Immunol*,2017,17(8):1560.
- [7] 曾毅文,龚放.维生素A缺乏调节肺泡巨噬细胞M1极化在新生大鼠ARDS中的作用及其机制[J].*解放军医学杂志*,2023,48(10):1144-1152.
- [8] Liu Q, Kim CH. Control of Tissue-Resident Invariant NKT Cells by Vitamin A Metabolites and P2X7-Mediated Cell Death[J]. *Immunol*,2019,203(5):1189-1197.
- [9] 杨倩文,李天苏,王秀丽,等.反复呼吸道感染儿童血清维生素A、维生素E水平与免疫球蛋白、T淋巴细胞亚群、NK细胞及骨密度的关系分析[J].*现代生物医学进展*,2021,21(23):4545-4548.
- [10] Sun CM, Hall JA, Blank RB, et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid[J].*Exp Med*,2007,204(8):1775-1785.
- [11] 杨龔,张海艳,宋文仕,等.反复呼吸道感染患儿血清维生素A与体液免疫水平研究[J].*中国妇幼保健*,2019,34(18):4205-4206.
- [12] Pantazi E, Marks E, Stolarczyk E, et al. Cutting Edge: Retinoic Acid Signaling in B Cells Is Essential for Oral Immunization and Microflora Composition[J].*Immunol*,2015,195(4):1368-1371.
- [13] 刘闪闪,朱迅,李冬,等.维生素A缺乏对免疫细胞的影响及其在哮喘中作用的研究进展[J].*中国免疫学杂志*,2020,36(7):874-877.
- [14] Caro V D, Phillips B, Engman C, et al. Retinoic acid-producing, ex-vivo-generated human tolerogenic dendritic cells induce the proliferation of immunosuppressive B lymphocytes[J].*Clinical & Experimental Immunology*,2013,174(2):302-317
- [15] 栾艳,郑金玉,陈兰兰,等.维生素A治疗对反复呼吸道感染患儿Th1/Th17细胞分化的影响[J].*中华医院感染学杂志*,2022,32(6):911-915.
- [16] Lu L, Lan Q, Li Z, et al. Critical role of all-trans retinoic acid in stabilizing human natural regulatory T cells under inflammatory conditions[J].*Proc Natl Acad Sci U S A*,2014,11(33):E3432-3440.
- [17] Liu ZM, Wang KP, Ma J, et al. The role of all-trans retinoic acid in the biology of Foxp3+ regulatory T cells[J].*Cell Mol Immunol*,2015,12(5):553-557.