

surgery, 2016, 32(5): 439-444.

[30] CHOUDHRY S, NGUYEN H H, ANWAR S. Rapid resolution of cardiac rhabdomyomas following everolimus therapy [J]. BMJ Case Rep, 2015. doi: 10.1136/bcr-2015-212946.

[31] FUNDA Z, ATIK S U, GÜNE A O. Everolimus treatment of a newborn with rhabdomyoma causing severe arrhythmia [J]. Cardiology in the young, 2015, 25(7): 1411-1414.

[32] COLM B, JANE P, ORLA F, et al. Rapid regression of left ventricular outflow tract rhabdomyoma after sirolimus therapy [J]. Pediatrics, 2014, 134(4): 1199-1202.

[33] DEMIR H A, EKICI F, YAZAL E A, et al. Everolimus: a challenging drug in the treatment of multifocal inoperable cardiac rhabdomyoma [J]. Pediatrics, 2012, 130(1): e243.

[34] DHULIPUDI B, BHAKRU S, RAJAN S, et al. Symptomatic improvement using everolimus in infants with cardiac rhabdomyoma [J]. Ann Pediatr Cardiol, 2019, 12(1): 45-48.

[35] MARTÍNEZ-GARCÍA A, MICHEL-MACÍAS C, CORDERO-GONZÁLEZ G, et al. Giant left ventricular rhabdomyoma treated successfully with everolimus: case report and review of literature [J]. Cardiology in the young, 2018, 28(7): 1-7.

[36] LEE S J, SONG E S, CHO H J, et al. Rapid regression of obstructive cardiac rhabdomyoma in a preterm neonate after sirolimus therapy [J]. Biomedicine hub, 2017, 2(1): 1-6.

[37] YUAN S M. Fetal primary cardiac tumors during perinatal period [J]. Pediatrics & neonatology, 2016, 58(3): 205-210.

[38] BARNES B T, PROCACCINI D, CRINO J, et al. Maternal sirolimus therapy for fetal cardiac rhabdomyomas [J]. The new England journal of medicine, 2018, 378(19): 1844-1845.

[39] WEILAND M D, BONELLO K, HILL K D. Rapid regression of large cardiac rhabdomyomas in neonates after sirolimus therapy [J]. Cardiology in the young, 2017, 28(3): 485-489.

(编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2019-11-24 修回日期:2020-02-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.015

• 综述 •

维生素 A 缺乏与儿童反复呼吸道感染的研究进展

陈凤潇 综述,李廷玉 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,儿童营养与健康重庆市重点实验室,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,认知发育与学习记忆障碍转化医学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)05-0056-04

Progress of Vitamin A Deficiency and Recurrent Respiratory Infection in Children

Chen Fengxiao, Li Tingyu (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Child Nutrition and Health, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorder, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Translational Medical Research in Cognitive Development and Learning and Memory Disorders, Chongqing 400014, China)

维生素 A(vitamin A,VA)对于维持视觉系统正常功能、维持上皮细胞完整、影响红细胞生成、调节免疫功能、维护生殖功能、促进生长发育、维持神经系统正常发育密切相关。人体不能合成 VA,必须通过饮食获得。当膳食摄入量长期处于低水平时,可出现 VA 缺乏(vitamin A deficiency,VAD),并表现一系列相应症状,特别是儿童、妊娠期及哺乳期妇女等易感人群^[1-3]。现已发现 VAD 是感染性疾病发生和导致死亡的主要因素之一,当人体处于亚临床型维生素 A 缺乏(subclinical vitamin A deficiency,SVAD)或边缘型维生素 A 缺乏(marginal vitamin A deficiency,MVAD)时可出现与 VA 有关的其他非特异性表现,如反复呼吸道感染(recurrent respiratory tract infections,RRTIs)、消

化道感染、缺铁性贫血等^[4]。

1 VAD 流行病学特征

VAD 是发展中国家的重要公共卫生问题,世界卫生组织(World Health Organization,WHO)统计全球约 1.9 亿学龄前儿童存在 VAD^[5],林良明等^[6]2000 年调查发现中国<6 岁儿童 VAD 发生率为 11.7%,MVAD 发生率为 39.2%;2002 年中国营养学会全国调查^[7]统计 3~12 岁儿童 VAD 发生率为 9.3%,MVAD 发生率为 45.1%;Song P 等^[8]2015 年研究发现中国≤12 岁儿童的 VAD 为 5.16%,MVAD 为 24.29%,VAD 及 MVAD 发生率与年龄呈负相关,农村地区发生率高于城市。综上可见虽然

基金项目:科技基础资源调查专项,编号 2017FY101100。

作者简介:陈凤潇(1993.07-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童发育疾病研究,E-mail:1002815345@qq.com。

VAD 发病率在我国逐年下降,但 VAD 仍然是我国的重要公共卫生问题。

2 VA 对呼吸道机械屏障功能的影响

呼吸道机械屏障作为呼吸道防御的第一道防线,主要由黏液层、纤毛运动、气道上皮细胞及上皮细胞间紧密连接组成。当机械屏障受损时,机体抵抗外界病原微生物入侵的能力下降,导致机体患病风险增加^[9]。

VA 对于上皮细胞的正常形成、发育与维持有重要的作用。VAD 容易造成呼吸道黏膜上皮细胞萎缩、鳞状上皮化生,从而导致上皮细胞屏障完整性受损,呼吸道局部防御功能下降,病原体容易侵袭,出现 RRTIs。Koo J S 等^[10]关于培养人支气管上皮细胞试验中显示,只有在适当的培养基,即有视黄酸(retinoic acid, RA)和胶原凝胶基质的培养基中才会出现黏液纤毛表型分化,否则出现鳞状上皮化生。

黏蛋白(MUC)是组成黏液层的主要物质,决定了气道黏膜的弹性并影响气道黏液与纤毛间的相互作用,从而影响黏膜屏障完整性。目前已知有 4 种黏蛋白(MUC 2、MUC 5AC、MUC 5B 及 MUC 19)表达于人体气道中^[11-12]。Koo J S 等^[10]和 Kim S W 等^[13]相关研究证实,RA 作为 VA 的代谢产物,可以通过 RA 的经典作用;通过激活视黄酸 α 受体/视黄醇 X 受体(RAR α /RXR)信号通路介导;非经典作用:通过激活 cAMP 反应元件结合蛋白(cyclic AMP response element-binding protein, CREB)介导,诱导黏蛋白表达及黏液细胞分化,保护呼吸道黏膜屏障功能。

3 VA 对免疫功能的影响

VA 及其代谢产物可以调节机体免疫功能,对机体非特异性免疫及特异性免疫均有不同程度的影响。VAD 状态下,机体免疫功能下降,抗感染能力降低,发生呼吸道及消化道感染概率升高。

分泌型免疫球蛋白 A(secretory immunoglobulin A, sIgA)作为人体黏膜免疫的主要抗体,在呼吸道局部免疫中发挥着关键的作用。有研究^[14]显示,VA 可通过影响 IgA 分泌浆细胞发育形成过程中 B 淋巴细胞及相关细胞因子的合成,从而促进 sIgA 的合成,还可通过影响 T 淋巴细胞亚群分化及功能,促进黏膜上皮细胞分泌及调节相关蛋白表达以促进 sIgA 合成。魏守刚等^[15]对补充大剂量 VA(2.5 万 IU 口服,1 次/日,连用 3 d,后每 10 d 2.5 万 IU,持续 3 个月)防治 RRTIs 的研究发现,VA 可使唾液中低下 sIgA 上升至健康水平。此外 VA 还可以通过影响呼吸道巨噬细胞及树突细胞的数量、活性、功能,影响呼吸道局部免疫功能^[16]。

除了对局部免疫的影响,VA 对于全身的细胞及体液免疫仍有重要作用,VA 及其代谢产物可促进 B 淋巴细胞增殖、成熟,促进免疫蛋白(IgM、IgG、IgA)合成,增强机体体液免疫能力^[17]。还可通过促进白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-5、IL-6 等细胞因子表达促进幼

稚 T 淋巴细胞分化为辅助 T 细胞 2(T-helper cell 2, Th2)细胞,通过调节 IL-12、 γ -干扰素(interferon gamma, IFN- γ)细胞因子,抑制 Th1 细胞分化,从而影响 Th1/Th2 反应平衡,影响细胞免疫功能^[18-19]。另外 RA 还可影响 Th17/调节 T 细胞(regulatory T cells, Treg)平衡,通过抑制 Th17 细胞反应,增强 Treg 细胞表达,从而调节气道炎症性疾病^[18]。

4 VAD 与 RRTIs 的关系

VA 具有维持上皮细胞完整性及调节机体免疫功能的作用,低水平 VA 可破坏上皮细胞屏障,降低机体免疫功能,从而增加 RRTIs 发生风险。另一方面,反复感染状态下会影响机体对 VA 的摄入、吸收、储存和代谢等过程,导致外周血中 VA 水平下降^[20],增加 VAD 的发生,形成恶性循环。

4.1 VAD 对 RRTIs 的影响

VA 水平与儿童 RRTIs 的发生密切相关。甄宏等^[21]通过比较实验组和对照组发现,当血清 VA 水平 <0.3 mg/L 时,可使儿童发生 RRTIs 的风险增加 10 多倍。Zhang X G 等^[20]、李丽梅等^[22]同样发现,VAD 儿童 RRTIs 的发病率较正常儿童可显著升高。Thornton K A 等^[23]对哥伦比亚 2 774 例 5~12 岁儿童的前瞻性研究中发现,在平衡儿童年龄、性别、饮食等因素后,血清视黄醇水平每升高 10 μ g/dL,其呼吸道感染病程缩短 10%,就医次数降低 6%。因此得出 VA 水平与呼吸道感染发生率呈负相关。

4.2 RRTIs 对 VA 水平的影响

当机体处于反复感染状态时,由于 VA 需求增多、排泄丢失增多等因素降低了外周血 VA 水平。Thurnham D I 等^[24]一项 Meta 分析结果显示,在感染不同阶段,感染者血浆视黄醇水平有不同程度降低。李亚等^[25]采用高效液相色谱法检测发现 RRTIs 组血清 VA 水平明显低于健康组,VAD 发生率明显升高。此结论与潘筱等^[26]、钱力等^[27]、李延琪等^[28]等研究结果一致。

5 补充 VA 对 RRTIs 影响

许多研究发现补充 VA 对儿童 RRTIs 有积极的防治作用。齐双辉等^[29]随访 353 例 RRTIs 婴幼儿证实,补充 VA(2 万单位/次 口服 1 次/天,直至临床症状缓解)可增强患儿的细胞和体液免疫功能,减少 RRTIs 的复发次数。韩秋果等^[30]研究结果显示,添加 VA(每次 20 mg 口服,3 次/天,疗程 7 d)治疗,可缩短 RRTIs 患儿临床症状缓解时间及实验室检查改善时间,提高治疗总有效率。张小君等^[31]一项随机对照实验发现,常规抗感染基础上加用口服 VA(1 000 IU/d,疗程 2 周)可减轻呼吸道感染症状,缩短患儿住院时间,提高治疗总有效率。

也有研究指出补充 VA 对呼吸道感染患儿无明显益处,甚至可能是有害的。Ranjini E K 等^[32]通过随访 61 例

12~60 个月 RRTIs 儿童发现,补充 VA(20 万单位/次)对于呼吸道感染临床症状、感染的复发次数无明显改善。Chen H 等^[33]一项 Meta 分析研究显示,补充 VA 对急性下呼吸道感染的发病率或临床症状没有显著影响,甚至有研究发现补充 VA 可增加急性下呼吸道感染的发生率,加重疾病严重程度。Long K Z 等^[34]对墨西哥周边城市 736 例 6~15 月龄的儿童随访 12 个月后发现,补充 VA(年龄≤1 岁,每 2 个月使用 2 000 IU;>1 岁,每 2 个月使用 4 500 IU)可增加发热伴咳嗽症状的发生率。

6 总结

VA 对机体黏膜保护及免疫功能有重要的影响, VAD 与 RRTIs 密切相关,有研究^[29-31]表明,补充 VA 可辅助治疗 RRTIs。但是,对于补充 VA 辅助治疗 RRTIs 的研究多为国内单中心、小样本研究,虽然多数研究结果显示其有效性,但对于临床补充 VA 的时机、剂量及方式缺乏统一、精准的指导方案,仍需更多高质量研究进一步探索。

参考文献:

- [1] YANG C, CHEN J, GUO N, et al. Comparison on the status of vitamin A in 6 to 13 year-old children between 2002 and 2012 in China [J]. *Nutrition journal*, 2016, 15(1): 3-7.
- [2] WHO. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005: WHO Global Database on Vitamin A Deficiency [M]. Geneva: World Health Organization Press, 2009: 1-55.
- [3] BHUTTA Z A, SALAM R A. Global nutrition epidemiology and trends [J]. *Ann Nutr Metab*, 2012, 61(1): 19-27.
- [4] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 553-555.
- [5] WHO. Guideline: Vitamin A supplementation in infants and children 6 - 59 months of age [M]. Geneva: World Health Organization Press, 2011: 1-24.
- [6] 林良明, 刘玉琳, 马官福, 等. 中国六岁以下儿童维生素 A 缺乏情况调查[J]. *中华预防医学杂志*, 2002, 36(5): 315-319.
- [7] 李立明, 饶克勤, 孔灵芝, 等. 中国居民 2002 年营养与健康状况调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(7): 478-484.
- [8] SONG P, WANG J W, 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): 1285-1294.
- [9] 吴晓东, 施毅. 气道防御屏障[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2011, 10(3): 301-304.
- [10] KOO J S, JETTEN A M, BELLONI P, et al. Role of retinoid receptors in the regulation of mucin gene expression by retinoic acid in human tracheobronchial epithelial cells [J]. *Biochemical journal*, 1999, 338(2): 351-357.
- [11] 陈淑靖, 白春学. 气道黏液中黏蛋白 MUC5AC 的研究进展 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(6): 461-463.
- [12] WILLIAMS O W, SHARAFKHANEH A, KIM V, et al. Airway mucus: from production to secretion [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 34(5): 527-536.
- [13] KIM S W, HONG J S, RYU S H, et al. Regulation of mucin gene expression by CREB via a nonclassical retinoic acid signaling pathway [J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2007, 27(19): 6933-6947.
- [14] 冯小燕, 陈贻骥. 维生素 A 在分泌型免疫球蛋白 A 生成中的作用 [J]. *儿科药理学杂志*, 2009, 15(4): 56-59.
- [15] 魏守刚, 唐仪, 罗凤珍, 等. 维生素 A 防治小儿反复呼吸道感染: 附 75 例报告 [J]. *临床儿科杂志*, 1996(3): 182-183.
- [16] SPINAS E, SAGGINI A, KRITAS S K, et al. Can vitamin A mediate immunity and inflammation? [J]. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 2015, 29(1): 1-6.
- [17] 黄莺. 匹多莫德联合维生素 AD 滴剂佐治儿童反复呼吸道感染的疗效及对机体免疫功能的影响 [J]. *儿科药理学杂志*, 2013, 19(7): 16-19.
- [18] MENDONCA O L D, EMIDIO T F M, NOTOMI S M. Impact of retinoic acid on immune cells and inflammatory diseases [J]. *Mediators of inflammation*, 2018. doi: 10.1155/2018/3067126.
- [19] IWATA M, ESHIMA Y. Retinoic acids exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development via retinoic acid receptors [J]. *International immunology*, 2003, 15(8): 1017-1025.
- [20] ZHANG X G, DING F S, LI H N, et al. Low serum levels of vitamins A, D, and E are associated with recurrent respiratory tract infections in children living in northern China: a case control study [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): 1-9.
- [21] 甄宏, 戴艺, 杜武杰, 等. 维生素 A, D, E 水平与儿童反复呼吸道感染相关性研究 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(12): 1384-1386.
- [22] 李丽梅, 李伟英. 5 岁以下儿童维生素 A 亚临床缺乏与贫血和呼吸感染的关系及预防措施 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(22): 1889-1891.
- [23] THORNTON K A, MORAPLAZAS M, MARIN C, et al. Vitamin A deficiency is associated with gastrointestinal and respiratory morbidity in school-age children [J]. *Journal of nutrition*, 2014, 144(4): 496-503.
- [24] THURNHAM D I, MCCABE G P, NORTHROP C A, et al. Effects of subclinical infection on plasma retinol concentrations and assessment of prevalence of vitamin a deficiency: Meta-analysis [J]. *Lancet*, 2003, 362(9401): 2052-2058.
- [25] 李亚, 聂鑫, 崔明明. 儿童反复呼吸道感染与血清维生素 A, D, E 水平的相关性研究 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2017, 25(6): 634-636.
- [26] 潘筱. 学龄前反复呼吸道感染儿童维生素 A 水平与免疫功能变化研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(35): 6241-6243.
- [27] 钱力, 鲁继荣. 反复呼吸道感染患儿 IgG 亚类及维生素 A 水平的关联研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2007, 9(6): 557-558.
- [28] 李延琪, 王立军, 冯占伟. 血清维生素 A 水平与儿童感染性疾病相关性研究 [J]. *儿科药理学杂志*, 2019, 25(7): 3-7.
- [29] 齐双辉, 魏兵, 张超, 等. 维生素 A 对反复呼吸道感染婴幼儿的免疫调节作用研究 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2017, 25(8): 837-840.
- [30] 韩秋果, 徐鑫, 刘俊颖, 等. 维生素 A 提高儿童反复呼吸道感染的疗效 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2018, 39(12): 1411-1412.
- [31] 张小君, 李春融, 卢君. 维生素 A 治疗反复呼吸道感染的临床效果观察 [J]. *中国民康医学*, 2015, 27(9): 63-64.
- [32] RANJINI E K, CHERIAN T, BALASUBRAMANIAM K A, et

al. Vitamin A supplementation in children with recurrent respiratory infections [J]. Indian pediatrics, 2001, 38(7): 771-775.

[33] CHEN H, ZHUO Q, YUAN W, et al. Vitamin A for preventing acute lower respiratory tract infections in children up to seven years of age [J]. Cochrane database of systematic reviews, 2008, 1(1): 1-48.

[34] LONG K Z, MONTOYA Y, HERTZMARK E, et al. A double-blind randomized clinical trial of the effect of vitamin A and zinc supplementation on diarrheal disease and respiratory tract infections in children in Mexico City, Mexico [J]. American journal of clinical nutrition, 2006, 83(3): 693-700.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2019-11-25 修回日期:2020-01-31)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.016

· 综述 ·

原发性免疫缺陷病肾损伤研究进展

熊西琳 综述,王墨 审校(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R692

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)05-0059-05

Progress of Renal Injury in Primary Immunodeficiency Disease

Xiong Xilin, Wang Mo (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency diseases, PID)是一种由不同基因缺陷导致的免疫系统功能损害疾病,累及天然性免疫应答或获得性免疫应答,主要临床表现为反复感染、易患自身免疫性疾病和恶性肿瘤。PID为罕见病,不同地区研究^[1-5]显示,PID患病率通常被估计为每100 000存活婴儿中2~6例患病。随着人们对PID认识的提高及基因组学技术的发展,目前已发现多达350个基因突变可导致原发性免疫缺陷病^[6]。PID并发其他系统损害已被广泛报道,部分可累及肾脏^[7],甚至发展为终末期肾脏疾病,影响预后。既往有关PID合并肾损伤的研究以个案报道及实验研究为主,缺乏总结性综述,故本文阐述了几种常见PID所致肾损伤的临床特点、可能的机制及治疗方案,以期对PID患者肾损伤的诊疗提供参考。

1 T细胞和B细胞联合免疫缺陷与肾损伤

严重联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiencies, SCID)和联合免疫缺陷(combined immunodeficiencies, CID)都属于T细胞和B细胞联合免疫缺陷,均有较显著的T细胞功能障碍^[8],患者常反复感染,临床表现多样。

1.1 腺苷脱氨酶缺陷

腺苷脱氨酶(ADA)缺陷所致严重联合免疫缺陷症(ADA-SCID)是由编码ADA的基因突变导致的一种常染色体隐性遗传病,ADA是嘌呤代谢的单体酶,催化腺

苷(Ado)和2'-脱氧腺苷(dAdo)脱氨生成肌苷和2'-脱氧肌苷。Ado和dAdo水平升高导致细胞内有毒代谢物积累,如脱氧腺苷三磷酸(dATP),干扰较多组织细胞功能,尤其是损害淋巴细胞功能。ADA缺陷为SCID的常见类型,占总SCID患者的10%~20%,常有反复呼吸道及肠道感染、间质性肺炎、听力障碍、发育落后等表现。目前治疗方法包括异基因造血干细胞移植、聚乙二醇化牛ADA(PEG-ADA)替代治疗和自体造血干细胞基因治疗。与其他SCID不同,ADA-SCID并不是淋巴细胞特异性的,而是全身性的嘌呤代谢障碍,可导致多系统损害,包括肾脏损害^[8-10]。既往研究^[11]报道,在8例ADA-SCID的尸检报告中,7例患儿肾脏出现了不同程度的系膜硬化且不伴系膜细胞增生,少数伴有毛细血管壁内皮下层增厚,无明显肾小管萎缩及间质细胞浸润,未发现免疫复合物沉积,其中4例为重度系膜硬化,2例中度硬化,1例轻度硬化,重度系膜硬化的患儿死亡时间较中度及轻度硬化患儿明显提前,提示肾脏病变的程度与ADA-SCID本身严重程度相关,而无明显肾脏病变的患儿已经历了数年PEG-ADA替代治疗,也提示ADA-SCID患儿的肾损伤可能与ADA缺陷中嘌呤代谢障碍后产生的有毒代谢物在肾脏系膜区沉积有关。

ADA-SCID是一个可累及多系统的免疫缺陷病,其中肾脏系统的病变也不能忽视,ADA-SCID所致肾损伤很可能是由ADA缺乏导致的一系列嘌呤代谢物在多器