

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.20.032

维生素 A 在早产儿支气管肺发育不良预防中的研究进展

李虹综述,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 400014)

[摘要] 维生素 A(VA)是机体重要的脂溶性维生素,能维持正常视觉、上皮完整、免疫功能,促进生长发育及增强机体抗感染能力。支气管肺发育不良(BPD)是一种慢性肺部疾病,近年随着早产儿存活率显著提高,BPD发生率也呈升高趋势,VA在早产儿肺发育的应用逐渐通过动物实验及临床被认识,现就VA在早产儿BPD预防中的相关内容进行综述。

[关键词] 维生素 A;早产儿;支气管肺发育不良

[中图分类号] R725 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)20-3558-04

Study progress of vitamin A in prevention of bronchopulmonary dysplasia among premature infants

LI Hong, LI Tingyu[△]

(Chongqing Municipal Key Laboratory of Child Nutrition and Health, Affiliated Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] Vitamin A (VA) is an important fat-soluble vitamin of the body, which can maintain normal vision, epithelial integrity and immune function, promote the growth and development, and enhance the body's anti-infection ability. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease. In recent years, with the survival rate of premature infants significantly increasing, the incidence rate of BPD also show the increasing trend. The application of VA in premature infant's lung development is gradually recognized through animal experiments and clinical practice. This article reviews the related contents of VA in the prevention of BPD among premature infants.

[Key words] vitamin A; premature infants; bronchopulmonary dysplasia

维生素 A(vitamin A, VA)是人体必需的一类营养素,能影响正常视觉、生长发育、铁代谢、免疫及生殖功能、参与合成糖蛋白和黏蛋白。VA的缺乏可导致儿童视力障碍、贫血、呼吸道疾病等的发生。支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是一种严重威胁到患儿存活率及生存质量的慢性肺部疾病。有研究表明VA可能对预防患儿发生BPD有利,但也有部分学者提出不同的观点,现将目前VA在BPD预防中的研究进展综述如下。

1 VA的概述

1.1 VA的概念 VA是指具有全反式视黄醇生物活性的一组类视黄醇物质,并非一种特定成分,其包括视黄醇、视黄醛、视黄酸及酯类,视黄酸是VA在体内发生多种生理作用的重要活性形式^[1-2]。

1.2 VA的转运 VA在小肠细胞吸收,经淋巴系统入血,转运至肝脏酯化后储存在星状细胞,当周围靶组织需要时,水解为视黄醇与在肝脏合成的视黄醇结合蛋白(retinol binding protein, RBP)结合,再与血浆中的转甲状腺素蛋白结合形成复合体。上述复合体与靶细胞上的RBP受体相结合,将视黄醇释放转变

为视黄酸,与其细胞核膜的特异性受体视黄酸核受体(retinoic acid receptor, RAR)和类视黄醇核受体(retinoids X receptor, RXR)相结合,上调或抑制几百种基因的表达,视黄酸作为核激素发挥作用^[1]。

1.3 VA的作用 VA是机体重要的微量营养素,其主要作用在于构成感光物质、影响上皮稳定性及完整性、促进生长发育、维持和促进免疫功能等^[1-2]。

1.4 VA的流行病学 VA缺乏是儿童严重感染和死亡发生的最主要营养因素之一,世界卫生组织报道:VA缺乏主要表现在影响6岁以下儿童视觉及生长发育,损害免疫功能及抗感染能力,导致各种疾病,是多个发展中国家的主要公共卫生问题,已被列为联合国千年发展目标重点消灭疾病之一^[1]。由于早产儿通过胎盘转运VA的能力有限,所以其出生后往往储存较少而表现为普遍缺乏^[3]。VA缺乏在我国仍然是一个公共卫生问题^[4]。

2 VA与早产儿支气管肺发育

2.1 早产儿相关概念 早产儿是指胎龄小于37周(<259 d)的新生儿,胎龄小于28周(<196 d)为极早产儿或未成熟儿,胎龄28~<34周(196~<238 d)

的为中期早产儿,胎龄 34~<37 周(238~<259 d)为晚期早产儿;低出生体质量儿指出生体质量小于 2 500 g 的新生儿,出生体质量小于 1 500 g 为极低出生体质量儿,出生体质量小于 1 000 g 为超低出生体质量儿。低出生体质量儿中大多是早产儿,但也有足月或过期小于胎龄儿^[5]。

2.2 BPD 的概念 BPD 的概念目前尚不统一,其发展演变主要过程如下:1967 年 NORTHWAY 等^[6]首次报道主要发生在早产儿,日龄超过 28 d 仍依赖氧疗,称为“经典型”或“老型”BPD。近年随着围生医学和新生儿重症监护室的发展,出现一种“新型”BPD^[7-8],表现为低体质量、住院过程中逐渐出现氧依赖、纠正胎龄 36 周仍依赖氧疗。有学者将 BPD 定义为出生后 28 d 及纠正胎龄 36 周(或出生后 56 d)仍需要氧疗的早产儿^[9],同时又根据患儿的用氧程度及时间分轻重度^[10],是早产儿尤其是极低和超低出生体质量儿中常见的一种慢性肺部疾病^[11]。有研究显示,胎龄每少 1 周,BPD 的发生率增加 2~3 倍^[12],给卫生保健系统带来了巨大的经济负担^[13]。

2.3 VA 与肺发育的关系 VA 对胎儿期肺发育的 4 个阶段(假腺体期、成管期、成囊期、肺泡期)有重要作用,其缺乏可导致肺发育不良,并伴随着对氧的依赖延长^[14]。CHYTIL^[15]通过大鼠实验总结发现 VA 对肺的分化、成熟有影响,主要表现在以下两方面:(1)VA 缺乏可致气管和支气管鳞状上皮化生,补充 VA 相关制剂可改善其形态学改变;(2)VA 可影响肺基因表达,视黄基酯、RBP 及视黄酸结合蛋白可聚集于肺脏,同时部分 RAR 的亚型在肺脏表达,前所述蛋白与视黄酸调控的基因表达有相关性,若肺部视黄基酯被明显消耗,则细胞 RBP 水平将发生明显改变,说明 VA 参与肺发育。ALBERTINE^[16]发现给予长期通风早产儿羔羊 BPD 动物模型补充 VA,可改善肺泡形成和肺泡毛细血管生长,降低肺实质弹性蛋白信使核糖核苷酸的表达和弹性纤维的积累,实现更好的气体交换。CHAILLEY-HEU 等^[17]通过监测 VA 缺乏大鼠胎肺发育的相关蛋白水平,认为 VA 缺乏可能是大鼠胚胎肺发育延缓的原因之一。

3 VA 与早产儿 BPD 预防

3.1 VA 与早产儿 BPD ARAKI 等^[18]对 1 011 例新生儿进行补充 VA 治疗,提示可能有效降低极低出生体质量儿纠正胎龄至 36 周后对氧的依赖。CHABRA 等^[19]总结到极低出生体质量儿 VA 的水平在予以肌肉注射后的第 1 个月得到改善和维持。有学者总结到补充 VA 可预防极低、超低出生体质量儿的病死率和长期发病率^[20-21]。MOREIRA 等^[22]通过回顾性分析 178 例超低出生体质量儿作为观察组和对照组,早期均给予经鼻持续正压通气、气管内滴入肺表面活性物质等常规处理,观察组补充 VA,结果

表明观察组的中重度 BPD 的发生率较对照组降低 11%,由 33%下降至 22%。KIATCHOOSAKUN 等^[23]对 80 例极低出生体质量儿进行观察,测量补充前后的 VA 水平,补充 VA 能够减少此类患儿插管时间、氧疗时间,并能缩短住院时间。董西慧等^[24]通过对 89 例早产儿的回顾性分析发现,其生后 1 个月内血清 VA 水平较低,可能需要较大剂量补充外源性 VA。但是 LONDHE 等^[25]给早产小于胎龄儿及适于胎龄儿补充相同剂量的 VA,发现并不能降低 BPD 发病率及死亡的风险,但适于胎龄早产儿血中视黄醇及 RBP 的水平有所提高。有学者甚至认为 VA 缺乏对慢性肺疾病的发生及婴儿早期死亡率无明显影响^[26-28]。

3.2 VA 在早产儿 BPD 预防中的作用 大量研究表明,肺表面活性物质、一氧化氮吸入、机械通气及激素可作为 BPD 的治疗手段^[10,29-34],国外临床试验表明,补充 VA 可能降低 BPD 发生率而逐渐运用到临床中^[23,35-37]。1999 年,一项临床研究结果显示,予超低出生体质量儿肌肉注射 VA(5 000 U/次,3 次/周),至纠正胎龄 36 周,可降低其 BPD 发生率^[38]。2003 年,AMBALAVANAN 等^[39]通过将 120 例极低出生体质量儿随机分为 3 组:标准组(5 000 U,3 次/周,持续 4 周)、高剂量组(10 000 U,3 次/周,持续 4 周)、每周 1 次给药组(15 000 U,1 次/周,持续 4 周)方案,结果发现高剂量、每周 1 次给药组未减少 VA 的缺乏,而标准方案在一定程度上减低 BPD 风险,因此推荐给予早产儿标准方案为最佳选择。2004 年,美国肠道内、外营养指导小组推荐的营养指南提出,对于早产儿 VA 常规需求量为 $[700\sim 1\,500\text{ U}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$,若合并肺部疾病,则为 $[1\,500\sim 2\,800\text{ U}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ ^[40]。2010 年,欧洲早产儿营养指南建议提出,出生体质量大于或等于 1 000 g 的新生儿 VA 推荐补充剂量为 $[1\,332\sim 3\,330\text{ U}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$;因缺乏数据支持,对超低出生体质量儿则未给出明确建议^[41]。2013 年,我国营养学分会儿科学组推荐指出,行肠外营养期间新生儿 VA 补充剂量为 $[495\sim 990\text{ U}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ ^[42]。2014 年,国外一项临床随机双盲实验也表明,给予出生体质量小于或等于 1 500 g 的早产儿肌肉注射 VA(5 000 U,3 次/周,持续 4 周),可降低 BPD 发生率,并能减少住院及呼吸机使用时间^[25]。2015 年,申芳芳等^[43]通过临床研究发现,治疗组在呼吸机使用期间,经气管插管内给予 VA $[1\,000\text{ U}/(\text{kg}\cdot\text{d}),1\text{ 次}/\text{天}]$,对早产儿 BPD 的发生有预防作用。2016 年,国内一项临床研究显示,在常规治疗的基础上结合大剂量 VA 口服 $[5\,000\text{ U}/(\text{kg}\cdot\text{d}),\text{持续}4\text{ 周}]$,可降低 BPD 在极低出生体质量儿群体的发生率^[44]。2018 年,谢健兴等^[45]通过临床研究发现,布地奈德雾化联合 VA 口服可降低 BPD 的发生率。有学者研究验证

了补充 VA 在 BPD 中的作用被支持,且无严重不良反应^[46-47],但纳入病例较少,需要大样本资料和分析进一步证实。但 GAWRONSKI 等^[48]发现,VA 虽有助于降低患儿 BPD 的发生,但治疗效果与正常治疗组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。UBEROS 等^[49]对极低出生体重儿在出生后的 28 d 予以肌肉注射 VA(5 000 U,3 次/周),结果发现 VA 补充组在氧疗时间或 BPD 的风险没有明显作用。因此,国内、外对 VA 用于 BPD 临床治疗尚无统一的剂量使用(或推荐)标准。

综上所述,VA 是一种脂溶性维生素,其对维持上皮完整,以及对呼吸系统、消化系统、免疫系统等的正常生长和发育发挥着重要作用。随着人们对疾病的认识,VA 水平与早产儿疾病发生的相关问题越来越受到关注,以上虽有研究表明补充 VA 对早产儿 BPD 防治有益,但目前 VA 补充途径、补充剂量、联合用药等尚缺乏大量相关循证依据,仍有待于扩大样本量及建立数据库做进一步研究。

参考文献

- [1] 桂永浩. 儿童保健与发育行为诊疗规范[M]. 北京:人民卫生出版社,2017:34-36.
- [2] 毛萌,李廷玉. 儿童保健学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2014:168-169.
- [3] FARES S, FEKI M, KHOUAJA-MOKRANI C, et al. Nutritional practice effectiveness to achieve adequate plasma vitamin A, E and D during the early postnatal life in Tunisian very low birth weight infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014(10):1-5.
- [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] 王卫平,毛萌. 儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:93-95.
- [6] NORTHWAY W H, ROSAN R C, PORTER D Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia[J]. *N Engl J Med*, 1967, 276(7):357-368.
- [7] 付晶,刘芳. 早产儿支气管肺发育不良研究进展[J]. *临床误诊误治*, 2018, 31(3):107-111.
- [8] VOYNOW J A. "New" bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2017, 24:17-18.
- [9] 曹云. 早产儿支气管肺发育不良防治进展[J]. *中华围产医学杂志*, 2013, 16(10):577-581.
- [10] DAVIDSON L M, BERKELHAMER S K. Bronchopulmonary Dysplasia: chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(1):E4.
- [11] 伍慧,韩彤妍,王新利,等. 超低/极低出生体重儿支气管肺发育不良的危险因素[J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(10):761-765.
- [12] 陈超,袁琳. 早产儿支气管肺发育不良的病因及危险因素[J]. *中国实用儿科杂志*, 2014, 29(1):5-7.
- [13] RAKSHASBHUVANKAR A, PATOLE S, SIMMER K, et al. Enteral vitamin A for reducing severity of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants: a randomized controlled trial[J]. *BMC Pediatr*, 2017, 17(1):204.
- [14] COSTE K, LABBE A. A study of the metabolic pathways of vitamin A in the fetal human lung[J]. *Rev Mal Respir*, 2011, 28(3):283-289.
- [15] CHYTIK F. The lungs and vitamin A[J]. *Am J Physiol*, 1992, 262(5 Pt 1):S17-S27.
- [16] ALBERTINE K H. Utility of large-animal models of BPD: chronically ventilated preterm lamb[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(10):983-1001.
- [17] CHAILLEY-HEU B, CHELLY N, LELIEVRE-PEGORIER M, et al. Mild vitamin A deficiency delays fetal lung maturation in the rat[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999, 21(1):89-96.
- [18] 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.
- [19] CHABRA S, MAYOCK D E, ZERZAN J, et al. Vitamin A status after prophylactic intramuscular vitamin A supplementation in extremely low birth weight infants[J]. *Nutr Clin Pract*, 2013, 28(3):381-386.
- [20] DARLOW B A, GRAHAM P J. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 10(10):CD000501.
- [21] COUROUCLIX I, PLACENCIA J L, CATES L A, et al. Should we still use vitamin a to prevent bronchopulmonary dysplasia? [J]. *J Perinatol*, 2016, 36(8):581-585.
- [22] MOREIRA A, CASKEY M, FONSECA R, et al. Impact of providing vitamin A to the routine pulmonary care of extremely low birth weight infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(1):84-88.
- [23] KIATCHOOSAKUN P, JIRAPRADITTHA J, PANTHONGVIRIYAKUL M C, et al. Vitamin A supplementation for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight premature Thai infants: a randomized trial[J]. *J Med Assoc Thai*, 2014, 97 Suppl 10:S82-88.
- [24] 董西慧,朴梅花,韩彤妍,等. 早产儿维生素 A 水平及其相关因素[J]. *中华围产医学杂志*, 2017, 20(12):874-881.
- [25] LONDHE V A, NOLEN T L, DAS A, et al. Vitamin A supplementation in extremely low-birth-weight infants: subgroup analysis in small-for-gestational-age infants[J]. *Am J Perinatol*, 2013, 30(9):771-780.
- [26] TOLIA V N, MURTHY K, MCKINLEY P S, et al. The effect of the national shortage of vitamin A on death or chronic lung disease in extremely low-birthweight infants

- [J]. *JAMA Pediatr*, 2014, 168(11):1039-1044.
- [27] MAZUMDER S, TANEJA S, BHATIA K, et al. Efficacy of early neonatal supplementation with vitamin A to reduce mortality in infancy in Haryana, India (Neovita): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9975):1333-1342.
- [28] MASANJA H, SMITH E R, MUHIHI A, et al. Effect of neonatal vitamin A supplementation on mortality in infants in Tanzania (Neovita): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9975):1324-1332.
- [29] 韦毅. 一氧化氮吸入防治支气管肺发育不良的研究进展 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(12):1343-1345.
- [30] ALI Z, SCHMIDT P, DODD J, et al. Bronchopulmonary dysplasia: a review [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(2):325-333.
- [31] GADHIA M M, CUTTER G R, ABMAN S H, et al. Effects of early inhaled nitric oxide therapy and vitamin A supplementation on the risk for bronchopulmonary dysplasia in premature newborns with respiratory failure [J]. *J Pediatr*, 2014, 164(4):744-748.
- [32] BASSLER D. Inhalation or instillation of steroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Neonatology*, 2015, 107(4):358-359.
- [33] ONLAND W, OFFRINGA M, VAN KAAM A. Late (≥ 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8(4):CD002311.
- [34] YE H T F, CHEN C M, WU S Y, et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(1):86-95.
- [35] MEYER S, GORTNER L, NEOVITA T. Early postnatal additional high dose oral vitamin a supplementation versus placebo for 28 days for preventing bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants [J]. *Neonatology* 2014, 105(3):182-188.
- [36] MA L, ZHOU P, NE U J, et al. Potential nutrients for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2017(22):83-88.
- [37] GADHIA M M, CUTTER G R, ABMAN S H, et al. Effects of early inhaled nitric oxide therapy and vitamin A supplementation on the risk for bronchopulmonary dysplasia in premature newborns with respiratory failure [J]. *J Pediatr*, 2014, 164(4):744-748.
- [38] ZACHMAN R D. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants [J]. *J Pediatr*, 2000, 136(1):124-125.
- [39] AMBALAVANAN N, WU T J, TYSON J E, et al. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants [J]. *J Pediatr*, 2003, 142(6):656-661.
- [40] GREGORY K. Update on nutrition for preterm and full-term infants [J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2005, 34(1):98-108.
- [41] AGOSTONI C, BUONOCORE G, CARNIELLI V P, 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.
- [42] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科学组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿科外科学分会新生儿外科学组, 等. 中国新生儿营养支持临床应用指南 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2013, 34(10):782-787.
- [43] 申芳芳, 李树鱼. 气管插管内给入维生素 A 预防和治疗 BPD 疗效观察 [J]. *环球中医药*, 2015, 8(2):72.
- [44] 汤晶晶, 李志飞, 邹英杰, 等. 大剂量维生素 A 预防新生儿支气管肺发育不良的临床研究 [J]. *健康研究*, 2016, 36(5):533-535.
- [45] 谢健兴, 谭绍葵, 韦显威, 等. 布地奈德雾化吸入联合维生素 A 口服防治早产儿支气管肺发育不良临床分析 [J]. *广西医科大学学报*, 2018, 35(7):1005-1007.
- [46] SCHWARTZ E, ZELIG R, PARKER A, et al. Vitamin A supplementation for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: an update [J]. *Nutr Clin Pract*, 2017, 32(3):346-353.
- [47] GARG B D, BANSAL A, KABRA N S. Role of vitamin A supplementation in prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight neonates: a systematic review of randomized trials [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(15):2608-2615.
- [48] GAWRONSKI C A, GAWRONSKI K M. Vitamin A supplementation for prevention of bronchopulmonary dysplasia: cornerstone of care or futile therapy? [J]. *Ann Pharmacother*, 2016, 50(8):680-684.
- [49] UBEROS J, MIRAS-BALDO M, JEREZ-CALERO A, et al. Effectiveness of vitamin in the prevention of complication of prematurity [J]. *Pediatr Neonatol*, 2014, 55(5):358-362.

(收稿日期:2019-02-18 修回日期:2019-06-09)