

维生素A、D在儿童反复呼吸道感染中的作用

苟思敏, 李元霞*

延安大学附属医院儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年7月15日; 录用日期: 2022年8月11日; 发布日期: 2022年8月18日

摘要

反复呼吸道感染是儿科最常见的疾病之一, 目前病因尚不明确, 但可导致哮喘、心肌炎、肾炎及败血症等严重并发症, 严重影响儿童的生长发育, 造成高患病率和死亡率。维生素A和维生素D作为人体生长发育所必需的营养素, 在儿童心理健康及机体免疫防御机制中发挥着至关重要的作用。据研究显示, 维生素A和维生素D与儿童反复呼吸道感染的发生具有较高的相关性。本文现就维生素A与维生素D在儿童反复呼吸道感染中的作用做一系统综述。

关键词

儿童, 反复呼吸道感染, 维生素A, 维生素D

The Role of Vitamin A and D in Children with Recurrent Respiratory Tract Infection

Simin Gou, Yuanxia Li*

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 15th, 2022; accepted: Aug. 11th, 2022; published: Aug. 18th, 2022

Abstract

Recurrent respiratory tract infection is one of the most common diseases in pediatrics. The etiology is still unclear, but it can lead to serious complications such as asthma, myocarditis, nephritis and sepsis, which seriously affects the growth and development of children, resulting in high morbidity and mortality. As essential nutrients for human growth and development, vitamin A and vitamin D play a vital role in children's mental health and immune defense mechanisms. According to research, vitamin A and vitamin D have a high correlation with the occurrence of recurrent res-

*通讯作者。

piratory tract infections in children. This article presents a systematic review on the role of vitamin A and vitamin D in children with recurrent respiratory tract infections.

Keywords

Children, Recurrent Respiratory Tract Infection, Vitamin A, Vitamin D

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

呼吸道感染(Respiratory Infection)是世界范围内的常见病,尤其在低收入和中等收入国家,常造成高的病死率;在我国门诊疾病中约占 50%,在住院患儿中约占 35%,是国家卫生健康委员会“四大疾病”防治之一[1],并且约有 30%的呼吸道感染儿童患有反复呼吸道感染(Recurrent Respiratory Tract Infection, RRTI) [2]。据估计,全球共有 10%~15%的儿童经历了 RRTI [3]。其中在发达国家, RRTI 影响了 25% 以上的 1 岁以下儿童和 18% 的 1~4 岁儿童[4];在我国, RRTI 的发病率约为 20% [5]。RRTI 严重影响了我国儿童的身心健康,造成严重的家庭及社会公共卫生负担。因此降低或减少其发病率,保证儿童健康成长是目前我国儿科医务工作者面临的重要任务之一。近年来,已有多项研究发现,维生素 A (Vitamin A, VA) 和维生素 D (Vitamin D, VD) 在儿童 RRTI 中发挥着重要作用: VA 能促进机体生长发育、组织细胞增殖分化和 VD 可引起机体 T 淋巴细胞、巨噬细胞等免疫相关细胞的增殖及成熟及参与细胞因子表达等[6] [7]。此前据《中国居民营养与健康状况监测(2010~2013)》结果显示,我国 3~5 岁儿童 VA 缺乏率为 1.5%、VD 缺乏率为 8.9% [8]。为提高国民对 VA、VD 的认识及重视、促进儿童健康成长、提高儿科医务人员对反复呼吸道感染的诊治水平,现就 VA 和 VD 在儿童 RRTI 中的作用做一综述。

2. 反复呼吸道感染

RRTI [9]是指在没有任何反复性感染的病理状况下,儿童 1 年内发生上、下呼吸道感染的次数超出正常范围,主要临床表现为发热、咳嗽、喘息、食欲不振、营养不良、生长迟缓、贫血等。临床上根据年龄及部位不同,将 RRTI 分为反复上呼吸道感染和反复下呼吸道感染,后者又可分为反复气管支气管炎和反复肺炎。在我国 RRTI 发生的诊断标准为:对于上呼吸道感染,0~2 岁 > 7 次、2~5 岁 > 6 次、5~14 岁 > 5 次;对于反复气管支气管炎,0~2 岁 > 3 次、2 岁以上 > 2 次;对于反复肺炎,各年龄段均为 > 2 次[9]。

RRTI 的发病与多种因素有关,包括遗传、感染、环境、免疫力低下、呼吸道结构发育异常、过敏疾病、母孕期健康状况、维生素及微量元素的缺乏等。目前研究发现,VA 和 VD 的缺乏可显著增加呼吸道黏膜完整性的损伤程度、诱发机体免疫功能下降、增加发生感染的风险[10] [11]。韦坤仪[12]通过 Spearman 相关性分析发现,VA、25-(OH)D₃ 的水平与儿童 RRTI 发作均呈负相关($r = -0.785, -0.881$,均为 $P < 0.05$)。刘焕芳[13]研究发现, RRTI 的患儿,血清 VA 和 VD 的水平均明显降低;并且 VA 和 VD 缺乏的儿童患 RRTI 的概率分别是正常儿童的 25.62 倍和 18.43 倍。陈雪丽等人[14]也证实了儿童 RRTI 的发生、发展与血清 VA 和 VD 水平降低呈明显相关性,且儿童年龄越小,血清 VA 和 VD 的水平越低。张旭等人[15]也证实了 VA、VD 缺乏与 RRTI 的发生呈正相关($P < 0.05$)。此外,钟晓英等人[16]通过 Meta 分析明确了

中国儿童 RRTI 的影响因素, 结果显示 VA 缺乏(OR = 5.5.06, 95% CI: 4.00~6.41, $P < 0.001$)、VD 缺乏(OR = 4.40, 95% CI: 3.17~6.11, $P < 0.001$)。此外, 《中国儿童维生素 A、维生素 D 临床应用专家共识》中也表明了缺乏 VA 和 VD 是导致低龄儿童感染、死亡的重要原因。

3. 维生素 A

VA 作为人体生长发育必需的脂溶性维生素, 与机体的免疫功能关系密切。2009 年, 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将 VA 列入《世界卫生组织儿童基本药物标准清单》; 据 WHO 报告显示, 全球 5 岁以下儿童 VA 缺乏率接近 25%~33% [10]。我国 6 个月至 14 岁儿童血清 VA 水平低下的比例为 47.98%, 且我国 3~5 岁儿童维生素 A 缺乏(Vitamin A Deficiency, VAD)和维生素 A 边缘型缺乏(Marginal Vitamin A Diny, MVAD)整体患病率为 29.3% [8]。一方面, VAD 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和呼吸道局部防御功能下降, 最终出现 RRTI [17]。另一方面, 机体在反复感染的状态下会影响对 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, 增加 VAD 的发生, 形成恶性循环[17]。据报道, VAD 可显著增加儿童严重感染性疾病的患病率和死亡率, 因此 VAD 已被列入联合国千年发展目标重点监控的营养性疾病之一[18]。

VA 是具有视黄醇生物活性的一类物质的总称, 包括视黄醇、视黄醛、视黄酯及视黄酸; 其中视黄醇是 VA 最基本的形式, 视黄酸是 VA 在体内发挥生理作用的重要活性形式[19]。VA 对机体的主要作用包括: 通过蛋白质糖基化影响个体免疫细胞功能; 参与单糖向蛋白受体蛋白转化的过程; 影响免疫细胞转运和巨噬细胞吞噬功能; 有效调节辅助细胞平衡及调节表皮生长因子, 发挥气道保护作用[20]; 降低 JAK (Janus tyrosine Kinase)-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription)信号通路相关蛋白表达, 从而减少 Th1、Th17 辅助细胞的异常分化, 提升患儿免疫功能[21]; 另外, VA 可通过影响免疫球蛋白 A (Immunoglobulin A, 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及通过影响 T 淋巴细胞亚群的分化及功能, 从而促进黏膜上皮细胞分泌及调节相关蛋白表达以促进分泌型免疫球蛋白 A (secretory Immunoglobulin A, sIgA)合成, 而 sIgA 是人体黏膜免疫的主要抗体, 在呼吸道局部免疫反应中发挥着关键性作用[17]。

李亚等[18]研究发现, RRTI 患儿血清 VA 水平和缺乏率明显低于正常儿童($t = 3.536$, $P = 0.001$; $\chi^2 = 16.901$, $P = 0.000$); 并且研究显示不同年龄组的儿童患 RRTI, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 以 2~6 岁儿童患 RRTI 更多见, 而 6~15 岁儿童 RRTI 的患病率较低。另有研究分析了血清 VA 水平与血清中免疫球蛋白含量及机体免疫功能的相关性。王雪梅等人[22]发现, RRTI 儿童中血清 IgA、IgG 水平显著低于正常儿童($P < 0.05$), 且 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ T 细胞亚群比例和 $CD4^+/CD8^+$ T 细胞比值更低($P < 0.05$)。并且程双楠[23]等研究结果发现, VA 正常者 $CD4^+$ T 淋巴细胞亚群百分比和 $CD4^+/CD8^+$ 均显著高于 VAD 者($P < 0.05$)。可见, VAD 可使儿童患 RRTI 的风险增加, 同时降低机体的免疫功能。

4. 维生素 D

据调查显示, 我国部分地区 0~6 岁儿童中 VD 缺乏者占 21.06%、VD 不足者占 30.10% [24]。而 VD 缺乏可造成儿童反复呼吸道感染、免疫力低下、佝偻病、软骨病等多种疾病的发生。马磊琳[25]等人研究发现, VD 缺乏组患儿血清 IgA、IgG、免疫球蛋白 M (Immunoglobulin M, IgM)水平明显低于 VD 正常组儿童($P < 0.05$); 并且 VD 缺乏组患儿血清 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ T 淋巴细胞水平明显降低($P < 0.05$)。陈美洁等人[26]发现, RRTI 患儿血清 25-羟维生素 D3(25-(OH)D3)缺乏率更高; RRTI 儿童血清 25-(OH)D3、IgA、IgG 水平均低于正常儿童($P < 0.05$); 并且 RRTI 患儿经治疗后血清 25-(OH)D3、IgA、IgG 水平均高于治疗前($P < 0.05$)。另外, 段训新等人[27]研究发现, 对于初发呼吸道感染的儿童和 RRTI 儿童, 其外周

血 25-(OH)D₃、IgA、IgM、IgG 的水平均低于正常儿童($P < 0.05$), 且 RRTI 儿童 25-(OH)D₃、IgA、IgM、IgG 的水平低于初发呼吸道感染患儿($P < 0.05$)。由此可见, RRTI 患儿血清 25-(OH)D₃ 及各免疫球蛋白水平呈低表达水平, 以及对 VD 缺乏的患儿补充 VD 治疗可调节体内 25-(OH)D₃ 和免疫球蛋白水平, 具有一定的辅助抗感染作用。

VD 是维持人体健康必不可少的一类营养物质。早在 20 世纪 70 年代, 口服鱼肝油就被广泛应用于抗结核的辅助治疗。VD 在机体中的作用不仅包括调节骨与钙磷的代谢、调节机体免疫反应和维持细胞正常的生命活动, 还可作用于机体的呼吸系统、自身免疫系统及心血管系统等, 具有重要的生理作用。

目前已有多项研究证实了 VD 与体内感染发生的相关性, 并且研究表明其主要的辅助抗感染作用是作为配体与维生素 D 受体(Vitamin D Receptor, VDR)结合, 从而调控体内多种细胞产生活性物质。如 VD 可通过 Toll 样受体(Toll-like Receptors, TLR)介导宿主表达抗菌肽, 清除病原体侵入, 促进机体免疫应答; VD 可上调 VDR 的信使核糖核酸(Messenger RNA, mRNA)表达, 促进一氧化氮合成; VD 通过丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated Protein Kinases, MAPKs)及 NF- κ B 信号途径(Nuclear Factor kappa-B, NF- κ B)、Toll 样受体诱导磷脂酰肌醇 3-激酶(Phosphoinositide 3-Kinase, PI3K)信号通路、维持树突细胞的未成熟状态等调节体内免疫功能, 从而抑制炎症反应的发生[28]。此外, 有研究发现, VDR 基因 BsmI 位点 Bb 基因型及 B 等位基因型可能为 RRTI 易感基因, 以及 RRTI 患儿白介素-6(Interleukin-6, IL-6)rs1800796 位点 SNPs 变异与 RRTI 发生密切相关, 携带 CC 基因型及等位基因 C 的儿童 RRTI 发生风险更高[29]。

5. 临床疗效

临床中对于 RRTI 患儿, 应补充 VA、VD, 不仅可降低 RRTI 患病风险, 也可显著改善机体免疫功能、减轻体内炎症因子水平。卢小蕴[10]等研究发现, 对于 RRTI 患儿, 与常规治疗相比, 加用维生素 AD 制剂辅助治疗, 患儿近期疗效更加显著($P < 0.05$), 包括患儿临床症状改善程度、治疗结束后患儿 RRTI 患病情况; 并且发现患儿治疗后的 IgA 和 IgG 水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。王岁九等人[1]发现, 对于正常健康的新生儿, 生后常规服用维生素 AD 滴剂 1 年(A: 1500 u, D: 700 u/粒), 可明显降低呼吸道疾病的患病率。此外, 李影[30]的一项研究表明, 在 RRTI 患儿中, VA 和 VD 的水平显著低于健康儿童, 且 VA 和 VD 与 C-反应蛋白(C-reaction Protein, CRP)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)呈明显负相关($P < 0.05$)。王芳的一项关于维生素 AD 辅助治疗儿童 RRTI 的临床效果[31]发现, 对于常规治疗联合维生素 AD 辅助治疗的患儿, 其治疗总有效率为 86.15%, 并且患儿热退时间、咳嗽消失时间、肺部啰音消失时间均短于非联合用药的患儿(均 $P < 0.05$), 且联合用药患儿的 IgA、IgG、IgM 水平均较高(均 $P < 0.05$)。刘连娜[32]研究表明, 对于加服维生素 AD 滴剂辅助治疗的 RRTI 患儿, 其扁桃体肿大消退、肺部啰音消失、咳嗽消失及退热时间均更短(均为 $P < 0.05$), 且治疗后的 CD8⁺、CD4⁺、CD3⁺水平显著提高($P < 0.05$)。因此, 补充 VA、VD 可作为 RRTI 的辅助治疗方案之一, 能快速、有效地缓解患儿临床症状、改善机体免疫系统功能, 具有实际的临床应用价值。

此外, 有研究发现[33], 使用维生素 AD 滴剂辅助治疗的 RRTI 患儿较使用胸腺肽的患儿而言, 其用药总有效率约为 94.0% ($P < 0.05$), 身高、体质量评估更占明显优势($P < 0.05$)。可见, 补充 VA、VD 能够有效增强儿童体质、促进儿童成长发育。

6. 总结

RRTI 病程漫长, 常迁延不愈, 且发病率、死亡率均较高, 严重影响患儿的身心健康及生活质量。脂溶性维生素作为儿童正常生理功能所必需的一类有机物质, 在儿童 RRTI 中的作用不容忽视。因此在临床诊疗工作中应注意增加患儿 VA、VD 的补充, 避免因 VA 和 VD 水平不足造成儿童机体免疫力下降, 导致 RRTI 的发生增加。

参考文献

- [1] 王岁九, 吴玉琴. 维生素 AD 预防小儿呼吸道感染 105 例临床观察[J]. 中国实用医药, 2010, 5(21): 153-154.
- [2] Dong, F., Yu, H., Ma, J., *et al.* (2016) Exploring Association between Gastrointestinal Heat Retention Syndrome and Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Prospective Cohort Study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **16**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1062-8>
- [3] Pasternak, G., Lewandowicz-Uszyńska, A. and Królak-Olejniak, B. (2020) Recurrent Respiratory Tract Infections in Children. *Polski Merkuriusz Lekarski*, **49**, 260-266.
- [4] Nazzari, E., Torretta, S., Pignataro, L., *et al.* (2015) Role of Biofilm in Children with Recurrent Upper Respiratory Tract Infections. *The European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **34**, 421-429. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2261-1>
- [5] Jiang, X., Sun, L., Wang, B., *et al.* (2013) Health-Related Quality of Life among Children with Recurrent Respiratory Tract Infections in Xi'an, China. *PLOS ONE*, **8**, e56945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056945>
- [6] Dimeloe, S., Rice, L.V., Chen, H., *et al.* (2019) Vitamin D(1,25(OH)(2)D3) Induces α -1-antitrypsin Synthesis by CD4(+) T Cells, Which Is Required for 1,25(OH)(2)D3-Driven IL-10. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **189**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2019.01.014>
- [7] Maciel, B.L., Valverde, J.G., Rodrigues-Neto, J.F., *et al.* (2014) Dual Immune Modulatory Effect of Vitamin A in Human Visceral Leishmaniasis. *PLOS ONE*, **9**, e107564. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107564>
- [8] 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.
- [9] 孙金岍, 农光民, 曹玲, 等. 儿童反复呼吸道感染临床诊疗路径(2022 版) [J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(3): 161-168.
- [10] 卢小蕴, 夏巧湘, 方锦平. 维生素 A 对反复呼吸道感染患儿免疫功能的影响[J]. 现代实用医学, 2018, 30(10): 1339-1341.
- [11] 傅启蒙, 张瑛. 脂溶性维生素在儿童肺炎支原体肺炎中的作用[J]. 沈阳医学院学报, 2022, 24(3): 311-315.
- [12] 韦坤仪. 维生素 A、维生素 E、25-羟基维生素 D 水平与儿童反复呼吸道感染发作的相关性[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(5): 123-125.
- [13] 刘焕芳. 维生素 A 及维生素 D 与儿童反复呼吸感染的关系[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- [14] 陈雪丽, 杨磊. 儿童呼吸道感染与血清维生素 A、D 水平的相关性[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(5): 693-696.
- [15] Zhang, X., Ding, F., Li, H., *et al.* (2016) 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. *PLOS ONE*, **11**, e0167689. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167689>
- [16] 钟晓英, 王琪, 郭秀静, 等. 儿童反复呼吸道感染影响因素的 Meta 分析[J]. 四川医学, 2022, 43(3): 247-252.
- [17] 陈凤潇, 李廷玉. 维生素 A 缺乏与儿童反复呼吸道感染的研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(5): 56-59.
- [18] 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.
- [19] 东利娟, 仰曙芬. 维生素 A、E 与反复呼吸道感染的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26(3): 273-275+289.
- [20] 张方方, 李冰丽. 血清维生素 A、免疫水平与反复呼吸感染的关系[J]. 临床研究, 2020, 28(6): 75-76.
- [21] 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(6): 911-915.
- [22] 王雪梅, 黄良富, 王信伟. 血清维生素 A 水平与儿童反复呼吸道感染及免疫功能的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(20): 2223-2226.
- [23] 程双楠, 徐浩, 隋登宇. VitA、VitD 和 VitK₁ 与儿童上呼吸道感染及免疫功能相关性研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(1): 130-134.
- [24] 李娟, 唐琰捷, 康英, 等. 6 岁以下儿童维生素 D 营养状况及影响因素[J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(4): 109-114.
- [25] 马磊琳, 杨士广, 樊倩倩, 等. 血清维生素 D 水平在反复呼吸道感染患儿中的变化及其与免疫功能的关系[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(2): 162-164.
- [26] 陈美洁, 杨俊梅, 杨建丽, 等. 反复呼吸道感染患儿血清 25-羟基维生素 D₃ 及免疫球蛋白表达水平分析[J]. 保健医学研究与实践, 2021, 18(4): 62-64+69.

- [27] 段训新, 石玉英, 黄龙, 等. 反复上呼吸道感染患儿血清 25 羟维生素 D₃ 与 LL-37 及 Ig 水平的相关性[J]. 医学信息, 2020, 33(9): 162-164.
- [28] 张晓丹, 赵贝, 李光慧, 等. 维生素 D 缺乏与感染发生的相关性及其机制研究进展[J]. 中国药房, 2018, 29(5): 710-715.
- [29] 宋亚娣, 颜维孝, 陈静琳, 等. 维生素 D 受体及 IL-6 基因多态性与儿童反复呼吸道感染的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(7): 1097-1101.
- [30] 李影. 维生素 A、D 及 CRP、PCT 水平与小儿反复呼吸道感染的相关性分析[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(13): 2184-2187.
- [31] 王芳. 维生素 AD 辅助治疗儿童反复呼吸道感染的效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29(16): 2996-2997.
- [32] 刘连娜. 维生素 AD 辅助治疗儿童反复呼吸道感染的效果观察[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(21): 3616-3617.
- [33] 王保娟. 维生素 AD 滴剂对儿童身高、体质量和体质的影响分析[J]. 黑龙江中医药, 2020, 49(1): 136-137.