

# 维生素A与新生儿肠道菌群的联系

王 雕<sup>1</sup>, 陈 莉<sup>2</sup>, 尹 琦<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学公共卫生学院卫生检验教研室, 重庆

<sup>2</sup>重庆医科大学公共卫生学院环境与人类健康研究中心, 重庆

收稿日期: 2026年5月12日; 录用日期: 2026年6月9日; 发布日期: 2026年6月23日

## 摘 要

本文旨在综述VA与新生儿肠道菌群之间复杂的联系, 探讨VA在维持肠道菌群平衡、促进肠道健康方面的作用机制, 以及VA缺乏(VAD)对肠道菌群构成、功能和宿主健康的影响。通过梳理国内外相关研究成果, 本文揭示了VA与肠道菌群之间的相互作用机制, 为肠道疾病预防和治疗提供了新的视角和策略。

## 关键词

维生素A, 肠道菌群, 免疫机制, 疾病防治

# The Link between Vitamin A and the Neonatal Gut Microbiota

Diao Wang<sup>1</sup>, Li Chen<sup>2</sup>, Qi Yin<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Teaching and Research Section of Health Inspection, School of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>Research Center for Environment and Human Health, School of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: May 12, 2026; accepted: June 9, 2026; published: June 23, 2026

## Abstract

This article aims to review the complex relationship between vitamin A (VA) and the neonatal gut microbiota, explore the mechanisms by which VA maintains gut microbiota balance and promotes intestinal health, and examine the effects of vitamin A deficiency (VAD) on the composition and function of the gut microbiota as well as host health. By synthesizing relevant research findings from both domestic and international sources, this article reveals the mechanisms of interaction

\*通讯作者。

between VA and the gut microbiota, providing new perspectives and strategies for the prevention and treatment of intestinal diseases.

## Keywords

Vitamin A, Gut Microbiota, Immune Mechanisms, Disease Prevention and Treatment

Copyright © 2026 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

维生素 A 是一种脂溶性维生素，对人体多种生理功能有调节作用，特别是在视觉、免疫、生殖和细胞分化等方面。肠道菌群作为人体内最大的微生态系统，对维持肠道健康、促进营养吸收和免疫防御等方面发挥着重要作用。近年来，越来越多的研究表明，VA 与肠道菌群之间存在着密切的相互作用关系，这种关系对于新生儿的健康状况具有深远影响。

## 2. 选题背景及意义

随着国民经济发展以及诊疗技术提高，早产儿存活率逐渐增加，NEC 的发病率也呈升高趋势。因肠道多样的菌群种类及肠黏膜丰富的血供，NEC 引起的炎症损伤常常扩散迅速且程度严重，故 NEC 病死率仍高达 20%~30% [1]，若未及时有效治疗，将严重影响新生儿特别是早产儿的存活，外科手术病人远期常因短肠综合征等并发症遗留营养发育等多方面后遗症，加重家庭及社会的经济负担[2] [3]。而 NEC 在早产儿易发生最主要的原因是其肠道屏障功能不成熟，包括生命早期容易出现肠道菌群定植紊乱、肠黏膜免疫力低下。近年来随着研究的进展发现维生素 A 对肠道上皮及免疫屏障均有重要的调节作用。VA 的主要活性物质视黄酸(RA)可提高肠道粘蛋白表达从而促进杯状细胞分泌粘液保护肠粘膜[4]，VA 缺乏可影响肠道紧密连接蛋白的表达，导致肠道通透性增加[5]；此外 VA 的主要活性物质 RA 还可促进 T 细胞表达整合素  $\alpha 4\beta 7$  及趋化因子 CCR7，从而促进 T 淋巴细胞归巢[6]；RA 与 TGF- $\beta$  共同作用下可促进初始 T 细胞向 Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞转化，从而调节 Treg/Th17 细胞平衡[7]。

由目前研究可知维生素 A 作为机体必需的营养素和重要抗氧化剂，在促进生长发育、维持上皮组织完整性、调节机体免疫力等方面具有重要作用，但维生素 A 缺乏(Vitamin A deficiency, VAD)仍然是个中度的公共卫生问题，特别是在中国的西南地区及农村。新生儿特别是早产儿是 VAD 的高发人群。前期本课题组研究发现，按 WHO 标准(血清视黄醇 < 0.7  $\mu\text{mol/L}$ )本单位住院新生儿 VAD 比例高达 96.4%。新生儿期 VAD 可能导致 VA 的生物化学效应不足从而引起眼球、皮肤病变以及明显增加感染风险[8]。而我们在前期临床研究发现患儿发生 NEC 时血清中的 VA 水平较同期匹配的对照组患儿明显降低，故考虑 NEC 的发生和维生素 A 水平低下可能相关。

目前 NEC 内科治疗除抗生素及禁食之外，缺乏有效治疗手段。通过本项目的基础研究阐明 VA 在 NEC 中的保护性作用及机制，有利于明确 VA 在 NEC 等菌群失调性肠道炎症性疾病防治中的巨大价值，能有效提高新生儿的生存质量，维生素 A 作为一线治疗药物经济实惠，安全性有保障，临床检验手段成熟，易于推广及应用。因此基于西南地区新生儿仍普遍缺乏维生素 A 的现状，本研究进一步从 NEC 疾病模型入手，从新生儿肠道菌群及免疫的相互作用探讨维生素 A 在新生儿早期对肠道屏障的重要作用，希望通过该研究提高人们对维生素 A 重要作用的认识，从而推动维生素 A 在新生儿时期的补充及应用。

### 3. 国内外研究现状

#### 3.1. VA 调控新生儿肠道免疫屏障的分子与细胞机制

维生素 A (VA)及其活性代谢产物全反式视黄酸(atRA)在维护肠道免疫屏障完整性方面发挥着核心作用,其机制涉及上皮屏障功能维护、免疫细胞归巢调控及调节性 T 细胞(Treg)分化等多个层面。需要特别指出的是,这些机制在新生儿与成人之间存在显著差异,新生儿的免疫系统不成熟及 VA 储备不足使其对这些调控路径具有独特的响应模式。

##### 3.1.1. 新生儿肠道屏障的特点与 VA 的调控作用

新生儿肠道上皮屏障尚未完全成熟。与成人相比,新生儿肠道上皮细胞间紧密连接不够致密,肠道通透性较高,杯状细胞数量有限且黏液层较薄。这种生理特点使得新生儿肠道对病原菌入侵和抗原穿透更为敏感,但同时也为有益菌群的初始定植创造了条件。研究表明,VA 通过激活 RAR $\alpha$  受体可显著改善实验性结肠炎中的上皮屏障损伤[9],其作用机制包括上调紧密连接蛋白(如 occludin 和 claudin 家族)的表达。在新生儿中,肠道通透性较高意味着 VA 缺乏对屏障功能的损害可能更为严重和迅速。VA 的主要活性物质 RA 还能提高肠道黏蛋白的表达,促进杯状细胞分泌黏液,这对于新生儿本就薄弱的黏液层具有重要的代偿性保护意义。VA 缺乏则会影响肠道紧密连接蛋白的表达,导致肠道通透性进一步增加,从而显著削弱肠道的物理防御能力。

##### 3.1.2. 新生儿免疫细胞的发育特点与 VA 调控的归巢机制

新生儿的免疫系统在结构和功能上与成人存在本质差异。新生儿的适应性免疫尚未完全启动,初始 T 细胞比例较高,免疫记忆尚未建立,肠道相关淋巴组织(GALT)处于发育阶段。在这一背景下,VA 在引导免疫细胞向肠道归巢方面发挥着尤为关键的作用。RA 能够促进 T 细胞表达整合素  $\alpha 4\beta 7$  及趋化因子 CCR7,从而引导 T 淋巴细胞向肠道组织定向迁移。整合素  $\alpha 4\beta 7$  表达水平的变化可能影响 B 细胞在肠道内的归巢和分泌 IgA 的能力,进而影响新生儿的肠道体液免疫防御[6]。由于新生儿肠道 T 细胞库有限,这种归巢机制对于在肠道局部建立有效的免疫监视网络具有至关重要的意义。

##### 3.1.3. 新生儿 Treg/Th17 平衡及 VA 的调控作用

新生儿肠道局部 Treg/Th17 平衡的建立是一个动态过程。研究显示,早产儿和小鼠新生期小肠中 Th17 细胞比例升高而 Treg 细胞相对缺乏,这种失衡状态是坏死性小肠结肠炎(NEC)发生的关键免疫病理基础。RA 与 TGF- $\beta$  共同作用可促进初始 T 细胞向 Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞转化,从而精细调节 Treg/Th17 细胞平衡。在新生儿中,由于胸腺源性 Treg 输出有限,RA 介导的肠道局部 Treg 新生分化(peripheral conversion)对于早期免疫耐受的建立尤为重要[10][11]。研究证实,肠道 CD103<sup>+</sup>树突状细胞通过产生 RA,能够有效诱导 FoxP3<sup>+</sup> Treg 细胞和 IgA 浆细胞的分化。这些 Treg 细胞通过分泌 IL-10 等抗炎细胞因子,在新生儿首次接触大量共生菌时发挥着抑制过度炎症反应的关键作用[12][13]。

##### 3.1.4. IL-22/IL-22BP 平衡的新生儿特异性

IL-22BP 作为 IL-22 的天然抑制性受体,在炎症性肠病期间显著升高,可能通过抑制 IL-22 的保护作用破坏肠道免疫平衡。在新生儿中,IL-22/IL-22BP 的调控网络尚未成熟。值得注意的是,RA 可诱导 CD103<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>树突状细胞表达 IL-22BP,从而限制 IL-22 的过度活性[14][15]。在新生儿肠道快速菌群定植的过程中,这一机制对于防止 IL-22 介导的过度炎症反应具有重要意义。然而,新生儿 VA 储备的普遍不足可能削弱这一调控网络的效率,增加菌群定植相关炎症的风险。

新生儿期的 VA 作用还受到发育时序的深刻影响。从宫内发育到出生后独立生活,新生儿肠道面临

从无菌到复杂菌群的剧烈环境变化。VA 通过上述多种机制协同作用,在新生儿肠道免疫屏障的建立和成熟过程中扮演着不可或缺的角色。早产儿的上述机制更加不成熟,其对 VA 补充的依赖性也可能更强。

### 3.2. 菌群调控 VA 代谢与 VA 塑造菌群及免疫应答

VA 与肠道菌群之间存在复杂的双向相互作用,这种双向对话在新生儿期尤为活跃且具有独特的发育特征。

#### 3.2.1. 新生儿肠道菌群的动态定植特点

新生儿肠道菌群的建立是一个从出生即刻启动的动态过程。出生时新生儿胃肠道从相对无菌状态开始,迅速被来自母体和环境的各种细菌定植。这一菌群演替过程受到分娩方式、喂养方式、胎龄和抗生素暴露等多种因素的影响。足月儿通常在生后第一年内逐步形成相对稳定的菌群结构,而早产儿则表现出菌群发育延迟、多样性降低、双歧杆菌等有益菌减少、变形菌门等潜在致病菌富集的特点。与此同时,新生儿体内 VA 储备极为有限。研究指出,所有婴儿出生时 VA 储备均处于较低水平,早期婴儿期是 VA 缺乏的高风险期。这使得新生儿成为研究 VA 与菌群双向对话的最敏感窗口期[16]。

#### 3.2.2. 肠道菌群对 VA 代谢的影响——新生儿期的特殊性

肠道微生物在 VA 的吸收和代谢过程中发挥着重要作用。微生物代谢产生的短链脂肪酸等产物可调节肠道局部 pH 值,影响 VA 的酯化和吸收效率。新生儿期是菌群结构和功能快速变化的阶段,不同定植菌群对 VA 代谢的影响可能存在动态差异。研究显示,特定微生物群落结构的变化与宿主体内 VA 水平密切相关,提示肠道菌群可能通过调节 VA 代谢酶的活性或表达水平,影响 VA 向活性 RA 的生物转化[17]。在新生儿中,出生早期以兼性厌氧菌为主的菌群结构与后期以严格厌氧菌为主的菌群结构可能分别对 VA 代谢产生不同的影响,这一领域尚需进一步研究。

#### 3.2.3. VA 对新生儿肠道菌群组成的塑造作用

VA 对肠道微生物群落的组成和功能具有显著影响,这种影响在新生儿期具有重要的健康意义。Huda 等人在孟加拉国婴儿中进行的一项随机对照试验发现[18],新生儿期(生后 48 小时内)单次补充 50,000 IU 维生素 A 可显著提高男婴在早期婴儿期(6~15 周)的双歧杆菌丰度。这一效应呈现显著的性别特异性——仅在男婴中观察到,女婴中则未见类似改变。研究者进一步发现,血浆视黄醇水平与放线菌门(含双歧杆菌)及阿克曼氏菌属的丰度在女婴中呈正相关,提示 VA 通过促进健康菌群的建立来发挥长期的健康效益。这些发现表明[19],新生儿期 VA 干预可能在男孩中更有效地促进有益菌群的定植。此外,多糖膳食可增加 *Bacteroides fragilis* 群的丰度[20][21],而这些菌群与肠道 IgA 的产生密切相关,可能通过上调 AID 表达促进 IgA 的合成[22]。AID 在抗体多样性和免疫耐受中起着关键作用,这一通路在新生儿初次接触共生菌、建立免疫耐受的过程中尤为重要。

#### 3.2.4. 菌群-VA-免疫轴在新生儿期的整合

新生儿期 VA 与菌群的相互作用最终汇聚于免疫系统的发育成熟。MyD88 信号在 T 细胞中的作用对 IgA 介导的免疫调控至关重要[23],通过影响 T 细胞的分化,进而影响肠道菌群的稳态[24][25]。足月新生儿在出生时肠道 Toll 样受体(尤其是 TLR3 和 TLR4)的表达和信号传导被主动下调[26][27],这一调节机制有助于在微生物定植启动时抑制过度炎症反应。VA 通过影响这一信号网络的调控强度,参与早期免疫耐受的建立[28][29]。另一方面,VA 调节的免疫细胞(如 Treg 细胞、IgA 浆细胞)反过来又调控着菌群的组成和丰度,形成了一个复杂的反馈调节环路[30][31]。

基于西南地区新生儿 VA 缺乏仍普遍存在的现状,VA 与肠道菌群的密切相互作用为理解 NEC 等菌群失调性肠道炎症疾病的发病机制提供了新的视角。阐明 VA 在这些疾病中的保护性作用,有助于明确

VA 在疾病防治中的巨大价值。维生素 A 作为一线治疗药物，经济实惠、安全性有保障、临床检验手段成熟，尤其适合在新生儿人群中推广与应用。

### 3.3. VA 在成人与新生儿肠道中的作用机制对比——基于发育差异的视角

新生儿肠道在免疫系统成熟度、菌群定植状态、上皮屏障完整性及 VA 储备等方面与成人存在显著差异。这些发育差异决定了 VA 在新生儿与成人肠道中可能发挥不同的调控作用，且作用效果和临床意义也有所不同。下表从多个维度系统比较了 VA 在成人与新生儿肠道中的作用差异。

**(1) 免疫系统发育阶段的差异。**成人肠道免疫系统已发育成熟，Treg/Th17 处于相对稳态，VA 主要作为免疫稳态的维持因子。新生儿的适应性免疫处于“待启动”状态，VA 在促进初始 T 细胞的肠道归巢、诱导 Treg 新生分化以及指导早期免疫耐受建立方面发挥着更为基础的指导性作用。早产儿的免疫系统发育更为滞后，多项研究提示 VA 补充在早产儿中可能不仅仅是“维持”稳态，更是在“重新平衡”已发生偏移的淋巴细胞失衡[32]。

**(2) 菌群定植状态的根本差异。**成人肠道菌群结构稳定、功能成熟，VA 对菌群组成的影响较为有限。新生儿的肠道菌群处于从零开始的动态定植过程中，菌群结构具有高度可塑性。孟加拉国婴儿的队列研究证实，新生儿期单次补充 VA 即可显著影响双歧杆菌的丰度[33]，这在成人中通常难以观察到如此明显的效果。在早产儿中，菌群发育延迟且处于失调状态，这一高度可塑的窗口期为 VA 干预菌群结构提供了更大的调节空间和更显著的临床意义。

**(3) VA 储备与补充需求的本质差异。**成人可通过日常膳食摄取维持 VA 储备。所有婴儿出生时 VA 储备均处于低水平，早产儿因胎盘转运不足而面临更高的缺乏风险[34]。因此，新生儿期的 VA 补充往往被视为“纠正缺乏”的必要干预，而非单纯的营养优化。

**(4) 屏障功能脆弱性的差异。**成人肠道上皮屏障功能完善，VA 缺乏导致的屏障损伤通常是渐进性的。新生儿肠道通透性天然较高，VA 缺乏对屏障功能的损害可能更为迅速和严重[34]。在早产儿中，肠道上皮细胞间紧密连接更为薄弱，肠上皮干细胞池功能尚未完善，VA 的保护性作用可能更为关键。

**(5) 疾病谱与临床意义的差异。**在成人中，VA 缺乏主要与感染易感性增加及黏膜屏障功能下降相关。在新生儿中，VA 缺乏与 NEC、晚发性败血症等具有高死亡率的严重疾病明确相关。杨早娟等对 154 例早产儿的回顾性研究显示，NEC 组血清 VA 临床缺乏率显著高于对照组，且血清 VA 水平每增加 1 nmol/L，发生 NEC 的风险下降 0.901 倍[35]。另一项病例对照研究也发现，母亲和新生儿的低 VA 水平均与新生儿晚发性败血症的风险增加相关[36]。RA 在 NEC 小鼠模型中可有效恢复 T 细胞平衡并保护肠上皮干细胞池。这些发现凸显了 VA 在新生儿特定疾病防治中的独特临床价值。

综上所述，新生儿不仅在 VA 储备和菌群状态上具有鲜明特点，其对 VA 信号的反应和依赖也与成人存在本质差异。因此，基于成人研究得出的 VA 作用机制和补充策略不能直接类推到新生儿群体。未来的研究需要更多地基于新生儿和婴幼儿群体的临床证据，制定针对不同发育阶段的、个体化的 VA 干预方案。特别是在早产儿这一高 VAD 风险群体中，深入探讨 VA 的作用机制具有重要的临床转化意义。

## 4. 总结评述

在此综述中，我们详细探讨了肠道微生物群落与免疫系统之间的复杂互动，这一互动在维持肠道健康和预防多种疾病中扮演着至关重要的角色。文献表明，微生物多样性、代谢产物如短链脂肪酸以及宿主环境因素如遗传、饮食和环境，共同构建了一个相互作用的网络，精细调控着肠道免疫反应的启动、类型和强度。

微生物多样性在很大程度上决定了免疫系统的发育和功能，一个丰富的肠道微生物群落能够促进免

疫耐受和保护免受炎症。特定种类如双歧杆菌和乳酸菌的丰富,被认为能够降低炎症,而病原菌的过度生长则可能导致疾病的发生。通过高通量测序技术,研究者们揭示了微生物代谢产物如 SCFAs 如何直接影响免疫细胞的活化和功能,从而影响免疫应答。例如, SCFAs 能够促进 FoxP3+调节性 T 细胞的生成,这些细胞在维持免疫平衡中至关重要。

然而,尽管在理论框架和实证研究上取得了显著进展,我们对微生物与免疫系统的直接通讯机制以及微生物组的动态可塑性的理解仍不充分。例如, IL-22BP 和 IL-22 的平衡以及它们在炎症性疾病中的作用,揭示了微生物信号如何影响免疫响应,但具体调控机制仍有待深入研究。此外,微生物如何精确控制免疫细胞活性,以及宿主如何对这些微生物信号作出反应,是未来研究的关键。

值得注意的是,个性化健康管理和疾病治疗策略的制定中,我们必须考虑遗传、饮食和环境因素如何影响微生物与免疫系统的互动。例如,维生素 A 的补充虽然在提高免疫功能方面有显著效果,但其效果在不同人群和环境中可能有所差异,这提示我们,理想的干预策略应根据个体的特定状况进行调整。

未来的研究方向应聚焦于以下几个领域:首先,解析微生物与免疫细胞之间的直接通讯途径,包括模式识别受体(PRRs)如何感知微生物成分并激活免疫反应;其次,探索微生物组的动态调控策略,以优化免疫耐受和预防炎症;再次,开发基于多组学的综合分析方法,如整合蛋白质组学、转录组学和肠道菌群分析,以揭示疾病发展的分子病理途径;最后,研究微生物组在疫苗反应和免疫耐受形成中的作用,以增强免疫保护。

通过这些深入研究,我们有望开发出更精准的预防和治疗策略,如利用微生物移植恢复肠道菌群平衡,利用益生菌和益生元调整微生物群落,或者开发针对特定微生物组的免疫调节药物。这些进步将不仅改善肠道疾病的治疗效果,而且可能为整体健康管理和疾病预防打开新的途径,推动精准医学的发展,为人类健康带来实质性的提升。

## 致 谢

特此感谢为本研究提供转载和引用授权的所有资料、文献及学术思想的贡献者。

## 参考文献

- [1] Zangari, A., Noviello, C., Nobile, S., *et al.* (2017) Surgical Management of Necrotizing Enterocolitis in an Incredibly Low Birth Weight Infant and Review of the Literature. *Clinica Terapeutica*, **168**, e297-e299.
- [2] Allendorf, A., Dewitz, R., Weber, J., Bakthiar, S., Schloesser, R. and Rolle, U. (2018) Necrotizing Enterocolitis as a Prognostic Factor for the Neurodevelopmental Outcome of Preterm Infants—Match Control Study after 2 Years. *Journal of Pediatric Surgery*, **53**, 1573-1577. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.01.006>
- [3] Frost, B.L., Modi, B.P., Jaksic, T. and Caplan, M.S. (2017) New Medical and Surgical Insights into Neonatal Necrotizing Enterocolitis: A Review. *JAMA Pediatrics*, **171**, 83-88. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2708>
- [4] Lounder, D.T., Khandelwal, P., Dandoy, C.E., Jodele, S., Grimley, M.S., Wallace, G., *et al.* (2017) Lower Levels of Vitamin A Are Associated with Increased Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease in Children. *Blood*, **129**, 2801-2807. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-765826>
- [5] De Medeiros, P.H.Q.S., Pinto, D.V., De Almeida, J.Z., Rêgo, J.M.C., Rodrigues, F.A.P., Lima, A.Â.M., *et al.* (2018) Modulation of Intestinal Immune and Barrier Functions by Vitamin A: Implications for Current Understanding of Malnutrition and Enteric Infections in Children. *Nutrients*, **10**, Article No. 1128. <https://doi.org/10.3390/nu10091128>
- [6] Bakdash, G., Vogelpoel, L.T., van Capel, T.M., Kapsenberg, M.L. and de Jong, E.C. (2015) Retinoic Acid Primes Human Dendritic Cells to Induce Gut-Homing, IL-10-Producing Regulatory T Cells. *Mucosal Immunology*, **8**, 265-278. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.64>
- [7] Honda, K. and Littman, D.R. (2016) The Microbiota in Adaptive Immune Homeostasis and Disease. *Nature*, **535**, 75-84. <https://doi.org/10.1038/nature18848>
- [8] Uberos, J., Miras-Baldo, M., Jerez-Calero, A. and Narbona-López, E. (2014) Effectiveness of Vitamin A in the Prevention of Complications of Prematurity. *Pediatrics & Neonatology*, **55**, 358-362. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.12.002>

- [9] Osanai, M., Nishikiori, N., Murata, M., Chiba, H., Kojima, T. and Sawada, N. (2007) Cellular Retinoic Acid Bioavailability Determines Epithelial Integrity: Role of Retinoic acid Receptor Alpha Agonists in Colitis. *Molecular Pharmacology*, **71**, 250-258. <https://doi.org/10.1124/mol.106.029579>
- [10] McDonald, S.L.R., Savy, M., Fulford, A.J.C., Kendall, L., Flanagan, K.L. and Prentice, A.M. (2014) A Double Blind Randomized Controlled Trial in Neonates to Determine the Effect of Vitamin A Supplementation on Immune Responses: The Gambia Protocol. *BMC Pediatrics*, **14**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-92>
- [11] Agace, W.W. and Persson, E.K. (2012) How Vitamin A Metabolizing Dendritic Cells Are Generated in the Gut Mucosa. *Trends in Immunology*, **33**, 42-48. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.10.001>
- [12] Kumar, A. and Anjankar, A. (2023) A Narrative Review of Vitamin A Supplementation in Preterm and Term Infants. *Cureus*, **15**, e38152. <https://doi.org/10.7759/cureus.30242>
- [13] Scott, C.L., Aumeunier, A.M. and Mowat, A.M. (2011) Intestinal CD103+ Dendritic Cells: Master Regulators of Tolerance? *Trends in Immunology*, **32**, 412-419. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.06.003>
- [14] Martin, J.C., Bériou, G., Heslan, M., Bossard, C., Jarry, A., Abidi, A., et al. (2016) IL-22BP Is Produced by Eosinophils in Human Gut and Blocks IL-22 Protective Actions during Colitis. *Mucosal Immunology*, **9**, 539-549. <https://doi.org/10.1038/mi.2015.83>
- [15] Martin, J.C., Bériou, G., Heslan, M., Chauvin, C., Utraiainen, L., Aumeunier, A., et al. (2014) Interleukin-22 Binding Protein (IL-22BP) Is Constitutively Expressed by a Subset of Conventional Dendritic Cells and Is Strongly Induced by Retinoic Acid. *Mucosal Immunology*, **7**, 101-113. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.28>
- [16] Spencer, S.P., Wilhelm, C., Yang, Q., Hall, J.A., Bouladoux, N., Boyd, A., et al. (2014) Adaptation of Innate Lymphoid Cells to a Micronutrient Deficiency Promotes Type 2 Barrier Immunity. *Science*, **343**, 432-437. <https://doi.org/10.1126/science.1247606>
- [17] Kim, C. (2008) Roles of Retinoic Acid in Induction of Immunity and Immune Tolerance. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets*, **8**, 289-294. <https://doi.org/10.2174/187153008786848312>
- [18] Huda, M.N., Ahmad, S.M., Kalanetra, K.M., Taft, D.H., Alam, M.J., Khanam, A., et al. (2019) Neonatal Vitamin A Supplementation and Vitamin A Status Are Associated with Gut Microbiome Composition in Bangladeshi Infants in Early Infancy and at 2 Years of Age. *The Journal of Nutrition*, **149**, 1075-1088. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz034>
- [19] 候淑婷, 陆远, 赵霞. IgA 介导黏膜免疫及调节肠道菌群参与儿童哮喘发病的研究进展[J]. 中国医药导报, 2021, 18(10): 31-34.
- [20] Nakajima, A., Sasaki, T., Itoh, K., Kitahara, T., Takema, Y., Hiramatsu, K., et al. (2020) A Soluble Fiber Diet Increases Bacteroides Fragilis Group Abundance and Immunoglobulin A Production in the Gut. *Applied and Environmental Microbiology*, **86**, e00267-20. <https://doi.org/10.1128/aem.00405-20>
- [21] de Yébenes, V.G. and Ramiro, A.R. (2006) Activation-Induced Deaminase: Light and Dark Sides. *Trends in Molecular Medicine*, **12**, 432-439. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2006.07.001>
- [22] Tyler, C.J., Guzman, M., Lundborg, L.R., et al. (2022) Antibody Secreting Cells Are Critically Dependent on Integrin  $\alpha\beta7$ /MAdCAM-1 for Intestinal Recruitment and Control of the Microbiota during Chronic Colitis. *Mucosal Immunology*, **15**, 109-119. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00445-z>
- [23] Kubinak, J.L., Petersen, C., Stephens, W.Z., Soto, R., Bake, E., O'Connell, R.M., et al. (2015) MyD88 Signaling in T Cells Directs IgA-Mediated Control of the Microbiota to Promote Health. *Cell Host & Microbe*, **17**, 153-163. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.12.009>
- [24] Gómez-Rodríguez, G., Amador-Licona, N., Daza-Benítez, L., Barbosa-Sabanero, G., Carballo-Magdaleno, D., Aguilar-Padilla, R., et al. (2019) Single Strain versus Multispecies Probiotic on Necrotizing Enterocolitis and Faecal IgA Levels in Very Low Birth Weight Preterm Neonates: A Randomized Clinical Trial. *Pediatrics & Neonatology*, **60**, 564-569. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.02.005>
- [25] Zhang, X.-Y., Guan, S., Zhang, H.-F., Li, R.-Y. and Liu, Z.-M. (2018) Activation of PD-1 Protects Intestinal Immune Defense through IL-10/miR-155 Pathway after Intestinal Ischemia Reperfusion. *Digestive Diseases and Sciences*, **63**, 3307-3316. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5282-2>
- [26] 潘望, 陈鸿鹄, 潘建平. 肠黏膜分泌型免疫球蛋白 A 产生机制研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2011, 28(6): 773-775.
- [27] Guo, J., Ren, C., Han, X., Huang, W., You, Y. and Zhan, J. (2021) Role of IgA in the Early-Life Establishment of the Gut Microbiota and Immunity: Implications for Constructing a Healthy Start. *Gut Microbes*, **13**, Article ID: 1908101. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1908101>
- [28] Planer, J.D., Peng, Y., Kau, A.L., Blanton, L.V., Ndao, I.M., Tarr, P.I., et al. (2016) Development of the Gut Microbiota and Mucosal IgA Responses in Twins and Gnotobiotic Mice. *Nature*, **534**, 263-266. <https://doi.org/10.1038/nature17940>
- [29] Hapfelmeier, S., Lawson, M.A.E., Slack, E., Kirundi, J.K., Stoel, M., Heikenwalder, M., et al. (2010) Reversible Microbial Colonization of Germ-Free Mice Reveals the Dynamics of IgA Immune Responses. *Science*, **328**, 1705-1709.

- <https://doi.org/10.1126/science.1188454>
- [30] Jørgensen, S.F., Holm, K., Macpherson, M.E., Storm-Larsen, C., Kummen, M., Fevang, B., *et al.* (2019) Selective IgA Deficiency in Humans Is Associated with Reduced Gut Microbial Diversity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **143**, 1969-1971.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.019>
- [31] Huus, K.E., Petersen, C. and Finlay, B.B. (2021) Diversity and Dynamism of IgA-Microbiota Interactions. *Nature Reviews Immunology*, **21**, 514-525. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00506-1>
- [32] Niño, D.F., Sodhi, C.P., Egan, C.E., Zhou, Q., Lin, J., Lu, P., *et al.* (2017) Retinoic Acid Improves Incidence and Severity of Necrotizing Enterocolitis by Lymphocyte Balance Restitution and Repopulation of LGR5+ Intestinal Stem Cells. *Shock*, **47**, 22-32. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000713>
- [33] Erickson, I., Tung, J. and Schwartz, D.J. (2025) Consequences of Host-Microbiome Interactions in Preterm Infants. *Infection and Immunity*, **93**, e00501-24. <https://doi.org/10.1128/iai.00501-24>
- [34] van den Elsen, L.W.J., Rekima, A. and Verhasselt, V. (2019) Early-Life Nutrition and Gut Immune Development. In: *Nestlé Nutrition Institute Workshop Series*, S. Karger AG, 137-149. <https://doi.org/10.1159/000490301>
- [35] 杨早娟, 易彬, 李建华, 等. 早产儿血清维生素 A、D 水平与坏死性小肠结肠炎的相关性[J]. 发育医学电子杂志, 2025, 13(5): 338-343.
- [36] Choobdar, F.A., Ghassemzadeh, M., Aslanbeigi, F., Attarian, M., Robatmeili, L., Rahimian, H., Haghghi Aski, B. and Manafi Anari, A. (2022) Association of Lower Vitamin A Levels in Neonates and Their Mothers with Increased Risk of Neonatal Late-Onset Sepsis: A Case-Control Study. *Journal of Mother and Child*, **26**, 78-86. <https://doi.org/10.34763/jmotherandchild.20222601.d-22-00023>