

治疗后,死亡率降低了 58%。随着在发达国家中 VA 缺乏症的消失以及抗生素的应用,VA 作为有效的抗感染物质也差不多被遗忘了。在印度尼西亚发现 VA 的中度缺乏与死亡率增加有关。根据这一发现印尼进行了首次大规模的以社区为单位的调查,并证明调节 VA 供给量可以使儿童死亡率减少 34%。其它的以社区为单位的研究也在印度尼西亚、印度、尼泊尔、苏丹和加纳等地相继展开。对这些实验的统计分析表明,供给 VA 可以使儿童死亡率减少大约 30%。

VA 对感染麻疹的发病率和死亡率具有显著的作用。给予患有急性并发症的麻疹的儿童以高剂量 VA 可以使死亡率减少约 50%,伴有麻疹的腹泻和肺炎病人的发病率减少,VA 供给时亦有相似结果。值得注意的是高剂量的 VA 也可以使没有临床 VA 缺乏症的儿童发病率和死亡率有所降低。近来,人们试图将观察扩大到呼吸道感染的高危儿童。一些以医院为单位进行的小型临床实验提示,供给 VA 可以减少低体重出生儿及特易感染呼吸道疾病儿童的发病率。然而 VA 对曾患呼吸道融合病毒感染的儿童似乎没有作用。

尽管供给 VA 对严重的传染病发病率及儿童死亡率有显著的作用,但它对轻度到中度发病率的作用却是有争议的。一些以社区为单位的实验表明供给 VA 对轻度呼吸道疾病和腹泻没有持续的效应。这一结果可能是由于一些儿童会从父母那里感染呼吸道疾病,腹泻及发烧等,他们的发病率很难测定,其结果较主观和不准确。每周或频率更高的疾病监测研究不能说明严重发病率的结局,因为病重的儿童通常已被治疗。在发展中国家学龄前儿童经常暴露于新的病原体,并在出生后的头几年具有较高的呼吸道疾病和腹泻发病率。在以社区和医院为单位进行的实验中,由于 VA 明显地减少严重的发病率及死亡率,因而使人们过分地期望通过供给 VA 以减少儿童呼吸道疾病和腹泻的感染率。但是尚没有什么明确的免疫方面的证据证明 VA 可以防止新病原体对宿主的感染及因此对传染病发病率产生明显作用。然而与 VA 相关的免疫加强可以产生更为强烈的宿主反应,缩短感染时间并减少并发症发病率。这是由流行病学观察得出的结论。

动物实验性感染及免疫功能的研究

动物模型实验已提出了极具说服力的证据说明 VA 对免疫是必要的。近年来已发表了二篇很好的综

述以阐述动物实验对理解 VA 和免疫之间关系的贡献。很早就发现,除非在无菌状态下饲养,缺乏 VA 的动物将很快被感染。另外缺乏 VA 的动物极易被实验性感染,而 VA 水平正常的动物再给予额外的 VA 后,在暴露于多种病原体时很少被严重感染。那些完全没有 VA 的动物则会出现胸腺、淋巴结、Peyer's 斑和脾的萎缩。呼吸道及肠道粘膜表层的病理性改变包括鳞状组织转化及杯状细胞和粘液丢失。VA 缺乏的动物其特异的免疫改变包括巨噬细胞损伤,T 杀伤细胞活性降低,对抗原的免疫球蛋白反应损伤及对抗原和有丝分裂原诱发的细胞增殖抑制等。T 细胞活性在 VA 缺乏时会受到损伤。近来用小鼠所作的实验提示当 VA 缺乏时干扰素 γ (IFN- γ) 的调节失常。VA 及其代谢产物增强免疫反应的另一个途径可能是抑制免疫效应细胞的程序性死亡。这一机制在以氧化为特征性疾病如 HIV-1 感染及 AIDS 中极为重要。

动物实验表明 VA 可以加强由腹腔注射、经皮或经口给予抗原引起的抗体反应,也可以增强疫苗引起的细胞介导的免疫反应。其它紧密有关的 VA 也可以增强对抗原激发的免疫反应。供给 VA 似乎可以控制由类固醇治疗引起的免疫抑制。VA 可以增强宿主 T 细胞的功能,从而诱导提高同种移植排斥的速率。另外,VA 显示可以诱导产生自然杀伤细胞,以增强细胞介导毒性,增强接触性过敏。

动物实验中用极高剂量 VA 对免疫系统的作用也做了研究。给予动物每日推荐量 2 000 倍的 VA 数日后,体液及细胞介导对抗原激发的反应能力有所下降。VA 的反作用只有在给予高出目前人的日推荐量几百倍以上的极高浓度的情况下,并服用数日才会发生。在雌性小鼠怀孕前、怀孕期及怀孕后,给予数千倍于日小鼠推荐量的 VA,其后裔的原发或继发体液免疫反应都未受到影响。其它研究表明动物体内 VA 水平在正常基线水平时,再补充 VA 可以增强其形成抗原激发免疫球蛋白反应的能力并防止实验性感染。

我们研究了高剂量 VA (200 000 IU)对破伤风类毒素引起的 IgG 反应的作用,这些儿童体内本身已有足够的 VA ($>0.7 \mu\text{mol/L}$)。当补充 VA 2 周后,他们的反应性比用安慰剂的儿童明显增强。

从动物实验及人体研究得到的资料提示,按照 WHO IVACG UNICEF 规定补充 VA 对免疫反应是

[下接第 13 页]

年代就已注意到因 VA 缺乏而死亡的儿童其胸腺、脾及淋巴组织都有萎缩。这种 VA 缺乏也与 T 细胞亚群的基础改变有关。循环中的 CD₄ CD₄₅RA T 细胞或“初始态的”的 CD₄ T 细胞在 VA 缺乏的儿童中,其比例低于没有临床症状的儿童。CD₄ 与 CD₈ 的比值在 VA 缺乏的儿童中也较低。在 HIV-I 感染期间,VA 缺乏的成年人其循环的 CD₄ T 细胞比 VA 水平正常的人要低。感染了 HIV-I 的 VA 缺乏者的其它 T 细胞亚群的异常尚有 CD₂₈和 CD₄ 细胞的丢失。CD₂₈ 是刺激淋巴细胞产生细胞介素 2 (IL-2)过程中的一种受体。这些发现提示 VA 缺乏时可能会改变 T 细胞介导的以及细胞对细胞的信号传递。

VA 与人体体外免疫细胞的功能

最近有关 T 细胞和 B 细胞的体外研究表明,VA 及其代谢产物对免疫效应细胞的功能是必要的。不同转化形式的视黄酸均可在培养过程中促进有丝分裂原诱导的胸腺细胞和扁桃体淋巴细胞增殖。然而只有在极高浓度的视黄酸作用下才会引起外周血淋巴细胞增殖。视黄酸可以调节 IL-2 受体 α 、 β 的 mRNA,也可以调节 T 淋巴细胞增殖时 IL-1R α 和 IL-2R β 的表达。VA₁ 对人体 B 细胞的生长及分化是必要的。生理浓度的 VA₁ 可以增强成年人骨髓血单核细胞合成 IgM 和成人外周血中单核细胞合成 IgG 的功能。视黄酸似乎可以通过增强 T 细胞的辅助作用,如产生细胞分裂素从而促进骨髓单核细胞合成免疫球蛋白。其中细胞分裂素可以诱导 B 细胞分化成为大量的免疫球蛋白分泌细胞。这些体外实验结果提示 VA 可以直接或通过其活性代谢产物(各种转化的视黄酸)调节 T 细胞和 B 细胞的生长及其功能,而淋巴细胞对 VA₁ 的敏感性则依赖于不同的淋巴小区。

VA 供给与免疫增强

由于 VA 缺乏常伴有蛋白质-热能营养不良及其它微量营养元素缺乏,所以很难将免疫异常,高发病率和死亡单独归因于 VA。有关 VA 在免疫中的重要作用,较为可信的证据来自于用安慰剂与 VA 对照的临床实验。在该实验中供给 VA 或其前体胡萝卜素的组其免疫功能加强而发病率和死亡率降低。促进 IgG 与破伤风类毒素或其它抗原的反应能力常被作为免疫紊乱时判断免疫竞争力的一个指标。在印度尼西亚进行了一项旨在估测 VA 对 IgG 与破伤

风类毒素反应的作用的实验。该项实验有 236 名学前儿童参加采用随机的,双盲的和安慰剂对照的临床实验方法。在有临床或亚临床 VA 缺乏症的儿童中,口服 VA 200 000 IU 相当于 60 mg 视黄醇当量)的儿童,对破伤风毒素原发或继发的 IgG 反应比服用安慰剂的儿童高出 2 倍以上。对 IgG 亚类的研究揭示了 VA 可以促进 IgG 对破伤风类毒素的反应性。这一亚类通常参与机体对破伤风的保护性抗体反应。在另外一项研究中,成人服用 13-顺式视黄酸(一种 VA 的衍生物),可以显著增强抗体对蓝蛋白的反应。这些发现提示 T 细胞依赖的抗原抗体反应能力可以用给予 VA 或相关 VA 的方法得以增强。

VA 和 β -胡萝卜素的供给均会改变淋巴细胞的数量以及 T 细胞亚群。成人手术后,循环中的淋巴细胞的减少可以通过给予高剂量的 VA 得以恢复。具有临床或亚临床 VA 缺乏的儿童,经使用 VA 后 5 周内,既增加了循环中的 CD₄ T 细胞—尤其是 CD₄ CD₄₅RA 或“初始态的”T 细胞,同时也增加了 CD₄ CD₈ 的比值。感染麻疹的特征是免疫抑制,白细胞减少和 CD₄ T 细胞丢失。患有麻疹的儿童给予 VA 可以增强循环中的淋巴细胞数量和增加 IgG 抗体反应。同样,高剂量的 β -胡萝卜素也可以使具有免疫力的或 HIV-1 感染的成年人体内循环中的 CD₄ T 细胞数量增加。因此,VA 与 β -胡萝卜素均可增加循环中的 CD₄ T 细胞数量和比例。由于 VA 与其代谢产物都是细胞分化促进剂,所以 VA 增加 CD₄ T 细胞数量的一个可能机制是与之相关的淋巴细胞分化。值得注意的是患有各种免疫缺陷的病人,经 13-顺式视黄酸治疗后,B 细胞的分化有所增强。循环中的 CD₄ T 细胞数量增加并不意味着 T 细胞辅助功能的增加。然而由于 VA 增强了 T 细胞依赖的抗体反应,CD₄ T 细胞的增加可能反映了免疫系统的基本免疫能力。CD₄ T 细胞的水平通常作为由于 HIV-1 感染及获得性无丙种球蛋白血症造成免疫系统紊乱时,免疫状态的一项指标。

供给 VA 以减少儿童死亡率的临床实验

有关 VA 强化免疫的进一步的证据来自社区或医院的临床实验。这些实验证明接受 VA 治疗后,可以明显减少严重的儿童发病率和死亡率。尽管这些试验大部分是近十年来进行的,但在 1932 年进行的一项研究就已证明 VA 可以降低死亡率。这项对照试验中有 600 名患急性麻疹的英国儿童,用鳕鱼肝油

维生素 A、免疫及感染 (译文)

陈解华 田 江 宁夏回族自治区卫生防疫站 (750004)

尽管早在十九世纪二十年代,VA 就已被认为是一种“抗感染的维生素”,但直到近些年来才由严格的临床实验及合理设计的动物实验证明,VA 可以加强免疫进而降低儿童传染病的发病率和死亡率。近十年来,VA 的生物学机制及 VA 加强免疫和抵抗传染病方面的研究取得了重要进展。

VA 在免疫中的重要作用的根据主要来自流行病学调查、体外实验、临床实验及动物模型实验。在人体研究方面主要获得了六个方面的证据: ①) 传染病与 VA 缺乏有关。②) VA 缺乏与传染病的发病率和死亡率增高有关。③) 人体 VA 缺乏期间产生特异性的免疫改变。④) VA 对 T-细胞和 B-细胞的功能及生长十分重要。⑤) 供给 VA 可以增强人体免疫力。⑥) 供给或强化 VA 可以减少严重的儿童传染病发病率和死亡率。动物实验的结果大都证实了这些发现。

传染病与 VA 缺乏

一个多世纪以前就已知道 VA 缺乏在传染期比非传染期更为常见。VA 缺乏可以是临床的,如夜盲症, Bitot's 斑, 干眼病和角膜软化; 也可以是亚临床的, 其血清 VA 浓度低于 $0.7 \mu\text{mol/L}$, 而不表现临床症状。最近一些资料表明当血清 VA_1 水平下降到低于 $1.05 \mu\text{mol/L}$ 时, 其生物学功能会受到损害, 而这一阈值可能适于 VA 缺乏的定义。

VA 缺乏与许多传染病有关, 包括腹泻、呼吸道疾病、血吸虫病、疟疾、结核病、麻疯病、风湿热及中耳炎等。急性麻疹与血清中 VA_1 水平低有关。当人体感染免疫缺陷 I - 型病毒 (HIV - I) 及 AIDS 时, VA 缺乏相当常见。在感染期, 由于腹泻或肠道病原体活动造成的膳食 VA 摄入和吸收降低, 急性反应时可动员的肝脏 VA_1 储存量减少, 靶组织对 VA 的利用增加以及 VA 通过泌尿排出增加等均可导致血清 VA_1 水平下降。总之, 出现感染似乎就加快了储存 VA 的耗

竭。感染期间血清 VA 的低水平对免疫反应有损害作用, 这一点说明了 VA 与免疫效应细胞的功能之间有着密切的联系。

VA 缺乏与死亡率增加

在感染期间, VA 缺乏会造成发病率和死亡率增高。在上个世纪人们就很清楚地知道患有干眼病的儿童发生传染病的死亡率非常高。1868 年, 欧州患有干眼病儿童的死亡率是 100%, 而二十世纪初报导的数据是 40%~80%。如此高的死亡率是可以预见的, 因为干眼病和角膜软化是 VA 缺乏的最严重的视觉方面的症状, 它们常常并发蛋白质热能营养不良及突发性的感染, 如腹泻、呼吸道疾病及麻疹。

随着社会经济和饮食状况的改善, VA 缺乏在发达国家已不怎么常见。但在发展中地区 VA 缺乏造成的影响却仍有报导。70 年代后期在印度尼西亚进行的长期调查结果表明, VA 中度缺乏的儿童 (有明显夜盲症及 Bitot's 斑), 其死亡率较高, 尤其是患有中度干眼病的儿童死亡率是配对年龄对照组的 4 倍。这种高死亡率即使在考虑了同时发生的疾病及蛋白质—热能状况的不同之后仍很明显。另外, 患有干眼病的儿童继发腹泻和呼吸道疾病的发病率较高, 而患有腹泻和呼吸道疾病的儿童, 其继发干眼病的危险性也较高。这些观察结果使人们得到一个概念, 即体内 VA 的状态与传染病之间存在着一种恶性循环。其它的研究结果很快证明了 VA 的中度缺乏与儿童发病率增高有关。现在即使是亚临床的 VA 缺乏也会造成发病率和死亡率增加。在扎伊尔, 大批患有急性麻疹的儿童中, VA 水平最低的儿童死亡率也最高。有一研究发现成年人感染 HIV - I 的, VA 缺乏的人死亡危险性比不缺乏的人要高出 4~6 倍。

人体 VA 缺乏时的免疫改变

VA 缺乏与淋巴系统的病理改变有关。早在 30