

中国儿童维生素 A、维生素 D 临床应用专家共识(2024)

中华预防医学会儿童保健分会

关键词：维生素 A；维生素 D；儿童

中图分类号：R179 文献标识码：C 文章编号：1008-6579(2024)04-0349-10 doi:10.11852/zgetbjzz2024-0279

儿童中维生素 A 和维生素 D 缺乏很常见^[1]，可能还存在较高比例的维生素 A 和维生素 D 同时缺乏的问题，这些将影响儿童的健康状况、增加对感染性疾病的易感性^[2-4]。中华预防医学会儿童保健分会于 2021 年组织国内相关专家撰写了《中国儿童维生素 A、维生素 D 临床应用专家共识》(以下简称《共识》)^[5]。

近年的调查结果显示，我国学龄前儿童维生素 A 缺乏和边缘缺乏率高，且有随年龄增长而增加的趋势；0~18 岁儿童中维生素 D 缺乏和不足率较普遍^[6]，儿童中维生素 A 和维生素 D 的缺乏存在相关性。因此，中华预防医学会儿童保健分会再次组织专家就上述《共识》进行了修订，期待对我国儿童维生素 A、维生素 D 的临床应用和缺乏的预防提供参考。

一 我国儿童维生素 A、维生素 D 营养现状

(一) 维生素 A

1 维生素 A 营养状况判定指标与标准 维生素 A 的营养状况判定指标通常采用血清维生素 A(视黄醇)浓度，主要采用 2011 年世界卫生组织发布的“血清视黄醇浓度用于确定人群维生素 A 缺乏的患病率”中推荐值^[7]，即血清维生素 A 浓度 $<0.70\mu\text{mol/L}$ 为缺乏， $0.70\sim1.05\mu\text{mol/L}$ 为边缘缺乏， $\geq 1.05\mu\text{mol/L}$ 为正常。剂量反应试验可检测肝脏中维生素 A 储备情况^[8]。

2 我国儿童维生素 A 营养状况 北京大学公共卫生学院 2017 年的系统性评价结果显示^[9]，我国 0~12 岁儿童中维生素 A 缺乏率为 5.16%，边缘缺乏率为 24.29%。其中，5 岁以下儿童维生素 A 缺乏率为 9.23%，边缘缺乏率为 31.53%^[9]，高于 2010—2013 年中国居民营养与健康状况监测报告的结果(3~5 岁儿童维生素 A 缺乏率为 1.5%，边缘缺乏率为 27.8%)^[10]。我国中西部地区横断面调查结果显示^[11]，2~6 岁儿童随年龄增长维生素 A 未达 $1.05\mu\text{mol/L}$ 的比例分别为 25.00%、28.92%、

38.38%、42.73%，维生素 A 边缘性缺乏的比例随年龄的增长而增加。我国儿童维生素 A 边缘缺乏率存在明显的地区和年龄差异。即使在北京这样的一线城市的调查结果也与之相似^[12]。尽管学龄期儿童维生素 A 缺乏和边缘缺乏率略低于学龄前期，但依然需要引起重视。全国中小城市小学生维生素 A 的总体缺乏率为 9.77%，边缘缺乏率为 20.56%^[13]。

(二) 维生素 D

1 维生素 D 营养状况判定指标与标准 血清 25-(OH)D 水平被认为是反映机体维生素 D 营养状况的最佳指标，血清 25-(OH)D 适宜浓度的判定可参照 2016 年全球营养性佝偻病管理共识^[14]，即血清 25-(OH)D $<30\text{nmol/L}$ 为维生素 D 缺乏， $30\sim50\text{nmol/L}$ 为维生素 D 不足， $\geq 50\text{nmol/L}$ 则为适宜。

2 我国儿童维生素 D 营养状况 我国 0~18 岁健康儿童中维生素 D 缺乏和不足较普遍^[6]，其中严重缺乏率为 2.46% (1.03%~4.47%)、缺乏率为 21.57% (13.65%~30.72%)、不足率为 28.71% (20.83%~37.35%)，婴幼儿组最低 11.06% (6.07%~17.30%)，青春期最高 56.14% (39.54%~72.07%)。我国 7 岁以下儿童维生素 D 缺乏和不足检出率为 14.0%，且随着年龄增加逐渐增高^[15]。

(三) 维生素 A、维生素 D 缺乏共病问题

虽然多种维生素，如维生素 C 和 E 以及 B 族复合物在免疫系统中以相对非特异性的方式发挥作用^[16-17]，但是维生素 A 和 D 以高度特异性的方式影响机体的免疫反应，因为它们各自的生物活性代谢物视黄酸和 1,25-二羟基维生素 D₃ [(1,25-(OH)₂D₃] 具有激素样特性，而且这两种代谢物都是由体内不同的组织和细胞从其维生素前体合成，并通过与核激素受体结合远程对靶细胞发挥作用^[18]。儿童中维生素 A 和维生素 D 缺乏很常见，尤其是中低收入国家的 5 岁以下患营养不良的儿童中^[1,10]，还会存在较高比例的维生素 A 和维生素 D 同时缺乏(共病)的问题^[2-4]。

维生素 D 的某些功能似乎与其他微量营养素具有协同作用,特别是维生素 A^[19]。这两种维生素都共同调节机体的多种免疫反应,具有激素样特性和通过核激素受体介导发挥作用^[18]。维生素 D 缺乏与小儿感染性疾病易感性增加有关,这与维生素 A 的状态是一致的^[20],这种情况在儿童营养不良和疾病双重负担的低收入国家/地区 5 岁以下儿童中可能特别严重^[3]。巴西涵盖 468 名儿童[(13.4±1.0) 月龄]研究结果显示,血清视黄醇浓度与维生素 D 呈显著正相关($P=0.001$),维生素 A 浓度每增加 1 $\mu\text{mol/L}$,维生素 D 充足率增加至 1.38 倍(95%CI: 1.18~1.61);控制所有协变量后,血清视黄醇每增加 1 $\mu\text{mol/L}$ 与 25-(OH)D₃ 浓度增加 0.43nmol/L 相关(95%CI: 0.18~0.80)^[21]。有研究结果显示,维生素 A 的存在可以使维生素 D 的生物活性提高 130%,增强免疫调节作用^[22-23]。鉴于我国儿童普遍缺乏维生素 A 和维生素 D,且维生素 A 和维生素 D 存在协同作用,两者联合补充可能有助于同时改善维生素 A 和维生素 D 的营养状况。

二 我国儿童维生素 A、维生素 D 缺乏原因

机体在某一阶段,对维生素 A、D 的需求和供应平衡是维生素 A、D 的理想状态^[24]。

(一) 维生素 A、D 缺乏原因的分类

1 原发性缺乏 原发性缺乏是由于机体未摄入足够的维生素 A、D 来满足机体的需要。

2 继发性缺乏 继发性缺乏是环境状况或生理状况导致的对维生素 A、D 的吸收和利用的障碍,包括维生素 A、D 摄取后不能充分吸收利用。

(二) 常见的维生素 A、D 缺乏原因 维生素 A、D 水平的降低是由于有效供应的降低,或因为对维生素 A、D 的需求增多所致^[25]。

1 围生期储存不足 维生素 A 和类胡萝卜素都很难通过胎盘进入胎儿体内,新生儿血清和肝脏中维生素 A 含量明显低于母体,围生期储存不足是导致新生儿和婴儿期维生素 A、D 缺乏的重要原因。虽然胎儿可通过胎盘获得维生素 D,但脐血中 25-(OH)D 水平仅为母亲的 60%~85%,胎儿和新生儿维生素 D 水平较低。母亲若有严重营养不良、肝肾疾病、慢性腹泻时,则子代的维生素 D 水平更低。

2 生长发育迅速 生长发育迅速是导致儿童维生素 A、D 缺乏的重要原因。儿童时期体格生长是连续而不均匀的,具有阶段性,是循序渐进的过程,婴幼儿期和青春期是体格生长、器官成熟最快的两个时期,对维生素 A、D 的需求量显著增加。维生素 D

具有许多潜在的生物学功能,参与钙转运蛋白和骨基质蛋白的转录以及细胞-周期蛋白转录的调节,良好的维生素 D 状态可提高机体的各种生理效能。因此,及时充足地补充维生素 A、D,可为儿童提供体格生长、神经和心理行为发育的物质基础。维生素 A、D 是生命早期“大脑构建营养素”,若供给不足即可影响脑和神经系统的发育,即使在 2 周岁后足量补充也无法完全逆转。儿童期维持充足的维生素 A、D 营养水平,不仅是满足现阶段的营养保障,更为重要的是为成年后潜能的发展奠定物质基础。

3 营养供给不足

3.1 母乳 母乳中的维生素 A、D 具有较好的生物活性,是婴儿期的重要来源,但受到乳母饮食和健康的影响^[26]。母乳中维生素 D 的含量无法满足婴儿的每日需求量。早产儿、双胎儿、低出生体重儿由于自身储存不足,为了满足后期追赶生长的需要,对维生素 A、D 营养的需求明显增加。

3.2 天然食物 维生素 A 存在于动物肝脏和红、黄色蔬菜中,植物中的维生素 A 以维生素 A 原-类胡萝卜素的形式存在,其转化率存在吸收有饱和现象,可见膳食维生素 A 的摄入明显不能满足儿童生长的需要。学龄前、学龄期及青春期儿童膳食维生素 A 摄入量仍较低,同时,天然食物中维生素 D 的含量通常较少,且其稳定性易受到高温、强光、强酸碱等因素的破坏。

3.3 紫外线照射合成 紫外线照射皮肤合成的维生素 D 是人体最主要的维生素 D 来源,其合成与季节、海拔、纬度、照射强度、户外活动时间、暴露皮肤的面积、以及空气污染、使用护肤品、不同衣着等因素有关。

3.4 营养素补充 儿童维生素 A 边缘缺乏率存在明显的地区和年龄差异,这与是否服用含维生素 A 补充剂以及剂量有关。儿童维生素 D 缺乏和不足也与维生素 D 摄入量不足有关。据调查^[6],随着年龄的增加,维生素 D 制剂补充率降低,0~<3 岁儿童维生素 D 补充率为 65.0%,而 3~<7 岁儿童仅有 23.5%,可能是 3~<7 岁儿童维生素 D 缺乏和不足率上升的原因。常规给予预防剂量维生素 D 补充剂有助于改善儿童维生素 D 营养状况,降低发生维生素 D 缺乏的风险^[27-28]。每日持续服用小剂量维生素 A、D 补充剂,可维持儿童更好的营养水平。未规律服用、间断服用、长期停止服用等原因亦是导致体内维生素 A、D 低水平的重要原因。

4 疾病的影响

4.1 影响吸收 感染性疾病、消化道疾病、肝胆系

统疾病、肾脏疾病、甲状腺功能亢进等疾病均可影响维生素 A、D 的吸收、代谢。而贫血、抽动障碍、孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 等患儿易合并维生素 A 的缺乏^[29]。

4.2 消耗增加 感染性疾病患病期间会导致维生素 A、D 的大量消耗,尤其是麻疹、猩红热等患儿,体内维生素 A 含量显著缺乏,且感染愈严重,维生素 A 的耗损愈多。各种原因的发热状态,均增加维生素 A 等多种维生素耗用,故而,患儿及时补充维生素 A,可改善疾病预后,并可降低再患感染的风险。此外,肥胖儿童体内多余脂肪可吸收维生素 D,使循环中的维生素 D 含量下降,并降低其生物活性,从而降低体内维生素 D 的功能。

5 药物的干扰 长期服用某些药物,如新霉素、糖皮质激素、抗惊厥、抗癫痫药物等,可导致维生素 A、D 的吸收和代谢出现明显障碍,应充分引起重视。

6 其他因素

6.1 脂肪含量不足 维生素 A、D 均为脂溶性维生素,若膳食中的脂肪含量不足,可阻碍维生素 A、D 的吸收。早产儿、中、重度消瘦患儿对脂肪的吸收能力较差,易导致吸收不良。

6.2 维生素 E 的含量 维生素 E 具有抗氧化作用,能够防止维生素 A 在肠道内被氧化破坏,同时,维生素 E 的低含量可降低维生素 A 的吸收。

6.3 维生素 D 受体的多态性^[30] 儿童青少年血液中的维生素 D 含量可受基因多态性的影响,其不同点位的基因多态性与机体各种代谢性疾病相关,携带骨代谢障碍或佝偻病易感基因是导致机体内维生素 A、D 缺乏的危险因素。

6.4 经济的影响 经济欠发达的国家和地区中,许多儿童未满足最低膳食摄入量 and 膳食的多样性,明显降低维生素 A、D 含量的补充或互补^[31]。

三 维生素 A、维生素 D 缺乏对儿童健康的影响

(一) 维生素 A 缺乏对儿童健康的危害

维生素 A 是人体维持机体正常代谢和功能的脂溶性维生素。维生素 A 具有维持暗视觉,促进上皮细胞再生,维护皮肤、黏膜和其他组织表面的完整性;促进生长发育、增强免疫功能、维护生殖功能、影响造血的功能^[32]。此外,最新研究发现维生素 A 还可以参与肾脏损伤修复^[33-34]以及抗癌作用^[35-36]。维生素 A 缺乏的临床表现与缺乏阶段和程度有密切关系。可疑和亚临床维生素 A 缺乏阶段主要表现为非特异的临床表现,如肺部及消化道感染、生长发

育受阻、贫血,进而导致儿童发病率和死亡率增高;临床型维生素 A 缺乏表现出特异症状,如干眼症、角膜干燥溃疡、甚至失明。缺乏维生素 A 可能会导致小儿麻疹风险增加、肝功能障碍和肾功能障碍。

1 视力障碍 维生素 A 的活性产物视黄醛是视网膜视紫红质组成的重要成分,是维持正常暗视觉过程的重要物质。维生素 A 缺乏会导致视觉色素缺乏,早期会引起视杆细胞功能受损,影响暗环境适应能力;严重者可导致夜盲症,补充维生素 A 后可恢复;若维生素 A 缺乏进一步加重,将导致不可逆性眼部疾病,如干眼症、毕脱氏斑、角膜炎甚至失明^[37-38]。总之,儿童在生长发育阶段,视力尚未完全成熟,缺乏维生素 A 会影响其视力发育^[39]。

2 免疫力下降 维生素 A 是主要信号分子维甲酸的前体,维甲酸是儿童免疫系统发育中不可或缺的物质。维生素 A 缺乏会导致上皮受损、抗体生成减少及免疫功能低下^[40-41]。缺乏维生素 A 的儿童更容易感染各种病原体,增加儿童肺炎^[42]、胃肠道疾病以及麻疹的患病风险,从而影响了其健康成长。

3 生长发育受阻 维生素 A 对儿童生长发育具有促进作用,能增强早期成骨细胞分化和抑制骨矿化来影响不同阶段的骨骼发育。维生素 A 缺乏不仅会使儿童骨骼发育异常^[43],如骨密度降低、骨折风险增加,还会导致生长发育迟缓,身高、体重增长缓慢,甚至导致发育不良^[44]。

4 皮肤病变 维生素 A 缺乏会抑制黏膜分泌,使上皮分层和角化,导致皮肤病变,如皮肤干燥、角化过度等。这些症状在儿童中表现为皮肤粗糙、角化层增厚等。皮肤黏膜病变导致黏膜屏障受损,诱发感染^[45-46]。

5 贫血 维生素 A 缺乏会限制造血基因表达、干扰红系祖细胞的合成、影响铁调素表达,导致贫血^[47]。而且维生素 A 缺乏导致严重慢性感染,也进一步加重儿童贫血^[48]。

6 心理行为发育 研究表明,儿童心理行为发育与维生素 A 水平密切相关。在诸多心理行为障碍中,ASD、注意缺陷多动障碍 (attention deficit and hyperactive disorder, ADHD) 和抽动障碍儿童的维生素 A 水平低于正常儿童。当这些儿童补充维生素 A 后,其社交能力有明显提升。维生素 A 缺乏还影响儿童的免疫系统,而免疫系统功能的改变也被认为是 ADHD 发病风险增加的一个因素^[49]。

维生素 A 缺乏是儿童四大营养缺乏病之一。目前,低水平的维生素 A 状态是新生儿中较常见的

现象,且有较多研究指出新生儿体内维生素 A 水平与孕晚期妇女体内的维生素 A 水平状态相关。

(二) 维生素 D 缺乏对儿童健康的危害

维生素 D 的生理功能包括内分泌功能和旁分泌功能。内分泌功能主要包括小肠钙转运、骨代谢、肾钙重吸收、胰岛素分泌等;旁分泌功能包括抑制细胞增殖和免疫调节^[50]。维生素 D 缺乏的危害不仅限于骨骼系统疾病,如果在生命早期缺乏维生素 D,可能会对儿童和成人未来患病的风险产生长远影响,如自身免疫性疾病和心血管疾病;近年研究发现维生素 D 缺乏还会导致儿童免疫力下降,增加患过敏性疾病、肺部疾病的风险;甚至会影响儿童心脑血管的发育,导致儿童心理行为发育异常。

1 骨骼发育不良 维生素 D 是促进钙、磷吸收和骨骼发育的关键营养素。维生素 D 缺乏会使儿童骨骼钙化不良,导致佝偻病、骨质疏松等骨骼发育问题,典型症状包括骨骼疼痛、肌肉无力、骨骼畸形(如腿部弯曲)和生长发育迟缓,严重者可有消化和心肺功能障碍^[51-53]。

2 免疫力下降 维生素 D 在免疫系统的多个方面都发挥着作用,包括调节免疫细胞的功能、增强抗菌肽的产生、促进 T 细胞和 B 细胞的发育,以及增加抗体的产生等。维生素 D 缺乏还与儿童呼吸道感染(respiratory tract infections, RTIs)、肠道感染和皮肤感染等的发生密切相关^[54]。同时,感染过程中,病原体和炎症反应会影响维生素 D 的代谢,进一步导致维生素 D 水平降低。维生素 D 缺乏还与自身免疫疾病的发生有关^[55]。

3 精神神经症状 维生素 D 在参与脑内神经免疫调节、神经营养因子和神经传递方面具有重要作用,因此其缺乏可能会影响与 ADHD 相关的神经系统功能。近期研究表明,维生素 D 缺乏会增加认知功能低下、社交情感发展受损和 ASD 的风险^[58-59]。

4 过敏 维生素 D 缺乏可能导致免疫系统失衡,从而增加过敏性疾病的风险。维生素 D 缺乏的儿童更容易患过敏性鼻炎、哮喘、湿疹等疾病^[58]。

5 肥胖 维生素 D 在维持胰岛素分泌和胰岛素敏感性方面具有重要作用,因此维生素 D 缺乏可能影响血糖调节,增加糖尿病的风险。维生素 D 缺乏与 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)的发生、发展及并发症密切相关。研究表明,患有 T1DM 的儿童和青少年 25-(OH)D 水平较低^[59]。

6 其他系统病变 维生素 D 参与血管内皮功能的调节,对维持正常血压和心血管健康具有重要作用。

长期维生素 D 缺乏可能导致心血管疾病,如高血压、动脉硬化等^[60]。儿童期维生素 D 缺乏会增加成年后患心血管疾病的风险。此外,维生素 D 有助于促进胎儿及新生儿肺部的发展和成熟。所以维生素 D 缺乏会导致新生儿发生呼吸窘迫综合征和支气管肺发育不良^[61]。

(三) 与维生素 A 和维生素 D 缺乏共病相关的疾病

1 生长发育 由于微量营养素在骨骼矿化中的作用,长期严重维生素 D 缺乏可导致佝偻病^[62]。维生素 A 对细胞分化至关重要,影响生长、繁殖、免疫反应和视觉功能,还与腹泻、RTIs 和麻疹等儿童感染性疾病的发病率和死亡率增加有关^[63-64]。因此维生素 A 和维生素 D 是在生长发育中起重要作用的必需微量营养素^[64]。营养不良儿童通常同时存在维生素 A、维生素 D 等多种微量营养素缺乏问题^[62],严重影响儿童生长发育。对于这些儿童补充维生素 A、维生素 D 等多种复合微量营养素将有助于改善其营养状况,预防营养缺乏病,使其生长发育潜能得以发挥^[65]。

2 反复呼吸道感染 全球范围儿童中 RTIs 相当常见,特别是在中低收入国家,而且 RTIs 也是 5 岁以下儿童高发病率和死亡率的主要原因^[66-67]。其中反复 RTIs(recurrent RTI, RRTIs)是一年内多次发病的常见儿科疾病,低年龄组多发,影响儿童身心健康,并易导致并发症,如自身免疫性疾病和败血症等^[68]。已有研究结果提示,儿童维生素 A 和维生素 D 的营养状况与 RRTIs 的发生率密切相关^[67,69-72]。例如有调查结果显示,RRTIs 患儿的血清维生素 A 和维生素 D 含量显著低于同年龄健康对照组($P < 0.01$)^[72-73],提示对于 RRTIs 患儿,及时进行膳食调整且维生素 A 和维生素 D 同补对于疾病的恢复是必要的。

3 孤独症谱系障碍 ASD 是一种复杂的神经发育障碍性疾病^[74],遗传和环境因素与该疾病发生发展有关^[75],其中环境因素中可能与某些微量营养素缺乏有关,如维生素 A 和维生素 D 缺乏^[76-77]或很多情况下两者同时缺乏^[3-4,78-79],而且 ASD 患儿的维生素 A 和维生素 D 缺乏率高于对照组,表现为膳食摄入量和血清含量低于对照组,两者同时缺乏将会加重 ASD 患儿的病情^[78]。

4 其他疾病 在疾病状态下,如生长发育障碍、感染性疾病、过敏性疾病、神经发育障碍等疾病中,维生素 A、维生素 D 缺乏的风险更高,这些患儿的维生

素 A 和维生素 D 水平显著低于健康儿童,而且这两种维生素同时缺乏可能会加重疾病病情^[78,80-87]。

四 维生素 A、维生素 D 缺乏的防治措施

(一) 维生素 A 缺乏的防治措施

1 维生素 A 缺乏的预防

1.1 母乳喂养 对孕哺期母亲进行健康教育,婴幼儿每日膳食中的维生素 A 摄入量应达到推荐摄入量(recommended nutrient intake, RNI)。提倡母乳喂养,从出生后及时添加维生素 A。

1.2 辅食添加 建议按照辅食添加原则尽早指导儿童多进食富含维生素 A 的食物。维生素 A 在动物性食物(如乳类、蛋类、动物内脏)、深色蔬菜和水果(南瓜、胡萝卜、西蓝花、菠菜、芒果和橘子等)中含量丰富,注意调整膳食结构,适当增加这些食物的数量是预防维生素 A 缺乏的有效措施。

1.3 维生素 A 补充剂^[88-90] 1)为预防维生素 A 缺乏,婴儿出生后 1 周内应开始补充维生素 A 1 500U/d (450μg/d),0~1 岁 1 500U/d(450μg/d),1~18 岁 1 500~2 000U/d(450~600μg/d);针对高危因素可采取维生素 A 补充、食物强化等策略提高维生素 A 摄入量。2)早产儿、低出生体重儿、多胞胎应在出生后 1 周内补充口服维生素 A 制剂 1 500~2 000U/d (450~600μg/d),前 3 个月按照上限补充,3 个月后可调整为下限。3)RRTIs 患儿应补充维生素 A 2 000U/d(600μg/d),以促进儿童感染性疾病的恢复,同时提高免疫力,降低 RRTIs 发生风险。4)慢性腹泻患儿应补充维生素 A 2 000U/d(600μg/d),以补充腹泻期间消耗的维生素 A,有利于腹泻症状的恢复,降低腹泻的发生风险。5)缺铁性贫血及铁缺乏高危风险的儿童,应补充维生素 A 1 500~2 000U/d(450~600μg/d),降低铁缺乏的发生风险,提高缺铁性贫血的治疗效果。6)其他罹患营养不良的慢性患儿往往同时存在维生素 A 缺乏,建议补充维生素 A 1 500~2 000U/d(450~600μg/d),将有助于改善患病儿童的营养状况、减少维生素 A 缺乏风险,改善慢性病的预后。

2 维生素 A 缺乏的治疗

2.1 维生素 A 缺乏症 有临床维生素 A 缺乏的症状时,应尽早补充维生素 A 进行治疗,可使大多数病理改变逆转或恢复。见表 1。

2.2 边缘型和亚临床型维生素 A 缺乏 对于边缘型和亚临床维生素 A 缺乏儿童,可采取以下两种方法中的任何一种^[88]:1)普通口服法:口服维生素 A

表 1 维生素 A 缺乏的治疗与预防补充建议

Tab. 1 Recommendations for the treatment and prevention of vitamin A deficiency

人群	治疗性补充	预防性补充
出生后 6~60 个月		每 6 个月补充 1 次
<6 个月		5 万 U(15mg)
6~12 个月		10 万 U(30mg)
>12 月~成人		20 万 U(60mg)
干眼症	确诊后单剂量, 24h/2 周各 1 次	
麻疹	确诊后单剂量, 24h1 次	
蛋白质能量营养不良	确诊后单剂量, 此后每日需要量	
HIV 母亲所生新生儿		48h 内单剂量,年龄 段适宜的补充量

1 500~2 000U/d(450~600μg/d)至血清维生素 A 水平达正常;2)大剂量突击法:1 年内口服维生素 A 2 次,每次 10~20 万 U(30~60mg),间隔 6 个月,在此期间不应再摄入其他维生素 A 制剂。

(二) 维生素 D 缺乏的防治措施

1 维生素 D 缺乏的预防^[14,91]

1.1 户外活动 建议尽早带婴儿到户外活动,逐步达到每天 1~2h,以散射光为好,裸露皮肤,无玻璃阻挡;6 个月以下的婴儿应避免在阳光下直晒;儿童户外活动时要注意防晒,以防皮肤灼伤。

1.2 膳食摄入 指导儿童多进食含钙丰富的食品,如乳类、奶制品、豆制品、海产品等。

1.3 维生素 D 制剂 1)为预防佝偻病,建议新生儿出生后 1 周内开始补充维生素 D,400~800U/d (10~20μg/d),0~1 岁 400U/d,1~18 岁 400~800U/d(10~20μg/d),以预防维生素 D 缺乏及不足,保证婴幼儿及儿童青少年生长发育所需。针对高危因素可采取主动阳光照射、维生素 D 补充、食物强化等策略提高维生素 D 摄入量。2)自出生 1 周开始,早产儿、低出生体重儿、多胎儿口服维生素 D 制剂 800U/d(20μg/d),3 个月后改用口服维生素 D 制剂 400U/d(10μg/d);如果用早产儿配方奶粉者可口服维生素 D 制剂 400U/d。3)RRTIs 的患儿,维生素 D 能够有效促进患儿免疫功能的提高,减少 RTIs 的发生次数,促进 RTIs 症状的恢复。建议 RRTIs 患儿应补充维生素 D 400~800U/d,以促进疾病恢复,免疫力提高,降低 RRTIs 发生风险。4)建议腹泻病程期间,儿童应补充维生素 D 400~800U/d,以补充腹泻期间消耗掉的维生素 D,有利于腹泻症状的恢复,降低腹泻的发生风险。5)建议存在缺铁性贫血及铁缺乏高危风险的儿童,应补充维生素 D

400~800U/d,降低铁缺乏的发生风险,提高缺铁性贫血的治疗效果。6)营养不良等慢性疾病的儿童易罹患维生素 D 缺乏的风险且病情严重程度与维生素 D 缺乏程度呈正相关。建议补充维生素 D 400~800U/d,将有助于改善患病儿童的营养状况、减少维生素 D 缺乏风险,改善慢性病的预后。

1.4 其他情况 早产儿、低出生体重儿、巨大儿、户外活动少以及生长过快的儿童在使用维生素 D 制剂的同时,根据膳食钙摄入情况酌情补充钙剂,达到营养素推荐量要求。

2 维生素 D 缺乏的治疗 符合维生素 D 缺乏性佝偻病诊断标准的可采用维生素 D₃补充治疗:

2.1 维生素 D 制剂的补充 在剂量上,可予每日疗法或大剂量冲击疗法;在剂型上,可选用口服法或肌肉注射法;治疗原则以口服为主,口服法比肌肉注射法可更快提高 25-(OH)D 水平。维生素 D 2 000U/d 为最小治疗剂量,强调同时补钙,疗程至少 3 个月。见表 2。

表 2 维生素 D 缺乏性佝偻病的维生素 D 治疗量(U)^[14,91]

Tab. 2 Therapeutic dose of vitamin D deficiency rickets (U)

年龄	每日剂量	单次剂量	每日维持剂量
<3 月龄	2 000	不宜采用	400
3 月龄~	2 000	5 万	400
12 月龄~	3 000~6 000	15 万	600
12 岁~	6 000	30 万	600

注:治疗 3 个月后,评估治疗反应,确定是否需要进一步治疗;确保钙最低摄入量为 500mg/d。

口服困难或腹泻等影响吸收时,可肌肉注射维生素 D 制剂 15~30 万 U / 次,并停用其它维生素 D 制剂 1 个月,用药 1 个月后应随访。肌肉干预用药一般只使用 1 次,如症状、体征均无改善时应考虑其他疾病引起的佝偻病,需做进一步检查或转诊。肌肉注射给药方法不宜应用于新生儿。任何一种疗法之后都需要持续补充预防剂量的维生素 D。

2.2 钙剂的补充 早产儿、低出生体重儿、巨大儿、户外活动少以及生长过快的儿童在使用维生素 D 制剂治疗的同时,联合补充钙剂更为合理。

2.3 增加户外活动与阳光照射 户外活动和阳光照射可以增加皮肤维生素 D 的合成。夏秋季节多晒太阳,主动接受阳光照射,这是防治佝偻病的简便有效措施。强调平均户外活动时间应在 1~2h/d。

2.4 膳食的调整 注意膳食结构的平衡,适当添加和补充含钙丰富的食物,例如牛奶及奶制品、豆制品、虾皮、紫菜、海带、海产品和蔬菜等,或加钙饼干等钙强化食品。

五 维生素 A、维生素 D 临床应用的安全性

预防性补充干预是以预防营养素缺乏、降低疾病发生率、促进儿童早期发展为目的,其重点在预防,而不仅局限于对已发生营养素缺乏人群的矫正。我国采取的维生素 A、D 每日补充的方式更适合我国以维生素 A 边缘缺乏、维生素 D 不足为主要流行病学特征的现况。每日补充的剂量基于中国营养学会推荐的每日生理需要量,采取预防性补充措施不会引起维生素 A、D 中毒的发生,文献中无因每日服用小剂量维生素 A、D 补充剂而出现过量 and 中毒的报道。

如需使用大剂量维生素 A、维生素 D 用于治疗时,应充分考虑安全性,并在医生指导、监测下使用。

(一) 维生素 A 中毒^[92-95]

人体摄入过量的维生素 A 可引起中毒综合征,称维生素 A 中毒症(vitamin A toxicity)。中毒的原因主要为一次性进食大量动物肝脏(如鳕鱼肝、狗肝、鸡肝等)或一次性服用大剂量维生素 A 制剂(超过 30 万 U)引起,临床中也出现过因不遵医嘱意外服用大剂量维生素 A 制剂而导致过量及中毒的情况。

维生素 A 急性中毒的常见症状为颅内压增高,多表现为头痛、呕吐、烦躁、囟门饱满或闭合时间延迟等症状和体征。慢性中毒症状的严重程度与摄入量及个体差异有关。临床表现为食欲下降、体重不增或反降、可伴低热、多汗、烦躁等,皮肤干燥、鳞片样脱屑、瘙痒、皮疹、口唇皲裂,毛发干枯、脱发等,骨骼肌肉系统多表现为骨骼、肌肉疼痛,幼儿骨骼生长过快、变脆、易折。神经系统有出现头疼、呕吐、眩晕、视觉模糊等脑神经受压的症状,也有肝脾增大、肝纤维化、肝硬化、门静脉高压等。除上述病史、症状及体征外,X 线检查对本病确诊有特殊价值,表现为管状骨造型失常,骨质吸收,骨折;骺板改变及软组织肿胀;骨干处骨膜下新骨形成;颅缝增宽,前囟饱满扩大。脑脊液压力增高,可达 2.55kPa (260mmH₂O),细胞和糖在正常范围,蛋白降低或正常偏低值。血清维生素 A 水平显著增高,可达 1 000~6 000μg/L 以上(婴幼儿正常水平为 300~500μg/L)。维生素 A 中毒的剂量参见表 3。

一旦确诊维生素 A 中毒症,应立即停服维生素 A,自觉症状常在 1~2 周内迅速消失;头颅 X 线征象可在 6 周~2 个月内恢复正常,血清维生素 A 可于数月内维持较高水平,长骨 X 线征象恢复较慢,常需半年左右,故应在数月内不再服维生素 A,以免

症状复发。及时治疗,一般预后良好。

(二) 维生素 D 中毒^[93,95-97]

人体摄入过量的维生素 D,出现高钙血症、血清 25-(OH)D >250nmol/L,伴有高钙尿和低甲状旁腺素血症,称维生素 D 中毒症(vitamin D toxicity)。婴幼儿每天摄入 2~5 万 U,连续数周或数月,可引起中毒。部分患儿对维生素 D 敏感,每天服用 4 000U,经 1~3 月后也可能出现中毒症状。常见于未经诊断就给予大剂量突击治疗,滥用维生素 D,误服或误用。

维生素 D 中毒的主要症状为恶心、呕吐、厌食、腹痛、肠蠕动减少、便秘等胃肠道症状,烦渴、多尿、脱水、血尿、高血钠、低血镁等肾脏代谢失衡的症状,注意力不集中、头痛、嗜睡等中枢神经系统症状,有的还表现为血压升高、心动过缓、心电图有 ST 段抬高、房室传导阻滞等,肌肉骨骼出现肌肉无力、骨痛、骨量减少等骨质疏松症。维生素 D 中毒的剂量参见表 3。

表 3 维生素 A、维生素 D 的中毒剂量^[92-93]

Tab. 3 Toxic dose of vitamin A and vitamin D

维生素	急性中毒	慢性中毒
维生素 A	一次或短时间内连续数次摄入超大剂量的维生素 A,如婴幼儿一次食入或注射维生素 A 30 万U 以上。	多因不遵医嘱长期摄入过量维生素 A 引起,如婴幼儿每天摄入 5~10 万 U,超过 6 个月。
维生素 D	婴幼儿每天摄入 2~5 万U,连续数周或数月;或每日 2 000U/kg,连续 1~3 个月。	

临床发现维生素 D 过量中毒时,应立即停用维生素 D,如血钙过高应限制钙的摄入,加速钙的排泄,可口服氢氧化铝、依地酸二钠、泼尼松降低肠钙的吸收,增加钙的排泄;亦可试用降钙素,同时注意保持水、电解质的平衡。应避免长期、大剂量服用维生素 D,如需采取大剂量突击治疗,需监测血清 25-(OH)D 水平。

六 维生素 A、维生素 D 补充临床应用常见问题

(一) 维生素 A 的补充方式

世界卫生组织建议在维生素 A 缺乏构成公共卫生问题地区采取每半年一次的大剂量补充方式(20 万 U 的维生素 A),并建议与多种维生素补充策略一起施用。

理想的维生素 A 补充方式采用每日生理剂量的补充,可以通过:1)提高饮食多样化来增加维生素 A 的获取途径;2)食用维生素 A 强化食物或调味品;3)辅助营养补充剂;4)每日/每周服用维生素 A

补充剂等方式。

婴幼儿是预防维生素 A 缺乏的主要人群,即使无临床症状的维生素 A 缺乏或边缘型维生素 A 缺乏,也应尽早进行维生素 A 的补充,建议每日服用维生素 A 1 500~2 000U。

(二) 阳光照射可以补充维生素 D

人类皮肤中的 7-脱氢胆固醇,经日光中紫外线照射形成内源性维生素 D,是人类维生素 D 的主要来源。阳光照射是维生素 D 水平的重要决定因素,皮肤合成的维生素 D 随着皮肤颜色、紫外线辐射防护(如衣服、遮荫处、防晒霜)、户外时间、纬度、季节、日照时间、云量、空气污染程度等的不同而变化。户外活动应考虑到不同季节、不同气候、不同地区特点进行,接受阳光的皮肤面积逐渐增加。提倡阳光照射是防治维生素 D 缺乏的简便有效措施。平均户外活动时间可在 1~2h/d,6 个月以下的婴儿应避免阳光直射。但即使充分暴露在阳光下,儿童也无法在深秋、冬季和早春期间在皮肤中合成足够的维生素 D。因此,补充安全剂量的维生素 D 仍是有效预防儿童维生素 D 缺乏的主要方式。

(三) 我国儿童采取维生素 A、D 同补方式的原因

随着维生素 A 干预策略的开展,典型的维生素 A 缺乏已经有了明显改善,但边缘型维生素 A 缺乏的问题在我国儿童中依然严峻,对儿童生长发育和健康造成影响。维生素 A 补充计划仍然是具有显著成本效益的合适干预方法。维生素 D 缺乏的防治依然是我国不容忽视的公共卫生问题,也是儿科医疗保健工作者的重要任务。

维生素 A 和维生素 D 同为脂溶性维生素,在受体层面也存在着密切的联系,9-顺式-视黄酸可以促进维生素 D 受体(VDR)-类视黄醇 X 受体(RXR)的异二聚体与维生素 D 反应元件的结合,使维生素 D 更好地发挥生物学活性,在免疫功能、骨骼发育、预防贫血等诸多方面具有协同作用。RXR 占维生素 D₃依赖性基因表达的 70%~80%,VDR 与维生素 D₃结合要发挥转录的作用,RXR 是主要的贡献者。视黄酸与 RXR 结合后,更利于 VDR-RXR 二聚体的形成,促进维生素 D 更好地发挥生物学活性。维生素 A 的存在可以使维生素 D 在细胞核内过氧化氢酶(catalase,CAT)蛋白的抗炎作用提高 130%。维生素 A 的存在可以使维生素 D 的生物活性提高 130%,有研究显示维生素 A 水平增加 1μmol/L,维生素 D 充足率提高至 1.38 倍。

在我国,选择维生素 A、D 同补的方式可以取得事半功倍的效果,是方便、经济、可及的预防干预

措施。

(四) 维生素 A、D 如何补充

一项针对 6 月龄婴儿的调查显示,与每日持续补充维生素 A、D 相比,无论是维生素 A、D 与维生素 D 交替补充,还是只补充维生素 D,均不能改善血清视黄醇水平。交替或间隔服用维生素 A、D 补充剂会导致服药依从性降低,增加服药难度,容易出现漏服和错服的情况。每日持续补充维生素 A、D 才能预防维生素 A 缺乏,每日需补充维生素 A 1 500~2 000U,维生素 D 400~800U。

(五) 维生素 A 可以防治感染性疾病

维生素 A 被称为“抗感染维生素”,维生素 A 缺乏会显著损害眼结膜以及呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道中的粘膜上皮屏障,削弱杯状细胞分泌粘液。维生素 A 在非特异性免疫和特异性免疫中都发挥积极的作用。如促进中性粒细胞的生长发育,维持其杀菌作用;有助于巨噬细胞的吞噬和氧化活性;调节白介素-12(IL-12)和降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的产生;参与辅助性 T 细胞 1(Th1)和辅助性 T 细胞 2(Th2)的发育和分化等。众多研究发现,在肺炎、RRTIs、腹泻、麻疹等感染性疾病患儿体内维生素 A 水平低于健康儿童。感染性疾病会导致维生素 A 被过度消耗,随尿液排出的维生素 A 的量远远大于正常儿童,合并发热的患儿维生素 A 消耗更多。补充维生素 A 可分别降低腹泻、麻疹、下呼吸道感染的死亡率为 28%、20%、22%,降低 5 岁以下儿童腹泻发生率 15%。在儿童肺炎期间服用维生素 A 可明显缩短患儿发热、咳嗽、肺部罗音和异常胸片持续时间,同时缩短住院时间。合理补充维生素 A 可以降低儿童感染性疾病的发生和发展。

(六) 维生素 D 补充剂优选维生素 D₃制剂

维生素 D₂是植物来源的维生素 D,维生素 D₃是皮肤接受阳光照射合成的维生素 D。维生素 D₃提高血清 25-(OH)D 的效果明显优于维生素 D₂。每天补充 100U 维生素 D,提升的血清 25-(OH)D 水平的效果,维生素 D₂与维生素 D₃相差 16.4nmol/L。另维生素 D₂的半衰期比维生素 D₃短,与维生素 D 结合蛋白的结合力弱。因此,推荐优选维生素 D₃。

(七) 维生素 AD 补充到什么年龄

调查显示围生期维生素 AD 储存不足,导致婴幼儿期维生素 A 缺乏,学龄前儿童维生素 A 缺乏/边缘缺乏率高,且随年龄的增长而增加。0~18 岁儿童维生素 D 缺乏率同样随着年龄增加逐渐增高,无论维生素 A 还是维生素 D,在我国儿童中的缺乏现状均以不足(边缘缺乏)为主要形式。维生素 A

和维生素 D 在 0~3 岁婴幼儿中补充率较高,尤其是维生素 D;3 岁以上儿童补充率不足,应重视 3 岁以上儿童维生素 A、维生素 D 营养水平,加强补充意识。因此,建议补充至青春期。

专家组成员:首都儿科研究所(戴耀华、王琳、李涛),中国疾病预防控制中心营养与健康所(荫士安),苏州大学儿科研究所(古桂雄),上海市妇幼保健中心(彭咏梅),四川大学华西第二医院(吴康敏),湖南省儿童医院(钟燕),山东省妇幼保健院(李燕)。

参考文献

- [1] 赵丽云,丁钢强,赵文华. 2015—2017 年中国居民营养与健康状况监测报告[M]. 北京:人民卫生出版社,2022.
- [2] 田亭,张静娴,谢玮,等. 2016-2017 年江苏省 6-17 岁儿童青少年维生素 A 和维生素 D 营养状况[J]. 卫生研究,2023,52(6):930-935.
- [3] Chaudhry A, Hajat S, Rizkallah N, et al. Risk factors for vitamin A and vitamin D deficiencies in children younger than 5 years in the occupied Palestinian territory: A cross-sectional study[J]. Lancet, 2018, 391(Suppl 2):3.
- [4] Chaudhry AB, Hajat S, Rizkallah N, et al. Risk factors for vitamin A and D deficiencies among children under-five in the state of Palestine[J]. Confl Health, 2018, 12:13.
- [5] 中华预防医学会儿童保健分会. 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.
- [6] 安娜,赵宜乐,张古英,等. 2010—2020 年中国健康儿童维生素 D 水平的 Meta 分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(10):1109-1114.
- [7] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量(2023 版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2023.
- [8] Tanumihardjo SA. Vitamin A: Biomarkers of nutrition for development[J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94(Suppl 2): 658-665.
- [9] 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.
- [10] 杨振宇. 中国居民营养与健康状况监测报告(2010—2013)之九-中国 0~5 岁儿童营养与健康状况[M]. 北京:人民卫生出版社,2020.
- [11] Chen Q, Liu Y, Chen L, et al. Vitamin A levels among pre-school children of Central and Western China[J]. Front Public Health, 2021, 9:694106.
- [12] Wu J, Wang HJ, Zhang X, et al. Vitamin A status and its hematological correlates among preschool children in Beijing, China[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2022, 31(4):748-752.
- [13] 杨春,陈竞,云春风,等. 中国中小城市小学生维生素 A 缺乏和贫血现状调查[J]. 卫生研究, 2016, 45(3):489-491.
- [14] Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(2): 394-415.
- [15] 李雯雯,李晓南,贾飞勇,等. 中国部分地区 7 岁以下儿童维

- 生素 D 营养状况分析[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(5): 413-420.
- [16] Pleiner J, Schaller G, Mittermayer F, et al. Intra-arterial vitamin C prevents endothelial dysfunction caused by ischemia-reperfusion [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197(1): 383-391.
- [17] Llesuy S, Milei J, Picone V, et al. Effect of vitamins A and E on ischemia-reperfusion damage in rabbit heart[J]. *Mol Cell Biochem*, 1995, 145(1): 45-51.
- [18] Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(9): 685-698.
- [19] Biesalski HK. Vitamin D recommendations: Beyond deficiency[J]. *Ann Nutr Metab*, 2011, 59(1): 10-16.
- [20] Linday LA, Umhau JC, Shindledecker RD, et al. Cod liver oil, the ratio of vitamins A and D, frequent respiratory tract infections, and vitamin D deficiency in young children in the United States[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2010, 119(1): 64-70.
- [21] Lourenco BH, Silva LL, Fawzi WW, et al. Vitamin D sufficiency in young Brazilian children: Associated factors and relationship with vitamin A corrected for inflammatory status[J]. *Public Health Nutrition*, 2020, 23(7): 1226-1235.
- [22] Li XY, Xiao JH, Feng X, et al. Retinoid X receptor-specific ligands synergistically upregulate 1, 25-dihydroxyvitamin D₃-dependent transcription in epidermal keratinocytes in vitro and in vivo[J]. *J Invest Dermatol*, 1997, 108(4): 506-512.
- [23] Cantorna MT, Snyder L, Arora J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2019, 54(2): 184-192.
- [24] Geral DF, Combs JR, McClung JP. The vitamins: Fundamental aspects in nutrition and health[M]. Sixth Edition, Academic, 2022.
- [25] 古桂雄, 戴耀华. 普通高等教育“十二五”规划教材: 儿童保健学[M]. 北京: 清华大学出版社, 2011.
- [26] Nguyen MTT, Kim J, Lee H, et al. A comparison of vitamin and lutein concentrations in breast milk from four Asian countries[J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1794.
- [27] Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 144: 138-145.
- [28] Schoor N, Lips P. Global overview of vitamin D status[J]. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2017, 46: 845-870.
- [29] 李廷玉, 谭梅. 孤独症谱系障碍儿童微营养素缺乏的监测和干预原则[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(1): 1-4.
- [30] 汪笛, 徐芳. 儿童青少年维生素 D 受体基因多态性与代谢综合征组分的关系[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(12): 954-957.
- [31] Karlsson O, Kim R, Hasman A, et al. Consumption of vitamin-A-rich foods and vitamin A supplementation for children under two years old in 51 low-and middle-income countries[J]. *Nutrients*, 2021, 14(1): 188.
- [32] Carazo A, Macakova K, Matousova K, et al. Vitamin A up-date: Forms, sources, kinetics, detection, function, deficiency, therapeutic use and toxicity [J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1703.
- [33] DiKun KM, Gudas LJ. Vitamin A and retinoid signaling in the kidneys[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 248: 108481.
- [34] Rojo-Trejo MH, Robles-Osorio ML, Sabath E. Liposoluble vitamins A and E in kidney disease[J]. *World J Nephrol*, 2022, 11(3): 96-104.
- [35] Lokman NA, Ho R, Gunasegaran K, et al. Anti-tumour effects of all-trans retinoid acid on serous ovarian cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 10.
- [36] Takahashi N, Saito D, Hasegawa S, et al. Vitamin A in health care: Suppression of growth and induction of differentiation in cancer cells by vitamin A and its derivatives and their mechanisms of action [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 230: 107942.
- [37] Dewett D, Lam-Kamath K, Poupault C, et al. Mechanisms of vitamin A metabolism and deficiency in the mammalian and fly visual system[J]. *Dev Biol*, 2021, 476: 68-78.
- [38] Thirunavukarasu AJ, Ross AC, Gilbert RM. Vitamin A, systemic T-cells, and the eye: Focus on degenerative retinal disease[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2022, 9: 914457.
- [39] 张尚武. 学龄前视力发育异常患儿血清 VitA 水平及危险因素分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(21): 3182-3184.
- [40] Stephensen CB. Vitamin A, infection, and immune function [J]. *Annu Rev Nutr*, 2001, 21: 167-192.
- [41] Brown CC, Noelle RJ. Seeing through the dark: New insights into the immune regulatory functions of vitamin A[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(5): 1287-1295.
- [42] Stephensen CB, Lietz G. Vitamin A in resistance to and recovery from infection: Relevance to SARS-CoV2 [J]. *Br J Nutr*, 2021, 126(11): 1663-1672.
- [43] Yee MMF, Chin KY, Ima-Nirwana S, et al. Vitamin A and bone health: A review on current evidence[J]. *Molecules*, 2021, 26(6): 1757.
- [44] Ma G, Chen Y, Liu X, et al. Vitamin A supplementation during pregnancy in shaping child growth outcomes: A meta-analysis[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(33): 12240-12255.
- [45] Roche FC, Harris-Tryon TA. Illuminating the role of vitamin A in skin innate immunity and the skin microbiome: A narrative review[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 302.
- [46] Szymanski L, Skopek R, Palusinska M, et al. Retinoic acid and its derivatives in skin[J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2660.
- [47] Canete A, Cano E, Munoz-Chapuli R, et al. Role of vitamin A/retinoic acid in regulation of embryonic and adult hematopoiesis[J]. *Nutrients*, 2017, 9(2): 159.
- [48] da Cunha MSB, Campos Hankins NA, Arruda SF. Effect of vitamin A supplementation on iron status in humans: A systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(11): 1767-1781.
- [49] Cheng B, Zhu J, Yang T, et al. Vitamin A deficiency increases the risk of gastrointestinal comorbidity and exacerbates core symptoms in children with autism spectrum disorder [J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(1): 211-216.

- [50] 黎海芪. 实用儿童保健学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [51] Uday S, Fratzl-Zelman N, Roschger P, et al. Cardiac, bone and growth plate manifestations in hypocalcemic infants: Revealing the hidden body of the vitamin D deficiency iceberg[J]. BMC pediatrics, 2018, 18(1): 183.
- [52] Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions [J]. Endocr Rev, 2019, 40 (4): 1109-1151.
- [53] Pilz S, Zittermann A, Trummer C, et al. Vitamin D testing and treatment: A narrative review of current evidence[J]. Endocr Connect, 2019, 8(2): R27-R43.
- [54] Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2022, 23(2): 265-277.
- [55] Stoica AB, Marginean C. The impact of vitamin D deficiency on infants' health[J]. Nutrients, 2023, 15(20): 4379.
- [56] Albinana C, Boelt SG, Cohen AS, et al. Developmental exposure to vitamin D deficiency and subsequent risk of schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2022, 247: 26-32.
- [57] Yasumitsu-Lovell K, Thompson L, Fernell E, et al. Vitamin D deficiency associated with neurodevelopmental problems in 2-year-old Japanese boys[J]. Acta Paediatr, 2024, 113 (1): 119-126.
- [58] Bener A, Ehlayel MS, Bener HZ, et al. The impact of vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem[J]. J Family Community Med, 2014, 21(3): 154-161.
- [59] Bae KN, Nam HK, Rhie YJ, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A single center experience[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2018, 23(1): 21-27.
- [60] Zhou A, Selvanayagam JB, Hypponen E. Non-linear mendelian randomization analyses support a role for vitamin D deficiency in cardiovascular disease risk [J]. Eur Heart J, 2022, 43(18): 1731-1739.
- [61] Boskabadi H, Mamoori G, Khatami SF, et al. Serum level of vitamin D in preterm infants and its association with premature-related respiratory complications: A case-control study [J]. Electron Physician, 2018, 10(1): 6208-6214.
- [62] Nichols EK, Khatib IM, Aburto NJ, et al. Vitamin D status and associated factors of deficiency among Jordanian children of preschool age[J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2015, 69(1): 90-95.
- [63] Stevens GA, Bennett JE, Hennocq Q, et al. Trends and mortality effects of vitamin A deficiency in children in 138 low-income and middle-income countries between 1991 and 2013: A pooled analysis of population-based surveys[J]. The Lancet Global Health, 2015, 3(9): e528-e536.
- [64] Murguia-Peniche T. Vitamin D, vitamin A, maternal-perinatal considerations: Old concepts, new insights, new questions[J]. J Pediatr, 2013, 162(Suppl 3): 26-30.
- [65] Yakoob MY, Lo CW. Nutrition (Micronutrients) in child growth and development: A systematic review on current evidence, recommendations and opportunities for further research[J]. J Dev Behav Pediatr, 2017, 38(8): 665-679.
- [66] Hardelid P, Dattani N, Cortina-Borja M, et al. Contribution of respiratory tract infections to child deaths: A data linkage study[J]. BMC Public Health, 2014, 14: 1191.
- [67] Zhang X, Ding F, Li H, 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): e0167689.
- [68] Raniszewska A, Gorska E, Kotula I, et al. Recurrent respiratory tract infections in children-analysis of immunological examinations [J]. Cent Eur J Immunol, 2015, 40 (2): 167-173.
- [69] Hall JA, Grainger JR, Spencer SP, et al. The role of retinoic acid in tolerance and immunity[J]. Immunity, 2011, 35(1): 13-22.
- [70] Kim KC, McCracken K, Lee BC, et al. Airway goblet cell mucin: Its structure and regulation of secretion[J]. Eur Respir J, 1997, 10(11): 2644-2649.
- [71] Underwood MA, Bevins CL. Defensin-barbed innate immunity: Clinical associations in the pediatric population[J]. Pediatrics, 2010, 125(6): 1237-1247.
- [72] 刘文梅, 陈沛. 不同年龄反复呼吸道感染患儿血清维生素 A、D、E 水平变化及其发生预测模型构建[J]. 中国优生与遗传杂志, 2023, 31(6): 1202-1207.
- [73] 杨茜岚, 相东晓, 谢丹, 等. 维生素 A、D、E 与儿童反复呼吸道感染关系的研究[J]. 医学信息, 2023, 36(21): 66-69.
- [74] Maenner MJ, Rice CE, Arneson CL, et al. Potential impact of DSM-5 criteria on autism spectrum disorder prevalence estimates[J]. JAMA Psychiatry, 2014, 71(3): 292-300.
- [75] Liu L, Zhang D, Rodzinka-Pasko JK, et al. Environmental risk factors for autism spectrum disorders[J]. Nervenarzt, 2016, 87(Suppl 2): 55-61.
- [76] Liu X, Liu J, Xiong X, et al. Correlation between nutrition and symptoms: Nutritional survey of children with autism spectrum disorder in Chongqing, China [J]. Nutrients, 2016, 8(5): 294.
- [77] Feng J, Shan L, Du L, et al. Clinical improvement following vitamin D₃ supplementation in autism spectrum disorder [J]. Nutr Neurosci, 2017, 20(5): 284-290.
- [78] Guo M, Zhu J, Yang T, et al. Vitamin A and vitamin D deficiencies exacerbate symptoms in children with autism spectrum disorders[J]. Nutr Neurosci, 2019, 22(9): 637-647.
- [79] Guo M, Li L, Zhang Q, et al. Vitamin and mineral status of children with autism spectrum disorder in Hainan Province of China: Associations with symptoms[J]. Nutr Neurosci, 2020, 23(10): 803-810.
- [80] 侯成, 杨召川, 刘秀梅, 等. 血清维生素 A、维生素 D 与抽动障碍症状严重程度、临床类型的相关性研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2020, 29(4): 308-314.
- [81] 邓慧玲, 张玉凤, 宋鹤, 等. 维生素 A、维生素 D 水平与柯萨奇病毒 A6 型手足口病重症化的关联性研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(18): 1394-1397.
- [82] 李楠, 荆科. 肺炎婴幼儿维生素 A、维生素 D 水平及与肺炎后反复呼吸道感染关系的研究[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(6): 441-444.

- 京:中国协和医科大学出版社,2022.
- [2] 郑岗. 新中国预防医学历史经验:第三卷疾病防治[M]. 北京:人民卫生出版社,1988:104-111.
- [3] 黄树则,林士笑. 当代中国卫生事业(上)[M]. 北京:当代中国出版社,1984:278-282.
- [4] 张括生,尚莉丽. 建国 60 年来麻疹流行病学特点及其防治措施[J]. 中医药临床杂志,2011,23(9):759-762.
- [5] 杨志伟,张兴录,张建,等. 我国麻疹流行现状分析[J]. 中国计划免疫,1998,4(1):14-18.
- [6] 朱既明,肖俊,张守德,等. 进一步减毒的麻疹活疫苗的研究(一、在人羊膜细胞、鸡胚与鸡胚细胞中传代的麻疹病毒的某些性状和减毒过程的观察)[J]. 中华医学杂志,1964,50(1):7-14.
- [7] 顾又芬,王维俊,刘禹仁,等. 进一步减毒的麻疹活疫苗的研究(二、各系毒种的临床和免疫学评价以及影响临床反应和免疫性的某些因素的探讨)[J]. 中华医学杂志,1964,50(2):69-77.
- [8] 沈静雯,潘金花. 中国 2001—2016 年麻疹发病率时空分布特征[J]. 中华流行病学杂志,2021,42(4):608-612.
- [9] 卫生部. 2004 年全国计划免疫审评报告[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:59.
- [10] 余文周,税铁军,李黎,等. 全国 2004—2006 年麻疹流行病学特征和预防控制措施分析[J]. 中国计划免疫,2006,12(5):337-341.
- [11] 徐京杭,于岩岩. 我国近年来麻疹病毒及麻疹的流行特点和临床特征改变[J]. 中国医刊,2007,42(10):26-30.
- [12] 谭秋,吴承刚,彭志强,等. 广东省 2004—2008 年麻疹流行病学特征分析[J]. 华南预防医学,2010,36(2):42-44.
- [13] 马超,罗会明,安志杰,等. 中国 2006—2007 年麻疹流行病学特征及消除麻疹措施分析[J]. 中国疫苗和免疫,2014(3):208-213.
- [14] 马超,郝利新,马静,等. 中国 2010 年麻疹流行病学特征与消除麻疹进展[J]. 中国疫苗和免疫,2011,17(3):242-248.
- [15] 马超,贾海梅,苏琪茹,等. 中国 2009—2015 年麻疹暴发疫情报告与调查处置情况分析[J]. 中国疫苗和免疫,2016,22(5):481-486.
- [16] 马超,苏琪茹,郝利新,等. 中国 2012—2013 年麻疹流行病学特征与消除麻疹进展[J]. 中国疫苗和免疫,2014,20(3):193-199.
- [17] 黎祺,李媛秋,马超,等. 2016—2020 年中国麻疹暴发疫情流行特征与处置情况分析[J]. 中华流行病学杂志,2021,42(10):1817-1822.
- [18] 孙丙虎,王晓康,胡志亮,等. 3431 例麻疹患儿流行病学和临床特征分析[J]. 临床儿科杂志,2017,35(8):589-591.
- 收稿日期:2024-02-01 修回日期:2024-02-22 本文编辑:李少闻

(上接第 358 页)

- [83] 吕楠,马彩云,李靖婕,等. 维生素 AD 在运动发育迟缓患儿康复治疗中的作用[J]. 中国儿童保健杂志,2020,47(6):676-679.
- [84] 余玉盛,卞秋翔,徐勇,等. 生长迟缓儿童骨龄、维生素 A、维生素 D 及 IGF-1 检测分析[J]. 国际儿科学杂志,2020,47(4):283-287.
- [85] Zheng Y, Li XG, Wang QZ, et al. Enhancement of vitamin A combined vitamin D supplementation on immune response to Bacille Calmette-Guerin vaccine revaccinated in Chinese infants[J]. Asian Pac J Trop Med,2014,7(2):130-135.
- [86] Patel N, Penkert RR, Jones BG, et al. Baseline serum vitamin A and D levels determine benefit of oral vitamin A&D supplements to humoral immune responses following pediatric influenza vaccination[J]. Viruses,2019,11(10):907.
- [87] Xiang J, Wang H, Li T. Comorbidity of vitamin A and vitamin D deficiency exacerbates the severity of atopic dermatitis in children[J]. Dermatology,2019,235(3):196-204.
- [88] 全国提高儿童生命质量学术会议. 亚临床状态维生素 A 缺乏的防治方案[J]. 中华儿科杂志,1995,33(4):201.
- [89] 李廷玉. 维生素 A 缺乏的诊断、治疗及预防[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(19):1519-1520.
- [90] 中华儿科杂志编辑委员会. 早产、低出生体重儿出院后喂养建议[J]. 中华儿科杂志,2016,54(1):6-12.
- [91] 全国佝偻病防治科研协作组. 维生素 D 缺乏及维生素 D 缺乏性佝偻病防治建议[J]. 中国儿童保健杂志,2015,23(7):781-782.
- [92] 王卫平. 儿科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [93] 王天有,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2022.
- [94] 熊建平,毕延芹. 维生素 A 中毒 1 例[J]. 第三军医大学学报,2001,23(3):330.
- [95] 中华医学会儿科学分会儿童保健学组. 中国儿童维生素 D 营养相关临床问题实践指南[J]. 中华儿科杂志,2022,60(5):387-394.
- [96] Levita J, Wilar G, Wahyuni I, et al. Clinical toxicology of vitamin D in pediatrics: A review and case reports[J]. Toxics,2023,11(7):642.
- [97] Bereket A, Erdogan T. Oral bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant[J]. Pediatrics,2003,111(4 Pt 1):899-901.
- 收稿日期:2024-03-12 修回日期:2024-03-15 本文编辑:李少闻