

7.2.6 其他 下尿路(膀胱、尿道)结石的治疗主要依靠膀胱镜技术,部分患儿可在膀胱镜直视下直接取出结石,而部分特殊情况下需采取切开取石术。

8 总 结

目前结石形成机制尚未完全阐明,且在治疗方式的选择上仍存在争议,小儿作为一个特殊人群,其结石的预防、治疗对儿科医生来说仍是一个难题。国内冲击波碎石、腔内镜等技术在小儿虽早有开展,却仍缺乏大样本临床分析,但总体来说,小儿结石的治疗更偏向于综合治疗及微创治疗的发展。

参考文献

[1] Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. The first kidney stone[J]. Ann Intern Med, 1989, 111(12):1006-1009.

[2] Scales CD Jr, Curtis LH, Norris RD, et al. Changing gender prevalence of stone disease[J]. J Urol, 2007, 177(3):979-982.

[3] Schwarz RD, Dwyer NT. Pediatric kidney stones: long-term outcomes[J]. Urology, 2006, 67(4):812-816.

[4] Sarica K. Pediatric urolithiasis: etiology, specific pathogenesis and medical treatment[J]. Urol Res, 2006, 34(2):96-101.

[5] Acar B, Inci A, Arıkan F, Emekşiz S, et al. Risk factors for nephrolithiasis in children[J]. World J Urol, 2008, 26(6):627-630.

[6] 许颖翠, 许颖婷, 郭庆伟. 泌尿系结石超声检查[J]. 中国医药指南, 2010, 8(13):189-190.

[7] 李学勇. 中西医结合治疗泌尿系结石临床研究[J]. 中医学报, 2012, 27(11):1496-1497.

[8] 黄忠, 肖强. 咸宁市 200 例泌尿系结石成份分析及饮食防治[J]. 湖北科技学院学报:医学版, 2012, 26(5):419-420.

[9] 江传宁. 简述预防泌尿系结石的研究进展[J]. 求医问药:下半月刊, 2012, 10(9):434-435.

[10] 杨彬. 健康教育在泌尿系结石预防性治疗中的意义分析[J]. 当代医学, 2012, 18(31):158-159.

[11] Gao J, Shen Y, Sun N, et al. Therapeutic effects of potassium sodium hydrogen citrate on melamine-induced urinary calculi in China[J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(9):1112-1126.

[12] Jayanthi VR, Arnold PM, Koff SA. Strategies for managing upper tract calculi young children[J]. J Urol, 1999, 162(3 Pt 2):1234-1237.

[13] 叶章群. 泌尿系结石研究现况与展望[J]. 中华实验外科杂志, 2005, 22(3):261-262.

[14] Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients[J].

Mayo Clin Proc, 1993, 68(3):241-248.

[15] Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(3):403-413.

[16] 郭映芬. 超声诊断小儿泌尿系结石[J]. 中国超声医学杂志, 2001, 17(11):873.

[17] 杨长庆, 杨佐炎, 王兴武, 等. 小儿上尿路结石的诊断和治疗[J]. 中华小儿外科杂志, 2006, 27(5):279-280.

[18] 高金平. 超声检查在诊断输尿管结石中的临床分析(附 156 例报告)[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(11):1996.

[19] 苟险峰, 王剑松. 超声与 X 线检查对输尿管结石诊断评价[J]. 昆明医学院学报, 2008, 29(4):116-119.

[20] Karmazyn B, Frush DP, Applegate KE, et al. CT with a computer-simulated dose reduction technique for detection of pediatric nephroureterolithiasis: comparison of standard and reduced radiation doses [J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 192(1):143-149.

[21] 范路, 郭君武, 张慧. 双源双能 CT 在尿路结石成分分析中的应用[J]. 放射学实践, 2012, 27(4):429-431.

[22] 王仁顺, 谢衡生, 莫克俭, 等. 输尿管结石治疗进展与现状[J]. 中华泌尿外科杂志, 2001, 22(10):636-638.

[23] Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al. 2007 guideline for the management of ureteral calculi[J]. Eur Urol, 2007, 52(6):1610-1631.

[24] 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:175.

[25] Landau EH, Gofrit ON, Shapiro A, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy is highly effective for ureteral calculi in children [J]. J Urol, 2001, 165(6 Pt 2):2316-2319.

[26] Riley JM, Stearman L, Troxel S. Retrograde ureteroscopy for renal stones larger than 2.5 cm[J]. J Endourol, 2009, 23(9):1395-1398.

[27] Herndon CD, Viamonte L, Joseph DB. Ureteroscopy in children: is there a need for ureteral dilation and postoperative stenting[J]. J Pediatric Urol, 2008, 2(4):290-293.

[28] Straub M, Gschwend J, Zorn C. Pediatric urolithiasis: the current surgical management [J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(7):1239-1244.

(收稿日期:2012-12-30)

• 综 述 •

维生素 A 缺乏与儿童腹泻研究进展

李 杨 综述, 刘泉波[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院感染消化科, 重庆 400014)

关键词: 维生素 A 缺乏; 腹泻; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.08.041

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)08-1000-03

维生素 A(VA)又名视黄醇,是一种脂溶性维生素,为人体重要的微量营养素。视黄酸(RA)作为动物体内 VA 的中间代谢产物,在人体的许多生命活动中起着重要的生物效应作用。VA 可维持上皮细胞的完整和正常的视觉功能,参与糖蛋白、

黏蛋白合成,保持儿童正常的生长发育、铁代谢,进行免疫调节等。维生素 A 缺乏(VAD)被世界卫生组织(WHO)公认为世界四大营养素缺乏病之一,也是增加儿童严重感染性疾病发生率和死亡风险的主要原因之一。目前已有越来越多的专家学

者认识到微量营养素在维持人类正常生命活动、预防及治疗某些疾病中不可或缺。在腹泻期间补充元素锌(Zn)能缩短腹泻病程及降低腹泻再发生率已被世界公认,WHO 推荐儿童腹泻时常规补充 Zn。VA 作为维持肠道免疫的重要膳食维生素,具有免疫调节作用,尤其在肠道黏膜免疫中发挥重要作用。而 VAD 与儿童腹泻之间的关系目前国内外的报道较少,故对此作以下综述。

1 维生素 A 缺乏(VAD)分类与诊断^[1]

VAD 分为三类:临床型维生素 A 缺乏(CVAD)、亚临床型维生素 A 缺乏(SVAD)、可疑亚临床型维生素 A 缺乏(SSVAD)即边缘型维生素 A 缺乏。现多采用高效液相色谱法(HPLC)检测血清中维生素 A 的含量。血清维生素 A 的正常水平为 0.70~1.76 $\mu\text{mol/L}$ 。CVAD 是指已出现眼部和皮肤损害为主的表现,如夜盲症、角膜干燥、毕脱氏斑及皮肤干燥、粗糙等,且此时血清 VA 已明显低于正常水平,即 $\text{VA} \leq 0.35 \mu\text{mol/L}$;SVAD 是指已有生理生化改变,常出现呼吸道、消化道感染和贫血等,但尚未出现眼和皮肤的病变,此时血清 VA 低于正常水平, $0.35 < \text{VA} \leq 0.70 \mu\text{mol/L}$;SSVAD 即边缘型维生素 A 缺乏是指无任何异常临床表现,但此时肝脏储存的维生素 A 接近或已经耗竭, $0.70 < \text{VA} \leq 1.05 \mu\text{mol/L}$ 。

2 流行病学

通过 WHO 的全球统计^[2],全世界有 1.9 亿学龄前儿童(≤ 5 岁)缺乏维生素 A,即血清维生素 A 小于或等于 0.70 $\mu\text{mol/L}$ 。在发达国家中儿童维生素 A 缺乏的发生率很低,而发展中国家,尤其是非洲、东南亚等地区则发生率明显较高,分别为 44.4% 和 49.9%,是临床型维生素 A 缺乏(CVAD)和亚临床型维生素 A 缺乏(SVAD)公共卫生问题的重点地区。近几年我国各省市对当地儿童血清维生素 A 水平的调查研究显示^[3-5]:CVAD 的发生率约为 0%~4.98%,SVAD 的发生率约为 2.1%~11.7%,SSVAD 的发生率达 39.2%。由此可见,目前我国儿童 VAD 以 SSVAD 为主。其中婴儿 VAD 发生率在各年龄组中最高(尤 6 个月内婴儿显著),随年龄增加,VAD 发生率逐渐下降,不同性别儿童的血清维生素 A 水平和 VAD 的发生率则无显著差异。中国西部 6 省(区)贫困农村^[6]5 岁以下儿童 CVAD 发生率达 20.2%,属重度缺乏,明显高于我国其他内地或沿海城市。通过以上调查研究可以看出:我国儿童维生素 A 缺乏率存在明显的地区差异,边远内地 VAD 发生率明显高于沿海地区,农村 VAD 发生率高于城市,其中边远内地和农村是我国儿童 CVAD、SVAD 公共卫生问题的重点地区。

3 维生素 A 与儿童腹泻的关系

国内外大量研究结果证实,在许多国家,尤其是发展中国家,维生素 A 缺乏与感染性疾病的发生率密切相关。据统计,每年全世界因维生素 A 缺乏(VAD)所致的不可逆性失明儿童中,有 60%~80% 死于合并的各种感染性疾病。Rahman 等^[7]给 12~35 月龄的健康儿童连续补充 Zn 或(和)维生素 A 14 d,认为同时补充 Zn 和 VA 可协同降低急性腹泻(AD)和迁延性腹泻(PD)的发生率,以及痢疾的发生率。而单独补充 VA 不能降低迁延性腹泻(PD)的发生率。孙吉萍等^[8]临床研究结果显示,腹泻患儿血清 VA 水平明显低于健康儿童,并直接影响其病情的严重程度,即患儿血清 VA 水平越低,病情则越重,因此建议腹泻患儿在患病期间补充 VA,但补充剂量的大小对病程无显著影响。2009 年邱行光等^[9]发现,腹泻患儿 VAD 发生率明显高于正常儿童,是未患腹泻者的 2.37 倍,并且儿童腹泻次数越多,VAD 发生率越高。尤其是病情危重时,VA 的利

用、排出增加,患儿尿液中出现 VA,且发热温度越高,尿中排出的 VA 越多,从而导致血清 VA 水平进一步降低。因此有人认为维生素 A 缺乏与儿童腹泻互为因果,呈恶性循环:患儿腹泻前 VA 水平降低,增加了腹泻的发生率,且 VA 水平越低,病情越不易控制而加重;患儿腹泻时引起消化道功能紊乱导致 VA 的摄入量降低,吸收减少,且病情越重,VA 的消耗及随粪便、尿液排出的量越多,从而进一步降低了患儿原本不高的 VA 水平。

3.1 维生素 A 对肠道免疫的调节机制 早在 20 世纪初即有学者提出维生素 A 是一种免疫调节因子,对维持机体正常的免疫功能至关重要。国内外研究认为 VAD 会增加儿童腹泻发生率,与 VA 在人体中的免疫调节作用有关。大量的实验室及临床研究亦证明 VA 在黏膜免疫及体液、细胞免疫中发挥着重要作用。

IgA 是构成人体黏膜屏障的一个重要组成部分,分泌性 IgA(sIgA)能有效地防御病毒和细菌的侵袭,防止病原体在黏膜上皮的黏附定植。而 VA 及其配体是上皮增生和分化的重要调节因子,可维持黏膜的完整性及增加黏膜 sIgA 的数量。Nikawa 等^[10]研究显示,蛋白质营养不良的小鼠其小肠黏膜分泌 IgA 的能力降低,通过补充 VA 能促进其肠道产生 sIgA,也能促进正常小鼠肠道产生 sIgA,从而增强小鼠肠道黏膜免疫作用。此外,因 VA 对免疫器官、组织和细胞代谢具有养护作用,同时又是参与免疫反应的某些受体、酶类等活性物质的重要组成部分,所以当 VAD 时,黏膜树突状细胞的增多和活化可能诱导炎症反应增强,导致黏膜损伤,进一步通过对肠道黏膜局部细胞因子生成的调节而影响黏膜免疫功能^[11-12],引起腹泻。

吴志刚等^[13]2007 年对健康幼儿连续 3 个月每日补充 VA 1 万单位后,测定其血清 IgA、IgG、IgM 及 CD4⁺值均有不同程度的升高,CD8⁺值降低,证明 VA 能部分调节人体体液免疫和细胞免疫,维持正常的 VA 水平有助于提高机体的抵抗力,达到抗感染即降低腹泻发生率的目的。RA 作为 VA 的重要中间代谢产物,已被证实与免疫调节息息相关。Mora 等^[14]和 Iwata 等^[15]研究认为 RA 可通过直接诱导 T 细胞和 B 细胞中肠道导航标记 $\alpha 4\beta 7$ 和 CCR9 的产生以控制免疫应答细胞达到调节黏膜免疫的目的。此外,黏膜免疫系统中重要成分如 IgA⁺浆细胞、CD4⁺调节 T 细胞和 Th17 细胞的生成、组织取向及分化方向均受 RA 信号的调节。例如当 RA 信号作用于 B 细胞时可以调节 IgA 的类别转换而选择性增强肠道 IgA 的作用。由此可见,VA 对体液免疫、细胞免疫亦有一定的调节作用,通过一系列的免疫调节最终达到增强肠道黏膜免疫的效果。

由于 VA 与机体免疫之间的紧密关系,故当儿童处于 VAD 状态时,其生命活动器官的功能及某些生化指标可能尚处于正常范围,但机体免疫水平已出现各种异常变化,肠道黏膜的完整性已受到破坏,导致儿童免疫能力低下,肠道抗感染能力下降引起儿童腹泻。

3.2 维生素 A 对儿童腹泻的预防和治疗作用 VAD 可引起肠道黏膜受损及降低免疫调节功能,从而增加儿童腹泻的发生率,故有学者提出通过补充 VA 来预防和治疗儿童腹泻。对于在腹泻之前或腹泻期间是否需要常规补充 VA,国内外学者各自有不同的观点。

3.2.1 维生素 A 对儿童腹泻的预防作用 Diness 等^[16]给刚出生的婴儿预防性补充大剂量(50 000 IU)VA,通过至少 1 年

的随访研究证实:从出生时即开始补充 VA 不仅不会降低腹泻发生率,反而会增加小于 6 月龄婴儿患轮状病毒感染性腹泻的发生率。但可能降低其他病因所致腹泻的发生率,在男婴中的效果较女婴显著。有学者认为,补充 VA 不能减少健康儿童的腹泻的发生率,但可以降低轻度水样性腹泻、致病性大肠杆菌(EPEC)感染性腹泻的发生率,给 EPEC、产肠毒素大肠杆菌(ETEC)感染性腹泻的患儿补充 VA 可缩短其病程^[17-18]。Fernandes 等^[19]认为对于小于 6 个月的母乳喂养儿,其母亲摄入高于 WHO 推荐摄入量 1 倍的 VA 并不能降低婴儿的发病率(包括腹泻病),因此其不支持在标准维生素 A 补充剂量的基础上增加 VA 剂量。Imdad 等^[20]通过整合来自 Pubmed、Cochrane(考科蓝)图书馆和 WHO 地区数据库的资料对预防性补充 VA 与儿童各疾病死亡率的关系作了一项调查,得出以下结论:新生儿预防性补充 VA 可使各种疾病的死亡率降低 12%;1~6 月龄的婴儿预防性补充 VA 与腹泻死亡率无关;6~59 月龄的婴幼儿及学龄前儿童,预防性补充 VA 可使腹泻死亡率降低 30%。

3.2.2 维生素 A 对儿童腹泻的治疗作用 对于 6 月至 2 岁患腹泻的营养不良儿 Khatun 等^[21]认为:在儿童腹泻期间补充 VA(小于 1 岁 100 000 IU,大于或等于 1 岁 200 000 IU)并不能减少大便排出量、防止体质量下降及促进疾病恢复,而补充 Zn 则有相反的效果。Valery 等^[22]研究证明无论单独补充 Zn 或 VA,还是同时补充两种营养素,较对照组均不会减少急性腹泻的病程、降低腹泻再入院率。所以他认为非营养不良儿童在急性腹泻期间无需补充 VA 或 Zn。Sattar 等^[23]针对 6~59 月龄患腹泻的严重急性营养不良患儿补充 VA,通过分组补充单一大剂量 VA(200 000 IU)和每日小剂量 VA(5 000 IU)的对照研究认为每日服用小剂量 VA 的疗效并不比单一大剂量好,且补充单一大剂量 VA 可能更适用于提早离院的严重急性营养不良患儿。而谈藏文等^[24]则认为患儿血清 VA 水平低与其所患疾病和病前 VA 营养状态有关,补充 VA 可预防、辅助治疗消化道感染性疾病,不同剂量 VA 对腹泻患儿病程均无影响。

综上所述,维生素 A 与儿童腹泻之间的密切关系以及 VA 的肠道免疫调节作用不可否认,但在儿童腹泻之前或期间是否需要常规补充 VA,腹泻期间补充 VA 后能否达到减少病程、减轻病情及降低腹泻再发生率的目的,目前国内外学者的意见尚未完全统一,尚需进一步研究证实。但保持正常的 VA 水平对儿童腹泻的预防、维持肠道黏膜完整性及正常的免疫功能同样重要。

参考文献

[1] 李廷玉,黄鸿眉. 维生素 A 缺乏的诊断、治疗及预防[J]. 实用儿科临床杂志,2010,25(11):861-868.

[2] Sherwin JC, Reacher MH, Dean WH, et al. Epidemiology of vitamin A deficiency and xerophthalmia in at-risk populations[J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2012, 106(4):205-214.

[3] 张业武,陶芳标,尹惠萍,等. 安徽省 0~5 岁儿童亚临床维生素 A 缺乏患病率及其影响因素[J]. 中国儿童保健杂志,2006,14(3):241-243.

[4] 杨荣旺,李荣,黄新文,等. 浙江省 0~4 岁儿童血清维生素 A 水平抽样调查及影响因素分析[J]. 中国儿童保健杂志,2008,16(1):21-23.

[5] 卢秀英,刘兰香. 北京市 5 岁以下儿童维生素 A 状况与家长卫生知识水平的关系[J]. 中国临床营养杂志,2001,9(4):259-261.

[6] 张继国,张兵,杜文雯,等. 中国西部 6 省(区)贫困农村 5 岁以下

儿童维生素 A 缺乏状况分析[J]. 中华流行病学杂志,2011,32(12):1224-1226.

[7] Rahman MM, Vermund SH, Wahed MA, et al. Simultaneous zinc and vitamin A supplementation in Bangladeshi children: randomised double blind controlled trial[J]. BMJ, 2001, 323(7308):314-318.

[8] 孙吉萍,赵慧欣,谈藏文,等. 维生素 A 与儿童腹泻的关系[J]. 实用儿科临床杂志,2008,23(7):532-533.

[9] 邱行光,陈曦,杨式薇,等. 儿童维生素 A 缺乏对感染性疾病的影响[J]. 中国妇幼保健,2009,24(19):2684-2686.

[10] Nikawa T, Odahara K, Koizumi H, et al. Vitamin A prevents the decline in immunoglobulin A and Th2 cytokine levels in small intestinal mucosa of protein-malnourished mice[J]. J Nutr, 1999, 129(5):934-941.

[11] 袁亚杰,杨毅,王卫平. 维生素 A 缺乏对肠黏膜树突状细胞的影响[J]. 营养学报,2011,33(4):358-361.

[12] 袁亚杰,杨毅,王卫平. 维生素 A 缺乏对肠黏膜细胞因子免疫应答的影响[J]. 营养学报,2008,30(4):369-373.

[13] 吴志钢,林莉萍,欧阳林静. 维生素 A 对小儿免疫功能的影响[J]. 中国热带医学,2007,7(4):540-541.

[14] Mora JR, Iwata M, Eksteen B, et al. Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells[J]. Science, 2006, 314(5802):1157-1160.

[15] Iwata M, Hirakiyama A, Eshima Y, et al. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells[J]. Immunity, 2004, 21(4):527-538.

[16] Diness BR, Christoffersen D, Pedersen UB, et al. The effect of high-dose vitamin A supplementation given with bacille Calmette-Guérin vaccine at birth on infant rotavirus infection and diarrhea: a randomized prospective study from Guinea-Bissau[J]. J Infect Dis, 2010, 202(Suppl 1):S243-251.

[17] Long KZ, Rosado JL, DuPont HL, et al. Supplementation with vitamin A reduces watery diarrhoea and respiratory infections in Mexican children[J]. Br J Nutr, 2007, 97(2):337-343.

[18] Long KZ, Santos JI, Rosado JL, et al. Impact of vitamin A on selected gastrointestinal pathogen infections and associated diarrheal episodes among children in Mexico City, Mexico[J]. J Infect Dis, 2006, 194(9):1217-1225.

[19] Fernandes TF, Figueiroa JN, Grande de Arruda IK, et al. Effect on infant illness of maternal supplementation with 400 000 IU vs 200 000 IU of vitamin A[J]. Pediatrics, 2012, 129(4):e960-966.

[20] Imdad A, Yakoob MY, Sudfeld C, et al. Impact of vitamin A supplementation on infant and childhood mortality[J]. BMC Public Health, 2011, 11(Suppl 3):S20.

[21] Khatun UH, Malek MA, Black RE, et al. A randomized controlled clinical trial of zinc, vitamin A or both in undernourished children with persistent diarrhea in Bangladesh[J]. Acta Paediatr, 2001, 90(4):376-380.

[22] Valery PC, Torzillo PJ, Boyce NC, et al. Zinc and vitamin A supplementation in Australian Indigenous children with acute diarrhoea: a randomised controlled trial[J]. Med J Aust, 2005, 182(10):530-535.

[23] Sattar S, Ahmed T, Rasul CH, et al. Efficacy of a high-dose in addition to daily low-dose vitamin A in children suffering from severe acute malnutrition with other illnesses[J]. PLoS One, 2012, 7(3):e33112.

[24] 谈藏文,吴光驰,周新宇,等. 维生素 A 对腹泻、肺炎的预防及辅助治疗[J]. 实用儿科临床杂志,2002,17(1):54-55.