

内分泌专题

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001728

新生儿与母亲孕晚期维生素 A 水平的相关研究

刘欢¹, 苗静琨², 余林超¹, 周瑾³, 刘浩², 邹琳², 杨亭¹, 陈洁¹, 李廷玉¹

(1. 重庆医科大学附属儿童医院营养研究室、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、
儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 重庆 400014; 2. 重庆医科大学附属儿童医院临床分子医学中心,
重庆 400014; 3. 重庆医科大学附属第二医院产科, 重庆 400014)

【摘要】目的:综合评价新生儿出生时维生素 A(vitamin A, VA)水平,探讨其与母亲孕晚期 VA 水平的相关性。**方法:**收集 2016 年 10 至 12 月在重庆医科大学附属第二医院出生的正常新生儿脐静脉血及其母亲分娩前静脉血,采用高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)法检测血清视黄醇、视黄酯(视黄醇棕榈酰酯和视黄醇乙酸酯)及 β -胡萝卜素水平,通过单因素方差分析和多元回归模型分析新生儿与孕母 VA 水平的相关性。**结果:**共收集新生儿及孕母 82 对,新生儿血清视黄醇、视黄醇棕榈酰酯及 β -胡萝卜素浓度分别是 (0.490 ± 0.129) 、 (0.016 ± 0.016) 、 (0.038 ± 0.030) $\mu\text{mol/L}$,明显低于孕母 (0.988 ± 0.268) 、 (0.319 ± 0.314) 、 (2.196 ± 2.005) $\mu\text{mol/L}$ (均 $P=0.000$);不同 VA 营养状况的孕母组间(充足组、不足组及缺乏组),新生儿脐血清视黄醇、视黄醇棕榈酰酯及 β -胡萝卜素水平有统计学差异($P=0.017, 0.044, 0.030$),孕母 VA 充足组脐血清视黄醇、视黄醇棕榈酰酯、 β -胡萝卜素水平均高于 VA 缺乏组(均 $P<0.05$)。其余各组间比较无统计学意义($P>0.05$)。孕母血清视黄醇水平为脐血清视黄醇、 β -胡萝卜素水平的独立影响因素(回归系数 $b=0.149, 0.035$; $95\%CI=0.048\sim 0.251, 0.011\sim 0.059$)。**结论:**新生儿 VA 营养水平总体低于孕母,其视黄醇、 β -胡萝卜素水平与孕母视黄醇水平具相关性。

【关键词】新生儿;孕晚期孕妇;维生素 A;视黄醇;视黄醇棕榈酰酯; β -胡萝卜素;相关性

【中图分类号】R715.8

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-11-15

作者简介:刘欢,Email:970265880@qq.com;

研究方向:儿童保健。

通信作者:李廷玉,Email:tyli@vip.sina.com。

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(编号:81401747)。

优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180522.0950.020.html

(2018-05-23)

rotropin receptor immunization[J]. Endocrinology, 2009, 150(2): 1051-1060.

[4] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南-甲状腺功能亢进症[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 876-882.

[5] 陈文彬,潘祥林. 诊断学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 84-86.

[6] 崔巍,施秉银. 自身免疫性甲状腺疾病患者甲状腺内 Th1/Th2 细胞失衡研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(2): 96-99.

[7] Thudi A, Yiu S, Wandstrat AE, et al. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus[J]. Am J Med Sci, 2008, 335(2): 99-104.

[8] Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, et al. Vitamin D: a pleiotropic hormone[J]. Kidney Int, 2010, 78(2): 140-145.

[9] 王玉婵,邢学农. 维生素 D 与 Graves 病的研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(1): 130-132.

[10] Misharin A, Hewison M, Chen CR, et al. Vitamin D deficiency modulates Graves' hyperthyroidism induced in BALB/c mice by thyrotropin receptor immunization[J]. Endocrinology, 2009, 150(2): 1051-

1060.

[11] Brent GA. Graves' disease[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2594-2605.

[12] prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy[J]. Endocr Rev, 2003, 24(6): 802-835.

[13] Xu J, Zhao L, Xiang G, et al. Relationship between autoantibody to the angiotensin II-1 receptor and cardiovascular manifestations of Graves' disease[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2014, 122(4): 254-258.

[14] Shimo N, Yasuda T, Kaneto H, et al. Vitamin D deficiency is significantly associated with retinopathy in young Japanese type 1 diabetic patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 106(2): e41-43.

[15] Payne JF, Ray R, Watson DG, et al. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy[J]. Endocr Pract, 2012, 18(2): 185-193.

[16] 苗巍,马洁,郭锐,等. 血清 25 羟-维生素 D 与格雷夫斯病相关性研究[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(5): 394-395.

(责任编辑:唐秋姗)

Vitamin A levels in the serum of neonates and pregnant women in the third trimester: a correlation study

Liu Huan¹, Miao Jingkun², Yu Linchao¹, Zhou Jin³, Liu Hao², Zou Lin², Yang Ting¹, Chen Jie¹, Li Tingyu¹

(1. Children's Nutrition Research Center, Children's Hospital, Chongqing Medical University & Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders & China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders;
2. Center for Clinical Molecular Medicine, Children's Hospital, Chongqing Medical University;
3. Obstetrical Department, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

[Abstract] **Objective:** To evaluate comprehensively the vitamin A (VA) status of neonates at birth and discuss the correlation with maternal VA status. **Methods:** From October to November 2016 in the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, blood from healthy mothers before delivery and umbilical cord blood samples from healthy neonates were collected and measured for serum retinol, retinyl esters (retinyl acetate and retinyl palmitate) and β -carotene levels by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method (HPLC-MS/MS). The single factor variance and multiple regression model were applied to analyze the correlation between neonatal umbilical and maternal serum VA levels. **Results:** Totally 82 mothers and their neonates were included. Retinol, retinyl palmitate and β -carotene concentration of umbilical cord blood serum were respectively (0.490 ± 0.129), (0.016 ± 0.016) and (0.038 ± 0.030) $\mu\text{mol/L}$, significantly lower than those of (0.988 ± 0.268), (0.319 ± 0.314) and (2.196 ± 2.005) $\mu\text{mol/L}$ in maternal serum (all $P=0.000$); among all groups of different maternal VA status (VA sufficient, insufficient and deficient groups), there were significant differences in retinol, retinyl palmitate and β -carotene level of umbilical cord blood serum ($P=0.017$, 0.044 and 0.030 , respectively). And they were all significantly higher in VA sufficient group than in VA deficient group (all $P<0.05$). There was no statistic difference between the other groups ($P>0.05$). Maternal retinol level was the independent influence factor affecting both retinol and β -carotene level of umbilical cord serum (regression coefficient $b=0.149$, 0.035 , respectively; $95\%CI=0.048$ to 0.251 , 0.011 to 0.059 , respectively). **Conclusion:** The overall neonatal VA level is lower than that of mother, and both neonatal retinol and β -carotene concentration are associated with maternal retinol concentration.

[Key words] neonate; pregnant woman in the third trimester; vitamin A; retinol; retinyl palmitate; β -carotene; correlation

维生素 A (vitamin A, VA) 是一种人体必需的脂溶性微量营养素, 发挥多种生理功能^[1-2], 不仅在胚胎心脏、神经系统、肺等器官系统形态构建中发挥重要作用, 也能增强新生儿免疫功能, 抗氧化保护, 降低婴儿死亡率^[3-5]。

VA 类物质主要包括视黄醇、视黄酯 (如视黄醇棕榈酰酯、视黄醇乙酸酯)、视黄醛、视黄酸等, 其中视黄醇是最主要的代谢产物, 由视黄酯和其前体 β -胡萝卜素在体内转化形成^[6], 视黄酯则是机体 VA 储存的主要形式^[2,7]。空腹状态下血液中 VA 主要以视黄醇结合蛋白-视黄醇的形式存在, 而进食后主要以酯类和 β -胡萝卜素形式存在于血液中, 人体血液中视黄醇、视黄酯及其前体 β -胡萝卜素水平即处于动态变化中^[7]。因此, 同时分析 VA 类物质及其前体对于综合评价新生儿体内 VA 水平具有重要意义。但目前并未见对新生儿视黄醇、视黄酯及 β -胡萝卜素水平综合分析的报道, 新生儿 VA 类物质及其前

体与母亲 VA 营养状态的关系也鲜有报道。

本研究旨在通过分析正常新生儿脐血和孕晚期母亲视黄醇、视黄酯 (视黄醇乙酸酯、视黄醇棕榈酰酯) 及 β -胡萝卜素水平, 综合评价新生儿 VA 的营养状况, 初步探讨新生儿脐血血清视黄醇、视黄酯及 β -胡萝卜素水平与母亲孕晚期血清浓度的相关性, 为临床上指导 VA 补充提供实验依据, 同时也了解 VA 类物质及其前体在母胎间的转运情况, 为进一步研究相关转运机制提供线索。

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 入选时间 连续入选 2016 年 10 月 1 日至 2016 年 11 月 30 日在重庆医科大学附属第二医院分娩的孕妇及其新生儿。本研究符合重庆医科大学附属儿童医院人体试验伦理委员会的审查批准 (022/2014)。

1.1.2 入选和排除标准 入选标准:①孕妇身体健康;②孕周 ≥ 37 周且孕周 < 42 周;③单胎,生产新生儿健康,出生体质量 $\geq 2\,500\text{ g}$ 且出生体质量 $\leq 4\,000\text{ g}$;④孕母签署知情同意书者。排除标准:①孕母患有心、肝、肾、内分泌疾病及与妊娠相关疾病;②新生儿生后 1 min、5 min 的 Apgar 评分不足 10 分,患有染色体疾病、内脏畸形、先天遗传代谢性、感染性疾病。

1.2 方法

1.2.1 资料及标本收集 ①孕妇入院待产签署知情同意书后,问答式问卷调查母亲分娩时年龄、孕周、文化程度、身高、孕前体质量等基本情况,问卷由专人负责填写;②孕妇入院待产时术前检查完成后留取剩余的血清 0.5 mL,分娩时留取脐血 2 mL,血标本离心后取血清, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻储存,2 个月内检测视黄醇、视黄酯及 β -胡萝卜素水平。

1.2.2 检测方法 取血清标本 20 μL ,加入 50 μL 变性试剂甲醇(含 0.1% 3,5-二叔丁基-4-羟基甲苯抗氧化,内标视黄醇乙酸酯-d6 0.5 $\mu\text{g/mL}$),漩涡震荡 1~2 min,再加入 300 μL 三氯甲烷,漩涡震荡 2~3 min,充分萃取视黄醇。离心 13 200 r/min,10 min,小心吸取含视黄醇的有机溶剂层 180 μL ,氮气吹干。加入 100 μL 流动相充分溶解,高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)上机检测。视黄醇、视黄醇乙酸酯、视黄醇棕榈酰酯及 β -胡萝卜素标准品、3,5-二叔丁基-4-羟基甲苯均来自 Sigma-Aldrich(美国),甲醇、三氯甲烷均来自 Honeywell(美国,HPLC 级),内标物来自 CIL(美国),高效液相色谱仪来自岛津公司 LC-20ADXR(日本),多级串联质谱仪来自 AB 公司 API3200(美国),色谱柱为岛津公司 C18Shim-pack XR-ODSII(日本)。

1.3 诊断标准

血清视黄醇 $\geq 1.05\text{ }\mu\text{mol/L}$ 为 VA 充足;血清视黄醇 $\geq 0.70\text{ }\mu\text{mol/L}$ 且血清视黄醇 $< 1.05\text{ }\mu\text{mol/L}$ 为 VA 不足;血清视黄醇 $< 0.70\text{ }\mu\text{mol/L}$ 为 VA 缺乏^[8-9]。

1.4 分组

样本共计 82 例。孕母年龄分为 2 组:年龄 < 35 岁组,年龄 ≥ 35 岁组;孕周分为 2 组:孕周 < 39 周组,孕周 ≥ 39 周组^[10-11];孕前体质指数(body mass index,BMI)分为 3 组: BMI $< 18.5\text{ kg/m}^2$ 为消瘦组, BMI $\geq 18.5\text{ kg/m}^2$ 且 BMI $< 24\text{ kg/m}^2$ 为正常组, BMI $\geq 24\text{ kg/m}^2$ 为超重或肥胖组^[12-14](因肥胖人数过少,故将肥胖和超重组并为一组);文化程度分为 4 组:小学组、初中组、高中及中专组、大专及以上组。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布资料的计量资料,用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验(两配对样本间采用配对 t 检验),多组间比较方差齐者用单因素方差分析,进一步多重比较采用 LSD- t 法,方差不齐者采用非参数检验。利用 t 检验或方差分析筛选出脐血清视黄醇、视黄酯或 β -胡萝卜素浓度的影响因素后,进一步引入多元逐步回归模型,探讨它们对脐血清视黄醇、视黄酯或 β -胡萝卜素水平的影响作用。统计分析均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

共收集孕母及其新生儿完整资料 82 对。孕母年龄(31.70 ± 4.49)岁(20~41 岁),其中男婴 38 名(46.34%),女婴 44 名(53.66%),胎龄(38.62 ± 0.89)周(37.00~40.86 周),出生体质量($3\,333\pm 337$)g(2 600~3 930 g)。

2.2 孕母及新生儿 VA 营养状况

82 例孕母与新生儿脐血清视黄醇、视黄酯及 β -胡萝卜素水平见表 1,孕母中 VA 充足 31 例(37.80%),不足 39 例(47.56%),缺乏 12 例(14.63%)。配对 t 检验结果表明,新生儿血清视黄醇、视黄酯棕榈酰酯及 β -胡萝卜素水平均明显低于孕母(均 $P=0.000$),2 组视黄醇乙酸酯水平均很低,组间无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 孕母 VA 水平对新生儿视黄醇、视黄酯及 β -胡萝卜素水平的影响

根据孕母年龄、孕周、孕前 BMI、文化程度、分娩方式、新生儿性别分组, t 检验或单因素方差分析示各组间脐血清视黄醇、视黄酯及 β -胡萝卜素水平差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 2,即孕母和新生儿的基本情况不会影响脐血 VA 水平,故后续统计分析将不纳入这些因素。

单因素方差分析结果表明,不同孕母 VA 营养状况组间(VA 充足组、不足组及缺乏组)脐血清视黄醇、视黄酯棕榈酰酯及 β -胡萝卜素水平有统计学差异($P=0.017,0.044,0.030$),进一步多重分析表明孕母血 VA 充足组与缺乏组脐血清视黄醇、视黄酯棕榈酰酯、 β -胡萝卜素水平差异有统计学意义(均 $P<0.05$),随孕母视黄醇水平的增加而增加(表 3)。其余各组

表 1 孕母和脐血清视黄醇、视黄酯及 β -胡萝卜素浓度($\bar{x}\pm s,\mu\text{mol/L}$)

Tab.1 Concentration of the retinol, retinyl esters and β -carotene of maternal and umbilical cord serum ($\bar{x}\pm s,\mu\text{mol/L}$)

	视黄醇	视黄醇乙酸酯	视黄醇棕榈酰酯	β -胡萝卜素
孕母($n=82$)	0.988 ± 0.268	0.008 ± 0.007	0.319 ± 0.314	2.196 ± 2.005
脐血($n=82$)	0.490 ± 0.129	0.009 ± 0.002	0.016 ± 0.016	0.038 ± 0.030
t 值 ^a	17.426	-1.849	8.785	9.745
P 值	0.000 ^b	0.068	0.000 ^b	0.000 ^b

注:a,采用配对 t 检验;b:脐血与孕母比较, $P<0.05$

表 2 孕母和新生儿的基本情况对脐血清视黄醇、视黄酯及 β -胡萝卜素水平的影响 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)Tab.2 The effect of basic information of mothers and neonates on serum retinol, retinyl esters and β -carotene levels in umbilical cords ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

基本情况	视黄醇	视黄醇乙酸酯	视黄醇棕榈酰酯	β -胡萝卜素
孕母年龄 (岁)				
<35 (n=61)	0.493 $\pm$ 0.138	0.009 $\pm$ 0.002	0.015 $\pm$ 0.014	0.041 $\pm$ 0.032
≥ 35 (n=21)	0.481 $\pm$ 0.100	0.010 $\pm$ 0.002	0.018 $\pm$ 0.020	0.030 $\pm$ 0.025
<i>t</i> 值 ^a	0.387	-1.976	-0.658	1.382
<i>P</i> 值	0.700	0.062	0.513	0.171
孕周				
<39 (n=54)	0.475 $\pm$ 0.128	0.009 $\pm$ 0.002	0.016 $\pm$ 0.016	0.039 $\pm$ 0.034
≥ 39 (n=28)	0.519 $\pm$ 0.127	0.010 $\pm$ 0.002	0.017 $\pm$ 0.016	0.036 $\pm$ 0.022
<i>t</i> 值 ^a	-1.483	-1.238	-0.281	0.300
<i>P</i> 值	0.142	0.219	0.779	0.765
孕前 BMI (kg/m ²)				
≤ 18.5 (n=16)	0.457 $\pm$ 0.103	0.010 $\pm$ 0.002	0.015 $\pm$ 0.018	0.035 $\pm$ 0.024
<24 (n=51)	0.480 $\pm$ 0.119	0.009 $\pm$ 0.002	0.016 $\pm$ 0.016	0.039 $\pm$ 0.034
≥ 24 (n=15)	0.559 $\pm$ 0.167	0.009 $\pm$ 0.002	0.016 $\pm$ 0.012	0.038 $\pm$ 0.026
<i>F</i> 值	2.964	1.434	0.042	0.101
<i>P</i> 值	0.057	0.245	0.959	0.904
文化程度				
小学 (n=3)	0.378 $\pm$ 0.033	0.008 $\pm$ 0.001	0.008 $\pm$ 0.002	0.021 $\pm$ 0.008
初中 (n=6)	0.564 $\pm$ 0.186	0.008 $\pm$ 0.003	0.012 $\pm$ 0.008	0.032 $\pm$ 0.022
高中、中专 (n=5)	0.498 $\pm$ 0.096	0.009 $\pm$ 0.001	0.008 $\pm$ 0.007	0.033 $\pm$ 0.013
大专及以上 (n=68)	0.488 $\pm$ 0.126	0.010 $\pm$ 0.002	0.017 $\pm$ 0.017	0.040 $\pm$ 0.032
<i>F</i> 值	1.449	1.464	1.027	0.512
<i>P</i> 值	0.235	0.231	0.386	0.676
分娩方式				
顺产 (n=10)	0.466 $\pm$ 0.138	0.009 $\pm$ 0.001	0.018 $\pm$ 0.016	0.040 $\pm$ 0.026
剖宫产 (n=72)	0.493 $\pm$ 0.128	0.009 $\pm$ 0.002	0.016 $\pm$ 0.016	0.038 $\pm$ 0.031
<i>t</i> 值 ^a	-0.626	-0.127	0.371	0.198
<i>P</i> 值	0.533	0.899	0.711	0.844
新生儿性别				
男 (n=38)	0.494 $\pm$ 0.145	0.009 $\pm$ 0.002	0.015 $\pm$ 0.017	0.036 $\pm$ 0.024
女 (n=44)	0.487 $\pm$ 0.115	0.010 $\pm$ 0.002	0.017 $\pm$ 0.014	0.040 $\pm$ 0.035
<i>t</i> 值 ^a	0.243	-1.097	-0.655	-0.610
<i>P</i> 值	0.809	0.276	0.514	0.543

注:a,采用独立样本 *t* 检验表 3 孕母不同 VA 营养状态对脐血清视黄醇、视黄酯及 β -胡萝卜素浓度的影响 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)Tab.3 The effect of vitamin A status in mothers on serum retinol, retinyl esters and β -carotene levels in umbilical cords ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

孕母视黄醇($\mu\text{mol/L}$)	视黄醇	视黄醇乙酸酯	视黄醇棕榈酰酯	β -胡萝卜素
<0.70 (n=12)	0.401 $\pm$ 0.080	0.010 $\pm$ 0.002	0.007 $\pm$ 0.003	0.021 $\pm$ 0.021
<1.05 (n=39)	0.490 $\pm$ 0.132	0.010 $\pm$ 0.002	0.016 $\pm$ 0.018	0.035 $\pm$ 0.037
≥ 1.05 (n=31)	0.525 $\pm$ 0.126 ^a	0.009 $\pm$ 0.002	0.020 $\pm$ 0.015 ^a	0.047 $\pm$ 0.018 ^a
<i>F</i> 值	4.289	1.504	3.253	3.684
<i>P</i> 值	0.017 ^b	0.229	0.044 ^b	0.030 ^b

注:a,多重比较孕母 VA 充足组与缺乏组比较, $P < 0.05$; b:不同孕母 VA 营养状况下相比, $P < 0.05$

表 4 脐血清视黄醇、 β -胡萝卜素浓度的多因素回归方程的参数估计Tab.4 Multivariable linear regression of serum retinol and β -carotene concentration in umbilical cord

因变量	进入变量	回归系数		标准化回归系数	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	<i>b</i> 的 95%CI	
		<i>b</i> 值	标准误				下限	上限
脐血清视黄醇	常数项	0.343	0.052		6.545	0.000	0.238	0.447
	孕母血清视黄醇	0.149	0.051	0.310	2.919	0.005	0.048	0.251
脐血清 β -胡萝卜素	常数项	0.004	0.012		0.290	0.772	-0.021	0.028
	孕母血清视黄醇	0.035	0.012	0.307	2.887	0.005	0.011	0.059

间比较无统计学意义(均 $P>0.05$)。

进一步将脐血和孕母视黄醇、视黄酯、 β -胡萝卜素引入多元逐步回归模型,将脐血清视黄醇、视黄酯、 β -胡萝卜素浓度作为因变量,孕母视黄醇、视黄酯、 β -胡萝卜素浓度作为自变量,结果显示孕母血清视黄醇水平为脐血清视黄醇、 β -胡萝卜素水平的独立影响因素(回归系数 $b=0.149, 0.035$; $95\%CI=0.048\sim 0.251, 0.011\sim 0.059$)。回归方程系数见表 4。

3 讨 论

3.1 新生儿 VA 营养水平

本研究中纳入的 82 例新生儿脐血清视黄醇水平仅为 $(0.490 \pm 0.129) \mu\text{mol/L}$, 视黄醇棕榈酰酯及 β -胡萝卜素则更低,均明显低于孕母,仅占其 49.6%、5.0%、1.7%。有研究报道,母血清视黄醇经母-胎转运至脐血的浓度仅为母血的 55%^[5],而脐血清中视黄酯及 β -胡萝卜素水平比起母血也是急剧下降甚至检测不到^[5,15-16],与本研究结果相似。有研究者甚至提出假设,新生儿血清视黄醇水平是其母水平的 50%~60%即为 VA 水平正常^[17]。胎盘是母体与胎儿进行物质交换的场所,脐血清中视黄醇水平低,表明其在母胎间转运受到胎盘的调控,胎盘对视黄醇的通过有一定的限制作用,从而可能会避免高浓度的视黄醇水平对胎儿产生副作用^[18]。胎盘和胎儿自身不能生成 β -胡萝卜素,脐血清中 β -胡萝卜素全部来源于母体^[19],而脐血清中 β -胡萝卜素极低,则可能是由于其在母胎间的转运率很低。在胎儿发育早期,胎盘被认为是功能型的临时肝脏,可以视黄酯的形式储存视黄醇,母血清中视黄酯被胎盘摄取后大部分储备在胎盘中而未被释放至脐血清中,以致脐血清中视黄酯浓度低甚至检测不到^[15-16]。可能正是由于视黄酯在脐血清中浓度相当低,受限于检测方法的灵敏度和特异度等,有关视黄醇乙酸酯、视黄醇棕榈酰酯在血循环的报道很少。本研究正是依赖于 HPLC-MS/MS 新技术的建立,灵敏地检测到视黄酯。

3.2 新生儿与母亲 VA 营养水平的相关性

孕母 VA 充足组脐血清视黄醇水平高于 VA 缺乏组,孕母视黄醇浓度为脐血清视黄醇水平的独立影响因素,提示孕母 VA 营养状况是影响胎儿出生时视黄醇水平的重要因素,后者随孕母视黄醇浓度升高而升高,这与本课题组前期研究结果一致^[20]。已有研究表明,孕母血液视黄醇结合蛋白-视黄醇复合体中的视黄醇可经胎盘转运至胎儿脐血清中^[7,21-23],而此时胎儿肝脏自身合成和储备的视黄醇极为有限,所以母血清视黄醇是胎儿脐血清中视黄醇的主要来源^[6],这也诠释了本研究的发现,母血清中视黄醇水平对脐血清视黄醇水平产生重要影响。同脐血清视黄醇一样,脐血清中 β -胡萝卜素水平在其母亲 VA 充足组高于缺乏组,孕母孕晚期血清视黄醇浓度为脐血清 β -胡萝卜素水平的独立影响因素。究其原因,可能是孕母视黄醇水平会影响 β -胡萝卜素在胎盘中的转运和代谢^[21]。这与 Wassef 等^[7,21]研究一致,其结果表明随孕母视黄醇水平升高,最终转运至脐血清的 β -胡萝卜素也随之增加,即 β -胡萝卜素在母胎间的转运受孕母视黄醇水平的影响。视黄酯可在胎盘细胞内与视黄醇发生相互转化^[24-25]。有研究表明,给予老鼠外源性视黄酸或过量 VA 饮食后可促进视黄醇转化成视黄酯^[24,26-27]。本研究也观察到随着孕母视黄醇浓度的增加,脐血清视黄醇棕榈酰酯也随之增加。可能是孕母血清中视黄醇调控着胎盘中视黄酯和视黄醇的转化,使胎盘中视黄酯生成增加,最终转运至胎儿脐血清中视黄酯增加。但脐血清中视黄醇棕榈酰酯水平与孕母视黄醇的关系不具线性相关,可能是参与此调控的混杂因素太多,两者的相关性并不是单纯的线性相关可以诠释的。VA 类物质及其前体在母胎间的转运机制值得深入研究。

综上所述,本研究通过分析正常新生儿脐血清和孕晚期孕母视黄醇、视黄酯(视黄醇乙酸酯、视黄醇棕榈酰酯)及 β -胡萝卜素水平,发现新生儿脐血清 VA

水平明显低于孕母,新生儿视黄醇、 β -胡萝卜素水平与孕母 VA 营养具相关性,提示新生儿 VA 营养水平可以从母亲孕期开始调节,为早期预防和干预 VA 缺乏提供实验依据,为进一步研究 VA 类物质及其前体的母-胎转运机制奠定了基础。

致谢

感谢重庆医科大学附属第二医院及其产科对本研究的支持,感谢重庆医科大学附属儿童医院营养研究中心及该平台各位老师对实验的帮助和指导,感谢参与该研究的产妇及其新生儿!

参 考 文 献

- [1] Blomhoff R, Blomhoff HK. Overview of retinoid metabolism and function[J]. J Neurobiol, 2006, 66(7): 606-630.
- [2] D'Ambrosio DN, Clugston RD, Blaner WS. Vitamin A metabolism: an update[J]. Nutrients, 2011, 3(1): 63-103.
- [3] Lima MS, da Silva Ribeiro KD, Pires JF, et al. Breast milk retinol concentration in mothers of preterm newborns[J]. Early Hum Dev, 2017, 106-107: 41-45.
- [4] Soofi S, Ariff S, Sadiq K, et al. Evaluation of the uptake and impact of neonatal vitamin A supplementation delivered through the Lady Health Worker programme on neonatal and infant morbidity and mortality in rural Pakistan: an effectiveness trial[J]. Arch Dis Child, 2017, 102(3): 216-223.
- [5] Gomes MM, Saunders C, Ramalho A, et al. Serum vitamin A in mothers and newborns in the city of Rio de Janeiro[J]. Int J Food Sci Nutr, 2009, 60(4): 282-292.
- [6] Spiegler E, Kim YK, Wassef L, et al. Maternal-fetal transfer and metabolism of vitamin A and its precursor β -carotene in the developing tissues[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1821(1): 88-98.
- [7] Wassef L, Quadro L. Uptake of dietary retinoids at the maternal-fetal barrier: in vivo evidence for the role of lipoprotein lipase and alternative pathways[J]. J Biol Chem, 2011, 286(37): 32198-32207.
- [8] World Health Organization. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005. WHO Global Database on Vitamin A Deficiency[R]. Geneva: WHO, 2009.
- [9] Hanson C, Schumacher M, Lyden E, et al. Status of vitamin A and related compounds and clinical outcomes in maternal-infant pairs in the midwestern United States[J]. Ann Nutr Metab, 2017, 71(3-4): 175-182.
- [10] 王晨, 禹松林, 王丹华. 新生儿维生素 D 水平及其相关因素[J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30(4): 241-245.
- [11] 李雪香, 冯长松, 佐日汗·艾依萨, 等. 乌市水区新生儿脐血与孕母血维生素 D 水平的相关性及其影响因素[J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(2): 174-176.
- [12] 陈春明. 中国成人体质指数分类的推荐意见简介[J]. 中华预防医学杂志, 2001, 35(5): 349-350.
- [13] 董完秀, 刘姿, 文多花. 孕前体重指数和孕期增重速度对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(13): 2848-2851.
- [14] 陈春明. 成人体重判定[J]. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会公报, 2013.
- [15] 林敏. 妊娠期维生素 A、 β -胡萝卜素向胎儿转运的探讨[J]. 营养学报, 1991, 13(2): 155-160.
- [16] Sapin V, Chaïb S, Blanchon L, et al. Esterification of vitamin A by the human placenta involves villous mesenchymal fibroblasts[J]. Pediatr Res, 2000, 48(4): 565-572.
- [17] Godel JC, Basu TK, Pabst HF, et al. Perinatal vitamin A (retinol) status of northern Canadian mothers and their infants[J]. Biol Neonate, 1996, 69(3): 133-139.
- [18] Vinutha B, Mehta MN, Shanbag P. Vitamin A status of pregnant women and effect of post partum vitamin A supplementation[J]. Indian Pediatr, 2000, 37(11): 1188-1193.
- [19] Costabile BK, Kim YK, Iqbal J, et al. β -Apo-10'-carotenoids modulate placental microsomal triglyceride transfer protein expression and function to optimize transport of intact β -carotene to the embryo[J]. J Biol Chem, 2016, 291(35): 18525-18535.
- [20] 赵勇, 王玉婷, 刘友学. 孕期维生素 A 营养与婴儿体格生长相关性研究[J]. 儿科药理学杂志, 2005, 11(3): 4-6.
- [21] Wassef L, Spiegler E, Quadro L. Embryonic phenotype, β -carotene and retinoid metabolism upon maternal supplementation of β -carotene in a mouse model of severe vitamin A deficiency[J]. Arch Biochem Biophys, 2013, 539(2): 223-229.
- [22] Sapin V, Ward SJ, Bronner S, et al. Differential expression of transcripts encoding retinoid binding proteins and retinoic acid receptors during placentation of the mouse[J]. Dev Dyn, 1997, 208(2): 199-210.
- [23] Ward SJ, Chambon P, Ong DE, et al. A retinol-binding protein receptor-mediated mechanism for uptake of vitamin A to postimplantation rat embryos[J]. Biol Reprod, 1997, 57(4): 751-755.
- [24] Kim YK, Wassef L, Hamberger L, et al. Retinyl ester formation by lecithin:retinol acyltransferase is a key regulator of retinoid homeostasis in mouse embryogenesis[J]. J Biol Chem, 2008, 283(9): 5611-5621.
- [25] Zolfaghari R, Ross AC. Lecithin:retinol acyltransferase from mouse and rat liver. cDNA cloning and liver-specific regulation by dietary vitamin A and retinoic acid[J]. J Lipid Res, 2000, 41(12): 2024-2034.
- [26] Ross AC. Retinoid production and catabolism: role of diet in regulating retinol esterification and retinoic acid oxidation[J]. J Nutr, 2003, 133(1s): 291-296.
- [27] Zolfaghari R, Ross AC. Lecithin:retinol acyltransferase expression is regulated by dietary vitamin A and exogenous retinoic acid in the lung of adult rats[J]. J Nutr, 2002, 132(6): 1160-1164.

(责任编辑: 冉明会)