

维生素A缺乏与儿童疾病关系的研究现状

吴贝贝, 姜泓*

延安大学附属医院儿科, 陕西 延安
Email: *yiyunshanxi@126.com

收稿日期: 2020年8月31日; 录用日期: 2020年9月15日; 发布日期: 2020年9月22日

摘要

维生素A缺乏症是目前一个严重且广泛的公共卫生问题, 已经引起越来越多人的关注。从最初局限于夜盲症的认识, 到目前发现与儿童的生长发育、反复感染、贫血等疾病同样密切相关。本文将从Vit A缺乏与儿童生长发育、感染性疾病、贫血、免疫系统、视力等疾病关系以及Vit A缺乏症的预防措施等方面进行综述。

关键词

Vit A缺乏, 儿童疾病, 研究现状

Research Status of Relationship between Vitamin A Deficiency and Diseases in Children

Beibei Wu, Hong Jiang*

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi
Email: *yiyunshanxi@126.com

Received: Aug. 31st, 2020; accepted: Sep. 15th, 2020; published: Sep. 22nd, 2020

Abstract

Vitamin A deficiency is a serious and widespread public health problem, which has attracted more and more attention. From initially limited to the understanding of night blindness, to the present found that it is also closely related to children's growth and development, repeated infection, anemia and other diseases. This article will review the relationship between vitamin A deficiency

*通讯作者。

and children's growth and development, infectious diseases, anemia, immune system, vision and other diseases, as well as the prevention measures of vitamin A deficiency.

Keywords

Vitamin A Deficiency, Children Diseases, Research Status

Copyright © 2020 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 (vitamin A, Vit A) 作为机体重要的微量元素之一, 参与了儿童的健康生长发育。当儿童体内缺乏 Vit A 时, 易致儿童处于疾病状态, 如生长发育不良、免疫功能下降、贫血等[1]。Vit A 缺乏症(vitamin A deficiency, VAD), 当代主要的营养素缺乏症之一, 全球每年约有 2.5 亿 4 岁以下儿童出现 VAD [2], 几乎每个国家都广泛存在亚临床型 Vit A 缺乏(Subclinical vitamin A deficiency, SVAD)。其中, VAD 可造成发展中国家约 40% 的 5 岁以下儿童免疫功能下降, 每年约 100 万幼儿被夺去生命, 轻度 SVAD 也会增加 20%~30% 的死亡率[3]。中国作为发展中国家及中度 SVAD 地区, 农村、边远地区是中国儿童 VAD 的重点地区, 婴儿是重点缺乏人群[4] [5]。因此, VAD 问题值得引起重视。现对 VAD 与儿童疾病关系进行综述。

2. Vit A 缺乏症概述

2.1. Vit A 功能

Vit A 作为机体必需的一种营养素, 其临床重要性日趋明显。机体正常的器官形成、生长等都需要充足的 Vit A。Vit A 在维持机体正常功能以及上皮细胞分化、儿童正常的生长发育等方面起着重要的作用[6] [7]。目前大多数学者已达到共识, Vit A 在维持机体正常生命活动、防治某些疾病中具有不可替代的作用。

2.2. Vit A 缺乏症定义及公共卫生问题分度

维生素 A 浓度正常为 0.3~0.5 mg/L (1.05~1.76 $\mu\text{mol/L}$), 边缘性维生素 A 缺乏(MVAD)为 0.2~0.3 mg/L (0.70~1.05 $\mu\text{mol/L}$), 亚临床型维生素 A 缺乏(SVAD)为 0.1~0.2 mg/L (0.35~0.70 $\mu\text{mol/L}$), 临床型维生素 A 缺乏(VAD)为 ≤ 0.1 mg/L (≤ 0.35 $\mu\text{mol/L}$) [8]。世界卫生组织 WHO 评定维生素 A 缺乏是否构成公共卫生问题以及其严重程度的标准是: 儿童血清维生素 A ≤ 0.2 mg/L (0.70 $\mu\text{mol/L}$) 者, $\geq 2\%$ ~ $<10\%$ 为轻度公共卫生问题, $\geq 10\%$ ~ $<20\%$ 为中度, $\geq 20\%$ 为重度[9]。

2.3. VAD 流行病学特点

在世界范围内, VAD 都是一个重要的公共卫生问题, 是第二大最常见的营养性疾病[10]。VAD 发病率在不同国家和地区差异较大, 发达国家较低, 非洲和东南亚低收入国家的儿童和怀孕女性是 Vit A 缺乏主要人群。全球约 1.27 亿学龄前儿童存在 VAD [11], 每年约 25 万~50 万学龄前儿童因 VAD 致盲, 其中约半数儿童在他们失明后的 12 个月内死亡[1]。VAD 可增加全球疾病负担, 据估计, 在 VAD 人群中,

如果可以保证摄入足够的 Vit A, 儿童囊虫病患病率将减少 50%, 腹泻病患病率将减少 40%, 6~59 月龄儿童的患病率将减少 23% [12]。中国目前 VAD 情况为: 学龄前儿童 VAD 约为 9%~11%, SVAD 约 30%~40% [13]。最新一项关于我国儿童 VAD 和 MVAD 患病率的分析显示: 12 岁及以下儿童的 VAD 患病率为 5.16%, MVAD 患病率为 24.29% [14]。我国 VAD 的分布特点为, VAD 高发区主要集中在西部贫困省份与农村地区, 其中边远贫困地区和农村地区是 VAD 重灾区, 沿海经济发达地区与城市发生率低。

3. VAD 与生长发育的关系

3.1. VAD 与胚胎器官、系统

Vit A 在许多胚胎器官、系统, 如心脏、神经系统等的发育中不可或缺。Vit A 与胚胎发育基因的表达有关。在动物实验中发现 VAD 会导致母鼠胚胎畸形。Baume 等人[15]报告了 VAD 大鼠后代的眼部、面部、泌尿生殖、肾脏、和心脏畸形以及严重的釉质和牙本质发育不良。在胚胎发育后期 VAD 的大鼠胚胎颅骨发育不良, 甲状腺、环状软骨和气管软骨缺损, 以及颈椎神经弓发育失败。VAD 大鼠胚胎胸骨和骨盆区域严重畸形。其次, Vit A 在肺的分化和成熟中也可以发挥作用。临床发现补充 Vit A 对防治早产支气管肺发育不良有积极意义。研究发现, Vit A 与脑组织发育具有相关性。视黄醇作为 Vit A 的一种活性形式, 在胚胎期脑发育起显著作用[16]。儿童维生素 A 缺乏的研究进展有学者[17]发现。VAD 可以引起与大脑海马回有关的空间认知功能的损伤。Vit A 同时也参与人体骨骼系统的形成。类胡萝卜素是来自植物的 Vit A 前体, 与改善骨骼健康有关[18]。类胡萝卜素可通过其对氧化应激的影响来保护骨骼健康, 氧化应激可通过激活肿瘤坏死因子 α 的介导因子核因子 κ B 和破骨细胞的生成来增加骨吸收。因此, 使用类胡萝卜素在预防骨质疏松症方面可能有一定的作用。

3.2. VAD 与儿童生长发育

Mehta 等人[19]发现微量营养素缺乏对生长和身体成分的影响主要在儿童年龄组。研究发现, Vit A 水平与夜间生长激素(growth hormone, GH)分泌有关, 与正常儿童和内分泌正常的矮小儿童相比, 夜间 GH 分泌异常的矮小儿童的膳食正常儿童和内分泌正常的矮小儿童总摄入量明显低。一项评估补充 Vit A 和蛋白质对社会经济地位低下的中小学生的身体测量指标影响的研究发现, 补充 Vit A 会增加年龄段的平均身高和平均体重 z 评分, 这意味着补充 Vit A 可能会预防生长问题[20]。研究发现 Vit A 摄入不足可能是青春期延迟的病因之一。对 Vit A 摄入量低于正常的体质延迟儿童给予补充 Vit A 和铁, 已被证明与激素疗法一样有效, 以诱导生长和青春期[21]。

4. VAD 与感染性疾病的关系

充足的 Vit A 水平和补充 Vit A 的治疗已被证明在许多炎症条件下是有益的, 主要在感染性疾病方面 [22]。Mallett 等人[23]发现, 潜在的感染或炎症过程可能导致低浓度的血清视黄醇。Swami HM 等[24]研究发现, VAD 儿童呼吸道感染与腹泻的发病率约为正常儿童的 2~3 倍, 给缺乏状态的儿童进行 Vit A 补充可将其总体病死率降低 30%。

4.1. VAD 与呼吸道感染

研究表明 Vit A 缺乏会造成血浆 IgG 水平和 IL-1 水平低下, 导致呼吸道正常菌群平衡被打乱和天然屏障被破坏, 呼吸系统消灭病原菌的能力下降, 容易引起感染[25]。在人类和动物模型中, 与对照组相比, 哮喘患者的血清 Vit A 浓度显著降低[26]。Amaral CT 等[27]研究发现, VAD 儿童呼吸道感染患病率较 Vit A 水平正常儿童显著升高, 尤其肺炎和哮喘发病率随 Vit A 缺乏程度增加而升高($P < 0.0001$)。有学者

认为, 儿童 VA 水平与小儿麻疹发生存在相关性, VAD 导致小儿更易患麻疹, 而麻疹会进一步加剧 VAD, 从而形成恶性循环。

4.2. VAD 与肠道感染

Vit A 有抗炎作用。它在调节免疫反应和修复因感染而受损的保护性黏膜上皮中起着重要作用[22][28]。Vit A 可显著减轻肠炎症, 恢复 VAD 受损的抗体反应[29]。相反, VAD 也会诱发炎症并加重现有的炎症[22]。在动物模型中, VAD 已被证明在结肠中引起炎症改变, 类似于结肠炎的一部分发生的过程[30]。VAD 与感染易感性增加有关, 尤其是胃肠道黏膜屏障完整性的紊乱。这包括粘蛋白(Mucin, MUC)动态变化即 MUC2 mRNA 表达降低, MUC3 mRNA 表达增加, 防御素 6 mRNA 表达下调, toll 样受体 2 (TLR2)和 toll 样受体 5 (TLR5) mRNA 表达上调[25]。

5. VAD 与贫血的关系

Vit A 可能是一种转录因子, 可以参与运铁蛋白糖基的合成[31]。当 Vit A 缺乏时, 转铁蛋白合成受限, 贮存铁释放障碍引起缺铁性贫血[32]。有研究认为 VA 缺乏会影响巨噬细胞和肝红细胞生成中储存铁的利用率, 进而影响血红蛋白的生成[33]。VAD 引起储存铁的利用率低, 使得可用循环铁减少, 红细胞生成障碍, 导致贫血。宰宇, 让蔚清等[34]关于中国人群 Vit A 与贫血关系的 Meta 分析表明: 贫血组 VA 水平低于对照组, 说明贫血与 VA 水平有关, 与 Saraiva BCA 等[35]的结论一致。姜珊[36]等发现, Vit A 缺乏小鼠的血清铁蛋白以及血清铁含量均较正常小鼠显著降低。说明, VAD 会导致实验动物储存铁含量降低。

6. VAD 与免疫系统的关系

Vit A 与先天免疫系统和适应性免疫系统相互作用, 可提高宿主对感染的防御能力。在巴西一项研究报告发现, 接受 Vit A 治疗的儿童与服用安慰剂的儿童相比, 前者寄生虫感染和贾第鞭毛虫感染较少[37]。Vit A 对 sIgA 在黏膜中的转运和分泌至关重要。在 Vit A 缺乏的动物中, sIgA 的分泌成分受到不利影响[38]。维甲酸对产生 IgA 分泌 B 细胞至关重要的发现进一步证明了其在黏膜免疫中的多因素作用[39]。综上所述, VAD 不仅通过增加感染易感性干扰机体一线防御机制, 也通过影响正常淋巴细胞的发育和调节对第二线防御产生了不利影响。

7. VAD 与视力的关系

Vit A 是视觉系统的核心元素, 缺乏 Vit A 会降低视力。视紫红质是 Vit A 构成视觉细胞内的感光物质, 当儿童体内缺乏 Vit A 时将引起一系列眼部症状, 如暗适应能力下降、夜盲、角结膜干燥、软化等, 导致视力障碍。在视网膜退化性疾病动物模型中, Vit A 衍生物的补充被证明可以绕过视觉周期中的缺陷步骤, 并再生视觉所需的色素[40]。干眼症是 VAD 最具特征的临床症状, 并且可逆。因此为了预防和治疗眼病, 需要重视 Vit A 的补充。

8. VAD 防治措施

综上所述, 我们知道 Vit A 在儿童的任何阶段都至关重要。因此, 我们可以通过加强健康宣传教育、改善儿童膳食结构及饮食习惯, 补充奶制品, 加强食用富含 Vit A 食物, 进行 Vit A 的补充。在 Vit A 缺乏的高危人群及时经常食用富含维生素 A 的动物性食物和深色蔬菜和水果(红、黄、绿色), 同时服用强化 Vit A 强化食物, 是防治 VAD 的一种直接、有效、低廉的方法, 如将 Vit A 加入食糖、味精、大米、面粉、脱脂牛奶、人造黄油、食用油、配方奶粉等, 以防治 VAD 的发生, 提高儿童健康水平。

9. 研究展望

VAD 与儿童疾病的发生密切相关。在以后临床工作中, 临床医师及社区医师应该重视 Vit A 的检查及补充, 防治 VAD 的发生。同时, 这是一个全球难题, 期待更多的临床工作者以最便宜、有效的方式, 来进行 Vit A 的补充, 以减少儿童疾病的发生率, 为儿童的健康成长保驾护航。

参考文献

- [1] 华天懿. 维生素 A 缺乏对儿童生长发育的影响及我国儿童维生素 A 营养现状[J]. 中国儿童保健杂志, 2005, 13(6): 519-521.
- [2] Gilbert, C. (2001) Sight and Life Manual on Vitamin A Deficiency Disorders (VADD). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **95**, 693. [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(01\)90127-0](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(01)90127-0)
- [3] 李廷玉. 人体重要微量营养素研究进展[C]/重庆市营养学会, 四川省营养学会. 首届中国西部营养与健康、亚健康学术会议论文集. 重庆, 四川: 四川省营养学会、重庆市营养学会, 2005: 7.
- [4] 张继国, 张兵, 杜文雯, 苏畅, 刘爱东, 张仪, 马玉霞, 翟凤英. 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(12): 1224-1226.
- [5] 谈藏文, 马官福, 林良明, 刘玉琳, 刘敏, 刘春燕, 王力. 边远地区儿童维生素 A 营养状况[J]. 中国儿童保健杂志, 2007, 15(1): 25-27.
- [6] Emmett, S.D. and West, K.P. (2014) Gestational Vitamin A Deficiency: A Novel Cause of Sensorineural Hearing Loss in the Developing World? *Medical Hypotheses*, **82**, 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.09.028>
- [7] Simkin, S.K., Tuck, K., Garrett, J., et al. (2016) Vitamin A Deficiency—An Unexpected Cause of Visual Loss. *The Lancet*, **387**, 93-94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01233-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01233-7)
- [8] 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.
- [9] World Health Organization (1996) Indicators for Assessing Vitamin A Deficiency and Their Application in Monitoring and Evaluating Intervention Programs. World Health Organization, Geneva.
- [10] Sherwin, J.C., Reacher, M.H., Dean, W.H. and Ngondi, J. (2012) Epidemiology of Vitamin A Deficiency and Xerophthalmia in At-Risk Populations. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **106**, 205-214. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2012.01.004>
- [11] West, K.P. (2003) Vitamin A Deficiency Disorders in Children and Women. *Food and Nutrition Bulletin*, **24**, 78-90. <https://doi.org/10.1177/15648265030244S204>
- [12] Tienboon, P. and Wangpakapattanawong, P. (2007) Vitamin A Status of the Minority Ethnic Group of Karen Hill Tribe Children Aged 1-6 Years in Northern Thailand. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, **16**, 158-162.
- [13] 杨晓光, 翟凤英. 中国居民营养与健康状况调查报告[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [14] 杨帆, 李廷玉. 儿童维生素 A 全球干预进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(6): 649-652+709.
- [15] Baume, L.J., Franquin, J.C. and Körner, W.W. (1972) The Prenatal Effects of Maternal Vitamin A Deficiency on the Cranial and Dental Development of the Progeny. *American Journal of Orthodontics*, **62**, 447-460. [https://doi.org/10.1016/0002-9416\(72\)90021-8](https://doi.org/10.1016/0002-9416(72)90021-8)
- [16] Kheirvari, S., Uezu, K., Sakai, T., Nakamori, M., Alizadeh, M., Sarukura, N. and Yamamoto, S. (2006) Increased Nerve Growth Factor by Zinc Supplementation with Concurrent Vitamin A Deficiency Does Not Improve Memory Performance in Mice. *Journal of nutritional Science and Vitaminology*, **52**, 421-427. <https://doi.org/10.3177/jnsv.52.421>
- [17] Cocco, S., Diaz, G., Stancampiano, R., Diana, A., Carta, M., Curreli, R., Sarais, L. and Fadda, F. (2002) Vitamin A Deficiency Produces Spatial Learning and Memory Impairment in Rats. *Neuroscience*, **115**, 475-482. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00423-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00423-2)
- [18] Tanumihardjo, S.A. (2013) Vitamin A and Bone Health: The Balancing Act. *Journal of Clinical Densitometry*, **16**, 414-419. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2013.08.016>
- [19] Mehta N.M., Corkins, M.R., Lyman, B., Malone, A., Goday, P.S., Carney, L.N., Monczka, J.L., Plogsted, S.W. and Frederick, S.W. (2013) Defining Pediatric Malnutrition: A Paradigm Shift toward Etiology-Related Definitions. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **37**, 460-481. <https://doi.org/10.1177/0148607113479972>
- [20] Cao, J.-Y., Wei, X.-P., Tang, X.-Q., Jiang, H.-P., Fan, Z., Yu, Q., Chen, J., Liu, Y.-X. and Li, T.-Y. (2013) Effects of Egg and Vitamin A Supplementation on Hemoglobin, Retinol Status and Physical Growth Levels of Primary and Mid-

- dle School Students in Chongqing, China. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, **22**, 214-221.
- [21] Zadik, Z., Sinai, T., Zung, A. and Reifen, R. (2004) Vitamin A and Iron Supplementation Is as Efficient as Hormonal Therapy in Constitutionally Delayed Children. *Clinical Endocrinology*, **60**, 682-687. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02034.x>
- [22] Reifen, R., Nur, T., Ghebermeskel, K., Zaiger, G., Urizky, R. and Pines, M. (2002) Vitamin A Deficiency Exacerbates Inflammation in a Rat Model of Colitis through Activation of Nuclear Factor-KappaB and Collagen Formation. *The Journal of Nutrition*, **132**, 2743-2747. <https://doi.org/10.1093/jn/132.9.2743>
- [23] Mallett, R., Simmonds, S., Kuppurajan, A., Narayanan, A., Balasubramanian, K. and Ramakrishnan, S. (2015) Neonatal Aortic Dilatation Secondary to Vitamin A Deficiency. *Pediatrics*, **135**, e1321-5.
- [24] Swami, H.M., Thakur, J.S. and Bhatia, S.P.S. (2007) Impact of Mass Supplementation of Vitamin A. *The Indian Journal of Pediatrics*, **74**, 443-447. <https://doi.org/10.1007/s12098-007-0074-2>
- [25] Riccioni, G., Bucciarelli, T., Mancini, B., Di Ilio, C., Della Vecchia, R. and D'orazio, N. (2007) Plasma Lycopene and Antioxidant Vitamins in Asthma: The Plava Study. *Journal of Asthma*, **44**, 429-432. <https://doi.org/10.1080/02770900701421880>
- [26] 李丽梅, 李伟英. 5岁以下儿童维生素A亚临床缺乏与贫血和呼吸道感染的关系及预防措施[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(22): 1889-1891.
- [27] Amaral, C.T., Pontes, N.N., Maciel, B.L.L., Bezerra, H.S.M., Triesta, A.N.A.B., Jeronimo, S.M.B., McGowan, S.E. and Dantas, V.M. (2013) Vitamin A Deficiency Alters Airway Resistance in Children with Acute Upper Respiratory Infection. *Pediatric Pulmonology*, **48**, 481-489. <https://doi.org/10.1002/ppul.22621>
- [28] Pino-Lagos, K., Guo, Y.X. and Noelle, R.J. (2010) Retinoic Acid: A Key Player in Immunity. *BioFactors*, **36**, 430-436. <https://doi.org/10.1002/biof.117>
- [29] Dong, P., Tao, Y.H., Yang, Y. and Wang, W.P. (2010) Expression of Retinoic Acid Receptors in Intestinal Mucosa and the Effect of Vitamin A on Mucosal Immunity. *Nutrition*, **26**, 740-745. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.08.011>
- [30] Nur, T., Peijnenburg, A.A.C.M., Noteborn, H.P.J.M., Baykus, H. and Reifen, R. (2002) Dna Microarray Technology Reveals Similar Gene Expression Patterns in Rats with Vitamin A Deficiency and Chemically Induced Colitis. *The Journal of Nutrition*, **132**, 2131-2136. <https://doi.org/10.1093/jn/132.8.2131>
- [31] Amit-Romach, E., Uni, Z., Cheled, S., Berkovich, Z. and Reifen, R. (2009) Bacterial Population and Innate Immunity-Related Genes in Rat Gastrointestinal Tract Are Altered by Vitamin A-Deficient Diet. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **20**, 70-77. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.01.002>
- [32] 陶懂颖, 马文领. 维生素A的生物学作用及其缺乏的防治[J]. 中国医药导报, 2013, 10(1): 25-26+29.
- [33] Citelli, M., Bittencourt, L.L., Silva, S.V., Pierucci, A.P.T. and Pedrosa, C. (2012) Vitamin A Modulates the Expression of Genes Involved in Iron Bioavailability. *Biological Trace Element Research*, **149**, 64-70. <https://doi.org/10.1007/s12011-012-9397-6>
- [34] 宰宇. 中国人群维生素与营养性贫血相关性的Meta分析[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 大学, 2015.
- [35] Saraiva, B.C.A., Soares, M.C.C., Dos Santos, L.C., Pereira, S.C.L. and Horta, P.M. (2014) Iron Deficiency and Anemia Are Associated with Low Retinol Levels in Children Aged 1 to 5 Years. *Jornal De Pediatria*, **90**, 593-599. <https://doi.org/10.1016/j.jpedp.2014.03.004>
- [36] 姜珊. 维生素A缺乏对大鼠铁调节蛋白的影响研究[D]: [硕士学位论文]. 黑龙江: 哈尔滨医科大学, 2011.
- [37] Lima, A.A., Soares, A.M., Lima, N.L., Mota, R., Maciel, B.L., Kvalsund, M.P., Barrett, L.J., Fitzgerald, R.P., Blaner, W.S. and Guerrant, R.L. (2010) Effects of Vitamin A Supplementation on Intestinal Barrier Function, Growth, Total Parasitic, and Specific *Giardia* spp Infections in Brazilian Children: A Prospective Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **50**, 309-315. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181a96489>
- [38] Stitaya, S. (2015) The Pleiotropic Role of Vitamin A in Regulating Mucosal Immunity. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, **33**, 71-89.
- [39] Hall, J.A., Grainger, J.R., Spencer, S.P. and Belkaid, Y. (2011) The Role of Retinoic Acid in Tolerance and Immunity. *Immunity*, **35**, 13-22. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.07.002>
- [40] Perusek, L., Maeda, A. and Maeda, T. (2015) Supplementation with Vitamin A Derivatives to Rescue Vision in Animal Models of Degenerative Retinal Diseases. In: Jastrzebska, B., Ed., *Methods in Molecular Biology*, Humana Press, New York, 345-362. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2330-4_22