



上海交通大学医学院
Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

SHANGHAI JIAO TONG
UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE

学者介绍



徐 健 博士
XU Jian M.D., Ph.D

主任医师、博士生导师



Chief Physician, Doctoral Supervisor

ORCID ID: 0000-0002-6472-1574



徐 健 (1975—), 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院儿童保健科主任医师。2005 年获上海交通大学医学院儿科学博士学位。2011 年在美国密西根大学公卫学院做访问学者。2016 年参加哈佛大学医学院为期 1 年的全球临床研究医师培训。现任中华医学会公共卫生分会青年委员会副主任委员、上海微量元素学会副秘书长、上海市医学会卫生专科分会青年委员会委员。

研究主要聚焦于社会或理化环境因素对儿童神经心理发育的影响。对于重金属暴露对儿童生长发育的影响进行了系列深入研究,并针对儿童睡眠、青少年网络成瘾及妊娠期压力对儿童神经发育的影响进行了深入研究。以第一负责人承担国家自然科学基金 4 项。以第一作者或通信作者在国内外发表 50 余篇论文,其中 SCI 收录论文 20 余篇,参编专著 5 部。先后入选上海市科学技术委员会科技启明星计划、上海交通大学医学院“新百人”人才计划、上海市教育委员会高峰高原学科建设计划。

XU Jian (1975—), chief physician of the Department of Children's Healthcare, International Peace Maternal and Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. She received her Ph.D in Pediatrics from Shanghai Jiao Tong University School of Medicine in 2005. In 2011, she worked in the University of Michigan School of Public Health as a visiting scholar. In 2016, she completed the one-year Global Clinical Scholars Research Training (GCSRT) program from Harvard Medical School. She is currently deputy director of the Youth Committee of the Public Health Branch of the Chinese Medical Association. She is also deputy secretary-general of the Shanghai Trace Elements Society and a member of the Youth Committee of the Health Specialist Branch of the Shanghai Medical Association.

Dr. XU's researches mainly focus on social and chemical environmental factors affecting children's neuropsychological development. A series of in-depth studies on the impacts of heavy metals on children's growth and development, and the impacts of children's sleep, adolescents' internet addiction and prenatal stress on children's neurodevelopment have been conducted by her team. Her work has been supported by the National Nature Science Foundation of China for four times. As the first or corresponding author, she has published about 50 Chinese and English scientific articles, and about 20 papers in peer-reviewed SCI-index journals up to now. She has also published 5 monographs on children's environmental health. She has been included in several talent plans, such as Shanghai Rising-Star Program of Shanghai Science and Technology Commission, the 100-Talent Program of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, and Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support.



综述

妊娠期维生素 A 缺乏对子代神经发育影响的研究进展

张怡静^{1,2}, 徐 健^{1,2}

1. 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院儿童保健科, 上海 200030; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院, 教育部和上海市环境与儿童健康重点实验室, 上海 200092

[摘要] 维生素 A (vitamin A, VA) 是一组具有全反式视黄醇生物活性的脂溶性维生素。孕妇是维生素 A 缺乏 (vitamin A deficiency, VAD) 的易感人群。VA 除了参与视觉、免疫、皮肤表皮、生殖系统等正常功能外, 还广泛分布于脑组织中, 有助于发育中的神经系统内神经祖细胞的模式生成和分化。孕期 VA 的活性代谢产物视黄酸对子代脑发育有非常重要的作用。该文回顾妊娠期 VAD 的既往文献, 总结诱发妊娠期 VAD 的影响因素, 根据相关的人群和动物研究结果总结妊娠期 VAD 对子代神经发育的影响; 并从对子代胚层发育、脑结构发育、海马神经元的突触传递和生物钟的影响等多角度综述妊娠期 VAD 对子代神经发育影响的可能机制。

[关键词] 妊娠期; 维生素 A 缺乏; 子代; 神经发育; 生物钟

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.09.018 **[中图分类号]** R151.1 **[文献标志码]** A

Effect of maternal vitamin A deficiency during pregnancy on neurodevelopment of offspring

ZHANG Yi-jing^{1,2}, XU Jian^{1,2}

1. Department of Children's Healthcare, International Peace Maternity & Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2. MOE-Shanghai Key Lab of Children's Environmental Health, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] Vitamin A (VA) is a fat-soluble vitamin with all-trans-retinoic biological activities. In addition to maintaining the normal functions of the eye, skin, immune, and reproductive systems, VA is also widely distributed in brain tissues, and important to the generation and differentiation of neural progenitor cells in the developing nervous system. Pregnant women are susceptible to vitamin A deficiency (VAD). Retinoic acid, the active form of VA, is very important to the brain development of offspring. This article reviews the literatures of maternal VAD during pregnancy, summarizing the risk factors of maternal VAD during pregnancy, and the research findings of the effects of maternal VAD during pregnancy on offspring neurodevelopment based on both human studies and animal experiments, and the possible underlying mechanisms by which maternal VAD affects the development of embryonic layers, brain structures, hippocampal synaptic transmission, and the biological clock in offspring.

[Key words] pregnancy; vitamin A deficiency (VAD); offspring; neurodevelopment; biological clock

维生素 A (vitamin A, VA) 是一组具有全反式视黄醇生物活性的脂溶性维生素, 主要包括视黄醇、视黄酸 (retinoic acid/all-trans retinoic acid, RA)、视黄醛及酯类。在维持视觉、皮肤黏膜完整性、细胞生长分化、促进生长发育、维持和增强免疫功能及生殖功能等方面起着关键作用^[1]。维生素 A 缺乏 (vitamin A deficiency, VAD) 是全球范围内普遍存在的公共卫生问题, 孕妇和儿童是 VAD 的易感人群。据报道^[2], 全球约有 2.5 亿学龄前儿童存在 VAD, 部分地区有相当大比例的孕妇存在 VAD。据世界卫生组织 2016 年统计数据^[3]显示, 全球 VAD 孕妇高

达 15.3%。2011 年统计数据^[4]显示, 近 980 万孕妇患有夜盲症, 近 1 910 万孕妇 (非洲和东南亚的比例最高) 血清视黄醇浓度过低。中国 2010—2012 年全国居民营养与健康状况报告显示, 中国农村育龄妇女的 VAD 发生率达 12.51%^[5]。目前, 国内外妊娠期 VAD 的形势依然严峻, 应引起关注。

VA 通过其主要衍生物 RA 来发挥生理功能。RA 是一种形态发生素, 除了参与视觉、免疫、皮肤表皮、生殖系统等正常功能外, 还广泛分布于脑组织中, 有助于发育中脊椎动物的神经系统中神经祖细胞的模式生成和分

[基金项目] 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20172016); 国家自然科学基金 (81974486, 81673189); 国家重点研发计划 (2016YFC1000203)。

[作者简介] 张怡静 (1995—), 女, 硕士生; 电子信箱: sharemine@126.com。

[通信作者] 徐 健, 电子信箱: sonia0616@sjtu.edu.cn。

[Funding Information] Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (20172016); National Natural Science Foundation of China (81974486, 81673189); National Key Research and Development Program of China (2016YFC1000203)。

[Corresponding Author] XU Jian, E-mail: sonia0616@sjtu.edu.cn.

化。孕期 VA 的活性代谢产物 RA 对胚胎及婴幼儿脑的发育有非常重要的作用^[6]。本文对妊娠期 VAD 的影响因素, 以及妊娠期 VAD 对子代神经发育的影响及其机制进行综述。

1 妊娠期 VAD 的定义

VAD 包括临床型 VAD、亚临床型 VAD 及可疑亚临床型 VAD (或称为边缘型 VAD)。临床型 VAD 表现为经典的皮肤过度角化和干眼病。亚临床型和可疑亚临床型 VAD 无特异表现, 可能仅表现为反复呼吸道感染、腹泻和贫血等^[7]。肝脏是 VA 储存和加工的重要场所。通过肝脏和脂肪等储存器官的释放和摄取, 血浆中视黄醇维持在约 $1\text{ }\mu\text{mol/L}$ 的恒定浓度^[8]。依据现有的临床指南, 无论是否有临床症状, 血浆视黄醇浓度 $<0.7\text{ }\mu\text{mol/L}$, 即认为是临床型 VAD^[9]。但对于孕妇来说, 血浆视黄醇浓度 $<1.05\text{ }\mu\text{mol/L}$, 即认为是临床型 VAD^[1]。

2 妊娠期 VAD 的影响因素

2.1 孕期的生理变化

因孕期血容量增加, 从孕早期至孕晚期, 血清 VA 水平明显下降。另外, 妊娠期母胎对 VA 的联合需求明显大于妊娠前, 因此妊娠期 VAD 的发生率显著高于未怀孕的育龄妇女^[9]。另外, 研究发现, 孕期激素和代谢变化导致孕早期比孕晚期更容易发生 VAD。一方面, 孕激素可以促进肝和脂肪组织中贮存的 VA 释放入血液, 孕激素水平随妊娠的进展逐渐升高, 妊娠早期孕激素水平相对较低, 因此孕早期释放入血的 VA 更少; 另一方面, 血清 VA 的浓度与视黄醇结合蛋白浓度有关, 孕早期血液中视黄醇结合蛋白浓度较低, 故孕早期较孕晚期更易发生 VAD^[10]。

2.2 孕期饮食结构的可能改变

VA 属于脂溶性维生素, 其吸收利用与脂肪的吸收利用密切相关。妊娠反应如频繁呕吐或食欲下降可能导致脂肪摄入及相应的脂溶性维生素 (包括 VA) 吸收不足, 进而导致肝、脂肪组织中 VA 贮存较少, 由此释放至血液中的 VA 也较少^[9]。挑食、偏食或荤菜吃得少的孕妇或素食主义的孕妇, 也更容易发生 VAD。

2.3 妊娠期 VAD 的地区差异

研究^[5]发现, 我国南方农村育龄妇女 VAD 发生率 (4.14%) 高于北方农村育龄妇女 (1.24%), 这可能与南

北方饮食习惯差异有关。与南方相比, 北方摄入奶制品以及油脂较多, 动物性食物消耗量可能更高^[5]。另外, 贫困农村地区的孕妇 VAD 发生率是大城市的 5.73 倍^[10], 这可能因为城市居民饮食营养的意识和经济水平较贫困农村地区的居民更高。

2.4 不良的生活方式

具有不良生活方式的孕妇更易发生 VAD。饮酒孕妇 VAD 的发生率是未饮酒孕妇的 4.10 倍, 孕期主动吸烟者的 VAD 发生率是未 (被动或主动) 吸烟孕妇的 6.68 倍^[10]。

2.5 社会文化经济水平低下

文化程度和家庭收入较低的孕妇更易发生 VAD。高中及以下学历孕妇的 VAD 发生率是大学及以上学历孕妇的 4.17 倍; 与家庭年收入 30 000 元及以上的孕妇相比, 家庭年收入 20 000 ~ 30 000 元、10 000 ~ 20 000 元及 $<10\text{ }000$ 元的孕妇的 VAD 发生率分别是其 4.64、5.33 和 5.91 倍^[10]。

3 妊娠期 VAD 对子代神经发育的影响

3.1 人群研究

现有人群研究发现, 妊娠期 VAD 可能会影响子代的神经发育。有病例报道^[11]显示, 患有 VAD 的孕妇产下的新生儿视神经发育异常。一项出生队列研究发现, 脐带血 VA 水平与幼儿 2 岁时语言发育商和应人能发育商呈正相关, 但与应物能发育商无明显相关性^[12]。另一项出生队列研究测定了重庆市 97 对孕妇 - 新生儿中孕妇孕晚期血清和脐带血血清中的维生素水平, 并在儿童 5 岁时评估了儿童的智能发育。结果发现, 胎盘 VA 转运率 (脐带血血清 VA 水平相对于孕晚期母血清 VA 水平, 这保证了当孕妇血清 VA 在一个较大范围波动时, 新生儿脐带血 VA 的波动范围较小) 与儿童语言智商得分呈正相关^[13]。但也有研究发现, 脐带血 VA 水平与儿童日后的语言认知相关性不强。一项出生队列研究对重庆市 143 对孕妇 - 新生儿分别进行了孕早期母体血清和脐带血血清的 VA 水平检测, 并在幼儿 2 岁时评估其认知发育。结果发现, 除脐带血 VA 水平与幼儿运动能发育商显著相关外, 脐带血 VA 水平与幼儿总发育商、应物能、言语能及应人能发育商并无明显相关性^[14]。另一项研究调查了 154 名自闭症儿童和 73 名正常儿童, 发现 VA 营养和儿童孤独症的可能关系, 且血清 VA 的浓度与儿童孤独症评定量表的评分呈负相关^[15]。

3.2 动物实验研究

现有动物实验研究发现,妊娠期 VAD 可能影响子代的行为和学习记忆。有研究^[16]通过穿梭箱实验,比较正常孕鼠与 VAD 孕鼠子代的空间记忆和学习能力方面的差异。该穿梭箱实验分为训练期(第 1 日)和测试期(第 2~5 日)2 个阶段。在训练期,将幼鼠放置于电击区,先给予条件刺激(响铃 10 s),然后再给予非条件刺激(电刺激)。若幼鼠在规定时间内听到响铃即进入安全区,视为一次主动回避;若在电击时进入安全区,则为被动回避;无法进入,则记录为无法回避。结果发现,VAD 孕鼠的子代相比于 VA 正常的孕鼠子代存在一定程度的空间记忆以及学习能力受损。一项行为测试箱实验^[17]发现,妊娠期 VAD 小鼠的子代在开始测试的后半段时间内表现出更多的探索行为,这反映了妊娠期 VAD 小鼠子代的焦虑情绪,说明 VAD 孕鼠的子代适应新环境的能力有所下降。另有研究^[18]在 Morris 水迷宫测试中发现,在定位航行训练期间,妊娠期 VAD 大鼠子代的远距离寻找隐藏平台的潜伏期明显长于对照组,在撤去平台后的自由探索期,VAD 孕鼠的子代在平台所处的靶象限停留时间的百分比显著低于对照组,这也说明了妊娠期 VAD 大鼠的子代可能出现空间记忆和长期参照记忆受损。之后,又将平台放置在原位置的相反象限后,结果显示 VAD 孕鼠子代在对位象限航行时间的比例显著低于对照组,这又表明了妊娠期 VAD 大鼠子代的新事物学习能力可能不及正常大鼠。

4 妊娠期 VAD 对子代神经发育影响的可能机制

通常,视黄醇经视黄醇脱氢酶转换为视黄醛,再经视黄醛脱氢酶作用生成 RA。RA 先与结合蛋白结合进入细胞核,再与转录因子结合,从而调控靶基因表达^[7,19]。此转录因子由视黄酸受体(retinoid acid receptor, RAR;包括 RAR α 、 β 和 γ ^[20-22])和视黄醇类物质-X 受体(retinoid X receptor, RXR;包括 RXR α 、 β 和 γ)形成一个异二聚体,并以特定序列结合 DNA,即视黄酸反应原件(retinoid acid response element, RARE)以促进其靶基因的转录^[23]。任何影响 VA 转化成 RA 通路的酶或者转运蛋白的缺失,都会造成子代神经系统的发育异常。

4.1 引起子代胚层发育异常

早期胚胎发育过程中,类 VA 的主要活性形式——全反式 RA 是基因转录的调节剂,调节胚层和体轴的形成、神经发生及神经系统的发育^[24]。在胚胎中枢神经系统的发育中,RA 在控制 3 个胚胎组织层(外胚层、中胚层和内

胚层)的衍生物发生中起关键作用^[25],这主要通过诱导神经发生、控制神经元模式^[8]和组织成熟^[26]的方式完成。

动物实验表明,妊娠期 VAD 所致的胚胎神经系统的畸形发育可能与胚层结构的异常发育有关^[27]。具体作用机制包括:①浓度依赖性的调节模式使脑发育对低 RA 具有高敏感性。RA 作为形态发生素,沿身体前后轴,与 WNT 蛋白和成纤维细胞生长因子共同参与后脑组织和前脊髓的发育^[28]。RA 影响细胞的分化程度与方向时,具有浓度依赖性。当 RA 水平过低时,难以形成梯度调节模式来调节神经发育,从而导致胚胎对破坏的高敏感性,导致后脑缺失和前脊髓异常^[29]。②低 RA 影响神经元分化。RA 是迁移后正常神经系统分化所必需的。RA 有助于发育中的脊椎动物神经系统中各种类型的神经元和神经母细胞的分化,此种作用是通过激活多种基因,如细胞信号转导分子、结构蛋白、酶和细胞表面受体的基因的转录因子实现的^[30-32]。③ RA 影响成熟神经元亚群的亚型同一性和神经递质表型^[8]。

4.2 引起子代脑结构发育异常

妊娠期 VAD 可能引起子代脑结构发育不良。有研究^[33]表明,妊娠大鼠摄入全反式 RA 不足,会导致胚胎出现神经系统发育障碍,特别是后脑区发育异常,尾后脑节段丢失等。此外,Dickman 等^[34]在构建的妊娠期 VAD 大鼠模型中,在胚胎发生的不同窗口期记录类视黄醇依赖性事件,观察到 RA 充足的胚胎是正常的。类反式 RA 耗尽的胚胎表现出特定的神经系统畸形,以及面部、眼睛和心脏畸形,一些缺陷是在无效突变小鼠中见到的表型,其中包括 RXR α ^{-/-}、RXR α ^{-/-}/RAR α ^{-/-}和 RAR α ^{-/-}/RAR γ ^{-/-},这也证实其核受体的 RA 反式激活对正常胚胎的发生至关重要。有研究从遗传角度证明了 RA 参与调节小鼠早期胚胎前脑的生长和干细胞的腹侧化^[35],并维持适当的信号^[36]。RA 缺乏会严重影响前脑的形态发生,改变细胞增殖和存活状态,以及降低腹侧前脑发育的重要调控因子的表达水平。

4.3 影响子代海马神经元的突触传递

通过激活 N-甲基-D-天门冬氨酸受体离子通道,Ca²⁺流入突触后神经元,在突触后细胞群中激发生长时程增强电位(long-term potentiation, LTP)^[37],说明 Ca²⁺是 LTP 诱导和维持的关键因素,是神经兴奋性的重要辅助信使。对孕期 VAD 大鼠的子代海马脑片进行 Ca²⁺荧光检测和 LTP 诱导,发现在出生后海马发育的早期,Ca²⁺持续保持低水平,并且 VAD 大鼠子代的海马 CA1 区快兴奋性突触后

电位比 VA 正常大鼠子代的海马快兴奋性突触后电位更低, VAD 大鼠子代海马 CA1 区的长时程增强受损^[16]。VAD 大鼠子代神经元兴奋性的降低可能是通过降低 Ca^{2+} 活性实现的。

4.4 影响子代的生物钟

4.4.1 妊娠期 VAD 可能影响子代生物钟发育 昼夜节律是生理性的, 呈现 24 h 的行为振荡周期, 这几乎发生在所有从原核生物到人类的活生物体中^[38]。细胞昼夜节律生物钟主要由位于下丘脑底上神经核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 的内源性起搏器调节。调节每日 SCN 活性的主要外源信号是明暗循环^[39]。当孕鼠的生物钟由于不断持续的光暴露而受到干扰时, 胎儿 SCN 神经肽网络的正常构建可能会受到影响^[40]。

日本鹌鹑在妊娠期 VAD 条件下, 母体松果体每日分泌褪黑素的峰值会降低^[41], 而母体褪黑素是诱导胚胎生物钟的母体信号的一种^[42]。在皮质中, RA 是睡眠的 δ 波振荡所必需的^[43]。RA 信号通路的几个组件根据光周期变化而振荡。RXRB 基因的多态性可以调节睡眠 δ 波振荡对慢波睡眠的影响^[44]。RA 也是调节季节节律的核心分子, 其含量变化与季节保持同步, 影响下丘脑和松果体的功能。这些结果证明了 RA 在调控昼夜节律和季节性节律中的作用, 及其对胚胎神经发育的影响^[45]。

4.4.2 VAD 干扰生物钟的细胞分子机制 在细胞分子水平上, 生物钟的昼夜节律由转录-翻译反馈环组成。在核心环中, 生物钟 CLOCK 蛋白和 BMAL1 蛋白 [brain and muscle ARNT (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator) like protein 1] 形成异二聚体, 与 E-box 增强子元件结合后激活靶基因转录。在靶基因中有“阴性”因子隐色素 (cryptochrome, *Cry*) 和 period (*Per*), 它们可以作为自身表达的抑制剂。在一天的过程中, PER 和 CRY

蛋白翻译和二聚化后, 在细胞质中积聚后被酪蛋白激酶 I (casein kinase I, CK I) 和糖原合酶激酶-3 (glycogen synthase kinase-3, GSK3) 磷酸化, 随后以磷酸化调节的方式转运至细胞核, 易位到细胞核中, 与 CLOCK-BMAL1 复合物相互作用, 从而抑制其复合物的转录活性。Per 和 Cry 转录物减少, 随后合成的 PER 和 CRY 蛋白减少^[46], 构成了自身的负反馈回路。在昼夜节律周期结束时, PER 和 CRY 蛋白以 CK I 依赖的方式降解, 释放转录抑制, 并允许下一个循环开始^[47]。

在视交叉上核和海马中, VA 和 RA 作为影响大脑节律的介质, 控制生物钟基因的表达, 可能由此影响着胚胎的神经系统发育。Navigatore-Fonzo 等^[48]将实验组 (VAD 大鼠) 与对照组 (正常大鼠) 一同置于 24 h 恒定黑暗的条件下, 发现了大鼠海马中时钟基因 (*Per2*、*Cry1* 和 *Cry2* 等) 的内源性昼夜节律模式。该研究观察到 VAD 大鼠的海马区时钟基因 (*Per2*、*Cry1* 和 *Cry2* 等) 的 mRNA 修饰呈现出昼夜节律后, 继而寻找到 *Per2* 基因翻译位点上游 2 000 bp 内存在一个 RARE 和一个 RXRE 位点, 而在 *Cry1* 和 *Cry2* 基因调控区分别发现了 3 个和 2 个 RXRE 元件。有研究^[49]已发现, 大量构成蛋白质超家族、可作为配体诱导的转录因子的核受体具有昼夜节律振荡, 其中包括 VA 相关的 RAR α 与 RAR γ 。

5 结语

妊娠期 VAD 以往在产科临床上没有受到充分关注。妊娠期是对 VAD 易感的阶段, 妊娠期 VAD 对子代神经发育有不良影响, 且有多种影响机制。因此, 应重视孕期 VAD 的问题, 注重孕期 VAD 的健康宣教, 进一步促进优生优育。

参 考 文 献

- [1] West KP, Jr. Extent of vitamin A deficiency among preschool children and women of reproductive age[J]. J Nutr, 2002, 132(9 Suppl): 2857s-2866s.
- [2] World Health Organization. Micronutrient deficiencies: vitamin A deficiency[EB/OL]. [2020-04-01]. <http://www.who.int/nutrition/topics/vad/en>.
- [3] Martínez García RM. Supplements in pregnancy: the latest recommendations[J]. Nutr Hosp, 2016, 33(Suppl 4): 336.
- [4] 世界卫生组织执行委员会. 营养: 孕前期、妊娠期和母乳喂养期妇女的营养. 秘书处的报告 [EB/OL]. [2011-12-20] [2020-04-01]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/26457>.
- [5] Wang R, Li WD, Mao DQ, et al. Vitamin A nutritional status of Chinese rural fertile women in 2010-2012[J]. J Hyg Res, 2017, 46(3): 350-355.
- [6] Zieger E, Schubert M. New insights into the roles of retinoic acid signaling in nervous system development and the establishment of neurotransmitter systems[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2017, 330: 1-84.
- [7] Tafti M, Ghyselinck NB. Functional implication of the vitamin A signaling pathway in the brain[J]. Arch Neurol, 2007, 64(12): 1706-1711.
- [8] Blomhoff R. Overview of vitamin A metabolism and function in vitamin A in health and disease[J]. Pacific Account Rev, 1994. DOI: 10.1108/01140580510818585.
- [9] Chen H, Qian NF, Yan LY, et al. Role of serum vitamin A and E in pregnancy[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 5185-5189.
- [10] Yang C, Chen J, Liu Z, et al. Prevalence and influence factors of vitamin A deficiency of Chinese pregnant women[J]. Nutr J, 2016, 15: 12.
- [11] Gilchrist H, Taranath DA, Gole GA. Ocular malformation in a newborn secondary to maternal hypovitaminosis A[J]. J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2010, 14(3): 274-276.
- [12] Zhang X, Chen K, Wei XP, et al. Perinatal vitamin A status in relation to neurodevelopmental outcome at two years of age[J]. Int J Vitam Nutr Res, 2009, 79(4): 238-249.
- [13] Liu YF, Chen Q, Wei XP, et al. Relationship between perinatal antioxidant vitamin and heavy metal levels and the growth and cognitive development of children at 5 years of age[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2015, 24(4): 650-658.



- [14] 赵勇, 李廷玉, 王玉婷, 等. 孕期维生素 A 营养与婴幼儿生长发育相关性的研究 [C]// 首届中西部营养与健康、亚健康学术会议论文集. 重庆: 四川省营养学会, 2005: 223-228.
- [15] Guo M, Zhu J, Yang T, et al. Vitamin A improves the symptoms of autism spectrum disorders and decreases 5-hydroxytryptamine (5-HT): a pilot study[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 137: 35-40.
- [16] Jiang W, Yu Q, Gong M, et al. Vitamin A deficiency impairs postnatal cognitive function *via* inhibition of neuronal calcium excitability in hippocampus[J]. *J Neurochem*, 2012, 121(6): 932-943.
- [17] Zhang M, Ji BH, Zou H, et al. Vitamin A depletion alters sensitivity of motor behavior to MK-801 in C57BL/6J mice[J]. *Behav Brain Funct*, 2010, 6: 7.
- [18] Zhang X, Chen K, Chen J, et al. Effect of marginal vitamin A deficiency during pregnancy on retinoic acid receptors and N-methyl-D-aspartate receptor expression in the offspring of rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(12): 1112-1120.
- [19] McCaffery P, Simons C. Prospective teratology of retinoic acid metabolic blocking agents (RAMBAs) and loss of CYP26 activity[J]. *Curr Pharm Des*, 2007, 13(29): 3020-3037.
- [20] Rochette-Egly C, Germain P. Dynamic and combinatorial control of gene expression by nuclear retinoic acid receptors (RARs)[J]. *Nucl Recept Signal*, 2009, 7: e005.
- [21] Petkovich M, Brand NJ, Krust A, et al. A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors[J]. *Nature*, 1987, 330(6147): 444-450.
- [22] Brand N, Petkovich M, Krust A, et al. Identification of a second human retinoic acid receptor[J]. *Nature*, 1988, 332(6167): 850-853.
- [23] Jacobs S, Lie DC, DeCicco KL, et al. Retinoic acid is required early during adult neurogenesis in the dentate gyrus[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(10): 3902-3907.
- [24] Kam RK, Deng Y, Chen YL, et al. Retinoic acid synthesis and functions in early embryonic development[J]. *Cell Biosci*, 2012, 2(1): 11.
- [25] Gutierrez-Mazariagos J, Theodosiou M, Campo-Paysaa F, et al. Vitamin A: a multifunctional tool for development[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22(6): 603-610.
- [26] Duester G. Retinoic acid synthesis and signaling during early organogenesis[J]. *Cell*, 2008, 134(6): 921-931.
- [27] White JC, Highland M, Clagett-Dame M. Abnormal development of the sinuatrial venous valve and posterior hindbrain may contribute to late fetal resorption of vitamin A-deficient rat embryos[J]. *Teratology*, 2000, 62(6): 374-384.
- [28] Melton KR, Iulianella A, Trainor PA. Gene expression and regulation of hindbrain and spinal cord development[J]. *Front Biosci*, 2004, 9: 117-138.
- [29] Wilson L, Gale E, Chambers D, et al. Retinoic acid and the control of dorsoventral patterning in the avian spinal cord[J]. *Dev Biol*, 2004, 269(2): 433-446.
- [30] Jacob FD, Hasal S, Goez HR. Pontocerebellar hypoplasia type 3 with severe vitamin A deficiency[J]. *Pediatr Neurol*, 2011, 44(2): 147-149.
- [31] Dupé V, Pellerin I. Retinoic acid receptors exhibit cell-autonomous functions in cranial neural crest cells[J]. *Dev Dyn*, 2009, 238(10): 2701-2711.
- [32] Bowles J, Koopman P. Retinoic acid, meiosis and germ cell fate in mammals[J]. *Development*, 2007, 134(19): 3401-3411.
- [33] White JC, Highland M, Kaiser M, et al. Vitamin A deficiency results in the dose-dependent acquisition of anterior character and shortening of the caudal hindbrain of the rat embryo[J]. *Dev Biol*, 2000, 220(2): 263-284.
- [34] Dickman ED, Thaller C, Smith SM. Temporally-regulated retinoic acid depletion produces specific neural crest, ocular and nervous system defects[J]. *Development*, 1997, 124(16): 3111-3121.
- [35] Gabay L, Lowell S, Rubin LL, et al. Deregulation of dorsoventral patterning by FGF confers trilineage differentiation capacity on CNS stem cells *in vitro*[J]. *Neuron*, 2003, 40(3): 485-499.
- [36] Ribes V, Wang ZX, Dollé P, et al. Retinaldehyde dehydrogenase 2 (RALDH2)-mediated retinoic acid synthesis regulates early mouse embryonic forebrain development by controlling FGF and sonic hedgehog signaling[J]. *Development*, 2006, 133(2): 351-361.
- [37] Bliss TV, Collingridge GL, Laroche S. Neuroscience. ZAP and ZIP, a story to forget[J]. *Science*, 2006, 313(5790): 1058-1059.
- [38] Lévi F. Circadian chronotherapy for human cancers[J]. *Lancet Oncol*, 2001, 2(5): 307-315.
- [39] Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals[J]. *Nature*, 2002, 418(6901): 935-941.
- [40] Nováková M, Sládek M, Sumová A. Exposure of pregnant rats to restricted feeding schedule synchronizes the SCN clocks of their fetuses under constant light but not under a light-dark regime[J]. *J Biol Rhythms*, 2010, 25(5): 350-360.
- [41] Fu Z, Kato H, Kotera N, et al. Regulation of the expression of serotonin N-acetyltransferase gene in Japanese quail (*Coturnix japonica*): II. Effect of vitamin A deficiency[J]. *J Pineal Res*, 1999, 27(1): 34-41.
- [42] Wurtman RJ, Axelrod J, Fischer JE. Melatonin synthesis in the pineal gland: effect of light mediated by the sympathetic nervous system[J]. *Science*, 1964, 143(3612): 1328-1329.
- [43] Ransom J, Morgan PJ, McCaffery PJ, et al. The rhythm of retinoids in the brain[J]. *J Neurochem*, 2014, 129(3): 366-376.
- [44] Golini RS, Delgado SM, Navigatore Fonzo LS, et al. Daily patterns of clock and cognition-related factors are modified in the hippocampus of vitamin A-deficient rats[J]. *Hippocampus*, 2012, 22(8): 1720-1732.
- [45] Maret S, Franken P, Dauvilliers Y, et al. Retinoic acid signaling affects cortical synchrony during sleep[J]. *Science*, 2005, 310(5745): 111-113.
- [46] Weger M, Diotel N, Dorsemans AC, et al. Stem cells and the circadian clock[J]. *Dev Biol*, 2017, 431(2): 111-123.
- [47] Gallego M, Virshup DM. Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(2): 139-148.
- [48] Navigatore-Fonzo LS, Delgado SM, Golini RS, et al. Circadian rhythms of locomotor activity and hippocampal clock genes expression are dampened in vitamin A-deficient rats[J]. *Nutr Res*, 2014, 34(4): 326-335.
- [49] Thaela MJ, Jensen MS, Cornélissen G, et al. Circadian and ultradian variation in pancreatic secretion of meal-fed pigs after weaning[J]. *J Anim Sci*, 1998, 76(4): 1131-1139.

[收稿日期] 2020-04-01

[本文编辑] 吴 洋