

维生素A的毒理学研究进展

王亚莉, 耿越*

(山东师范大学食品营养和安全重点实验室, 山东省动物抗性生物学重点实验室,
山东师范大学生命科学学院, 济南 250014)

摘要: 维生素A作为人体必需的维生素具有很多生理功能。维生素A作为一种预防疾病的手段, 伴随其产生的问题越来越多, 维生素A摄入过多造成急性或慢性中毒、肝脏毒性、生殖毒性、发育毒性及致畸性等。维生素A的毒性作用应引起人们的关注。本文总结了维生素A的功能及代谢, 重点关注了过量维生素A及其代谢物对细胞或个体造成的毒害作用。

关键词: 维生素A; 毒性作用; 维生素A代谢; 视黄酸

Research progress in toxicology of vitamin A

WANG Ya-Li, GENG Yue*

(Key Laboratory of Food Nutrition and Safety of SDNU, Provincial Key Laboratory of Animal Resistant Biology,
College of Life Science, Shandong Normal University, Jinan 250014, China)

ABSTRACT: Vitamin A has many physiological functions as an essential vitamin. Vitamin A as a means of preventing diseases, the problems that followed are increasing. Excessive intake of vitamin A causes acute or chronic poisoning, liver toxicity, reproductive toxicity, developmental toxicity and teratogenicity. The toxic effects of vitamin A should also attract people's attention. This paper summarized the function and metabolism of vitamin A, focusing on the toxic effects of excess vitamin A and the metabolites on cells or individuals.

KEY WORDS: vitamin A; toxic effects; vitamin A metabolism; retinoic acid

1 引言

维生素A是一类包含视黄醇、视黄醛和视黄酸等一系列不饱和有机化合物的总称, 为脂溶性维生素^[1]。维生素A有2种, 一种是维生素A醇(视黄醇), 存在于动物来源的食物中, 如鱼、牛奶、鸡蛋等; 另一种是类胡萝卜素, 可从植物来源的食物中摄取, 如胡萝卜、红辣椒、莴苣等^[2]。维生素A主要储存在肝脏中。在肝细胞中, 视黄醇被醇脱氢酶氧化成视黄醛并代谢成其主要活性代谢物视黄酸(retinoic acid, RA)^[3]。维生素A是人体中功能最多的维生素, 它参与从胚胎发育到成年的几个基本生理过程, 如胚胎发育、视力、免疫和细胞分化和增殖, 这些功能大部分不是由视黄醇本身进行, 而是由其活性代谢物进行^[4]。

视黄酸在病毒感染中起免疫调节作用^[5]。维生素A参与上皮和粘液组织的形成, 对于上皮的正常形成、发育与维持具有十分重要的作用^[6]。维生素A具有维持正常视觉的功能, 11-顺式视黄醛在视觉中起着重要作用, 可以结合并维持视紫红质的稳定性^[7]。在脊椎动物发育过程中, 视黄酸(RA)信号传导起着重要作用^[8]。视黄醇是一种有效的抗氧化剂, 它对脂质过氧自由基具有非常高的清除活性^[9]。维生素A维持骨骼正常的生长发育、促进蛋白质的生物合成和骨细胞的分化^[10]。

维生素A还具有抑制肿瘤生长等功能, 在体外能够抑制不同类型肿瘤细胞的增殖^[11]。Facchini等^[12]发现视黄醇通过干扰胆固醇和脂肪酸生物合成途径影响人体成胶质

*通讯作者: 耿越, 教授, 主要研究方向为营养学与食品功能因子。E-mail: gengy@sdnu.edu.cn

*Corresponding author: GENG Yue, Professor, Department of Food Science and Technology, Shandong Normal University, Jinan 250014, China. E-mail: gengy@sdnu.edu.cn

瘤细胞系活力。Yang等^[13]发现低浓度下,视黄酸(10 $\mu\text{mol/L}$)对HepG2细胞系无显著毒性作用,但以剂量依赖性方式有效抑制SMMC-7721细胞的生长。Trojanowicz等^[14]研究显示,视黄酸(1 $\mu\text{mol/L}$)导致滤泡状甲状腺癌细胞系FTC-133和FTC-238的活力和侵袭性降低,且降低关键糖酵解酶ENO1和c-Myc癌基因的水平。Stefanska等研究全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)对乳腺癌细胞系MCF-7和MDA-MB-231中磷酸酶和张力蛋白同系物肿瘤抑制基因的甲基化和表达的影响,结果显示处理72 h后MCF-7细胞系的 IC_{50} 为0.35 $\mu\text{mol/L}$,而MDA-MB-231细胞系未检测到 IC_{50} , ATRA在非侵入性MCF-7细胞中降低张力蛋白同系物启动子甲基化方面具有很高的效力^[15]。

维生素A是人体中非常重要的一种必需维生素,动物研究显示治疗性维生素A衍生物作为药理调节剂的有益效果,例如视黄酸或视黄酸受体和类视黄醇受体^[16],临床上也已经将类维生素A用于多种疾病的治疗。饮食中维生素A摄入不足(导致维生素A缺乏)和维生素A摄入过多(导致维生素A过多或维生素A毒性)对人类健康构成挑战^[17]。食品强化和膳食通过补充视黄醇酯用于减轻维生素A缺乏症的影响。然而,对强化食品和维生素A补充剂的兴趣增加导致大部分健康人群经常接触比推荐摄入量更高的维生素A剂量^[18]。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)数据表明,正常成年男性维生素A的推荐摄入量(recommended nutrient intakes, RNIs)为1998 IU,可耐受最高摄入量(tolerable upper intake level, UL)为9990 IU^[19],长期大量服用维生素A会造成维生素A中毒症^[20]。目前类视黄醇毒性在发达国家引起关注,因为它与健康问题有关,包括骨质疏松症、骨折和呼吸道感染等^[16]。过量的维生素A对人体的伤害非常大,因此对于维生素A的毒性研究是十分必要的。本篇综述主要围绕维生素A的毒性作用进行阐述,总结了维生素A的中毒案例及对器官、生殖、发育中的毒理研究,以期引起人们对维生素A毒性的关注和重视。

2 维生素A的体内代谢

膳食中的维生素A类物质和类胡萝卜素通过肠内的肠细胞摄取和代谢。视黄醇被肠上皮细胞吸收,结合细胞视黄醇结合蛋白并在卵磷脂视黄醇酰基转移酶的作用下进行酯化。然后该视黄基酯与其他膳食脂质(包括甘油三酯和胆固醇酯)一起包装在新生的乳糜微粒中,乳糜微粒分泌到淋巴系统中从而摄入体内^[21],大部分的类维生素A通过体内循环运输到肝脏中,以视黄酯的形式存在于细胞质脂滴中^[22]。维生素A必须在体内充分分布,以维持视黄酸的生理功能。研究表明,由视黄酸基因6(STRA6)基因产物刺激的膜受体促进了细胞从视黄醇结合蛋白中摄取维生素A,该受体在构成血液-组织屏障的上皮细胞中高度表达。STRA6介导的维生素A摄取对于与血液维生素A稳态受损有关的疾病具有重要意义^[23,24]。

3 维生素A的毒性研究

3.1 维生素A的急性与慢性毒性

维生素A中毒症是人体摄入过量维生素A而引起的中毒综合征。成人和儿童在数小时或数天内分别摄入维生素A大于100倍和大于20倍推荐摄入量时发生急性毒性,包括腹痛、厌食、呕吐、视觉迷糊、易怒及新生儿和婴儿凶门突起^[25]等症状;慢性毒性是由于摄入大量的类维生素A数月或数年所导致的,包括皮肤干燥增厚、结膜炎、红色斑疹、骨密度下降、骨关节疼痛、颅内高压和肝脏毒性等^[26]。

Homma等^[27]报告了1例由于摄入海鲈肝导致的急性维生素A中毒,即一名27岁男性患者在前一天食用800 g烤海鲈肝,不久后出现麻木感,并伴随着面色潮红、头痛、恶心和关节疼痛等症状。摄入后第2 d,该患者的血清视黄醇水平升高至1577 ng/mL,确诊为维生素A中毒。Perera等^[28]报告3例新生儿因摄入过量维生素A而导致的良性颅内高压,3名婴儿因食用胡萝卜、南瓜和木瓜摄入过量的维生素A导致毒性作用,出现呕吐和凶门鼓胀症状。Baineni等^[29]报告1例因服用大剂量的类维生素A超过3个月导致的慢性中毒病例,4岁男孩患者持续6周出现严重骨痛、行走困难、前肢弥漫性骨肿胀、皮肤溃疡和腹痛。彭茜^[30]报道一例维生素A中毒误诊为急性胃炎的病例,一岁半小男孩因诊断为佝偻病,曾口服浓缩鱼肝油滴剂(维生素AD制剂),连续一周出现不明原因呕吐、进食即吐、精神状态差、口唇干、尿量少等症状,被诊断为鱼肝油过量引起的维生素A中毒。维生素A中毒很多都是发生在患有佝偻病的小儿身上,因为佝偻病患者需要大量补充维生素D,但补充的应该是纯维生素D制剂,而不是维生素AD制剂,如鱼肝油。因此,当佝偻病患者发生不明原因的呕吐时,应予以高度警惕,重视体格检查,详细问清用药史。

3.2 维生素A的器官毒性

3.2.1 维生素A的视觉毒性

二聚维生素A作为免疫原通过激活补体反应引发慢性炎症^[31,32],高水平的维生素A二聚体与视网膜健康状况不佳相关^[33]。动物研究结果表明,高剂量维生素A(120000 IU/kg)可能通过增加黄斑中脂褐素沉积的速度来加速视力丧失。因此,美国联邦政府国立卫生研究院和国家眼科研究所提出避免维生素A补充剂超过每日推荐摄入量^[34]。

3.2.2 维生素A的肝肾毒性

大剂量的维生素A能够引起肝损伤,对肝脏的损害可能与肝窦周围贮存脂质的细胞内维生素A沉积增多所致。与维生素A有关的肝毒性是一个很严重的健康问题,无控制的服用维生素A有可能导致严重肝损害。在Swiss Webster小鼠和Sprague-Dawley大鼠中的研究表明,视黄醇预处理增强了乙酰氨基酚引发的肝毒性^[35,36]。Badger等^[37]证实,4 d的视黄醇预处理[250000 IU/(kg·d)]增强对乙酰氨

基酚引起肝毒性, 该剂量的视黄醇显著降低了肝中 CYP3A 的催化活性和多肽水平。他们还发现视黄醇虽增强了肝毒性, 但不增加乙酰氨基酚引起的肾毒性。视黄醇已被证实在大鼠中激活 Kupffer 细胞, 在小鼠中可能增加活性氧的产生, 这会进一步增加乙酰氨基酚诱导的肝毒性^[38]。Yeh 等^[39]研究表明, 过量维生素 A (25000~50000 IU) 会造成大鼠肝损伤和肾功能不全, 并且其肝损伤机制可能是由于脂质过氧化引起的。

张克荣^[40]发现一例家族性维生素 A 肝脏毒性反应, 该家族成员有长期摄入维生素 A 的病史, 因视力差及其他原因服用维生素 A 长达 1.5~3 年, 每日平均剂量为 1~4.5 万 IU, 诊断为维生素 A 肝脏毒性反应。维生素 A 肝脏毒性变化早期较轻微, 肝损伤仍然可逆。Becker 等^[41]报告了一例 70 岁女性患者的慢性维生素 A 过敏症, 该患者因每周皮下维生素 A 注射(100000 IU)以预防癌症复发而导致的急性中毒性肝病, 通过肝脏活组织检查和电子显微镜检查证实了胆汁淤积性肝炎具有的特征, 通过高效液相色谱法测定的肝视黄醇浓度的显著升高进一步证实了这一点。

3.2.3 维生素 A 的脾脏毒性及对实验性哮喘的影响

Schuster 等^[42]研究发现, 高水平维生素 A(250 IU/g 膳食)通过增强小鼠血清 IgE 和 IgG1 应答和肺嗜酸性粒细胞炎症, 表现出严重的过度气道炎症和气道高反应性, 并调节 Th1/Th2 转向 Th2, 导致实验性哮喘的严重程度增加。周源苑等^[43]研究发现短期大剂量补充维生素 A 会抑制脾脏的抗氧化能力和细胞周期。维生素 A 过量摄入产生大量的超氧自由基, 使机体脂质过氧化程度加深, 一般情况下, 细胞可耐受轻度的氧化应激, 严重的氧化应激可引起脂质、蛋白质及 DNA 等生物分子损伤, 最终导致细胞凋亡或坏死。

3.3 维生素 A 的生殖毒性

维生素 A 在男性和女性生殖健康中非常重要。在男性中, 维生素 A 缺乏或涉及视黄酸信号通路的基因突变导致减数分裂和精子形成紊乱^[44]。赵宏等^[45]研究发现大剂量维生素 A 实验组(2.5 g/kg 和 3.0 g/kg)雄性小鼠精子平均数和畸形精子的平均数相对于对照组的差异均有统计学意义($P < 0.05$), 表明维生素 A 对小鼠精子的形成有一定的影响, 并且有可能导致精子畸形, 且维生素 A 剂量越大, 畸形精子平均数越多。

3.4 维生素 A 的发育毒性和致畸性

维生素 A 是维持哺乳动物正常胚胎发育所必需的营养素, 视黄酸涉及早期胚胎的形态发生及各种器官原始细胞的发育和成熟^[46]。视黄酸缺乏和过量可能会导致涉及许多不同器官系统的畸形特征模式。大鼠怀孕期间高剂量维生素 A 的致畸作用包括眼外伤、眼部畸形、腭裂、下颌骨和上颌骨的缩短、胸骨及椎骨畸形^[47,48]、脊柱裂与脑膜囊肿和脑积水。经过多年的研究, 维生素 A 过量给药的致畸性在人体中明确确定。维生素 A 过量会引起体轴和神经管

形成缺陷, 还会影响面部结构、胸腺、心脏、泌尿生殖系统和黑素细胞分化, 由维生素 A 过量引起的多种结构性畸形在胚胎形成模式中起主要作用^[49,50]。

胚胎肢芽(embryonic limb bud, LB)和中枢神经系统(central nervous system, CNS)细胞已经被用作筛选致畸性的有效工具^[51-53], 并被证明是潜在的致畸潜能短期筛选方法^[54]。类维生素 A 是众所周知的肢体骨骼缺失、肢体截断和其他骨骼畸形的致畸因子^[55], 类维生素 A 与细胞视黄酸结合蛋白结合并控制细胞分化和胚胎形态发生^[56]。Kang 等^[57]使用 2 种方法评估了维生素 A 对大鼠的胚胎毒性, 发现维生素 A 抑制 LB 和 CNS 细胞的增殖和分化, CNS 细胞增殖和分化的 IC₅₀ 值分别为 8.13 和 5.94 $\mu\text{g/mL}$, LB 细胞的 IC₅₀ 值分别为 0.81 和 0.05 $\mu\text{g/mL}$ 。高剂量的维生素 A 可使吸收率和死胎率增加, 并且增加输尿管扩张等内脏异常现象, 根据这些数据, 维生素 A 被归类为具有高致畸性的化合物。

高剂量维生素 A(1700 IU/g)直接影响大鼠骨直径减小, 间接影响骨长度、骨转换、骨密度和骨皮质的血清生物标志物^[58]。有研究表明, Wnt5a/CaMKII 途径涉及视黄酸诱导的胚胎小鼠舌生肌发育异常^[59]。视黄酸(10 $\mu\text{mol/L}$)通过上调 miR-31-5p 和 miR-27b-3p 的表达抑制 CamkII δ 和 DTNA 表达, 抑制 C2C12 细胞的增殖和分化^[60,61]。外源性 RA(3 $\mu\text{mol/L}$)通过下调间充质 Fgf10 表达促进细胞凋亡和抑制唇宫颈环上皮细胞的增殖而负向调节小鼠去切牙干细胞小生境的稳态, 并且这些作用伴随着 Bcl2 表达的抑制^[62]。Zhang 等^[63]研究表明(200 mg/kg)全反式视黄酸可能通过 Notch1/RBPjk/P21 信号传导途径抑制内侧边缘上皮降解从而诱导腭裂。Liu 等^[64]研究结果表明, 过量 RA(100 mg/kg)暴露后下调腭间质中的组蛋白甲基转移酶诱导腭裂。还有研究表明经典 Wnt/ β -连环蛋白信号传导的下调也是 RA 诱导的腭裂的原因之一^[65]。Zhang 等^[66]研究表明, 全反式视黄酸(1 $\mu\text{mol/L}$)通过调节 p53 和 p21 的表达抑制软骨特异性分子(包括聚集蛋白聚糖, Sox9 和 Col2a1)来降低大鼠胚胎后肢芽间充质细胞的软骨形成从而诱导先天性马蹄内翻足。

4 总 结

过量维生素 A 会造成急性或慢性中毒, 对肝脏、肾脏、视觉、生殖发育均存在毒性作用, 能造成胚胎发育异常甚至流产, 且能够加重实验性哮喘。维生素 A 及其类似物在预防癌症^[11-15]中有非常好的前景, 然而这些毒性作用限制了其在癌症预防中的普遍应用。目前对于维生素 A 的研究主要以视黄醇及其活性代谢物视黄酸为主, 但是由于视黄醇不稳定, 极易氧化及光敏感性, 使得视黄醇的研究难度加大。人们生活水平普遍提高, 有能力食用膳食补充剂补充维生素 A 进而预防非特异性疾病等, 但是很有可能摄入过多而引起众多毒性反应^[29,30]。因此, 维生素 A 毒性研究很有必要, 对维生素 A 过量摄入造成的毒害作用应引起高度重视。

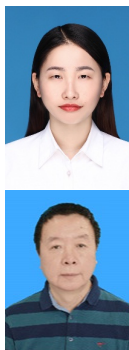
参考文献

- [1] Tanumihardjo SA, Russell RM, Stephensen CB, *et al.* Biomarkers of nutrition for development (BOND)-Vitamin A review [J]. *J Nutr*, 2016, 146(9): 1816–1848.
- [2] Hufnagl K, Jensen-Jarolim E. Does a carrot a day keep the allergy away? [J]. *Immunol Lett*, 2019, 206: 54–58.
- [3] Hufnagl K, Jensen-Jarolim E. Vitamin A and D in allergy: From experimental animal models and cellular studies to human disease [J]. *Allergo J Int*, 2018, 27(3): 72–78.
- [4] Timoneda J, Rodríguez-Fernández L, Zaragoza R, *et al.* Vitamin A deficiency and the lung [J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1132–1160.
- [5] Jie Z, Liang Y, Yi P, *et al.* Retinoic acid regulates immune responses by promoting IL-22 and modulating S100 proteins in viral hepatitis [J]. *J Immunol*, 2017, 198(9): 3448–3460.
- [6] Huang Z, Liu Y, Qi G, *et al.* Role of vitamin A in the immune system [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(9): 258–273.
- [7] Bono MR, Tejon G, Flores-Santibañez F, *et al.* Retinoic acid as a modulator of T cell immunity [J]. *Nutrients*, 2016, 8(6): 349–363.
- [8] Cunningham TJ, Ducrest G. Mechanisms of retinoic acid signalling and its roles in organ and limb development [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2015, 16(2): 110–123.
- [9] Biswas R, Chakraborti G, Mukherjee K, *et al.* Retinol levels in serum and chronic skin lesions of atopic dermatitis [J]. *Indian J Dermatol*, 2016, 63(3): 251–254.
- [10] Morris PJ, Salt C, Raila J, *et al.* Safety evaluation of vitamin A in growing dogs [J]. *Brit J Nutr*, 2012, 108(10): 1800–1809.
- [11] Wang B, Yan Y, Zhou J, *et al.* A novel all-trans retinoid acid derivatives inhibits the migration of breast cancer cell lines MDA-MB-231 via myosin light chain kinase involving p38-MAPK pathway [J]. *Biomed Pharm*, 2013, 67(5): 357–362.
- [12] Facchini G, Ignarro RS, Rodrigues-Silva E, *et al.* Toxic effects of phytol and retinol on human glioblastoma cells are associated with modulation of cholesterol and fatty acid biosynthetic pathways [J]. *J Neuro-Oncol*, 2018, 136(3): 435–443.
- [13] Yang Y, Qin SK, Wu Q, *et al.* Connexin-dependent gap junction enhancement is involved in the synergistic effect of sorafenib and all-trans retinoic acid on HCC growth inhibition [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(2): 540–550.
- [14] Trojanowicz B, Sekulla C, Lorenz K, *et al.* Proteomic approach reveals novel targets for retinoic acid-mediated therapy of thyroid carcinoma [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 325(1–2): 110–117.
- [15] Stefanska B, Salame P, Bednarek A, *et al.* Comparative effects of retinoic acid, vitamin D and resveratrol alone and in combination with adenosine analogues on methylation and expression of phosphatase and tensin homologue tumor suppressor gene in breast cancer cells [J]. *Brit J Nutr*, 2012, 107(6): 781–790.
- [16] Saeed A, Dullaart RPF, Schreuder TCMA, *et al.* Disturbed vitamin A metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Nutrients*, 2017, 10(1): 29–53.
- [17] Li Y, Wongsiriroj N, Blaner WS. The multifaceted nature of retinoid transport and metabolism [J]. *Hepatobil Surg Nutr*, 2014, 3(3): 126–139.
- [18] Schnorr C, Morrone M, Simões-Pires A, *et al.* Supplementation of adult rats with moderate amounts of β -carotene modulates the redox status in plasma without exerting pro-oxidant effects in the brain: A safer alternative to food fortification with vitamin A? [J]. *Nutrients*, 2014, 6(12): 5572–5582.
- [19] Allen L, De Benoist B, Dary O, *et al.* 微量营养素食物强化指南[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2009: 90–98.
- [20] Allen L, De Benoist B, Dary O, *et al.* Guidelines on food fortification with micronutrients [M]. Beijing: China Light Industry Press, 2009: 90–98.
- [21] 喻颖杰, 赵耀, 潘丽莉, *等.* 婴幼儿和学龄前儿童维生素A需要量的研究[J]. *卫生研究*, 2012, 41(1): 132–136.
- [22] Yu YJ, Zhao Y, Pan LL, *et al.* Advances on studies related to the requirement of vitamin A for infants, young and preschool children [J]. *J Hyg Res*, 2012, 41(1): 132–136.
- [23] Blaner WS, Yang L, Brun PJ, *et al.* Vitamin A absorption, storage and mobilization [M]. Dordrecht: Springer Netherlands, 2016: 95–124.
- [24] Young-Sun L, Hyon-Seung Y, Yang-Gun S, *et al.* Blockade of retinol metabolism protects T cell-induced hepatitis by increasing migration of regulatory T cells [J]. *Mol Cells*, 2015, 38(11): 998–1006.
- [25] Amengual J, Zhang N, Kemerer M, *et al.* STRA6 is critical for cellular vitamin A uptake and homeostasis [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(20): 5402–5417.
- [26] Noy N. Vitamin A transport and cell signaling by the retinol-binding protein receptor STRA6 [Z]. Dordrecht: Springer Netherlands, 2016: 77–93.
- [27] Bhattacharya S, Singh A. Phasing out of the universal mega dose of vitamin-A prophylaxis to avoid toxicity [J]. *AIMS Public Health*, 2017, 4(1): 38–46.
- [28] Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A [J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(2): 191–201.
- [29] Homma Y, Otani N, Ishimatsu S. A case report of acute vitamin A intoxication due to ocean perch liver ingestion [J]. *J Emerg Med*, 2015, 49(1): 15–17.
- [30] Perera PJ, Sandamal YS, Randeny S. Benign intracranial hypertension following vitamin A megadose [J]. *Ceylon Med J*, 2014, 59(1): 31.
- [31] Bainieri R, Gulati R, Delhi CK. Vitamin A toxicity presenting as bone pain [J]. *Arch Dis Child*, 2017, 102(6): 556.
- [32] 彭茜. 维生素A中毒误诊为急性胃炎[N]. *大众卫生报*, 2013-1-3(006).
- [33] Peng Q. Vitamin A poisoning misdiagnosed as acute gastritis [N]. *Public Health Report*, 2013-1-3(006).
- [34] Charbel IP, Barnard AR, Herrmann P, *et al.* Rescue of the stargardt phenotype in Abca4 knockout mice through inhibition of vitamin A dimerization [J]. *P Natl A Sci*, 2015, 112(27): 8415–8420.
- [35] Radu RA, Hu J, Jiang Z, *et al.* Bisretinoid-mediated complement activation on retinal pigment epithelial cells is dependent on complement factor H haplotype [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(13): 9113–9120.
- [36] Washington I, Saad L. The rate of vitamin A dimerization in lipofuscinogenesis, fundus autofluorescence, retinal senescence and degeneration [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 854: 347–353.
- [37] Federspiel CA, Bertelsen M, Kessel L. Vitamin A in stargardt disease-an evidence-based update [J]. *Ophthalmic Genet*, 2018, 39(5): 555–559.
- [38] ElSisi AE, Earnest DL, Sipes IG. Vitamin A potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity: Role of liver macrophages and active oxygen species [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1993, 119(2): 295–301.
- [39] Rosengren RJ, Sauer JM, Hooser SB, *et al.* The interactions between retinol and five different hepatotoxicants in the Swiss Webster mouse [J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1995, 25(2): 281–292.
- [40] Badger DA, Kuester RK, Sauer JM, *et al.* Gadolinium chloride reduces cytochrome P450: Relevance to chemical-induced hepatotoxicity [J]. *Toxicology*, 1997, 121(2): 143–153.

- [38] Bray BJ, Goodin MG, Inder RE, *et al.* The effect of retinol on hepatic and renal drug-metabolising enzymes [J]. *Food Chem Toxicol*, 2001, 39(1): 1–9.
- [39] Yeh Y, Lee Y, Hsieh Y. Effect of cholestin on toxicity of vitamin A in rats [J]. *Food Chem*, 2012, 132(1): 311–318.
- [40] 张克荣. 家族性维生素 A 肝脏毒性反应[J]. 西北国防医学杂志, 1991, (2): 47.
- Zhang KR. Familial vitamin A hepatotoxicity [J]. *Northwest Nat Defense Med J*, 1991, (2): 47.
- [41] Becker P, Maurer B, Schirmacher P, *et al.* Vitamin A-induced cholestatic hepatitis: A case report [J]. *Z Gastroenterol*, 2007, 45(10): 1063–1066.
- [42] Schuster GU, Kenyon NJ, Stephensen CB. Vitamin A deficiency decreases and high dietary vitamin A increases disease severity in the mouse model of asthma [J]. *J Immunol*, 2008, 180(3): 1834–1842.
- [43] 周源苑, 王玉, 马剑华. 维生素 A 和锌过量摄入对大鼠脾脏的损伤作用[J]. 中国公共卫生, 2006, (9): 1055–1056.
- Zhou YY, Wang Y, Ma JH. Effects of excessive vitamin A, Zn or both intaken on rat spleen [J]. *Chin J Public Health*, 2006, (9): 1055–1056.
- [44] Paik J, Haensch M, Muller CH, *et al.* Inhibition of retinoic acid biosynthesis by the bisdichloroacetyldiamine WIN 18,446 markedly suppresses spermatogenesis and alters retinoid metabolism in mice [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(21): 15104–15117.
- [45] 赵宏, 杨立嵘, 王继伟. 维生素 A 对雌雄小鼠生殖毒性影响[J]. 青海医学院学报, 2006, (3): 175–177.
- Zhao H, Yang LR, Wang JW. Effect of vitamin A on reproductive toxicity in male and female rats [J]. *J Qinghai Med Coll*, 2006, (3): 175–177.
- [46] 熊彦娥, 张端莲. 维生素 A 酸对体外培养小鼠囊胚细胞毒性的研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2008, (6): 788–790.
- Xiong YE, Zang DL. The cytotoxic effect of retinoic acid on mouse blastocysts cultured *in vitro* [J]. *Acta Med Univ Sci Technol Huazhong*, 2008, (6): 788–790.
- [47] 潘杰, 成雪晴, 洪新宇, 等. 阿司匹林、维生素 A 和环磷酰胺对 SD 大鼠致畸效果的比较研究[J]. 毒理学杂志, 2017, (3): 219–222.
- Pan J, Cheng XQ, Hong XY, *et al.* Comparative study on teratogenic effects of aspirin, vitamin A and cyclophosphamide on SD rats [J]. *J Toxicol*, 2017, (3): 219–222.
- [48] 李秋娟, 仲来福, 叶建新. 维生素 A 对小鼠致畸作用剂量的影响[J]. 中国公共卫生, 2001, (9): 41–42.
- Li QJ, Zhong LF, Ye JX. Effect of vitamin A on doses of teratogenesis in mice [J]. *China Public Health*, 2001, (9): 41–42.
- [49] Wassef L, Shete V, Costabile B, *et al.* High preformed vitamin A intake during pregnancy prevents embryonic accumulation of intact β -carotene from the maternal circulation in mice [J]. *J Nutr*, 2015, 145(7): 1408–1414.
- [50] Piersma AH, Hessel EV, Staal YC. Retinoic acid in developmental toxicology: Teratogen, morphogen and biomarker [J]. *Reprod Toxicol*, 2017, 72: 53–61.
- [51] Kistler A. Limb bud cell cultures for estimating the teratogenic potential of compounds. Validation of the test system with retinoids [J]. *Arch Toxicol*, 1987, 60(6): 403–414.
- [52] Kistler A, Howard WB. Testing of retinoids for teratogenicity *in vitro*: Use of micromass limb bud cell culture [J]. *Methods Enzymol*, 1990, 190: 427–433.
- [53] Flint OP. *In vitro* tests for teratogens: Desirable endpoints, test batteries and current status of the micromass teratogen test [J]. *Reprod Toxicol*, 1993, 7(1): 103–111.
- [54] Flint OP, Orton TC. An *in vitro* assay for teratogens with cultures of rat embryo midbrain and limb bud cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1984, 76(2): 383–395.
- [55] Paulsen DF, Langille RM, Dress V, *et al.* Selective stimulation of *in vitro* limb-bud chondrogenesis by retinoic acid [J]. *Differentiation*, 1988, 39(2): 123–130.
- [56] Willhite CC, Jurek A, Sharma RP, *et al.* Structure-affinity relationships of retinoids with embryonic cellular retinoic acid-binding protein [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1992, 112(1): 144–153.
- [57] Kang HG, Ku HO, Jeong SH, *et al.* Evaluation of embryotoxic potential of olaquinox and vitamin A in micromass culture and in rats [J]. *Toxicol Res*, 2010, 26(3): 209–216.
- [58] Lind T, Lind PM, Hu L, *et al.* Studies of indirect and direct effects of hypervitaminosis A on rat bone by comparing free access to food and pair-feeding [J]. *Upsala J Med Sci*, 2018, 123(2): 82–85.
- [59] Cong W, Liu B, Liu S, *et al.* Implications of the Wnt5a/CaMKII pathway in retinoic acid-induced myogenic tongue abnormalities of developing mice [J]. *Sci Rep*, 2014, 4(6082): 1–6.
- [60] Liu B, Liu C, Cong W, *et al.* Retinoid acid-induced microRNA-31-5p suppresses myogenic proliferation and differentiation by targeting CaMKII δ [J]. *Skeletal Muscle*, 2017, 7(8): 2–13.
- [61] Li N, Tang Y, Liu B, *et al.* Retinoid acid-induced microRNA-27b-3p impairs C2C12 myoblast proliferation and differentiation by suppressing α -dystrobrevin [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 350(2): 301–311.
- [62] Xi J, He S, Wei C, *et al.* Negative effects of retinoic acid on stem cell niche of mouse incisor [J]. *Stem Cell Res*, 2016, 17(3): 489–497.
- [63] Zhang Y, Dong S, Wang W, *et al.* Activation of notch1 inhibits medial edge epithelium apoptosis in all-trans retinoic acid-induced cleft palate in mice [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2016, 477(3): 322–328.
- [64] Liu S, Higashihori N, Yahiro K, *et al.* Retinoic acid inhibits histone methyltransferase whsc1 during palatogenesis [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2015, 458(3): 525–530.
- [65] Hu X, Gao J, Liao Y, *et al.* Retinoic acid alters the proliferation and survival of the epithelium and mesenchyme and suppresses wnt/ β -catenin signaling in developing cleft palate [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e898.
- [66] Zhang T, Li X, Yu G, *et al.* All-trans-retinoic acid inhibits chondrogenesis of rat embryo hindlimb bud mesenchymal cells by downregulating p53 expression [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 210–218.

(责任编辑: 苏笑芳)

作者简介



王亚莉, 硕士, 主要研究方向为细胞生物学。

E-mail: yalihobby@163.com

耿越, 教授, 主要研究方向为营养学与食品功能因子。

E-mail: gengy@sdnu.edu.cn