

- and Alzheimer's disease using FDG-PET[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, 33(2):210.
- [7] Gaillard WD, Weinstein S, Conry J, et al. Prognosis of children with partial epilepsy: MRI and serial 18FDG-PET[J]. *Neurology*, 2007, 68(9):655.
- [8] 龚萍, 张明敏, 江丽明, 等. 针刺三阴交的 PET 脑功能研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(2):119.
- [9] Bauer R, Walter B, Vorwieger G, et al. Effect of moderate hypercapnic hypoxia on cerebral dopaminergic activity and brain O₂ uptake in intrauterine growth-restricted newborn piglets[J]. *Pediatr Res*, 2005, 57(3):363.
- [10] Kusaka T, Ijichi S, Yamamoto Y, et al. Changes in cerebral glucose metabolism in newborn infants with cerebral infarction[J]. *Pediatr Neurol*, 2005, 32(1):46.
- [11] Thorp PS, Levin SD, Garnett ES, et al. Patterns of cerebral glucose metabolism using 18FDG and positron tomography in the neurologic investigation of the full term newborn infant[J]. *Neuropediatrics*, 1988, 19(3):146.
- [12] Thorngren-Jerneck K, Ohlsson T, Sandell A, et al. Cerebral glucose metabolism measured by positron emission tomography in term newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *Pediatr Res*, 2001, 49(4):495.
- [13] 金榕兵, 张荷, 李奇明, 等. 新生儿脑 18F-FDG PET 显像初步研究[J]. *中华核医学杂志*, 2006, 26(5):292.
- [14] Azzarelli B, Caldemeyer KS, Phillips JP, et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy in areas of primary myelination: a neuroimaging and PET study[J]. *Pediatr Neurol*, 1996, 14(2):108.
- [15] Chugani HT. Positron emission tomography scanning: applications in newborns[J]. *Clin Perinatol*, 1993, 20(2):395.
- [16] Shi Y, Jin RB, Zhao JN, et al. Brain positron emission tomography in preterm and term newborn infants [J]. *Early Human Develop*, 2009, 85(7):429.

(收稿日期:2009-08-12 修回日期:2009-10-13)

• 综 述 •

早产低出生体重儿肠内营养研究进展

蒋 静 综述, 钟晓云[△] 审校

(重庆市妇幼保健院新生儿科 400013)

关键词: 早产儿; 低出生体重儿; 肠内营养

中图分类号: R723.19; R153.2

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)04-0486-03

随着试管婴儿技术的发展,更多的多胎儿、珍贵儿和未成熟儿降生,我国早产儿出生率已从 1989 年的 4.15% 上升至 2005 年的 8.1%^[1]。随着医学科学及新生儿重症监护技术的发展,我国早产儿存活率不断提高,人们也越来越关注其生存质量问题。充足均衡的营养供给是决定早产儿存活与否及远期生活质量的关键因素之一,1998 年 Lucas 提出了“营养程序化(nutritional programming)”概念,即在发育关键期或敏感期的营养状况将对机体或各器官功能产生长期乃至终生的影响,且与成年后的许多疾病相关。目前早产低出生体重儿肠内营养研究在奶方选择、喂养方式方面基本上达成共识,但在追赶性生长及由此产生的远期影响方面仍存在争议,本文重点对相关研究进展综述如下。

1 不同奶源的特点

现代研究表明,添加了营养添加剂的母乳和早产配方奶应作为早产儿肠内营养的首选。

1.1 母乳及他人母乳 母乳因其清洁新鲜,经济廉价,罕见过敏及含大量生物活性物质而成为婴儿最好的天然食品,对肥胖症的预防也有积极作用。而母乳喂养的早产儿生长速度不如早产配方奶喂养儿^[2]。同时早产儿因住院时间长而难以坚持母乳喂养,是目前母乳喂养的主要问题。国外已建立他人母乳银行,收集来自足月儿母亲捐献的晚期乳汁,经巴氏消毒后提供给住院的未成熟儿^[3]。但其蛋白质含量已下降,且在收集、储存和喂养过程中的技术问题会导致脂肪与热卡含量以及维生素 A、维生素 C 和核黄素的减少,巴氏消毒亦会破坏奶中的免疫物质和细胞内元素,另外价格和时间问题也成为他人母乳

普及的限制因素。目前国内尚无他人母乳库。

1.2 早产配方奶 早产配方奶具有更高的能量密度和脂肪酸含量,尤其是二十二碳六烯酸(DHA)和花生四烯酸(ARA),同时蛋白、钙和磷含量亦更高,更能满足早产儿大脑及体格发育需求。许多研究显示,早产配方奶喂养儿的早期及出院后体重、皮褶厚度和身高增加率都大于母乳喂养儿,但对头围、身高的评测仅有 1/5 研究显示母乳喂养儿低于早产配方奶喂养儿,在控制感染发生率方面不及母乳^[4-6]。

1.3 早产儿出院后配方奶(PDF) PDF 配方与足月儿配方奶相比,其能量密度、蛋白质、维生素和矿物质水平更合理,且渗透压不高,可以满足早产儿出院后的营养需求。欧洲小儿胃肠、肝病和营养学会(espghan)建议,对于配方奶喂养者、出院时体重低于正常者应使用蛋白质、相关矿物质和微量元素含量较高、并含有长链不饱和脂肪酸的出院后配方喂养至少至校正胎龄 40 周,甚至可至校正胎龄 52 周^[7];美国儿科协会推荐使用 PDF 至矫正胎龄 9~12 个月,或身高、体重维持在 25% 以上。

1.4 母乳添加剂 母乳添加剂或强化剂(含蛋白质、矿物质和维生素)能增加母乳热卡和营养含量,弥补母乳喂养早产儿的不足^[4]。目前还没有进行随机对照实验,比较接受或不接受母乳添加剂的母乳喂养儿生长速度的区别^[2]。国内尚无母乳添加剂供给。

2 喂养方式探讨成为国内相关肠内营养研究热点

早产儿常合并严重疾病及喂养不耐受,加之新生儿重症监护病房(NICU)医生对肠内营养重视不够,影响早产儿肠内营

[△] 通讯作者。

养的建立。早产儿营养调查协作组对全国 10 所三甲医院 NICU 早产儿(2005~2006 年)营养相关状况的回顾性调查发现普遍存在开奶延迟、未进行微量喂养等情况,是目前国内早产儿喂养存在的主要问题之一^[8]。

2.1 开奶时间及微量喂养 微量喂养一般指肠道内喂养 5~20 mL·kg⁻¹·d⁻¹,5~10d 内持续不变^[9]。早期微量喂养通过增加肠道组织细胞发育,提高胃肠道黏膜酶的分泌及活性,从而帮助高危新生儿尤其是极低出生体重儿尽早从肠外营养过渡到经口喂养,并且通过增加肠蠕动,促使胎便排除,减轻黄疸和生理性体重下降,同时不增加新生儿坏死性小肠结肠炎的发生率。

2.2 非营养性吸吮 指对胃管喂养儿喂养时辅以安慰奶嘴,其可促进婴儿生长、成熟以及胃肠道功能的发育,有利于其感知和触觉的发育,并能减少婴儿猝死综合征发病率。但目前也存在出院后母乳喂养失败、牙齿发育畸形、反复发作的急性中耳炎以及某些事故的发生,还存在乳胶变态反应、牙质腐蚀、口腔溃疡以及睡眠障碍等问题^[10]。

3 谷氨酰胺 (glutamine, Gln)、精氨酸供应对未成熟儿的意义

3.1 Gln 能促进早产儿肠上皮细胞发育和改善肠功能,并可通过上调免疫反应,作为免疫营养素之一而发挥治疗作用。Korkmaz 等^[11]以 69 例极低出生体重儿为研究对象,干预组($n=36$,在生后 8d 至 4 个月口服 Gln 300mg·kg⁻¹·d⁻¹)的平均体重、身高、头围、上臂围和腿围均较安慰剂组($n=33$,未应用 Gln)有明显差别,并呈时间依赖性模式。同年 Berg 等^[12]对 77 例极低出生体重儿的追踪性研究认为 Gln 肠内供应可减少生后 1 年内极低出生体重儿特异性肺炎的发病率。故大多数学者均认为在早产低出生体重儿营养中添加 Gln 对其生长发育、变应性疾病控制具有积极作用。然而有学者运用标准化搜索策略汇总 2 365 例极低出生体重儿的此类研究,分析结果表明,是否给予 Gln 对新生儿侵入性感染和 NEC 发病率、过渡到全肠道喂养所需时间以及住院时间长短等方面差异均无统计学意义,也不能降低未成熟儿死亡率,对校正年龄为 18 个月儿童的神经行为发育也无明显作用。

3.2 尽管早产儿精氨酸缺乏在 30 年前就已经被人们认识,但迄今为止在 NICU 中仍是普遍存在的问题。精氨酸是胎期和新生儿期营养必需氨基酸,其对氨解毒作用和重要分子〔包括肌酸、一氧化氮(NO)和聚合胺等〕的合成具有决定性作用,可能通过影响 NO 水平而与早产儿常见疾病包括 NEC、早产儿呼吸窘迫征(neonate respiratory distress, NRDS)有关。通过大规模回顾性研究总结出其对 NEC 有预防作用,安全且有效的外源性精氨酸补充方案为针对小于 32 周的早产儿和低出生体重儿额外进行补充,从日龄 2~5d 开始持续到 28d(至少 7d),其血浆浓度需达到 145 μmol/L。另外 Canpolat 等发现其浓度在 NRDS 患儿组($n=17$)和非 NRDS 患儿组($n=13$)血浆内 NO 前体左型精氨酸水平具有明显差别,并与氧合指数呈负相关,故他们认为 NRDS 患儿体内 NO 前体左型精氨酸水平过低或相对不足而影响肺循环量,导致肺血管阻力和 NRDS 严重程度的增加。

4 追赶性生长和营养策略利弊

新生儿出院时生长发育计量指标小于或等于相应宫内生长速率期望值的 10 个百分点时就称为宫外生长发育迟缓(EUGR)。EUGR 与新生儿预后关系密切,可能影响体重、头围和身高,严重者可能影响神经发育和成年期健康,与早产儿远期预后不良有关。生后生长受限在未成熟儿中非常普遍。国内 EUGR 总发生率为 39.2%~78.7%(按体重算),极低出

生体重儿(VLBW)/超低出生体重儿(ELBW)中发生率为 70.3%~78.9%^[13-15]。最近在对国内 974 个 NICU 中早产儿的相关调查表明,国内早产儿体重、身高和头围 EUGR 发生率分别为 60%、58.9%、29.5%^[12]。在美国进行的一项针对 24 371 例早产儿的研究表明,其体重、身高和头围 EUGR 发生率分别为 28%、34%、16%^[16]。表明国内外仍存在一定差距。

早产儿营养支持目标包括提供最优化营养支持,使生长接近宫内生长速率,促进器官发育尤其是脑部,同时防止营养不良和营养过剩引起的近期或远期的不良影响。对于早产儿生长发育的评判,可分为 3 个阶段。第 1 阶段称为过渡期(一般指生后 7d 内),目标是维持代谢稳定,防止发生分解代谢。早产儿出生后的第一阶段非常关键,达到代谢平衡是比体重增长更为重要的临床问题,总体来说代谢平衡所需热卡约为 60 kcal·kg⁻¹·d⁻¹。第 2 阶段称为稳定生长期(临床病情平稳至出院),目标是达到宫内生长速度,通常用 15g·kg⁻¹·d⁻¹ 的生长速度作为评判是否达到宫内生长的最低标准。第 3 阶段为出院后至校正年龄 1 岁,目标是完成追赶性生长。国外有学者认为,早产儿可能会发生较大程度的生理性体重下降,其校正胎龄体重与相同胎龄胎儿体重之差值就是追赶性生长所要完成的目标。早产儿与其相同校正胎龄出生的足月儿相比,出生体重在 2 000g 及以下的早产儿在生后 2~4 周的成熟延迟可能非常明显,但追赶性生长使这种差别在接下来几个月内逐渐减小,至 7~8 岁时基本已可忽略。

对于早产儿营养策略方向有两种不同观点。第一种观念认为“攻击型营养”(即在生后最初几小时内就提供高蛋白营养)能够改善氮平衡,有利于降低早期体重下降程度,更快耐受肠道喂养,减少宫外生长发育迟缓和降低发病率,对精神运动发育也有积极作用。早期研究表明早产儿若接受 1.5~2.5g·kg⁻¹·d⁻¹ 的氨基酸即足以避免内源性蛋白质分解,3g·kg⁻¹·d⁻¹ 可达到与宫内相似的蛋白质增长速率,超低出生体重儿亦被证实能够很好的耐受生后 1d 即给予氨基酸。目前大多数人担心早期给予大剂量氨基酸会引起代谢性酸中毒、高氨血症、肾功能损害等问题,国内有学者检索了来自 Cochrane Library、MEDLINE、CINAHL、EMBASE 的 9 篇国外相关随机对照实验,总结了早产儿生后 24h 内分别给予低剂量($\leq 1.0g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)、中剂量(1.1~2.0g·kg⁻¹·d⁻¹)、高剂量(2.1~3.0g·kg⁻¹·d⁻¹)和极高剂量($> 3.0g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)的氨基酸对其血气分析、微量血糖、体重、血尿素氮(BUN)、血氨基酸、血清脂肪酸、三酰甘油、总胆固醇、总胆红素、直接胆红素及氮平衡、近期或远期效果等影响,其结论支持早期大量氨基酸给予的安全性,同时表明其可增加血浆中氨基酸浓度,更容易赢得正氮平衡,从而使早产儿抵抗力增加,住院时间缩短^[17]。第二种观点认为追赶性生长是以不成比例的高速度脂肪累积为特征,而组织累积相对贫乏的生长模式,营养的供给不是越充足越能优化早产儿的生长^[18]。现代研究表明在关键生长时期的过度营养会影响早产儿的长期生长和一些代谢方面的不良结果,如肥胖、高血压、心血管疾病、高血脂以及糖尿病等。

综上所述,被设计用于达到追赶性生长的营养供应方案的利弊需要进一步评定,也是临床儿科医师为之努力的目标。

参考文献:

- [1] 丁国芳,周大欣.不同时期早产儿出生率比较[J].新生儿科杂志,2001,16(4):170.
- [2] Cooke RJ. Postdischarge nutrition of preterm infants:

- more questions than answers[J]. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program, 2007, (59): 213.
- [3] Schanler RJ. Evaluation of the evidence to support current recommendations to meet the needs of premature infants: the role of human milk[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 85(2): 625.
- [4] Heiman H, Schanler RJ. Benefits of maternal and donor human milk for premature infants[J]. Early Hum Dev, 2006, 82(12): 781.
- [5] Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007, 92(3): F169.
- [6] Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, et al. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants[J]. Pediatrics, 2005, 116(2): 400.
- [7] Aggett PG, Agostoni C, Axelsson I, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006, 42(5): 596.
- [8] 早产儿营养调查协作组. 新生儿重症监护病房中早产儿营养相关状况多中心调查 974 例报道[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(1): 12.
- [9] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科协作组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿外科学分会新生儿学组. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(9): 711.
- [10] Neiva FC, Leone CR. Development of sucking rhythm and the influence of stimulation in premature infants[J]. Pro Fono, 2007, 19(3): 241.
- [11] Korkmaz A, Yurdakök M, Yiğit S, et al. Long-term enteral glutamine supplementation in very low birth weight infants: effects on growth parameters[J]. Turk J Pediatr, 2007, 49(1): 37.
- [12] Berg A, Zwol A, Moll HA, et al. Glutamine-enriched enteral nutrition in very low-birth-weight infants: effect on the incidence of allergic and infectious diseases in the first year of life[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007, 161(11): 1095.
- [13] 孙秀静, 王丹华. MICU 中早产儿营养状况的初步探讨[J]. 新生儿科杂志, 2005, 20(5): 198.
- [14] 王莉, 张军. 早产儿宫外生长迟缓发生情况及危险因素[J]. 中国新生儿科杂志, 2007, 22(3): 136.
- [15] Clark RH. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates[J]. Pediatrics, 2003, 111(5): 986.
- [16] Catherine J, Klein E. Nutrient requirements for preterm infant formulas[J]. J Nutr, 2002, 132: 1395.
- [17] 余章斌, 韩树萍, 郭锡熔, 等. 不同剂量氨基酸营养策略在早产儿静脉营养中的循证评价[J]. 临床儿科杂志, 2007, 25(12): 1032.
- [18] Dulloo AG. Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin resistance[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008, 22(1): 155.

(收稿日期: 2009-06-25 修回日期: 2009-07-20)

· 综 述 ·

间充质干细胞免疫活性调节作用研究进展

汤 勇¹, 王 帅², 周训平³综述, 陈宪林⁴, 王晓芹⁵审校

(第三军医大学: 1. 学员旅一队 400038; 3. 大坪医院妇产科 400042; 5. 药学院生药教研室 400038; 2. 川北医学院 2005 级中西医临床医学系 637000; 4. 中国人民解放军理工大学公园里干休所 210001)

关键词: 间充质干细胞; 免疫原性; 免疫调节

中图分类号: R457.7

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)04-0488-04

间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)来源于中胚层间充质,具有自我更新、横向分化和免疫调节作用,是多能祖细胞。在创伤修复、组织功能重建、免疫调节及免疫治疗等研究领域有极为广阔的应用前景。目前在体外试验和转基因移植研究中均显示 MSCs 具有较强的免疫调节功能,近年来对 MSCs 的免疫调节及其临床应用的研究取得了较大进展。本文对其免疫调节作用作一综述。

1 MSCs 的免疫原性

MSCs 已经被从骨髓和其他组织器官分离出来,包括脂肪、滑膜、骨骼肌、真皮、毛细血管、骨小梁、脐带、肺、牙髓、羊水、胎肝,甚至在外周血,证明了 MSCs 以各种形式分布于全身^[1]。MSCs 属于未分化的前体干细胞,其表型分化尚不成熟,免疫原性较小,在免疫反应中可逃避免疫识别。大量研究表明,人 MSCs 仅表达中等水平 MHC-I 类分子,不表达

MHC-II 类分子和 B7-1、B7-2、CD40、CD40L 等共刺激分子,这些分子是效应性 T 细胞激活所必需的,共刺激分子的缺乏,使得 T 细胞活化的第二信号丧失,导致 Th 细胞的无反应性而促成免疫耐受,表现出耐受原性和低免疫原性。Lazarus 等^[2]将体外培养扩增的不同浓度骨髓 MSCs 通过静脉注入志愿者体内,结果发现直至输入量达到 5×10^7 个均未发生明显的免疫排斥反应。

MSCs 表达 MHC-I 有着极为重要的作用,因为其表达 MHC-I 保护 MSCs 免受 NK 细胞对其造成杀伤,因为 MHC-I 可以引起 NK 或 NK 样细胞对于异物或肿瘤细胞杀伤作用的功能下调^[3]。Trubiani 等^[4]发现 MSCs 经体外培养传代至第 4 代以后,仍能均一地表达 CD29、CD166 和 CD117,而 CD34、CD45 的表达均为阴性,说明绝大多数 MSCs 在体外分离、培养、扩增的过程中无明显的免疫学特性改变和分化倾向。