

论著·实验研究

丙氨酰-谷氨酰胺对低出生体重新生大鼠缺氧性肠损伤后胰岛素样生长因子1的影响

徐芬¹ 朱传瑞¹ 詹媛丽¹ 卢光进¹ 苏浩彬²

(1. 深圳市宝安区妇幼保健院新生儿科, 广东 深圳 518133;

2. 中山大学孙逸仙纪念医院儿科, 广州 510120)

[摘要] **目的** 探讨丙氨酰-谷氨酰胺(Ala-Gln)对低出生体重(LBW)新生大鼠缺氧后肠组织胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及IGF-1受体(IGF-1R)水平的影响。**方法** 将孕鼠分别置于吸烟和非吸烟环境中饲养,非吸烟条件下饲养孕鼠所分娩的新生大鼠设为A组;将吸烟条件下饲养孕鼠所分娩的正常体重新生大鼠设为B组, LBW新生大鼠随机分为对照组(C组)、缺氧-复氧组(D组)和Ala-Gln组(E组);每组24只。D、E组行缺氧-复氧操作连续3 d, 每天2次造模, E组在每日缺氧处理前腹腔注射Ala-Gln(10 mL/kg), C、D组以等量生理盐水行替代注射。各组于生后第4、7、10天分别处死8只大鼠取肠组织。采用ELISA法检测各组肠组织IGF-1水平;免疫组化法检测各组肠组织IGF-1R水平。**结果** A组与B组IGF-1及IGF-1R蛋白水平在各时间点差异无统计学意义($P>0.05$)。C组IGF-1及IGF-1R蛋白水平呈上升趋势, 第7天时均较其他各组升高($P<0.05$), 第10天时趋于正常水平, 与A、B组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。D组各时间点IGF-1及IGF-1R蛋白水平均明显低于C组($P<0.05$)。E组在第4、7天IGF-1及IGF-1R蛋白水平低于C组($P<0.05$), 但到第10天上升至接近C组水平, 且显著高于D组水平($P>0.05$)。**结论** 宫内和生后缺氧易使LBW新生大鼠出现肠损伤, 肠道外给予大剂量Ala-Gln可减轻LBW新生大鼠缺氧性肠损伤程度, 对缺氧性肠损伤有一定保护作用。**[中国当代儿科杂志, 2015, 17(5): 502-507]**

[关键词] 丙氨酰-谷氨酰胺; 低出生体重; 胰岛素样生长因子-1; 肠损伤; 新生大鼠

Effect of L-alanyl-L-glutamine on expression of insulin-like growth factor-1 in intestinal tissues of low-birth-weight newborn rats with hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury

XU Fen, ZHU Chuan-Rui, ZHAN Yuan-Li, LU Guang-Jin, SU Hao-Bin. Department of Neonatology, Shenzhen Bao'an District Maternal and Child Health Care Hospital, Shenzhen, Guangdong 518133, China (Su H-B, Email: sunetemal@163.com)

Abstract: Objective To study the effect of L-alanyl-L-glutamine (Ala-Gln) on the levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-1 receptor (IGF-1R) in the intestinal tissues of low-birth-weight (LBW) newborn rats with hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury. **Methods** Pregnant rats were fed with or without smoking. The rats born by those fed without smoking were included in group A; for the rats born by those fed with smoking, normal-birth-weight rats were included in group B, and LBW rats were randomly divided into control group (group C), hypoxia/reoxygenation (H/R) group (group D), and Ala-Gln group (group E). Each group consisted of 24 newborn rats. The rats in groups D and E received H/R treatment twice a day for three consecutive days to establish an intestinal injury model; the rats in group E were intraperitoneally injected with Ala-Gln (10 ml/kg) before daily H/R treatment, while those in groups C and D were given an equal dose of normal saline by intraperitoneal injections. On days 4, 7, and 10 after birth, 8 rats were sacrificed in each group to collect intestinal tissues. The IGF-1 levels in intestinal tissues were measured using ELISA, and IGF-1R levels were measured by immunohistochemistry. **Results** There were no significant differences in IGF-1 and IGF-1R levels between groups A and B at all time points. The levels of IGF-1 and

[收稿日期] 2014-10-07; [接受日期] 2014-12-10

[作者简介] 徐芬, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 苏浩彬, 男, 副教授。

IGF-1R in group C kept increasing, were higher than those in other groups on day 7 ($P<0.05$), and reached a normal level on day 10, without significant differences compared with those in groups A and B. Group D had significantly lower IGF-1 and IGF-1R levels than group C at all time points ($P<0.05$). The levels of IGF-1 and IGF-1R in group E were lower than those in group C on days 4 and 7 ($P<0.05$), but they increased to approximately the levels in group C and were significantly higher than those in group D on day 10. **Conclusions** Intrauterine and postnatal hypoxia may induce intestinal injury in LBW newborn rats, and parenteral administration of high-dose Ala-Gln can reduce hypoxia-induced intestinal injury. Therefore, Ala-Gln has a protective effect against hypoxia-induced intestinal injury.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(5): 502-507]

Key words: L-alanyl-L-glutamine; Low-birth-weight; Insulin-like growth factor-1; Intestinal injury; Newborn rats

新生儿缺氧性肠道损伤是新生儿窒息的常见消化系统并发症^[1],尤其多见于低出生体重儿(low birth weight infant, LBWI)。随着研究的深入,谷氨酰胺(Glutamine, Gln)因对新生儿特别是LBWI小肠上皮细胞屏障功能的保护作用和对免疫功能的调节作用成为新生儿肠道营养研究的新热点之一。由于Gln对酸性环境敏感,无法耐受高温消毒,水溶液中性质不稳定。而丙氨酰-谷氨酰胺(L-Alanyl-L-Glutamine, Ala-Gln)作为Gln载体形式的二肽,与单纯的Gln相比,具有水解稳定性,适合静脉制剂而成为Gln制剂研究的新选择。Gln作为“免疫营养素”不仅补充营养物质的缺乏,更以特定的方式刺激免疫细胞增强免疫应答,维持正常适度的反应,调控细胞因子的产生和释放,减轻有害或过度的炎症反应,维持肠屏障功能的完整,减少感染的发生^[2]。而胰岛素样生长因子-1(Insulin-like growth factor-1, IGF-1)作为重要的胃肠道激素之一,在新生儿消化系统结构和功能的成熟与完善方面起着非常重要的作用。有研究发现IGF-1同样能促进肠上皮细胞生长增殖及免疫细胞的增殖活化^[3]。目前临床上有关Ala-Gln及IGF-1相关的研究资料尚少,Ala-Gln通过何种途径促进小肠黏膜上皮细胞增殖,维持肠道屏障功能以及与IGF间的相互作用,特别是当宫内发育迟缓或LBWI发生肠损伤时两者是否存在联系等均不甚明了。

新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)目前仍然是新生儿病死率增加的主要原因,也是导致早产儿死亡的主要疾病之一。Meyer等^[4]通过缺氧-复氧和窒息后冷处理的方法成功建立了NEC动物模型。柯志勇等^[5]的实验结果显示被动吸烟法相对其它方法因为可获取较多活产的仔鼠且宫内发育迟缓(IUGR)的发病率高(61.6%),而更有利于儿科实验研究。本实验采用被动吸烟法建立LBW

新生大鼠模型并制造缺氧诱导肠道损伤病变,通过了解IGF-1、IGF-1受体(IGF-1R)的动态变化,从而为临床治疗缺氧性肠损伤甚至NEC时提供一定的理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

15~20周龄Sprague-Dawley(SD)大鼠24只由中山大学医学院动物中心提供,雌雄比为2:1,动物批号:SCXK(粤)2004-0011。动物于室温、自然光照条件下自由饮水,标准饲料喂养。

1.2 主要试剂

N(2)-Ala-Gln注射液由德国费森尤斯公司出品,含Gln活性成分13.46 g/100 mL;IGF-1的ELISA试剂盒和兔抗大鼠IGF-1R多克隆抗体(产品编号ELI05827)购于美国R&D生物公司;SABC免疫组化试剂盒、DAB显色试剂购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.3 低出生体重动物模型建立

根据文献^[5],将发情期SD雌性大鼠与雄鼠合笼,次日晨观察阴道涂片,以发现精子为妊娠第1天,一部分孕鼠正常饲养,获得200只SD新生大鼠并称量体重作为正常体重标准。另一部分孕鼠于孕10 d起置于烟雾吸入箱中,每天熏烟4次,每次3支,燃烟时间为10~15 min,两次间隔为2 h,吸烟至自然分娩。以出生体重小于相同饲养环境非吸烟条件下正常新生大鼠平均体重2个标准差($2SD<4.916\text{ g}$)为LBW新生大鼠标准,共获得72只;另选取吸烟条件和非吸烟条件下正常出生体重的新生大鼠各24只作为对照。

1.4 实验动物分组

将72只新生LBW大鼠遵照随机数字表法分为低出生体重对照组(C组)、缺氧-复氧组(D组)

和 Ala-Gln 组 (E 组); 非吸烟条件下正常出生体重新生大鼠设为 A 组, 吸烟条件下正常出生体重新生大鼠设为 B 组; 每组 24 只。

1.5 缺氧-复氧动物模型建立

根据文献^[4], 向特制缺氧舱内通入 CO₂ 气体, 浓度达 100% 后, 放入 D、E 组 1 日龄新生 LBW 大鼠 5 min 后取出, 迅速给氧舱通入纯氧使舱内浓度达 100%, 再将缺氧后新生大鼠放入舱内 5 min 取出, 接着置于 4℃ 冷环境中持续 10 min, 待处理结束后将两组新生大鼠放回母鼠身边喂养。缺氧-复氧操作连续 3 d, 每天 2 次。C 组置于空气中; E 组在每日缺氧处理前腹腔注射 Ala-Gln (10 mL/kg), C、D 组以等量生理盐水行替代注射。

1.6 标本采集及处理

每组于生后第 4、7、10 天各取 8 只大鼠断头处死, 留取近回盲部 1~2 cm 处回肠, 置于 10% 福尔马林溶液中固定, 制备石蜡切片; 其余肠组织制备肠组织匀浆, 3500 rpm 离心 20 min 后, 取上清液置 -20℃ 冰箱待测。

1.7 ELISA 法检测肠组织 IGF-1 水平

取各组肠组织匀浆上清液, 按 ELISA 试剂盒操作说明书检测各组肠组织中 IGF-1 表达水平。

1.8 免疫组化法检测肠组织 IGF-1R 水平

将石蜡切片固定、脱蜡, 于不同浓度梯度乙醇液中至水, PBS 浸洗后放入新鲜配置的 3% H₂O₂ 溶液中室温孵育 10 min, 蒸馏水洗后行微波抗原修复。滴加兔抗大鼠 IGF-1R 多克隆抗体一抗 (1:750), 4℃ 孵育过夜, 37℃ 复温 30 min 后 PBS 冲洗; 滴加生物素化山羊抗兔 IgG 二抗, 37℃ 孵育 20 min 后 PBS 冲洗; 滴加 SABC, 37℃ 孵育 20 min 后 PBS 冲洗。DAB 显色, 苏木素轻度复染, 脱水, 透明, 封片。每个标本随机选取 3 张石蜡切片, 将切片置于日本 Nikon Eclipse TE 2000-U 型倒置显微镜下, 随机选取 5 个视野, 固定窗口面积, 利用 ACT-2U 图像采集系统采集信息, 应用美国 Image-Pro Plus 6.0 软件测定阳性细胞平均光密度值 (AOD), 结果取平均值。

1.9 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组均数间比较采用单因素方差分析, 组间两两比

较采用 SNK-*q* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 LBW 新生大鼠肠组织的病理改变

肉眼观察 C 组大鼠肠道光滑, 无明显变色肿胀; 光镜下观察肠绒毛完整, 排列整齐。肉眼观察 D 组出现肠变色、出血、回肠胀气或狭窄等肠损伤征象; 光镜下见绒毛断裂、脱落甚至中重度坏死, 肠壁变薄, 局部可见红细胞及淋巴细胞增多。肉眼观察 E 组肠损伤程度较 D 组减轻, 光镜下见少量绒毛断裂脱落, 部分绒毛呈轻中度坏死。见图 1。

2.2 各组新生大鼠平均体重的变化

A 组与 B 组体重在各时间点差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。C、D、E 组第 4 天体重仍明显低于 A 组 ($P < 0.05$), 第 7 天体重差异消失 ($P > 0.05$)。第 10 天, C、E 组体重接近 A、B 组 ($P > 0.05$), 而 D 组体重低于 C 组和 E 组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 各组新生大鼠肠组织 IGF-1 的表达

A、B 组 IGF-1 蛋白水平在各时间点差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。C 组第 4 天和第 7 天 IGF-1 蛋白水平均高于 A 组和 B 组 ($P < 0.05$), 第 10 天差异消失 ($P > 0.05$)。D 组各时间点 IGF-1 蛋白水平均明显低于 C 组 ($P < 0.05$)。E 组第 4 天和第 7 天 IGF-1 蛋白水平低于 C 组 ($P < 0.05$), 而第 7 天和第 10 天 IGF-1 水平明显高于 D 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 各组新生大鼠肠组织 IGF-1R 的表达

免疫组化染色显示 IGF-1R 蛋白阳性反应产物呈棕黄色颗粒, 多分布于绒毛上皮层和固有层结缔组织中的吸收细胞和固有层淋巴细胞、浆细胞胞膜上。IGF-1R 蛋白水平变化与 IGF-1 类似, A、B 组 IGF-1R 蛋白水平在各时间点差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。C 组第 7 天 IGF-1R 蛋白水平均高于 A 组和 B 组 ($P < 0.05$), 第 10 天差异消失 ($P > 0.05$)。D 组各时间点 IGF-1R 蛋白水平均明显低于 C 组 ($P < 0.05$)。E 组第 4 天和第 7 天 IGF-1R 蛋白水平低于 C 组 ($P < 0.05$), 而第 10 天 IGF-1R 蛋白水平明显高于 D 组 ($P < 0.05$)。见表 3、图 2。

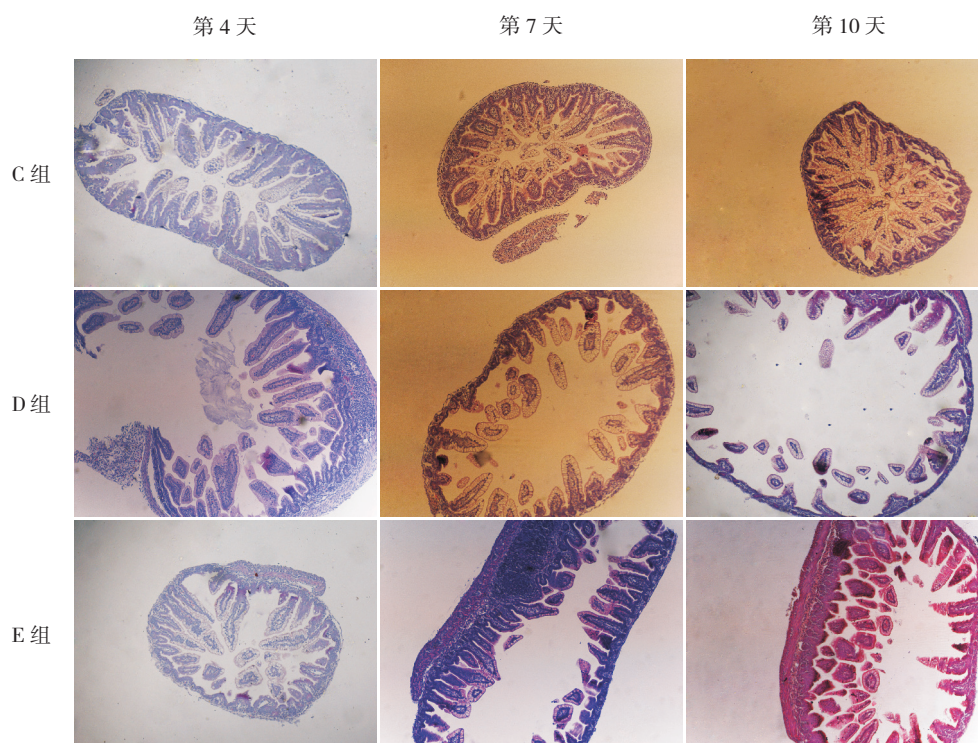


图1 各组新生大鼠肠组织病理学变化（苏木精-伊红染色， $\times 100$ ） C组肠绒毛完整，均匀向管腔中心聚集，肠壁厚度均一。第4天：D组肠绒毛断裂，高度降低，数量减少，黏膜层局部淋巴细胞增多；E组肠绒毛部分断裂，高度降低，数量减少。第7天：D组肠绒毛断裂、脱落，高度和数量明显减少，局部肠壁变薄；E组肠绒毛断裂、脱落减轻，高度和数量较D组增加。第10天：D组肠绒毛脱落、缺失，高度和数量减少，肠壁明显变薄；E组肠绒毛轻度断裂、脱落，高度和数量较D组增加。

表1 各组新生大鼠平均体重变化 ($\bar{x} \pm s$, g)

组别	鼠数	第1天	第4天	第7天	第10天
A组	8	6.37 ± 0.38	11.08 ± 0.65	15.03 ± 0.77	22.38 ± 0.75
B组	8	5.93 ± 0.12	10.75 ± 1.71	16.15 ± 1.46	22.53 ± 0.69
C组	8	5.31 ± 0.20^a	9.13 ± 0.53^a	14.73 ± 0.53	22.25 ± 0.71
D组	8	5.32 ± 0.10^a	9.25 ± 0.41^a	13.45 ± 1.49	$19.55 \pm 1.31^{a,b,c}$
E组	8	5.23 ± 0.55^a	9.13 ± 0.43^a	13.46 ± 1.48	21.13 ± 1.40^d
F值		7.425	3.310	0.818	7.991
P值		<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：a示与A组比较， $P < 0.05$ ；b示与B组比较， $P < 0.05$ ；c示与C组比较， $P < 0.05$ ；d示与D组比较， $P < 0.05$ 。

表2 各组肠组织 IGF-1 蛋白含量比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	鼠数	第4天	第7天	第10天
A组	8	22.0 ± 2.2	24.9 ± 5.1	46.7 ± 9.5
B组	8	19.0 ± 2.9	21.1 ± 6.2	53.8 ± 8.1
C组	8	$36.8 \pm 6.8^{a,b}$	$50.1 \pm 4.7^{a,b}$	53.7 ± 7.6
D组	8	19.0 ± 1.5^c	17.2 ± 1.4^c	$15.4 \pm 0.4^{a,b,c}$
E组	8	17.0 ± 2.7^c	$33.2 \pm 6.1^{c,d}$	45.2 ± 4.4^d
F值		17.430	16.377	20.925
P值		<0.01	<0.01	<0.01

注：a示与A组比较， $P < 0.05$ ；b示与B组比较， $P < 0.05$ ；c示与C组比较， $P < 0.05$ ；d示与D组比较， $P < 0.05$ 。

表3 各组肠组织 IGF-1R 平均光密度值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	第4天	第7天	第10天
A组	8	0.195 ± 0.023	0.210 ± 0.022	0.316 ± 0.066
B组	8	0.193 ± 0.026	0.230 ± 0.058	0.354 ± 0.053
C组	8	0.240 ± 0.048	$0.295 \pm 0.036^{a,b}$	0.306 ± 0.048
D组	8	0.181 ± 0.015^c	0.199 ± 0.049^c	$0.174 \pm 0.032^{a,b,c}$
E组	8	0.181 ± 0.005^c	0.120 ± 0.023^c	0.264 ± 0.040^d
F值		3.414	3.552	9.145
P值		<0.05	<0.05	<0.05

注：a示与A组比较， $P < 0.05$ ；b示与B组比较， $P < 0.05$ ；c示与C组比较， $P < 0.05$ ；d示与D组比较， $P < 0.05$ 。

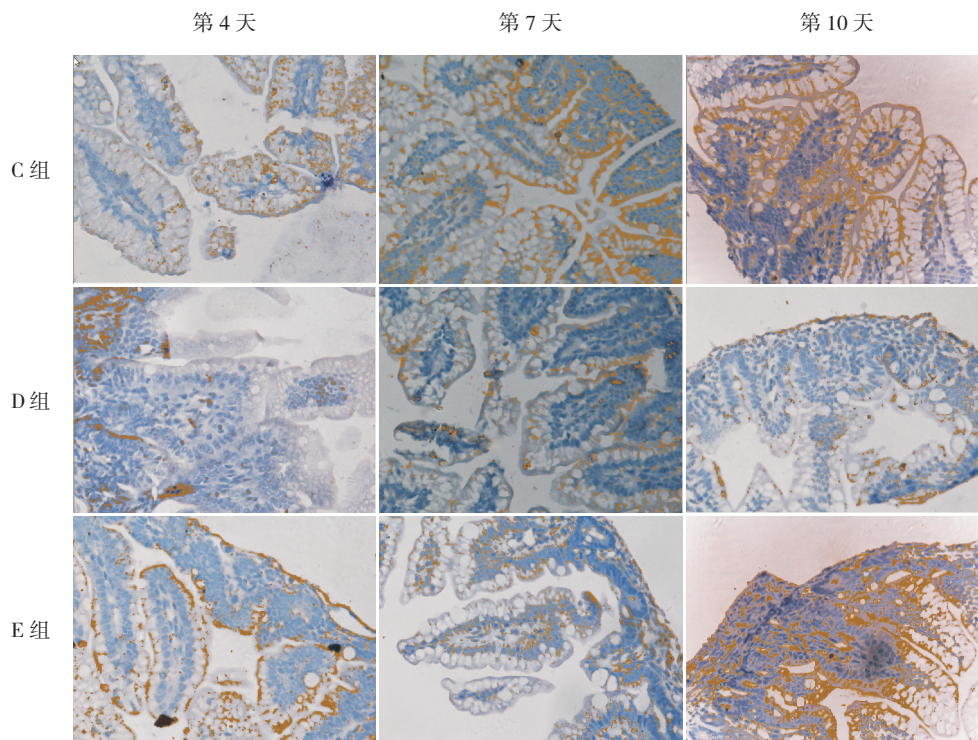


图 2 各组新生大鼠肠组织 IGF-1R 免疫组化染色结果 (DAB 显色, $\times 400$) IGF-1R 阳性表达呈棕黄色颗粒, 多分布于绒毛上皮层和固有层结缔组织中的吸收细胞和固有层淋巴细胞、浆细胞胞膜上。C 组 IGF-1R 表达水平较高, 且随时间推移有增高趋势; D 组 IGF-1R 表达水平较 C 组降低; E 组第 4 天和第 7 天的 IGF-1R 表达水平与 D 组相仿, 第 10 天明显增多。

3 讨论

吸烟对妊娠有害早为人知, 孕妇吸烟发生流产、胎盘早剥、胎儿宫内发育迟缓及早产的风险均增高。Magee^[6]从新生儿出生资料中提取了孕妇的吸烟率和吸烟量对婴儿出生体重的影响, 应用 logistic 回归法将吸烟对 LBW 的影响进行单变量分析, 结果发现轻度吸烟 (<11 支/d) 对 LBW 的影响率高达 60%。本实验通过被动吸烟造模法成功获得 LBW 仔鼠, 为后期研究打下基础。有文献表明被动吸烟不仅与出生体重降低有关, 同时可能降低血清 IGF-1 水平, 猜测宫内被动吸烟造成胚胎组织缺氧可能是引起胎儿宫内生长迟缓和血清 IGF-1 下降的一个重要原因^[7]。据此假想, 本实验被动吸烟组和非吸烟组新生鼠 IGF-1、IGF-1R 水平应该存在差异, 然而实际情况发现两组正常体重新生鼠肠组织的 IGF-1 与其受体在生后各时间点差异均无统计学意义, 与假设相矛盾。由于现有文献资料多测量胎鼠或第 1 天出生大鼠血清 IGF-1 含量, 而本实验以测量宫内第 10 天开始至出生时被动吸烟的新生鼠在生后第 4 天以后的 IGF-1 含量

为检测指标, 确有存在与文献不一致的可能。推测原因也可能是同被动吸烟时间较短有关, 确切机制还有待进一步研究。

脐血清 IGF-1 与胎龄、胎盘重量呈显著正相关, 其中与胎盘重量呈高度正相关, 与胎儿体重是否有相关关系, 目前尚存在争论^[8-9]。多数研究表明, 无论是人类还是动物模型, 大多支持 LBW 与 IGF-1 含量下降有关, 认为 IGF-1 对哺乳动物胚胎期及生后的生长发育起重要作用。同时宫内生长迟缓患儿生后可出现追赶生长, IGF-1 能加速分泌, 帮助其体重和身长的恢复。本实验中 LBW 对照组肠组织 IGF-1 和 IGF-1R 蛋白含量呈上升趋势, 第 7 天前明显高于其他各组, 其中非吸烟/吸烟正常体重组和低出生体重对照组第 7 天蛋白含量差异均有统计学意义, 第 10 天差异消失。不过出现生长追赶和消失的时间差异较大, 可能与检测时间点的选择及 IGF-1 检测途径有关, 不排除肠道 IGFs 的变化较血清中变化及时和对生长追赶反应更灵敏的可能性。

Zhou 等^[10]研究发现 Gln 是通过下调 TLR-2 和 TLR-4 的水平来保护发生 NEC 的新生鼠肠道。对

患有 NEC 的新生儿血浆氨基酸水平测定表明, 患儿有明显的 Gln 缺乏, 提示 Gln 缺乏可能是 NEC 的易感因素之一^[11]。由于 Gln 对酸性环境敏感, 无法耐受高温消毒, 水溶液中性质不稳定, 既往无论动物实验还是临床研究多以胃肠道内添加为主, 特别是有关新生儿临床应用的资料不多。大多数研究是以占氨基酸总量的一个固定百分比 (15%~35%) 授予。一般认为成年人术后对蛋白质的需求量为每日 1.5 g/kg, Gln 剂量通常为每日 0.3 g/kg, 而新生儿一般为每日 0.2 g/kg, 但对于处于应激状态的病人, 特别是早产儿, 蛋白质需要量增加, 需要更多的外源性谷氨酰胺补给, 但确切的剂量尚未确定。Ala-Gln 作为 Gln 载体形式的二肽, 与单纯的 Gln 相比, 具有水解稳定性, 适合静脉制剂而成为 Gln 制剂研究的新选择。本实验参考李军等^[12] 动物实验中 Gln 溶液 (10 mL/kg, 活性成分 1.346 g/kg) 剂量对新生鼠腹腔注射 Ala-Gln, 发现可减轻 LBW 新生鼠缺氧肠损伤程度, 而且肠组织 IGF-1 及 IGF-1R 蛋白含量在生后第 10 天明显高于缺氧-复氧组, 提示 Ala-Gln 和 IGFs 在维护肠屏障结构和功能完整性方面存在一定联系。猜测可能的机制是与两者都可上调小肠黏膜上皮细胞 C-Fos 和 C-Jun 基因的表达有关, 并通过刺激 IGF-1 表达促进肠上皮细胞增殖。

总之, Ala-Gln 对缺氧后肠损伤有保护作用, 为新生儿 NEC 的防治提供了一定的理论依据。然而, Ala-Gln 与 IGF-1 系统在缺氧后肠损伤中的具体作用和确切机制有待进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 234-238.

- [2] Xu CL, Sun R, Qiao XJ, et al. Protective effect of glutamine on intestinal injury and bacterial community in rats exposed to hypobaric hypoxia environment[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(16): 4662-4674.
- [3] Zhao D, Bakirtzi K, Zhan Y, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor transactivation modulates the inflammatory and proliferative responses of neurotensin in human colonic epithelial cells[J]. J Biol Chem, 2011, 286(8): 6092-6099.
- [4] Meyer KF, Martins JL, Freitas Filho LG, et al. Evaluation of an experimental model of necrotizing enterocolitis in rats[J]. Acta Cir Bras, 2006, 21(2): 113-118.
- [5] 柯志勇, 刘军, 丘小汕. 三种宫内发育迟缓大鼠模型方法的比较 [J]. 中国当代儿科杂志, 2000, 2(1): 24-26.
- [6] Magee BD. Role of multiple births in very low birth weight and infant mortality[J]. Reprod Med, 2004, 49(10): 812-816.
- [7] 卢岩, 刘晓梅, 李书琴, 等. L-精氨酸对宫内发育迟缓胎鼠胰岛素样生长因子及其结合蛋白表达的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(4): 319-322.
- [8] Lagiou P, Samoli E, Hsieh CC, et al. Maternal and cord blood hormones in relation to birth size[J]. Eur J Epidemiol, 2014, 29(5): 343-351.
- [9] Shul'ga AS, Butenko EV, Aleksandrova AA, et al. The evaluation of changes in concentration of ghrelin, somatotropin, insulin-like growth factor-1, insulin, leptin and thyroid hormones in mother and umbilical blood in case of physiologic pregnancy with normosomia and macrosomia of fetus[J]. Klin Lab Diagn, 2013, 58(2): 16-18.
- [10] Zhou W, Li W, Zheng XH, et al. Glutamine downregulates TLR-2 and TLR-4 expression and protects intestinal tract in preterm neonatal rats with necrotizing enterocolitis[J]. J Pediatr Surg, 2014, 49(7): 1057-1063.
- [11] Pawlik D, Lauterbach R, Hurkala J, et al. The effects of enteral administration of glutamine enriched solution in very low birth weight infants on reducing the symptoms of feeding intolerance. A prospective, randomized pilot study[J]. Med Wiek Rozwoj, 2012, 16(3): 205-211.
- [12] 李军, 许玲芬, 孙梅. 谷氨酰胺对内毒素诱导幼鼠肠损伤的保护作用 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14(3): 30-31.

(本文编辑: 万静)