

# 促红细胞生成素在新生儿 相关疾病中的研究进展

李潞露 综述      韦红 审校

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心, 重庆 400014)

〔摘 要〕 促红细胞生成素(Epo)是一种糖蛋白激素,在促红细胞生成和神经保护中具有重要作用,目前认为Epo在新生儿高氧肺损伤、早产儿视网膜病及新生儿坏死性小肠结肠炎中也有一定的保护效应。重组人促红细胞生成素(rhEpo)作为其基因克隆物已广泛应用于新生儿领域。〔中国当代儿科杂志,2011,13(12):1007-1010〕

〔关 键 词〕 促红细胞生成素;贫血;神经保护;高氧肺损伤;早产儿视网膜病;坏死性小肠结肠炎;新生儿

〔中图分类号〕 R722.1      〔文献标识码〕 A      〔文章编号〕 1008-8830(2011)12-1007-05

## Progress of erythropoietin in neonatal-related diseases

LI Lu-Lu, WEI Hong. Department of Neonatology, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Wei H, Email: waehong@yahoo.com)

**Abstract:** Erythropoietin (Epo), a glycoprotein hormone, plays an important role in erythropoiesis and neuroprotection. Recently, Epo is also considered to have protective effects against hyperoxic lung injury, retinopathy of prematurity and neonatal necrotizing enterocolitis. Recombinant human erythropietin (rhEpo) as Epo gene cloning drug has been widely used in neonatal clinical practice.

〔Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (12):1007-1010〕

**Key words:** Erythropietin; Anemia; Neuroprotection; Hyperoxic lung injury; Retinopathy of prematurity; Necrotizing enterocolitis; Neonate

促红细胞生成素(erythropoietin, Epo)早期主要用于红细胞生成,近年来研究发现Epo还具有神经保护、抗细胞凋亡、促血管新生以及减轻炎症反应等作用,因此被认为是一种多器官多功能保护因子。重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhEpo)具有同天然Epo相同的生物学效应,已广泛应用于临床,在新生儿科的动物实验和临床研究中更显示了良好的疗效及应用前景。本文就对Epo在新生儿相关疾病中的研究进展综述如下。

## 1 概述

### 1.1 Epo的分子结构和来源

Epo是胎儿和新生儿时期中促红细胞生成的重要因子之一,且不能通过胎盘<sup>[1]</sup>。人类Epo基因位于7号染色体长臂21~22区(7q21~22),为单拷贝

基因,其中包含5个外显子和4个内含子,共有165个氨基酸,总分子量34 KD。Epo作为一种糖基化蛋白激素主要有 $\alpha$ 型和 $\beta$ 型两种糖基位点,他们的关键组成部分都是一种耐热的(80℃)含唾液酸的酸性糖蛋白激素,因此具有相似的生物学特性。能够促进红细胞分化和成熟,抑制红系祖细胞凋亡,刺激红系定向干细胞向成熟红细胞增殖和分化是Epo的主要生物学效应。成人Epo主要由肾脏的肾小管旁细胞分泌,如内皮细胞、巨噬细胞或其他间质细胞,其次为肝脏。在胚胎期,Epo由卵黄囊产生,肝脏是胎儿期Epo合成的主要器官,在孕30周时Epo合成器官逐渐转移至肾脏<sup>[2]</sup>,但是在出生时仍有约80%的Epo mRNA产生于肝脏。

### 1.2 Epo受体和Epo的调节

Epo是通过与靶细胞表面的特异性Epo受体(Epo-R)结合而发挥作用,目前认为Epo的第111~

〔收稿日期〕2011-08-04;〔修回日期〕2011-09-09  
〔作者简介〕李潞露,女,硕士研究生。

118个氨基酸是受体结合部位。人类Epo受体是含有508个氨基酸的单链穿膜蛋白,其基因定位于19号染色体短臂24区(19p24),属于造血因子受体超家族<sup>[3]</sup>。Epo受体数目与该细胞对Epo依赖性有关,当红系细胞逐渐成熟,对Epo的依赖性下降,受体也逐渐丧失,成熟的红细胞只有很少的Epo受体,几乎不再依赖Epo。现在发现人体内许多组织都可以检测到Epo-R,主要位于骨髓造血干细胞,在神经细胞、胶质细胞和血管内皮细胞上也有分布。在大量人类和动物实验中已证实Epo合成释放受多种因素调控,但最主要的调节因子是缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )<sup>[4-5]</sup>。Epo在机体缺氧时由HIF-1 $\alpha$ 诱导上调,调节红细胞生成,从而使机体适应低氧状态。研究表明Epo为氧依赖基因,是真核增强子,在缺氧条件下,其包含的8个碱基对基因序列与HIF结合,通过激活蛋白激酶A和C,磷脂酶A2、转录因子ATF-1和CREB-1等缺氧信号通路以刺激Epo mRNA的表达<sup>[6]</sup>。

rhEpo于1985年首次被克隆成功,与天然Epo有完全相同的氨基酸序列糖蛋白,并且具有相同的生物学活性,在1989年通过美国食品药品监督管理局(FDA)批准而广泛应用于临床。

## 2 Epo在新生儿相关疾病中的研究与应用

### 2.1 Epo与新生儿贫血

内源性Epo生成不足是导致新生儿特别是早产儿贫血的主要原因。足月儿出生后氧饱和度升高,由肝脏缺氧诱导刺激产生的Epo减少,而此时肾脏尚不能产生足够的Epo,故生后1~2个月会出现生理性贫血。由于胎儿Epo的产生从肝脏转化为肾脏是在孕后期,因此早产儿由肾脏产生Epo量很少,出现贫血时间更早,而且贫血持续时间更长。研究发现尽管早产儿内源性Epo水平非常低,但骨髓中和外周血中的红系祖细胞对外源性Epo有高度敏感性,通过给予外源性rhEpo仍可生成红细胞<sup>[7]</sup>。

rhEpo可预防早产儿和极低出生体重儿贫血的发生,减少红细胞的输注,降低因输血感染传染性疾病的风险和因输血引起不良反应的发生。多项系统性回顾均证明早产儿使用rhEpo治疗贫血的有效性<sup>[8-10]</sup>。rhEpo能明显增加网织红细胞数量,提示增强了骨髓造血功能,同时rhEpo的使用可以减少早产儿输注红细胞的总量。

Tempera等<sup>[11]</sup>将NICU中出生体重<1250g且胎龄<30周的30名早产儿随机分为rhEpo治疗组

( $n=10$ )和对照组( $n=20$ ),治疗组每次给予rhEpo 300 IU/kg,每周3次,皮下注射,两组都同时予铁剂、叶酸以及维生素E补充给药,结果rhEpo治疗组中40%患儿仅需要1次输血治疗,而对照组55%患儿进行了至少1次输血治疗。研究还发现通过rhEpo治疗后患儿的吸氧时间减少,因此有可能降低支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)发生率。最近Alvarez等<sup>[12]</sup>对13名因溶血性疾病出现晚期贫血的患儿进行了rhEpo治疗,治疗后有11名患儿避免了输血治疗,仅有2名患儿因病情严重需要输血。以上研究提示rhEpo可有效预防及治疗新生儿贫血,减少输血次数及输血总量,具有良好的应用前景,但是具体使用剂量、用药时间以及是否需要联合治疗还需进一步临床研究。

### 2.2 Epo与新生儿缺氧缺血性脑病

产时窒息、脑室内出血等是导致新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)最常见的原因。近年来研究发现Epo可以减轻因HIE所产生的神经后遗症,具有神经保护功能。抑制细胞凋亡是Epo神经保护的主要机制之一,目前认为Epo主要通过激活蛋白激酶A、C和磷酸化核转录因子 $\kappa$ B(NF $\kappa$ B)途径来抑制神经细胞凋亡<sup>[13]</sup>。Epo可以迅速渗透血脑屏障,通过PI3K/Akt和细胞外信号调节激酶的传导通路刺激血管内皮生长因子的分泌以及血管新生<sup>[14]</sup>,新生血管可提高新生儿携氧能力,促进神经元细胞修复。此外Epo在神经保护中可对抗神经兴奋性氨基酸-谷氨酸中毒也有重要作用。Sifringer等<sup>[15]</sup>在近期研究中指出Epo可通过减少不同氧化应激参数并限制血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)及胆碱能的应激诱导变化来对抗神经性氨基酸中毒。最近有研究证明Epo还可保护非神经元细胞如神经胶质细胞,从而达到支持、营养神经的作用<sup>[16]</sup>。另外有学者推断Epo还具有稳定氧利用率和减轻炎症等神经保护的协同效应<sup>[17]</sup>。

rhEpo治疗各种脑损伤的有效性及安全性已得到动物实验的证明<sup>[18]</sup>,现在rhEpo已进入临床试验阶段。Epo对神经的保护作用有剂量依赖效应,有学者研究发现大剂量使用rhEpo(3750 U/kg)可明显促进早产儿神经心理发育<sup>[19]</sup>。同时Zhu等<sup>[20]</sup>研究证实新生儿多次小剂量使用rhEpo(300 U/kg或者500 U/kg, Qod  $\times$  2周)也可以减轻HIE后的功能残疾,且无明显不良反应。目前认为rhEpo可以促进早产儿、极低出生体重儿神经发育。Bierer等<sup>[21]</sup>发现极低出生体重儿的血液中Epo浓度与神经发育呈正相关,在生后18~22月龄的随访中Epo血液浓

度  $>500 \text{ mU/mL}$  的极低出生体重儿的智力发育评分 (Bayley MDI) 明显高于低浓度患儿。Neubauer 等<sup>[22]</sup> 选取了 1993 ~ 1998 年出生的 148 名极低出生体重儿进行了 10 ~ 13 年的随访, 在学龄期通过汉堡 - 韦克斯勒儿童智力测验 (HAWIK) 发现生后第 1 周使用 rhEpo 治疗的儿童 ( $n=89$ ) 其 IQ 值明显高于非治疗组 ( $n=59$ )。综上所述, Epo 可在多个环节干预 HIE 发生机制, 具有神经营养及保护作用, 但其神经保护的确切机制、最适剂量、疗程和远期不良反应尚需进一步探讨。

### 2.3 Epo 与新生儿高氧肺损伤

随着围产医学的发展, 早产儿的成活率明显提高, 氧疗是改善新生儿尤其是早产儿缺氧状态的一项重要治疗措施, 但同时长时间吸入高浓度氧也可造成新生儿高氧肺损伤。吸入高浓度氧后可形成大量具有高度活性的氧自由基, 导致肺部产生炎症反应、肺泡细胞凋亡以及后期肺组织异常修复, 最终诱发 BPD。由于 Epo 具有抑制细胞凋亡、抗炎症反应和抗氧化反应等多种保护作用, 近年来有少数动物实验将 rhEpo 用于急性肺损伤治疗, 取得了良好的疗效<sup>[23]</sup>。高氧肺损伤以过度炎症反应和血管内皮细胞、肺泡上皮细胞凋亡为主要病理特征, 因此目前有学者认为通过给予外源性 Epo 可以减少细胞凋亡、抗炎症反应等, 从而对新生儿高氧肺损伤起保护作用。

Ozer 等<sup>[24]</sup> 报道了在小鼠高氧肺损伤模型实验中, 经 rhEpo 处理后高氧肺损伤组的肺泡表面积和毛细血管数量明显多于非处理组, 实验表明 rhEpo 可改善肺泡结构、促进血管生成并减少肺纤维化。丁璐等<sup>[25]</sup> 进行了类似的动物实验, 发现 rhEpo 干预的高氧肺损伤组其病理改变减轻, 炎症反应细胞浸润减少, 同时通过实验提示 rhEpo 抑制肺组织凋亡可能与 JNK 通路有关。王晓蕾等<sup>[26]</sup> 近年来研究证明, rhEpo 可抑制高氧肺损伤炎症反应过程中 MCP-1 和 CINC-1 mRNA 的表达, rhEpo 抗炎机制可能与此有关。

总之, 通过现阶段动物实验证明, rhEpo 可减轻高氧肺损伤组织炎性细胞浸润、微血管和内皮细胞损伤, 有望用于临床并减少 BPD 的发生率, 但尚需要进一步的研究以及大量安全有效的临床试验加以证实。

### 2.4 Epo 与早产儿视网膜病变

早产儿视网膜病 (retinopathy of prematurity, ROP) 是一种发生于低体重早产儿的视网膜血管性疾病, 是儿童致盲的重要病因。ROP 的发生分两个

阶段: 第一阶段, 早产儿出生后, 宫内正常发育的视网膜血管停止发育, 高氧等病理因素使已存在的血管发生阻塞, 导致继发性缺氧; 第二阶段, 视网膜缺氧导致血管生长因子释放, 形成血管增生<sup>[27]</sup>。近期研究发现随着胎儿胎龄的增加, 体内 Epo mRNA 和 Epo 的浓度也相应升高, 同时还发现在胎龄 12 ~ 24 周期间胎儿玻璃体组织中 Epo 浓度超过血清中的浓度, 证明 Epo 在视网膜发育中有着重要作用<sup>[28]</sup>。已有实验证明 Epo 与 VEGF 存在协同表达, 其在 ROP 患儿中的表达显著高于无 ROP 发生的患儿<sup>[29]</sup>。

目前早产儿 rhEpo 的使用与 ROP 发生是否有明确关系尚不清楚。Figueras-Aloy 等<sup>[30]</sup> 研究发现, 经过 rhEpo 治疗后的早产儿, 阈值期 ROP 发生率高于未使用的患儿。早产儿 ROP 的发生可能与生后使用 rhEpo 的时间窗有关。近期一项 meta 分析发现早期使用 rhEpo 后任何阶段的 ROP 发生率都出现增高现象, 而在后期使用 rhEpo 对 ROP 发生率则无影响<sup>[31]</sup>。但是 Brown 等<sup>[32]</sup> 却有不同观点, 他们认为越晚使用 rhEpo, 发生 ROP 的风险越大。Suk 等<sup>[33]</sup> 也做了同样的研究, 发现日龄  $>20 \text{ d}$  的早产儿使用 rhEpo 后发生 ROP 的几率更大。

有研究者认为 Epo 对于 ROP 来说是一把双刃剑, ROP 发生的第一阶段 Epo 在抑制细胞死亡和促进新生血管形成方面有重要作用, 而到了第二阶段其血管生成作用可能会加重 ROP<sup>[34]</sup>。因此是否可以通过在 ROP 第一阶段给予 rhEpo 来诱导血管新生同时阻止细胞死亡减轻继发性缺氧, 在血管增生的第二阶段避免使用 rhEpo 来减少 ROP 的发生<sup>[35]</sup>, 这个假设尚有待更深入的研究。

### 2.5 Epo 与新生儿坏死性小肠结肠炎

新生儿坏死性小肠结肠炎 (necrotizing enterocolitis, NEC) 是一种常见且死亡率高的新生儿急腹症。目前 NEC 的具体发病机制尚不清楚, 普遍认为可能与未成熟肠上皮细胞间的紧密连接 (TJS) 松弛以及肠黏膜屏障功能破坏有关, 从而产生细菌、毒素等移位, 触发炎症反应而引起 NEC。研究发现母乳喂养可减少 NEC 的发生率<sup>[36]</sup>, 这可能是因为母乳中含有一些生长因子在其中起到重要作用。Epo 已被证实存在于母乳中, 其可以稳定肠内皮细胞紧密连接和保护肠内屏障, 同时有提高细胞氧携带利用率以及抗炎的作用, 这可能是母乳喂养预防 NEC 的原因之一。

Shiou 等<sup>[37]</sup> 在 NEC 的老鼠模型中给予 rhEpo 口服, 发现 NEC 的发生率由 45% 下降到 23%, 差异有统计学意义。他们认为 Epo 主要通过 P13K/Akt 通

路来调控胎儿体内未成熟肠上皮细胞 H4 组蛋白中 ZO-1 的表达。Epo 能够增加紧密连接蛋白 ZO-1 的表达从而促进肠上皮成熟从而达到保护肠黏膜屏障的作用。

目前通过动物实验表明 Epo 对新生儿 NEC 防治具有一定临床应用价值,但具体的有效性及安全性还需大量动物实验研究以及进一步的临床评价研究。

### 3 目前存在的问题

rhEpo 用于成人临床治疗已有包括高血压、血栓、中风、红细胞增多症甚至死亡等不良反应报道。但目前在新生儿使用中尚无不良反应发生报道。早期有研究者认为中性粒细胞减少症可能是 rhEpo 在早产儿治疗中特有的并发症<sup>[38]</sup>,但随着后期临床观察发现在使用 rhEpo 正常剂量范围内时,并没有发生此不良反应。但是否会发生在大剂量 rhEpo 治疗神经损伤中,还需进一步观察。有专家认为早产儿使用 rhEpo 后可能会增加 ROP 发生率,但目前观点不一,可能与用药剂量以及治疗时间窗有关<sup>[31-33]</sup>。关于新生儿使用 rhEpo 后的长期随访报道很少,Ohls 等<sup>[39]</sup>通过对治疗后 18~22 月龄儿童进行随访,没有发现影响生长发育的不良反应发生。

### 4 结论

综上所述,随着新生儿医学的发展和早产儿、低出生体重儿生存率的上升, rhEpo 作为一种多系统的保护因子除了促红细胞分化和成熟作用外还具有抑制细胞凋亡、控制炎症反应及抗氧化等生物学效应,在治疗新生儿贫血、HIE、新生儿高氧肺损伤以及 NEC 方面有广阔的应用前景。但目前就 rhEpo 是否会增加 ROP 发生率仍有不同见解,其远期不良反应尚不明确,因此仍需要进行长期深入的研究探索。

#### [参 考 文 献]

[1] Zanjani ED, Pixley JS, Slotnick N, MacKintosh FR, Ekhterae D, Clemons G. Erythropoietin does not cross the placenta into the fetus[J]. *Pathobiology*, 1993, 61(3-4): 2115.

[2] Dame C, Fahnenstich H, Freitag P, Hofmann D, Abdul-Nour T, Bartmann P, et al. Erythropoietin mRNA expression in human fetal and neonatal tissue[J]. *Blood*, 1998, 92(9): 3218-3225.

[3] Fontenay-Roupie M, Bouscary D, Guesnu M, Picard F, Melle J, Lacombe C, et al. Ineffective erythropoiesis in myelodysplastic

syndromes: correlation with Fas expression but not with lack of erythropoietin receptor signal transduction[J]. *Br J Haematol*, 1999, 106(2): 464-473.

[4] Semenza GL, Agani F, Booth G, Forsythe J, Iyer N, Jiang BH, et al. Structural and functional analysis of hypoxia-inducible factor 1[J]. *Kidney Int*, 1997, 51(2): 553-555.

[5] Foley RN. Erythropoietin: physiology and molecular mechanisms[J]. *Heart Fail Rev*, 2008, 13(4): 405-414.

[6] Fisher JW. Erythropoietin: physiology and pharmacology update[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2003, 228(1): 1-14.

[7] Shannon KM, Naylor GS, Torkildson JC, Clemons GK, Schaffner V, Goldman SL, et al. Circulating erythroid progenitors in the anemia of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 1987, 317(12): 728-733.

[8] Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 3: CD004863.

[9] Garcia MG, Hutson AD, Christensen RD. Effect of recombinant erythropoietin on "late" transfusions in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis[J]. *J Perinatol*, 2002, 22(2): 108-111.

[10] Kotto-Kome AC, Garcia MG, Calhoun DA, Christensen RD. Effect of beginning recombinant erythropoietin treatment within the first week of life, among very-low-birth-weight neonates, on "early" and "late" erythrocyte transfusions: a meta-analysis[J]. *J Perinatol*, 2004, 24(1): 24-29.

[11] Tempera A, Stival E, Piastra M, De Luca D, Ottaviano C, Tramotozzi P, et al. Early erythropoietin influences both transfusion and ventilation need in very low birth weight infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, 24(8): 1060-1064.

[12] Alvarez Domínguez E, Pérez Fernández JM, Figueras Aloy J, Carbonell Estrany X. Erythropoietin treatment for late anemia after haemolytic disease of the newborn[J]. *An Pediatr(Barc)*, 2010, 73(6): 334-339.

[13] Digicaylioglu M, Lipton SA. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-kappaB signalling cascades[J]. *Nature*, 2001, 412(6847): 641-647.

[14] Wang L, Chopp M, Gregg SR, Zhang RL, Teng H, Jiang A, et al. Neural progenitor cells treated with EPO induce angiogenesis through the production of VEGF[J]. *J Cereb blood Flow Metab*, 2008, 28(7): 1361-1368.

[15] Sifringer M, Brait D, Weichelt U, Zimmerman G, Endesfelder S, Brehmer F, et al. Erythropoietin attenuates hyperoxia-induced oxidative stress in the developing rat brain[J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(5): 792-799.

[16] Yamada M, Burke C, Colditz P, Johnson DW, Gobe GC. Erythropoietin protects against apoptosis and increases expression of non-neuronal cell markers in the hypoxia-injured developing brain[J]. *J Pathol*, 2011, 224(1): 101-109.

[17] Strunk T, Hartel C, Temming P, Matzke N, Zimmer J, Schultz C. Erythropoietin inhibits cytokine production of neonatal and adult leukocytes[J]. *Acta Paediatr*, 2008, 97(1): 16-20.

[18] McPherson RJ, Juul SE. Recent trends in erythropoietin-mediated neuroprotection[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2008, 26(1): 103-111.

[19] Brown MS, Eichorst D, Lala-Black B, Gonzalez R. Higher cumulative doses of erythropoietin and developmental outcomes in preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(4): e681-e687.

[20] Zhu C, Kang W, Xu F, Cheng X, Zhang Z, Jia L, et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(2): e218-e226.

[21] Bierer R, Receny MC, Hartenberger CH, Ohls RK. Erythropoietin concentrations and neurodevelopmental outcome in preterm in-

fants[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(3): e635-e640.

[22] Neubauer AP, Voss W, Wachtendorf M, Jungmann T. Erythropoietin improves neurodevelopmental outcome of extremely preterm infants[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(5): 657-666.

[23] Kakavas S, Demestihla T, Vasileiou P, Xanthos T. Erythropoietin as a novel agent with pleiotropic effects against acute lung injury [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(1): 1-9.

[24] Ozer EA, Kumral A, Ozer E, Yilmaz O, Duman N, Ozkal S, et al. Effects of erythropoietin on hyperoxic lung injury in neonatal rats[J]. 2005, 58(1):38-41.

[25] 丁璐,吴本清,黄进洁,刘智屏,陈丽. 促红细胞生成素对新生大鼠高氧肺损伤细胞凋亡的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010,12(7):576-579.

[26] 王晓蕾,薛辛东. 促红细胞生成素对高氧肺损伤炎症反应病理过程的影响[J]. *中华儿科杂志*,2009,47(6):446-451.

[27] Berkowitz BA, Roberts R. Evidence for a critical role of panretinal pathophysiology in experimental ROP [J]. *Doc Ophthalmol*, 2010, 120(1): 13-24.

[28] Patel S, Rowe MJ, Winters SA, Ohls RK. Elevated erythropoietin mRNA and protein concentrations in the developing human eye [J]. *Pediatr Res*, 2008, 63(4): 394-397.

[29] Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Vitreous levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in eyes with retinopathy of prematurity [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(9): 1599-1603.

[30] Figueras-Aloy J, Alvarez-Dominguez E, Morales-Ballus M, Salvia-Roiges MD, Moretones-Sunol G. Early administration of erythropoietin in the extreme premature, a risk factor for retinopathy of prematurity? [J]. *An Pediatr (Barc)*, 2010, 73(6): 327-333.

[31] Aher S, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 3: CD004868.

[32] Brown MS, Baron AE, France EK, Hamman RF. Association between higher cumulative doses of recombinant erythropoietin and risk for retinopathy of prematurity[J]. *J AAPOS*, 2006, 10(2): 143-149.

[33] Suk KK, Dunbar JA, Liu A, Daher NS, Leng CK, Leng JK, et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: a multiple regression model [J]. *J AAPOS*, 2008, 12(3): 233-238.

[34] Chen J, Smith LEH. A double-edged sword: erythropoietin eyed in retinopathy of prematurity[J]. *J AAPOS*, 2008, 12(3): 221-222.

[35] Sears JE. Stimulating angiogenesis to prevent ischemic retinopathy [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(9): 1597-1598.

[36] Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawogger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products [J]. *J Pediatr*, 2010, 156(4): 562-567.

[37] Shiou SR, Yu Y, Chen S, Ciano MJ, Petrof EO, Sun J, et al. Erythropoietin protects intestinal epithelial barrier function and lowers the incidence of experimental neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(14): 12123-12132.

[38] Christensen RD, Rothstein G. Erythropoietin affects the maturation pattern of fetal G-CSF-responsive progenitors[J]. *Am J Hematol*, 1992, 39(2): 108-112.

[39] Ohls RK, Ehrenkranz RA, Das A, Dusick AM, Yoltan K, Romano E, et al. Neurodevelopmental outcome and growth at 18 to 22 months'corrected age in extremely low birth weight infants treated with early erythropoietin and iron[J]. *Pediatrics*, 2004, 114(5): 1287-1291.

(本文编辑:邓芳明)

· 消息 ·

## 《儿童保健学》(第四版)再版

刘湘云、陈荣华、赵正言主编的《儿童保健学》第四版于 2011 年 6 月成功再版。该专著是 1989 年在国家卫生部原妇幼司的指导下,由我国老一辈儿童保健学专家刘湘云、林传家、薛沁冰、钱倩教授联合组织编写,江苏科学技术出版社出版。历经 20 多个年头,改版三次,见证和推动了我国儿童保健学当代发展进程,是当今从事儿童保健学教学、临床、科研等工作学习的经典专著。第四版由刘湘云、陈荣华、赵正言教授主编,全书进一步完善了儿童保健学的学术体系,总结了近年来国内外儿童保健专业科研和实践所取得的成果,介绍了当今儿童保健学的发展方向,规范了儿童保健工作程序。确保了内容的科学性、实用性、创新性和先进性,做到既符合我国当前的国情,又具有新时代的特点。相信,这次再版仍将继续担负着推动我国儿童保健学向更高层次发展的重任。第四版全书近 120 万字,大 16 开,精装,定价 98 元。可到当地新华书店、医学专业书店购买。也可直接与出版社联系:

电话:(025)83273044,蒋老师            传真:(025)83242455。  
汇款账号:4301011019100213427; 户名:江苏凤凰科学技术出版社有限公司; 开户行:南京市工行湖南路支行。