

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.15.036

EPO 联合谷氨酰胺对坏死性小肠结肠炎早产儿胃肠道激素、粪便细菌指标和血清 i-FABP、TNF- α 、IL-6 水平的影响*

张恩胜¹ 王 静² 陈 前¹ 王 军³ 黄 磊^{1Δ}

(1 山东省妇幼保健院 山东 济南 250014; 2 山东第一医科大学第一附属医院泌尿外科 山东 济南 250014;

3 徐州医科大学附属医院新生儿科 江苏 徐州 221002)

摘要 目的:探讨促红细胞生成素(EPO)联合谷氨酰胺对坏死性小肠结肠炎(NEC)早产儿胃肠道激素、粪便细菌指标和血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、肠脂肪酸结合蛋白(i-FABP)水平的影响。**方法:**选取2016年12月~2019年12月期间山东大学附属山东省妇幼保健院及徐州医科大学附属医院NICU收治的NEC早产儿120例,根据随机数字表法将患儿分为EPO组(EPO治疗)、谷氨酰胺组(谷氨酰胺治疗)、联合组(EPO联合谷氨酰胺治疗),每组各40例。对比三组患儿疗效、胃肠道激素、粪便细菌指标和血清 i-FABP、TNF- α 、IL-6 水平,记录三组不良反应发生率和病死率。**结果:**联合组的临床总有效率高于谷氨酰胺组、EPO组($P<0.05$)。三组治疗后血清 TNF- α 、IL-6、i-FABP 水平均较治疗前下降,且联合组低于谷氨酰胺组、EPO组($P<0.05$)。三组治疗后胃泌素(MTL)和胃动素(GAS)水平均较治疗前升高,且联合组高于谷氨酰胺组、EPO组($P<0.05$)。三组治疗后细菌总数、杆菌总数、球菌总数均较治疗前升高,且联合组高于谷氨酰胺组、EPO组($P<0.05$)。联合组不良反应发生率、病死率均低于谷氨酰胺组、EPO组($P<0.05$)。**结论:**EPO联合谷氨酰胺治疗NEC早产儿,可有效改善胃肠道功能,调节肠道菌群,改善血清炎症因子及 i-FABP 水平,减少不良反应发生率、病死率,疗效显著。

关键词:促红细胞生成素;谷氨酰胺;坏死性小肠结肠炎;早产儿;胃肠道激素;粪便细菌;TNF- α ;IL-6;i-FABP

中图分类号:R722;R574 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)15-2973-05

Effects of EPO Combined with Glutamine on Gastrointestinal Hormones, Fecal Bacteria and Serum i-FABP, TNF- α , IL-6 Levels in Premature Infants with Necrotizing Enterocolitis*

ZHANG En-sheng¹, WANG Jing², CHEN Qian¹, WANG Jun³, HUANG Lei^{1Δ}

(1 Department of Pediatrics, Shandong Maternal and Child Health Hospital, Jin'an, Shandong, 250014, China;

2 Department of Urology Surgery, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jin'an, Shandong, 250014, China;

3 Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221002, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of erythropoietin (EPO) combined with glutamine on gastrointestinal hormones, fecal bacteria and serum tumor necrosis factor - α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and intestinal fatty acid binding protein (i-FABP) levels in premature infants with necrotizing enterocolitis (NEC). **Methods:** 120 cases of NEC premature infants in Shandong Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Shandong University and Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from December 2016 to December 2019 were selected, and they were randomly divided into EPO group (EPO treatment), glutamine group (glutamine treatment) and combination group (EPO combined with glutamine treatment), 40 cases in each group. The curative effect, gastrointestinal hormones, fecal bacterial indicators and serum i-FABP, TNF- α , IL-6 levels of the three groups were compared, and the incidence rate of adverse reactions and mortality of the three groups were recorded. **Results:** The total effective rate of the combination group was higher than that of the glutamine group and EPO group ($P<0.05$). After treatment, the TNF- α , IL-6 and i-FABP levels in the three groups were lower than those before treatment, and those in the combination group were lower than those in the glutamine group and EPO group ($P<0.05$). After treatment, the gastrin (MTL) and motilin (GAS) levels in the three groups were higher than those before treatment, and those in the combination group were higher than those in the glutamine group and EPO group ($P<0.05$). After treatment, the total number of bacteria, bacilli and cocci in the three groups were higher than those before treatment, and those in the combination group were higher than those in the glutamine group and EPO group ($P<0.05$). The incidence rate of adverse reactions and mortality in combination group were lower than those in glutamine group and EPO group ($P<0.05$). **Conclusion:** EPO combined with glutamine in the treatment of NEC premature

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划面上项目(2016WS0375)

作者简介:张恩胜(1980-),男,硕士,主治医师,研究方向:新生儿疾病,E-mail: zes1980@163.com

Δ 通讯作者:黄磊(1967-),女,博士,主任医师,研究方向:新生儿疾病,E-mail: huangleichina7@163.com

(收稿日期:2020-11-08 接受日期:2020-11-30)

infants can effectively improve gastrointestinal function, regulate intestinal flora, improve serum inflammatory factors and i-FABP levels, reduce the incidence of adverse reactions and case fatality, with a significant efficacy.

Key words: Erythropoietin; Glutamine; Necrotizing enterocolitis; Premature infants; Gastrointestinal hormones; Fecal bacteria; TNF- α ; IL-6; i-FABP

Chinese Library Classification(CLC): R722; R574 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)15-2973-05

前言

坏死性小肠结肠炎(NEC)是新生儿尤其是早产儿最常见的胃肠道急症之一,主要以呕吐、腹胀、便血为临床症状,同时可在短期内发展为感染性休克,属于死亡率较高的急重症之一^[1,2]。不少研究认为^[3,4],谷氨酰胺含量不足是引起 NEC 发病的原因之一。因此临床上不少患儿采用补充谷氨酰胺的治疗方案。也有研究认为^[5],早产、肠缺氧缺血、细菌异常定植等因素相互作用引起炎症连锁反应,从而导致 NEC 发病。因此,如何预防和减轻缺血再灌注损伤,减轻炎症和应激反应也是 NEC 可选的治疗方向。促红细胞生成素(EPO)在人体中主要发挥促进造血、调节外周循环红细胞平衡等作用^[6,7]。现临床暂无 EPO 联合谷氨酰胺治疗 NEC 早产儿的相关报道,本研究就此展开探讨,以期临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 12 月~2019 年 12 月期间山东大学附属山东省妇幼保健院收治的 50 例 NEC 早产儿及徐州医科大学附属医院收治的 NEC 早产儿 70 例,根据随机数字表法将患儿分为 EPO 组(EPO 治疗)、谷氨酰胺组(谷氨酰胺治疗)、联合组(EPO 联合谷氨酰胺治疗),每组各 40 例。纳入标准:(1)NEC 的诊断标准参考《实用新生儿学》^[8],经 X 线片检查,可见动力性肠梗阻,伴有明显胃扩张,体内潴留液多,肠壁积气,小肠排列紊乱;(2)出生时体质量 ≤ 2500 g,出生 24 h 内入院;(3)患儿监护人对本研究知情,且签署同意书;(4)胎龄 ≤ 32 周。排除标准:(1)重度窒息及代谢病患儿;(2)先天性心脏病患儿;(3)严重肺部疾病患儿;(4)伴有严重感染的患儿。其中 EPO 组男患儿 24 例,女患儿 16 例,胎龄 28~32 周,平均 (30.16 ± 0.64) 周;出生时体质量 2000~2500 g,平均 (2326.97 ± 83.47) g。谷氨酰胺组男患儿 22 例,女患儿 18 例,胎龄 28~31 周,平均 (30.08 ± 0.57) 周;出生时体质量 2100~2500 g,平均 (2351.76 ± 92.46) g。联合组男患儿 23 例,女患儿 17 例,胎龄 28~32 周,平均 (30.12 ± 0.43) 周;出生时体质量 2000~2500 g,平均 (2349.42 ± 73.19) g。三组患儿一般资料对比无明显差异($P>0.05$),均衡可比。

1.2 方法

三组患儿均给予肠外营养支持,待全身状态恢复后,给予胃肠喂养。在此期间给予胃肠减压、禁饮禁食、适量补液、纠正贫血/电解质紊乱/酸碱失衡等常规对症支持治疗。在此基础上,EPO 组给予 EPO(国药准字 S20000026,华北制药金坦生物科技股份有限公司,1 mL:3000 IU)治疗,肌注治疗,剂量为 250 IU/kg,2 次/周,治疗 1 周。谷氨酰胺组同时每天静脉营养中给予谷氨酰胺[丙氨酰谷氨酰胺注射液,费森尤斯卡比公司,批准

文号 H20100235,规格 100 mL:20 g(20%)] ,剂量为对应当日小儿氨基酸剂量的 20%,治疗 1 周。联合组给予 EPO 联合谷氨酰胺治疗,EPO 治疗方案同 EPO 组,谷氨酰胺治疗方案同谷氨酰胺组,注意观察三组治疗期间有无过敏等不良反应。

1.3 疗效判定

治疗 1 周后,观察三组的临床疗效。判定标准如下:治愈:患儿反应良好,不适症状消失,经 X 线片提示治愈。有效:患儿症状减轻,经 X 线片提示有所改善。无效:与治疗前相比,患儿症状无改善。总有效率 = 治愈率 + 有效率^[9]。

1.4 观察指标

(1)治疗前、治疗 1 周后(治疗后)取患儿静脉血 2 mL,经 3100 r/min 离心 13 min,离心半径 10.5 cm,分离上清液置于冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、肠脂肪酸结合蛋白(i-FABP)和胃肠道激素:胃泌素(MTL)和胃动素(GAS)水平,试剂盒均购自上海梵态生物科技有限公司。(2)治疗前后取患儿粪便 1g,采用实时荧光定量聚合酶链反应技术检测肠道菌群指标,包括:细菌总数、杆菌总数、球菌总数,技术服务由上海瓦兰生物科技有限公司提供。(3)记录治疗期间三组不良反应发生率,统计病死率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS20.0 分析数据。以例数及率表示计数资料,行卡方检验。计量资料均为正态资料,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,三组间数据比较行单因素方差分析 +LSD-t 检验。 $\alpha=0.05$ 为检验标准。

2 结果

2.1 三组疗效对比

联合组临床总有效率高谷氨酰胺组、EPO 组($P<0.05$),谷氨酰胺组、EPO 组的临床总有效率组间对比无明显差异($P>0.05$),详见表 1。

2.2 三组血清炎症因子及 i-FABP 水平对比

三组治疗前血清 TNF- α 、IL-6、i-FABP 水平组间对比无明显差异($P>0.05$),三组治疗后血清 TNF- α 、IL-6、i-FABP 水平均较治疗前下降,且联合组低于谷氨酰胺组、EPO 组($P<0.05$),谷氨酰胺组、EPO 组治疗后的血清 TNF- α 、IL-6、i-FABP 水平组间对比无明显差异($P>0.05$),详见表 2。

2.3 三组胃肠道激素水平对比

三组治疗前 MTL、GAS 水平组间对比无明显差异($P>0.05$),三组治疗后 MTL、GAS 水平均较治疗前升高,且联合组高于谷氨酰胺组、EPO 组($P<0.05$),谷氨酰胺组、EPO 组治疗后的 MTL、GAS 水平组间对比无明显差异($P>0.05$),详见表 3。

2.4 三组粪便细菌指标对比

三组治疗前细菌总数、杆菌总数、球菌总数组间对比无明显差异($P>0.05$),三组治疗后细菌总数、杆菌总数、球菌总数均

较治疗前升高,且联合组高于谷氨酰胺组、EPO 组($P<0.05$),谷氨酰胺组、EPO 组治疗后的细菌总数、杆菌总数、球菌总数组间对比无明显差异($P>0.05$),详见表 4。

表 1 三组疗效对比 [例(%)]

Table 1 Comparison of curative effect of three groups [n(%)]

Groups	Cure	Effective	Invalid	Total effective rate
EPO group(n=40)	9(22.50)	19(47.50)	12(30.00)	28(70.00) ^a
Glutamine group(n=40)	10(25.00)	19(47.50)	11(27.50)	29(72.50) ^a
Combination group(n=40)	14(35.00)	23(57.50)	3(7.50)	37(92.50)
χ^2				7.178
P				0.028

Note: compared with the combination group, ^a $P<0.05$.

表 2 三组血清炎症因子及 i-FABP 水平对比($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of serum related indexes among three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	TNF- α (pg/mL)		IL-6(ng/L)		i-FABP(ng/mL)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
EPO group(n=40)	1.21 $\pm$ 0.19	0.88 $\pm$ 0.16 ^{ab}	252.35 $\pm$ 26.25	193.15 $\pm$ 23.26 ^{ab}	1.62 $\pm$ 0.45	1.29 $\pm$ 0.36 ^{ab}
Glutamine group(n=40)	1.23 $\pm$ 0.22	0.86 $\pm$ 0.17 ^{ab}	251.12 $\pm$ 28.46	192.54 $\pm$ 28.49 ^{ab}	1.65 $\pm$ 0.62	1.27 $\pm$ 0.39 ^{ab}
Combination group(n=40)	1.24 $\pm$ 0.18	0.64 $\pm$ 0.15 ^a	253.12 $\pm$ 27.54	156.31 $\pm$ 24.52 ^a	1.68 $\pm$ 0.54	1.01 $\pm$ 0.25 ^a
F	1.529	13.569	1.841	15.827	2.697	13.941
P	0.367	0.000	0.294	0.000	0.175	0.000

Note: compared with before treatment, ^a $P<0.05$; compared with the combination group, ^b $P<0.05$.

表 3 三组胃肠道激素水平对比($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of gastrointestinal related indexes among the three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	MTL(pg/mL)		GAS(pg/mL)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
EPO group(n=40)	182.12 $\pm$ 26.02	234.15 $\pm$ 33.75 ^{ab}	73.46 $\pm$ 8.35	104.61 $\pm$ 11.15 ^{ab}
Glutamine group(n=40)	184.21 $\pm$ 29.09	235.12 $\pm$ 28.31 ^{ab}	73.54 $\pm$ 10.06	104.98 $\pm$ 10.07 ^{ab}
Combination group(n=40)	183.35 $\pm$ 28.31	296.05 $\pm$ 42.27 ^a	73.41 $\pm$ 12.42	125.63 $\pm$ 12.13 ^a
F	2.732	16.924	1.086	20.931
P	0.106	0.000	0.247	0.000

Note: compared with before treatment, ^a $P<0.05$; compared with the combination group, ^b $P<0.05$.

表 4 三组粪便细菌指标对比($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of fecal bacterial indexes among three groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Total number of bacteria(copies/g)		Total number of bacilli(copies/g)		Total number of cocci(copies/g)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
EPO group(n=40)	7.87 $\pm$ 1.22	9.71 $\pm$ 1.26 ^{ab}	6.28 $\pm$ 0.93	9.42 $\pm$ 1.27 ^{ab}	2.03 $\pm$ 0.37	3.91 $\pm$ 0.49 ^{ab}
Glutamine group(n=40)	7.82 $\pm$ 0.93	9.60 $\pm$ 1.17 ^{ab}	6.37 $\pm$ 1.04	9.48 $\pm$ 0.93 ^{ab}	2.08 $\pm$ 0.36	3.96 $\pm$ 0.55 ^{ab}
Combination group(n=40)	7.86 $\pm$ 1.08	12.91 $\pm$ 1.08 ^a	6.34 $\pm$ 0.91	13.82 $\pm$ 2.34 ^a	2.06 $\pm$ 0.44	5.07 $\pm$ 0.56 ^a
F	1.352	10.967	1.428	12.546	2.968	9.843
P	0.649	0.000	0.206	0.000	0.097	0.000

Note: compared with before treatment, ^a $P<0.05$; compared with the combination group, ^b $P<0.05$.

2.5 三组不良反应发生率、病死率对比

联合组不良反应发生率、病死率均少于谷氨酰胺组、EPO

组($P<0.05$),谷氨酰胺组、EPO 组的不良反应发生率、病死率组间对比无明显差异($P>0.05$),详见表 5。

表 5 三组不良反应发生率、病死率对比[n(%)]

Table 5 Comparison of incidence rate of adverse reactions and mortality among the three groups[n(%)]

Groups	Acute intestinal perforation	Septicemia	Suppurative peritonitis	Total incidence rate	Mortality
EPO group(n=40)	6(15.00)	8(20.00)	4(10.00)	18(45.00) ^a	10(25.00) ^a
Glutamine group(n=40)	5(12.50)	8(20.00)	3(7.50)	16(40.00) ^a	8(20.00) ^a
Combination group(n=40)	2(5.00)	3(7.50)	1(2.50)	6(15.00)	2(5.00)
χ^2				6.482	6.245
P				0.034	0.044

Note: compared with the combination group, ^a $P<0.05$.

3 讨论

随着二胎政策的施行及晚婚晚育观念逐渐深入人心,高危产妇、高龄产妇不断增加,加上辅助生殖发育技术的发展,体重不达标新生儿、早产儿等也随之增加,伴随而来的是各种围生期急重症发病率的上升^[10]。NEC 是早产儿中常见的消化道疾病之一,其特征为粘膜甚至肠深层的坏死,好发于回肠末端^[11,12]。引起 NEC 的病因尚不十分明确,多认为是有害因素和保护机制失衡所致。其中有害因素包括致病菌过度生长、肠道缺血缺氧性损害、肠道喂养不合理、肠道免疫屏障功能低下等^[13]。有研究表明早产儿特征性肠道菌群定植可诱发炎症反应失控进而造成 NEC,其发病机制的最后共同通路为炎症连锁反应^[14]。

谷氨酰胺是成年人体含量最高的非必须氨基酸,但对于新生儿而言,谷氨酰胺则是一类必须氨基酸^[15]。由于早产儿发育尚不成熟,而谷氨酰胺又主要储存于骨骼中,故而导致早产儿体内谷氨酰胺严重不足^[16]。加之出生后,肠内营养也无法补充足够的谷氨酰胺,且此时的早产儿代谢率极高,蛋白质大量消耗,可进一步加深谷氨酰胺的缺乏程度^[17]。因此,临床多采用补充谷氨酰胺治疗 NEC 早产儿。一方面,可通过补充谷氨酰胺改善机体负氮平衡状态,调节新陈代谢^[18]。另一方面,谷氨酰胺可作为一种分泌剂,增强肠道功能,促进肠道肽类激素分泌,改善肠道黏膜的屏障功能^[19]。EPO 是一种多效的细胞因子,具有抗凋亡、抗炎和促血管生成等多种作用^[20]。以往的研究证实新生儿胃肠道中存在 EPO,提示 EPO 可能与胃肠道的生长发育过程有关^[21]。故有不少临床工作者尝试使用 EPO 治疗 NEC 患儿,可获得一定的疗效。但有关 EPO 联合谷氨酰胺治疗能否获得更好治疗效果的相关报道尚不多见,本研究以此为切入点设置对照分析,以明确 EPO 联合谷氨酰胺的治疗 NEC 早产儿的价值。

本次研究结果显示,相比于单用 EPO 或谷氨酰胺治疗,两种药物联合治疗,在改善胃肠道功能、调节肠道菌群、改善血清 TNF- α 、IL-6、i-FABP 水平方面的效果更为显著,可进一步提高治疗效果。近年来的研究认为^[22],早产儿的肠道黏膜发育不成熟,胃肠道屏障功能受限,而胃肠道屏障功能的不足又可导致细菌易位,少量细菌易位可使机体免疫系统接受外部抗原刺激,促使免疫细胞成熟而发挥保护作用。而当大量毒素、细菌易

位时,可产生脓毒血症、全身炎症反应等^[23]。血清 i-FABP 参与脂肪酸的转运、吸收、再分布和利用,是早期肠道损伤的标志物^[24]。TNF- α 、IL-6 这类炎性细胞因子的显著上调可进一步增加肠上皮细胞损伤和黏膜防御机制障碍^[25]。谷氨酰胺能调节免疫紊乱,抑制炎症反应,维持肠道屏障功能,同时谷氨酰胺能促进肠粘膜上皮细胞的生长,并通过调节肠道的微生态来改善肠粘膜屏障功能^[26]。联合 EPO 可调节负氮平衡,通过下调 Toll 样受体 4 的表达,来有效抑制机体炎症反应,从而缓解肠组织损伤,促进 MTL、GAS 水平改善。同时 EPO 还可使肠上皮细胞紧密连接蛋白的表达升高,而使肠黏膜屏障功能口受到保护,减少细菌易位的发生风险,进一步提高治疗效果^[27-29]。此外,联合组不良反应发生率、病死率均少于谷氨酰胺组、EPO 组,可能与联合方案治疗可迅速控制患儿疾病进展,促进患儿恢复,减少疾病带来的各种风险有关。

综上所述,EPO 联合谷氨酰胺治疗 NEC 早产儿,可有效改善胃肠道功能,调节肠道菌群,降低血清 TNF- α 、IL-6、i-FABP 水平,减少不良反应发生率、病死率,疗效显著。

参考文献(References)

- [1] Beghetti I, Panizza D, Lenzi J, et al. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis[J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): E192
- [2] Hudson JA, Byrns S, Nizalik E, et al. Case report: necrotizing enterocolitis with a transverse colonic perforation in a 2-day old term neonate and literature review [J]. *Matern Health Neonatol Perinatol*, 2021, 7(1): 4
- [3] Celik IH, Demirel G, Canpolat FE, et al. Reduced plasma citrulline levels in low birth weight infants with necrotizing enterocolitis [J]. *J Clin Lab Anal*, 2013, 27(4): 328-332
- [4] 孟阳, 朱玲玲. 谷氨酰胺治疗新生儿坏死性小肠结肠炎的研究进展[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2015, 34(1): 163-166
- [5] 张丰宁. 新生儿坏死性小肠结肠炎发病机制研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2020, 47(2): 116-119
- [6] Wang Y, Song J, Sun H, et al. Erythropoietin prevents necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a randomized controlled trial [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 3
- [7] Qi W, Shen Q, Zhang L, et al. Study on the inflammatory intervention of erythropoietin on NEC[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(6): 2221-2224

- [8] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕.《实用新生儿学》第4版[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011: 715-723
- [9] 方琴, 李永乐, 刘晶, 等. 术中使用乌司他丁对新生儿坏死性小肠结肠炎患儿疗效的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(2): 216-219
- [10] 吴新婷, 卞伟妮, 郑玲芳, 等. 促红细胞生成素对脑损伤早产儿NBNA评分、肝肾功能以及脑干听觉诱发电位的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(2): 349-352
- [11] Zhou Q, Niño DF, Yamaguchi Y, et al. Necrotizing enterocolitis induces T lymphocyte-mediated injury in the developing mammalian brain[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(575): eaay6621
- [12] Gał Azka P, Chrzanowska M, Styczyński J. Clinical Spectrum and Outcomes of Neonatal Necrotizing Enterocolitis[J]. *In Vivo*, 2021, 35(1): 585-591
- [13] 王超. 新生儿坏死性小肠结肠炎发病机制与早期诊断研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(12): 874-878
- [14] 王静. 新生儿坏死性小肠结肠炎发病机制研究进展 [J]. 安徽医药, 2019, 23(6): 1074-1077
- [15] Bishay M, Simchowit V, Harris K, et al. The Effect of Glutamine Supplementation on Microbial Invasion in Surgical Infants Requiring Parenteral Nutrition: Results of a Randomized Controlled Trial [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2020, 44(1): 80-91
- [16] Koob M, Viola A, Le Fur Y, et al. Creatine, Glutamine plus Glutamate, and Macromolecules Are Decreased in the Central White Matter of Premature Neonates around Term [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160990
- [17] 张环, 吴凡. 双歧三联活菌片联合复方谷氨酰胺颗粒对早产儿肠黏膜屏障功能的影响[J]. 安徽医学, 2016, 37(10): 1253-1255, 1256
- [18] Moe-Byrne T, Brown JV, McGuire W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4(4): CD001457
- [19] Brown JV, Moe-Byrne T, McGuire W. Glutamine supplementation for young infants with severe gastrointestinal disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 15(12): CD005947
- [20] Fauchère JC, Koller BM, Tschopp A, et al. Safety of Early High-Dose Recombinant Erythropoietin for Neuroprotection in Very Preterm Infants[J]. *J Pediatr*, 2015, 167(1): 52-7.e1-3
- [21] 李琼. 促红细胞生成素与坏死性小肠结肠炎[J]. 国际儿科学杂志, 2012, 39(4): 400-402
- [22] Collado MC, Cernada M, Neu J, et al. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants[J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(6): 726-731
- [23] 饶红萍, 李易娟. 脂多糖结合蛋白联合降钙素原、白细胞介素-6对胎膜早破早产儿细菌感染的早期诊断价值[J]. 天津医科大学学报, 2020, 26(2): 158-162, 174
- [24] Figueira RL, Gonçalves FL, Simões AL, et al. Brain caspase-3 and intestinal FABP responses in preterm and term rats submitted to birth asphyxia[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(7): e5258
- [25] 殷娟, 唐西怀, 贾晶晶. 溃疡性结肠炎患者的肠道菌群分布与血清TNF- α 、IL-6水平的相关性 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(23): 3421-3423, 3426
- [26] Sevastiadou S, Malamitsi-Puchner A, Costalos C, et al. The impact of oral glutamine supplementation on the intestinal permeability and incidence of necrotizing enterocolitis/septicemia in premature neonates [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, 24(10): 1294-1300
- [27] 周丽, 林振浪. 促红细胞生成素对新生儿坏死性小肠结肠炎的炎症干预研究[J]. 中华全科医学, 2019, 17(8): 1340-1343
- [28] Wang H, Zhang L, Jin Y. A meta-analysis of the protective effect of recombinant human erythropoietin (rhEPO) for neurodevelopment in preterm infants[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 795-802
- [29] Yu Y, Shiou SR, Guo Y, et al. Erythropoietin protects epithelial cells from excessive autophagy and apoptosis in experimental neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69620

(上接第 2972 页)

- [23] Mehner C, Hockla A, Miller E, et al. Tumor cell-produced matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) drives malignant progression and metastasis of basal-like triple negative breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(9): 2736-2749
- [24] Chien YC, Liu LC, Ye HY, et al. EZH2 promotes migration and invasion of triple-negative breast cancer cells via regulating TIMP2-MMP-2/-9 pathway[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(3): 422-434
- [25] Daulagala AC, Bridges MC, Kourtidis A. E-cadherin Beyond Structure: A Signaling Hub in Colon Homeostasis and Disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2756
- [26] Schumann-Gillett A, Mark AE, Deplazes E, et al. A potential new, stable state of the E-cadherin strand-swapped dimer in solution[J]. *Eur Biophys J*, 2018, 47(1): 59-67
- [27] Hu QP, Kuang JY, Yang QK, et al. Beyond a tumor suppressor: Soluble E-cadherin promotes the progression of cancer [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(12): 2804-2812
- [28] Shetty J, Rao C. Expression of E cadherin and Ki 67: Emerging Prognostic Markers in Triple-Negative Breast Cancer[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2019, 10(2): 377-381
- [29] Luo CW, Wu CC, Chang SJ, et al. CHD4-mediated loss of E-cadherin determines metastatic ability in triple-negative breast cancer cells[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 363(1): 65-72
- [30] Cho HJ, Oh N, Park JH, et al. ZEB1 Collaborates with ELK3 to Repress E-Cadherin Expression in Triple-Negative Breast Cancer Cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(11): 2257-2266