

NUTRITION OF

新生儿
营养学

THE NEWBORN

新生儿

营养学

NUTRITION OF
THE NEWBORN

主编 吴圣楣

賁晓明

蔡 威

张伟利

人民卫生出版社

R153.2
WSM
C11

新生儿营养学

Nutrition of the Newborn

主编 吴圣楣 贾晓明

蔡 威 张伟利

编者 (以姓氏笔画为序)

于黎华(上海第二医科大学附属新华医院)

刘志伟(上海市国际和平妇幼保健院)

刘倩绮(南京医科大学附属南京儿童医院)

孙建华(上海儿童医学中心)

朱晓东(上海第二医科大学附属新华医院)

李 勇(南京医科大学附属南京儿童医院)

池 霞(南京医科大学儿科研究所)

汤庆娅(上海第二医科大学附属新华医院)

何振娟(上海第二医科大学附属新华医院)

何稼敏(上海市儿科医学研究所)

吴 伟(上海市儿童医院)

吴圣楣(上海市儿科医学研究所)

平 鸢(南京医科大学附属南京儿童医院)

张伟利(上海市儿科医学研究所)

李云珠(上海第二医科大学附属瑞金医院)

周晓玉(南京医科大学附属南京儿童医院)

贾晓明(南京医科大学附属南京儿童医院)

夏韶民(上海第二医科大学附属新华医院)

徐 谨(南京医科大学附属南京儿童医院)

徐英美(南京医科大学附属南京儿童医院)

秦玉明(南京医科大学附属南京儿童医院)

翁梅倩(上海市儿科医学研究所)

郭俊良(无锡市妇幼保健院)

钱继红(上海第二医科大学附属新华医院)

黄 萍(上海儿童医学中心)

喻文亮(东南大学附属南京江北医院)

程 锐(南京医科大学附属南京儿童医院)

蔡 威(上海第二医科大学附属新华医院)

秘书 陈冠仪

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

新生儿营养学/吴圣楣等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2003.3

ISBN 7-117-05371-2

I. 新… II. 吴… III. 新生儿—营养学
IV. R153.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 007918 号

新生儿营养学

主 编: 吴圣楣等

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E-mail: [pmph@pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京市印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 21.5

字 数: 485 千字

版 次: 2003 年 5 月第 1 版 2003 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-05371-2/R·5372

定 价: 41.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前 言

随着医学新技术的进步,新生儿复苏与生命支持技术有了较大的发展。持续生命体征监护、机械通气、肺表面活性物质应用、一氧化氮吸入治疗等新技术使越来越多的高危新生儿,尤其是早产儿、极低出生体重儿得以存活。在所有新生儿顺利康复和健康成长过程中,合理营养支持为之提供了动力源泉,并为其今后的生长发育提供了基础。因此,新生儿营养学是现代新生儿学的重要组成部分。鉴于目前国内缺乏该领域专业参考书,我们组织有关专家,参照国外有关新生儿营养学的专业参考书和研究进展,并结合自己的研究成果和临床体会,编写了这本《新生儿营养学》。

《新生儿营养学》全面论述了营养在胎儿与新生儿生长发育过程中重要作用,重点介绍了胎儿与新生儿各种营养素代谢特点及其相关的临床问题,并对新生儿胃肠道功能发育、新生儿肠道内营养、新生儿肠道外营养及其危重新生儿营养支持作了较为翔实的阐述。同时,本书对目前新生儿营养学研究的热点问题,如营养素与体格生长调节、营养素与神经发育调节、营养与免疫等作了较为翔实的综述。本书提供的信息经过精心组织 and 撰写,既可作为教科书,也可作为学生、科研人员和临床医生的专业参考书。

在此书的完成过程中,我们经历了各种各样的喜悦与挫折,我们对所有作者的无私奉献和出色工作,表示衷心的感谢。对上海第二医科大学附属新华医院、上海儿童医学中心、上海市儿科医学研究所、南京医科大学附属南京儿童医院的大力支持表示深深的敬意。

由于《新生儿营养学》在国内为首版,不足之处在所难免,敬请指正,以便再版时修改。

吴圣楣

2003年1月

目 录

第一章 胎儿生长与营养	1
第一节 胎儿宫内生长	1
第二节 胎盘功能与胎儿营养	6
第三节 胎儿营养代谢	14
第四节 宫内生长发育迟缓	29
第五节 宫内生长过度	34
第二章 新生儿生长与营养	39
第一节 新生儿体格生长	39
第二节 新生儿体格生长调节	43
第三节 新生儿脑发育及其调节	55
第四节 新生儿营养评价	66
第三章 新生儿能量代谢	84
第四章 新生儿糖代谢与功能	92
第一节 糖的功能	92
第二节 新生儿糖代谢和调节	95
第三节 细胞糖的转运	102
第四节 新生儿低血糖	112
第五节 新生儿高血糖	119
第五章 新生儿脂质代谢与功能	127
第一节 新生儿棕色脂肪发育与功能	127
第二节 新生儿脂质供能	131
第三节 长链多不饱和脂肪酸及其功能	135

第六章 新生儿蛋白质代谢与功能	150
第一节 蛋白质与氨基酸作用.....	150
第二节 蛋白质与氨基酸营养评价.....	151
第三节 特殊氨基酸代谢与功能.....	153
第四节 先天性氨基酸代谢异常.....	159
第七章 新生儿水和电解质平衡	163
第一节 新生儿体液平衡.....	163
第二节 新生儿钙、磷、镁代谢.....	168
第三节 新生儿低钙血症.....	173
第八章 新生儿维生素代谢与功能	178
第一节 水溶性维生素.....	178
第二节 脂溶性维生素.....	185
第九章 新生儿微量元素代谢与功能	193
第一节 新生儿铁代谢与功能.....	194
第二节 新生儿锌代谢与功能.....	199
第三节 新生儿铜代谢与功能.....	203
第四节 新生儿硒代谢与功能.....	205
第五节 新生儿铬代谢与功能.....	207
第六节 新生儿碘代谢与功能.....	209
第七节 新生儿其他微量元素代谢与功能.....	211
第十章 新生儿胃肠道功能发育	219
第一节 新生儿胃肠道解剖特点.....	219
第二节 新生儿胃肠道运动.....	220
第三节 新生儿胰腺外分泌功能.....	227
第四节 新生儿胃肠道消化与吸收功能.....	228
第五节 新生儿胃肠道内分泌功能.....	233
第六节 新生儿肠道免疫功能.....	238
第七节 新生儿肠道微生态与营养免疫.....	242
第八节 饮食对肠上皮基因表达调节作用.....	249
第十一章 新生儿肠道内营养	259
第一节 母乳的成分与功能.....	259
第二节 母乳蛋白质和游离氨基酸.....	265
第三节 母乳中的脂肪.....	270



第四节	母乳中碳水化合物·····	272
第五节	母乳中生物活性因子·····	276
第六节	母乳中维生素和微量元素·····	289
第七节	母乳喂养与母婴互惠·····	291
第八节	新生儿配方乳成分与功能·····	291
第十二章	新生儿肠外营养·····	301
第十三章	高危新生儿营养支持·····	310
第一节	早产儿和低出生体重儿营养支持·····	310
第二节	坏死性小肠结肠炎新生儿营养支持·····	318
第三节	机械通气新生儿营养支持·····	321
附录	营养支持管理·····	327

胎儿生长与营养

第一节 胎儿宫内生长

一、一些相关概念

就胎儿宫内生长而言, 首先, 要了解一些描述与胎儿生长相关的常用术语: 低出生体重儿 (Low Birth Weight, LBW)、极低出生体重儿 (Very Low Birth Weight, VLBW) 和超极低出生体重儿 (Extremely Low Birth Weight, ELBW), 这些术语指出生体重分别低于 2500 克、1500 克和 1000 克的新生儿, 但没有包含胎龄的概念; 相对而言, 小于胎龄儿 (Small for Gestational Age, SGA) 又称小样儿, 指的是出生体重在同胎龄第十百分位以下的新生儿; 大于胎龄儿 (Large for Gestational Age, LGA), 指的是出生体重在同胎龄的第九十百分位以上的新生儿; 适于胎龄儿 (Appropriate for Gestational Age, AGA) 指的是出生体重在同胎龄的第十和第九十百分位之间的新生儿。

其次, 宫内生长发育迟缓 (Intrauterine Growth Retardation, IUGR) 用于描述胎儿生长发育落后形成的病理生理过程, SGA 指的是出生体重在同胎龄第十百分位以下的新生儿, 从实用的观点看, IUGR 和 SGA 有重复, 但就统计学而言, 不论医学如何发达、治疗如何有效, 约总有 10% 的新生儿在第十百分位以下, 他们反映了生物学上的不同和生长的差别; 另一种说法是, 通过临床和超声标准证实一名胎儿已经停止生长, 即使他是适于胎龄儿也被看作是生长发育迟缓。

第三, 估计孕期的问题。临床上预产期就是预计何时分娩, 是通过末次月经估计的。Naegele 计算预产期的方法是将末次月经首日的日期减去 3 个月再加上一个星期。从末次月经估计预产期, 平均孕期为 279 ± 17 天。由于胚胎学上的胎龄是从怀孕时开始估计的, 但因为怀孕时间通常不可能知道得很精确, 所以末次月经估计法在临床很实用, 然而, 由于末次月经日和受孕日之间的时间是不确定的, 一般大约差 2 星期。另外, 关于实际年龄问题, 经常用于新生儿的随访中, 以适应不同的胎儿成熟度。依此类推, 一个 6 个月龄的婴儿, 但他早产 2 个月 (孕 32 周) 出生, 则他的实际年龄为 4 个月。

二、胎儿生长曲线

胎儿宫内生长曲线图 (Intrauterine Growth Charts) 描述了不同胎龄胎儿体重、身长和头围的标准数据 (图 1-1、图 1-2、图 1-3), 这已广泛运用。根据这些标准可以初步的估计胎龄, 推测新生儿死亡率和患病率等高危情况。超声波检查可以为孕期的胎儿个体生长发育提供评估, 双顶径、头围、骨骼长度和小脑横径的精确测量, 在估计胎儿大小方面发展较快。此外, 超声波为连续胎儿测量提供了便利。

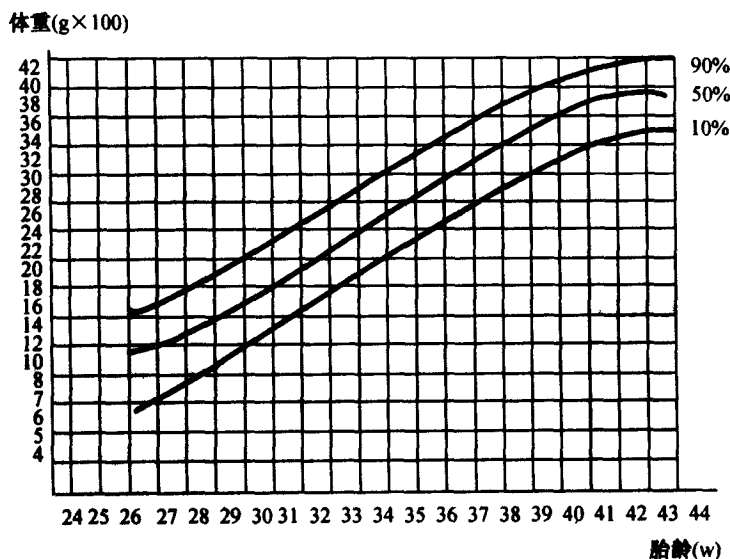


图 1-1 胎龄与胎儿体重相关曲线

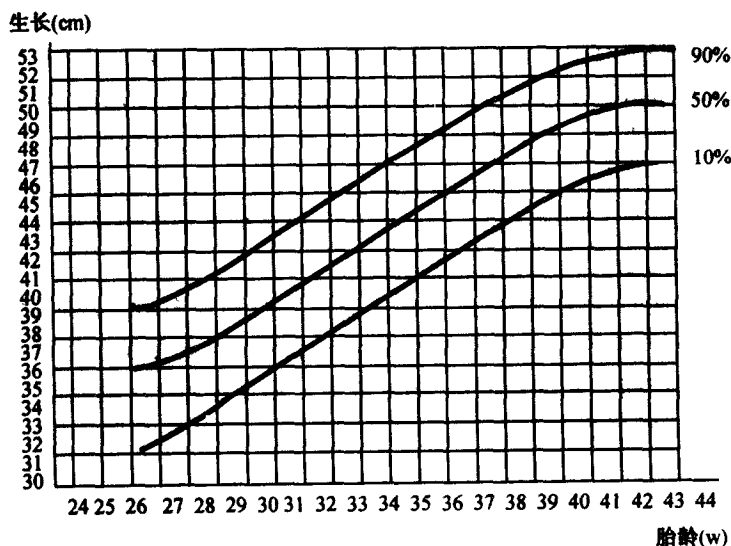


图 1-2 胎龄与胎儿生长相关曲线

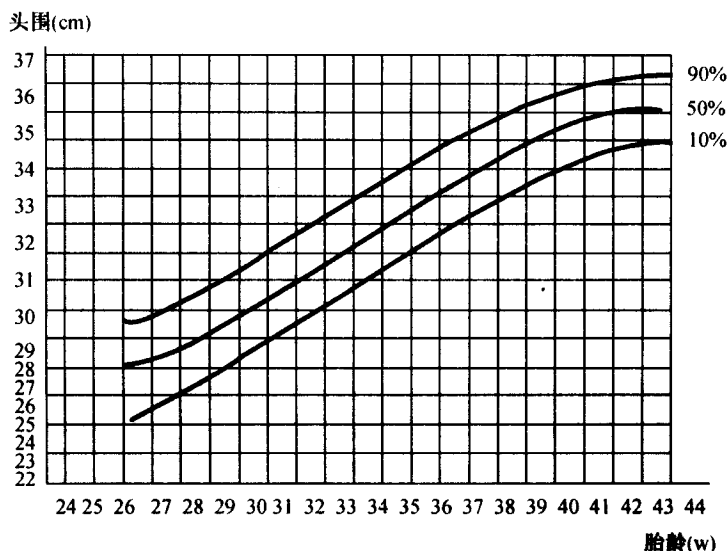


图 1-3 胎龄与胎儿头围相关曲线

出生时测量体重、身长、头围是描述人类胎儿宫内生长发育的信息主体。已发表的数据证明了几个共同的特点（图 1-1、图 1-2、图 1-3）。首先，人类体重的曲线大约象“S”形，体重随胎龄的增加而呈曲线形的增加；第二，曲线显示大约从 24 周到大约 37 周至 39 周体重增长率稳定，呈持续性。第三，在已报道的大多数的曲线都有一个平台，大约在 37~39 周，接下去是一段体重增长减少期。最后，44 周后平均出生体重可能真正的下降。身长和头围的测量也遵循以上规律，在接近孕期时会有一个峰值。这些规范的测量中， $\text{体重}/(\text{身长})^3$ 和 Ponderal 指数 (Ponderal Index, PI) = $\text{出生体重 (g)} \times 100 / [\text{生长 (cm)}]^3$ 已用于区分早产儿和生长发育迟缓儿。另外，人体测量数值可估价人体的构造，如皮肤皱褶厚度、胸围、头围和上臂围，可以较好的确定胎儿是否存在生长发育落后的病理生理状态。

三、胎儿生长调节

胰岛素样生长因子 (Insulin-like Growth Factors, IGFs) 及其受体、结合蛋白 (IGFBP)、结合蛋白酶构成 IGF 轴，在胎儿生长调节中起关键作用。现已明确的 IGFs 包括 IGF-I 及 IGF-II，分子量均为 7KD 左右，含有 A、B、C、D 四个结构域 (domains)。IGFs 可作用于 I 型 IGF 受体、II 型 IGF 受体、胰岛素受体。IGFs 受体与配体结合后，受体二聚体中两个亚单位交互磷酸化，磷酸化受体 Tyr-P 可作为选择性接点，同细胞内胰岛素受体底物 (Insulin receptor Substrates, IRS-1 及 IRS-2) 分子上 SH2 区域相结合，活化 IRS-1 及 IRS-2 形成新的 Tyr-P、传递细胞内信息。IGFBPs 是一组与 IGFs 有高度亲和力蛋白质。血浆中 99% IGFs 处于与 IGFBPs 结合状态，这种结合可调节 IGFs 与 IGF 受体结合，从而调控 IGFs 生物活性。IGFBP 蛋白酶能劈开 IGFBPs，释放 IGFBP 结合的 IGFs，在调控 IGFs 活性中起重要作用。

在胚胎形成期，RT-PCR 可检测到胚胎细胞中 IGF-II，II 型 IGF 受体，IGFBP-2、

3、4的 mRNA 转录；随着胎龄增大，这些转录 mRNA 逐增多，且 IGF-Ⅱ 与Ⅱ型 IGF 受体 mRNA 组织分布有较好一致性。IGF-Ⅰ 表达稍晚于 IGF-Ⅱ，在妊娠中期几乎所有胚胎组织 Western Blot 均可有 IGF-Ⅰ 及Ⅰ型 IGF 受体表达。IGF-Ⅰ 转基因鼠显示出生后生长速率为正常对照 130%，同时 IGF-Ⅰ 转基因鼠 IGF-Ⅰ 表达程度亦落后于 GH 依赖 IGF-Ⅰ 过度表达。IGF-Ⅱ 转基因鼠并未出现出生后生长加速、提示 IGF-Ⅱ 在出生后生长调节中处于隐匿状态。IGFBP-Ⅰ 转基因鼠生长速率略低于正常，脑发育明显落后，可能与 IGFBP-Ⅰ 结合并抑制了 IGF-Ⅰ 生物活性有关。通过靶基因破坏清除鼠 IGF-Ⅱ 基因，显示明显的鼠宫内生长迟缓及胎盘缩小，但生后可同样生存并显示近似正常的生长速率，尽管实际体重、身长仍低于正常对照鼠。IGF-Ⅰ 基因敲除鼠可显示同样的宫内生长迟缓，但胎盘正常；同时生后可出现明显生长停滞，死亡率较对照为高。同时敲除 IGF-Ⅰ 及 IGF-Ⅱ 基因鼠显示严重宫内生长迟缓（为对照组体重的 30%），所有鼠生后均死于呼吸衰竭。这些实验证实了 IGF-Ⅰ 和 IGF-Ⅱ 在胎儿生长中重要作用，同时 IGF-Ⅰ 可影响出生后生长，IGF-Ⅱ 可影响胎盘大小，从而影响胎儿大小。

妊娠期母亲血浆及胎儿血浆 IGFs 均上升，人胎盘催乳素（Human Placental Lactogen, HPL）可刺激胎儿组织 IGF-Ⅰ 及 IGF-Ⅱ 表达。妊娠期母亲 IGFBP-1 在羊水和血浆中含量与胎儿体重呈负相关，同时可见 IGFBP-3 蛋白酶水解 IGFBP-3 成小分子片段，表明妊娠期 IGFBP 及 IGFBP 蛋白酶对于调节 IGF 与 IGF 受体起积极作用。人类滋养层细胞在妊娠 12~18 天可检测到 IGF-Ⅱ mRNA、不久可检测到Ⅰ型及Ⅱ型 IGF 受体 mRNA；在第 2 个三个月（怀孕中期）可在所有胎儿组织检测到 IGFs。在第 3 个三个月（怀孕晚期，the third trimester）胎儿血浆 IGFs 稳定上升，与体重上升峰值一致，且母血 IGFs 与胎儿血浆 IGFs 有较好相关性，提示营养状况、母亲、胎儿之间协调一致性。

IGF 轴在介导 IUGR 发生中起重要作用。在诸多研究中，IUGR 均显示了血糖↓，血胰岛素↓，IGF-Ⅰ 及 IGFBP-3↓，而 IGFBP-1↑。推测血糖↓→血胰岛素↓→IGF-Ⅰ↓是 IGF-Ⅰ↓关键环节。尽管遗传性因素致 IGF 轴各分子基因表达异常是 IUGR 重要原因，尽管多数 IUGR 生后可出现生长赶超（Growth Catch-up）但仍提示血糖输送障碍、致 IGF 轴机能紊乱是 IUGR 主要原因。

孕母环境与胎儿生长密切相关。从孕期而言，宫内时期可分为三个阶段：怀孕前期、胚胎期和胎儿期。这三期都能影响胎儿的宫内生长发育质量。怀孕前期指受孕这一时期。胚胎期指从受孕到胚胎成熟，包括所有的重要的器官、系统的发育形成，在人类这段时间指怀孕的前 8 周。胎儿期从胚胎期后到分娩的一段时期。这三期的每一时期都可以影响胎儿的生长发育，当然，每期的影响都稍有不同。

孕母环境的变更可以影响受精卵的生长。从生物学角度，母亲的体重和营养状况可以影响受孕的环境。身体的脂肪好象和正常的生殖功能相关联。在怀孕的早期，孕母就开始存储脂肪。在头 6 个月内，脂肪存储的比例持续上升，和其他动物相同。因营养不良或过度的运动引起身体脂肪的减少会导致怀孕功能的丧失，即使再加强营养试图储存脂肪，也无济于事。例如：初潮早、孕前体重轻、孕前身材矮小和早产都与胎儿生长曲线移动有关，均能增加生产小样儿的危险性。流行病学数据显示：曾生产过生长落后婴儿的母亲，在以后的妊娠中再次生产小样儿的可能性更大。确实，这证明了生长落后会

传给下一代。仔细观察母亲的出生体重和婴儿的出生体重会发现：母亲自己是低出生体重儿，可能会生产低出生体重儿。也有可能母亲基因的不同会影响胎儿的生长发育。在美国，不同的地区、不同种族和不同民族的人们的生长曲线有所不同。黑人的死胎率、早产率和小于胎龄儿的出生率都要高好几倍。

在胚胎形成期间，母亲孕前状态可以影响胎儿早期的生长发育和形成差别，在这期间主要涉及到畸形的形成。母亲糖尿病未控制引起的畸形发生受到重点的劝告：怀孕前控制好血糖。许多文献显示母亲体内维生素的水平（特别重要的是叶酸）和神经椎管缺陷的频发密切相关。尽管其发生机制不清楚，但畸变基因的不同所引起结果不同，这在胎儿的生长发育中起主要或次要的作用。

四、胎儿生长评价

生长是一定时期内大小的体格增长的过程。临床评价胎儿生长的目的是鉴别胎儿是生长迟缓还是过度生长。但测量胎儿的生长是复杂的，在子宫外的观察测量宫内胎儿是困难的。因此，临床医师必须依靠间接的测量胎儿生长的影像学技术测量估算胎儿。

1. 临床评价胎龄 按惯例，胎龄是通过可靠的临床资料，运用 Naegele's 法进行预测，即从末次月经的第一天开始计算。据报道有 6%~45% 的孕妇腹部的增大能明显地反映胎儿的宫内生长发育。有经验的产科医生认识到在正常妊娠中，要预测胎儿生长，测量宫高是重要的。这种正常生长的子宫底部距离的测量已经被制成几个表格而标准化了。然而，宫高不能精确地测出宫内生长发育迟缓，在一项研究中，如果一位胎儿的测量值低于第十百分位数以下，提示 64% 的可能性其为生长发育迟缓儿，阴性预测值只有 29%。据另外报道，如果在孕早期进行超声波的胎龄评估，宫高的准确性可以高达 85%。

2. 超声评价胎龄 可以用超声检查来评估胎龄。即使母亲有最佳的临床预测，但在孕 12~18 周运用超声预测预产期仍优于临床指标。在不同的胎龄宜用不同的参数评估：在孕期的头三个月用顶-臀长度（CRL），双顶径（BPD）则用于孕晚期。CRL 是指从头顶到臀部的底端的距离，代表胚胎的最长长度。用 CRL 预测预产期的平均误差为 5~8 天。因为脊椎的弯曲导致测量准确性变差，所以在孕 12 周以后不用 CRL 来评估。头 3 个月以后，BPD 成为评估胎龄的最佳选择。在胎龄 20~24 周用 BPD 预测预产期和前 3 个月用 CRL 法同样精确。股骨长是从大转子到侧面的棘状突的长度，用于预测预产期和测 BPD 一样可靠。妊娠期运用超声检查的最佳时间在 6~20 周（或 24 周），当预测胎龄和预计的相一致时，可以通过超声的屏幕了解胎儿结构上的畸形，如：中枢神经系统、心血管、骨髓肌肉系统、胃肠道和泌尿生殖系统。在了解胎儿形态和生长发育方面，超声波被证实是最佳工具，超声波的运用已广泛推广。

3. 超声评价宫内生长 超声检查 IUGR 可以发现两个方面的异常。一是从孕早期生长发育落后，并经过一段持续的低水平的生长发育；二是在孕头 3 个月生长发育正常，之后出现停滞。这两个现象反映了两个不同的病理生理学的过程。前者胎儿呈持续的生长发育缓慢，可能反映了一种减弱的生长潜能，后者先是生长发育正常的胎儿减慢了其生长，可能最终导致完全的生长停滞。子宫机能不全是一个不精确的术语，但它

说明子宫不能持续为胎儿提供足够的营养,这想必是合理的解释。在这种后期生长缓慢的情况下,胎儿器官所受的影响不同,影响最大的是重量,并且在一定的程度上影响长度。这就相对地满足脑的发育。因此,头围不能作为胎儿生长发育迟缓的标准,并且BPD作为衡量生长发育迟缓的精确度只有50%~60%。

4. 生化内分泌评估 许多年来,处理高危妊娠提倡采用生化内分泌评估。研究由胎盘分泌或由胎盘和胎儿分泌的激素评价胎儿的生长发育是合理的,激素分泌与减缓胎儿的生长发育有关,也必然导致激素的产生量减少。在妊娠糖尿病、妊高症以及胎儿窘迫或死胎的妊娠中,雌三醇异常分泌模式已经被发现,雌三醇变化巨大,甚至每日均有巨大的变化,每个患者不得不依靠自我调控,因而各人的纵向测定是必要的。胎盘生长激素亦和机体的胎盘质量相关。据报道,多胎、RH同族免疫作用、糖尿病以及引起胎盘质量增大的情况均可致高胎盘生长激素水平,反之,慢性的胎盘体积减小和低胎盘激素水平密切相关。预测IUGR的低胎盘生长激素水平的精确值已有报道,从32%到100%不等。

(程 锐 贲晓明)

第二节 胎盘功能与胎儿营养

胎盘在胎儿营养中起核心作用,它为胎儿提供营养物质并带走胎儿产生的废物。胎盘功能与胎儿宫内生长发育密切相关,本节就相关研究综述如下。

一、胎盘激素与胎儿生长

人的胎盘分泌类固醇和蛋白类激素进入母体血循环,这些激素对于妊娠的建立和维持是十分重要的。胎盘组织缺乏神经支配,这更突出了胎盘生理的神经内分泌调节的重要性。

黄体酮对于允许胎盘植入子宫起着重要作用。同时,通过从胎盘植入处的弥散过程可以保持子宫肌层的稳定,它还具有免疫抑制效果。雌激素的产生依赖很多因素,包括滋养层细胞团的进化以及它的血流,它受到多种不同的特定因子的刺激。雌二醇在胚胎植入子宫和乳腺发育中起首要作用。它引起子宫血管的舒张并增强子宫的收缩能力。在妊娠晚期,雌二醇与黄体酮比例的增加在决定分娩时是十分重要的。

人绒毛膜促性腺激素(hCG)是最早发现的胎盘蛋白类激素,很可能也是最重要的。它的最主要的功能是在妊娠早期支持黄体,可能还与胎儿早期睾丸分泌睾丸酮有关,它对胎盘甾类物产生有局部刺激作用。hCG的分泌方式与其他胎盘产物是完全不同的。母血液中hCG的水平随着床迅速升高,妊娠8~17周达到高峰,然后在一定程度地下降后达到稳定直到孕期结束。目前,这些变化还无法解释,hCG的降低可能是由于胎盘内逆向控制的自我调节,也可能是由于绒毛间血流的伴随发展。催乳素(hPL)由胎盘产生,它的浓度在母体血液中逐渐升高直到足月分娩。它的功能似乎是间接的,通过调节母体代谢为胎儿提供营养。

胎盘含有许多与下丘脑相似的神经肽。最重要的是促性腺激素释放激素 (GnRH) 和肾上腺皮质激素释放激素 (CRH); 前者可能调节 hCG 的分泌, 后者刺激滋养层肾上腺皮质激素 (ACTH) 的产生。与下丘脑中情况不同的是, 糖皮质激素可增加 CRH 的产生。随着妊娠的进行, CRH 呈指数增长。这与伴随它的结合蛋白的下降有关。

胎盘产生广泛的类固醇激素和多肽蛋白质激素。人胎盘产生的蛋白类激素具有一些结构和功能上的特征, 类似于垂体前叶产生的相应的激素。尤其是人胎盘生长激素, 在结构和功能上与垂体生长激素是一致的。来自垂体的生长激素 (hGH-N) 在机体生长、发育和代谢中发挥主要作用。在妊娠的头 6 个月内, 胎儿血循环中的生长激素来自垂体。然而, 在最后三个月中, 胎儿血循环中来自垂体的 hGH 被胎盘产生的一种新型的生长激素 (hGH-V) 所代替。hGH-V 在主要结构上有 15 个氨基酸与垂体生长激素不同。控制 hGH-V 的基因位于 17 号染色体上, 与 hGH-N 相同。hGH-V 基因的表达在胎盘中, 尤其是特异性地在胎盘绒毛中的合体滋养层的内皮中表达。应用两种单克隆抗体进行孕期检测, 一种可以同时识别胎盘生长激素 hGH-V 和垂体生长激素 hGH-N, 另一种则只能识别垂体生长激素 hGH-N。通过获得的两个生长激素值之差, 就可以检测出 hGH-V 的含量。hGH-V 在妊娠 21 和 26 周时出现, 并达到可检出的浓度。它的浓度持续增加直到第 36 周, 然后在余下的妊娠期内保持不变。象垂体生长激素一样, 胎盘产生的 hGH-V 同时具有催乳素和生长激素样的生物学功能, 它具有与垂体生长激素类似的能力。在垂体切除的怀孕大鼠中, hGH-V 刺激孕鼠体重增长并促进大鼠脂肪组织中葡萄糖的氧化和脂类分解。人类的这种激素在血循环中能同生长激素结合蛋白结合, 表现出与垂体生长激素类似的亲和力。有人已经假设: 妊娠期间某些妇女的肢端肥大症样的面部特征可能是由它引起的。妊娠中期血清中 hGH-V 取代垂体生长激素, 这提示 hGH-V 有调节妊娠期间代谢需要的作用。尤其有证据表明, 它可能在妊娠后期调节胰岛素样生长因子 I (IGF-1) 的产生, 这对于泌乳的准备可能是重要的。

通过分泌激素和生长因子, 胎盘提供一个维持胎儿最佳生长的血液环境。胎盘所产生的激素是生长激素 (GH)/催乳素 (PRL) 基因族中的成员, 这个基因族中的一个成员“胎盘催乳素”被认为能调节母体代谢功能和调节胎儿体内的合成代谢。然而, 胎盘催乳素在胎儿内部作用的确切机制还不清楚, 它的受体在结构上也还没合确定。

在人类和绵羊中, 有证据表明: 胎盘催乳素可能通过生长激素受体 (GHR) 或一个与此密切相关的受体发挥作用。关于胎盘催乳素识别胎儿组织中受体, 第一种可能性 (A): 胎盘催乳素与 GHR 的一个单体结合来发挥它的作用; 第二种可能 (B): 通过结合一个 GHR 单体和一个胎盘催乳素特异的结合单体; 第三种可能 (C): 胎盘催乳素通过与生长激素受体结构上的变体 (GHR-V) 的结合来发挥作用, 这种变体可以通过转录 GHR 外显子 1 而产生, 这种末端氨基酸扩展能改变受体的结构, 因此会减弱生长激素与它的亲和力而不改变胎盘催乳素与它的亲和力。GHR 的变体外显子 1 序列已经有描述, 它的表达似乎受到发育上的调节。最后一种假设 (D): 胎盘催乳素通过一种结构独特的受体 (PLR) 发挥作用。

胎盘-胎儿间激素的作用在决定胎儿生长和胎儿的全面健康方面发挥重要作用。胎盘催乳素是生长激素/催乳素基因族中的一个成员, 它被认为是宫内环境的重要调节

者,虽然特定的胎盘催乳激素受体的结构还未被确定,但人类和绵羊的有效证据表明:这种受体在胎儿组织确实存在。为了阐明胎盘催乳激素在胎儿发育中的作用,胎儿的胎盘催乳激素受体的分离和结构的确认是很必要的。有证据显示:胎儿的发育并不完全独立于胎儿垂体分泌的生长激素,生长激素受体基因的转录可能受到发育的调节。

二、胎盘 Leptin 与胎儿生长

Leptin 是 1994 年在寻找肥胖基因 (Obesity 基因, ob 基因) 过程中发现的激素。初期的研究表明: Leptin 是脂肪细胞合成分泌的多肽, Leptin 作用于下丘脑 leptin 受体,其直接生理作用在动物身上总的是两个方面:一方面使动物进食减少,另一方面能量消耗增加,较多的脂肪被燃烧,体重下降,从而采用希腊语 leptos (意为“瘦”)词根命名为 leptin,中文译为“瘦素”。Leptin (瘦素),似乎消瘦者体内 leptin 含量较高,其实恰恰相反。由于 leptin 在体内主要由脂肪细胞合成,肥胖者除极少数因 leptin 基因 (ob 基因) 缺陷而不能合成 leptin,绝大多数肥胖者体内 leptin 水平高于正常。

随着对 leptin 研究的进一步开展,越来越多的证据显示了 leptin 中枢外调节作用,其中 leptin 生殖调节作用、组织器官生长发育调节作用、糖代谢与胰岛素调控协调作用尤引人瞩目。Ob 基因缺陷的 ob/ob 小鼠虽然极度肥胖,但无 leptin 分泌,生长发育落后,生殖功能缺乏。若用 leptin 治疗 14 天,ob/ob 小鼠生育功能奇迹般地恢复,且表现为生长追赶 (Growth Catch-up)。给正常进食鼠脑室腔内注射抗 leptin 抗体可完全抑制生长激素 (Growth Hormone, GH) 释放,而对短期禁食 GH 浓度较低的鼠脑注入 leptin,可引起垂体储存的 GH 释放,提示 leptin 在 GH 释放中起重要作用,推测 leptin 是脂肪组织影响下丘脑 GH 分泌调节的信使,并通过胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1) 介导调节机体生长。

我们对 65 例脐血检测,结果显示:37 例适于胎龄儿 (AGA) 脐血 leptin 水平 ($X \pm S$) 为 $10.57 \pm 3.03 \text{ ng/ml}$,13 例大于胎龄儿 (LGA) 脐血 leptin 水平 ($X \pm S$) 为 $13.15 \pm 3.51 \text{ ng/ml}$,显著高于适于胎龄儿 ($p = 0.014$);15 例小于胎龄儿 (SGA) 脐血 leptin 水平 ($X \pm S$) 为 $8.05 \pm 2.69 \text{ ng/ml}$,显著低于适于胎龄儿 ($p = 0.0072$);脐血 leptin 水平与新生儿出生体重 (BW) 相关系数 $r = 0.65$ ($p < 0.01$),与新生儿体脂含量 (F%) 相关系数 $r = 0.28$ ($p < 0.05$),与新生儿 Ponderal 指数 (PI) 相关系数 $r = 0.62$ ($p < 0.01$)。上述结果表明:脐血 leptin 水平与胎儿宫内生长发育状态高度相关。

在胎儿宫内生长发育中,胎盘合成与分泌 leptin。Hoggard 等采用 Northern Blot 显示胎盘组织 leptin-mRNA 表达;由于胎盘组织中不含有脂肪细胞,提示胎盘 leptin 表达来源于胎盘组织特异性细胞,如胎盘滋养层细胞与羊膜细胞。Hassink 等采用原代培养的胎盘滋养层细胞 JEG-3 显示 leptin-mRNA 表达,进一步证实了胎盘 leptin 合成与分泌。我们研究结果显示:胎盘组织 leptin-mRNA 及其蛋白呈现阳性表达,leptin-mRNA 表达水平与孕母脂肪组织相似;提示人类胎盘组织不仅仅合成分泌绒毛膜促性腺激素、催乳素、黄体酮,同时还合成 leptin。

胎盘 leptin 生物学功能尚未明确。有研究显示胎盘组织存在大量 leptin 受体,且 leptin 与受体结合后可显著促进局部毛细血管的形成,有利于胎盘组织的生长。Kiess W

等报道 Leptin 是一种生长激素释放促进因子, leptin - GH - IGF/Insulin 等激素与细胞因子协同调节组织生长。由于 leptin 分子三级结构为球状螺旋蛋白, 与 IL-2、GH、IGF 等生长促进因子类同, 且 leptin 受体类同于生长因子受体, 广泛存在于胎儿肠、肝、肾、肌肉、胸腺等组织器官, 提示胎盘 leptin 是胎儿宫内生长发育调节因子。我们研究结果显示: 小于胎龄儿 (SGA) 胎盘组织 leptin-mRNA 及其蛋白表达水平低于适于胎龄儿 (AGA), 而大于胎龄儿 (LGA) 胎盘组织 leptin-mRNA 及其蛋白表达水平高于适于胎龄儿 (AGA), 且胎盘 leptin-mRNA 表达与脐血 leptin 水平显著相关 ($r = 0.39$, $p < 0.05$), 与新生儿 Ponderal 指数 (PI) 显著相关 ($r = 0.66$, $p < 0.01$)。提示胎盘 leptin 合成、分泌至脐血, 对胎儿宫内生长发育有促进作用; 胎盘 leptin 表达、分泌减少可能是小于胎龄儿 (SGA) 宫内生长发育迟缓 (IUGR) 原因之一。

三、胎盘氧的转运与胎儿营养

子宫内的氧化作用存在许多变化, 人类胎儿的低血氧与围产期间的生长异常及和出生后发病率与死亡率的升高密切相关。在哺乳动物中, 胎盘是一个负责把氧从母体运到胎儿的器官。因此, 它对胎儿的氧化作用有重要的影响。

胎盘是影响胎儿宫内氧化的极其重要的决定因素。外部环境和母体因素, 如呼吸系统和心血管系统与妊娠的适应, 血红蛋白浓度以及它对氧的亲合力, 这些都会影响到母体血液中氧的有效性和子宫血流的速率, 因此, 也就影响了氧运往胎盘以及随后运到胎儿的量和速度。胎盘对氧的扩散容量, 对氧转运的速度有重要影响。决定胎盘扩散容量的胎盘结构特征包括: 胎盘屏障的厚度 (母体和胎儿之间血液扩散的距离) 和用于交换的内皮表面积以及胎儿毛细血管的表面积。胎儿的一些特征也会影响到胎儿胎盘氧的转运, 如血红蛋白浓度及其对氧的亲合力、心输出量和它的分布。

胎盘生长与氧转运到胎儿之间有密切关系。在妊娠后期和分娩时, 胎儿体重或出生体重的差异可以用胎盘重量的不同来解释。实验中对胎盘生长的限制已经表明这种限制减弱了胎盘功能, 也就限制了胎儿生长。无论在绵羊还是人类, 限制胎盘生长的结果对胎儿来说是低血氧、低血糖和异常的生长限制, 此时脑生长能够相对维持, 而肝脏和肠道的生长发育则会不正常地减缓。限制胎盘生长不但降低了氧也降低了葡萄糖向胎儿的转运速率。在妊娠后期, 胎盘生长受到限制的胎儿对氧和葡萄糖吸收的绝对速率减小, 但相对于体重来说, 它们的吸收率还是正常的。这表明: 胎儿增长减缓的程度是由胎儿获取这些基本物质的速率决定的。

减少对孕体的氧供应可影响胎儿宫内生长。子宫血流的缓慢和减少主要减少了氧到胎儿的运输, 而葡萄糖和乳糖并不减少。这种特异的氧运输减少后果是减小了胎儿生长率。如果只在妊娠后期 (121 ~ 140 天) 或者时间更长些 (增加 35 ~ 135 天), 降低妊娠绵羊的血氧分压, 可观察到二者胎羊生长降低的量是相似的。这表明了在下较长时间的低血氧状态下, 胎羊可以进行适当的补偿, 或者表明胎羊对氧供给限制的敏感性发生了变化。总之, 氧供给受限与胎儿异常生长有关, 身长减少的程度低于体重, 脑的大小相对不受影响。比较而言, 肝脏生长的减少与胎儿体重的减少相似或更轻一些。其他的一些变化是: 淋巴组织重量的异常减少和肾上腺重量的增加。这表明, 伴随胎盘生长受限而

发生的某些变化可以归因于低血氧。

孕体氧供应的减少可影响其他营养物质的供应。子宫血流的减少和连续的胎儿低血氧达到7天,胎儿对葡萄糖和乳糖的吸收率不会因此而改变。这些发现提示:运往胎儿的氧的减少和胎儿缺氧不会因为减少了碳水化合物的利用而引起胎儿增长减慢。而另一种因素,即胎儿氧化代谢和生长所需的主要营养物质为氨基酸。胎儿血浆中支链氨基酸和苯丙氨酸、酪氨酸、丝氨酸浓度的降低以及母体—胎儿间支链氨基酸梯度差减少与胎儿低血氧有关。这些变化可能由于低血氧抑制了胎盘转运氨基酸,或由于胎儿血液中氨基酸的持续降低,限制了胎儿利用氨基酸供能和合成蛋白质,而引起的胎儿生长限制。

孕体氧供应的减少可影响胎儿内分泌功能。慢性胎儿低血氧的特征是:用于合成代谢的激素的量减少,T₃浓度降低,血浆中胰岛素样生长因子IGF-I和IGF-II也可能降低。同时,用于分解代谢的激素增加,儿茶酚胺和皮质醇的浓度增加。这可能限制和改变了胎儿生长。与胎儿低血氧相适应,胎儿血浆中IGF结合蛋白,尤其是IGFBP-I的浓度升高,这会限制孕体内IGFs的合成能力。

子宫内低血氧可被改善吗?关于提高孕妇的血氧分压以改善胎儿氧化作用的治疗方法,最近有一些争论。在一次随机化的实验中,在分娩的第二阶段提高母体氧分压导致了出生时血气值的恶化。然而,在分娩的第一阶段提高正常孕妇的氧分压却已显示出可使胎儿大脑的氧合血红蛋白浓度的升高,同时伴随有脱氧血红蛋白的减少。当高氧状态结束时,这些改变又恢复原状。一个小的随机化实验显示了母体高血氧的益处。连续的高氧对于妊娠不足26周脐动脉中尚无舒张末期血液流动的胎儿来说,要比孕母卧床休息更好。这些都是小范围的研究,没有足够大的样本来确定高氧的益处与危险。因此,考虑把提高母体氧分压作为对“生长限制”的一种治疗方法,还需进行更大规模的研究。

四、氨基酸胎盘转运与胎儿营养

早期一些关于羊胎盘转运氨基酸的研究认为:胎盘从母体血循环中吸收的氨基酸被运送到胎儿,在此过程中没有大的减少(胎盘对氨基酸的利用)或增加(胎盘生成氨基酸)。近来的资料表明,对于某些氨基酸来说,这种看法是不正确的。胎盘的氨基酸代谢是胎盘功能的一个重要方面。

通过体内示踪法对胎盘氨基酸代谢的研究已经表明,羊胎盘对亮氨酸具有脱氨基作用,并能将母体和胎儿的丝氨酸转成甘氨酸。有证据表明:胎盘对异亮氨酸也有脱氨基作用。通过对比孕妇子宫和脐循环中吸收的支链氨基酸,结果表明:胎盘对支链氨基酸脱氨基的速度可能比胎儿高 $7\mu\text{mol}/\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$ (胎儿体重)。支链氨基酸在 α -酮戊二酸脱氢酶的作用下,进行转氨基作用产生谷氨酸。谷氨酸是线粒体的氧化底物。此外,胎盘还氧化来自胎儿血液的谷氨酸。胎盘线粒体对谷氨酸的氧化,与NADPH的生成有关。在羊胎发育迟缓的模型中,亮氨酸的胎盘转运和胎盘利用都减少。在宫内发育迟缓状态下,母体亮氨酸进入胎盘的量显著减少,并因此导致胎盘亮氨酸分解代谢的减弱和亮氨酸从胎儿流向胎盘的减少。很明显,在宫内发育迟缓(IUGR)状态下,胎盘的支链氨基酸代谢发生了改变。