

综述

代谢组学在新生儿临床中的应用

刘秋彤 综述 钟晓云 审校

(重庆市妇幼保健院, 重庆 400000)

[摘要] 代谢组学是后基因组时代新兴的热门学科, 国内外在人体的健康评估、生长发育、疾病诊断及疗效评估等方面均有大量研究。新生儿期作为生命的特殊时期, 其细胞迅速更新、大量能量及物质被消耗、代谢途径的更改, 均会对代谢物水平产生影响。然而新生儿的代谢水平和代谢轮廓目前尚无参考标准。该文综述了目前国内外新生儿生长发育和常见疾病的代谢研究状况及其临床应用现状, 从代谢角度重新认识新生儿生长发育过程、常见病和多发病, 将会为新生儿营养指导和评估、疾病治疗方案的选择、新的药物研究提供思路。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(9): 942-948]

[关键词] 代谢组学; 临床应用; 新生儿

Application of metabolomics in neonatal clinical practice

LIU Qiu-Tong, ZHONG Xiao-Yun. Department of Neonatology, Chongqing Health Center for Children and Women, Chongqing 400000, China (Zhong X-Y, Email: 13883519380@163.com)

Abstract: Metabolomics is an emerging and popular subject in the post-genome era, and a large number of studies have been noted on the application of metabolomics in health evaluation, growth and development evaluation, disease diagnosis, and therapeutic efficacy evaluation. As a special period of life, the neonatal period is characterized by rapid cell renewing, consumption of a lot of energy and materials, and changes in metabolic pathways, all of which affect the level of metabolites. However, there is still no reference standard for metabolic level and profile in neonates. This article reviews the current status of metabolic research on neonatal growth and development and common diseases and related clinical application of metabolomics, so as to provide new ideas for nutrition guidance and evaluation, selection of therapeutic regimens, and new drug research in neonates.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(9): 942-948]

Key words: Metabolomics; Clinical application; Neonate

代谢是生命的基石, 为基本的生物过程提供一系列维持生命的化学转化, 如细胞生长分化、生长发育以及环境适应等。新生儿从胎儿期依靠母体代谢到独立个体完成自身代谢, 需要通过一系列的代谢转换来实现, 新生儿期间的巨大增长与新陈代谢的特定改变有关, 其代谢水平和代谢方式不同于其他生长阶段的儿童及成人^[1-2]。正是由于生命初期的这种特殊性, 了解围产期胎儿和新生儿的代谢特点及其疾病状态下的代谢变化, 对新生儿的生长发育、疾病状态、预后转归等方面的评估有着新启示, 将为新治疗方案的选择及

药物研究提供新依据。代谢组学作为一门新兴学科, 近年来已广泛应用于基础研究和临床研究, 并逐渐成为基因组学、转录组学和蛋白质组学的互补技术^[3]。

1 代谢组学的发展及技术

代谢组学是通过检测机体疾病状态下代谢轮廓的变化, 寻找准确而有针对性的代谢物, 这些特殊代谢物可能转化为疾病的生物标志物。除此之外, 近年来有研究表明, 代谢物本身具有生物

[收稿日期] 2019-05-16; [接受日期] 2019-07-08

[基金项目] 重庆市基础研究与前沿探索项目 (cstc2018jcyjAX0332)。

[作者简介] 刘秋彤, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 钟晓云, 女, 主任医师。Email: 13883519380@163.com。

活性，外源性关键代谢物可以重新编程代谢途径以适应或抑制机体的代谢变化^[4]。代谢组学重编程学说在理论和应用方面不断得到证实，以阐明机体反应和重建机制，为疾病预防和治疗、潜在药物的发现提供了理论基础^[5]。

目前代谢组学的分析技术主要是核磁共振（nuclear magnetic resonance, NMR）光谱和质谱（mass spectrometry, MS）。MS中最常用的分析方法是气相色谱-质谱（gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS）、液相色谱-质谱（liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS）和与质谱联用的毛细管电泳（capillary electrophoresis-mass spectrometry, CE-MS），以上常用的分析方法为代谢组学提供了技术支柱。每一种技术都有其自身的优点和缺点。NMR光谱具有无创性、快速性，并能检测体内代谢物的优点，缺点是灵敏度较低，动态范围有限；而MS与GC或LC联用，其检测速度虽有所下降，但却提高了分析的灵敏度及分辨率；CE-MS因其灵敏度高，常被用于代谢物图谱分析^[6]。目前GC-MS与NMR光谱或LC-MS的组合已广泛用于小分子代谢物的检测^[7]，其优点是有更高的灵敏度、特异度和选择性，并可进行代谢物的定量分析。

2 代谢组学在围产期生长发育中的研究

胎儿、新生儿的生长发育中，机体不同时期的各类代谢途径及代谢水平有所不同。每个生命都有着个体化的生长方式，却有着类似的发育轨迹。在胎龄评估方面有研究表明，胎儿和新生儿的代谢物轮廓可以反映个体成熟度，通过代谢轮廓分析，从而达到准确估计胎龄的目的，并且在小胎龄新生儿中，新生儿代谢评估方法比体重预测胎龄更为准确^[8]。欧洲一项多中心研究通过脐血代谢物分析，发现不同体质量新生儿的多种代谢途径存在差异，包括色氨酸、脂肪酸、甘油磷酸代谢和激素信号传导^[9]。除脐血外，适于胎龄儿（appropriate gestational age, AGA）新生儿的尿代谢产物不同于宫内生长迟缓（intrauterine growth restriction, IUGR）和大于胎龄儿（large for gestational age, LGA）新生儿^[10]。除胎儿生长发育外，代谢组学对胎儿的产前筛查也有所帮助。有研究

通过分析羊水和母体血清代谢产物，发现参与能量代谢的中间代谢产物，如丙酮酸、谷氨酸和谷氨酰胺等，有助于预测早产的发生。而早产儿组母体血清中，观察到脂质水平升高和次黄嘌呤、色氨酸和焦谷氨酸降低，为早期判断潜在早产分娩提供了线索^[11]。在产前诊断方面，神经管缺陷是具有复杂病因的最常见的先天缺陷，在羊水代谢组研究中发现其碳水化合物、氨基酸、脂类和核酸代谢紊乱^[12]，而21-三体综合征胎儿羊水中的卟啉、胆汁酸、激素和氨基酸代谢途径均有着不同程度的改变^[13]。这些研究结果可以提高医务人员对胎儿和新生儿生长相关代谢途径的理解，将有助于产前和围产期的母婴保健。

3 代谢组学在新生儿营养及保健中的应用

早产儿作为新生儿中的特殊群体，尤其是早产儿的追赶性生长中，各种代谢物具有明显不同的特征，包括核苷酸代谢紊乱、肺表面活性剂的生物合成以及三羧酸循环活性、脂肪酸氧化和氧化应激反应的增强^[14]。有研究分析极低出生体重早产儿尿代谢谱和通路，发现几乎所有通路的物质均呈下调变化，反映了极低出生体重早产儿体内蛋白质合成不足^[15]。唐慧等^[16]分析早产儿生后早期对脂肪乳的耐受性，其中超早产儿和早期早产儿生后3d对长链脂肪酸的代谢能力均低于中晚期早产儿，超早产儿生后早期对高剂量脂肪乳代谢能力不足。因此，我们对早期早产儿、超早产儿生命初期添加蛋白质、脂肪乳的剂量和增加速度等需要慎重，一体化的营养液、配方奶可能并不适合每一个新生儿。

母乳一直以来都作为新生儿肠内营养的最优选择。通过对母乳成分进行代谢分析，发现母乳中各项营养物质会根据新生儿不同生长时期的需求而改变^[17]。不同喂养方式对新生儿代谢同样产生影响，生命第1周采用母乳和配方奶喂养不同体质量（IUGR、AGA、LGA）的新生儿，其代谢水平受不同程度的影响^[10,18]。欧洲一研究项目分析了母乳成分与婴儿代谢物之间的关联，发现母乳脂肪酸成分和乳蛋白水平影响婴儿的代谢情况，其中1月龄时母乳乳蛋白含量与婴儿血清溶血磷脂酰胆碱14:0密切相关，在1月龄和4月龄时中

链和异链脂肪酸百分比与婴儿血清溶血磷脂酰胆碱 14:0 显著相关,因此 1 月龄时血清溶血磷脂酰胆碱 14:0 可能是一个关键的代谢物,不仅反映了婴儿乳蛋白的摄入量^[19],与婴儿期和儿童期超重和肥胖的快速生长呈正相关^[20]。Shoji 等^[18]分析喂养方式对足月儿和早产儿抗氧化性能、葡萄糖和胰岛素代谢、脂质分布、代谢组学和前列腺素代谢的影响,证实母乳喂养影响婴儿早期生物代谢水平。从代谢的角度提出生命初期选择营养物质的重要性,通过代谢组学分析方法可以为新生儿饮食方案的选择提供参考依据。未来配方奶的发展方向应更加严谨的模仿母乳成分,并应考虑围产期母亲的代谢水平,但仍需要更多临床研究为最优人工喂养方案提供线索。

4 代谢组学在新生儿疾病中的应用

4.1 遗传代谢性疾病

遗传代谢病 (inherited metabolic disorders, IMD) 是一类由基因突变导致酶、受体等缺陷,从而引起代谢产物蓄积或缺乏的疾病。IMD 作为一类特殊疾病,全身各个器官及组织均可受异常代谢物质累积、代谢物质缺乏等影响,从而造成严重的病理状态。其临床表现以非特异性全身症状为特征,可表现为常见的急性新生儿疾病,如败血症、严重心功能不全或新生儿缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)。早期诊断有助于防止新生儿死亡和永久性的神经损伤^[21]。已知有 700 多种不同的先天代谢性疾病,随着目前代谢检测手段的普及和更新,越来越多的代谢性疾病被人们发现和认识,其检出率也有着逐年增加的趋势。应用 NMR 光谱方法筛查先天代谢性疾病比以前应用酶组学方法更为方便、快捷、灵敏。代谢性疾病的发生可追溯至胎儿生长初期,子宫内代谢环境与胎儿发育和器官成熟之间存在联系。胎儿在子宫内可能已经存在代谢途径的缺陷和紊乱,从而影响胎儿的生长和健康^[22]。异常的代谢途径产生毒素或造成能量物质缺乏,扰乱宫内基因的正常表达,可能是胎儿宫内发育障碍的原因。

4.2 新生儿败血症

新生儿败血症是新生儿时期的常见病,在存活新生儿中的发病率为 4.5%~9.7%^[23]。虽然近年

来生物分子技术在新生儿败血症的诊断方面不断进步,但在早期诊断中尚未发现高灵敏度和特异度的生物标志物。Fanos 等^[24]在感染发生前采集尿液运用氢磁共振波谱 (¹H-NMR) 和 GC-MS 技术的组合方法进行代谢组学比较,发现在败血症新生儿与非败血症新生儿之间有不同的代谢组学模式:葡萄糖、乳酸以及醋酸盐在新生儿败血症组尿液中有着不同程度的升高,而核糖醇、2,3,4-三羟基丁酸、核糖酸、柠檬酸盐则相对减少。其原因可能是败血症作为缺氧和氧化应激等相关机制的全身炎症反应,在应激条件下,葡萄糖代谢从线粒体氧化磷酸化转移到其他代谢途径,导致能量代谢途径重新分配。为满足机体能量需求,脂肪酸氧化作为主要能量来源,造成酮体这一脂肪酸氧化的重要产物相应增加^[25]。此外,在其他脂肪酸相关代谢研究中发现,败血症新生儿的花生四烯酸水平降低,通过减少白三烯来抑制先天免疫应答,导致感染风险增加^[26]。以上生物标志物被认为可能是新生儿败血症的早期和可靠的预测因子。识别败血症的早期代谢异常,以达到更早、更有针对性和有效的治疗。

4.3 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) 是新生儿,尤其是早产儿,最严重的并发症之一,发病率和病死率逐年升高,其病因复杂,在疾病过程中难以预测。研究表明,早产儿 NEC 中血浆瓜氨酸和精氨酸水平较低^[27],这 2 种物质对肠道完整性至关重要。此外,还发现精氨酸、精氨酸 / 不对称二甲基精氨酸的比例与 NEC 患儿的死亡率相关^[28]。随着这一结果的不间断证实,L-精氨酸已经作为预防 NEC 的补充剂投入临床试验。国外一项双盲随机对照研究通过肠内补充 L-精氨酸,发现极低出生体重新生儿 NEC III 期的发生率显著降低,精氨酸补充组 NEC III 期发病率为 2.5%,而对照组的发病率高达 18.6%^[29]。近年来,国内外研究发现 NEC 发病时即伴有与炎症通路有关的谷氨酸、谷氨酰胺、酮体和丙氨酸代谢通路的异常以及脂质代谢的紊乱,并且代谢紊乱程度可以判断 NEC 的严重程度^[30-31]。提示可能在 NEC 出现临床症状前即有炎症存在并逐渐进展,诱发了机体的一系列代谢异常。

4.4 支气管肺发育不良

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia, BPD) 是早产儿常见的肺部并发症, 是胎龄 <32 周或出生体重 <1500 g 的极早早产儿死亡的主要原因之一。多个前瞻性研究显示, BPD 患儿在生后 24~36 h 的尿代谢物已经有所改变, 包括乳酸、牛磺酸、氧化三甲胺、肌醇的增加, 以及葡萄糖酸盐的减少, 生后 1 周时 BPD 组患儿尿液中则表现出丙氨酸和甜菜碱增加, 氧化三甲胺、乳酸和甘氨酸较对照组减少, 这些生物标志物可能是 BPD 的预测因子, 也从另一方面表明 BPD 可能是胎儿早期异常发育的结果, 可被认为是先天性疾病^[32-33]。相关脂代谢研究显示, 由于二十二碳六烯酸可调节炎症反应, 它们在早产儿出生后期的改变可能导致免疫和炎症反应失调, 二十二碳六烯酸水平下降可导致慢性肺部疾病风险增加^[31]。通过代谢组学可能在生命初期筛选出 BPD 风险较高的婴儿, 从而采取有针对性的方法来保护未成熟的肺组织, 通过预防性手段来降低 BPD 的严重程度。

4.5 早产儿视网膜病变

早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 是早产儿常见的视网膜血管异常增殖性眼病, 是儿童致盲性疾病首位原因^[34]。目前临床主要通过早期筛查并适时进行治疗, 尚未发现预防 ROP 或治疗 ROP 严重病变的根本性措施。早期识别 ROP, 对于早产儿眼部疾病的预防及治疗有重要意义。Papp 等^[35]发现, ROP 患儿与正常儿童相比, 体内氧化型谷胱甘肽浓度升高, 还原型谷胱甘肽浓度降低, 氧化型/还原型谷胱甘肽比值明显升高, 这可能是早产儿发生 ROP 的易感因素, 并提出可以将氧化型/还原型谷胱甘肽比值用于早产儿视网膜病的筛查。Sarici 等^[36]在前瞻性病例对照研究中以胎龄 <34 周的 80 例早产儿作为研究对象, 用高效液相色谱法测其血清同型半胱氨酸浓度。结果显示 ROP 患儿有较高的同型半胱氨酸水平。对于血清代谢通路中是否具有其他导致 ROP 的高危因素仍尚未可知, 需进一步研究。

4.6 新生儿急性肾损伤

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的代谢组学在成人和儿童中已有广泛研究, 但在新生儿科领域仍处于起步阶段。新生儿 AKI 由多因素共

同导致, 通常是由于感染、围产期窘迫和肾毒性药物。早产儿由于其出生时肾单位缺乏, 肾脏功能发育不完全, 有更高的肾损伤风险^[37]。临床上有关肾损伤诊断标准为血清肌酐和血尿素氮, 但在评估早期肾损伤时有滞后性, 尤其在新生儿学科中更有其局限性。在生命的最初几周, 早产儿的 AKI 发病率估计在 12.5%~39.8%, 通过收集日龄 2 d 的早产新生儿的尿液样本进行代谢组学分析发现, 发生 AKI 的新生儿中, 其胎龄与丙酮酸代谢相关, 对于未发生 AKI 的新生儿而言, 甘氨酸与胎龄呈一定的相关性, 因此丙二醇和乙二醇被认为是 AKI 患儿胎龄的预测指标^[38]。为未来确定 AKI 的生物标志物, 以帮助临床医生更好地诊断和治疗 AKI 提供了线索。

4.7 新生儿窒息和 HIE

根据世界卫生组织报道, 每年发生新生儿窒息约 400~900 万例^[39]。重度窒息往往伴随着严重的神经系统后遗症。目前需要可靠的生物标志物来预测窒息的严重程度, 并评估治疗效果。Walsh 等^[40]首次描述了新生儿窒息的代谢轮廓, 通过脐血代谢组学分析, 从甘油磷酸、氨基酸和酰基肉碱类中鉴定出 29 种代谢产物的改变, 并发现可能存在特征性代谢物来区分 HIE 损伤严重程度。其团队在进一步研究中再次证实了这一观点并分析了新生儿 HIE 的代谢途径和可能的潜在生物标志物^[41]。另外, 有学者提出在缺氧缺血性损伤期间, 自由基与细胞膜中不饱和脂肪酸反应造成脂质过氧化物增加, 而脂质过氧化物的增加程度与窒息的严重程度和死亡率相关^[42]。除脐血外, 窒息患儿尿液中的乳酸、葡萄糖、三甲胺氧化物以及苏氨酸和羟异戊酸酯有不同程度的改变^[43]。通过代谢产物分析, 提高对出生时缺氧损伤严重程度的预测, 进而更加准确的进行预防和治疗, 从而减轻窒息患儿严重后遗症、致残率。

亚低温作为目前 HIE 可能有效的重要治疗方法, 得到了代谢组学的证实。乳酸作为能量物质代谢的中间产物, 在缺氧过程中大量产生, 脑乳酸浓度随时间的变化过程与损伤程度有关, 并在亚低温治疗过程中有区域性的改变, 可能因损伤导致局部脑代谢异常有关^[44]。使用 ¹H-MRS 方法测定亚低温对 HIE 患儿脑代谢的影响, 分别在亚低温和复温后从丘脑、基底节、皮质灰质和脑白质

中检测代谢物浓度进行对比研究,发现亚低温时丘脑磷酸肌酸浓度较复温后增加,而游离肌酸浓度有类似程度的下降。除此之外,亚低温时谷氨酸、天冬氨酸、 γ -氨基丁酸均降低,而牛磺酸和谷胱甘肽均增长^[45]。以上均提示亚低温时通过降低兴奋性神经转运蛋白的可用性,以改善能量稳态,从而满足细胞对能量的需求。

4.8 早产儿脑室内出血

早产儿脑室内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)是早产儿最常见的颅内出血类型,但其机制和病理生理尚不清楚。一项前瞻性研究通过评估发生IVH的早产儿尿中尿囊素的变化,发现与未发生IVH或轻度IVH婴儿相比,严重IVH婴儿的尿囊素显著升高;在生后36h观察到尿素囊升高,并且持续高达72h;尿素囊作为氧化应激的标志物,表明氧化应激在IVH的病理生理学中起重要作用^[46]。除此之外,最新的一项研究关于胎龄<32周IVH新生儿的尿代谢特征。在尿液中鉴定了40种代谢物,其中有20种代谢物与<32周早产但未发生IVH的对照组有显著性差异。其中包括能量中间体、氨基酸、糖以及维生素辅酶,证明患有IVH的早产新生儿表现出显著的代谢紊乱^[47]。发现IVH的预测性标志物可能有助于限制IVH进一步发展和减少神经系统后遗症的发生。

4.9 胆红素脑病

新生儿高胆红素血症是新生儿的常见疾病之一,而胆红素脑病虽然发生率低,但这一部分患儿会经历终生的神经系统后遗症。有研究通过MRS检测胆红素脑病患儿苍白球区与胆红素脑病相关的各种代谢物质,发现其中谷氨酰胺复合物/肌酸复合物和肌醇/肌酸复合物的比值均增加。谷氨酰胺复合物/肌酸复合物比值增大提示兴奋性氨基酸浓度增高;而肌醇/肌酸复合物增加与胆红素脑病患儿早期渗透压调节作用异常有关^[48]。在患有高胆红素血症的新生儿中,是否发生胆红素脑病也与个体代谢水平有关,其中最相关的代谢物质包括较低的促甲状腺激素和亚油酸,以及较高的酪氨酸和丙酰肉碱^[49]。

4.10 早产儿脑损伤

早产儿的神经发育结局一直都是新生儿医学的一项重要挑战,代谢组学研究发现极早早产儿

的早期尿液代谢谱能够区分具有中、重度异常的皮质灰质和白质患儿的代谢特征。脑白质中/重度异常患儿在日龄2d时,尿液中乳酸和亮氨酸显著增加,日龄10d时出现乙酸盐的明显增加;而皮质灰质中/重度异常的患儿在日龄2d时则表现为苏氨酸、乳酸和甘氨酸的显著增加,日龄10d出现肉毒碱和甘氨酸明显增加,其主要的代谢变化与能量代谢和蛋白质代谢途径有关^[50]。尿液代谢谱在早期识别有脑损伤风险的新生儿具有一定价值,并且可以了解脑发育异常的发病机制,为新的治疗提供基础。

代谢组学在新生儿领域中仍然处于起步阶段,不断发展的科学为代谢组学提供了更完善的研究方法和技术,为我们了解生命初期机体代谢的发展规律,发现新生儿疾病状态下代谢水平和代谢途径的改变提供了强有力的支持。未来我们需要进一步建立新生儿时期可信的代谢物参考标准,以寻找更多的疾病生物标志物,从而达到早期诊断、早期治疗、评估预后的目的。

[参 考 文 献]

- [1] Scalabre A, Jobard E, Demède D, et al. Evolution of newborns' urinary metabolomic profiles according to age and growth[J]. *J Proteome Res*, 2017, 16(10): 3732-3740.
- [2] Lee AH, Shannon CP, Amenyogbe N, et al. Dynamic molecular changes during the first week of human life follow a robust developmental trajectory[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1092.
- [3] Dumas ME. Metabolome 2.0: quantitative genetics and network biology of metabolic phenotypes[J]. *Mol Biosyst*, 2012, 8(10): 2494-2502.
- [4] Matsuda R, Bi C, Anguizola J, et al. Studies of metabolite-protein interactions: a review[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014, 966: 48-58.
- [5] Peng B, Li H, Peng XX. Functional metabolomics: from biomarker discovery to metabolome reprogramming[J]. *Protein Cell*, 2015, 6(9): 628-637.
- [6] 李灏,姜颖,贺福初.代谢组学技术及其在临床研究中的应用[J]. *遗传*, 2008, 30(4): 389-399.
- [7] Gao P, Xu G. Mass-spectrometry-based microbial metabolomics: recent developments and applications[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(3): 669-680.
- [8] Ryckman KK, Berberich SL, Dagle JM. Predicting gestational age using neonatal metabolic markers[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(4): 515.e1-515.e13.
- [9] Robinson O, Keski-Rahkonen P, Chatzi L, et al. Cord blood metabolic signatures of birth weight: a population-based study[J]. *J Proteome Res*, 2018, 17(3): 1235-1247.

- [10] Dessi A, Murgia A, Agostino R, et al. Exploring the role of different neonatal nutrition regimens during the first week of life by urinary GC-MS metabolomics[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): 265.
- [11] Virgiliou C, Gika HG, Witting M, et al. Amniotic fluid and maternal serum metabolic signatures in the second trimester associated with preterm delivery[J]. *J Proteome Res*, 2017, 16(2): 898-910.
- [12] Chi Y, Pei L, Chen G, et al. Metabonomic profiling of human placentas reveals different metabolic patterns among subtypes of neural tube defects[J]. *J Proteome Res*, 2014, 13(2): 934-945.
- [13] Huang J, Mo J, Zhao G, et al. Application of the amniotic fluid metabolome to the study of fetal malformations, using Down syndrome as a specific model[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7405-7415.
- [14] Diaz SO, Pinto J, Barros AS, et al. Newborn urinary metabolic signatures of prematurity and other disorders: a case control study[J]. *J Proteome Res*, 2016, 15(1): 311-325.
- [15] 李思涛, 黄小玲, 吴时光, 等. 极低出生体重早产儿尿代谢组学研究[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(6): 434-438.
- [16] 唐慧, 杨传忠, 李欢, 等. 不同胎龄早产儿生后早期对脂肪乳的耐受性研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(6): 632-637.
- [17] Bardanzellu F, Fanos V, Reali A. "Omics" in human colostrum and mature milk: looking to old data with new eyes[J]. *Nutrients*, 2017, 9(8): pii: E843.
- [18] Shoji H, Shimizu T. Effect of human breast milk on biological metabolism in infants[J]. *Pediatr Int*, 2019, 61(1): 6-15.
- [19] Hellmuth C, Uhl O, Demmelmair H, et al. The impact of human breast milk components on the infant metabolism[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0197713.
- [20] Rzehak P, Hellmuth C, Uhl O, et al. Rapid growth and childhood obesity are strongly associated with lysoPC(14:0)[J]. *Ann Nutr Metab*, 2014, 64(3-4): 294-303.
- [21] Poretti A, Blaser SI, Lequin MH, et al. Neonatal neuroimaging findings in inborn errors of metabolism[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 37(2): 294-312.
- [22] Illsinger S, Das AM. Impact of selected inborn errors of metabolism on prenatal and neonatal development[J]. *IUBMB Life*, 2010, 62(6): 403-413.
- [23] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(3): 223-230.
- [24] Fanos V, Caboni P, Corsello G, et al. Urinary ¹H-NMR and GC-MS metabolomics predicts early and late onset neonatal sepsis[J]. *Early Hum Dev*, 2014, 90(Suppl 1): S78-S83.
- [25] Schmerler D, Neugebauer S, Ludewig K, et al. Targeted metabolomics for discrimination of systemic inflammatory disorders in critically ill patients[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(7): 1369-1375.
- [26] Martin CR, Dasilva DA, Cluette-Brown JE, et al. Decreased postnatal docosahexaenoic and arachidonic acid blood levels in premature infants are associated with neonatal morbidities[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(5): 743-749. e1-2.
- [27] 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.
- [28] Richir MC, Siroen MP, van Elburg RM, et al. Low plasma concentrations of arginine and asymmetric dimethylarginine in premature infants with necrotizing enterocolitis[J]. *Br J Nutr*, 2007, 97(5): 906-911.
- [29] Polycarpou E, Zachaki S, Tsolia M, et al. Enteral L-arginine supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a double-blind randomized pilot study of efficacy and safety[J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2013, 37(5): 617-622.
- [30] 陈佳楠, 王礼周, 吴谨淮. 基于 ¹H-NMR 法的早产儿坏死性小肠结肠炎代谢组学研究[J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(9): 653-657.
- [31] Wilcock A, Begley P, Stevens A, et al. The metabolomics of necrotizing enterocolitis in preterm babies: an exploratory study[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(5): 758-762.
- [32] Fanos V, Pintus MC, Lussu M, et al. Urinary metabolomics of bronchopulmonary dysplasia (BPD): preliminary data at birth suggest it is a congenital disease[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(Suppl 2): 39-45.
- [33] Pintus MC, Lussu M, Dessi A, et al. Urinary ¹H-NMR metabolomics in the first week of life can anticipate BPD diagnosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7620671.
- [34] Holmström GE, Hellström A, Jakobsson PG, et al. Swedish national register for retinopathy of prematurity (SWEDROP) and the evaluation of screening in Sweden[J]. *Arch Ophthalmol*, 2012, 130(11): 1418-1424.
- [35] Papp A, Németh I, Karg E, et al. Glutathione status in retinopathy of prematurity[J]. *Free Radic Biol Med*, 1999, 27(7-8): 738-743.
- [36] Sarici AM, Yetik H, Akar S, et al. The association between serum homocysteine levels and retinopathy of prematurity[J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(5): 1912-1918.
- [37] Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, et al. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(1): 184-189.
- [38] Mercier K, McRitchie S, Pathmasiri W, et al. Preterm neonatal urinary renal developmental and acute kidney injury metabolomic profiling: an exploratory study[J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(1): 151-161.
- [39] Goli S, Arokiasamy P. Maternal and child mortality indicators across 187 countries of the world: converging or diverging[J]. *Glob Public Health*, 2014, 9(3): 342-360.
- [40] Walsh BH, Broadhurst DI, Mandal R, et al. The metabolomic profile of umbilical cord blood in neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50520.
- [41] Denihan NM, Kirwan JA, Walsh BH, et al. Untargeted metabolomic analysis and pathway discovery in perinatal asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(1): 147-162.
- [42] Ramy N, Al Sharany W, Mohamed MA, et al. Lipid peroxides in the serum of asphyxiated neonates[J]. *J Perinatol*, 2016, 36(10): 849-852.
- [43] Sarafidis K, Efstathiou N, Begou O, et al. Urine metabolomic profile in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Hippokratia*, 2017, 21(2): 80-84.

- [44] Wu TW, Tamrazi B, Hsu KH, et al. Cerebral lactate concentration in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: in relation to time, characteristic of injury, and serum lactate concentration[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 293.
- [45] Wisnowski JL, Wu TW, Reitman AJ, et al. The effects of therapeutic hypothermia on cerebral metabolism in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: an in vivo ¹H-MR spectroscopy study[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(6): 1075-1086.
- [46] Esiaba I, Angeles DM, Holden MS, et al. Urinary allantoin is elevated in severe intraventricular hemorrhage in the preterm newborn[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7(2): 97-102.
- [47] Sarafidis K, Begou O, Deda O, et al. Targeted urine metabolomics in preterm neonates with intraventricular hemorrhage[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1104: 240-248.
- [48] 黄松, 宋黎涛, 盛伟华, 等. 磁共振平扫及波谱成像对新生儿胆红素脑病诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(10): 1685-1687.
- [49] McCarthy ME, Oltman SP, Baer RJ, et al. Newborn metabolic profile associated with hyperbilirubinemia with and without kernicterus[J]. *Clin Transl Sci*, 2019, 12(1): 28-38.
- [50] Tataranno ML, Perrone S, Longini M, et al. Predictive role of urinary metabolic profile for abnormal MRI score in preterm neonates[J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 4938194.
- (本文编辑: 王颖)

· 消息 ·

2019年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)核心期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威数据库美国MEDLINE/PubMed、美国《化学文摘》(CA)、美国EBSCO、荷兰《医学文摘》(EM)及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊, 同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并获评2016中国国际影响力优秀学术期刊。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科动态、论著(临床研究、疑难病研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月15日出版, 向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价20元, 全年240元。邮发代号: 国内42-188; 国外3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统(www.zgddek.com), 免审稿费, 审稿周期2~4周。欲详细了解本刊, 请扫描下方二维码或微信公众平台二维码。网站提供免费全文下载。



杂志官方网址



微信公众平台

《中国当代儿科杂志》编辑部