

·综述·

婴幼儿肠内营养物质吸收机制的研究进展

王 敏 综述 沈 淳 审校

近年来,随着新生儿危重症救治技术的不断进步,大量高危新生儿,尤其是高危早产儿得以存活。早产儿好发坏死性小肠结肠炎,腹裂、肠闭锁、中肠扭转肠坏死、肠神经节细胞发育异常症等,又是新生儿、小婴儿常见消化道疾病,常需手术治疗,小肠造瘘是其常见手术方式之一。

正常情况下,婴幼儿通过消化吸收食物,摄取营养物质以满足机体快速增长和高代谢状态。消化道疾病患儿在肠造瘘状态下,小肠失去回盲瓣的阻隔及结肠辅助吸收功能的作用,营养吸收减少,体重增加缓慢;部分患儿造瘘位置高(距离屈氏韧带 ≤ 60 cm),导致营养吸收障碍,体重不增;加上婴幼儿本身肠道吸收面积少,黏膜层较薄,肠黏膜屏障作用弱,极易造成细菌移位,因此,早产儿、新生儿小肠造瘘术后更容易出现生长发育迟滞、内环境失衡及继发感染^[1]。甚至有些患儿在肠造瘘关闭术后,由于疾病本身原因,仍面临短肠综合征或营养吸收困难等相关问题。因此,临床医生需要了解与掌握婴幼儿肠内营养吸收机制,根据消化道疾病患儿肠造瘘状态或根治术后肠道条件,制定适合的营养支持方案,以改善婴幼儿小肠造瘘术后营养状况,使尽早获得再次根治手术机会,或改善消化道疾病患儿的预后。本文就婴幼儿肠内营养吸收机制的研究进展做一综述。

一、肠内各类营养物质吸收机制

(一)碳水化合物

碳水化合物是母乳与配方奶的重要组成部分,一般需分解为单糖才能被小肠吸收,多在近端小肠被吸收^[2]。刷状缘的乳糖酶将乳糖分解为葡萄糖和半乳糖; Na^+ 依赖性葡萄糖转运体1(Na^+ -dependent glucose transporter1, SGLT1)将葡萄糖和半乳糖

经顶端膜转运至细胞内^[3],进入胞内的葡萄糖通过基底侧膜上的另一种非 Na^+ 依赖性转运体,以易化扩散的方式转运到细胞间隙入血。半乳糖进入糖酵解途径,和葡萄糖一样用于婴幼儿的代谢。

位于顶端膜的葡萄糖转运体家族成员葡萄糖转运蛋白5(glucose transporter 5, GLUT5),能特异性将果糖转运至细胞内。该过程由顶端膜上非 Na^+ 依赖性转运体参与。当GLUT5被敲除后,小肠内缺失果糖转运体^[4]。而GLUT5在新生儿肠道内低表达,提示新生儿对果糖的吸收欠佳^[3]。

经典糖吸收模式中GLUT2是基底膜处葡萄糖、果糖和半乳糖的转运体。GLUT2表达水平受肠腔内葡萄糖和果糖浓度的调节,大量摄入碳水化合物,GLUT2可转移至顶端膜参与糖吸收,以补充SGLT1和GLUT5^[5]。当SGLT1突变后,小肠内缺失葡萄糖转运体,影响葡萄糖吸收。部分复杂的碳水化合物到达结肠,被肠道微生物分解为其他产物而利用^[6]。

(二)蛋白质

新生儿期是快速生长期,也是蛋白沉积速率最快的时期。母乳与配方奶中的蛋白质由胃和近端小肠中的蛋白酶水解为游离氨基酸和寡肽,寡肽由两个或三个氨基酸组成,是蛋白质水解产物吸收的主要形式。位于肠上皮细胞刷状缘的微绒毛转运体能识别、结合和转运一种或多种不同底物,游离氨基酸和寡肽经刷状缘膜入肠上皮细胞,再经基底膜通过跨膜转运被吸收入门静脉,以维持细胞稳态^[7,8]。Hansen等^[9]研究显示混合蛋白营养较纯氨基酸营养的线虫生长快,提示蛋白质以寡肽形式吸收更好。

小肠吸收寡肽受可溶性载体蛋白SLC15A1基因编码的 H^+ 依赖的肽转运体1(peptide transporter-1, PepT1)转运系统的调节^[10]。PepT1是肽转运体的一员,主要表达在小肠上皮细胞刷状缘膜,调节小肠内寡肽的吸收,由PepT1转运的寡肽是食物中蛋白质水解产物的主要吸收模式^[11]。寡肽伴随 H^+ 被顶端膜的PepT1转运吸收至肠上皮细胞,在肠上

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.04.014

基金项目:1. 国家临床医学重点专科项目(2014-2016); 2. 上海市“非重中之重”临床医学中心项目(2014-2016); 3. 上海市申康发展中心项目(SHDC12014106)

作者单位:复旦大学附属儿科医院外科,国家儿童医学中心(上海)(上海市,201102), Email: minwang0208@163.com

通讯作者:沈淳, Email: chshen0521@126.com

皮细胞胞质中被蛋白水解酶水解吸收^[12]。有研究显示小鼠空肠中,葡萄糖依赖的促胰岛素多肽通过提高 SGLT1 和 PepT1 活性促进葡萄糖和二肽的吸收^[13]。Coon 等^[13]研究表明葡萄糖依赖的促胰岛素多肽以 cAMP 依赖的信号通路调节鼠空肠中的 PepT1 以调节蛋白质的吸收,cAMP 依赖的信号通路参与空肠营养吸收的机制尚不完全明确^[11]。在胞质肽酶的作用下,部分短肽可直接入血。

《中国新生儿营养支持临床应用指南》(2013 年更新版)中指出不耐受整蛋白配方乳喂养的肠道功能不全者,可选择不同蛋白水解程度的配方奶^[14]。婴幼儿 70%~90% 的蛋白质吸收发生在小肠,而 PepT1 的分布由十二指肠至回肠逐渐减少^[3]。各种原因导致的婴幼儿大范围近端小肠切除将引起营养物质吸收障碍,特别是蛋白吸收受限。因此肠造瘘术后需摄入和吸收足够的蛋白,以满足蛋白合成和组织修复。

(三)脂类

脂类不仅为婴幼儿提供能量,还提供机体生长发育所需的必需脂肪酸、长链多不饱和脂肪酸和胆固醇。肠内吸收脂类是多级过程,包括肠上皮细胞顶端膜内的吸收、细胞内处理和释放到淋巴循环及门脉系统。目前对脂类转运体的研究多集中在成人,婴幼儿甚少^[3]。

小肠内脂类消化产物与胆盐结合形成水溶性混合微胶粒,通过微绒毛的细胞膜进入肠上皮细胞^[15]。肠上皮细胞内的中、短链甘油三酯(含 12 个碳原子以下)水解产物可直接进入血液循环;而长链脂肪酸水解产物需在网中大部分被重新合成为甘油三酯,与细胞中载脂蛋白合成乳糜微粒,再以出胞的方式进入组织间隙,然后扩散至淋巴循环,最后入血。回肠部分切除后,脂类吸收减少,肝脏通过输出增加以发挥部分代偿作用^[16]。提示肠造瘘状态下补充中、短链甘油三酯更利于脂类吸收。

胆固醇主要在小肠内吸收,游离胆固醇可以被小肠黏膜直接吸收;以胆固醇酯形式存在的胆固醇,需经胆固醇酯酶水解为游离胆固醇后才能被吸收。小肠上皮细胞刷状缘膜上的 NPC1L1 是参与小肠胆固醇吸收的主要蛋白,NPC1L1 与 Flotillin-1 或 Flotillin-2 结合后,在细胞质膜上形成富含胆固醇的膜微结构域,通过 clathrin/AP2 介导囊泡内吞机制,将膜微结构域内吞至细胞内的内吞循环体,释放胆固醇后,NPC1L1-Flotillin 复合物重新被运输至质膜,进行下一轮的胆固醇吸收^[17]。目前 NPC1L1 介

导胆固醇吸收的机制尚未完全明确。转录因子肝 X 受体(liver X receptor, LXR)是配体激活的转录因子,其中 LXR α 和 LXR β 与胆固醇代谢密切相关^[18]。Zou 等^[19]研究表明番茄红素通过调节 NPC1L1 及 LXR α 信号通路抑制胆固醇吸收。被吸收的胆固醇大部分在小肠黏膜被酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶 2 催化重新酯化为胆固醇酯,与载脂蛋白组成乳糜微粒,经淋巴系统进入血液循环。未被酯化的胆固醇则通过 ATP 结合盒转运蛋白 G5/G8 分泌入肠腔,随粪便排出体外^[20]。

母乳中含有胆盐刺激脂肪酶和 β 位为棕榈酸的甘油三酯,能增加母乳中脂类的消化和吸收^[21]。但强化母乳,特别是添加了钙剂,会影响脂类吸收。高温能使胆盐刺激脂肪酶灭活及脂肪球的结构改变,因此给予高温灭菌牛奶喂养的婴幼儿脂类吸收下降^[21]。Yang 等^[22]研究表明婴幼儿肠造瘘术后,能吸收肠内脂肪补充剂和鱼肝油,无论造瘘位置的高低,脂肪的吸收与肠内脂肪的摄入呈正相关,鱼肝油增加造瘘近端肠黏膜重量和通过减缓肠蠕动、延长运输时间增加营养物质与肠黏膜的接触时间,增加脂肪的吸收。因此术后应尽早给予肠内脂肪补充剂及鱼肝油,以增加脂肪吸收。

(四)矿物质

小肠黏膜对钠的吸收属于主动转运过程。吸收 Na^+ 的原动力来自肠上皮细胞基底侧膜的钠泵。肠腔内的 Na^+ 在电-化学梯度推动下经肠上皮细胞顶端膜上转运体转运至胞内^[15]。钠泵活动不断将胞内 Na^+ 泵入细胞外,使肠腔内的 Na^+ 持续进入细胞,同时使细胞外组织间隙中的 Na^+ 浓度升高,渗透压升高,肠腔内水进入组织间隙,使组织间隙内静水压升高, Na^+ 和水一起进入毛细血管被血流带走。

钙以离子钙的形式才能被吸收,十二指肠是其吸收的主要部位。钙吸收受位于肠上皮细胞的维生素 D 依赖的钙结合蛋白(calcium-binding protein, CaBP)调节^[2],CaBP-D9k 最早在小肠内发现,对 Ca^{2+} 有较高的亲和力,调节胞质内游离钙的分布^[23]。肠腔内的 Ca^{2+} 也可通过上皮细胞顶端膜的钙通道进入细胞或由细胞旁途径吸收。位于细胞内的钙可通过基底侧膜上的钙泵或 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换体转运出细胞入血。

铁来源于无机铁、亚铁血红素和植物铁蛋白,其吸收受十二指肠肠上皮细胞的调节^[24]。位于肠上皮细胞的十二指肠细胞色素 b(duodenal cytochrome b, Dcytb),将 Fe^{3+} 还原成 Fe^{2+} , Fe^{2+} 被二价

金属转运体1(divalent metal transporter 1, DMT1)转运至细胞内。当体内缺铁时,肠道上调 Dcytb 及 DMT1,增加铁的吸收^[25]。

镁是多种酶的辅因子,依赖维生素D的调节在空、回肠被吸收。可经被动的细胞旁途径或主动的跨细胞过程被吸收。通过瞬时受体电位转移通道将 Mg^{2+} 由刷状缘顶端转运^[3]。

锌参与众多酶反应、生化功能和免疫反应^[26]。十二指肠及空肠上段是锌吸收的主要部位。锌的主动吸收靠刷状缘锌转运体。刷状缘上存在 Zip 和 ZnT 两大锌转运体家族。Zip 转运体通过增加细胞外 Zn^{2+} 的摄取和囊泡内 Zn^{2+} 的释放提高胞质内 Zn^{2+} 浓度,而 ZnT 转运体通过促进 Zn^{2+} 从细胞内流出或进入囊泡内 Zn^{2+} 降低胞质内 Zn^{2+} 浓度^[27]。此外 ZnT 转运体参与基底膜处 Zn^{2+} 的转运。Balay 等^[28] 研究表明小肠造瘘术后的婴幼儿,锌吸收不良。提示小肠造瘘术后宜适量补锌。

食物中的磷主要以无机磷酸盐和有机磷酸酯形式存在。主要以无机磷的形式被吸收,有机含磷物则经水解释放出无机磷而被吸收。其吸收部位遍及小肠,以空肠吸收率最高。磷吸收主要包括细胞旁途径和钠依赖转运途径^[29]。前者依赖肠上皮细胞紧密连接处的电化学梯度,紧密连接部位受信号转导通路调节。后者主要由 II 型钠磷共转运蛋白参与调节^[30]。肠道酸碱度、食物成分以及血钙浓度均可影响磷的吸收。

(五)维生素

大部分维生素在空肠被吸收,只有维生素 B12 在回肠被吸收。回肠远端特异性受体调节维生素 B12 的吸收^[31],维生素 B12 与胃黏膜细胞分泌的糖蛋白内因子结合形成维生素 B12-IF 复合物^[32],再到回肠被主动吸收。Matarese 等^[33] 研究表明回肠切除的患儿缺少位于回肠末端的维生素 B12 受体,因此需要补充维生素 B12。水溶性维生素是婴幼儿生长发育所必需的。大多数水溶性维生素通过依赖 Na^{+} 的同向转运体被吸收。脂溶性维生素 A、D、E、K 的吸收与脂类消化产物相同,长链脂肪酸对其吸收至关重要^[2]。Borel 等^[34] 研究显示 ABCA1、NPC1L1 及 B 族 I 型清道夫受体和维生素 E 的吸收相关,且维生素 E 的吸收率受饮食因素影响。

二、胰高血糖素样肽-2 与肠内营养物质吸收

胰高血糖素样肽-2 (glucagon-like peptide-2, GLP-2)是由胰高血糖素原基因转录、翻译后处理加工的胰高血糖素衍生肽之一^[35],是由 33 个氨基酸

组成的单链多肽,主要由肠道的 L 内分泌细胞合成分泌^[36],介导新生儿肠道快速生长^[35],且其促生长作用具有器官特异性(仅限于胃肠道)。GLP-2 主要作用是刺激肠黏膜隐窝细胞的增殖及抑制其凋亡,促进肠黏膜的生长及损伤后的修复,维持肠道内稳态,加强肠道的屏障功能^[37];抑制胃酸的分泌和胃的运动,增加肠道的血液供应,促进肠道对营养物质的消化和吸收^[38];GLP-2 促进己糖的快速转运,是胃肠道术后改善血糖的重要信号^[39]。目前尚未见 GLP-2 在小肠造瘘新生儿中的研究报道,主要集中在肠衰竭和短肠综合征患儿中。给予肠衰竭或短肠综合征患儿 GLP-2 类似物治疗,可增强小肠黏膜的适应性且无明显不良反应^[40]。

GLP-2 在血液循环中活性形式为 GLP-2(1-33),在循环中很快被二酰肽酶 IV 水解为 GLP-2(3-33),后者生物活性较低^[41]。两者生物半衰期均较短,分别约为 7 min 和 27 min,降解产物均经肾脏代谢。

GLP-2 通过与胰高血糖素样肽-2 受体 (glucagon-like peptide-2 receptor, GLP-2R) 特异性结合实现其生物活性,与 GLP-2R 结合后介导信号转导至肠上皮细胞,促进肠上皮细胞生长及修复^[42]。GLP-2R 为 G 蛋白偶联受体超家族成员之一,由 550 个氨基酸组成,对 GLP-2 有高选择性,有 7 个跨膜结构域,含有不同的蛋白亚基可激活不同的通路发挥生物学作用^[42]。其在胃肠道表达的确切部位尚有争议^[37]。研究表明其可表达在胃肠道肠内在神经元、肠内分泌细胞或肠黏膜下的成纤维细胞^[43]。肠道炎症时,肠黏膜下和肌层的神经元数量减少,肠神经节内的神经胶质细胞发生变化^[42]。

GLP-2 可增强肠上皮细胞基底侧对葡萄糖的转运和 GLUT2 表达,促进肠道消化和吸收功能^[44]。外源性 GLP-2 增加短肠综合征患者吸收的绝对量和相对量,给予早产猪外源性 GLP-2,能促进刷状缘酶的表达,减少细胞凋亡和蛋白分解^[45]。广泛肠切除、近端肠造瘘的婴幼儿因缺少回肠和结肠吸收营养物质,导致内源性 GLP-2 减少^[46],GLUT-2 的表达减少,糖类吸收部分受损^[46]。

Burrin 等^[47] 研究显示 GLP-2 有效促进新生仔猪小肠生长发育,且其促进肠道生长发育的作用随 GLP-2 剂量增加而增强。Pedersen 等^[48] 发现 GLP-2 使大鼠小肠的重量和绒毛高度均增加,近端回肠面积扩大,隐窝变深,蛋白合成增多。GLP-2 在减轻肠损伤、促进肠修复方面也起一定作用,其使肠黏膜

组织 DNA 和蛋白水平均增加,肠绒毛高度增加,数量增多,黏膜损伤减轻^[49]。Uko 等^[50]研究表明 GLP-2 增加肠移植大鼠的肠黏膜绒毛高度、隐窝深度和肠黏膜功能酶的活性,促进移植小肠功能的恢复。

给予肠衰竭或短肠综合征患儿 GLP-2 类似物治疗,可增强小肠黏膜的适应性且无明显不良反应^[40,51]。Vegge 等^[46]在早产猪短肠综合征模型中的研究表明,给予外源性 GLP-2 可促进肠功能的恢复和适应,减少造瘘量,增加营养物质的吸收。Jeppesen 等^[52]给予短肠综合征患者人工合成的 GLP-2 类似物治疗后,肠内营养物质吸收增加,静脉营养使用时间缩短,患者营养状况改善。

GLP-2 作为肠上皮特异性生长因子,具有介导新生儿肠道生长与促进肠道吸收的功能;同时参与调解肠上皮细胞增殖及凋亡、肠蠕动等肠道适应过程及增强肠道屏障功能^[37]。但因其强大的特异性促进肠生长特性,是否可能造成肠道过度增生、诱发肠道肿瘤,目前尚不明确,因此在考虑是否给予小肠造瘘患儿补充外源性 GLP-2 时,应特别慎重,需进一步临床实验证实其安全性。

三、其他机制研究

小肠绒毛上皮细胞将消化道中的氨基酸、葡萄糖、无机盐等营养物质吸收进血液^[6]。肠切除术后,机体剩余肠的长度和宽度均增加,绒毛的高度和隐窝的深度均增加,营养物质转运体表达增加,转运时间减少,隐窝细胞分化加速,以提高营养物质吸收能力,为机体生长发育及术后恢复提供所需的能量^[53]。

新生儿小肠造瘘术后肠道的结构和完整性受到破坏,加上术后肠外营养、吻合口局部水肿等可能导致肠黏膜萎缩变性,损害肠道机械屏障功能,引发营养吸收障碍、生长发育迟滞、机体内环境紊乱、肠道内细菌易位、内毒素血症,继而引发全身炎症反应综合征及多脏器功能衰竭等。部分患儿在肠造瘘关闭术后,由于疾病本身原因,仍面临短肠综合征或营养吸收困难相关问题,术后如何快速恢复肠道功能成为影响综合救治水平的重要因素。深入了解婴幼儿肠内营养吸收机制,将有利于临床制定适合不同消化道疾病婴幼儿的营养支持方案,改善婴幼儿小肠造瘘术后营养状况,使尽早获得再次根治手术机会,也可改善营养吸收困难患儿的营养状态,改善消化道疾病患儿的预后。

参考文献

- 1 郑珊.实用新生儿外科学[M].第1版;北京:人民卫生出版社,2013,439-441.
- 2 Zheng S. Practical Neonatal Surgery [M]. 1st Edition; Beijing: People's Medical Publishing House, 2013, 439-441.
- 3 Carlson SJ, Chang MI, Nandivada P, et al. Neonatal intestinal physiology and failure [J]. Semin Pediatr Surg, 2013, 22 (4): 190-194. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2013.10.007.
- 4 Boudry G, David ES, Douard V, et al. Role of intestinal transporters in neonatal nutrition: carbohydrates, proteins, lipids, minerals and vitamins [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010, 51 (4): 380-401. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181eb5ad6.
- 5 Barone S, Fussell SL, Singh AK, et al. Slc2a5 (Glut5) is essential for the absorption of fructose in the intestine and generation of fructose-induced hypertension [J]. J Biol Chem, 2009, 284 (8): 5056-5066. DOI: 10.1074/jbc.M808128200.
- 6 Kellett GL, Brot-Laroche E, Mace OJ, et al. Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2 [J]. Annu Rev Nutr, 2008, 28: 35-54. DOI: 10.1146/annurev.nutr.28.061807.155518.
- 7 Tappenden KA. Pathophysiology of short bowel syndrome: considerations of resected and residual anatomy [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38 (1): 14-22. DOI: 10.1177/0148607113520005.
- 8 Freeman HJ. Clinical relevance of intestinal peptide uptake [J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2015, 6 (2): 22-27. DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i2.22.
- 9 Solcan N, Kwok J, Fowler PW, et al. Alternating access mechanism in the POT family of oligopeptide transporters [J]. EMBO J, 2012, 31 (16): 3411-3421. DOI: 10.1038/emboj.2012.157.
- 10 Hansen SA, Ashley A, Chung BM. Complex dietary protein improves growth through a complex mechanism of intestinal peptide absorption and protein digestion [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2015, 39 (1): 95-103. DOI: 10.1177/0148607113501556.
- 11 Okamura A, Koyanagi S, Dilxiat A, et al. Bile acid-regulated peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARalpha) activity underlies circadian expression of intestinal peptide absorption transporter PepT1/Slc15a1 [J]. J Biol Chem, 2014, 289 (36): 25296-25305. DOI: 10.1074/jbc.M114.577023.
- 12 Coon SD, Rajendran VM, Schwartz JH, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide-mediated signaling path-

- ways enhance apical PepT1 expression in intestinal epithelial cells [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 308(1):56-62. DOI:10.1152/ajpgi.00168.2014.
- 12 Boudry G, Rome V, Perrier C, et al. A high-protein formula increases colonic peptide transporter 1 activity during neonatal life in low-birth-weight piglets and disturbs barrier function later in life [J]. *Br J Nutr*, 2014, 112(7):1073-1080. DOI:10.1017/S0007114514001901.
 - 13 Coon SD, Schwartz JH, Rajendran VM, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide regulates dipeptide absorption in mouse jejunum [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 305(10):678-684. DOI:10.1152/ajpgi.00098.2013.
 - 14 中华医学会小儿外科学分会新生儿学组, 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科协作组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 中国新生儿营养支持临床应用指南 [J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31(12):1177-1182. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2013.10.016.
Neonatal Group of Pediatric Surgery Branch of Chinese Medical Association, Pediatric Cooperative Group of Parenteral Enteral Nutrition Branch of Chinese Medical Association and Neonatology Group of Pediatrics Branch of Chinese Medical Association. Clinical Guidelines of China Neonatal Nutrition Support [J]. *J Pediatr Surg*, 2013, 34(10):782-787. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2013.10.016.
 - 15 朱大年, 王庭槐. 生理学 [M]. 第 8 版; 北京: 人民卫生出版社, 2013, 213-218.
Zhu DN, Wang TH. *Physiology* [M]. 8th edition; Beijing: People's Medical Publishing House, 2013, 213-218.
 - 16 Bechtold ML, McClave SA, Palmer LB, et al. The pharmacologic treatment of short bowel syndrome: new tricks and novel agents [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2014, 16(7):392. DOI:10.1007/s11894-014-0392-2.
 - 17 Ge L, Qi W, Wang LJ, et al. Flotillins play an essential role in Niemann-Pick C1-like 1-mediated cholesterol uptake [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(2):551-556. DOI:10.1073/pnas.1014434108/-/DCSupplemental.
 - 18 Lo SG, Murzilli S, Salvatore L, et al. Intestinal specific LXR activation stimulates reverse cholesterol transport and protects from atherosclerosis [J]. *Cell Metab*, 2010, 12(2):187-193. DOI:10.1016/j.cmet.2010.07.002.
 - 19 Zou J, Feng D. Lycopene reduces cholesterol absorption through the downregulation of Niemann-Pick C1-like 1 in Caco-2 cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015. DOI:10.1002/mnfr.201500221.
 - 20 Brown JM, Yu L. Protein mediators of sterol transport across intestinal brush border membrane [J]. *Subcell Biochem*, 2010, 51:337-380. DOI:10.1007/978-90-481-8622-8-12.
 - 21 Lapillonne A, Groh-Wargo S, Gonzalez CH, et al. Lipid needs of preterm infants: updated recommendations [J]. *J Pediatr*, 2013, 162(3 Suppl):S37-S47. DOI:10.1016/j.jpeds.2012.11.052.
 - 22 Yang Q, Ayers K, Chen Y, et al. Early enteral fat supplement and fish oil increases fat absorption in the premature infant with an enterostomy [J]. *J Pediatr*, 2013, 163(2):429-434. DOI:10.1016/j.jpeds.2013.01.056.
 - 23 Hong EJ, Jeung EB. Biological significance of calbindin-D9k within duodenal epithelium [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(12):23330-23340. DOI:10.3390/ijms141223330.
 - 24 Vashchenko G, Macgillivray RT. Multi-copper oxidases and human iron metabolism [J]. *Nutrients*, 2013, 5(7):2289-2313. DOI:10.3390/nu5072289.
 - 25 Mckie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron [J]. *Science*, 2001, 291(5509):1755-1759. DOI:10.1126/science.1057206.
 - 26 Tran CD, Katsikeros R, Manton N, et al. Zinc homeostasis and gut function in children with celiac disease [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(4):1026-1032. DOI:10.3945/ajcn.111.018093.
 - 27 Liuzzi JP, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters [J]. *Annu Rev Nutr*, 2004, 24:151-172.
 - 28 Balay KS, Hawthorne KM, Hicks PD, et al. Low zinc status and absorption exist in infants with jejunostomies or ileostomies which persists after intestinal repair [J]. *Nutrients*, 2012, 4(9):1273-1281. DOI:10.3390/nu4091273.
 - 29 杨京, 陈林. 肠道磷吸收及其调节机制 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2014(1):77-81. DOI:10.3969/j.issn.1674-2591.2014.01.014.
Jing Y, Lin C. Intestinal phosphate absorption and its regulated mechanisms [J]. *Chin J Osteoporos Bone Minerres*, 2014(1):77-81. DOI:10.3969/j.issn.1674-2591.2014.01.014.
 - 30 Kido S, Kaneko I, Tatsumi S, et al. Vitamin D and type II sodium-dependent phosphate cotransporters [J]. *Contrib Nephrol*, 2013, 180:86-97. DOI:10.1159/000346786.
 - 31 Kozyraki R, Cases O. Vitamin B12 absorption: mammalian physiology and acquired and inherited disorders [J]. *Biochimie*, 2013, 95(5):1002-1007. DOI:10.1016/j.biochi.2012.11.004.
 - 32 Alpers DH, Russell-Jones G. Gastric intrinsic factor: the gastric and small intestinal stages of cobalamin absorption. a personal journey [J]. *Biochimie*, 2013, 95(5):989-994. DOI:10.1016/j.biochi.2012.12.006.

- 33 Matarese LE. Nutrition and fluid optimization for patients with short bowel syndrome [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2013, 37 (2): 161–170. DOI: 10.1177/0148607112469818.
- 34 Borel P, Preveraud D, Desmarchelier C. Bioavailability of vitamin E in humans: an update [J]. Nutr Rev, 2013, 71 (6): 319–331. DOI: 10.1111/nure.12026.
- 35 Yazbeck R, Howarth GS, Abbott CA. Growth factor based therapies and intestinal disease: is glucagon-like peptide-2 the new way forward? [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2009, 20 (2): 175–184. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2009.02.008.
- 36 Sigalet DL. Nonruminant Nutrition Symposium: The role of glucagon-like peptide-2 in controlling intestinal function in human infants: regulator or bystander? [J]. J Anim Sci, 2012, 90 (4): 1224–1232. DOI: 10.2527/jas.2011-4704.
- 37 Drucker DJ, Yusta B. Physiology and pharmacology of the enteroendocrine hormone glucagon-like peptide-2 [J]. Annu. Rev. Physiol, 2014, 76: 561–583. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021113-170317.
- 38 Hsieh J, Longuet C, Maida A, et al. Glucagon-like peptide-2 increases intestinal lipid absorption and chylomicron production via CD36 [J]. Gastroenterology, 2009, 137 (3): 997–1005. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.051.
- 39 Saeidi N, Meoli L, Nestoridi E, et al. Reprogramming of intestinal glucose metabolism and glycemic control in rats after gastric bypass [J]. Science, 2013, 341 (6144): 406–410. DOI: 10.1126/science.1235103.
- 40 Sigalet DL, Brindle M, Boctor D, et al. A Safety and Dosing Study of Glucagon-Like Peptide 2 in Children With Intestinal Failure [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2017, 41 (5): 844–852. DOI: 10.1177/0148607115609566.
- 41 Lambeir AM, Durinx C, Scharpe S, et al. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2003, 40 (3): 209–294. DOI: 10.1080/713609354.
- 42 Baldassano S, Amato A. GLP-2: What do we know? What are we going to discover? [J]. Regulatory Peptides, 2014, 194–195: 6–10. DOI: 10.1016/j.regpep.2014.09.002.
- 43 El-Jamal N, Erdual E, Neunlist M, et al. Glucagon-like peptide-2: broad receptor expression, limited therapeutic effect on intestinal inflammation and novel role in liver regeneration [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014, 307 (3): G274–G285. DOI: 10.1152/ajpgi.00389.2012.
- 44 Cheeseman CI, O'Neill D. Basolateral D-glucose transport activity along the crypt-villus axis in rat jejunum and up-regulation induced by gastric inhibitory peptide and glucagon-like peptide-2 [J]. Exp Physiol, 1998, 83 (5): 605–616. DOI: 10.1113/expphysiol.1998.sp004142.
- 45 Petersen YM, Elnif J, Schmidt M, et al. Glucagon-like peptide 2 enhances maltase-glucoamylase and sucrase-isomaltase gene expression and activity in parenterally fed premature neonatal piglets [J]. Pediatr Res, 2002, 52 (4): 498–503. DOI: 10.1203/00006450-200210000-00007.
- 46 Vegge A, Thymann T, Lund P, et al. Glucagon-like peptide-2 induces rapid digestive adaptation following intestinal resection in preterm neonates [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013, 305 (4): G277–G285. DOI: 10.1152/ajpgi.00064.2013.
- 47 Burrin DG, Stoll B, Guan X, et al. Glucagon-like peptide 2 dose-dependently activates intestinal cell survival and proliferation in neonatal piglets [J]. Endocrinology, 2005, 146 (1): 22–32. DOI: 10.1210/en.2004-1119.
- 48 Pedersen NB, Hjollund KR, Johnsen AH, et al. Porcine glucagon-like peptide-2: structure, signaling, metabolism and effects [J]. Regul Pept, 2008, 146 (1–3): 310–320. DOI: 10.1016/j.regpep.2007.11.003.
- 49 Kissow H, Viby NE, Hartmann B, et al. Exogenous glucagon-like peptide-2 (GLP-2) prevents chemotherapy-induced mucositis in rat small intestine [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 70 (1): 39–48. DOI: 10.1007/s00280-012-1882-2.
- 50 Uko V, Radhakrishnan K, Alkhouri N. Short bowel syndrome in children: current and potential therapies [J]. Paediatr Drugs, 2012, 14 (3): 179–188. DOI: 10.2165/11594880-000000000-00000.
- 51 Tappenden K A, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome [J]. J Clin Gastroenterol, 2013, 47 (7): 602–607. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182828f57.
- 52 Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, et al. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon [J]. Gastroenterology, 2001, 120 (4): 806–815.
- 53 Tappenden KA. Intestinal adaptation following resection [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38 (1 Suppl): 23S–31S. DOI: 10.1177/0148607114525210.

(收稿日期: 2016-01-07)

本文引用格式:王敏,沈淳. 婴幼儿肠内营养物质吸收机制的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17 (4): 301–306. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.04.014

Citing this article as: Wang M, Shen C. Recent advance of enteral nutrition absorption mechanism for infants [J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17 (4): 301–306. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.04.014