

宫内发育迟缓儿 6 月龄免疫功能与 追赶生长的队列关系研究*

熊菲, 霍亭竹, 李平, 杨凡, 毛萌

四川大学华西第二医院 儿科(成都 610041)

【摘要】目的 研究宫内发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)儿出生后 6 月免疫功能和追赶生长之间的关系,探讨“发育程序化”途径对机体免疫功能的影响程度。**方法** 选择 2010 年 3~12 月符合纳入和排除标准并且临床均诊断为 IUGR 的孕晚期孕妇 60 例,正常对照组孕妇 20 例。记录妊娠结局,随访出生儿童至 6 月龄,每月进行系统化的儿童保健,测量体质量、身长,并采用 Z 评分法评估儿童的生长发育偏离状况。在 6 月龄时采集外周静脉血,用流式细胞检测技术检测 T 淋巴细胞亚群 CD3、CD4、CD8 及 B 淋巴细胞,免疫比浊法检测 IgG、IgM、IgA、C3、C4,分析宫内和宫外的追赶生长情况与免疫功能指标的关系。**结果** IUGR 组中小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)的发生率为 27.27%,新生儿并发症的发生率为 29.09%。IUGR 组新生儿的出生体质量、身长均低于对照组($P<0.05$)。随访至出生后 6 月,在矫正胎龄后,IUGR 组男童出生体质量、1 月龄体质量低于对照组,0~6 月龄的身高低于对照组;IUGR 组女童出生体质量,1、3、4、6 月龄体质量低于对照组,出生身长、3~6 月龄身长低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。通过对追赶生长与免疫功能指标关系的分析发现,宫内无追赶生长组 B 淋巴细胞的比例低于宫内即出现追赶生长的 IUGR 儿童,差异有统计学意义($P<0.05$)。宫外未出现追赶生长儿童的 B 淋巴细胞数量高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但 IgG 水平低于正常对照组,而出现了追赶生长儿童的 B 淋巴细胞数量与正常对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 宫内和宫外未出现追赶生长的 IUGR 组婴儿到 6 月龄时部分免疫功能仍未恢复正常,但“发育程序化”的假说仍需要更大样本量及长期的队列研究证实。

【关键词】 宫内发育迟缓 细胞免疫 体液免疫 追赶生长

Immune Function and Catch-up Growth of 6-month Infants with Intrauterine Growth Retardation XIONG Fei, HUO Ting-zhu, LI Ping, YANG Fan, MAO Meng. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Abstract】Objective To explore the influence of “developmental programming” on immunity function and the correlation between immunologic changes and physical growth. **Methods** Sixty singleton pregnancies with intrauterine growth retardation (IUGR) and twenty normal pregnant women were enrolled in this study at their third trimester of pregnancy. Birth weight, birth length, mode of delivery, complication of newborn were measured and/or recorded at the moment of delivery. Physical development of the infants was measured every month up to six months old using weight and length as indicators. The deviation of physical growth was evaluated by Z score. Blood samples were taken from the infants at the sixth month. Lymphocyte subpopulations were analyzed using flow cytometry. Humoral immunity were measured using immunoturbidimetry. **Results** About 27.27% and 29.09% of IUGR infants were found to have small for gestational age (SGA) and neonatal complications. They had lower birth body masses and birth lengths than those of controls ($P<0.05$). After correcting for gestational age, the IUGR boys had lower body masses at birth and one months old, as well as lower lengths at 0-6 months compared with the controls. The IUGR girls had lower weights at 0, 1, 3, 4, and 6 months, as well as lower lengths at 0, 3, 4, 5, and 6 months. The IUGR infants without intrauterine-catch-up growth had lower proportion of B lymphocyte than those with intrauterine-catch-up growth ($P<0.05$). The IUGR infants without extrauterine-catch-up growth had higher numbers of B lymphocyte and lower IgG than those of normal controls($P<0.05$). **Conclusion** IUGR infants without intrauterine-catch-up and extrauterine-catch-up have impaired immunity function. The theory of “development program” needs proof of studies with a large sample size and long-term follow-up.

【Key words】 Intrauterine growth retardation Cellular immunity Humoral immunity Catch-up growth

在围产期内,宫内发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)是重要的并发症之一,

部分 IUGR 出生时为小于胎龄儿(small for gestational age, SGA),其患病率和病死率均明显高于适于胎龄儿(appropriate for gestational age, AGA)。McDade 等^[1]提出了著名的“成人疾病胎儿起源学说”和“发育弹性学说”,以此学说为依托,有

* 国家自然科学基金(No. 81401278)和四川省卫生厅课题(No. 110444)资助

学者推测人类的免疫功能也可能在胎儿期或出生早期就被编程,但医学界缺乏对免疫功能恢复时间的长期队列研究。由于围产期的诊疗水平提高,部分 IUGR 经过干预治疗可实现宫内追赶生长,但这些出生体质量正常的儿童是否因为在发育弹性阶段暴露于不良的宫内环境,通过“发育程序化”途径引发机体免疫功能的改变? 他们与 IUGR 持续下的 SGA 的免疫功能有无差异? 此外,宫外是否出现追赶生长及其与免疫功能的关系如何也值得探讨。本研究旨在通过 IUGR 的长期队列研究,观察宫内和宫外的追赶生长与婴儿免疫功能的关系,为改善 IUGR 的长期预后提供新的思路。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2010 年 3~12 月四川大学华西第二医院产科于孕晚期(28~36 周)临床诊断为 IUGR 的已签署伦理知情同意书的单胎孕妇 60 例。所有 IUGR 入组孕妇连续 2 周产前检查宫高、腹围不增加或增加缓慢,低于相应孕周正常值的第 10 百分位数以下,连续 2 次胎儿双顶径、头围、腹围、股骨长任一指标<第 10 百分位,但需排除发育畸形,如小头畸形、骨骼发育异常、严重的先天性心脏病等。排除患有基础疾病及除 IUGR 以外的妊娠合并症的孕妇,如妊娠高血压、糖尿病、妊娠胆汁淤积等。选择同期的正常单胎妊娠孕妇 20 例作为正常妊娠对照组,孕妇年龄、孕次、产次、入组孕周、孕前体质量指数(body mass index, BMI)与 IUGR 组差异无统计学意义($P>0.05$, 表 1),相应孕周宫高、腹围及超声检查正常。所有孕妇结合早孕诊断、临床检查及 B 型超声检查核对确认孕周无误。

表 1 入组孕妇的一般情况的比较

Table 1 Characteristics of pregnant women enrolled in this study

	IUGR group ($n=60$)	Normal group ($n=20$)	P
Age (yr.)	29.80±4.92	29.90±2.83	0.912
BMI before pregnancy	20.57±2.97	19.73±1.54	0.107
Gravidity (times)	1.97±0.90	1.75±0.64	0.246
Parity (times)	0.25±0.44	0.05±0.22	0.054
Enrolled gestational age (d)	233.80±13.05	238.70±9.02	0.068

1.2 产科干预及出生情况记录

IUGR 组孕妇临床明确诊断 IUGR 后给予复方氨基酸和丹参治疗 10~14 d, 疗程结束后回家休息 1 周复诊, 重新测量孕妇宫高、腹围及做超声检查, 若胎儿出现追赶生长, 则进行常规产前检查流程, 若仍符合 IUGR 诊断, 则给予第二疗程的复方氨基酸

和丹参治疗。正常对照组孕妇不进行特殊产科干预, 仅根据常规产前检查流程进行产科保健。最终记录两组的妊娠结局, 记录不同分娩方式的新生儿体质量、身长、头围, 生后 1、5、10 min Apgar 评分及新生儿并发症。以 1988 年中国 15 城市不同胎龄新生儿出生体质量为依据, 出生体质量低于同胎龄儿平均体质量的第 10 百分位者为 SGA。出生体质量位于同性别同胎龄儿平均体质量的第 10 百分位者至第 90 百分位者为 AGA。根据出生儿童在宫内是否出现追赶生长将 IUGR 组分为宫内无追赶生长组(SGA 组)、宫内追赶生长组(AGA 组)。

1.3 宫外随访记录及体格发育水平评价

在宫外 6 个时间点(出生后 1、2、3、4、5、6 月龄)对两组儿童进行系统化的儿童保健, 测量体质量、身长。采用 Z 评分法评定儿童的生长发育偏离状况, 以世界卫生组织(WHO)2006 年 0~5 岁儿童生长资料为生长参考值, Z 值=(实测值-参考值均数)/标准差, $BMI=体质量(kg)/身长(m^2)$, 并计算出生~1 月龄、出生~2 月龄、出生~3 月龄、出生~4 月龄、出生~5 月龄、出生~6 月龄的生长速度, 以 ΔZ 积分表示, 若 ΔZ 积分 ≥ 0.67 定义为出现追赶生长。出生胎龄小于 36 周的早产儿矫正胎龄至 40 周。根据生后 6 月龄儿童体质量或身长是否出现追赶生长将 IUGR 组儿童分为宫外无追赶生长组和宫外追赶生长组。

1.4 免疫功能测定

在儿童 6 月龄时抽取外周静脉血 4 mL, 用全自动血细胞分析仪测定血常规, 用流式细胞仪测定 T 淋巴细胞亚群(CD3、CD4、CD8)及 B 淋巴细胞比例(人 CD4 FITC/CD8 PE/CD3 PerCP 三标流式抗体试剂盒购于美国 BD 公司, 人 CD5 FITC/CD19 PE 二标流式抗体购于美国 BD 公司), 用总淋巴细胞的数量乘以 CD3、CD4、CD8、B 淋巴细胞的比例得到相应的数量, 用免疫比浊法测定 IgG、IgM、IgA、C3、C4(试剂盒购于德国 SIEMENS 公司)。

1.5 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间计量资料比较应用 t 检验或方差分析, 计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 出生情况比较

见表 2。IUGR 组 60 例中, 2 例孕妇因父母意愿引产, 2 例因发生死胎引产, 1 例因无法联系失访,

共有 55 例孕妇生产(生产率为 91.67%)。IUGR 组出生的新生儿中 SGA 15 例(早产 SGA 8 例,足月 SGA 7 例),AGA 40 例(早产 AGA 13 例,足月 AGA 27 例),SGA 的发生率为 27.27%;经过产科干预治疗,宫内实现追赶生长的发生率为 72.73%。正常对照组中均为足月 AGA。IUGR 组中男 26 例,女 29 例,正常对照组男 11 例,女 9 例,男女构成比差异无统计学意义($P=0.609$)。IUGR 组有 16 例出现新生儿并发症,发生率为 29.09%,其中新生儿肺炎 14 例,新生儿 ABO 溶血 1 例,新生儿窒息 1 例,而正常对照组均无新生儿并发症发生。IUGR 组新生儿出生体质量、身长均低于正常对照组($P<0.05$)。

表 2 出生情况比较表

Table 2 Characteristics of newborns enrolled in this study

	IUGR (n=55)	Normal (n=20)	P
Gestational age at birth (d)	261.29±16.50	273.65±6.19	<0.001
Birth body mass (g)	2 626.27±597.55	3 293.50±259.73	<0.001
Birth length (cm)	47.04±2.95	49.70±1.13	<0.001

2.2 儿童体格随访情况

IUGR 组共 55 例活产儿,其中 1 例足月 AGA 出生后因无法联系失访,2 例在 4 月龄时因无法联系失访(1 例为足月 AGA,1 例为早产 SGA),共 52 例随访至 6 月龄,失访率为 5.45%。正常对照组 20 例均随访至 6 月龄。IUGR 组和正常对照组男女构

成比差异无统计学意义($P>0.05$)。儿童每月龄的体质量、身长、BMI 的 Z 积分情况见表 3、表 4。其中 IUGR 组男童出生体质量、1 月龄体质量低于正常对照组($P<0.05$),2~6 月龄体质量与正常对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);而矫正胎龄后,0~6 月龄的身长仍低于正常对照组($P<0.05$);BMI 仅在出生时低于正常对照组($P<0.05$),其余年龄与正常对照组相比差异无统计学意义($P<0.05$)。IUGR 组女童出生体质量,1 月龄、3 月龄、4 月龄、6 月龄体质量低于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),2 月龄、5 月龄体质量与正常对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);出生身长,3 月龄、4 月龄、5 月龄、6 月龄身长低于正常对照组($P<0.05$);BMI 仅在出生时及 1 月龄时低于正常对照组($P<0.05$),其余年龄与正常对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。IUGR 儿童出生后体质量的追赶早于身长的追赶,且可能出现性别差异,见表 5。

2.3 免疫功能指标

IUGR 组共 52 例随访至 6 月龄,其中 3 例早产 AGA 和 2 例足月 AGA 在 6 月龄时因父母拒绝未采集到外周血,外周血脱落率为 9.62%,正常对照组均在 6 月龄时采集到外周血。SGA 组和 AGA 两组早产和足月儿的构成比差异无统计学意义($\chi^2 =$

表 3 男童体质量、身长、头围、BMI 的 Z 积分

Table 3 Z score of body mass, length, head circumference and BMI of the boys

Month	IUGR (Z score of corrected for gestational age)				Normal			
	Case	Body mass (kg)	Length (cm)	BMI	Case	Body mass (kg)	Length (cm)	BMI
0	26	-1.55±1.30★	-1.52±1.69★	-1.43±1.29★	11	-0.17±0.50	-0.14±0.68	-1.35±0.76
1	25	-0.60±1.11★	-1.46±1.56★	-0.85±1.57	11	0.00±0.57	0.16±0.63	-1.26±0.74
2	25	0.09±0.81	-0.53±1.24★	0.64±1.30	11	0.18±0.84	0.46±0.77	-0.12±0.92
3	25	0.19±0.77	-0.39±1.11★	0.61±1.04	11	0.39±1.16	0.47±0.79	0.16±1.30
4	25	0.33±0.86	-0.20±1.15★	0.71±1.06	11	0.57±1.04	0.53±0.68	0.32±1.07
5	25	0.31±0.78	-0.37±1.12★	0.78±0.98	11	0.68±1.02	0.59±0.91	0.41±0.80
6	25	0.26±0.88	-0.25±0.99★	0.54±0.95	11	0.78±1.19	0.45±0.69	0.66±1.41

★ $P<0.05$, vs. normal group

表 4 女童体质量、身长、头围、BMI 的 Z 积分

Table 4 Z score of body mass, length, head circumference and BMI of the girls

Month	IUGR (Z score of corrected for gestational age)				Normal			
	Case	Body mass (kg)	Length (cm)	BMI	Case	Body mass (kg)	Length (cm)	BMI
0	29	-1.23±1.23★	-1.10±1.49★	-1.17±1.33★	9	0.23±0.62	0.36±0.52	0.09±0.70
1	29	-0.50±1.19★	-0.68±1.58	-0.34±1.16★	9	-0.61±0.48	-0.02±0.59	0.87±0.93
2	29	-0.20±1.25	-0.54±1.43	0.04±1.14	9	0.54±0.70	0.17±0.69	0.61±0.91
3	29	-0.15±1.02★	-0.45±1.36★	0.10±0.95	9	0.74±1.02	0.54±0.69	0.61±1.56
4	29	-0.11±0.97★	-0.40±1.23★	0.10±0.94	9	0.68±1.13	0.65±0.78	0.41±1.46
5	27	0.03±1.07	-0.16±1.22★	0.12±0.97	9	0.76±1.02	0.75±0.79	0.45±1.23
6	27	0.00±0.99★	-0.05±1.16★	0.00±0.90	9	0.80±0.82	0.74±0.78	0.51±1.10

★ $P<0.05$, vs. normal group

1.652, $P > 0.05$)。6 月龄 CD3、CD4、CD8、B 淋巴细胞的比例和数量, IgG、IgA、IgM、C3、C4 水平与正常对照组的比较见表 6。宫内无追赶生长组 B 淋巴细胞的比例低于宫内即出现追赶生长的 IUGR 儿童, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但体液免疫水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。宫外无追赶生长

组 B 淋巴细胞数量高于正常对照组($P < 0.05$), IgG 水平低于正常对照组, 但差异无统计学意义($P < 0.05$)。而宫外追赶生长组 B 淋巴细胞数量与正常对照组差异无统计学意义($P > 0.05$), 体液免疫水平在这两组间差异也无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

表 5 IUGR 组男、女童体质量和身长出现追赶生长的情况

Table 5 Catch-up growth (body mass and length) of IUGR infants

Month	Boy			Girl		
	Case	Body mass	Length	Case	Body mass	Length
0-1	25	7 (28%)	4 (16%)	29	9 (31%)	8 (28%)
0-2	25	9 (35%)	7 (28%)	29	14 (56%)	11 (38%)
0-3	25	17 (68%)	8 (32%)	29	17 (59%)	10 (34%)
0-4	25	17 (68%)	9 (35%)	29	17 (59%)	10 (34%)
0-5	25	21 (84%)	12 (48%)	27	17 (63%)	13 (48%)
0-6	25	19 (76%)	14 (56%)	27	16 (59%)	15 (56%)

表 6 宫内外无追赶生长组、宫内外追赶生长组、正常对照组 6 月龄免疫功能的比较

Table 6 Comparison of immune function at 6 months between those with and without catch-up growth

	Intrauterine		Extrauterine		Normal group
	Non-catch-up group (SGA group)	Catch-up group (AGA group)	Non-catch-up group	Catch-up group	
<i>n</i>	14	33	11	36	20
CD3 (%)	65.57±8.23	63.36±7.71	63.83±10.64	64.07±6.97	65.33±6.96
CD3 ($\times 10^9/L$)	3.82±1.52	4.31±1.09	4.29±1.19	4.12±1.27	4.11±1.29
CD4 (%)	44.03±9.85	43.63±7.19	45.76±8.94	43.13±7.67	44.06±7.91
CD4 ($\times 10^9/L$)	2.49±0.92	2.97±0.85	3.11±1.00	2.74±0.85	2.73±0.82
CD8 (%)	17.78±6.39	17.51±4.18	16.37±4.61	17.96±4.95	19.27±4.62
CD8 ($\times 10^9/L$)	1.09±0.72	1.19±0.40	1.07±0.30	1.19±0.56	1.25±0.61
CD4/CD8	2.63±0.81	2.66±0.87	3.01±1.00	2.54±0.77	2.43±0.75
B lymphocyte (%)	21.37±5.38★	25.87±7.79	28.05±10.78	23.46±5.80	23.41±5.69
B lymphocyte ($\times 10^9/L$)	1.31±0.57	1.83±1.04	2.09±1.63▲	1.55±0.60	1.44±0.50
IgG (g/L)	3.73±0.87	3.78±1.11	3.38±0.97	3.88±1.04	3.61±1.20
IgA (g/L)	0.13±0.09	0.19±0.20	0.14±0.07	0.18±0.20	0.11±0.08
IgM (g/L)	0.68±0.26	0.75±0.32	0.72±0.19	0.73±0.34	0.59±0.27
C3 (g/L)	0.89±0.15	0.91±0.18	0.91±0.16	0.90±0.18	0.88±0.10
C4 (g/L)	0.16±0.06	0.18±0.06	0.17±0.07	0.17±0.06	0.19±0.08

★ $P < 0.05$, vs. intrauterine-catch-up group (AGA group); ▲ $P < 0.05$, vs. normal group

3 讨论

IUGR 的发生率约为 6.39%^[2], IUGR 的病死率和患病率均随出生体质量的百分位数下降而进行性上升^[3]。即使经过产科干预治疗, 研究对象 IUGR 组中仍有 27.3% 的胎儿未出现宫内追赶生长, 且 IUGR 组的出生体质量、身长均较正常对照组低($P < 0.001$), 新生儿并发症的发生率也较高, 这均提示胎儿发育关键期遭受不良宫内环境因素影响, 不仅影响胎儿的体格指标, 还可能引起细胞或组织器官的功能异常。

我们研究发现宫内未出现追赶生长的 IUGR,

即出生为 SGA 的儿童在 6 月龄时 B 淋巴细胞的比例低于宫内即出现追赶生长的 IUGR ($P < 0.05$), 但体液免疫水平两者相似, 这可能与我们的研究样本量较少有关。有部分国外研究发现, SGA 出生时 T、B 淋巴细胞的功能明显受损, 且 B 淋巴细胞与胎儿的出生体质量呈明显的负相关^[4-6], 这可能与胎盘功能不全, 宫内不良因素如缺氧、感染等不良刺激有关, 但确切机制不清楚。

对本研究对象随访半年发现, 宫内不良因素不仅对胎儿的体质量、身长均造成了相似程度的不良影响, 而且生后体质量、身长的追赶生长模式不同, 体质量的生长较身长快, 并且可能存在性别差异, 与

Soto 等^[7]的研究报道一致。虽然我们的研究在6月龄时并没有发现 IUGR 组的细胞免疫、体液免疫与正常对照组有差异,但结合追赶生长的情况,出现了追赶生长儿童的 B 淋巴细胞数量与正常对照组无差异,而未出现追赶生长儿童的 B 淋巴细胞数量高于正常对照组($P < 0.05$),同时 IgG 水平低于正常对照组,表明未出现追赶生长的 IUGR 儿童 B 淋巴细胞功能虽然在正常范围内,但仍较正常儿童低,提示宫外的追赶生长,生后的营养状态在免疫功能的恢复上可能起到一定的作用。出生前和生后的营养不良均可损伤细胞免疫及淋巴组织的发育,有研究报道虽然 IUGR 的 IgG、IgM 水平在7月龄时可达成人水平,但出生及6月龄时其血中补体 C3 含量较正常儿升高,而且淋巴细胞的比例异常会维持到生后至少1年的时间,也有学者认为这种免疫受损可持续到青春期^[8-10],但目前缺乏长期队列系统观察的证据。

通过队列研究我们观察到在实际的临床工作中,IUGR 组婴儿期发生呼吸道感染的次数也明显高于正常对照组,提示 IUGR 在实际的生长发育过程中面临的临床问题明显多于正常对照组,我们将会继续扩大样本量研究及延长随访时间,以获得更多有关追赶生长和免疫功能改变的信息,加强对 IUGR 的长期系统管理和监测,为提高 IUGR 的免疫力提供依据。

参 考 文 献

1 McDade TW, Beck MA, Kuzawa CW. Prenatal undernutrition and postnatal growth are associated with adolescent thymic

function. *J Nutr*, 2001;131(4):1225-1231.

- 2 王义. 瘦素、皮质醇与胎儿生长受限的相关性研究. 长春:吉林大学第二临床医院, 2007.
- 3 韩玲秋. 足月胎儿生长受限的妊娠结局. *中国妇幼保健*, 2006; 21(7):919-920.
- 4 Shima T, Sasaki Y, Itoh M, *et al.* Regulatory T cells are necessary for implantation and maintenance of early pregnancy but not late pregnancy in allogeneic mice. *J Reprod Immunol*, 2010;85(2):121-129.
- 5 Steinborn A, Engst M, Haensch GM, *et al.* Small for gestational age (SGA) neonates show reduced suppressive activity of their regulatory T cells. *Clinical Immunol*, 2010;134(2):188-197.
- 6 Neta GI, von Ehrenstein OS, Goldman LR, *et al.* Umbilical cord serum cytokine levels and risks of small-for-gestational-age and preterm birth. *Am J Epidemiol*, 2010;171(8):859-867.
- 7 Soto N, Bazaes RA, Pena V, *et al.* Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88(8):3645-3650.
- 8 Dambaeva SV, Durning M, Rozner AE, *et al.* Immunophenotype and cytokine profiles of rhesus monkey CD56 bright and CD56 dim decidual natural killer cells. *Biol Reprod*, 2012;86(1):1-10.
- 9 Derzsy Z, Prohszka Z, Rigo J Jr, *et al.* Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol*, 2010;47(7-8):1500-1506.
- 10 McDade TW, Beck MA, Kuzawa CW, *et al.* Prenatal undernutrition, postnatal environments, and antibody response to vaccination in adolescence. *Am J Clin Nutr*, 2001;74(4):543-548.

(2014-04-15 收稿, 2014-11-03 修回)

编辑 吕熙