

· 临床研究 ·

新生儿缺氧缺血性脑病血清脑脊液中 胰岛素样生长因子-Ⅱ水平的变化

白波,陈波,江鹏,刘志军,黄暖潮,龚湛潮,杜雄章

(广州市花都区人民医院新生儿科,广东 广州 510800)

〔摘要〕 目的 很多研究都证实低水平的胰岛素样生长因子-I (IGF-I)与缺氧缺血性脑损伤的发生有关,认为 IGF-I 具有重要的神经保护作用。胰岛素样生长因子-II (IGF-II)在结构及功能上与 IGF-I 具有同源性,但对其在脑损伤中的作用尚不明。该研究通过观察新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)血清、脑脊液中 IGF-II 水平的变化,探讨 IGF-II 在新生儿 HIE 发病机制及预后中的作用。方法 用放射免疫法(RIA)检测 41 例 HIE 新生儿在急性期和恢复期血清、脑脊液及 10 例正常足月新生儿(对照组)血清中 IGF-II 的水平变化。结果 在急性期,轻、中度 HIE 组血清 IGF-II 分别为 203.28 ± 40.09 ng/mL, 192.33 ± 39.66 ng/mL,较对照组的 229.38 ± 43.39 ng/mL 无显著性降低($P > 0.05$);重度 HIE 组血清 IGF-II 水平为 116.72 ± 39.50 ng/mL 较轻、中度 HIE 组及对照组明显降低($P < 0.01$)。在恢复期,轻、中度 HIE 组及重度 HIE 症状恢复组血清中 IGF-II 分别为 285.53 ± 49.44 ng/mL; 278.69 ± 51.34 ng/mL; 254.08 ± 48.50 ng/mL,脑脊液中分别为 81.58 ± 9.77 ng/mL; 78.48 ± 10.44 ng/mL; 69.42 ± 10.20 ng/mL,较急性期时的 27.23 ± 7.82 ng/mL, 23.43 ± 7.79 ng/mL, 15.05 ± 7.03 ng/mL 水平明显增高($P < 0.01$);重度 HIE 症状未恢复组血清、脑脊液 IGF-II 分别为 144.64 ± 46.30 ng/mL; 25.05 ± 7.84 ng/mL,虽较急性期增高,但差异无显著性意义($P > 0.05$),且明显低于其他各组的水平($P < 0.01$)。HIE 组血清与脑脊液间的 IGF-II 水平存在明显的正相关关系($r = 0.69, P < 0.01$)。结论 血和脑脊液中 IGF-II 水平的改变与新生儿 HIE 的发生及转归有关。

[中国当代儿科杂志,2006,8(3):187-190]

〔关键词〕 胰岛素样生长因子-Ⅱ; 脑缺氧; 脑缺血; 婴儿, 新生

〔中图分类号〕 R722 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1008-8830(2006)03-0187-04

Changes of serum and cerebrospinal fluid insulin-like growth factor-II levels in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy

BAI Bo, CHEN Bo, JIANG Peng, LIU Zhi-Jun, HUANG Nuan-Chao, GONG Zhan-Chao, DU Xiong-Zhang. Department of Neonatology, Huadu District People's Hospital, Guangzhou 510800, China (Email: gzhdbai2004@21cn.com)

Abstract: Objective Many studies have demonstrated that low levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) may be associated with the hypoxic-ischemic brain damage (HIBD) and that IGF-I has a neuroprotective effect. The role of IGF-II, a structurally and functionally homologous polypeptides with IGF-I, is unclear in HIBD. This study was designed to observe the changes of serum and cerebrospinal fluid (CSF) IGF-II levels in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and to investigate its effects on HIE. **Methods** Serum and CSF IGF-II levels in 41 neonates with HIE were measured by radioimmunoassay in the acute phase (postnatal age 12-24 hrs) and the convalescence phase (postnatal age 10-12 days). The 41 HIE neonates included 10 cases of mild, 12 moderate, and 19 severe HIE. Serum samples of 10 normal neonates were used as controls. **Results** In the acute phase, serum IGF-II levels in the Mild HIE group (203.28 ± 40.09 ng/mL) and the Moderate HIE group (192.33 ± 39.66 ng/mL) were not significantly reduced, but were obviously reduced in the Severe HIE group (116.72 ± 39.50 ng/mL) compared with normal controls (229.38 ± 43.39 ng/mL) ($P < 0.01$). During the convalescence phase, serum IGF-II levels in the Mild HIE group (285.53 ± 49.44 ng/mL) and in the Moderate HIE group (278.69 ± 51.34 ng/mL) increased significantly ($P < 0.01$); CSF IGF-II levels increased in the Mild HIE group from 27.23 ± 7.82 ng/mL (acute phase) to 81.58 ± 9.77 ng/mL (convalescence phase) ($P < 0.01$) and also increased in the Moderate HIE group from 23.43 ± 7.79 ng/mL (acute phase) to 78.48 ± 10.44 ng/mL (convalescence phase) ($P < 0.01$). The patients from the severe HIE group whose neurological symptoms or signs were improved in the convalescence showed higher serum and CSF IGF-II levels than in the acute phase (254.08 ± 48.50 ng/mL vs 122.21 ± 46.26 ng/mL; 69.42 ± 10.20 ng/mL vs 15.05 ± 7.03 ng/mL;

[收稿日期]2005-11-30;[修回日期]2006-03-22

[作者简介]白波,男,土家族,硕士,副主任医师。主攻方向:新生儿疾病。

$P < 0.01$). A positive correlation was found between the serum and CSF IGF-II levels in the HIE group ($r = 0.69$, $P < 0.01$). **Conclusions** IGF-II levels in serum and CSF are associated with the pathogenesis and the prognosis of neonatal HIE. [Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(3):187-190]

Key words: Insulin-like growth factor-II; Cerebral anoxia; Cerebral ischemia; Infant, newborn

胰岛素样生长因子(IGFs)是一类既有胰岛素样合成代谢,又有促生长作用的多肽,包括 IGF-I 和 IGF-II,其结构与前胰岛素具有同源性而得名。体内多种组织细胞可以通过内分泌、自分泌或旁分泌的形式产生 IGFs,通过促进多种细胞生长、分化、增殖、成熟和防止细胞死亡及胰岛素样代谢效应,调节多种组织器官的生长发育^[1,2]。IGF-II 与 IGF-I 有 70% 的氨基酸序列相同,但对其作用研究却不多,认为它可能具有促进 5-羟色胺、多巴胺神经元胞体和轴突生长等功能^[3]。本研究拟通过 IGF-II 在新生儿 HIE 血清及脑脊液中的水平变化,对其作用进行初步探讨。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 对照组 10 例,为母亲健康、胎龄 37~40 周、出生体重 2 500~4 000 g、Apgar 评分 8~10 分、无异常产科病史的正常新生儿,其中男 6 例,女 4 例。

1.1.2 HIE 组 41 例,患儿均来自于本院新生儿病区 NICU;其中男 24 例,女 17 例;胎龄 37~40 周,出生体重 2 500~4 000 g;本院分娩 18 例,外院分娩 14 例,在家分娩 9 例,其中剖宫产 22 例;在医院分娩者 1 分钟 Apgar 评分均 ≤ 3 分,或/和 5 min ≤ 5 分;在家分娩者,患儿出生时均表现全身皮肤青紫或苍白、无哭声或哭声弱、四肢瘫软或四肢无自主动作,经拍打等“抢救”5 min 以上始有哭声或出现呼吸;本院分娩者,有 15 例行脐动脉血 pH 值检测,其中 13 例 pH ≤ 7.0 ;所有患儿均于生后 12 h 内入院。参考文献^[4]诊断并分为轻度 HIE 组 10 例、中度 HIE 组 12 例、重度 HIE 组 19 例;在恢复期(生后 10~12 d)重度 HIE 组根据是否有意识障碍、抽搐、肌张力降低及哭声强弱,吸吮是否有力,原始反射是否迟钝等神经系统症状或体征分为症状未恢复组 7 例,症状恢复组 12 例;生后 5~7 d 头颅 CT 检查与临床分度不相符或伴有颅内出血者不纳入本研究。HIE 各组与对照组之间的胎龄、性别、出生体重经 χ^2 检验差异无显著性($P > 0.05$);HIE 组患儿均按“三项支持治疗、三项对症处理”进行综合治疗。其中轻、中度 HIE 组及 12 例重度 HIE 组患儿在恢复期

均无任何神经系统症状与体征。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 HIE 组和对照组新生儿均在生后 12~24 h(HIE 急性期)、日龄 10~12 d(HIE 恢复期)抽取静脉血 2 mL 静置 20 min 后,以 3 000 r/min 的速度离心 30 min,吸取上清液;HIE 组于同时点分别抽取脑脊液 1 mL;标本放于 -20℃ 的冰箱内保存待测。

1.2.2 检测方法 IGF-II 检测采用放射免疫分析法(RIA)。IGF-II 试剂盒由解放军总医院科技开发中心放免所提供(批号:RF200502),严格按试剂盒说明书由专人盲法双复管一次性测定。 γ 放射免疫计数器(型号 GC2016)由中国科技大学创新股份有限公司中佳分公司生产。

1.2.3 统计学处理 结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组样本均数比较采用方差分析,两两比较采用 q 检验,同组前后两时点均数比较采用配对 t 检验,血清与脑脊液中 IGF-II 水平的关系采用双变量相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 HIE 组急性期与对照组血清 IGF-II 水平的变化

HIE 组及对照组血清 IGF-II 水平差异有显著性意义($F = 21.55$, $P < 0.01$),重度 HIE 组血清 IGF-II 水平明显低于对照组及轻、中度 HIE 组的水平,差异有显著性意义(均 $P < 0.01$);轻、中度 HIE 组血清 IGF-II 水平虽较对照组水平低,但差异无显著性意义(均 $P > 0.05$);轻、中度 HIE 组间血清 IGF-II 水平的差异无显著性意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 HIE 组急性期与对照组血清 IGF-II 水平的变化

($\bar{x} \pm s$)		
组别	例数	血清 IGF-II (ng/mL)
对照组	10	229.38 $\pm$ 43.39
轻度 HIE 组	10	203.28 $\pm$ 40.09
中度 HIE 组	12	192.33 $\pm$ 39.66
重度 HIE 组	19	116.72 $\pm$ 39.50 ^a

a 与对照组、轻度 HIE 组、中度 HIE 组比较 $F = 21.55$, $P < 0.01$

2.2 HIE 组恢复期血清、脑脊液中 IGF-Ⅱ 水平变化及与急性期时的水平比较

HIE 组在恢复期各组及对照组间的血清 IGF-Ⅱ 水平间差异有显著性 ($F = 27.88, P < 0.01$); 重度 HIE 症状未恢复组血清 IGF-Ⅱ 水平明显低于其他各组, 差异有显著性 (均 $P < 0.01$); 症状恢复组的水平虽仍低于轻、中度 HIE 组及对照组的水平, 但差异无显著性 (均 $P > 0.05$); 轻、中度 HIE 组间及与对照组之间的水平差异无显著性 (均 $P > 0.05$)。见表 2。

HIE 组脑脊液中的 IGF-Ⅱ 水平差异有显著性

($F = 55.54, P < 0.01$); 重度 HIE 症状未恢复组的水平明显低于其他各组, 差异有显著性 (均 $P < 0.01$); 重度 HIE 症状恢复组的水平明显低于轻、中度 HIE 组的水平, 差异有显著性 (均 $P < 0.05$); 轻、中度 HIE 组之间的差异无显著性 ($P > 0.05$); 轻、中度 HIE 组、重度 HIE 症状恢复组的血清和脑脊液 IGF-Ⅱ 水平, 均较急性期时的水平明显增高, 差异有显著性 (均 $P < 0.01$); 重度 HIE 症状未恢复组的血清及脑脊液 IGF-Ⅱ 水平虽较急性期有所增高, 但差异无显著性 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 HIE 组恢复期血清、脑脊液中 IGF-Ⅱ 水平变化及与急性期时的水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清 IGF-Ⅱ (ng/mL)		<i>t</i>	<i>P</i>	脑脊液 IGF-Ⅱ (ng/mL)		<i>t</i>	<i>P</i>
		急性期	恢复期			急性期	恢复期		
对照组	10	229.38 ± 43.39	264.28 ± 45.35	6.47	< 0.01				
轻度 HIE 组	10	203.28 ± 40.09	285.53 ± 49.44	9.83	< 0.01	27.23 ± 7.82	81.58 ± 9.77	52.15	< 0.01
中度 HIE 组	12	192.33 ± 39.66	278.69 ± 51.34	7.05	< 0.01	23.43 ± 7.79	78.48 ± 10.44	51.04	< 0.01
重度 HIE									
症状恢复组	12	122.21 ± 46.26	254.08 ± 48.50	10.25	< 0.01	15.05 ± 7.03	69.42 ± 10.20	46.28	< 0.01
症状未恢复组	7	107.30 ± 24.38	144.64 ± 46.30	2.11	> 0.05	19.41 ± 7.93	25.05 ± 7.84	1.09	> 0.05

2.3 HIE 组血清、脑脊液间 IGF-Ⅱ 水平的相互关系

直线相关性分析显示, HIE 组血清 IGF-Ⅱ 的水平与脑脊液中的水平呈正相关, $r = 0.69, P < 0.01$ 。

3 讨论

实验证明, 啮齿类动物的大脑组织中都有较高的 IGF-Ⅱ mRNA 表达, 其中脉络丛和神经胶质细胞是产生 IGF-Ⅱ 的主要地方, 并通过脑脊液循环靶向相应部位, 促进大脑细胞的生长和分化^[5]。动物实验发现, 宫内生长迟缓胎鼠的脑组织重量及 IGF-Ⅱ 水平均呈一致性降低^[6], 新生胎羊窒息后其血清 IGF-Ⅱ 水平也明显降低^[7], 提示缺氧缺血可影响 IGF-Ⅱ 的水平。在受损的神经元周围或从大脑中动脉注入 IGF-Ⅱ 有助于神经元的存活和减轻脑损伤的发生^[8,9], 而注入 IGF-Ⅱ 抗血清, 则可加速其神经元死亡^[8]; 但在缺氧缺血性脑损伤的恢复期, 除脉络丛和神经胶质细胞 IGF-Ⅱ 的分泌增加外, 大脑的灰质、白质、丘脑及海马区等多处受损区内 IGF-Ⅱ 的水平也明显升高^[5,10], 提示 IGF-Ⅱ 不仅与缺氧缺血性脑损伤的病理生理过程有关^[11], 而且可能还有着重要的神经保护作用。

在本研究中, HIE 组血清与脑脊液间的 IGF-Ⅱ 水平存在明显的正相关关系, 提示缺氧缺血后, 新生儿血脑屏障的通透性所发生的改变, 可能在调节血清与脑脊液的 IGF-Ⅱ 水平中具有重要的作用。重度 HIE 组的 IGF-Ⅱ 水平在急性期明显降低, 而在恢复期, 无神经系统症状或体征者, IGF-Ⅱ 水平均明显升高, 反之, 则无明显增高, 表明 IGF-Ⅱ 在缺氧缺血后的水平改变除有浓度-时间依赖关系外^[5,10,12], 还存在浓度-程度依赖关系, 即 IGF-Ⅱ 水平降低的程度不仅与缺氧缺血的程度有关, 而且也与脑损伤的程度及其预后有关^[9], IGF-Ⅱ 水平越低, 脑损伤的程度可能越重; 同时, 缺氧缺血后脑等多种组织细胞 IGF-Ⅱ 的产生可发生代偿性的增多, 更多的 IGF-Ⅱ 可被靶向向中枢神经系统的受损部位, 从而使受损部位组织得以及时的再生与修复。依此推测, 当新生儿发生缺氧缺血后, 脑等多种组织细胞能否及时地产生和分泌 IGF-Ⅱ, 或是否有足够的 IGF-Ⅱ 透过血脑屏障, 在防止神经细胞死亡, 帮助其存活及促进大脑功能恢复等方面有重要的意义, 即 IGF-Ⅱ 是一种重要的神经保护因子, 在防止新生儿 HIE 的过程中有着重要的作用, 并因此认为, 在新生儿窒息后, IGF-Ⅱ 可作为一种生化标志物, 动态监测血清中 IGF-Ⅱ 的水平有助于判断 HIE 的发生及发展程度,

及时提高血和/或脑脊液中 IGF-II 的水平可能是早期干预新生儿 HIE 新的措施之一。

[参 考 文 献]

- [1] Stewart CE, Rotwin P. Growth, differentiation, and survival: multiple physiological functions for insulin-like growth factors [J]. *Physiol Rev*, 1996, 76(4): 1005-1026.
- [2] Sara VR, Hall K. Insulin-like growth factors and their binding proteins[J]. *Physiol Rev*, 1990, 70(3): 591-614.
- [3] DErcole AJ, Dai Z, Xing Y, Boney C, Wilkie MB, Lauder JM, et al. Brain growth retardation due to the expression of human insulin-like growth factor binding protein-1 in transgenic mice: an in vivo model for the analysis of IGFs function in the brain[J]. *Brain Res Dev Brain Res*, 1994, 82(1-2): 213-222.
- [4] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. *中国当代儿科杂志*, 2005, 7(2): 97-98.
- [5] Walter HJ, Berry M, Hill DJ, Cwyfan-Hughes S, Holly JM, Logan A. Distinct sites of insulin-like growth factor (IGF)-II expression and localization in lesioned rat brain: possible roles of IGF binding proteins (IGFBPs) in the mediation of IGF-II activity [J]. *Endocrinology*, 1999, 140(1): 520-532.
- [6] 白波, 姚裕家, 李炜如, 曾懿, 杨帆. 胎鼠血清胰岛素样生长因子水平改变与宫内生长迟缓的关系研究[J]. *华西医科大学学报*, 2001, 32(2): 307-308.
- [7] Roelfsema V, Gunn AJ, Breier BH, Quaedackers JS, Bennet L. The effect of mild hypothermia on insulin-like growth factors after severe asphyxia in the preterm fetal sheep[J]. *J Soc Gynecol Invest*, 2005, 12(4): 232-237.
- [8] Pu SF, Zhuang HX, Marsh DJ, Ishii DN. Insulin-like growth factor-II increases and IGF is required for postnatal rat spinal motoneuron survival following sciatic nerve axotomy[J]. *J Neurosci Res*, 1999, 55(1): 9-16.
- [9] Mackay KB, Loddick SA, Naeve GS, Vana AM, Verge G, Foster AC. Neuroprotective effects of insulin-like growth factor-binding protein ligand inhibitors in vitro and in vivo[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003, 23(10): 1160-1167.
- [10] Beilharz EJ, Bassett NS, Sirimanne ES, Williams CE, Gluckman PD. Insulin-like growth factor II is induced during wound repair following hypoxic-ischemic injury in the developing rat brain[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1995, 29(1): 81-91.
- [11] Johnsen SP, Hundborg HH, Sorensen HT, Orskov H, Tjonneland A, Overvad K, et al. Insulin-like growth factor (IGF) I, -II, and IGF binding protein-3 and risk of ischemic stroke[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(11): 5937-5941.
- [12] Bennet L, Oliver MH, Gunn AJ, Hennies M, Breier BH. Differential changes in insulin-like growth factors and their binding proteins following asphyxia in the preterm fetal sheep[J]. *J Physiol*, 2001, 531(Pt 3): 835-841.

(本文编辑: 吉耕中)

· 消息 ·

欢迎订阅《中国当代儿科杂志》

《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。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和国际权威检索机构美国 MEDLINE、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊, 是《中国医学文摘·儿科学》引用的核心期刊, 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, 并被《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》和《万方数据——数字化网络期刊》全文收录。已被复旦大学、浙江大学、中南大学和中国医科大学等国内著名大学认定为儿科核心期刊。

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。辟有英文论著、中文论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例讨论、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。

本刊为双月刊, 大 16 开本, 80 页, 亚光铜版纸印刷, 逢双月 15 日出版, 向国内外公开发行人。中国标准刊号: ISSN 1008-8830, CN 43-1301/R。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 12 元, 全年 72 元。邮发代号: 42-188。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。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部 邮编: 410008

电话: 0731-4327402 传真: 0731-4327922 Email: ddek@vip.163.com 网址: www.cjcp.org