

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.12.009

新生儿疾病专题

晚发型母乳性黄疸患儿停母乳前后 表皮生长因子的变化研究

肖玲玲¹ 张雪峰¹ 王欣煜²

(1. 解放军第302医院新生儿疾病诊疗中心, 北京 100039;
2. 北京海淀区妇幼保健院新生儿科, 北京 100080)

[摘要] **目的** 观察晚发型母乳性黄疸患儿停母乳前后患儿血清及母乳中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)的变化。**方法** 选取30例足月晚发型母乳性黄疸患儿为研究对象,收集停母乳72h前后两次的患儿血清及母乳,分别检测患儿血清中的总胆红素值、EGF浓度及母乳中的EGF浓度。**结果** 停母乳72h后患儿血清总胆红素值及EGF浓度较停母乳前显著下降(均 $P<0.05$);而母乳中EGF浓度在停母乳前后差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 晚发型母乳性黄疸患儿停母乳前后母乳中EGF浓度无明显变化,而患儿血清中EGF浓度显著下降,其在晚发型母乳性黄疸中的作用及机制有待进一步研究。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(12): 1079-1081]

[关键词] 晚发型母乳性黄疸;表皮生长因子;新生儿

Changes in epidermal growth factor concentrations in neonates with late-onset breast milk jaundice after stopping breast feeding

XIAO Ling-Ling, ZHANG Xue-Feng, WANG Xin-Yu. Center for Diagnosis and Treatment of Neonatal Diseases, 302 Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100039, China (Zhang X-F, Email: doctor1966@sina.com)

Abstract: Objective To investigate the changes in epidermal growth factor (EGF) concentrations in infants' serum and breast milk in neonates with late-onset breast milk jaundice after stopping breast feeding. **Methods** Thirty full-term infants with late-onset breast milk jaundice were included in the study. Infants' serum and breast milk were collected before and 72 hours after stopping breast feeding, and the total bilirubin and EGF concentrations in infants' serum and EGF concentration in breast milk were measured respectively. **Results** At 72 hours after stopping breast feeding, the total bilirubin and EGF concentrations in infants' serum were significantly decreased ($P<0.05$), but the EGF concentration in breast milk did not show significant change ($P>0.05$). **Conclusions** After stopping breast feeding, the neonates with late-onset breast milk jaundice show significant decreases in serum EGF concentration, but the EGF concentration in breast milk shows no significant change. The role and action mechanism of EGF in late-onset breast milk jaundice need further study.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(12): 1079-1081]

Key words: Late-onset breast milk jaundice; Epidermal growth factor; Neonate

母乳性黄疸(breast milk jaundice, BMJ)由美国 Arias 等于1960年首先报道,分为早发型和晚发型。目前随着全球范围内大力提倡母乳喂养,BMJ发病率有逐年上升趋势,已成为新生儿期高胆红素血症的重要原因之一^[1]。Crofts等^[2]调查母乳喂养3661例正常足月新生儿,在出生后第28天时黄疸发生率为9.2%,我国台湾有文献报道561例

母乳喂养儿中母乳性黄疸的发生占39.8%^[3],以晚发型母乳性黄疸为主。国内目前还无大样本的研究,母乳性黄疸新生儿血清胆红素越高,脑干听觉诱发电位异常改变越严重,听觉损害越严重^[4]。目前对母乳性黄疸的发病机制仍不明确。多数研究认为可能是母乳中的某个或几个因子通过促进胆红素肝肠循环增加引起。有研究从横断面上阐

[收稿日期] 2013-05-21; [修回日期] 2013-07-09

[作者简介] 肖玲玲,女,硕士,医师。现工作单位:上海同济医院儿科。

[通信作者] 张雪峰,主任医师。

述了晚发型母乳性黄疸新生儿母乳和血清中表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 均高于正常同龄新生儿^[5]。本研究从纵向观察晚发型母乳性黄疸患儿停母乳前后患儿血清及母乳中 EGF 浓度的变化。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2012年4~7月来我院儿科门诊就诊的母乳性黄疸患儿30例为研究对象,其中男17例(57%),女13例(43%),出生体重为 3186 ± 390 g,胎龄为 38.6 ± 1.2 周;平均日龄为 27 ± 7 d。

1.2 入组标准和排除标准

入组标准:符合晚发型母乳性黄疸的诊断标准^[6]:足月儿,纯母乳或以母乳喂养为主;黄疸出现时间在出生后1周以后,血清总胆红素值超过生理性范围,黄疸程度以轻到中度为主,峰值在2~3周;停母乳1~3 d后血清胆红素下降30%左右;详细采集病史,行体查和必要检查排除其他可能病理性黄疸。排除标准:新生儿具有以下高危因素之一的除外:包括血型不合、Coombs'实验阳性、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏、溶血性贫血、网织红细胞增多症、红细胞增多症、头颅血肿、窒息史、体温过低、颅内出血、糖尿病母亲婴儿及围产期感染。

1.3 方法

1.3.1 患儿血清标本的采集及处理 所有患儿于停母乳72 h前后抽取手背静脉血2 mL,置于试管中,静置2 h,送至实验室以3000 r/min,离心4 min,取血清,采用全自动生化分析仪检测血清总胆红素值。剩余血清保存于-80℃冰箱中待检。

1.3.2 母乳标本的采集及处理 采集停母乳前及停母乳72 h后患儿母亲乳汁5 mL于试管内,室温下4000 r/min离心10 min,除去脂肪和细胞碎片,取1.5 mL上清液储存于-80℃冰箱待检。

1.3.3 患儿血清和母乳 EGF 检测 ELISA 法检测患儿血清和母乳中 EGF 浓度,试剂盒购自美国 Rapidbio 公司。实验操作严格按照试剂盒原装的操作说明执行。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用配对资料 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 停母乳前后血清总胆红素及 EGF 水平变化

停母乳72 h后患儿血清总胆红素值及 EGF 浓度较停母乳前显著下降(均 $P < 0.05$);而母乳中 EGF 水平在停母乳前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表1。

表1 停母乳前后各项指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清总胆红素* ($\mu\text{mol/L}$)	血清 EGF* (pg/mL)	母乳 EGF (pg/mL)
停母乳前	30	229 ± 41	502 ± 188	344 ± 95
停母乳后	30	159 ± 49	445 ± 134	339 ± 104
<i>t</i> 值		9.945	2.404	0.251
<i>P</i> 值		<0.001	0.023	0.805

注: *表示患儿指标。

3 讨论

目前母乳性黄疸的发病机制尚不清楚,大多数的学者认为可能是母乳中的某些生物因子导致胆红素的肝肠循环增加而引起。EGF 是由53个氨基酸残基组成的小分子多肽生长因子,分子量为6045道尔顿,含3个链内二硫键。人的 EGF 主要由颌下腺、肾上腺及十二指肠的 Brunner 氏腺等合成并分泌,EGF 广泛存在于血液、胃液、唾液、尿液、乳汁等体液中。目前认为消化道内的 EGF 主要来自颌下腺、胰腺和 Brunner 氏腺的分泌。有研究表明,新生儿肠道中的 EGF 主要来源于母乳,初乳中含量最高,成熟乳中逐渐下降。EGF 对热稳定,在中性 pH 时,100℃煮沸30 min 仍具有稳定性,在-20℃时可长期稳定不变^[7-8],且在肠道中能抵抗胰蛋白酶、糜蛋白酶和胃蛋白酶的消化^[9-10],EGF 的理化特性决定了 EGF 可以在肠道内长期保持不变。EGF 的生物学效应是由 EGF 受体介导的。在胃肠道的胃壁细胞,十二指肠黏膜上皮细胞及小肠上皮细胞的 EGF 受体,主要是介导物质转运;在肠黏膜刷状缘和基底膜的 EGF 受体,主要引起细胞的增殖发育^[10-12]。有研究表明,母乳在母乳性黄疸患儿肠道中,开始2 h表现为抑制胆红素的肠道吸收,但随后的14 h则显著促进了胆红素的吸收,可达肠内胆红素重吸收总量的60%。还有学者建立新生儿小鼠模型,喂正常人乳,发现依赖人乳胆红素重吸收程度与小鼠血中胆红素水平呈正相关性^[3]。肠道或静脉中的 EGF 与 EGF 受体结合,经过门静脉循环进入肝脏,然后到达全身各系统,并可由胆道随胆汁一起排入肠道,进

入 EGF 的肝肠循环^[13]。本研究对晚发型母乳性黄疸患儿停母乳前后血清胆红素水平进行检测, 观察发现黄疸患儿停母乳 72 h 后血清总胆红素水平普遍下降, 下降约 24.8%~36.5%, 稍低于文献提到的下降 30%~50%^[2]。既往有研究显示, 晚发型母乳性黄疸患儿血清中 EGF 明显高于同胎龄日龄正常新生儿组^[5], 认为 EGF 可能在晚发型母乳性黄疸发病中起作用。本研究纵向比较停母乳前后血清 EGF 水平的变化, 发现停母乳后 72 h 患儿血清 EGF 水平明显下降; 而停母乳前后母乳中 EGF 变化不大, 进一步表明 EGF 在晚发型母乳性黄疸发病中可能起着某一关键作用。肖昕等^[14]研究也发现, 早产儿母乳中的 EGF 含量要比足月新生儿高; 且母乳中 EGF 浓度与胎龄和出生体重呈负相关, 母乳中的 EGF 含量高可能是新生儿黄疸的高危因素。有研究者发现, 在给动物 20~1000 ng/g 剂量的 EGF 后, 动物胃肠运动被抑制^[15]。因此推测 EGF 可能通过对胃肠运动的抑制作用, 使得胃肠蠕动减慢, 胆红素肝肠循环增加, 血清中总胆红素水平增加, 造成晚发型母乳性黄疸的发生。

综上所述, 母乳源性的 EGF 可能作为一种因子参与了晚发型母乳性黄疸的发病, 其致病机制可能通过直接作用于新生儿胃肠道, 抑制胃肠蠕动, 增加胆红素肝肠循环, 导致血清胆红素水平升高。但是否可以将血清 EGF 作为晚发型母乳性黄疸的实验室诊断指标还有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2011, 96(6): 461-466.
- [2] Crofts DJ, Michel VJ, Rigby AS, Tanner MS, Hall DM, Bonham JR. Assessment of stool colour in community management of prolonged jaundice in infancy[J]. Acta Paediatr, 1999, 88(9): 969-974.
- [3] Weng YH, Chiu YW, Cheng SW. Breast milk jaundice and maternal diet with chinese herbal medicines[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 150120.
- [4] 廖伟强, 杨峻, 吕兴. 母乳性黄疸脑干听觉诱发电位检测分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(4): 343-344.
- [5] Kumral A, Ozkan H, Duman N. Breast milk jaundice correlates with high levels of epidermal growth factor[J]. Pediatr Res, 2009, 66(2): 218-221.
- [6] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 《实用新生儿学》[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 278.
- [7] 廖小金. 表皮生长因子结构和生物学效应[J]. 海峡药学, 2006, 18(5): 14-17.
- [8] 赵瑞莲. 表皮生长因子临床研究进展[J]. 云南医药, 2012, 33(5): 476-479.
- [9] Marti U, Burwen SJ, Jones AL. Biological effects of epidermal growth factor, with emphasis on the gastrointestinal tract and liver: an update[J]. Hepatology, 1989, 9(1): 126-138.
- [10] 刘建红, 李晓梅, 吕欣, 李晓莺, 刘向红. 胃液表皮生长因子与 β -防御素在早产儿胃肠功能障碍中作用的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26: 3788-3791.
- [11] Boonstra J, Rijken P, Humbel B, Cremers F, Verkleij A, van Bergen en Henegouwen P. The epidermal growth factor[J]. Cell Biol Inter, 1995, 19(5): 413-430.
- [12] 田云霄, 张小辉. 表皮生长因子受体及其与胃癌的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(5): 920-922.
- [13] Thornburg W, Matrisian L, Magun B, Koldovsky O. Gastrointestinal absorption of epidermal growth factor in suckling rats[J]. Am J Physiol, 1984, 246(1 Pt 1): G80-G85.
- [14] 肖昕, 毛晓健, 熊爱华, 陈新, 周晓光. 人奶、牛奶和新生儿配方奶中的表皮生长因子水平[J]. 中华医学杂志(英文版), 2002, 115(3): 446-450.
- [15] Jiang Q, Koldovsky O, Bedrick A, Pollack P, Porreca F. Bombesin differentially affects gastric emptying in suckling, weanling and adult rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1991, 257(2): 603-607.

(本文编辑: 刘伟)