

左向右分流型先天性心脏病合并心力衰竭患儿血清 IGF-1 和 IGFBP-3 的变化及意义

彭静 付佳 邓淑珍 王瑞耕 刘玲 孙东明 夏琨

(武汉市妇女儿童医疗保健中心心血管内科, 湖北 武汉 430010)

【摘要】目的 探讨左向右分流型先天性心脏病(先心病)合并心力衰竭(心衰)患儿血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)的变化及意义。**方法** 20例健康儿童(对照组),20例无心脏基础疾病的心衰患儿(心衰组),20例无心衰的左向右分流型先心病患儿(先心组),30例伴心衰的左向右分流型先心病患儿(先心+心衰组)作为研究对象。对不同组别的血清 IGF-1 及 IGFBP-3 进行比较;并对先心+心衰组患儿按心功能Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级分为3个亚组,对其血清 IGF-1、IGFBP-3 及 cTnI 水平进行比较及相关性分析。**结果** 先心组血清 IGF-1 及 IGFBP-3 水平下降,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。先心+心衰组血清 IGF-1 水平明显下降,与对照组及先心组比较差异有统计学意义(分别 $P<0.01$, $P<0.05$)。心衰组血清 IGF-1 及 IGFBP-3 水平明显增高,与其他各组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。先心+心衰组患儿按心功能分级比较的各亚组间随心功能下降血清 IGF-1 水平依次降低($P<0.01$),且该组患儿血清 IGF-1、IGFBP-3 水平与血清 cTnI 水平呈负相关(分别 $r=-0.692$ 、 -0.530 , $P<0.05$)。**结论** 血清 IGF-1 水平可作为左向右分流型先心病病情评估的客观指标及合并心衰的危险因素,这也为该类患儿使用外源性 IGF-1 治疗心衰提供了临床依据。

[中国当代儿科杂志,2013,15(4):277-280]

【关键词】 先天性心脏病;心力衰竭;胰岛素样生长因子-1;胰岛素样生长因子结合蛋白-3;儿童

Changes in serum insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor-binding protein-3, and their significance in children with left-to-right shunt congenital heart disease associated with heart failure

PENG Jing, FU Jia, DENG Shu-Zhen, WANG Rui-Geng, LIU Ling, SUN Dong-Ming, XIA Kun. Department of Cardiology, Wuhan Medical Care Center for Women and Children, Wuhan 430010, China (Email: 18627076819@163.com)

Abstract: Objective To investigate changes in serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3) and their significance in children with left-to-right shunt congenital heart disease (CHD) associated with heart failure (HF). **Methods** Twenty healthy children (control group), 20 children with HF, without basic heart disease (HF group), 20 children with left-to-right shunt CHD, without HF (CHD group), and 30 children with left-to-right shunt CHD associated with HF (CHD + HF group) were included in the study. These groups were compared in terms of serum IGF-1 and IGFBP-3 levels. According to the New York Heart Association (NYHA) Functional Classification, the CHD + HF group was further divided into NYHA-II, NYHA-III and NYHA-IV subgroups and the subgroups were compared in terms of serum IGF-1, IGFBP-3, and cardiac troponin I (cTnI) levels. The correlation of serum IGF-1 and IGFBP-3 levels with serum cTnI level in the CHD + HF group was analyzed. **Results** The CHD group showed decreased serum IGF-1 and IGFBP-3 levels compared with the control group ($P<0.01$). The CHD + HF group showed a significantly decreased serum IGF-1 level compared with the control group ($P<0.01$) and CHD group ($P<0.05$). The HF group had significantly increased serum IGF-1 and IGFBP-3 levels compared with other groups ($P<0.01$). The NYHA-II subgroup had the highest serum IGF-1 level and the NYHA-IV subgroup had the lowest serum IGF-1 level ($P<0.01$). In the CHD + HF group, serum IGF-1 and IGFBP-3 levels were negatively correlated with serum cTnI level ($r=-0.692$, $P<0.05$; $r=-0.530$, $P<0.05$). **Conclusions** Serum IGF-1 level can be used as an objective condition evaluation indicator for CHD, and low serum IGF-1 level is a risk factor for HF. This also provides a clinical basis for treatment of HF using exogenous IGF-1.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(4):277-280]

Key words: Congenital heart disease; Heart failure; Insulin-like growth factor-1; Insulin-like growth factor-binding protein-3; Child

[收稿日期]2012-09-05;[修回日期]2012-11-06
[作者简介]彭静,女,本科,主治医师。

研究表明,胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1,IGF-1)作为胰岛素家族的一种多肽,通过与特异性受体结合发挥生理功能,在心力衰竭(简称心衰)时能维持心脏结构、促进新生血管的形成并抑制心肌细胞的凋亡^[1]。胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor-binding protein-3,IGFBP-3)是 IGF 最主要的功能和转运的调控者。国外研究发现,血清中低 IGF-1 水平为心衰的高危因素之一^[2]。先天性心脏病(简称先心病)是小儿尤其是婴幼儿发生心衰常见的原因,国内外报道先心病患儿存在 GH-IGF-1 轴功能紊乱^[3,4],但 IGF-1 及 IGFBP-3 在先心病合并心衰患儿中的变化及作用,国内外少有报道。本研究通过分析左向右分流型先心病合并心衰患儿血 IGF-1 及 IGFBP-3 的改变及其与血清心肌肌钙蛋白 I (cTnI)的相关性,探讨 IGF-1 及 IGFBP-3 在该类先心病合并心衰患儿心衰发生中的作用及意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

病例选自 2012 年 3~8 月收治于武汉市妇女儿童医疗保健中心心血管内科的 60 例患儿,分为 3 组:(1) 心衰组:20 例无心脏基础疾病的心衰患儿,均为肺炎等重症感染合并心衰,其中男 9 例,女 11 例,年龄 4 个月至 3 岁,平均 1.63±0.52 岁。(2) 先心病组:20 例无心衰的先心病患儿,其中男 10 例,女 10 例,年龄 2 个月至 3 岁,平均 1.07±0.42 岁。均为左向右分流型先心病,其中室间隔缺损 5 例,动脉导管未闭 5 例,房间隔缺损 10 例。(3) 先心+心衰组:30 例伴心衰的先心病患儿,其中男 18 例,女 12 例,年龄 2 个月至 2 岁,平均 0.68±0.22 岁。均为左向右分流型先心病,其中完全性房室间隔缺损 3 例,室间隔缺损 15 例,房间隔缺损并室间隔缺损 8 例,动脉导管未闭并室间隔缺损 3 例,动脉导管未闭并二、三尖瓣大量反流 1 例。心衰诊断标准按 1985 年全国小儿心力衰竭专题座谈会诊断标准^[5]。20 例健康体检儿童设为对照组,其中男 11 例,女 9 例,年龄 3 个月至 2 岁,平均 0.87±0.53 岁。

并根据纽约心脏病学会心功能分级标准(NYHA)^[6]将先心病患儿分为 3 个亚组:心功能Ⅱ级组 6 例(NYHA-Ⅱ组),心功能Ⅲ级组 7 例(NYHA-Ⅲ组),心功能Ⅳ级组 7 例(NYHA-Ⅳ组)。

1.2 血清 IGF-1、IGFBP-3 及 cTnI 水平测定

采集静脉血 2 mL 注入促凝试管中,3000 r/min

离心 5 min,提取血清待测。血清 IGF-1 及 IGFBP-3 测定采用化学发光法,试剂盒由西门子公司提供,血清 cTnI 测定采用电化学发光法,试剂盒由美国罗氏公司提供。

1.3 统计学分析

用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组资料之间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),组间两两比较采用 SNK-*q* 法。采用 Pearson 相关分析评价血清 IGF-1、IGFBP-3 水平与 cTnI 水平的关系。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 IGF-1 水平比较

心衰组、先心病组、先心+心衰组、对照组 4 组间血清 IGF-1 水平比较差异有统计学意义($F = 812.31, P < 0.05$)。其中先心病组血清 IGF-1 水平显著低于对照组和心衰组(分别 $q = 13.77、41.45, P < 0.01$);先心+心衰组血清 IGF-1 水平亦显著低于对照组和心衰组(分别 $q = 12.34、42.17, P < 0.01$);先心+心衰组血清 IGF-1 水平低于先心病组($q = 2.26, P < 0.05$);心衰组血清 IGF-1 水平显著高于对照组($q = 27.68, P < 0.01$)。见表 1。

2.2 各组血清 IGFBP-3 水平比较

心衰组、先心病组、先心+心衰组、对照组 4 组间血清 IGFBP-3 水平比较差异有统计学意义($F = 317.53, P < 0.01$)。其中先心病组血清 IGFBP-3 水平显著低于对照组和心衰组(分别 $q = 5.75、26.49, P < 0.01$);先心+心衰组血清 IGFBP-3 水平亦显著低于对照组和心衰组(分别 $q = 7.31、25.76, P < 0.01$),但与先心病组比较差异无统计学意义($q = 0.42, P > 0.05$);心衰组血清 IGFBP-3 水平显著高于对照组($q = 20.74, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 各组血清 IGF-1 及 IGFBP-3 检测结果比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IGF-1 (ng/mL)	IGFBP-3 (μg/mL)
对照组	20	157 ± 25	1.59 ± 0.27
心衰组	20	379 ± 43 ^a	4.98 ± 0.99 ^a
先心病组	20	47 ± 3 ^{a,b}	0.65 ± 0.03 ^{a,b}
先心+心衰组	30	27 ± 5 ^{a,b,c}	0.53 ± 0.12 ^{a,b}
<i>F</i> 值		812.31	317.53
<i>P</i> 值		< 0.05	< 0.01

a:与对照组比较, $P < 0.01$;b:与心衰组比较, $P < 0.01$;c:与先心病组比较, $P < 0.05$

2.3 先心 + 心衰组各亚组血清 IGF-1、IGFBP-3 及 cTnI 水平比较

先心 + 心衰组各亚组血清 IGF-1 水平比较差异有统计学意义 ($F = 23.86, P < 0.01$)。其中 NYHA-Ⅳ组血清 IGF-1 水平低于 NYHA-Ⅱ组及 NYHA-Ⅲ组 (分别 $q = 6.35, 4.76, P < 0.01$)；NYHA-Ⅲ组 IGF-1 水平低于 NYHA-Ⅱ组 ($q = 3.17, P < 0.05$)。但各亚组血清 IGFBP-3 水平差异无统计学意义 ($F = 2.32, P > 0.05$)。见表 2。

先心 + 心衰组各亚组血清 cTnI 水平比较差异有统计学意义 ($F = 9.762, P < 0.01$)。其中 NYHA-Ⅳ组 cTnI 水平显著高于 NYHA-Ⅱ组及 NYHA-Ⅲ组 (分别 $q = 4.32, 3.76, P < 0.01$)；NYHA-Ⅲ组与 NYHA-Ⅱ组 cTnI 比较差异无统计学意义 ($q = 0.86, P > 0.05$)。见表 2。

表 2 先心 + 心衰组各亚组血清 IGF-1、IGFBP-3 及 cTnI 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IGF-1 (ng/mL)	IGFBP-3 (μg/mL)	cTnI (ng/mL)
NYHA-Ⅱ组	9	39 ± 5	0.62 ± 0.15	0.012 ± 0.006
NYHA-Ⅲ组	13	32 ± 4 ^a	0.61 ± 0.12	0.037 ± 0.041
NYHA-Ⅳ组	8	21 ± 4 ^{a,b}	0.57 ± 0.09	0.085 ± 0.032 ^{a,b}
F 值		23.86	2.32	9.762
P 值		<0.01	>0.05	<0.01

a: 与 NYHA-Ⅱ组比较, $P < 0.01$; b: NYHA-Ⅲ组比较, $P < 0.05$

2.4 先心 + 心衰组血清 cTnI 水平与 IGF-1、IGFBP-3 水平的相关性

相关分析显示,先心 + 心衰组患儿血清 cTnI 水平与 IGF-1、IGFBP-3 水平呈显著负相关 (分别 $r = -0.692, -0.530, P < 0.05$)。见图 1、2。

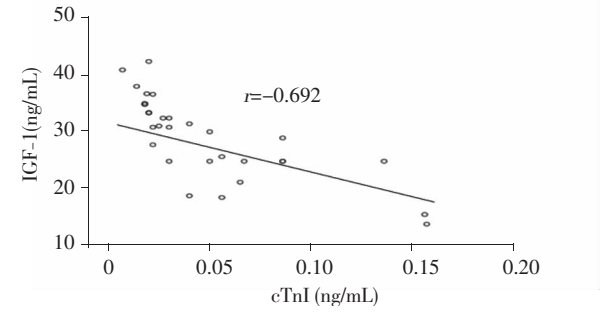


图 1 先心 + 心衰组血清 cTnI 与 IGF-1 水平的相关性

3 讨论

IGF-1 是属于胰岛素家族的一类多肽,机体中的 IGF-1 主要由肝细胞分泌,部分来自组织的自分泌

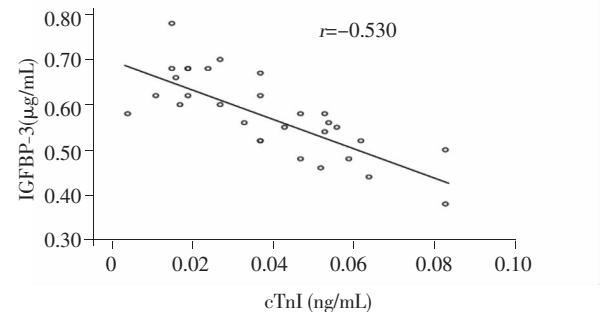


图 2 先心 + 心衰组血清 cTnI 与 IGFBP-3 水平的相关性

或旁分泌。IGF-1 与 IGFBP-3 结合后参与机体的生理及病理生理作用。心肌组织的 IGF-1 除来自血液循环外,其本身也具有分泌 IGF-1 的能力。

IGF-1 在对心脏的生理作用上表现为参与胚胎和出生后早期心脏的生长发育^[7],在胎儿心室心肌细胞培养中,IGF-1 促进 DNA 复制、促进肌凝蛋白轻链、原肌凝蛋白、肌钙蛋白、α 肌动蛋白的表达^[8],使细胞增长和增殖。本研究结果显示无心衰的先心组血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平显著低于对照组,考虑为左向右分流型先心病患儿本身存在胰岛素生长因子系统的紊乱,即 GH-IGF-1 轴的紊乱,这与国内外报道先心病患儿存 GH-IGF-1 轴功能紊乱的结果是一致的^[3,4,9]。

同时,本研究结果显示,无心脏基础疾病的患儿在出现心衰时表现为血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平明显增高,这一变化考虑为 IGF-1 和 IGFBP-3 参与了充血性心衰的病理生理过程,并可能为心衰时的一种代偿及保护机制。近十年来,随着分子生物学技术的进展,人们逐渐认识到神经内分泌因子激活及心肌细胞凋亡、心肌重塑是充血性心衰发生、发展的关键。当出现心衰时,IGF-1 及 IGFBP-3 的病理生理作用体现在促进心脏新生血管的形成、抑制心肌细胞凋亡、促进心肌细胞增殖和肥大,还可以直接作用于心衰心肌组织或心肌细胞增强心肌收缩力^[10-12]。因此,在充血性心衰时,机体 IGF-1 及 IGFBP-3 水平增加,在心衰初期具有一定的代偿作用,对启动心肌的修复起到积极作用。有研究表明 IGF-1 的水平与心衰的程度呈正相关性,这一代偿作用随心衰程度加重而增强^[12]。也有报道心功能 I ~ Ⅲ级患者其 IGF-1 水平与心功能分级呈正相关,而心功能Ⅳ级患者 IGF-1 水平则显著下降^[13],考虑由于随着心衰的加重和时间的推移,IGF-1 促心肌细胞增殖和肥大作用促使心室重构,而最终胰岛素生长因子系统失代偿。

本研究结果还显示,当左向右分流型先心病患儿出现心衰时,其血清 IGF-1 水平较无心衰的先心组进一步下降,两组比较差异有统计学意义,具体机制尚不明确,考虑可能由于先心病患儿本身存在 GH-IGF-1 轴的紊乱,因而其胰岛素生长因子系统不能单纯感染合并心衰患儿一样发挥相应的代偿及保护作用,从而表现为胰岛素生长因子系统的失代偿。同时,本研究进行了该类先心病伴心衰患儿按心功能分组后血清 IGF-1、IGFBP-3 水平与 cTnI 水平的分析比较,血清 cTnI 作为反映心肌损伤的血清标志物,当心肌损伤时,血清中 cTnI 水平升高。结果提示,心功能 II ~ IV 级患儿血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平均降低,即先心病患儿在心衰早期便存在胰岛素生长因子系统的失代偿;且先心 + 心衰组患儿血清 cTnI 水平与 IGF-1、IGFBP-3 水平呈负相关,即心功能越差,血清 IGF-1、IGFBP-3 水平越低,血清 cTnI 水平越高,心肌细胞损伤越明显。这与国外研究表明低 IGF-1 和 IGFBP-3 水平是心血管疾病的高危因素^[14],IGF-1 水平降低可致心脏保护作用减弱^[15]的结论是一致的。本研究显示血清 IGF-1 水平在心功能分级各亚组中差异有统计学意义,且合并心衰的先心组 IGF-1 水平亦低于无心衰组,而 IGFBP-3 作为调控因子,其数值虽然随心功能降低而下降,但差异无统计学意义。因此血清 IGF-1 水平可作为左向右分流型先心病病情评估的客观指标及合并心衰的危险因素,低 IGF-1 水平可能是该类先心病心衰发病机制的重要环节之一。IGFBP-3 水平是否具有相关意义,有待扩大样本量以进一步研究。

左向右分流型先心病是小儿尤其是婴幼儿发生心衰常见的原因,心衰也为此类先心病患儿死亡的主要原因。其发生存在心脏解剖基础,大量左向右分流导致容量负荷过重,肺循环血流量增加,导致肺动脉高压、右心室后负荷增加,进一步加重心衰。同时,根据本研究结果,考虑胰岛素生长因子系统的失代偿亦为引起该类先心病合并心衰且难以纠正的原因之一,这也为此类患儿使用外源性 IGF-1 治疗心衰提供了临床依据。在心衰动物模型中证实应用外源性的基因重组 IGF-1 能有效改善心功能^[16],随着 IGF-1 作用机制的明确,应用外源性 IGF-1 治疗左向右分流型先心病合并心衰将是一种可行有效的方法。

[参 考 文 献]

[1] 李灏,何建国. IGF-1 对心力衰竭的作用及可能机制[J]. 现代

诊断与治疗,2004, 6(3):158-162.

[2] Vasan RS, Sullivan LM, D'Agostino RB, Roubenoff R, Harris T, Sawyer DB, et al. Serum insulin-like growth factor I and risk for heart failure in elderly individuals without a previous myocardial infarction: the Framingham Heart Study [J]. Ann Intern Med, 2003, 139(8): 642-648.

[3] 韦丹,陆元奉. 先天性心脏病患儿营养不良与生长激素-胰岛素样生长因子轴的关系[J]. 实用儿科临床杂志,2007,11(8): 579-580.

[4] Tsai TP, Yu JM, Wu YL, Huang CY, Chen FL. Change of serum growth factors in infants with isolated ventricular defect undergoing surgical repair [J]. Ann Thorac Surg, 2002, 73(6): 1765-1768.

[5] 李树改,李家宜,宁寿葆. 小儿心力衰竭专题座谈会纪要[J]. 中华儿科杂志,1985,23(5):293-296.

[6] 陈树宝. 小儿心脏病学进展 [M]. 北京:科学出版社,2005: 331-339.

[7] Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth [J]. Cell, 1993, 75(1): 73-82.

[8] Cheng W, Reiss K, Kajstura J, Kowal K, Quaini F, Anversa P. Down-regulation of the IGF-1 system parallels the attenuation in the proliferative capacity of rat ventricular myocytes during postnatal development [J]. Lab Invest, 1995, 72(6): 646-655.

[9] Petryk A, Bergemann TL, Polga KM, Ulrich KJ, Raatz SK, Brown DM, et al. Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(3): 899-905.

[10] Kotlyar AA, Vered Z, Goldberg I, Chouraqui P, Nas D, Fridman E, et al. Insulin-like growth factor I and II preserve myocardial structure in postinfarct swine [J]. Heart, 2001, 86(6): 693-700.

[11] Su EJ, Cioffi CL, Stefansson S, Mittereder N, Garay M, Hreniuk D, et al. Gene therapy vector-mediated expression of insulin-like growth factors protects cardiomyocytes from apoptosis and enhances neovascularization [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 284(4): H1429-H1440.

[12] 周伟宏. 充血性心力衰竭患者血清 IGF-1 和 VEGF 浓度的变化及意义 [J]. 中国现代药物应用,2008,2(4):21-22.

[13] 孙卫红,戴向东,陶金华,刘玮,宋建,程绪杰,等. 胰岛素样生长因子-1,脑钠尿肽与心功能分级关系 [J]. 心脏杂志, 2005,17(6):549-551.

[14] Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenberg J, Jørgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case control study [J]. Circulation, 2002, 106(8): 939-944.

[15] Shan YX, Yang TL, Mestrl R, Wang PH. Hsp10 and Hsp60 suppress ubiquitination of insulin-like growth factor-I receptor and augment insulin-like growth factor-I receptor signaling in cardiac muscle: implications on decreased myocardial protection in diabetic cardiomyopathy [J]. J Biol Chem, 2003, 278(46): 45492-45498.

[16] 黄学成,尹瑞兴,刘唐威,陶新智,尚晓斌,洪绍彩. 扩张型心肌病血清胰岛素样生长因子-1 水平变化及其意义 [J]. 岭南心血管病杂志. 2004 年,10(1):48-50.

(本文编辑:邓芳明)