

胰岛素样生长因子-1 在新生儿高胆红素血症中的变化及意义

刘芳,余唯琪,宋霞,袁二伟,李怀营

(兰州大学第一医院,甘肃 兰州 730000)

[摘要] 目的 胰岛素样生长因子-1(IGF-1)是神经系统必需的调节因子,目前少有报道其与高胆红素血症之间的关系。该文主要通过测定高胆红素血症(高胆)新生儿血清中 IGF-1 水平及新生儿神经行为评分(NBNA)来探讨 IGF-1 与高胆的关系及其临床意义。方法 应用电化学发光分析法检测 57 例高胆新生儿和 25 例正常新生儿血清中 IGF-1 浓度,同步测定血清总胆红素(TSB)、未结合胆红素(USB)及白蛋白(ALB)含量,计算 USB 与 ALB 比值(B/A),并行新生儿 NBNA 评分。高胆组按血清 TSB 值 221~256 μmol/L,257~342 μmol/L,>342 μmol/L 分为轻、中、重三组;对照组 TSB <85 μmol/L。结果 轻、中、重高胆患儿血清 IGF-1 浓度均值分别为 39.38±8.42,30.77±4.65,26.34±2.05 ng/L,较对照组 50.16±15.73 ng/L 明显降低,在轻、中、重高胆组间 IGF-1 浓度差异存在显著性($P<0.01$),其值随着胆红素的升高而降低;轻、中、重高胆组 NBNA 评分均值分别为 35.01±2.26,32.45±2.74,26.77±5.02,明显低于对照组 38.24±0.78($P<0.01$),高胆各组间差异也有显著性($P<0.01$);血清 IGF-1 浓度与 NBNA 评分呈正相关($r=0.603$, $P<0.01$),与 B/A 值呈负相关($r=-0.483$, $P<0.01$)。结论 高胆患儿血清 IGF-1 浓度显著降低,降低程度与血清胆红素水平有关;IGF-1 可能与新生儿胆红素脑损伤密切相关。

[中国当代儿科杂志,2009,11(5):357-360]

[关键词] 胰岛素样生长因子-1;高胆红素血症;脑损伤;新生儿

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)05-0357-04

Serum levels of insulin-like growth factor-1 in neonates with hyperbilirubinemia

LIU Fang, YU Wei-Qi, SONG Xia, YUAN Er-Wei, LI Huai-Ying. First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China (Liu F, Email: lucy_yx1996@163.com)

Abstract: Objective Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is polypeptide hormone that has demonstrated effects on neural cells. Up to now, there is few reports about the relation between serum IGF-1 and brain damage in neonates with hyperbilirubinemia. This study explored the potential role of serum IGF-1 in neonatal hyperbilirubinemia. **Methods** Serum levels of IGF-1 were measured using ECLIA in 57 term neonates with hyperbilirubinemia and 25 normal term neonates. Meanwhile, total serum bilirubin (TSB), unconjugated bilirubin (USB) and serum albumin (ALB) contents were measured by the automatic biochemistry analyzer and the ratio of USB/ALB (B/A) was calculated. The hyperbilirubinemia group was classified into three subgroups based on serum TSB levels: mild (221-256 μmol/L), moderate (257-342 μmol/L) and severe (>342 μmol/L). Serum TSB levels in the 25 normal neonates were less than 85 μmol/L (control group). NBNA was performed on the day of serum sample collection. **Results** Serum IGF-1 levels in the mild, moderate and severe hyperbilirubinemia groups (39.38±8.42, 30.77±4.65 and 26.34±2.05 ng/L, respectively) were obviously lower than those in the control group (50.16±15.73 ng/L) ($P<0.01$). There were significant differences among the three hyperbilirubinemia subgroups in serum IGF-1 levels ($P<0.01$). Mean NBNA scores in the mild, moderate and severe hyperbilirubinemia groups (35.01±2.26, 32.45±2.74 and 26.77±5.02, respectively) were significantly lower than those in the control group (38.24±0.78) ($P<0.01$). Significant differences in the NBNA scores were noted among the three hyperbilirubinemia subgroups ($P<0.01$). Serum IGF-1 levels were positively correlated to NBNA scores ($r=0.603$, $P<0.01$) and negatively correlated to the ratio of B/A ($r=-0.483$, $P<0.01$). **Conclusions** Serum IGF-1 levels decreased obviously in neonates with hyperbilirubinemia and correlated to the severity of disease. IGF-1 might be associated with bilirubin-induced brain damage. [Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (5):357-360]

Key words: Insulin-like growth factor-1; Hyperbilirubinemia; Brain damage; Neonate

[收稿日期]2008-10-21;[修回日期]2008-11-22
[作者简介]刘芳,女,硕士,主治医师。主攻方向:新生儿疾病。
[通讯作者]余唯琪,女,教授,兰州大学第一医院儿内科,邮编:730000。

高胆红素血症(简称高胆)是新生儿期常见疾病。胆红素是具有潜在毒性的血红素终末代谢产物,对肝脏、肾脏、神经系统以及体液免疫和细胞免疫功能均有损害^[1]。其中对神经系统的影响最为严重,可引起胆红素脑病。国内尚未见以血清胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1,IGF-1)与新生儿高胆脑损害相关性的报道,本研究通过检测不同程度高胆患儿血清中 IGF-1 水平及其新生儿神经行为评分(NBNA)来探讨 IGF-1 与新生儿高胆早期脑损伤的关系。

1 资料和方法

1.1 对象

收集本院 2007 年 9 月至 2008 年 9 月高胆新生儿 57 例作为高胆组[血清总胆红素(TSB) > 221 μmol,未结合胆红素(USB) < 25 μmol],TSB 221 ~ 256 μmol/L 20 例为轻度高胆组,257 ~ 342 μmol/L 24 例为中度高胆组,TSB > 342 μmol/L 13 例为重度高胆组。本组患儿胎龄在 37 ~ 42 周;入院日龄 3 ~ 10 d;出生体重 2 800 ~ 4 000 g;胎儿期及出生时无并发症;无先天畸形;除外窒息、严重感染及引起脑损害的其他疾病。对照组为 TSB < 85 mol/L 的 25 例同期足月正常新生儿,胎龄、日龄、体重及性别与高胆组相匹配,差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 抽取股静脉血 4 mL,2 mL 送生化检查,另 2 mL 常温下 2 000 r/min 离心 10 min,取上清液 300 μL 于 -70℃ 冷藏待测。

1.2.2 标本测定 血清 TSB,USB 和白蛋白(ALB)含量采用美国贝克曼公司生产的全自动生化仪测定,并计算 USB/ALB 比值(B/A);血清 IGF-1 选用电化学发光免疫法(ECLIA),美国 DPC 公司全自动发光免疫分析仪同批测定,由专人操作。试剂盒由美国 DPC 公司生产,购自天津德普诊断产品有限公司。

1.2.3 NBNA 评分 采用中国新生儿 20 项行为神经评分法。所有研究对象均于采血同日测评 NBNA,测评者受过专业培训。

1.3 统计学处理

试验数据用 SPSS 11.5 软件进行统计分析,检测结果以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,样本均数比较采用方差分析、 t 检验,相关性检验采用直线相关分析。以 $P < 0.05$ 为有显著性意义。

2 结果

2.1 IGF-1,TSB 及 NBNA,B/A 测定

高胆组血清 IGF-1 浓度较对照组明显降低($P < 0.01$),TSB 则较对照组显著升高($P < 0.01$);高胆组 NBNA 评分较对照组明显降低($P < 0.01$),B/A 值则较对照组显著升高($P < 0.01$),(表 1)。

表 1 高胆组与对照组 IGF-1,TSB,NBNA,B/A 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IGF-1 (ng/ L)	TSB (μmol/L)	NBNA (分)	B/A
对照组	25	50.16 ± 15.73	< 85.00	38.24 ± 0.78	0.97 ± 0.4
轻度高胆组	20	39.38 ± 8.42	235.59 ± 15.29	35.01 ± 2.26	4.85 ± 0.88
中度高胆组	24	30.77 ± 4.65	292.97 ± 18.47	32.45 ± 2.74	5.76 ± 0.49
重度高胆组	13	26.34 ± 2.05	406.67 ± 52.74	26.77 ± 5.02	8.12 ± 1.48
<i>F</i> 值		21.154	536.837	54.226	196.756
<i>P</i> 值		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

2.2 中、重高胆组 IGF-1,NBNA,TSB 治疗前后的比较

IGF-1 及 NBNA 随着 TSB 的降低均明显升高,经配对 t 检验差异有显著性($P < 0.01$),(表 2)。

2.3 IGF-1 与胆红素、NBNA 及 B/A 的关系

IGF-1 与胆红素及 B/A 呈显著负相关($r = -0.542, r = -0.483, P < 0.01$);IGF-1 与 NANB 评分呈显著正相关($r = 0.603, P < 0.01$)。

表 2 中、重度高胆新生儿治疗前后血清中 IGF-1, NBNA,TSB 比较 ($n = 37, \bar{x} \pm s$)

	IGF-1 (ng/ L)	NBNA (分)	TSB (μmol/L)
治疗前	29.02 ± 4.39	30.21 ± 4.68	337.76 ± 66.54
治疗后	37.41 ± 6.63	34.00 ± 1.75	202.84 ± 40.02
<i>t</i> 值	-6.065	-4.359	9.982
<i>P</i> 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01

3 讨论

IGF-1 是一种含有 70 个氨基酸的单链多肽激素,分子量 7 649 Da,机体内多种器官和组织能合成和分泌 IGF-1,通过内分泌、自分泌和旁分泌发挥作用。体内 IGF-1 大部分与 IGF-1 结合蛋白结合广泛分布于脑组织中,循环中 IGF-1 只有少部分是游离的,其余大部分都与 IGF 结合蛋白结合^[2]。近年来研究发现 IGF-1 在调节神经生长方面起着十分重要的作用,是大脑发育所必需的生长调节因子。远期随访研究表明高胆能引起中枢神经系统异常^[3],早期表现为嗜睡、吸吮力差、肌张力降低及听力下降等,重者可引起死亡,幸存者常留下手足徐动症,眼球运动障碍,听觉障碍,牙釉质发育不全和智力低下等神经系统后遗症^[4]。本研究通过分析高胆新生儿 IGF-1 水平及其与 NBNA、B/A 比值的关系,探讨 IGF-1 与新生儿胆红素脑损伤的关系。

本研究显示:IGF-1 水平随胆红素浓度升高而降低,高胆组 IGF-1 平均值均显著低于对照组,与其 NBNA 评分呈显著正相关;与 B/A 比值呈显著负相关,提示 IGF-1 可能与高胆脑损害这一病理过程有关。IGF-1 对中枢神经系统损伤起保护作用,能够影响神经细胞的分化,生长和成熟,减轻多种病理因素对神经组织造成的损伤,有助于神经细胞受损后功能恢复。国内外研究表明 IGF-1 可减少神经元死亡、促进轴突生长及髓鞘形成,在调节神经生长中起着十分重要的作用^[5]。转基因实验证实 IGF-1 mRNA 在神经细胞和神经胶质细胞中都有表达,而神经胶质细胞中的 IGF-1 最为丰富^[6]。通过细胞培养已证实减少或去除 IGF-1,神经细胞数量减少^[7]。另有文献表明 IGF-1 主要通过降低脑血管阻力、减少一氧化氮含量、阻止钙通道开放、防止神经细胞凋亡等多种途径对中枢神经系统损伤起保护作用^[8-10]。推测当胆红素明显升高时,过多游离的胆红素通过血脑屏障,由于胆红素复合物的形成、静息与动作电位的变化、神经传导兴奋性下降、氧化磷酸化作用受抑,线粒体功能、神经传导和递质合成受损等,最终致使神经元细胞发生肿胀、固缩、崩解^[11];同时由于胆红素大量沉积,机体处于一个功能紊乱、代谢异常的阶段,组织因能量代谢障碍致使分泌 IGF-1 量减少,外周血中 IGF-1 含量降低,不能满足神经系统生长发育的需要,对神经元的保护作用降低,从而导致脑损害发病机率增加。

NBNA 评分法能较全面地评价新生儿神经行为

发育水平,对早期发现新生儿脑功能异常敏感性高、特异性强。本研究中高胆组 NBNA 评分显著低于对照组,主要表现在生物、非生物性视听定向(对红球、人脸及咯咯声的反应)和主、被动肌张力方面明显差于正常新生儿,说明高胆时脑损伤确实存在。这与以往多篇报道相符^[12-14]。而 IGF-1 与其 NBNA 评分呈显著正相关,提示当高胆患儿 IGF-1 降低时,中枢神经系统受到了损害,受该神经营养因子的保护作用减少。

因轻度高胆组患儿住院时间短未能再次采集标本,将中、重度组进行了治疗前后的比较。治疗主要通过蓝光照射、碱化血液以及口服肝酶诱导剂来增加胆红素的排泄,人血白蛋白静脉点滴联结游离胆红素以减少胆红素对神经细胞的毒性。在胆红素水平明显下降后再次检测 IGF-1,TSB 及 NBNA 评分,发现患儿 NBNA 评分明显恢复的同时,血清 IGF-1 浓度也有明显升高,也说明 IGF-1 浓度与 NBNA 评分呈正相关,与胆红素值呈负相关,证明血清 IGF-1 含量的减少与新生儿胆红素脑损伤密切相关。同时也表明胆红素对神经系统的损害作用是暂时的,经过积极治疗是可以逆转的。胆红素对神经细胞的毒性作用主要与高胆持续时间有关,持续时间短时,其损伤作用可被等量的白蛋白纠正;持续时间长,其损伤作用则难以逆转,最终导致神经元死亡。故有文献将胆红素的神经毒性分为可逆、治疗后可逆和不可逆 3 个阶段^[15],在不可逆阶段时 IGF-1 很可能因含量太低而不能发挥对神经细胞的保护作用。

本研究还表明,在临床上 TSB 和 B/A 值尚未明显升高之前,部分新生儿血清 IGF-1 浓度已有明显降低,无典型胆红素脑病临床表现时 NBNA 评分均值也已显著降低,提示血清 IGF-1 与 TSB、B/A 值相比更能早期预测胆红素脑损伤患病风险。推测 IGF-1 可以作为早期检测新生儿高胆红素脑损伤客观依据,并对高胆患儿进行早期干预具有一定指导意义。Wang 等^[16]建立晚期妊娠胎羊脑缺氧缺血模型,在脑损伤后数小时给予单剂量人类重组胰岛素生长因子,结果脑损伤明显改善。IGF-1 作为一种神经营养因子在动物实验中的疗效已得到了证实,因而将可能被开发成为临床上抗脑损伤类药物^[17]。

[参 考 文 献]

- [1] 杨晓梅,高传化,陆洋. 新生儿高胆红素血症与多脏器损害的关系探讨[J]. 中国小儿急救医学, 2006, 13(3):268-269.
- [2] Le Roith D. The insulin-like growth factors system[J]. Exp Diabetes Res, 2003, 4(4):205-212.

[3] 董淑兰,华青,于爱华,杨玉英,张玉英. 新生儿高胆红素血症的远期随访研究[J]. 中国实用儿科杂志, 1999, 14(2):87-88.

[4] 田巧红,陈昌辉. 新生儿胆红素脑病发病机制与防治[J]. 实用医院临床杂志, 2005, 2(3):84-85.

[5] Guan J, Skinner SJ, Beilharz EJ. The movement of IGF-1 into the brain parenchyma after hypoxic-ischaemic injury[J]. Neuroreport, 1996, 7(2):632-636.

[6] Lesort M, Johnson GV. Insulin-like growth factor-1 and insulin mediate transient site-selective increases in tau phosphorylation in primary cortical neurons[J]. Neuroscience, 2000, 99(2):305-316.

[7] Guan J, Beilharz EJ, Skinner SJ, Williams CE, Gluckman PD. Intracerebral transportation and cellular localisation of insulin-like growth factor-1 following central administration to rats with hypoxic-ischemic brain injury[J]. Brain Res, 2000, 853(2):163-173.

[8] Brywe KG, Mallard C, Gustavsson M, Hedtj rn M, Leverin AL, Wang X, et al. IGF-I neuroprotection in the immature brain after hypoxia-ischemia, involvement of Akt and GSK3beta? [J]. Eur J Neurosci, 2005, 21(6):1489-1502.

[9] Wood TL, Loladze V, Altieri S, Gangoli N, Levison SW, Brywe KG, et al. Delayed IGF-1 administration rescues oligodendrocyte progenitors from glutamate-induced cell death and hypoxic-ischemic brain damage[J]. Dev Neurosci, 2007, 29(4-5):302-310.

[10] 敖当,黄宇戈,陈铭珍,揭育丽. 胰岛素样生长因子- I 在新生儿缺氧缺血性脑病时血液中水平变化及意义[J]. 临床儿科杂志, 2003, 21(7):408-409.

[11] Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns [J]. Pediatrics, 2006, 117(2): 474-485.

[12] 张亚京,张爱平,王鑫,陈欣,黄学英,刘志晶,等. 新生儿高胆红素血症对其神经行为及预后的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2003, 18(12):989-990.

[13] 王晓安,方妍彤,朱银燕,王晓芳. 85 例高胆红素血症新生儿行为神经测定[J]. 浙江实用医学, 2006, 11(6):395-405.

[14] 陈艳霞,王家勤,许建文. 新生儿高胆红素血症行为神经测定及婴幼儿期智能发育随访[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(14):1079-1080.

[15] 潘新年,杨广林,黄跃. 足月新生儿高间接胆红素血症与中枢损害关系的探讨[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(5):429-430.

[16] Wang JM, Hayashi T, Zhang MR. Reduction of ischemic brain injury topical application of insulin-like growth factor-1 after transient middle cerebral artery occlusion in rats[J]. Brain Res, 2000, 859(2):381-385.

[17] 万忠和,肖昕. 血清胰岛素样生长因子 I 及生长激素与新生儿缺氧缺血性脑病的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(1):22-24.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

“2009 年高危新生儿治疗技术学习班”通知

广州市妇女儿童医疗中心、广州市儿童医院拟于 2009 年 7 月 14~17 日(14 日报到,18 日撤离)在广州举办“高危新生儿治疗技术学习班”。本项目系国家级继续教育项目(2009-06-03-020),学习结束授予 I 类学分 10 分。

授课内容:新生儿常频机械通气;高频通气;无创辅助通气;氧疗;液体疗法;早产儿经胃肠道喂养;静脉营养;一氧化氮吸入疗法;血液净化技术;高压氧治疗;亚低温疗法;输血疗法;干细胞治疗;心肺复苏术;危重新生儿转运等。

授课人员:为开展上述技术并在全中国具有较大影响力的单位,包括复旦大学儿科医院、上海交通大学新华医院、浙江大学医学院附属儿童医院、中南大学湘雅医院、中山大学附一院、暨南大学医学附一院、南方医科大学珠江医院、广州医学附二院、广州市儿童医院等的专家、教授。

招收对象:儿科、新生儿科医生。

报名办法:学费(含资料费)800 元,食宿统一安排,费用自理。有意参加者请来信、电话或电子邮件联系,并注明联系方式以便发送第二轮通知。主办方联系地址:广州市人民中路 318 号 广州市儿童医院新生儿科,邮编:510120;联系电话:020-81330577(联系人:周伟),020-81330523(科教科联系人:黄秀茵,何庆芬);E-mail:zhouwei_pu003@126.com。