

·临床研究报道·

新生儿缺氧缺血性脑病血清生长激素 动态变化及临床意义研究

李双双¹,张瑞宣²,杜卫星¹,施卫平¹

(1. * 南通市妇产科医院儿科,江苏 * 南通 226008; 2. * 苏州医学院附属儿童医院儿内科,江苏 * 苏州 215003)

[摘要] 目的 探讨新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)对生长激素(GH)的影响。方法 采用放射免疫法,检测40例窒息后新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)及36例正常新生儿在生后2~4,24,48,96 h及7 d血清生长激素浓度。结果 轻度、中度HIE足月儿生后2~4 h GH水平分别为(49.536 ±11.068) ng/ml,(61.805 ±8.433) ng/ml明显高于对照组(22.409 ±11.360) ng/ml ($P < 0.01$),重度HIE后2~4 h GH水平为(17.186 ±11.675) ng/ml明显低于对照组 ($P < 0.01$)。早产儿HIE生后2~4,24 h GH水平分别为(58.733 ±15.372) ng/ml,(38.919 ±10.286) ng/ml明显高于对照组(37.998 ±19.901) ng/ml,(24.072 ±14.697) ng/ml ($P < 0.01$)。结论 早期测定血清GH水平对判断HIE程度具有重要意义。

[关键词] 缺氧缺血性脑病;血清生长激素;新生儿

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008-8830(2001)03-0270-03

HIE是围生期新生儿的常见病,也是引起新生儿死亡及影响新生儿健康发育的重要原因。因此,早期正确判断窒息儿是否发生脑损伤、损伤程度、预后及采取哪些有效的治疗措施等是人们最关心的问题。近年来,中枢神经系统对内分泌系统的影响已引起人们关注,HIE后血清GH动态变化,国内外报道很少。本文通过分析HIE患儿血清GH水平,探讨HIE对内分泌系统GH的影响,为判断病情程度、观察疗效、估计预后提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

HIE组40例,均为本院新生儿科住院的患儿,男女各半。入院日龄10 min至5 h;24例足月儿(HIE分度轻度7例,中度7例,重度10例),16例早产儿。均有明确的围产窒息史及异常神经系统症状,HIE诊断及分度按照1996年杭州会议修改的标准进行临床诊断^[1],分别于生后2~4,24,48,96 h及7 d,经股静脉取血。HIE患儿经综合治疗10~

14 d后全部存活,生命体征稳定。对照组:36例正常新生儿,男女各半。日龄<4 h,足月儿20例,早产儿16例。胎龄、出生体重、日龄与HIE组比较差异无显著性 ($P > 0.05$),标本采取时间,方法同HIE组。

1.2 样本采集

分别于生后2~4,24,48,96 h及7 d取股静脉血3 ml不抗凝,37℃水浴30 min,待血液自然凝固后,3 500 r/min离心10 min,取血清置低温冰箱待测。标本采集点除出生后时间外,每天取同一时间点8 00或14 00,GH测定用放射免疫法,试剂盒为美国杜邦公司生产的产品。

1.3 HIE组头颅CT常规扫描

入院当日或次日作头颅CT检查,检查前30 min肌注鲁米那10~15 mg/kg,以防检查过程中哭闹或惊厥,CT分度按照1996年杭州会议修改的标准^[1]。

1.4 随访

随访日龄42 d,6个月。方法:Gesell智能法^[2]及精神发育状态。Gesell智能法评分<75分异常,

[收稿日期] 2000-04-04; [修回日期] 2001-09-12
[基金项目] 本课题由南通市卫生局基金资助(基金编号9916)
[作者简介] 李双双(1962-),女,硕士,副主任医师。

75~84 分基本正常,>85 分正常。

1.5 数据统计学处理

单因素方差分析,方差齐性检验,t 检验,数据以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

2 结果

2.1 正常足月儿对照组及早产儿对照组血清 GH 变化

正常足月儿及早产儿对照组血清 GH 在生后 2

~4 h 最高,随日龄增长有所下降。见表 1。

2.2 HIE 组血清 GH 变化

轻、中度 HIE 足月儿生后 2~4 h GH 值最高,随日龄增长有所下降且与对照组相比较差异有显著性意义。重度 HIE 在生后 2~4 h GH 值最低与对照组相比较差异有显著性意义。见表 1。

2.3 HIE 早产儿血清 GH 变化

HIE 早产儿血清 GH 在生后 2~4 h 最高,随日龄增长有所下降,在生后 2~4 h,24 h 与正常对照组相比较差异有显著性意义。见表 1。

表 1 各组新生儿血清 GH 水平的动态变化 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	例数	生后					
		2 ~ 4 h	24 h	48 h	96 h	7 d	F
足月儿对照组	20	32.409 ±11.360	28.395 ±11.284	23.360 ±7.220	18.360 ±12.786	15.303 ±11.205	11.001
足月儿 HIE 轻	7	49.536 ±11.068 ^b	25.955 ±9.529	27.017 ±13.687	14.690 ±9.740	10.714 ±3.155	21.458 ^c
中	7	61.805 ±8.433 ^b	42.132 ±14.980	22.497 ±9.609	14.676 ±7.085	11.668 ±5.141	48.510 ^c
重	10	17.186 ±11.675 ^b	48.539 ±10.843 ^b	16.288 ±9.057 ^a	6.642 ±3.815 ^a	3.621 ±2.454 ^b	50.262 ^c
早产儿对照组	16	37.998 ±19.701	24.072 ±14.697	17.840 ±9.079	12.837 ±4.436	11.277 ±7.134	27.026
早产儿 HIE 组	16	58.733 ±15.372 ^b	38.919 ±10.286 ^b	20.492 ±7.232	13.125 ±6.588	11.279 ±5.095	4.563 ^c

注:a * "与对照组比较, P < 0.05; b * "与对照组比较, P < 0.01; c * "同组中各时间段比较, P < 0.01

2.4 远期随访结果及血清中 GH 水平与 HIE 预后关系

经随访,病例组已知转归 27 例,预后不良 10 例,其中 8 例来自临床分度重度 HIE,2 例为临床分度中度 HIE 病人,表现为肌张力低下或肢体痉挛,反复惊厥,Gesell 智能法评分 < 75 分。预后良好 10 例来自临床分度轻、中度 HIE 病人,Gesell 智能法评分 > 75 分。预后良好与预后不良的二组血 GH 水平分别在 42 d,6 个月获取,虽然预后不良者 GH 水平低于预后良好者,但在统计上差异无显著性意义(P > 0.05)见表 2。

表 2 血清中 GH 水平与 HIE 预后关系 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

Gesell 评分法	例数	42 d	6 个月
≥75	10	12.562 ±6.150	5.642 ±3.988
<75	10	8.374 ±3.992 ^a	6.041 ±3.210

3 讨论

胎儿窘迫窒息可致血液中一些应激激素如儿茶酚胺,糖皮质激素及红细胞生成素等^[3~5]水平升

高,然而在分娩,妊娠时垂体对应激的反应未完全阐明^[5,6],新生儿的各种损伤可影响下丘脑—垂体轴,一些调查者认为儿童时期下丘脑、垂体功能低下其实在新生儿期已发生,尤其目前已明确垂体功能低下与早产儿、妊娠并发症、新生儿脑损伤有密切关系。所以对下丘脑—垂体引起的特殊损伤和新生儿疾病间的关系需进一步研究。

应激状态如手术及低氧的胎羊血清 GH 水平升高,急性全脑缺血和缺血 30 min 再灌注的动物模型血浆和脑均浆催乳素(PRL),GH 及 β-内啡肽(β-EP)的含量明显升高且激素水平随缺血时间的延长而改变^[7]。胰岛素样生长因子-I(IGF-I)和胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)均为 GH 所依赖。其中 IGF-1 是 GH 发挥效应的重要介导因子,并对 GH 的分泌起反馈调节作用^[8]。缺氧缺血作为应激反应通过下丘脑—垂体病理损伤及神经体液使 GH 分泌增加。应激情况下,GH 与 IGF-1 之间的相互作用可被改变,IGF-1 的浓度和活性减低使 GH 浓度升高^[9]。这些均提示 GH 的活性变化可反映急性脑血循环障碍病理生理过程,GH 与皮质醇一样是反映脑血循环障碍病理敏感的活性指标。

本研究显示,正常足月儿和早产儿血清 GH 浓度在生后 2~4 h 含量最高,随日龄增长而下降,各

时间段血清 GH 浓度有明显区别,经方差分析 $P < 0.01$,差异具有显著性意义。GH 浓度在重度 HIE 时的下降值比轻、中度均低,推测新生儿轻、中度 HIE 时刺激 GH 的分泌呈高峰,垂体处于被刺激而耗竭状态即进一步损伤刺激也不能释放更多的 GH,也可能由于严重缺氧、缺血引起短暂或永久下丘脑—垂体的损伤及垂体生长激素释放抑制素反应主动,血中 IGF-1 活性负反馈抑制增加有关。实际上多数生长激素缺乏症儿童给予生长激素释放激素 (GHRH) 治疗后可见血清 GH 水平有不同程度的提高,可见大多数起因于下丘脑的损伤,垂体分泌耗竭的可能性较小^[10]。早产儿 HIE 生后 2~4 h, 24 h 血清 GH 水平高于对照组的原因可能与早产儿垂体对 GHRH 反应增加和 IGF-1 低水平有关^[11]。

远期随访结果虽然预后不良者 GH 水平低于预后良好者,但在统计上差异无显著性意义 ($P > 0.05$),需要进一步跟踪随访。

通过分析血清 GH 水平,反映 HIE 致下丘脑—垂体前叶的损伤,得出 GH 水平与 HIE 严重度有关。结合临床病史及其它常用辅助检查结果,早期检测血清 GH 水平有助于判断 HIE 严重度,HIE 病例血清 GH 早期改变具有特异性。

[参 考 文 献]

- [1] 韩玉昆. 新生儿缺氧缺血性脑病临床诊断依据和分度 [J]. 中华儿科杂志, 1997, 35(2): 99 - 100.
- [2] 刘淑华, 陈毅. 600 例智能低下儿童智商和适应商结果分析

[J]. 中华儿童保健杂志, 1998, 6(1): 31 - 33.

- [3] Ruth V, Fyhrquist F, Clemons G, et al. Cord plasma vasopressin, erythropoietin, and hypoxanthine as indices of asphyxia at birth [J]. *Pediatr Res*, 1988, 24(4): 490 - 494.
- [4] Ruth V, Widness JA, Clemons G, et al. Postnatal changes in serum immunoreactive erythropoietin in relation to hypoxia before and after birth [J]. *J Pediatr*, 1990, 116(6): 950 - 954.
- [5] Van Cauwenberge JR, Hustin J, Demey-Ponsart E, et al. Changes in fetal and maternal blood levels of prolactin, cortisol and cortisone during eutocic and dystocic childbirth [J]. *Hormone Res*, 1987, 25(3): 125 - 131.
- [6] Parker CR Jr, MacDonald PC, Guzick DS, et al. Prolactin levels in umbilical cord blood of human infants: relation to gestational age, maternal complications, and neonatal lung function [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161(3): 795 - 802.
- [7] 蒋晓江, 陈曼娥, 王景周, 等. 全脑缺血 - 再灌注时催产素生长激素与 β -内啡肽的应变效应 [J]. *中国危重急救医学*, 1995, 7(3): 132 - 135.
- [8] 王伟, 江静, 孙文鑫, 等. 国产重组人生长激素治疗 55 例儿童生长激素缺乏症临床综合分析 [J]. *中华儿科杂志*, 1999, 37(4): 206 - 207.
- [9] Chawals WJ. 在营养不良和急性代谢应激下外源性生长激素和胰岛素样生长因子的作用一种假设 [J]. *国外医学创伤和外科基本问题分册*, 1992, 13(2): 141 - 143.
- [10] Rechler MM, Nissley SP, Roth J. Hormonal regulation of human growth [J]. *N Engl J Med*. 1987, 316(15): 941 - 943.
- [11] Radetti G, Bozzola M, Paganini C, et al. Growth hormone bioactivity and levels of growth hormone, growth hormone-binding protein, insulinlike growth factor I, and insulinlike growth factor-binding proteins in premature and full-term newborns during the first month of life [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1997, 151(2): 170 - 175.

(本文编辑: 吉耕中)