

· 临床研究 ·

缺氧缺血性脑病新生儿血浆生长激素 和催乳素水平变化及其临床意义

张广友¹, 卢宪梅², 孙若鹏², 王淑珍³

(1. 泰安市中心医院儿科, 山东 泰安 271000; 2. 山东大学齐鲁医院儿科, 山东 济南 250012;
3. 泰安市第一人民医院儿科, 山东 泰安 271000)

[摘要] 目的 探讨血浆生长激素(GH)和催乳素(PRL)在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)发病过程中的水平变化以及二者之间作用的相互关系。方法 采用放射免疫分析法测定54例HIE急性期、恢复期和20例对照组患儿血浆GH、PRL水平。结果 急性期中、重度HIE患儿与轻度组和对照组比较,血浆GH水平明显降低,而PRL水平明显增高($P < 0.01$);恢复期HIE各组与对照组血浆GH、PRL水平比较差异无显著性($P > 0.05$);中、重度HIE患儿急性期与恢复期比较,血浆GH水平明显降低,而PRL水平明显升高($P < 0.01$);急性期血浆GH与PRL水平呈高度负相关($r = -0.8759$, $P < 0.01$)。结论 GH、PRL参与了新生儿HIE的发生和发展过程,急性期血浆GH、PRL水平与HIE病情程度密切相关。

[中国当代儿科杂志, 2006, 8(6): 450-452]

[关键词] 缺氧缺血性脑病; 生长激素; 催乳素; 新生儿

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2006)06-0450-03

Serum growth hormone and prolactin levels in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy

ZHANG Guang-You, LU Xian-Mei, SUN Ruo-Peng, WANG Shu-Zhen. Department of Pediatrics, Central Hospital of Tai'an, Tai'an, Shandong 271000, China (Email: guangyouzh@163.com)

Abstract: Objective To investigate the levels and roles of serum growth hormone (GH) and prolactin (PRL) in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). **Methods** Serum GH and PRL levels were measured by radioimmunoassay in 54 neonates with HIE (20 mild, 19 moderate and 15 severe HIE) at the acute and convalescence stages. Twenty normal neonates were used as controls. **Results** Serum GH levels were significantly lower, but PRL levels were significantly higher in moderate and severe HIE neonates at the acute stage compared with those of controls and mild HIE neonates ($P < 0.01$). There were noticeable differences in serum levels of GH and PRL between the moderate and severe HIE cases ($P < 0.01$). During the convalescence stage, serum GH levels increased and PRL levels decreased in moderate and severe HIE neonates compared with those at the acute stage ($P < 0.01$); serum GH and PRL levels in each sub-group of HIE restored to the levels of controls. There was a closely negative correlation between GH and PRL levels at the acute stage of HIE ($r = -0.8759$, $P < 0.01$). **Conclusions** GH and PRL might be involved in the pathophysiological process of HIE. The levels of GH and PRL closely relate to the severity of HIE at the acute stage.

[Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(6): 450-452]

Key words: Hypoxic-ischemic encephalopathy; Growth hormone; Prolactin; Neonate

生长激素(GH)由脑垂体合成、分泌和储存,人体中枢神经系统中存在着广泛的GH受体,在脉络丛、丘脑、海马及垂体均发现有GH受体表达,研究表明GH在缺氧缺血性脑损伤中起神经保护作用^[1]。催乳素(PRL)是垂体前叶分泌的一种多肽激素,文献报道^[2]围生期新生儿脑损伤时垂体前叶释放PRL增加,且与脑损伤程度有一定的关系。本文通过检测54例新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)和20

例对照组患儿血浆GH、PRL的水平变化,探讨二者在HIE发病中的作用及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

HIE组:54例HIE患儿系泰安市中心医院和第一人民医院新生儿科2005年10月至2006年4月

[收稿日期]2006-05-25;[修回日期]2006-07-14

[作者简介]张广友,男,大学,副主任医师。主攻方向:新生儿专业。

住院病人,男29例、女25例,其中轻度20例、中度19例、重度15例,均符合新生儿HIE诊断和临床分度标准^[3]。轻、中、重度HIE患儿的胎龄分别为 39.20 ± 1.28 , 39.37 ± 1.46 , 39.40 ± 1.24 周;出生体重分别为 3420 ± 380 , 3410 ± 290 , 3530 ± 340 g。对照组:同期住院的新生儿肺炎病人20例,男11例、女9例,均为足月适于胎龄儿,无窒息和缺氧史,无呼吸困难表现和中枢神经系统体征,胎龄为 39.35 ± 0.93 周,出生体重为 3380 ± 290 g。两组胎龄、体重比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

两组患儿均于生后24~48 h(急性期)、10~14 d(恢复期)分别在清晨8时左右采静脉血4 mL,尽快离心分离血清(4℃, 3 000 r/min, 10 min),标本置-20℃冰箱保存待测,使用前于室温平衡。药盒由天津九鼎医药生物工程有限公司提供, GH采用液相平衡竞争放射免疫分析法, PRL采用液相顺序饱和和放射免疫分析法。

1.3 统计学处理

应用EXCEL2003进行数据录入与整理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用SAS9.0软件对该资料进行统计学处理。两组之间比较用 t 检验,多组之间比较用单因素方差分析,两两比较用LSD- t 检验,双变量相关性采用直线相关分析进行统计学处理。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组GH, PRL在急性期和恢复期的水平比较

由表1可见,恢复期中、重度HIE病人血浆GH水平升高, PRL降低,与急性期比较差异显著($P < 0.01$),而轻度HIE和对照组血浆GH, PRL水平在急性期和恢复期比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 对照组、HIE组在急性期及恢复期血浆GH, PRL水平变化 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

	例数	急性期	恢复期	t	P
GH					
对照组	20	41.79 ± 6.47	38.71 ± 5.81	-1.28	>0.05
轻度	20	40.79 ± 5.76	37.92 ± 5.64	-1.57	>0.05
中度	19	21.04 ± 5.70	40.61 ± 8.04	16.11	<0.01
重度	15	15.23 ± 5.02	38.55 ± 7.74	14.62	<0.01
PRL					
对照组	20	59.36 ± 9.62	54.93 ± 9.53	-1.44	>0.05
轻度	20	62.35 ± 8.14	60.65 ± 9.48	-1.37	>0.05
中度	19	111.90 ± 20.85	53.71 ± 9.66	-13.86	<0.01
重度	15	156.38 ± 26.22	59.43 ± 8.47	-15.88	<0.01

2.2 HIE各分度组急性期血浆GH, PRL的水平比较

HIE不同临床分度血浆GH, PRL水平两两比较用LSD- t 检验结果显示:急性期重、中度HIE分别与轻度和对照组比较, GH明显降低(t 值 = -12.88, -13.15, -10.61, -10.90, $P < 0.01$), PRL明显增高(t 值 = 16.10, 16.61, 9.05, 9.59, $P < 0.01$);重度与中度比较差异亦有统计学意义(GH的 t 值 = -2.90, $P < 0.01$; PRL的 t = 7.53, $P < 0.01$);轻度与对照组比较差异无显著性($P > 0.05$)。见表2。

表2 HIE不同临床分度急性期血浆GH, PRL水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

分组	例数	GH	PRL
对照组	20	41.79 ± 6.47	59.36 ± 9.62
轻度	20	40.79 ± 5.76	62.35 ± 8.14
中度	19	21.04 ± 5.70	111.90 ± 20.85
重度	15	15.23 ± 5.02	156.38 ± 26.22
F		95.40	123.66
P		<0.01	<0.01

2.3 不同时期血浆GH, PRL水平的相关性比较

急性期血浆GH, PRL水平呈高度直线负相关($r = -0.8759$, $P < 0.01$)。恢复期二者呈弱相关($r = -0.2538$, $P < 0.05$)。

3 讨论

本文研究显示急性期HIE中、重度与轻度和对照组比较, GH明显降低, PRL明显增高, 中度与重度比较差异有统计学意义。说明GH, PRL与脑损伤的严重程度密切相关。恢复期中、重度HIE病人血浆GH升高, PRL降低,与急性期比较差异有显著性,而轻度HIE和对照组血浆GH, PRL水平在急性期和恢复期的差异无统计学意义;恢复期不同程度HIE与对照组GH, PRL水平单因素方差分析差异亦无统计学意义。表明GH, PRL参与了新生儿HIE的发生和发展过程,在急性期二者水平变化程度与HIE病情分度密切相关,亦说明GH, PRL与脑损伤的严重程度密切相关。

在HIE发病过程中一定水平的GH对神经细胞具有保护作用,其神经保护机制可能与局部诱导胰岛素样生长因子-I(insulin-like growth factor binding protein-I IGF-I)的产生有关^[4]。Gustafson等^[1]直接将GH注入小鼠的脑室内观察到颅内IGF-I mRNA的表达迅速增加。HIE时IGF-I通过减少神经细胞的凋亡,增加神经髓鞘的形成,促进神经细胞的分化

而完成其神经保护作用。GH 的分泌受下丘脑生长激素释放激素 (growth hormone releasing hormone GHRH) 及生长抑素 (somatostatin, SS) 的双重控制。有报道^[5,6] HIE 急性期 SS 分泌明显升高, 且与 HIE 的轻重程度呈正相关, SS 的主要作用是抑制腺垂体 GH 及 TSH 的分泌, 刘成军等^[7]报道中、重度 HIE 血浆 TT3, TT4, FT3, FT4, GH 均降低, 支持上述观点。

有报道^[8,9]研究围产期窒息组母血、脐血及新生儿血浆 PRL 水平均明显高于正常对照组, 其中以脐血最为显著, 新生儿血亦高于母血, 生后第2天逐渐下降, 生后第10天血浆 PRL 水平与对照组比较差异无显著性, 与我们的结果基本一致。推测围产期窒息时, 脑组织缺氧缺血导致新生儿兴奋性氨基酸的释放增加, 进而促使垂体前叶 PRL 的释放增加^[10,11], 增高的 PRL 通过胎儿循环系统使脐血 PRL 水平增高。血浆 PRL 水平与脑损伤的严重程度有关^[2]。中、重度 HIE 脑损伤时下丘脑中 PRL 抑制因子与 PRL 释放因子等物质发生改变, 从而使垂体中的 PRL 分泌增加, 血浆 PRL 升高^[12]。其中多巴胺 (dopamine, DA)、 α -氨基乙酸是主要的生理性 PRL 抑制因子; 催乳素释放肽 (prolactin-releasing peptide, PrRP)、促甲状腺激素释放激素、兴奋性氨基酸、P 物质、神经紧张素、阿片肽及血管活性肠肽等都有刺激 PRL 释放的作用。

GH, PRL 属一种蛋白(肽)激素, 在与受体结合后即可激活内源性酪氨酸蛋白(PTK), 使细胞内磷酸酯酶和蛋白激酶等磷酸化, 通过一系列酶促反应最后使细胞发生功能性应答。本文研究表明血浆 GH, PRL 在 HIE 发病急性期呈高度负相关; 在恢复期呈弱相关, 说明二者在细胞功能性应答方面发挥相反作用。PrRP 与体外培养的仓鼠卵巢细胞的 hGR3 受体结合后, 促使 PRL 释放的重要信号分子花生四烯酸明显增加, 提示 PrRP 具有 PRL 释放的作用^[13], 静脉注射 PrRP31 肽能呈剂量依赖性地增加大鼠血浆 PRL 水平^[14]; 侧脑室注射 PrRP 后血浆 GH 水平下降, 给大鼠分别静脉注射盐酸半胱胺和 SS 抗体耗竭或中和 SS 后, PrRP 抑制 GH 分泌的作用消失, 提示 PrRP 可能通过 PrRP 受体促进 SS 的分泌, 从而抑制垂体前叶 GH 的分泌^[15], 因此认为 PrRP 可同时调节 GH 和 PRL 的释放。本研究结果提示血浆 GH, PRL 水平可作为 HIE 急性期病情程

度的判断指标之一, 在临床实践中具有指导意义; 其次, 应用 GH 生物制剂治疗中、重度 HIE 可能具有较好的神经保护作用, 值得临床进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Gustafson K, Hagberg H, Bengtsson BA, Brantsing C, Isgaard J. Possible protective role of growth hormone in hypoxia-ischemia in neonatal rats[J]. *Pediatr Res*, 1999, 45(3): 318-323.
- [2] Legido A, Lago P, Chung HJ, Sperling M, Clancy RR. Serum prolactin in neonates with seizures [J]. *Epilepsia*, 1995, 36(7): 682-686.
- [3] 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.
- [4] 刘小红, 袁雄伟, 李成荣. 新生儿缺氧缺血性脑病血浆生长激素的变化及临床意义[J]. *中国实用儿科杂志*, 2001, 16(3): 169-170.
- [5] 张士发, 茅双根, 周名雄, 杨军. 新生儿缺氧缺血性脑病时生长抑素及甲状腺功能的改变[J]. *皖南医学院学报*, 2003, 22(2): 106-107.
- [6] 吴玲, 赵出燕, 过国英. 新生儿缺氧缺血性脑病时胃肠激素的变化[J]. *临床儿科杂志*, 1998, 16(6): 388-390.
- [7] 刘成军, 赵桂芬, 刘克苗, 郭静, 杨军霞. 新生儿缺氧缺血性脑病生长激素、甲状腺功能变化[J]. *中国航天医学杂志*, 2003, 5(5): 37-38.
- [8] 李占魁, 冯晋兴, 段钊, 刘明, 李静, 薛翔. 围产期窒息母儿血浆催乳素水平变化研究[J]. *临床儿科杂志*, 2003, 21(8): 491-508.
- [9] 李占魁, 冯晋兴, 段钊, 刘明, 刘雅, 李静, 等. 新生儿窒息母儿血浆催乳素水平变化的研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2003, 5(6): 505-508.
- [10] Morales A, Bass NE, Verhulst SJ. Serum prolactin levels and neonatal seizures [J]. *Epilepsia*, 1995, 36(4): 349-354.
- [11] 李双双, 张瑞宣, 杜卫星, 施卫平. 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[J]. *中国当代儿科杂志*, 2001, 3(3): 270-272.
- [12] 杜彩霞, 赵凤临, 叶鸿瑁, 魏玲. 血清催乳素与新生儿惊厥关系的研究[J]. *中华围产医学杂志*, 2005, 8(1): 27-30.
- [13] Hinuma S, Habata Y, Fujii R, Kawamata Y, Hosoya M, Fukusumi S, et al. A prolactin-releasing peptide in the brain[J]. *Nature*, 1998, 393(6682): 272-276.
- [14] Matsumoto H, Noguchi J, Horikoshi Y, Kawamata Y, Kitada C, Hinuma S, et al. Stimulation of prolactin release by prolactin-releasing peptide in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 259(2): 321-324.
- [15] Iijima N, Matsumoto Y, Yano T, Tanaka M, Yamamoto T, Kaki-hara Y, et al. A novel function of prolactin-releasing peptide in the control of growth hormone via secretion of somatostatin from the hypothalamus [J]. *Endocrinology*, 2001, 142(7): 3239-3243.

(本文编辑: 吉耕中)