

· 临床研究 ·

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

万忠和¹, 肖昕²

(1. 佛山市第二人民医院儿科, 广东 佛山 528000, 2. 暨南大学医学院儿科, 广东 广州 510632)

[摘要] 目的 研究新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)血清胰岛素样生长因子 I (IGF-I) 和生长激素(GH)水平, 探讨血清 IGF-I, GH 与 HIE 严重程度之间的关系。方法 测定实验组 53 例 HIE 新生儿(其中轻度 30 例、中度 15 例、重度 8 例)生后 72 h 内、26~28 d 血清 IGF-I 和 GH 水平, 以 30 例正常新生儿作对照; HIE 组新生儿分别在急性期和恢复期做新生儿神经行为测定(NBNA), 分析血清 IGF-I 和 GH 与 HIE 严重程度及与 NBNA 之间的关系。结果 轻、中、重度 HIE 新生儿血清 IGF-I 水平在生后 72 h 内分别为 59.65 ± 29.61 ng/mL、 33.56 ± 17.32 ng/mL、 23.58 ± 13.57 ng/mL, 生后 26~28 d 分别为 89.26 ± 48.65 ng/mL、 71.46 ± 38.35 ng/mL、 54.39 ± 26.39 ng/mL。对照组在 72 h 及 26~28 d 时, IGF-I 水平为 71.23 ± 35.42 ng/mL、 96.54 ± 52.38 ng/mL, 与实验组比较均 $P < 0.01$ 。病情越重血清 IGF-I 水平越低($P < 0.05$)。血清 GH 水平与 HIE 的严重程度无相关性。HIE 组血清 IGF-I 水平在急性期和恢复期均与 NBNA 高度相关($r = 0.295, P < 0.05$; $r = 0.263, P < 0.05$), 而 GH 无论在急性期和恢复期均与 NBNA 分值没有相关性。结论 测定新生儿 HIE 血清 IGF-I 水平可判断 HIE 的严重程度, 血清 IGF-I 水平可能影响 HIE 新生儿的预后。 [中国当代儿科杂志, 2007, 9(1): 22-24]

[关键词] 缺氧缺血性脑病; 胰岛素生长因子 I; 生长激素; 新生儿

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2007)01-0022-03

Relationship between serum levels of insulin-like growth factor I and growth hormone and neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

WAN Zhong-He, XIAO Xin. Department of Pediatrics, Foshan Second People's Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China (Email: fswanzh@foshan.net)

Abstract: Objective To study the serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and growth hormone (GH) in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and to investigate the relationship of serum levels of IGF-I and GH with the severity of HIE. **Methods** Serum levels of IGF-I and GH were measured within 72 hrs (acute stage) and on the 26-28th days (convalescence stage) of life in 53 HIE neonates. There were 30 babies in the mild HIE group, 15 babies in the moderate HIE group, and 9 babies in the severe HIE group. Thirty normal newborns were used as the control group. Neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) was performed on HIE neonates at the acute and convalescence stages. **Results** The IGF-I levels of the mild, moderate and severe HIE groups measured within 72 hrs of life were 59.65 ± 29.61 , 33.56 ± 17.32 , and 23.58 ± 13.57 ng/mL respectively and those of the three HIE subgroups on the 26-28th days after birth were 89.26 ± 48.65 , 71.46 ± 38.35 , and 54.39 ± 26.39 ng/mL respectively. The serum IGF-I levels of HIE neonates at both acute and convalescence stages were significantly lower than those of the control group (71.23 ± 35.42 and 96.54 ± 52.38 ng/mL respectively; both $P < 0.01$), and associated with the severity of HIE as well as NBNA scores. GH levels were not significantly correlated to the severity of HIE and NBNA scores. **Conclusions** Serum IGF-I levels can be used as a marker for estimating the severity and the outcome of neonatal HIE.

[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9(1): 22-24]

Key words: Hypoxic-ischemic encephalopathy; Insulin-like growth factor I; Growth hormone; Neonate

胰岛素生长因子 I (insulin-like growth factor I, IGF-I) 是一种多肽类神经营养因子, 可调节神

经细胞的生长和分化; 出生后 IGF-I 主要受生长激素 (growth hormone, GH) 的调节。有文献报道^[1~3]

[收稿日期] 2006-08-30; [修回日期] 2006-10-05

[基金项目] 广东省医学科学技术研究基金课题项目 (B1999175)

[作者简介] 万忠和, 男, 硕士, 副主任医师。主攻方向: 新生儿疾病。

IGF- I 和 GH 对神经系统有保护作用。但有关新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)和新生儿神经行为测定(NBNA)同血清 IGF- I 和 GH 关系尚未见报道。本研究通过对 HIE 患儿和正常新生儿血清 IGF- I 和 GH 的测定,以探讨其与新生儿 HIE 和 NBNA 之间的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

缺氧缺血性脑病患儿及正常新生儿胎龄为 37 ~ 42 周、体重 2 500 ~ 4 000 g,除外有先天畸形、内分泌代谢性疾病、宫内感染、染色体畸形及母亲吸毒的新生儿。HIE 组新生儿出生时均有窒息, Apgar 评分: 1 min 4 ~ 7 分 38 例, < 3 分 15 例, 5 min 4 ~ 7 分 32 例, < 3 分 21 例。神经系统症状持续时间 3.6 ± 3.1 d, 平均住院时间 7.9 ± 5.3 d。对照组为无窒息新生儿, 在胎龄、出生体重、性别、分娩方式、母亲年龄均无明显差异。HIE 的诊断标准根据中华儿科学会新生儿学组制定的标准^[4]

1.2 分组

①实验组:全部病例 1999 年 3 月至 2002 年 8 月在我院产科出生, HIE 新生儿 53 例, 其中轻度 30 例, 中度 15 例, 重度 8 例, 途中放弃治疗或死亡不纳入研究。HIE 组新生儿分别在生后 5 ~ 7 d、10 ~ 14 d 和 26 ~ 28 d 做 NBNA; ②对照组 30 例, 为我院同期出生正常新生儿。

1.3 方法

HIE 组和正常新生儿于生后 72 h 内和 26 ~ 28 d 抽取静脉血 2 mL, 置于 4℃ 冰箱中 4 ~ 6 h, 待其自然凝固后离心, 2 500 r/min, 15 min, 分离出血清, 保存在 -20℃ 低温冰箱中至测定。IGF- I 试剂系美国 INCSTAR 公司产品, GH 试剂为中国医学科学院核医学中心产品, 均采用放射免疫(RIA)法测定。

1.4 统计学处理

应用 SPSS10.0 软件对各组先行正态分布检验, 两样本比较用 *t* 检验, 组间比较用方差分析, 相关性检验用直线相关分析。

2 结果

2.1 HIE 新生儿血清 IGF- I 和 GH 水平变化

HIE 组新生儿血清 IGF- I 水平在 72 h 内和 26 ~ 28 d 均显著低于对照组, 病情越重血清 IGF- I 水平越低, 轻度 HIE 组与正常对照组比较差异无显著性, $P > 0.05$ 。血清 GH 水平在 HIE 组与对照组比较 72 h 内和 26 ~ 28 d 差异均无显著性, 但重度 HIE 新生儿在 72 h 内和 26 ~ 28 d 均低于对照组和轻度 HIE 组。见表 1。

2.2 HIE 患儿 IGF- I 与 GH、NBNA 之间的关系

不程度 HIE 患儿在不同日龄的 NBNA 总分见表 2。新生儿血清 IGF- I 与 GH 没有明显相关性。HIE 组在急性期和恢复期 IGF- I 水平与 NBNA 高度相关($r = 0.295$, $P < 0.05$; $r = 0.263$, $P < 0.05$), 而 GH 无论在急性期和恢复期均与 NBNA 分值没有相关性。

表 1 HIE 新生儿血清 IGF- I 和 GH 水平变化

(ng/mL)

组别	例数	IGF- I		GH	
		72 h	26 ~ 28 d	72 h	26 ~ 28 d
对照组	30	71.23 ± 35.42	96.54 ± 52.38	33.25 ± 12.58	13.28 ± 5.95
HIE 轻度	30	59.65 ± 29.61	89.26 ± 48.65	40.25 ± 19.34	13.09 ± 6.12
中度	15	33.56 ± 17.32	71.46 ± 38.35	28.24 ± 15.68	11.24 ± 5.31
重度	8	23.58 ± 13.57	54.39 ± 26.39	19.84 ± 8.35	7.26 ± 4.37
<i>F</i>		9.28	7.33	2.39	2.27
<i>P</i>		< 0.01	< 0.01	> 0.05	> 0.05

表 2 不同程度 HIE 患儿在不同日龄 NBNA 总分 ($\bar{x} \pm s$)

分度	例数	5 ~ 7 d	10 ~ 14 d	26 ~ 28 d
轻度	30	36.68 ± 1.39	38.94 ± 1.67	39.38 ± 0.51
中度	15	29.45 ± 5.67	35.34 ± 4.09	38.00 ± 3.46
重度	8	15.51 ± 4.59	23.61 ± 6.28	32.78 ± 4.01

3 讨论

IGF- I 是由 70 多个氨基酸组成的单链多肽激素, 主要在肝脏合成, 是胎儿生长发育的重要激素, 在体内主要受 GH 调节。IGF- I 系统在脑组织中分布广泛, 最近研究表明 IGF- I 对缺氧缺血性脑损伤有保护作用, 通过降低脑血管阻力、阻止钙通道开

放、抑制 NO 的毒性和兴奋性氨基酸的毒性及多种促炎因子的表达、防止神经细胞凋亡等多种途径减轻缺氧缺血脑组织的损害^[1,3]。当脑组织受损时,胰岛素样生长因子结合蛋白 2(IGFBP-2)分泌增加,将 IGF- I 转运到受损脑组织周围,同时在脑受损 24 h 内,脑血管内皮细胞迅速合成大量的 IGFBP-3, IGFBP-3 将血液循环中 IGF- I 转运到脑内,增加受损脑组织周围 IGF- I 的浓度,利于 IGF- I 对受损脑细胞的保护作用^[5]。本研究显示 HIE 新生儿急性期血清 IGF- I 水平与对照组比较显著降低,恢复期有所上升,但不能恢复到正常水平,与国内报告相同^[6],与 Satar^[7]报道有所不同。GH 在各组之间相差不显著,但重度 HIE 患儿在急性期和恢复期血清 GH 水平均降低,同国内报道不尽相同^[8]。有人对围生期鼠脑 IGF- I 基因表达研究发现,IGF- I 基因表达减少与围生期神经元坏死和线粒体损伤有关。Reinhardt^[9]认为 HIE 时脑内 IGF 基因表达下降,导致脑内 IGF- I 浓度降低外周血 IGF- I 相对较高,为了应激保护,体内 IGF- I 发生了再分布,外周血 IGF- I 通过血脑屏障进入中枢神经系统,保护大脑免遭缺氧缺血性损害从而使外周血 IGF- I 水平下降。本研究显示,HIE 新生儿血清 IGF- I 水平显著下降可能与脑组织受损脑内分泌 IGF- I 减少,IGFBP-3 将血液循环中 IGF- I 转运脑内有关。GH 在轻度 HIE 稍升高而重度时明显下降,这可能是轻度 HIE 刺激垂体分泌 GH 而重度缺氧缺血时引起短暂或永久性下丘脑-垂体的损伤。血清 IGF- I 和 GH 没有明显相关性机制尚不清楚。

本研究还发现,HIE 病情越重血清 IGF- I 下降越明显,提示血清 IGF- I 水平可作为判断 HIE 病情严重程度。血清 IGF- I 与 NBNA 分值呈正相关,提示血清 IGF- I 高低影响到新生儿 HIE 的预后^[10]。

文献^[11,12]研究发现 IGF- I 治疗缺氧缺血性鼠,可减少神经元的坏死及脑梗死的发生率,并呈现出一定的剂量依赖效应,但 IGF- I 对人类神经元损伤是否有治疗作用有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 韩彩萍,胡长林. 胰岛素样生长因子-1 对神经的保护作用[J]. 国外医学脑血管分册,2005,13(1):46-49.
- [2] Gustafson K, Hegberg H, Bengtsson BA, Brantsing C, Isgaard J. Possible protective role of growth hormone in hypoxic-ischemia in neonatal rats[J]. *Pediatr Res*, 1999, 45(3): 318-323.
- [3] 贺国俊,赫青英. 胰岛素生长因子与脑损伤的研究[J]. 山西医药杂志,2005,34(4):307-309.
- [4] 中华医学会儿科学分会新生儿组. 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.
- [5] Russ VC, Gluckman PD, Feldman EL, Werther GA. The insulin-like growth factor system and its pleiotropic functions in brain[J]. *Endocr Rev*, 2005, 26(7):916-943.
- [6] 杨俊梅,崔景彬,宋继军. 缺氧缺血性脑病新生儿血糖、胰岛素、胰岛素样生长因子-1 水平变化的意义[J]. 实用儿科临床杂志,2005,20(12):1223-1224.
- [7] Satar M, Ozcan K, Yapicioglu H, Narli N. Serum insulin-like growth factor I and growth hormone levels of hypoxic-ischemic newborns[J]. *Biol Neonate*, 2004, 85(1):15-20.
- [8] 李双双,张瑞宣,杜卫星,施卫平. 新生儿缺氧缺血性脑病生长激素动态变化及临床意义的研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2001,3(3):270-272.
- [9] 余波. 胰岛素样生长因子 1 与缺氧缺血性脑病[J]. 国外医学·妇幼保健分册,2000,11(2):75-77.
- [10] 白波,陈波,江鹏,刘志军,黄暖潮,龚湛潮,等. 新生儿缺氧缺血性脑病血清脑脊液中胰岛素样生长因子-II 水平变化的研究[J]. 中国当代儿科杂志,2006, 8(3):187-190.
- [11] Guan J, Kinner SJ, Beiharz EJ, Hua KM, Hodgkinson S, Gluckman PD. The movement of IGF- I into brain parenchyma after hypoxic-ischemic injury[J]. *Neuroreport*,1996,7(2): 632-636.
- [12] 贺影忠,陈超,杨毅,陈莲,朱列伟. 3 日龄未成熟大鼠慢性缺氧缺血脑损伤 IGF-I 及其受体的变化[J]. 中国当代儿科杂志, 2005,7(3):193-197.

(本文编辑:吉耕中)