

· 儿童保健 ·

## 脑源性神经营养因子与新生儿出生体重的关系

王承峰, 叶礼燕

(南方医科大学福州临床学院南京军区福州总医院儿科, 福建 福州 350025)

**[摘要]** **目的** 该文通过检测新生儿脐血脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的水平, 探讨 BDNF 与新生儿出生体重的关系, 并对相关因素进行分析。**方法** 根据出生体重, 将 51 例足月第 1 胎健康新生儿分为 3 组: ①小于胎龄组 (SGA) 8 例; ②适于胎龄组 (AGA) 31 例; ③大于胎龄组 (LGA) 12 例。测量新生儿身长、体重及其母亲的身高、体重, 并对脐血中 BDNF、瘦素 (LEP)、胰岛素 (INS)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 进行检测。**结果** SGA 组的 BDNF 明显高于 AGA 组和大于 LGA 组, AGA 组和 LGA 组中 BDNF 没有差异; 多元逐步回归分析显示 BDNF 值与新生儿出生体重、体重指数存在负相关关系。LEP 与 BDNF 不呈相关趋势 ( $P > 0.05$ ), INS 与 BDNF 也不呈相关趋势 ( $P > 0.05$ )。INS 与 LEP 呈现正相关 ( $P < 0.05$ )。LEP 与新生儿体重、产妇体重及其 BMI 呈正相关, 而 TC、TG 在 3 组新生儿中差异无显著性。**结论** BDNF 是新生儿体重的重要影响因素, 而且不受 LEP、INS 的影响。  
**[中国当代儿科杂志, 2008, 10(1): 70-72]**

**[关键词]** 脑源性神经营养因子; 瘦素; 胰岛素; 肥胖; 新生儿

**[中图分类号]** R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)01-0070-03

### Relationship between brain-derived neurotrophic factor and birth weight in neonates

WANG Cheng-Feng, YE Li-Yan. Department of Pediatrics, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, China (Email: wcf5613@sina.com)

**Abstract: Objective** Recent research has shown that brain-derived neurotrophic factor (BDNF) can improve obesity. This study aimed to explore the relationship between BDNF and birth weight by measuring BDNF levels in the umbilical cord blood of neonates. **Methods** Based on birth weight, 51 first-born full-term healthy neonates were classified into 3 groups: small for gestational age (SGA,  $n = 8$ ), appropriate for gestational age (AGA,  $n = 31$ ) and large for gestational age (LGA,  $n = 12$ ). Height and birth weight as well as umbilical concentrations of BDNF, leptin, insulin, total cholesterol and triglyceride were determined. **Results** BDNF level in the SGA group ( $19\,980.00 \pm 5\,470.54$  pg/mL) was significantly higher than that in the AGA ( $10\,598.00 \pm 6\,295.71$  pg/mL) and LGA ( $7\,508.57 \pm 3\,767.81$  pg/mL) groups ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the BDNF level between the AGA and LGA groups. Stepwise regression analysis showed that the value of BDNF was negatively correlated with birth weight and BMI of neonates, but had no correlation with leptin and insulin levels. Leptin levels showed positive correlations with birth weight and BMI of neonates. There were no significant differences in total cholesterol and triglyceride levels among the three groups. **Conclusions** BDNF is closely correlated to birth weight but not correlated with leptin and insulin in neonates.

**[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10(1): 70-72]**

**Key words:** Brain-derived neurotrophic factor; Leptin; Insulin; Obesity; Neonate

国内外资料表明, 出生体重与小儿肥胖密切相关, 高出生体重是小儿肥胖的重要因素之一。并且, 肥胖发生率随着出生体重增加而增加。巨大儿日后的肥胖发生率明显高于出生体重正常的小儿, 巨大儿肥胖发生率可高达 23.3%, 其中 66.5% 为中重度肥胖。1 岁内是决定肥胖发生的关键时期。然而, 目前人们还未找到一个有效的指标在早期预测肥胖并进行干预。

瘦素 (LEP) 可以通过刺激下丘脑的食欲中枢而降低摄食、增加能量消耗达到调节体重的作用。大

部分人类肥胖者存在“瘦素抵抗性”, 而且瘦素抵抗是肥胖发展为糖尿病、高血压、冠心病等并发症的重要基础。由于瘦素抵抗的机制多年来一直没有完全阐明, 使通过消除/改善瘦素抵抗来治疗肥胖的研究面临难以逾越的关口。近年来的研究发现, 脑源性神经营养因子 (BDNF) 有改善肥胖的作用, 而且在瘦素抵抗动物模型中能发挥改善肥胖的作用。近期的研究显示<sup>[1]</sup>, 儿童血清 BDNF 与体重指数 (BMI) 呈负相关趋势, 单纯性肥胖儿童血清 BDNF 水平明显低于健康正常体重儿童, 不存在 BDNF 抵抗的特

[收稿日期] 2007-03-20; [修回日期] 2007-05-02

[作者简介] 王承峰, 男, 在职研究生, 主治医师。主攻方向: 新生儿疾病。

点。但是, BDNF 与新生儿出生体重的关系尚未见报道。

本研究于2005 年10 月至2006 年2 月, 通过检测不同体重健康新生儿脐血中 BDNF, INS, LEP, TC 及 TG 的水平, 探讨 BDNF 与新生儿体重的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2005 年10 ~ 12 月在南京军区福州总院及福州武警医院住院分娩的孕产妇100 名, 分别给予编号, 然后在 Excel2000 用 RAND 函数分配随机数字, 最后按照随机数字从小到大顺序选取其中51 名作为研究对象。均为健康初产妇, 足月单胎妊娠, 无窒息及宫内窘迫史, 无先天畸形。根据新生儿出生体重将51 例新生儿分为3 组: ① 小于胎龄组(SGA)8 例; ② 适于胎龄组(AGA)31 例; ③ 大于胎龄组(LGA)12 例。分组标准: 采用1987 年中国15 城市不同胎龄新生儿出生体重值。

1.2 检测方法

1.2.1 体格测量 统一量具、固定人员, 体重测量值(新生儿精确至 g, 产妇精确至 0.1 kg), 身高测量值精确至 cm。

1.2.2 标本的采集及处理 采集出生后5 min 内脐血5 mL 于促凝管中, 凝血后以3 000 r/min 的速度离心5 min, 小心取血清分装于4 个500  $\mu$ L 管中保存在-20℃ 冰箱并避免反复冻融。

1.2.3 体重指数的测定 BMI 的计算公式为: BMI = 体重/身高<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>)

1.2.4 实验室检查 BDNF 采用 ELISA 法检测, 试剂盒购自美国 Promega 公司; LEP 采用放射免疫分析法检测, 试剂盒购自天津协和医药科技有限公司; INS 采用放射免疫分析法检测, 诊断试剂盒购自北京北方生物技术研究所以; TC、TG 用全自动生化分析仪检测, 试剂盒购自德国 Human 公司。

1.3 统计学处理

应用 Excel2000 进行数据录入与整理, 计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 然后用 SAS8. 1 统计软件对数据进行统计学处理。3 组资料的数据方差齐性者采用单因素方差分析, 然后用 SNK 法进行均数间的两两比较, 方差不齐者采用 Kruskal-Wallis 秩和检验加 Nemenyi 法进行两两比较。分析各指标关系采用多元逐步回归分析、直线回归和相关分析。

2 结果

2.1 3 组间体重, BMI, BDNF, INS, LEP, TC, TG 及产妇体重, BMI 的差异

从表1 中可以看出: 3 组间的产妇体重、产妇 BMI、INS、LEP 和 BDNF 的差异有统计学意义, 而 TC 没有差异。两两比较后认为 LGA 组和 AGA 组的 INS、产妇体重和产妇 BMI 三个指标值大小没有统计学差异, 但均大于 SGA 组; SGA 组的 BDNF 值高于 AGA 组和 LGA 组, 而 AGA 组和 LGA 组此指标值没有差异; 在 LEP 值上, LGA 组高于 AGA 组及 SGA 组, AGA 组与 SGA 组无明显差异。

对各指标按组别分组, 对于方差不齐的指标应用 Kruskal-Wallis 秩和检验加 Nemenyi 法进行两两比较, 从表2 中可以看出: 产妇身高和 TG 的值是没有差异的, 其数值的差异是由于抽样误差引起的。

2.2 BDNF 与新生儿体重, BMI 的相关性

以 BDNF 为因变量, 以孕周、新生儿体重、INS、新生儿身长、新生儿性别、产妇体重、产妇身高、TC、TG 和 LEP10 个指标为自变量, 做多元逐步回归分析得: BDNF = 42064. 3890 - 9. 1483  $\times$  新生儿体重。由此可见, BDNF 值与新生儿体重存在负直线相关关系, 新生儿体重越大则 BDNF 值越低。用 BMI 替换体重及身长两个指标, 再做回归方程得: BDNF = 43545. 0225 - 2449. 1331  $\times$  新生儿 BMI。由此可见, BDNF 值与新生儿 BMI 存在负直线相关关系, 新生儿 BMI 值越大则 BDNF 值越低。

表1 各组各指标方差分析结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

|       | 例数 | INS( $\mu$ IU/mL)                 | 产妇体重(kg)                           | 产妇 BMI(kg/m <sup>2</sup> )         | TC                | LEP(ng/mL)                     | BDNF(pg/mL)                              |
|-------|----|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|--------------------------------|------------------------------------------|
| AGA 组 | 31 | 10. 23 $\pm$ 4. 37                | 66. 48 $\pm$ 5. 49                 | 25. 61 $\pm$ 1. 96                 | 1. 63 $\pm$ 0. 44 | 5. 43 $\pm$ 2. 64              | 10598. 00 $\pm$ 6295. 71                 |
| LGA 组 | 12 | 11. 93 $\pm$ 2. 94                | 68. 67 $\pm$ 7. 39                 | 26. 71 $\pm$ 2. 60                 | 1. 68 $\pm$ 0. 43 | 9. 61 $\pm$ 2. 83 <sup>a</sup> | 7508. 57 $\pm$ 3767. 81                  |
| SGA 组 | 8  | 7. 27 $\pm$ 2. 30 <sup>a, b</sup> | 58. 81 $\pm$ 5. 05 <sup>a, b</sup> | 23. 40 $\pm$ 2. 12 <sup>a, b</sup> | 1. 97 $\pm$ 0. 60 | 4. 11 $\pm$ 2. 80 <sup>b</sup> | 19980. 00 $\pm$ 5470. 54 <sup>a, b</sup> |
| F 值   |    | 3. 5610                           | 7. 1857                            | 5. 7686                            | 1. 7213           | 13. 1057                       | 12. 2016                                 |
| P 值   |    | <0. 05                            | <0. 01                             | <0. 01                             | >0. 05            | <0. 01                         | <0. 01                                   |

注: a: 与 AGA 组比较  $P < 0. 05$ ; b: 与 LGA 组比较  $P < 0. 05$ 。

表 2 各组各指标秩和检验结果

|       | 例数 | 产妇身高   | TG     |
|-------|----|--------|--------|
| AGA 组 | 31 | 27.92  | 24.18  |
| LGA 组 | 12 | 25.08  | 28.29  |
| SGA 组 | 8  | 19.94  | 29.63  |
| 中位数   |    | 160.00 | 0.20   |
| H 值   |    | 1.9436 | 1.2297 |
| P 值   |    | >0.05  | >0.05  |

2.3 LEP 与 INS 的关系

单独分析 INS 与 LEP 关系得两者呈现正相关( $r=0.3746, P<0.05$ )。应用偏相关法去除新生儿 BMI 后,INS 与 LEP 呈明显正相关( $r=0.3037, P<0.05$ )。应用偏相关法去除产妇 BMI 后,INS 与 LEP 也呈正相关( $r=0.2844, P<0.05$ )。

2.4 BDNF 与 LEP、INS 的关系

单独分析 LEP 与 BDNF 关系得两者不呈现相关关系( $r=-0.1832, P>0.05$ );INS 与 BDNF 两者不呈现相关关系( $r=-0.2415, P>0.05$ )。

3 讨论

BDNF 是 1982 年德国科学家 Barde 等从猪脑中分离出来的小分子蛋白质,其表达基因定位于人类 11 号染色体 1 区 3 带,由 120 个氨基酸组成,分子量为 12300,其生物活性为 0.4 ng/mL。氨基酸序列与神经因子约有 50% 相同,是神经营养因子家族的一员。以往研究主要集中在其对神经元的生存、分化、生长,维持神经元正常的生理功能及神经元损伤后的再生方面的作用。近年来的研究显示,BDNF 还有改善肥胖的作用。在动物模型中,中枢内 BDNF 和 TrkB 结合后所产生的信号可完成饱食感觉信号的转导<sup>[2]</sup>,激活交感神经和解偶联蛋白(uncoupling protein,UCP)促进棕色脂肪组织(BAT)代谢<sup>[3]</sup>,BDNF 还可增加肝脏的胰岛素敏感性、减少肝糖原的分解输出<sup>[4~8]</sup>,降低血糖、血清中的游离脂肪酸、总胆固醇、甘油三脂及磷脂水平,同时使肝脏重量减轻,脂肪肝变小<sup>[9,10]</sup>。

本研究显示:BDNF 值与新生儿出生体重及 BMI 存在负相关关系,不存在 BDNF 抵抗的特点。这与我们前期对单纯性肥胖儿童血清 BDNF 的研究所得相一致<sup>[1]</sup>。单独分析 LEP 与 BDNF,两者不呈现相关关系,INS 与 BDNF 两者也不呈现相关关系。本实验也证实在足月新生儿中 INS 与 LEP 呈现明显的正相关,与以往文献报道一致。此外,我们还证

实了 LEP 与新生儿体重、产妇体重及其 BMI 呈正相关,而 TC、TG 在 3 组新生儿中的差别无统计学意义。文献报道在动物实验中 BDNF 可改善肥胖机体的代谢紊乱,降低血清 TC、TG,本试验并没有显示在新生儿体内存在这一关系,可能与新生儿肝脏功能发育不完善有关。由此我们推测,BDNF 是新生儿出生体重的重要影响因素,它对新生儿出生体重的调节不受 LEP、INS 等因素的影响。随着人们对 BDNF 研究的进一步深入,在不远的将来,BDNF 有望应用于早期预测并干预肥胖的发生。

[参 考 文 献]

[1] 童国元,叶礼燕,陈新民,任榕娜,林茂英,杨湘越,等. 单纯性肥胖儿童血清脑源性神经营养因子表达的变化及意义[J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(3):197-200.

[2] Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor[J]. Nat Neurosci, 2003, 6(7): 736-742.

[3] Tsuchida A, Nonomura T, Ono-Kishino M, Nakagawa T, Taiji M, Noguchi H. Acute effects of brain-derived neurotrophic factor on energy expenditure in obese diabetic mice[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001, 25(9): 1286-1293.

[4] Tonra JR, Ono M, Liu X, Garcia K, Jackson C, Yancopoulos GD, et al. Brain-derived neurotrophic factor improves blood glucose control and alleviates fasting hyperglycemia in C57BLKS-Lepr(db)/lepr(db) mice[J]. Diabetes, 1999, 48(3): 588-594.

[5] Ono M, Ichihara J, Nonomura T, Itakura Y, Taiji M, Nakayama C, et al. Brain-derived neurotrophic factor reduces blood glucose level in obese diabetic mice but not in normal mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 238(2): 633-637.

[6] Nakagawa T, Ono-Kishino M, Sugaru E, Yamanaka M, Taiji M, Noguchi H. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2002, 18(3): 185-191.

[7] Tonra JR, Ono M, Liu X, Garcia K, Jackson C, Yancopoulos GD, et al. Brain-derived neurotrophic factor ameliorates hepatic insulin resistance in Zucker fatty rats[J]. Metabolism, 2003, 52(2): 203-208.

[8] Tsuchida A, Nakagawa T, Itakura Y, Ichihara J, Ogawa W, Kasuga M, et al. The effects of brain-derived neurotrophic factor on insulin signal transduction in the liver of diabetic mice[J]. Diabetologia, 2001, 44(5): 555-566.

[9] Tsuchida A, Nonomura T, Nakagawa T, Itakura Y, Ono-Kishino M, Yamanaka M, et al. Brain-derived neurotrophic factor ameliorates lipid metabolism in diabetic mice[J]. Diabetes Obes Metab, 2002, 4(4): 262-269.

[10] Ono M, Itakura Y, Nonomura T. Intermittent administration of brain-derived neurotrophic factor ameliorates glucose metabolism in obese diabetic mice[J]. Metabolism, 2000, 49(1): 129-133.

( 本文编辑:吉耕中)