

论著·临床研究

宫内发育迟缓对新生儿胰岛素敏感性和脂联素水平的影响

王群¹ 王旭东² 刘欣¹ 向赞² 刘汉楚¹ 曾凌空¹

(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 1. 新生儿内科; 2. 检验科, 湖北 武汉 430016)

[摘要] **目的** 探讨宫内发育迟缓(IUGR)对新生儿胰岛素敏感性的影响,并研究IUGR新生儿胰岛素敏感性和血浆脂联素水平的关系。**方法** 选择出生后24 h内住院的足月新生儿,按出生体重分为IUGR组(82例)和非IUGR组(90例),均于出生24 h内测量体格生长指数,生后第7天检测空腹血糖、TG、LDL、HDL、血浆脂联素和胰岛素水平,并计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛素敏感指数(ISI)。**结果** IUGR组和非IUGR组空腹血糖、TG、LDL和HDL水平的差异均无统计学意义($P>0.05$)。与非IUGR组比较,IUGR组胰岛素水平较高,血浆脂联素水平较低,HOMA-IR较高,ISI较低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关分析和多元线性回归分析均显示HOMA-IR与脂联素、出生体重呈负相关($P<0.05$)。**结论** IUGR新生儿血胰岛素水平升高、敏感性降低,有发生胰岛素抵抗倾向,可能与IUGR新生儿脂联素水平降低有关。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(8): 618-622]

[关键词] 宫内发育迟缓; 血糖; 胰岛素抵抗; 脂联素; 新生儿

Effect of intrauterine growth retardation on insulin sensitivity and plasma adiponectin level in neonates

WANG Qun, WANG Xu-Dong, LIU Xin, XIANG Yun, LIU Han-Chu, ZENG Ling-Kong. Department of Neonatology, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China (Zeng L-K, Email: freeman315@163.com)

Abstract: Objective To explore the effect of intrauterine growth retardation (IUGR) on insulin sensitivity in neonates and the relationship between insulin sensitivity and plasma adiponectin level. **Methods** Eighty-two term neonates with IUGR and 90 term neonates born appropriate for gestational age (AGA) were enrolled. Weight, height, head circumference and abdomen circumference of the neonates were measured within 24 hours after birth. Fasting serum glucose (FG), triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), plasma insulin and adiponectin were detected in two groups on the 7th day after birth. Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) index and insulin sensitivity index (ISI) were calculated. **Results** There were no significant differences in the levels of FG, TG, HDL and LDL between the IUGR and AGA groups ($P>0.05$). The plasma insulin level in the IUGR group was higher than that in the AGA group, but the plasma adiponectin level was lower than that in the AGA group ($P<0.05$). HOMA-IR index in the IUGR group was higher than that in the AGA group, but ISI was lower than that in the AGA group ($P<0.05$). Both Pearson correlation analysis and multiple linear regression analysis showed HOMA-IR index was negatively correlated with plasma adiponectin level and birth weight ($P<0.05$). **Conclusions** The neonates with IUGR display a higher plasma insulin level and decreased insulin sensitivity. The decreased plasma adiponectin level may be associated with the decreased insulin sensitivity.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(8): 618-622]

Key words: Intrauterine growth retardation; Blood glucose; Insulin resistance; Adiponectin; Neonate

[收稿日期] 2018-04-08; [接受日期] 2018-07-09

[基金项目] 武汉市卫计委科研基金资助项目(No.6号WX15B09)。

[作者简介] 王群,女,硕士研究生,主治医师。

[通信作者] 曾凌空,男,主任医师。

宫内发育迟缓 (intrauterine growth retardation, IUGR) 不仅影响胎儿的生长发育和出生体重, 还对机体代谢内分泌产生深远影响。研究发现低出生体重与成年期肥胖、2 型糖尿病、高血压、动脉粥样硬化等疾病密切相关^[1-3]。Barker^[4]提出“胎儿源性成人疾病”学说, 即这类疾病的核心是胰岛素抵抗。研究发现 IUGR 新生儿在儿童和青少年时期血糖和胰岛素水平增高, 存在胰岛素抵抗^[5]。IUGR 导致胰岛素抵抗的机制尚未明确, Lucas 提出的“营养程序化”学说对其可能的发病机制进行了阐释^[6]。IUGR 新生儿期即可表现出一定的胰岛素抵抗趋势, 而新生儿期胰岛素敏感性的改变是营养程序化学说的最直接体现^[7]。脂联素是脂肪细胞因子, 可改善胰岛素敏感性, 参与胰岛素抵抗的调控过程。本研究对 IUGR 新生儿的糖和脂肪代谢、胰岛素、血清脂联素水平进行研究, 探讨 IUGR 对新生儿期胰岛素敏感性以及脂联素水平的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2014 年 10 月至 2017 年 6 月在武汉儿童医院新生儿科住院的足月新生儿进行分析, 按出生体重分为 IUGR 组和非 IUGR 组。两组新生儿疾病分布差异无统计学意义, 见表 1。参考中国 15 城市不同胎龄新生儿出生体重^[8], IUGR 诊断标准为出生体重在同胎龄儿平均体重第 10 百分位以下, 或低于平均体重 2 个标准差; 非 IUGR 出生体重在同胎龄出生体重第 10~90 百分位的适于胎龄儿。纳入标准: (1) 日龄 <1 d、单胎, 无窒息史; (2) 生命体征及内环境稳定; (3) 母亲孕期定期产检, 资料完整。排除标准: (1) 合并遗传代谢内分泌疾病及染色体病; (2) 合并脓毒症、肝肾功能损害; (3) 呼吸困难、心力衰竭、休克等危急重症状态; (4) 生后 7 天未达到全胃肠内营养, 仍需静脉营养治疗; (5) 母亲患糖尿病、甲状腺功能异常、孕晚期感染、肝炎、贫血、妊娠高血压综合征。最后 IUGR 组 82 例, 非 IUGR 组 90 例。收集临床资料, 包括研究对象的性别、出生胎龄、出生体重、身长、头围、腹围、出生有无窒息等; 母亲年龄、产检情况以及有无胎膜早破和疾病史。患儿出生

后 24 h 内的体格测量经培训后的医务人员进行, 体重精确到 0.1 kg、身长精确到 0.1 cm。

本研究获得医院伦理委员会批准, 以及研究对象监护人的知情同意。

表 1 两组新生儿所患疾病情况 [例 (%)]

疾病	IUGR 组 (n=82)	非 IUGR 组 (n=90)	χ^2 值	P 值
吸入综合征	11(13)	15(17)	2.547	0.960
新生儿肺炎	18(22)	17(19)		
湿肺	9(11)	11(12)		
新生儿高胆红素血症	15(18)	21(23)		
咽下综合征	7(9)	6(7)		
胃翻转	7(9)	9(10)		
消化道出血	4(5)	3(3)		
心律失常	5(6)	3(3)		
其它	6(7)	5(6)		

注: [IUGR] 宫内发育迟缓。

1.2 血糖、血脂、胰岛素、脂联素检测

所有新生儿于生后第 7 天空腹抽取股静脉血 4 mL, 取 2 mL 全血于 1 h 内采用 ROCHE 全自动生化分析仪 COBAS 8000 (湖北嘉信隆科技提供) 测定空腹血糖 (fasting serum glucose, FG)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 和低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL)。另 2 mL 静脉血于 4℃ 离心 (2400 g/min) 15 min, 分离血清, -80℃ 保存待用。采用化学发光免疫法 (SIEMENS 胰岛素测定试剂盒) 测定血清胰岛素 (insulin, INS), 并计算胰岛素敏感指数 (insulin sensitive index, ISI) 和胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)。血清脂联素采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定, 试剂盒由美国 Phoenix 公司生产。

$ISI = \ln [1 / (\text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖})]$ 。

$HOMA-IR = \text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖} / 22.5$ 。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 进行数据处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。影响因素分析采用 Pearson 相关分析和多元线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料分析

IUGR 组和非 IUGR 组的出生胎龄、性别和出生方式的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.2 两组体格发育指标比较

与非 IUGR 组比较, IUGR 组体重、身长、头围、腹围和体重/身长比均较低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组新生儿一般情况比较

组别	<i>n</i>	胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	男性 [例 (%)]	剖宫产 [例 (%)]
非 IUGR 组	90	39.0 $\pm$ 0.9	46(51)	36(40)
IUGR 组	82	38.8 $\pm$ 1.0	45(55)	30(36)
t/χ^2 值		1.434	0.244	0.212
<i>P</i> 值		0.153	0.621	0.646

表 3 两组新生儿体格发育指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	出生体重 (kg)	身长 (cm)	头围 (cm)	腹围 (cm)	体重/身长 (kg/m)
非 IUGR 组	90	3.2 $\pm$ 0.3	49.7 $\pm$ 1.5	32.9 $\pm$ 1.0	34.0 $\pm$ 0.9	6.4 $\pm$ 0.6
IUGR 组	82	2.2 $\pm$ 0.2	46.7 $\pm$ 1.1	31.0 $\pm$ 0.9	31.8 $\pm$ 1.5	4.6 $\pm$ 0.5
<i>t</i> 值		24.305	14.842	13.044	11.900	22.196
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组糖、脂代谢指标比较

IUGR 组胰岛素水平较非 IUGR 组增高

($P<0.05$) , 两组 FG、TG、LDL 和 HDL 的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组新生儿糖、脂代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FG (mmol/L)	INS (mIU/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)
非 IUGR 组	90	4.5 $\pm$ 0.8	3.5 $\pm$ 1.1	1.3 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.4
IUGR 组	82	4.5 $\pm$ 1.1	4.3 $\pm$ 1.2	1.4 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.4
<i>t</i> 值		0.251	4.429	1.529	0.093	1.296
<i>P</i> 值		0.802	<0.001	0.128	0.926	0.197

注: [FG]空腹血糖; [INS]胰岛素; [TG]甘油三酯; [HDL]高密度脂蛋白; [LDL]低密度脂蛋白。

2.4 血清脂联素水平和胰岛素敏感性指标比较

与非 IUGR 组比较, IUGR 组的血清脂联素水平、ISI 较低, HOMA-IR 较高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

2.5 HOMA-IR 影响因素分析

HOMA-IR 与脂联素、出生体重均呈负相关 ($r=-0.786$ 、 -0.715 , $P<0.05$)。见图 1。以 HOMA-IR 为因变量, 以脂联素、出生体重、体重/身长比、胎龄、TG、LDL 和 HDL 为自变量, 进行多元线性回归分析, 脂联素和出生体重是 HOMA-IR 的独立影响因素 ($P<0.05$) , 呈负相关。见表 6。

表 5 两组新生儿胰岛素敏感性、血清脂联素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	脂联素 (mg/L)	HOMA-IR	ISI
非 IUGR 组	90	12.0 $\pm$ 2.7	0.7 $\pm$ 0.3	-2.7 $\pm$ 0.4
IUGR 组	82	9.4 $\pm$ 2.1	0.9 $\pm$ 0.3	-2.9 $\pm$ 0.4
<i>t</i> 值		7.186	3.762	3.513
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: [HOMA-IR] 胰岛素抵抗指数; [ISI] 胰岛素敏感指数。

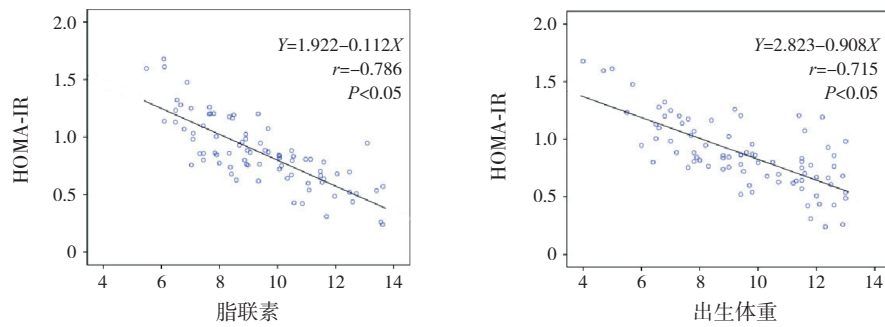


图1 HOMA-IR与脂联素、出生体重的相关性 [HOMA-IR] 胰岛素抵抗指数。

表6 胰岛素抵抗指数影响因素的多元线性回归分析

影响因素	标准化偏回归系数	t值	P值	R值	R ² 值
脂联素	-0.557	-7.312	<0.001	0.842	0.708
出生体重	-0.378	-4.963	<0.001		

3 讨论

宫内营养环境不良不仅可导致胎儿宫内发育迟缓和出生低体重，而且对胎儿的代谢模式也可产生影响^[9]。这种对代谢方式的影响甚至延续至成年时期，导致代谢综合征的发生。节俭表型假说提出为适应宫内不良营养环境，胎儿胰岛β细胞数量减少、功能改变，外周组织胰岛素敏感性降低，以防御低血糖的发生，保证重要脏器如脑、肺的能量供应^[10]。这种代谢的改变被“程序化”，增加生后胰岛素抵抗和代谢综合征的发生^[6,11]。高胰岛素正血糖钳夹技术是评价胰岛素抵抗的金标准，但费用昂贵、耗费时间长且需多次抽血，在临床特别是儿科难以开展，实际工作中常以HOMA-IR增高和/或ISI降低评估胰岛素抵抗^[12]。本研究在新生儿出生后第7天进行血糖、血脂、血浆脂联素、胰岛素水平检测，并计算HOMA-IR和ISI，避免了日龄跨度大及追赶生长、喂养方式等因素的影响，而且生后第7天基本达到全胃肠内营养。结果表明，IUGR与非IUGR新生儿的FG、TG、LDH和HDL差异无统计学意义，但IUGR新生儿的胰岛素水平上升，HOMA-IR增高、ISI降低，提示宫内发育迟缓虽然对新生儿糖及脂肪水平未产生明显影响，但已经体现出一定程度的胰岛素敏感性改变。这与Yada等^[13]的研究一致。进一步多元线性回归分析也显示出体重是HOMA-IR的影响因素，二者呈负相关。

脂联素是脂肪组织分泌的一种蛋白质，有增加胰岛素敏感性的功能，可防止胰岛素抵抗发生，是近几年研究的热点脂肪细胞因子^[14]。国外学者^[15-16]研究证明，IUGR新生儿血清脂联素水平下降，HOMA-IR值升高。本研究IUGR新生儿血清脂联素水平较低，脂联素水平与HOMA-IR呈负相关。与文献一致。

综上所述，IUGR新生儿血糖、血脂水平虽无明显改变，但胰岛素敏感性已经有下降趋势，脂联素水平与HOMA-IR呈负相关，但IUGR对胰岛素敏感性调节的具体机制还有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Crume TL, Scherzinger A, Stamm E, et al. The long-term impact of intrauterine growth restriction in a diverse U.S. cohort of children: the EPOCH Study[J]. Obesity, 2014, 22(2): 608-615.
- [2] Salam RA, Das JK, Bhutta ZA. Impact of intrauterine growth restriction on long-term health [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2014, 17(3): 249-254.
- [3] Jornayvaz FR, Vollenweider P, Bochud M, et al. Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the Colaus study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2016, 15: 73.
- [4] Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales[J]. Lancet, 1986, 1(8489): 1077-1081.
- [5] Gupta M, Gupta R, Pareek A, et al. Low birth weight and insulin resistance in mid and late childhood[J]. Indian Pediatr, 2007, 3(44): 177-184.
- [6] Lucas A. Programming by early nutrition in man[J]. Ciba Found Symp, 1991, 156: 38-50.
- [7] Simental-Mendia LE, Castañeda-Chacón A, Rodríguez-Morán M, et al. Birth-weight, insulin levels, and HOMA-IR in newborns at term[J]. BMC Pediatr, 2012, 12: 94.
- [8] 胡亚美, 江载芳, 申昆玲. 诸福棠实用儿科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 44-45.
- [9] 郑锐丹, 汪无尽, 应艳琴, 等. 生长追赶宫内发育迟缓大鼠早期糖脂代谢及脂肪细胞功能的改变[J]. 中国当代儿科杂志

- 志, 2012, 14(07): 543-547.
- [10] Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis[J]. Br Med Bull, 2001, 60(1): 5-20.
- [11] Rytter D, Bech BH, Frydenberg M, et al. Fetal growth and cardio-metabolic risk factors in the 20-year-old offspring[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2014, 93(11): 1150-1159.
- [12] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man[J]. Diabetologia, 1985, 28(7): 412-419.
- [13] Yada KK, Gupta R, Gupta A, et al. Insulin levels in low birth weight neonates[J]. Indian J Med Res, 2003, 118: 197-203.
- [14] López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes[J]. Horm Mol Biol Clin Investig, 2014, 18(1): 37-45.
- [15] Cekmez F, Canpolat FE, Pirgon O, et al. Adiponectin and visfatin levels in extremely low birth weight infants: they are also at risk for insulin resistant[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17(4): 501-506.
- [16] Visentin S, Lapolla A, Londero AP, et al. Adiponectin levels are reduced while markers of systemic inflammation and aortic remodeling are increased in intrauterine growth restricted mother-child couple[J]. Biomed Res Int, 2014, 6(22): 1155-1165.

(本文编辑: 俞燕)

· 消息 ·

关于举办 2018 亚洲新生儿医学国际研讨会的通知

复旦大学附属儿科医院、国家儿童医学中心、国家卫健委新生儿疾病重点实验室拟于 2018 年 11 月 23~25 日在上海举办第二届亚洲新生儿医学国际研讨会 (The Neonate 2018: 2nd International Symposium for Asia), 内容包括国际新生儿医学临床新技术理论研究最前沿进展及亚洲与中国新生儿医学发展、交流与合作中的热点议题。大会学术交流包括主题演讲、工作研讨会、壁报讨论及专题卫星会议等。主办方委托上海迈诗会展有限公司承办大会所有会务事宜。

中方大会学术委员会主席为孙波教授 (bsun@shmu.edu.cn), 中方组织委员会主席为孙波、陈超教授 (chen6010@163.com)。会议地点: 上海虹桥假日酒店 (旗舰店), 上海市闵行区七莘路 3555 号, 邮编 201101。大会将对主题演讲提供中文同声翻译服务。对正式注册的国内代表授予国家级继续医学教育 I 类学分 10 分。

壁报投稿须知:

1. 投稿交流论文须提供英文摘要, 按目的、方法、结果、结论四段式格式书写, 第一作者须为投稿者本人, 并且是该研究的主要完成者。随稿用英文注明作者姓名、单位、联系方式等基本信息。
2. 投稿论文内容须为 2018 年 5 月 1 日以前未公开发表的, 属于以下类别的研究 (包括临床研究及相关基础研究)。
 - Stabilization of high risk infants
 - Pulmonary diseases and respiratory care
 - BPD
 - Brain injury, outcome
 - Neurology
 - Follow-up
 - Infections, neonatal sepsis
 - Nutrition and metabolism
 - Drugs
 - Preventive strategies

投稿方式, 请链接获得具体要求: www.mcascientificevents.eu/the-neonate/abstract-submission 或登录以下中文网址: neonate2018.medmeeting.org。

不接受邮件投稿。投稿截止日期: 2018 年 10 月 1 日, 经学术委员会专家评议后, 于 2018 年 10 月 15 日前通知投稿者结果。

中国参会代表可登录 <http://neonate2018.medmeeting.org/cn> 注册并付费, 及预订旅馆住宿。大会会务组确认并发送正式参会邀请函。

联系方式: 会务: 上海迈诗会展有限公司朱老师, 电话: 18201820813, Email: Jasonzhu@shanghaimice.com; 学术: 复旦大学附属医院袁琳医师 (会议秘书), Email: drlynnnyuan@163.com。

复旦大学附属儿科医院
2018 年 4 月 30 日