

# 胰岛素样生长因子-1 在早产儿高胆红素血症中的临床意义

尹路,杨琍琦

(安徽医科大学第二附属医院儿科,安徽 合肥 230601)

**摘要:**目的 研究血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)在预测早产儿高胆红素血症和评价光疗效果中的临床意义。方法 选择36例早产儿为研究对象。记录出生第1天 IGF-1 水平、血清总胆红素峰值及光疗持续时间。同时观察每个早产儿对光疗初始治疗的反应性。若早产儿行脑核磁共振检查,分析并记录检查结果。结果 出生第1天血清 IGF-1 的水平与血清胆红素峰值无明显相关性,但与光疗持续时间呈明显负相关( $r = -0.7003, P < 0.05$ )。光疗初始反应敏感患儿的 IGF-1 明显高于对光疗初始反应不敏感的患儿( $39.6 \pm 17.7 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  vs  $21.1 \pm 13.2 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}, P < 0.05$ )。3例早产儿发现苍白球 T1WI 异常信号改变,其血清 IGF-1 值明显低于苍白球正常信号组早产儿( $10.8 \pm 0.4 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  vs  $13.4 \pm 2.2 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}, P < 0.05$ )。结论 早产儿 IGF-1 的水平并不能预测早产儿血清总胆红素峰值,但 IGF-1 水平越高,需要光疗持续时间越短,光疗初始治疗越敏感,提示 IGF-1 水平与机体胆红素处理能力的恢复相关。IGF-1 水平低下的早产儿越易出现急性胆红素脑病。

**关键词:**高胆红素血症;胰岛素样生长因子-1;早产儿

**doi:**10.3969/j.issn.1009-6469.2016.10.028

## Thlinical significance of IGF-1 in the hyperbilirubinemia of premature neonates

YIN Lu, YANG Liqi

(Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical significance of IGF-1 on prediction and evaluation of phototherapy treatment in the hyperbilirubinemia of premature neonates. **Methods** The premature neonates in the NICU were enrolled randomly. Serum IGF-1 level was tested and recorded on the first day after birth. The peak values of TSB and the duration of phototherapy were also recorded. The responses to the initial phototherapy of the premature neonates were observed respectively. The results of brain MRI were analyzed if the MRI examination was executed in the premature neonates. **Results** A total of 36 cases were collected. No significant correlation was found between the IGF-1 levels and the peak values of TSB. However, the serum IGF-1 level was negatively correlated with the duration of phototherapy obviously ( $r = -0.7003, P < 0.05$ ). Serum IGF-1 level in the sensitive group to the initial phototherapy was significantly

基金项目:安徽医科大学临床科学研究项目(2015xkj104)

通信作者:杨琍琦,女,主任医师,硕士生导师,研究方向:儿科内分泌,E-mail:2455974830@qq.com

综上所述,慢性丙型肝炎患者在干扰素联合利巴韦林治疗过程中,需根据 RGT 策略指导,在治疗的 4、12、24 周时运用高灵敏度方法检测 HCV-RNA,对防止治疗后复发可起到关键性作用。

### 参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会传染病与寄生虫学分会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华内科杂志,2004,43(7):551-555.
- [2] 窦晓光,丁洋. 慢性丙肝抗病毒治疗的新策略和新方法[J]. 中国实用内科杂志,2010,30(3):217-219.
- [3] 刘芳,刘剑,刘燕玲,等. 复发型丙型肝炎的分析与探讨[J]. 疑难病杂志,2010,9(12):929-930.
- [4] EASL Clinical Practice Guideline. Management of hepatitis C virus infection [J]. *J Hepatology*, 2014, 60(2):392-420.
- [5] 南月敏,郑欢伟,孙殿兴,等. 慢性丙型肝炎个体化治疗方案的

临床研究[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(1):23-26.

- [6] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(5):590-607.
- [7] 李权润,张长江,熊翰林,等. 干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎长期随访中的复发及其影响因素[J]. 中华肝脏病杂志,2012,20(5):352-356.
- [8] 张大志. 慢性丙型肝炎治疗后复发的相关因素分析及处理对策[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(6):415-416.
- [9] 谷金莲,于洋,梁争论. 3种国产丙型肝炎病毒核酸定量与罗氏试剂检测性能的初步评价[J]. 中华病毒学杂志,2013,3(6):445-449.
- [10] 王剑,金茜,饶慧瑛,等. 国产试剂与 Roche COBAS TaqMan 试剂对慢性丙型肝炎快速和早期病毒学应答的比较研究[J]. 传染病信息,2012,25(3):177-179.

(收稿日期:2016-06-07,修回日期:2016-06-30)

higher than that in the insensitive group ( $39.6 \pm 17.7 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  vs  $21.1 \pm 13.2 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $P < 0.05$ ). Abnormal T1WI sign in the globus pallidus was found in 3 cases, whose serum IGF-1 level was significantly lower than the group with normal sign ( $10.8 \pm 0.4 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  vs  $13.4 \pm 2.2 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusions** IGF-1 did not predict the serum peak value of the TSB in premature neonates but reflected the recuperative ability of the body to process bilirubin. The premature neonates with low serum IGF-1 levels were more prone to develop acute bilirubin encephalopathy.

**Key words:** Hyperbilirubinemia; IGF-1; Premature neonates

全球 60% ~ 80% 的新生儿发生不同程度的高胆红素血症<sup>[1]</sup>。我国大约 80% 的早产儿出现高胆红素血症<sup>[2]</sup>。当血清总胆红素大于  $342 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  和(或)上升速度大于  $8.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时就有可能使部分足月新生儿发生胆红素脑病, 严重威胁新生儿生命<sup>[3]</sup>。与足月儿相比, 早产儿由于各个系统发育的不成熟性, 不仅为高胆红素血症的高发人群, 且更易出现胆红素脑病。低出生体质量儿甚至在  $171 \sim 239 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $10 \sim 14 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ) 即可发生。因此早期筛选出易发生高胆红素血症及胆红素脑病的高危患儿, 早期预防干预是早产儿管理中较为重要的内容<sup>[4]</sup>。然而目前没有一种早期筛选高危早产儿的可靠指标。胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 是属于胰岛素家族中一种类似于胰岛素的因子, 已有研究<sup>[5]</sup> 显示其与早产儿高胆红素血症可能具有某种相关性, 因此为进一步探讨血清 IGF-1 在预测早产儿高胆红素血症和评价光疗效果中的临床意义, 现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择安徽医科大学第二附属医院 2014 年 11 月至 2015 年 11 月收住新生儿重症医学科的 36 例早产儿进行研究, 36 例患儿中, 男女各 18 例。体质量为  $(2108.1 \pm 489.5) \text{ g}$ , 血清 IGF-1 值为  $(27.8 \pm 17.2) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 总胆红素峰值为  $(200.6 \pm 37.2) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 光疗持续天数为  $(4.0 \pm 1.4) \text{ d}$ 。纳入标准: 出生 Apgar 评分  $\geq 8$  分, 要求胎龄在 28 ~ 37 周前, 日龄 1 d。排除标准: 先天性肝胆畸形、新生儿溶血病、新生儿肝炎、遗传代谢性疾病、妊娠并发症、窒息及创伤史、感染性疾病。本研究经安徽医科大学第二附属医院医学伦理委员会批准, 患儿监护人均签署知情同意书。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 检测指标** 检测早产儿出生 1 d 血清 IGF-1 水平, 记录体质量, 监测并记录病程中血清总胆红素峰值, 光疗持续时间, 必要时行脑 MRI 检查并记录结果。

**1.2.2 分组** 依据光疗初始治疗后胆红素是否下降分为敏感组和不敏感组, 比较两组间的 IGF-1 水

平差异; 依据脑核磁共振检查结果分为苍白球信号异常组和正常组, 比较两组间 IGF-1 的水平差异。

**1.2.3 标本的采集及保存** 于出生 1 d 清晨空腹抽取股静脉血 2 mL, 其中 1 mL 常温下  $2000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min 后取上清液  $300 \mu\text{L}$  于  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  冰箱待测。另外 1 mL 行血清总胆红素、间接胆红素、白蛋白、球蛋白检查。此后于第 2 天、第 3 天复查血清总胆红素, 后隔日复查 1 次, 记录血清总胆红素峰值。

**1.2.4 标本血生化测定** 血清总胆红素、间接胆红素、白蛋白、球蛋白采用美国 Beckman DXC800 全自动生化分析仪测定。

**1.2.5 血清 IGF-1 的检测** 采用酶联免疫分析 (ELISA) 法。试剂盒提供商为美国 R&D 公司, 型号为 DG100。酶标仪为上海科华实验系统有限公司生产的 KHB ST-360。

**1.3 高胆红素血症诊断标准** 根据早产儿胆红素小时增长曲线, 总胆红素大于同胎龄、同日龄标准曲线九十分位。

**1.4 光疗** 高胆红素血症患儿必要时予以光疗。

**1.4.1 光疗指征** 出生胎龄 35 周以上的晚期早产儿参照 2004 年美国儿科学会推荐的光疗参考标准<sup>[6]</sup>。因 35 周以前早产儿光疗标准有所放宽, 因此本研究将出生胎龄 35 周以前早产儿光疗标准依据新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识<sup>[7]</sup> 制定。

**1.4.2 光疗方法** 选用波长 425 ~ 475 nm 的蓝光进行照射, 光照强度以光照对象表面所受到的辐照度计算, 标准光照强度为  $8 \sim 10 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{nm}^{-1}$ 。

**1.4.3 停用标准** 当血清总胆红素降至低于光疗阈值胆红素  $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $3 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ) 以下时, 停止光疗。

**1.4.4 判断光疗初始反应** 若早产儿予以光疗, 记录下每名早产儿开始光疗时间, 光疗方式以及停止光疗时间。第一次光疗后查血清总胆红素, 若胆红素降低, 定义为光疗初始反应敏感。反之则为对光疗初始反应不敏感。

**1.5 核磁共振检查** 若怀疑患儿有急性胆红素脑病表现, 情况允许行脑核磁共振检查。检查设备为

SIEMENS Avanto 1.5 TMR 仪器。扫描参数:GRE 序列 T1W1 的横断位和矢状位,TR:150~180 ms,TE:4.5 ms,扫描层数 15 层,层厚:4~5 mm。扫描前 5~10 mg·kg<sup>-1</sup> 苯巴比妥肌注镇静。MRI 苍白球信号在 T1W1 上呈对称性高信号为异常信号。所有 MRI 结果由 2 名放射科医生共同分析给出。

**1.6 喂养** 鼻饲或经口喂养母乳或早产儿配方奶,必要时予肠外营养补充。注意维护早产儿水、电解质、酸碱平衡,保持内环境稳定。

**1.7 统计学方法** 采用 SPSS 19 软件进行分析,定量资料结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,样本均数比较采用 *t* 检验。相关性检验采用 Pearson 相关分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 IGF-1 与血清总胆红素峰值、光疗持续天数的相关性** 早产儿出生第 1 天血清 IGF-1 的水平与血清胆红素峰值无明显相关性。然而早产儿第 1 天 IGF-1 值与光疗持续时间呈明显负相关,见图 1。

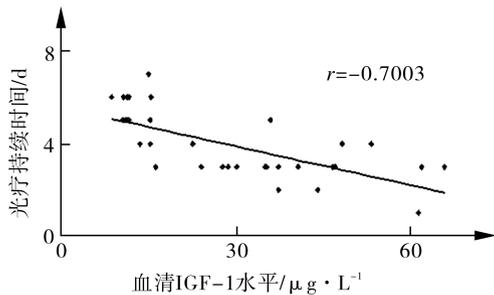


图 1 血清 IGF-1 与光疗时间的相关性

**2.2 光疗初始反应不同的早产儿 IGF-1 比较** 光疗反应敏感 13 例,不敏感 23 例。光疗反应敏感患儿出生 1 d IGF-1 明显高于对光疗初始反应不敏感的患儿( $P < 0.05$ ),具体见表 1。

表 1 不同患儿光疗初始反应的 IGF-1 比较

组别	例数	IGF-1/( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , $\bar{x} \pm s$ )
光疗反应敏感	13	39.6 $\pm$ 17.7
光疗反应不敏感	23	21.1 $\pm$ 13.2

注:两组比较  $t = 3.573, P < 0.05$ 。

**2.3 磁共振苍白球异常信号组与正常信号组 IGF-1 和血清总胆红素峰值的比较** 9 例早产儿因发生吃奶量减少反应欠佳而行脑核磁共振检查,3 例发现苍白球 T1W1 异常信号改变,明确诊断急性胆红素脑病。此 3 例早产儿出生 1 d 血清 IGF-1 值明显低于苍白球正常信号组的早产儿( $P < 0.05$ );而总胆红素峰值血清水平与苍白球正常信号组的早产儿差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具体见表 2。

表 2 苍白球 T1W1 异常信号与正常信号早产儿出生后 1 d 血清 IGF-1 和血清总胆红素峰值的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	IGF-1/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	总胆红素峰值/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
苍白球异常信号	3	10.8 $\pm$ 0.4	223.9 $\pm$ 21.2
苍白球正常信号	6	13.4 $\pm$ 2.2	205.1 $\pm$ 38.8
<i>t</i> 值		2.827 <sup>a</sup>	0.768
<i>P</i> 值		<0.05	>0.05

注:a 表示为校正 *t* 检验。

## 3 讨论

本研究发现,早产儿出生第 1 天血清 IGF-1 值与总胆红素峰值没有相关性,但与早产儿所需光疗的持续时间呈负相关。IGF-1 的水平越高,所需光疗时间越短,光疗的初始反应越好。即使在相同胆红素峰值的早产儿中,IGF-1 水平低下的早产儿可能越易出现苍白球的异常改变。

**3.1 IGF-1 不能预测血清胆红素峰值** 本研究提示早产儿出生第 1 天的血清 IGF-1 水平和胆红素峰值并没有相关性。但有文献报告<sup>[5]</sup>通过检测 64 例高胆早产儿和 20 例非高胆早产儿血清 IGF-1 及血清总胆红素水平,显示高胆红素血症早产儿 IGF-1 水平明显降低。这提示在早产儿中 IGF-1 水平越低可能伴有越高的胆红素水平。与本研究结果不同的原因为两者的研究方法不同,本研究重点观察了早期 IGF-1(出生后第 1 天)与胆红素峰值的相关性,而后者持续动态观察早产儿出生后 IGF-1 的变化及其与总胆红素同步变化的关系。另外,本研究中的胆红素峰值为干预下的胆红素峰值。而胆红素峰值的影响因素众多,其中一个重要的因素是光疗。可能因为光疗较早期 IGF-1 的水平对胆红素峰值的影响更为显著,所以本研究并没有发现早产儿出生第 1 天血清 IGF-1 水平和血清胆红素峰值有明显相关性。而实际上两者的相关性,可在今后的研究中排除光疗等治疗因素影响后作进一步研究。

**3.2 高 IGF-1 水平更利于胆红素清除力恢复** 本研究发现对光疗反应敏感的早产儿其出生 1 d 的血清 IGF-1 值明显高于对光疗反应不敏感的早产儿。且早产儿出生第 1 天血清 IGF-1 与早产儿需要光疗的时间呈明显负相关。这提示早产儿出生第 1 天的 IGF-1 与其对胆红素清除能力的恢复密切相关。胆红素主要由肝脏代谢,肠道排出。早产儿肝脏代谢系统发育不完善及经口摄入量减少直接影响了胆红素的代谢和排出。另外,早产儿肠道运动减弱、通透性增加和代谢紊乱会直接导致胆红素排泄减少<sup>[8]</sup>。而胆红素清除能力的恢复主要依靠的是肝脏功能和肠道功能的恢复。IGF-1 主要由肝脏各

种间质细胞分泌, 大约 75% 的外周血循环中的 IGF-1 是由肝脏产生的。因此, IGF-1 血清水平间接反映了肝脏细胞的功能状态。另有研究证实早产儿血清 IGF-1 水平与喂养困难相关, 其水平降低发生喂养困难的风险增大<sup>[9]</sup>。而另一项动物实验已证明口服 IGF-1 后对小肠运动功能有积极作用<sup>[10]</sup>。肠道的通透性和胆红素吸收密切相关, IGF-1 也有助于肠道通透性的降低。最近一项研究中 60 名早产儿随机分成两组, 分别给予婴儿配方奶粉的喂养, 一组中配方奶粉中含有和人初乳中相同浓度的 IGF-1, 约为 10  $\mu\text{g}/100\text{ mL}$ , 另一组中不含有 IGF-1, 结果用双糖实验评估的肠道通透性在给予 IGF-1 的早产儿中明显减低<sup>[11]</sup>。因此, 出生后 IGF-1 水平可能是肝脏和肠道功能状态的一种反映, IGF-1 的水平越高, 提示肝脏和肠道功能更易恢复, 对胆红素清除代谢能力更强, 且肠道重吸收胆红素更少。

**3.3 低水平 IGF-1 易致急性胆红素脑病** 本研究中的早产儿有 3 例经核磁共振检查在双侧苍白球 T1W1 出现对称的高信号影, 明确诊断急性胆红素脑病。这 3 例早产儿出生 1 d 血清 IGF-1 水平明显低于另外 6 例苍白球正常信号早产儿。同时此 3 例早产儿血清中的总胆红素峰值水平与另外 6 例苍白球正常信号早产儿差异无统计学意义。研究报告<sup>[7]</sup>对于早产儿而言, 即使在较低胆红素水平也有可能发生, 甚至低出生体重儿在 171 ~ 239  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  即发生急性胆红素脑病。因此, 对于早产儿而言, 胆红素绝对值的升高是发生急性胆红素脑病的高危因素, 但胆红素峰值升高不明显未必就不发生急性胆红素脑病。本研究结果提示早期血清 IGF-1 在预测高危早产儿方面可能有积极价值。相关基础研究有以下两方面。首先, IGF-1 在中枢神经系统, 尤其是脑组织的形成、分化、发育和成熟方面发挥重要作用。IGF-1/胰岛素样生长因子-1 受体 (IGF-1R) 系统在胚胎和大脑的发育成熟过程中通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3k/AKT) 途径调节神经干细胞和神经祖细胞的分化。IGF-1 在生理过程中和损伤后均可以促进星形胶质细胞的增殖和分化<sup>[12]</sup>。IGF-1 同时促进了海马区域神经细胞的生长<sup>[13]</sup>。其次, IGF-1 在神经系统保护, 抑制脑细胞凋亡方面发挥重要作用。有证据表明 IGF-1 在体内和体外通过抑制细胞凋亡而维护了细胞的存活<sup>[14]</sup>。在神经前体细胞 IGF-1 的这种保护作用被广泛观察到。这些细胞包括皮质细胞、运动神经元细胞、浦肯野纤维细胞和视神经前体细胞。无论在基础条件下还是在缺血后, IGF-1 或者 IGF-1

受体缺乏均可导致大脑齿状回神经细胞的存活率下降<sup>[15]</sup>。因此血清 IGF-1 的水平不仅反映了脑组织的成熟程度, 同时也反映了脑组织细胞对损伤因素的防御和修复能力, 而脑组织越不成熟, 抗损伤能力越弱, 越易发生急性胆红素脑病。

综上所述, 受其他因素影响, 本研究中 IGF-1 并不能预测早产儿血清总胆红素峰值。但本研究发现 IGF-1 水平越高, 所需光疗持续时间越短, 光疗初始治疗越敏感, 提示 IGF-1 水平与机体胆红素处理能力的恢复相关。在相同血清胆红素峰值的早产儿中, IGF-1 水平越低的早产儿越易发生急性胆红素脑病。

### 参考文献

- [1] Emokpae AA, Mabogunje CA, Imam ZO, et al. Heliotherapy for neonatal hyperbilirubinemia in Southwest, Nigeria: A baseline pre-intervention study [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e151375.
- [2] 王亚超, 李娥, 张孟孝. 早期新生儿高胆红素血症病因分析 [J]. *浙江临床医学*, 2013, 15(9): 1324-1325.
- [3] Hameed NN, Na' Ma AM, Vilms R, et al. Severe neonatal hyperbilirubinemia and adverse short-term consequences in Baghdad, Iraq [J]. *Neonatology*, 2011, 100(1): 57-63.
- [4] 李玉峰. 抚触护理对新生儿排便、奶量及高胆红素血症的影响 [J]. *安徽医药*, 2013, 17(10): 1820-1821.
- [5] 刘芳, 余唯琪. 高胆红素血症早产儿血清胰岛素样生长因子-1 水平的变化及其临床意义 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(2): 110-111.
- [6] American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation [J]. *Pediatrics*, 2004, 114(1): 297-316.
- [7] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(10): 745-748.
- [8] Schwartz HP, Haberman BE, Ruddy RM. Hyperbilirubinemia; current guidelines and emerging therapies [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2011, 27(9): 884-889.
- [9] 王爽, 李娜, 穆亚平. 早产儿血清 IGF-1 水平与喂养困难的相关性研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(7): 655-658.
- [10] Koldovsky O. Hormonally active peptides in human milk [J]. *Acta Paediatr Suppl*, 1994, 402: 89-93.
- [11] Corpeleijn WE, van Vliet I, de Gast-Bakker DA, et al. Effect of enteral IGF-1 supplementation on feeding tolerance, growth, and gut permeability in enterally fed premature neonates [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 46(2): 184-190.
- [12] Mustafa W, Mustafa A, Elbakri N, et al. Reduced levels of insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) suppress cellular signaling in experimental autoimmune sialadenitis (EAS) [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2001, 21(1): 47-54.
- [13] Perez-Martin M, Cifuentes M, Grondona JM, et al. IGF-1 stimulates neurogenesis in the hypothalamus of adult rats [J]. *Eur J Neurosci*, 2010, 31(9): 1533-1548.
- [14] Gago N, Avellana-Adalid V, Baron-Van EA, et al. Control of cell survival and proliferation of postnatal PSA-NCAM(+) progenitors [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 22(2): 162-178.
- [15] Liu W, D'Ercole JA, Ye P. Blunting type 1 insulin-like growth factor receptor expression exacerbates neuronal apoptosis following hypoxic/ischemic injury [J]. *BMC Neurosci*, 2011, 12: 64.