

·论 著·

血清胶质纤维酸性蛋白、胰岛素样生长因子与新生儿缺氧缺血性脑病的相关性研究

孙颖慧

[摘要] 目的 探讨血清胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、胰岛素样生长因子(IGF-1)与新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的相关性。方法 选取82例HIE患儿作为研究对象,根据新生儿的意识状态、肌张力和原始反射等临床表现及CT影像学结果分为轻度HIE组、中度HIE组和重度HIE组。同时选取经体检后各检查指标均正常的健康足月新生儿30例作为对照组,比较四组HIE新生儿行为神经评分(NBNA评分)、血清GFAP和IGF-1水平的变化,并分析血清GFAP和IGF-1水平与NBNA评分的相关性。结果 轻度HIE组患儿的NBNA评分和血清IGF-1水平明显低于对照组,血清GFAP水平明显高于对照组(t 分别=3.65、5.31、4.57, P 均 <0.05),中度HIE组患儿的NBNA评分和血清IGF-1水平明显低于轻度组,血清GFAP水平明显高于轻度组(t 分别=5.91、5.23、4.06, P 均 <0.05),重度HIE组患儿的NBNA评分和血清IGF-1水平明显低于中度组,血清GFAP水平明显高于中度组(t 分别=7.12、4.35、6.85, P 均 <0.05)。血清GFAP水平与NBNA评分呈正相关($r=0.54, P<0.05$), IGF-1与NBNA评分呈负相关($r=-0.61, P<0.05$)。结论 血清GFAP和IGF-1水平能反映HIE患儿的病情,对HIE的早期诊断、病情严重程度的判断具有重要作用。

[关键词] 血清胶质纤维酸性蛋白; 胰岛素样生长因子; 新生儿缺氧缺血性脑病; 新生儿行为神经评分

Relationship between serum glial fibrillary acidic protein, insulin-like growth factor and neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy SUN Yinghui. Department of Paediatrics, Tiantai People's Hospital, Tiantai 317200, China.

[Abstract] Objective To study the relationship between serum glial fibrillary acidic protein, insulin-like growth factor and neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. **Methods** A total of 82 neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) were selected and divided into mild HIE group, moderate HIE group and severe HIE group according to the clinical manifestations of neonatal consciousness, muscle tension and primitive reflex and CT imaging results. At the same time, 30 healthy full-term newborns were selected as control group. The NBNA, serum GFAP and IGF-1 levels among four groups were compared, and the correlations between the serum GFAP, IGF-1 level and NBNA score were analyzed. **Results** The NBNA score and the level of serum IGF-1 in mild HIE group were significantly lower than those in control group ($t=3.65, 5.31, P<0.05$), while the level of serum GFAP was significantly higher than that in control group ($t=4.57, P<0.05$). The NBNA score and level of serum IGF-1 in the moderate HIE group were significantly lower than those in the mild group, while the level of serum GFAP was significantly higher than that in the mild group ($t=5.91, 5.23, 4.06, P<0.05$). The NBNA score and the level of serum IGF-1 in the severe HIE group were significantly lower than those in the moderate group, and the level of serum GFAP was significantly higher than that in the moderate group ($t=7.12, 4.35, 6.85, P<0.05$). The serum GFAP level was positively related to NBNA score ($r=0.54, P<0.05$), and IGF-1 was negatively correlated to NBNA score ($r=-0.61, P<0.05$). **Conclusions** The serum levels of GFAP and IGF-1 can reflect the condition of children with HIE and play an important role in the early diagnosis of HIE and the judgement of severity of the disease.

[Key words] serum glial fibrillary acidic protein; insulin-like growth factor; neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy; neonatal behavioral neurological assessment

原因所出现的中枢神经系统疾病,包括脑出血、脑梗死等^[1]。当前研究发现胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)具有保护神经细胞的作用,有助于神经功能的恢复^[2]。在新生儿发生缺氧缺血性脑病时,血清胶质纤维酸性蛋白(gliofibrillary acidic protein, GFAP)的水平发生异常,对HIE病情和预后的评估具有重要意义^[3]。然而GFAP和IGF-1水平与HIE疾病严重程度的关系研究较少,本次研究为探讨GFAP和IGF-1在HIE患儿病情严重程度的预测评估能力。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年5月至2018年5月天台县人民医院新生儿科收治的82例HIE作为研究对象,全部病例均符合HIE诊断标准^[4]。其中男性44例、女性38例,胎龄(38.25±0.63)周,平均体重(3.13±0.19)kg。入选标准为:患儿出生时均有窒息史,1 min Apgar评分为7分,出生体重>2 500 g。排除合并颅内感染、有先天畸形、有严重心肺功能障碍的患儿。根据新生儿的意识状态、肌张力和原始反射等临床表现及CT影像学结果分为轻度HIE组、中度HIE组和重度HIE组^[4]。同时选取经体检后各检查指标均正常的健康足月新生儿30例作为对照组,三组HIE患儿和对照组的胎龄、性别、体重等一般资料比较见表1。各组一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表2 各组HIE新生儿及对照组的NBNA评分和血清GFAP和IGF-1水平比较

组别	<i>n</i>	NBNA 评分/分	GFAP/ng/L	IGF-1/ng/ml
轻度HIE组	35	33.02 ± 8.53*	86.51 ± 12.75*	30.25 ± 4.76*
中度HIE组	27	26.19 ± 8.13 [#]	128.68 ± 15.29 [#]	21.35 ± 5.06 [#]
重度HIE组	20	18.75 ± 7.26 [△]	182.36 ± 14.92 [△]	8.36 ± 3.75 [△]
对照组	30	39.53 ± 10.28	63.28 ± 11.53	40.32 ± 5.61

注:*,与对照组比较, $P<0.05$;[#]:与轻度HIE组比较, $P<0.05$;[△]:与中度HIE组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,HIE的病情由轻度至中度、重度进展时,血清NBNA评分明显降低,GFAP水平明显升高,IGF-1水平明显降低,差异均有统计学意义(F 分别=8.91、9.67、8.05, P 均<0.05)。进行两两比较,轻度HIE组患儿的NBNA评分和血清IGF-1水平明显低于对照组,血清GFAP水平明显高于对照组(t 分别=3.65、5.31、4.57, P 均<0.05),中度HIE组患儿的NBNA评分和血清IGF-1水平明显低于轻度组,血清GFAP水平明显高于轻度组(t 分别=5.91、5.23、4.06, P 均<0.05),重度HIE组患儿的NBNA

表1 各组HIE新生儿的一般资料的比较

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	胎龄/周	体重/kg
轻度HIE组	35	19/16	38.42 ± 0.72	3.15 ± 0.28
中度HIE组	27	14/13	38.33 ± 0.81	3.11 ± 0.26
重度HIE组	20	11/9	38.17 ± 0.63	3.12 ± 0.28
对照组	30	18/12	39.60 ± 0.83	3.15 ± 0.29

1.2 方法 全部受试者在出生后第7天进行新生儿行为神经评分(neonatal behavioral neurological assessment, NBNA评分)测定,评分标准中共包含行为能力、主动肌张力、被动肌张力和原始反射,满分为40分,>36分为正常,≤35分为异常。全部病例患儿于确诊后收集空腹肘静脉血2 ml,于3 000 r/min离心5 min,留存上清待验。血清GFAP和IGF-1水平采用酶联免疫吸附试验方法,严格按照试剂盒说明书操作。比较各组患者的GFAP和IGF-1水平,并分析GFAP、IGF-1水平与NBNA评分的相关性。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18.0软件包处理数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料多组间的差异采用 F 检验,血清GFAP和IGF-1水平与NBNA评分的相关性采用Pearson相关性分析。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组HIE新生儿及对照组的NBNA评分和血清GFAP和IGF-1水平比较见表2

评分和血清IGF-1水平明显低于中度组,血清GFAP水平明显高于中度组(t 分别=7.12、4.35、6.85, P 均<0.05)。

2.2 血清GFAP和IGF-1水平与NBNA评分的相关性 血清GFAP水平与NBNA评分呈正相关($r=0.54$, $P<0.05$),IGF-1水平与NBNA评分呈负相关($r=-0.61$, $P<0.05$)。

3 讨论

HIE发生的初步机制在于当机体处于严重缺氧的状态下,全身血流重新分配以保证脑部和心脏等

组织血流量,如果缺氧状态持续存在一段时间,机体的血流代偿机制会发生调节障碍,脑血流量明显减少,使得脑细胞代谢障碍,生理功能受损^[5]。HIE早期常表现为脑水肿,严重缺氧会发生脑梗死等脑血管疾病。目前HIE是导致新生儿神经功能障碍甚至死亡的重要原因,因此,早期诊断HIE严重程度对改善新生儿预后,降低死亡率具有重要作用。

GFAP是一种星形胶质细胞产生的酸性蛋白,在HIE患儿的血清和脑脊液中均有表达^[6],参与维持星形胶质细胞的形态和正常的生理功能,同时对神经元具有营养和保护作用。IGF-1是一种由氨基酸组成的神经营养因子,通过与IGF-1受体结合发挥神经功能调节作用^[7],其主要分布在中枢和外周神经系统中,参与神经细胞的增殖、分化和生长过程,IGF-1能够降低神经细胞由缺氧而造成的损伤,可诱导脑损伤区域血管新生,同时能协助修复损伤的神经细胞,帮助神经损伤区域的血管重生,进而发挥中枢神经系统保护作用^[8]。Shcheglovitov等^[9]通过实验研究结果显示IGF-1通过促进兴奋性神经元突触再生,从而促进脑损伤的修复。NBNA是一种对新生儿的神经系统进行评估的方法,该方法从行为能力、主动肌张力、被动肌张力和原始反射各个方面进行评估,操作简便可靠,客观全面,能较好地反映新生儿脑功能状态^[10]。本次研究结果显示,HIE的病情由轻度至中度、重度进展时,血清NBNA评分明显降低,GFAP水平明显升高,IGF-1水平明显降低,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。说明NBNA的评分随临床分度的加重而降低,GFAP和IGF-1能反映HIE患儿的病情,血清GFAP水平越高,血清IGF-1水平越低,病情越严重。本次研究结果还显示,血清GFAP水平与NBNA评分呈正相关($P<0.05$),IGF-1与NBNA评分呈负相关($P<0.05$)。当机体脑神经组织发生损伤后,GFAP等其他因子水平均明显增加,星形胶质细胞内钙超载、细胞功能发生异常,造成损伤,而星形胶质细胞与神经功能内环境的稳定密切相关。IGF-1参与保护神经组织的生理过程,当脑神经组织发生损伤后,IGF-1向脑部损伤区域组织聚集,参与调节保护神经细胞的信号通路,因此外周循环中表达水平明显下降。

综上所述,GFAP和IGF-1对HIE病情严重程度的预测和评估具有一定价值,能为HIE患儿的危险分层和治疗提供指导。

参考文献

- 1 Krishnan P, Shroff M. Neuroimaging in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Indian J Pediatr, 2016, 83(9):995-1002.
- 2 Williams C, Guan J, Miller O, et al. The role of the growth factors IGF-1 and TGF beta 1 after hypoxic-ischemic brain injury[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 765(1):306-307.
- 3 曹玉红, 张光运, 成胜权, 等. 缺氧缺血性脑病新生儿血清胶质纤维酸性蛋白检测及其临床意义[J]. 中国新生儿科杂志, 2013, 28(2):102-104.
- 4 中华医学会儿科分会新生儿组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[S]. 中华儿科杂志, 2005, 43(8):97-98.
- 5 Tian FH, Takashi T, Liu HL, et al. Wavelet coherence analysis of dynamic cerebral autoregulation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. NeuroImage: clinical, 2016, 11:124-132.
- 6 Yıldız EP, Ekici B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment[J]. Expert Rev Neurother, 2017, 17(5): 449-459.
- 7 Rong Z, Pan R, Chang L, et al. Combination treatment with ethyl pyruvate and IGF-1 exerts neuroprotective effects against brain injury in a rat model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Int J Mol Med, 2015, 36(1):195.
- 8 Umran RM, Al-Tahir M, Jagdish D, et al. Insulin-like growth factor-1 levels in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Amer J Perinatol, 2016, 33(7):640-645.
- 9 Shcheglovitov A, Shcheglovitova O, Yazawa M, et al. SHANK3 and IGF1 restore synaptic deficits in neurons from 22q13 deletion syndrome patients[J]. Nature, 2013, 503(7475):267-271.
- 10 邢珊, 刘俐, 李改莲, 等. NBNA评分在评价早产儿脑发育、脑损伤及预后中的应用[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(2):191-194.

(收稿日期 2018-09-17)

(本文编辑 蔡华波)