



母血、羊水中胰岛素样生长因子测定及羊膜腔内给药早期诊治胎儿生长

胎儿生长受限(FGR)的诊断大多数在出生后才能确诊,延误了最佳治疗时机。而FGR的发病机制目前尚不甚清楚,其早期诊治还缺乏确切有效方法。本研究测定了母血、羊水中IGF-I、IGF-II水平并对羊膜腔内输注小儿氨基酸治疗FGR进行了临床观察,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2002年2月至2004年6月湘雅医院、长沙市第三人民医院门诊及住院FGR孕妇44人,年龄24~30岁,孕周(30~40)±4周;正常孕妇36名,其中包括中、晚妊期引产者16人(引产组)及足月分娩20人(正常组)。FGR诊断按照《妇产科学》第六版标准[1]。所有孕妇无心脑血管疾病,无肺、肾功能障碍,肝功能正常,无其他妊娠合并症及并发症。

1.2 方法

1.2.1 FGR的治疗 44例FGR孕妇随机均分为治疗组和对照组。治疗组同时羊膜腔内注入小儿氨基酸100 ml,每次间隔3~5 d,一般不超过3次;对照组经孕妇静脉滴注复方氨基酸500 ml,1次/d,共7 d,余治疗用药相同。治疗前后抽孕妇肘静脉血5 ml、行羊膜腔穿刺术抽取羊水5 ml,置-40℃冰箱待测定IGF,并测孕妇宫高、腹围,B超测胎儿双顶径、股骨长、估测胎儿体质量等。

1.2.2 IGF的测定 采用放射免疫法(RIA)测定血清及羊水IGF-I水平(试剂盒由美国DSL公司生产);RIA测定IGF-II水平(试剂盒由北京东亚免疫技术研究所公司生产),严格按说明书操作。

1.3 统计学处理

结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两成组样本均数比较采用t检验及t'检验;多样本均数比较采用方差分析,多样本均数两两之间的比较采用SNK-q检验。

2 结果

2.1 FGR组及正常引产组母血、羊水中IGF水平的比较

结果显示同期FGR组孕妇母血、羊水IGF-I、IGF-II水平较正常引产组显著降低($P < 0.01$),而母血中IGF-II水平则无明显改变($P > 0.05$,表1)。

表 1 FGR 组及正常引产组母血、羊水中 IGF- I、IGF- II 水平

Tab.1 Maternal blood and amniotic fluid IGF levels in FGR group and labor-induced (LI) group (Mean±SD)

Group	n	IGF- I (µg/L)		IGF- II (µg/L)	
		Maternal blood	Aamniotic fluid	Maternal blood	Aamniotic fluid
FGR	23	158.8±31.7	20.1±4.4	2.05±0.49	1.31±0.04
LI	16	279.5±56.8*	63.9±27.3*	2.03±0.24	2.41±0.12*

FGR: Fetal growth restriction; IGF:Insuline-like growth factor; *P<0.01 vs FGR group

2.2 FGR治疗组治疗前后母血、羊水中IGF- I 、IGF- II 水平的比较

结果显示经羊膜腔内输注小儿氨基酸治疗FGR后，其母血中IGF- I 及羊水中IGF- I 、IGF- II 显著升高(P<0.01)，而母血中IGF- II 水平无明显改变(P>0.05，表2)。而FGR对照组治疗前后母血、羊水中IGF- I 、IGF- II 水平无明显改变(P>0.05)。

表 2 FGR 组治疗前后母血、羊水中 IGF- I、IGF- II 水平

Tab.2 Maternal blood and amniotic fluid IGF levels FGR group brfore and after treatment (Mean±SD)

Group	n	IGF- I (µg/L)		IGF- II (µg/L)	
		Maternal blood	Aamniotic fluid	Maternal blood	Aamniotic fluid
Pretreatment	22	141.6±31.0	8.7±2.8	1.95±0.51	0.94±0.08
Post-treatment	22	198.6±39.4*	33.7±4.4*	2.11±0.35	1.98±0.07*

*P<0.01 vs pretreatment

2.3 分娩时44名FGR治疗组、对照组孕妇与20名正常足月分娩孕妇母血及羊水IGF- I 、IGF- II 水平检测结果

正常孕妇母血、羊水IGF- I 水平明显高于FGR孕妇，而以FGR对照组尤为明显；而母血IGF- II 无显著差异，羊水IGF- II 也显著高于FGR孕妇。分娩时FGR治疗组孕妇母血、羊水IGF- I 水平、羊水IGF- II 水平较FGR对照组也显著增高(P<0.01，表3)。

表 3 分娩时 FGR 孕妇、正常孕妇母血、羊水 IGF- I、IGF- II 水平比较

Tab.3 Comparison of maternal blood and amniotic fluid IGFs between FGR and healthy gravidas at delivery ($\mu\text{g/L}$, $\text{Mean}\pm\text{SD}$)

Group	n	IGF- I		IGF- II	
		Maternal blood	Amniotic fluid	Maternal blood	Amniotic fluid
FGR-treatment	22	223.4 \pm 41.5**	45.9 \pm 4.7**	2.14 \pm 0.13	2.17 \pm 0.01**
FGR-control	22	159.7 \pm 32.4*	15.2 \pm 4.3*	2.09 \pm 0.52	1.30 \pm 0.05*
Normal	20	287.4 \pm 58.7	65.3 \pm 26.4	2.01 \pm 0.31	2.40 \pm 0.11

* $P<0.01$ vs normal group; ** $P<0.01$ vs FGR control group

2.4 在FGR治疗组与对照组各项指标检查结果

结果显示：与对照组相比，治疗组孕妇宫高和腹围、胎儿双顶径、股骨长度净增长值及新生儿出生体质量均显著增加($P<0.01$ ，表4)。

表 4 FGR 治疗组与对照组各项指标检测比较

Tab.4 Comparison of various parameters between treatment and control subgroups of FGR group ($\text{Mean}\pm\text{SD}$)

Group	n	Uterus height (cm)	Abdominal circumference (cm)	BPD (cm)	Femur length (cm)	Birth weight (g)
Treatment	22	32.1 \pm 14.2*	83.7 \pm 17.4*	7.4 \pm 1.5*	5.8 \pm 0.9*	2575 \pm 780*
Control	22	24.3 \pm 15.1	67.1 \pm 16.3	5.5 \pm 1.1	4.9 \pm 1.0	2080 \pm 457

* $P<0.01$ treatment vs control; BPD: Biparietal diameter of the fetus

3 讨论

FGR的发生可能与母体物质供应不足、胎盘营养转运障碍、激素、细胞因子和生长异常有关[2]。IGFs有两种类型：IGF- I 和IGF- II 。母体IGF- I 虽然不能通过胎盘，但是对母体中营养物质向胎儿体内的输送起调节作用，进而这些营养物质可促进胎儿IGF- I 分泌，影响胎儿生长，因此，母血IGF- I 是胎儿生长的调控因子。IGF- I 能增加蛋白质和糖代谢的合成作用，加快胎儿自身组织的同化过程，促进胎儿的生长[3]。Ostund[4]等通过羊水穿刺获取的脐血进行了IGFs测定，发现IGF- I 随孕周增加而上升。Thakur[5]等报道FGR患者IGF- I 水平降低。IGF- II 被称为出生前的主要生长因子，不需要生长激素调节，在多种组织器官中表达，是胎儿、胎盘生长发育的主要调节因子。

本研究结果表明，FGR孕妇母血中IGF- I 和羊水中IGF- I 、IGF- II 水平较正常孕妇有不同程度的降低，但母血中IGF- II 水平无明显差别。经过治疗后IGF- I 和IGF- II 水平显著升高。这一结果提示，母血中IGF- I 和羊水中IGF- I 、IGF- II 是导致FGR的重要原因之一，其水平的动态监测对FGR的预防、病情发展及预后判断有重要意义。母血中IGF- II 水平无明显改变与母体与胎儿的IGF- II 分泌相对对立，母血中IGF- II 不能通过胎盘屏障有关。母血中IGF- II 不能及时有效的监测胎儿生长情况。

本研究结果显示，FGR孕妇母血、羊水IGF- I 、羊水IGF- II 水平明显低于正常孕妇。对照组用静脉滴

注复方氨基酸治疗羊水中IGF- I 、IGF- II 水平有增加,但不明显,而用羊膜腔内输注小儿氨基酸治疗的FGR组IGF- I 、IGF- II 水平逐渐增加,较对照组有显著差异,且治疗组胎儿出生体质量接近正常,对照组低于2400 g,说明羊膜腔内输注小儿氨基酸治疗FGR确切有效。这可能与FGR患者常有不同程度胎盘微循环障碍,可降低营养物质经胎盘的传输有关。母体口服或静脉注射氨基酸治疗FGR疗效可受此影响[6][7],而胎盘后途径—羊膜腔内给药可不受胎盘转运障碍的限制,而且通过羊膜腔注射氨基酸可增加羊水容积能使胎儿对羊水的利用增加。故羊膜腔内氨基酸输注后,能被胎儿更快速、有效地吸收增加胎儿体内氨基酸含量,促进胎儿生长发育[8]。国外研究也表明[9],经B超指引的羊膜腔内给氨基酸后,发现胎儿肺、胃、空肠、回肠等部位这些物质浓度较胎血高,表明胎儿能吞咽这些物质并通过胃肠道吸收,使胎儿发育加快。此外,小儿氨基酸较成人复方氨基酸更符合胎儿生长发育的需要[10]。因此,母血中IGF- I 和羊水中IGF- I 、IGF- II 水平的变化可早期诊断FGR,羊膜腔内输注小儿氨基酸可为早期治疗FGR提供重要途径。

参考文献:

- [1]乐杰. 妇产科学[M]. 第五版, 北京: 人民卫生出版社, 2002. 155-8.
- [2]Alice FT, Maya KH, Sharton EG. Direct administration of insulin- like growth factor to fetal rhesus monkeys[J]. Endocrinology, 1997, 138: 3349-58.
- [3]Caufriez A, Frankenne F, Henen G, et al. Regulation of maternal IGF- I by placental GH in normal and abnormal human pregnancies[J]. Am J Physiol, 1993, 265: 572-7.
- [4]Osteund E, Bang P, Hagenas L, et al. Insulin-like growth factor I in fetal serum obtained by cordocentesis is correlated with intrauterine growth retardation[J]. Human Report, 1997, 12(8): 840-4.
- [5]Thakur A, Sase M, Lee J, et al. Ontogeny of insulin-like growth factor- I in a rabbit model of growth retardation[J]. J Surgic res, 2000, 91: 135-40.
- [6]Irene C, Carlo C, Lucia P, et al. Umbilical amino acid concentrations in normal and growth-retarded fetuses sampled in utero by cordocentesis[J]. Am J Obstet Gynecol, 1990, 162: 253.
- [7]Jozwik M, Teng C, Battaglia FC, et al. Fetal supply of amino acids and amino nitrogen after maternal infusion of amino acids in pregnant sheep[J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 180(2 Pt 1): 447-53.
- [8]卢丽娜, 张玉洁, 康佳丽, 等. 羊膜腔内输注氨基酸治疗胎儿宫内发育迟缓[J]. 中华妇产科杂志 (China J Obstet Gynecol), 2000, 35(5):297-8.
- [9]Ronzoni S, Marconi AM, Paolini CL, et al. The effect of a maternal infusion of amino acids on umbilical uptake in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction[J]. Am J Obstet Gynecol, 2002, 187(3): 741-6.
- [10]Peleg D, Kennedy M, Hunters SR. Intrauterine growth restriction identification and management[J]. Am Fam Physician, 1998, 58:453-60.