

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.21.022

血清 cTnI、CK-MB 及 IGF-1 在新生儿高胆红素血症中的变化及临床意义*

王旭荣¹ 刘柳叶^{2Δ} 张北宁¹ 韩丽丽¹ 王 军²

(1 西北大学附属第一医院儿科 陕西 西安 710001; 2 西安医学院附属汉江医院儿科 陕西 汉中 723000)

摘要 目的:分析血清肌钙蛋白 T(troponin T, cTnT)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)及胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)在新生儿高胆红素血症中变化及临床价值。**方法:**选择 2015 年 1 月至 2019 年 12 月我院新生儿科收治的 80 例新生儿高胆红素血症足月新生儿(观察组)以及 80 例非胆红素足月新生儿(对照组)为研究对象。收集住院资料,包括所有患儿的胎龄、日龄、出生体重、血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、CK-MB、cTnT、IGF-1、头颅核磁共振(skull magnetic resonance, MRI)、临床表现及出院后随访资料。根据胆红素水平高低,将观察组分为轻度(33 例)、中度组(27 例)及重度组(20 例),比较其 TBIL、IGF-1、CK-MB、cTnT 水平。**结果:**各组新生儿 TBIL、CK-MB、cTnT 水平比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。重度黄疸组 TBIL、CK-MB、cTnT 值分别高于轻度、中度黄疸组和对照组, IGF-1 低于轻度、中度黄疸组和对照组($P<0.05$);中度黄疸组 TBIL、CK-MB、cTnT 高于轻度黄疸组和对照组, IGF-1 低于轻度黄疸组和对照组($P<0.05$);轻度黄疸组 TBIL、CK-MB、cTnT 高于对照组, IGF-1 低于对照组($P<0.05$)。血清 cTnT 与 TBIL 水平呈正相关($r=0.587, P<0.05$);血清 CK-MB 与 TBIL 水平无明显相关性($r=0.220, P>0.05$);血清 IGF-1 与 TBIL 水平呈负相关($r=-0.568, P<0.05$)。苍白球异常信号组患儿血清 IGF-1 值为(11.05 ± 0.51) ng/mL, 明显低于苍白球正常信号组(14.22 ± 2.67) ng/mL($P<0.05$);苍白球异常信号组患儿血清 TBIL 水平为(347.62 ± 33.01) $\mu\text{mol/L}$ 与苍白球正常信号组(341.75 ± 35.14) $\mu\text{mol/L}$ 无明显差别($P>0.05$)。**结论:**检测血清 cTnT 和 IGF-1 水平分别有助于预测新生儿高胆红素血症心肌损伤和脑病的发生。

关键词:高胆红素血症;新生儿;胰岛素样生长因子-1

中图分类号:R722 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)21-4101-04

Changes of Serum cTnI, CK-MB and IGF-1 in Neonatal Hyperbilirubinemia and Its Clinical Significance*

WANG Xu-rong¹, LIU Liu-ye^{2Δ}, ZHANG Bei-ning¹, HAN Li-li¹, WANG Jun²

(1 Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Northwest University, Xi'an, Shaanxi, 710001, China;

2 Department of Pediatrics, Affiliated Hanjiang Hospital of Xi'an Medical University, Hanzhong, Shaanxi, 723000, China)

ABSTRACT Objective: The changes and clinical value of serum cTnI, CK-MB and IGF-1 in neonatal hyperbilirubinemia were analyzed. **Methods:** Eighty neonatal hyperbilirubinemia full-term neonates (observation group) and 80 non-bilirubin full-term neonates (control group) who were treated in the neonatal department to our hospital from January 2015 to December 2019 were selected as studies. Collected hospitalization data, including gestational age, age, birth weight, total serum bilirubin value, CK-MB, cTnT, and IGF-1, skull magnetic resonance, clinical manifestations, and follow-up data after discharge for all children. According to the level of bilirubin, the observation components were divided into mild group (33 cases), moderate group (27 cases), and severe group (20 cases), and their levels were compared: TBIL, IGF-1, CK-MB, cTnT levels. **Results:** The differences of TBIL, CK-MB and cTnT levels of neonates in each group were statistically significant ($P<0.05$). The TBIL, CK-MB and cTnT values in the severe jaundice group were higher than those in the mild, moderate jaundice group and the control group, while IGF-1 was lower than that in the mild, moderate jaundice group and the control group ($P<0.05$). The moderate jaundice group TBIL, CK-MB, cTnT were higher than mild jaundice group and control group, IGF-1 was lower than mild jaundice group and control group ($P<0.05$). TBIL, CK-MB, cTnT in mild jaundice group were higher than control group, IGF-1 was lower than the control group ($P<0.05$). Serum cTnT was positively correlated with TBIL levels ($r=0.587, P<0.05$). Serum CK-MB was not significantly correlated with TBIL levels ($r=0.220, P>0.05$); serum IGF-1 was negatively correlated with TBIL levels ($r=-0.568, P<0.05$). The serum IGF-1 value of children with abnormal globus pallidus signal group was (11.05 ± 0.51) ng/mL, which was significantly lower than that of normal globus pallidus signal group (14.22 ± 2.67) ng/mL ($P<0.05$). The serum TBIL level of children was (347.62 ± 33.01) $\mu\text{mol/L}$ and pallor normal signal group (341.75 ± 35.14) $\mu\text{mol/L}$ was not significantly different ($P>0.05$).

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2108YBXM-SF-12-1)

作者简介:王旭荣(1985-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:儿科呼吸,电话:17792366965, E-mail: wangxurong2019@126.com

Δ 通讯作者:刘柳叶(1977-),女,本科,副主任医师,研究方向:儿科,电话:18991619094, E-mail: 1571832395@qq.com

(收稿日期:2020-04-03 接受日期:2020-04-27)

Conclusion: Detection of serum cTnT and IGF-1 levels could help predict the occurrence of neonatal hyperbilirubinemia myocardial injury and encephalopathy.

Key words: Hyperbilirubinemia; Newborn; Insulin-like growth factor-1

Chinese Library Classification(CLC): R722 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)21-4101-04

前言

新生儿高胆红素血症是新生儿常见疾病,世界发生率为60%~80%,我国发病率约为80%。普遍在分娩后3 d呈现黄疸,多数会在7~10 d后自然消退,属于正常生理现象^[1-3]。少数患儿如果病情迅速恶化,如果不积极及时处理可能引起多脏器损伤,例如心肌损伤和脑病^[2-4]。高胆红素血症的新生儿患儿由于心肌细胞损伤的程度、损伤的时间以及治疗有效性、及时性不同,因而表现出不同的临床症状,轻者可无明显不适症状或不同程度较轻的心功能不全,重症者可发生严重的心力衰竭、心脏骤停,甚至死亡。

新生儿由于高胆红素血症引起的心肌损伤,临床上通常不易早期及时诊断。判断手段为通常使用血清心肌酶、肌钙蛋白等实验室检查和以及心电图、超声心动图等电生理检查来进行早期判断。其中,血清心肌酶学检查具有敏感性和特异性较高的特点^[5],并且操作简单,因此广泛应用于早期检查。胆红素脑病可导致神经系统永久性损害,幸存患儿多遗留有神经功能障碍等后遗症,加之临床上早期诊断胆红素脑病的难度较大,因此幸存的患儿多遗留有神经功能障碍等后遗症,危害极其严重。IGF-I是由脑垂体分泌的生长激素在肝脏组织细胞中转化而形成,与高胆红素的预后关系密切。早期预测并筛选出神经

损伤或心肌损伤的高危患儿尤为重要。相关研究表明 IGF-I 可作为判断高胆红素脑损伤是否存在的重要指标之一^[6]。因此,本研究拟探讨血清 cTnI、CK-MB 及 IGF-1 在新生儿高胆红素血症中临床价值,以期为胆红素脑病和心肌损伤早期诊断提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月至 2019 年 12 月新生儿科收治的 80 例足月高胆红素血症新生儿为观察组。纳入标准:① 足月新生儿;② 出生无重度窒息病史;③ 入院时间为生后 7 d 内;④ 患儿符合《实用新生儿学》中新生儿高胆红素血症的诊断标准^[7]。排除标准:① 合并颅内感染、败血症等感染性疾病;② 存在染色体异常、先天畸形等生长发育异常;③ 临床资料不完整。并将观察组 80 例患儿根据总胆红素(total bilirubin,TBIL)水平分为轻度黄疸组 33 例(41.25%)、中度黄疸组 27 例(33.75%)和重度黄疸组 20 例(25.00%)。黄疸分组标准:TBIL221~255 μmol/L 轻度、256~341 μmol/L 中度、≥ 342 μmol/L 重度。另外,选择 80 例非胆红素血症新生儿作为对照组,血清总胆红素<221 μmol/L。

本次研究无患儿死亡,各组新生儿在胎龄、日龄及体重等对比无统计学差异($P>0.05$),见表 1。

表 1 各组间新生儿一般资料的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the general data of newborns among groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Gestational age(d)	Age(d)	Weight(g)
Control group	80	270.56±5.16	4.59±1.05	3013.26±193.04
Mild jaundice	33	269.48±5.09	4.21±1.14	3045.18±201.62
Moderate jaundice	27	268.95±5.46	4.49±1.09	3027.20±206.45
Severe jaundice	20	268.20±5.84	4.62±0.98	3071.01±204.81

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 资料包括观察组和对照组所有患儿的胎龄、日龄、出生体重、血清总胆红素值、CK-MB、cTnT、IGF-1、头颅核磁共振、临床表现等及出院后随访资料。

1.2.2 实验室检查 患儿生后 1 w 内均采外周静脉血以备检。TBIL 采用化学氧化法测定,试剂盒购买于宁波亚太生物技术有限公司;CK-MB 采用免疫抑制法测定,试剂盒购买于北京科美生物技术有限公司;cTnT 采用 ELISA 法检测,试剂盒购买于武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;罗氏心肌酶检测仪测定 cTnT 水平;IGF-1 采用 ELISA 检测,试剂盒购买于上海卡迈舒生物科技有限公司。具体方法按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 MRI 检查 当患儿出现可疑胆红素脑病临床表现,经家属同意情况下行脑 MRI 检查 (SIEMENS Avanto 1.5TMR)。当

MRI 苍白球信号在 T1WI 上呈对称性高信号时为异常信号,可诊断为高胆红素脑病^[8]。两名经验丰富的放射科医生给出影像学检查结果,意见不一致时由第三方进行辨别。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,定量资料结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差分析或 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 四组新生儿血清 IGF-1、TBIL、CK-MB、cTnT 水平的比较

4 组新生儿的 TBIL、IGF-1、CK-MB、cTnT 相比较组间差异具有统计学意义($P<0.05$);重度黄疸组 TBIL、CK-MB、cTnT 高于中度黄疸组、轻度黄疸组和对照组,IGF-1 低于中度黄疸组、轻度黄疸组和对照组($P<0.05$);中度黄疸组 TBIL、CK-MB、

cTnT 高于轻度黄疸组和对照组, IGF-1 低于轻度黄疸组和对照组 IGF-1 低于对照组, ($P<0.05$), 见表 2。
组 ($P<0.05$); 轻度黄疸组 TBIL、CK-MB、cTnT 高于对照组

表 2 四组新生儿血清 IGF-1、TBIL、CK-MB、cTnT 水平的比较

Table 2 Comparison of the serum IGF-1, TBIL, CK-MB, cTnT levels in newborns among four groups

Groups	n	CK-MB(U/L)	cTnT(ng/mL)	IGF-1(ng/mL)	TBIL(μ mol/L)
Control group	80	110.26 $\pm$ 30.25	0.06 $\pm$ 0.02	50.28 $\pm$ 12.46	163.21 $\pm$ 21.06
Mild jaundice	33	200.14 $\pm$ 36.47*	0.12 $\pm$ 0.03*	37.38 $\pm$ 8.24*	241.62 $\pm$ 16.20*
Moderate jaundice	27	244.16 $\pm$ 38.42**	0.15 $\pm$ 0.04**	31.23 $\pm$ 4.36**	311.05 $\pm$ 25.14**
Severe jaundice	20	301.20 $\pm$ 42.19***	0.18 $\pm$ 0.04***	24.36 $\pm$ 2.13***	351.64 $\pm$ 12.45***

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$, compared with the mild jaundice group, ** $P<0.05$, compared with the moderate jaundice group, *** $P<0.05$.

2.2 血清 CK-MB、cTnT、IGF-1 与 TBIL 水平的相关分析 220, $P=0.301$, $P>0.05$); 血清 IGF-1 与 TBIL 水平呈负相关
血清 cTnT 与 TBIL 水平呈正相关 ($r=0.587$, $P<0.05=0.015$), 见表 3。
0.05=0.012); 血清 CK-MB 与 TBIL 水平无明显相关性($r=0$ 。

表 3 血清 CK-MB、cTnT、IGF-1 与 TBIL 水平的相关性分析

Table 3 Correlative analysis of CK-MB, cTnT, IGF-1 and serum TBIL

	CK-MB	cTnT	IGF-1
r	0.220	0.587	-0.568
P	0.301	0.012	0.014

2.3 苍白球 T1WI 异常信号与正常信号患儿的血清 IGF-1 水平比较

观察组中有 6 例患儿出现吃奶量明显减少和(或)反应欠佳等胆红素脑病表现, 征得家属同意后行 MRI 检查, 2 例(33.33 %)苍白球发生 T1WI 高信号改变, 另外 4 例(66.67 %)

信号正常。苍白球异常信号组患儿血清 IGF-1 值为 (11.05 $\pm$ 0.51)ng/mL, 明显低于苍白球正常信号组 (14.22 $\pm$ 2.67)ng/mL ($P<0.05$); 苍白球异常信号组患儿血清 TBIL 水平为(347.62 $\pm$ 33.01) μ mol/L 与苍白球正常信号组(341.75 $\pm$ 35.14) μ mol/L 无明显差别($P>0.05$)。

表 4 苍白球 T1WI 异常信号与正常信号的血清 IGF-1 比较

Table 4 Comparing Serum IGF-1 between the abnormal with the normal signal of Pallidum T1WI

Groups	n	IGF-1(ng/mL)	TBIL(μ mol/L)
Abnormal signal	2	11.05 $\pm$ 0.51	347.62 $\pm$ 33.01
Normal signal	4	14.22 $\pm$ 2.67	341.75 $\pm$ 35.14

3 讨论

3.1 cTnT 有助于预测黄疸患儿心肌损伤的发生

CK-MB 是一种存在于心肌细胞中能够反映心肌细胞损伤的敏感指标。心肌损伤后, CK-MB 在血液中短暂存在, 通常在 6~10 h 开始上升, 12~24 h 达到顶峰, 2~3 d 后水平逐步下降^[11-13]。作为心肌损伤的标志物之一, CK-MB 特异性不高, 不能全面、客观地反映心肌细胞损伤的变化过程以及损伤程度。cTn 是调节肌肉收缩的蛋白, 有 3 种亚型。其中, cTnT 主要是以结合蛋白的形式存在于血清, 不受年龄、性别、体内代谢等因素影响, 浓度稳定, 含量高于 CK-MB, 是判断心肌损伤的特异性指标^[14-16]。心肌细胞损伤发生时 cTnT 会释放入血, 2~3 h 即可检测到, 持续时间超过 1 w^[17]。动态监测 cTnT 可取代 CK-MB 作为判断心肌损伤的金标准。

本研究结果显示发生黄疸的新生儿心肌损伤标志物(CK-MB、cTnT)均较非黄疸新生儿有所升高。这可能是由于血清高水平的胆红素导致的体内脂质过氧化、氧自由基增加, 引起心肌组织细胞更容易发生破坏损伤, 从而导致在一定时间内

部分心肌损伤标志物水平上升^[18]。因此, 临床中应对黄疸患儿加强护理关注, 早预防、早发现及早治疗心肌组织损伤。

本研究将 CK-MB、cTnT 与 TBIL 水平进行相关性分析, 结果显示心肌损伤患儿 cTnT 同 TBIL 水平呈正相关, 而 CK-MB 同 TBIL 比较无明显相关性, 表明当黄疸患儿 TBIL 值越高时, 心肌损伤标志物 cTnT 值越高, cTnT 反应更灵敏、更迅速; 而 TBIL 水平的升高与 CK-MB 升高无明显相关性, 这可能是因为 CK-MB 作为心肌损伤标志物的特异性较低的原因所导致。

3.2 IGF-1 有助于预测黄疸患儿脑病的发生

胆红素脑病具有起病急、病情重、危害大等特点, 早期临床容易漏诊、误诊^[19]。胆红素脑病在 MRI 检查上多表现为双侧苍白球 T1WI 出现对称的高信号^[20]。本研究中, 重度黄疸组 IGF-1 低于轻度、中度黄疸组和对照组; 中度黄疸组 IGF-1 低于轻度黄疸组和对照组; 轻度黄疸组 IGF-1 低于对照组。血清 IGF-1 与 TBIL 水平呈负相关, 且观察组 6 例患儿吃奶量明显减少和(或)反应欠佳, 在征得患儿家属同意后, 行脑部 MRI 检查, 其中 2 例患儿(33.33 %)发现苍白球 T1WI 高信号改变, 被诊断为新生儿胆红素脑病; 另外 4 例(66.67 %)为非脑病患儿。实验室检

查结果提示脑病患儿血清 IGF-1 值明显低于非脑病患儿;而脑病患儿血清 TBIL 水平与非脑病患儿之间无显著性差异,表明早期血清 IGF-1 水平的降低在预测患儿胆红素脑病方面可能具有积极的临床价值。IGF-1 是一种类似于胰岛素因子的多肽链,可作为早期预测黄疸患儿脑病的重要指标,主要有以下两个理论依据:(1)IGF-1 在正常脑细胞组织的生长、分化、成熟等过程中发挥着至关重要的作用^[21,23]。IGF-1 和(或)IGF-1 受体数目减少可降低大脑齿状回神经细胞的存活率,而 IGF-1 过度表达则明显提高海马受损区域细胞的存活率^[24-26];(2)IGF-1 具有抑制细胞凋亡、保护神经细胞的重要生理功能^[27]。IGF-1 通过抑制细胞(包括运动神经元细胞、浦肯野纤维细胞、视神经前体细胞和皮质细胞等)凋亡,可提高细胞的存活率^[28]。脑组织受损后,IGF-1 可促进星形胶质细胞增殖与分化,刺激海马组织中神经细胞的生长,从而发挥修复受损脑组织的作用^[29]。

总之,高胆红素血症有引起患儿心肌损伤和(或)神经损伤的风险,尤其是重度高胆红素血症患儿。检测血清 cTnT 和 IGF-1 水平分别有助于预测黄疸患儿心肌损伤和脑病的发生。

参考文献(References)

- [1] Brinda Kakkar, Soma Agrawal, Mohit Chowdhry, et al. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinemia: A single Centre experience from Northern India [J]. *Transfusion Apheresis Science*, 2019, 58(6): 15-20
- [2] Boskabadi Hassan, Rakhshanizadeh Forough, Zakerihamidi Maryam. Evaluation of Maternal Risk Factors in Neonatal Hyperbilirubinemia [J]. *Archives Iranian Med*, 2020, 23(2): 128-140
- [3] 杨晓玲,张桂菊.新生儿高胆红素血症的外治法研究进展[J].*山东中医杂志*, 2019, 38(12): 1193-1197
- [4] Yukihiro Kitai, Satori Hirai, Naomi Okuyama, et al. A questionnaire survey on the efficacy of various treatments for dyskinetic cerebral palsy due to preterm bilirubin encephalopathy [J]. *Brain Develop*, 2020, 42(4): 322-328
- [5] Cayabyab Rowena, Ramanathan Rangasamy. High unbound bilirubin for age: a neurotoxin with major effects on the developing brain[J]. *Pediatric research*, 2019, 85(2): 183-190
- [6] Amin Sanjiv B, Smith Tristram, Timler Geralyn. Developmental influence of unconjugated hyperbilirubinemia and neurobehavioral disorders[J]. *Pediatric Research*, 2019, 85(2): 191-197
- [7] 胡珊.足月儿高胆红素血症与心肌酶谱的相关性分析[J].*中国实用医药*, 2019, 14(21): 34-36
- [8] 尹路,杨琍琦.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[J].*安徽医药*, 2016, 20(10): 1915-1918
- [9] Ryoichi Fujiwara, Mathias Haag, Elke Schaeffeler, et al. Systemic regulation of bilirubin homeostasis: Potential benefits of hyperbilirubinemia[J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1609-1619
- [10] Bech Laura F, Donneborg Mette Line, Lund Allan M, et al. Extreme neonatal hyperbilirubinemia, acute bilirubin encephalopathy, and kernicterus spectrum disorder in children with galactosemia [J]. *Pediatric Research*, 2018, 84(2): 228-232
- [11] 杨文青,李丽,蔡春红,等.新生儿高胆红素血症对血清磷酸肌酸激酶同工酶和肌钙蛋白的影响[J].*实用医院临床杂志*, 2016, 13(05): 50-53
- [12] 胡珊.足月儿高胆红素血症与心肌酶谱的相关性分析[J].*中国实用医药*, 2019, 14(21): 34-36
- [13] 石天霄.血清心肌酶谱及肌钙蛋白检测在新生儿高胆红素血症患者中的临床意义[J].*实验与检验医学*, 2019, 37(5): 846-847
- [14] 林静,张建钊,周欢.新生儿溶血病患儿心肌酶谱、肌钙蛋白 T 及血清神经元特异性烯醇化酶检测的临床意义 [J]. *中国当代医药*, 2019, 26(20): 12-15
- [15] Bulut Ozgul, Ereğ Aybala, Duruyen Sadettin. Effects of hyperbilirubinemia on markers of genotoxicity and total oxidant and antioxidant status in newborns [J]. *Drug Chemical Toxicology*, 2020, 3(6): 1-5
- [16] Slusher Tina M, Vaucher Yvonne E. Management of neonatal jaundice in low- and middle-income countries [J]. *Paediatrics International Child Health*, 2020, 40(1): 7-10
- [17] Qian Yiyu, Lu Qiujing, Shao Hailing, et al. Timing of umbilical cord clamping and neonatal jaundice in singleton term pregnancy[J]. *Early Human Develop*, 2020, 3(1): 142-146
- [18] Mohammed Abdellatif, Nguyen Lam Vuong, Gehad Mohamed Tawfik, et al. Massage therapy for the treatment of neonatal jaundice: A systematic review and network meta-analysis[J]. *J Neonatal Nursing*, 2020, 26(1): 22-32
- [19] Montealegre Adriana, Charpak Nathalie, Parra Adriana, et al. Effectiveness and safety of two phototherapy devices for the humanised management of neonatal jaundice[J]. *Anales Pediat*, 2020, 92(2): 79-87
- [20] Koiso Takao, Yamamoto Masaaki, Watanabe Shinya, et al. Signal intensity increases in dentate nucleus/globus pallidus/pulvinar on unenhanced T1WI MR images after multiple examinations with gadodiamide[J]. *Neur J*, 2019, 32(3): 215-224
- [21] Hansen Thor Willy Ruud, Maisels M Jeffrey, Ebbesen Finn, et al. Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice-from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions [J]. *J Perinatology*, 2020, 40(2): 204-210
- [22] Jenabi Ensiyeh, Bashirian Saad, Khazaei Salman. Association between neonatal jaundice and autism spectrum disorders among children: a meta-analysis[J]. *Clinical Experiment Pediat*, 2020, 63(1): 8-13
- [23] Abbey Pooja, Kandasamy Devasenathipathy, Naranje Priyanka. Neonatal Jaundice[J]. *Indian J Pediat*, 2019, 86(9): 33-39
- [24] Obradovic Milan, Zafirovic Sonja, Soskic Sanja, et al. Effects of IGF-1 on the Cardiovascular System [J]. *Current Pharmaceut Design*, 2019, 25(35): 3715-3725
- [25] 何伟彬,杨辉,戴怡衡.胆红素脑病新生儿血清胰岛素样生长因子-1 水平的变化及意义[J].*临床和实验医学杂志*, 2013, 12(24): 2011-2013
- [26] 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
- [27] 王婷,阴怀清,刘文俊,等.胰岛素样生长因子-1 对高胆红素血症 SD 大鼠幼崽脑组织 Caspase-3 表达的影响[J].*中国妇幼保健*, 2018, 33(22): 5232-5237
- [28] Karimzadeh Parvaneh, Fallahi Minoo, Kazemian Mohammad, et al. Bilirubin Induced Encephalopathy[J]. *Iranian J Child Neurol*, 2020, 14(1): 7-19
- [29] 吴若雅,林振浪.血清胰岛素样生长因子-1 在早产儿出生体重及黄疸中的临床意义[J].*数理医药学杂志*, 2019, 32(9): 1272-1274