

策,偏向于医疗决策。所以高认知反思组的个体能够抓住问题的核心,在两种信息框架下都能够通过选择确定性方案来规避风险,从而减少实际造成生命损失的可能性;而低认知反思组则容易高估或低估不确定事件发生的可能性,偏向于风险寻求^[12]。这样来看,高认知反思组个体的决策风格更适合于医学生决策能力的需求。

总体而言,不同类型的医学生的认知反思风格具有显著差异,研究生更倾向于高认知反思风格。同时,高认知反思风格的医学生比低认知反思风格的医学生在生命决策中更偏向于风险规避,寻求保护生命的确定性方案。这表明,医学院校在对医学生进行决策能力培养时应该引导学生挖掘决策情景中的核心信息,对决策信息进行反思式的深入加工,养成高认知反思式的决策风格,从而确保其在未来的临床实践中做出合理的医疗决策,应对复杂的医疗环境。尽管如此,影响决策的因素还很多,在未来的研究中还需要纳入更多的因素进行综合考量。

参考文献

- 1 王莉英,钟春玖,陈伟,等. 引入逻辑学的 PBL 对培养医学生临床思维能力的初步研究 [J]. 中国高等医学教育, 2010, 1: 118 - 120
- 2 张常华,刘胡慧,何裕隆,等. 科学临床思维与临床决策[J]. 医学与哲学:临床决策论坛版, 2007, 28(11): 1 - 3
- 3 彭嘉熙,吴迪,张振江,等. 医学决策中框架描述对病人家属行为态度和态度的影响 [J]. 山西医科大学学报, 2013, 44(1): 13 - 15
- 4 王晶,陈晓楠,梁媛,等. 不同信息框架对军校医学专业大学生决策行为影响的研究 [J]. 西北医学教育, 2012, 20(1): 130 - 131
- 5 张蕾,汪凯. 医学生述情障碍者的风险决策研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(7): 780 - 782
- 6 Frederick S. Cognitive reflection and decision making [J]. Journal of Economic Perspectives, 2005, 19: 25 - 42
- 7 Scott SG, Bruce RA. Decision - making style: the development and assessment of a new measure [J]. Educational and Psychological Measurement, 1995, 55(5): 818 - 831
- 8 Albaity M, Rahman M, Shahidul I. Cognitive reflection test and behavioral biases in Malaysia [J]. Judgment and Decision Making, 2014, 9(2): 149 - 151
- 9 Kahneman D, Tversky A. Prospect theory: An analysis of decision under risk [J]. Econometrica: Journal of the Econometric Society, 1979, 47: 263 - 291
- 10 Albaity M, Rahman M. Behavioural finance and Malaysian culture [J]. International Business Research, 2012, 5(11): 65
- 11 Albaity MS, Rahman M. Gender, ethnicity, and religion and investment decisions: Malaysian evidence [J]. Journal of Sociological Research, 2012, 3(2): 502 - 519
- 12 Hoppe EI, Kusterer DJ. Behavioral biases and cognitive reflection [J]. Economics Letters, 2011, 110(2): 97 - 100

(收稿日期:2015-03-15)

(修回日期:2015-03-25)

血清 IGF - 1、bFGF 及 VEGF 浓度与早产儿视网膜病的关系

郑靖阳 肖秀漫 陈清林 林锋 瞿尔力

摘要 目的 研究血清中胰岛素样生长因子 - 1 (insulin - like growth factor - 1, IGF - 1)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 与早产儿视网膜病 (retinopathy of prematurity, ROP) 的关系,探讨其可否作为 ROP 的预测指数,协助诊断 ROP。方法 胎龄 ≤ 31 周和 (或) 体重 ≤ 1500 g 的早产儿进行间接眼底镜筛查,根据 ROP 国际分类法诊断为 ROP 的患儿为实验组,其中根据严重程度分为 ROP I ~ IV 期;对照组:与 ROP 组胎龄、出生体重相匹配的同期住院非 ROP 早产儿。对所有研究对象在生后 1 周或纠正胎龄 31 周时取静脉血 2 ml,采用 ELISA 法检测血清中 IGF - 1、bFGF 及 VEGF 浓度。结果 入选的早产儿 ROP 组 48 例,对照组 50 例。ROP 组血清中 IGF - 1、bFGF 及 VEGF 浓度显著低于对照组 (P 均 < 0.001)。ROC 曲线分析发现,IGF - 1 具有最好的预测和诊断价值,而 bFGF、VEGF 次之。结论 ≤ 31 周和 (或) 出生体重 ≤ 1500 g 的早产儿在其生后第 1 周或纠正胎龄 31 周时取血,若出现 IGF - 1 明显降低 (< 28.08 ng/ml),同时伴有 bFGF (< 320.65 ng/L) 及 VEGF (< 232.89 ng/L) 的降低,则预示 ROP 的发生率增加。

基金项目:温州市科技局基金资助项目 (Y20120078);温州市卫生局基金资助项目 (2010A004)

作者单位:325027 温州市中心医院新生儿科 (郑靖阳、陈清、林锋、瞿尔力);325027 温州医科大学附属育英儿童医院新生儿科 (肖秀漫)

关键词 早产儿视网膜病 碱性成纤维细胞生长因子 胰岛素样生长因子-1 血管内皮生长因子;酶联免疫吸附试验
中图分类号 R774 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.11.043

Changes and Significance of Serum IGF-1, bFGF and VEGF Levels in Premature ROP Infants. Zheng Jingyang, Xiao Xiunan, Chen Qing, et al. Department of Neonatology, Wenzhou Central Hospital, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective To observe the changes of serum IGF-1, bFGF and VEGF levels in premature infants, and to discuss the predicting values for the development of ROP. **Methods** Preterm infants admitted into Wenzhou central hospital and Yuying children's Hospital of Wenzhou Medical University from May 2010 to May 2013 were chosen according to those whose birth weight (BW) \leq 1500g and (or) gestational age (GA) \leq 31 weeks joined in ROP-screen, and those who were diagnosed as ROP according to ICROP were included into ROP group. In the same time, those who didn't develop ROP were divided into control group. Their gestational age were not different with ROP group. Serum IGF-1, bFGF and VEGF were measured one week from their birth or correct gestational age of 31 weeks. Serum IGF-1, bFGF and VEGF were evaluated with ELISA method. **Results** Forty eight of them developed ROP. Those all were stage I-IV ROP. Fifty of them who didn't develop ROP were divided into control group. The concentration of IGF-1, bFGF and VEGF in serum of Group ROP were all significantly lower than the control group. (all $P < 0.001$). ROC curves showed that the area under ROC curve of IGF-1 was 0.902, more than bFGF(0.896) and VEGF(0.884). **Conclusion** The low serum IGF-1 ($< 28.08\text{ng/ml}$), bFGF ($< 320.65\text{ng/L}$) and VEGF ($< 232.89\text{ng/L}$) of a premature in the first week or correct gestational age of 31 weeks and (or) BW \leq 1500g would probably suggest the development of ROP.

Key words ROP; IGF-1; bFGF; VEGF; ELISA

随着新生儿救治水平的不断提高,超早早产儿、极低出生体重儿存活率大幅上升,导致ROP的发病率明显增加,严重者可导致永久性失明。由于眼底检查比较复杂,有研究者提出根据早产儿相关危险因素,在眼底检查前进行临床筛查工作,找到ROP的预测指数,更早期发现ROP成为迫切需要解决的问题^[1]。目前研究认为,ROP的发病机制主要为视网膜血管发育不良,继而导致病理性异常增生血管的形成。视网膜新生血管(retinal neovascularization, RNV)生成受很多生长因子的调控,其中碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是最为重要的因子。此外胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)作为非氧调节因子参与ROP的发生与发展^[2]。本研究通过对比ROP组与非ROP组患儿血清IGF-1、bFGF和VEGF的浓度差异,探讨其能否作为ROP的预测指标,协助早期诊断ROP患儿。

材料与方法

1. 材料:ELISA检测试剂盒,96孔板,美国R&D公司。

2. 检测对象:2010年5月~2013年5月入院,胎龄 \leq 31周,和(或)体重 \leq 1500g的早产儿,根据ROP国际分类法诊断为ROP的患儿为实验组,根据ROP进展情况又分为ROP I期、II期、III期和IV期(本研究未发现V期患儿);与ROP组患儿胎龄、出生体重相匹配的同期住院非ROP早产儿为对照组。排除标准:除复杂型先天性心脏病、遗传代谢性疾病、先天性多发畸形如先天性腹裂、肠闭锁、食管闭锁、食管气管

瘘、先天性胆管闭锁等。病例来源:温州市中心医院新生儿科及温州医科大学附属育英儿童医院新生儿科。

3. 待测血清的获取:对所有研究对象在其生后1周或纠正胎龄31周时取静脉血2ml,置于普通消毒EP管内,室温下静置30~60min。以2000r/min离心10min,吸取血清,分装放入消毒EP管内,于-20℃冰箱内保存,避免反复冻融。

4. ELISA检测步骤:所有实验过程参照试剂说明书进行。

5. 统计学方法:全部数据经SPSS 17.0统计软件进行分析,采用 χ^2 检验和Logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 对照组与ROP组血清中IGF-1、bFGF和VEGF的浓度测定:ROP组血清中IGF-1、bFGF及VEGF浓度显著低于对照组(P 均 < 0.001),详见表1。

表1 对照组与ROP组血清中IGF-1、bFGF和VEGF含量比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	IGF-1 (ng/ml)	bFGF (ng/L)	VEGF (ng/L)
对照组	50	42.86 \pm 18.72	391.61 \pm 93.24	363.59 \pm 101.08
ROP组	48	20.65 \pm 11.11	251.79 \pm 68.08	195.61 \pm 105.98
t		7.178	8.449	8.031
P		<0.001	<0.001	<0.001

2. 对照组与ROP各分期组血清中IGF-1、bFGF和VEGF浓度测定:血清中IGF-1的含量在对照组与ROP各分期组比较有统计学差异(P 均 < 0.001),ROP I期与II期比较差异无统计学意义($P > 0.05$),I期与III期、IV期比较差异有统计学意义(P 均 $<$

0.05), ROP II 期与 III 期比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), ROP II 期与 IV 期比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), ROP III 期与 IV 期比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。血清中 bFGF 的含量在对照组与 ROP 各分期组比较差异有统计学意义 (P 均 < 0.001), ROP I 期与 II 期、III 期、IV 期比较差异有统计学意义 (P 均 < 0.05), ROP II 期与 III 期比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), ROP II 期与 IV 期比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), ROP III 期与 IV 期比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。血清中 VEGF 的含量在对照组与 ROP 各分期组比较差异有统计学意义 (P 均 < 0.001), ROP I 期与 II 期之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), ROP I 期与 III 期、IV 期比较差异有统计学意义 (P 均 < 0.001), ROP II 期与 III 期、IV 期比较差异有统计学意义 (P 均 < 0.05), ROP III 期与 IV 期比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 2。

3. 血清中 IGF-1、VEGF、bFGF 的相关性: 血清中 IGF-1 与 VEGF、bFGF 两两呈显著性相关 (P 均 < 0.001), 详见表 3。

4. 多因素 Logistic 回归分析得出: 血清中 IGF-

1、VEGF、bFGF 为 ROP 发生的危险因素, 即 IGF-1 降低、VEGF 降低、bFGF 降低, 早产儿发生 ROP 的概率高, 详见表 4。

表 2 对照组与 ROP 各期组血清中 IGF-1、bFGF 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	IGF-1 (ng/ml)	bFGF (ng/L)	VEGF (ng/L)
对照组	50	42.86 ± 18.72	391.61 ± 93.24	363.59 ± 101.09
ROP(I期)	28	22.31 ± 12.45	293.98 ± 37.83	247.51 ± 88.40
ROP(II期)	10	22.40 ± 8.87	222.36 ± 45.64*	191.25 ± 62.07
ROP(III期)	6	16.30 ± 7.15*	182.34 ± 46.54*	70.70 ± 24.70** [△]
ROP(IV期)	4	11.12 ± 4.57* [△]	134.24 ± 48.04* [△]	30.58 ± 19.07** [△]
F		13.16	28.84	30.03
P		<0.001	<0.001	<0.001

各组与 ROP I 相比, * $P < 0.05$; 各组与 ROP I 相比; ** $P < 0.001$; 各组与 ROP II 相比, [△] $P < 0.05$

表 3 血清中 IGF-1、VEGF、bFGF 相关性 ($\bar{x} \pm s$)

分组	IGF-1	VEGF	bFGF
IGF-1	1.000	-	-
VEGF	0.500*	1.000	-
bFGF	0.337*	0.646*	1.000

* $P < 0.001$

表 4 多因素 Logistic 分析结果

因素	偏回归系数	标准误	χ^2	P	OR	95% CI
IGF-1	-0.124	0.039	10.200	0.001	0.884	0.819 ~ 0.953
VEGF	-0.009	0.005	3.533	0.040	0.991	0.981 ~ 1.000
bFGF	-0.026	0.008	11.206	0.001	0.974	0.959 ~ 0.989

常数项: bo = 14.723

5. ROC 曲线: 根据 ROC 曲线下面积在 0.7 ~ 0.9 有一定准确性, 面积 > 0.9 则有较高的准确性。本研究通过 ROC 曲线分析发现, IGF-1 的 ROC 曲线下面积为 0.902, 高于 bFGF (0.896) 和 VEGF (0.884), IGF-1 的最佳阈值为 28.08ng/ml, 敏感度为 94%, 特异性为 81%; bFGF 的最佳阈值 320.65ng/L, 敏感度为 84%, 特异性为 85%; VEGF 的最佳阈值 232.89ng/L, 敏感度 96%, 特异性 67%。由此可见, IGF-1 具有最好的预测和诊断价值, bFGF 和 VEGF 次之; 但如果对三者进行联合测定, 综合分析, 无疑更有助于 ROP 的诊断, 详见表 5。

表 5 IGF-1、bFGF 对 ROP 的诊断性能指标

分组	IGF-1 (ng/ml)	bFGF (ng/L)	VEGF (ng/L)
最佳阈值	28.08	320.65	232.89
曲线下面积	0.902	0.896	0.884
特异性 (%)	81	85	67
敏感度 (%)	94	84	96

讨 论

ROP 的发病机制尚未完全清楚, 早产儿视网膜发育未成熟是最根本的原因, 最主要的病理表现为视网膜血管发育不全和大量异常新生血管的形成, 其中异常新生血管的形成在 ROP 发病机制中占主导作用, 是众多血管生长因子相互协调的结果^[3]。

IGF-1 作为非氧调节因子参与 ROP 的发生与发展^[2]。近年来动物实验和临床研究显示, ROP 的发生和产后数周内的低血浆胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 水平相关^[4,5]。ROP 主要发生于早产低出生体质量儿, IGF-1 作为一种多肽, 对于胎儿的生长发育及体质量增长均有一定的作用。在孕期后 3 个月, 胎儿血浆 IGF-1 一般增长 2~3 倍。在早产儿中, 血浆 IGF-1 水平与孕周相关, 越早出生的婴儿血浆 IGF-1 水平越低, 且新生儿出生体质量和身长与脐带血中的

IGF-1水平呈正相关^[6]。Castellon等^[7]利用IGF-1受体基因敲除小鼠实验发现,基因敲除小鼠视网膜新生血管的形成明显较野生型ROP小鼠减少。研究表明IGF-1在视网膜新生血管形成中作为血管内皮生长因子VEGF的正向调节因子,与VEGF协同起重要作用。一定浓度IGF-1的存在使VEGF能最大程度地诱导视网膜新生血管的生长,当IGF-1浓度不足时,即使有VEGF的存在也不能促进血管生长^[8]。HellstrCm等^[9]在随访84例胎龄24~32周早产儿时发现,低血清IGF-1与ROP发生率明显相关;IGF-1降低的持续时间也与ROP的严重程度高度相关。提出早产儿血清IGF-1水平或许可以作为ROP筛查的指标。但单独依靠IGF-1水平降低预测ROP的可靠性国内外均存在质疑,且IGF-1的阈值存在争议,若关注IGF-1低的持续时间则需要多次采血,增加感染的风险。

大量研究显示,碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)是一种强效促新生血管形成的生长因子,其作用于新生血管形成的各个环节。bFGF以直接或间接方式(上调VEGF)促进血管内皮细胞的增殖,低氧和bFGF对促进血管内皮细胞增殖有协同增强作用,某些环节上bFGF的作用甚至比VEGF强^[10]。在临床研究发现,在增生性糖尿病视网膜病变,年龄相关性黄斑变性,非缺血性增生性视网膜病变的视网膜和脉络膜的新生血管膜上均有bFGF和VEGF的表达。bFGF能直接促进视网膜新生血管的生成,是促进血管发育和新生血管形成的最重要物质,但能否作为ROP的预测指标,国内外鲜有报道。

目前,国外有研究发现如果早产儿生后第1周或在纠正胎龄31周时血清IGF-1浓度处于极低水平,或者血清IGF-1浓度持续低于30ng/ml时,则预示着发生ROP的危险性增加,但其准确率存在质疑,缺乏大样本对照研究;杜鹃等^[2]研究发现低血清IGF-1的持续时间较长,可能预示ROP的发生,但存在取血次数多,增加感染的风险。所以本研究除IGF-1外,增加引入bFGF、VEGF作为辅助观察指标,预测ROP的发生。

本研究结果显示,ROP组血清中IGF-1明显低于对照组,与既往研究结果相一致;ROP组bFGF均值为251.79ng/L,VEGF均值为195.61±105.98ng/L,均显著低于对照组,提示血清中IGF-1、bFGF及

VEGF低,ROP发生率高。通过ROC曲线分析发现,IGF-1的ROC曲线下面积为0.902,高于bFGF(0.896)和VEGF(0.884),IGF-1的最佳阈值为28.08ng/ml,敏感度为94%,特异性为81%;bFGF的最佳阈值320.65ng/L,敏感度为84%,特异性85%;VEGF的最佳阈值232.89ng/L,敏感度96%,特异性67%。由此可见,IGF-1具有最好的预测和诊断价值,而bFGF、VEGF次之,但如果对三者进行联合测定和综合分析,无疑更有助于ROP的诊断。以上结果提示≤31周和(或)出生体重≤1500g的早产儿在其生后第1周或纠正胎龄31周时取血,若出现IGF-1明显降低(<28.08ng/ml),同时伴有bFGF(<320.65ng/L)、VEGF(<232.89ng/L)降低,则预示ROP的发生率增加,需尽早请眼科医生进行眼底筛查。

参考文献

- 1 Chen J, Stahi A, Hellstrom A, *et al.* Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2011, 23:173-178
- 2 杜娟, 陈超, 石文静, 等. 早产儿血清IGF-I浓度变化及与早产儿视网膜病的关系[J]. *临床儿科杂志*, 2008, 26(9):757-762
- 3 Kondo T, Vicent D, Su zuma K, *et al.* Knockout of insulin and IGF-1 receptors on vascular endothelial cells protect s against retin neovascularization [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111 (12): 1835-1842
- 4 Hellstrom A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity [J]. *Lancet*, 2013, 382(9902):1445-1457
- 5 Hard AL, Smith LE, Hellstrom A. Nutrition, insulin-like growth factor-1 and retinopathy of prematurity [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2013, 18(3):136-142
- 6 Lagiou P, Samoli E, Hsieh CC, *et al.* Maternal and cord blood hormones in relation to birth size [J]. *Eur J Epidemiol*, 2014, 29(5):343-351
- 7 Castellon R, Hamdi HK, Sacerio I, *et al.* Effects of angiogenic growth factor combinations on retinal endothelial cells [J]. *Exp Eye Res*, 2002, 74(4):523-535
- 8 Chen J, Smith LE. Retinopathy prematurity [J]. *Angiogenesis*, 2007, 10(2):133-140
- 9 HellstrCm A, Engstrcm E, Hard AL, *et al.* Postnatal serum insulin-like growth factor 1 deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth [J]. *Pediatrics*, 2003, 112(5):1016-1020
- 10 Watanabe A, Kurabayashi M, Arai M, *et al.* Combined effect of retinoic acid and basic FGF on PAI21 gene expression in vascular smooth muscle cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 51(1):151-159

(收稿日期:2015-01-06)

(修回日期:2015-03-11)