

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2022-06-006

· 论 著 ·

GDM 孕妇分娩新生儿脐血 IGF-1 及 BDNF 表达与脑损伤的相关性研究^①

李大爽^{1②}, 唐正荣¹, 杨伟丽¹, 刘漫君², 刘凤年¹, 邓毅^{1③}

(1. 桂林医学院第二附属医院新生儿科, 广西 桂林 541199; 2. 桂林医学院附属医院新生儿科, 广西 桂林 541001)

摘要 目的: 探讨妊娠期糖尿病(GDM)孕妇分娩的新生儿脐血胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及脑源性神经营养因子(BDNF)表达水平与新生儿脑损伤的相关性。方法: 选取新生儿脐血标本 112 例, 将 GDM 孕妇分娩的脑损伤婴儿脐血 19 例为 A 组, GDM 孕妇分娩的非脑损伤婴儿脐血 41 例为 B 组, 健康孕妇分娩的新生儿脐血 52 例为 C 组。分析脐血中 IGF-1、BDNF 表达水平与 GDM 分娩的新生儿脑损伤的相关性。结果: 脐血 IGF-1 在 A 组表达水平较 C 组明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。A 组的脐血 BDNF 的表达水平较 B 组和 C 组高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 早期检测脐血 IGF-1、BDNF 表达水平, 对 GDM 分娩的新生儿脑损伤的发生具有预测价值。

关键词: 胰岛素生长因子-1(IGF-1); 脑源性神经营养因子(BDNF); 新生儿脑损伤; 妊娠期糖尿病(GDM)

中图分类号: R722.6

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409-(2022)06-0028-07

Relationship between the expressions of IGF-1 and BDNF in umbilical cord blood of GDM pregnant women and neonatal brain injury^①

LI Dashuang^{1②}, TANG Zhengrong¹, YANG Weili¹, LIU Manjun², LIU Fengnian¹, DENG Yi^{1③}.

(1. Dept. of Neonatology, the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541199; 2. Dept. of Neonatology, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

Abstract Objective: To investigate the correlation between the expression levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in umbilical cord blood of pregnant women with gestation diabetes mellitus (GDM) and neonatal brain injury. Methods: A total of 112 neonatal umbilical cord blood samples were selected. The umbilical cord blood samples from 19 GDM infants with brain injury were included into group A, 41 infants without brain injury were included into group B, and 52 healthy neonates were concluded into group C. The correlation between IGF-1 and BDNF expression levels in umbilical cord blood and brain injury in neonates delivered by GDM pregnant women were analyzed. Results: The expression level of cord blood IGF-1 in group A was significantly higher than

① 基金项目: 桂林市科技应用与推广计划(2020011205-1); 2019年广西医疗卫生通用版重点培育学科建设项目(桂卫科教发[2019]19号)。

② 作者简介: 李大爽(1994—), 女, 河南驻马店人, 2022年桂林医学院儿科学专业研究生毕业, 医学硕士, 住院医师。研究方向: 新生儿脑损伤。

③ 通信作者: 邓毅, E-mail: 35102108@qq.com。

that in group C, with statistical significance ($P < 0.05$); the expression level of BDNF in umbilical cord blood of group A was higher than that in group B and C, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion: Early detections of IGF-1 and BDNF expression levels in umbilical cord blood have predictive values for the occurrence of brain injury in neonates delivered by GDM pregnant women. occurrence of brain injury in GDM neonates.

Keywords: insulin growth factor-1 (IGF-1), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neonatal brain injury, gestational diabetes mellitus (GDM)

随着人民生活水平改善,文化程度提高,对孕期检查项目建档流程完善,发现孕期罹患糖尿病的人数呈日益上升趋势,根据一项关于东亚和东南亚地区妊娠期糖尿病 Meta 分析报告显示,中国妊娠期糖尿病患病率为 11.9%^[1]。孕期诊断为糖尿病的母亲,其胎儿发生先天畸形概率高于正常怀孕,先天畸形表现为无脑儿、脑积水、脊柱裂等^[2]。孕期合并糖尿病易导致胎儿脑细胞受损,然而目前新生儿脑损伤检查主要依靠新生儿行为神经测定评分(neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)、脑电图、脑部彩超、磁共振等方法检测,存在滞后性,不能早期发现娩出后新生儿脑损伤。因此,笔者期望通过血清学指标来早期识别脑损伤患儿,随后再通过早期干预减轻脑细胞损伤,提高脑损伤患儿远期生活质量,降低致残率和病死率。胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 是一类神经系统的营养物质,在人脑细胞生长发育中具有重要意义,在脑组织中,IGF-1 能促进神经元细胞存活、神经突触生长、少突胶质细胞的成熟和形成髓鞘^[3]。国内外研究者发现,IGF-1 在中枢神经系统发挥着重要的作用,但其在妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)分娩的新生儿发生脑损伤过程中的作用机制尚未明确。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)普遍存在于大脑皮

层、海马体等区域,是神经系统的营养因子,对中枢神经系统具有重要作用。有研究结果表明,当发生脑组织内出血的情况时,BDNF 可能通过启动 PI3K/Akt/NOs 信号通路促进血管生成,阻止细胞死亡,修复缺血受损的脑细胞^[4]。王楸等^[5]构建的缺氧缺血脑损伤大鼠模型中,海马体及大脑皮层中脑源性神经营养因子表达增高,可抑制凋亡细胞,保护神经元,且 BDNF 高峰期出现越早,缺氧缺血对脑细胞损伤越轻。BDNF 对神经系统起到保护作用,但国内对于脐血 BDNF 表达水平与 GDM 分娩的新生儿合并脑损伤的相关研究较少。本研究通过观察 GDM 分娩的新生儿脐血 IGF-1 及 BDNF 的表达水平,分析其与新生儿脑损伤的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选取 2020 年 6 月至 2021 年 10 月在桂林医学院第二附属医院产科分娩的新生儿脐血标本 112 例作为研究对象,将 GDM 分娩的脑损伤婴儿 19 例脐血为 A 组,非脑损伤婴儿 41 例脐血为 B 组,健康孕妇分娩的新生儿 52 例脐血为 C 组。3 个组间新生儿性别、出生体重、Apgar 评分(1 min 评分/5 min 评分)差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 个组一般资料比较

组别	n	出生体重(g)	Apgar(分)		男/女
			1 min	5 min	
A 组	19	3130.53±459.36	9.05±1.17	9.74±0.66	9/10
B 组	41	3345.73±378.78	9.22±1.31	9.85±0.79	23/18
C 组	52	3190.38±337.64	9.19±0.71	9.92±0.33	27/25
$F\chi^2$		4.701	0.769	2.627	0.419
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

纳入标准:①妊娠合并糖尿病依据 GDM 诊断标准判断^[6-8]。②新生儿脑损伤标准为颅脑 B 超及头颅磁共振检查结果各种表现的脑内出血、脑白质损害、脑积水等影像学诊断^[9];胎儿分娩 3 d 时进行新生儿行为神经测定评分(NBNA 评分)总分数 < 35 分^[10]。同时满足上述两个条件时诊断为新生儿脑损伤。

排除标准:①多胎妊娠、其他妊娠合并症和并发症、胎儿染色体异常、新生儿先天性畸形、代谢性疾病等;②胎儿宫内窘迫、出生后窒息病史、胆红素脑病等。

1.2 实验方法

孕妇分娩后立即通过胎盘组织脐静脉抽取脐血 4 ml,置于干燥清洁的无抗凝剂采血管,采用酶联免疫分析(ELISA)方法检查脐血中 IGF-1、BDNF 水平,严格按照说明书进行实验。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件对研究数据进行统计学分析。计量资料进行正态性检验和方差齐性检验,正态分布和方差齐性的资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析进行多组间的比较,组间比较采用 LSD-t 检验。计数资料以 n 、% 表示,采用 χ^2 检验;采用 Logistics 回归分析探讨 GDM 分娩新生儿合并脑损伤的危险因素,检验标准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 表示有统计学差异。采用 ROC 曲线分析脐血 IGF-1、BDNF 表达水平对 GDM 分娩的新生儿脑损伤的预测价值。

2 结果

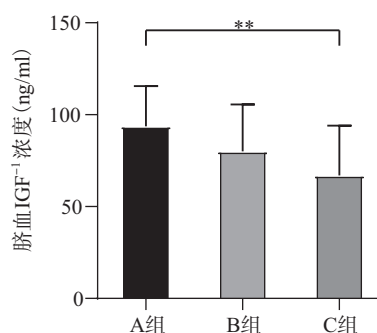
2.1 新生儿脐血中 IGF-1 的表达水平

3 个组脐血 IGF-1 表达水平,组间存在差异($F = 3.967$, $P < 0.05$);组内比较,A 组和 B 组脐血中 IGF-1 表达水平没有差异($P > 0.05$);B 组与 C 组脐血中 IGF-1 表达水平比较没有差异($P > 0.05$);A 组脐血 IGF-1 表达水平较 C 组明显升高($P < 0.05$),见表 2、图 1。

表 2 3 个组间脐血 IGF-1 表达水平比较

组别	n	平均值±标准差(ng/ml)
A 组	19	93.72±21.89*
B 组	41	80.08±25.53
C 组	52	66.99±27.01
F		3.967
P		<0.05

组间比较用 LSD-t 检验,与 C 组脐血 IGF-1 表达比较,* $P < 0.05$



** $P < 0.01$

图 1 3 个组脐血 IGF-1 的表达水平

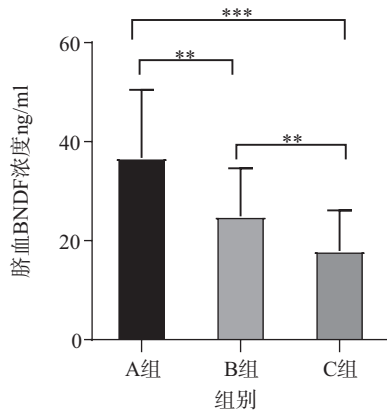
2.2 新生儿脐血 BDNF

脐血 BDNF 表达水平在 3 个组存在差异($F = 11.662$, $P < 0.05$);组内比较,A 组脐血 BDNF 表达水平高于 B 组($P < 0.05$);A 组脐血 BDNF 表达水平高于 C 组($P < 0.05$);B 组脐血 BDNF 表达水平高于 C 组($P < 0.05$),见表 3、图 2。

表 3 3 个组间脐血 BDNF 表达水平比较

组别	n	平均值±标准差(ng/ml)
A 组	19	36.71±13.77*
B 组	41	24.94±9.67#
C 组	52	17.92±8.21 [△]
F		11.662
P		<0.05

组间比较用 LSD-t 检验,与 B 组比较,* $P < 0.05$;与 C 组比较,# $P < 0.05$;与 A 组比较,[△] $P < 0.05$



** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

图 2 3 个组脐血 BDNF 表达水平

2.3 GDM 分娩新生儿合并脑损伤发病因素的多因素 Logistic 分析

GDM 分娩的新生儿是否合并脑损伤为因变量, 孕期年龄、孕期体重、新生儿性别、出生体重、Apgar 评分(1 min/5 min)、脐血 IGF-1、脐血 BDNF 为自变量, 进行多元 Logistic 回归分析, GDM 分娩的新生儿脐血 IGF-1、BDNF 越高, 其子代发生脑损伤的可能性越大 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 GDM 分娩新生儿合并脑损伤危险因素 Logistic 分析

变量	β	SE	95%CI	P
孕期年龄(岁)	0.037	0.065	0.914-1.179	>0.05
孕期体重(kg)	-0.047	0.042	0.878-1.037	>0.05
新生儿性别(%)	0.370	0.629	0.442-4.966	>0.05
出生体重(g)	-0.001	0.042	0.997-1.001	>0.05
Apgar 评分	1 min	-0.128	0.415-1.866	>0.05
	5 min	-0.219	0.231-2.790	>0.05
脐血 IGF-1 (ng/ml)	0.035	0.017	1.002-1.070	<0.05
脐血 BDNF (ng/ml)	0.099	0.030	1.041-1.171	<0.05

2.4 脐血中 IGF-1、BDNF 表达水平对 GDM 分娩新生儿合并脑损伤预测价值

采用 ROC 曲线预测脐血 IGF-1、BDNF 表达水平对 GDM 分娩新生儿合并脑损伤价值。脐血 IGF-1 表达水平预测 GDM 分娩新生儿合并脑损伤的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.6675, 最佳横断点是 86.82 ng/ml, 灵敏度 65%, 特异度 71%。脐血 BDNF 表达水平预测 GDM 分娩新生儿合并脑损伤的 ROC 曲线下面积(AUC) 0.7467, 最佳横断点 27.82 ng/ml, 灵敏度 78%, 特异度 71%, 见表 5、图 3。

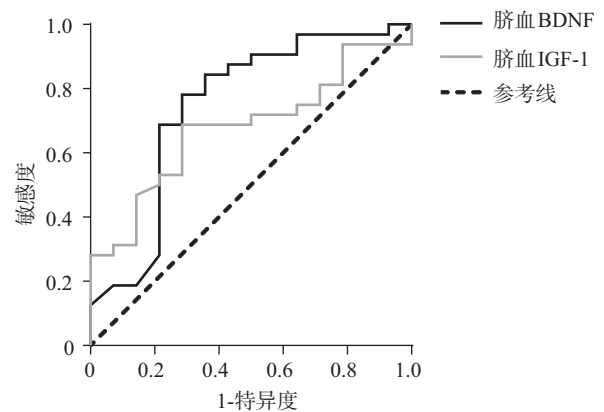


图 3 脐血 IGF-1、BDNF 预测 GDM 分娩新生儿合并脑损伤的 ROC 曲线

表 5 脐血 IGF-1、BDNF 评估 GDM 分娩新生儿合并脑损伤价值

指标	AUC	最佳临界值 (ng/ml)	灵敏度%	特异度%	约登指数	95%CI
IGF-1	0.6675	86.82	65	71	0.4018	0.5143-0.8205
BDNF	0.7467	27.82	78	71	0.4956	0.5732-0.9202

3 讨论

IGF-1 被称为促细胞生长因子,由于与胰岛素一半的肽链一致而得名,具有与胰岛素相似的功能,促进糖酵解、增加脂肪和蛋白质合成。体内葡萄糖和胰岛素调节血清 IGF-1 的表达,葡萄糖通过刺激胰岛素释放调节血清中 IGF-1 的浓度,IGF-1 通过负反馈调节胰岛素和血糖的水平^[11]。血清 IGF-1 也是调节胎儿生长发育的重要因子,李大众等^[12]检测 GDM 分娩新生儿、孕期糖耐量减低分娩新生儿及孕期糖耐量正常分娩的新生儿脐血 IGF-1 浓度,结果表明,GDM 分娩的新生儿脐血 IGF-1 表达水平远高于对照组^[13]。IGF-1 不能通过胎盘进入胎儿体内,葡萄糖可以通过胎盘进入胎儿体内,说明 GDM 分娩的新生儿体内 IGF-1 高表达与葡萄糖水平相关。胰岛素样生长因子家族成员在大脑发育和神经功能稳定性方面发挥重要作用。IGF-1 作为一种神经营养因子^[14],其神经保护机制主要体现在以下5个方面:①抗神经元细胞凋亡。张英等^[15]构建缺氧缺血性大鼠模型,给予 IGF-1 治疗的海马体及大脑皮层中细胞凋亡数目减少和 caspase-3 表达降低,表明 IGF-1 对受损神经元具有保护作用。②舒张血管。IGF-1 能够舒张血管调节血压,降低一氧化氮的释放,林丽^[16]应用硝苯地平联合硫酸镁治疗妊娠期高血压,联合治疗血压明显下降,其孕妇外周血管内 IGF-1 值显著高于对照组。③抑制兴奋性氨基酸。缺血后产生大量的谷氨酸兴奋性物质,并积聚于脑组织中毒害神经元细胞,IGF-1 则使其失活。④减少钙离子内流。缺氧后大量的钙离子内流,细胞膜强去极化 IGF-1 可以下调钙离子内流,起到保护神经元作用。胡密^[17]应用尼莫地平(钙通道阻滞剂)治疗帕金森合并认知功能障碍,治疗后患者外周血 IGF-1 表达增高,表明 IGF-1 阻止钙离子内流。⑤类似血管内皮生长因子的作用。胰岛素样生长因子有类似血管内皮生长因子作用,缺氧情况下,可以促进血管内皮细胞生长,充分满足血液供应,营养受损的细胞。体内的 IGF-1 与其受体相互结合后,启

动细胞内磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/Akt 信号通路,而 Akt 是生长因子中诱导神经元存活的重要介质,促进神经元的生长和神经的保护作用^[18]。当脑细胞受损时,IGF-1 与其受体的结合,则启动信号转导通路,阻断细胞凋亡,去除氧自由基,使损伤的神经元细胞功能恢复,从而减轻脑细胞的损伤。本研究结果表明,GDM 分娩的新生儿合并脑损伤时脐血 IGF-1 的表达水平高于健康新生儿,然而脐血 IGF-1 表达水平越高,其分娩的新生儿获得脑损伤风险越高。分析其中原因,新生儿脑损伤的发生与母亲孕期体内高血糖环境密切相关^[19],胎儿长期处于高血糖状态,葡萄糖刺激 IGF-1 的表达增加。

BDNF 与胰岛信号通路和葡萄糖代谢有关,因此,BDNF 还能调节体内血糖,通过上调葡萄糖激酶的活性,从而减少肝脏糖异生及肝糖原分解功能,启动胰岛素的分泌,肝脏内葡萄糖激酶活性增加,降低空腹血糖和餐后血糖的水平^[20]。脑缺血应激可能引起高血糖,加重神经元损伤,脑组织发生缺血性损伤时胰岛素的敏感性降低,亦可导致缺血后的糖耐量异常,BDNF 可增加胰岛素的敏感性,从而调节血糖^[21]。本研究结果显示,GDM 分娩的新生儿 BDNF 的表达水平明显高于健康新生儿组,说明脐血 BDNF 升高与孕期体内高血糖相关。神经源性因子特别是 BDNF,已经被证实在脑损伤后神经元修复、轴突萌发和突触的形成以及维持正常的认知功能方面起到重要作用^[22-23],而 BDNF 功能障碍可能导致多种神经系统疾病和精神疾病的进展。BDNF 广泛存在于中枢神经系统,其促进细胞生存和神经保护功能主要来自 BDNF 与脑源性神经营养受体的特异性结合,启动以下两条信号通路:PI3K/Akt 与丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶(ERK),维持神经元正常的功能,修复变性、坏死的神经元^[24]。谭三阳等^[25]发现 GDM 分娩的新生儿合并脑损伤脐血 BDNF 的表达水平高于 GDM 分娩的新生儿非脑损伤组,脐血 BDNF 升高可能与母亲体内的高血糖毒性损伤脑组织有关。这与上述研究结果一

致,本研究结果证实,脐血 BDNF 水平升高,母亲高血糖环境可能使 BDNF 神经保护机制减弱^[26],说明脐血 BDNF 的表达增高可能与母亲高血糖内环境相关。Logistic 回归分析显示,GDM 分娩的新生儿合并脑损伤与脐血 BDNF 表达水平相关,其表达水平越高,分娩的新生儿获得脑损伤风险越高。

本研究利用 ROC 曲线分析脐血 IGF-1、BDNF 对 GDM 分娩的新生儿发生脑损伤的预测意义,结果表明,脐血 IGF-1、BDNF 预测 GDM 分娩的新生儿罹患脑损伤的敏感度分别为 65%、78%,证实了脐血 IGF-1、BDNF 水平预测新生儿脑损伤有一定的价值。但是,本研究样本量有限,预测值可能会出现偏差,需要增加样本量,测算出准确的预测值,才能有助于提早干预治疗,降低脑损伤的发生率,改善预后。

综上所述,GDM 分娩的新生儿合并脑损伤时脐血 IGF-1、BDNF 表达水平升高,早期检测脐血 IGF-1、BDNF 的表达水平对 GDM 分娩的新生儿脑损伤的发生具有预测价值。

参考文献:

- [1] NGUYEN C L, PHAM N M, BINNS C W, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in eastern and south-eastern Asia: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 6536974.
- [2] ANDERSON J L, WALLER D K, CANDFIELD M A, et al. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects[J]. *Epidemiology*, 2005, 16(1): 87-92.
- [3] D'ERCOLE A J, YE P, CALIKOGLU A S, et al. The role of the insulin-like growth factors in the central nervous system[J]. *Mol Neurobiol*, 1996, 13(3): 227-255.
- [4] 李万理,曹金娟,王焕焕,等.脑出血患者血清脑源性神经营养因子与痴呆的相关性分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(7): 570-577.
- [5] 王楸,陈超,刘登礼,等.IGF-I 治疗新生大鼠缺氧缺血脑损伤对 BDNF 基因表达的影响[J]. *临床儿科杂志*, 2003(12): 805-807.
- [6] 杨慧霞,徐先明,王子莲,等.妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 17(8): 537-545.
- [7] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会. WS-331-2011 妊娠期糖尿病诊断[M]. 北京:中国标准出版社,2011.
- [8] INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL, METZGER B E, GABBE S G, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(3): 676-682.
- [9] 郭晓燕,袁丽君,张海霞. 妊新生儿低血糖性脑损伤 MRI 诊断与预后评估[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(12): 67-68.
- [10] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M]. 5版.北京:人民卫生出版社,2019:105.
- [11] CLAUSON P G, BRISMAR K, HALL K, et al. Insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-1 in a representative population of type 2 diabetic patients in Sweden[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 1998, 58(4): 353-360.
- [12] 李大众,秦新蕾,王宇为,等.足月分娩产妇妊娠期 HbA1c 水平与新生儿脐血 IGF-1 水平和出生体质量的相关性研究[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(15): 3423-3426.
- [13] 仇杰,张玉芳,周敏.胰岛素样生长因子-1 与妊娠期糖尿病的临床研究[J]. *中国妇幼保健*, 2008, (18): 2505-2507.
- [14] 赵智哈,朱慧艳,王宏,等.2 型糖尿病并急性心肌梗死患者血清胰岛素样生长因子-1 水平与神经功能缺损及临床预后相关性[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(5): 441-443.
- [15] 张瑛,俞惠民.新生鼠缺氧缺血性脑损伤后胰岛素样生长因子 1 对神经凋亡的保护作用[J]. *中华围产医学杂志*, 2004, (1): 45-46.
- [16] 林丽.硝苯地平联合硫酸镁治疗妊娠期高血压疾病的效果及对血管内皮细胞功能、血清 IGF-1 水平的影响[J]. *中外医学研究*, 2021, 19(29): 162-165.
- [17] 胡密.尼莫地平联合丁苯酞对帕金森合并认知功能障碍

- 患者血清相关因子的影响[J]. 临床研究, 2018, 26(9): 34-37.
- [18] VAREWIJCK A J, JANSSEN J A. Insulin and its analogues and their affinities for the IGF1 receptor[J]. *Endocrin-Related Cancer*, 2012, 19(5): F63-F75.
- [19] 薛晓霞, 郭书爱, 刘智宏, 等. 妊娠期糖尿病高龄孕妇血糖异常与分娩结局及新生儿神经发育关系[J]. *中华计划生育学杂志*, 2021, 29(4): 823-826.
- [20] KURODA A, YAMASAKI Y, MATSUHISA M, et al. Brain-derived neurotrophic factor ameliorates hepatic insulin resistance in Zucker fatty rat[J]. *Metabolism*, 2003, 52(2): 203-208.
- [21] SHU X, ZHANG Y, XU H, et al. Brain-derived neurotrophic factor inhibits glucose intolerance after cerebral ischemia[J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(25): 2370-2378.
- [22] HUANG E J, REICHARDT L F. Neurotrophins: roles in neuronal development and function[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 677-736.
- [23] 钟娇霞, 颜海峰, 吴小红, 等. 血清脑源性神经营养因子、白细胞介素-6水平对缺血缺氧性脑病新生儿病情及后遗症的评估价值[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(8): 972-975.
- [24] NUMAKAWA T, ODAKA H, ADACHI N. Actions of brain-derived neurotrophin factor in the neurogenesis and neuronal function, and its involvement in the pathophysiology of brain diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3650.
- [25] 谭三阳, 黄海, 林樟萍. 妊娠期糖尿病孕妇分娩的新生儿脐静脉血脑源性神经营养因子水平对脑损伤的预测价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(6): 89-92.
- [26] NAVARATNA D, FAN X, LEUNG W, et al. Cerebrovascular degradation of TRKB by MMP9 in the diabetic brain[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8): 3373-3377.

[收稿日期: 2022-09-02]

[责任编辑: 李中原 英文编辑: 阳雨君]