

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.016

论著·临床

高胆红素血症新生儿血清 G6PD、IGF-1 水平与病情程度及听力损伤程度的关系

邓佳平, 罗汉清, 汪茹, 施芬

基金项目: 武汉市卫生健康委医疗卫生科研项目(WX17C28)

作者单位: 431400 武汉市新洲区人民医院小儿内科

通信作者: 罗汉清, E-mail: 498552992@qq.com



【摘要】目的 分析高胆红素血症新生儿血清葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平与病情程度及听力损伤程度的关系。**方法** 选取2022年12月—2023年12月武汉市新洲区人民医院小儿内科收治的高胆红素血症新生儿102例的临床资料,根据病情严重程度分为轻症组($n=41$)、中症组($n=33$)和重症组($n=28$),采用ELISA法检测血清G6PD、IGF-1水平,采用Pearson法分析血清G6PD、IGF-1水平与患儿胆红素水平以及听力阈值之间的相关性;采用Logistic回归分析患儿听力损伤程度的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析G6PD、IGF-1对患儿听力损伤程度的诊断价值。**结果** 高胆红素血症中/重症组患儿的G6PD、IGF-1水平较轻症组患儿均显著降低($F/P=51.881/ <0.001, 42.334/ <0.001$),听力损伤中、重度亚组患儿的血清G6PD、IGF-1水平较轻度亚组显著降低($F/P=26.243/ <0.001, 22.454/ <0.001$);G6PD、IGF-1与患儿胆红素水平以及听力阈值均呈负相关(G6PD: $r/P=-0.421/ <0.001, -0.405/ <0.001$; IGF-1: $r/P=-0.437/ <0.001, -0.422/ <0.001$);血清G6PD、IGF-1及二者联合诊断患儿听力损伤程度的AUC分别为0.780、0.800、0.884,二者联合优于各自单独诊断价值($Z=2.905、2.109, P=0.004、0.035$);胆红素、UCB升高是患儿听力损伤程度的独立危险因素[$OR(95\% CI)=1.354(1.111\sim 1.650), 1.157(1.022\sim 1.309)$], G6PD、IGF-1升高为患儿听力损伤程度的独立保护因素[$OR(95\% CI)=0.864(0.773\sim 0.966), 0.864(0.773\sim 0.966)$]。**结论** 在高胆红素血症新生儿中,血清G6PD、IGF-1水平随病情程度加重显著降低,且两者对患儿听力损伤程度具有辅助诊断价值,是患儿听力损伤程度的影响因素。

【关键词】 高胆红素血症;葡萄糖-6-磷酸脱氢酶;胰岛素样生长因子-1;病情程度;听力损伤;新生儿

【中图分类号】 R722.1 **【文献标识码】** A

Relationship between serum G6PD and IGF-1 levels with the severity of the disease and hearing loss in newborns with hyperbilirubinemia Deng Jiaping, Luo Hanqing, Wang Ru, Shi Fen. Department of Pediatric Medicine, Xinzhou District People's Hospital, Hubei Province, Wuhan 431400, China

Funding program: Wuhan Municipal Health Commission Healthcare Research Project (WX17C28)

Corresponding author: Luo Hanqing, E-mail: 498552992@qq.com

【Abstract】 Objective To explore and analyze the relationship between serum levels of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) with the severity of disease and hearing loss in neonates with hyperbilirubinemia. **Methods** Clinical data of 102 newborns with high bilirubin admitted to Department of Pediatric Medicine, Xinzhou District People's Hospital from December 2022 to December 2023 were collected and assigned into mild group ($n=41$), moderate group ($n=33$), and severe group ($n=28$) based on the severity of their condition. Serum G6PD and IGF-1 levels were detected using ELISA; the general clinical data of the children were collected, receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the diagnostic value of G6PD and IGF-1 in assessing the degree of hearing loss of the patient's condition, Logistic was applied to analyze the factors influencing the degree of hearing loss in children, Pearson method was applied to analyze the correlation between serum G6PD, IGF-1 levels, bilirubin level, and hearing thresholds in children. **Results** The levels of G6PD and IGF-1 in the moderate and severe groups were obviously lower than those in the mild group ($F/P=51.881/ <0.001, 42.334/ <0.001$); the serum G6PD and IGF-1 levels of children in the moderate and severe subgroups were obviously lower than those in the mild subgroup ($F/P=26.243/ <0.001, 22.454/ <0.001$), G6PD and IGF-1 were

negatively correlated with bilirubin level and hearing thresholds in children (G6PD: $r/P = -0.421 / <0.001, -0.405 / <0.001$, IGF-1: $r/P = -0.437 / <0.001, -0.422 / <0.001$); the AUC of serum G6PD, IGF-1, and their combination in the diagnosis of the degree of hearing loss of disease was 0.780, 0.800, and 0.884, respectively, the combined diagnosis was obviously better than the individual diagnosis of G6PD and IGF-1 ($Z = 2.905, 2.109, P = 0.004, 0.035$); Bilirubin and UCB were independent risk factors for the degree of hearing impairment in children [$OR(95\% CI) = 1.354 (1.111 - 1.650), 1.157 (1.022 - 1.309)$], and G6PD and IGF-1 were independent protective factors for the degree of hearing impairment in children [$OR(95\% CI) = 0.864 (0.773 - 0.966), 0.864 (0.773 - 0.966)$]. **Conclusion** In newborns with hyperbilirubinemia, serum levels of G6PD and IGF-1 obviously decrease with the degree of hearing loss of disease, and both have auxiliary diagnostic value for the severity of disease, which are influencing factors for the degree of hearing loss in children.

【Key words】 Hyperbilirubinemia; Glucose-6-phosphate dehydrogenase; Insulin-like growth factor-1; Degree of illness; Hearing loss; Newborn

高胆红素血症是新生儿期最常见的代谢并发症^[1],是新生儿重症监护室治疗的主要原因,也是新生儿听力损失的重要危险因素。在早产儿中,高胆红素血症与听力损失之间关系的临床意义已被广泛报道^[2-3]。不及时治疗可能会导致脑部疾病,诱发神经损伤,造成神经发育迟缓和残疾,甚至死亡^[4-5],因此需要高效、准确的生物标志物判定患儿的病情发展程度,并进行治疗。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)是磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)中唯一的限速酶。G6PD是病毒复制和血管平滑肌功能的调节因子^[6]。有研究表明,新生儿 G6PD 缺乏会增加高胆红素血症的风险,并可能导致胆红素诱发神经功能障碍^[7]。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是特征最明显的生长因子之一,较低的 IGF-1 水平与感音神经性听力损失等疾病有关^[8-9]。目前,有关 G6PD、IGF-1 在高胆红素血症患儿临床研究中尚不清晰,因此,本研究通过检测患儿 G6PD、IGF-1 水平,并且分析两者与病情程度及听力损伤程度的关系,以期为临床提供参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 12 月—2023 年 12 月武汉市新洲区人民医院小儿内科收治的新生儿高胆红素血症患儿 102 例的临床资料,根据患儿的病情严重程度将其分为轻症组($n = 41$)、中症组($n = 33$)和重症组($n = 28$)^[10]。轻症组与中/重症组患儿的性别、胎龄、日龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但中/重症组患儿的总胆红素(TB)、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、未结合胆红素(UCB)水平高于轻症组($P < 0.05$),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2022-110806),患儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合高胆红素血症诊断标准^[11];②出生日龄 1~30 d。(2)排除标准:①脏器功能障碍患儿;②低体质量儿、先天性畸形儿;③临床资料不全;④窒息缺氧性疾病、感染性疾病。

表 1 轻症组及中/重症组高胆红素血症患儿临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between mild and moderate/severe hyperbilirubinemia patients

| 项目 | 轻症组 ($n = 41$) | 中/重症组 ($n = 61$) | t/χ^2 值 | P 值 |
|--|---------------------|-----------------------|--------------|--------|
| 性别[例(%)] | | | | |
| 男 | 21(44.68) | 33(70.21) | 0.091 | 0.763 |
| 女 | 20(48.78) | 28(68.29) | | |
| 胎龄($\bar{x} \pm s$, 周) | 36.74 \pm 3.70 | 36.25 \pm 3.68 | 0.658 | 0.512 |
| 日龄($\bar{x} \pm s$, d) | 4.42 \pm 0.47 | 4.31 \pm 0.44 | 1.204 | 0.231 |
| TB($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$) | 237.65 \pm 15.95 | 325.64 \pm 33.54 | 15.634 | <0.001 |
| BUN($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | 2.30 \pm 0.25 | 2.47 \pm 0.26 | 3.288 | 0.001 |
| SCr($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$) | 46.32 \pm 4.89 | 59.65 \pm 6.32 | 11.399 | <0.001 |
| ALT($\bar{x} \pm s$, U/L) | 52.42 \pm 5.47 | 75.32 \pm 7.65 | 16.526 | <0.001 |
| AST($\bar{x} \pm s$, g/L) | 43.21 \pm 4.58 | 52.64 \pm 5.86 | 8.672 | <0.001 |
| UCB($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$) | 217.36 \pm 13.98 | 304.98 \pm 31.51 | 16.713 | <0.001 |

1.3 观测指标与方法

1.3.1 酶联免疫法检测血清 G6PD、IGF-1 水平:于患儿入院后次日清晨采集空腹肘静脉血 5 ml,离心收集上层清液, -20°C 保存备用。采用酶联免疫吸附试剂盒检测患儿血清 G6PD、IGF-1 水平(上海联迈生物有限公司;货号 G-06165X、YS-T10032)。

1.3.2 听性脑干反应检测:采用耳听美耳酷灵 ABR 听力筛查仪(型号:耳酷灵 Type1077,南京医恩特仪器责任有限公司)在电屏蔽隔声室检查患儿听力,测定 ABR 反应阈值,并将听力异常的 62 例患儿根据听力损伤程度分为轻度亚组($n = 27$)、中度亚组($n = 20$)和重度亚组($n = 15$),所有操作均按照仪器说明书严格进行^[12]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件统计分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,2 组间比较行 t 检验,多组比较采用 F 检验,进一步两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较行 χ^2 检验;采用 Pearson 法分析血清 G6PD、IGF-1 与患儿胆红素水平、听力阈值的相关性;采用 Logistic 回归分析影响患儿听力损伤程度的因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 G6PD、IGF-1 对患儿听力损伤程度的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情程度高胆红素血症患儿 G6PD、IGF-1 水平比较 患儿血清 G6PD、IGF-1 水平轻症组 > 中症组 > 重症组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 不同病情程度高胆红素血症患儿 G6PD、IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of G6PD and IGF-1 levels in children with different degrees of hyperbilirubinemia

| 组别 | 例数 | G6PD(U/L) | IGF-1($\mu\text{g/L}$) |
|-------|----|-----------------|--------------------------|
| 轻症组 | 41 | 2.84 \pm 0.30 | 39.65 \pm 4.10 |
| 中症组 | 33 | 2.64 \pm 0.30 | 36.87 \pm 3.79 |
| 重症组 | 28 | 2.13 \pm 0.25 | 31.35 \pm 3.25 |
| F 值 | | 51.881 | 42.334 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.2 不同听力损伤程度患儿血清 G6PD、IGF-1 比较 在高胆红素血症新生儿 102 例中,听力异常患儿 62 例(60.80%)。重度亚组血清 G6PD、IGF-1 水平低于中度亚组低于轻度亚组,而听力阈值重度亚组高于中度亚组高于轻度亚组(P 均 < 0.01),见表 3。

表 3 不同听力损伤程度高胆红素血症患儿血清 G6PD、IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of G6PD and IGF-1 levels in children with hyperbilirubinemia of different degrees of hearing impairment

| 组别 | 例数 | G6PD(U/L) | IGF-1($\mu\text{g/L}$) | 听力阈值(dB nHL) |
|-------|----|-----------------|--------------------------|------------------|
| 轻度亚组 | 27 | 2.89 \pm 0.31 | 39.84 \pm 4.21 | 36.54 \pm 3.75 |
| 中度亚组 | 20 | 2.70 \pm 0.29 | 37.03 \pm 3.86 | 51.28 \pm 5.39 |
| 重度亚组 | 15 | 2.22 \pm 0.24 | 31.44 \pm 3.28 | 73.25 \pm 7.65 |
| F 值 | | 26.243 | 22.454 | 221.317 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.3 血清 G6PD、IGF-1 与 TB 水平以及听力阈值相关性 经 Pearson 法分析结果显示,G6PD、IGF-1 与患儿的 TB 水平及听力阈值均呈负相关($P < 0.01$),见表 4。

表 4 血清 G6PD、IGF-1 与 TB 水平及听力阈值的相关性

Tab. 4 Correlation between serum G6PD, IGF-1, TB levels, and hearing threshold

| 指标 | TB 水平 | | 听力阈值 | |
|-------|--------|--------|--------|--------|
| | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 |
| G6PD | -0.421 | <0.001 | -0.405 | <0.001 |
| IGF-1 | -0.437 | <0.001 | -0.422 | <0.001 |

2.4 Logistic 多因素回归分析影响患儿听力损伤程度的因素 以患儿听力损伤程度为因变量(赋值:轻度为“1”;中/重度为“0”),以 TB、BUN、SCr、ALT、AST、UCB、G6PD、IGF-1 水平(均为实测值)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:TB、UCB 高是患儿听力损伤程度的独立危险因素,G6PD、IGF-1 高为患儿听力损伤程度的独立保护因素($P < 0.05$),见表 5。

表 5 Logistic 多因素回归分析高胆红素血症患儿听力损伤程度的影响因素

Tab. 5 Logistic regression multivariate analysis of factors influencing the degree of hearing loss in children with hyperbilirubinemia

| 变量 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|---------|-----------|-------|--------|-------|-------|---------------|
| TB 高 | 0.303 | 0.101 | 9.004 | 0.003 | 1.354 | 1.111 ~ 1.650 |
| BUN 高 | 0.216 | 0.124 | 3.032 | 0.082 | 1.241 | 0.973 ~ 1.582 |
| SCr 高 | 0.005 | 0.027 | 0.034 | 0.853 | 1.005 | 0.953 ~ 1.060 |
| ALT 高 | 0.129 | 0.097 | 1.776 | 0.183 | 1.138 | 0.941 ~ 1.376 |
| AST 高 | 0.314 | 0.228 | 1.898 | 0.168 | 1.369 | 0.876 ~ 2.140 |
| UCB 高 | 0.146 | 0.063 | 5.358 | 0.021 | 1.157 | 1.022 ~ 1.309 |
| G6PD 高 | -0.146 | 0.057 | 6.577 | 0.010 | 0.864 | 0.773 ~ 0.966 |
| IGF-1 高 | -0.282 | 0.125 | 5.103 | 0.024 | 0.754 | 0.590 ~ 0.963 |

2.5 血清 G6PD、IGF-1 对患儿听力损伤程度的诊断价值 绘制血清 G6PD、IGF-1 对患儿听力损伤程度的诊断价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 G6PD、IGF-1 及二者联合诊断患儿听力损伤程度的 AUC 分别为 0.780、0.800、0.884,二者联合优于各自单独诊断价值($Z = 2.905$ 、 2.109 , $P = 0.004$ 、 0.035),见表 6、图 1。

表 6 血清 G6PD、IGF-1 对高胆红素血症患儿听力损伤程度的诊断价值

Tab. 6 Diagnostic value of serum G6PD and IGF-1 for the degree of hearing loss of hyperbilirubinemia in children

| 指标 | cut-off 值 | AUC | 95% CI | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 |
|-------|-----------------------|-------|---------------|-------|-------|-------|
| G6PD | 2.76 U/L | 0.780 | 0.687 ~ 0.856 | 0.803 | 0.659 | 0.462 |
| IGF-1 | 39.07 $\mu\text{g/L}$ | 0.800 | 0.709 ~ 0.873 | 0.853 | 0.634 | 0.487 |
| 二者联合 | | 0.884 | 0.806 ~ 0.939 | 0.787 | 0.829 | 0.616 |

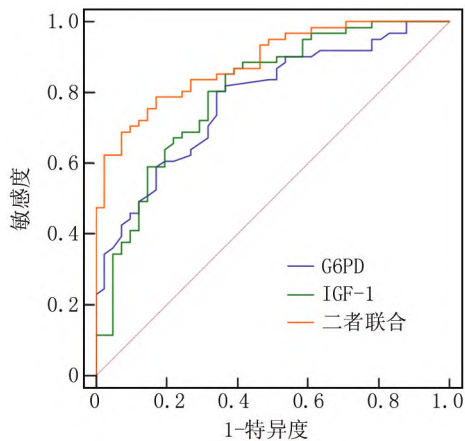


图 1 血清 G6PD、IGF-1 对患儿听力损伤程度诊断的 ROC 曲线分析

Fig. 1 ROC curve analysis of serum G6PD and IGF-1 for diagnosing the degree of hearing loss of pediatric disease

3 讨论

新生儿胆红素生成比成人快,排泄比成人慢,血清中生理性未结合胆红素升高,从而导致高胆红素血症发生^[13]。多种因素可导致新生儿高胆红素血症的发生,包括同种免疫、肠道菌群失调、遗传改变和环境因素,通常在出生后第 1 周出现^[14]。胆红素为脂溶性时,高水平的胆红素可穿过血脑屏障,对中枢神经系统造成损害,也会对听觉系统产生毒性作用,其中许多损害是可逆的。研究表明,脑干、下丘脑和上橄榄复合体中的听觉神经核特别容易受到胆红素的影响,这些结构的病变可能导致感音神经性听力损失^[4,15]。新生儿高胆红素血症是导致终生神经发育障碍的主要原因。如果发现有效的风险评估和预防工具以及诊断和治疗工具,新生儿高胆红素血症应该是可以预防的^[16]。

G6PD 是 PPP 氧化分支的第一个限速酶,用于核苷酸合成的核糖 5-磷酸的合成代谢、还原性脂质生物合成的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的再生及解毒活性氧的谷胱甘肽的再生^[17]。G6PD 在哺乳动物组织中普遍表达,在免疫细胞和睾丸中表达最高,其在肿瘤中也经常上调^[18-19]。G6PD 缺乏会在儿童期导致溶血性贫血,伴有严重的新生儿高胆红素血症,这是 G6PD 缺乏最致命的后果,可导致慢性胆红素脑病和痉挛性脑瘫^[20]。本研究结果显示,重症高胆红素血症患儿 G6PD 水平降低,与曹楚江等^[21]研究结果相似。表明 G6PD 水平与患儿病情程度有关,推测 G6PD 水平降低,氧化—抗氧化平衡被破坏、过氧化氢酶 2 的循环受损,从而影响胆红素的清除^[7],通过 ROC 曲线分析也发现 G6PD 对患儿听力损伤程度具有一定辅助

诊断价值。对于听力损伤患儿,G6PD 水平随患儿听力损伤程度增加而降低,且进一步分析显示,G6PD 是患儿听力损伤程度的影响因素,推测 G6PD 水平降低,导致耳蜗氧化损伤,毛细胞和神经元损失,从而损伤听觉神经。

IGF-1 是哺乳动物生长所必需的 70 个氨基酸的多肽分裂原,主要在肝脏中产生,是出生后身体生长的主要调节因子,主要由肝脏合成并分泌进入体循环^[22-23]。IGF-1 对大脑发育、认知功能、能量代谢和伤口愈合至关重要^[24-25],是神经发生和听力发育的重要调节剂。IGF-1 治疗保护耳蜗毛细胞免于凋亡并诱导支持细胞的增殖^[26]。本研究结果显示,重症高胆红素血症患儿 IGF-1 水平降低,表明 IGF-1 水平与病情程度有关,参与调控患儿病情进展,与韩涓等^[27]研究结果相似。推测胆红素水平升高,导致肝脏受损,减少肝脏合成并分泌 IGF-1,通过 ROC 曲线分析,IGF-1 对患儿听力损伤程度具有一定辅助诊断价值。对于听力损伤患儿,IGF-1 水平随患儿听力损伤程度增加而降低,且进一步分析显示,IGF-1 是患儿听力损伤程度的影响因素,表明 IGF-1 作为神经营养因子以及听力发育的调节剂,肝脏受损时水平降低,从而影响患儿的听觉神经发育,造成患儿听力损伤。此外,G6PD、IGF-1 联合诊断患儿听力损伤程度的特异度及 AUC 高于 G6PD、IGF-1 单独诊断,表明二者联合对患儿听力损伤程度具有更高的辅助诊断价值。

综上所述,在高胆红素血症新生儿中,G6PD、IGF-1 水平随患儿病情程度加重显著降低,且二者对患儿听力损伤程度具有辅助诊断价值,是患儿听力损伤程度的影响因素。但本研究有关 G6PD、IGF-1 在高胆红素血症新生儿的作用机制及调控患儿听力损伤的作用机制尚不清晰,需进一步深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

邓佳平:课题设计,设计研究方案,实施研究过程,分析试验数据,论文撰写;罗汉清:提出研究思路,实施研究过程及论文指导,论文审核及修改;汪茹:数据采集和病史资料搜集整理;施芬:试验操作

参考文献

- [1] Javorka K, Matasová K, Javorka M, et al. Mechanisms of cardiovascular changes of phototherapy in newborns with hyperbilirubinemia [J]. *Physiol Res*, 2023, 72 (S1): S1-S9. DOI: 10. 33549/physiolres. 935018.
- [2] Oyinwola OI, Mukhtar-Yola M, Olusesi AD, et al. Automated ABR screening for hearing loss and its clinical determinants among newborns with hyperbilirubinemia in National Hospital, Abuja, Nigeria [J]. *Niger J Clin Pract*, 2023, 26 (9): 1249-1256. DOI: 10. 4103/njcp.

- njcp_449_22.
- [3] Nam GS, Kwak SH, Bae SH, et al. Hyperbilirubinemia and follow-up auditory brainstem responses in preterm infants[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2019, 12 (2): 163-168. DOI: 10. 21053/ceo. 2018. 00899.
- [4] Kair LR, Phillipi CA. Simplifying hyperbilirubinemia risk estimation [J]. *Pediatrics*, 2021, 147 (5): e2020046284. DOI: 10. 1542/peds. 2020-046284.
- [5] Khurshid F, Rao SP, Sauve C, et al. Universal screening for hyperbilirubinemia in term healthy newborns at discharge: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Glob Health*, 2022, 12: 12007-12032. DOI: 10. 7189/jogh. 12. 12007.
- [6] Meng Q, Zhang Y, Hao S, et al. Recent findings in the regulation of G6PD and its role in diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 932154-932166. DOI: 10. 3389/fphar. 2022. 932154.
- [7] Lee HY, Ithnin A, Azma RZ, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal hyperbilirubinemia; insights on pathophysiology, diagnosis, and gene variants in disease heterogeneity [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 875877-875889. DOI: 10. 3389/fped. 2022. 875877.
- [8] Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of IGF-1-mediated regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy [J]. *Cells*, 2020, 9 (9): 1970-1994. DOI: 10. 3390/cells9091970.
- [9] Celaya AM, Rodríguez-de la Rosa L, Bermúdez-Munoz JM, et al. IGF-1 haploinsufficiency causes age-related chronic cochlear inflammation and increases noise-induced hearing loss [J]. *Cells*, 2021, 10 (7): 1686-1701. DOI: 10. 3390/cells10071686.
- [10] 李芳, 张冬梅. 高胆红素血症新生儿血清 NSE UCB β_2 -MG 及 BUN 水平变化与病情严重程度的关系 [J]. *河北医学*, 2020, 26 (11): 1789-1792. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6233. 2020. 11. 07.
- [11] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52 (10): 745-748. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2014. 10. 006.
- [12] 杨丽, 李坤, 杨蓉, 等. 血清胆红素和甲状腺素水平与新生儿听力损失程度的相关性 [J]. *海南医学*, 2023, 34 (1): 63-67. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-6350. 2023. 01. 016.
- [13] Guzelkaya M, Onal E, Gelinci E, et al. A zebrafish model for studying the mechanisms of newborn hyperbilirubinemia and bilirubin-induced neurological damage [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1275414-1275424. DOI: 10. 3389/fcell. 2023. 1275414.
- [14] Eghbalian F, Hasanpour-Dehkordi A, Raeisi R. The effects of clofibrate on neonatal jaundice: a systematic review [J]. *Int J Prev Med*, 2022, 13 (1): 3-8. DOI: 10. 4103/ijpvm. IJPVM_407_20.
- [15] Karimzadeh P, Fallahi M, Kazemian M, et al. Bilirubin induced encephalopathy [J]. *Iran J Child Neurol*, 2020, 14 (1): 7-19. DOI: org/10. 22037/ijcn. v14i1. 27890.
- [16] Alkén J, Hakansson S, Ekéus C, et al. Rates of extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus in children and adherence to national guidelines for screening, diagnosis, and treatment in Sweden [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2 (3): e190858. DOI: 10. 1001/jamanetworkopen. 2019. 0858.
- [17] Yang HC, Stern A, Chiu DT. G6PD: A hub for metabolic reprogramming and redox signaling in cancer [J]. *Biomed J*, 2021, 44 (3): 285-292. DOI: 10. 1016/j. bj. 2020. 08. 001.
- [18] Ghergurovich JM, García-Canaveras JC, Wang J, et al. A small molecule G6PD inhibitor reveals immune dependence on pentose phosphate pathway [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16 (7): 731-739. DOI: 10. 1038/s41589-020-0533-x.
- [19] Yang HC, Wu YH, Yen WC, et al. The redox role of G6PD in cell growth, cell death, and cancer [J]. *Cells*, 2019, 8 (9): 1055-1083. DOI: 10. 3390/cells8091055.
- [20] Wisnumurti DA, Sribudiani Y, Porsch RM, et al. G6PD genetic variations in neonatal hyperbilirubinemia in Indonesian Deutromalay population [J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19 (1): 506-513. DOI: 10. 3390/cells8091055.
- [21] 曹楚江, 蔡红兵, 阳华英. 血清 β_2 -MG、TSB/ALB、G6PD 与新生儿高胆红素血症病情严重程度和其相关急性肾损伤的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43 (23): 2907-2911. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2022. 23. 018.
- [22] Dees WL, Hiney JK, Srivastava VK. IGF-1 influences gonadotropin-releasing hormone regulation of puberty [J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111 (12): 1151-1163. DOI: 10. 1159/000514217.
- [23] 柏璐, 常海霞, 王霞, 等. 金属硫蛋白联合纳米碳酸钙治疗铅中毒患儿对其智力及血清 IgE、IGF-1 的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22 (7): 740-744. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 07. 013.
- [24] Guan J, Li F, Kang D, et al. Cyclic glycine-proline (cGP) normalises insulin-like growth factor-1 (IGF-1) function: Clinical significance in the ageing brain and in age-related neurological conditions [J]. *Molecules*, 2023, 28 (3): 1021-1036. DOI: 10. 3390/molecules28031021.
- [25] 石红蕾, 汪学静, 齐凤芹, 等. sEEG 联合血清谷氨酰胺、IGF-1 检测对儿童癫痫的诊断价值 [J]. *临床误诊误治*, 2023, 36 (7): 134-137. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-3429. 2023. 07. 028.
- [26] Lin YC, Lin YY, Chen HC, et al. Ultrasound microbubbles enhance the efficacy of insulin-like growth factor-1 therapy for the treatment of noise-induced hearing loss [J]. *Molecules*, 2021, 26 (12): 3626. DOI: 10. 3390/molecules26123626.
- [27] 韩涓, 储开东, 丁小芳, 等. 血清 NPY、IGF-1 和 PCT 检测对新生儿高胆红素血症的临床价值 [J]. *肝脏*, 2022, 27 (12): 1322-1326. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-1704. 2022. 12. 019.