

## 南京市新生儿出生体重与 IGF I、IGF II 基因多态性的关系分析

吉 昕, 敖淑清, 陆晓梅, 刘继浚, 徐济达

(南京医科大学儿少卫生与妇幼保健学系, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:探讨胰岛素样生长因子 I (insulin-like growth factor I, IGF I)、胰岛素样生长因子 II (insulin-like growth factor II, IGF II) 基因多态性与新生儿出生体重的关系,为不同遗传因素的人群提出合理的干预和建议提供理论基础。方法:采用病例对照的研究方法,在南京地区收集小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA) 88 例、适于胎龄儿 (appropriate for gestational age, AGA) 477 例和大于胎龄儿 (large for gestational age, LGA) 265 例组成病例对照,采用 PCR-RFLP 方法检测 IGF I rs35767、IGF II rs3741205 的基因多态性,采用多因素 Logistic 回归计算 SGA、LGA 的相对危险度。结果:IGF I rs35767 的 TT 基因型、CT/TT 联合基因型均能显著降低 SGA 的发病风险 ( $P$  值分别为 0.024, 0.031),而未发现 IGF II rs3741205 与 SGA 的发生有相关性;IGF I rs35767 的 CT 基因型和 IGF II rs3741205 的 TT 基因型都能显著增加 LGA 的发病风险 ( $P$  值分别是 0.045, 0.029)。分层分析结果显示 IGF II rs3741205 的 GT/TT 基因型在母亲文化程度为大专及以上的情况下,可使 LGA 的发病风险降低。结论:IGF I rs35767 与 SGA 的发生相关;IGF I rs35767、IGF II rs3741205 与 LGA 的发生相关。

**[关键词]** 基因;多态性;出生体重;IGF I;IGF II

**[中图分类号]** R758.63

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2013)07-964-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20130722

## Analysis on association of birth weight with polymorphisms in the IGF I, IGF II genes among Nanjing newborns

Ji Xin, Ao Shuqing, Lu Xiaomei, Liu Sijun, Xu Jida

(Department of Maternal, Child and Adolescent Health, NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** Objective: To investigate the relationship between gene polymorphisms of IGF I, IGF II and birth weight. **Methods:** In the case-control study, 88 small for gestational age infants (SGA), 477 appropriate for gestational age infants (AGA) and 265 large for gestational age infants (LGA) were chosen in Nanjing. All the neonates were genotyped for genetic polymorphisms in the IGF I rs35767 and IGF II rs3741205 by using a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) assay. Linear regression models were used to estimate the association of the genetic polymorphism with LGA and SGA. **Results:** TT and CT/TT genotype of IGF I rs35767 reduced the risk of SGA significantly ( $P = 0.024, P = 0.031$ ), the polymorphism in IGF II rs3741205 had no relationship with SGA; CT genotype of IGF I rs35767 and TT homozygote of IGF II rs3741205 increased the risk of LGA significantly ( $P = 0.045, P = 0.029$ ). When mother's educational background beyond the college, the IGF II rs3741205 GT/TT genotype reduced the risk of LGA. **Conclusion:** IGF I rs35767 is contribute to SGA. IGF I rs35767, IGF II rs3741205 are contribute to LGA.

**[Key words]** genes; polymorphism; birth weight; IGF I; IGF II

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(7): 964-969]

新生儿出生体重是反映胎儿宫内发育状况的重要指标,出生体重超重或者过低都会对母婴产生不利的影响<sup>[1]</sup>,同时出生体重与婴儿期乃至儿童期、成年期的生长发育和健康息息相关。胎儿的生长发育受众多方面因素的影响,遗传因素便是其中之一。胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factors, IGF)

的基因多态性可能与新生儿出生体重有关。作为下丘脑—生长激素 (growth hormone, GH)—IGF I 代谢轴的重要组成部分,IGF I 在胎儿生长发育过程中促进蛋白质的合成,促进骨骼增长,对组织细胞的增殖、分化起调节作用,参与皮肤和神经系统的发育和分化,影响胎盘的转运功能,对新生儿出生后的早期

生长也具有影响<sup>[2]</sup>。IGF II 主要调节胚胎的生长, IGF II 在出生前阶段最先出现, 人体中 IGF II mRNA 在孕 12 周时即可被检测到。IGF II 的主要作用是促进细胞的增殖分化及合成代谢, 与着床前胚胎的发育、胎盘和胚胎的生长发育等过程密切相关<sup>[3]</sup>。因此本研究通过检测 IGF I rs35767、IGF II rs3741205 基因多态性, 探讨其与新生儿出生体重的关系。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

收集南京医科大学附属南京市妇幼保健院 2008 年 4 月~2012 年 8 月出生的新生儿, 单胎、活产、无畸形的新生儿, 并排除家族遗传病史及少数民族, 共有 830 例新生儿被列为本次研究对象。根据新生儿出生体重与胎龄的关系, 可分为小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA): 出生体重<同胎龄儿平均体重第 10 百分位数, 共 88 例; 适于胎龄儿 (appropriate for gestational age, AGA): 出生体重在同胎龄儿平均体重第 10 百分位数~第 90 百分位数, 共 477 例; 大于胎龄儿 (large for gestational age, LGA): 出生体重>同胎龄儿平均体重第 90 百分位

数, 共 265 例。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 现场调查

使用统一设计的孕期健康调查表, 由调查员经培训后对孕妇进行封闭式提问, 调查内容包括家庭的一般情况、父母双方文化程度、家族史等。

#### 1.2.2 血样采集、临床检查及基因组 DNA 的提取

新生儿出生后采集 5 ml 脐带血于 EDTA 抗凝管内, 冻存于-20℃冰箱内待提取 DNA, 并在 1 h 内由专人测量新生儿体重、身高、头围、胸围。DNA 的提取采用酚-氯仿抽提法。

#### 1.2.3 基因位点的选择

从 HapMap 数据库中选择中国汉族人群中稀有等位基因频率(MAF)高于 0.05 的 2 个 SNP 位点, 分别是 IGF I 启动子区 rs35767 和 IGF II 内含子 rs3741205, 并在 NCBI 网站获得以上 2 个位点的原序列<sup>[4]</sup>。

#### 1.2.4 基因分型

多态性的检测采用酶链聚合反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)的方法进行检测。引物序列见表 1, PCR 反应条件: 95℃变性 30 s, 以上退火温度 40 s, 72℃延伸 20 s, 共 35 个循环, 72℃延伸 10 min。

表 1 梯度 PCR 的退火温度、引物及内切酶

Table 1 The annealing temperature, primers and restriction enzymes of gradient PCR

SNP 位点	引物	退火温度	内切酶	酶切产物
rs35767	正义 5'-GTGTCAGTCCCCTGAGAGTCACG-3'	60℃	Eco72 I	CC 138 bp
	反义 5'-GTTGCAAAAGCCCAGAGCAGAC-3'			CT 138 bp, 116 bp, 22 bp TT 116 bp, 22 bp
rs3741205	正义 5'-CCGAGATTCTGGCGCAA-3'	52℃	SSP I	GG 295 bp
	反义 5'-GCATGAATGAGCATTCCAG-3'			GT 295 bp, 276 bp, 19 bp TT 276 bp, 19 bp

### 1.3 统计分析方法

采用 SPSS13.0 统计学软件。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 计数资料以构成比表示。拟合优度  $\chi^2$  检验计算基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡, *t* 检验和  $\chi^2$  检验比较各组间一般情况。采用多因素 Logistic 回归分析计算优势比 (odds ratio, OR) 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。所有的统计检验均为双侧检验,  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般特征的比较

SGA 组的出生体重、出生身长、出生头围、出生

胸围的数值均小于 AGA 组, 且差异具有统计学意义 ( $P < 0.001$ , 表 2)。新生儿性别为男性、母亲文化程度在大专及以上、未患有妊娠期高血压的构成比均低于 AGA 组, 且差异都具有统计学意义 ( $P$  值分别为 0.044、0.019 和  $< 0.001$ )。而母亲孕前 BMI、妊娠期糖尿病的构成比与 AGA 组相比无显著性统计学差异。LGA 组的出生体重、出生身长、出生头围、出生胸围的数值均大于 AGA 组, 且差异具有统计学意义 ( $P < 0.001$ , 表 2)。新生儿性别为男性、患有妊娠期高血压和妊娠期糖尿病的构成比均大于 AGA 组, 且差异都具有统计学意义 ( $P$  值分别为  $< 0.001$ 、0.001 和 0.017)。而母亲孕前 BMI、母亲文化程度的构成比与 AGA 组相比差异无统计学意义。

表2 SGA、LGA与AGA一般特征比较

Table 2 The general character comparison between SGA, LGA and AGA

变量	SGA(1)	LGA(2)	AGA(3)	(1)与(3)比较P值	(2)与(3)比较P值
出生体重(g)	2 149.09±298.22	4 273.32±203.58	3 383.54±376.12	< 0.001	< 0.001
出生身长(cm)	45.84±2.13	51.06±1.40	50.06±0.99	< 0.001	< 0.001
出身头围(cm)	31.49±3.35	38.37±2.16	34.48±2.97	< 0.001	< 0.001
出生胸围(cm)	30.83±3.60	38.46±2.55	34.79±2.71	< 0.001	< 0.001
新生儿性别[n(%)]					
男	32(36.4)	173(65.3)	229(48.0)		
女	56(63.6)	92(34.7)	248(52.0)	0.044	< 0.001
孕前 BMI[n(%)]					
<18.5	1(1.9)	23(9.2)	81(17.1)		
18.5~24.0	43(81.1)	181(72.4)	233(49.2)		
>24.0	9(17.0)	46(18.4)	160(33.7)	0.872	0.135
母亲文化程度[n(%)]					
初中及以下	12(14.8)	18(7.1)	31(6.5)		
高中和中专	11(13.6)	43(17.1)	63(13.3)		
大专及以上	58(71.6)	191(75.8)	381(80.2)	0.019	0.266
妊娠期高血压[n(%)]					
是	10(11.4)	14(5.3)	6(1.3)		
否	78(88.6)	250(94.7)	471(98.7)	< 0.001	0.001
妊娠期糖尿病[n(%)]					
是	10(11.4)	29(10.9)	30(6.3)		
否	78(88.6)	236(89.1)	447(93.7)	0.060	0.017

## 2.2 SGA、LGA与AGA组多态性位点分析

通过拟合优度 $\chi^2$ 检验得出,IGF I rs35767、IGF II rs3741205的基因型频率符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律( $P$ 值分别是0.978、0.100)。IGF I rs35767位点的3种基因型频率在SGA组中分别为33.3%、58.3%、8.3%,在AGA组中分别为34.8%、47.4%、15.8%。在对新生儿性别、母亲文化程度、母亲孕前BMI指数、妊娠期高血压和妊娠期糖尿病这几项因素调整后,多因素Logistic回归分析结果显示,携带变异纯合子TT基因型能够显著降低SGA的发病风险,OR = 0.443 (0.219~0.897), $P = 0.024$ 。构建CT/TT显性模型后结果显示,CT/TT联合基因型的个体患病风险也显著降低,OR = 0.468(0.236~0.932), $P = 0.031$ 。IGF II rs3741205位点的3种基因型频率在SGA组中分别为56.7%、31.3%、11.9%,在AGA组中分别为42.0%、42.0%、16.0%,经调整结果显示,杂合子GT基因型和变异纯合子GG基因型与SGA均无统计学差异,构建GT/TT显性模型后,也无统计学差异。见表3。

IGF I rs35767位点的3种基因型频率在LGA组中分别为40.6%、48.6%、10.8%。在对新生儿性别、

母亲文化程度、母亲孕前BMI指数、妊娠期高血压和妊娠期糖尿病这几项因素调整后,多因素Logistic回归分析结果显示,IGF I rs35767的CT基因型能够显著增加LGA的发病风险,OR = 1.749 (1.013~3.021), $P = 0.045$ ;构建CT/TT显性模型后,未发现统计学差异。IGF II rs3741205位点的3种基因型频率在LGA组中分别为39.5%、40.0%、20.5%,经调整结果显示,携带变异纯合子TT基因型的个体也能显著增加LGA的患病风险,OR = 1.933 (1.069~3.495), $P = 0.029$ ;同样构建GT/GG显性模型后也未显示相关的统计学差异。见表3。

## 2.3 rs35767在SGA、AGA间的分层分析

经上述分析可知,IGF I rs35767的TT基因型以及CT/TT联合基因型能够显著降低SGA的发病风险。因此,对SGA和AGA组进行调整因素的分层分析,结果如表4所示,在各层中差异均无统计学意义。

## 2.4 rs35767、rs3741205在LGA、AGA间的分层分析

经上述分析可知,IGF I rs35767的CT基因型能够显著增加LGA的发病风险。因此,对LGA和

AGA 组进行调整因素的分层分析,结果如表 5 所示,在各层中差异均无统计学意义。

此外,IGF II rs3741205 的 TT 基因型能够显著增加 LGA 的发病风险。因此,对 LGA 和 AGA 组进

表 3 rs35767,rs3741205 基因型分布及 SGA、LGA 发生风险的 Logistic 回归分析

Table 3 The distribution of genotype in rs35767, rs3741205 and the logistic regression analysis of SGA and risk [n(%)]

基因型	SGA(1)	LGA(2)	AGA(3)	(1)与(3)比较			(2)与(3)比较		
				OR(95%CI)	调整 OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	调整 OR(95%CI)	P 值
rs35767	84	249	475						
CC	28(33.3)	101(40.6)	175(34.8)	1.000	1.000		1.000	1.000	
CT	49(58.3)	121(48.6)	225(47.4)	1.714(0.717~4.097)	1.024(0.349~3.005)	0.9651.603(0.969~2.652)	1.749(1.013~3.021)	0.045	
TT	7(8.3)	27(10.8)	75(15.8)	0.735(0.444~1.217)	0.443(0.219~0.897)	0.0241.073(0.772~1.493)	1.056(0.739~1.509)	0.765	
CT/TT	56(66.7)	148(59.4)	300(63.2)	1.108(0.684~1.797)	0.468(0.236~0.932)	0.0311.165(0.852~1.593)	1.147(0.818~1.609)	0.427	
rs3741205	67	215	476						
GG	38(56.7)	85(39.5)	200(42.0)	1.000			1.000		
GT	21(31.3)	86(40.0)	200(42.0)	1.029(0.436~2.429)	0.994(0.326~3.033)	0.9921.381(0.876~2.178)	1.345(0.820~2.207)	0.240	
TT	8(11.9)	44(20.5)	76(16.0)	1.409(0.143~13.857)	1.876(0.139~25.282)	0.6350.789(0.629~0.990)	1.933(1.069~3.495)	0.029	
GT/TT	29(43.3)	130(60.5)	276(58.0)	1.272(0.582~2.776)	1.270(0.471~3.420)	0.6370.670(0.441~1.017)	0.681(0.435~1.068)	0.094	

表 4 rs35767 基因型在 SGA 和 AGA 间的分层分析

Table 4 Analysis of genotype between SGA and AGA in rs35767 (n)

变量	SGA	AGA	OR(95%CI)
性别			
男	CC 9	79	1.000
	CT/TT 22	150	0.777(0.341~1.767)
女	CC 21	102	1.000
	CT/TT 32	144	0.926(0.505~1.698)
孕前 BMI 分组			
<18.5	CC 4	46	1.000
	CT/TT 10	67	0.583(0.172~1.971)
18.5~24.0	CC 7	118	1.000
	CT/TT 27	198	0.435(0.184~1.030)
>24.0	CC 2	16	1.000
	CT/TT 2	27	1.500(0.288~7.807)
母亲文化程度			
初中及以下	CC 6	12	1.000
	CT/TT 6	19	1.583(0.413~6.063)
高中和中专	CC 5	25	1.000
	CT/TT 6	38	1.267(0.349~4.600)
大专及以上	CC 16	142	1.000
	CT/TT 39	236	0.682(0.368~1.265)
妊娠期高血压			
是	CC 4	3	1.000
	CT/TT 6	3	0.667(0.087~5.127)
否	CC 26	178	1.000
	CT/TT 48	291	0.886(0.530~1.478)
妊娠期糖尿病			
是	CC 3	14	1.000
	CT/TT 6	16	0.571(0.120~2.721)
否	CC 27	167	1.000
	CT/TT 48	278	0.936(0.563~1.558)

表 5 rs35767 基因型在 LGA 和 AGA 间的分层分析

Table 5 Analysis of genotype between LGA and AGA in rs35767 (n)

变量	LGA	AGA	OR(95%CI)
性别			
男	CC 70	79	1.000
	CT/TT 92	150	1.445(0.956~2.184)
女	CC 34	102	1.000
	CT/TT 53	144	0.906(0.549~1.493)
孕前 BMI 分组			
<18.5	CC 5	46	1.000
	CT/TT 18	67	0.405(0.140~1.167)
18.5~24.0	CC 76	118	1.000
	CT/TT 94	198	1.357(0.929~1.981)
>24.0	CC 20	16	1.000
	CT/TT 25	27	0.917(0.285~2.946)
母亲文化程度			
初中及以下	CC 7	12	1.000
	CT/TT 11	19	1.008(0.306~3.318)
高中和中专	CC 23	25	1.000
	CT/TT 17	38	2.056(0.920~4.599)
大专及以上	CC 68	142	1.000
	CT/TT 110	236	1.027(0.712~1.483)
妊娠期高血压			
是	CC 5	3	1.000
	CT/TT 8	3	0.625(0.089~4.401)
否	CC 99	178	1.000
	CT/TT 137	291	1.181(0.859~1.625)
妊娠期糖尿病			
是	CC 16	14	1.000
	CT/TT 13	16	1.407(0.505~3.919)
否	CC 88	167	1.000
	CT/TT 132	278	0.901(0.647~1.255)

行调整因素的分层分析,如表6所示,与携带GG基因型个体相比,携带GT/TT基因型降低LGA发病风险的作用在母亲文化程度为大专及以上这个组别中更为显著,OR = 0.597(0.371~0.961)。

表6 rs3741205基因型在LGA和AGA间的分层分析  
Table 6 Analysis of genotype between LGA and AGA in rs3741205

变量		LGA	AGA	OR(95%CI)	
性别	男	GG	27	36	1.000
		GT/TT	115	192	4.125(0.539-31.578)
女	GG	17	34	1.000	
	GT/TT	56	214	0.523(0.273-1.005)	
孕前BMI分组	<18.5	GG	4	14	1.000
		GT/TT	14	100	0.490(0.141-1.700)
	18.5~24.0	GG	25	52	1.000
		GT/TT	121	264	0.953(0.565-1.609)
	>24.0	GG	14	3	1.000
		GT/TT	29	40	2.667(0.555-12.818)
母亲文化程度	初中及以下	GG	3	2	1.000
		GT/TT	14	28	0.333(0.050-2.230)
	高中和中专	GG	6	13	1.000
		GT/TT	28	50	1.213(0.415-3.545)
	大专及以上	GG	34	55	1.000
		GT/TT	120	325	0.597(0.371-0.961)
妊娠期高血压	是	GG	4	1	1.000
		GT/TT	9	5	0.450(0.039-5.209)
	否	GG	40	69	1.000
		GT/TT	162	401	0.697(0.453-1.071)
妊娠期糖尿病	是	GG	7	3	1.000
		GT/TT	20	27	0.317(0.073-1.382)
	否	GG	37	67	1.000
		GT/TT	151	379	0.721(0.463-1.124)

### 3 讨论

本文采用病例对照研究设计,在中国汉族人群中探讨了IGF I、IGF II基因多态性和新生儿出生体重之间的关系。结果表明IGF I rs35767的多态性改变能降低SGA的发病风险;IGF I rs35767、IGF II rs3741205的多态性改变均能增加LGA的发病风险。

IGF I基因位于人染色体12q22-q24.1,长度83 kb,包含6个外显子,5个内含子以及2个启动子<sup>[5]</sup>。有研究发现IGF I -G1245A(SNP:rs35767)位点的改

变与研究对象的头围相关<sup>[6]</sup>。但Tekcan等<sup>[7]</sup>对108名原发性身材矮小的人群进行1:1病例对照研究,在IGF I rs35767和rs17032362中均未发现这2个位点的多态性与身高有任何关联。Kostek等<sup>[8]</sup>对1761名白人和1238名黑人关于IGF I rs35767位点的基因多态性的研究,发现在白人妇女中携带纯合子CC基因型的个体比携带杂合子CT基因型的个体的躯干脂肪和脂肪总量分别高出3%和2%;在黑人妇女中,携带纯合子CC基因型的个体的低体重比携带TT基因型的个体低3%。本次研究中得到的结果为IGF I rs36767突变纯合子TT基因型及CT/TT联合基因型均能降低SGA的发病风险;而CT基因型则能增加LGA的发病风险,研究差异可能来自人种差异。IGF I在胎儿生长发育过程中与蛋白质合成、骨骼增长、胎盘转运等功能密切相关,IGF I过度表达会造成巨大儿的产生,而IGF I基因的缺失也不利于胚胎肌肉和骨骼的发育,因此IGF I基因位点的多态性改变将会影响胎儿的生长发育,造成巨大儿或低体重儿的产生。

IGF II基因位于人染色体11p15,包括9个外显子和8个内含子。IGF II基因是一种印迹基因,即正常情况下母源IGF II基因被印迹而沉默不表达;只有父源IGF II基因表达<sup>[9]</sup>。而在母源IGF II基因印迹丢失或父源IGF II基因复制即父源单亲双体的情况下,可引起Beckwith-Wiedemann综合征(BWS),表现为巨大儿,伴随有脐疝、巨舌、内脏器官增大、胎儿肿瘤、新生儿低血糖等症状。综合国内外,仅有Adkins等<sup>[10]</sup>对美非和高加索人群的研究认为新生儿脐血中IGF II rs3741205的基因多态性与出生体重有关联,等位基因G可以增加74g的出生体重。但本次研究中发现携带变异纯合子TT基因型的个体能显著增加LGA的患病风险,这可能与研究人群种族不同有关系,可进一步扩大样本量验证。Gome等<sup>[11]</sup>研究显示,IGF II Apa I位点的GG基因型可能会引起出生体重和成年期BMI的增高。IGF II在多种组织器官中表达,且在胚胎发育期水平明显高于IGF I mRNA,IGF II过度表达可导致胎儿过度生长,而IGF II基因缺失或破坏则会导致其低表达,从而降低胎盘中葡萄糖的转运率,造成宫内生长受限<sup>[12]</sup>。

本研究在发现IGF I rs35767的多态性能降低SGA的发病风险,IGF I rs35767、IGF II rs3741205的多态性改变均可能增加LGA的发病风险后,又对IGF I rs35767在SGA和AGA,IGF I rs35767、IGF II rs3741205在LGA和AGA之间做了分层分析,结果

显示,IGF II rs3741205 中,携带 GT/TT 基因型降低 LGA 发病风险的作用在母亲文化程度为大专及以上这个组别中更为显著。这可能是由于母亲的文化水平越高,在孕期会更加注意膳食营养平衡,控制孕期增重<sup>[13]</sup>,从而降低了大于胎龄儿的发病风险。国内外均有文献表明,母亲所受教育水平越低,其分娩的新生儿 SGA 风险越高<sup>[14-15]</sup>。印度也有研究显示产妇学历是决定新生儿出生体重的重要社会经济影响因素之一,因此建议产妇通过电视和报纸来提高自身文化水平<sup>[16]</sup>。Gage 等<sup>[17]</sup>研究显示,和正常出生体重的新生儿相比,高出生体重的母亲学历更高。Větr<sup>[18]</sup>的研究也显示母亲的低学历(只接受过基础教育)是巨大儿的保护因素。这与本研究结果不一致,需扩大样本量进一步验证。

本次研究存在一定的局限性,首先,未能将脐带血中的血清提取,作 IGF I、IGF II 血清水平的测定。如果能将血清水平和基因多态性相结合,来进一步说明 IGF I、IGF II 与新生儿出生体重的关系,会更具代表性。其次,样本量较小,尤其是 SGA 的样本量。今后将扩大样本量进行进一步的验证。同时研究 IGF I、IGF II 对出生体重影响的相关机制,阐明 IGF I、IGF II 如何作用于新生儿宫内的生长。

#### [参考文献]

[1] 杜 莉,许厚琴,秦 敏,等.上海市新生儿出生体重及其影响因素的调查[J].中国妇幼健康研究,2010,21(1):4-7

[2] Hinden U,Glitzner E,Hartmann M,et al. Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies[J]. J Ana,2009,215(1):60-68

[3] Constancia M,Hemberger M,Hughes J,et al. Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth[J]. Nature,2002,417(6892):945-948

[4] 李 杉,敖淑清,徐济达,等. IGF- I 基因多态性与大于胎龄儿及脐血 IGF- I 血清水平关系分析[J]. 中国学校卫生,2011,32(5):586-588

[5] Ester WA,Hokken-Koelega AC. Polymorphisms in the IGF1 and IGF1R genes and children born small for gestational age:results of large population studies [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2008,22(3):415-431

[6] Eeter WA, Van Meurs JB, Arends NJ, et al. The -G1245A IGF1 polymorphism is related with small head size and less brain sparing in small for gestational age born chil-

dren[J]. Eur J Endocrinol,2009,160(4):549-555

[7] Tekcan D,Bas F,Atlar F,et al. No effect of the IGF-1 gene rs35767 and rs17032362 polymorphisms in the etiology of idiopathic short stature[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes,2012,120(7):395-400

[8] Kostek MC,Devaney JM,Gordish-Dressman H,et al. A polymorphism near IGF1 is associated with body composition and muscle function in women from the health,aging,and body composition study[J]. Eur J Appl Physiol,2010,110(2):315-324

[9] Murrell A,Heeson S,Cooper WN,et al. An association between variants in the IGF2 gene and Beckwith-Wiedemann syndrome:interaction between genotype and epigenotype[J]. Hum Mol Genet,2004,13(2):247-255

[10] Adkins RM,Somes G,Morrison JC,et al. Association of birth weight with polymorphisms in the IGF2,H19,and IGF2R genes[J]. Pediatr Res,2010,68(5):429-434

[11] Gomes MV,Sosers MR,Pasqualim-Neto A,et al. Association between birth weight,body mass index and IGF2/ApaI polymorphism[J]. Growth Horm IGF Res,2005,15(5):360-362

[12] D'ercole AJ. Mechanisms of in utero overgrowth[J]. Acta Paediatr Suppl,1999,88(428):31-36

[13] Yilgwan CS,Utoo TB,Hyacinth HI. Maternal characteristics influencing birth weight and infant weight gain in the first 6 weeks post-partum:A cross-sectional study of a post-natal clinic population[J]. Niger Med J,2012,53(4):200-205

[14] Bian Y,Zhang Z,Liu Q,et al. Maternal risk factors for low birth weight for term births in a developed region in China: a hospital-based study of 55 633 pregnancies[J]. J Biomed Res,2013,27(1):14-22

[15] Park MJ,Son M,Kim YJ,et al. Social inequality in birth outcomes in Korea,1995-2008 [J]. J Korean Med Sci,2013,28(1):25-35

[16] Bharati P,Pal M,Bandyopadhyay M,et al. Prevalence and causes of low birth weight in India [J]. Malays J Nutr,2011,17(3):301-313

[17] Gage TB,Fang F,O'Neill E,et al. Maternal education,birth weight,and infant mortality in the United States[J]. Demography,2013,50(2):615-635

[18] Větr M. High birthweight births at University Hospital Olomouc (1993-2010)[J]. Ceska Gynekol,2012,77(6):579-588

[收稿日期] 2013-04-13