

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.11.013

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240304.1501.019\(2024-03-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240304.1501.019(2024-03-07))

## FGF19 在新生儿高胆红素血症的表达及其与肠道菌群特点、 $\beta$ -GD 活性的相关性\*

陈立佳<sup>1</sup>, 陈 煥<sup>1</sup>, 王 莹<sup>1</sup>, 魏玉凤<sup>2</sup>, 叶立伟<sup>1</sup>, 张 军<sup>1△</sup>

(1. 大庆龙南医院儿科, 黑龙江大庆 163000; 2. 长春市儿童医院新生儿科, 长春 130012)

**[摘要]** **目的** 探讨成纤维细胞生长因子(FGF)19 在新生儿高胆红素血症的表达及其与肠道菌群特点、 $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶( $\beta$ -GD)活性的相关性。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月大庆龙南医院 75 例高胆红素血症新生儿作为观察组, 选取同期 45 例非高胆红素血症新生儿作为对照组。比较两组血清 FGF19、总胆红素、总胆汁酸(TBA)水平及肠道菌群特点、 $\beta$ -GD 活性, Pearson 分析高胆红素血症新生儿 FGF19、肠道菌群、 $\beta$ -GD 活性与血清总胆红素、TBA 水平相关性, FGF19 与肠道菌群特点、 $\beta$ -GD 活性相关性。**结果** 与对照组比较, 观察组 FGF19 水平更低, 总胆红素、TBA 水平和  $\beta$ -GD 活性更高, 双歧杆菌、乳杆菌数量更少, 大肠埃希菌数量更多, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。高胆红素血症新生儿 FGF19 水平及双歧杆菌、乳杆菌数量与血清总胆红素、TBA 水平呈负相关, 大肠埃希菌数量、 $\beta$ -GD 活性与血清总胆红素、TBA 水平呈正相关( $P < 0.05$ )。高胆红素血症新生儿 FGF19 水平与双歧杆菌、乳杆菌数量呈正相关, 与大肠埃希菌数量、 $\beta$ -GD 活性呈负相关( $P < 0.05$ )。**结论** 高胆红素血症新生儿血清 FGF19 异常低表达, 且与肠道菌群紊乱及  $\beta$ -GD 活性有关。

**[关键词]** 成纤维细胞生长因子 19; 新生儿; 高胆红素血症; 肠道菌群特点;  $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶

**[中图法分类号]** R722.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)11-1666-04

## Expression of FGF19 in neonatal hyperbilirubinemia and its correlation with intestinal flora characteristics and $\beta$ -glucuronidase activity\*

CHEN Lijia<sup>1</sup>, CHEN Huan<sup>1</sup>, WANG Ying<sup>1</sup>, WEI Yufeng<sup>2</sup>, YE Liwei<sup>1</sup>, ZHANG Jun<sup>1△</sup>

(1. Department of Pediatrics, Daqing Longnan Hospital, Daqing, Heilongjiang 163000, China; 2. Department of Neonatology, Changchun Municipal Children's Hospital, Changchun, Jilin 130012, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression of fibroblast growth factor (FGF) 19 in neonatal hyperbilirubinemia and its correlation with intestinal flora characteristics and  $\beta$ -glucuronidase ( $\beta$ -GD) activity. **Methods** Seventy-five neonates with hyperbilirubinemia in Daqing Longnan Hospital from January 2022 to January 2023 were selected as the observation group and 45 neonates with non-hyperbilirubinemia during the same period were selected as the control group. Serum FGF19, total bilirubin and total bile acid levels, intestinal flora characteristics and  $\beta$ -GD activity were compared between the two groups. The correlation between FGF19, intestinal flora and  $\beta$ -GD activity with serum total bilirubin level and total bile acid (TBA) level in newborns with hyperbilirubinemia and the correlation between FGF19 with the intestinal flora characteristics and  $\beta$ -GD activity were analyzed by the Pearson method. **Results** The serum FGF19 level in the observation group was lower than that in the control group, the total bilirubin and TBA levels and  $\beta$ -GD activity were higher, the number of bifidobacterium and Lactobacillus were much less, the number of Escherichia coli was more, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The FGF19 level and number of bifidobacterium and Lactobacillus in newborns with hyperbilirubinemia were negatively correlated with the levels of serum total bilirubin and TBA levels, while the number of Escherichia coli and  $\beta$ -GD activity were positively correlated with the levels of serum total bilirubin and TBA ( $P < 0.05$ ). FGF19 in hyperbilirubinemia neonates was positively correlated with the number of bifidobacterium and Lactobacillus, and negatively correlated with Escherichia coli and  $\beta$ -GD activity ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The serum FGF19 in neonates with hyperbilirubinemia is abnormally low expressed, moreover which is related to intestinal flora disturbance and  $\beta$ -GD activity.

**[Key words]** fibroblast growth factor 19; newborn; hyperbilirubinemia; intestinal flora characteristics; beta-glucuronidase

高胆红素血症是新生儿常见病症,主要表现为新生儿皮肤、黏膜及巩膜黄染,但过高的胆红素会引起难以逆转的中枢神经系统损伤,危害智力、视力、听力,或导致终身障碍<sup>[1-3]</sup>。因此,新生儿高胆红素血症的早期诊断和干预具有重要临床意义。血清总胆汁酸(TBA)可反映肝脏实质损伤<sup>[4]</sup>。成纤维细胞生长因子(FGF)19多在肝内表达,可通过下调胆固醇7 $\alpha$ 羟化酶(Cy7a)抑制胆汁酸合成,可能参与妊娠期肝内胆汁淤积症、肝炎、肝细胞肝癌等疾病的发生、发展<sup>[5-6]</sup>。但尚无 FGF19 参与胆汁酸代谢影响新生儿高胆红素血症发生、发展的研究报道。另有研究证实,肠道菌群可降低肠道 pH 值、 $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶( $\beta$ -GD)活性,调节胆红素代谢,参与胆汁酸代谢,调节肝肠循环等,与新生儿高胆红素血症发生、发展密切相关<sup>[7-8]</sup>。基于此,本研究旨在探讨 FGF19 在新生儿高胆红素血症的表达及其与肠道菌群特点、 $\beta$ -GD 活性的相关性,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月大庆龙南医院 75 例高胆红素血症新生儿作为观察组,选取同期 45 例非高胆红素血症新生儿作为对照组。纳入标准:(1)观察组符合《新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识》<sup>[9]</sup>中高胆红素血症诊断标准;(2)对照组胎龄 37~42 周,日龄 5~7 d,血清总胆红素不超过 Bhutani 曲线第 95 百分位数;(3)产妇妊娠过程中无妊娠合并症;(4)出生体重 2 500~4 000 g;(5)家属签署医疗常规知情同意书。排除标准:(1)染色体异常;(2)合并肝炎综合征;(3)严重心肺功能不全;(4)合并红细胞增多症;(5)合并遗传代谢类疾病。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

表 1 两组一般资料比较

| 项目                        | 观察组<br>( $n=75$ ) | 对照组<br>( $n=45$ ) | $\chi^2/t$ | $P$   |
|---------------------------|-------------------|-------------------|------------|-------|
| 男/女( $n/n$ )              | 41/34             | 26/19             | 0.110      | 0.740 |
| 胎龄( $\bar{x}\pm s$ ,周)    | 38.81 $\pm$ 0.67  | 38.93 $\pm$ 0.72  | 0.924      | 0.358 |
| 出生体重( $\bar{x}\pm s$ ,kg) | 3.19 $\pm$ 0.26   | 3.23 $\pm$ 0.28   | 0.793      | 0.430 |
| 日龄( $\bar{x}\pm s$ ,d)    | 4.25 $\pm$ 0.93   | 4.19 $\pm$ 0.85   | 0.353      | 0.725 |

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清 FGF19、总胆红素、TBA 检测

取 3 mL 静脉血,以 3 500 r/min 转速、8 cm 离心半径离心 15 min,分离血清,采用 ELISA 检测血清 FGF19 水平,采用钒酸氧化法测定血清总胆红素水平,采用循环酶速率法检测血清 TBA 水平,试剂盒购

自上海美轩生物公司。

#### 1.2.2 肠道菌群检测

采集粪便标本,提取标本基因组 DNA,检测 DNA 水平及吸光度,实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR)法检测菌群。反应条件:95  $^{\circ}\text{C}$  10 s,95  $^{\circ}\text{C}$  30 s,60  $^{\circ}\text{C}$  20 s,72  $^{\circ}\text{C}$  30 s,40 个循环。制作标准曲线,计算粪便中所含细菌拷贝数,以每克湿便细菌拷贝数的对数表示。

#### 1.2.3 $\beta$ -GD 活性检测

采集粪便标本,取 0.1  $\text{cm}^3$  加 0.8 mL 磷酸盐缓冲液,分别置于正常管、患儿管中,患儿管中加 0.1 mL 基质液,水浴 18 h(37  $^{\circ}\text{C}$ ),流水冷却 5 min,正常管加 0.1 mL 基质液;两管分别加入 3 mL 甘氨酸-氢氧化钠缓冲液及 1 mL 75%乙醇,以正常管调零(550 nm 波长),测定管吸光度(723 分光光度计),得 0.1 mL 标本中  $\beta$ -GD 浓度,再换算成每升标本中  $\beta$ -GD 浓度。

#### 1.2.4 观察指标

(1)两组血清 FGF19、总胆红素、TBA 水平;(2)两组肠道菌群特点;(3)两组  $\beta$ -GD 活性;(4)高胆红素血症新生儿 FGF19、肠道菌群、 $\beta$ -GD 活性与血清总胆红素、TBA 水平相关性;(5)高胆红素血症新生儿 FGF19 与肠道菌群特点、 $\beta$ -GD 活性相关性。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,比较采用  $t$  检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用  $\chi^2$  检验;Pearson 分析相关性,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 FGF19、总胆红素、TBA 水平及肠道菌群特点、 $\beta$ -GD 活性比较

与对照组比较,观察组 FGF19 水平更低,总胆红素、TBA 水平和  $\beta$ -GD 活性更高,双歧杆菌、乳杆菌数量更少,大肠埃希菌数量更多,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

### 2.2 高胆红素血症新生儿 FGF19、肠道菌群、 $\beta$ -GD 活性与总胆红素、TBA 水平相关性

高胆红素血症新生儿 FGF19 水平及双歧杆菌、乳杆菌数量与总胆红素、TBA 水平呈负相关,大肠埃希菌数量、 $\beta$ -GD 活性与总胆红素、TBA 水平呈正相关( $P<0.05$ ),见表 3。

### 2.3 高胆红素血症新生儿 FGF19 与肠道菌群特点、 $\beta$ -GD 活性相关性

高胆红素血症新生儿 FGF19 水平与双歧杆菌、乳杆菌数量呈正相关,与大肠埃希菌数量、 $\beta$ -GD 活性呈负相关( $P<0.05$ ),见表 4。

表 2 两组 FGF19、总胆红素、TBA 水平及肠道菌群特点、 $\beta$ -GD 活性比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目                                  | 观察组( $n=75$ )      | 对照组( $n=45$ )     | $t$    | $P$    |
|-------------------------------------|--------------------|-------------------|--------|--------|
| FGF19(pg/mL)                        | 59.38 $\pm$ 6.92   | 77.65 $\pm$ 7.49  | 15.516 | <0.001 |
| 总胆红素( $\mu$ mol/L)                  | 297.85 $\pm$ 22.41 | 112.36 $\pm$ 8.64 | 53.132 | <0.001 |
| TBA( $\mu$ mol/L)                   | 23.49 $\pm$ 3.56   | 6.83 $\pm$ 1.97   | 28.825 | <0.001 |
| 肠道菌群[log <sub>10</sub> (每克湿便细菌拷贝数)] |                    |                   |        |        |
| 双歧杆菌                                | 7.85 $\pm$ 0.63    | 9.14 $\pm$ 0.75   | 10.102 | <0.001 |
| 乳杆菌                                 | 7.98 $\pm$ 0.74    | 8.82 $\pm$ 0.83   | 5.750  | <0.001 |
| 大肠埃希菌                               | 7.29 $\pm$ 0.82    | 6.48 $\pm$ 0.59   | 5.785  | <0.001 |
| $\beta$ -GD(U/L)                    | 1.21 $\pm$ 0.25    | 0.61 $\pm$ 0.17   | 14.234 | <0.001 |

表 3 高胆红素血症新生儿 FGF19、肠道菌群、 $\beta$ -GD 活性与总胆红素、TBA 水平相关性

| 项目          | 总胆红素   |        | TBA    |        |
|-------------|--------|--------|--------|--------|
|             | $r$    | $P$    | $r$    | $P$    |
| FGF19       | -0.569 | <0.001 | -0.574 | <0.001 |
| 肠道菌群        |        |        |        |        |
| 双歧杆菌        | -0.618 | <0.001 | -0.563 | <0.001 |
| 乳杆菌         | -0.554 | <0.001 | -0.498 | <0.001 |
| 大肠埃希菌       | 0.485  | <0.001 | 0.564  | <0.001 |
| $\beta$ -GD | 0.572  | <0.001 | 0.559  | <0.001 |

表 4 高胆红素血症新生儿 FGF19 与肠道菌群特点、 $\beta$ -GD 活性相关性

| 项目          | $r$    | $P$    |
|-------------|--------|--------|
| 肠道菌群        |        |        |
| 双歧杆菌        | 0.621  | <0.001 |
| 乳杆菌         | 0.609  | <0.001 |
| 大肠埃希菌       | -0.573 | <0.001 |
| $\beta$ -GD | -0.624 | <0.001 |

### 3 讨论

近年来,新生儿高胆红素血症的发病率呈逐年上升趋势,高胆红素血症占新生儿住院病因的首位<sup>[10-11]</sup>。高胆红素血症的监测、高危因素的评估、正确及时的处理对于预防重度高胆红素血症和胆红素脑病具有十分重要的意义。

FGF 是一类具有多种生理活性的多肽,参与调节多种细胞功能,包括细胞生长和分化、血管生成、伤口愈合和代谢稳态<sup>[12-13]</sup>。FGF19 是具有独特性质的亚家族成员,因没有肝素结合域,易分泌到血液中发挥作用,而被称作内分泌型 FGF<sup>[14]</sup>。FGF19 在  $\alpha$ -klotho 或 KLB 辅助因子的帮助下与相应的受体(FGFR)结合发挥作用,参与肝肠循环、胆汁酸代谢、脂类代谢、糖类代谢、磷酸盐、维生素 D<sub>3</sub> 代谢等调节<sup>[15-16]</sup>。胆汁酸在肝脏中由胆固醇合成,是肝脏分泌到胆汁中最大的有机酸,其生成和代谢与肝脏有十分密切的关系,血清 TBA 可同时反映肝细胞合成代谢功能、分泌状态及肝细胞损伤 3 个方面<sup>[17]</sup>。新生儿血清 TBA 水平增加是新生儿高胆红素血症的危险因素,一方面直接影响肝细胞摄取、结合和处理胆红素的能力,导

致血液中胆红素过量的淤积,发生高胆红素血症<sup>[18]</sup>。另一方面,高水平 TBA 对细胞有毒性作用,可引起肝细胞膜 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性异常,ATP 合成下降,自身耗氧量增加,酸性代谢物质堆积,使血红蛋白氧饱和曲线右移;肝脏葡萄糖醛酸转移酶活性改变,血浆中白蛋白与胆红素结合能力受阻,血清中游离胆红素增加<sup>[19]</sup>。因此,推测 FGF19 可能通过影响胆汁酸代谢,参与新生儿高胆红素血症发生、发展。本研究发现,观察组血清 FGF19 水平明显低于对照组,高胆红素血症新生儿 FGF19 与血清总胆红素、TBA 水平呈负相关,提示 FGF19 可能与新生儿高胆红素血症有关。回肠内的法尼醇受体(FXR)是维持胆汁酸代谢稳态的关键因子,而 FGF19 作为 FXR 下游因子,在胆汁酸代谢中扮演重要角色<sup>[20]</sup>。FXR 激活促进 FGF19 水平升高,启动磷酸化级联途径,通过 KLB 及 FGFR4 受体作用,抑制胆汁酸合成的限速酶(Cyp7a1),继而抑制肝内胆汁酸合成,从而在胆汁酸调节中形成一个负反馈回路<sup>[21-22]</sup>。

肠道菌群在胆红素代谢过程中起到至关重要的作用。本研究显示,两组肠道菌群存在明显差异,观察组双歧杆菌、乳杆菌数量少于对照组,大肠埃希菌数量多于对照组( $P<0.05$ )。有研究指出,双歧杆菌属成员,如双歧杆菌和长齿杆菌的下调与血清胆红素水平升高有关。这些研究结果提供了肠道微生物群可能参与胆红素代谢的证据。肠道  $\beta$ -GD 活性增高也是高胆红素血症重要发病机制。 $\beta$ -GD 在肠道内可将结合胆红素转变成未结合胆红素,由肠黏膜吸收,重新回到肝脏,导致血清胆红素水平增高。本研究显示,观察组  $\beta$ -GD 活性高于对照组,与既往研究结果一致。此外,相关性分析显示,高胆红素血症新生儿 FGF19 与双歧杆菌、乳杆菌数量呈正相关( $P<0.05$ ),与大肠埃希菌数量、 $\beta$ -GD 活性呈负相关。胆盐水解酶是微生物生长、繁殖过程中产生的细胞内酶,存在于多种肠道细菌中,主要功能是影响 FXR 对胆汁酸合成通路的调节。作者认为,FGF19 作为 FXR 下游因子,肠道菌群紊乱可导致 FXR-FGF19 介导的信号转导受损,血清 TBA 水平增加,进而通过直接或间接方式对胆红素代谢产生影响。为进一步验证结论的准确性,后续可开展相关的细胞和动物

实验。

综上所述,高胆红素血症新生儿血清 FGF19 异常低表达,且与肠道菌群紊乱及  $\beta$ -GD 活性升高有关。通过对新生儿 FGF19、肠道菌群、 $\beta$ -GD 活性进行测定和分析,对早期评估新生儿高胆红素血症发生有一定临床意义。

## 参考文献

- [1] WANG H, SU M, YANG B, et al. The influence of hyperbilirubinemia on indexes of kidney function in neonates[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(11):3711-3716.
- [2] 袁立,余金蓉,朱强. 硫酸镁联合双歧杆菌四联活菌对新生儿黄疸血清 25-(OH) $D_3$ 、 $Ca^{2+}$  水平的影响[J]. *华南国防医学杂志*, 2021, 35(4):257-261.
- [3] ZHANG F, WANG D, PAN J, et al. Congenital glucose-galactose malabsorption in a neonate with hyperbilirubinemia and hypernatremia[J]. *Indian J Pediatr*, 2023, 90(7):727.
- [4] ZHOU J F, LUO J Y, ZHU W B, et al. Association between genetic polymorphism of heme oxygenase 1 promoter and neonatal hyperbilirubinemia: a meta-analysis [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(1):12-23.
- [5] 李美霖. FGF19、FGF21 及共受体 KLB 在妊娠期肝内胆汁淤积症的表达及意义[D]. 成都:成都医学院, 2022.
- [6] 胡晓菡,田新宇,沈瀚. 肝细胞肝癌患者血清中成纤维细胞生长因子 19 表达对早期诊断的意义[J]. *东南国防医药*, 2020, 22(5):473-476.
- [7] 李雁彬,周伟,袁伟明,等. 严重高胆红素血症新生儿肠道菌群构成情况及对胆红素脑损伤的影响[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(2):103-107.
- [8] 闫俊梅,袁振亚,李倩倩,等. 早产儿高胆红素血症与肠道菌群的相关性[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(10):1155-1161.
- [9] 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.
- [10] DUAN L, GAN S, HU H. A single-center experience on exchange transfusion therapy in 123 full-term cases of severe neonatal hyperbilirubinemia in Wuhan[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(3):466-472.
- [11] NURSAN C, ZGE K S, IBRAHIM C, et al. The effect of breastfeeding and an intensive breast milk nutritional support program on hospitalization rates for hyperbilirubinemia in term newborns: an open randomized controlled trial [J]. *J Trop Pediatr*, 2022, 68(2):fmac023.
- [12] 吴林菱,李娴静,冯爽,等. 成纤维细胞生长因子在炎症性疾病中的作用及临床应用研究进展[J]. *药学研究*, 2021, 40(12):831-836.
- [13] DIANAT-MOGHADAM H, TEIMOORI-TOOL-ABI L. Implications of fibroblast growth factors (FGFs) in cancer: from prognostic to therapeutic applications [J]. *Curr Drug Targets*, 2019, 20(8):852-870.
- [14] 高菲,卢宇,董书琴,等. 孕早期成纤维生长因子 19 亚族对妊娠期糖尿病的预测价值[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022, 42(7):898-903.
- [15] 胡雯勤,潘琼妮,李雪萍,等. FGF19 亚家族在糖尿病及其微血管并发症发生、发展中作用的研究进展[J]. *山东医药*, 2021, 61(34):91-94.
- [16] 陈媛,张家佳,肖雄,等. 妊娠期糖尿病患者胎盘组织和血清 Gal-13、TBX5、FGF19 表达水平与妊娠结局的关系[J]. *实用妇产科杂志*, 2021, 37(8):624-630.
- [17] 刘会青,孔高远,李方,等. 新生儿黄疸胆红素、胆汁酸及白蛋白水平与 NBNA 评分的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(10):1775-1778.
- [18] 郭东侠,刘淑娟,赵耀红,等. 不同血清 TBA 水平及终止妊娠时间对妊娠期肝内胆汁淤积症患者围产儿结局的影响[J]. *山东医药*, 2019, 59(26):59-61.
- [19] 龚雪,顾君娣,王焕. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇总胆汁酸水平与妊娠结局的相关性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(18):3354-3357.
- [20] 夏恩蕊,田格格,张素妍,等. 去脂软肝方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠 FXR-FGF19 通路的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(5):1069-1074.
- [21] 李静. 基于 FXR 调控胆汁酸稳态的柴胡低极性部位抗抑郁作用研究[D]. 太原:山西大学, 2021.
- [22] 陈旭,李晓讴,马佳丽,等. 老年乙型肝炎病毒相关肝硬化患者血清成纤维细胞生长因子 21 水平的变化及其与肝功能的相关性[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(12):1537-1540.