doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.06.027

❖临床研究❖

IGF-1、FGF-21 在子痫前期患者血清中表达水平及其临床意义

王星,李燕,张成思
(南京市中西医结合医院妇产科,江苏 南京 210000)

【摘要】**目的:** 探讨胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、成纤维细胞生长因-21(FGF-21)在子痫前期患者血清中表达水平及其临床意义。**方法:** 选取 128 例定期进行产检的子痫前期患者作为研究对象,按照病情程度不同将患者分为轻度组($n=76$)与重度组($n=52$);另选取同期 50 例正常孕妇为对照组。收集并比较各组临床资料[年龄、孕周、体质量指数(BMI)、血压(SBP、DBP)、血脂(TG、TC、LDL、HDL)及肾功能(BUN、Cr、UA)]及血清脂肪相关因子[IGF-1、FGF-21、丙二醛(MDA)、D-二聚体(D-D)、转化生长因子-β(TGF-β)、脂联素(APN)]的表达水平,采用 Spearman 相关性分析 IGF-1、FGF-21 与其他脂肪相关因子的相关性,并采用受试工作者特征(ROC)曲线分析 IGF-1、FGF-21 诊断子痫前期的临床价值。**结果:** 除年龄、孕周外,各组 BMI、SBP、DBP、TG、TC、LDL、HDL、BUN、Cr、UA 及血清 MDA、D-D、TGF-β、APN、IGF-1、FGF-21 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关性分析结果显示,子痫前期患者血清 IGF-1、FGF-21 水平与 MDA、D-D、TGF-β、APN 均存在相关性($P<0.05$)。ROC 曲线显示,血清 IGF-1、FGF-21 诊断子痫前期的曲线下面积(*AUC*)分别为 0.869、0.790。**结论:** IGF-1、FGF-21 在子痫前期患者血清中异常表达,二者对子痫前期的诊断均有较高的临床价值。

【关键词】子痫前期;胰岛素样生长因子-1;成纤维细胞生长因-21;脂质代谢;诊断价值
【中图分类号】R714.24 【文献标志码】A

Expression levels and clinical significance of IGF-1 and FGF-21 in serum of patients with preeclampsia

WANG Xing, LI Yan, ZHANG Cheng-si
(*Department of Gynaecology and Obstetrics, Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Nanjing* 210000, *Jiangsu, China*)

【**Abstract**】**Objective:** To investigate the expression levels and clinical significance of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and fibroblast growth factor-21 (FGF-21) in serum of patients with preeclampsia. **Methods:** A total of 128 patients with preeclampsia who underwent regular prenatal examination were selected as the study subjects, and they were divided into mild group ($n=76$) and severe group ($n=52$) according to their severity of illness. Another 50 normal pregnant women in the same period were selected as the control group. The general clinical conditions [including age, gestational age, body mass index (BMI), blood pressure (SBP, DBP), blood lipids (TG, TC, LDL, HDL), renal function (BUN, Cr, UA)] and serum fat-related factors [IGF-1, FGF-21, malondialdehyde (MDA), D-dimer (D-D), transforming growth factor-β (TGF-β), adiponectin (APN)] were compared among the groups. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between IGF-1, FGF-21 and other fat-related factors, and ROC curve was used to analyze the clinical value of IGF-1 and FGF-21 in the diagnosis of preeclampsia. **Results:** Except for age and gestational age, there were significant differences in BMI, SBP, DBP, TG, TC, LDL, HDL, BUN, Cr, UA and serum MDA, D-D, TGF-β, APN, IGF-1 and FGF-21 levels among the groups ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that there were correlation between serum IGF-1 and FGF-21 levels and MDA, D-D, TGF-β and APN in preeclampsia patients ($P<0.05$). ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of serum IGF-1 and FGF-21 in the diagnosis of preeclampsia were 0.869 and 0.790, respectively. **Conclusion:** IGF-1 and FGF-21 are abnormally expressed in the serum of patients with preeclampsia, and both have high clinical value in the diagnosis of preeclampsia.

【**Key words**】Preeclampsia; Insulin-like growth factor-1; Fibroblast growth factor-21; Lipid metabolism; Diagnostic value

子痫前期是孕妇常见并发症,主要表现为孕 20 周后血压、蛋白尿水平突然增高,可引起全身器官功能障碍,严重威胁孕妇及胎儿生命安全[1]。临床研究发现,子痫前期是可防可控的,通过早期预警可以

作者简介:王星(1994-),女,住院医师。E-mail:792803557@qq.com

将其阻止于萌芽阶段,避免向重度子痫前期发展,从而改善母婴结局[2]。国外一项研究[3]显示,高龄、肥胖、妊娠高症病史等因素会增加子痫前期发病风险,猜测脂质异常代谢可能参与了子痫前期的发生发展过程。已有研究[4]表明,丙二醛(MDA)、D-二聚体(D-D)、转化生长因子-β(TGF-β)、脂联素(APN)等与脂质过氧化反应及脂肪细胞因子相关指标在子痫前期患者血清中异常表达,而且对子痫前期有一定的预测或诊断价值。同时有研究[5-6]发现,胰岛素样生长因子-1(IGF-1)与妊娠期高血压疾病有密切的联系,同时成纤维细胞生长因-21(FGF-21)作为新型的胰岛细胞因子也受到临床广泛关注。但 IGF-1、FGF-21 影响脂代谢相关指标的研究未见报道。基于此,本研究探讨 IGF-1、FGF-21 在子痫前期患者血清中表达水平及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2021 年 6 月在南京市中西医结合医院定期产检的 128 例子痫前期患者作为研究对象,根据病情严重程度分为轻度组($n=76$)与重度组($n=52$);另选取同期 50 例正常孕妇为对照组。纳入标准:(1)年龄 20~40 岁;(2)患者符合子痫前期临床诊断标准[7];(3)单胎妊娠且自然受孕;(4)临床资料完整。排除标准:(1)妊娠前伴有高血压、糖尿病、慢性肾病等疾病者;(2)合并有系统性红斑狼疮或其他自身免疫系统疾病者;(3)近期存在感染者;(4)伴有胎膜早破者;(5)患有严重精神疾病者。本研究获得本院伦理审批通过,受试者均签署知情同意书。

1.2 子痫前期诊断标准

子痫前期诊断参照《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》[7]中相关诊断标准:妊娠 20 周以后出现收缩压≥140 mmHg 和(或)舒张压≥90 mmHg,同时伴有以下任何 1 项:尿蛋白超过 0.3 g/d,或者尿蛋白/肌酐比值≥0.3,或伴随心肝肾等重要器官或者血液、消化系统异常。当出现以下任何 1 项即可诊断为重度子痫前期:收缩压≥160 mmHg 和(或)舒张压≥110 mmHg;视觉障碍、持续性头痛等中枢神经异常表现;肝血肿或者肝破裂;肝酶表达异常增高;肾功能受损(尿蛋白 >2.0 g/d,24 h 尿量不足 400 mL)等。

1.3 方法

(1)收集子痫前期患者及正常孕妇年龄、孕周、BIM、血压、血脂等一般临床指标;(2)采集空腹肘静脉血 5 mL,离心后取上清,检测血清中 MDA、D-D、TGF-β、APN、IGF-1、FGF-21 表达含量,其中 MDA 采用硫代巴比妥酸法,D-D 采用免疫比浊法(武汉明德生物科技股份有限公司),TGF-β(上海抚生实业有限公司)、APN(上海化邦生物科技有限公司)、IGF-1(上海酶联生物科技有限公司)、FGF-21(上海酶联生物科技有限公司)采用酶联免疫吸附法。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析。计量资料符合正态分布且方差齐,用($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较进行 LSD-t 检验;采用 Spearman 进行相关性分析,子痫前期诊断价值采用受试工作者特征(ROC)曲线进行评估。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较

除年龄、孕周外,各组 BMI、血压、血脂及肾功能指标比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。进一步两两比较显示,轻度组和重度组 BMI、SBP、DBP、TG、TC、LDL、BUN、Cr、UA 水平均高于对照组($P<0.05$),HDL 均低于对照组($P<0.05$);且轻度组与重度组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组一般临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	轻度组($n=76$)	重度组($n=52$)	对照组($n=50$)	F 值	P 值
年龄(岁)	28.21±1.20	28.45±1.57	28.15±1.12	0.792	0.455
孕周(周)	34.05±1.13	34.28±1.36	34.10±1.04	0.612	0.543
BMI(kg/m^2)	27.53±3.26*	28.63±3.50*#	23.45±1.89	42.421	<0.001
SBP(mmHg)	143.16±11.57*	156.83±14.02*#	116.25±12.41	138.366	<0.001
DBP(mmHg)	95.41±6.28*	103.75±8.37*#	77.89±6.23	185.377	<0.001
TG(mmol/L)	3.08±0.66*	3.69±0.75*#	2.65±0.50	33.293	<0.001
TC(mmol/L)	5.54±0.74*	5.91±0.95*#	5.11±0.86	11.381	<0.001
LDL(mmol/L)	2.55±0.72*	3.11±0.86*#	1.97±0.71	28.164	<0.001
HDL(mmol/L)	2.03±0.62*	1.83±0.40*#	2.48±0.59	18.428	<0.001
BUN(mmol/L)	3.86±1.02*	4.92±1.56*#	3.11±0.93	30.348	<0.001
Cr(μmol/L)	64.77±6.20*	75.34±10.23*#	54.39±5.28	102.153	<0.001
UA(μmol/L)	351.63±72.85*	468.55±80.21*#	278.74±70.22	351.496	<0.001

*$P<0.05$,与对照组相比;#$P<0.05$,与轻度组相比。

2.2 各组血清脂肪相关因子水平比较

各组血清 MDA、D-D、TGF-β、APN、IGF-1、FGF-21 水平比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。进一步两两比较显示,轻度组和重度组血清 MDA、D-D、TGF-β、FGF-21 水平均高于对照组($P<0.05$),APN、IGF-1 水平均低于对照组($P<0.05$);且轻度组与重度组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2　各组血清脂肪相关因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	轻度组($n=76$)	重度组($n=52$)	对照组($n=50$)	F 值	P 值
MDA(μmol/L)	4.85±0.87*	5.29±1.12*#	4.43±0.58	12.031	<0.001
D-D(μg/mL)	0.94±0.27*	1.45±0.30*#	0.49±0.10	238.169	<0.001
TGF-β(μg/L)	73.45±12.04*	90.16±15.37*#	45.94±9.20	164.600	<0.001
APN(mg/L)	6.58±1.14*	5.09±1.05*#	11.03±2.56	181.961	<0.001
IGF-1(g/L)	135.60±20.18*	88.97±15.31*#	217.50±45.32	264.555	<0.001
FGF-21(ng/L)	382.61±58.72*	510.26±70.43*#	351.03±55.17	99.774	<0.001

*$P<0.05$,与对照组相比;#$P<0.05$,与轻度组相比。

2.3　IGF-1、FGF-21 与其他脂肪相关因子的相关性

Spearman 相关性分析显示,子痫前期患者血清 IGF-1 表达水平与 MDA、D-D、TGF-β 负相关,与 APN 正相关($P<0.05$);患者血清 FGF-21 水平与 MDA、D-D、TGF-β 正相关,与 APN 负相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3　子痫前期患者血清 GF-1、FGF-21 水平与其他脂肪相关因子的相关性

指标	MDA		D-D		TGF-β		APN	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
IGF-1	-0.386	0.017	-0.742	<0.001	-0.145	<0.001	0.187	0.025
FGF-21	0.105	0.034	0.152	0.046	0.301	0.017	-0.240	0.007

2.4　IGF-1、FGF-21 诊断子痫前期的 ROC 曲线

IGF-1、FGF-21 诊断子痫前期的曲线下面积(AUC)分别为 0.869、0.790,敏感度分别为 55.94%、63.28%,特异度分别为 72.00%、84.00%。见表 4 及图 1。

表 4　IGF-1、FGF-21 诊断子痫前期的 ROC 曲线结果

指标	截断值	AUC 值	敏感度(%)	特异度(%)	95% CI	P 值
IGF-1	≤148.16 g/L	0.869	85.94	72.00	0.811~0.915	<0.001
FGF-21	>398.27 ng/L	0.790	63.28	84.00	0.723~0.847	<0.001

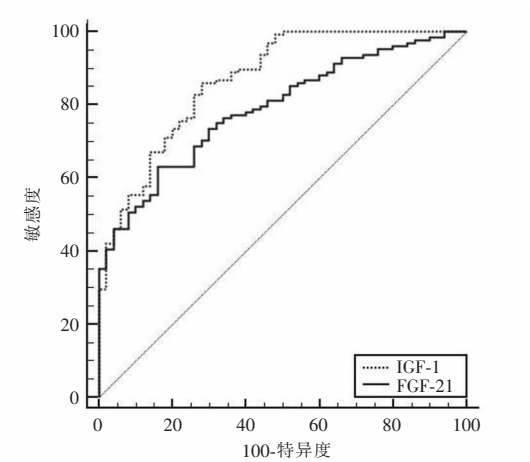


图 1　IGF-1、FGF-21 诊断子痫前期的 ROC 曲线

3　讨论

子痫前期是临床常见的妊娠期高血压疾病,主要表现为血压、蛋白尿升高,发病机制至今尚未完全明确,目前研究认为与环境因素、遗传因素、胎盘缺血缺氧、脂质代谢紊乱、血管内皮损伤等均有关[8]。近年研究[9]发现,脂肪相关因子可能通过血管内皮损伤、脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗的途径参与了子痫前期的病理过程。

本研究结果显示,轻度组、重度组患者与对照组 BMI、血压、血脂、肾功能水平比较,差异具有统计学意义。这与既往研究[10]结果相同,年龄≥40 岁,BMI≥28 kg/m^2、SBP≥130 mmHg、DBP≥80 mmHg、多胎妊娠、合并肾脏疾病是子痫前期的危险因素。临床发现,相比于非妊娠时期,妊娠期妇女 TC、TG、LDL 水平升高,HDL 水平降低,而且重度子痫前期患者血脂水平变化更为明显[11]。可能的原因有:(1)高 TC、TG 可引起机体脂质过氧化反应,导致氧化应激,从而损伤血管内皮功能,诱发子痫前期;(2)血脂异常还会影响胎盘滋养细胞的侵袭,对子痫前期有一定的促进作用。对子痫前期患者来说,肾脏是最易受累及的脏器,一般表现为血 BUN、Cr 及 UA 升高,其原因可能是:子痫前期患者存在小动脉痉挛的情况,可导致机体靶器官血流灌注降低,肾小球滤过作用减弱,使尿量及含氮代谢物排减少,血浆水平升高。还有研究[12]显示,UA 是发生子痫前期的独立危险因素。多个证据显示子痫前期的发生发展与血压、血脂及肝肾功能异常密切相关。

MDA、D-D、TGF-β 及 APN 是临床研究较多的脂肪代谢相关因子,且经证实与子痫前期的发生发展关系密切,可作为临床诊断子痫前期的血清标志物[13]。IGF-1 是与胎盘发育相关的一种蛋白,具有胰岛素样作用,有研究[14]显示子痫前期患者血清中 IGF-1 水平较正常孕妇明显降低,认为其参与了子痫前期的发生发展。FGF-21 是 FGF 细胞因子家族成员之一,具有促进血管增生及细胞增殖分化、调节机体代谢的生物学功能,已经证实在脂质代谢、糖代谢过程中发挥重要作用,被称为新型的脂肪细胞因子[15]。本研究对比各组血清 MDA、D-D、TGF-β、APN 及 IGF-1、FGF-21 水平发现,重度组血清 MDA、D-D、TGF-β、FGF-21 表达水平均高于轻度组或对照组,TGF-β、FGF-21 表达水平均低于轻度组或对照组,且子痫前期患者血清 IGF-1、FGF-21 水平与 MDA、D-D、TGF-β、APN 之间存在显著相关性,提示血管内皮损伤、脂质代谢异常是子痫前期的重要发病机制,IGF-1、FGF-21 可能通过调节该机制参与到

子痫前期的病理改变。脂联素是脂肪细胞分泌的一种蛋白,其主要作用有:(1)促进机体对脂肪的氧化及摄取,从而降低TC、游离脂肪酸水平,改善机体脂质代谢;(2)增强外周组织对胰岛素的敏感性,减少胰岛素抵抗;(3)抑制炎症反应,减少内皮细胞损伤;马莉等[16]研究显示APN可能通过脂质代谢参与了子痫前期的发病过程。TGF-β为转化生长因子家族成员之一,处于胎盘局部的TGF-β主要由滋养细胞表达,而子痫前期的发生发展与滋养细胞关联密切;另外,TGF-β还能促进血管增生,既往研究[17]也证实,TGF-β水平可反映子痫前期疾病程度。

国内临床关于IGF-1、FGF-21在子痫前期患者血清表达的研究少有报道,但已证实IGF-1在子痫前期患者血清中低表达,FGF-21为高表达[18-19]。分析其原因可能是:孕妇血清IGF-1水平受胎盘生长激素的调控,而发生子痫前期会导致胎盘缺血缺氧,使其功能受限,分泌的生长激素减少,进而使IGF-1表达受到影响;FGF-21是与脂质代谢相关的因子,子痫前期患者由于血管功能、血脂水平异常,机体会产生一种代偿机制-产生更多的FGF-21来抵抗这种不良影响,因此血清FGF-21水平明显升高。本研究通过绘制ROC曲线显示,IGF-1、FGF-21诊断子痫前期的AUC分别为0.869、0.790,敏感度分别为55.94%、63.28%,特异度分别为72.00%、84.00%,表明IGF-1、FGF-21对子痫前期具有较高的诊断价值。

综上,子痫前期患者血清IGF-1表达降低、FGF-21表达升高,二者可能通过脂质代谢机制参与疾病的发生发展,且IGF-1、FGF-21可辅助临床诊断子痫前期。

参考文献

[1] 镇艳芬. 子痫前期和子痫患者血清hs-CRP的表达特点及检测意义[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2019,16(5):174-177.

[2] 杨孜. 将子痫前期消灭于萌芽、阻抑于发生发展中——产科人面对子痫前期如何从被动走向主动[J]. 中国计划生育和妇产科,2021,13(2):3-6.

[3] Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis[J]. BMJ, 2013, 347(15): f6564.

[4] 靳桂香,孙珍妮,刘品,等. ROC曲线评价血浆D-二聚体水平在子痫前期诊断中的价值[J]. 山东医药,2015,55(13):50-51.

[5] Llurba E, Crispi F, Verlohren S. Update on the pathophysiological implications and clinical role of angiogenic factors in pregnancy[J]. Fetal Diagnosis and Therapy, 2015, 37(2): 81-92.

[6] Staiger H, Keuper M, Berti L, *et al*. Fibroblast growth factor 21—metabolic role in mice and men[J]. Endocrine Reviews, 2017, 38(5): 468-488.

[7] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华围产医学杂志,2016,19(3):161-169.

[8] 辜定纤,王涛. 血清血小板衍生生长因子BB与尿紧张素-Ⅱ在子痫前期患者中的临床检测意义[J]. 川北医学院学报,2017,32(5):762-764.

[9] Nguyen TPH, Patrick CJ, Parry LJ, *et al*. Using proteomics to advance the search for potential biomarkers for preeclampsia: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0214671.

[10] 庄彩霞,刘俊涛,高劲松. 中国人群子痫前期发病率和临床危险因素分析[J]. 生殖医学杂志,2019,28(4):336-341.

[11] 郭晓蒙,张烨,王娟,等. BMI联合血脂对妊娠期高血压及子痫前期的预测价值[J]. 中国妇产科临床杂志,2019,20(3):199-201.

[12] 孙文艳,李长贵,张辉,等. 妊娠晚期血尿酸与不良妊娠结局的相关性研究[J]. 中华内科杂志,2021,60(5):446-452.

[13] Tanacan A, Fadiloglu E, Beksac MS. The importance of proteinuria in preeclampsia and its predictive role in maternal and neonatal outcomes[J]. Hypertension in Pregnancy, 2019, 38(2): 111-118.

[14] Kamali E, Hemmati S, Safari F, *et al*. TGFBR1 polymorphism and risk of breast cancer in Iranian women[J]. The International Journal of Biological Markers, 2015, 30(4): e414-e417.

[15] Redondo-Angulo I, Mas-Stachurska A, Sitges M, *et al*. Fgf21 is required for cardiac remodeling in pregnancy[J]. Cardiovascular Research, 2017, 113(13): 1574-1584.

[16] 马莉,范立叶. 血清chemerin、脂联素与子痫前期的相关性研究[J]. 中国妇幼健康研究,2019,30(5):633-636.

[17] 朱卓青,黄鹰,杨伶俐,等. 子痫前期患者血清转化生长因子β、肿瘤坏死因子α和干扰素γ水平变化及其临床意义[J]. 中国综合临床,2015,31(2):177-180.

[18] 周金年,文芳,黄秀桃,等. 子痫前期孕妇血清sFlt-1和PLGF及IGF-1的相关性[J]. 贵州医科大学学报,2020,45(11):1333-1336.

[19] 张艳伟,岳欣,程迪,等. 胎盘组织和血清FGF21的表达与子痫前期发病的相关性研究[J]. 现代医学,2020,48(8):990-994.

(收稿日期:2022-06-17 修回日期:2022-12-21)