

· 论 著 ·

血清中胰岛素样生长因子系统与早期自然流产相关性研究*

陈 莉¹, 张 艳², 张珠兰³

(广东省深圳市南山区蛇口人民医院:1. 检验科;2. 内科 518067;
3. 广东省深圳市南山区妇幼保健院妇产科 518052)

摘要:目的 探讨血清中胰岛素样生长因子系统(IGFs)与早期自然流产的关系。方法 采用酶联免疫法检测 48 例健康早孕妇女(对照组)和 39 例早期自然流产患者(流产组)血清中 IGF-I、IGF-II 及胰岛素样生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)水平。结果 流产组血清中 IGF-I、IGF-II 和 IGFBP-1 浓度依次为(120±13.0)、(115±12.5)和(46±4.2)μg/L,对照组中依次为(186±12.5)、(178±13.0)和(98±12.3)μg/L。两组比较,流产组检测结果低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 血清中 IGFs 中 IGF-I、IGF-II 和 IGFBP-1 低水平表达与胚胎发育不良及流产发生密切相关。

关键词: 流产,自然; 酶联免疫吸附测定; 胰岛素样生长因子-1; 胰岛素样生长因子-2; 胰岛素样生长因子结合蛋白-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.02.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)02-0169-02

The Relationship Between Serum Insulin-like Growth Factor System and Early Spontaneous Abortion*

Chen Li¹, Zhang Yan², Zhang Zhulan³

(1. Department of Laboratory; 2. Department of Internal Medicine, Shekou People's Hospital of Nanshan District, Shenzhen, Guangdong 518067, China; 3. Woman-children Health Care Hospital of Nanshan District, Shenzhen, Guangdong 518052, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between insulin-like growth factor system and early spontaneous abortion.

Methods Serum IGF-I, IGF-II and IGFBP-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay in 48 normal early pregnant women(control group)and 39 patients with early spontaneous abortion(abortion group). **Results** The levels of serum IGF-I, IGF-II and IGFBP-1 were (120±13.0), (115±12.5) and (46±4.2)μg/L respectively in abortions group, and were (186±12.5), (178±13.0) and (98±12.3)μg/L respectively in control group. There were significant difference of the levels of serum IGF-I, IGF-II and IGFBP-1 between two groups($P<0.05$). **Conclusion** The low expression levels of serum IGF-I, IGF-II and IGFBP-1, which are included in insulin-like growth factor system, are related to embryo maldevelopment and abortion.

Key words: spontaneous abortions; enzyme-linked immunosorbent assay; insulin-like growth factor I; insulin-like growth factor II; Insulin-like growth-factorbinding protein 1

胰岛素样生长因子系统(insulin-like growth factor system, IGFs)由胰岛素样生长因子(IGF)-I、IGF-II、IGF受体、胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein, IGFBP)及 IGFBP 水解酶组成。IGF 结构与胰岛素相似,具有促进细胞增殖、分化、代谢等多种生物学效应^[1]。胚胎在宫内生长发育是受多因素调节的过程。IGFs 作用于子宫内膜,影响其增殖及分泌反应,与妊娠时子宫的变化及胚胎植入、分化、生长、发育密切相关。本研究旨在探讨 IGF-I、IGF-II 和 IGFBP-1 与早期自然流产的关系,以期探讨自然流产的发病机制及治疗提供新的研究思路和试验依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 (1)流产组:39 例 2006 年 10 月至 2008 年 10 月在蛇口人民医院就诊的早期自然流产患者,均排除他系统疾病;均为妊娠 12 周内,结合临床病史、体征、B 超检查确诊为难免流产、不全流产或先兆流产后经保胎治疗后症状无好转而临床诊断为难免流产;平均年龄(28.4±0.3)岁,平均孕龄(7.4±0.2)周。(2)对照组:同期行人工流产终止妊娠的 48 例健康妇女;均无先兆流产症状和体征,B 超检查提示胚胎发育正常,无服药史、感染性疾病及其他内科疾病;平均年龄(27.3±0.2)岁,平均孕龄(7.0±0.2)周。两组研究对象间年龄及孕龄比较

差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 研究方法 吸宫前 10 min 抽取肘静脉血 3 mL,置入干燥、不含抗凝剂的试管内,以 4 500 g 离心 15 min,分离血清于-70℃保存待检。IGF-I、IGF-II 和 IGFBP-1 的测定均采用酶联免疫吸附法,试剂盒为美国 DSL 公司产品。IGF-I 批内误差小于 3.5%,批间误差小于 6.4%;IGF-II 批内误差小于 3.3%,批间误差小于 6.8%;IGFBP-1 批内误差小于 4.3%,批间误差小于 7.5%。严格按说明书进行操作。每例标本均测双份,取平均值;根据标准曲线计算 IGF-I、IGF-II 和 IGFBP-1 浓度。

1.3 统计学处理 测定结果用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS12.0 统计软件进行 t 检验统计学分析。

2 结果

流产组血清中 IGF-I、IGF-II 和 IGFBP-1 浓度低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 1。

表 1 流产组和对照组血清中 IGF-I、IGF-II 和 IGFBP-1 浓度比较(μg/L)

组别	IGF-I	IGF-II	IGFBP-1
流产组	120.0±13.0	115.0±12.5	46.0±4.2
对照组	186.0±12.5*	178.0±13.0*	98.0±12.3*

注:与流产组比较,* $P<0.05$ 。

* 基金项目:广东省深圳市南山区 2004 年科技立项(项目编号:2004002)。

3 讨 论

胚胎是动物个体发育的重要阶段,包括 IGF 在内的多种生长因子和激素在胚胎生长发育过程中发挥重要调控作用^[2]。IGF 具有同化作用,能增加细胞对葡萄糖和氨基酸的吸收,抑制蛋白质降解,刺激各种细胞的增殖和分化^[3]。

妊娠早期,IGF- I 等细胞因子在局部组织环境中可通过自分泌和旁分泌机制调节滋养细胞的增殖、分化等生理活动。有研究表明,IGF- I 可增加体外培养孕早期滋养细胞的增殖活性^[4];不仅可直接刺激胎儿神经、骨骼、血液和内分泌系统等的发育,还可改善胎盘功能,调节胎盘血流,增加胎盘对营养物质的摄取,从而促进胎儿生长^[5]。本研究结果表明对照组 IGF- I 浓度高于流产组,说明在正常情况下,胚胎发育早期 IGF- I 保持较高表达水平,证明 IGF- I 与早期胚胎的正常发育密切相关,在维护胚胎和胎盘正常生长方面具有重要意义。

IGF- II 可显著促进胎盘滋养细胞的浸润能力,利于胚胎着床,参与早期妊娠多个环节的调节,是胚胎发育的重要影响因素^[6]。Fang 等^[7]报道,在妊娠的前 3 个月,IGF- II 是早期合体滋养层细胞增殖和(或)分化的自分泌调节者;在孕 6 周,IGF- II 随绒毛合体滋养层渗透入母体蜕膜,参与调节滋养层细胞的浸润过程。IGF- II 也具有抗细胞凋亡的作用^[8-9]。同胰岛素一样,IGF- II 可刺激葡萄糖在胎盘内的转运、合成,对胎盘的形成功能有显著影响,进一步影响胎儿生长发育^[10]。本研究显示,早期流产时 IGF- II 表达水平显著降低。IGF- II 低水平表达可影响胎盘的生长和功能,进而影响胚胎及滋养叶的生长、发育,同时使炎症细胞因子分泌增多,导致免疫微环境的破坏和异常的免疫排斥反应,最终导致流产。

IGFBP 作为 IGFs 的重要组成部分,不仅以高亲和力结合、转运 IGF,延长其半衰期,调控其生物活性,且具有独立的生物活性^[2]。IGFBP 在妊娠早期调节胚胎发育、内膜分化、胚胎着床、胎盘形成与发育。本研究显示,对照组 IGFBP- I 浓度高于流产组,与 Hills 等^[11]的研究结果一致,即 IGF- II 能诱导 IGFBP-1 的降解,促进胚泡植入。IGFBP-1 一方面通过抑制 IGF- II 生物活性,另一方面通过与滋养层细胞表面整合素相互作用,发挥其对滋养层细胞浸润的阻碍作用,使胚胎着床浅而易于流产。因此,IGF- II 与 IGFBP-1 共同组成一个调节网络,使胚胎精确地在子宫内膜着床并形成胎盘。

综上所述,IGFs 的发现为深入研究生殖医学开辟了新途径,但 IGFs 的作用机制仍未完全明了。本研究结果说明 IGFs

可作为预测自然流产的敏感因子,为进一步探索自然流产的发病原因及治疗开辟了新途径。

参考文献

- [1] 肖琳,唐良茜.生长因子在子宫内胎膜癌组织中的表达及意义[J].国外医学:妇产科学分册,2003,30(4):210-212.
- [2] 张晓金,归绥琪.胎盘中的胰岛素样生长因子系统[J].国外医学:妇幼保健分册,2005,16(1):39-42.
- [3] Fazleabas AT, Kim JJ, Strakova Z. Implantation: embryonic signals and the modulation of the uterine environment: a review[J]. Placenta, 2004, 25(Suppl A): 26-31.
- [4] Soares DV, Conceição FL, Brasil RR, et al. Insulin-like growth factor I levels during growth hormone(GH)replacement in-GH-deficient adults: a gender difference [J]. Growth Horm IGF Res, 2004, 14(6): 436-441.
- [5] Fuglsang J, Lauszus F, Flyvbjerg A, et al. Human placental growth hormone, insulin-like growth factor I and II, and insulin requirements during pregnancy in type 1 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(9): 4355-4361.
- [6] 周萍,邹丽.早孕绒毛滋养层细胞胰岛素生长因子-II mRNA 表达与胚胎发育的关系[J].现代妇产科进展,2004,13(3):207-209.
- [7] Fang Q, Wang YX, Zhou Y. Insulin-like growth factor binding protein 1 and human embryonic development during 6-10 gestational weeks[J]. Clin Med J, 2004, 117(4): 488-491.
- [8] Crossey PA, Pillai CC, Miell JP. Altered placental development and intrauterine growth restriction in IGF binding protein-1 transgenic mice[J]. J Clin Invest, 2002, 110(3): 411-418.
- [9] 周铁柱,康志伟,张晓光,等.胰岛素样生长因子-2 对局灶性脑缺血再灌注损伤的保护机制[J].中国老年学杂志,2010,30(8): 1095-1097.
- [10] Hastie PM, Onagbesan OM, Haresign W. Co-expression of messenger ribonucleic acids encoding IGF- I ,IGF- II , type I and II IGF receptors and IGF-binding proteins (IGFBP-1 to-6) during follicular development in the ovary of seasonally anoestrous ewes [J]. Anim Reprod Sci, 2004, 84(1-2): 93-105.
- [11] Hills FA, Elder MG, Chard T, et al. Regulation of human villous trophoblast by insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding protein-1[J]. J Endocrinol, 2004, 183(3): 487-496.

(收稿日期:2010-05-04)

(上接第 168 页)

Immunol, 2008, 180(11): 7249-7258.

- [6] Zhang C, Niu J, Zhang J, et al. Opposing effects of interferon-alpha and interferon-gamma on the expression of major histocompatibility complex class I chain-related A in tumors[J]. Cancer Sci, 2008, 99(6): 1279-1286.
- [7] 叶韵斌,周智锋,陈强,等.可溶性 MICA 在乳腺癌免疫逃逸中的作用[J].细胞与分子免疫学杂志,2008,24(9):904-907.
- [8] 张健,周有利,刘俊,等.结肠直肠癌患者 NKG2D 及其配体 MICA/B 的表达[J].中华实用诊断与治疗杂志,2009,9(23):862-864.
- [9] Osaki T, Saito H, Fukumoto Y, et al. Inverse correlation between NKG2D expression on CD8⁺ T cells and the frequency of CD4⁺

CD25⁺ regulatory T cells in patients with esophageal cancer[J]. Dis Esophagus, 2009, 22(1): 49-54.

- [10] Kohga K, Takehara T, Tatsumi T, et al. Serum levels of soluble major histocompatibility complex(MHC)class I -related chain A in patients with chronic liver diseases and changes during transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Sci, 2008, 99(8): 1643-1649.
- [11] 白威,王山川. NKG2D 可溶性配体水平在胃癌不同分期的表达及其与预后的关系[J].肿瘤研究与临床杂志,2009,21(11):750-752.

(收稿日期:2010-01-15)