

血清 apelin、FGF-21 与妊娠期合并亚临床甲状腺功能减退症孕妇脂代谢和甲状腺激素的关系

杨金光¹, 汪海璞²

1.安康市妇幼保健院妇产科, 陕西 安康 725000;

2.安康市中心医院妇产科, 陕西 安康 725000

【摘要】 目的 探讨妊娠期合并亚临床甲状腺功能减退症(SuHT)孕妇血清 apelin、成纤维细胞生长因子-21 (FGF-21)与脂代谢和甲状腺激素的关系。方法 选择2016年3月至2019年5月安康市妇幼保健院收治的75例妊娠期合并SuHT孕妇为观察组,另选择同期到安康市妇幼保健院行产检的75例健康孕妇为对照组,采用酶联免疫吸附试验测定血清 apelin、FGF-21水平,采用全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白A (ApoA)和载脂蛋白B (ApoB)水平,采用化学发光法检测促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲腺原氨酸(FT3)水平,比较两组孕妇以上各指标水平的差异,Pearson相关性分析法分析血清 apelin、FGF-21与TC、TG、HDL、LDL、ApoA、ApoB、TSH的相关性,记录两组孕妇的妊娠结局。结果 观察组孕妇的TC、TG、LDL、TSH、apelin及FGF-21水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组孕妇的FT3、FT4、HDL、ApoA、ApoB水平分别与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$);Pearson相关性分析结果显示,血清 apelin、FGF-21水平与TC、TG、LDL、TSH呈正相关($P<0.05$),而与FT3、FT4、HDL、ApoA、ApoB水平无相关性($P>0.05$);观察组孕妇的不良妊娠结局的发生率为18.67%,明显高于对照组的6.67%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 妊娠期SuHT孕妇存在较为轻微的脂代谢及甲状腺激素分泌异常,其血清 apelin、FGF-21水平异常升高,且与TC、TG、LDL、TSH呈正相关,检测妊娠期SuHT孕妇血清 apelin、FGF-21水平可反映其脂代谢和甲状腺激素水平,apelin、FGF-21可作为辅助临床诊断妊娠期SuHT及预估不良妊娠结局风险的指标。

【关键词】 妊娠期;亚临床甲状腺功能减退症;血清 apelin;成纤维细胞生长因子-21;脂代谢;甲状腺激素

【中图分类号】 R714.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)17-2218-04

Relationship between serum apelin, FGF-21 and lipid metabolism, thyroid hormone in pregnant women with subclinical hypothyroidism. YANG Jin-guang¹, WANG Hai-ying². 1. Department of Obstetrics and Gynaecology, Ankang Maternal and Child Health Hospital, Ankang 725000, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Obstetrics and Gynaecology, Ankang Central Hospital, Ankang 725000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the relationship between serum apelin, fibroblast growth factor-21 (FGF-21) and lipid metabolism, thyroid hormone in pregnant women with subclinical hypothyroidism (SuHT). **Methods** A total of 75 cases of pregnant women with SuHT, who admitted to Ankang Maternal and Child Health Hospital from March 2016 to May 2019, were selected as the observation. In addition, 75 healthy pregnant women who came to Ankang Maternal and Child Health Hospital during the same period were selected as the control group. The serum levels of apelin and FGF-21 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), apolipoprotein A (ApoA) and apolipoprotein B (ApoB) were measured by automatic biochemical analyzer. The levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free tetraiodothyronine (FT4) and free triiodothyronine (FT3) were measured by chemiluminescence method. The differences of each index level between the two groups were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum apelin, FGF-21 and TC, TG, HDL, LDL, ApoA, ApoB, TSH. The pregnancy outcomes of the two groups were recorded. **Results** The levels of TC, TG, LDL, TSH, apelin, and FGF-21 in the observation group were significantly higher than those in the control group (all $P<0.05$); the levels of FT3, FT4, HDL, ApoA, and ApoB in the observation group were significantly higher than those in the control group (all $P>0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum apelin and FGF-21 levels were positively correlated with TC, TG, LDL and TSH (all $P<0.05$), but not with FT3, FT4, HDL, ApoA, ApoB levels (all $P>0.05$). The incidence of adverse pregnancy outcomes in the observation group was 18.67%, which was significantly higher than 6.67% in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The pregnant women with SuHT have slight abnormal lipid metabolism and thyroid hormone secretion, and the levels of serum apelin and FGF-21 are increased abnormally, which are positively correlated with TC, TG, LDL, and TSH. The detection of serum apelin and FGF-21 can reflect the lipid metabolism and thyroid hormone level of pregnant women with SuHT, and apelin and FGF-21 can be used as indicators to assist clinical diagnosis of pregnant women with SuHT and estimate the risk of adverse pregnancy outcome.

【Key words】 Pregnant; Subclinical hypothyroidism (SuHT); Apelin; Fibroblast growth factor-21 (FGF-21); Lipid metabolism; Thyroid hormone

基金项目:2018年度陕西省卫生计生委科学技术基金(编号:2018SF-246)

通讯作者:汪海璞, E-mail: yjg13689154020@163.com

甲状腺功能减退简称甲减,是由多种原因引起的甲状腺激素合成、分泌异常或其生物效应不足所致的一类内分泌疾病^[1]。当甲减患者仅有血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平轻度升高而FT3、FT4等其他甲状腺激素水平正常,患者无甲减症状或仅有轻微甲减症状的称为亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SuHT)^[2]。SuHT是潜在的甲减,对患者的心肺功能影响较大,是心血管疾病的危险因素,可能导致心功能不全或动脉粥样硬化疾病和心血管性病死等不良的心脏终点事件。妊娠期SuHT发病率较高,约占全部妊娠期甲状腺病的90%,对妊娠结局有较大的影响,威胁母婴健康^[3-4]。目前临床上对妊娠期SuHT的诊断主要通过血液成分分析,然而很多疾病(如缺铁性贫血、慢性肾炎、正常甲状腺病态综合征等)会引起血液系统成分改变,容易造成误诊,因此有必要探寻特异性生物学标志物,方便对其作出科学的诊断。众所周知,甲状腺功能减退症可影响血脂产生异常,apelin是一种受胰岛素调控的脂肪细胞因子,具有多种生物学功能(如降血压、强心肌、促进调解免疫等),其与糖脂代谢关系密切^[5-6],因此推测apelin可能与妊娠期SuHT有关。成纤维细胞生长因子-21 (fibroblast growth factor-21, FGF-21)是一种与糖脂代谢有关的因子^[7],可能与妊娠期SuHT有关。本文特对比了妊娠期SuHT孕妇与健康孕妇的血清apelin、FGF-21与脂代谢及甲状腺激素指标水平,并分析两者与脂代谢指标及甲状腺激素指标的关系,以期对妊娠期SuHT的临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择安康市妇幼保健院2016年3月至2019年5月收治的75例妊娠期合并SuHT孕妇为观察组。纳入标准:(1)符合妊娠期SuHT的临床诊断标准^[8];(2)年龄<40岁,一般资料完整;(3)单活胎妊娠;(4)近期末服用影响本研究相关检查指标的药物。排除标准:(1)合并有肾功能障碍、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等疾病可能影响本研究调查指标者;(2)甲状腺激素水平受其他因素影响者;(3)未能完成本研究中所有调查项目者。另选择同期产检健康孕妇75例为对照组。观察组孕妇中,年龄20~39岁,平均(27.35±3.27)岁;体质指数(body mass index, BMI)20.4~26.3 kg/m²,平均(23.64±2.31) kg/m²;孕周18~40周,平均(30.21±6.74)周;孕次1~3次,平均(2.01±0.74)次。对照组孕妇中,年龄21~40岁,平均(28.16±3.48)岁;BMI 20.1~25.3 kg/m²,平均(23.05±2.24) kg/m²;孕周19~38周,平均(29.35±6.37)周;孕次1~3次,平均(2.03±0.68)次。两组孕妇的年龄、BMI、孕周、孕次等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经安康

市妇幼保健院伦理委员会审核通过,所有孕妇及家属均积极配合参与本研究,患者对研究内容知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 于观察组入院次日、对照组行产检当日采集空腹静脉血5 mL,血样本采集后,在3 000 r/min下离心10 min,有效离心半径为10 cm,取上清液保存于-20℃冰箱待测。

1.2.2 观察指标与检测方法 (1)血脂指标:血脂水平采用德国西门子公司生产的全自动化分析仪(AD-VIA1800)检测,具体指标包括血脂指标中的高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、载脂蛋白A (apolipoprotein A, ApoA)、甘油三酯(triglyceride, TG)、载脂蛋白B (apolipoprotein B, ApoB)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL);(2)甲状腺激素指标:采用化学发光法检测甲状腺激素水平,具体指标包括:促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(free tetraiodothyronine, FT4),相关试剂盒均购于武汉明德生物科技股份有限公司,检测过程严格按照试剂盒说明进行操作;(3)血清apelin、FGF-21水平:采用酶联免疫双抗体夹心法测定血清apelin及FGF-21水平,采用美国ADL公司的Multiskan MK3酶标仪及配套试剂盒,测定血清apelin、FGF-21水平,操作过程严格按照说明进行,采用酶标仪在450 nm波长测定吸光度(optical density, OD)值,根据标准曲线计算测试血样中apelin、FGF-21浓度;(4)不良妊娠结局:流产、早产、胎儿宫内生长受限、低出生体质量儿、新生儿甲减等不良妊娠结局的发生率。

1.3 统计学方法 应用SPSS25.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,采用Pearson检验法进行相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇的TC、TG、HDL、LDL、ApoA、ApoB水平比较 观察组孕妇的TC、TG、LDL水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但HDL、ApoA、ApoB水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 两组孕妇的甲状腺激素指标及血清apelin、FGF-21水平比较 观察组孕妇的TSH、apelin及FGF-21水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但FT3、FT4水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表1 两组孕妇的TC、TG、HDL、LDL、ApoA、ApoB水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	ApoA (g/L)	ApoB (g/L)
观察组	75	6.53±0.58	2.54±0.43	1.54±0.23	4.29±0.58	1.66±0.49	0.87±0.26
对照组	75	5.47±0.48	1.82±0.30	1.62±0.21	3.12±0.41	1.63±0.51	0.85±0.28
<i>t</i> 值		12.193	5.849	0.730	14.265	0.364	0.453
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	0.467	<0.05	0.723	0.651

表2 两组孕妇的TSH、FT3、FT4、apelin及FGF-21水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TSH (mIU/L)	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	apelin (ng/L)	FGF-21 (ng/mL)
观察组	75	8.38±1.34	5.88±0.57	14.47±1.61	485.32±21.47	20.35±4.37
对照组	75	2.24±0.76	5.73±0.62	14.36±2.15	332.18±15.79	3.84±1.33
<i>t</i> 值		34.517	1.542	0.467	49.763	33.197
<i>P</i> 值		<0.05	0.125	0.641	<0.05	<0.05

2.3 apelin、FGF-21与各指标的相关性 妊娠期SuHT孕妇的血清apelin、FGF-21水平与TC、TG、LDL、TSH水平呈正相关($P<0.05$),与FT3、FT4、HDL、ApoA、ApoB水平无明显相关性($P>0.05$),见表3。

2.4 两组孕妇的不良妊娠结局比较 观察组孕妇的总不良结局发生率为18.67%,明显高于对照组的6.67%,差异有统计学意义($\chi^2=5.013, P=0.022<0.05$),见表4。

表3 apelin、FGF-21与各指标的相关性

指标	apelin		FGF-21	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
TC	0.712	0.002	0.762	<0.05
TG	0.683	0.004	0.716	<0.05
HDL	0.264	0.452	0.282	0.449
LDL	0.746	<0.05	0.773	<0.05
ApoA	0.175	0.573	0.205	0.468
ApoB	0.183	0.571	0.212	0.483
TSH	0.643	0.006	0.708	0.003
FT3	0.117	0.712	0.183	0.627
FT4	0.104	0.793	0.116	0.754

表4 两组孕妇的妊娠不良结局比较(例)

组别	例数	流产	早产	胎儿宫内生长受限	低出生体重儿	新生儿甲减	总不良结局发生率(%)
观察组	75	3	2	2	6	1	18.67
对照组	75	2	1	1	1	0	6.67

3 讨论

甲状腺是维持机体正常代谢的重要分泌腺体之一,甲状腺激素在肝脏、脂肪等组织器官中发挥着重要的作用,参与了TC、TG的合成及分解过程,甲状腺激素合成或分泌不足是甲减的主要表现^[9]。SuHT是指TSH水平增高而FT3、FT4水平保持在正常值范围的一种甲状腺功能障碍,若不及时对其进行有效处理,可发展为甲减。为了满足母婴生理需要,妊娠期孕妇体会对此作出相应的适应性反应,甲状腺处于应激状态,这种生理性应激状态可刺激甲状腺分泌更多的甲状腺激素,进而促使妊娠期孕妇的甲状腺常处于代偿状态,极易引起甲状腺功能异常。妊娠期SuHT有较高的发病率,并对孕妇的妊娠结局有较大影响,若未进行及时有效的治疗干预将对患者的围产期妊娠结局造成不良影响。apelin是一种血管紧张素受体相关受体蛋白的内源性配体,是受胰岛素调控的脂肪细胞因子,具有多种生物学功能,与糖脂代谢关系密切^[10]。FGF-21是FCF基因家族的一员,参与机体糖脂物质代谢过程,通过增加机体能量消耗调节血脂,是一种与糖脂代谢有关的因子^[11-12],可能与妊娠期SuHT有关。

本研究结果显示,观察组孕妇的TC、TG、LDL水平高于对照组,说明妊娠期SuHT患者存在血脂水平升高的情况,分析其原因是由于甲状腺激素上调了3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶的活性的同时增加其合成,从而促进TC合成,导致血液中TC浓度增加,引发脂肪代谢紊乱^[13]。另外,妊娠期孕妇机体为满足母体及胎儿的需求会发生一系列生理变化,其肠道对脂肪的吸收能力增强,易引发生理性高血脂^[14]。SuHT甲状腺自身发生了病变,导致甲状腺激素水平失调,引起代谢紊乱。本研究中观察组TSH水平高于对照组,而两组患者的FT3、FT4水平差异无统计学意义,这也与临床既往研究报道的结果基本相符^[15]。血清apelin及FGF-21水平观察组高于对照组,相关性分析显示apelin、FGF-21水平与TC、TG、TSH、LDL呈正相关关系,提示血清apelin及FGF-21的水平变化能够反映妊娠期SuHT孕妇的血脂状态水平,与既往研究具有一致性^[16],因此可通过对孕妇apelin、FGF-21水平的监测,用以判断孕妇出现SuHT的发生风险。另有研究表明FGF-21水平的改变可能与甲状腺激素调控有关^[17-18],妊娠期SuHT孕妇的甲状腺激素分泌不足,TSH水平升高促进甲状腺激素分泌,甲状腺激素水平

升高导致机体的基础代谢强化,进而加快机体新陈代谢速度,进而引起脂质代谢有关的FGF-21水平升高。然而关于妊娠期SuHT血清apelin水平异常升高的原因,尚未见有研究对其进行详细分析,推测其原因可能是与妊娠期SuHT孕妇存在脂代谢紊乱有关,但具体机制尚待进一步深入研究。

本研究结果显示,观察组孕妇的不良妊娠结局的发生率高于对照组,提示妊娠期SuHT可导致妊娠不良结局发生的危险概率,与既往研究一致^[19-20],提示早期监测SuHT予以有效干预措施是预防不良妊娠结局的可行手段之一。由于本研究中发生不良妊娠结局的病例较少,加之研究时间有限,故没有深入分析血清apelin、FGF-21水平与妊娠期SuHT不良妊娠结局发生率的关系,有待后续收集更多病例以进一步研究。此外,本研究也存在一定的不足之处,在研究中虽证实血清apelin、FGF-21水平与妊娠期SuHT孕妇的脂代谢和甲状腺激素水平密切相关,但由于病例及研究条件的限制,未对其具体机制进行深入研究,尚待后续从分子学角度进行专题研究予以补充。

综上所述,妊娠期SuHT孕妇血清apelin、FGF-21水平异常升高,且与TC、TG、TSH、LDL呈正相关,检测妊娠期SuHT孕妇血清apelin、FGF-21水平可反映其脂代谢和甲状腺激素水平,且apelin、FGF-21还与不良妊娠结局有关,可考虑将两者作为辅助临床诊断妊娠期SuHT及预估不良妊娠结局风险的指标。

参考文献

[1] 吴跃跃,陈琳,黄新梅,等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退的临床分析及甲状腺激素替代治疗的效果观察[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(3): 198-202.

[2] JIN HY. Prevalence of subclinical hypothyroidism in obese children or adolescents and association between thyroid hormone and the components of metabolic syndrome [J]. J PaediatrChildHealth, 2018, 54(9): 975-980.

[3] 叶文慧,何柳瑜,吕小飞,等. 妊娠早期合并亚临床甲状腺功能减退妇女自身抗体阳性对不良妊娠结局的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(1): 34-37.

[4] 吕青青,孙丽芳,郑秀丽,等. 早孕期妊娠合并亚临床甲状腺功能减退对妊娠期糖尿病的预测[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(5): 419-422.

[5] NEDA RK, SAEED NI, MOHAMMAD RT, et al. Effect of L-carnitine supplementation on apelin and apelin receptor (Apj) expression

in cardiac muscle of obese diabetic rats [J]. Cell J, 2018, 20(3): 427-434.

[6] HAKAN D, ILKAY B, HIKMET H, et al. The relationship between serum apelin levels and the severity of calcific aortic stenosis [J]. Acta Cardiol Sin, 2018, 34(3): 259-266.

[7] JOAN V, LAURA C, FRANCESC RA, et al. Lactate induces expression and secretion of fibroblast growth factor-21 by muscle cells [J]. Endocrine, 2018, 61(Pt 1): 1-4.

[8] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(7): 385-403.

[9] 傅江行,方海娅. 妊娠合并甲状腺功能减低对妊娠结局及胎儿的影响研究[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(8): 98-100.

[10] 廖洪霞,魏艳丽,朱晓燕,等. 血清Fractalkine、Apelin水平与糖尿病视网膜病变患者血糖、血脂以及病程的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(6): 1093-1097.

[11] WALUGA M, KUKLA M, ZORNIK M, et al. Fibroblast growth factor-21 and omentin-1 hepatic mRNA expression and serum levels in morbidly obese women with non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Pharm, 2017, 68(3): 363-369.

[12] BRIAN K, JUAN CL, OMAR A, et al. Plasma fibroblast growth factor-21 levels in patients with inborn errors of metabolism [J]. Mol Genet Metab Rep, 2017, 13(4): 52-54.

[13] 周晓丽,孙毅娜,钱智勇,等. 硒联合维生素B6对高脂血症患者血脂水平的影响及机制研究[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39(1): 1-6.

[14] 刘文英,季新梅,游华蓉,等. 促甲状腺激素水平与多囊卵巢综合征患者性激素、血脂及胰岛素抵抗的关系[J]. 中国综合临床, 2018, 34(5): 455-459.

[15] LIN X, LIU YB, HU H. Metabolic role of fibroblast growth factor 21 in liver, adipose and nervous system tissues [J]. Biomed Rep, 2017, 6(5): 495-502.

[16] 尹进波,周宗爱,汤智越,等. 妊娠合并甲状腺功能减退患者血清apelin、lipocalin-2表达及与血脂关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(3): 355-358.

[17] 吕飞娟,王佑民. 亚临床甲状腺功能减退合并妊娠期糖尿病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(12): 1404-1406.

[18] 段文冰,刘芸,刘义刚,等. 亚临床甲状腺功能减退症与血脂和同型半胱氨酸及血常规指标水平的相关性分析[J]. 中国医药, 2017, 12(12): 1840-1844.

[19] 吴跃跃,马玲,高翠君,等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退对妊娠结局及围产儿的影响[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(3): 169-172.

[20] 王小菊,龙燕,蔺莉. 不同诊断标准下妊娠期亚临床甲状腺功能减退与不良妊娠结局的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(11): 1194-1198.

(收稿日期:2020-04-15)