

· 论 著 · DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.05.016

## 妊娠合并亚临床性甲状腺功能减退症患者血清 IGF-1、lipocalin-2 水平与甲状腺激素和母婴结局的关系

康连风, 郭富生, 张 琼

江西省赣州市信丰县人民医院产科, 江西赣州 341600

**摘要:**目的 探讨妊娠合并亚临床性甲状腺功能减退症(SCH)患者血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白-2(lipocalin-2)水平与甲状腺激素和母婴结局的关系。方法 选取 2019 年 8 月至 2020 年 7 月该院收治的妊娠合并 SCH 患者 74 例作为观察组, 选取同期体检健康孕妇 70 例作为对照组。检测两组血清 IGF-1、lipocalin-2 及甲状腺激素指标[游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)]水平。观察并记录对照组、观察组母婴结局情况, 根据不同母婴结局将观察组进一步分为母婴不良结局组及母婴正常结局组, 比较两组的血清 IGF-1、lipocalin-2 及甲状腺激素指标水平。分析血清 IGF-1、lipocalin-2 水平与甲状腺激素指标的相关性。结果 观察组血清 IGF-1 水平低于对照组, lipocalin-2、TSH 水平则高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组的母婴不良结局总发生率高于对照组( $P < 0.05$ )。母婴不良结局组血清 lipocalin-2、TSH 水平高于母婴正常结局组, IGF-1 水平低于母婴正常结局组( $P < 0.05$ )。Pearson 线性相关分析结果显示, IGF-1 与 TSH 呈负相关( $r = -0.452, P < 0.05$ ), lipocalin-2 与 TSH 呈正相关( $r = 0.447, P < 0.05$ )。结论 妊娠合并 SCH 患者血清 IGF-1、lipocalin-2 水平存在异常, 其水平变化与甲状腺激素、母婴结局有关, 可能有助于指导疾病的诊断和治疗。

**关键词:**妊娠; 亚临床性甲状腺功能减退症; 胰岛素样生长因子-1; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白-2; 甲状腺激素; 母婴结局

中图法分类号: R714.256

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)05-0638-04

### The correlation of serum IGF-1, lipocalin-2 levels with thyroid hormone and maternal and neonatal outcomes in pregnant women with subclinical hypothyroidism

KANG Lianfeng, GUO Fusheng, ZHANG Qiong

Department of Obstetrics, Xinfeng County People's Hospital, Ganzhou, Jiangxi 341600, China

**Abstract: Objective** To investigate the correlation of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1), neutrophil gelatinase associated lipid carrier protein-2 (lipocalin-2) levels with thyroid hormone and maternal and neonatal outcomes in pregnant women with subclinical hypothyroidism (SCH). **Methods** From August 2019 to July 2020, a total of 74 pregnant women with SCH who came to the hospital for treatment were selected as the observation group, and 70 healthy pregnant women who came to the hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. The levels of thyroid hormone were detected, including free triiodothyronine (FT3), thyroid stimulating hormone (TSH) and free thyronine (FT4), and serum IGF-1 and lipocalin-2 levels were detected. The maternal and neonatal outcomes in two groups were observed and recorded. According to different maternal and neonatal outcomes, the observation group was further divided into maternal and neonatal adverse outcomes group and maternal and neonatal normal outcomes group, serum IGF-1, lipocalin-2 and thyroid hormone levels were compared between the two groups. The correlation between serum IGF-1, lipocalin-2 levels and thyroid hormone indexes were analyzed. **Results** The level of serum IGF-1 in the observation group was lower than that in the control group, while the levels of lipocalin-2 and TSH were higher than those in the control group, the differences between groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The incidence of maternal and neonatal adverse outcomes in the observation group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum lipocalin-2 and TSH in the maternal and neonatal adverse outcomes group were higher than those in the maternal and neonatal normal outcome group, while the level of IGF-1 was lower than that in the maternal and neonatal normal outcome group ( $P < 0.05$ ). Pearson linear cor-

**作者简介:**康连风,女,主治医师,主要从事妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症相关研究。

**本文引用格式:**康连风,郭富生,张琼.妊娠合并亚临床性甲状腺功能减退症患者血清 IGF-1、lipocalin-2 水平与甲状腺激素和母婴结局的关系[J].检验医学与临床,2022,19(5):638-641.

relation analysis showed that IGF-1 was negatively correlated with TSH ( $r = -0.452, P < 0.05$ ). Lipocalin-2 was positively correlated with TSH ( $r = 0.447, P < 0.05$ ). **Conclusion** The serum levels of IGF-1 and lipocalin-2 in pregnant women with SCH are abnormal. The changes of IGF-1 and lipocalin-2 levels are related to thyroid hormone and maternal and neonatal outcomes, which may help to guide the diagnosis and treatment of the disease.

**Key words:** pregnancy; subclinical hypothyroidism; insulin-like growth factor-1; neutrophil gelatinase associated lipid carrier protein-2; thyroid hormone; maternal and neonatal outcomes

甲状腺功能减退是指因甲状腺激素合成、分泌异常所致的内分泌紊乱综合征<sup>[1]</sup>。亚临床性甲状腺功能减退症(SCH)属于潜在的甲状腺功能减退,以往研究证实 SCH 对患者的心肺功能影响较大,可能导致动脉粥样硬化疾病、心功能不全等<sup>[2]</sup>。SCH 是妊娠期的常见疾病,妊娠期甲状腺疾病中约有 90% 为 SCH,发病率较高,严重影响母婴健康<sup>[3]</sup>。目前妊娠合并 SCH 主要通过分析甲状腺激素水平进行诊断,然而由于血液成分会受到多种疾病如缺铁性贫血、慢性肾炎、正常甲状腺病态综合征的影响,根据甲状腺激素水平诊断可能导致一定的误诊、漏诊,因此探寻与妊娠合并 SCH 相关的特异性生物标志物具有重要意义。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)具有促进人体生长的作用,相关研究证实,IGF-1 与甲状腺功能异常密切相关,可能成为判断甲状腺疾病进展和转归的生物标志物之一<sup>[4]</sup>。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白-2(lipocalin-2)也是近来新发现的脂肪细胞因子,可能参与动脉粥样硬化、胰岛素抵抗、内皮功能异常等病理过程<sup>[5]</sup>,但其与 SCH 是否有关尚未明确。本研究通过探讨妊娠合并 SCH 患者血清 IGF-1、lipocalin-2 水平与甲状腺激素和母婴结局的关系,以期为该病的临床防治提供数据支持。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 8 月至 2020 年 7 月于本院接受治疗的妊娠合并 SCH 患者 74 例作为观察组,孕周 20~28 周,平均(24.63±1.26)周;年龄 22~36 岁,平均(29.87±2.36)岁;孕次 1~3 次,平均(2.11±0.48)次;体质指数(BMI)为 20~29 kg/m<sup>2</sup>,平均(25.48±1.25)kg/m<sup>2</sup>。纳入标准:(1)诊断标准参考《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》<sup>[6]</sup>;(2)均为单胎妊娠;(3)近 3 个月内未服用影响甲状腺功能的药物;(4)临床资料完整。排除标准:(1)肝肾功能障碍者;(2)有甲状腺疾病史或家族疾病史;(3)合并恶性肿瘤者;(4)伴有糖尿病、高血压或者危重症疾病者;(5)既往患有下丘脑或者垂体疾病者;(6)伴有血液系统疾病、自身免疫系统疾病及凝血功能障碍者。选取同期来本院体检的健康孕妇 70 例作为对照组,孕周 21~28 周,平均(24.72±1.34)周;年龄 21~37 岁,平均(29.65±2.74)岁;BMI 为 21~29 kg/m<sup>2</sup>,平均(25.56±1.37)kg/m<sup>2</sup>;孕次 1~4 次,平均(2.12±0.53)次。两组孕妇一般资料比较,差异无统

计学意义( $P > 0.05$ )。本研究获得医院伦理学委员会批准,所有研究对象均对本研究知情且签署同意书。

**1.2 方法** 对照组于体检当天、观察组于入院次日分别抽取清晨空腹静脉血 5 mL,以 3 300 r/min 离心 12 min,分离上清液置于-30℃低温冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 IGF-1、lipocalin-2 和游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)水平,相关试剂盒购于武汉菲恩生物科技有限公司及上海雅吉生物科技有限公司。检测过程中均严格参考对应试剂盒说明书进行操作。

**1.3 母婴结局** 观察并记录对照组和观察组胎儿呼吸窘迫、新生儿窒息、早产、胎膜早破发生情况,孕妇妊娠期糖代谢异常、羊水量异常、贫血、妊娠期高血压疾病、产后出血发生情况。统计观察组发生以上结局的病例,将其纳入母婴不良结局组,未发生以上结局的孕妇纳入母婴正常结局组。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。计数资料用例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验。经 Pearson 线性相关分析甲状腺激素指标与血清 IGF-1、lipocalin-2 水平的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 对照组、观察组血清 IGF-1、lipocalin-2、甲状腺激素指标水平比较** 观察组血清 IGF-1 水平低于对照组, lipocalin-2、TSH 水平则高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组血清 FT3、FT4 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.2 对照组、观察组的母婴结局比较** 观察组的母婴不良结局总发生率为 55.41%(41/74),高于对照组的 27.14%(19/70),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.3 观察组中不同母婴结局患者血清 IGF-1、lipocalin-2、甲状腺激素指标水平比较** 母婴不良结局组血清 IGF-1 水平低于母婴正常结局组, lipocalin-2、TSH 水平则高于母婴正常结局组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组血清 FT3、FT4 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

**2.4 甲状腺激素指标与血清 IGF-1、lipocalin-2 水平的相关性分析** Pearson 线性相关分析结果显示,

IGF-1 与 TSH 呈负相关( $r = -0.452, P < 0.05$ ), lipocalin-2 与 TSH 呈正相关( $r = 0.447, P < 0.05$ ), IGF-1、lipocalin-2 均与 FT3、FT4 无相关性( $P > 0.05$ ), 见表 4。

表 1 对照组、观察组血清 IGF-1、lipocalin-2、甲状腺激素指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IGF-1(ng/mL)	lipocalin-2( $\mu$ g/L)	FT3(pmol/L)	TSH(mU/L)	FT4(pmol/L)
对照组	70	31.32 $\pm$ 3.01	24.56 $\pm$ 4.62	3.91 $\pm$ 0.32	2.49 $\pm$ 0.76	14.28 $\pm$ 2.04
观察组	74	24.26 $\pm$ 4.93	37.91 $\pm$ 3.47	3.97 $\pm$ 0.34	7.51 $\pm$ 1.28	14.53 $\pm$ 1.96
t		10.301	19.675	1.089	28.506	0.750
P		<0.001	<0.001	0.278	<0.001	0.455

表 2 对照组、观察组的母婴结局比较[n(%)]

组别	n	产后出血	妊娠期高血压疾病	羊水量异常	妊娠期糖代谢异常	贫血	呼吸窘迫	早产	新生儿窒息	胎膜早破	合计
对照组	70	1(1.43)	3(4.29)	1(1.43)	2(2.86)	3(4.29)	1(1.43)	4(5.71)	1(1.43)	3(4.29)	19(27.14)
观察组	74	2(2.70)	5(6.76)	2(2.70)	6(8.11)	6(8.11)	4(5.41)	6(8.11)	5(6.76)	5(6.76)	41(55.41)
$\chi^2$											9.273
P											<0.001

表 3 观察组中不同母婴结局患者血清 IGF-1、lipocalin-2、甲状腺激素指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IGF-1(ng/mL)	lipocalin-2( $\mu$ g/L)	FT3(pmol/L)	TSH(mU/L)	FT4(pmol/L)
母婴正常结局组	33	28.42 $\pm$ 3.96	29.50 $\pm$ 4.85	4.01 $\pm$ 0.52	5.99 $\pm$ 0.72	14.60 $\pm$ 1.98
母婴不良结局组	41	20.91 $\pm$ 2.31	44.68 $\pm$ 5.36	3.94 $\pm$ 0.47	8.73 $\pm$ 0.98	14.47 $\pm$ 2.13
t		10.188	12.629	0.607	13.404	0.269
P		<0.001	<0.001	0.546	<0.001	0.789

表 4 甲状腺激素指标与血清 IGF-1、lipocalin-2 水平的相关性分析

指标	IGF-1		lipocalin-2	
	r	P	r	P
FT3	0.273	0.127	-0.168	0.208
TSH	-0.452	<0.001	0.447	<0.001
FT4	0.198	0.302	-0.236	0.217

### 3 讨论

SCH 是临床的常见病和多发病,随着国人精神压力的增加、饮食结构以及生活节奏的改变,SCH 的发病率逐年上升,但同时也因为其临床症状不明显而很容易被忽视<sup>[7]</sup>。妇女在妊娠期间,甲状腺处于应激状态,为满足孕妇营养以及胎儿生长发育的需要,甲状腺会分泌大量甲状腺激素,从而容易导致 SCH 的发生<sup>[8]</sup>。相关研究发现,妊娠合并 SCH 约占妊娠期合并症的 2.2%~5.6%<sup>[9]</sup>,若未进行及时有效的干预、治疗,将会导致胎儿呼吸窘迫、妊娠期高血压疾病、产后出血、早产等母婴不良结局<sup>[10]</sup>。妊娠合并 SCH 患者甲状腺激素水平通常表现为 FT3、FT4 水平保持在正常值范围,TSH 水平增高<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,对照组、观察组的 FT3、FT4 水平比较,差异无统计学意

义( $P > 0.05$ ),而观察组的 TSH 水平高于对照组( $P < 0.05$ )。TSH 水平异常升高可影响胎儿大脑发育及损伤孕产妇甲状腺功能,而 FT3、FT4 水平测定可不受机体血清甲状腺球蛋白的影响,在 SCH 发病期间未见明显的下降<sup>[12]</sup>。同时本研究结果显示,观察组的母婴不良结局总发生率更高,可见 SCH 可增加母婴不良结局的发生风险。

胰岛素样生长因子是一类强效的甲状腺生物调节剂,甲状腺功能紊乱时可导致其分泌增多或减少,其可能参与了 SCH 的病情进展过程<sup>[13]</sup>。IGF-1 主要由肝脏合成,可促进下丘脑生长激素释放进行反馈调节,IGF-1 还可促进甲状腺细胞的分化、增殖,直接或间接地刺激甲状腺功能<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,观察组血清 IGF-1 水平低于对照组,且母婴不良结局组血清 IGF-1 水平低于母婴正常结局组,提示 IGF-1 可能参与了妊娠合并 SCH 的疾病进展,且在导致母婴不良结局中发挥着重要作用。推测可能是由于患者甲状腺功能降低,甲状腺激素分泌减少,导致机体内缺乏甲状腺激素,影响了 IGF-1 的合成、分泌<sup>[15]</sup>。另外,机体溶解致敏淋巴细胞、甲状腺细胞或自身抗体杀伤也可致使 IGF-1 分泌减少<sup>[16]</sup>。而 IGF-1 水平的降低减少了对甲状腺细胞的刺激,形成恶性循环,加重甲状

腺激素水平失调,引起代谢紊乱<sup>[17]</sup>。lipocalin-2 是脂质运载蛋白家族的成员之一,其功能强大,近年来的研究证实其在不少病理机制如免疫反应、炎症、细胞凋亡、内皮功能失调、代谢异常、细胞分化、组织重构中发挥重要作用<sup>[18-19]</sup>。而妊娠合并 SCH 的具体发病机制尚不明确,学者认可最多的是内皮细胞激活与损伤学说<sup>[20]</sup>。考虑到 lipocalin-2 的多种生物学作用,不少学者开始研究 lipocalin-2 在妊娠合并 SCH 中的诊疗价值。本研究结果显示,观察组的 lipocalin-2 水平高于对照组,且母婴不良结局组 lipocalin-2 水平高于母婴正常结局组,可见妊娠合并 SCH 患者血清 lipocalin-2 水平存在异常升高的情况。Pearson 线性相关分析结果显示,IGF-1 与 TSH 呈负相关, lipocalin-2 与 TSH 呈正相关,说明 IGF-1、lipocalin-2 与妊娠合并 SCH 患者病情状态存在一定关联,临床应重视此类患者血清 IGF-1、lipocalin-2 的检测,以期早期给予患者相关干预治疗。本研究的不足之处在于研究时间有限,样本量偏小,且未能深入分析 IGF-1、lipocalin-2 在妊娠合并 SCH 患者中变化的具体机制,尚待后续的深入研究。

综上所述,妊娠合并 SCH 患者血清 IGF-1、lipocalin-2 水平存在异常,其水平变化与甲状腺激素、母婴结局有关,有助于指导该疾病的诊断和治疗。

参考文献

[1] 杨妍伟,张宁芝,黄苗苗,等. 甲状腺功能减退孕妇糖代谢、肾功能指标的变化及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(11): 2193-2196.

[2] 吴九涛,刘凯,谭传辉,等. 亚临床甲状腺功能减退症对经皮冠状动脉介入治疗患者临床结局的影响[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(2): 144-148.

[3] 刘成程,巩振华,岳欣. 不同诊断标准下亚临床甲状腺功能减退症发病率及对妊娠结局的影响[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(6): 995-998.

[4] YANG L, TAN Z, LI Y, et al. Insulin-like growth factor 1 promotes proliferation and invasion of papillary thyroid cancer through the STAT3 pathway[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(12): e23531.

[5] 杨渝伟,陈小红,胡冬,等. 血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白水平与卒中发生及患者肾功能损害的关系[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2): 23-27.

[6] 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]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(5): 354-371.

[7] 曹婉婷,申红梅. 亚临床甲状腺功能减退症的流行现状、病因与危害[J]. 中华地方病学杂志, 2019, 38(5): 422-425.

[8] SHILOVA E S, BOROVNIK N V, POPOVA P V, et al.

Diagnostic and treatment of subclinical hypothyroidism in pregnant and planning pregnancy patients: modern view of the problem[J]. Probl Endokrinol (Mosk), 2020, 66(6): 65-73.

[9] 蔡乐男,王盼,徐月清. 妊娠期甲状腺功能减退症的流行病学调查研究[J]. 中国医药导报, 2020, 17(15): 108-111.

[10] LINARDI A, KAKOULIDIS I, ILIAS I, et al. Postpartum follow-up of women who developed subclinical hypothyroidism during pregnancy[J]. Med Sci (Basel), 2020, 8(3): 29.

[11] TOLOZA F J K, ABEDZADEH-ANARAKI S, MARAKA S. Subclinical hypothyroidism in pregnancy[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2019, 26(5): 225-231.

[12] 章建娟,杜洁. 促甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素对妊娠期甲状腺功能减退症的诊断价值及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(17): 3897-3899.

[13] PAIK J S, KIM S E, KIM J H, et al. Insulin-like growth factor-1 enhances the expression of functional TSH receptor in orbital fibroblasts from thyroid-associated ophthalmopathy[J]. Immunobiology, 2020, 225(2): 151902.

[14] MANCINI A, VERGANI E, BRUNO C, et al. Relationships between thyroid hormones, insulin-like growth factor-1 and antioxidant levels in hypothalamic amenorrhea and impact on bone metabolism[J]. Horm Metab Res, 2019, 51(5): 302-308.

[15] DOUGLAS R S. Teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor antagonist antibody, in the treatment of active thyroid eye disease: a focus on proptosis[J]. Eye (Lond), 2019, 33(2): 183-190.

[16] MARWAHA R K, GARG M K, GUPTA S, et al. Assessment of insulin like growth factor-1 and IGF binding protein-3 in healthy Indian girls from Delhi and their correlation with age, pubertal status, obesity and thyroid hormonal status[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30(7): 739-747.

[17] 王仙花,吕春雷,孔原. 甲状腺功能亢进症患者生长激素-胰岛素样生长因子-1 轴及抗氧化能力指标的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(9): 34-37.

[18] WEN X, SU B, GAO M, et al. Obesity-associated up-regulation of lipocalin 2 protects gastric mucosa cells from apoptotic cell death by reducing endoplasmic reticulum stress[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(2): 221.

[19] KIM J H, KO P W, LEE H W, et al. Astrocyte-derived lipocalin-2 mediates hippocampal damage and cognitive deficits in experimental models of vascular dementia[J]. Glia, 2017, 65(9): 1471-1490.

[20] 王鑫,聂青,张琴,等. 左旋甲状腺素对亚临床甲状腺功能减退症孕妇血管内皮功能及血清促甲状腺激素和脂质水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(14): 3182-3185.