维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2001)04-0375-03

生长激素-胰岛素样生长因子-1 系统与胎儿宫内发育迟缓的关系

刘宝琴[1],吴 玲[2],王智彪[1],伍 蜂[1]

(1.重庆医科大学医学超声工程研究所 重庆 400016,2.西安交通大学第一临床医学院 西安 710016)

【摘 要】目的:研究 GH-IGF-1 系统对特发性 IUGR 的影响。方法:对 18 例足月妊娠合并特发性 IUGR 及 25 例正常足月分娩产妇母血、脐血、羊水、胎盘中的 IGF-1 和 GH 进行定量测定。结果:IUGR 组母血、脐血、胎盘组织 IGF-1、GH 含量明显低于正常对照组,差异有显著性;母血、脐血、胎盘组织 GH 含量与各样本中 IGF-1 含量均相关。结论:GH-IGF-1 系统在胎儿生长发育中起重要调节作用。

【关键词】胎儿宫内发育迟缓;胰岛素样生长因子-1;生长激素;胎盘

【中图图书分类法分类号】R714.51 【文献标识码】A 【收稿日期】2001-03-30

The relationship between GH-IGF-I system and IUGR

LIU Bao-qin, et al

(The Institute of Ultrasonic Engineering in Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】 ***Objective***: To detect the effects of GH-IGF-I system on the idiopathic IUGR. ***Methods***: 18 pregnant women with idiopathic IUGR and 25 normal pregnant women were studied to measure the IGF-I and GH levels of maternal serum, umbilical serum, amniotic fluid and placental tissue. ***Results***: The GH, IGF-I levels of maternal serum, umbilical serum and placental tissue in IUGR group were significantly lower than those in control group. The levels of IGF-I were positively correlated with the levels of GH in every sample. ***Conclusion***: During the development of fetus IGF-I and GH system plays an important regulating role.

【Key words】 Intrauterine growth retardation; Insulin-like growth factor-I; Growth hormone; Placenta

胎儿宫内发育迟缓(Intrauterine growth retardation,IUGR)与内分泌因素的关系密切,其中生长激素(Growth hormone,GH)-胰岛素样生长因子-1(Insulin like growth factor-1,IGF-1)系统一直受到较多关注。早在 60 年代,人们就注意到 GH 与胎儿的生长密切相关,后来提出 GH 通过生长激素介质 IGF-1 在胎儿发育中发挥重要作用的学说,但其具体调节机制尚不清楚[1,2],更未见从母体、胎盘、胎儿进行整体研究的报道,故本文拟通过以上三方面综合研究来阐述 GH-IGF-1 系统与 IUGR 的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象均来自于 1998 年 6 月至 1999 年 5 月在西安医科大学第一临床医院产科分娩的产妇,妊娠合并特发性 IUGR(无内外科和产科合并症等原因不明的 IUGR)18 例作为观察组,随机选取同期住院正常分娩产妇(胎儿体重大于或等于 2500g,小于 4000g)25 例作为对照组。各组产妇年龄、胎次、身高、体重及分娩方式在观察组和对照组之间无显著性差异。各组病例均在产前 2h 内未进饮食。

1.2 方法

1.2.1 标本的收集及处理

分娩时于母体肘静脉抽血 5ml;断脐后立即采集脐静脉血 5ml;破膜前用一次性注射器从羊膜囊抽取无污染羊水 5ml,离心,取上清液于 -20℃保存待检。胎盘娩出后于母体面中间带取 5g 胎盘组织,冲洗、匀浆、提取,在 4℃ 条件下 1000g 离心 20min,贮存上清液于 -70℃ 冰箱待检。

作者介绍:刘宝琴(1970-),女,住院医师,博士。主要研究方向:妇科内分泌与肿瘤。

基金项目:国家自然科学基金重点项目(39630340)

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.2.2 标本测定方法

IGF－I 测定采用免疫放射法，试剂盒由美国 DSL 公司提供。GH 测定采用放射免疫法，试剂盒由天津九鼎医学生物工程公司提供。严格按照试剂盒说明进行，批内误差＜5%，批间误差＜10%。

1.3 统计学处理

本研究各项实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，数据处理采用 t 检验及直线相关分析，以 $P<0.05$ 为显著性标准。

2 结 果

2.1 母血、脐血、羊水及胎盘组织 IGF－1 的含量

IUGR 组母血、胎盘组织中 IGF－1 浓度明显低于正常对照组（$P<0.05$）；脐血、羊水 IGF－1 浓度在 IUGR 组中低于正常对照组，有极显著性差异（$P<0.001$）（见表 1）。

2.2 母血、脐血、羊水、胎盘组织中的 GH 含量

与正常组比较，IUGR 组母血、脐血、胎盘组织中 GH 浓度显著降低，差异有显著性（$P<0.05$）；羊水 GH 浓度在两组之间无显著性差异（$P>0.05$）（见表 2）。

表 1 母血、脐血、羊水及胎盘组织 IFG－I 含量（$\bar{x} \pm s$）

级别	新生儿平均体重 g	母血 ng/ml	脐血 ng/ml	羊水 ng/ml	胎盘组织 ng/g
IUGR	2190±275	130.54±25.96	6.59±1.67	3.02±0.46	2.57±0.92
对照组	3467±151	307.8±70.65	68.91±32.85	19.51±9.22	6.91±1.85
P 值	＜0.05	＜0.05	＜0.001	＜0.001	＜0.05

表 2 母血、脐血、羊水及胎盘组织中 GH 含量（$\bar{x} \pm s$）

级别	新生儿平均体重 g	脐血 ng/ml	母血 ng/ml	羊水 ng/ml	胎盘组织 ng/g
IUGR	2190±275	5.58±1.11	1.56±0.41	1.12±0.73	0.44±0.02
正常组	3467±151	8.52±1.42	3.85±1.07	1.72±0.55	3.02±0.46
P 值	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＞0.05	＜0.05

2.3 各样本 GH 与 IGF－1 含量的相关分析

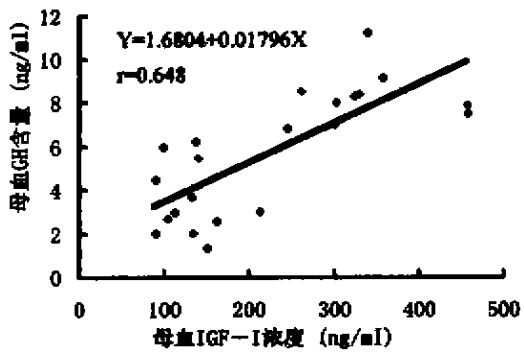


图 1 母血 IGF－I、GH 浓度的相关性

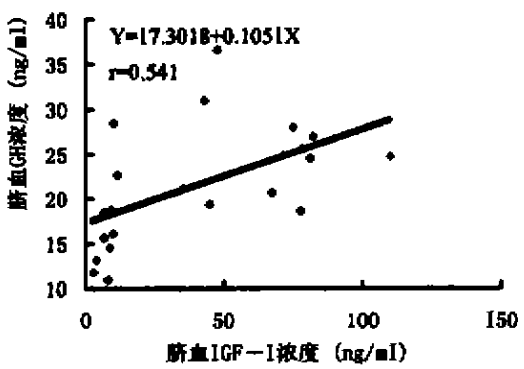


图 2 脐血 IGF－I、GH 浓度的相关性

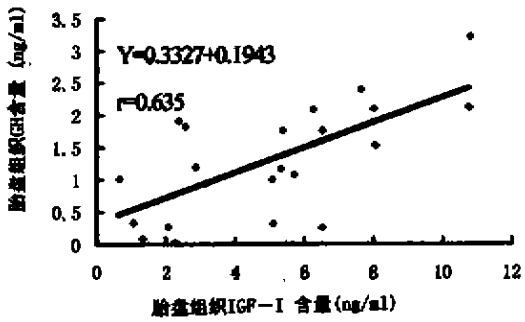


图 3 胎盘组织 IGF－1、GH 含量的相关性

母血、脐血、胎盘组织 GH 分别与各样本中 IGF－1 含量呈相关（r 值分别为 0.648、0.541、0.635，$P<0.05$）（见图 1、2、3）。

3 讨 论

本研究发现，IUGR 母血、脐血中 GH、IGF－1 浓度均低于正常对照组，这与文献报道的 IUGR 患者母体、胎儿循环中 GH、IGF－1 含量降低一致[1,3,4]，本研究还显示无论在母血、胎血还是胎盘组织中，GH 浓度与 IGF－1 浓度同步变化，且有相

维普资讯 http://www.cqvip.com

关性，提示 GH、IGF－1 呈正相关。以往的研究认为 GH 在 IGF－1 对胎儿生长发育的调节中起决定作用[5]，进一步研究表明母体、胎儿、循环中 GH 来源有所不同，妊娠期间母体垂体 GH 分泌被抑制，但母体 IGF－1 仍呈增长趋势，深入分析后发现在妊娠中存在一种特殊的来源于胎盘的 GH(HGH－V)，它替代垂体生长激素(HGH－N)调节母体 IGF－1，并且二者在妊娠后期同步增加，呈正相关[6]，而妊娠伴有胎儿—胎盘单位疾病时，母体血循环中胎盘 GH 降低，与母体 IGF－1 较低水平相一致[7]；体外研究发现 HGH－N 能够加强人类胎儿肝细胞释放 IGF－1，并刺激这些细胞合成 IGF－1 的 DNA，说明 HGH－N 具有促进正常胎儿肝细胞有丝分裂的作用，该作用通过局部 IGF－1 释放实现[8]，Kim 的动物实验亦有力的支持了以上观点[9]。

不同于以往的研究，本研究还检测了胎盘 GH、IGF－1 含量的变化，结果表明，胎盘的这两种激素在 IUGR 组显著低于正常对照组，Robinson 的研究认为 IGF－1 可以提高滋养细胞的增殖活性，同时刺激绒毛膜促性腺激素分泌，说明 IGF－1 是滋养细胞增殖分化的局部调节剂[4]；Clown 等通过原位杂交对 GH 的 mRNA 在胎盘组织的半定量分析发现 IUGR 的胎盘组织单位平方面积中 HGH－V 的 mRNA 表达显著性低于正常胎盘组织，产生胎盘 GH 的细胞数目减少[10]，从而可以认为胎盘 GH、IGF－1 能够影响胎盘的生长和功能，进而在胚胎和胎儿的生长发育中发挥重要作用。

从以上结果分析推测母体、胎儿、胎盘三者之间 GH－IGF－1 是互相协调、互相作用的。尽管母体与胎儿的 GH－IGF－1 是互相独立的，但都通过胎盘紧密联系在一起。IUGR 发病时母体 GH 浓度下降，则会引起 IGF－1 的分泌减少，继而引起母体的 IGF－1 浓度下降，而二者浓度的下降对胎盘的代谢和转运功能产生影响，通过调节底物分配，使胎盘对胎儿的营养供应减少，从而引起胎儿 IGF－1 分泌下降，同时伴随的胎儿 GH 下降又会加剧胎儿 IGF－1 分泌的减少，进而导致胎儿宫内发育迟缓。Harding 给绵羊胎儿输注 IGF－1，发现通过减少胎盘乳酸的产量和胎盘对氨基酸的需求而限制胎盘的合成代谢，从而增强底物转运给胎羊[11]。给绵羊母体输注 IGF－1 同样证明了母体 IGF－1 通过影响胎盘物质转运，增加胎羊营养物质供应，继而促进胎羊 IGF－1 分泌从而调节胎羊生长发育[12]。同样也有研究发现绵羊母体的 GH 能增加胎盘的转运能力[13,14]，可见母体、胎儿 GH－IGF－1 系统可以通过影响胎盘的物质交换等功能在胎儿的生长发育中起重要调节作用，同时胎盘是母体与胎儿之间的中介，胎儿 IGF－1 分泌不足时，胎盘可以分泌 IGF－1 补充；HGH－V 只能进入母血，调节母血的营养供应、IGF－1 的分泌。三者内分泌的协调配合和底物适宜分布是胎儿正常生长发育的重要条件。

因此本研究认为 IUGR 的发生与内分泌激素的分泌及功能密切相关，GH－IGF－1 系统无论在母体、胎儿还是胎盘都对胎儿生长发育起重要调节作用。但这些结果仅仅是宫内发育迟缓儿内分泌研究的开端，对其具体作用机制的揭示还需进一步的研究。

参 考 文 献

[1] Anne C, Francis F, Georges, et al. Regulation of maternal IGF－I by placental GH in normal and abnormal human pregnancies [J]. Am J Physil, 1993; 265: 572－577.

[2] Julianne L, Ouray JF, Michele N, et al. Growth factors and intrauterine growth retardation, I. Serum growth hormone, insulin－like growth factor (IGF－I), IGF－II, and IGF binding protein 3 levels in normally growth and growth－retarded human fetuses during the second half of gestation [J]. Pediatr Res, 1996; 40(1): 94－100.

[3] Kind KL, Owens JA, Robinson JS, et al. Effect of restriction of placental growth on expression of IGFs in fetal sheep: relationship to fetal growth circulating IGFs and binding proteins [J]. J Endocrin, 1995; 146: 23－24.

[4] Nieto－Diaz A, Villar J, Matorras－weinig R, et al. Intrauterine growth retardation at term: association between anthropometrics and endocrine parameters [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1996; TS(2): 127－131.

[5] Designer F, Stunt DM, Diboll J, et al. Hormone ontogeny in the ovine fetus and neonatal lamb. xx. Effect of age, breeding season and twinning on the growth homone (GH) response to GH－releasing factor [J]. Endocrinology, 1989; 124: 1114－1117.

[6] Veronique M, Francis F, Elaine A, et al. Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation [J]. pediatr Res, 1993; 34: 439－442.

(下转第 390 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

对 MCF－7 细胞从 G_1 期向 S 期过渡有一定程度抑制作用，但分裂期(G_2M)细胞并无明显减少，提示细胞周期抑制可能不是 OCT 抗 MCF－7 细胞生长增殖的主要机理。

Sharma 等[6]研究认为 OCT 通过选择性结合 SSTR3 亚型，诱导细胞内的酪氨酸磷酸酶 SHP－1 移位到胞膜，增加膜的 SHP－1 活性而发挥信号传递作用，激活 Ca^{2+}/Mg^{2+} 不依赖的核酸内切酶，引起 DNA 断裂，并激活促凋亡基因 Bax 和野生型 P53，从而诱导细胞凋亡的发生。本实验通过 FCM 分析发现，OCT 作用 72h，MCF－7 细胞可发生凋亡，出现明显的亚 G_1 峰，并经光镜、图象分析、电镜观察到细胞凋亡特征性的形态学和超微结构改变，这说明 OCT 具有诱发乳腺癌细胞凋亡的作用。因此我们认为 OCT 诱发细胞凋亡是其抗肿瘤作用机制的重要方面之一。

总之，本研究基于体外细胞实验，结果表明 OCT 对乳腺癌细胞具有抑制作用，其机制与诱导细胞凋亡有关，为生长抑素及其类似物用于临床治疗乳腺癌提供了实验数据。

参 考 文 献

[1] Jing Z, Zhenxiang Y. Effect of 1, 25$(OH)_2D_3$ on the growth and apoptosis of breast cancer cell line MCF－7[J]. Chin Med J, 2000;113:124－128.

[2] Evans AR, Croix T, Laws S, et al. Analysis of somatostatin receptor subtype mRNA expression in human breast cancer [J]. Br J Cancer, 1997;75:797－803.

[3] Thangaraju M, Sharma, K, Liu D, et al. Interdependent regulation of intracellular acidification and SHP－1 in apoptosis [J]. Cancer Res, 1999;59:1649－1654.

[4] Helting T, Duh QY, Clark OH, et al. Somatostatin analog octreotide inhibits the growth of differentiated thyroid cancer cell in vitro, but not in vivo[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996;81:2638－2641.

[5] Pagliacci MC, Tognellini R, Grignani F, et al. Inhibition of huma breast cancer cell(MCF－7)growth in vitro by the somatostatin analog SMS 201－995: effects on cell cycle parameters and apoptotic cell death[J]. Endocrinology, 1991;129:2555－2562.

[6] Sharma K, Srikant CB. Induction of wild－type p53. bax, and acidic endonuclease during somatostatin－signaled apoptosis in MCF－7 human breast cancer cells[J]. Int J. Cancer, 1998;76:259－266.

(上接第 377 页)

[7] Alsat E, Guibourdenche J, Litton D, et al. Human placental growth hormone [J]. Am J Obstet Gynecol, 1997;177:1526－1534.

[8] Garcia－Aragon J, Libel P, Muscat GEO, et al. Prenatal expression of the growth hormone receptor/binding protein in the rate: A role for GH in embryonic and fetal development [J]. Development, 1992;114:869－876.

[9] Kim JD, Nanto－Salome K, Stephanie JR, et al. Evidence for pituitary regulation of somatic growth, insulin－like growth factors I and II and their binding proteins in the fetal rats [J]. Pediatr res, 1993;33:144－151.

[10] Cowmen J, Evans D, Pogo J, et al. Decreased expression of placental growth hormone in intrauterine growth retardation [J]. Pediatr res, 1996;39:736－739.

[11] Auruup KA, Siler Choird TM. Placental IGF－I in intrauterine growth retardation [J]. J Marten Fetal Med, 1998;7(1):1.

[12] Harding JH, Liu L, Evans PC, et al. IGF－I alters feto－Placental protein and carbohydrate metabolism in fetal sheep [J]. Endocrinology, 1994;134:1509－1515.

[13] Liu L, Harding JE, Evans PC, et al. Meternal insulin－like growth factor－I infusion alters feto－placental carbohydrate and protein metabolism in pregnant sheep [J]. Endocrinology, 1994;135:895－900.

[14] Glaucoma PD, Harding JE. The physiology and path physiology of intrauterine growth retardation [J]. Hormn Res, 1997;48(s):11－16.