

• 基础研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.06.001

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250326.1004.004\(2025-03-26\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250326.1004.004(2025-03-26))

孕鼠胎盘中 Klotho、IGF-1 及鸢尾素与胎鼠宫内发育的关系*

章 芳^{1,2}, 郑琳璐^{1,3}, 王 婵², 李蒙蒙², 程亚颖^{2△}
(1. 河北北方学院, 河北张家口 075000; 2. 河北省人民医院儿科, 石家庄 050051;
3. 河北省人民医院生殖遗传科, 石家庄 050051)

[摘要] **目的** 探讨孕鼠胎盘中 Klotho、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及鸢尾素与胎鼠宫内发育的关系。**方法** 按喂养饲料的不同(低蛋白饮食、高蛋白饮食和正常饮食),30 只 SD 大鼠被分为宫内生长受限(IUGR)实验动物模型(IUGR 组)、巨大胎鼠实验动物模型(巨大胎鼠组)和对照组,每组 10 只。所有孕鼠在妊娠第 21 天进行剖腹取材,记录胎鼠出生体重、身长及胎盘质量,并采用实时荧光定量逆转录-PCR(qRT-PCR)法检测胎盘中 Klotho、IGF-1、鸢尾素 mRNA 相对表达水平,分析各指标相关性。**结果** 与对照组比较,IUGR 组胎鼠出生体重、身长及胎盘质量更低,巨大胎鼠组胎鼠出生体重、身长及胎盘质量更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,IUGR 组 Klotho、IGF-1 和鸢尾素 mRNA 相对表达水平降低,巨大胎鼠组 Klotho、IGF-1 和鸢尾素 mRNA 相对表达水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析结果显示,Klotho 与胎盘 IGF-1、鸢尾素 mRNA 相对表达水平呈正相关,IGF-1 与胎盘鸢尾素 mRNA 相对表达水平也呈正相关($P<0.05$)。**结论** 胎盘中 Klotho、IGF-1 及鸢尾素与胎儿生长有关,可能通过 Klotho/IGF-1/鸢尾素轴调控。**[关键词]** 胎盘;宫内发育;Klotho;胰岛素样生长因子-1;鸢尾素**[中图法分类号]** R714.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)06-1281-06

Relationship between Klotho, IGF-1, and Irisin in the placentas of pregnant rats and the intrauterine development of fetuses*

ZHANG Fang^{1,2}, ZHENG Linlu^{1,3}, WANG Chan², LI Mengmeng², CHENG Yaying^{2△}
(1. Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 2. Department of Pediatrics, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 3. Department of Reproductive Genetics, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between Klotho, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and Irisin in the placentas of pregnant rats and the intrauterine development of fetuses. **Methods** Thirty SD rats were divided into the intrauterine growth restriction (IUGR) experimental animal model group (IUGR group), the macrosomia experimental animal model group (macrosomia fetal group), and the control group according to different feeding diets (low-protein diet, high-protein diet, and normal diet). All pregnant mice were subjected to laparotomy for tissue sampling on the 21st day of pregnancy. The birth weight, body length, and placental mass of fetal rats were recorded. The relative mRNA expression levels of Klotho, IGF-1, and Irisin in the placentas were detected by quantitative real-time fluorescent reverse transcription-PCR (qRT-PCR), and the correlations between various factors above were analyzed. **Results** Compared with the control group, the birth weight, body length and placental mass of fetal rats in the IUGR group were lower, while those in the macrosomia fetal group were higher, with statistically significant differences ($P<0.05$). Compared with the control group, the relative mRNA expression levels of Klotho, IGF-1, and Irisin in the IUGR group were decreased, while those in the macrosomia fetal group were increased, with statistically significant differences ($P<0.05$). Correlation analysis showed that Klotho mRNA was positively correlated with the relative expression levels of placental IGF-1 mRNA and Irisin mRNA, and IGF-1 mRNA were also positively correlated with the relative expression level of placental Irisin mRNA ($P<0.05$). **Conclusion** Klotho, IGF-1, and Irisin in the placenta are associated with fetal growth and possibly regulated through the Klotho/IGF-1/Irisin axis. **[Key words]** placenta; intrauterine development; Klotho; insulin-like growth factor-1; Irisin

* 基金项目:河北省自然科学基金项目(H2024307018);河北省科学技术厅重点研发计划项目(21377783D);河北省 2023 年临床医学优秀人才培养资助项目(ZF2023201)。△ 通信作者:E-mail:doctorcy@126.com。

宫内生长受限(intrauterine growth retardation, IUGR)是围产期的重要并发症,IUGR 患儿在成年后患心血管疾病及代谢综合征的风险明显增加^[1]。研究表明,胎盘来源的各种生长因子和激素对胎儿宫内的生长发育起着核心作用,它们的异常表达常影响胎盘运输、内分泌、代谢和免疫等功能^[2]。

Klotho 蛋白是抗衰老基因的产物,在人体组织器官中广泛表达,其过表达延长了人类寿命,而突变会缩短寿命。Klotho 可发挥多种生物学作用,包括抗炎和氧化应激、抗纤维化、内皮保护、防止血管钙化、调节新陈代谢及维持钙和磷酸盐稳态等^[3]。Klotho 在孕妇胎盘中的表达水平也与新生儿出生体重有着密切的联系^[4]。胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)是一种多效性多肽,主要负责细胞生长、分化、增殖和存活,具有全身性作用^[5]。研究发现,IGF-1 参与了妊娠期间胎盘滋养细胞侵袭、营养物质转运和胎儿生长发育等过程^[6]。鸢尾素是最近发现的一种肌肉衍生的激素,由纤连蛋白Ⅲ型结构域蛋白 5(fibronectin type Ⅲ domain-containing protein 5, FNDC5)裂解形成,可调节脂肪组织对寒冷和运动的产热反应,并增强能量消耗、脂肪分解和胰岛素敏感性^[7]。近年研究发现,在卵巢、胎盘和新生儿脐带血清中检测到鸢尾素的表达,并与胎儿生长发育有关^[8]。目前关于 Klotho、IGF-1 及鸢尾素与胎儿宫内生长发育的关系尚未完全明确,因此,本研究旨在探讨孕鼠胎盘中 Klotho、IGF-1 及鸢尾素表达水平与胎鼠生长发育的关系及其在胎儿生长发育中作用,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选取 SD 雌性大鼠 30 只和雄性大鼠 10 只(北京斯贝福生物技术有限公司),9 周龄,体重 250~300 g,饲养温度 22 ℃,湿度 40%~50%,昼夜交替时间为 12 h,自由饮水。本研究已通过河北省人民医院医学伦理委员会审批(审批号:202399)。

1.2 方法

1.2.1 动物喂养及分组

适应性喂养 1 周后,按雌雄 3 : 1 比例合笼,次日母鼠阴道涂片找到精子作为妊娠第 1 天。按喂养饲料的不同分为低蛋白饮食、高蛋白饮食、正常饮食 3 种,每种饮食雌性大鼠 10 只。参考相关文献^[9-10],低蛋白饮食大鼠采用低蛋白饲料(蛋白含量 8%)喂养建立 IUGR 胎鼠实验动物模型,高蛋白饮食大鼠采用高蛋白饲料(蛋白含量为 30%)喂养建立巨大胎鼠实验动物模型,正常饮食大鼠给予普通饲料(蛋白含量 20%)喂养作为对照,3 组均自由进食。

正常饮食大鼠子代胎鼠体重在平均值±标准差内判定为正常体重,作为对照组;低蛋白饮食大鼠子代胎鼠体重低于对照组胎鼠体重平均值 2 个标准差

的判定为 IUGR,作为 IUGR 组;高蛋白饮食大鼠子代胎鼠体重高于对照组胎鼠体重均值 1.7 个标准差的判定为巨大胎鼠,作为巨大胎鼠组。

1.2.2 取材及标本处理

所有孕鼠在妊娠第 21 天进行剖腹取材,记录胎鼠出生体重、身长及胎盘质量。每只孕鼠留取 1 只胎盘,剔除系膜组织,并予生理盐水冲洗干净血迹,剪取 50~100 mg 放于-80 ℃保存,用于提取 RNA。

1.2.3 提取总 RNA 及实时荧光定量逆转录-PCR (real-time quantitative reverse transcription-PCR, qRT-PCR)法测定胎盘中 Klotho、IGF-1 和鸢尾素 mRNA 表达情况

根据试剂的说明,使用 TRIzol 试剂(杭州新景生物试剂开发有限公司)处理组织标本,提取总 RNA,引物序列见表 1。经 RNA 的纯度及完整性检测合格后,使用 FastKing cDNA 第一链合成试剂盒(北京天根生化科技有限公司)进行逆转录。使用 Super Real 荧光定量预混试剂(北京天根生化科技有限公司)进行 qRT-PCR。扩增完毕后确认扩增曲线和融解曲线,融解曲线单峰表示无特异性扩增,结果可靠。进一步获得各标本、各基因扩增的 Ct 值,以 GAPDH 基因(大鼠)作为内参基因,通过内参校准计算 Klotho、IGF-1 及鸢尾素 mRNA 的 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值来比较目的基因相对表达水平。

表 1 大鼠 GAPDH、Klotho、IGF-1 和鸢尾素基因引物序列

基因	方向	序列(3'-5')
GAPDH	正向	AAG ATG GTG AAG GTC GGT GT
	反向	GCT TCC CAT TCT CAG CCT TG
Klotho	正向	ACG GGG TTG TAG CCA AGA AG
	反向	GGA GAA CCG AAA GTG GGT GA
IGF-1	正向	AGC CTA CAA AGT CAG CTC GT
	反向	TGA GTC TTG GGC ATG TCA GT
鸢尾素	正向	CTC AAG GCC AAC TCG GCA GT
	反向	GCG CAG CAT CCT CAC ATC CT

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验或方差分析;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;Spearman 检验分析相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组胎鼠出生体重、身长及胎盘质量比较

与对照组比较,IUGR 组胎鼠出生体重、身长及胎盘质量更低,巨大胎鼠组胎鼠出生体重、身长及胎盘质量更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 3 组胎盘中 Klotho、IGF-1 及鸢尾素 mRNA 相对表达水平比较

与对照组比较,IUGR 组 Klotho、IGF-1 和鸢尾素

mRNA 相对表达水平降低,巨大胎鼠组 Klotho、IGF-1 和鸢尾素 mRNA 相对表达水平升高,差异有统

表 2 3 组胎鼠出生体重、身长及胎盘质量测量值比较($\bar{x}\pm s$)

项目	IUGR 组($n=78$)	巨大胎鼠组($n=69$)	对照组($n=60$)	<i>F</i>	<i>P</i>
出生体重(g)	4.66±0.35 ^a	7.10±0.19 ^a	6.15±0.18	1 480.342	<0.001
出生身长(mm)	46.50±1.60 ^a	55.50±0.60 ^a	51.90±1.00	989.920	<0.001
质量(g)	0.355±0.022 ^a	0.533±0.038 ^a	0.435±0.038	652.322	<0.001

^a: $P<0.05$,与对照组比较。

表 3 3 组胎盘中 Klotho、IGF-1 及鸢尾素 mRNA 相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	IUGR 组($n=78$)	巨大胎鼠组($n=69$)	对照组($n=60$)	<i>F</i>	<i>P</i>
Klotho	0.677±0.068 ^a	1.737±0.255 ^a	1.022±0.226	58.785	<0.001
IGF-1	0.231±0.427 ^a	2.770±0.688 ^a	1.074±0.438	60.003	<0.001
鸢尾素	0.291±0.105 ^a	2.557±0.583 ^a	1.001±0.100	89.164	<0.001

^a: $P<0.05$,与对照组比较。

2.3 胎盘中各因素相关性分析

相关性分析结果显示,Klotho mRNA 与 IUGR 组、巨大胎鼠组、对照组胎盘 IGF-1 mRNA 相对表达水平呈正相关($r=0.881、0.833、0.762,P<0.05$);Klotho mRNA 与 IUGR 组、巨大胎鼠组及对照组胎盘鸢尾素 mRNA 相对表达水平呈正相关($r=0.857、0.810、0.933,P<0.05$);IGF-1 mRNA 与 IUGR 组、巨大胎鼠组及对照组胎盘鸢尾素 mRNA 相对表达水平呈正相关($r=0.738、0.762、0.847,P<0.05$)。

3 讨 论

IUGR 是指胎儿在子宫内未能达到其遗传潜力所应有的生长速度,其体重低于同孕龄胎儿体重的第 10 百分位,核心特征为胎儿实际孕周小于理论孕周,可增加围产期风险及远期健康问题。

Klotho 在各种类型的胎盘滋养层细胞和绒毛膜细胞中表达,在维持胎盘正常功能中起着重要作用。Klotho 可以提高胎盘滋养细胞的侵袭能力,这对子宫螺旋动脉重塑至关重要^[11]。缺乏 Klotho 的大鼠胎盘存在畸形,胎盘交界区与迷宫区面积比值异常,这可能与胎盘营养运输减少及随之而来的胎儿发育不良有关^[12]。此外,Klotho 可能与血管内皮生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2)相互作用维持胎盘血管内皮功能完整性,促进胎盘胎儿循环^[13]。本研究结果显示,IUGR 组胎盘 Klotho mRNA 相对表达水平降低,巨大胎鼠组相对表达水平升高,表明胎盘中 Klotho mRNA 与胎儿生长发育有关。这与既往研究^[4、14]结果一致,上述研究发现所生小于胎龄儿女性的胎盘中 Klotho mRNA 相对表达水平明显低于健康妊娠女性,而大于胎龄儿女性的胎盘中 Klotho 呈高表达水平。Klotho 作为一种抗衰老基因,其表达减少可能与胎盘老化加速有关。有研究显示,Klotho 可激活核因子-E2 相关因子

计学意义($P<0.05$),见表 3。

2(nuclear factor-E2 related factor 2,Nrf2)/抗氧化反应元件(antioxidant response element,ARE)通路以消除缺氧诱导的氧化损伤、细胞凋亡和衰老,从而恢复胎盘滋养层细胞的正常功能^[11]。另有研究发现,Klotho 单等位基因敲除的胎猪无法维持到足月,胎盘检测显示 Klotho mRNA 相对表达水平较低与衰老和凋亡相关基因相对表达水平呈负相关,可能是由于胎盘中 Klotho 表达减少,对衰老和细胞凋亡相关基因产生负面影响^[15]。妊娠期糖尿病常导致巨大儿的发生,胎盘检测显示 Klotho 过表达^[4]。最近一项研究证实,高糖诱导 Klotho 过表达通过抑制 IGF-1/磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphati-dylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B,Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路,降低了人绒毛膜滋养层细胞系 HTR-8/Svneo 的细胞活力和胰岛素相关信号分子表达,引起胰岛素抵抗^[16],这可能是 Klotho 过表达导致巨大儿的机制之一。然而,在不伴有妊娠期糖尿病的巨大儿胎盘中仍然存在 Klotho mRNA 相对表达水平升高^[4]。Klotho 基因敲除的大鼠出现腹部脂肪堆积减少,而 Klotho 可以促进脂肪组织分化和成熟^[17]。因此,胎盘中 Klotho 过表达可能通过某种机制促进胎儿脂肪细胞的分化和成熟,引起出生体重的增加。

妊娠期间,胎盘是胎儿 IGF-1 的主要供体之一,同时表达 IGF-1 受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)和 IGF-1 结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein, IGFBP),它们控制 IGF-1 活性^[6]。IUGR 胎儿和母体的 IGF-1 水平均减少^[18-19]。但目前关于胎盘中 IGF-1 mRNA 与胎儿生长发育的研究较少,且存在相互矛盾的数据。一些研究认为胎盘中 IGF-1 mRNA 相对表达水平与胎儿出生体重呈正相关^[20],但并非所有研究都如此^[21]。本

研究利用动物模型再次探讨胎盘中 IGF-1 mRNA 相对表达水平与胎儿生长发育的关系,结果发现 IUGR 组胎盘中 IGF-1 mRNA 相对表达水平降低,在巨大胎鼠组胎盘中的相对表达水平明显上调,提示胎盘中 IGF-1 是一种利于胎儿生长的因子。既往实验通过胎盘内注射 IGF-1,明显增加了胎盘葡萄糖转运蛋白表达并在短时间内增加胎猪葡萄糖水平,从而纠正因胎盘营养转运受损导致的 IUGR^[22]。此外,IGF-1 能通过细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)通路上调锌指 E 盒结合同源蛋白 1(Zinc finger E-box binding homeobox 1,ZEB1)表达,促进胎盘滋养层细胞的增殖、侵袭及血管生成,参与胎盘功能调控,推动胎盘发育和胎儿生长^[23]。尽管在宫内发育过程中,Klotho 和 IGF-1 水平发生改变,但胎儿期 Klotho 和 IGF-1 的相互作用研究较少。Klotho 是儿童生长激素/IGF-1 轴的一个重要调节因子,以此参与人类线性生长,而 IGF-1 可直接刺激 Klotho 的分泌^[24]。本课题组既往在针对矮小症儿童和特发性中枢性性早熟女童的研究中发现,Klotho 与 IGF-1 存在一致变化,它们之间相互协调参与人类儿童期及青春期生长发育的调控^[25-26]。本研究相关性分析结果显示,胎盘中 Klotho 与 IGF-1 mRNA 相对表达水平呈正相关。此外,有学者提出,Klotho 可以作用于 IGF-1R、Akt 和 ERK 来调节胎盘中 IGF-1 的活性^[27],这些研究提示 Klotho 与 IGF-1 在胎盘可能通过某种机制协同调控胎儿的生长。

鸢尾素已被发现在胎盘中表达,并与妊娠期疾病如子痫前期、妊娠期糖尿病等相关^[28]。迄今为止,还未见关于鸢尾素在胎盘中的作用与胎儿生长发育关系的报道。但也有研究证明母体和脐血中鸢尾素水平与胎儿出生体重存在着密切联系,他们发现妊娠女性中血清鸢尾素水平高于非妊娠女性,并随胎龄和出生体重的增加而增加,与适龄胎儿或巨大儿相比,小于胎龄儿血清或脐血鸢尾素 mRNA 水平明显降低^[29-30]。本研究发现,IUGR 组胎盘中鸢尾素 mRNA 相对表达水平较对照组明显减少,在巨大胎鼠组胎盘中明显增加,提示胎盘中鸢尾素水平与胎儿生长发育有关。鸢尾素对胎盘的一些作用已被报道,如体外细胞实验证实鸢尾素通过激活信号转导和转录激活因子 4(signal transducer and activator of transcription 4,STAT4)/葡萄糖转运蛋白-3(glucose transporter-3, GLUT-3)通路促进胚胎着床和血管重塑,改善受异常胎盘影响的滋养层功能^[28]。在病理条件下,鸢尾素治疗作用于 Akt 通路保护胎盘免受氧化应激和细胞凋亡^[31]。这些发现表明,鸢尾素可作为反映胎盘功能的一种信号,而胎盘功能是影响胎儿宫内生长的主要原因,因此,胎盘鸢尾素水平可能反映了胎儿宫内的生长情况。研究报道,鸢尾素可以上调 Klotho 表达

来预防死亡并改善大鼠卒中后的认知障碍,且两者表达水平呈正相关^[32]。本研究结果显示,胎盘中 Klotho、IGF-1 与鸢尾素 mRNA 相对表达水平呈正相关,提示 Klotho、IGF-1 及鸢尾素之间可能存在相互作用,且共同调控胎儿生长发育。已知鸢尾素是一种过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha, PGC-1 α)依赖性肌因子^[33],而 Klotho 可以通过激活 PGC-1 α 通路来调节促进线粒体功能和能量代谢^[34],提示 Klotho 可能通过上调 PGC-1 α 的表达从而增加鸢尾素的分泌。此外,有研究证实鸢尾素参与 IGF-1/IGF-1R 信号转导途径,并激活 ERK 通路增加 IGF-1 基因表达^[35],而 Klotho 通过 IGF-1R/ERK 通路也可以调节 IGF-1 信号转导途径^[27]。这些发现表明 Klotho、IGF-1 及鸢尾素可能在共同的信号转导途径中发挥作用。因此胎盘中也可能存在 Klotho/IGF-1/鸢尾素轴调控胎儿的生长或它们通过共同的通路发挥协同作用参与胎儿生长发育,但所涉及的机制可能较为复杂,这值得进一步研究。

综上所述,大鼠胎盘中 Klotho、IGF-1、鸢尾素与胎鼠生长有关,可能通过 Klotho/IGF-1/鸢尾素轴发挥调控作用。

参考文献

- [1] NÜSKEN E, APPEL S, SASCHIN L, et al. Intrauterine growth restriction: need to improve diagnostic accuracy and evidence for a key role of oxidative stress in neonatal and long-term sequelae[J]. *Cells*, 2024, 13(6):501.
- [2] KRAMER A C, JANSSON T, BALE T L, et al. Maternal-fetal cross-talk via the placenta: influence on offspring development and metabolism[J]. *Development*, 2023, 150(20):dev202088.
- [3] PRUD' HOMME G J, WANG Q. Anti-inflammatory role of the klotho protein and relevance to aging[J]. *Cells*, 2024, 13(17):1413.
- [4] 林莉, 孙波, 王欣昱, 等. 妊娠期糖尿病孕妇胎盘中 Klotho 蛋白表达与新生儿出生体重的关联性分析[J]. *中国生育健康杂志*, 2020, 31(3):250-253.
- [5] WANG J, ZHU Q, CAO D, et al. Bone marrow-derived IGF-1 orchestrates maintenance and regeneration of the adult skeleton[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(1):e2203779120.
- [6] TUMMINIA A, SCALISI N M, MILLUZZO A, et al. Maternal diabetes impairs insulin and IGF-1 receptor expression and signaling in human placenta[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12:621680.

- [7] TRETTEL C D S,PELOZIN B R A,BARROS M P,et al. Irisin;an anti-inflammatory exerkine in aging and redox-mediated comorbidities[J]. *Front Endocrinol*,2023,14:1106529.
- [8] SALEM H,YATCHENKO Y,ANOSOV M,et al. Maternal and neonatal irisin precursor gene FNDC5 polymorphism is associated with pre-term birth[J]. *Gene*,2018,649:58-62.
- [9] BOURDON A,PARNET P,NOWAK C,et al. L-citrulline supplementation enhances fetal growth and protein synthesis in rats with intra-uterine growth restriction [J]. *J Nutr*,2016,146(3):532-541.
- [10] 余远红,殷璐,丁叶,等. 大鼠孕期和哺乳期高蛋白饮食对雄性子代生长的影响[J]. *中华围产医学杂志*,2017,20(11):783-789.
- [11] XU B,CHENG F,XUE X. Klotho-mediated activation of the anti-oxidant Nrf2/ARE signal pathway affects cell apoptosis, senescence and mobility in hypoxic human trophoblasts: involvement of Klotho in the pathogenesis of pre-eclampsia[J]. *Cell Div*,2024,19(1):13.
- [12] CHEN Z,XIONG L,JIN H,et al. Advanced maternal age causes premature placental senescence and malformation via dysregulated α -Klotho expression in trophoblasts [J]. *Aging Cell*,2021,20(7):e13417.
- [13] 刘蕾,朱锦明,李亚楠,等. 胎儿生长受限孕妇血清、胎盘组织中 Klotho 及 VEGFR2 蛋白的表达及其临床意义[J]. *实用医学杂志*,2021,37(3):331-335.
- [14] SABREN S,HAGAR T,KHATEEB N,et al. Placental and serum levels of human α -Klotho in preeclampsia & intra-uterine growth retardation; a potential sensitive biomarker? [J]. *Pregnancy Hypertens*,2024,36:101115.
- [15] LEE S,JUNG M H,SONG K,et al. Failure to maintain full-term pregnancies in pig carrying Klotho monoallelic knockout fetuses[J]. *BMC Biotechnol*,2021,21(1):1.
- [16] LIN L,WANG X,ZHAO W,et al. Upregulation of Klotho aggravates insulin resistance in gestational diabetes mellitus trophoblast cells [J]. *Genet Res*,2022,2022:1500768.
- [17] PARK M J,LEE J,BAGON B B,et al. Therapeutic potential of AAV-FL-Klotho in obesity: impact on weight loss and lipid metabolism in mice[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*,2024,1870(3):167055.
- [18] 王璇,韩燕媚,原二芳. 孕中晚期胰岛素样生长因子水平及静脉血流改变与胎儿宫内生长受限关系[J]. *中国计划生育学杂志*,2023,31(5):1156-1160.
- [19] KJAER A S L,JENSEN R B,PETERSEN J H,et al. Tracking and cumulative lifetime exposure to IGF-1 in 6 459 healthy individuals and in SGA children treated with GH[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2023,108(3):642-652.
- [20] 李晓娟,于柏峰,吴学礼,等. 胎盘 IGF-1 的表达及其 DNA 甲基化与 IUGR 的相关性分析[J]. *基因组学与应用生物学*,2017,36(1):7-12.
- [21] FASOULOPOULOS A,VARRAS M,VARRA F N,et al. Expression of the IGF-1Ea isoform in human placentas from third trimester normal and idiopathic intrauterine growth restriction singleton pregnancies: correlations with clinical and histopathological parameters[J]. *Mol Med Rep*,2025,31(3):69.
- [22] WILSON R L,LAMPE K,GUPTA M K,et al. Nanoparticle-mediated transgene expression of insulin-like growth factor 1 in the growth restricted guinea pig placenta increases placenta nutrient transporter expression and fetal glucose concentrations[J]. *Mol Reprod Dev*,2022,89(11):540-553.
- [23] LAI W,YU L. Insulin-like growth factor 1 ameliorates pre-eclampsia by inhibiting zinc finger E-box binding homeobox 1 by up-regulation of microRNA-183 [J]. *J Cell Mol Med*,2023,27(9):1179-1191.
- [24] LEHTIHET M,STEPHANOU C,BÖRJESSON A,et al. Studies of IGF-1 and Klotho protein in relation to anabolic-androgenic steroid and growth hormone administrations[J]. *Front Sports Act Living*,2022,4:829940.
- [25] 刘钰萍,孙萌,周冉,等. 特发性中枢性性早熟女童 FGF23、Klotho、IGF-1 和性激素水平分析[J]. *中国现代医学杂志*,2023,33(23):47-51.
- [26] 董涵涵,李蒙蒙,孙萌,等. 重组人生长激素治疗对特发性矮小症儿童血清 Klotho 和成纤维细胞生长因子 23 的影响[J]. *中国当代儿科杂志*,2023,25(11):1143-1149.
- [27] GERMÁN I,PEDRO G,JOSE C J,et al. Klotho gene and protein in human placentas according to birth weight and gestational age[J]. *Front Endocrinol*,2018,9:797. (下转第 1292 页)

• 基础研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.06.002
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250311.1653.007\(2025-03-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250311.1653.007(2025-03-12))

过氧化物还原酶 4 与口腔鳞状细胞癌颈部淋巴结转移的相关性及预后分析^{*}

王丽梅¹,周素娟¹,陈 芸¹,郑 珂^{2△}
(1. 宁德师范学院附属宁德市医院病理科,福建宁德 352100;2. 福建医科大学附属第一医院病理科,福州 350005)

[摘要] **目的** 研究过氧化物还原酶 4(PRDX4)的表达对口腔鳞状细胞癌(OSCC)颈部淋巴结转移的影响及其和预后的关系。**方法** 利用生物信息数据库探索 PRDX4 基因在头颈部鳞状癌中的表达情况、预后分析及相关通路预测,同时收集 124 例 OSCC 患者的临床病理资料,包括颈部淋巴结转移情况,通过免疫组织化学法检测 124 例 OSCC 组织中 PRDX4 的表达情况。**结果** 在线生物信息数据库分析结果显示 PRDX4 在头颈部鳞状细胞癌中高表达且与肿瘤级别明显相关。免疫组织化学结果显示,OSCC 中颈部淋巴结转移的发生与 PRDX4 表达强度显著相关,且 PRDX4 高表达是影响 OSCC 发生颈部淋巴结转移的独立危险因素($P=0.010$),PRDX4 表达强度还与有无多枚淋巴结转移($P=0.020$)及淋巴结转移灶最大径($P=0.031$)有关,而与淋巴结被膜外侵犯无关。生存分析显示,PRDX4 表达为强阳性与 OSCC 患者的较差的无瘤生存(DFS)率和总生存(OS)率相关。**结论** PRDX4 表达为强阳性的 OSCC 患者发生颈部淋巴结转移率越高,预后越差。

[关键词] 口腔鳞状细胞癌;颈部淋巴结转移;肿瘤浸润深度;过氧化物还原酶 4;生存分析

[中图法分类号] R361 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)06-1286-07

Correlation and prognostic analysis of PRDX 4 with cervical lymph node metastasis in oral squamous cell carcinomas^{*}

WANG Limei¹,ZHOU Sujuan¹,CHEN Yun¹,ZHENG Ke^{2△}
(1. Department of Pathology, Ningde Municipal Hospital Affiliated of Ningde Normal University, Ningde, Fujian 352100, China; 2. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350005, China)

[Abstract] **Objective** To Explore the effect of expression of peroxidase reductase 4 (PRDX4) on cervical lymph node metastasis in oral squamous cell carcinomas (OSCC) and its relationship with prognosis. **Methods** Using bioinformatics databases to explore the expression, prognosis analysis, and related pathway prediction of PRDX4 gene in head and neck squamous cell carcinoma. At the same time, clinical and pathological data including cervical lymph node metastasis were collected from 124 OSCC patients, the expression of PRDX4 was detected in 124 OSCC tissues using immunohistochemical experimental methods. **Results** Analysis of online bioinformatics databases showed that PRDX4 was highly expressed in head and neck squamous cell carcinoma and significantly correlated with tumor grade. The immunohistochemical results showed that the occurrence of cervical lymph node metastasis was significantly correlated with the intensity of PRDX4 staining in 124 OSCC cases studied, and high expression of PRDX4 was an independent risk factor for cervical lymph node metastasis in OSCC ($P=0.010$). The staining intensity of PRDX4 was significantly correlated with the presence of multiple lymph node metastasis ($P=0.020$) and the the maximum diameter of lymph node metastasis ($P=0.031$), but not related to the invasion of lymph nodes outside the membrane. Survival analysis showed that strong PRDX4 positivity was significantly correlated with poor disease-free survival (DFS) rate and overall survival (OS) rate in OSCC patients. **Conclusion** OSCC patients with strong expression of PRDX4 have a higher incidence of cervical lymph node metastasis and a poorer prognosis.

[Key words] oral squamous cell carcinoma; cervical lymph node metastasis; depth of tumor infiltration; peroxidase reductase 4; survial nanlysis

^{*} 基金项目:福建省宁德市自然科学基金联合项目(2022J13)。 [△] 通信作者, E-mail: keerzhengkeer@163.com。