

成纤维细胞生长因子及其受体与自然流产发生风险的孟德尔随机化研究



李 静¹, 孙彩璇², 李 澳², 薛怡露², 王润林³, 唐玉赞², 曹媛媛⁴

1. 北京市西城区广内社区卫生服务中心三庙站 (北京 100053)
2. 重大疾病新药靶发现及新药创制全国重点实验室 (江西赣州 431000)
3. 武汉大学人民医院心血管内科 (武汉 430060)
4. 武汉大学中南医院医学科学研究中心 (武汉 430071)

【摘要】目的 探讨成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factors, FGFs) 及其受体 (fibroblast growth factors receptors, FGFRs) 与自然流产 (spontaneous abortion, SA) 之间的因果关系。**方法** 从 FinnGen 联盟和全基因组关联研究 (GWAS) 数据库中获取 FGFs、FGFRs、SA 相关 GWAS 数据。采用孟德尔随机化方法探索 FGFs、FGFRs 与 SA 之间的因果关系, 采用逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW) 作为主要分析方法。通过 MR-PRESSO、MR Egger、Cochran's Q 和留一法进行敏感性分析。**结果** 共筛选出 22 种暴露因素。IVW 结果显示 FGF22 增加 SA 的发生风险 [OR=1.099, 95%CI (1.001, 1.206), $P=0.047$], FGF12 降低 SA 的发生风险 [OR=0.858, 95%CI (0.774, 0.951), $P=0.003$]。其他 FGFs、FGFRs 与 SA 之间无显著的因果关联。针对 FGF12、FGF22 与 SA 因果关联进行敏感性分析, Cochran's Q 检验 $P > 0.05$ 说明不存在异质性, MR-Egger 检验 $P > 0.05$ 说明不存在水平多效性, 同时 MR-PRESSO 方法未检测到离群值, 留一法未检测到对结果影响大的 SNP。**结论** FGF12 是 SA 的保护因素, 而 FGF22 是 SA 的危险因素, 该结果为 SA 的早期预测和靶向干预提供了潜在分子标志物。

【关键词】 自然流产; 成纤维细胞生长因子; 成纤维细胞生长因子受体; 孟德尔随机化

【中图分类号】 R 714.21 **【文献标识码】** A

Mendelian randomization study on the relationship between fibroblast growth factors and their receptors and the risk of spontaneous abortion

LI Jing¹, SUN Caixuan², LI Ao², XUE Yilu², WANG Runlin³, TANG Yuyun², CAO Yuanyuan⁴

1. Sanmiao Station, Guangnei Community Health Service Center, Xicheng District, Beijing 100053, China

2. National Key Laboratory of New Drug Target Discovery and Creation for Major Diseases, Ganzhou 431000, Jiangxi Province, China

3. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

4. Medical Science Research Center, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding authors: CAO Yuanyuan, Email: caoyuanyuan1011@whu.edu.cn; LI Jing, Email: xishihao@sohu.com

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202412053

通信作者: 曹媛媛, Email: caoyuanyuan1011@whu.edu.cn

李静, 主治医师, Email: xishihao@sohu.com

【Abstract】Objective To investigate the causal relationship between fibroblast growth factors (FGFs), their receptors (FGFRs) and spontaneous abortion (SA). **Methods** FGFs, FGFRs, and SA related GWAS data were obtained from the FinnGen Alliance and Genome-wide Association Studies Databases. Using MR analysis method to explore the causal relationship between FGFs, FGFRs and SA, with the inverse-variance weighted method (IVW) as the main analysis method. Sensitivity analysis was conducted using MR-PRESSO, MR Egger, Cochran's Q, and the leave-one-out method. **Results** A total of 22 exposure factors were selected. The IVW results showed that FGF22 increased the risk of SA [OR=1.099, 95%CI (1.001, 1.206), $P=0.047$], while FGF12 decreased the risk of SA [OR=0.858, 95%CI (0.774, 0.951), $P=0.003$]. There were no significant causal associations between other FGFs, FGFRs, and SA. Sensitivity analysis conducted on the causal association between FGF12, FGF22, and SA showed that Cochran's Q test ($P>0.05$) indicated no heterogeneity, MR Egger test ($P>0.05$) indicated no horizontal pleiotropy, MR-PRESSO method did not detect outliers and no SNPs that had a significant impact on the results were detected using leave-one-out method. **Conclusion** FGF12 is a protective factor for SA, while FGF22 is a risk factor for SA. The result provide potential molecular markers for early prediction and targeted intervention of SA.

【Keywords】 Spontaneous abortion; Fibroblast growth factor; Fibroblast growth factor receptor; Mendelian randomization

自然流产 (spontaneous abortion, SA) 是在妊娠第 20 周之前、未受外部干预的情况下发生的流产^[1], 主要表现为空妊娠囊、胚胎发育逐渐停止、胚胎或胎儿死亡以及胚胎及其附属物的排出。SA 可影响多达 20% 的孕妇^[1], 并可能对女性的身心健康造成严重影响^[2-3]。近年来, 临床和基础研究表明, 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factors, FGFs) 及其受体 (fibroblast growth factors receptors, FGFRs) 可能是 SA 的潜在生物标志物^[4-6]。FGFs 由 22 种不同的哺乳动物 FGF 配体和 4 种高度保守的跨膜受体酪氨酸激酶组成, 在几乎所有器官及多种生命过程中发挥作用, 包括发育、代谢、组织修复和血管生成^[7]。研究结果显示, SA 患者血液循环中的 FGF21 水平显著升高^[4]。此外, 原纤蛋白 1 和 FGF8 水平降低会增加子宫内胎儿死亡率^[8]。值得注意的是, 这些观察性研究可能受到样本量和潜在混杂因素的限制。然而, 目前尚不清楚 SA 患者是否能从针对 FGFs 的干预中获益, 尤其是在普通人群中。评估其作为 SA 预防干预靶点的潜力并探讨其在 SA 中的病因学作用具有较高的临床价值。

孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 通过遗传变异的天然随机分配特性, 能有效规避观察性研究中的混杂偏倚。基于 MR 的研究设计能够研究无法通过随机对照试验研究的暴露因素^[9]。例如, Larsson 等^[10]通过 MR 分析发现, FGF21 与血脂水平改善、C 反应蛋白浓度降低等

存在因果效应。然而, 目前尚未发现有研究关注 FGFs 与 SA 之间的因果关系, 本研究应用 MR 分析研究 FGFs、FGFRs 与 SA 之间的因果关联, 以期对 SA 的早期预测和靶向干预提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究以 FGFs 和 FGFRs 作为暴露因素, SA 作为结局因素, 以单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为工具变量 (instrumental variables, IVs), 利用 MR 分析 FGFs、FGFRs 与 SA 的因果关联。研究遵循《孟德尔随机化研究报告规范 (STROBE-MR)》^[11] 和 MR 研究的三项假设^[12] (见附件图 1)。研究基于已发表的研究或公开可用的全基因组关联研究 (Genome-wide Association Studies, GWAS) 汇总数据, 无需伦理审批。

1.2 数据来源

SA 的 GWAS 汇总数据来自 FinnGen 联盟, 包含 9 113 个样本和 16 379 138 个欧洲血统的 SNPs。与 FGFs 相关的 GWAS 数据则来自欧洲血统的 GWAS Catalog 数据库^[13-14], 包含了 AGES-Reykjavik 研究, 该研究测量了 5 457 名参与者的血清蛋白水平, 并通过 GWAS 分析揭示了 4 035 个基因变异与 2 091 种血清蛋白的相关性。同时, 本研究还整合了其他公开的 GWAS 数据, 主要来源于欧洲血统人群, 详细信息见表 1。

表1 暴露和结局的GWAS数据来源
Table 1. Resources of GWAS data for exposures and outcomes

性状	GWAS ID	人群	
		样本量	地区
SA	finn-b-O15_ABORT_SPONTAN	9 113	欧洲
α-Klotho	GCST90091246	4 376	欧洲
FGF1	GCST90088414	5 323	欧洲
FGF2	GCST90088187	5 368	欧洲
FGF3	GCST90089909	5 362	欧洲
FGF4	GCST90088581	5 328	欧洲
FGF5	GCST90088217	5 356	欧洲
FGF6	GCST90088588	14 743	欧洲
FGF7	GCST90088712	5 365	欧洲
FGF8	GCST90087942	5 336	欧洲
FGF9	GCST90088058	5 338	欧洲
FGF10	GCST90087941	5 363	欧洲
FGF12	GCST90088675	5 336	欧洲
FGF16	GCST90088676	5 357	欧洲
FGF17	GCST90088418	5 326	欧洲
FGF18	GCST90088055	5 338	欧洲
FGF19	GCST90087637	5 368	欧洲
FGF21	GCST90274788	14 743	欧洲
FGF22	GCST90090730	5 362	欧洲
FGF23	GCST90088521	5 368	欧洲
FGFR1	GCST90089070	5 328	欧洲
FGFR2	GCST90088522	5 364	欧洲
FGFR3	GCST90087597	5 361	欧洲

注：SA.自然流产；FGF.成纤维细胞生长因子；FGFR.成纤维细胞生长因子受体；GWAS.全基因组关联研究。

1.3 工具变量的筛选

首先，根据标准 ($P < 5 \times 10^{-8}$) 筛选全基因组中与 FGFs 显著相关的 SNP^[15]，由于缺乏足够的 SNP 用于进一步分析，筛选标准调整为 $P < 5 \times 10^{-6}$ ^[16]。其次，筛选次等位基因频率 (minor allele frequency, MAF) > 0.01 的 SNP^[17]。根据标准 ($R^2 < 0.001$, kb=10 000) 去除 SNP 之间的连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD)^[18]。当所选的 IVs 在结局汇总数据中不存在时，搜索与 IVs 具有高 LD ($R^2 > 0.8$) 的替代 SNP 作为代理 SNP^[19]。为评估 IVs 强度，计算每个 SNP 的 F 值，以排除 IV 与暴露因素之间潜在的弱工具偏差，计算公式为： $F=R^2 \times (N-2)/(1-R^2)$ ，其中 R^2 代表 IV 中 SNP 解释的暴露方差比例，要求 F 值 > 10 ^[20]，以确保 IV 的强度满足分析需求。

1.4 统计学分析

使用 R 4.3.2 软件和 TwoSampleMR 包进行

统计分析。采用逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW) 计算比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 评估 FGFs、FGFRs 与 SA 之间的因果关联。采用加权中位数法 (weighted median estimator, WME)、MR-Egger 回归法和加权众数法 (weighted mode, WM) 检验结果的稳健性。通过敏感性分析检测 MR 研究中的潜在异质性和水平多效性。采用 Cochran's Q 检验评估 IVs 之间的异质性， $P > 0.05$ 表明不存在显著异质性。采用 MR-Egger 回归法检验水平多效性，当 $P > 0.05$ 时，表明不存在多效性。采用 MR-PRESSO 方法检测潜在的异常值。使用留一法 (leave-one-out) 逐一剔除 SNP，评估单个 SNP 对暴露与结局关系的影响。

2 结果

2.1 工具变量

共筛选出 324 个与 FGFs、FGFRs 相关的 IVs，IV 的 F 值均 > 10 ，平均值为 25.86，最小值为 20.88，最大值为 156.61，见表 2。

表2 与暴露相关IVs的F值
Table 2. F values of IVs related to exposure

暴露	SNP数	F值		
		平均值	最大值	最小值
α-Klotho	21	35.07	117.15	21.06
FGF1	16	24.09	27.18	21.35
FGF2	11	23.36	26.59	20.88
FGF3	5	23.39	28.07	21.54
FGF4	18	22.96	33.19	20.94
FGF5	11	22.60	26.69	21.05
FGF6	7	22.73	24.59	21.37
FGF7	21	26.57	96.28	20.93
FGF8	12	23.67	30.24	21.13
FGF9	22	24.03	43.43	20.90
FGF10	9	32.87	115.33	20.95
FGF12	14	23.68	32.77	21.00
FGF16	22	22.93	29.32	20.88
FGF17	19	24.39	29.48	21.02
FGF18	13	23.01	26.95	20.93
FGF19	15	27.35	83.74	21.06
FGF21	24	36.09	156.61	21.08
FGF22	14	22.63	24.86	21.05
FGF23	12	23.04	28.85	20.95
FGFR1	13	23.23	28.88	20.94
FGFR2	8	23.30	28.91	20.93
FGFR3	17	25.78	54.84	20.91

注：FGF.成纤维细胞生长因子；FGFR.成纤维细胞生长因子受体。

2.2 FGFs、FGFRs与SA之间的因果关联

以 SA 为结局，IVW 结果显示，当 FGF22 为暴露因素时，FGF22 可能增加 SA 的发生风险 [OR=1.099，95%CI（1.001，1.206），P=0.047]；

当 FGF12 为暴露因素时，FGF12 可能降低 SA 的发生风险 [OR=0.858，95%CI（0.774，0.951），P=0.003]，见 表 3。但使用 MR Egger、WME 和 WM 分析时，未观察到这些显著因果关联。

表3 FGFs、FGFRs与SA的MR分析结果
Table 3. Results of Mendelian randomization analysis between FGFs、FGFRs and SA

暴露因素	方法	OR值（95%CI）	P值	暴露因素	方法	OR值（95%CI）	P值
α-Klotho	MR Egger	1.117（1.001，1.246）	0.063	FGF12	MR Egger	0.760（0.592，0.976）	0.053
	WME	1.030（0.954，1.111）	0.449		WME	0.907（0.786，1.046）	0.181
	IVW	1.034（0.981，1.089）	0.210		IVW	0.858（0.774，0.951）	0.003
	WM	1.020（0.933，1.115）	0.671		WM	0.929（0.712，1.212）	0.596
FGF1	MR Egger	0.693（0.552，0.871）	0.007	FGF16	MR Egger	0.917（0.764，1.101）	0.364
	WME	0.916（0.786，1.067）	0.258		WME	0.936（0.825，1.062）	0.305
	IVW	0.979（0.865，1.109）	0.741		IVW	0.920（0.844，1.002）	0.055
	WM	0.889（0.686，1.152）	0.388		WM	1.027（0.832，1.268）	0.804
FGF2	MR Egger	1.061（0.749，1.502）	0.746	FGF17	MR Egger	1.013（0.782，1.312）	0.923
	WME	0.889（0.759，1.041）	0.144		WME	0.986（0.858，1.133）	0.841
	IVW	0.929（0.819，1.053）	0.249		IVW	0.984（0.893，1.085）	0.749
	WM	0.860（0.661，1.118）	0.285		WM	1.044（0.827，1.318）	0.719
FGF3	MR Egger	0.925（0.665，1.286）	0.675	FGF18	MR Egger	1.113（0.769，1.612）	0.583
	WME	1.016（0.851，1.212）	0.864		WME	1.130（0.962，1.327）	0.136
	IVW	1.049（0.908，1.212）	0.517		IVW	1.027（0.865，1.220）	0.760
	WM	1.011（0.817，1.251）	0.927		WM	1.206（0.985，1.478）	0.100
FGF4	MR Egger	0.893（0.661，1.208）	0.474	FGF19	MR Egger	1.002（0.714，1.407）	0.991
	WME	1.029（0.891，1.188）	0.701		WME	1.008（0.879，1.156）	0.911
	IVW	0.921（0.821，1.033）	0.161		IVW	0.955（0.856，1.066）	0.413
	WM	1.084（0.848，1.386）	0.527		WM	1.030（0.830，1.277）	0.795
FGF5	MR Egger	0.782（0.622，0.983）	0.064	FGF21	MR Egger	1.050（0.938，1.177）	0.407
	WME	0.888（0.782，1.009）	0.067		WME	1.064（0.953，1.188）	0.268
	IVW	0.914（0.832，1.005）	0.064		IVW	1.072（0.995，1.154）	0.069
	WM	0.898（0.763，1.056）	0.222		WM	1.067（0.947，1.203）	0.299
FGF6	MR Egger	0.838（0.543，1.293）	0.460	FGF22	MR Egger	1.201（0.960，1.501）	0.134
	WME	0.920（0.753，1.126）	0.420		WME	1.085（0.956，1.231）	0.205
	IVW	0.91（0.784，1.058）	0.220		IVW	1.099（1.001，1.206）	0.047
	WM	0.90（0.710，1.141）	0.418		WM	1.199（1.004，1.432）	0.066
FGF7	MR Egger	0.951（0.807，1.119）	0.552	FGF23	MR Egger	1.020（0.737，1.414）	0.906
	WME	1.000（0.896，1.116）	0.998		WME	0.912（0.780，1.066）	0.249
	IVW	1.042（0.965，1.125）	0.298		IVW	0.945（0.846，1.056）	0.319
	WM	0.989（0.864，1.132）	0.877		WM	0.913（0.736，1.133）	0.427
FGF8	MR Egger	1.024（0.706，1.484）	0.904	FGFR1	MR Egger	0.808（0.599，1.090）	0.189
	WME	1.044（0.880，1.239）	0.618		WME	0.929（0.775，1.112）	0.421
	IVW	1.005（0.850，1.189）	0.949		IVW	0.922（0.811，1.048）	0.214
	WM	1.038（0.873，1.234）	0.683		WM	1.006（0.760，1.333）	0.965
FGF9	MR Egger	1.144（0.895，1.463）	0.297	FGFR2	MR Egger	0.811（0.512，1.285）	0.413
	WME	0.956（0.854，1.071）	0.437		WME	1.045（0.834，1.310）	0.700
	IVW	0.963（0.885，1.047）	0.379		IVW	1.079（0.889，1.310）	0.441
	WM	0.987（0.820，1.188）	0.893		WM	1.073（0.824，1.397）	0.620
FGF10	MR Egger	1.165（0.942，1.440）	0.202	FGFR3	MR Egger	1.011（0.722，1.415）	0.951
	WME	1.025（0.913，1.151）	0.676		WME	0.992（0.871，1.130）	0.904
	IVW	1.021（0.934，1.115）	0.651		IVW	1.000（0.901，1.109）	0.995
	WM	1.011（0.861，1.187）	0.899		WM	0.997（0.854，1.162）	0.965

注：MR Egger.MREgger回归法；WME.加权中位数法；IVW.逆方差加权法；WM.加权众数法。

FGF12 与 SA 关联结果的散点图趋势线斜率小于 0，森林图提示存在显著的负向因果关系（附件图 2-A 和图 2-B）。FGF22 与 SA 关联结果的散点图显示趋势线斜率大于 0，森林图提示 FGF22 与 SA 之间存在显著的正向因果关系（附件图 2-C 和图 2-D）。

2.3 敏感性分析

Cochran's *Q* 检验结果显示，所有暴露因素的 *P* 值均 > 0.05，提示不存在异质性。MR Egger 回

归分析结果显示，除 FGF1 外，其他所有暴露因素的 *P* 值均 > 0.05，提示不存在水平多效性，见表 4。针对 FGF1，MR-PRESSO 的结果并未发现异常值，见附件表 1。

FGF12 和 FGF22 与 SA 因果关联的漏斗图未显示出明显的多效性（图 1-A 和图 1-C）。FGF12 和 FGF22 与 SA 因果关联的留一图显示单一的 SNP 均未对因果关联产生显著影响（图 1-B 和图 1-D）。

表4 水平多效性和异质性检验结果
Table 4. Results of horizontal pleiotropy and heterogeneity tests

暴露	结局	异质性		水平多效性	
		<i>Q</i> 统计量 (IVW)	<i>P</i> 值	MR Egger截距	<i>P</i> 值
α-Klotho	SA	15.387	0.698	-0.016 73	0.133
FGF1	SA	19.556	0.190	0.048 32	0.005
FGF2	SA	12.575	0.248	-0.018 56	0.440
FGF3	SA	1.695	0.792	0.023 20	0.466
FGF4	SA	25.126	0.092	0.004 26	0.832
FGF5	SA	8.542	0.576	0.034 83	0.175
FGF6	SA	6.015	0.421	0.010 64	0.703
FGF7	SA	12.708	0.809	0.018 20	0.231
FGF8	SA	10.374	0.321	-0.015 27	0.458
FGF9	SA	12.773	0.887	-0.020 68	0.160
FGF10	SA	6.516	0.590	-0.026 64	0.222
FGF12	SA	9.619	0.725	0.016 38	0.319
FGF16	SA	19.655	0.543	0.000 61	0.971
FGF17	SA	17.478	0.490	-0.003 64	0.817
FGF18	SA	12.153	0.205	0.005 12	0.802
FGF19	SA	17.555	0.130	-0.006 91	0.774
FGF21	SA	14.873	0.784	0.004 08	0.654
FGF22	SA	9.677	0.720	-0.014 95	0.409
FGF23	SA	10.809	0.459	-0.011 59	0.635
FGFR1	SA	12.039	0.443	0.017 64	0.357
FGFR2	SA	9.553	0.145	0.040 95	0.242
FGFR3	SA	17.923	0.210	-0.001 65	0.947

注：SA.自然流产；FGF.成纤维细胞生长因子；FGFR.成纤维细胞生长因子受体；MR Egger.MREgger回归法；IVW.逆方差加权法。

3 讨论

本研究通过 MR 分析发现具有高遗传易感性的 FGF12 与 SA 发生风险降低有关，而 FGF22 则与 SA 发生风险升高相关。

SA 是一个复杂的生殖健康问题，其发生受到遗传和环境因素的共同影响。FGFs 是一类在胚胎发育、组织修复和细胞增殖中起重要作用的生长因子，其异常表达可能与 SA 的发生相关。FGF22 是 FGF 家族中的一个生长因子，主要在神经系

统中发挥作用^[21]，但其在生殖系统中的作用尚不完全明确。本研究通过 MR 发现 FGF22 与 SA 发生风险升高相关。FGF22 可能通过以下生物机制增加 SA 的风险：① FGF22 的异常表达可能干扰胚胎与子宫内膜的相互作用，导致胚胎附着失败^[22]。② 胎盘是连接母体与胎儿的重要器官^[23]，FGF22 的异常可能影响胎盘的血管生成和滋养层细胞的增殖，从而影响胎盘的正常发育和功能^[24]。③ FGF22 可能参与母体免疫系统的调节，其异常表达可能增强母体对胎儿的免疫排斥，进而增加

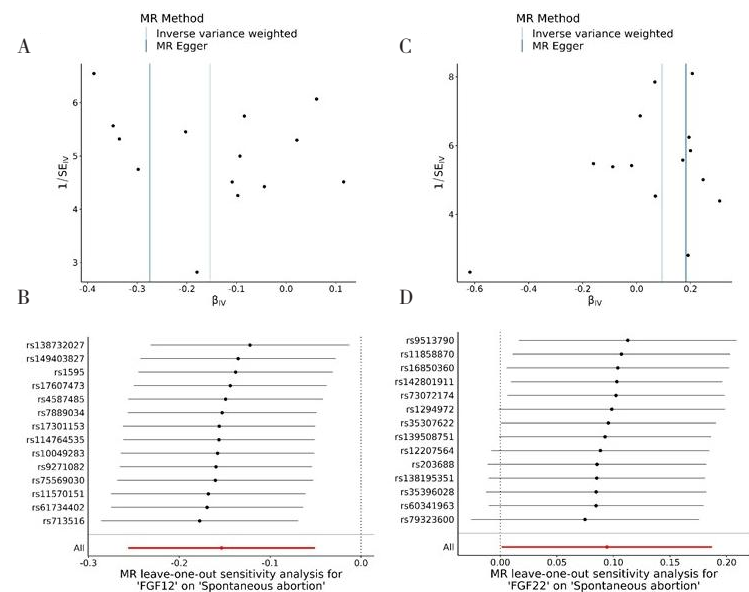


图1 FGF12、FGF22与SA的MR分析漏斗图与留一图

Figure 1. Funnel plot and leave one out plot of MR analysis of FGF12 and FGF22 with SA

注：A.FGF12与SA的MR分析漏斗图；B.FGF12与SA的MR分析留一图；C.FGF22与SA的MR分析漏斗图；D.FGF22与SA的MR分析留一图。

SA 的风险^[25]。

FGF12 是 FGF 家族中的一个较小成员，其功能尚不明确，但一些研究表明它与细胞增殖和分化有关^[26]。本研究结果提示 FGF12 与 SA 发生风险降低有关。可能原因如下：① FGF12 可能通过促进胚胎细胞的增殖和分化，提高胚胎的稳定性和存活率。② FGF12 有助于胎盘的血管生成和营养物质的运输，从而确保胎儿获得足够的营养和氧气^[27]。③ FGF12 可能参与调节母体对胎儿的免疫耐受，减少母体对胎儿的免疫排斥^[28]。

在临床方面，FGF12 和 FGF22 的表达水平可能成为评估 SA 风险的生物标志物，通过调节 FGFs 水平的药物或疗法来预防 SA 的可能性值得进一步探索。例如，开发 FGF12 的激动剂或 FGF22 的抑制剂可能成为一种新的治疗策略。同时，对高风险孕妇进行筛查和干预也非常重要。通过检测孕妇体内的 FGFs 水平或相关遗传变异，可以预测 SA 的风险，并采取相应的预防措施。

此外，临床研究发现 FGF21 可能是 SA 的独立风险因素^[4]。然而，本研究结果并未揭示 FGF21 与 SA 之间的因果关系。该结果可能表明，在遗传层面，FGF21 的变异并不直接导致 SA 的发生。然而，这并不意味着 FGF21 在生理或病理过程中不发挥重要作用。FGF21 是一种多功能的类激素蛋白，在代谢调节、能量稳态和细胞增殖

中发挥作用^[29]。FGF21 在生殖系统中的确切作用尚不完全清楚，但它可能通过调节子宫内膜准备、胚胎植入或胎盘发育等方面影响妊娠成功率^[30]。两项研究结果之间的差异，一方面可能源于两项研究方法的不同。MR 研究主要关注遗传变异与疾病风险之间的长期关联，这可能无法充分反映 SA 中 FGF21 表达水平的即时变化或环境因素对 FGF21 活性的影响。基础和临床研究通常包括使用生物标志物分析、体外细胞实验、动物模型和对流产患者的病理样本分析，这些方法能够捕捉流产过程中 FGF21 的动态变化。另一方面可能也源于两者的局限性。MR 研究的统计有效性可能受到 IV 选择、样本量大小和遗传变异频率的限制。目前可用的遗传 IV 可能不足以充分代表 FGF21 的功能。临床研究可能受到混杂因素的影响，例如，其他共存的健康状况或环境因素可能影响 FGF21 水平，从而影响流产风险。因此，未来的研究需要综合多种方法和证据，以更全面地了解 FGF21 在 SA 中的作用机制。

本研究仍存在一定局限性。首先，本研究所有参与者均为欧洲人，因此需要进行更多研究以确认研究结果是否适用于其他人群。其次，本研究为了避免遗漏潜在因果关联，减少假阴性的情况，使用未经 FDR 校正的因果分析结果，虽然在多篇文献中得到支持^[31-33]，但也会存在假阳

性的可能。最后,暴露因素的 GWAS 原始数据未对性别和年龄进行校正,MR 分析只能得到关于 GWAS 所获得的全人群性状连接的结论,可能会影响结果的可靠性。

综上所述,MR 分析结果表明 FGF12 是 SA 的保护因素,而 FGF22 是 SA 的风险因素。这一发现突显了 FGFs 与 SA 之间的密切联系。未来,需要进行分子生物学和微生物学研究,以进一步探索特定时间段的生物机制。同时,开展前瞻性研究来验证和细化这种因果关系。

附件见《医学新知》官网附录 (<https://yxxz.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202412053.pdf>)

伦理声明:不适用

作者贡献:数据整理与分析、论文撰写:李静;数据分析与结果验证:孙彩璇、李澳、薛怡露、王润林、唐玉赞;论文审定:曹媛媛

数据获取:本研究中使用和(或)分析的数据可联系通信作者获取

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB, et al. Management of spontaneous abortion[J]. Am Fam Physician, 2005, 72(7): 1243–1250. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16225027/>
- Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss[J]. Lancet, 2021, 397(10285): 1658–1667. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6).
- Brier N. Understanding and managing the emotional reactions to a miscarriage[J]. Obstet Gynecol, 1999, 93(1): 151–155. DOI: [10.1016/s0029-7844\(98\)00294-4](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00294-4).
- Yang Y, Wu J, Wang X, et al. Circulating fibroblast growth factor 21 as a potential biomarker for missed abortion in humans[J]. Fertility and Sterility, 2021, 116(4): 1040–1049. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2021.05.098](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.05.098).
- Vomstein K, Reiser E, Toth B. Vaginal ultrasound obsolete? Fibroblast growth factor 21 as a new diagnostic tool in missed abortion[J]. Fertil Steril, 2021, 116(4): 1050–1051. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2021.07.1207](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.1207).
- Filant J, DeMayo FJ, Pru JK, et al. Fibroblast growth factor receptor two (FGFR2) regulates uterine epithelial integrity and fertility in mice[J]. Biol Reprod, 2014, 90(1): 7. DOI: [10.1095/biolreprod.113.114496](https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.114496).
- Xie Y, Su N, Yang J, et al. FGF/FGFR signaling in health and disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 181. DOI: [10.1038/s41392-020-00222-7](https://doi.org/10.1038/s41392-020-00222-7).
- Fresco VM, Kern CB, Mohammadi M, et al. Fibulin-1 binds to fibroblast growth factor 8 with high affinity: effects on embryo survival[J]. J Biol Chem, 2016, 291(36): 18730–18739. DOI: [10.1074/jbc.M115.702761](https://doi.org/10.1074/jbc.M115.702761).
- Holmes MV, Ala-Korpela M, Smith GD. Mendelian randomization in cardiometabolic disease: challenges in evaluating causality[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(10): 577–590. DOI: [10.1038/nrcardio.2017.78](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.78).
- Larsson SC, Michaëlsson K, Mola-Caminal M, et al. Genome-wide association and Mendelian randomization study of fibroblast growth factor 21 reveals causal associations with hyperlipidemia and possibly NASH[J]. Metabolism, 2022, 137: 155329. DOI: [10.1016/j.metabol.2022.155329](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155329).
- Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomisation (STROBE-MR): explanation and elaboration[J]. BMJ, 2021, 375: n2233. DOI: [10.1136/bmj.n2233](https://doi.org/10.1136/bmj.n2233).
- Martens EP, Pestman WR, de Boer A, et al. Instrumental variables: application and limitations[J]. Epidemiology, 2006, 17(3): 260–267. DOI: [10.1097/01.ede.0000215160.88317.cb](https://doi.org/10.1097/01.ede.0000215160.88317.cb).
- Zhao JH, Stacey D, Eriksson N, et al. Genetics of circulating inflammatory proteins identifies drivers of immune-mediated disease risk and therapeutic targets[J]. Nat Immunol, 2023, 24(9): 1540–1551. DOI: [10.1038/s41590-023-01588-w](https://doi.org/10.1038/s41590-023-01588-w).
- Gudjonsson A, Gudmundsdottir V, Axelsson CT, et al. A genome-wide association study of serum proteins reveals shared loci with common diseases[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 480. DOI: [10.1038/s41467-021-27850-z](https://doi.org/10.1038/s41467-021-27850-z).
- Chen H, Zhang Y, Li S, et al. The association between genetically predicted systemic inflammatory regulators and polycystic ovary syndrome: a Mendelian randomization study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 731569. DOI: [10.3389/fendo.2021.731569](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.731569).
- Li J, Tang M, Gao X, et al. Mendelian randomization analyses explore the relationship between cathepsins and lung cancer[J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 1019. DOI: [10.1038/s42003-023-05408-7](https://doi.org/10.1038/s42003-023-05408-7).
- Kim JY, Song M, Kim MS, et al. An atlas of associations between 14 micronutrients and 22 cancer outcomes: Mendelian randomization analyses[J]. BMC Med, 2023, 21(1): 316. DOI: [10.1186/s12916-023-03018-y](https://doi.org/10.1186/s12916-023-03018-y).
- Clarke L, Zheng-Bradley X, Smith R, et al. The 1000 genomes project: data management and community access[J]. Nat Methods, 2012, 9(5): 459–462. DOI: [10.1038/nmeth.1974](https://doi.org/10.1038/nmeth.1974).
- Wan B, Lu L, Lv C. Mendelian randomization study on the causal relationship between leukocyte telomere length and prostate cancer[J]. PLoS One, 2023, 18(6): e0286219. DOI: [10.1371/journal.pone.0286219](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286219).
- Palmer TM, Lawlor DA, Harbord RM, et al. Using multiple genetic variants as instrumental variables for modifiable risk

- factors[J]. *Stat Methods Med Res*, 2012, 21(3): 223–242. DOI: [10.1177/0962280210394459](https://doi.org/10.1177/0962280210394459).
- 21 Terauchi A, Durlacher E, Pitino J, et al. Neuronal fibroblast growth factor 22 signaling during development, but not in adults, is involved in anhedonia[J]. *Neuroreport*, 2020, 31(2): 125–130. DOI: [10.1097/WNR.0000000000001399](https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001399).
- 22 Wallace KL, Johnson V, Sopolak V, et al. Clomiphene citrate versus letrozole: molecular analysis of the endometrium in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(4): 1051–1056. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2011.07.1092](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.1092).
- 23 O'Brien K, Wang Y. The placenta: a maternofetal interface[J]. *Annu Rev Nutr*, 2023, 43: 301–325. DOI: [10.1146/annurev-nutr-061121-085246](https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-061121-085246).
- 24 Kharamani A, Mashayekhi F, Salehi Z. Association of fibroblast growth factor-1 promoter polymorphism and its serum concentrations with repeated implantation failure after in vitro fertilisation: a cross-sectional study[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2024, 17(2): 121–127. DOI: [10.4103/jhrs.jhrs_68_24](https://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_68_24).
- 25 Dubin C, Glickman JW, Del Duca E, et al. Scalp and serum profiling of frontal fibrosing alopecia reveals scalp immune and fibrosis dysregulation with no systemic involvement[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 86(3): 551–562. DOI: [10.1016/j.jaad.2021.05.016](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.05.016).
- 26 Song SH, Kim K, Jo EK, et al. Fibroblast growth factor 12 is a novel regulator of vascular smooth muscle cell plasticity and fate[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(9): 1928–1936. DOI: [10.1161/ATVBAHA.116.308017](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308017).
- 27 Woo J, Suh W, Sung JH. Hair growth regulation by fibroblast growth factor 12 (FGF12)[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9467. DOI: [10.3390/ijms23169467](https://doi.org/10.3390/ijms23169467).
- 28 Hernandez-Vargas H, Castelino J, Silver MJ, et al. Exposure to aflatoxin B1 in utero is associated with DNA methylation in white blood cells of infants in the Gambia[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(4): 1238–1248. DOI: [10.1093/ije/dyv027](https://doi.org/10.1093/ije/dyv027).
- 29 Huang Z, Xu A, Cheung BMY. The potential role of fibroblast growth factor 21 in lipid metabolism and hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(4): 28. DOI: [10.1007/s11906-017-0730-5](https://doi.org/10.1007/s11906-017-0730-5).
- 30 Dekker Nitert M, Barrett HL, Kubala MH, et al. Increased placental expression of fibroblast growth factor 21 in gestational diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(4): E591–598. DOI: [10.1210/jc.2013-2581](https://doi.org/10.1210/jc.2013-2581).
- 31 Long Y, Tang L, Zhou Y, et al. Causal relationship between gut microbiota and cancers: a two-sample Mendelian randomisation study[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 66. DOI: [10.1186/s12916-023-02761-6](https://doi.org/10.1186/s12916-023-02761-6).
- 32 Zhang Y, Li D, Zhu Z, et al. Evaluating the impact of metformin targets on the risk of osteoarthritis: a Mendelian randomization study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(11): 1506–1514. DOI: [10.1016/j.joca.2022.06.010](https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.06.010).
- 33 Ellingjord-Dale M, Papadimitriou N, Katsoulis M, et al. Coffee consumption and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study[J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0236904. DOI: [10.1371/journal.pone.0236904](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236904).

收稿日期: 2024 年 12 月 10 日 修回日期: 2025 年 02 月 13 日
本文编辑: 李绪辉 曹 越

引用本文: 李静, 孙彩璇, 李澳, 等. 成纤维细胞生长因子及其受体与自然流产发生风险的孟德尔随机化研究[J]. 医学新知, 2025, 35(6): 680–687. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202412053](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202412053).

Li J, Sun CX, Li A, et al. Mendelian randomization study on the relationship between fibroblast growth factors and their receptors and the risk of spontaneous abortion[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(6): 680–687. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202412053](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202412053).