

• 临床探讨 •

# 子宫内膜异位症合并不孕患者血清内分泌激素、VEGF、IGF-1 水平及自身免疫抗体变化及其意义

王鑫<sup>1</sup>, 黄豪光<sup>2</sup>, 万美兰<sup>3</sup>, 李海林<sup>1</sup>, 孙成虎<sup>4</sup>

(上海计生所医院:1. 检验科;2. 超声科;3. 妇科 200032;4. 上海杨思医院检验科 200120)

**摘要:**目的 探讨血清内分泌激素、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及自身免疫抗体在子宫内膜异位症(EMS)合并不孕症患者中的变化及其意义。方法 选取 2015 年 1 月至 2016 年 3 月上海计生所医院确诊的 EMS 合并不孕症女性 47 例(不孕症组)、单纯 EMS 患者 40 例(EMS 组)、健康育龄期妇女 40 例(健康组)为研究对象,检测对比各组的血清内分泌激素、VEGF、IGF-1 及自身免疫抗体。结果 不孕症组患者的血清睾酮(T)、雌二醇(E2)、泌乳素(PRL)均高于健康组和 EMS 组,差异有统计学意义( $P < 0.017$ );EMS 组患者的血清 T、PRL 均高于健康组,差异有统计学意义( $P < 0.017$ );不孕症组患者的血清 VEGF、IGF-1 均高于健康组和 EMS 组,差异有统计学意义( $P < 0.017$ );EMS 组患者的血清 VEGF、IGF-1 均高于健康组,差异有统计学意义( $P < 0.017$ );不孕症组患者的血清抗卵巢抗体(AOAb)、抗子宫抗体(EMAb)、抗绒毛膜促激素抗体(HCGAb)阳性率均高于健康组和 EMS 组,差异有统计学意义( $P < 0.017$ );不孕症组患者的血清抗精子抗体(ASAb)阳性率均高于健康组,差异有统计学意义( $P < 0.017$ );EMS 组患者血清 AOAb、ASAb、HCGAb 阳性率均高于健康组,差异有统计学意义( $P < 0.017$ )。结论 EMS 合并不孕症患者中免疫失衡严重,患者血清内分泌激素水平、VEGF、IGF-1 水平紊乱可能是导致不孕症发生的重要原因。

**关键词:**内分泌激素; 血管内皮生长因子; 胰岛素样生长因子-1; 自身免疫抗体; 子宫内膜异位症

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.15.050 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)15-2299-03

子宫内膜异位症(EMS)是临床上较为常见的妇科良性增生性疾病,相关研究显示 EMS 的发病率可达 0.007% 以上,且近年来呈上升趋势<sup>[1-2]</sup>。EMS 合并不孕占到了 EMS 患者的 15% 以上,且随着近年来 EMS 病情的加重,合并不孕患者的比例也明显上升。血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)可以导致 EMS 患者子宫内膜局部及输卵管黏膜上皮组织的炎性损伤和免疫紊乱,进而导致不孕<sup>[3-5]</sup>。本研究通过选取 2015 年 1 月至 2016 年 3 月本院确诊的 EMS 合并不孕症妇女 47 例,探讨了血清中性激素及 VEGF、IGF-1 等指标的变化,进而进一步揭示了 EMS 合并不孕的机制,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 3 月本院确诊的 EMS 合并不孕症妇女 47 例(不孕症组)、单纯 EMS 患者 40 例(EMS 组)、健康育龄期妇女 40 例(健康组)。不孕症组患者年龄 24~37 岁,平均(30.0±4.3)岁;EMS 分期参考美国生育协会制定的 r-AFS 分期标准:Ⅰ期 9 例,Ⅱ期 12 例,Ⅲ期 18 例,Ⅳ期 8 例;病理学分型:子宫腺肌症 24 例,卵巢内膜异位症 11 例,盆腔内膜异位症 8 例,混合型 4 例。EMS 组患者年龄 22~36 岁,平均(29.4±5.7)岁;r-AFS 分期:Ⅰ期 8 例,Ⅱ期 14 例,Ⅲ期 15 例,Ⅳ期 3 例;病理学分型:子宫腺肌症 20 例,卵巢内膜异位症 9 例,盆腔内膜异位症 8 例,混合型 3 例。健康组研究对象年龄 23~38 岁,平均(29.4±5.5)岁。3 组研究对象一般资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 1.2 纳入排除标准

**1.2.1 纳入标准** (1)EMS 的诊断及分期标准参考美国生育协会制定的 r-AFS 标准<sup>[6]</sup>;(2)不孕症组女性至少有 1 年以上的正常性生活,未采取任何避孕措施、性伴侣健康的情况下未能成功妊娠;(3)取得研究对象的知情同意及医学伦理委员会的批准。

**1.2.2 排除标准** (1)合并心、肝、肾严重疾病及骨髓造血功

能障碍的患者;(2)合并甲状腺功能疾病、肿瘤疾病的患者;(3)伴有精神疾病、认知功能障碍的患者;(4)输卵管畸形、子宫畸形等原因造成的不孕女性;(5)长期使用激素药物、成瘾性药物的患者。

**1.3 观察指标及检测方法** 对比各组患者血清睾酮(T)、雌二醇(E2)、泌乳素(PRL)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、VEGF、IGF-1、抗卵巢抗体(AOAb)、抗精子抗体(ASAb)、抗子宫抗体(EMAb)、抗绒毛膜促激素抗体(HCGAb)。清晨采集空腹静脉血,按照 10 000 r/min 的离心速度进行离心分离血清,-20 ℃ 保存待测,采集标本后 1 周内检测 VEGF、IGF-1、T、E2、PRL;采用瑞士罗氏全自动生化分析仪 E170 模块进行检测,检测试剂盒购自上海泰康生物科技有限公司;AOAb、EMAb、HCGAb 测定采用电化学发光全自动免疫分析仪(美国雅培 i2000)及试剂盒,具体检测方法参照试剂盒说明书,试剂盒内配有质控血清或质控标准品,所有操作严格按照操作说明完成。

**1.4 统计学处理** 采用 SAS9.0 软件包中处理,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,3 组间计量资料比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验;以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组研究对象的血清内分泌激素水平比较** 不孕症组患者的血清 T、E2、PRL 均高于健康组和 EMS 组,差异有统计学意义( $P < 0.017$ ) (3 组研究对象两两比较时,检验水准  $\alpha = 0.05/3 = 0.017$ );EMS 组患者的血清 T、PRL 均高于健康组,差异有统计学意义( $P < 0.017$ ),见表 1。

**2.2 3 组研究对象血清 VEGF、IGF-1 水平比较** 不孕症组患者的血清 VEGF、IGF-1 均高于健康组和 EMS 组,差异有统计学意义( $P < 0.017$ );EMS 组患者的血清 VEGF、IGF-1 均高于健康组,差异有统计学意义( $P < 0.017$ ),见表 2。

表 1 3 组研究对象的血清内分泌激素水平比较(±s)

组别	n	T(ng/mL)	E2(pg/mL)	PRL(ng/mL)	FSH(mIU/mL)	LH(mIU/mL)
健康组	40	0.33±0.11	116.4±10.6	17.41±2.14	6.34±1.47	7.59±0.84
EMS 组	40	0.56±0.24*	120.3±13.7	34.08±4.47*	6.51±1.40	7.76±0.92
不孕症组	47	2.21±0.61*#	139.5±18.7*#	48.17±5.20*#	6.58±1.33	7.94±1.03
F		51.089	22.498	37.852	2.074	1.985
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.339	0.341

注:与健康组比较,\*P<0.017;与 EMS 组比较,#P<0.017

表 2 3 组研究对象血清 VEGF、IGF-1 水平比较(±s)

组别	n	VEGF(ng/mL)	IGF-1(pg/mL)
健康组	40	114.3±27.6	78.3±11.3
EMS 组	40	154.7±28.6*	114.1±15.2*
不孕症组	47	219.5±32.8*#	144.0±18.9*#
F		41.098	37.552
P		<0.001	<0.001

注:与健康组比较,\*P<0.017;与 EMS 组比较,#P<0.017

**2.3 3 组研究对象自身免疫抗体阳性率比较** 不孕症组患者的血清 AOAb、EMAb、HCGAb 阳性率均高于健康组和 EMS 组(P<0.017),不孕症组患者的血清 ASAb 阳性率均高于健康组(P<0.017),EMS 组患者的血清血清 AOAb、ASAb、HC-GAb 阳性率均高于健康组(P<0.017),见表 3。

表 3 3 组研究对象自身免疫抗体阳性情况比较[n(%)]

组别	n	AOAb	ASAb	EMAb	HCGAb
健康组	40	0(0.00)	1(2.50)	0(0.00)	0(0.00)
EMS 组	40	5(12.50)*	11(27.50)*	1(2.50)	3(7.50)
不孕症组	47	19(40.43)*#	16(34.04)*	18(38.30)*#	14(29.79)*#
χ <sup>2</sup>		24.610	13.520	32.039	25.855
P		<0.001	0.001	<0.001	<0.001

注:与健康组比较,\*P<0.017;与 EMS 组比较,#P<0.017

### 3 讨 论

多次人工流产、慢性盆腔炎炎症性疾病等因素,均可以促进 EMS 的发生发展,特别是在年龄大于 35 岁的育龄期女性人群中,EMS 的发病率更高,可较健康人群上升 3~4 倍<sup>[7]</sup>。临床上由于 EMS 患者体内存在过度的局部氧化应激反应、细胞炎性损伤和自身免疫因子的紊乱等,进而导致子宫内膜的容受性改变,受精卵着床窗口期缩短,受精卵发育障碍。有研究显示,EMS 合并不孕不仅导致患者妊娠率下降,同时先兆流产、稽留流产、引产及胎死宫内等不良妊娠结局的发生率也明显上升<sup>[8-9]</sup>。而通过对 EMS 合并不孕患者体内激素水平、自身免疫性指标及相关血清学指标的分析,可以为揭示 EMS 患者的发病机制,为 EMS 合并不孕的综合性临床治疗提供参考。

VEGF 可以诱导子宫内膜新生血管生成过程中血管螺旋、血管内皮功能层的成熟等生理过程,VEGF 的过度表达可以导致子宫内膜及输卵管上皮组织新生血管形成障碍,从而导致血流动力学紊乱和血流灌注不足,导致胚胎着床障碍<sup>[10-11]</sup>;IGF-1 可以诱导局部子宫内膜的巨噬细胞以及单核细胞的浸润,加剧炎性损伤,导致继发性不孕<sup>[12-13]</sup>。AOAb、ASAb、EMAb、

HCGAb 等自身免疫性抗体,可以加剧局部 CD4 T 淋巴细胞紊乱,导致自然杀伤性 T 细胞对于受精卵的杀伤作用增强,从而促进了不孕的发生。

本研究发现,不孕组患者 T、E2、PRL 明显高于 EMS 组和对照组,差异具有统计学意义(P<0.017),提示了性激素水平的紊乱可能在促进不孕的发生中发挥了一定的作用。E2 及 T 的上升,导致了孕激素的相对分泌不足,从而影响到受精卵的发育,而 PRL 的上升,可以抑制黄体的成熟,进而间接影响到孕激素的分泌。有研究者通过回顾性分析了患者临床资料,发现 EMS 合并不孕患者的血清中 PRL 可较对照组上升 25% 以上<sup>[14-15]</sup>,这与本研究的结论较为一致。本研究同时发现,VEGF、IGF-1 在 EMS 合并不孕及单纯 EMS 组患者血清中均明显上升,其中不孕症组的上升更为明显,考虑到 VEGF、IGF-1 的上升可以导致局部子宫内膜新生血管形成障碍,并可以通过影响炎性细胞对子宫内膜或者输卵管的浸润,进而影响到输卵管对于受精卵的转运,导致受精卵难以及时着床和发育。但需要注意的是,Zhang 等<sup>[15]</sup>研究者的研究中并未发现 EMS 合并不孕患者血清中 VEGF 的表达上升,这与本研究的结论并不完全一致,考虑到样本量偏低、血清学指标的检测方法的差异及随访时间的不同等,均可能导致了最终结论的差别。最后,本研究发现不孕组患者的自身免疫紊乱表现更为严重,其 AOAb、EMAb、HCGAb 等不孕抗体指标均明显增高,提示了自身免疫性因素与 EMS 患者不孕的关系。

综上所述,在 EMS 合并不孕患者体内,存在明显的性激素的紊乱和 VEGF 及 IGF-1 的表达上升,同时自身免疫性抗体的活化同样可以促进不孕的发生。但本研究对于相关血清学指标与不孕患者的治疗结局的关系研究不足,存在一定的局限性。

### 参考文献

- [1] Xu H,Becker CM,Lui WT,et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate inhibits angiogenesis and suppresses vascular endothelial growth factor C/vascular endothelial growth factor receptor 2 expression and signaling in experimental endometriosis in vivo[J]. Fertil Steril,2011,96(4):1021-1028.
- [2] Rocha AL,Carrarelli P,Novembri R,et al. Activin A Stimulates Interleukin 8 and Vascular Endothelial Growth Factor Release From Cultured Human Endometrial Stromal Cells: Possible Implications for the Pathogenesis of Endometriosis[J]. Reprod Sci, 2012, 19(8): 832-838.

- [3] 陈霞,赵军招,周玮,等. 子宫内膜异位症不孕患者血管内皮生长因子的检测及其临床意义[J]. 温州医学院学报, 2011,24(3):257-259.
- [4] 高艳,宋静慧. 子宫腺肌病及其不孕相关因素[J]. 国际妇产科学杂志,2014,32(6):624-627.
- [5] 李建青,丁鸿燕,叶银才. 子宫内膜异位症不孕患者卵泡液 VEGF 的变化及意义[J]. 检验医学,2013,25(3):233-235.
- [6] Vodolazkaia A, Yesilyurt BT, Kyama CM, et al. Vascular endothelial growth factor pathway in endometriosis: genetic variants and plasma biomarkers[J]. Fertil Steril, 2016,105(4):988-996.
- [7] 李丽娜. 血清 EMAB 水平对子宫内膜异位症导致不孕诊断价值的探讨[J]. 吉林医学,2014,25(4):731-733.
- [8] 刘丹,刘培淑. 子宫内膜异位症相关性不孕的免疫异常[J]. 医学综述,2011,24(14):2124-2127.
- [9] 田晓迎,董薇. 子宫内膜异位症不孕轻型表现患者腹腔镜联合活血化瘀中药对 VEGF 和 IGF-1 的影响研究[J]. 中国妇幼保健,2014,32(19):3112-3114.
- [10] 张帅,张玉环. 腹腔镜保守性手术联合戈舍瑞林治疗重度卵巢内异位症疗效及影响因素分析[J]. 现代仪器与医疗, 2014,25(6):110-112.
- [11] 张玉凤,王宁宁,刘庆平,等. 子宫内膜异位症合并不孕患者息肉中血管内皮生长因子 A 与微血管密度的关系[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2011,35(22):6631-6636.
- [12] 王景,袁素华,李小梅,等. 检测子宫内膜异位症患者血清与腹腔液催乳素和皮质醇的临床意义[J]. 西部医学, 2015,22(10):1548-1551.
- [13] 魏伟. 子宫内膜异位症合并不孕不育的免疫学研究进展[J]. 菏泽医学专科学校学报,2011,24(1):74-75.
- [14] Xu H, Zhang T, Man GC, et al. Vascular endothelial growth factor C is increased in endometrium and promotes endothelial functions, vascular permeability and angiogenesis and growth of endometriosis[J]. Angiogenesis,2013,16(3):541-551.
- [15] Zhang L, Xiong W, Xiong Y, et al. 17  $\beta$ -Estradiol promotes vascular endothelial growth factor expression via the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway during the pathogenesis of endometriosis[J]. Mol Hum Reprod, 2016, 22(7):526-535.

(收稿日期:2017-02-15 修回日期:2017-04-25)

• 临床探讨 •

## 院内专业小组联合早期家庭干预改善高危儿智能发育效果研究

张诗,何慧静,万国斌<sup>△</sup>,江雯,韦臻

(广东省深圳市妇幼保健院儿童心理与康复科 518000)

**摘要:**目的 分析院内专业小组联合早期家庭干预改善高危儿智能发育的应用效果。方法 选取高危儿 100 例,随机分为 A 组(专业小组联合早期家庭干预)和 B 组(早期家庭干预),另选 50 例健康儿童为 C 组。随访 12 个月,观察患儿家属干预技术掌握率及应对问卷(MCMQ)得分、儿童运动发育指数(PDI)和智力发育指数(MDI)分值、Gesell 智力量表各项得分、后遗症发生率。结果 6 个月时 A 组家属干预技术掌握率(78.00%)高于 B 组(52.00%),差异有统计学意义( $\chi^2=14.78, P<0.05$ )。A 组 MCMQ 中“屈服”“回避”得分低于 B 组,“面对”分值高于 B 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );6、12 个月时 A 组 PDI 及 MDI 分值均高于 B 组,差异有统计学意义( $P<0.017$ );12 个月时 A 组 PDI 及 MDI 与 C 组比较,差异无统计学意义( $P>0.017$ )。12 个月时 A 组 Gesell 智力量表各项指标得分均高于 B 组,差异均有统计学意义( $P<0.017$ )。A 组后遗症发生率(8.00%)低于 B 组(22.00%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 院内专业小组联合家庭进行高危儿早期干预,能为家属提供技术和心理支持,促进患儿智能发育,减少后遗症,值得推广。

**关键词:**专业小组; 家庭干预; 高危儿; 智能发育

**DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.15.051 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)15-2301-03**

高危儿是指胎儿期至新生儿期存在危害脑部因素的婴儿。新生儿中 60% 为高危儿,这类患儿潜在脑损伤风险,一旦出现脑损伤则可致癫痫、智力低下、脑性瘫痪、行为异常、感知觉异常,导致患儿智能发育迟滞,是婴幼儿时期主要致残病因<sup>[1]</sup>。近年来心理学和脑科学研究均表明,胎儿出生后的前 3 年均是脑部发育最快的时期,该时期人脑具有很强可塑性,是智能发育和学习能力提高的重要阶段,也是改善高危儿智能的关键时期<sup>[2]</sup>。目前高危儿的干预方式除院内干预外,还包括儿童保健所、亲子园合作、家庭干预等干预方式,而早期家庭干预是目前国内患儿家属选择最多的院外干预方法。但早期家庭干预由

于家属技术、健康知识不足、操作不规范等因素难以取得良好的效果,且家长急于追求短期效果,但往往事与愿违,心理压力巨大,难以坚持干预。因此,本研究成立院内专业小组,用于协助家属进行早期家庭干预,取得良好效果,现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013 年 5 月至 2015 年 8 月本院高危随访中心高危儿 100 例,随机分为 A、B 组,每组 50 例。另选 50 例健康儿童为 C 组。A 组中男 26 例,女 24 例;出生体质量(2.32±0.30)kg;胎龄(33.48±1.92)周;合并症:缺氧缺血脑病 2 例、败血症 3 例、肺炎 5 例。B 组男 23 例,女 27 例;出生体

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:gbw1978@aliyun.com.