

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.14.010

血清激活素 A、卵泡抑素和胎盘生长因子在子宫内膜异位症中的临床价值

张 璐,王 婷,丁晶文

复旦大学附属妇产科医院妇科,上海 200082

摘要:**目的** 探讨血清激活素 A(ACT A)、卵泡抑素(FS)、胎盘生长因子(PIGF)在子宫内膜异位症(EMT)中的诊断价值及其与 EMT 严重程度的关系。**方法** 选择 2018—2019 年在该院就诊的 EMT 患者 115 例为 EMT 组,选择同期该院的体检健康者 45 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测各组血清 ACT A、FS、PIGF、糖类抗原(CA)125 水平。比较对照组和 EMT 组血清 ACT A、FS、PIGF 和 CA125 水平变化及其在 EMT 中的诊断效能。探讨血清 ACT A、FS、PIGF、CA125 水平与 EMT 严重程度、痛经的关系。**结果** EMT 组血清 ACT A、FS、PIGF、CA125 水平明显高于对照组($P<0.05$)。血清 ACT A、FS、PIGF 水平对 EMT 均有较高的诊断效能,上述指标联合检测的灵敏度为 95.7%,特异度为 88.9%,曲线下面积为 0.980,明显优于 ACT A、FS 和 PIGF 单独检测。EMT 患者血清 ACT A、FS 和 PIGF 水平随着 EMT 严重程度的加重而升高($P>0.05$)。**结论** 血清 ACT A、FS 和 PIGF 与 EMT 的严重程度有关,联合检测有助于对 EMT 患者的诊断。

关键词:子宫内膜异位症; 激活素 A; 卵泡抑素; 胎盘生长因子

中图法分类号:R711.22

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)14-2022-04

Clinical value of serum activin A, follistatin and placental growth factor in endometriosis

ZHANG Lu, WANG Ting, DING Jingwen

Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200082

Abstract:**Objective** To investigate the diagnostic value of serum activin A (ACT A), follistatin (FS), and placental growth factor (PIGF) in endometriosis (EMT) and their relationship with the severity of EMT.
Methods A total of 115 EMT patients treated in this hospital from 2018 to 2019 were selected as the EMT group, and 45 healthy patients who had undergone physical examination in the same hospital during the same period were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum levels of ACT A, FS, PIGF and carbohydrate antigen (CA) 125 in each group. **Results** The serum levels of ACT A, FS, PIGF and CA125 in EMT group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The serum ACT A, FS and PIGF levels had higher diagnostic efficacy for EMT. The sensitivity of the above indicators was 95.7%, specificity was 88.9%, and the area under the curve was 0.980, which was significantly better than ACT A, FS and PIGF alone. The serum ACT A, FS and PIGF levels in EMT patients increased with the severity of EMT ($P>0.05$). **Conclusion** The serum ACT A, FS and PIGF are related to the severity of EMT, and the combined detection is helpful to the diagnosis of EMT patients.

Key words: endometriosis; activin A; follistatin; placental growth factor; diagnosis

子宫内膜异位症(EMT)是妇科的常见疾病,育龄期妇女发病率为 10%~15%,主要表现为不孕不育、痛经和慢性盆腔痛等,但约有 30%的患者无明显临床表现,极易被漏诊或者误诊^[1-2]。EMT 发病机制复杂,病变较为广泛,并且具有侵袭性。现阶段 EMT 的诊断仍然比较困难,主要的检查方法为组织活检,但为侵入性检查,不能用于临床常规筛查。激活素(ACT)A 在女性生殖功能中具有调节细胞增殖、黏附和促进血管形成的作用,对卵泡发育,性激素的产生和黄体形成有重要影响^[3];卵泡抑素(FS)是 ACT 的

天然拮抗剂,主要抑制 ACT 和 ACT 受体的结合,在 EMT 患者中异常表达^[4];胎盘生长因子(PIGF)对子痫前期具有重要预测价值,近年来被证实在 EMT 血管增殖的过程中同样具有重要作用^[5]。本研究通过联合检测 EMT 患者血清 ACT A、FS、PIGF 水平,观察其在诊断 EMT 中的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018—2019 年在本院就诊,且术后病理确诊为 EMT 的患者 115 例为 EMT 组,年龄 18~38 岁,平均(28.61±4.16)岁。选择同期本院

作者简介:张璐,女,医师,主要从事卵巢癌术后的干预相关研究。

本文引用格式:张璐,王婷,丁晶文.血清激活素 A、卵泡抑素和胎盘生长因子在子宫内膜异位症中的临床价值[J].检验医学与临床,2021,18(14):2022-2025.

的体检健康者 45 例为对照组,年龄 19~41 岁,平均(27.98±3.73)岁。纳入标准:(1)所有患者签署知情同意书;(2)经本院伦理委员会审核通过。排除标准:(1)其他妇科疾病;(2)恶性肿瘤;(3)血液和免疫性疾病;(4)高血压、糖尿病和冠心病等慢性疾病;(5)智力障碍或者精神性疾病;(6)孕妇和哺乳期妇女。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 分组 根据腹腔镜镜下检查结果将 EMT 患者分为轻度组 35 例,中度组 59 例,重度组 21 例。轻度组:病变在膀胱反折、直肠子宫陷凹或者散在盆腔腹膜,但未引起腹膜瘢痕和皱缩,卵巢表面无种植,周围无卵巢和输卵管粘连。中度组:病变侵犯一侧或者两侧卵巢,伴有瘢痕或者小的子宫异位瘤,卵巢和输卵管周围轻度粘连。重度组:侵犯卵巢一侧或者两侧异位瘤超过(2×2)cm;一侧或者两侧的卵巢粘连固定;输卵管出现梗阻或者受阻;肠管和泌尿系统受阻明显;子宫骶骨韧带增厚;子宫直肠陷凹粘连而封闭。根据患者是否痛经分为有痛经组 77 例,无痛经组 38 例。

1.2.2 血清标本的留取和检测 采集各组空腹静脉血约 5 mL,静置 30 min,以 3 000 r/min 离心 15 min,

离心半径为 15 cm,留取上清液。采用酶联免疫吸附试验检测血清 ACT A、FS、PIGF 和糖类抗原(CA)125 水平,将需要检测的标本和试剂恢复至室温,按照试剂盒说明书操作,采用酶标仪检测各孔的吸光度(A),检测波长设定为 450 nm,参照波长为 630 nm,根据标准样品 A 值绘制出标准曲线,然后将样品孔的 A 值代入标准曲线,计算出 ACT A、FS、PIGF 和 CA125 水平。试剂盒购自美国 Synttron 公司。

1.2.3 观察指标 比较对照组和 EMT 组血清 ACT A、FS、PIGF 和 CA125 水平变化及其诊断效能;分析血清 ACT A、FS、PIGF、CA125 水平与 EMT 严重程度、痛经等指标的关系。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或方差分析;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线对 ACT A、FS、PIGF、CA125 水平检测 EMT 的诊断效能进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 ACT A、FS、PIGF 和 CA125 水平比较 EMT 组血清 ACT A、FS、PIGF 和 CA125 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 ACT A、FS、PIGF 和 CA125 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ACT A(pg/mL)	FS(ng/mL)	PIGF(μ g/L)	CA125(μ g/mL)
对照组	45	91.48±34.36	1.21±0.40	0.91±0.30	31.98±9.20
EMT 组	115	223.31±83.67	2.54±0.92	1.85±0.75	43.87±13.53
<i>t</i>		11.719	9.883	9.197	6.381
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清 ACT A、FS、PIGF 和 CA125 水平对 EMT 的诊断效能 血清 ACT A、FS 和 PIGF 水平对 EMT 均有较高的诊断效能,曲线下面积(AUC)明显优于 CA125($P<0.05$),ACT A+FS+PIGF 联合检测的灵敏度为 95.7%,特异度为 88.9%,AUC 为 0.980,明显优于上述指标单独检测。见表 2、图 1。

表 2 血清 ACT A、FS、PIGF 和 CA125 水平对 EMT 的诊断效能

指标	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
ACT A	151.3 pg/mL	83.5	86.7	0.910	0.854~0.949
FS	1.37 ng/mL	77.4	84.4	0.873	0.811~0.920
PIGF	1.64 μ g/L	83.5	84.4	0.864	0.801~0.913
CA125	42.28 μ g/mL	50.4	91.1	0.766	0.693~0.830
ACT A+FS+PIGF	—	95.7	88.9	0.980	0.944~0.995

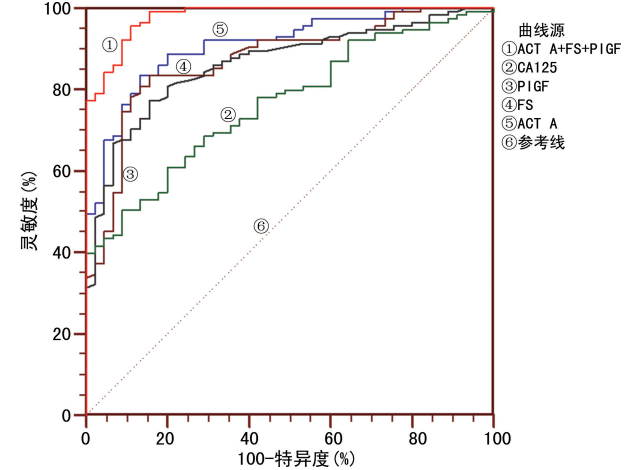


图 1 血清 ACT A、FS、PIGF 和 CA125 水平诊断 EMT 的 ROC 曲线

2.3 EMT 不同严重程度患者血清 ACT A、FS 和 PIGF 水平变化 EMT 患者中度组和重度组的血清 ACT A、FS 和 PIGF 水平明显高于轻度组($P<$

注:—为该项无数据。

0.05),且重度组血清 ACT A、FS 和 PIGF 水平高于中度组($P<0.05$),见表 3。

表 3 EMT 不同严重程度患者血清 ACT A、FS 和 PIGF 水平变化($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ACT A(pg/mL)	FS(ng/mL)	PIGF(μ g/L)
轻度组	35	134.19 $\pm$ 39.41	1.50 $\pm$ 0.49	1.06 $\pm$ 0.38
中度组	59	233.63 $\pm$ 34.36 ^a	2.74 $\pm$ 0.44 ^a	1.93 $\pm$ 0.27 ^a
重度组	21	342.82 $\pm$ 68.09 ^{ab}	3.71 $\pm$ 0.59 ^{ab}	2.93 $\pm$ 0.61 ^{ab}
<i>F</i>		152.850	147.492	158.076
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P<0.05$;与中度组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 EMT 患者痛经对血清 ACT A、FS 和 PIGF 水平的影响 有痛经的 EMT 患者血清 ACT A、FS 和 PIGF 水平明显高于无痛经的 EMT 患者($P<0.05$),见表 4。

表 4 EMT 患者痛经对血清 ACT A、FS 和 PIGF 水平的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ACT A(pg/mL)	FS(ng/mL)	PIGF(μ g/L)
有痛经组	77	265.41 $\pm$ 65.48	3.03 $\pm$ 0.63	2.22 $\pm$ 0.58
无痛经组	38	137.98 $\pm$ 39.99	1.54 $\pm$ 0.50	1.09 $\pm$ 0.39
<i>t</i>		11.012	12.702	10.819
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 EMT 患者血清 ACT A、FS、PIGF 之间的相关性 EMT 患者血清 ACT A 水平与 FS($r=0.861$, $P<0.05$)和 PIGF($r=0.756$, $P<0.05$)呈正相关;血清 FS 水平与 PIGF 呈正相关($r=0.729$, $P<0.05$)。

3 讨 论

EMT 主要依靠病理学进行确诊,由于为侵入性检查,一定程度上限制了其在临床上的使用。新型的生物标志物检测是诊断 EMT 的热点话题,目前临床上使用最多的是 CA125,尽管其灵敏度和特异度不高,但仍被临床广泛使用。EMT 的发病机制一般要通过黏附、侵袭和血管形成等阶段,从而到子宫内膜异位进行种植,在这个过程中各种细胞因子、组织重构、血管再生和免疫反应发挥重要作用。ACT A 是最早在性腺中发现的糖蛋白,能够特异性促进垂体的分泌和合成卵泡刺激素,主要通过自分泌和旁分泌的方式发挥生物学活性^[6]。在 EMT 的研究中发现,ACT A 是一种调节组织细胞功能的基本活性介质,参与了 EMT 的发生发展,在异位内膜中的 ACT A 水平明显高于正常内膜,并且发现在 EMT 腺体和间质细胞中 ACT A 水平明显升高^[7]。本研究表明 EMT 组血清 ACT A 水平明显高于对照组,当血清 ACT A 水平为 151.3 pg/mL 时,诊断 EMT 的灵敏度为 83.5%,特异度为 86.7%,AUC 为 0.910,血清 ACT A 水平在 EMT 中具有较高的诊断效能,与相关

研究一致^[8]。本研究还发现 EMT 患者血清 ACT A 水平随着疾病严重程度的加重而升高,并且发现有痛经的 EMT 患者血清 ACT A 水平明显高于无痛经的 EMT 患者。

FS 属于转化生长因子家族的成员,与 ACT 具有拮抗作用,其主要功能是通过拮抗 ACT 的活性发挥生理功能^[9]。FS 在 EMT 发生发展中的机制仍不清楚,但 FS 在子宫内膜分化、间质转化、免疫调节和细胞凋亡方面具有重要作用^[10-11]。本研究表明 EMT 组血清 FS 水平明显高于对照组,可能与 EMT 患者子宫异位内膜释放 FS 入血,引起血清 FS 水平升高有关。并且发现血清 FS 水平在 EMT 中具有较高的诊断效能,当血清 FS 水平为 1.37 ng/mL 时,诊断 EMT 的灵敏度为 77.4%,特异度为 84.4%,AUC 为 0.873。本研究还发现随着 EMT 疾病严重程度的加重,血清 FS 水平明显升高,并且发现有痛经的 EMT 患者血清 FS 水平明显高于无痛经的 EMT 患者,与相关研究一致^[9]。现已知 FS 主要在 EMT 细胞的胞质中,EMT 患者血清 FS 水平升高,使其拮抗 ACT 和损伤内膜的作用明显增强^[4,8],同时血清 ACT 水平升高在一定程度上促进外周血 FS 水平的升高。

PIGF 是内皮生长因子家族成员,与血管内皮细胞受体 1 结合后,能够增加血管内皮细胞,促进血管的生成^[12]。血管生成是 EMT 内膜生长和修复必需的过程,在月经周期中,子宫内膜细胞和间质细胞增殖均需要新生血管生成,从而导致 EMT 的发生^[13-14]。本研究表明,EMT 组血清 PIGF 水平明显高于对照组,并且随着 EMT 严重程度的加重,血清 PIGF 水平明显升高,说明 PIGF 参与了 EMT 疾病的发生发展过程。现有研究表明,血清 PIGF 水平在 EMT 患者中呈月经周期性变化,分泌期高于增生期,并发现 EMT 患者血清 PIGF 水平受到卵巢周期变化的激素影响从而发生变化^[15]。本研究表明,血清 PIGF 水平在 EMT 中具有较高的诊断效能,当 PIGF 为 1.64 μ g/L 时,诊断 EMT 的灵敏度为 83.5%,特异度为 84.4%,AUC 为 0.864,与余晓茹等^[12]研究一致。在动物 EMT 模型中发现 PIGF 抗体能够明显抑制 EMT 血管的形成,从而抑制 EMT 的发展^[13]。本研究还发现联合血清 ACT A、FS 和 PIGF 水平在检测 EMT 时其灵敏度为 95.7%,特异度为 88.9%,AUC 为 0.980,明显高于 ACT A、FS 和 PIGF 单独检测,说明联合检测可明显提高 EMT 的诊断效能。本研究对上述 3 个指标进行相关性分析发现这 3 个指标之间均呈正相关,说明这 3 个指标之间存在某种内在联系,其确切机制需要进一步研究。

综上所述,血清 ACT A、FS 和 PIGF 与 EMT 的严重程度有关,联合检测有助于对 EMT 的诊断。

参考文献

[1] WAHID B, RAFIQUE S, ALI A, et al. Biomarkers for di-

agnosis of pre-eclampsia and endometriosis[J]. Biomark Med, 2018, 12(10):1161-1173.

[2] LEONE R M U, FERRERO S, MANGILI G, et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes[J]. Hum Reprod Update, 2016, 22(1):70-103.

[3] ZHENG J, QU J, LU P, et al. Activin A stimulates aromatase via the ALK4-smad pathway in endometriosis[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016:5791510.

[4] 张群芳, 刘芸, 陈国勇, 等. 卵泡抑素表达水平与子宫内膜异位症患者体外受精-胚胎移植结局预后相关性分析[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39(5):365-369.

[5] CHO H Y, KYUNG M S, CYFRA 21-1 and placental growth factor as screening markers for endometriosis[J]. Med Sci Monit, 2019, 25:1087-1092.

[6] KASAI K, KATO T, KADOTA Y, et al. Intraperitoneal administration of activin A promotes development of endometriotic lesions in a mouse model of endometriosis[J]. J Med Invest, 2019, 66(1/2):123-127.

[7] 赵丽琴, 郑伟平. 激活素 A 对子宫内膜异位来源间质细胞 IL-6、IL-8 以及 VEGF 因子表达及分泌的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(16):2730-2733.

[8] 徐小艳, 洛若愚, 邢辉. 激活素 A 和卵泡抑素在子宫内膜异位症中的诊断价值[J]. 中国生育健康杂志, 2015, 26(2):119-122.

[9] 刘红梅, 高丽敏, 陈玲. CA125、尿皮质素、卵泡抑素与子宫内膜异位症相关性研究[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(10):1164.

[10] KIESEL L, SOUROUTI M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century[J]. Climacteric, 2019, 22(3):296-302.

[11] DORIEN F O, FLORES I, WAELEKENS E, et al. Noninvasive diagnosis of endometriosis: review of current peripheral blood and endometrial biomarkers[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 50:72-83.

[12] 余晓茹, 李燕. 血管内皮生长因子及胎盘蛋白-14 在子宫内膜异位症诊断中的价值及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(15):3152-3154.

[13] 曾昭智, 张锦红, 陆少君. 胎盘生长因子抗体对大鼠子宫内膜异位症模型的治疗作用[J]. 广东药学院学报, 2016, 32(2):228-230.

[14] 何春妮, 李雪梅. 胎盘生长因子抑制剂治疗子宫内膜异位症的实验研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2014, 25(3):386-387.

[15] ZUCCHINI C, DE SANCTIS P, FACCHINI C, et al. Performance of circulating placental growth factor as a screening marker for diagnosis of ovarian endometriosis: a pilot study[J]. Int J Fertil Steril, 2016, 9(4):483-489.

(收稿日期:2020-10-16 修回日期:2021-02-18)

(上接第 2021 页)

干扰因素,提高冷沉淀检测的合格率,避免因Ⅷ因子抽检结果偏低而导致血液不必要的报废。

参考文献

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 血站技术操作规程(2019 版)[S]. 北京:中国标准出版社, 2019:44-46.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 全血及成分血质量要求(GB 18469-2012)[S]. 北京:中国标准出版社, 2012:12.

[3] 吴南, 张志安, 尤榕, 等. 国内 24 家血液中心全血分离制备成分血的现状研究[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(11):1132-1136.

[4] 梁佩贤, 刘运芝, 余晋林, 等. 冷沉淀凝血因子虹吸法制备工艺参数的优化与验证[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(15):2210-2213.

[5] BARTO N, JERROLD H L, HOMER T, et al. Cryoprecipitate transfusion in bleeding patients[J]. CJEM, 2020, 22(2):4-11.

[6] DEBBIE H, ERICK C, DON C, et al. Targeted cryoprecipitate transfusion in severe traumatic haemorrhage[J]. Injury, 2020, 51(9):1949-1955.

[7] 肖乐宇. 冷沉淀凝血因子制备仪制备冷沉淀的质量评价[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(1):96-97.

[8] 陈菊芬, 沈磁石, 叶有玩, 等. 不同时间制备的血浆及冷沉淀的质量比较[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(5):454-456.

[9] 陈盛旺, 罗庆宗, 古全英, 等. 采后不同时间分离的血浆所制备的冷沉淀质量分析[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(6):708-709.

[10] 李建华, 王倩, 肖鲲. 全自动血液分离机制备产品的质量分析[J]. 临床输血与检验, 2015, 17(6):541-543.

[11] 钟万芬, 唐小勇, 孙凯, 等. 两种融浆机融解冷沉淀及融解时间的长短对冷沉淀中凝血因子生物活性的影响[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(18):2739-2741.

[12] 陈同庆, 李振兴. Sysmex CA7000 血凝仪试剂仓试剂放置时间对血凝四项检测结果的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(6):1633-1637.

[13] 姚碧婉. 几种血标本样品管在急诊生化检验的评价[J]. 当代医学, 2012, 18(3):105-106.

[14] FENDERSON J L, MELEDEO M A, RENDO M J, et al. Hemostatic characteristics of thawed, pooled cryoprecipitate stored for 35 days at refrigerated and room temperatures[J]. Transfusion, 2019, 59(S2):1560-1567.

(收稿日期:2021-01-11 修回日期:2021-04-18)