

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.17.007

组织 TMEFF2 基因甲基化状态与子宫内膜癌和
子宫内膜增生的关系*曾凡清,殷娟,胡静,郑颖[△]

重庆市第九人民医院妇产科,重庆 400799

摘要:目的 分析含表皮样生长因子和卵泡抑素结构域的跨膜蛋白 2(TMEFF2)基因甲基化状态与子宫内膜癌(EC)和子宫内膜增生的关系。方法 选取 2017 年 3 月至 2021 年 8 月在该院妇产科住院的 172 例汉族女性为研究对象,包括 91 例 EC 患者(EC 组)、36 例子官内膜增生患者(增生组)和 45 例子官内膜正常女性(对照组)。采用实时定量焦磷酸测序检测 TMEFF2 基因 3 个 CpG 位点甲基化水平。根据甲基化指数(MI),将 91 例 EC 患者分为未甲基化组(MI<10%)、中低度甲基化组(MI 为 10%~30%)和高度甲基化组(MI>30%)。比较对照组、增生组、EC 组临床资料,比较不同甲基化水平组各项临床和病理学特征。采用随机森林分类算法,根据变量在诊断中的重要性绘制出示意图,并对其进行排序,筛选鉴别诊断指标。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 TMEFF2 基因 CpG1 位点甲基化水平对 EC、增生子宫内膜及正常子宫内膜的鉴别诊断价值。结果 EC 组、对照组、增生组 TMEFF2 基因 MI 分别为 24.53(9.20,65.78)、4.58(0.49,15.76)、13.67(2.95,28.76),EC 组 MI 明显高于对照组和增生组,且增生组 MI 明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。未甲基化组、中低度甲基化组、高甲基化组的 EC 肿瘤(pT)分期、淋巴结转移状态(pN)分期、年龄分布情况比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。根据随机森林分类法,TMEFF2 基因 CpG1 位点甲基化状态是仅次于体质指数的重要诊断指标。ROC 曲线分析结果显示,TMEFF2 基因 CpG1 位点甲基化水平鉴别子宫内膜增生与正常子宫内膜、EC 与子宫内膜增生的曲线下面积分别为 0.700(95%CI:0.586~0.813, $P<0.05$)和 0.933(95%CI:0.891~0.976, $P<0.05$)。结论 TMEFF2 基因 CpG1 位点甲基化异常与子宫内膜增生形成及增生组织进一步癌变密切相关,可作为潜在的预测因子。

关键词:CpG 位点; 定量甲基化; 含表皮样生长因子和卵泡抑素结构域的跨膜蛋白 2; 子宫内膜癌; 子宫内膜增生

中图法分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)17-2497-06

Association of methylation status of TMEFF2 gene with endometrial cancer and
hyperplastic endometrial lesions*ZENG Fanqing, YIN Juan, HU Jing, ZHENG Ying[△]

Department of Obstetrics and Gynecology, Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400799, China

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between the methylation status of transmembrane protein with epidermal growth factor-like and two follistatin-like domains gene (TMEFF2) gene and endometrial carcinoma (EC), endometrial hyperplasia. **Methods** A total of 172 Han women hospitalized in the Department of Obstetrics and Gynecology of Chongqing Ninth People's Hospital from March 2017 to August 2021 were selected as the research objects, including 91 patients with EC (EC group), 36 patients with endometrial hyperplasia (hyperplasia group) and 45 women with normal endometrium (control group). Quantitative pyrosequencing was used to detect three CpG loci of TMEFF2 gene. According to the methylation index (MI), 91 EC patients were divided into unmethylated group (MI<10%), moderate-low methylation group (MI 10%~30%) and high methylation group (MI>30%). The clinical data of control group, hyperplasia group and EC group were compared, and the clinical data of different methylation level groups were compared. Using the random forest classification algorithm, draw a schematic diagram based on the importance of variables in diagnosis, and rank them to screen for differential diagnostic indicators. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of TMEFF2 gene CpG1 methylation level in the dif-

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目面上项目(2020MSXM019)。

作者简介:曾凡清,男,副主任医师,主要从事妇科肿瘤与内分泌研究。 [△] 通信作者, E-mail:zhengying704@126.com。网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240815.1530.016.html>(2024-08-16)

ferential diagnosis of EC, proliferative endometrium and normal endometrium. **Results** The MI of TMEFF2 gene in the EC group, control group, hyperplasia group were 24.53 (9.20, 65.78), 4.58 (0.49, 15.76) and 13.67 (2.95, 28.76), the MI in EC group was significantly higher than those in control group and hyperplasia group, and the MI in hyperplasia group was significantly higher than that in control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were statistically significant differences on EC tumor (pT) stage, lymph node metastasis (pN) stage and age distribution among the unmethylated group, moderate-low methylation group and high methylation group ($P < 0.05$). According to the random forest classification method, the methylation status of CpG1 site in TMEFF2 gene is an important diagnostic indicator second only to body mass index. ROC curve analysis showed that the area under the curve of TMEFF2 CpG1 methylation in differentiating endometrial hyperplasia from normal endometrium, EC from endometrial hyperplasia were 0.700 (95%CI: 0.586–0.813, $P < 0.05$) and 0.933 (95%CI: 0.891–0.976, $P < 0.05$) respectively. **Conclusion** CpG1 loci of TMEFF2 gene relates closely to the formation of endometrial hyperplasia and the further carcinogenesis of endometrial hyperplasia, which can be used as a potential predictive molecule.

Key words: CpG sites; quantitative methylation; transmembrane protein with epidermal growth factor-like and two follistatin-like domains gene; endometrial cancer; hyperplastic endometrial lesions

子宫内膜癌(EC)是我国绝经后女性中较为常见的妇科恶性肿瘤之一^[1],约有 10% EC 患者具有遗传性特征^[2]。此外子宫内膜增生是 EC 另一个重要的危险因素,尤其以异型增生进展为子宫内膜腺癌的风险最高^[3]。除遗传因素外,子宫内膜癌变还涉及多种表观遗传机制^[4-5],例如雌激素代谢、DNA 错配修复系统和信号通路的基因启动子区域的甲基化变化。含表皮样生长因子和卵泡抑素结构域的跨膜蛋白 2 (TMEFF2)可编码一个由 374 个氨基酸组成的单通道跨膜蛋白,在一些恶性肿瘤如结肠癌、胶质瘤、前列腺癌组织中因受到基因启动子高甲基化影响而导致蛋白表达下调^[6-8]。有趣的是,TMEFF2 在肿瘤发展过程中具有促癌和抑癌两种活性,这取决于选择性剪接和外域脱落^[9]。虽然 TMEFF2 启动子甲基化水平在癌症基因组图谱(TCGA)数据库的不同肿瘤类型中存在差异,但其在 EC 中的表达和启动子甲基化仍未得到证实。本研究比较了 EC、增生性和正常的子宫内膜组织中 TMEFF2 甲基化状态,并进一步研究了不同甲基化水平组 EC 患者其他临床和组织病理学特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2021 年 8 月在本院妇产科住院治疗的 172 例汉族女性为研究对象,包括 91 例 EC 患者(EC 组)、36 例子宫内膜增生患者(增生组)和 45 例子宫内膜正常女性(对照组)。所有研究对象的子宫内膜组织均由 2 名病理学专家进行了组织病理学分析。91 例 EC 患者包括 78 例(85.71%)子宫内膜样癌,13 例(14.29%)子宫内膜样癌伴鳞状分化。36 例子宫内膜增生患者包括 21 例简单增生,5 例简单增生伴异型增生,10 例复杂增生伴异型增生。对照组为本院妇产科常规检查女性,子宫内膜均正常。本研究已获得本院医学伦理委员会审核批准(2017 伦审 021 号),所有患者及家属均签署知

情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有研究对象临床资料,包括年龄、初潮年龄、体质量指数(BMI)、月经状况、生育情况、高血压史、糖尿病史、吸烟史等资料。

1.2.2 DNA 分离和亚硫酸盐修饰 通过一次性子宫内膜细胞取样管进行手动抽吸取样,将子宫内膜组织进行石蜡包埋,切片后立即在 RNAlater 溶液中稳定,并在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱中保存。然后用柱法提取 DNA (dNeasy Blood and Tissue Kit[®],德国 Qiagen GmbH 公司)。采用 1.5% 琼脂糖凝胶电泳评估分离的 DNA 定性参数,并使用 Nanodrop[®] 仪测量 DNA 浓度。选取浓度 $\geq 100\text{ ng}/\mu\text{L}$ 的样品进行进一步处理。使用 Epitect 亚硫酸氢盐试剂盒[®](德国 Qiagen GmbH 公司)将基因组 DNA (1 μg)用于亚硫酸氢盐转化:将 1 μg DNA 溶于无核酸酶水中,与 85 μL 亚硫酸氢盐混合物和 35 μL DNA 保护缓冲液混合并扩增。将样品冷冻至 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

1.2.3 甲基化分析 采用定量焦磷酸测序(Pyro-mark Q96 Id device)分析 TMEFF2 基因 3 个 CpG 位点的甲基化水平。采用 CCD 相机扫描酶级联反应最后一步发出的可见光,发光率与所含核苷酸的数目保持连续的比例。焦磷酸测序具有聚合酶链反应(PCR)扩增和测序阶段;DNA 扩增需要在 25 μL 反应体系(PyroMark PCR Kit[®],德国 Qiagen GmbH 公司)中完成,包含 $2 \times$ PyroMark PCR 反应混合物, $10 \times$ CoralLoad Concentrate 混合溶液,1 μL (25 mmol/L) MgCl_2 溶液, $5 \times$ Q 溶液,0.24 $\mu\text{mol/L}$ 引物混合液,RNase 去离子水和二硫化物修饰的 DNA。PCR 反应步骤如下:95 $^{\circ}\text{C}$ 聚合酶活化 15 min;94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 15 s,56 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s,在 72 $^{\circ}\text{C}$ 下最终延伸 10 min,共 45 个循环。然后采用 1.5% 琼脂糖凝胶电泳评估扩增产物。PCR 产物(20 μL)与链霉

亲和素包被的琼脂糖磁珠、结合缓冲液和无核酸酶水混合,总体积为 80 μ L。将用于测序的 5'-生物丁质链固定,转移到含有 0.4 mol/L 测序引物的结合缓冲溶液(Qiagen GmbH)中,并在-80 $^{\circ}$ C 下孵育 2 min。样品使用 Pyromark Q96 ID 实时定量焦磷酸序列分析仪进行分析,计算每个 CpG 位点的 C/T 比值和峰值。样品一式两份进行分析,对照组包括市售甲基化和未甲基化 DNA(稀释至 100%、75%、50%、25%和 0%)。TMEFF2 甲基化正向引物:5'-AAATTTTC-GAGATTATGCGC-3',反向引物:5'-CCGAAAAA-CACAAAATCGCG-3';TMEFF2 非甲基化正向引物:5'-AAATTTTTTGAGATTATGTGT-3',反向引物:5'-CCAAAAAACACAAAATCACA-3'。甲基化指数(MI)为所有基因 CpG 位点平均甲基化百分比。根据 MI,将 91 例 EC 患者分为未甲基化组(MI<10%)、中低度甲基化组(MI 为 10%~30%)和高度甲基化组(MI>30%)^[10-11]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;采用随机森林分类算法,根据变量在诊断中的重要性绘制出示意图,并对其进行排序,筛选鉴别诊断指标。采用受试者工作特

征(ROC)曲线分析 TMEFF2 基因 CpG1 位点 MI 鉴别子宫内膜增生与正常子宫内膜、EC 与子宫内膜增生的效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组、增生组、EC 组临床资料比较 EC 组绝经后比例、未生育比例高于对照组和增生组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。EC 组年龄大于对照组和增生组,BMI、高血压病史及糖尿病病史比例明显高于对照组和增生组,吸烟史比例低于对照组和增生组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。3 组初潮年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 3 组研究对象 TMEFF2 基因 MI 比较 EC 组、对照组、增生组 TMEFF2 基因 MI 分别为 24.53(9.20,65.78)、4.58(0.49,15.76)、13.67(2.95,28.76),EC 组 MI 明显高于对照组和增生组,且增生组 MI 明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 不同甲基化水平组各项临床和病理组织学特征比较 根据 MI,91 例 EC 患者分为未甲基化组 23 例,中低度甲基化组 35 例,高度甲基化组 33 例。未甲基化组、中低度甲基化组、高甲基化组的 EC 肿瘤(pT)分期、淋巴结转移状态(pN)分期、年龄分布情况比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。3 组 BMI、月经状况、高血压史、糖尿病史、吸烟史、病理类型、组织学分级比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 对照组、增生组、EC 组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	初潮年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	月经状况		
					绝经前	接近绝经	绝经后
对照组	45	48.53 $\pm$ 11.11	13.22 $\pm$ 2.01	24.09 $\pm$ 4.82	29(64.44)	6(13.33)	10(22.22)
增生组	36	53.39 $\pm$ 9.64	13.17 $\pm$ 1.87	26.55 $\pm$ 4.07	11(30.56)	7(19.44)	18(50.00)
EC 组	91	64.16 $\pm$ 9.68	13.21 $\pm$ 1.42	28.57 $\pm$ 3.81	4(4.40)	5(5.49)	82(90.11)
<i>F</i> / χ^2		40.721	0.010	17.792		71.241	
<i>P</i>		<0.001	0.990	<0.001		<0.001	

组别	<i>n</i>	生育情况		高血压史		糖尿病史		吸烟史	
		已生育	未生育	有	无	有	无	有	无
对照组	45	43(95.56)	2(4.44)	15(33.33)	30(66.67)	6(13.33)	39(86.67)	9(20.0)	36(80.00)
增生组	36	36(100.00)	0(0.00)	18(50.00)	18(50.00)	8(22.22)	28(77.78)	9(25.0)	27(75.00)
EC 组	91	80(87.91)	11(12.09)	69(75.82)	22(24.18)	35(38.46)	56(61.54)	8(8.79)	83(91.21)
<i>F</i> / χ^2		6.240		24.161		10.209		6.415	
<i>P</i>		0.044		<0.001		0.006		0.040	

2.4 诊断指标的选择和鉴别诊断性能 采用随机森林分类算法,根据变量在诊断预测中的重要性绘制出示意图,并对其进行排序(图 1A)。结果显示,CpG 甲基化状态和临床变量中,BMI 是最重要的预测指标,其他依次是 TMEFF2 基因 CpG1 位点甲基化状态、

年龄、TMEFF2 基因 CpG3 和 CpG2 位点甲基化状态。其他参数包括吸烟、初潮年龄和产次对诊断没有明显影响。本研究选择 CpG1 位点作为鉴别诊断指标。ROC 曲线分析结果显示,TMEFF2 基因 CpG1 位点 MI 鉴别子宫内膜增生与正常子宫内膜、EC 与子

宫内膜增生的 AUC 分别为 0.700(95%CI:0.586~0.813, $P<0.05$)和 0.933(95%CI:0.891~0.976,

表 2 不同甲基化水平组各项临床和病理组织学特征比较[$n(\%)$]

组别	n	年龄(岁)		BMI(kg/m ²)		月经状况	
		≤50	>50	<30	≥30	绝经前/接近绝经	绝经后
未甲基化组	23	12(52.17)	11(47.83)	13(56.52)	10(43.48)	2(8.70)	21(91.30)
中低度甲基化组	35	3(8.57)	32(91.43)	21(60.0)	14(40.0)	5(14.29)	30(85.71)
高甲基化组	33	10(30.30)	23(69.70)	16(48.48)	17(51.52)	2(6.06)	31(93.94)
χ^2		13.451		0.941		1.339	
P		<0.001		0.625		0.512	

组别	n	生育情况		高血压史		糖尿病史	
		已生育	未生育	有	无	有	无
未甲基化组	23	4(17.39)	19(82.61)	3(13.04)	20(86.96)	12(52.17)	11(47.83)
中低度甲基化组	35	3(8.57)	32(91.43)	7(20.0)	28(80.0)	22(62.86)	13(37.14)
高甲基化组	33	4(12.12)	29(87.88)	12(36.36)	21(63.64)	22(66.67)	11(33.33)
χ^2		1.016		4.562		1.245	
P		0.602		0.102		0.537	

组别	n	吸烟史		病理类型		pT 分期	
		有	无	子宫内膜样癌	子宫内膜样癌伴鳞状分化	T0~T1b	T2~T3b
未甲基化组	23	3(13.04)	20(86.96)	20(86.96)	3(13.04)	23(100.0)	0(0.0)
中低度甲基化组	35	1(2.86)	34(97.14)	28(80.0)	7(20.0)	27(77.14)	8(22.86)
高甲基化组	33	4(12.12)	29(87.88)	30(90.91)	3(9.09)	21(63.64)	12(36.36)
χ^2		2.512		1.690		10.481	
P		0.285		0.430		0.005	

组别	n	pN 分期		组织学分级	
		N0/1	NX	G1/2	G3
未甲基化组	23	18(78.26)	5(21.74)	17(73.91)	6(26.09)
中低度甲基化组	35	13(37.14)	22(62.86)	27(77.14)	8(22.86)
高甲基化组	33	9(27.27)	24(72.73)	24(72.73)	9(27.27)
χ^2		15.379		0.186	
P		<0.001		0.911	

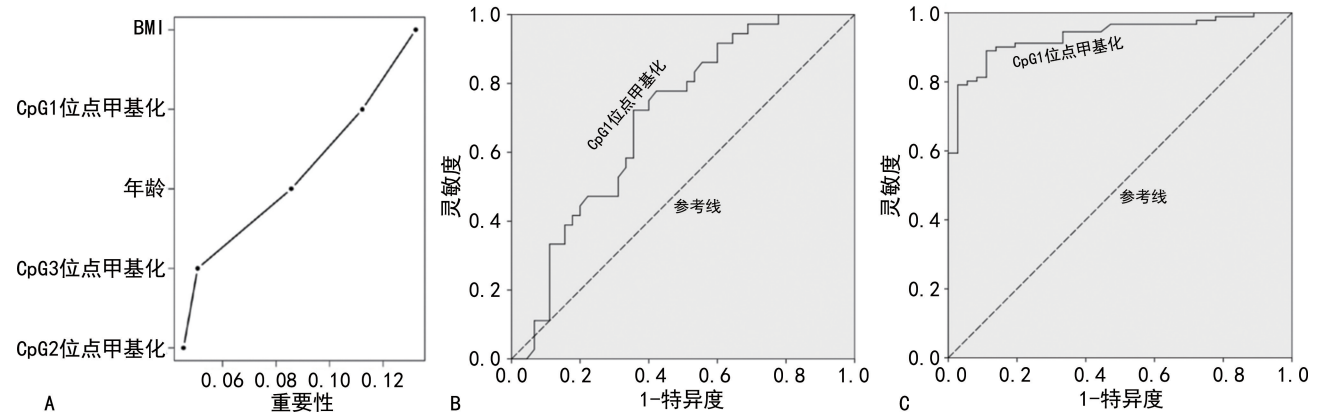


图 1 诊断指标的选择和鉴别诊断性能分析

3 讨 论

EC 传统上分为 I 型和 II 型^[12]。I 型属于雌激素依赖型,并伴有增生形成,在肥胖女性中更为常见。有 20%~30% 子宫内膜癌属于 II 型,被认为与雌激素无关,而与萎缩和非整倍体有关,且具有更高的转移和死亡风险。此外,根据组织病理学特征又将 EC 进一步分为子宫内膜样癌(高达 75%,通常与 I 型 EC 相关)、浆液性癌、癌肉瘤和透明细胞癌^[13]。虽然这种分类仍然是主要的诊断工具,但众多研究已强调了将遗传特征和风险确定模型结合起来的重要性^[4-5]。

本研究分析了 TMEFF2 基因中 3 个 CpG 位点的甲基化情况。由于 TMEFF2 基因属于新型癌相关基因,因此,很少有关于它们与子宫内膜增生或 EC 相关的报道^[14]。TMEFF2 基因蛋白产物的功能表明其在癌组织中甲基化水平可能增加,然而,异常甲基化也需要在可进化为 EC 的增生类型中检测。本研究结果证实从正常子宫内膜组织到 EC 组织,TMEFF2 基因 MI 呈升高趋势,尤其是 CpG1 位点甲基化与子宫内膜增生及增生组织 EC 癌变风险有关。

TMEFF2 基因位于染色体 2q32.3,包含 11 个外显子,其编码的跨膜蛋白含有含表皮样生长因子(EGF)样和 Follistatin 样结构域(TPEF)。TMEFF2 蛋白最早是由 UCHIDA 等^[15]从人胃成纤维细胞中提取,且被证实可调节中枢神经系统的发育。TMEFF2 基因编码的单通道跨膜蛋白包括 3 种异构体,每种异构体都有一个胞外区域、一个跨膜结构域和一个胞内区域。胞外区域包括 2 个 Follistatin-样功能域,可结合 TGF- β 和 VEGF,并抑制其受体的作用,此外 EGF 样功能域可调节 EGF/neuregulin 家族和结合 Ca^{2+} ^[9]。胞内区域包含一个潜在的 G 蛋白激活序列,参与细胞内的信号转导。有研究证实,TMEFF2 基因敲除可导致小鼠生长迟缓和白色脂肪组织的严重丧失,这表明 TMEFF2 可能参与了白色脂肪组织的生长和形成^[16]。在成年人中,TMEFF2 基因表达是特异性的,例如在大脑和前列腺组织中有选择性地高表达^[17]。TMEFF2 基因还在正常结肠黏膜、肌成纤维细胞和小胶质细胞等组织和细胞中表达,并能维持中枢神经系统的正常功能^[6,18]。近年来,研究表明 TMEFF2 基因在一些癌组织下调,可能在肿瘤抑制中起作用^[6-8]。然而,TMEFF2 基因在雄激素依赖性前列腺癌中的表达明显增加,其胞外区域激活细胞外信号调节激酶(ERK1/2),并促进前列腺癌细胞增殖,这表明 TMEFF2 基因可促进癌症进展^[7-8]。

目前,关于 TMEFF2 基因在妇科癌症中的研究很少。本研究比较了 EC 组织、增生子宫内膜组织和正常子宫内膜组织中 TMEFF2 基因甲基化状态。另外,本研究分析了不同甲基化水平组各项临床和病理组织学特征,并通过 ROC 曲线对其诊断性能进行了量化。很明显,异常的 DNA 甲基化是 EC 发生的常见因素。DNA 甲基化降低发生在癌变早期,启动子

高甲基化导致基因沉默和基因表达缺失。因此,当肿瘤抑制基因、参与细胞周期或 DNA 修复的关键基因受到影响时,可诱发癌变^[19]。正常子宫内膜组织、增生子宫内膜组织和 EC 组织中 TMEFF2 基因 MI 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。这些结果强调了 TMEFF2 基因在子宫内膜癌和子宫内膜增生发生中的重要性,并进一步支持增生作为癌前病变的组织形式。NIEMINEN 等^[20]的研究也得到了类似的结果,并观察到从正常子宫内膜组织通过简单增生发展到复杂类型的过程中,24 个肿瘤抑制基因的甲基化趋势增加。

然而,本研究仅观察到子宫内膜增生与 EC 之间 TMEFF2 基因 CpG1 位点甲基化 MI 差异,未得出高甲基化增生组织是癌级联前提步骤的结论。需要更大的样本量以便于详细分析特定增生和癌亚型中的异常甲基化。此外,甲基化临界值的确定尚未统一,目前主要依赖于以下分类方法:未甲基化 MI 为 0%~<10%,中低度甲基化的 MI 为 10%~<30% 和高度甲基化的 MI 为 30%~<100%^[10-11],也有一些研究采用 ROC 曲线来建立甲基化临界值,以应用于 EC 诊断、癌症类型鉴别、治疗决策和预测患者存活率^[21]。以上研究均表明甲基化状态有被用作癌症管理中的生物标志物的潜在价值。本研究通过绘制 ROC 曲线,发现 TMEFF2 基因 CpG1 位点甲基化用于鉴别诊断子宫内膜增生组织和 EC 组织的 AUC>0.9,说明鉴别诊断效能较高。

综上所述,TMEFF2 基因 CpG1 位点甲基化异常是子宫内膜增生形成及增生组织进一步癌变的重要预测因子。

参考文献

- [1] 陈金东. 中国各类癌症的发病率和死亡率现状及发展趋势[J]. 遵义医学院学报, 2018, 41(6): 653-662.
- [2] 王芬芬, 谢幸. 子宫内膜癌的病因及高危因素[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(6): 401-403.
- [3] 张赫, 孔为民. 代谢因素与子宫内膜不典型增生及子宫内膜癌的相关性列线图模型[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(7): 566-571.
- [4] 邓波儿, 孔为民. 子宫内膜癌的表现遗传学研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2021, 48(3): 184-188.
- [5] 戴一博, 王婧元, 赵路阳, 等. 子宫内膜癌 DNA 错配修复基因异常的相关研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(12): 869-872.
- [6] PULVERER W, KRUUSMAA K, SCHÖNTHALER S, et al. Multiplexed DNA methylation analysis in colorectal cancer using liquid biopsy and its diagnostic and predictive value[J]. Curr Issues Mol Biol, 2021, 43(3): 1419-1435.
- [7] XIE S, ZHANG Y, PENG T, et al. TMEFF2 promoter hypermethylation is an unfavorable prognostic marker in gliomas[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 148.
- [8] GAWEL-BEBEN K, ALI N, ELLIS V, et al. TMEFF2 shedding is regulated by oxidative stress and mediated by ADAMs and transmembrane serine pr-(下转第 2507 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.17.008

子痫前期孕妇血清 Endocan 水平升高与宫内生长受限、不良妊娠结局的关系*

叶 辉, 刘 艳, 吴俏坪

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心海南医院产科, 海南三亚 572000

摘要:目的 探讨子痫前期(PE)孕妇血清内皮细胞特异性分子 1(Endocan)水平升高与胎儿宫内生长受限(IUGR)、不良妊娠结局的关系。方法 选取 2020 年 5 月至 2022 年 8 月该院产科收治的 49 例 PE 患者作为研究对象。根据有无胎儿 IUGR, 将 49 例 PE 患者分为 PE 伴 IUGR 组 28 例和单纯 PE 组 21 例。同期招募 39 例血压无异常且无任何并发症的健康孕妇作为正常妊娠组。根据妊娠结局, 将 49 例 PE 患者分为良好妊娠结局组与不良妊娠结局组。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 Endocan 水平。比较各组孕妇临床资料、新生儿特征, 以及 Endocan 水平。采用 Spearman 相关分析血清 Endocan 与其他指标的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Endocan 在 IUGR 诊断和不良妊娠结局预测中的价值。结果 正常妊娠组、单纯 PE 组、PE 伴 IUGR 组 Endocan 水平分别为 560.00(423.00, 748.00)、592.00(479.00, 923.50)、1 571.00(1 044.50, 2 129.50)pg/mL。与正常妊娠组 Endocan 水平比较, 单纯 PE 组和 PE 伴 IUGR 组血清 Endocan 水平明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且 PE 伴 IUGR 组血清 Endocan 水平较单纯 PE 组进一步升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。PE 患者血清 Endocan 水平与子宫动脉搏动指数(PI)呈正相关($r = 0.408, P = 0.004$)。血清 Endocan 诊断 PE 中胎儿 IUGR 的曲线下面积(AUC)为 0.834(95%CI: 0.720~0.948), 灵敏度和特异度分别为 78.6%和 81.0%, Cut-off 值为 943 pg/mL。与良好妊娠结局组比较, 不良妊娠结局组血清 Endocan 水平明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 Endocan 水平预测不良妊娠结局的 AUC 为 0.816(95%CI: 0.685~0.946), 灵敏度和特异度分别为 80.0%和 82.8%, Cut-off 值为 1 197 pg/mL。结论 PE 患者血清 Endocan 水平升高与 IUGR 有关, 并且可以预测不良妊娠结局。

关键词:子痫前期; 内皮细胞特异性分子 1; 宫内生长受限; 不良妊娠结局; 诊断

中图分类号:R446.1; R714.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)17-2502-06

Relationship between elevated serum Endocan level and intrauterine growth restriction, adverse pregnancy outcomes in pregnant women with preeclampsia*

YE Hui, LIU Yan, WU Qiaoping

Department of Obstetrical, Hospital Obstetrics in Hainan, Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Sanya, Hainan 572000, China

Abstract: **Objective** To explore the correlations between serum endothelial cell specific molecular 1 (Endocan) level in preeclampsia (PE) pregnant women and fetal intrauterine growth restriction (IUGR), adverse pregnancy outcomes. **Methods** A total of 49 PE patients admitted to Hospital Obstetrics in Hainan, Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine from May 2020 to August 2022 were selected as the research objects. According to the presence or absence of fetal IUGR, 49 PE patients were divided into PE with IUGR group (28 cases) and simple PE group (21 cases). During the same period, 39 healthy pregnant women without abnormal blood pressure and any complications were recruited as the normal pregnancy group. According to the pregnancy outcome, the patients were divided into good pregnancy outcome group and adverse pregnancy outcome group. Serum Endocan level of all subjects was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The clinical data and Endocan level of each group were compared. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum Endocan and other indicators. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of serum Endocan in the diagnosis of fetal IUGR and the prediction of adverse pregnancy outcomes. **Results** The levels of Endocan were 560.00(423.00, 748.00), 592.00(479.00, 923.50), 1 571.00(1 044.50, 2 129.50)pg/mL in normal preg-

* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(22A200116)。

作者简介:叶辉,女,主治医师,主要从事胎儿宫内生长发育受限研究。