

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.02.019

血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 在子宫内膜异位症患者中的水平变化及诊断价值

王 兰 兰

复旦大学附属妇产科医院妇科, 上海 200090

摘 要:目的 探讨血清神经生长因子(NGF)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)和前列腺素 F2 α 受体(PTGFR)在子宫内膜异位症(EMT)患者中的水平变化及诊断价值。方法 选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在该院就诊的 EMT 患者 117 例作为 EMT 组,选择同期在该院进行体检的健康女性 45 例为对照组。比较两组血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平,比较不同美国生育学会修正的 EMT 分期法(r-AFS)分期、不同痛经严重程度 EMT 患者的血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平;分析 EMT 患者血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平之间的相关性;分析血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平对 EMT 的诊断价值。结果 EMT 组血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。r-AFS IV 期患者血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平明显高于 I ~ II 期和 III 期患者,III 期患者血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平明显高于 I ~ II 期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。重度痛经患者血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平明显高于中度和轻度痛经患者,中度痛经患者血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平明显高于轻度痛经患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。EMT 患者血清 NGF 水平与 TGF- β 1、PTGFR 水平呈正相关($r = 0.636, 0.816, P < 0.05$),血清 TGF- β 1 水平与 PTGFR 水平呈正相关($r = 0.729, P < 0.05$)。血清 NGF、TGF- β 1、PTGFR 联合检测诊断 EMT 的灵敏度为 83.8%,特异度为 99.5%,曲线下面积为 0.982,明显高于血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 单独检测。结论 血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平与 EMT 的发生、发展及痛经严重程度有关,联合检测对 EMT 具有较高的诊断效能。

关键词:神经生长因子; 转化生长因子 β 1; 前列腺素 F2 α 受体; 子宫内膜异位症

中图分类号:R711.71

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)02-0209-04

The level changes of serum NGF, TGF- β 1 and PTGFR in patients with endometriosis and their diagnostic value

WANG Lanlan

Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200090, China

Abstract: **Objective** To explore the level changes and diagnostic value of serum nerve growth factor (NGF), transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) and prostaglandin F2 α receptor (PTGFR) in patients with endometriosis (EMT). **Methods** A total of 117 EMT patients who were treated in the hospital from January 2019 to December 2020 were selected as the EMT group, and 45 healthy women who underwent physical examinations in the hospital during the same period were selected as the control group. Compared the serum levels of NGF, TGF- β 1 and PTGFR between the two groups. Compared the serum NGF, TGF- β 1 and PTGFR levels in EMT patients with different American Fertility Society revised EMT staging method (r-AFS) stages and different severity of dysmenorrhea. Analyzed the correlations between serum NGF, TGF- β 1 and PTGFR levels in EMT patient. Analyzed the diagnostic value of serum NGF, TGF- β 1 and PTGFR levels for EMT. **Results** The serum levels of NGF, TGF- β 1 and PTGFR in the EMT group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum levels of NGF, TGF- β 1 and PTGFR in r-AFS stage IV patients were significantly higher than those in stage I - II and stage III patients, serum NGF, TGF- β 1 and PTGFR levels in stage III patients were significantly higher than those in stage I - II patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum NGF, TGF- β 1 and PTGFR in patients with severe dysmenorrhea were significantly higher than those in patients with moderate and mild dysmenorrhea, the levels of serum NGF, TGF- β 1 and PTGFR in patients with moder-

作者简介:王兰兰,女,护士,从事妇科疾病护理研究。

本文引用格式:王兰兰. 血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 在子宫内膜异位症患者中的水平变化及诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(2): 209-212.

ate dysmenorrhea were significantly higher than those in patients with mild dysmenorrhea, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum NGF level in EMT patients was positively correlated with TGF- β 1 and PTGFR levels ($r = 0.636, 0.816, P < 0.05$), and serum TGF- β 1 level was positively correlated with PTGFR level ($r = 0.729, P < 0.05$). The sensitivity of the combined detection of serum NGF, TGF- β 1, PTGFR in the diagnosis of EMT was 83.8%, the specificity was 99.5%, and the area under the curve was 0.982, which was significantly higher than those of serum NGF, TGF- β 1 and PTGFR alone. **Conclusion** Serum NGF, TGF- β 1 and PTGFR levels are related to the occurrence and development of EMT and the severity of dysmenorrhea. Combined detection has high diagnostic efficiency for EMT.

Key words: nerve growth factor; transforming growth factor β 1; prostaglandin F $_{2\alpha}$ receptor; endometriosis

子宫内膜异位症(EMT)是妇产科的常见疾病,随着人工流产和剖宫产手术比例的增加,EMT 的发病率逐年增加,受到学者们的高度关注^[1]。EMT 的临床表现个体差异较大,且发病后往往没有特异性的临床表现,早期筛查具有一定的难度。目前 EMT 的诊断主要根据临床症状、B 超和妇科检查等综合评估,而确诊则要依靠病理检查,但病理检查为有创检查,不能多次进行,患者的接受度不高,导致临床应用有限^[2-3]。血清学指标在 EMT 诊断中的应用越来越受到学者们的关注。神经生长因子(NGF)是一种神经细胞调节因子,对疼痛具有调节作用,是反映疼痛严重程度的指标^[4]。转化生长因子 β 1(TGF- β 1)是一种多功能抗炎因子,对炎症和纤维化具有调节作用,在 EMT 发病的多个环节中发挥重要作用^[5]。前列腺素 F $_{2\alpha}$ 受体(PTGFR)在促进子宫平滑肌收缩方面具有一定作用,还与痛经的发生密切相关^[6]。本研究检测了 EMT 患者血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平,探讨了 3 项指标对 EMT 的诊断价值,以期临床诊疗工作提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在本院就诊的 EMT 患者 117 例作为 EMT 组,年龄 24~45 岁,平均(38.63 $\pm$ 2.36)岁;病程 1~48 个月,平均(5.73 $\pm$ 1.83)个月;美国生育学会修正的 EMT 分期法(r-AFS)分期 I~II 期 35 例,III 期 37 例,IV 期 45 例。选择同期在本院进行体检的健康女性 45 例为对照组,年龄 22~45 岁,平均(38.19 $\pm$ 3.29)岁。纳入标准:EMT 组患者均接受腹腔镜或者开腹手术病理检查确诊为 EMT;临床资料完整。排除标准:6 个月内使用过影响本研究检测指标的激素类药物;合并血液系统疾病、恶性肿瘤、感染性疾病;存在意识障碍和精神性疾病;妊娠期或哺乳期女性。两组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象对本研究均知情同意,并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 痛经严重程度评价 采用视觉模拟评分法(VAS)对 EMT 患者的痛经严重程度进行评价,评分为 0~10 分,0 分无疼痛,10 分为疼痛难以忍受,分数

越高疼痛越明显。根据 VAS 评分将痛经严重程度分为轻度(1~3 分)、中度(4~6 分)和重度(7~10 分),117 例 EMT 患者中,轻度 39 例,中度 48 例,重度 30 例。

1.2.2 血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 检测 抽取研究对象肘静脉血约 5 mL,在室温下静置 20 min,然后 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 15 cm,取血清放置于-80℃的冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平,所用试剂盒购自美国 R&D 公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 观察指标 比较 EMT 组与对照组血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平;比较不同 r-AFS 分期 EMT 患者的血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平;比较不同痛经严重程度 EMT 患者的血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平;分析 EMT 患者血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平之间的相关性;分析血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平对 EMT 的诊断价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行分析。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 t 检验,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数表示;相关性分析采用 Pearson 相关;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行诊断效能评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平比较 EMT 组血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 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 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NGF(ng/L)	TGF- β 1(ng/mL)	PTGFR(ng/mL)
EMT 组	117	72.45 $\pm$ 10.57	107.81 $\pm$ 17.00	267.85 $\pm$ 64.98
对照组	45	58.27 $\pm$ 6.71	85.67 $\pm$ 14.38	176.77 $\pm$ 51.22
<i>t</i>		10.137	7.733	8.443
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同 r-AFS 分期 EMT 患者血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平比较 r-AFS IV 期患者血清 NGF、

TGF- β 1 和 PTGFR 水平明显高于 I ~ II 期和 III 期患者, III 期患者血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平明显高于 I ~ II 期患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同 r-AFS 分期 EMT 患者血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

r-AFS 分期	n	NGF(ng/L)	TGF- β 1(ng/mL)	PTGFR(ng/mL)
I~II期	35	61.11 $\pm$ 6.20	88.56 $\pm$ 6.81	191.99 $\pm$ 30.45
III期	37	70.49 $\pm$ 2.76 ^a	104.74 $\pm$ 4.29 ^a	260.86 $\pm$ 15.45 ^a
IV期	45	82.88 $\pm$ 6.49 ^{ab}	125.29 $\pm$ 9.78 ^{ab}	332.61 $\pm$ 36.21 ^{ab}
F		158.213	239.364	228.389
P		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 I ~ II 期比较, ^a $P < 0.05$; 与 III 期比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 不同痛经严重程度 EMT 患者血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平比较 重度痛经患者血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平明显高于中度和轻度痛经患者, 中度痛经患者血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平明显高于轻度痛经患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 EMT 患者血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平

间的相关性分析 相关性分析结果显示, EMT 患者血清 NGF 水平与 TGF- β 1、PTGFR 水平呈正相关 ($r = 0.636, 0.816, P < 0.05$), 血清 TGF- β 1 水平与 PTGFR 水平呈正相关 ($r = 0.729, P < 0.05$)。

2.5 血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平对 EMT 的诊断价值 ROC 曲线分析结果显示, 血清 NGF、TGF- β 1、PTGFR 联合检测诊断 EMT 的灵敏度为 83.8%, 特异度为 99.5%, 曲线下面积 (AUC) 为 0.982, 明显高于血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 单独检测。见表 4、图 1。

表 3 不同痛经严重程度 EMT 患者血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

痛经严重程度	n	NGF(ng/L)	TGF- β 1(ng/mL)	PTGFR(ng/mL)
轻度	39	61.74 $\pm$ 10.57	89.56 $\pm$ 7.01	196.24 $\pm$ 31.51
中度	48	72.88 $\pm$ 3.76 ^a	108.99 $\pm$ 6.26 ^a	273.93 $\pm$ 18.77 ^a
重度	30	85.69 $\pm$ 6.23 ^{ab}	129.64 $\pm$ 9.10 ^{ab}	351.21 $\pm$ 29.52 ^{ab}
F		171.944	253.150	293.936
P		<0.001	<0.001	<0.001

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

表 4 血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 诊断 EMT 的效能

指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
NGF	64.92 ng/L	80.3	86.7	0.885	0.825~0.929
TGF- β 1	92.22 ng/mL	82.1	75.6	0.842	0.777~0.895
PTGFR	212.48 ng/mL	80.3	80.0	0.863	0.801~0.912
NGF+TGF- β 1+PTGFR	—	83.8	99.5	0.982	0.947~0.996

注: —表示无数据。

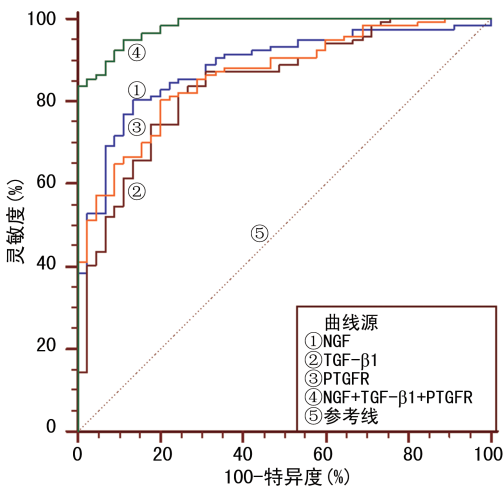


图 1 血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 单独及联合检测诊断 EMT 的 ROC 曲线

3 讨 论

EMT 是一种雌激素依赖性疾病, 多发生于育龄期女性, 其发病率呈逐年上升趋势。EMT 的病理特点为子宫内膜无限制生长, 侵犯临近的器官并远处转移, 具有治愈困难、复发率较高等特点。EMT 形成过程大致分为细胞增殖、分化和侵入 3 个过程, 临床诊断较困难^[7], 因此, 寻找具有准确性强、灵敏度高的诊

断指标具有重要的临床价值。

本研究发现, EMT 组血清 NGF 水平明显高于对照组, 并且随着 EMT 患者 r-AFS 分期的升高和痛经严重程度的加重逐渐升高, 说明 NGF 与 EMT 发生、发展和痛经严重程度具有密切关系, 与 SZUBERT 等^[8]的研究结果类似。现已知 NGF 广泛分布于机体的各个器官和组织中, 靶器官中的 NGF 水平与交感神经和感觉神经在靶区的密度具有明显的相关性^[9]。NGF 可以作为致痛物质直接与细胞表面的受体结合, 激活机体编码血管活性肠肽、神经肽 Y 和降钙素的相关基因的表达, 增加感觉神经末梢的兴奋性, 参与 EMT 的发生、发展过程^[10]。1 项动物实验发现, 敲除 NGF 表达相关基因后的小鼠神经纤维消失, 疼痛感知能力明显降低, 给予外源性的 NGF 后小鼠出现温度、痛觉过敏^[10]。本研究中, 血清 NGF 取截断值为 64.92 ng/L 时, 诊断 EMT 的灵敏度为 80.3%, 特异度为 86.7%, AUC 为 0.885, 说明血清 NGF 对 EMT 具有较高的诊断效能。

本研究结果显示, EMT 组血清 TGF- β 1 水平明显高于对照组, 并且随着 EMT 患者 r-AFS 分期的升高和痛经严重程度的加重而逐渐升高, 与 LEE 等^[11]

的研究结果相似。EMT 常常表现为病灶周围大量的淋巴细胞浸润,免疫球蛋白和补体沉积,自然杀伤细胞(NK 细胞)活性降低,免疫功能紊乱,导致机体的炎症介质释放和细胞因子激活,而 TGF- β 1 是与免疫功能紊乱相关的重要细胞因子,在 EMT 发生、发展过程中具有重要作用^[12]。有研究显示,血清 TGF- β 1 水平升高时,主要影响的是机体的免疫功能,可明显降低 NK 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞的活性,导致免疫逃逸,逃避免疫监视,使异位子宫内膜不能被识别,导致异位子宫内膜出现类似恶性肿瘤的侵袭性^[13]。此外, TGF- β 1 还能够引起纤维母细胞聚集、纤维蛋白沉积和胶原蛋白沉积,引起盆腔粘连,参与 EMT 的发生、发展。本研究发现,当血清 TGF- β 1 取截断值为 92.22 ng/mL 时,其诊断 EMT 的灵敏度为 82.1%,特异度 75.6%,AUC 为 0.842,具有较高的诊断效能。

本研究发现,EMT 组血清 PTGFR 水平明显高于对照组,并且随着 EMT 患者 r-AFS 分期的升高和痛经严重程度的加重而逐渐升高,说明 PTGFR 参与了 EMT 的发生、发展过程。子宫内膜是前列腺素合成的重要部位,前列腺素 F2 α (PGF2 α)是一种强烈的血管收缩剂,可以通过与 PTGFR 结合引起子宫平滑肌的强烈收缩,导致子宫血流量降低,局部组织缺血缺氧,从而引起疼痛反应;其还可以直接对子宫传入神经纤维产生刺激,进一步加剧疼痛反应^[14]。另一方面,炎症因子可以刺激局部子宫内膜产生 PGF2 α ,增强伤害感受器的敏感性,导致痛觉过敏^[15]。本研究发现,当血清 PTGFR 取截断值为 212.48 ng/mL 时,诊断 EMT 的灵敏度为 80.3%,特异度为 80.0%,AUC 为 0.863,说明血清 PTGFR 对 EMT 具有较高的诊断效能。本研究还发现,血清 NGF 水平与 TGF- β 1、PTGFR 水平呈正相关,且血清 TGF- β 1 水平与 PTGFR 水平呈正相关。上述 3 项指标均与疼痛、免疫具有一定联系,NGF 激活中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞等炎症细胞,导致大量的炎症介质释放,从而引起 PGF2 α 和 TGF- β 1 等细胞因子的大量释放,进一步加强伤害感受器的敏感性,刺激机体大量表达 PTGFR,促进 EMT 的发生、发展,加重痛经。3 项指标联合检测诊断 EMT 的灵敏度为 83.8%,特异度为 99.5%,AUC 为 0.982,明显高于 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 单独检测,说明联合检测可以提高对 EMT 的诊断效能。

综上所述,血清 NGF、TGF- β 1 和 PTGFR 水平与 EMT 的发生、发展及痛经严重程度有关,3 项指标联合检测对 EMT 具有较高的诊断效能。

参考文献

- [1] KAJIYAMA H, SUZUKI S, YOSHIHARA M, et al. Endometriosis and cancer[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 133:186-192.
- [2] LEONARDI M, HICKS C, EL-ASSAAD F, et al. Endometriosis and the microbiome: a systematic review[J]. BJOG, 2020, 127(2):239-249.
- [3] WANG Y, NICHOLAS K, SHIH I M. The origin and pathogenesis of endometriosis[J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15:71-95.
- [4] MU L, WANG M, YU Y. Correlation between pain and nerve growth factor receptor expression in patients with endometriosis diagnosed by transvaginal color ultrasound and magnetic resonance[J]. World Neurosurg, 2020, 138:629-636.
- [5] YOUNG V J, AHMAD S F, BROWN J K, et al. ID2 mediates the transforming growth factor-beta1-induced Warburg-like effect seen in the peritoneum of women with endometriosis[J]. Mol Hum Reprod, 2016, 22(9):648-654.
- [6] RAKHILA H, BOURCIEUR N, AKOUM A, et al. Abnormal expression of prostaglandins E2 and F2 alpha receptors and transporters in patients with endometriosis[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:808146.
- [7] KIESEL L, SOUROUNI M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century[J]. Climacteric, 2019, 22(3):296-302.
- [8] SZUBERT M, ROGUT M, ZIETARA M, et al. Expression of nerve growth factor (NGF) in endometrium as a potential biomarker for endometriosis-Single tertiary care centre study[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2021, 50(3):101895.
- [9] PENG B, ZHAN H, ALOTAIBI F, et al. Nerve growth factor is associated with sexual pain in women with endometriosis[J]. Reprod Sci, 2018, 25(4):540-549.
- [10] JINGWEI C, HUILAN D, RUIXIAO T, et al. Effect of bushenwenyanghuayu decoction on nerve growth factor and bradykinin/bradykinin B1 receptor in a endometriosis dysmenorrhea mouse model[J]. J Tradit Chin Med, 2015, 35(2):184-191.
- [11] LEE H J, KIM H, KU S Y, et al. Transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms in Korean women with endometriosis[J]. Am J Reprod Immunol, 2011, 66(5):428-434.
- [12] GOTERI G, ALTOBELLI E, TOSSETTA G, et al. High temperature requirement A1, transforming growth factor beta1, phosphoSmad2 and Ki67 in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis[J]. Eur J Histochem, 2015, 59(4):2570-2575.
- [13] ROMANO A, VAN KAAM K, DUNSELMAN G. Transforming growth factor beta1 gene-509 C/T polymorphism and endometriosis[J]. Fertil Steril, 2010, 94(4):e63.
- [14] 张细庆, 陈文玲, 胡月娇, 等. NGF 蛋白及前列腺 F2 α 受体与子宫腺肌病痛经的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(11):2155-2158.
- [15] 纪利娜, 梁紫影, 张秀艳, 等. 子宫腺肌病患者血清 NGF、PTGFR、 β -EP 水平和与痛经强度的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(10):1970-1974.