

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.05.015

血清整合素 $\beta 1$ 、纤维粘连蛋白和层粘连蛋白在 子宫内膜异位症中的临床价值

傅 萍

复旦大学附属妇产科医院妇产科, 上海 200090

摘 要:目的 探讨血清整合素 $\beta 1$ (ITGb1)、纤维粘连蛋白 (FN) 和层粘连蛋白 (LN) 在子宫内膜异位症 (EMT) 中的临床价值。方法 选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在该院就诊的 EMT 患者 96 例为 EMT 组, 另选择同期体检健康者 52 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测各组血清 ITGb1、FN 和 LN 水平。比较两组血清 ITGb1、FN 和 LN 水平, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 ITGb1、FN 和 LN 对 EMT 的诊断效能, 分析血清 ITGb1、FN 和 LN 水平与痛经严重程度、EMT 分期和分型的关系。结果 EMT 组血清 ITGb1、FN 和 LN 水平高于对照组 ($P < 0.05$); 血清 ITGb1、FN 和 LN 3 项联合检测诊断 EMT 的灵敏度为 97.9%, 特异度为 86.5%, 曲线下面积为 0.973, 均高于各项单独检测 ($P < 0.05$); EMT 患者血清 ITGb1、FN 和 LN 水平随着分期和痛经严重程度的升高而升高 ($P < 0.05$)。EMT 活动型患者血清 ITGb1、FN 和 LN 水平高于非活动型患者 ($P < 0.05$)。结论 血清 ITGb1、FN 和 LN 水平能够反映 EMT 的严重程度, 3 项联合检测对 EMT 具有较好的诊断效能。

关键词:整合素 $\beta 1$; 纤维粘连蛋白; 层粘连蛋白; 子宫内膜异位症; 诊断效能

中图分类号: R711.71

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)05-0634-04

Clinical value of serum integrin $\beta 1$, fibronectin and laminin in endometriosis

FU Ping

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

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of serum integrin $\beta 1$ (ITGb1), fibronectin (FN) and laminin (LN) in endometriosis (EMT). **Methods** A total of 96 patients with EMT in the hospital from January 2019 to December 2020 were selected as the EMT group, and 52 healthy people who underwent a physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The serum expression levels of serum ITGb1, FN and LN were determined by enzyme-linked immunosorbent assay in each group. The serum ITGb1, FN and LN levels were compared between the two groups. The diagnostic efficacy of serum ITGb1, FN and LN for EMT was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve, and the relationship between serum levels of ITGb1, FN, LN and the severity of dysmenorrhea, EMT staging and classification was analyzed. **Results** The serum ITGb1, FN and LN levels in the EMT group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The serum ITGb1, FN and LN levels had high diagnostic efficiency in the diagnosis of EMT. The sensitivity of the combined detection was 97.9%, the specificity was 86.5%, and the area under the curve was 0.973, which was significantly higher than those of single detection ($P < 0.05$). The serum ITGb1, FN and LN levels in EMT patients increased significantly with the increase of staging and the severity of dysmenorrhea ($P < 0.05$). The serum levels of ITGb1, FN and LN in patients with active EMT were significantly higher than those in inactive patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum ITGb1, FN and LN levels can reflect the severity of EMT, and the combined detection of serum ITGb1, FN and LN levels has a high diagnostic efficiency for EMT.

Key words: integrin $\beta 1$; fibronectin; laminin; endometriosis; diagnostic efficiency

子宫内膜异位症 (EMT) 是妇科的常见疾病, 现发病机制仍不清楚, 其中主要的学说为经血逆流学说,

认为子宫的内膜细胞随着经血倒流到盆腔, 并在盆腔种植、生长和蔓延, 形成异位内膜^[1-2]。EMT 形成过

作者简介: 傅萍, 女, 护师, 主要从事子宫内膜异位症的诊断和干预相关研究。

本文引用格式: 傅萍. 血清整合素 $\beta 1$ 、纤维粘连蛋白和层粘连蛋白在子宫内膜异位症中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(5): 634-637.

程中涉及内膜与细胞基质之间,细胞与细胞之间的相互关系,其中细胞外基质在 EMT 形成过程中具有重要作用,其主要成分为糖蛋白、胶原和蛋白聚糖。纤维粘连蛋白(FN)和层粘连蛋白(LN)是细胞外基质中的糖蛋白成分,能够与相应受体结合,与细胞分化、黏附和迁移具有密切联系^[3],虽然 EMT 是良性疾病,但也有类似恶性肿瘤的生物学特性。整合素 $\beta 1$ (ITGb1)是黏合素超家族成员,介导细胞与细胞外基质的黏附及白细胞与内皮细胞的黏附,在 EMT 的发生发展过程中具有重要作用^[4]。本研究通过联合检测 EMT 患者血清 ITGb1、FN 和 LN 水平,观察其在 EMT 发生发展中的作用。

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 96 例为 EMT 组。年龄 22~45 岁,平均 (35.46 ± 7.67) 岁;体质指数(BMI)为 $(22.81 \pm 2.83) \text{ kg/m}^2$;美国生殖医学协会子宫内膜异位症(r-AFS)分期:Ⅰ期 24 例,Ⅱ期 27 例,Ⅲ期 31 例,Ⅳ期 14 例。根据痛经评分标准将患者分为轻度(<8 分,31 例)、中度(8~13.5 分,36 例)和重度(>13.5 分,29 例);病理结果:结节内具有新鲜血液为活动型(66 例),无新鲜血液为非活动型(30 例)。纳入标准:所有患者均经手术确诊为 EMT;自愿参与,依从性良好。排除标准:子宫腺肌病;血液系统和免疫系统疾病;内分泌系统疾病;6 个月内接受过激素药物治疗;妊娠期和哺乳期女性。选择同期体检健康者 52 例为对照组,年龄 23~45 岁,平均 (35.78 ± 8.67) 岁, BMI 为 $(22.72 \pm 1.96) \text{ kg/m}^2$ 。两组年龄、BMI 等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 痛经评分标准 经前小腹疼痛基础分为 5 分,腹痛明显为 0.5 分,腹痛难忍为 1 分,疼痛坐立不安为 1 分,出现休克为 2 分,面色苍白为 0.5 分,四肢发冷 1 分,冷汗淋漓 1 分,疼痛需要卧床休息 1 分,影响工作和学习 1 分,一般止痛措施不能缓解为 1 分,用一般止痛措施能缓解为 0.5 分,伴随腰部酸痛、肛门坠胀和恶心呕吐分别赋值 0.5 分;疼痛 1 d 以内为 0.5 分,每增加 1 d 加 5 分。

1.2.2 血清标本留取及检测 患者入院后抽取肘静脉血约 5 mL,在室温下静置约 20 min,然后以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 15 cm,去上清液约 3 mL,放置于 -80°C 的冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 ITGb1、FN 和 LN 水平,所有试剂盒采用 R&D 公司产品,严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.3 观察指标 (1)比较两组血清 ITGb1、FN 和 LN 水平;(2)血清 ITGb1、FN 和 LN 对 EMT 的诊断效能;(3)血清 ITGb1、FN 和 LN 水平与痛经严重程度、EMT 分期和分型的关系。

度、EMT 分期和分型的关系。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,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。计数资料以例数或百分率表示,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 ITGb1、FN 和 LN 水平比较 EMT 组血清 ITGb1、FN 和 LN 水平明显高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 ITGb1、FN 和 LN 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ITGb1 ($\mu\text{g/mL}$)	FN ($\mu\text{g/mL}$)	LN (ng/mL)
EMT 组	96	4.49 ± 1.32	134.71 ± 17.65	108.76 ± 13.64
对照组	52	2.55 ± 1.01	113.03 ± 17.27	88.98 ± 12.85
<i>t</i>		9.919	7.235	8.592
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清 ITGb1、FN 和 LN 对 EMT 的诊断效能 血清 ITGb1、FN 和 LN 对 EMT 均具有较好的诊断效能,3 项联合检测的灵敏度为 97.9%,特异度为 86.5%,曲线下面积(AUC)为 0.973,高于 ITGb1($Z=3.847, P<0.05$)、FN($Z=5.196, P<0.05$)和 LN($Z=4.268, P<0.05$)单项检测。见表 2、图 1。

表 2 血清 ITGb1、FN 和 LN 对 EMT 的诊断效能

指标	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
ITGb1	3.62 $\mu\text{g/mL}$	74.0	88.5	0.877	0.813~0.925
FN	128.64 $\mu\text{g/mL}$	62.5	86.5	0.813	0.741~0.872
LN	93.90 ng/mL	89.6	69.2	0.858	0.792~0.910
3 项联合	—	97.9	86.5	0.973	0.932~0.992

注:—表示该项无数据。

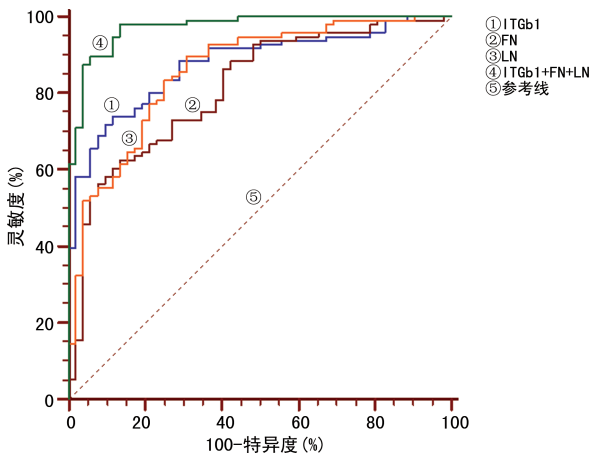


图 1 血清 ITGb1、FN 和 LN 诊断 EMT 的 ROC 曲线

2.3 血清 ITGb1、FN 和 LN 水平与 EMT 分期的关系 EMT 患者血清 ITGb1、FN 和 LN 水平随着 r-AFS 分期的升高而升高($P<0.05$)。见表 3。

表 3 血清 ITGb1、FN 和 LN 水平与 EMT 分期的关系($\bar{x}\pm s$)

分期	<i>n</i>	ITGb1 ($\mu\text{g/mL}$)	FN ($\mu\text{g/mL}$)	LN (ng/mL)
I期	24	2.77 $\pm$ 0.61	112.75 $\pm$ 10.42	92.53 $\pm$ 6.06
II期	27	4.16 $\pm$ 0.35 ^a	129.43 $\pm$ 4.88 ^a	103.36 $\pm$ 2.59 ^a
III~IV期	45	5.59 $\pm$ 0.78 ^{ab}	149.60 $\pm$ 9.75 ^{ab}	120.65 $\pm$ 8.48 ^{ab}
<i>F</i>		156.301	142.097	149.792
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

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

2.4 血清 ITGb1、FN 和 LN 水平与痛经严重程度的关系 血清 ITGb1、FN 和 LN 水平随着痛经严重程度的升高而出现明显升高($P<0.05$)。见表 4。

表 4 血清 ITGb1、FN 和 LN 水平与痛经严重程度的关系($\bar{x}\pm s$)

痛经严重程度	<i>n</i>	ITGb1 ($\mu\text{g/mL}$)	FN ($\mu\text{g/mL}$)	LN (ng/mL)
轻度	31	2.98 $\pm$ 0.67	115.17 $\pm$ 10.20	94.27 $\pm$ 6.25
中度	36	4.58 $\pm$ 0.37 ^a	135.60 $\pm$ 5.57 ^a	108.00 $\pm$ 4.52 ^a
重度	29	5.97 $\pm$ 0.71 ^{ab}	154.51 $\pm$ 8.77 ^{ab}	125.19 $\pm$ 7.12 ^{ab}
<i>F</i>		193.471	169.785	201.849
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

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

2.5 血清 ITGb1、FN 和 LN 水平与 EMT 分型的关系 EMT 活动型患者血清 ITGb1、FN 和 LN 水平高于非活动型患者($P<0.05$)。见表 5。

表 5 血清 ITGb1、FN 和 LN 水平与 EMT 分型的关系($\bar{x}\pm s$)

分型	<i>n</i>	ITGb1 ($\mu\text{g/mL}$)	FN ($\mu\text{g/mL}$)	LN (ng/mL)
活动型	66	5.18 $\pm$ 0.89	143.74 $\pm$ 12.01	115.45 $\pm$ 10.44
非活动型	30	2.95 $\pm$ 0.65	114.87 $\pm$ 10.24	94.03 $\pm$ 6.22
<i>t</i>		12.285	11.410	12.497
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

整合素是一种黏附分子受体,广泛分布于细胞表面,具有多种生物学功能,主要参与细胞与细胞,细胞和细胞外基质(FN、LN 和胶原蛋白等)之间的信号传递和黏附,与炎症反应和血管生成具有重要联系,对细胞增殖、迁移和分化等具有重要作用^[5]。现有研究表明,整合素在 EMT 形成过程中具有重要的作用,而整合素表达失调可能是导致 EMT 形成的重要原

因^[6]。本研究发现 EMT 患者血清 ITGb1 水平明显高于对照组,且血清 ITGb1 水平随着 EMT 分期和痛经评分升高而出现明显升高,活动型 EMT 患者血清 ITGb1 水平明显高于非活动型患者,说明 ITGb1 在 EMT 发生发展过程中具有重要作用,能够反映 EMT 疾病和疼痛的严重程度,血清 ITGb1 水平越高,提示 EMT 越可能为活动型。关于 ITGb1 的研究主要集中在于癌症,血清 ITGb1 水平与子宫内膜癌的发生发展具有密切联系,并且血清 ITGb1 水平与子宫内膜癌的恶性程度、转移和预后具有密切的联系^[7],在一项有关宫颈癌的研究中发现,沉默 ITGb1 基因的表达能够明显抑制癌症细胞的增殖和迁移^[8]。EMT 具有类似肿瘤的特性,如侵袭和种植,但很少会发生恶变,本研究进一步证实血清 ITGb1 水平能够反映 EMT 的生物学特性和疾病的严重程度,与既往文献报道一致^[9]。本研究结果显示,血清 ITGb1 $>3.62\mu\text{g/mL}$ 时,其诊断 EMT 的灵敏度为 74.0%,特异度为 88.5%,AUC 为 0.877,说明血清 ITGb1 水平对 EMT 具有较好的诊断效能。

本研究结果显示,EMT 患者血清 FN 水平明显高于对照组,并且随着 EMT 分期和痛经评分的升高而升高,活动型 EMT 患者明显高于非活动型患者,说明 FN 参与了 EMT 的发生发展,是反映 EMT 严重程度的指标,FN 可能参与了 EMT 的粘连形成过程,并且影响子宫内膜的植入和生长。FN 是细胞外基质的重要细胞黏附分子,不仅在维持组织形态方面具有重要作用,而且在调控黏附、生长、分化和促进细胞的增殖和迁移方面具有重要作用,在阻断 FN 表达后,胶原纤维形成受阻^[10]。FN 是细胞外基质的主要成分,在细胞生长中具有重要作用,在恶性肿瘤晚期阶段,FN 表达水平出现明显升高,有利于肿瘤细胞侵袭周围组织,导致肿瘤进一步发展,FN 被认为可作为肿瘤早期转移的指标^[11-13]。FN 引起 EMT 发生增殖和侵袭的机制可能为:FN 与特异性受体整合素结合后,对细胞的黏附起到定向移动作用,促进内膜细胞向降解后的基质区发生浸润,有利于内膜细胞的侵袭和增殖^[14]。本研究发现血清 FN 水平 $>128.64\mu\text{g/mL}$ 时,其诊断 EMT 的灵敏度为 62.5%,特异度为 86.5%,AUC 为 0.813,说明血清 FN 对 EMT 具有较好的诊断效能。

本研究结果显示,EMT 患者血清 LN 水平明显高于对照组,并且随着 EMT 分期和痛经评分升高而升高,并且发现活动型 EMT 患者血清 LN 水平明显高于非活动型,说明 LN 与 EMT 的发生发展具有密切联系,血清 LN 水平与 EMT 严重程度相关。现已知 LN 是一种存在于基底膜的大分子非胶原性糖蛋白,与整合素结合后可发挥多种生理功能^[15]。LN 最早是作为恶性肿瘤预后评估的重要指标,在一项研究中发现肿瘤患者 LN 水平明显高于健康对照组,LN

水平随着肿瘤浸润程度的升高而升高,并且发现其水平与恶性肿瘤的预后具有明显相关性, LN 水平越高,其生存期越短^[16-18]。在一项对子宫腺肌病患者的研究中发现, LN 水平与子宫腺肌病的病灶增大密切相关性,其会影响子宫腺肌病的发展^[19]。有研究显示, EMT 患者无论腹腔液还是血液中的 LN 水平均高于对照组,并且随着疾病严重程度的升高而升高^[20]。本研究发现血清 LN > 93.90 ng/mL 时,其诊断 EMT 的灵敏度为 89.6%, 特异度为 69.2%, AUC 为 0.858,说明 LN 对 EMT 具有较好的诊断效能。

本研究结果显示,血清 ITGb1、FN 和 LN 联合诊断 EMT 的灵敏度高达 97.9%, 特异度为 86.5%, AUC 为 0.973,明显高于各项单独检测,说明 3 项指标具有某种内在联系和互补性。现已知 FN 和 LN 是细胞外基质的主要成分,广泛分布于基底膜透明层,与胶原蛋白结合形成基底膜的骨架,在基底膜的形成过程中具有重要作用,与 ITGb1 结合后,对基质进行破坏,导致 EMT 的发生发展^[21]。故 ITGb1、FN 和 LN 在 EMT 发生过程中具有不同的作用,联合检测有助于提高其对 EMT 的诊断效能。

综上所述,血清 ITGb1、FN 和 LN 水平能够反映 EMT 的严重程度,3 项联合检测对 EMT 具有较好的诊断效能。

参考文献

- [1] LEONARDI M, HICKS C, EL-ASSAAD F, et al. Endometriosis and the microbiome: a systematic review[J]. BJOG, 2020, 127(2): 239-249.
- [2] WANG Y, NICHOLS K, SHIH I M. The origin and pathogenesis of endometriosis [J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15: 71-95.
- [3] RICK J W, CHANDRA A, DALLE O C, et al. Fibronectin in malignancy: cancer-specific alterations, protumoral effects, and therapeutic implications [J]. Semin Oncol, 2019, 46(3): 284-290.
- [4] SANCHEZ A M, QUATTRONE F, PANNESSE M, et al. The cannabinoid receptor CB1 contributes to the development of ectopic lesions in a mouse model of endometriosis [J]. Hum Reprod, 2017, 32(1): 175-184.
- [5] GONG L, ZHENG Y, LIU S, et al. Fibronectin regulates the dynamic formation of ovarian cancer multicellular aggregates and the expression of integrin receptors [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(9): 2493-2498.
- [6] JOSHI N R, KOHAN-GHADR H R, ROQUEIRO D S, et al. Genetic and epigenetic changes in the eutopic endometrium of women with endometriosis: association with decreased endometrial $\alpha\beta 3$ integrin expression [J]. Mol Hum Reprod, 2021, 27(6): gaab018.
- [7] 张宇骄, 伍宗慧, 刘玲, 等. 粘附分子 $\beta 1$ 整合素和 MMP-9 在子宫内膜癌中的表达研究 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(24): 3930-3932.
- [8] 刘莉, 杨西超, 庞琳烜, 等. siRNA 沉默整合素 $\beta 1$ 基因对子宫内膜癌细胞侵袭、转移的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(36): 7040-7043.
- [9] DUAN R, WANG Y, LIN A, et al. Expression of nm23-H1, p53, and integrin $\beta 1$ in endometriosis and their clinical significance [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2020, 13(5): 1024-1029.
- [10] PAGLIARDINI L, GENTILINI D, VIGANO' P, et al. An Italian association study and meta-analysis with previous GWAS confirm WNT4, CDKN2BAS and FN1 as the first identified susceptibility loci for endometriosis [J]. J Med Genet, 2013, 50(1): 43-46.
- [11] WANG J, LI R, LI M, et al. Fibronectin and colorectal cancer: signaling pathways and clinical implications [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2021, 41(4): 313-320.
- [12] LIN T C, YANG C H, CHENG L H, et al. Fibronectin in cancer: friend or foe [J]. Cells, 2019, 9(1): 27.
- [13] RICK J W, CHANDRA A, DALLE O C, et al. Fibronectin in malignancy: cancer-specific alterations, protumoral effects, and therapeutic implications [J]. Semin Oncol, 2019, 46(3): 284-290.
- [14] DELBANDI A A, MAHMOUDI M, SHERVIN A, et al. Eutopic and ectopic stromal cells from patients with endometriosis exhibit differential invasive, adhesive, and proliferative behavior [J]. Fertil Steril, 2013, 100(3): 761-769.
- [15] LOCCI R, NISOLLE M, ANGIONI S, et al. Expression of the gamma 2 chain of laminin-332 in eutopic and ectopic endometrium of patients with endometriosis [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2013, 11(1): 94.
- [16] BEAULIEU J F. Integrin $\alpha 6 \beta 4$ in colorectal cancer: expression, regulation, functional alterations and use as a biomarker [J]. Cancers (Basel), 2019, 12(1): 41.
- [17] QIU X, TAN H, FU D, et al. Laminin is over expressed in breast cancer and facilitate cancer cell metastasis [J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(Supplement): S1170-S1172.
- [18] DIETINGER V, GARCIA D D C, WIECHMANN S, et al. Wnt-driven LARGE2 mediates laminin-adhesive O-glycosylation in human colonic epithelial cells and colorectal cancer [J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1): 102.
- [19] 骆婕, 荆永萍, 郭妹, 等. 层粘连蛋白及其受体整合素 $\beta 3$ 在子宫腺肌病内膜-肌层界面的表达及意义 [J]. 广东药科大学学报, 2018, 34(3): 376-379.
- [20] 刘劲松, 杨丽娜, 赵爽. 重度子痫前期患者血清、羊水、新生儿脐血 TNF α 水平的研究 [J]. 中国保健营养, 2016, 26(23): 75-76.
- [21] MATAILLIOTAKI C, MATAILLIOTAKIS M, RAHMI-OGULU N, et al. Role of FN1 and GREB1 gene polymorphisms in endometriosis [J]. Mol Med Rep, 2019, 20(1): 111-116.