

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.05.018

血清巨噬细胞迁移抑制因子在子宫内膜异位症诊断中的意义

华 平

重庆市北碚区妇幼保健计划生育服务中心, 重庆 400700

摘 要:目的 分析巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)在子宫内膜异位症患者血清中的水平及意义。方法 选取 2017 年 2 月至 2020 年 12 月来该院就诊的有妇科慢性盆腔疼痛或不孕症的育龄妇女为研究对象,根据组织病理学诊断分为研究组和对照组,研究组为 121 例子宫内膜异位症患者,对照组为 149 例其他原因不孕或盆腔疼痛患者,并选取 50 例健康女性作为健康组。检测各组血清 MIF 水平,分析各组间 MIF 水平的差异以及 MIF 对子宫内膜异位症的临床诊断价值。结果 研究组血清 MIF 水平为 $(1.8 \pm 0.5) \mu\text{g/L}$,明显高于对照组 $[(0.9 \pm 0.2) \mu\text{g/L}]$ 和健康组 $[(0.7 \pm 0.2) \mu\text{g/L}]$,差异均有统计学意义 ($P < 0.001$);研究组患者血清 MIF 水平随着疾病分期的增加而升高 ($P < 0.001$);以 $1.3 \mu\text{g/L}$ 作为截断值,MIF 诊断子宫内膜异位症的曲线下面积、灵敏度、特异度分别为 0.954、84.4%、89.2%。结论 血清 MIF 水平对子宫内膜异位症的诊断具有较高的临床意义。

关键词:巨噬细胞迁移抑制因子; 子宫内膜异位症; 诊断

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)05-0645-04

Significance of serum macrophage migration inhibitory factor in diagnosis of endometriosis

HUA Ping

Beibei District Maternal and Child Health Care and Family Planning Service
Center, Chongqing 400700, China

Abstract: **Objective** To analyze the expression and significance of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the serum of the patients with endometriosis. **Methods** The childbearing age women with gynecological chronic pelvic pain or infertility treated in this hospital during February 2017 to December 2020 were selected as the study subjects and divided into the study group and control group according to the histopathological diagnosis: 121 cases of endometriosis in the study group and 149 cases of other causes of infertility or pelvic pain in the control group. And 50 healthy women were selected as the health group. Serum MIF level was tested in both groups, and the differences in the MIF level among the groups and the clinical diagnostic value of MIF for EMs were analyzed. **Results** The serum MIF level in the study group was $(1.8 \pm 0.5) \mu\text{g/L}$, which was significantly higher than $(0.9 \pm 0.2) \mu\text{g/L}$ in the control group and $(0.7 \pm 0.2) \mu\text{g/L}$ in the health group, and the differences were statistically significant ($P < 0.001$); the serum MIF level in the study group was increased with the increase of disease stage ($P < 0.001$); with $1.3 \mu\text{g/L}$ as the cut-off value of MIF, the area under the curve of MIF for diagnosing endometriosis, sensitivity and specificity were 0.954, 84.4% and 89.2%, respectively. **Conclusion** Serum MIF level has the higher clinical significance in the diagnosis of EMs.

Key words: macrophage migration inhibitory factor; endometriosis; diagnosis

子宫内膜异位症是一种雌激素依赖性疾病,在育龄期女性中发病率达 10%~15%,在绝经后和月经初潮前很少被发现^[1]。子宫内膜异位症是一种良性的慢性妇科疾病,目前认为其主要原因是宫腔外子宫内膜腺体和间质的异常侵袭和存活。研究表明子宫内膜异位症与卵巢癌的发病有明确的正相关性^[2]。临床上可分为 3 种病变类型:腹膜浅表病变、子宫内膜

瘤或卵巢子宫内膜异位囊肿及深浸润性病变。由于该疾病临床表现多样,常常延误诊断和治疗。目前腹腔镜被认为是诊断子宫内膜异位症的金标准,然而由于其操作的创伤性,难以用于更大范围的筛查。国内外有学者对子宫内膜异位症的血液生物标志物进行了研究,包括激素、细胞黏附分子、炎症标志物、生长因子等^[3],仍未发现有一种生物标志物具有足够的诊

作者简介:华平,女,主治医师,主要从事妇产医学诊疗相关方面研究。

本文引用格式:华平.血清巨噬细胞迁移抑制因子在子宫内膜异位症诊断中的意义[J].检验医学与临床,2022,19(5):645-647.

断准确性能用于临床实践^[4]。

巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)是一种有效的人内皮细胞有丝分裂因子,可以由子宫内膜细胞分泌,直接或间接促进血管生成,刺激细胞增殖^[5]。前期有研究发现,MIF 在子宫内膜异位症患者血清中的水平明显高于健康育龄妇女^[6],具有作为子宫内膜异位症血液生物标志物的潜在价值。本研究旨在评估血清 MIF 在诊断不孕症女性子宫内膜异位症中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 2 月至 2020 年 12 月来本院就诊的有妇科慢性盆腔疼痛或不孕症的育龄妇女(18~50 周岁)作为筛选对象。根据以下入选标准与排除标准选择合适的研究对象。

入选标准:(1)过去 3 个月内没有接受激素治疗或手术治疗;(2)适合行腹腔镜检查,无明显禁忌证。排除标准:患有自身免疫性疾病、退行性或肿瘤性疾病(如慢性/溃疡性结肠炎、糖尿病、风湿性关节炎、多发性硬化症、哮喘、怀疑恶性肿瘤),有出血倾向或活动性感染或腹腔镜检查禁忌证。

经过筛选,共有 270 例患者符合选择标准。根据患者腹腔镜及组织病理学诊断分为两组:研究组包括 121 例经超声检查提示子宫内膜异位症,并经腹腔镜和组织病理学检查证实的患者;对照组为其他原因不孕或盆腔疼痛患者 149 例。研究组:患者平均年龄(31.2 ± 4.2)岁;分娩次数:0 次 58 例, ≥ 1 次 63 例。对照组:患者平均年龄(30.3 ± 4.5)岁;分娩次数:0 次 65 例, ≥ 1 次 84 例;包括 42 例多囊卵巢综合征,23 例盆腔炎,16 例单纯性卵巢囊肿,37 例盆腔粘连,19 例无明显病变者以及 12 例其他疾病(包括子宫异常、输卵管旁囊肿、输卵管积水等)。多囊卵巢综合征患者具有少排卵或无排卵、多毛等高雄激素表现,以及超声检查提示卵巢直径 2~9 mm 的卵泡大于 12 个、卵巢体积大于 10 mL 等特点,符合诊断标准。盆腔炎患者符合阴道分泌物白细胞增多,子宫压痛、附件压痛或宫颈举痛,超声提示输卵管管壁增厚、宫腔积液或者腹腔镜检查见输卵管表面充血、水肿或脓性液体渗出等诊断标准。单纯性卵巢囊肿、盆腔粘连、输卵管旁囊肿、输卵管积水等患者均经超声或腹腔镜明确诊断。所有患者均签署知情同意书,均接受详细的病史询问、体格检查、妇科检查、实验室常规术前检查和术后子宫内膜异位病变活检标本的组织病理学评估。选取 2021 年 5~6 月来本院体检的 50 例健康女性作为健康组。健康组平均年龄(30.7 ± 3.6)岁;分娩次数:0 次 19 例, ≥ 1 次 31 例。3 组研究对象年龄、分娩次数差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 血液标本采集 所有患者于晨起时、健康组于体检时采集静脉血置于促凝管中,以 3 500 r/min 离心 10 min,收集上清液,置于 -20°C 保存备用。

1.2.2 MIF 抗原水平检测 采用双抗体夹心法(ELISA)检测血清 MIF 水平,检测试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供,检测流程根据试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 子宫内膜异位症分期 采用 1997 年修订的美国生育学会分类(ASRM)评分系统,根据术中所见的腹膜、卵巢病变的大小及深浅,卵巢、输卵管粘连的范围及程度,以及直肠子宫陷凹封闭的程度进行评分,按照分数划分成不同的时期:I 期,1~5 分,最少的和表浅的植入物;II 期,6~15 分,少量和稍深的植入物;III 期,16~40 分,较多和更深的植入物,或者存在单侧或两侧卵巢囊肿或粘连;IV 期, >40 分,包括更严重的深植入物,单侧或双侧卵巢可见大囊肿及许多致密粘连。

1.3 统计学处理 所有数据统计采用 R 语言(v. 3. 6. 2)进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验。采用 Mann-Kendall 趋势检验分析血清 MIF 水平与子宫内膜异位症分期的关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 MIF 诊断子宫内膜异位症的效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组患者分期情况 研究组子宫内膜异位症患者中 I 期 45 例,II 期 34 例,III 期 26 例和 IV 期 16 例。

2.2 各组间血清 MIF 水平比较 研究组血清 MIF 水平为(1.8 ± 0.5) $\mu\text{g/L}$,明显高于对照组[(0.9 ± 0.2) $\mu\text{g/L}$]和健康组[(0.7 ± 0.2) $\mu\text{g/L}$],差异均有统计学意义($F = 17.775, P < 0.001$);对照组和健康组血清 MIF 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 不同子宫内膜异位症分期患者血清 MIF 水平比较 研究组 121 例子宫内膜异位症患者中,不同分期患者的血清 MIF 水平:I 期为(1.7 ± 0.4) $\mu\text{g/L}$,II 期为(1.8 ± 0.3) $\mu\text{g/L}$,III 期为(1.9 ± 0.5) $\mu\text{g/L}$,IV 期为(2.1 ± 0.5) $\mu\text{g/L}$ 。方差分析显示不同分期患者的血清 MIF 水平差异有统计学意义($F = 3.893, P = 0.011$),同时图 1 中显示血清 MIF 水平均值随疾病分期的增加存在明显的上升趋势,Mann-Kendall 趋势检验显示该上升趋势具有统计学意义($Z = 5.970, P < 0.001$)。

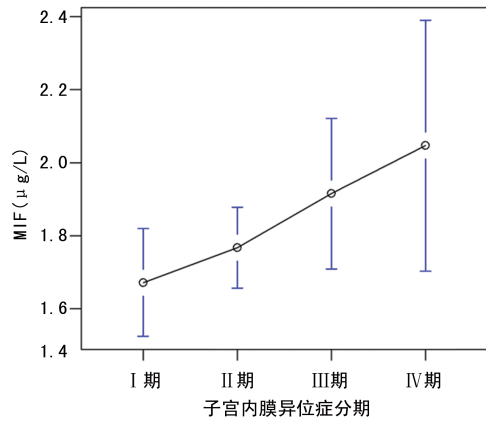


图 1 不同子宫内膜异位症分期患者血清 MIF 水平分布

2.4 血清 MIF 对子宫内膜异位症的诊断效能 根据最大约登指数原则,ROC 曲线(图 2)显示血清 MIF 诊断子宫内膜异位症的截断值为 $1.3 \mu\text{g/L}$,此时曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 0.954、84.4%、89.2%、86.6%、87.4%。

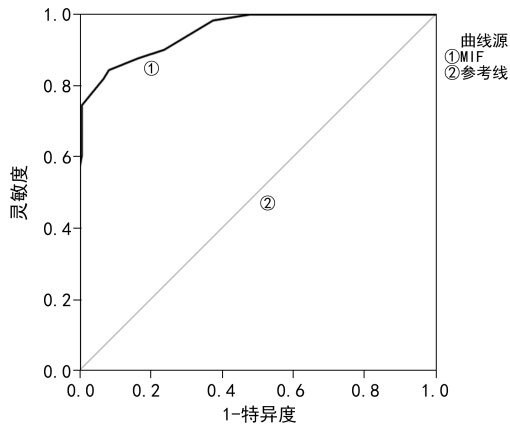


图 2 血清 MIF 诊断子宫内膜异位症的 ROC 曲线

3 讨论

目前研究表明子宫内膜异位症是一种以雌激素依赖性慢性炎症过程为特征的复杂的临床综合征,其发病机制尚不清楚,有学者认为可能与逆行月经、诱导理论、子宫内膜干细胞、子宫内膜迁移等因素有关^[6]。异位增殖的子宫内膜组织作用于腹膜组织,诱导巨噬细胞聚集,并使其细胞生物活性显著性增强,大量合成和释放炎症因子^[7],其中 MIF 作为一种重要的促炎因子,在机体免疫应答反应、炎症反应、细胞增殖分化等多种生物学进程中发挥着重要作用^[8]。

本研究中研究组和对照组患者的年龄、分娩次数差异无统计学意义($P>0.05$),具有良好的可比性。本研究发现,研究组的血清 MIF 水平明显高于对照组($P<0.05$),表明 MIF 在子宫内膜异位症中可能发挥重要作用。赵丽娟^[9]研究发现,子宫内膜异位症患者血清 MIF 水平较对照组显著升高 $[(1.98 \pm 0.37) \mu\text{g/L} \text{ vs. } (0.47 \pm 0.15) \mu\text{g/L}, P<0.05]$,与本研究结论类似。陈薇等^[10]研究发现,需要与子宫内膜异位症

相鉴别的多囊卵巢、盆腔炎等疾病患者的血清 MIF 水平较健康对照组显著升高,而本研究中多囊卵巢、盆腔炎等疾病患者的血清 MIF 水平稍高于健康体检人群,差异无统计学意义 $[(0.9 \pm 0.3) \mu\text{g/L} \text{ vs. } (0.7 \pm 0.2) \mu\text{g/L}, P>0.05]$ 。有研究认为,血清 MIF 水平与月经周期存在一定的相关性,在增殖期升高而在分泌期下降^[11],但是,该结论尚未得到广泛认可^[12]。本研究没有把患者的月经周期考虑在内,在后续研究中需要进一步研究月经周期对患者血清 MIF 水平的影响。

本研究发现子宫内膜异位症患者血清 MIF 水平随着疾病分期的增加而显著升高,提示血清 MIF 与疾病的严重程度相关。陈薇等^[10]研究发现,Ⅲ~Ⅳ期的子宫内膜异位症患者血清 MIF 水平较Ⅰ~Ⅱ期患者升高 $[(2.64 \pm 0.68) \mu\text{g/L} \text{ vs. } (1.36 \pm 0.42) \mu\text{g/L}, P<0.01]$ 。王军玲等^[13]研究发现,子宫内膜异位症患者的血清 MIF 水平随着疾病分期显著升高,血清 MIF 水平在不同分期亚组间差异有统计学意义($P<0.05$),与本研究结论类似。上述结果均提示血清 MIF 水平对子宫内膜样组织异位侵袭、增殖、生长的严重程度具有良好的提示作用^[14]。

本研究发现,以 $1.3 \mu\text{g/L}$ 作为截断值,对子宫内膜异位症具有较高的诊断价值,其灵敏度和特异度分别为 84.4%、89.2%。国外有研究发现,以血清 MIF 水平 0.85 ng/mL 作为截断值时,具有良好的诊断能力(灵敏度 80.6%,特异度 83.3%)^[12],与本研究结论相似。而两项研究所获得的截断值存在较明显差异,可能与入种、试剂来源等方面差异有关。在临床实践中,血清 MIF 水平的检测会使诊断和随访子宫内膜异位症更容易,可用于有腹腔镜手术禁忌证患者的辅助诊断。

综上所述,血清 MIF 水平在子宫内膜异位症患者中显著升高,并随着疾病分期的增加而明显升高,对子宫内膜异位症具有较高的诊断意义,有望成为诊断子宫内膜异位症的生物标志物。

参考文献

- [1] 冷金花,李晓燕. 子宫内膜异位症诊治中有争议的几个问题[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(3): 273-276.
- [2] KVASKOFF M, MAHAMAT-SALEH Y, FARLAND L V, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2021, 27(2): 393-420.
- [3] 江妹,岳文涛. 子宫内膜异位症相关生物标志物的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(1): 5-9.
- [4] NISENBLAT V, BOSSUYT P M, SHA-(下转第 652 页)

- sion[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 8(18): 30846-30842.
- [2] CORSELLO S M, PARAGLIOLA R M. Evaluation and management of endocrine hypertension during pregnancy[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(4): 829-842.
- [3] BALTA S, MIKHAILIDIS D P, DEMIRKOL S, et al. Endoca-a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study[J]. *Angiology*, 2014, 65(9): 773-777.
- [4] 焦淑静. 血浆 Hs-CRP、血浆 TM 和 D-二聚体检测在妊娠高血压综合征的联合应用[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(34): 43-44.
- [5] 张珊珊. 妊娠期高血压病患者血管活性因子水平的变化研究[J]. *中国妇幼卫生杂志*, 2017, 8(1): 77-79.
- [6] BRAUNTHAL S, BRATEANU A. Hypertension in pregnancy: pathophysiology and treatment[J]. *SAGE Open Med*, 2019, 7: 2106915700.
- [7] REDDY S, JIM B. Hypertension and pregnancy: management and future risks[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(2): 137-145.
- [8] 朱萍, 沈萍. VEGF、ESM-1、ACE 及 Vaspin 在妊娠高血压患者血清及胎盘中的表达水平研究[J]. *河北医药*, 2020, 42(15): 2268-2272.
- [9] 曹巧红, 马聪. 妊娠期高血压疾病血清内皮细胞特异分子-1 水平及临床意义[J]. *中国医师进修杂志*, 2021, 44(2): 145-148.
- [10] NADAR S K, AL Y E, BLANN A D, et al. Thrombomodulin, von willebrand factor and E-selectin as plasma markers of endothelial damage/dysfunction and activation in pregnancy induced hypertension[J]. *Thromb Res*, 2004, 113(2): 123-128.
- [11] MA S, BAI C, BIAN X. Investigation of thrombomodulin and plasminogen activator inhibitor type- I in pregnancy induced hypertension and its clinical significance[J]. *Chin Med Sci J*, 2001, 16(3): 169-171.
- [12] 杨同宏, 梁艳梅. 血浆 TM、hs-CRP 和 sVCAM-1 联检在妊娠高血压综合征的意义[J]. *中华全科医学*, 2013, 11(8): 1286-1287.
- [13] WANG L, LIU Z Q, HUO Y Q, et al. Change of hs-CRP, sVCAM-1, NT-proBNP levels in patients with pregnancy-induced hypertension after therapy with magnesium sulfate and nifedipine[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2013, 6(11): 897-901.
- [14] 宋杨. PAPP-A、sVCAM-1、sICAM-1 及 VEGF 在妊娠期高血压疾病患者中的表达变化研究[J]. *中国医学创新*, 2020, 17(28): 65-68.
- [15] HALE S A, BADGER G J, MCBRIDE C, et al. Prepregnancy vascular dysfunction in women who subsequently develop hypertension during pregnancy[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2013, 3(2): 140-145.

(收稿日期: 2021-03-16 修回日期: 2021-10-26)

(上接第 647 页)

- IKH R, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2016(5): CD012179.
- [5] ADZAVON Y M, 赵鹏翔, 张旭娟, 等. 巨噬细胞迁移抑制因子分子机制研究进展[J]. *生物技术进展*, 2018, 8(5): 389-396.
- [6] BULUN SERDAR E, YILMAZ BAHAR D, SISON CHRISTIA, et al. Endometriosis[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40: 1048-1079.
- [7] HOGG C, HORNE A W, GREAVES E. Endometriosis-associated macrophages: origin, phenotype, and function[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 7-11.
- [8] 周丹丹, 余娇娇, 花芳, 等. 巨噬细胞迁移抑制因子, 连接炎症和肿瘤的关键蛋白[J]. *药理学学报*, 2018, 53(11): 1761-1769.
- [9] 赵丽娟. 子宫内膜异位症患者血清巨噬细胞移动抑制因子及血管内皮生长因子的表达及临床检测价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(20): 2913-2915.
- [10] 陈薇, 陆月梅, 王琛琛, 等. 血管内皮生长因子、血管生成素-2 及巨噬细胞移动抑制因子在子宫内膜异位症患者血清中的表达水平及在疾病发生发展中的意义[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2018, 10(10): 47-49.
- [11] ZHANG X, MU L. Association between macrophage migration inhibitory factor in the endometrium and estrogen in endometriosis[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(2): 787-791.
- [12] ELBARADIE S M Y, BAKRY M S, BOSILAH A H. Serum macrophage migration inhibition factor for diagnosing endometriosis and its severity: case-control study[J]. *Bmc Womens Health*, 2020, 20(1): 189-192.
- [13] 王军玲, 朱涛. 巨噬细胞移动抑制因子、糖类抗原 125 及血管内皮生长因子在子宫内膜异位症患者血清中的表达及临床意义[J]. *中国生育健康杂志*, 2017, 28(6): 574-575.
- [14] 俞丹华. 巨噬细胞移动抑制因子、血管生成素-2、血管内皮生长因子在子宫内膜异位症中的意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(2): 101-103.

(收稿日期: 2021-06-16 修回日期: 2021-12-22)