

# VEGF、Ki-67 表达与宫腔镜下子宫内膜息肉电切术后复发的关系

夏步胜<sup>1</sup>, 许高云<sup>1</sup>, 奚宽平<sup>2</sup>

(马鞍山市人民医院, 1. 妇产科; 2. 病理科, 安徽 马鞍山 243000)

**【摘要】目的:** 探讨血管内皮生长因子(VEGF)、Ki-67 表达与宫腔镜下子宫内膜息肉电切术后复发的关系。**方法:** 收集 136 例行宫腔镜下子宫内膜息肉电切术(TCRP)证实为子宫内膜息肉(EPs)患者的 EPs 组织及其周围组织, 采用免疫组织化学法检测 VEGF、Ki-67 表达情况, 术后随访 1 年记录 EPs 复发情况。**结果:** 与 EPs 周围组织相比, EPs 组织中 VEGF、Ki-67 阳性表达升高( $P < 0.05$ ), 且呈正相关性( $P < 0.05$ )。术后 1 年, 复发患者 27 例, 复发率 19.85% (27/136)。复发组与未复发组年龄、体质指数(BMI)、息肉个数、合并子宫内膜异位症、VEGF 阳性、Ki-67 阳性、术后放置曼月乐情况比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄 $\geq 35$  岁、合并子宫内膜异位症、VEGF 阳性、Ki-67 阳性是 EPs 术后复发的独立危险因素( $P < 0.05$ ), 术后放置曼月乐是 EPs 术后复发的独立保护因素( $P < 0.05$ )。**结论:** VEGF、Ki-67 在 EPs 患者病灶组织中呈高表达, 是术后复发的独立危险因素。

**【关键词】** 子宫内膜息肉; 宫腔镜电切术; 血管内皮生长因子; Ki-67; 息肉复发

**【中图分类号】** R711.74 **【文献标志码】** A

## Relationship between VEGF, Ki-67 expression and recurrence of endometrial polyps after hysteroscopic resection

XIA Bu-sheng<sup>1</sup>, XU Gao-yun<sup>1</sup>, XI Kuan-ping<sup>2</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Department of Pathology, Ma'anshan People's Hospital, Ma'anshan 243000, Anhui, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the relationship between the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), Ki-67 and recurrence of endometrial polyps after hysteroscopic resection. **Methods:** The EPs tissues and surrounding tissues of 136 patients with endometrial polyps (EPs) confirmed by hysteroscopic endometrial polyp resection (TCRP) were collected. The expressions of VEGF and Ki-67 were detected by immunohistochemistry. The recurrence of EPs was recorded after 1 year of follow-up. **Results:** Compared with the surrounding tissues of EPs, the positive expression of VEGF and Ki-67 in EPs tissues was significantly increased ( $P < 0.05$ ), and there was a significant positive correlation between them in EPs tissues ( $P < 0.05$ ). 1 year after operation, 27 of 136 patients had recurrence, the recurrence rate was 19.85% (27/136). There were significant differences in age, body mass index (BMI), number of polyps, endometriosis, VEGF positive, Ki-67 positive and Mirena placement between recurrence group and non-recurrence group ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that age $\geq 35$  years old, endometriosis, VEGF positive and Ki-67 positive were independent risk factors for postoperative recurrence of EPs ( $P < 0.05$ ), and postoperative placement of Mirena was an independent protective factor for postoperative recurrence of EPs ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** VEGF and Ki-67 are highly expressed in lesion tissues of EPs patients, which are independent risk factors for postoperative recurrence of EPs.

**【Key words】** Endometrial polyps; Hysteroscopic electrocision; Vascular endothelial growth factor; Ki-67; Polyp recurrence

子宫内膜息肉(endometrial polyps, EPs)是妇科常见疾病,由局部子宫内膜过度增生形成,属于良性疾病<sup>[1]</sup>。但发生于孕龄期的 EPs 会导致患者不孕,发生于绝经后的 EPs 则会引起阴道出血、感染及恶变等,严重影响女性健康。宫腔镜下子宫内膜息肉电切术(electrotomy of endometrial polyps, TCRP)是目

前临床治疗 EPs 最有效的手段,能有效切除息肉,且对正常子宫内膜无影响<sup>[2]</sup>,但 TCRP 术后易复发的的问题一直困扰着临床医师。EPs 的发病及复发机制至今尚未完全明确,但与细胞遗传学因素、内分泌因素、细胞增殖及凋亡失衡因素、血管生成因素、癌基因因素等密切相关<sup>[3]</sup>。血管内皮生长因子(vascular

endothelial growth factor, VEGF) 是与血管生成关系最密切的因子。有研究<sup>[4]</sup>发现, VEGF 在初发及复发 EPs 组织中呈高表达, 提示 VEGF 在 EPs 术后复发机制中发挥重要作用。子宫内膜生长受细胞增殖与凋亡的调控, 二者比例失衡则会影响到子宫内膜正常发育。Ki-67 属于细胞核增殖抗原, 可反映细胞增殖活性, 在子宫内膜癌组织中呈高表达, 可能也参与了 EPs 发生过程<sup>[5]</sup>。本研究探讨 EPs 组织中 VEGF、Ki-67 表达情况及其与 TCRP 术后复发的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2020 年 12 月马鞍山市人民医院 136 例行宫腔镜电切术且术后组织病理学证实为 EPs 患者为研究对象。其中, 年龄 < 35 岁 81 例, ≥ 35 岁 55 例; 初潮年龄 < 14 岁 46 例, ≥ 14 岁 90 例; 产次 < 2 次 80 例, ≥ 2 次 56 例; 流产次数 < 3 次 81 例, ≤ 3 次 55 例; 体质指数 (BMI) < 28 kg/m<sup>2</sup> 85 例, ≥ 28 kg/m<sup>2</sup> 51 例; 息肉直径 < 2 cm 91 例, ≥ 2 cm 45 例; 息肉个数 < 2 个 86 例, ≥ 2 个 50 例; 合并子宫腺肌症 21 例, 合并子宫内膜异位症 34 例, 合并子宫肌瘤 26 例。本研究已获得医院医学伦理委员会审批, 患者知情同意。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 符合 EPs 临床诊断标准<sup>[6]</sup>; (3) 行 TCRP 治疗, 且术后证实为 EPs; (4) 短期内无生育要求; (5) 临床资料完整。排除标准: (1) 心、肝、肾功能严重不全者; (2) 合并恶性肿瘤者; (3) 近期使用过激素类药物者。

### 1.2 方法

**1.2.1 手术方法** 所有患者在月经干净后 3 ~ 7 d 行 TCRP 治疗: 术前 6 ~ 8 h 禁食禁饮并排尽膀胱, 手术时取膀胱截石位, 常规消毒铺巾, 麻醉生效后放入窥阴器, 充分暴露宫颈, 并对阴道、宫颈、宫颈管进行消毒处理, 使用宫颈钳固定宫颈, 通过探针探查宫体位置、宫腔深度, 并用宫颈扩张棒将宫颈扩至 10 号, 放入宫腔镜, 将膨宫压力设置为 80 ~ 100 mmHg, 先查看宫颈、宫腔及两侧输卵管开口情况, 然后定位 EPs, 用电切环切除息肉, 电凝止血; 同时采集患者 EPs 周围组织, 手术结束后将 EPs 组织及其周围组织标本送至检验科检验。

**1.2.2 术后处理及随访** 术后 55 例患者放置左炔诺孕酮宫内缓释系统 (曼月乐), 另外 81 例不做任何处理。术后 12 个月, 电话通知患者入院复查阴道 B 超 (无失访), 若 B 超提示存在 EPs 则为复发。

### 1.3 观察指标

(1) EPs 组织及其周围组织中 VEGF、Ki-67 阳

性表达情况: 采用免疫组织化学法检测, VEGF 主要存在于细胞质, Ki-67 主要存在于细胞核内, 根据染色强度评分与阳性细胞比例评分判定表达情况; 染色强度评分: 无着色为 0 分, 浅黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分; 阳性细胞比例评分: 无阳性细胞为 0 分, 占比 < 5% 为 1 分, 占比 5% ~ 50% 为 2 分, 占比 50% ~ 70% 为 3 分, 占比 ≥ 70% 为 4 分; 染色强度评分与阳性细胞比例评分相加即为总评分, 总评分 ≥ 3 分, 判定为阳性表达。(2) EPs 组织中 VEGF 与 Ki-67 表达的相关性; (3) 术后 1 年 EPs 复发情况; (4) EPs 术后复发的单因素及多因素 Logistic 回归分析。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计数资料以 [n(%)] 表示, 采用  $\chi^2$  检验; 相关性采用 Spearman 相关分析; 影响因素采用单因素和多因素 Logistic 回归分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 EPs 组织及其周围组织中 VEGF、Ki-67 表达情况比较

EPs 组织中 VEGF、Ki-67 阳性表达率高于 EPs 周围组织, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 1。

表 1 EPs 组织及其周围组织中 VEGF、Ki-67 阳性表达情况比较 [n(%)]

组织类型	VEGF		Ki-67	
	阳性	阴性	阳性	阴性
EPs 组织 (n = 136)	87	49	91	45
EPs 周围组织 (n = 136)	56	80	66	70
$\chi^2$ 值	14.170		9.416	
P 值	< 0.001		0.002	

### 2.2 EPs 组织中 VEGF 与 Ki-67 表达相关性

相关分析显示, EPs 组织中 VEGF 与 Ki-67 表达呈正相关性 (P < 0.05)。

### 2.3 术后 1 年 EPs 复发情况

术后随访 1 年, 患者宫腔镜检查结果显示, 136 例患者中复发 27 例, 复发率 19.85% (27/136)。

### 2.4 EPs 术后复发的单因素分析

单因素分析显示, 复发组患者年龄 (≥ 35 岁)、BMI (≥ 28 kg/m<sup>2</sup>)、息肉个数 (≥ 2 个)、合并子宫内膜异位症、VEGF 阳性、Ki-67 阳性、术后放置曼月乐比例高于未复发组 (P < 0.05); 两组患者初潮年龄、产次、流产次数、息肉直径、合并子宫肌瘤情况比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 2。

表 2 EPs 术后复发的单因素分析[n(%)]

因素	复发组(n=27)	未复发组(n=109)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)			15.821	<0.001
<35	7(26.00)	74(68.00)		
≥35	20(74.00)	35(32.00)		
初潮年龄(岁)			1.698	0.193
≤14	12(44.00)	34(31.00)		
>14	15(56.00)	75(69.00)		
产次(次)			0.238	0.625
<2	17(63.00)	63(58.00)		
≥2	10(37.00)	46(42.00)		
流产次数(次)			3.195	0.074
<3	12(44.00)	69(63.00)		
≥3	15(56.00)	40(37.00)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )			12.228	<0.001
<28	9(33.00)	76(70.00)		
≥28	18(67.00)	33(30.00)		
息肉直径(cm)			0.781	0.377
<2	20(74.00)	71(65.00)		
≥2	7(26.00)	38(35.00)		
息肉个数(个)			7.332	0.007
1	11(41.00)	75(69.00)		
≥2	16(59.00)	34(31.00)		
合并子宫腺肌症	5(19.00)	16(15.00)	0.244	0.621
合并子宫内膜异位症	11(41.00)	23(21.00)	4.452	0.035
合并子宫肌瘤	5(19.00)	21(19.00)	0.008	0.930
VEGF 阳性	24(89.00)	63(58.00)	9.076	0.003
Ki-67 阳性	23(85.00)	68(62.00)	5.081	0.024
术后放置曼月乐	6(22.00)	49(45.00)	4.643	0.031

### 2.5 EPs 术后复发的多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析显示,年龄≥35 岁、合并子宫内膜异位症、VEGF 阳性、Ki-67 阳性是 EPs 术后复发的独立危险因素( $P < 0.05$ );术后放置曼月乐是 EPs 术后复发的独立保护因素( $P < 0.05$ );BMI≥28 kg/m<sup>2</sup>、息肉个数≥2 个与 TCRP 术后 EPs 复发不独立相关( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 EPs 术后复发的多因素 Logistic 回归分析

相关因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄≥35 岁	0.746	0.258	8.361	2.109	1.272~3.496	0.004
BMI≥28 kg/m <sup>2</sup>	1.437	0.842	2.913	4.208	0.808~21.918	0.089
息肉个数≥2 个	1.204	0.667	3.258	3.333	0.902~12.321	0.072
合并子宫内膜异位症	0.857	0.401	4.567	2.356	1.074~5.170	0.033
VEGF 阳性	0.725	0.336	4.656	2.065	1.069~3.989	0.032
Ki-67 阳性	0.921	0.389	5.606	2.512	1.172~5.384	0.018
术后放置曼月乐	-0.183	0.056	10.679	0.833	0.746~0.969	0.001

### 3 讨论

EPs 作为女性常见疾病,可发生于青春期后的任何阶段,近年来发病率呈逐年升高趋势<sup>[7]</sup>。EPs 的主要临床表现为异常子宫出血、不孕,且有恶变的可能,一旦发现应及时处理。对于有生育要求的患者而言,TCRP 是治疗 EPs 最有效的方式,其对正常子宫内膜基本无影响,但术后复发率较高<sup>[8]</sup>。目前,为预防 TCRP 术后息肉复发,临床推荐术后置入左炔诺孕酮宫内缓释系统(曼月乐),但效果报道不一<sup>[9-10]</sup>。

本研究结果显示,相比于 EPs 周围组织,EPs 组织中 VEGF、Ki-67 阳性表达率升高( $P < 0.05$ ),提示 VEGF、Ki-67 参与了 EPs 的发病过程。子宫内膜过度增生伴厚壁血管生成是 EPs 的主要病理特点,VEGF 表达升高,一方面可与其受体大量结合,增强内皮细胞有丝分裂能力,形成大量新生血管;另一方面还能增加血管通透性,为血管新生创造有利环境<sup>[11]</sup>。屠文骆等<sup>[12]</sup>研究也显示,VEGF 在 EPs 组织中呈高表达,与子宫内膜的病变过程相关。细胞增殖、凋亡失衡是导致 EPs 形成的另一重要机制,Ki-67 是与恶性肿瘤发生发展密切相关的一类原癌基因,其表达量随细胞周期不同发生变化,可以反映细胞增殖水平<sup>[13]</sup>。Ki-67 表达升高可加速子宫内膜增生,导致 EPs 形成。相关性分析显示,VEGF 与 Ki-67 在 EPs 组织中的表达呈正相关性( $P < 0.05$ ),亦提示 EPs 是多因素共同作用的结果。

TCRP 术后随访 12 个月,发现 136 例患者中有 27 例诊断为复发,复发率为 19.85% (27/136),与既往报道<sup>[14]</sup>结果接近。关于 EPs 术后复发的原因,临床尚无定论,可能与患者体内激素水平改变有关。本研究通过单因素分析显示,EPs 复发与患者年龄、BMI、息肉个数、是否子宫内膜异位症、VEGF 及 Ki-67 阳性表达情况、术后是否放置曼月乐等有关( $P < 0.05$ )。既往研究<sup>[15]</sup>指出,子宫内膜正常生长发育受雌孕激素的调节,随着年龄增加,雌孕激素分泌失调,导致 EPs 复发风险增加。一般肥胖者机体代谢异常,脂肪组织中的雄雌激素转化增加,雌激素水平升高,进而影响宫腔内环境,导致子宫内膜增生,形成 EPs。但有也有研究<sup>[16]</sup>显示,肥胖虽然会使患者雌激素水平升高,促进子宫内膜增生,但对 EPs 术后复发无影响。一项前瞻性研究<sup>[17]</sup>显示,相比于单个子宫内膜息肉,多个息肉(≥6 个)的术后复发率更高(45.5% vs. 13.4%),提示多个息肉术后更易复发,可能的原因是同时存在多个息肉的患者,子宫内膜环境更为紊乱,导致术后复发率较高。

EPs 可单独存在,也可同时合并子宫内膜异位症、子宫腺肌症、子宫肌瘤等。Kim 等<sup>[18]</sup> 调查显示,患有子宫内膜异位症的不孕症妇女中,约 46.7% 合并有 EPs,提示子宫内膜异位症与 EPs 存在一定的关联,可能与子宫内膜异位症患者子宫内膜局部孕激素受体(PR)表达不足有关。VEGF 及 Ki-67 在促进血管新生、细胞增殖凋亡方面发挥重要作用,其表达水平升高,术后 EPs 几率相应增加<sup>[19]</sup>。曼月乐为左炔诺孕酮宫内缓释系统,具有局部孕激素作用,可有效抑制雌激素受体(ER)及 PR 合成,目前已被临床推荐用于预防 EPs 术后复发<sup>[20]</sup>。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄 $\geq 35$ 岁、合并子宫内膜异位症、VEGF 阳性、Ki-67 阳性是 EPs 术后复发的独立危险因素( $P < 0.05$ ),术后放置曼月乐是 EPs 术后复发的独立保护因素( $P < 0.05$ ),BMI $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>、息肉个数 $\geq 2$ 个与 TCRP 术后 EPs 复发不独立相关( $P > 0.05$ ),可能与 BMI、息肉个数受其他因素(如雌孕激素)影响有关。

综上所述,年龄 $\geq 35$ 岁、合并子宫内膜异位症、VEGF 阳性、Ki-67 阳性是 EPs 复发的高危人群,应引起重视;术后放置曼月乐是降低 EPs 复发的有效举措。

#### 参考文献

- [1] Mohajeri A, Sanaei S, Kiafar F, et al. The Challenges of Recombinant Endostatin in Clinical Application; Focus on the Different Expression Systems and Molecular Bioengineering [J]. Adv Pharm Bull, 2017, 7(1): 21-34.
- [2] 杜照敏. 宫腔镜治疗子宫内膜息肉的临床价值研究 [J]. 重庆医学, 2020, 49(S1): 241-243.
- [3] 刘晓玉, 沈媛. 子宫内膜息肉的发病机制 [J]. 广东医学, 2020, 41(17): 1824-1827.
- [4] 梁朵献, 邱华娟, 纪燕琴. ER- $\alpha$ 、PR、Ki-67 和 VEGF 的异常表达与子宫内膜息肉形成及术后复发的关系 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(1): 1-3.
- [5] Budak E, Kahraman DS, Budak A, et al. The prognostic significance of serum CA-125 levels with ER, PR, P53 and Ki-67 expression in endometrial carcinomas [J]. Ginekol Pol, 2019, 90(12): 675-683.
- [6] 王轩, 肖群, 万安霞. B 超和宫腔镜对子宫内膜息肉诊断价值的探讨 [J]. 中国性科学, 2015, 24(8): 35-37.
- [7] 聂杏, 刘萍. 子宫内膜息肉的发病特点与临床治疗进展 [J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2018, 5(33): 22-25.
- [8] Indraccolo U, Di IR, Matteo M, et al. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2013, 34(1): 5-22.
- [9] 秦玲, 杨俊娟, 王艳红, 等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统预防子宫内膜息肉复发的疗效分析 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2015, 16(2): 136-138.
- [10] Wang Y, Yang M, Huang X, et al. Prevention of Benign Endometrial Polyp Recurrence Using a Levonorgestrel-releasing Intrauterine System in Premenopausal Patients: A Retrospective Cohort Study [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2020, 27(6): 1281-1286.
- [11] Makabe T, Koga K, Miyashita M, et al. Drospirenone reduces inflammatory cytokines, vascular endothelial growth factor (VEGF) and nerve growth factor (NGF) expression in human endometrial stromal cells [J]. Journal of Reproductive Immunology, 2017, 119: 44-48.
- [12] 屠文路, 王淼, 邱丽雅. VEGF Ki-67 及 MMP-9 在子宫内膜息肉中的表达特点及意义 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(7): 1626-1629.
- [13] Rademakers SE, Hoogsteen IJ, Rijken PF, et al. Prognostic value of the proliferation marker Ki-67 in laryngeal carcinoma: results of the accelerated radiotherapy with carbogen breathing and nicotinamide phase III randomized trial [J]. Head Neck, 2015, 37(2): 171-176.
- [14] 覃晓, 徐文生. TCRP 术后子宫内膜息肉复发相关因素研究 [J]. 广西医科大学学报, 2015, 32(3): 446-448.
- [15] 曾薇薇, 金平, 苏圣梅, 等. 育龄女性宫腔镜下子宫内膜息肉电切术后复发的高危因素分析及其预防 [J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(6): 453-455.
- [16] Paradisi R, Rossi S, Scifo MC, et al. Recurrence of endometrial polyps [J]. Gynecol Obstet Invest, 2014, 78(1): 26-32.
- [17] Gu F, Zhang HX, Ruan SM, et al. High number of endometrial polyps is a strong predictor of recurrence: findings of a prospective cohort study in reproductive-age women [J]. Fertil Steril, 2018, 109(3): 493-500.
- [18] Kim MR, Kim YA, Jo MY, et al. High frequency of endometrial polyps in endometriosis [J]. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 2003, 10: 46-48.
- [19] 冯苗, 韩立薇, 吴穗妹, 等. 子宫内膜息肉不孕症患者增殖期与种植窗期子宫内膜组织 VEGF、Ki-67 表达变化 [J]. 山东医药, 2019, 59(31): 58-60.
- [20] 孙宏. 《子宫息肉诊疗精要》出版: 曼月乐环在预防子宫内膜息肉电切术后复发的临床应用 [J]. 介入放射学杂志, 2021, 30(12): 30.

(收稿日期: 2022-02-25)

修回日期: 2022-03-19)