

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.02.006

❖ 临床医学研究 ❖

子宫内膜异位症患者血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平变化及其与病情的关系

任宝花, 郭静, 王闯

(鹤岗市人民医院妇产科, 黑龙江 鹤岗 154101)

【摘要】目的: 探究子宫内膜异位症(EMS)患者血清血管活性肠肽(VIP)、血管生成素-2(Ang-2)、摄食抑制因子-1(nesfatin-1)水平变化及其与病情的关系。**方法:** 纳入 115 例经腹腔镜手术治疗后病理证实为 EMS 的患者作为 EMS 组, 根据患者疾病分期不同分为初期组($n=41$, 分期为 I ~ II 期)和晚期组($n=74$, 分期为 III ~ IV 期); 纳入同期 60 名健康体检女性志愿者作为健康组, 对比 EMS 组与健康组一般资料与临床指标; 对比初期组与晚期组血清指标; 采用 Pearson 法分析血清指标与临床指标相关性。随访 1 年, EMS 组患者依据结局分为妊娠组($n=68$)与未妊娠组($n=47$), 对比两组血清指标; 采用 ROC 曲线分析血清指标评估预后的临床价值。**结果:** EMS 组流产史、糖类抗原 125(CA125)均高于健康组($P<0.05$), 雌二醇(E_2)、孕酮(P)、卵泡刺激素(FSH)均低于健康组($P<0.05$); EMS 组血清指标均高于健康组($P<0.05$); 晚期组血清指标均高于初期组($P<0.05$); 血清指标与 CA125 正相关($P<0.05$), 与 E_2 、P、FSH 负相关($P<0.05$); 未妊娠组血清指标均高于妊娠组($P<0.05$); 三项血清指标的曲线下面积(AUC)分别为 0.650、0.701、0.727, 三项联合诊断 AUC 为 0.798, 联合诊断价值更高。**结论:** 血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平与 EMS 发病及进展关系密切, 可作为临床诊断参考指标, 联合诊断价值更高。

【关键词】 子宫内膜异位症; 血管活性肠肽; 血管生成素-2; 摄食抑制因子-1

【中图分类号】 R446.11; R711.71 **【文献标志码】** A

Changes of serum VIP, Ang-2 and nesfatin-1 in patients with endometriosis and relationship with disease conditions

REN Bao-hua, GUO Jing, WANG Chuang

(Department of Obstetrics and Gynecology, Hegang People's Hospital, Hegang 154101, Heilongjiang, China)

【Abstract】Objective: To investigate the changes of serum vasoactive intestinal peptide (VIP), angiotensin-2 (Ang-2) and nesfatin-1 in patients with endometriosis (EMS) and the relationship with disease conditions. **Methods:** A total of 115 patients with EMS confirmed by postoperative pathology after laparoscopic surgery were included in EMS group. According to the different stages of disease, the patients were divided into early group ($n=41$, stage I ~ II) and late group ($n=74$, stage III ~ IV). 60 healthy women with physical examination were enrolled as healthy group. Baseline data and clinical indicators between EMS group and healthy group and serum indicators between early group and late group were compared. Pearson method was used to analyze the correlation between serum indicators and clinical indicators. After 1 year of follow-up, the patients in EMS group were classified into pregnancy group ($n=68$) and non-pregnancy group ($n=47$) by means of outcomes, and serum indicators were compared. The clinical value of serum indicators on evaluating prognosis was analyzed by ROC curve. **Results:** Abortion history and CA125 in EMS group were higher than those in healthy group ($P<0.05$), E_2 , P and FSH were lower than those in healthy group ($P<0.05$). The levels of serum indicators were higher in EMS group than those in healthy group ($P<0.05$), and were higher in late group than those in early group ($P<0.05$). Serum indicators were positively correlated with CA125 ($P<0.05$), and were negatively correlated with E_2 , P and FSH ($P<0.05$). Serum indicators levels in non-pregnancy group were higher than those in pregnancy group ($P<0.05$). The AUCs of three serum indicators were 0.650, 0.701 and 0.727 respectively, and the AUC of the combination of the three was 0.798, indicating a higher value of combined diagnosis. **Conclusion:** Serum VIP, Ang-2 and nesfatin-1 levels are closely related to the pathogenesis and progression of EMS, which can be used as reference indicators for clinical diagnosis, and combined diagnosis has higher value.

【Key words】 Endometriosis; Vasoactive intestinal peptide; Angiotensin-2; Nesfatin-1

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目(D96)

作者简介: 任宝花(1973-), 女, 副主任医师。E-mail: renbaohua3789@163.com

通讯作者: 王闯。E-mail: ohmywangchuang@sina.com

子宫内膜异位症(endometriosis, EMS)是临床常见妇科疾病,多发于盆腔脏器或腹壁膜,亦可侵犯全身组织^[1]。EMS 形态多样、病变广泛、侵犯性与复发性较强,极易影响患者盆腔结构及卵巢功能,造成不孕不育,因此 EMS 早期诊断与治疗成为临床备受关注的问题^[2]。目前临床多应用妇科检查、超声检查等为主进行诊断,但疾病早期缺乏特异性,检查准确性不高,临床可联合生化检验提高检测准确性。有研究^[3]表明,EMS 发病会引发机体应激反应,血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)是一种存在于中枢神经与肠神经系统的神经递质,具有调节舒张血管、保护消化道、刺激和调节激素分泌等作用,可参与 EMS 患者体内疼痛信号传递过程,其表达水平与病情严重程度具有一定关系。血管生成素-2(angiotensin-2, Ang-2)是一种内皮衍生细胞因子,其通过 Ang/Tie 信号传导途径参与血管生成。成立等^[4]研究发现,Ang-2 可促进血管内皮细胞生长与迁移,介导子宫内膜腺体细胞增殖与侵袭过程,因此其水平可提示 EMS 的发生与发展。摄食抑制因子-1(nesfatin-1)是负责调控摄食功能的蛋白质,主要由胰岛素 β 细胞分泌。Szeliga 等^[5]研究发现,该物质还可调控下丘脑-垂体-性腺轴的性激素分泌过程,抑制黄体生成素、睾酮、雌二醇(estradiol, E₂)等激素水平,与生殖系统疾病发生存在一定关联。目前尚未有血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平变化诊断 EMS 的分析研究。故本研究欲探索子宫内膜异位症患者血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平变化及其与病情的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2021 年 1 月至 2023 年 6 月鹤岗市人民医院收治的 115 例 EMS 患者作为 EMS 组。纳入标准:(1)符合《子宫内膜异位症的诊治指南》^[6]诊断标准,确诊为 EMS;(2)育龄期女性;(3)有生育需求;(4)排卵正常;(5)认知能力正常;(6)临床资料完整。排除标准:(1)近期使用激素类药物;(2)生殖系统发育异常;(3)既往有子宫、卵巢或输卵管手术史;(4)肝肾功能障碍;(5)自身免疫缺陷;(6)精神异常。根据美国生殖医学学会分期修定内异症分期标准^[7],将患者按照疾病分期不同分为初期组($n=41$,分期为 I~II 期)与晚期组($n=74$,分期为 III~IV 期)。纳入同期 60 名健康体检女性作为健康组。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

所有患者入院后,收集一般资料与临床指标检

测结果。一般资料包括:年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、流产史。临床指标检测结果包括,性激素:E₂、孕酮(progesterone, P)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH);肿瘤标志物:糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125);血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1。入院后,于月经结束后的 3~7 d 内检查抽取患者外周血液 5 mL, 3 000 r/min, 离心 10 min, -80 °C 保存,采用化学发光免疫分析法检测试剂盒检测 E₂、P、FSH;采用胶乳免疫比浊法检测试剂盒检测 CA125;采用酶联免疫试剂盒检测血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1。根据美国生殖医学学会分期修定内异症分期标准,将患者按照疾病分期不同分为初期组(分期为 I~II 期)与晚期组(分期为 III~IV 期),其中 I 期为微小病变:1~5 分;II 期为轻度病变:6~15 分;III 期为中度病变:16~40 分;IV 期为重度病变:>40 分。随访 1 年 EMS 组患者,依据结局分为妊娠组(自然妊娠)与未妊娠组(未发生妊娠),分析血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 评估预后的临床价值。

1.3 观测指标

(1)对比 EMS 组和健康组一般资料与临床指标;(2)对比 EMS 组和健康组血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平;(3)对比不同 r-AFS 分期 EMS 患者血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平;(4)分析血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平与 EMS 患者临床指标的相关性;(5)对比不同随访结局 EMS 患者血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平;(6)ROC 曲线分析血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平对 EMS 患者预后的诊断价值。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 24.0 软件进行数据分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 形式表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 形式表示,组间比较行独立样本 t 检验;相关性采用 Pearson 相关分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线及计算曲线下面积(AUC)分析血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平对 EMS 患者预后的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EMS 组和健康组一般资料与临床指标对比

EMS 组流产史、CA125 均高于健康组($P < 0.05$),而 E₂、P、FSH 均低于健康组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 EMS 组和健康组血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平对比

EMS 组血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平均高于健康组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 EMS 组和健康组一般资料与临床指标对比 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	EMS 组 ($n=115$)	健康组 ($n=60$)	χ^2/t 值	P 值
年龄 (岁)	30.31 ± 5.18	29.48 ± 4.48	1.052	0.294
BMI(kg/m ²)	21.78 ± 1.63	21.48 ± 1.61	1.161	0.247
流产史	15(17.86)	2(3.33)	4.239	0.040
E ₂ (pmol/L)	90.54 ± 10.48	150.58 ± 22.48	24.100	<0.001
P(mmol/L)	0.95 ± 0.14	7.18 ± 1.14	57.923	<0.001
FSH(U/L)	4.81 ± 0.58	6.15 ± 0.89	11.998	<0.001
CA125(U/mL)	57.48 ± 4.36	47.63 ± 4.88	13.611	<0.001

表 2 EMS 组和健康组血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	VIP(ng/L)	Ang-2(ng/mL)	nesfatin-1(μg/L)
EMS 组 ($n=115$)	56.50 ± 8.45	70.62 ± 13.71	2.98 ± 0.51
健康组 ($n=60$)	42.38 ± 4.18	45.64 ± 8.81	2.18 ± 0.40
t 值	12.178	12.793	10.568
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同 r-AFS 分期 EMS 患者血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平对比

晚期组血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平均高于初期组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同 r-AFS 分期 EMS 患者血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	VIP(ng/L)	Ang-2(ng/mL)	nesfatin-1(μg/L)
晚期组 ($n=74$)	58.43 ± 8.71	74.08 ± 14.02	3.15 ± 0.55
初期组 ($n=41$)	53.02 ± 7.98	64.38 ± 13.15	2.67 ± 0.44
t 值	4.911	3.632	4.799
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 分析血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平与 EMS 患者临床指标的相关性

血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平与 CA125 均呈正相关关系 ($P < 0.05$), 与 E₂、P、FSH 水平均呈负相关关系 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 不同随访结局 EMS 患者血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平对比

随访 1 年, EMS 组患者依据结局分为妊娠组

($n=68$) 与未妊娠组 ($n=47$), 未妊娠组血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平均高于妊娠组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 分析血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平与 EMS 患者临床指标的相关性

指标	E ₂	P	FSH	CA125
VIP	-0.551 ^①	-0.634 ^②	-0.434 ^①	0.528 ^①
Ang-2	-0.568 ^①	-0.520 ^①	-0.648 ^②	0.499 ^①
nesfatin-1	-0.644 ^②	-0.438 ^①	-0.599 ^①	0.653 ^②

① $P < 0.05$; ② $P < 0.01$ 。

表 5 不同随访结局 EMS 患者血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	VIP(ng/L)	Ang-2(ng/mL)	nesfatin-1(μg/L)
未妊娠组 ($n=47$)	59.81 ± 9.02	75.20 ± 14.48	3.25 ± 0.60
妊娠组 ($n=68$)	54.21 ± 8.06	67.45 ± 13.18	2.79 ± 0.45
t 值	4.965	2.977	4.696
P 值	<0.001	0.004	<0.001

2.6 血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平对 EMs 患者预后的诊断价值

以患者是否发生自然妊娠 (未妊娠 = 1, 妊娠 = 0), 以血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平为检验变量, ROC 曲线显示, VIP、Ang-2、nesfatin-1 的 AUC 分别为 0.650、0.701、0.727, 三项联合诊断 AUC 为 0.798, 联合诊断价值更高。见表 6、图 1。

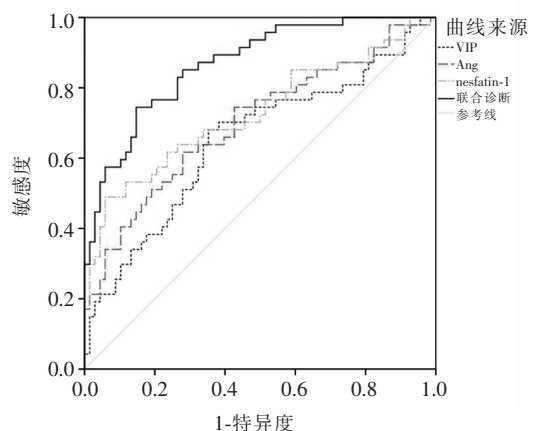


图 1 血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平对 EMs 患者预后的诊断价值的 ROC 曲线

表 6 ROC 曲线分析血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平对 EMs 患者预后的诊断价值

指标	AUC 值	SE 值	P 值	95% CI	截断值	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)
VIP	0.650	0.054	0.006	0.545 ~ 0.755	56.75 ng/L	0.271	63.83	63.24
Ang-2	0.701	0.051	<0.001	0.601 ~ 0.800	72.17 ng/ml	0.341	72.34	61.76
nesfatin-1	0.727	0.050	<0.001	0.629 ~ 0.826	2.88 μg/L	0.342	68.09	66.18
联合诊断	0.798	0.041	<0.001	0.718 ~ 0.878	-	0.411	80.85	60.29

3 讨论

EMS 是妇科常见良性肿瘤,但良性病变内膜组织仍会对血管造成侵袭,发生增殖、浸润或转移扩散,不仅会引起痛经,还会造成不孕不育等不良结局,严重危害女性健康安全^[8]。EMS 发病机制仍尚未明确,但目前已逐渐受到国内外研究者重视,随着临床对 EMS 的研究不断深入,相关报道^[9]表示,多种炎症因子与细胞生长因子参与了子宫内膜细胞的增殖、浸润过程,这也为临床诊治与预后评估提供了参考依据。

VIP 是一种可控制心脑血管血流量,松弛平滑肌的重要神经递质。研究证实,其水平变化与临床多种疾病相关,尤其是胃肠道疾病,根据 Guan 等^[10]研究发现,EMS 患者腹膜相关神经纤维的伤害感受肽/孤啡肽呈阳性,且与 VIP 表达正相关,证实 VIP 参与了 EMS 患者疼痛信号传递过程。本研究结果显示,EMS 组患者 VIP 高于健康组,且晚期组及未妊娠的患者 VIP 水平更高。ROC 曲线显示, VIP 的 AUC 为 0.650,提示 VIP 水平上升与 EMS 患者疾病进展,疼痛感加重有关。可能由于 EMS 患者腹腔粘连带具有大量神经纤维,当局部炎症反应发生后,神经纤维通过释放大量 VIP 将感觉神经冲动至中枢神经,促使中枢神经发生致敏现象,进而引发疼痛过敏,表现为疼痛感增强,因此 VIP 水平呈高表达^[11]。另外,Rao 等^[12]研究发现, VIP 还可介导癌症细胞的生长与侵袭过程,通过基因表达分析发现,许多癌症细胞会大量表达 VIP 及其表面受体 VPAC1 和 VPAC2,基因集富集分析发现, VIP 参与上皮间质转化和细胞周期通路,且高 VIP 表达与癌症中 VIP-信号传导通路存在联系,但其介导癌症细胞迁移与侵袭的具体机制仍有待研究。

Ang-2 是广泛存在于血管系统的血管生长因子,主要控制血管发育与稳定。研究^[13]发现,Ang-2 与特异性酪氨酸激酶受体 Tie-2 结合后可以介导调控血管稳态,控制血管通透性、炎症以及血管生成。本文结果显示,EMS 组患者 Ang-2 高于健康组,且晚期组及未妊娠的患者 Ang-2 水平更高。ROC 曲线显示,Ang-2 的 AUC 为 0.701,提示 VIP 水平越高,EMS 患者病情越严重。研究^[14]发现,Ang-2 在子宫内膜异位发生中起到重要作用,Ang-2 可以与内皮细胞的特异性酪氨酸激酶受体 Tie-2 结合,改变血管通透性,降低其稳定性。潘敏等^[15]通过大鼠试验证明,子宫内膜异位症发病与血管生成相关因子存在关系,当血管内皮生

长因子处于低水平时,Ang-2 会促进血管数量减少与血管退化,并促进内皮细胞凋亡;反之,Ang-2 则会促进血管增生,增加血管内壁通透性,导致其更易受到其他血管生长因子的影响,促进血管生长,因此高水平 Ang-2 使子宫异位内膜获得较强的血管增生能力,使其在异位后仍存活。由此可见,Ang-2 与子宫内膜发生与发展联系密切。

nesfatin-1 是控制胰岛素的重要蛋白质,其水平与多种胃肠道疾病发病过程密切相关,关于其与子宫内膜异位症的研究尚少。但有研究^[16]发现,nesfatin-1 与多囊卵巢综合征的发病具有相关性,nesfatin-1 高水平可以预测多囊卵巢综合征患者的不良妊娠结局,提示其可能与人体性激素合成代谢存在联系。本文研究显示,EMS 组患者 nesfatin-1 高于健康组,且晚期组及未妊娠的患者 nesfatin-1 水平更高。ROC 曲线显示,nesfatin-1 的 AUC 为 0.727,提示 nesfatin-1 水平越高,EMS 患者病情越严重。研究^[17]发现,nesfatin-1 可通过 TORC2/mTOR 信号通路调节血糖代谢,高水平 nesfatin-1 会导致严重胰岛素抵抗,随着血糖水平上升,血糖透过胎盘屏障会造成宫内胎儿发育异常,并导致胎盘炎症反应,进而引发不良妊娠结局。另外,陈丽等^[18]研究发现,高水平 nesfatin-1 还会造成黄体生成素、睾酮等性激素合成抑制,加重子宫内膜炎症、导致卵巢储备功能下降等,因此 nesfatin-1 水平与子宫内膜异位症发生及不良妊娠结局存在一定关联。本研究发现,三项指标联合诊断价值更高,AUC 为 0.798,提示三项指标有望成为诊断预测子宫内膜异位症的生化标志物。

综上,EMS 患者血清 VIP、Ang-2、nesfatin-1 水平高于健康人群,且病情严重、预后较差的患者血清指标水平更高,提示 VIP、Ang-2、nesfatin-1 可预测 EMS 严重程度,具有一定临床诊断价值。

参考文献

- [1] Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations [J]. *Lancet*, 2021, 397(10276): 839–852.
- [2] Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ. Diagnosis and management of endometriosis [J]. *Canadian Medical Association Journal*, 2023, 195(10): E363–E371.
- [3] Gallino L, Hauk V, Fernández L, et al. VIP promotes recruitment of tregs to the uterine-placental interface during the peri-implantation period to sustain a tolerogenic microenvironment [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 2907.

(下转第 176 页)