

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.02.036

VEGF 和 IGF-I 在子宫内膜异位症患者血清中的表达及临床意义

奈嫚嫚 刘 琰 周仲元 徐一鸣 李根霞

(郑州大学第三附属医院妇产科 河南 郑州 450052)

摘要 目的:探究血管内皮生长因子(VEGF)和胰岛素样生长因子-I(IGF-I)在子宫内膜异位症患者血清中的表达及临床意义,为子宫内膜异位症的治疗提供参考。**方法:**选取我院2015年1月至2016年1月收治的子宫内膜异位症患者50例为实验组,另选体检中心健康妇女50例为对照组。实验组患者根据疾病不同分期分为I、II期(n=24)和III、IV期(n=26)。通过酶联免疫吸附法(ELISA)检测两组对象血清中VEGF和IGF-I的水平,采用Pearson相关分析法分析实验组患者血清中VEGF和IGF-I表达的相关性。**结果:**实验组患者血清中VEGF和IGF-I的水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);实验组III、IV期患者血清中VEGF和IGF-I的水平明显高于I、II期患者,差异有统计学意义($P<0.05$);Pearson相关性分析显示实验组患者血清中VEGF和IGF-I的水平变化呈正相关关系($r=0.507, P<0.05$)。**结论:**子宫内膜异位症患者血清中VEGF和IGF-I的水平高于正常水平,并随着病情的加重而不断升高,且二者呈正相关关系,可协同作用加快病情发展。

关键词: VEGF; IGF-I; 子宫内膜异位症; 临床意义

中图分类号: R711.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)02-342-03

Expression of VEGF and IGF-I in Serum of Patients with Endometriosis and Their Clinical Significance

NAI Man-man, LIU Yan, ZHOU Zhong-yuan, XU Yi-ming, LI Gen-xia

(Department of Obstetrics and Gynecology, The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, 450052, China)

ABSTRACT Objective: To explore the vascular endothelial growth factor(VEGF) and insulin like growth factor I(IGF-I) in serum of patients with endometriosis and their clinical significance, and to provide reference for the treatment of endometriosis. **Methods:** Selected 50 cases of patients with endometriosis who were treated in our hospital from January 2015 to January 2016 as the experimental group, and selected 50 healthy physical examination people as the control group in the same period. The patients in the experimental group were divided into I, II stage (n=24) and III, IV stage (n=26) by the different stages of the disease. Detected the levels of VEGF and IGF-I in serum of objects in two groups by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), analyzed the correlation of VEGF and IGF-I expression in the experimental group by Pearson correlation analysis. **Results:** The levels of VEGF and IGF-I in the serum of the experimental group were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$); The levels of VEGF and IGF-I in the serum of the experimental group were significantly higher than that in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$); The levels of VEGF and IGF-I in serum of patients with IV and III stage in the experimental group were significantly higher than that with I and II stage, the difference was statistically significant($P<0.05$); Pearson correlation analysis showed that the levels of VEGF and IGF-I in serum of patients in the experimental group were positively correlated($r=0.507, P<0.05$). **Conclusion:** The levels of VEGF and IGF-I in serum of patients with endometriosis is higher than normal level, and increase with the aggravation of the disease, and the two had a positive correlation, which is able to accelerate the development of the disease.

Key words: Vascular endothelial growth factor; Insulin like growth factor I; Endometriosis; Clinical significance

Chinese Library Classification(CLC): R711.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)02-342-03

前言

子宫内膜异位症简称内异症,是指因子宫内膜细胞分裂出现异常,导致其生长到子宫被覆面与宫体肌层以外组织的妇科疾病,表现出与肿瘤生长相似的特性,多发于具有生育能力的妇女,其发病率在12%左右^[1]。内异症虽然为良性妇科病,但内

膜细胞的繁殖能力很强,并具有向周围组织转移的能力,患者常感到盆腔疼痛和性交痛,严重者会导致不孕。其发病机制尚未准确定论,但普遍认为内异症的发生与新生血管的生长有着密不可分的联系。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前已知的作用力最强的促血管生成因子,在发病时起到至关重要的作用,多集中在患者腹腔液中。VEGF可直接刺激血管内皮细胞,促使新血管的生成^[23]。胰岛素样生长因子-I(Insulin-like growth factor-I, IGF-I)生物活性较为多样,也具有促进细胞细化增殖,防止细胞衰老等功效,对血管以及淋巴管的生长具有较强的诱导作用^[4]。本研究旨在通过

作者简介:奈嫚嫚(1983-),女,硕士,主治医师,从事妇科肿瘤方面的研究, E-mail: 13523046352@163.com

(收稿日期:2016-04-14 接受日期:2016-04-28)

探讨 VEGF 和 IGF-I 在子宫内膜异位症患者血清中的表达及临床意义,为临床诊疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2015 年 1 月至 2016 年 1 月收治的子宫内膜异位症患者 50 例为实验组。纳入标准:患者均经病理确诊;有痛经症状,盆腔检查有不活动囊性肿块。排除标准:半年内使用过激素类药物,患有其它内分泌、子宫类疾病,输卵管结扎及严重器质性疾病者。年龄 20-44 岁,平均(31.56±11.32)岁。并根据 1985 年美国生育协会有关(R-AFS)分期的标准^[6]将实验组患者分为 I、II 期(n=24)和 III、IV 期(n=26);另选体检中心健康适龄妇女 50 例为对照组,年龄 21-41 岁,平均(31.97±9.43)岁。两组实验者年龄等基本资料比较无统计学差异(P>0.05),具有可比性。研究经医学伦理委员会批准,所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

采用 ELISA 方法检测两组实验者血清中 VEGF 和 IGF-I 的水平。

1.2.1 采样 所有实验对象均于清晨或上午空腹抽取静脉血 3 mL,室温下静置 2 h,2000 r/min 速度离心 10 min 后取上清液用小管分装,-80℃下保存,准备批量测量。

1.2.2 检验方法 将要检测的样品取出,放到 4℃环境下进行

缓慢融化,如有杂质需要再次离心。实验过程需将室温保持在(22.59±2.56)℃,试剂需静止 30 min。将样品分别于试剂混合均匀,并用蒸馏水稀释 50 倍。

按照试剂盒的说明按步骤进行试验,以空白孔为基准进行调零,测量每个样品孔的吸光度(OD 值),将数据录入 Curve Exert1.4 软件中,得出 VEGF 和 IGF-I 的浓度,再乘以稀释倍数,得出样品中 VEGF 和 IGF-I 的浓度。

1.2.3 试剂仪器 ELISA 试剂盒购自上海岚派生物有限公司,规格 96/48 Tests。

离心机购自上海卢湘仪有限公司,药械准字:沪浦械备 20150043 号。

1.3 统计学方法

此次试验设计的数据均录入到 SPSS18.8 软件中进行处理,统计结果用均数表示法表示,组间数据用 t 检验。两种数据间的相关性用 Pearson 分析。P<0.05 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 VEGF 和 IGF-I 水平比较

对比两组样品 VEGF 和 IGF-I 水平,实验组患者血清中 VEGF 和 IGF-I 的水平均明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);实验组 III、IV 期患者血清中 VEGF 和 IGF-I 的水平明显高于 I、II 期患者,差异有统计学意义(P<0.05),详情见表 1。

表 1 两组 VEGF 和 IGF-I 水平比较

Table 1 Comparison of the levels of VEGF and IGF-I between the two groups

Indexes	n	VEGF(pg/mL)	IGF-I(ng/mL)
Control group	50	118.43±39.73	78.43±10.23
Experimental group			
I,II stage	26	150.32±39.43 ^a	95.37±10.21 ^a
III,IV stage	24	201.22±44.31 ^{ab}	138.33±9.08 ^{ab}

Note: Compared with control group, ^aP<0.05; Compared with I, II stage, ^bP<0.05.

2.2 VEGF 与 IGF-I 的相关性分析

经 Pearson 分析性分析可知,实验组血清中 VEGF 与 IGF-I 水平变化呈正相关关系(r=0.963,P=0.000)。

3 讨论

内异症是常见的妇科疾病,孕龄发病,临床症状主要有痛经,性交痛,盆腔处易见包块等,严重者甚至会导致不孕^[7]。Rothmund R 等人研究报道^[8],不孕妇女内异症患病率约为 29%。由于内异症具有转移性与侵蚀性的特点,治愈后复发率较高,给适孕妇女身心健康带来极大的影响。目前研究认为,内异症的发病与内分泌异常、免疫调节异常、血管生成的相互作用有关,子宫内膜具有的转移生长、浸润性与肿瘤细胞相似^[9]。子宫内膜向外生长前提是新生血管的生成,主要为在原有毛细血管或静脉的基础上生长新血管。血管外基质降解,内皮细胞分裂增殖,血管芽形成,增殖迁移,新的血管形成联通^[10]。内异症发病初最明显的表现是血管生成异常,遏制其生长机制是治疗的关键,而 VEGF 和 IGF-I 在血管生成过程中发挥重要的作用,因此,本研究探讨 VEGF 和 IGF-I 在子宫内膜异位症患者

血清中的表达及临床意义。

上述结果中,实验组患者血清中 VEGF 的表达水平要高于对照组(P<0.05),且实验组 III、IV 期患者血清中 VEGF 的表达水平高于 I、II 期患者(P<0.05),提示内异症患者 VEGF 的表达水平会随着病情的加重而升高,分析原因可能是 VEGF 本质为二聚体糖蛋白分子,主要通过自分泌与旁分泌两种途径刺激血管内皮细胞,对血管内皮细胞具有很强的特异性,可促进其进行有丝分裂^[11]。VEGF 主要作用于 Flt-1 与 flk-1/KDR 两种跨膜蛋白^[2]。内皮细胞均分泌这两种蛋白,同 VEGF 结合后,会令血管的渗透性增加,细胞质中钙离子浓度上升,影响内皮细胞内的基因表达,促使血管生成^[13]。VEGF 还可以作用于活化磷脂酶 C,直接加快内皮细胞的有丝分裂,在分子水平上降解细胞外基质,促进内皮细胞的转移与增殖。Tsai HW 等研究表明^[14],内异症患者中 VEGF 水平要明显高于正常妇女,且具有周期性变化,随着病情的加重而升高,这与本实验结果相符。此外,实验组患者 IGF-I 表达水平也显著高于对照组,且实验组 III、IV 期患者血清中 IGF-I 的表达水平高于 I、II 期患者(P<0.05),提示 IGF-I 的表达水平会因为内异症的发展而上升,这可能是因为

IGF-I 是由肝细胞分泌的小分子多肽,具有促进细胞增殖的功能,可有效地刺激细胞分裂^[15]。Kim H 研究表明^[16],IGF 蛋白中有 IGF-I 与 IGF-II 两种多肽,IGF-I 具有更高的亲和力,可同多种受体结合调节细胞生长,传递有丝分裂信号^[17]。通过激活有丝分裂原将分裂信号传导至细胞核内,使细胞核开始启动有丝分裂。通过使胰岛素受体底物 I 磷酸化,从而激活磷酸酰基醇-3 激酶,促进细胞生长。Ke X 等研究表明^[18],内异症晚期患者血清中 IGF-I 表达水平明显升高,说明随着病情的加重,IGF-I 的水平会显著增加,与本研究结果一致。进一步进行 Pearson 分析性可知,VEGF 与 IGF-I 水平变化呈正相关关系($r=0.963$, $P=0.000$),而 Mu F 等人研究发现^[19],当切除小鼠 IGF-I 基因后,尽管 VEGF 依旧存在,但血管生成速度下降,说明 IGF-I 水平降低时,VEGF 对内皮细胞的作用下降。同时,Nisenblat V 等研究还发现 IGF-I 转录后可以对 VEGF 的表达产生促进作用^[20]。这说明 VEGF 和 IGF-I 间存在一定关联,与本次实验结果相符。

综上所述,内异症中 VEGF 和 IGF-I 的表达具有协同作用,共同促进心血管的生成,在研究治疗内异症时可通过调控 VEGF 和 IGF-I 的表达水平达到控制疾病的目的。

参考文献(References)

- [1] Wildenberg JC, Yam BL, Langer JE, et al. US of the Nongravid Cervix with Multimodality Imaging Correlation: Normal Appearance, Pathologic Conditions, and Diagnostic Pitfalls[J]. Radiographics, 2016, 36(2): 596-617
- [2] Yuk JS, Park EJ, Seo YS, et al. Graves Disease Is Associated With Endometriosis: A 3-Year Population-Based Cross-Sectional Study[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(10): e2975
- [3] 傅小平. VEGF、IGF-I 在子宫内膜异位症患者血清中的变化及意义[J]. 宁夏医科大学学报, 2013, 35(8): 933-934
Fu Xiao-ping. The change and significance of VEGF and IGF-I in serum of patients with endometriosis [J]. Journal of Ningxia Medical College, 2013, 35(8): 933-934
- [4] Motegi E, Hasegawa K, Kawai S, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system placement for severe uterine cervical stenosis after conization: two case reports[J]. J Med Case Rep, 2016, 10(1): 56
- [5] Silva Rde C, Moura KK, Ribeiro Jú nior CL, et al. Estrogen signaling in the proliferative endometrium: implications in endometriosis [J]. Rev Assoc Med Bras, 2016, 62(1): 72-77
- [6] Wilczyński M, Wiecka-Płusa M, Antosiak B, et al. Rectovaginal endometriosis--analysis of 160 cases [J]. Ginekol Pol, 2015, 86(12): 896-901
- [7] Dinkelspiel HE, Matrai C, Pauk S, et al. Does the Presence of Endometriosis Affect Prognosis of Ovarian Cancer?[J]. Cancer Invest, 2016, 34(3): 148-154
- [8] Rothmund R, Scharpf M, Tsaousidis C, et al. A Prospective Randomized Experimental Study to Investigate the Eradication Rate of Endometriosis after Surgical Resection versus Aerosol Plasma Coagulation in a Rat Model[J]. Int J Med Sci, 2016, 13(3): 187-194
- [9] Krawczyk N, Banys-Paluchowski M, Schmidt D, et al. Endometriosis-associated Malignancy [J]. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2016, 76(2): 176-181
- [10] D'Hooghe T. Industry is not the dark side, but an essential partner to make progress in reproductive health[J]. Womens Health (Lond Engl), 2016, 12(2): 175-178
- [11] Backonja U, Buck Louis GM, Lauver DR. Overall Adiposity, Adipose Tissue Distribution, and Endometriosis: A Systematic Review[J]. Nurs Res, 2016, 65(2): 151-166
- [12] Imesch P, Fink D. Endometriose-Update 2016[J]. Praxis (Bern 1994), 2016, 105(5): 253-257
- [13] Albareda J, Albi MV, Sosa G, et al. Puerperal ileal perforation secondary to endometriosis: Case report and literature review [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2016, 55(1): 121-124
- [14] Tsai HW, Wang PH, Huang BS, et al. Low-dose add-back therapy during postoperative GnRH agonist treatment [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2016, 55(1): 55-59
- [15] Speer LM, Mushkbar S, Erbele T. Chronic Pelvic Pain in Women[J]. Am Fam Physician, 2016, 93(5): 380-387
- [16] Kim H, Park JH, Ku SY, et al. Association between endometriosis and polymorphisms in insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-I receptor genes in Korean women [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 156(1): 87-90
- [17] Milingos DS, Philippou A, Armakolas A, et al. Insulin-like growth factor-1Ec (MGF) expression in eutopic and ectopic endometrium: characterization of the MGF E-peptide actions in vitro [J]. Mol Med, 2011, 17(1-2): 21-28
- [18] Ke X, Qian H, Kang L, et al. Clinical analyses of endometriosis after conservative surgery[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11): 21703-21706
- [19] Mu F, Hankinson SE, Schernhammer E, et al. A prospective study of insulin-like growth factor 1, its binding protein 3, and risk of endometriosis[J]. Am J Epidemiol, 2015, 182(2): 148-156
- [20] Pontikaki A, Sifakis S, Spandidos DA. Endometriosis and breast cancer: A survey of the epidemiological studies [J]. Oncol Lett, 2016, 11(1): 23-30