

• 临床检验研究论著 •

肥胖子宫肌瘤患者血清脂肪细胞因子与细胞因子水平相关性分析

彭丽华

(河北省定州市妇幼保健院妇产科,河北定州 073000)

摘要:目的 探讨肥胖子宫肌瘤患者血清脂肪细胞因子与细胞因子水平并进行相关性分析。方法 选择2011年1月至2012年12月妇产科收治的肥胖子宫肌瘤患者51例作为观察组,同时选择非肥胖的子宫肌瘤患者42例作为对照组。对两组患者的血清白细胞介素(IL)-6、胰岛素样生长因子(IGF-1)、血管内皮生长因子(VEGF)及脂肪细胞因子水平进行测定。结果 观察组及对照组内子宫内膜分泌期及增生期患者IL-6、IGF-1、VEGF水平差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组子宫内膜分泌期IL-6水平较对照组高($P<0.05$),观察组IGF-1水平与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。观察组VEGF水平较对照组高($P<0.05$)。观察组增生期及分泌期血清内脂素水平较对照组低($P<0.05$),增生期及分泌期患者抵抗素、瘦素较对照组高($P<0.05$)。观察组及对照组内分泌期及增生期患者内脂素、抵抗素、瘦素水平差异无统计学意义($P>0.05$)。内脂素与IGF-1、VEGF水平呈负相关($P<0.05$),与IL-6无相关性($P>0.05$)。抵抗素与IGF-1、VEGF呈正相关($P<0.05$),与IL-6无相关性($P>0.05$)。瘦素与IL-6、IGF-1呈正相关($P<0.05$),与VEGF无相关性($P>0.05$)。结论 肥胖患者脂代谢紊乱是子宫肌瘤发生率高于非肥胖患者的重要原因。

关键词:子宫肌瘤; 肥胖; 细胞因子类

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.01.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)01-0042-03

Correlation analysis of adipokines and serum cytokine levels in obese patients with uterine fibroids

Peng Lihua

(Department of Gynecology, Dingzhou Maternal and Child Health Hospital, Dingzhou, Hebei 073000, China)

Abstract: Objective To explore adipokines and serum cytokine levels in obese patients with uterine fibroids and correlation analysis. **Methods** 51 obese patients with uterine fibroids from January 2011 to December 2012 in department of obstetrics and gynecology sectional were enrolled in the observation group. 42 cases of non-obese patients with uterine fibroids were enrolled in the control group. IL-6, IGF-1, VEGF and adipokines levels of the two groups were measured. **Results** Endocrine and proliferative phase of the observation group and control group patients with IL-6, IGF-1, VEGF showed no significant difference ($P>0.05$). In the observation group, IL-6 of secretion was increased significantly than that of the control group ($P<0.05$). IGF-1 of observation group had significant difference for the control group ($P<0.01$). VEGF of the observation group was significantly higher than the control group ($P<0.05$). The lignans of proliferative and secretory period in the observation group was significantly decreased the control group ($P<0.05$). The resistin and leptin were not significantly increased than the control group ($P<0.05$). Observation group and control group in patients with endocrine and proliferative phase, the visfatin, resistin and leptin levels were statistically significantly different ($P>0.05$). Visfatin and IGF-1, VEGF was a significant negative correlation ($P<0.01$, $P<0.05$), and IL-6 did not show a significant correlation ($P>0.05$). The resistin and IGF-1, VEGF had a significant positive correlation ($P<0.05$), and IL-6 had no significant correlation ($P>0.05$). Leptin and IL-6, IGF-1 showed a significant positive correlation ($P<0.05$), and VEGF showed no significant correlation ($P>0.05$). **Conclusion** Obesity with uterine fibroids showed obvious cytokines and adipokines metabolic disorders than non-obese patients, which would participate in the occurrence and development of uterine fibroids.

Key words: uterine fibroids; obesity; cytokines

子宫肌瘤是妇科常见的良性子宫平滑肌瘤,该疾病的发生机制目前尚未完全明确,一般认为与患者子宫孕激素受体表达增高有关,同时细胞因子水平的异常也会促进肌瘤细胞的生长^[1]。由于该疾病常易发生恶性变,往往需要行子宫切除治疗,对患者的身体健康产生严重影响并给患者造成很大的精神压力。内脂素、瘦素及抵抗素是近几年发现的脂肪细胞因子,参与体内能量代谢、血管炎性反应,与体内脂代谢及胰岛素抵抗密切相关^[2]。细胞因子在子宫肌瘤的发生及发展方面具有重要意义,不同细胞因子之间形成的网络为子宫肌瘤细胞的增殖提供了适宜的环境^[2]。本研究对肥胖与非肥胖的子宫肌瘤

患者的血清细胞因子及脂肪细胞因子水平进行了研究,旨在明确病情进展与血清学检测指标的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年1月至2012年12月本院妇产科收治的子宫肌瘤合并肥胖的患者51例作为观察组,根据患者体质指数(BMI=体重/身高²),以BMI ≥ 28 为肥胖,年龄37~50岁,平均(43.4±7.6)岁。同时选择非肥胖(BMI<28)的子宫肌瘤患者42例作为对照组,年龄(45.4±6.9)岁。2组研究对象均根据出现月经过多,经期延长或不规则出血,下腹硬块,伴有疼痛及压迫症状等体征结合妇科超声及术后病理

检查进行确诊。并根据子宫内膜所处的时期(增生期或分泌期)将 2 组患者各分为 2 亚组。所有入选对象均无恶性肿瘤、高血压、心脏病、糖尿病史,无近期服用激素类药物史,血、尿、肝肾功能正常($P>0.05$)。

1.2 观察指标

1.2.1 细胞因子水平检测 所有研究对象均于入选后次日早晨抽取静脉血 5 mL, 静止 30 min 后离心, 取血清留存待检。观察组患者术前及对照组患者均采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测白细胞介素(IL)-6、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、血管内皮生长因子(VEGF), 试剂由武汉晶美公司提供。

1.2.2 血清内脂素、抵抗素、瘦素检测 2 组患者分别于入选后次日清晨取空腹静脉血 4 mL, 静置 30 min 后离心, 取血清 -70°C 保存待检。血清内脂素采用 ELISA 法检测, 内脂素、抵抗素、瘦素 ELISA 试剂盒购自美国 RD 公司。检验由本院检验科完成, 严格遵守操作规程并在有效期内使用。

以上检验严格执行质控标准, 对患者、化验单及标本收集器皿采用核对制度以保证无差错并符合收集要求, 且保证处理后尽快置于 -70°C 待检, 由检验科质控小组对流程严格监控。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析; 计量资料均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者细胞因子水平比较 观察组共 26 例患者处于子宫内膜增生期, 25 例处于子宫内膜分泌期; 对照组有 20 例患者处于子宫内膜增生期, 22 例患者处于子宫内膜分泌期。观察组及对照组内分泌期及增生期患者 IL-6、IGF-1、VEGF 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组增生期 IL-6 水平与对照组子宫内膜增生期比较差异无统计学意义, 但分泌期 IL-6 水平较对照组子宫内膜分泌期高($P<0.05$)。观察组子宫内膜增生期及分泌期 IGF-1 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。观察组子宫内膜增生期及分泌期 VEGF 水平较对照组患者高($P<0.05$), 见表 1。

表 1 2 组细胞因子水平比较

组别	时期	n	IL-6(ng/mL)	IGF-1(ng/mL)	VEGF(pg/mL)
观察组	增生期	26	28.73±6.94	124.59±23.48 ^{**}	195.42±33.48 [*]
	分泌期	25	36.25±8.36 [#]	134.62±36.75 [#]	213.58±57.59 [#]
对照组	增生期	20	21.94±7.02	69.38±12.93	165.33±42.64
	分泌期	22	25.68±7.23	75.39±13.40	178.46±36.17

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$, 与对照组增生期比较; #: $P<0.05$, 与对照组分泌期比较。

2.2 2 组患者脂肪细胞因子水平检测 观察组增生期及分泌期内脂素水平分别较对照组相应时期低($P<0.05$); 观察组子宫内膜增生期及分泌期患者抵抗素、瘦素分别较对照组相应时期高($P<0.05$)。观察组及对照组内子宫内膜分泌期及增生期患者内脂素、抵抗素、瘦素水平差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 2。

2.3 细胞因子与脂肪细胞因子相关性分析 分析细胞因子与脂肪细胞因子的相关性。结果显示内脂素与 IGF-1、VEGF 水平呈负相关($P<0.05$), 与 IL-6 无相关性($P>0.05$)。抵抗素

与 IGF-1、VEGF 呈正相关($P<0.05$), 与 IL-6 无相关性($P>0.05$)。瘦素与 IL-6、IGF-1 呈正相关($P<0.05$), 与 VEGF 无相关性($P>0.05$), 见表 3。

表 2 2 组脂肪细胞因子水平检测

组别	n	内脂素(ng/mL)	抵抗素(ng/mL)	瘦素(μg/L)
观察组	增生期	26	4.72±1.91 [*]	7.84±1.16 [*]
	分泌期	25	5.06±1.48 [#]	8.59±1.25 [#]
对照组	增生期	20	7.80±1.61	5.34±0.95
	分泌期	22	8.09±1.87	5.57±1.04

*: $P<0.05$, 与对照组增生期比较; #: $P<0.05$, 与对照组分泌期比较。

表 3 细胞因子与脂肪细胞因子相关性分析

项目	统计值类型	IL-6	IGF-1	VEGF
内脂素	r	-0.293	-0.582	-0.371
	P	>0.05	<0.01	<0.05
抵抗素	r	0.152	0.465	0.394
	P	>0.05	<0.05	<0.05
瘦素	r	0.408	0.473	0.278
	P	<0.05	<0.05	>0.05

3 讨 论

子宫肌瘤在 30~50 岁妇女中的发病率约为 20%~30%, 该疾病发病初期多无显著临床症状, 随病情发展可出现月经紊乱、盆腔疼痛等症状, 严重者可出现急性扭转^[4]。目前认为子宫肌瘤的发生与患者体内细胞因子水平异常有关。同时, 临幊上较多的患者同时合并肥胖, 往往存在体内脂代谢及脂肪细胞因子代谢的紊乱, 内脂素、抵抗素、瘦素等脂肪细胞因子的正常分泌可维持体内能量代谢、脂代谢的平衡^[5]。近年来, 脂肪细胞因子与脂代谢的相关性成新的研究热点^[6], 但目前对细胞因子与脂肪细胞因子代谢的关系尚不明确。因此, 对肥胖及非肥胖的子宫肌瘤患者的脂肪细胞因子及细胞因子水平进行研究并进行相关分析具有重要意义。

本研究发现, 观察组及对照组组内 2 个时期(内分泌期及增生期)患者 IL-6、IGF-1、VEGF 水平差异无统计学意义。观察组分泌期 IL-6 较对照组高, 观察组 IGF-1 水平与对照组比较差异有统计学意义。观察组 VEGF 水平较对照组高。观察组增生期及分泌期内脂素水平较对照组低, 增生期及分泌期患者抵抗素、瘦素水平较对照组高。观察组及对照组组内内分泌期及增生期患者内脂素、抵抗素、瘦素水平差异无统计学意义。IL-6 作为重要的炎性因子, 可促进淋巴细胞增殖及吸引并激活中性粒细胞, 产生的最终效应包括促进自身抗体的产生并诱导 VEGF 的表达增加, 促进子宫肌瘤细胞生长及增殖^[7]。VEGF 被认为是促进血管形成的先决条件, 在促进血管内皮细胞生长方面具有高度特异性。IGF-1 是促进子宫肌瘤生长的重要肽类生长因子之一^[8]。观察组与对照组存在的差异表明, 肥胖患者细胞因子代谢的紊乱, 有可能会对子宫肌瘤发展起到积极推动作用。内脂素、抵抗素、瘦素等脂肪细胞因子的正常分泌可维持体内能量代谢、脂代谢的平衡, 但肥胖患者中脂肪细胞因子代谢的紊乱, 有可能对细胞因子代谢(下转第 46 页)

群失衡状态,以免造成不良后果。

随着人们对微生态学认识的加深,临床医生对疾病治疗理念的转变,感染性疾病以杀灭病原菌为主的传统治疗方法得以改变,以恢复人体微生态平衡为最终目的的治疗理念被初步树立,从而使微生态制剂在临床治疗中得到广泛的使用。2010年的《微生态制剂儿科应用专家共识》中指出微生态制剂具有菌株特异性和剂量依赖性,也就是说某一菌株具有治疗效果但并不代表本属或种的细菌均具有这一作用,对于同一菌株治疗不同疾病所需的剂量也不同,因此在众多的微生态制剂选择时应注意其所含菌株的种类和剂量^[12]。然而在调整轮状病毒腹泻患儿肠道微生态时如何选用合理高效的微生态制剂国内还缺乏相关标准。本研究通过荧光定量PCR技术检测不同月龄婴儿肠道细菌16S rRNA,明确其肠道菌群构成及数量,为临床合理选择微生态制剂提供了相关的实验室数据,同时通过该方法也可望为临床个体化治疗提供相应的技术支持。

参考文献

- [1] Lynch M. Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or contaminant? Case reports and review [J]. Clin Infect Dis, 2001, 33(7):932-938.
- [2] Matsuki T, Watanabe K, Fujimoto J, et al. Use of 16S rRNA gene-targeted group-specific primers for real-time PCR analysis of predominant bacteria in human feces [J]. Appl Environ Microbiol, 2004, 70(12):7220-7228.
- [3] Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the hu-

(上接第43页)

产生影响^[9]。分析脂肪细胞因子水平与细胞因子相关性,血清内脂素水平与IGF-1、VEGF呈负相关,与IL-6无相关性。血清抵抗素水平与IGF-1、VEGF呈正相关,与IL-6无相关性。血清瘦素水平与IL-6、IGF-1水平呈正相关,与VEGF水平无相关性,这也进一步明确了肥胖导致的脂肪细胞因子代谢紊乱,与血清细胞因子水平密切相关,而细胞因子网络的紊乱最终导致子宫肌瘤的发生及发展,这对于判断病情进展也有着重要的意义^[10]。因此,维持体内体脂代谢在一个相对正常水平,在一定意义上可延缓子宫肌瘤的发生,肥胖患者脂代谢紊乱是其子宫肌瘤的发生率高于非肥胖者的重要原因。同时,脂肪细胞因子代谢的紊乱,也是患者出现代谢综合征及代谢综合征发展的一个重要因素^[11],加强对此类患者的密切关注,对于减轻胰岛素抵抗、手术的心血管疾病风险也有着积极意义。

综上所述,肥胖的子宫肌瘤患者脂肪细胞因子与细胞因子水平的异常改变对解释肥胖在子宫肌瘤发生及发展中的作用具有重要意义,且二者具有较好的相关性。同时,有必要进行该方面的前瞻性研究,动态观察脂肪细胞因子及细胞因子代谢与子宫肌瘤生长的关系,明确体质量控制在子宫肌瘤治疗中的意义,为子宫肌瘤的基础及临床研究提供理论依据。

参考文献

- [1] Carbonell JL, Acosta R, Perez Y, et al. Safety and effectiveness of different dosage of mifepristone for the treatment of uterine fibroids: a double-blind randomized clinical trial [J]. Int J Womens Health, 2013, 5(3):115-124.
- [2] Liu Y, Song CY, Wu SS, et al. Novel adipokines and bone metabolism [J]. Int J Endocrinol, 2013, 20(1):895-901.

man distal gut microbiome [J]. Science, 2006, 312:1355-1359.

- [4] 张小贤,钱香,楼正青,等.16S rRNA实时荧光定量PCR检测肠道菌群的研究[J].中国高等医学教育,2010,6:128-144.
- [5] Hyser JM, Estes MK. Rotavirus vaccines and pathogenesis: 2008 [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2009, 25(1):36-43.
- [6] De Zoysa I, Feachem RG. Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: Rotaviruses and Cholera immunization [J]. Bull WHO, 2008, 78:569-583.
- [7] Bern C, Martines J, Zoysa I, et al. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update [J]. Bull WHO, 2008, 86:705-714.
- [8] Raming RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection [J]. J Virol, 2004, 78(19):10213-10220.
- [9] Duffy LC, Leavens A, Griffiths E, et al. Perspectives on bifidobacteria as biotherapeutic agents in gastrointestinal health [J]. Dig Dis Sci, 2007, 60:1499-1505.
- [10] 毛萌.儿童肠道微生态系统的特征与疾病[J].临床儿科杂志,2005,23(10):679-682.
- [11] Unicomb LE, Kilgore PE, Faruque ASG, et al. Anticipating rotavirus vaccines: hospital-based surveillance for rotavirus diarrhoea and estimates of disease burden in Bangladesh [J]. Pediatr Infect Dis J, 2009, 28(10):947-951.
- [12] 郑跃杰,黄志华,刘作义,等.微生态制剂儿科应用专家共识[J].中国实用儿科杂志,2011,26(1):20-23.

(收稿日期:2013-08-08)

- [3] Persad R, Huynh HQ, Hao L, et al. Angiogenic remodeling in pediatric EoE is associated with increased levels of VEGF-A, angiogenin, IL-8, and activation of the TNF-alpha-NFKappaB pathway [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012, 55(3):251-260.
- [4] Fletcher HM, Wharfe G, Williams NP, et al. Renal impairment as a complication of uterine fibroids: A retrospective hospital-based study [J]. J Obstet Gynaecol, 2013, 33(4):394-398.
- [5] Santamaria X, Massasa EE, Taylor HS. Migration of cells from experimental endometriosis to the uterine endometrium [J]. Endocrinology, 2012, 14(2):112-118.
- [6] Nair SA, Al-Hendy A. Adipocytes enhance the proliferation of human leiomyoma cells via TNF-alpha proinflammatory cytokine [J]. Reprod Sci, 2011, 18(12):1186-1192.
- [7] Shveiky D. The effect of uterine fibroid embolization on lower urinary tract symptoms [J]. Int Urogynecol J, 2013, 24(8):1341-1345.
- [8] Van den Bosch T, Coosemans A, Morina M, et al. Screening for uterine tumours [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012, 26(2):257-266.
- [9] Penzias AS. Recurrent IVF failure: other factors [J]. Fertil Steril, 2012, 97(5):1033-1038.
- [10] Pitter MC, Garjulo AR, Bonaventura LM, et al. Pregnancy outcomes following robot-assisted myomectomy [J]. Hum Reprod, 2013, 28(1):99-108.
- [11] Kishore TA. Laparoscopic donor nephrectomy with transvaginal extraction: initial experience of 30 cases [J]. J Endourol, 2013, 27(11):1361-1365.

(收稿日期:2013-09-05)