

• 论 著 •

卵巢子宫内膜异位症中 Vaspin、Visfatin 的表达情况 及在预后判断中的价值^{*}

邓 凤, 易旺军, 吴 樱, 刘 洋, 陈 怡[△]

长沙市第三医院/湖南中医药大学附属长沙医院妇产科, 湖南长沙 410015

摘 要:目的 探讨卵巢子宫内膜异位症(OEM)患者内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin)、内脂素(Visfatin)的表达情况及在预后判断中的价值。方法 将2017年8月至2019年5月该院收治的86例OEM患者纳入研究作为OEM组。根据OEM患者是否发生术后复发,将其分为复发组(32例)和未复发组(54例)。选取同期于该院进行体检的64例健康女性作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清Vaspin、Visfatin水平。分析患者血清Vaspin、Visfatin水平与美国生殖医学学会(ASRM)分期、痛经严重程度的关系。多因素Logistic回归分析OEM术后复发的危险因素。应用受试者工作特征曲线分析血清Vaspin、Visfatin对OEM术后复发的预测效能。采用Kaplan-Meier法(Log-Rank检验)分析Vaspin、Visfatin表达对OEM患者术后无复发生存的影响。结果 OEM组患者血清Vaspin、Visfatin水平分别为(218.01±31.66)、(34.38±6.75)ng/mL,对照组分别为(421.50±50.47)、(11.61±4.50)ng/mL。与对照组比较,OEM组患者血清Vaspin水平较低,Visfatin水平较高,差异均有统计学意义($t=30.254, 23.385, P<0.001$)。不同ASRM分期的OEM患者间血清Vaspin、Visfatin比较,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。ASRM分期Ⅲ~Ⅳ期、Vaspin水平降低、Visfatin水平升高是OEM患者术后复发的独立危险因素,术后妊娠和术后用药是OEM患者术后复发的保护因素。血清Vaspin、Visfatin单独及联合检测对OEM术后复发诊断的曲线下面积(95%CI)分别为0.890(0.820~0.959)、0.838(0.767~0.908)、0.931(0.878~0.985),联合检测的曲线下面积大于单一指标检测($P<0.05$)。Vaspin高表达组和低表达组无复发生存率分别为80.95%(34/42)、45.45%(20/44),Vaspin低表达组累积无复发生存情况差于Vaspin高表达组(Log-Rank $\chi^2=4.079, P=0.041$)。Visfatin高表达组和低表达组无复发生存率分别为53.66%(22/41)、71.11%(32/45),Visfatin高表达组累积无复发生存情况差于Visfatin低表达组(Log-Rank $\chi^2=6.601, P=0.010$)。结论 OEM患者血清Vaspin水平降低,Visfatin水平升高,两者与ASRM分期有关,是OEM术后复发的独立危险因素,两者联合检测有助于预测OEM术后复发。

关键词:子宫内膜异位症; 内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂; 内脂素; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.13.006

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2023)13-1562-06

文献标志码:A

Expression of Vaspin and Visfatin in ovarian endometriosis and their value in prognosis^{*}

DENG Feng, YI Wangjun, WU Ying, LIU Yang, CHEN Yi[△]

Obstetrics and Gynecology Department, Changsha Third Hospital/Changsha Hospital

Affiliated to Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410015, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical prognostic value of visceral fat-specific serine protease inhibitor (Vaspin) and Visfatin in patients with ovarian endometriosis (OEM). **Methods** A total of 86 OEM patients admitted to the hospital from August 2017 to May 2019 were enrolled in the study as the OEM group. According to whether or not OEM patients had recurrence, they were divided into the recurrence group (32 cases) and the non-recurrence group (54 cases). Sixty-four healthy women who underwent physical examination during the same period were enrolled as the control group. Serum Vaspin and isfatin levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The relationship between serum Vaspin and Visfatin levels and ASRM stage and the severity of dysmenorrhea were analyzed. The risk factors of recurrence after OEM operation were analyzed by multivariate Logistic regression. The predictive efficacy of serum Vaspin and Visfatin on postoperative recurrence of OEM was analyzed by subject operation characteristic curve. Kaplan-Meier method (Log-Rank test) was used to analyze the effect of Vaspin and Visfatin expression on postoperative re-

^{*} 基金项目:湖南省自然科学基金项目(2019JJ801112)。

作者简介:邓凤,女,主治医师,主要从事卵巢子宫内膜异位症的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:1589667910@qq.com。

lapse-free survival of OEM patients. **Results** Serum Vaspin and Visfatin levels in OEM group were (218.01 ± 31.66) and (34.38 ± 6.75) ng/mL, respectively, while those in control group were (421.50 ± 50.47) and (11.61 ± 4.50) ng/mL, respectively. Compared with control group, serum Vaspin level in OEM group was lower and Visfatin level was higher, the differences were statistically significant ($t = 30.254, 23.385, P < 0.001$). There were significant differences in serum Vaspin and Visfatin among OEM patients with different ASRM stages (all $P < 0.05$). ASRM stage III to IV, decreased Vaspin level and increased Visfatin level were independent risk factors for postoperative recurrence in OEM patients, and postoperative pregnancy and postoperative medication were protective factors for postoperative recurrence in OEM patients. The area under the curve (95%CI) of serum Vaspin and Visfatin used alone and in combination for the diagnosis of postoperative recurrence in OEM were 0.890(0.820—0.959), 0.838(0.767—0.908) and 0.931(0.878—0.985), respectively. The area under the curve of combined detection was larger than that of a single indicator detection ($P < 0.05$). The relapse-free survival rates of the high-expression group and the low-expression Vaspin group were 80.95% (34/42) and 45.45% (20/44), respectively. The cumulative relapse-free survival of the low-expression Vaspin group was worse than that of the high-expression Vaspin group (Log-Rank $\chi^2 = 4.079, P = 0.041$). The relapse-free survival rates of high-expression and low-expression Visfatin group were 53.66% (22/41) and 71.11% (32/45), respectively. The cumulative relapse-free survival rate of high-expression Visfatin group was worse than that of low-expression Visfatin group (Log-Rank $\chi^2 = 6.601, P = 0.010$). **Conclusion** In OEM patients, serum Vaspin levels are decreased and Visfatin levels are increased, both of which are associated with ASRM stage and are independent risk factors for postoperative recurrence of OEM, and the combination of the two tests could help predict postoperative recurrence of OEM.

Key words: endometriosis; visceral fat-specific serine protease inhibitor; visfatin; prognosis

子宫内膜异位症是指子宫外出现子宫内膜腺体和间质等子宫内膜样组织。卵巢子宫内膜异位症(OEM)是较常见的子宫内膜异位症类型,主要表现为痛经、盆腔疼痛及不孕等,严重影响女性身体健康^[1]。OEM的标准诊断方法是腹腔镜检及组织学检查,治疗上以腹腔镜手术切除异位病变组织为主,但术后容易出现复发,术后3年复发率为20%~50%^[2]。深入研究OEM的发病机制,寻找新的预后相关血清标志物,有助于临床诊治。内脏脂肪组织来源的丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin)是丝氨酸蛋白酶抑制剂家族的成员,主要存在于内脏及皮下脂肪组织中^[3]。近年来发现,Vaspin作为一种脂肪因子,通过促进胰岛素抵抗,参与妊娠期糖尿病的发生、发展^[4]。内脂酶(Visfatin)也被称为烟酰胺磷酸核糖基转移酶,催化烟酰胺与5-磷酸核糖基-1-焦磷酸缩合产生烟酰胺单核苷酸。Visfatin参与包括新陈代谢、应激反应和衰老等多种重要的生物过程^[5]。目前OEM中脂肪细胞因子Vaspin、Visfatin的表达及临床意义尚不清楚。本研究通过检测OEM患者和健康对照人群的血清Vaspin、Visfatin水平,分析这两项指标的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2017年8月至2019年5月本院收治的86例OEM患者纳入研究作为OEM组。纳入标准:(1)经病理检查确诊为OEM,符合中华医学会妇产科学分会制定的《子宫内膜异位症诊治指南》^[6];(2)临床及随访资料完整;(3)患者均为初次诊

治,入院前无治疗史。排除标准:(1)合并系统性红斑狼疮,类风湿性关节炎等自身免疫性疾病;(2)伴有卵巢囊肿、既往有盆腔手术史;(3)术前6个月内无内异症相关激素类药物治疗史。年龄23~44岁,平均 (30.96 ± 5.61) 岁;体重指数为 (22.08 ± 3.18) kg/m²;囊肿大小 (5.94 ± 2.03) cm;术后妊娠25例;术后用药49例;OEM分期参考美国生殖医学学会(ASRM)的标准^[7],I~II期43例,III~IV期43例。以视觉模拟评分量表(VAS)对痛经程度进行评估,其中轻度疼痛(VAS评分1~3分)41例,中度疼痛(VAS评分4~7分)25例,重度疼痛(VAS评分8~10分)20例。选取同期于本院进行健康体检的64例育龄期健康女性作为对照组,年龄23~43岁,平均 (30.78 ± 6.14) 岁;体重指数 (21.21 ± 3.21) kg/m²。两组年龄、体重指数等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。患者及家属对本研究均知情同意并签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 血清Vaspin、Visfatin的检测 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测受试者血清Vaspin、Visfatin水平。OEM组于入院时采集静脉血标本,对照组于健康体检时采集静脉血标本5 mL,以3 000 r/min离心10 min,分离上层血清。人Vaspin ELISA试剂盒购自上海联祖生物科技公司,检测范围54~1 000 pg/mL,检测下限20 pg/mL。人Visfatin ELISA试剂盒购自上海齐杰生物科技公司,检测范围3.75~120 ng/mL,检测下限0.2 pg/mL。检测操作严格按

照试剂盒说明书进行。反应结束后用酶标仪测量 450 nm 波长下的吸光度值(A_{450}),绘制标准曲线,计算样品浓度,每个样品重复检测 3 次。

1.2.2 术后治疗 30 例 OEM 患者术后接受促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)治疗,方案:从术后第 3 天至第 5 天开始,应用亮丙瑞林 3.75 mg 或戈舍瑞林 3.6 mg,皮下注射,每月注射 1 次,共用 6 次。19 例 OEM 患者术后接受口服避孕药治疗,方案:术后月经来潮第 1 天开始服用达英-35,1 片/天,连续服用 21 d 为一个周期,停药间隔 1 周再进行下一个周期服药,共 6 个周期。

1.2.3 随访 所有患者自出院后开始随访,每 3 个月电话或门诊随访 1 次,随访 3 年,随访内容为患者 OEM 术后复发情况,记录无复发生存时间。随访截至 2021 年 2 月 1 日,随访期间失访 1 例,失访率 1.16%(1/86)。OEM 复发的判断标准^[8]:术后病灶缩小或消失,症状缓解后再次出现临床症状,症状进行性加重,且出现新的内异症病灶。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。经正态性检验符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。单因素及多因素 Lo-

gistic 回归分析 OEM 患者复发的危险因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Vaspin、Visfatin 单独及联合检测对 OEM 患者术后复发的预测价值。Kaplan-Meier 法(Log-Rank 检验)分析 Vaspin、Visfatin 的表达对 OEM 患者术后无复发生存的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 OEM 组和对照组血清 Vaspin、Visfatin 水平比较 OEM 组患者血清 Vaspin、Visfatin 水平分别为 (218.01 ± 31.66) 、 (34.38 ± 6.75) ng/mL,对照组这两项指标水平分别为 (421.50 ± 50.47) 、 (11.61 ± 4.50) ng/mL。与对照组比较,OEM 组患者血清 Vaspin 水平较低,Visfatin 水平较高,差异有统计学意义($t = 30.254, 23.385, P < 0.001$)。

2.2 血清 Vaspin、Visfatin 水平与 OEM 患者 ASRM 分期及痛经严重程度的关系 不同 ASRM 分期的 OEM 患者血清 Vaspin、Visfatin 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与 ASRM 分期 I ~ II 期患者比较,III ~ IV 期患者的血清 Vaspin 水平较低,Visfatin 水平较高。不同疼痛程度的 OEM 患者血清 Vaspin、Visfatin 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 血清 Vaspin、Visfatin 与 OEM 患者 ASRM 分期及痛经严重程度的关系($\bar{x} \pm s$)

参数	<i>n</i>	Vaspin(pg/mL)			Visfatin(ng/mL)		
		$\bar{x} \pm s$	<i>t</i>	<i>P</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>t</i>	<i>P</i>
ASRM 分期			5.961	<0.001		8.273	<0.001
I ~ II 期	43	238.74 ± 33.66			28.38 ± 6.47		
III ~ IV 期	43	197.28 ± 30.78			40.36 ± 6.95		
疼痛程度			0.581	0.563		1.019	0.311
轻度	41	220.18 ± 36.47			33.60 ± 6.21		
中重度	45	216.03 ± 29.68			35.09 ± 7.25		

2.3 OEM 复发影响因素的单因素分析 与未复发组比较,复发组 ASRM 分期 III ~ IV 期患者比例较高,术后妊娠、术后用药患者比例及 Vaspin 水平较低,Visfatin 水平较高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);未复发组和复发组年龄、体重指数、囊肿大小、疼痛程度等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 OEM 复发组和无复发组临床参数比较($\bar{x} \pm s$ 或 *n*)

参数	复发组 (<i>n</i> = 32)	未复发组 (<i>n</i> = 54)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	30.13 ± 5.19	31.45 ± 5.74	1.067	0.289
体重指数(kg/m ²)	21.78 ± 3.14	22.25 ± 3.25	0.656	0.513
ASRM 分期			6.583	0.010
I ~ II 期	11	34		
III ~ IV 期	21	20		

续表 2 OEM 复发组和无复发组临床参数比较($\bar{x} \pm s$ 或 *n*)

参数	复发组 (<i>n</i> = 32)	未复发组 (<i>n</i> = 54)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
囊肿大小(cm)	6.19 ± 2.54	5.79 ± 2.81	0.661	0.511
术后妊娠			5.502	0.019
有	3	17		
无	29	37		
疼痛程度			2.657	0.103
轻度	15	35		
中重度	17	19		
术后用药			13.760	<0.001
有	10	39		
无	22	15		
Vaspin(pg/mL)	165.75 ± 28.69	248.98 ± 33.66	11.689	<0.001
Visfatin(ng/mL)	40.27 ± 7.24	30.89 ± 6.36	6.277	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响 OEM 复发的因素 以随访过程中患者是否发生 OEM 术后复发作为因变量(发生=1,未发生=0),将 ASRM 分期(Ⅲ~Ⅳ期=1,Ⅰ~Ⅱ期=0)、术后妊娠(有=1,无=0)、术后用药(有=1,无=0)、Vaspin、Visfatin 作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,ASRM 分期Ⅲ~Ⅳ期、Vaspin 水平降低、Visfatin 水平升高是 OEM 患者术后复发的独立危险因素,术后妊娠和术

后用药是 OEM 患者术后复发的保护因素。见表 3。
2.5 血清 Vaspin、Visfatin 单独及联合检测对 OEM 复发的预测效能 血清 Vaspin、Visfatin 单独及联合检测对 OEM 术后复发预测的曲线下面积(95%CI)分别为 0.890(0.820~0.959)、0.838(0.767~0.908)及 0.931(0.878~0.985),联合检测的预测效能高于血清 Vaspin、Visfatin 单项指标检测($Z=3.098$ 、 4.640 , $P=0.002$ 、 <0.001)。见表 4、图 1。

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响 OEM 复发的因素

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
ASRM 分期	0.414	0.132	9.837	1.513	1.168~1.960	<0.001
术后妊娠	-0.308	0.106	8.443	0.735	0.597~0.905	<0.001
术后用药	-0.284	0.112	6.430	0.753	0.604~0.938	<0.001
Vaspin	0.369	0.140	6.947	1.446	1.099~1.903	<0.001
Visfatin	0.530	0.199	7.093	1.699	1.150~2.509	<0.001

表 4 血清 Vaspin、Visfatin 单独及联合检测对 OEM 复发的诊断效能

指标	曲线下面积(95%CI)	约登指数	截断值	灵敏度	特异度
Vaspin	0.890(0.820~0.959)	0.565	210.25 pg/mL	0.813	0.752
Visfatin	0.838(0.767~0.908)	0.500	32.10 ng/mL	0.830	0.670
联合检测	0.931(0.878~0.985)	0.660	—	0.807	0.853

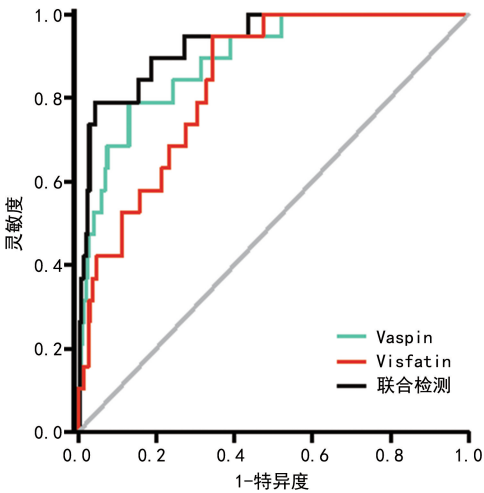


图 1 ROC 曲线分析血清 Vaspin、Visfatin 单独及联合检测对 OEM 复发的预测效能

2.6 Vaspin、Visfatin 表达对 OEM 患者无复发生存的影响 以 OEM 患者血清 Vaspin、Visfatin 水平的平均值为界,将 OEM 患者分为 Vaspin 高表达组($n=42$)和低表达组($n=44$),Visfatin 高表达组($n=41$)和低表达组($n=45$)。Vaspin 高表达组和低表达组无复发生存率分别为 80.95%(34/42)、45.45%(20/44),Vaspin 低表达组累积无复发生存情况差于 Vaspin 高表达组,差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=4.079$, $P=0.041$)。Visfatin 高表达组和低表达组无复发生存率分别为 53.66%(22/41)、71.11%(32/

45),Visfatin 高表达组累积无复发生存情况差于 Visfatin 低表达组,差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=6.601$, $P=0.010$)。见图 2。

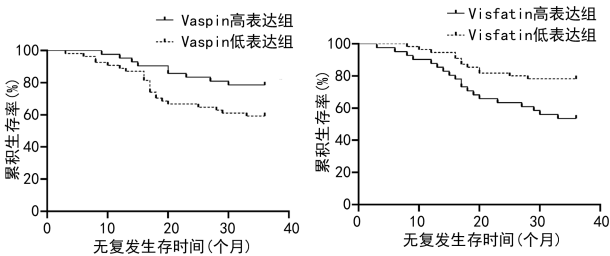


图 2 Kaplan-Meier 法分析 Vaspin、Visfatin 表达对 OEM 患者无复发生存的影响

3 讨 论

子宫内膜异位症中的促炎症介质包括白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α ,它们的表达异常增加,可引起血管内皮功能障碍,诱导细胞错配修复功能异常,促进卵巢子宫内膜异位症的恶性转化^[9-10]。脂肪细胞因子是由白色脂肪组织分泌的蛋白质,影响机体新陈代谢、免疫、内分泌系统和炎症调节^[11]。脂肪细胞因子是影响子宫内膜异位症发生的重要因素,其能够影响机体的抗炎和促炎过程,参与子宫内膜异位症疾病的发生、发展^[12]。
Vaspin 是一种新型脂肪细胞因子,具有胰岛素增敏的作用,参与机体脂质代谢的调节,在糖尿病、多囊卵巢综合征和不孕症等疾病中发挥重要的作用^[13-14]。

子宫内膜异位症患者脂质代谢存在紊乱的现象^[3],因此,笔者推测 Vaspin 可能与 OEM 疾病发生、发展关系密切。有学者在子宫内膜异位症患者中发现血清 Vaspin mRNA 水平明显下调^[12],这与本研究中 OEM 组患者血清 Vaspin 水平降低的结果一致,但本研究是在蛋白水平进行检测,结果更为准确。本研究中血清 Vaspin 水平与 ASRM 分期有关,提示 Vaspin 水平的降低参与了 OEM 疾病进展。有研究报道,Vaspin 能够促进细胞中 AKT 蛋白的磷酸化水平,抑制核因子 kappa B 的激活,减弱促炎性细胞因子如 IL-1 β 及黏附因子如上皮型钙黏素的表达^[15]。此外,Vaspin 还能够通过抑制 CCAAT/增强子结合蛋白 α 的转录,抑制肿瘤坏死因子 α 及 IL-6 的表达和分泌,促进 3T3-L1 前脂肪细胞的分化和脂质积累^[16]。因此,OEM 中 Vaspin 的表达降低导致其抗炎作用显著降低,促进 OEM 疾病的发生、发展。OEM 虽然是一种良性疾病,但具有侵袭、浸润和转移的特点。本研究中,Vaspin 水平降低是 OEM 复发的独立危险因素,而且 Vaspin 低表达患者无复发生存情况较差,提示 Vaspin 是新的评估 OEM 术后复发的血清标志物。有研究报道,Vaspin 能够通过结合并抑制葡萄糖调节蛋白 78 介导的内质网应激,抑制细胞增殖,迁移和侵袭能力^[17]。因此,Vaspin 低表达会导致异位的子宫内膜细胞侵袭迁移能力增强,腹腔镜术中部分肉眼不可见的细微病灶不能去除,增加术后复发风险。

Visfatin 是一种烟酰胺磷酸核糖基转移酶,可分泌到细胞外,并作为一种炎性细胞因子,参与糖尿病、恶性肿瘤等多种疾病的病理过程。本研究中,OEM 患者血清 Visfatin 水平明显升高,与既往研究报道一致^[12]。OEM 中 Visfatin 高表达的机制与 OEM 炎症微环境中炎症因子的作用有关。有学者发现,促炎性细胞因子如 IL-6 和 Toll 样受体的激活能够显著上调 Visfatin 的表达^[18]。此外,ASRM 分期 III ~ IV 期的 OEM 患者血清 Visfatin 水平较高,提示 Visfatin 可促进 OEM 的发生、发展。有研究发现,Visfatin 能够诱导核因子 kappa B 的转录,进而激活下游促炎性细胞因子肿瘤坏死因子 α 和基质金属蛋白酶 2 的表达,导致局部炎症程度加重,促进异位内膜组织的浸润深度,导致 ASRM 分期进展^[19]。本研究中,Visfatin 水平升高是 OEM 患者术后复发的危险因素,表明 Visfatin 有助于评估 OEM 患者的预后。有学者发现,Visfatin 能够通过促进转录因子 Snail-1 的表达,促进细胞间质性标志 N 型钙黏素的表达,抑制 E-钙黏素的表达,促进异位内膜细胞的迁移和侵袭能力^[20]。此外,Visfatin 高表达的患者 OEM 分期较高,术中病灶难以彻底清除,术中残留风险较大,从而增加术后复发风险。本研究发现,血清 Vaspin、Visfatin 联合检测对 OEM 患者术后 OEM 复发有较高的预测效能,联合检测的灵敏度及特异度分别为 0.807、0.853。临

床中,医生可以对不同复发风险的 OEM 患者采取个体化治疗方案和随访方案,以减少疾病复发和患者的痛苦。

综上所述,OEM 患者 Vaspin 水平降低,Visfatin 水平升高,两者与 OEM 患者 ASRM 分期有关,是 OEM 患者术后复发的独立危险因素。Vaspin 低表达和 Visfatin 高表达的 OEM 患者无复发生存情况较差,血清 Vaspin、Visfatin 联合检测对 OEM 患者术后复发具有较高的预测效能。但本研究样本量有限,未能对治疗前后 Vaspin、Visfatin 的动态变化进行监测,有待今后扩大样本量深入研究两者的临床应用价值。

参考文献

- [1] BULUN S E, YILMAZ B D, SISON C, et al. Endometriosis[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(4): 1048-1079.
- [2] 徐萍, 张信美. 卵巢型子宫内膜异位症手术相关问题[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(3): 285-287.
- [3] KUROWSKA P, MLYCZYNSKA E, DAWID M, et al. Vaspin (SERPINA12) expression and function in endocrine cells[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1710-1718.
- [4] 梁锦伦, 梁媚珍, 刘凤琼. 血清 Vaspin 与妊娠期糖尿病孕妇母婴结局的关系研究[J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(3): 458-460.
- [5] DAKROUB A, NASSER S, YOUNIS N, et al. Visfatin: a possible role in cardiovascular-metabolic disorders [J]. *Cells*, 2020, 9(11): 2444-2450.
- [6] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊治指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 62(3): 161-169.
- [7] SCHENKEN R S. Modern concepts of endometriosis: classification and its consequences for therapy[J]. *J Reprod Med*, 1998, 43(Suppl 3): S269-S275.
- [8] 冷金花, 史精华. 子宫内膜异位症复发的高危因素及其防治策略[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(9): 640-643.
- [9] 高菲, 魏佳玲, 陈婷, 等. 炎症指标及肿瘤标志物在子宫内膜异位症中的意义研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(7): 1126-1130.
- [10] LI B, WANG Y, WANG Y, et al. Deep infiltrating endometriosis malignant invasion of cervical wall and rectal wall with lynch syndrome: a rare case report and review of literature[J]. *Front Oncol*, 2022, 23(12): 8322-8328.
- [11] MAXIMUS P S, AL ACHKAR Z, HAMID P F, et al. Adipocytokines: are they the theory of everything[J]. *Cytokine*, 2020, 133(7): 1551-1564.
- [12] KAYA SEZGINER E, KIRLANGIC O F, ESKIN TANRIVERDI M D, et al. Analysis of changes in serum levels and gene expression profiles of novel adipocytokines (Omentin, Vaspin, Irisin and Visfatin) and their correlation with serum C-reactive protein levels in women diagnosed with endometriosis[J]. *Turk J Pharm Sci*, 2022, 19(1): 48-53.

- [6] ECHOUFFO-TCHEUGUI J B, MASOUDI F A, BAO H, et al. Diabetes mellitus and outcomes of cardiac resynchronization with implantable cardioverter-defibrillator therapy in older patients with heart failure[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(8): e004132.
- [7] 赖彦岚, 黄爱文, 陈官旭, 等. SGLT-2 抑制剂及 GLP-1 受体激动剂治疗 2 型糖尿病的心血管获益: 一项系统回顾和网状 Meta 分析[J]. *药学实践杂志*, 2022, 40(4): 354-358.
- [8] 杨飞云, 于晓东, 孙培焱, 等. SGLT2 抑制剂对心脏及肾脏保护作用研究的进展[J]. *心血管康复医学杂志*, 2022, 31(3): 367-370.
- [9] 李彩英, 乔虹. SGLT2 抑制剂对 T2DM 患者心血管保护作用研究的进展[J]. *心血管康复医学杂志*, 2021, 30(5): 629-632.
- [10] CHOWDHURY B, LUU A Z, LUU V Z, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces mortality and prevents progression in experimental pulmonary hypertension[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524(1): 50-56.
- [11] 吴章民, 杨成明, 曾春雨. 沙库巴曲缬沙坦联合 SGLT2 抑制剂对心力衰竭的影响作用[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(1): 116-117.
- [12] DHILLON S. Dapagliflozin: a review in type 2 diabetes[J]. *Drugs*, 2019, 79(10): 1135-1146.
- [13] 赖晓菁, 颜健, 康峰, 等. 达格列净片治疗老年 2 型糖尿病伴心力衰竭的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 7(3): 57-59.
- [14] PETRIE M C, VERMA S, DOCHERTY K F, et al. Effect of Dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes[J]. *JAMA*, 2020, 323(14): 1353-1368.
- [15] 梁万添, 陈姣, 庞军刚, 等. 达格列净对糖尿病合并高血压患者左心室重构的影响分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(6): 591-594.
- [16] 覃栩, 黄慧贞, 兰军. 达格列净及其抗心衰治疗的研究进展[J]. *广东医科大学学报*, 2022, 40(2): 229-233.
- [17] KONG A S, LAI K S, LIM S E, et al. MiRNA in ischemic heart disease and its potential as biomarkers: a comprehensive review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9001-9010.
- [18] WANG L, ZHANG Y, ZHU G, et al. MiR-16 exhibits protective function in LPS-treated cardiomyocytes by targeting DOCK2 to repress cell apoptosis and exert anti-inflammatory effect[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(8): 1760-1768.
- [19] ALI SHEIKH M S, ALDURAYWISH A, ALMAEEN A, et al. Therapeutic value of miRNAs in coronary artery disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(12): 8853748.
- [20] SCHIANO C, BENINCASA G, FRANZESE M, et al. Epigenetic-sensitive pathways in personalized therapy of major cardiovascular diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 210(7): 107514.

(收稿日期: 2022-10-25 修回日期: 2023-03-16)

(上接第 1566 页)

- [13] TINDALL C A, DOMMEL S, RIEDL V, et al. Membrane phospholipids and polyphosphates as cofactors and binding molecules of SERPINA12 (vaspin)[J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1992-1998.
- [14] BONGRANI A, MELLOUK N, RAME C, et al. Vaspin, a novel adipokine in woman granulosa cells physiology and PCOS pathogenesis[J]. *J Endocrinol*, 2021, 249(1): 57-70.
- [15] JUNG C H, LEE M J, KANG Y M, et al. Vaspin inhibits cytokine-induced nuclear factor-kappa B activation and adhesion molecule expression via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 12(13): 41-49.
- [16] REN Y, ZHAO H, YIN C, et al. Adipokines, hepatokines and myokines: focus on their role and molecular mechanisms in adipose tissue inflammation[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 14(13): 8736-8749.
- [17] NAKATSUKA A, YAMAGUCHI S, EGUCHI J, et al. A Vaspin-HSPA1L complex protects proximal tubular cells from organelle stress in diabetic kidney disease[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 373-381.
- [18] HEO Y J, CHOI S E, JEON J Y, et al. Visfatin induces inflammation and insulin resistance via the NF- κ B and STAT3 signaling pathways in hepatocytes[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 20(9): 4021-4029.
- [19] HUNG S Y, LIN C Y, YU C C, et al. Visfatin promotes the metastatic potential of chondrosarcoma cells by stimulating AP-1-dependent MMP-2 production in the MAPK pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8642-8650.
- [20] RAJPUT P K, SHARMA J R, YADAV U C S. Cellular and molecular insights into the roles of visfatin in breast cancer cells plasticity programs[J]. *Life Sci*, 2022, 304(5): 1207-1214.

(收稿日期: 2022-09-25 修回日期: 2023-03-10)