

• 论 著 •

AXIN1 和 Periostin 蛋白与子宫内膜异位症预后或复发的相关研究*

侯海侠,刘忠杰,贾卫静,杜素果,李桂芬
衡水市人民医院妇科,河北衡水 053000

摘要:**目的** 探讨体轴发育抑制因子(AXIN1)和骨膜蛋白(Periostin)与子宫内膜异位症预后或复发的关系以及其预测价值。**方法** 纳入 2019 年 2 月至 2021 年 2 月该院收治的子宫内膜异位症患者 78 例为研究组,选择同期到该院进行健康体检的健康志愿者 24 例为对照组。研究组治疗后 3 个月随访,子宫内膜异位症复发者为复发组(29 例),未复发者为未复发组(49 例)。采集治疗前研究组和对照组受试人员的血清,并检测血清中 AXIN1 和 Periostin 蛋白的表达水平以及相关激素水平。**结果** 研究组血清 AXIN1 和 Periostin 蛋白表达水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。复发组血清 AXIN1 和 Periostin 蛋白表达水平、雌二醇水平、孕酮水平、促卵泡激素水平均高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 AXIN1 和 Periostin 蛋白表达水平与雌二醇水平、孕酮水平、促卵泡激素水平均呈正相关($P<0.05$)。AXIN1 和 Periostin 蛋白单向预测子宫内膜异位症复发的灵敏度分别为 97.48%和 93.50%,特异度分别为 95.29%和 96.01%。AXIN1 和 Periostin 蛋白联合检测对子宫内膜异位症复发预测的灵敏度 96.55%,特异度为 95.92%,准确度为 96.15%。**结论** 血清 AXIN1 和 Periostin 蛋白的检测可作为预测子宫内膜异位症复发的潜在生物标志物。

关键词:体轴发育抑制因子; 骨膜蛋白; 子宫内膜异位症; 预后; 预测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.21.011 **中图法分类号:**R711.71

文章编号:1673-4130(2023)21-2612-04 **文献标志码:**A

Association of AXIN1 and Periostin proteins with prognosis or recurrence of endometriosis*

HOU Haixia, LIU Zhongjie, JIA Weijing, DU Suguo, LI Guifen

Department of Gynecology, Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China

Abstract:**Objective** To investigate the relationship between AXIN1 and Periostin and prognosis or recurrence of endometriosis and its predictive value. **Methods** Seventy-eight patients with endometriosis admitted to Hengshui People's Hospital from February 2019 to February 2021 were included as the study group, and 24 healthy volunteers admitted to Hengshui People's Hospital as the control group. In the study group, patients with recurrent endometriosis were in the recurrent group (29 cases) and those without recurrent endometriosis were in the non-recurrent group (49 cases). The sera of the study group and the control group were collected before treatment, and the protein levels of AXIN1 and Periostin and related hormone levels in the sera were tested. **Results** The serum expression levels of AXIN1 and Periostin in the study group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression levels of AXIN1 and Periostin protein, estradiol, progesterone and follicle-stimulating hormone in the relapsed serum were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression levels of AXIN1 and Periostin proteins in serum were positively correlated with estradiol levels, progesterone levels, and follicle-stimulating hormone levels ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of AXIN1 and Periostin to predict the recurrence of endometriosis were 97.48% and 93.50%, respectively, and 95.29% and 96.01%, respectively. The sensitivity, specificity, and accuracy of AXIN1 and Periostin combined to predict the recurrence of endometriosis were 96.55%, 95.92%, and 96.15%. **Conclusion** Serum tests for AXIN1 and Periostin can be used as potential biomarkers to predict the recurrence of endometriosis.

Key words: AXIN1; Periostin protein; endometriosis; prognosis; forecast

* 基金项目:河北省卫生和计划生育委员会项目(20181584)。
作者简介:侯海侠,女,主治医师,主要从事妇科肿瘤的诊断与临床治疗方面的研究。

子宫内膜异位症(EMS)是指发生在子宫其他部位的子宫内膜(腺体和间质)的一种常见的雌激素依赖性慢性疾病,影响近 10% 的育龄妇女^[1]。这种疾病主要引起盆腔疼痛和不孕^[2]。尽管对 EMS 的病因和发病机制的研究已经取得了重大进展,但与其他慢性病相比,它具有较高的复发率,由于目前没有准确的、可获得的、非侵入性的复发预测工具,会导致 EMS 的复发后治疗被延误^[3]。因此,迫切需要进一步探索 EMS 的病因和发病机制,找出特异度高和灵敏度强的检测指标和治疗靶点,为临床早期诊断和治疗提供新的思路 and 策略。在一些研究中,血清中一些特定的蛋白已经被确定为该疾病的潜在生物标志物。有研究发现,EMS 患者血清和血浆中体轴发育抑制因子 (AXIN1) 的表达水平均升高^[4]。此外,ZHENG 等^[5]发现血清和腹膜洗液中骨膜蛋白(Periostin)的表达增多可能是 EMS 的潜在标志物。然而,这些标志物与 EMS 复发中是否存在关联,是否能够预测 EMS 复发尚不清楚。基于此,本研究旨在探讨 AXIN1 和 Periostin 蛋白与 EMS 预后或复发的关系以及其预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2019 年 2 月至 2021 年 2 月本院收治的子宫内膜异位症患者 78 例为研究组,平均年龄(37.1±7.4)岁。子宫内膜异位症最常见的定位是孤立的卵巢病变有 27 例,而 48 例在盆腔的其他解剖部位有病变,3 例在其他部位有病变。目前患者的激素治疗包括联合口服避孕药、孕激素、促性腺激素释放激素类似物和雌激素。治疗后 3 个月随访,子宫内膜异位症复发者为复发组(29 例),未复发者为未复发组(49 例)。选取同时期至本院体检的健康志愿者 24 例为对照组,均为女性,平均年龄(37.3±9.1)岁。研究组和对照组一般资料比较差异无统计学意义($P<0.05$),具有可比性。所有受试人员均签署知情同意书,并且本研究获得本院伦理委员会的同意批准。

1.2 仪器与试剂 人雌激素检测试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司(货号:SEKH-0550-48 次;批号:KOYCT15ZM7)。孕酮检测试剂盒购自北京迈瑞达科技有限公司(货号:M179667-96T;批号:LW2ZK0JM00)。人促卵泡激素检测试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司(货号:E-EL-H1143c;批号:9SRZIR58B48B)。AXIN1 ELISA 试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司(货号:XY9H2497;批号:ZBU8XZ2W)。Periostin ELISA 试剂盒购自创融科技(广州)有限公司(货号:30121163;批号:5YMQJO1O)。离心机购自上海卢湘仪离心机仪器有限公司(型号:DDL-5M DD-5M)。酶标仪购自郑州安图生物

工程股份有限公司(型号:PHOMO)。

1.3 方法

1.3.1 AXIN1 与 Periostin 蛋白浓度的测定 采集治疗前研究组和对照组受试人员的肘前静脉血,于 4℃ 放置过夜后收集血清。使用 AXIN1 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测 AXIN1 的表达水平。使用 Periostin 蛋白 ELISA 试剂盒检测 Periostin 蛋白的表达水平。

1.3.2 激素水平的检测 使用人雌激素检测试剂盒检测雌激素水平。使用孕人酮检测试剂盒检测孕酮水平。使用人促卵泡激素检测试剂盒检测促卵泡激素水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的数据,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。使用 Student's t 检验或进行描述性统计。计算 AXIN1 和 ST1A1 的受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积(AUC)和 95% 置信区间(95%CI)。Pearson 相关检验用于检测蛋白质水平与激素水平之间的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组血清 AXIN1 和 Periostin 蛋白表达水平 研究组血清 AXIN1 和 Periostin 蛋白表达水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 研究组与对照组血清 AXIN1 和 Periostin 蛋白表达水平($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	AXIN1(pg/mL)	Periostin(ng/mL)
对照组	24	2.71±0.28	21.04±3.48
研究组	78	4.98±0.64	39.48±5.01
<i>t</i>		16.84	16.80
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 复发组和未复发组受试人员血清中 AXIN1 和 Periostin 蛋白的表达水平以及相关激素水平 复发组血清中 AXIN1 和 Periostin 蛋白的表达水平、雌二醇水平、孕酮水平、促卵泡激素水平均高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 AXIN1 和 Periostin 蛋白的表达水平与相关激素水平的相关性 血清中 AXIN1 和 Periostin 蛋白的表达水平与雌二醇水平、孕酮水平、促卵泡激素水平均呈正相关($P<0.05$),见表 3。

2.4 复发组和未复发组受试人员血清中 AXIN1 和 Periostin 蛋白的预测价值 为了评估血清中 AXIN1 和 Periostin 蛋白的表达水平对子宫内膜异位症复发的预测价值,绘制 49 例未复发受试人员和 29 例复发受试人员的 ROC 曲线。AXIN1 的 AUC 为(0.96±

0.03),以 AXIN1 的阳性临界值 4.12 pg/mL,其诊断灵敏度为 97.48%,特异度为 95.29%;Periostin 蛋白的 AUC 为 0.94±0.03,以 Periostin 蛋白的阳性临界

值 44.86 ng/mL,其诊断灵敏度为 93.50%,特异度为 96.01%。见图 1 和表 4。

表 2 复发组和未复发组血清 AXIN1、Periostin 蛋白及相关激素水平比较($\bar{x}\pm s$)						
组别	<i>n</i>	AXIN1(pg/mL)	Periostin(ng/mL)	雌二醇(pmol/L)	孕酮(nmol/L)	促卵泡激素(U/L)
未复发组	49	3.58±0.73	30.07±4.95	81.10±10.19	0.47±0.08	4.18±0.51
复发组	29	6.05±1.17	50.81±6.28	99.38±14.27	0.66±0.13	4.97±0.63
<i>t</i>		11.50	16.16	6.58	8.00	6.05
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 AXIN1 和 Periostin 蛋白的表达水平与相关激素水平的相关性				
指标		雌二醇	孕酮	促卵泡激素
AXIN1	<i>r</i>	0.291	0.377	0.248
	<i>P</i>	0.003	0.001	0.012
Periostin	<i>r</i>	0.241	0.314	0.213
	<i>P</i>	0.015	0.001	0.032

2.5 血清 AXIN1 和 Periostin 蛋白对子宫内膜异位症复发的联合预测价值 以 AXIN1 和 Periostin 蛋白预测临界值为诊断标准进行联合预测,二者满足其一者为联合预测为复发,反之则为联合预测为未复发。AXIN1 和 Periostin 蛋白联合检测对子宫内膜异位症复发预测的灵敏度为 96.55%(28/29),特异度为 95.92%(47/49),准确度为 96.15%(75/78)。见表 5。

表 4 血清 AXIN1 和 Periostin 蛋白预测子宫内膜异位症复发的 AUC、灵敏度、特异度						
指标	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	<i>P</i>	95%CI
AXIN1	97.48	95.29	0.92	0.96	<0.001	0.904~1.000
Periostin	93.50	96.01	0.89	0.94	<0.001	0.880~0.997

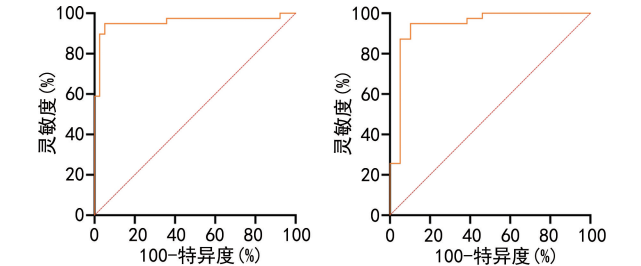


图 1 血清 AXIN1 和 Periostin 蛋白预测子宫内膜异位症复发的 ROC 曲线

表 5 血清 AXIN1 和 Periostin 蛋白联合预测子宫内膜异位症复发的准确度(<i>n</i>)				
预测方法	类型	事件真实情况		合计
		复发	未复发	
联合预测	复发	28	2	30
	未复发	1	47	48
合计		29	49	78

3 讨 论

子宫内膜异位症是导致盆腔疼痛和低生育力的主要原因^[6]。然而,子宫内膜异位症复发的预测很困难,也没有明确的生物标志物。本研究通过比较复发

组和未复发组血清 AXIN1 和 Periostin 蛋白表达水平,结果发现 AXIN1 和 Periostin 蛋白联合检测对子宫内膜异位症复发预测的灵敏度为 96.55%,特异度为 95.92%,准确度为 96.15%。腹腔镜检查是目前诊断子宫内膜异位症复发的金标准;然而,它是有创伤性的。许多临床医生在通过腹腔镜寻求明确的诊断之前,会评估一系列子宫内膜异位症复发的临床症状。然而,有 70.00%~75.00%的目测诊断的病变在腹腔镜检查中得到组织学证实,因此阻碍了其广泛使用^[7]。AXIN1 和 Periostin 蛋白联合检测对子宫内膜异位症的灵敏度高达 96.55%,高于 70.00%。因此,基于灵敏度和检查方式,AXIN1 和 Periostin 蛋白有望成为子宫内膜异位症复发的非侵入性诊断标志物。

研究组血清中 AXIN1 的表达水平高于对照组,并且复发组血清中 AXIN1 的表达水平高于对照组。AXIN1 是一种细胞质蛋白,通过下调 β -catenin 来负调控 Wnt 信号通路^[8]。与健康人子宫内膜相比, β -catenin 在子宫内膜异位症病变中的表达增加,有证据表明 Wnt 信号通路参与了子宫内膜异位症的发病机制^[9]。据推测,子宫内膜中 Wnt 通路的异常激活可能通过增加细胞迁移和侵袭来促进子宫内膜异位症的

发展^[10]。血清 AXIN1 表达水平升高可能仅反映了子宫内
膜异位症中 Wnt 通路的异常激活,而可能不反映因果关系。
此外,子宫内膜异位症的复发与血清 AXIN1 表达水平的相关性
需要在日常实践中进一步评估,以确定其在临床实践中的作用。

在本研究中,研究组血清 Periostin 蛋白表达水平高于对照
组,并且复发组血清 Periostin 蛋白表达水平高于对照组。Periostin
蛋白是一种与细胞-细胞黏附有关的蛋白质^[11]。Periostin 蛋白
被证明是一种分泌性蛋白,血清中 Periostin 蛋白表达水平的升
高与一些癌症的侵袭、转移和预后不良有关^[12]。本研究发
现,Periostin 蛋白表达水平与雌二醇水平、孕酮水平、促卵
泡激素水平均呈正相关。人类子宫内膜中 Periostin 蛋白表达
水平随月经周期而变化,并受卵巢类固醇激素的调节^[13]。
在子宫内膜异位症的异位内膜和异位内膜中,Periostin 蛋白
表达水平明显较高^[14]。此外,Periostin 蛋白通过促进子宫
内膜上皮细胞的 EMT 和增强子宫内
膜基质细胞的迁移、黏附和侵袭来促进子宫内膜异位症^[15]。
因此,Periostin 蛋白在子宫内膜异位症的初次发表和复发中
起着关键作用。

综上所述,血清中 AXIN1 和 Periostin 蛋白检测可作为预
测子宫内膜异位症复发的潜在生物标志物。

参考文献

[1] 杨珈苹,苏翠滢,贾英. 子宫内膜异位症相关性卵巢癌的临床特征及预后分析[J]. 重庆医学,2023,52(7):1015-1020.

[2] 林锦璇,吴金香,邱月娜,等. 桂枝茯苓丸治疗子宫内膜异位症研究进展[J]. 中成药,2023,45(1):166-169.

[3] 郭翠华,李亚平,王双双. 子宫内膜异位症患者血清叶酸受体 1、间皮素表达及与临床症状关系[J]. 中国计划生育学杂志,2023,31(3):602-605.

[4] EK M, ROTH B, ENGSTRÖM G, et al. AXIN1 in plasma or serum is a potential new biomarker for endometriosis [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(1):189.

[5] ZHENG Q, LU J, LI R, et al. Elevated periostin in serum and peritoneal washing fluids as potential biomarkers for endometriosis[J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(11):900-903.

[6] MÁRKI G, VÁSÁRHELYI D, RIGÓ A, et al. Challenges of and possible solutions for living with endometriosis: a qualitative study[J]. BMC Women Health, 2022, 22(1):1-11.

[7] BENDIFALLAH S, SUISSE S, PUCHAR A, et al. Salivary microRNA signature for diagnosis of endometriosis [J]. J Clin Med, 2022, 11(3):612.

[8] LIAO L, DUAN L, GUO Y, et al. TRIM46 upregulates Wnt/ β -catenin signaling by inhibiting Axin1 to mediate hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in HK2 cells [J]. Mol Cell Biochem, 2022:1-11.

[9] YANG M, LI L, HUANG X, et al. The DNA demethylation-regulated SFRP2 dictates the progression of endometriosis via activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. BMC Mol Cell Biol, 2023, 24(1):12.

[10] ZHANG M, WANG X, XIA X, et al. Endometrial epithelial cells-derived exosomes deliver microRNA-30c to block the BCL9/Wnt/CD44 signaling and inhibit cell invasion and migration in ovarian endometriosis [J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1):151.

[11] DORAFSHAN S, RAZMI M, SAFAEI S, et al. Periostin: biology and function in cancer[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1):1-28.

[12] HERKIOĞLU D, GOKCE S, KAYGUSUZ E I, et al. Expression of periostin according to endometrial cancer grade[J]. Oncol Lett, 2022, 24(1):1-6.

[13] LIN S C, LIAO Y C, CHEN P M, et al. Periostin promotes ovarian cancer metastasis by enhancing M2 macrophages and cancer-associated fibroblasts via integrin-mediated NF- κ B and TGF- β 2 signaling[J]. J Biomed Sci, 2022, 29(1):1-17.

[14] ZUBRZYCKA A, MIGDALSKA-SEK M, JEDRZEJCZYK S, et al. The Expression of TGF- β 1, SMAD3, ILK and miRNA-21 in the Ectopic and Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3):2453.

[15] HSU C F, KHINE A A, HUANG H S, et al. The double engines and single checkpoint theory of endometriosis [J]. Biomedicines, 2022, 10(6):1403.

(收稿日期:2023-03-03 修回日期:2023-07-12)