

• 短篇论著 •

子宫内膜异位症患者卵巢功能、炎症水平特征及与复发性流产的相关性研究*

陈儒新¹, 傅杨², 张嘉慧³, 任晓爽^{1△}

济南市妇幼保健院:1. 妇女保健科;2. 生殖科;3. 妇科, 山东济南 250001

摘要:目的 探讨不同严重程度子宫内膜异位症患者卵巢功能、炎症水平特征及复发性流产(RSA)发生率的差异。方法 选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月就诊于该院并住院治疗的子宫内膜异位症患者 150 例, 根据患者疾病严重程度划分为微轻度组(64 例)和中重度组(86 例)。比较两组患者临床资料, 外周静脉血血清中雌激素(E2)、黄体生成素(LH)、促卵泡生成素(FSH)及抗缪管激素(AMH)等卵巢功能相关指标的差异, 外周静脉血血清中 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-1、IL-6 及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等炎症相关指标的差异, 外周静脉血血清中抗子宫内膜抗体(EmAb)、抗卵巢抗体(AoAb)、抗心磷脂抗体(AcAb)及抗绒毛膜促性腺激素抗体(HCGAb)等自身抗体相关指标的差异。随访并统计两组患者 RSA 的发生率, 通过相关性分析及多因素回归分析筛选与子宫内膜异位症患者 RSA 发生相关的危险因素。结果 微轻度组患者 RSA 发生率低于中重度组患者, 但差异无统计学意义(31.25% vs. 45.35%, $P > 0.05$); 微轻度组患者 LH、FSH、CRP、IL-1、IL-6 及 TNF-α 水平均低于中重度组患者, AMH 水平高于中重度组患者($P < 0.05$); 微轻度组患者 EmAb、AoAb、AcAb 及 HCGAb 阳性率均低于中重度组患者, 其中仅 EmAb 阳性率在组间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Spearman 相关分析表明子宫内膜异位症患者 LH、FSH、CRP、IL-1、IL-6、TNF-α 水平及 EmAb 阳性率均与 RSA 发生呈正相关, 且均为 RSA 发生的危险因素; AMH 水平与 RSA 发生呈负相关, 且为 RSA 发生的保护因素($P < 0.05$)。结论 RSA 在不同严重程度的子宫内膜异位症患者中发生率存在差异, 其中中重度子宫内膜异位症患者的卵巢功能较差, 炎症水平及自身抗体水平较高, 且与 RSA 的发生具有相关性。

关键词: 子宫内膜异位症; 复发性流产; 卵巢功能; 炎症水平; 自身抗体

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.11.022

文章编号: 1673-4130(2024)11-1392-04

中图法分类号: R711.22

文献标志码: A

子宫内膜异位症是临床中常见的妇科疾病, 其在育龄期女性中的发病率相对较高。子宫内膜异位症患者大多伴随不同程度的腹部疼痛、月经周期紊乱、无痛性包块及不孕症等异常症状与体征, 其中持续性盆腔疼痛是最常见的临床表现^[1-2]。子宫内膜异位症的病变部位分布较为广泛且复杂多样, 虽然是生殖系统良性病变, 但仍具有一定侵袭性及复发性, 且容易导致不孕症或异常妊娠结局^[3]。临床发现子宫内膜异位症患者中复发性流产(RSA)的发生率高于健康女性, 但具体发病机制及诱因仍未明确^[4]。有研究指出, 子宫内膜异位症患者由于异位病灶的长期存在, 机体处于慢性炎症反应激活及免疫功能紊乱状态, 会导致胚胎形成过程受到多种因素干扰, 进而更容易发生 RSA^[5-6]。但临床中尚缺乏不同严重程度的子宫内膜异位症患者 RSA 发生率的比较。基于此, 本研究旨在探讨不同严重程度子宫内膜异位症患者卵巢功能、炎症水平特征及与 RSA 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性单臂研究选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月就诊于本院并住院治疗的子宫

内膜异位症患者 150 例。纳入标准:(1)符合《子宫内膜异位症诊治指南(第三版)》中子宫内膜异位症的诊断标准^[7]; (2)首次诊断为子宫内膜异位症, 未接受过相关药物治疗; (3)患者检测指标均完整可取; (4)符合《复发性流产诊治专家共识(2022)》中 RSA 的诊断标准^[8]。排除标准:(1)患者临床资料或实验室检验结果缺失; (2)既往接受过子宫内膜异位症手术治疗; (3)患者合并严重外伤; (4)合并生殖道或尿道的感染性疾病; (5)合并任何类型的良、恶性肿瘤; (6)入院时处于妊娠期。根据患者疾病严重程度及 r-AFS 分期标准将患者划分为微轻度组(即 r-AFS 分期为 I、II 期, 64 例)和中重度组(即 r-AFS 分期为 III、IV 期, 86 例)^[9]。

1.2 方法

1.2.1 临床资料及 RSA 发生率 收集两组患者年龄、体重指数、孕次、产次、高血压史、糖尿病史、子宫内膜异位症病程等临床资料及 RSA 的发生率。

1.2.2 卵巢功能相关指标 通过临床检验系统收集并比较两组患者外周静脉血血清中促卵泡生成素(FSH)、雌激素(E2)、黄体生成素(LH)及抗缪管激素

* 基金项目: 山东省自然科学基金青年项目(ZR2020QH276)。

△ 通信作者, E-mail: renshuang67@163.com。

(AMH) 等卵巢功能相关指标的差异。

1.2.3 炎症相关指标 通过临床检验系统收集并比较两组患者外周静脉血血清中 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-1、IL-6 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症相关指标的差异。

1.2.4 自身抗体相关指标 比较两组患者外周静脉血血清中抗子宫内膜抗体(EmAb)、抗卵巢抗体(AoAb)、抗心磷脂抗体(AcAb)及抗绒毛膜促性腺激素抗体(HCGAb)等自身抗体相关指标阳性率的差异。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 软件进行统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以例数和百分率表示, 组间比

较采用 χ^2 检验; 通过 Spearman 相关分析检验子宫内膜异位症患者卵巢功能相关指标、炎症相关指标及自身抗体相关指标与 RSA 发生的相关性; 通过多因素 Logistic 回归分析筛选子宫内膜异位症患者发生 RSA 的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 微轻度组和中重度组患者临床资料及 RSA 发生率比较 微轻度组患者 RSA 发生率为 31.25%, 低于中重度组患者 45.35% 的 RSA 发生率, 但两组患者临床资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 微轻度组和中重度组患者临床资料及 RSA 发生率比较[$\bar{x} \pm s$ 或 n(%)]

组别	n	年龄 (岁)	体重指数 (kg/m ²)	孕次 (次)	产次 (次)	高血压	糖尿病	病程(年)	RSA
微轻度组	64	33.5 ± 2.7	23.41 ± 3.06	4.64 ± 1.10	2.06 ± 0.56	11(17.19)	9(14.06)	2.77 ± 0.92	20(31.25)
中重度组	86	33.1 ± 3.4	23.31 ± 2.77	4.38 ± 1.08	2.19 ± 0.64	10(11.63)	13(15.12)	2.60 ± 1.12	39(45.35)
t/χ^2		0.861	0.217	1.431	1.230	0.942	0.033	0.938	3.057
P		0.391	0.828	0.155	0.221	0.332	0.857	0.350	0.080

2.2 微轻度组与中重度组患者外周静脉血血清中卵巢功能相关指标比较 微轻度组患者 LH 及 FSH 水平均低于中重度组患者, AMH 水平高于中重度组患者($P < 0.05$), 但 E2 水平在两组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 微轻度组与中重度组患者外周静脉血血清中卵巢功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	E2 (pmol/L)	LH (U/L)	FSH (U/L)	AMH (ng/mL)
微轻度组	64	182.94 ± 24.84	8.05 ± 2.95	7.94 ± 3.02	3.80 ± 1.41
中重度组	86	187.24 ± 24.95	9.34 ± 2.09	9.25 ± 2.59	3.07 ± 0.87
t		1.045	3.135	2.848	3.896
P		0.298	0.002	0.005	<0.001

2.3 微轻度组与中重度组患者外周静脉血血清中炎症相关指标比较 微轻度组患者血清 CRP、IL-1、IL-6 及 TNF- α 水平均低于中重度组患者($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 微轻度组与中重度组患者外周静脉血血清中炎症相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP (mg/L)	IL-1 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (mg/L)
微轻度组	64	14.97 ± 4.34	34.75 ± 8.65	11.24 ± 4.47	27.36 ± 6.32
中重度组	86	17.35 ± 3.41	39.43 ± 12.20	13.25 ± 3.51	31.38 ± 8.62
t		3.761	2.615	3.084	3.148
P		<0.001	0.010	0.002	0.002

2.4 微轻度组与中重度组患者外周静脉血血清中自

身抗体相关指标阳性率比较 微轻度组患者 EmAb、AoAb、AcAb 及 HCGAb 的阳性率均低于中重度组患者, 其中仅 EmAb 阳性率组间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 微轻度组与中重度组患者外周静脉血血清中自身抗体相关指标阳性率比较[n(%)]

组别	n	EmAb(+)	AoAb(+)	AcAb(+)	HCGAb(+)
微轻度组	64	13(20.31)	6(9.38)	6(9.38)	7(10.94)
中重度组	86	33(38.37)	15(17.44)	17(19.77)	18(20.93)
χ^2		5.629	1.983	3.053	2.638
P		0.018	0.159	0.081	0.104

2.5 各指标与子宫内膜异位症患者 RSA 发生的相关性分析 对入组的子宫内膜异位症患者 RSA 发生情况进行赋值, 其中发生 RSA=1, 未发生 RSA=0。Spearman 相关分析表明子宫内膜异位症患者 LH、FSH、CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 水平及 EmAb 阳性率均与 RSA 发生呈正相关, AMH 水平与 RSA 发生呈负相关($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 各指标与子宫内膜异位症患者 RSA 发生的相关性分析

系数	LH	FSH	AMH	CRP	IL-1	IL-6	TNF- α	EmAb
r	0.254	0.240	-0.325	0.319	0.225	0.221	0.255	0.194
P	0.002	0.003	<0.001	<0.001	0.006	0.007	0.002	0.018

2.6 子宫内膜异位症患者发生 RSA 的危险因素分析 多因素 Logistic 回归分析表明, 子宫内膜异位症患者 LH、FSH、CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 水平及 Em-

Ab 阳性率升高均是 RSA 发生的危险因素, AMH 水平升高是 RSA 发生的保护因素($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 子宫内膜异位症患者发生 RSA 的危险因素分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
LH	0.174	0.087	3.996	0.046	1.190	1.003~1.412
FSH	0.167	0.080	4.316	0.038	1.181	1.009~1.383
AMH	-0.385	0.191	4.040	0.044	0.681	0.468~0.990
CRP	0.167	0.058	8.242	0.004	1.182	1.054~1.325
IL-1	0.044	0.020	4.692	0.030	1.045	1.004~1.088
IL-6	0.147	0.058	6.280	0.012	1.158	1.032~1.298
TNF- α	0.055	0.028	3.952	0.047	1.057	1.001~1.116
EmAb	0.991	0.468	4.497	0.034	2.695	1.078~6.739

3 讨 论

子宫内膜异位症是指子宫内膜腺体和间质出现在输卵管、卵巢、盆腔或腹腔等子宫以外的部位。子宫内膜异位症患者主要临床表现为盆腔疼痛、肛门坠感、泌尿系统症状或不孕症等^[10]。目前研究认为子宫内膜异位症可能会影响患者的生育功能,而反复流产可能导致患者出现 RSA^[11]。虽然关于子宫内膜异位症合并不孕症的研究较多,但关于不同严重程度的子宫内膜异位症患者 RSA 的发生及影响因素研究尚少^[12]。基于此,本研究旨在通过前瞻性单臂研究探索不同严重程度的子宫内膜异位症患者 RSA 发生率的差异,并寻找可能与 RSA 相关的影响因素。

子宫内膜异位症患者大多合并下丘脑-垂体-卵巢轴功能的异常,可能影响促性腺激素对卵泡发育、成熟的调节作用,不利于胚胎细胞的发育^[13]。腹腔及盆腔内微环境变化是子宫内膜异位症患者的特征之一,腹腔内炎症细胞及炎症因子的增加会抑制孕酮激素的分泌及黄体生成功能并导致早期流产^[14]。此外,子宫内膜异位症患者黄体功能异常会进一步诱导异位子宫内膜产生前列腺素,抑制患者腹腔中巨噬细胞的吞噬能力,间接提高 IL-1、IL-6 及 TNF- α 等炎症因子水平,进而导致胚胎受炎症反应杀伤作用增强^[15-17]。在本研究中发现微轻度的子宫内膜异位症患者 RSA 发生率较低,CRP、IL-1、IL-6、TNF- α 水平均低于中重度子宫内膜异位症患者,且上述炎症因子水平升高均是 RSA 发生的危险因素。这可能是由于子宫内膜异位症患者免疫调节功能紊乱可导致异位子宫内膜细胞逃避免疫杀伤作用,而持续性炎症因子、炎症细胞富集会激活多种炎症相关通路,影响患者蜕膜和滋养层的功能,进而诱发早产或流产^[18]。同时,子宫内膜异位症患者卵泡细胞凋亡会受炎症反应的调节,高炎症状态与胚胎细胞快速凋亡往往相关。

既往研究显示,子宫内膜异位症患者垂体分泌 FSH、LH 等卵巢功能相关激素水平异常,卵泡的发育在异常卵巢功能的影响下也会出现发育异常,进而造

成患者不孕或频繁流产^[19-20]。同时,由于子宫内膜异位症患者激素介导的自身免疫功能紊乱,随后产生的内膜抗体、EmAb、AoAb、AcAb 及 HCGAb 均可导致 RSA 的产生。与以往研究类似^[19-20],本研究发现微轻度的子宫内膜异位症患者 LH、FSH 水平及 EmAb 阳性率均低于中重度子宫内膜异位症患者,AMH 水平则较高。EmAb 等自身免疫性抗体可明显抑制卵巢排卵、拮抗黄体功能并在一定程度上抑制卵母细胞发育,所以自身免疫水平的异常可增加受精卵再次着床的难度,使不孕风险显著升高^[21]。此外,上述情况可能与患者自身抗体水平的升高影响排卵、黄体功能、子宫内膜的正常代谢、子宫内膜蜕膜化等多种生理过程及功能,子宫内膜的分子生物学改变、选择性孕激素抵抗等与囊胚不易着床植入等有关。除了上述自身免疫抗体外,既往研究还发现抗层黏蛋白等多种与胚胎形成、发育及着床密切相关的自身抗体表达水平异常^[22]。因此,卵巢功能、炎症及自身免疫水平的异常会从多层面影响不同严重程度的子宫内膜异位症,并导致不同严重程度患者 RSA 发生率存在一定差异。

本研究也存在一定不足,由于仅在单中心进行前瞻性单臂研究,最终纳入研究的病例数较少,因此后期本课题组将持续纳入合适的病例或联合其他医院开展多中心研究,通过扩充研究队列样本量使结果更具有可信度。尽管如此,本研究认为 RSA 在不同严重程度的子宫内膜异位症患者中发生率存在差异,其中中重度子宫内膜异位症患者的卵巢功能较差,炎症水平及自身抗体水平较高,且与 RSA 的发生具有相关性。

参考文献

- [1] 曹改静,吕小慧,汪梦馨,等.子宫内膜异位症临床分期研究进展[J].中国实用妇科与产科杂志,2023,39(7):762-765.
- [2] 付潔華,王亞婷,于艳玲.子宫内膜异位症的研究进展[J].中外医学研究,2023,21(7):162-165.
- [3] 宋超,杨宝丽.子宫内膜异位症合并不孕相关机制与治疗的研究进展[J].牡丹江医学院学报,2022,43(4):130-133.
- [4] 蒋志峰,赵仁峰.子宫内膜异位症合并早期复发性流产的研究进展[J].中国临床新医学,2022,15(2):183-187.
- [5] 徐红,赵爱民.子宫内膜异位症和子宫腺肌病与复发性流产[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(11):1077-1081.
- [6] 王凌,潘心瑶.免疫性不孕症中西医结合诊疗的思考[J].中国中西医结合杂志,2019,39(5):529-532.
- [7] 中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组.子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J].中华妇产科杂志,2021,56(12):812-824.
- [8] 中华医学会妇产科学分会产科学组,复发性流产诊治专家共识编写组.复发性流产诊治专家共识(2022)[J].中华妇产科杂志,2022,57(9):653-667.

- [9] ZHONG Q, YANG F, CHEN X, et al. Patterns of immune infiltration in endometriosis and their relationship to r-AFS stages[J]. Front Genet, 2021, 12: 631715.
- [10] 宣革, 张晶. 子宫内膜异位症的诊治研究进展[J/CD]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2021, 8(23): 58-60.
- [11] BOJE A D, EGERUP P, WESTERGAARD D, et al. Endometriosis is associated with pregnancy loss: a nationwide historical cohort study[J]. Fertil Steril, 2023, 119(5): 826-835.
- [12] SCHLIEP K C, FARLAND L V, POLLACK A Z, et al. Endometriosis diagnosis, staging and typology and adverse pregnancy outcome history[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2022, 36(6): 771-781.
- [13] SIMOPOULOU M, RAPANI A, GRIGORIADIS S, et al. Getting to know endometriosis-related infertility better: a review on how endometriosis affects oocyte quality and embryo development[J]. Biomedicines, 2021, 9(3): 273.
- [14] LI Y, CAI L, GUO N, et al. Oviductal extracellular vesicles from women with endometriosis impair embryo development[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1171778.
- [15] PIRTEA P, CICINELLI E, DE-NOLA R, et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis[J]. Fertil Steril, 2021, 115(3): 546-560.
- [16] KOHL-SCHWARTZ A S, WÖLFER M M, MITTER V, et al. 短篇论著.
- V, et al. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages[J]. Fertil Steril, 2017, 108(5): 806-814.
- [17] PIRTEA P, CICINELLI E, DE NOLA R, et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis[J]. Fertil Steril, 2021, 115(3): 546-560.
- [18] STILLEY J A, BIRT J A, SHARPE-TIMMS K L. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility[J]. Cell Tissue Res, 2012, 349(3): 849-862.
- [19] TORRES-DE-LA-ROCHE L A, DEVASSY R, DE-WILDE M S, et al. A new approach to avoid ovarian failure as well function-impaired adhesion formation in endometrioma infertility surgery[J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 301(5): 1113-1115.
- [20] BONAVINA G, TAYLOR H S. Endometriosis-associated infertility: from pathophysiology to tailored treatment[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1020827.
- [21] PIRIYEV E, SCHIERMEIER S, RÖMER T. Coexistence of endometriomas with extraovarian endometriosis and adhesions[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 263: 20-24.
- [22] LIANG Y, WU J, WANG W, et al. Pro-endometriotic niche in endometriosis[J]. Reprod Biomed Online, 2019, 38(4): 549-559.

(收稿日期:2023-09-12 修回日期:2024-01-12)

早发型重度子痫前期血清 HSPB1、HSPC1 水平变化及对并发胎儿生长受限的临床价值^{*}

曾 玲, 冯春春

成都市新都区妇幼保健院妇产科, 四川成都 610500

摘要:目的 探讨早发型重度子痫前期(EOSP)血清热休克蛋白(HSP)B1 和 HSPC1 水平对并发胎儿生长受限(FGR)的预测价值。方法 选取 2020 年 3 月至 2022 年 3 月该院收治的 103 例 EOSP 患者(EOSP 组), 同时选取该院的 98 例健康孕妇为对照组。比较不同组别血清 HSPB1、HSPC1 水平差异。通过 Pearson 相关评估血清 HSPB1、HSPC1 水平与常规临床指标的相关性。通过受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 HSPB1、HSPC1 水平对 EOSP 孕妇出现 FGR 的诊断价值。结果 EOSP 组孕妇血清 HSPB1、HSPC1 水平较对照组明显升高(均 $P < 0.05$), 血清 HSPB1、HSPC1 水平与收缩压、舒张压及 24 h 蛋白尿呈正相关, 而与胎儿体重呈负相关(均 $P < 0.05$)。FGR 组孕妇血清 HSPB1、HSPC1 水平较非 FGR 组明显升高(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示, 血清 HSPB1、HSPC1 联合诊断 EOSP 患者出现 FGR 的曲线下面积(AUC)明显高于单一 HSPB1 或 HSPC1 的 AUC, 其联合诊断的灵敏度和特异度分别为 82.51% 和 88.89%。结论 EOSP 孕妇血清 HSPB1、HSPC1 水平升高, 且能够动态反映肾功能情况。HSPB1、HSPC1 联合检测对 EOSP 孕妇出现 FGR 具有良好的诊断效能, 且特异度较高, 这对于临床早期干预具有重要的指导价值。

关键词:早发型重度子痫前期; 热休克蛋白 B1; 热休克蛋白 C1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.11.023

文章编号:1673-4130(2024)11-1395-04

中图法分类号:R714.25

文献标志码:A

早发型重度子痫前期(EOSP)是一种常见于妊娠

20~34 周的妊娠期并发症, 以进行性高血压和蛋白尿

* 基金项目:四川省中医药管理局科研课题(2021MS410)。