

· 临床分析 ·

卵巢子宫内膜异位囊肿患者血清 VEGF、BDNF 水平变化及预测妊娠结局价值

李娟 顾笑梅 赵金珩

河北省唐山市妇幼保健院(063000)

摘要 目的:探讨卵巢子宫内膜异位囊肿患者血清血管内皮生长因子(VEGF)和脑源性神经细胞营养因子(BDNF)水平异常表达对妊娠结局的预测价值。方法:收集2018年3月—2020年1月本院收治的卵巢囊肿患者152例作为囊肿组,健康体检女性100例作为对照组,采集囊肿组入院时、对照组体检时血清检测 VEGF 和 BDNF 水平,统计两组及不同囊肿疾病分期患者的妊娠结局,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析上述指标预测囊肿患者妊娠结局价值。结果:外周血 VEGF、BDNF 水平,囊肿组(406.35 ± 123.27 pg/ml、 1079.22 ± 209.32 ng/L)均高于对照组(305.27 ± 100.34 pg/ml、 659.34 ± 100.24 ng/L),且随着疾病分期增加两项指标水平升高,未受孕者均高于受孕者、劣质胚胎者高于优质胚胎、未流产者低于自然流产者、良好妊娠者低于不良妊娠(均 $P < 0.05$);ROC 曲线分析显示,VEGF 和 BDNF 预测卵巢子宫内膜异位囊肿患者妊娠结局的 AUC 分别为 0.748(95%CI 0.606~0.890)、0.720(95%CI 0.581~0.859),预测妊娠结局的临界值分别为 406.845 pg/ml、992.071 ng/L,此时的预测敏感度分别为 68.4%、42.8%,特异度分别为 68.0%、88.0%,两项联合的 AUC 为 0.919(95%CI 0.872~0.966),敏感度 93.8%,特异度 30.5%。结论:卵巢子宫内膜异位囊肿患者外周血 VEGF、BDNF 水平异常升高,且随着疾病分期的增加而升高,早期检测可辅助临床预测患者妊娠,且联合检测的诊断价值更高。

关键词 卵巢子宫内膜异位囊肿;血管内皮生长因子;脑源性神经细胞营养因子;妊娠结局;预测

Changes of serum vascular endothelial growth factor and brain-derived neurocytrophic factor levels of women with ovarian endometriosis cyst and their predictive values for the pregnancy outcomes

LI Juan, GU Xiaomei, ZHAO Jinheng

Tangshan Maternal and Child Health Care hospital, Tangshan, Hebei Province, 063000

Abstract Objective: To investigate the predictive values of the abnormal expression levels of the serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and brain-derived neurocytrophic factor (BDNF) of women with ovarian endometriosis cyst (OEC) for their pregnancy outcomes. Methods: 152 women with OEC were collected in study group, and 100 women who came to hospital for physical examination were selected in control VEGF and BDNF group from March 2018 to January 2020. The serum of the women in the study group at the time of admission and the women in the control group during physical examination were obtained for detecting the levels of VEGF and BDNF. The pregnancy outcomes of the women in the two groups and the women with different stages of OEC were counted. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive values of the levels of serum VEGF and BDNF for the pregnancy outcomes of the women with OEC. Results: The levels of serum VEGF and BDNF (406.35 ± 123.27 pg/ml and 1079.22 ± 209.32 ng/L) of the women in the study group were significantly higher than those (305.27 ± 100.34 pg/ml and 659.34 ± 100.24 ng/L) of the women in the control group, which of the women in the study group had increased significantly with the increase of OEC stage, and the levels of which of the women without pregnancy were significantly higher than those of the women with pregnancy, the levels of which of the women with inferior embryos were significantly higher than those of the women with high-quality embryos, the levels of which of the women without abortion were significantly higher than those of the women with spontaneous abortion, and the levels of which of the women

DOI: 10.3969/j.issn.1004-8189.2023.03.026

基金项目:河北省2017年度医学科学研究重点课题项目(20171326)

收稿日期:2022-08-25 修回日期:2022-11-07

with normal pregnancy were significantly higher than those of the women with poor pregnancy (all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of the VEGF level or the BDNF level of the women with OEC for predicting their pregnancy outcomes was 0.748 (95%CI 0.606-0.890) or 0.720 (95%CI 0.581-0.859), the critical values of which was 406.845 pg/ml or 992.071 ng/L, the sensitivity of which was 68.4% or 42.8%, and the specificity of which was 68.0% or 88.0%. The AUC, the sensitivity, and the specificity of the combined VEGF and BDNF levels of the women with OEC for predicting their pregnancy outcomes were 0.919 (95%CI 0.872-0.966), 93.8%, and 30.5%, respectively. Conclusion: The levels of the serum VEGF and BDNF of the women with OEC increase abnormally, and which increase with the elevation of the OEC stage of the women. Early detections of the serum VEGF and BDNF of the women with OEC can assist predicting their pregnancy outcomes in clinical, and the value of the combined detections of the serum VEGF and BDNF of the women for predicting their pregnancy outcomes is higher.

Key words Vascular endothelial growth factor; Brain-derived neurocytotrophic factor; Ovarian endometriosis cyst; Pregnancy outcomes; Prediction

子宫内膜异位症是一种良性疾病,但具有侵袭和血管生成的能力^[1]。可通过输卵管进入腹腔,并种植在卵巢和相邻的盆腔腹膜中^[2]。血管生成在子宫内膜异位症发病中起着非常重要作用^[3]。卵巢是异位症最常见的部位,也称为巧克力囊肿^[4]。血管内皮生长因子(VEGF)在血管生成中作用较大,通过促新生血管的形成参与子宫内膜异位症的形成^[5]。子宫内膜异位症患者血清 VEGF 水平异常升高可能是子宫内膜异位症成功种植和生长的关键因素^[6]。研究表明,脑源性神经细胞营养因子(BDNF)可促进血管生成、细胞侵袭和抑制凋亡,也可能参与异位症^[7]。本研究探讨血清 VEGF、BDNF 水平对卵巢子宫内膜异位囊肿患者妊娠结局的影响及预测价值,为临床诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 3 月—2020 年 1 月本院收治的卵巢囊肿患者 152 例为囊肿组,年龄 20~45 岁。纳入标准:①经 B 超、血清糖类抗原 125(CA125)及病理学检查确诊为卵巢囊肿;②性激素水平无异常,月经周期 28~30d;③已婚或存在性生活史;④知情同意参与本研究。排除标准:①恶性肿瘤;②术前 3 个月使用相关药物治疗;③合并内分泌、甲状腺、肝肾、心血管和血液系统疾病;④存在妇科手术史。另取同期健康体检已婚育龄女性 100 例为对照组。排除患有感染性疾病、恶性肿瘤、近 3 个月内有严重手术史、自身免疫缺陷、严重重要器官功能障碍、合并卵巢囊肿、内分泌紊乱。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 实验室指标检测

采集囊肿组入院时、对照组体检时空腹静脉血离心分离血清,采用双抗体夹心酶联免疫吸附实验检测血清 VEGF 水平,试剂盒购自杰辉生物(北京)科技发展有限公司,采用酶联免疫吸附实验测定血清 BDNF 水平,试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司。

1.3 治疗及随访

囊肿组均接受腹腔镜手术和术后生育指导。月经后 3~7 天行腹腔镜手术,由同一组医生完成,主要是分离盆腔粘连,恢复卵巢和输卵管的解剖位置,切除囊肿,电凝止血后用生理盐水冲洗盆腔;术后抗感染等基础干预。术后第 4 天皮下注射亮丙瑞林(天津武田药品有限公司)3.75mg/次,1 次/28d,共 3 次。术后随访 6 个月;停药后,在首次月经后生育指导,包括饮食、作息、叶酸补充、性生活指导等;对照组同期随访。

1.4 观察指标

分析两组及囊肿不同疾病分期患者外周血 VEGF、BDNF 水平,统计受孕、优质胚胎、自然流产、不良妊娠,优质胚胎为 B 超下胚胎发育良好、正常且与孕周相符。分析不同妊娠结局者入院时外周血 VEGF、BDNF 水平对妊娠结局的预测价值。

1.5 统计学方法

应用 SPSS22.0 统计分析。计量资料以均数±标准差表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;VEGF、BDNF 对妊娠结局的预测价值采用受试者工作特征曲线(ROC)分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

囊肿组与对照组年龄(30.2±5.0岁、30.2±5.1岁)、体质指数(20.2±1.1 kg/m²、20.2±1.0 kg/m²)、生育史(39.5%、40.0%)比较无差异($P > 0.05$)。囊肿组参照美国生育协会(AFS)分期标准, I期25例、II期31例、III期57例、IV期39例。

2.2 外周血 VEGF、BDNF 水平比较

外周血 VEGF、BDNF 水平囊肿组均高于对照组,且囊肿组随着疾病分期的增加水平升高(均 $P < 0.05$)。见表1。

2.3 妊娠结局比较

囊肿组受孕、优质胚胎占比均低于对照组,自然流产、不良妊娠占比均高于对照组,囊肿组随着疾病

分期的增加,受孕、优质胚胎占比减少,自然流产、不良妊娠占比增加(均 $P < 0.05$)。见表2。

表1 各组外周血 VEGF、BDNF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VEGF(pg/ml)	BDNF(ng/L)
对照组	100	305.27±100.34	659.34±100.24
囊肿组	152	406.35±123.27	1079.22±209.32
<i>t</i>		6.842	18.690
<i>P</i>		0.000	0.000
I期	25	373.20±98.14	763.95±152.63
II期	31	386.47±99.24*	900.14±200.03*
III期	57	400.22±103.69*#	1002.16±212.38*#
VI期	39	452.36±112.35*#&	1536.29±202.39*#&
<i>F</i>		3.817	101.042
<i>P</i>		0.011	0.000

*与I期比较 #与II期比较 &与III期比较 $P < 0.05$

表2 各组妊娠结局比较[例(%)]

组别	例数	受孕	优质胚胎	自然流产	不良妊娠
对照组	100	74(74.0)	80(80.0)	12(12.0)	4(4.0)
囊肿组	152	94(61.8)	92(60.5)	44(29.0)	17(11.2)
χ^2		4.010	10.560	10.020	4.080
<i>P</i>		0.045	0.001	0.002	0.044
I期	25	20(80.0)	22(88.0)	1(4.0)	1(4.0)
II期	31	24(77.4)*	25(80.7)*	5(16.1)*	2(6.5)*
III期	57	30(52.6)*#	29(50.9)*#	19(33.3)*#	5(8.8)*#
VI期	39	20(51.3)*#&	16(41.0)*#&	19(48.7)*#&	9(23.1)*#&
χ^2		10.573	21.579	17.986	7.885
<i>P</i>		0.014	0.000	0.000	0.049

*与I期比较 #与II期比较 &与III期比较 $P < 0.05$

2.4 不同妊娠结局者外周血 VEGF 和 BDNF 水平比较

外周血 VEGF、BDNF 水平,未受孕者高于受孕

者、劣质胚胎者高于优质胚胎者、未流产者低于自然流产者、良好妊娠者低于不良妊娠(均 $P < 0.05$)。

见表3。

表3 不同妊娠结局者外周血 VEGF、BDNF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

妊娠结局	例数	VEGF(pg/ml)	BDNF(ng/L)	妊娠结局	例数	VEGF(pg/ml)	BDNF(ng/L)
受孕	188	312.06±110.22	660.17±100.12	自然流产	56	495.37±112.24	1550.23±100.27
未受孕	64	524.97±102.31	1654.12±212.16	未流产	196	329.34±100.28	730.42±116.37
<i>t</i>		13.587	50.036	<i>t</i>		10.635	47.870
<i>P</i>		0.000	0.000	<i>P</i>		0.000	0.000
优质胚胎	172	319.08±112.17	666.24±100.19	不良妊娠	16	463.69±113.24	1429.37±116.38
劣质胚胎	80	467.63±100.28	1442.28±123.39	良好妊娠	236	359.63±100.03	877.57±100.33
<i>t</i>		10.112	53.067	<i>t</i>		3.993	21.072
<i>P</i>		0.000	0.000	<i>P</i>		0.000	0.000

2.5 囊肿组血清 VEGF、BDNF 水平预测妊娠结局的 ROC 分析

ROC 曲线分析显示, VEGF、BDNF 预测卵巢子宫内膜异位囊肿患者妊娠结局的曲线下面积

(AUC)分别为 0.748(95%CI 0.606~0.890)、0.720(95%CI 0.581~0.859), 2 项联合检测的 AUC 为 0.919(95%CI 0.872~0.966)。检测效能见表 4。

表 4 血清 VEGF、BDNF 水平预测卵巢子宫内膜异位囊肿患者妊娠结局

指标	临界值	敏感度	特异度 (%)	准确度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
VEGF	406.845 pg/ml	68.4	68.0	68.3	68.4	68.0
BDNF	992.071 ng/L	42.8	88.0	60.7	42.8	88.0
2 项联合		93.8	30.5	89.2	93.8	30.5

3 讨论

VEGF 是特异性较高的血管生成因子,可特异性作用于血管内皮细胞,致新生血管形成,在调节和控制血管生成中作用较大,是十分关键的刺激因子^[8]。子宫内膜腺体和基质也能分泌 VEGF^[9]。由于异位内膜和在位内膜具有组织同源性,当子宫内膜异位症发生时,异位病灶也会分泌 VEGF,提高血清中 VEGF 水平,从而改变局部微环境,进一步刺激子宫内膜异位症病变的发生发展^[9]。本研究结果显示,囊肿组外周血 VEGF 水平均高于对照组,疾病分期越高 VEGF 水平越高,提示卵巢子宫内膜异位囊肿患者血清中 VEGF 水平升高改变了腹腔微环境,增强腹腔血管生成活性,有利于异位子宫内膜的存活和植入,VEGF 在卵巢子宫内膜异位症囊肿的发病机制中起着重要作用。异位内膜粘附后,高水平 VEGF 通过促进上皮下血管网增殖参与疾病的病理过程,使异位内膜增生并加重疾病^[10]。本研究还发现,囊肿组外周血 BDNF 高表达,且疾病分期越高 BDNF 水平越高,表明其参与疾病的发生发展。BDNF 属于神经营养素,广泛表达于神经系统,在女性生殖系统中也有一定表达^[11]。王学博等^[12]研究指出,卵巢型异位症患者存在血液高凝状态,外周血 BDNF 水平显著升高,均参与卵巢型异位症的发病机制,早期检测可辅助临床预测患者妊娠。作为低度慢性炎症,异位症的病机涉及粘附、侵袭和血管生成等。临床研究证实,BDNF 可结合酪氨酸激酶受体,促进细胞粘附、侵袭和增殖以及丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶磷酸化,从而促进血管生成,其还通过激活受体结构域参与细胞氧化应激反应^[13]。上述机制可促进异位内膜细胞的增殖,从而促进卵巢

子宫内膜异位囊肿的发生发展^[14]。

本研究还发现,不同妊娠结局患者入院时外周血 VEGF、BDNF 水平存在差异,且不同疾病分期者妊娠结局亦存在不同,上述指标水平可能与妊娠结局有关,推测妊娠结局可能与不同疾病分期存在一定关系。本研究采用 ROC 曲线分析,结果显示外周血 VEGF、BDNF 预测妊娠结局的 AUC 均价值较高,可为临床预测卵巢子宫内膜异位囊肿患者妊娠提供更准确的依据。

综上所述,卵巢子宫内膜异位囊肿患者外周血 VEGF、BDNF 水平异常升高,且随着疾病分期的增加而升高,二者均参与疾病的发病过程;早期检测可辅助临床预测妊娠,且联合检测价值更高。但本研究为单中心研究,样本量少,外周血 VEGF、BDNF 能否作为评估病情和预后指标仍需深入研究以验证。

参考文献

- [1] Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations [J]. *Lancet*, 2021, 397(10276):839-852.
- [2] 李清雪,陈景伟,杨剑. OTUD7B 对子宫内膜异位症患者子宫内膜基质细胞增殖、侵袭与凋亡的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(8):1004-1007.
- [3] 董秀娟,曹若愚,于洪基,等. 大蒜素对子宫内膜异位症大鼠异位病灶及缺氧诱导因子-1 α 表达的影响 [J]. *陕西中医*, 2022, 43(4):432-436.
- [4] Li WN, Hsiao KY, Wang CA, et al. Extracellular vesicle-associated VEGF-C promotes lymphangiogenesis and immune cells

- infiltration in endometriosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020,117(41):25859-25868.
- [5] Murakami K, Kotani Y, Shiro R, et al. Endometriosis-associated ovarian cancer occurs early during follow-up of endometrial cysts[J]. Int J Clin Oncol, 2020,25(1):51-58.
- [6] Farahani ZK, Taherianfard M, Naderi MM, et al. Possible therapeutic effect of royal jelly on endometriotic lesion size, pain sensitivity, and neurotrophic factors in a rat model of endometriosis[J]. Physiol Rep, 2021,9(22):e15117.
- [7] Hozain S, Hernandez A, Fuller J, et al. Zinc chloride affects chondrogenesis via VEGF signaling[J]. Exp Cell Res, 2021,399(2):112436.
- [8] Wang L, Yang J, Xiao X, et al. VEGF Modulates the Neural Dynamics of Hippocampal Subregions in Chronic Global Cerebral Ischemia Rats[J]. Neuromolecular Med, 2021,23(3):416-427.
- [9] Huang Y, Zhang T, Chen L, et al. Elevated expressions of SHP2 and GAB2 correlated with VEGF in eutopic and ectopic endometrium of women with ovarian endometriosis[J]. Gynecol Endocrinol, 2020,36(9):813-818.
- [10] Hossein Razi M, Eftekhari M, Ghasemi N, et al. Expression levels of circulatory mir-185-5p, vascular endothelial growth factor, and platelet-derived growth factor target genes in endometriosis[J]. Int J Reprod Biomed, 2020,18(5):347-358.
- [11] Wang S, Duan H, Li B, et al. BDNF and TrkB expression levels in patients with endometriosis and their associations with dysmenorrhoea[J]. J Ovarian Res, 2022,15(1):35.
- [12] 王学博,杨建敏,杨然,等.卵巢型子宫内膜异位症患者外周血凝血指标, BDNF水平变化及对妊娠的影响[J]. 实用预防医学, 2022, 29(3):5.
- [13] 李越峰,司昕蕾,牛江涛,等.脑源性神经营养因子及其酪氨酸激酶受体 B 信号通路在神经性疾病研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2021,37(9):1121-1125.
- [14] 孙苏,毛雪梅,周丽红. 子宫内膜异位症患者血清 IL-17、IL-23、BDNF 表达及其相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(10):2077-2080.
- [责任编辑:董琳]

(上接 608 页)

- [7] Odile S, Zhao JP, Anick B. Association Between Incident Exposure to Benzodiazepines in Early Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion[J]. JAMA Psychiatry, 2019, 76(9):1-10.
- [8] Serritella A, Shevrin D H, Heath E I, et al. Phase I/II trial of enzalutamide(Enz) plus mifepristone(Mif) for metastatic castration-resistant prostate cancer(mCRPC)[J]. Journal of Clinical Oncology, 2020, 38(6):91-91.
- [9] 胡霓霓,吴燕燕,秦露露,等.新生化颗粒改善米非司酮联合米索前列醇用于早期妊娠药物流产效果的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021,21(7):848-852+857.
- [10] 张爱华.米非司酮联合米索前列醇在不同孕周孕妇药物流产中的疗效比较[J]. 现代诊断与治疗, 2020,31(18):2885-2886.
- [11] 陶秀芬.探讨米非司酮联合米索前列醇治疗稽留流产的临床效果[J]. 中国现代药物应用, 2020,14(14):176-178.
- [12] 孙波娜,孙富艳.米非司酮配伍米索前列醇不同方案行早孕药物流产的疗效[J]. 中国性科学, 2019, 28(3):106-109.
- [13] 邢琳.米非司酮联合米索前列醇治疗瘢痕妊娠患者的临床效果[J]. 中国医药指南, 2021,19(3):49-50.
- [14] 方芳,冯妍军,张代华,等.米非司酮配伍米索前列醇终止早期妊娠随访效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2019(6):756-758+763.
- [15] 韩雪川,樊杨,赵兴波.米非司酮对人类白细胞抗原 G 表达调节及与流产机制的研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(5):460-461.
- [16] 楚光华,刘晨,胡春艳,等.米非司酮配伍不同药物治疗药物流产后宫腔残留效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(6):1100-1102+1108.
- [责任编辑:董琳]