

# 血清因子对子宫内膜异位症患者发生不孕症的预测价值分析

史娜\*, 李小鹏, 王秋梅, 赵蒙蒙, 张建姣

基金项目: 院内基金(项目编号: 20221728)

作者单位: 063200 河北 唐山, 曹妃甸区医院妇科

作者简介: 史娜, 毕业于华北煤炭医学院, 本科, 副主任医师, 主要研究方向为妇科

\* 通信作者, E-mail: jhml1208@126.com

**【摘要】目的** 探究血清因子对子宫内膜异位症(endometriosis, EMS)患者发生不孕症的预测价值。**方法** 将2020年8月至2021年9月在曹妃甸区医院行腹腔镜手术经病理确诊为EMS的患者110例纳入研究, 按是否合并不孕症分为EMS组( $n=60$ )和EMS不孕组( $n=50$ ), 将同期健康体检者作为对照组( $n=50$ )。比较3组患者血清因子[白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-37(IL-37)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )]的水平, 用Pearson法分析血清因子间的相关性, 用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清因子对EMS不孕症的预测价值。**结果** EMS组、EMS不孕组的血清IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 水平均高于对照组, 且EMS不孕组高于EMS组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Pearson分析显示, 血清IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 均呈正相关性( $P<0.05$ )。ROC曲线分析显示, 血清IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 预测EMS与EMS不孕症的AUC分别为0.715、0.687、0.728、0.716, 联合检测的灵敏度(97.8%)、特异度(75.0%)均高于单独检测( $P<0.05$ )。**结论** 血清IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 对EMS与EMS不孕症均有较高预测价值, 且血清因子间呈正相关。

**【关键词】** 血清因子; 子宫内膜异位症; 不孕症; 预测价值; ROC曲线

**【中图分类号】** R 711.71

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1674-4020(2024)01-089-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.01.24

## The predictive value of serum factors for infertility in patients with endometriosis

Shi Na\*, Li Xiaopeng, Wang Qiumei, Zhao Mengmeng, Zhang Jianjiao

Department of Gynecology, Caofeidian District Hospital, Tangshan Hebei 063200, P. R. China

\* Corresponding author, E-mail: jhml1208@126.com

**【Abstract】Objective** To explore the predictive value of serum factors for infertility in patients with endometriosis (EMS). **Methods** A total of 110 patients with EMS who underwent laparoscopic surgery and pathologically diagnosed in Caofeidian District Hospital from August 2020 to September 2021 were included in the study. They were divided into EMS group ( $n=60$ ) and EMS infertility group ( $n=50$ ) according to whether they were complicated with infertility, and healthy subjects in the same period were taken as control group ( $n=50$ ). The levels of serum factors including interleukin-6 (IL-6), interleukin-37 (IL-37), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) in 3 groups were compared, and the correlation between serum factors was analyzed by Pearson method. The predictive value of serum factors for EMS infertility was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** The serum levels of IL-6, IL-37, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  in EMS group and EMS infertility group were higher than those in control group, and those in EMS infertility group were higher than those in EMS group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Pearson analysis showed that serum IL-6, IL-37, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  were positively correlated ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the AUC of serum IL-6, IL-37, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  in predicting EMS and EMS infertility were 0.715, 0.687, 0.728 and 0.716, respectively. The sensitivity (97.8%) and specificity (75.0%) of combined detection were higher than those of single detection ( $P<$

0.05)。**Conclusion** Serum IL-6, IL-37, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  showed high predictive value for EMS and EMS infertility, and the serum factors were positively correlated.

**【Key words】**serum factor; endometriosis; infertility; predictive value; ROC curve

子宫内膜异位症(endometriosis, EMS)是指子宫内膜在子宫肌层外及覆面进行生长繁殖而引起的疾病<sup>[1]</sup>,多发于育龄期女性,发病率达10%~20%<sup>[2-3]</sup>,常表现出痛经、性交困难、盆腔包块和不孕等症状<sup>[4]</sup>。EMS常累及卵巢、宫骶韧带等部位,是造成女性不孕的主要原因<sup>[5]</sup>,严重影响患者生活质量。尽早诊断EMS患者是否发生不孕症对其治疗及妊娠结局尤为重要,临床应用血清性激素和胰岛素水平<sup>[6]</sup>、生育指数<sup>[7]</sup>等预测EMS不孕症的研究较多,应用血清因子预测EMS发生不孕症的研究较少。故本研究分析血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-37、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )水平对EMS与EMS不孕症的预测价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

将2020年8月至2021年9月唐山市曹妃甸区医院行腹腔镜手术经病理确诊为EMS的患者110例纳入研究,按是否合并不孕症分为EMS组( $n=60$ )和EMS不孕组( $n=50$ ),将同期健康体检者作为对照组( $n=50$ )。纳入标准:①所有患者均经病理证实,符合EMS的诊断标准<sup>[8]</sup>,EMS不孕组患者符合EMS合并不孕症的诊断标准<sup>[9]</sup>;②月经周期规律;③临床资料完整;④未采取任何避孕措施;⑤签署知情同意书。排除标准:①合并其他妇科疾病、恶性肿瘤、感染性、免疫及血液系统疾病者;②生殖器官发育不良者;③心、肝、肾等器官严重病变者。本研究经本院医学伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

抽取所有研究对象空腹静脉血离心处理取血清-80℃保存待检,采用酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(上海威奥生物科技有限公司)检测血清中IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 水平。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件对数据进行统计学分析。对所有连续性变量行正态性检验,如符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较运用 $t$ 检验,多组间比较运用单因素方差分析。计数资料用百分比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用Pearson分析IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 间的相关性,应用ROC曲线分析血清中IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 对EMS与EMS不孕症的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组一般资料比较

EMS组与EMS不孕组年龄、病程、r-AFS分期比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),与对照组的年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表1。

### 2.2 3组血清因子水平比较

EMS组、EMS不孕组的血清IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 水平均高于对照组,且EMS不孕组高于EMS组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表2。

### 2.3 3组血清因子相关性

血清IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 均呈正相关性( $P < 0.05$ )。详见下页表3。

表1 3组一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	EMS组( $n=60$ )	EMS不孕组( $n=50$ )	对照组( $n=50$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	30.51 $\pm$ 5.61	30.55 $\pm$ 5.60	30.53 $\pm$ 5.58	0.001	0.999
病程(月)	12.37 $\pm$ 2.06	12.35 $\pm$ 2.03	-	0.051	0.959
r-AFS分期					
I	22	18	-	0.005	0.942
II	33	27	-	0.011	0.916
III	3	2	-	0.063	0.802
IV	2	3	-	0.447	0.504

表2 3组血清因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	IL-6 (ng/L)	IL-37 (pg/mL)	TNF- $\alpha$ (ng/mL)	TGF- $\beta$ ( $\mu$ g/L)	分组	IL-6 (ng/L)	IL-37 (pg/mL)	TNF- $\alpha$ (ng/mL)	TGF- $\beta$ ( $\mu$ g/L)
对照组 ( $n=50$ )	64.18 $\pm$ 5.40	62.49 $\pm$ 14.51	16.12 $\pm$ 1.35	0.80 $\pm$ 0.20	t1	23.973	19.863	7.855	4.925
EMS组 ( $n=60$ )	111.48 $\pm$ 15.88	100.78 $\pm$ 26.42	24.28 $\pm$ 7.05	1.45 $\pm$ 0.55	P1	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
EMS不孕组 ( $n=50$ )	130.21 $\pm$ 20.10	118.65 $\pm$ 30.12	32.75 $\pm$ 8.30	2.15 $\pm$ 0.85	t2	24.065	20.258	8.045	4.706
					P2	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
					t3	36.962	26.053	15.044	4.857
					P3	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:t1、P1为对照组与EMS组比较,t2、P2为对照组与EMS不孕组比较,t3、P3为EMS组与EMS不孕组比较

表 3 3 组血清因子相关性

指标	IL-6		IL-37		TNF- $\alpha$		TGF- $\beta$	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
IL-6	1	-	0.769	<0.001	0.708	<0.001	0.521	<0.001
IL-37	0.769	<0.001	1	-	0.558	<0.001	0.498	<0.001
TNF- $\alpha$	0.708	<0.001	0.558	<0.001	1	-	0.687	<0.001
TGF- $\beta$	0.521	<0.001	0.498	<0.001	0.687	<0.001	1	-

## 2.4 3 组血清因子对 EMS 与 EMS 不孕症的诊断价值

ROC 曲线分析显示,血清 IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  预测 EMS 与 EMS 不孕症的 AUC 分别为 0.715、0.687、0.728、0.716,联合检测的 AUC 为 0.883,联合检测的灵敏度(97.8%)、特异度(75.0%)均高于单独检测( $P < 0.05$ )。详见表 4,图 1。

表 4 3 组血清因子对 EMS 与 EMS 不孕症的诊断价值

指标	AUC	标准 错误	<i>P</i> 值	95% <i>CI</i>	灵敏度 (%)	特异度 (%)
IL-6	0.715	0.055	<0.001	0.698-0.810	91.3	50.0
IL-37	0.687	0.058	<0.001	0.578-0.805	91.3	50.0
TNF- $\alpha$	0.728	0.056	<0.001	0.616-0.827	95.6	60.0
TGF- $\beta$	0.716	0.054	<0.001	0.702-0.856	93.3	40.0
联合	0.883	0.035	<0.001	0.803-0.949	97.8	75.0

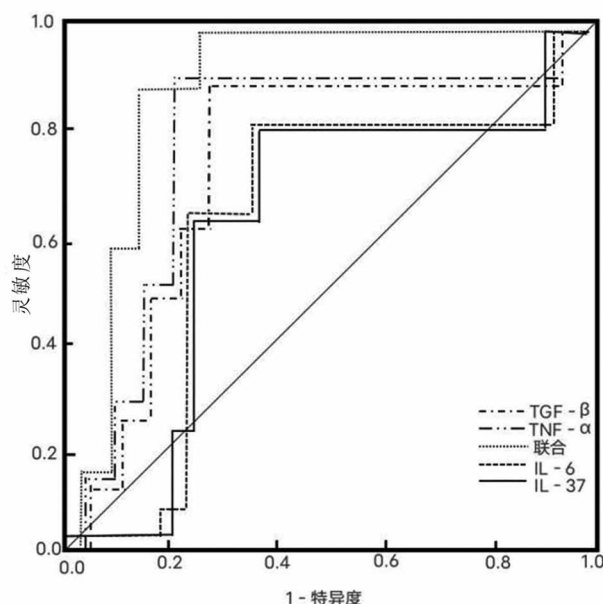


图 1 4 种血清因子单独及联合检测诊断 EMS 与 EMS 不孕症的 ROC 曲线

## 3 讨论

EMS 是育龄女性常见病,虽为良性病变,但其极具侵袭性、复发性且有较强的性激素依赖<sup>[10]</sup>。EMS 可累及盆腔、卵巢等组织及器官,影响女性的生育能力。有研

究指出,EMS 不孕症患者 3 年内的累积妊娠率仅为 46.67%,严重影响其生活质量<sup>[11]</sup>。尽早诊断 EMS 并预测不孕症的发生对后续治疗及妊娠结局具有重要意义。

本研究结果显示,EMS 组、EMS 不孕组的血清 IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  水平均高于对照组,且 EMS 不孕组高于 EMS 组( $P < 0.05$ )。Pearson 分析显示,血清 IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  均呈正相关性( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析显示,血清 IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  预测 EMS 与 EMS 不孕症的 AUC 分别为 0.715、0.687、0.728、0.716,联合检测的灵敏度(97.8%)、特异度(75.0%)均高于单独检测( $P < 0.05$ )。表明血清 IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  参与了 EMS 及不孕症的发生发展,对 EMS 与 EMS 不孕症具有较高预测价值,且血清因子间呈正相关。究其原因为:EMS 的发生主要与异位内膜表皮细胞的生长、种植及浸润有关,多种炎症因子与 EMS 的发生发展密切相关<sup>[12]</sup>。IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  为主要的致炎因子,EMS 患者血清中 IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  均高于正常人,随着 EMS 分期增加,血清中 IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  水平不断升高,加速异位内膜细胞在腹膜上种植、浸润、血管再生、局部增生等,长此以往,引起纤维蛋白积聚于病灶及周边组织,导致盆腔粘连并加重病情,改变盆腔解剖结构,增加 EMS 患者受孕难度。IL-6 在炎症反应与机体免疫调节过程中发挥重要作用,高水平 IL-6 会刺激 P450 芳香酶表达,促进子宫内膜种植发生<sup>[13]</sup>,同时抑制卵泡发育,造成卵巢内分泌功能紊乱,引起不孕症<sup>[14-15]</sup>。IL-37 为 IL-1 家族成员,其可促进巨噬细胞增生,促进机体产生大量的 TNF- $\alpha$ ,造成免疫调节功能紊乱与局部炎性反应,引起 EMS,持续高水平 IL-37 加重免疫功能失调与炎症反应,从而诱发不孕症<sup>[16]</sup>。TNF- $\alpha$  为促炎细胞因子,参与免疫应答过程,促进炎性反应的发生、新生血管的生成、间质细胞的增殖等<sup>[17]</sup>。低水平 TNF- $\alpha$  参与免疫调节,高水平 TNF- $\alpha$  可引起病理损伤,诱导炎性细胞因子及趋化因子的聚集与释放,促进内膜细胞组织的增殖及新生血管的生成等,加速 EMS 的发生与发展<sup>[18]</sup>。TGF- $\beta$  是一种膜外分泌型细胞因子,参与细胞增殖、凋亡、分化、迁移、细胞外基质合成及组织纤维化等,高水平 TGF- $\beta$  可引起 EMS,并参与 EMS 的纤维化<sup>[20]</sup>,随病情加重,影响受孕。

谢岚等<sup>[13]</sup>研究指出,血清与腹腔液中 IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$  水平与 EMS 及 EMS 不孕症有关,与本研究结果类

似。本研究增加了血清 TGF- $\beta$  对 EMS 及 EMS 不孕症预测价值的分析,为临床诊断与治疗提供更多有力依据。

综上所述,血清 IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  对 EMS 与 EMS 不孕症均有较高预测价值,且血清因子间呈正相关。

## 【参考文献】

- [1] 高扬,朱艳. 子宫内膜异位症合并不孕患者血清中基质金属蛋白酶-9、基质金属蛋白酶抑制剂-1、血管内皮生长因子可溶性受体、胰岛素生长因子-1、单核细胞趋化蛋白-1 表达水平及临床意义 [J]. 陕西医学杂志,2020,49(4):462-465,501.
- [2] Zhang Y, Qu P. Factors associated with ovarian endometriosis malignancy and its recurrence in Chinese women [J]. J Obstet Gynaecol, 2019, 39(8):1148-1153.
- [3] Zhang B, Zhou WJ, Gu CJ, et al. The ginsenoside PPD exerts anti-endometriosis effects by suppressing estrogen receptor-mediated inhibition of endometrial stromal cell autophagy and NK cell cytotoxicity [J]. Cell Death & Disease, 2018, 9(5):574-576.
- [4] 胡来花,陈艳,周颖,等. III ~ IV 期子宫内膜异位症术后复发相关因素的研究 [J]. 国际妇产科学杂志,2021,48(3):314-317,后插 2.
- [5] 刘丹,梁新新. 育龄期子宫内膜异位症合并不孕症患者临床特征及腹腔镜术后辅助生殖妊娠结局影响因素分析 [J]. 陕西医学杂志,2021,50(4):409-412,420.
- [6] 王新香,张朝红. 血清性激素和胰岛素水平对子宫内膜异位症合并不孕症的预测价值 [J]. 陕西医学杂志,2021,50(1):41-43.
- [7] 刘海燕. 血清雌孕激素联合子宫内膜异位症生育指数预测子宫内膜异位症不孕症患者腹腔镜术后自然妊娠成功率的价值 [J]. 中国妇幼保健,2021,36(10):2325-2327.
- [8] 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,2015,3:161-169.
- [9] 张琬琳,王晓红. 子宫内膜异位症相关不孕诊治指南解读 [J]. 实用妇产科杂志,2018,34(5):341-343.
- [10] 中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症专业委员会,

中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症长期管理中国专家共识 [J]. 中华妇产科杂志,2018,53(12):836-841.

- [11] Chen M, He Y, Zhang P, et al. Comparison of uterine receptivity between fertile and unexplained infertile women by assessment of endometrial and subendometrial perfusion using contrast-enhanced ultrasound; which index is better-peak intensity or area under the curve [J]. Ultrasound Med Biol, 2016, 42(3):654-663.
- [12] 刘海燕,代艳敏,霍艳珍,等. 中西医结合治疗对子宫内膜异位症合并不孕患者细胞因子的影响研究 [J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(2):184-187.
- [13] 谢岚,蒲丽蓉,张思沉. 血清及腹腔液中 IL-6、IL-37、TNF- $\alpha$  水平与子宫内膜异位症不孕关系 [J]. 中国计划生育学杂志,2021,29(7):1497-1501.
- [14] 赵淑芬,曹华. 腹腔镜术联合达菲林治疗子宫内膜异位症的临床疗效及对患者血清 IL-6、Syndecan-1 表达的影响 [J]. 中国妇幼保健,2018,33(12):2663-2666.
- [15] 汤伟伟,朱利,黄美华,等. 补肾活血汤对子宫内膜异位症相关性不孕患者宫腔冲洗液中 IL-6 与 LIF 水平的影响 [J]. 吉林中医药,2018,38(11):1285-1287.
- [16] 张红霞,任春娥,王晓静,等. SIRT1、SIRT2 和 IL-37 在子宫内膜异位症患者异位内膜组织的表达 [J]. 天津医药,2019,47(4):425-427.
- [17] Bedaiwy MA, Abraj S, Yong P, et al. New developments in the medical treatment of endometriosis [J]. Fertil Steril, 2017, 107:555-565.
- [18] 戎蓓蓓,赵晓丽,夏天. 细胞因子调控子宫内膜异位症发病的研究进展 [J]. 河北医药,2021,43(18):2834-2838.
- [19] 段婧,赵曰明,郭世山. 深部浸润型子宫内膜异位症临床特征及其血清炎症因子表达 [J]. 中国计划生育学杂志,2022,30(5):1110-1114.
- [20] 曾欣柳. NR4A1 参与 TGF- $\beta$  介导的卵巢子宫内膜异位症纤维化的研究 [D]. 武汉:华中科技大学,2018.

(收稿日期:2023-02-06 编辑:杨叶)

(上接第 88 页)

- [9] 郑文凯,王梅芳,杜娟,等. 产妇产后创伤后应激障碍现状及其影响因素分析 [J]. 全科护理,2022,20(35):4897-4901.
- [10] 彭娅,赵海平. 产后创伤后应激障碍研究进展 [J]. 护理研究,2017,31(3):274-276.
- [11] 陈彦芳,谢日华,李萌,等. 产后创伤后应激障碍危险因素的调查分析 [J]. 护理学杂志,2021,36(10):14-16.
- [12] Chen Y, Dai J, Wang Y, et al. Postpartum post-traumatic stress disorder symptoms in high-risk pregnancies: associated resilience and social support [J]. J Psychosom Res, 2023, 165:111098.
- [13] 王梅芳,郑文凯,杜娟,等. 产妇产后不同时段创伤后应激障碍与心理弹性变化及相关性分析 [J]. 护理研究,2022,36(16):2992-2995.
- [14] 许贵如,邱萍萍,王小燕,等. 产妇产后 PTSD 的发生率及影响因素研究 [J]. 福建医科大学学报(社会科学版),2021,22(1):14-19.
- [15] Porcel J, Tsigas E, Poye L, et al. Pregnancies involving hypertensive disorders of pregnancy are associated with

posttraumatic stress disorder [J]. Pregnancy Hypertens, 2012, 2(3):237-238.

- [16] 沈子晨,杨正霞,江海娇,等. 产后创伤后应激障碍现状及影响因素分析 [J]. 现代医药卫生,2022,38(10):1682-1686,1692.
- [17] 金微,肖琦,杨凌艳,等. 紧急剖宫产术后产妇心理健康问题的研究进展 [J]. 中华护理杂志,2021,56(9):1335-1339.
- [18] Garcí a-Mejido JA, Fernández-Palacín A, Bonomi Barby MJ, et al. A comparable rate of levator ani muscle injury in operative vaginal delivery (forceps and vacuum) according to the characteristics of the instrumentation [J]. Acta Obstet Gynecol Scan, 2019, 98(6):729-736.
- [19] Fowler C, Green J, Elliott D, et al. The forgotten mothers of extremely preterm babies: a qualitative study [J]. J Clin Nurs, 2019, 28(11-12):2124-2134.
- [20] 杜娟,赵丽敏,郑文凯,等. 产妇产后创伤后应激障碍现状及其与社会资本关系的研究 [J]. 中国医药科学,2023,13(4):12-15,34.

(收稿日期:2023-05-10 编辑:杨叶)