

子宫内膜异位症患者血清中 PAPP-A, IGF-I 水平及 PAPP-A 基因 rs7020782 A/C 位点多态性与临床分期相关性研究

曾辉苑^a, 张燕^a, 刘国栋^b, 林丽^a, 刘爱胜^b, 梁秀文^a

(深圳市龙华区人民医院 a. 妇产科; b. 检验科, 广东深圳 518109)

摘要: **目的** 研究子宫内膜异位症 (endometriosis, EMs) 患者血清中妊娠相关血浆蛋白 -A (pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A)、胰岛素样生长因子 -I (insulin-like growth factor-I, IGF-I) 水平及 PAPP-A 基因 rs7020782 A/C 位点单核苷酸多态性 (SNP) 与临床分期的相关性。 **方法** 选择 EMs 确诊者 176 例作为 EMs 组, 同期非 EMs 育龄妇女 120 例作为对照组。分别检测血清中 PAPP-A 和 IGF-I 水平, 同时分析 PAPP-A 基因 rs7020782 A/C 位点 SNP。 **结果** EMs 组 PAPP-A 和 IGF-I 水平 (16.38 ± 5.29 mIU/L 和 145.47 ± 18.02 ng/ml) 明显高于对照组 (7.42 ± 2.83 mIU/L 和 81.34 ± 12.61 ng/ml), 差异均有统计学意义 ($t=7.0185, 5.6241$, 均 $P<0.05$)。PAPP-A 和 IGF-I 水平随临床分期增加而升高, 不同分期之间差异均有统计学意义 ($F=14.6083, 12.3715$, 均 $P<0.05$)。PAPP-A 与 IGF-I 水平呈正相关 ($r=0.7902, P=0.0261$), 且 PAPP-A 和 IGF-I 水平与临床分期呈正相关 ($r=0.6127, 0.7358$, 均 $P<0.05$)。EMs 组 PAPP-A 基因 rs7020782 A/C 位点 CC 基因型和 C 等位基因频率 (68.75% 和 78.41%) 明显高于对照组 (46.67% 和 55.83%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.0523, 4.3921$, 均 $P<0.05$), 且 CC 基因型和 C 等位基因患 EMs 的相对风险增加 (OR=3.095, 95%CI: 1.982~6.873 和 OR=2.607, 95% CI: 1.821~4.759)。携带 CC 基因型 EMs 患者 PAPP-A 水平 (18.48 ± 7.13 mIU/L) 明显高于 AC 和 AA 基因型 (12.03 ± 3.86 mIU/L 和 11.42 ± 3.51 mIU/L), 差异均有统计学意义 ($t=6.8412, 7.0614$, 均 $P<0.05$), 但 AC 和 AA 基因型差异无统计学意义 ($t=0.8524, P>0.05$)。 **结论** EMs 患者血清中 PAPP-A 和 IGF-I 水平明显升高, 且与临床分期有关, 可能与 EMs 发生有密切关系。同时 PAPP-A 基因 rs7020782 A/C 位点呈多态性, 其中 CC 基因型可能与该地区 EMs 患病具有一定的相关性。

关键词: 子宫内膜异位症; 妊娠相关血浆蛋白 -A; 胰岛素样生长因子 -I; 基因; 单核苷酸多态性

中图分类号: R711.71; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 01-033-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.007

Study on the Correlation between the Levels of PAPP-A, IGF-I and PAPP-A Gene rs7020782 A/C Loci Polymorphism and Clinical Stage in Patients with Endometriosis

ZENG Hui-yuan^a, ZHANG Yan^a, LIU Guo-dong^b, LIN Li^a, LIU Ai-sheng^b, LIANG Xiu-wen^a

(a. Department of Obstetrics and Gynecology; b. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Longhua District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518109, China)

Abstract: Objective To Study on the correlation between the levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), insulin-like growth factor-I (IGF-I) and PAPP-A gene rs7020782 A/C loci polymorphism and clinical stage in patients with endometriosis (EMs). **Methods** 176 patients diagnosed with EMS were selected as the EMS group, and 120 non-EMS women of childbearing age were selected as the control group. The levels of PAPP-A and IGF-I were detected, and the SNP of PAPP-A gene rs7020782 A/C was analyzed. **Results** The levels of PAPP-A and IGF-I in EMS group (16.38 ± 5.29 mIU/L and 145.47 ± 18.02 ng/ml) were significantly higher than those in control group (7.42 ± 2.83 mIU/L and 81.34 ± 12.61 ng/ml), and the difference was statistically significant ($t=7.0185, 5.6241$, all $P<0.05$). The levels of PAPP-A and IGF-I increased with the increase of clinical stage, and the differences among different stages were statistically significant ($F=14.6083, 12.3715$, all $P<0.05$). There was positive correlation between PAPP-A and IGF-I level ($r=0.7902, P=0.0261$), and there were positive correlation between the levels of PAPP-A and IGF-I and clinical stage ($r=0.6127, 0.7358$, all $P<0.05$). CC genotype and C allele frequency of PAPP-A rs7020782 A/C locus in EMS group (68.75% and 78.41%) were significantly higher than those in control group (46.67%

基金项目: 深圳市龙华区科技创新局科研项目 (编号: 2021092)。

作者简介: 曾辉苑 (1985-), 女, 本科, 主治医师, 主要从事临床妇产科疾病诊断、治疗及预防工作, E-mail: Z422485849@163.com。

and 55.83%), the difference were statistically significant($\chi^2=6.052\ 3, 4.392\ 1$, all $P<0.05$). CC genotype and C allele were associated with an increased relative risk of EMS(OR=3.095, 95%CI: 1.982 ~ 6.873 and OR=2.607, 95%CI:1.821~4.759). The level of PAPP-A in EMS patients with CC genotype(18.48 ± 7.13 mIU/L) was significantly higher than that of AC and AA genotypes(12.03 ± 3.86 mIU/L and 11.42 ± 3.51 mIU/L), and the difference were statistically significant($t=6.841\ 2, 7.061\ 4$, all $P<0.05$),but there was no statistically significant difference between AC and AA genotypes($t=0.852\ 4, P>0.05$). **Conclusion** The serum levels of PAPP-A and IGF-I in EMS patients were significantly increased, which was related to the clinical stage, and may be closely related to the occurrence of EMS. At the same time, rs7020782 A/C locus of PAPP-A gene was polymorphic, and CC genotype may be associated with the prevalence of EMS in this region.

Keywords: endometriosis; pregnancy associated plasma protein-A; insulin-like growth factor-I; genes; single nucleotide polymorphism

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是子宫内 膜和/或宫体肌层以外的其他部位种植子宫内膜组织而导致的一种疾病,可引起妇女月经异常、痛经、盆腔痛、异位结节及不孕,为临床妇科常见病和多发病,30~40岁妇女多见^[1],EMs病因和发病机制十分复杂,至今尚未完全明确,多数认为是由免疫、遗传、激素及环境等因素共同作用所致的一种慢性炎症性疾病^[2-3]。妊娠相关血浆蛋白-A(pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A)是一种与胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-I, IGF)相关的金属螯合蛋白酶,能增强IGF生物活性,且其基因启动子区多个位点呈多态性,易影响其水平表达或导致其结构异常^[4-5]。有研究表明,PAPP-A水平与EMs发病有关^[6],但与PAPP-A基因多态性突变是否有关目前未见报道。为此,本研究对深圳市龙华区EMs和非EMs妇女PAPP-A,IGF-I水平及PAPP-A基因rs7020782 A/C位点SNP进行了对比分析,旨在探讨EMs发病机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2019年5月~2021年3月深圳市龙华区人民医院妇科门诊和住院部EMs确诊者176例为EMs组,年龄23~42岁,平均 31.06 ± 8.95 岁。据美国生殖医学协会子宫内膜异位症分期(R-AFS)标准将EMs组分为I期37例,II期54例,III期49例及IV期36例。所有患者及家属知情,并签定知情同意书,同时本研究已经医院伦理委员会批准同意。纳入标准:①符合2015年《子宫内膜异位症的诊治指南》中的诊断标准^[7];②病理确诊为EMs者;③年龄 ≥ 20 岁;④首次确诊者;⑤患者及家属知情,并签定知情同意书者;⑥医院伦理委员批准同意者;⑦积极、自愿参与和配合者;⑧6个月内未用过激素类药物和/或免疫抑制剂。排除标准:①肝、肾功能严重不全者;②意识功能障碍者;③伴有各种妇科肿瘤者;④妊娠及哺乳期者;⑤凝血异常及血液病者;⑥严重免疫疾病者;⑦患有代谢性疾病者;⑧不主动配合者。同时选取120例育龄非EMs患者为对照组,年龄

22~43岁,平均年龄 30.12 ± 8.61 岁。两组年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 AE275酶免分析仪购于深圳爱康公司;PAPP-A和IGF-I酶联免疫试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供;DNA提取试剂购于深圳亚能公司;ABI7500 PCR扩增仪购于美国ABI公司。

1.3 方法

1.3.1 PAPP-A和IGF-I水平测定:采用酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELSIA)法检测血清中PAPP-A和IGF-I水平,严格按照试剂及仪器说明书操作。

1.3.2 DNA提取:采用DNA提取试剂提取基因组DNA,并对提取DNA的浓度和纯度进行检测,然后将 A_{260nm}/A_{280nm} 比值在1.7~1.9范围内的DNA样本于 -20°C 冰箱内保存备用。

1.3.3 PAPP-A基因rs7020782 A/C位点SNP分析: PAPP-A基因rs7020782 A/C位点SNP分析采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法,具体操作:①引物设计:上游引物5'-CCC TCGTTTCTTTCC TCC-3',下游引物5'-ACCCAGTA AGCCTTCCCT-3',上述引物由华大基因科技公司合成。②反应体系:总体积为 $50.0\ \mu\text{l}$,其中 $10\times$ 缓冲液、dNTPs($10\ \text{mmol/L}$)及 MgCl_2 ($25\ \text{mmol/L}$)分别为 $5.0, 4.0$ 及 $3.0\ \mu\text{l}$,上、下游引物($20\ \mu\text{mol/L}$)各 $1.0\ \mu\text{l}$, $0.1\ \mu\text{g}/\mu\text{l}$ 的DNA模板 $1.0\ \mu\text{l}$, $1\ \text{U}/\mu\text{l}$ 的Taq DNA聚合酶 $0.25\ \mu\text{l}$,最后双蒸水加至 $50.0\ \mu\text{l}$ 。③扩增: 94°C 预变性5min,然后以 94°C 变性60s $\rightarrow 62^{\circ}\text{C}$ 退火48s $\rightarrow 72^{\circ}\text{C}$ 延伸48s,36次循环后 $\rightarrow 72^{\circ}\text{C}$ 延伸5min。④酶切:取聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增产物 $10\ \mu\text{l}$,用2.5U限制性内切酶MOW I酶切,反应总体积为 $20\ \mu\text{l}$,其中PCR产物 $10\ \mu\text{l}$,MOW I内切酶 $0.5\ \mu\text{l}$,缓冲液 $2.0\ \mu\text{l}$ 和去离子水 $7.5\ \mu\text{l}$,于 60°C 温育酶切1h。⑤电泳:用30g/L琼脂糖凝胶对酶切产物进行电泳,电泳40min,然后采用凝胶图像分析系统对其基因型进行分析。

1.4 统计学分析 运用SPSS22.0统计软件。以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示计量资料, 两组和多组间差异比较分别采用 *t* 检验和 *F* 检验; 以百分率 (%) 表示计数资料, 组间比较采用 χ^2 检验; 遗传平衡采用 Hardy-Weinberg 检验法; 采用 Spearman 进行相关性分析。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 PAPP-A 和 IGF-I 水平比较 EMs 组血

清中 PAPP-A 和 IGF-I 水平 (16.38 ± 5.29 mIU/L 和 145.47 ± 18.02 ng/ml) 明显高于对照组 (7.42 ± 2.83 mIU/L 和 81.34 ± 12.61 ng/ml), 差异均有统计学意义 ($t=7.0185, 5.6241, P=0.0314, 0.0362$)。

2.2 不同临床分期 EMs 患者 PAPP-A 和 IGF-I 水平比较 见表 1。PAPP-A 和 IGF-I 水平随 EMs 临床分期增加而升高, 不同临床分期之间差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。

表 1 不同临床分期 EMs 患者 PAPP-A 和 IGF-I 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	EMs 临床分期				F	P
	I 期 (n=37)	II 期 (n=54)	III 期 (n=49)	IV 期 (n=36)		
PAPP-A (mIU/L)	9.05 ± 3.81	13.46 ± 4.35	18.94 ± 6.03	24.77 ± 8.14	14.6083	0.0175
IGF-I (ng/ml)	97.42 ± 13.02	129.17 ± 14.30	152.60 ± 16.95	211.10 ± 21.76	12.3715	0.0203

2.3 相关性分析 EMs 患者 PAPP-A 和 IGF-I 水平明显升高, 且与临床分期有关。经 Spearson 相关性分析, PAPP-A 与 IGF-I 水平呈正相关 ($r=0.7902, P=0.0261$), 同时 PAPP-A 和 IGF-I 水平与临床分期呈正相关 ($r=0.6127, 0.7358; P=0.0295, 0.0278$)。

2.4 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验结果 EMs 组和对照组 PAPP-A 基因 rs7020782 A/C 位点 SNP 均出现 AA, AC 和 CC 三种基因型。经 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验, 两组差异无统计学意义 ($\chi^2=1.3207,$

$P=0.0712$), 表明抽样具有代表性。

2.5 两组 PAPP-A 基因 rs7020782 A/C 位点 SNP 比较 见表 2。EMs 组 PAPP-A 基因 rs7020782 A/C 位点 CC 基因型和 C 等位基因频率分别为 68.75% 和 78.41%, 高于对照组的 46.67% 和 55.83%, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 且 CC 基因型和 C 等位基因患 EMs 的相对风险增加 (OR=3.095, 95%CI: 1.982~6.873 和 OR=2.607, 95%CI: 1.821~4.759)。

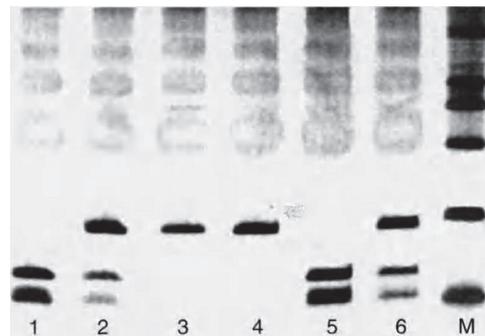
表 2 EMs 组和对照组 PAPP-A 基因 rs7020782 A/C 位点 SNP 比较 [n(%)]

基因类别		EMs 组 (n=176)	对照组 (n=120)	χ^2	P
基因型	AA	21 (11.93)	42 (35.00)	12.9148	0.0184
	AC	34 (19.32)	22 (18.33)	1.0257	0.0825
	CC	121 (68.75)	56 (46.67)	6.0523	0.0317
等位基因	A	76 (21.59)	106 (44.17)	10.6905	0.0243
	C	276 (78.41)	134 (55.83)	4.3921	0.0379

2.6 不同基因型 EMs 患者 PAPP-A 水平比较 携带 CC 基因型 EMs 患者 PAPP-A 水平为 18.48 ± 7.13 mIU/L, 明显高于 AC 和 AA 基因型的 12.03 ± 3.86 mIU/L 和 11.42 ± 3.51 mIU/L, 差异有统计学意义 ($t=6.8412, 7.0614; P=0.0293, 0.0254$), 但 AC 和 AA 基因型差异无统计学意义 ($t=0.8524, P=0.0921$)。

2.7 电泳结果 见图 1。于 30g/L 琼脂糖凝胶上加入 PCR 扩增酶切产物进行电泳, 40min 后两组标本 PAPP-A 基因 rs7020782 A/C 位点 SNP 于 86bp, 134bp 和 160bp 处均可见 AA, AC 及 CC 3 条电泳带。

2.8 测序结果 见图 2。抽取部分 PAPP-A 基因 rs7020782 A/C 位点 SNPs PCR 扩增产物进行基因测序, 样本测序结果与 PAPP-A 基因序列相符合。



注: 1,5 为 CC 基因型; 2,6 为 AC 基因型; 3,4 为 AA 基因型; M 为标记物。

图 1 PAPP-A 基因 rs7020782 A/C 位点 SNP 电泳图

3 讨论

EMs 是妇科常见和多发的一种雌激素依赖性良性疾病, 但其病变部位分布广、形态各异, 且具有转

移、扩散、种植、侵袭及复发等多种恶性特性,是导致女性不孕的常见影响因素之一,其发病率约为10%~15%,占女性不孕的30%~50%,且呈逐年上升趋势^[8-10]。但EMs发病机制十分复杂,且早期症状不明显,

甚至无症状,给早期诊断带来一定困难,易发生漏诊,使EMs患者错过治疗良机^[11]。因此,探索EMs患者有关指标含量及其基因SNP,对EMs早期诊断、治疗及发病机制的研究具有极为重要的临床意义。

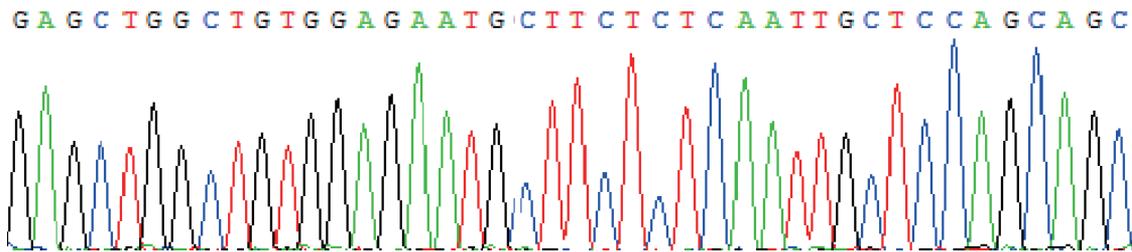


图2 PAPP-A 基因 rs702078 2 A/C 位点 PCR 扩增产物基因测序图

IGF 是由两种低分子多肽 (IGF-I 和 IGF-II)、两类特异性受体及六种结合蛋白组成的一类多功能细胞增殖调控因子,通过其与特异性靶细胞表面受体结合促进细胞分化、增殖及个体生长发育。其中 IGF-I 是一种单链碱性蛋白,可通过增强卵泡刺激素 (FSH) 和 黄体生成激素 (LH) 对 卵泡颗粒细胞和 卵泡膜细胞的作用促进雌激素的生成和释放,从而促进子宫内膜细胞生长^[12-13]。而 PAPP-A 属于胰岛素样生长因子结合蛋白-4 (insulin-like growth factor binding protein-4, IGFBP-4) 蛋白酶,能水解 IGFBP-4,而 IGFBP-4 可抑制 IGF 的活性,从而推测 PAPP-A 水平可能通过增强 IGF 活性而在 EMs 发病中发挥作用^[14]。本研究结果显示,EMs 患者血清中 PAPP-A、IGF-I 水平明显升高,与临床分期有关,且 PAPP-A 与 IGF-I 水平呈正相关,这表明 EMs 发生和发展与 PAPP-A 和 IGF-I 水平变化有密切关系,同时也表明 PAPP-A 在 EMs 发病中作用可能与其对 IGF 水平和活性的调节而促进异位子宫内膜细胞的增殖、分化,为异位子宫内膜细胞的进一步黏附、侵袭创造有利条件等有关。

近年研究发现,EMs 发病具有家族聚集性或遗传倾向,且 双胎发病情况相似,提示该病可能是一种受多个基因多个位点控制的多基因遗传性疾病,其发病与多种基因多个位点突变有关^[15-18]。PAPP-A 是一种与 IGF 相关的金属螯合蛋白酶,其基因启动子区多个位点呈多态性,与多种疾病的发生有关^[5,19]。本研究结果显示,深圳市龙华区 EMs 患者 PAPP-A 基因 rs702078 2 A/C 位点 CC 基因型和 C 等位基因频率与对照组比较明显升高,且携带 CC 基因型和 C 等位基因患者 EMs 的相对风险增加,这表明 PAPP-A 基因 rs702078 2 A/C 位点多态性可能与 EMs 发病有一定关系,其中 CC 基因型可能是该区 EMs 发病的易感基因。同时结果还显示,PAPP-A 水平在 CC 基因型 EMs 患者血清中比其它基因型明显升高,这说明 PAPP-A 在 EMs 发病中的

作用可能是通过其基因 rs702078 2 A/C 位点多态性影响其水平表达或导致其结构异常,影响 IGF 活性,从而参与 EMs 发病,但具体作用机制有待进一步深入研究分析。

综上所述,EMs 患者 PAPP-A 和 IGF-I 水平明显升高,与临床分期有关,可能与 EMs 发生发展有密切关系。同时 PAPP-A 基因 rs702078 2 A/C 位点呈多态性,其中 CC 基因型 PAPP-A 水平及患 EMs 的相对风险明显增加,可能与该地区 EMs 发病存在一定相关性。因此,加强 PAPP-A、IGF-I 水平及 PAPP-A 基因 SNP 分析,对 EMs 早期诊疗和发病机制研究具有一定的应用价值。

参考文献:

- [1] PEIRIS A N, CHALJUB E, MEDLOCK D. Endometriosis[J]. JAMA, 2018, 320(24): 2608.
- [2] 曹现岭,孙振高. 子宫内膜异位症的遗传学发病机制研究进展 [J]. 国际生殖健康 / 计划生育杂志, 2019, 38(1): 67-70, 82.
CAO Xianling, SUN Zhengao. Advances in genetic pathogenesis of endometriosis[J]. Journal of International Reproductive Health/Family Planning, 2019, 38(1):67-70, 82.
- [3] 田苑. 子宫内膜异位症的病因病理的临床研究进展 [J]. 黑龙江医学, 2021, 45(3): 332-333.
TIAN Yuan. Clinical research progress of etiology and pathology of endometriosis [J]. Heilongjiang Medical Journal, 2021, 45(3): 332-333.
- [4] 刘静,张铁亮,戴远辉,等. 冠心病患者血清妊娠相关血浆蛋白 A 与胰岛素样生长因子 I 的表达及两者联合检测的临床意义研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(2): 223-226.
LIU Jing, ZHANG Tieliang, DAI Yuanhui, et al. Expressions of pregnancy-associated plasma protein A and insulin-like growth factor-1 and clinical significance of their combined detection in patients with coronary heart disease [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2019, 11(2): 223-226.
- [5] 龙隽,刘德强,邓俊彪,等. PAPP-A 基因多态性与妊娠期糖尿病及子痫前期的相关性研究 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(5): 1018-1021.
LONG Jun, LIU Deqiang, DENG Junbiao, et

- al. Study on the association between PAPP-A gene polymorphism and gestational diabetes mellitus and preeclampsia[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2018, 33(5): 1018-1021.
- [6] 谢敏. 妊娠相关蛋白-A(PAPP-A)和骨保护素(OPG)与子宫内膜异位症的关系[D]. 大连: 大连医科大学, 2007.
XIE Min. Concentrations of PAPP-A and OPG in peritoneal fluid of women are related with endometriosis[D]. Dalian: Dalian Medical University, 2007.
- [7] 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, 50(3): 161-169.
Cooperative Group of Endometriosis, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Guidelines for the management of endometriosis[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2015, 50(3): 161-169.
- [8] 冷金花, 李晓燕. 子宫内膜异位症诊治中有争议的几个问题[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(3): 273-276.
LENG Jinhua, LI Xiaoyan. Controversial problems in the diagnosis and treatment of endometriosis [J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2021, 37(3): 273-276.
- [9] LAGANÀ A S, GARZON S, GÖTTE M, et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(22): 5615.
- [10] 刘学丽, 范丽梅. 子宫内膜异位症恶性转化的研究进展[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2020, 12(2): 26-28.
LIU Xueli, FAN Limei. Research progress in malignant transformation of endometriosis [J]. *Chinese Journal of Family Planning & Gynecotokology*, 2020, 12(2): 26-28.
- [11] 江妹, 岳文涛. 子宫内膜异位症相关生物标志物的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2021, 48(1): 5-9.
JIANG Mei, YUE Wentao. Research progress of biomarkers related to endometriosis[J]. *Journal of International Obstetrics and Gynecology*, 2021, 48(1): 5-9.
- [12] 丁亚丽. 子宫内膜异位综合征患者血清AMH和IGF-1水平表达对不孕症术后妊娠的影响[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(1): 120-123.
DING Yali. Effect of serum AMH and IGF-1 expression levels on postoperative pregnancy in infertility patients with endometriosis syndrome [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(1): 120-123.
- [13] 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.
GAO Yang, ZHU Yan. Expression of MMP-9, TIMP-1, sflt-1, IGF-1 and MCP-1 in serum of endometriosis patients with infertility and its clinical significance [J]. *Shaanxi Medical Journal*, 2020, 49(4): 462-465, 501.
- [14] 祝淡抹, 刘雪琼, 卢丹. 妊娠相关血浆蛋白A及胎盘生长因子预测子痫前期的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47(4): 384-387.
ZHU Danmo, LIU Xueqiong, LU Dan. Progress of pregnancy-associated plasma protein A and placental growth factor in predicting pre-eclampsia[J]. *Journal of International Obstetrics and Gynecology*, 2020, 47(4): 384-387.
- [15] 王萨仁, 托娅. 子宫内膜异位症基因多态性的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(2): 206-209.
WANG Saren, TUO Ya. Recent advances in gene polymorphism of endometriosis [J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2020, 33(2): 206-209.
- [16] 张华文, 杨立, 任琛琛, 等. 脂联素基因多态性与子宫内膜异位症的相关性[J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(4): 259-263, 269.
ZHANG Huawen, YANG Li, REN Chenchen, et al. Role of adiponectin gene polymorphisms in endometriosis [J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2021, 30(4): 259-263, 269.
- [17] 谷杭芝, 张徐, 王光演, 等. 血管内皮生长因子基因多态性与子宫内膜异位症的相关性[J]. *温州医科大学学报*, 2020, 50(5): 391-394, 400.
GU Hangzhi, ZHANG Xu, WANG Guangyan, et al. The relationship between vascular endothelial growth factor gene polymorphism and endometriosis [J]. *Journal of Wenzhou Medical University*, 2020, 50(5): 391-394, 400.
- [18] 杨贤慧, 方霞, 刘爱玲, 等. 血清TNF表达及TNF- β 252G/A位点多态性与子宫内膜异位症易感性的相关性分析[J]. *现代免疫学*, 2021, 41(2): 124-128.
YANG Xianhui, FANG Xia, LIU Ailing, et al. The correlation analysis of serum TNF expression and TNF- β 252G/A loci polymorphism with endometriosis susceptibility [J]. *Current Immunology*, 2021, 41(2): 124-128.
- [19] 刘慧, 李海剑, 高传玉, 等. PA PP-A的表达及基因多态性与冠心病患者冠状动脉病变程度的关系[J]. *重庆医学*, 2016, 45(18): 2488-2490, 2493.
LIU Hui, LI Haijian, GAO Chuanyu, et al. Relationship between serum PAPP-A expression and gene polymorphism with severity of coronary lesions in patients with coronary heart disease[J]. *Chongqing Medicine*, 2016, 45(18): 2488-2490, 2493.

收稿日期: 2021-06-15

修回日期: 2021-07-21

(上接第16页)

- [20] 郭丽婷. miR-155在2型糖尿病患者外周血的表达及其与血管并发症的关系研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2015: 35-37.
GUO Liting. Study on the expression of whole blood miR-155 in patients with type 2 diabetes mellitus, and its relationship with vascular complications [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2015: 35-37.

- [21] HE Xin, WANG Zhigang, WEI Limin, et al. Indoxyl sulfate promotes osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells by miR-155-5p-dependent downregulation of matrix Gla protein via ROS/NF- κ B signaling[J]. *Experimental Cell Research*, 2020, 397(1): 112301.

收稿日期: 2021-01-15

修回日期: 2021-05-24