

# 卵巢子宫内膜异位症患者血清磷脂酰胆碱、 苯丙氨酸-异亮氨酸表达水平及临床价值研究

殷运林<sup>1</sup>, 陈东颖<sup>1</sup>, 杨康<sup>2</sup>

(1. 亳州市人民医院妇产科, 安徽亳州 236000; 2. 蚌埠医学院第一附属医院妇产科, 安徽蚌埠 233099)

**摘要:** **目的** 探讨卵巢子宫内膜异位症 (ovary endometriosis, OEM) 患者血清磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine, PC)、苯丙氨酸-异亮氨酸 (phenylalanyl-isoleucine, PheIL) 表达水平及临床价值。**方法** 选取2020年1月~2022年1月期间亳州市人民医院诊治的 OEM 患者 163 例为研究对象 (OEM 组), 根据患者术后复发情况分为复发组 ( $n=35$ ) 和未复发组 ( $n=128$ )。以同期因卵巢良性疾病诊治的 60 例女性患者为对照组。应用高效液相色谱-串联质谱法 (high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, HPLC-MS/MS) 检测各组血清 PC 和 PheIL 水平。比较不同美国生殖医学会 (American Society of Reproductive Medicine, ASRM) 分期、痛经程度 OEM 患者血清 PC 和 PheIL 水平差异。单因素及多因素 COX 回归分析影响 OEM 复发的危险因素。受试者工作曲线评价血清 PC, PheIL 及联合检测对 OEM 复发的诊断价值。**结果** OEM 组患者血清 PC ( $34:3$ ) ( $18.01 \pm 3.66 \mu\text{g/ml}$ ), PheIL ( $64.38 \pm 7.75 \text{ng/ml}$ ) 均高于对照组 ( $1.66 \pm 0.47 \mu\text{g/ml}$ ,  $42.66 \pm 6.50 \text{ng/ml}$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=34.388, 18.145$ , 均  $P < 0.05$ )。ASRM 分期 III~IV 期的 OEM 患者血清 PC ( $34:3$ ) ( $21.74 \pm 3.71 \mu\text{g/ml}$ ), PheIL 水平 ( $71.22 \pm 7.89 \text{ng/ml}$ ) 高于 I~II 期患者 ( $14.41 \pm 3.50 \mu\text{g/ml}$ ,  $57.79 \pm 7.60 \text{ng/ml}$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=12.979, 11.069$ , 均  $P < 0.05$ )。ASRM 分期 III~IV 期 (OR=1.510,  $P < 0.001$ ), PC ( $34:3$ ) 升高 (OR=1.446,  $P < 0.001$ ), PheIL 升高 (OR=1.706,  $P < 0.001$ ) 是影响 OEM 患者术后复发的独立危险因素, 术后妊娠 (OR=0.736,  $P < 0.001$ ) 和术后用药 (OR=0.749,  $P < 0.001$ ) 是影响 OEM 患者术后复发的保护因素。血清 PC ( $34:3$ ) 和 PheIL 联合检测对 OEM 复发诊断的曲线下面积 (95%CI) 为 0.864 (0.840 ~ 0.879), 大于血清 PC ( $34:3$ ) 和 PheIL 单一指标检测 0.772 (0.735 ~ 0.808), 0.727 (0.683 ~ 0.770), 差异具有统计学意义 ( $Z=4.252, 5.640$ , 均  $P < 0.001$ )。**结论** OEM 患者血清 PC 和 PheIL 水平升高, 两者与 ASRM 分期有关, 两者联合检测有助于预测 OEM 复发。

**关键词:** 卵巢子宫内膜异位症; 磷脂酰胆碱; 苯丙氨酸-异亮氨酸

**中图分类号:** R711.71; R446.112 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 02-043-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.02.008

## Study on the Expression of Phosphatidylcholine and Phenylalanyl Isoleucine in Serum of Patients with Ovarian Endometriosis and Its Clinical Value

YIN Yun-lin<sup>1</sup>, CHEN Dong-ying<sup>1</sup>, YANG Kang<sup>2</sup> (1. Department of Obstetrics and Gynecology, Bozhou People's Hospital, Anhui Bozhou 236000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui Bengbu 233099, China)

**Abstract Objective** To investigate the serum levels of phosphatidylcholine (PC) and phenylalanyl-isoleucine (PheIL) in patients with ovary endometriosis (OEM) and their clinical significance. **Methods** 163 OEM patients diagnosed and treated in Bozhou People's Hospital from January 2020 to January 2022 were selected as the study object (OEM group). According to the recurrence of patients after surgery, they were divided into recurrence group ( $n=35$ ) and non-recurrence group ( $n=128$ ). 60 women with benign ovarian diseases during the same period were selected as control group. Serum PC and PheIL levels in each group were detected by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). The levels of serum PC and PheIL in OEM patients with different American Society of Reproductive Medicine (ASRM) stages and dysmenorrhea were compared. Factors affecting OEM recurrence were analyzed by univariate and multivariate COX regression analysis. Receiver operating curve was used to evaluate the diagnostic value of serum PC, PheIL and combined detection for OEM recurrence. **Results** Serum PC ( $34:3$ ) ( $18.01 \pm 3.66 \mu\text{g/ml}$ ), PheIL ( $64.38 \pm 7.75 \text{ng/ml}$ ) of patients in OEM group ( $1.66 \pm 0.47 \mu\text{g/ml}$ ,  $42.66 \pm 6.50 \text{ng/ml}$ ) were higher than those in the control group, and the differences were statistically

**基金项目:** 安徽省卫生计生委科研项目 (2019QK005)。

**作者简介:** 殷运林 (1990-), 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 妇产科, E-mail: yunlinjia3@163.com。

significant ( $t=34.388, 18.145, \text{all } P<0.05$ ). Serum PC (34 : 3) ( $21.74 \pm 3.71 \mu\text{g/ml}$ ), and the PheIL level ( $71.22 \pm 7.89\text{ng/ml}$ ) of OEM patients in ASRM stage III ~ IV was higher than that in patients with stage I to II ( $14.41 \pm 3.50 \mu\text{g/ml}, 57.79 \pm 7.60\text{ng/ml}$ ), the differences were statistically significant ( $t=12.979, 11.069, \text{all } P<0.05$ ). ASRM stage III ~ IV (OR=1.510,  $P<0.001$ ), increased PC (34 : 3) (OR=1.446,  $P<0.001$ ), and increased PheIL (OR=1.706,  $P<0.001$ ) were independent risk factors for postoperative recurrence of OEM patients. Postoperative pregnancy (OR=0.736,  $P<0.001$ ) and postoperative medication (OR=0.749,  $P<0.001$ ) were protective factors for postoperative recurrence of OEM patients. The area under the curve (95% CI) for OEM recurrence diagnosis by combined detection of serum PC (34 : 3) and PheIL was 0.864 (0.840 ~ 0.879), which was higher than that by single detection of serum PC (34 : 3) and PheIL (0.772 (0.735 ~ 0.808), 0.727 (0.683 ~ 0.770)), with statistically significant difference ( $Z=4.252, 5.640, P=0.000, 0.000$ ). **Conclusion** Serum PC and PheIL levels in patients with OEM were elevated, and they were related to ASRM stage. The combined detection of the two can help predict the recurrence of OEM.

**Keywords:** ovarian endometriosis; phosphatidylcholine; phenylalanyl-isoleucine

卵巢子宫内膜异位症 (ovarian endometriosis, OEM) 是异位的子宫内膜腺体和间质侵犯卵巢, 主要表现为痛经、盆腔疼痛及不孕<sup>[1]</sup>。腹腔镜保守性手术在临床治疗中也取得了良好的治疗效果, 但术中容易残留病灶, 术后易复发<sup>[2]</sup>。深入研究 OEM 疾病机制, 寻找新的能够评估 OEM 复发的生物标志物, 具有重要意义<sup>[3-4]</sup>。磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine, PC) 是构成细胞膜的磷脂成分, 根据脂肪酰基链长度和位置不同, PC 可分为 32 : 0, 34 : 3 及 36 : 5 三种形式。研究发现, PC 作为炎症介质的前体分子, 在高血压、动脉粥样硬化及子宫内膜异位症等疾病中均发挥重要的作用<sup>[5-6]</sup>。苯丙氨酰-异亮氨酸 (phenylalanyl-isoleucine, PheIL) 是由苯丙氨酸和异亮氨酸组成的二肽复合物, 在细胞内高尔基体信号转导中发挥重要作用<sup>[7-8]</sup>。近年来发现, PheIL 在腹膜型子宫内膜异位症患者血清中表达显著升高, 并有助于腹膜型子宫内膜异位症的早期诊断<sup>[6]</sup>。目前血清 PC 和 PheIL 在 OEM 患者中的表达及临床意义尚不清楚。本研究旨在研究 OEM 患者血清 PC 和 PheIL 表达水平及两者的临床预后价值。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 2020年1月~2022年1月期间亳州市人民医院诊治的163例行保守性手术的OEM患者为OEM组。纳入标准: ①经病理组织学检查确诊为卵巢子宫内膜异位症, 同时符合中国医师协会妇产科医师分会制定的《子宫内膜异位症诊治指南》<sup>[9]</sup>; ②均行腹腔镜保守性手术, 即病灶切除术, 保留生育功能; ③临床资料完整, 患者及家属对本研究知情同意并签字; ④首次诊治, 既往无内异症相关激素药物类治疗史。排除标准: ①并发血液系统疾病、恶性肿瘤等疾病; ②并发意识障碍及精神障碍性疾病等; ③并发先天性生殖道发育异常, 如残角子宫等; ④伴有妊娠相关疾病, 如异位妊娠。OEM组, 年龄23~45 ( $31.08 \pm 5.52$ )岁;

根据身高和体重计算体质量指数 = 体重 (kg) ÷ 身高 (m)<sup>2</sup>, 平均体质量指数  $21.94 \pm 3.20\text{kg/m}^2$ ; 囊肿直径平均  $5.90 \pm 2.72\text{cm}$ ; 术后妊娠54例; 术后用药91例; 根据美国生殖医学学会 (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) 制定的子宫内膜异位症分期标准<sup>[10]</sup>, 分为I~II期83例, III~IV期80例。根据视觉模拟量表对OEM患者的痛经程度进行评分, 分为轻度 (1~3分) 87例, 中度 (4~7分) 41例和重度 (8~10分) 35例。选取同期因卵巢良性疾病行腹腔镜手术治疗的60例育龄期妇女作为对照组, 年龄24~42 ( $30.78 \pm 6.13$ )岁; 平均体质量指数  $21.20 \pm 3.17\text{kg/m}^2$ ; 单纯性卵巢囊肿50例, 卵巢畸胎瘤10例。两组在年龄、体质量指数之间差异无统计学意义 ( $t=0.349, 1.535, \text{均 } P>0.05$ )。本研究经本院伦理委员会审核批准通过 (批号: 2019-102)。

1.2 仪器与试剂 高效液相色谱串联质谱代谢组学平台 Triple Quadrupole 6460 质谱仪, MassHunter 软件和 MZmine 2.0 (美国 Agilent 公司); BEH C18 柱  $2.1\text{mm} \times 100\text{mm}, 1.7 \mu\text{m}$ , BEH C18 预柱 (Waters 公司, 美国); 超纯水系统 (Millipore 公司, 美国); 微量移液器 (Thermo 公司, 美国)。

## 1.3 方法

1.3.1 血清 PC, PheIL 检测: 采集所有研究对象入院即刻静脉血 5ml,  $2\ 500\text{r/min}$  离心 5min, 分离上层血清。利用 LC-MS/MS 检测各组血清代谢物 PC (32 : 0, 34 : 3, 36 : 5) 及 PheIL 含量。取  $30 \mu\text{l}$  血清, 同时加入三倍体积的除蛋白液,  $12\ 000\text{r/min}$  离心 15min, 取上清至离心柱,  $4\ 000\text{r/min}$  离心 5min, 将滤过的上清用移液器转移到密封的 EP 管中。色谱条件: 色谱柱保持在  $45^\circ\text{C}$ 。固定相: superlcosil LC-SCX。流动相: 乙腈:水以 10 : 90 的比例配置, 等度洗脱, 流速  $0.8\text{ml/min}$ , 柱温  $40^\circ\text{C}$ , 进样量  $5 \mu\text{l}$ , 梯度洗脱程序 15min。正负电喷雾电离模式: 干燥气体温度为  $250^\circ\text{C}$ , 流量为  $5\text{L/min}$ , 雾化器气体压力

为40psi,鞘气温度为400℃,流量为11L/min,毛细管电压正向和负向模式分别为4 000V和3 500V,喷嘴电压均为500V。MassHunter软件用于数据采集和处理,数据输入MZmine2.0软件分析得到每个样品PC(32:0,34:3,36:5)及PheIL的水平。

1.3.2 术后治疗及随访: OEM组患者术后91例患者接受药物治疗,其中51例接受促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonists, GnRH-a)治疗,40例患者接受口服避孕药治疗。具体治疗方案符合中国医师协会妇产科医师分会制定的《子宫内膜异位症诊治指南》<sup>[9]</sup>。

所有患者自确诊之日起开始进行定期随访,每三个月电话随访一次,随访内容为患者复发情况,随访截止至2022年2月1日。OEM复发标准:经规范的手术治疗后病灶缩小或消失,症状缓解后再次出现临床症状,且症状进行性加重或出现新的内异症病灶<sup>[11]</sup>。

1.4 统计学分析 采用SPSS23.0统计软件进行数据分析。计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本t检验。计数资料以率(%)表示,组间比较采用卡方检验。单因素及多因素COX回归分析影响OEM患者复发的因素。受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve,

表2 不同ASRM分期和痛经程度OEM患者血清PC(34:3),PheIL表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

类别	n	PC(34:3)( $\mu\text{g/ml}$ )	t值	P值	PheIL (ng/ml)	t值	P值
ASRM分期	I~II期	83	14.41±3.50	12.979	57.79±7.60	11.069	0.000
	III~IV期	80	21.74±3.71				
疼痛程度	轻度	87	17.57±3.89	1.515	63.30±7.91	1.945	0.053
	中重度	76	18.51±4.02				

2.3 影响OEM复发的因素分析 见表3。163例OEM患者随访过程中,复发35例,复发率为21.47%(35/163)。OEM复发组术后妊娠率、术后用药率低于未复发组,ASRM分期,PC(34:3)及PheIL水平高于未复发组,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$ )。两组在年龄、体质量指数、囊肿直径及疼痛程度之间比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。

以OEM患者是否出现复发为因变量(有=1,无=0,t=时间),将ASRM分期(III~IV期=1,I~II期=0),术后妊娠(有=1,无=0),术后用药(有=1,无=0),PC(34:3)和PheIL为协变量,纳入多因素COX比例风险模型,结果显示,ASRM分期III~IV期,PC(34:3)升高,PheIL升高是影响OEM患者术后复发的独立危险因素,术后妊娠和术后用药是影响OEM患者术后复发的

ROC)分析血清PC,PheIL及联合检测对OEM患者复发的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清PC,PheIL水平比较 见表1。OEM组患者血清PC(34:3),PheIL水平高于对照组,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$ )。两组血清PC(32:0),PC(36:5)之间比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。

表1 两组血清PC,PheIL水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组(n=60)	OEM组(n=163)	t值	P值	
PC( $\mu\text{g/ml}$ )	32:0	2.05±0.48	2.11±0.62	0.678	0.498
	34:3	1.66±0.47	18.01±3.66	34.450	0.000
	36:5	0.69±0.18	0.71±0.22	0.631	0.529
PheIL (ng/ml)	42.66±6.50	64.38±7.75	19.340	0.000	

2.2 血清PC(34:3),PheIL与OEM患者临床分期及痛经程度的关系 见表2。ASRM分期III~IV期患者OEM患者血清PC(34:3),PheIL水平高于I~II期患者,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$ )。不同疼痛程度OEM患者血清PC(34:3),PheIL水平比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。

表3 OEM复发组和无复发组临床参数比较

类别	复发组(n=35)	未复发组(n=128)	$t/\chi^2$	P
年龄(岁)	30.15±5.27	31.33±6.34	1.009	0.314
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	21.63±3.10	22.02±3.26	0.634	0.527
ASRM分期	I~II期	7(20.00)	17.051	0.000
	III~IV期	28(80.00)		
囊肿直径(cm)	6.21±2.60	5.82±3.01	0.698	0.486
术后妊娠[n(%)]	4(11.43)	50(39.06)	9.474	0.002
疼痛程度	轻度	15(42.86)	1.981	0.159
	中重度	20(57.14)		
术后用药[n(%)]	25(71.43)	66(51.56)	4.399	0.036
PC(34:3)( $\mu\text{g/ml}$ )	21.34±3.79	17.09±3.05	6.919	0.000
PheIL (ng/ml)	73.42±8.21	61.91±7.04	8.263	0.000

保护因素。见表4。

表4 多因素 COX 回归分析影响 OEM 复发的独立因素

类别	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	95%CI	P
ASRM 分期	0.412	0.116	12.615	1.510	1.203 ~ 1.895	0.000
术后妊娠	-0.306	0.107	8.179	0.736	0.597 ~ 0.908	0.000
术后用药	-0.289	0.110	6.902	0.749	0.604 ~ 0.929	0.000
PC (34:3)	0.369	0.146	6.388	1.446	1.086 ~ 1.925	0.000
PheIL	0.534	0.219	5.946	1.706	1.110 ~ 2.620	0.000

2.4 血清 PC (34:3), PheIL 及联合检测对 OEM 复发的预测价值 见表5, 图1。血清 PC (34:3), PheIL 联合检测对 OEM 复发的曲线下面积大于血清 PC (34:3), PheIL 单一指标检测, 差异具有统计学意义 ( $Z=4.252, 5.640$ , 均  $P<0.05$ )。

表5 血清 PC (34:3), PheIL 单独及联合检测对 OEM 复发的诊断价值

项目	曲线下面积 (95%CI)	约登指数	截断值	敏感度	特异度
PC (34:3)	0.772(0.735 ~ 0.808)	0.434	20.25 $\mu$ g/ml	0.833	0.601
PheIL	0.727(0.683 ~ 0.770)	0.390	65.10ng/ml	0.840	0.550
联合检测	0.864(0.840 ~ 0.879)	0.640	-	0.817	0.823

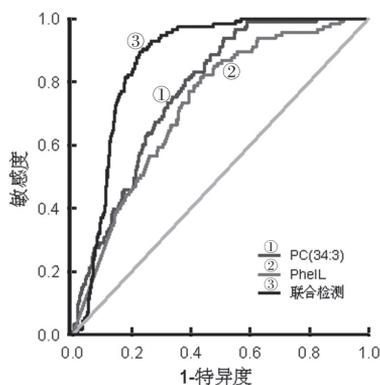


图1 ROC 曲线分析血清 PC (34:3), PheIL 单独及联合检测对 OEM 复发的诊断价值

### 3 讨论

OEM 是育龄期女性常见疾病, 虽为良性疾病, 但具有侵袭、转移及复发等类似恶性肿瘤的特征, 特别是 OEM 术后复发, 降低生育能力, 加重患者经济负担<sup>[12]</sup>。临床上, 腹腔镜保守性手术可在保留卵巢功能的同时切除病灶, 但术中容易残留, 术后三年复发率介于 20% ~ 50% 之间<sup>[2]</sup>, 这与本研究 OEM 复发率为 21.47% 略有差异, 可能与研究对象的纳入标准、排除标准、随访时间等因素不同有关, 但均提示 OEM 患者保守性手术术后存在较高的复发风险。虽然 GnRH-a 等药物可以有效控制病灶复发, 但可导致患者出现围绝经期症状, 增加患者身心痛苦和经济负担, 限制了患者术后用药<sup>[13]</sup>。因此, 深入研究 OEM 的疾病机制, 寻找非侵入性的、能反映 OEM 疾病严重程度及复发预后的血清生物标志物具有重要意义。机体内外环境发生改变会导致机体的血液、尿液及组织中的相对分子量小于 1 000 的代谢产物发生迅速而显著的变化。因此, 代谢组学研究在阐明疾病发病机制和鉴定生物标志

物方面具有巨大的应用潜力。相比于基因组及蛋白质组, 代谢组研究的代谢物具有种类较少、效应能力强等优点, 是近年来研究的热点, 在肿瘤、心脑血管疾病等疾病诊断、治疗、预防及监测中获得了广泛的应用<sup>[14]</sup>。

既往研究表明, 子宫内膜异位症患者脂质代谢存在紊乱的现象, 脂质代谢的异常与 OEM 的发生发展存在明显的相关性<sup>[15]</sup>。PC 又称卵磷脂, 是常见的磷酸甘油酯, 具有良好的表面活性作用和乳化特性, 能结合并增加胆固醇及三酰甘油的溶解度, 改善机体的脂质代谢。研究发现, 腹膜型子宫内膜异位症患者的腹腔积液及血清中 PC 表达升高, 是新的疾病早期诊断标志物<sup>[6]</sup>。本研究中, OEM 组患者血清 PC (34:3) 表达升高, 与既往研究报道一致<sup>[6]</sup>。分析其机制, PC 作为亲水之两性分子, 能够结合体内的胆固醇和三酰甘油, 通过抑制脂质代谢信号通路, 抑制细胞凋亡, 进而促进 OEM 的疾病进展<sup>[15]</sup>。本研究中, 高 ASRM 分期的 OEM 患者血清 PC (34:3) 水平升高更为明显, 提示 PC (34:3) 可能参与 OEM 的疾病发生发展过程。有学者在体外细胞试验中发现, PC 的浓度升高能够促进脐静脉血管内皮细胞 G0/G1 期的转换, 激活氧化还原敏感的 p38 激酶促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 导致 OEM 疾病进展<sup>[16]</sup>。此外, PC 的异常表达升高可通过影响机体免疫功能参与促进 OEM 的疾病进展。研究发现, PC 的表达上调能够促进巨噬细胞重编程, 促进巨核细胞由 M1 向 M2 型巨噬细胞转化, M2 巨噬细胞分泌产生单核细胞趋化蛋白, 招募单核细胞的同时, 还能够促进子宫内膜组织的异位生长<sup>[15, 17]</sup>。

PheIL 是由苯丙氨酸和异亮氨酸组成的二肽。近年来有学者通过高通量的代谢组学对腹膜型子宫内膜异位症患者腹腔积液中代谢物进行分析,发现 PheIL 存在表达上调的现象,并有助于早期诊断腹膜型子宫内膜异位症<sup>[5]</sup>。本研究中, OEM 患者血清中 PheIL 表达升高,提示 PheIL 可能参与 OEM 疾病的发生。既往有学者报道,异位的子宫内膜组织中存在苯丙氨酸、异亮氨酸及精氨酸等氨基酸表达异常上调的现象<sup>[18]</sup>, OEM 中 PheIL 表达上调的原因可能是异位的子宫内膜组织细胞快速增殖分裂、细胞坏死及蛋白质降解导致大量苯丙氨酰异亮氨酸被吸收入血,引起血清 PheIL 水平升高<sup>[18]</sup>。此外, LOY 等<sup>[6]</sup>学者发现,对于异位到腹膜的子宫内膜组织,也可分泌产生 PheIL 并脱落到腹腔积液中检测到。本研究中, ARSM 分期越高的 OEM 患者血清 PheIL 水平升高更为明显,提示 PheIL 可能是一种能够反映 OEM 疾病程度的血清标志物。有研究表明,苯丙氨酸残基能够通过促进黏结合蛋白多糖-2 二聚体的形成,促进细胞迁移, OEM 中 PheIL 的表达升高可能是通过促进异位内膜组织细胞的迁移和侵袭,促进 OEM 的疾病进展<sup>[19]</sup>。此外, PheIL 还能够通过改变机体免疫细胞的构成和功能,影响 OEM 的发病。有研究报道, PheIL 能够通过激活 CD8+T 细胞,并抑制 CD4+T 细胞和巨噬细胞的功能,使异位种植于盆腔或腹膜的子宫内膜组织不能被及时清除,促进 OEM 的发生<sup>[15]</sup>。

本研究发现, ASRM 分期 III ~ IV 期的 OEM 患者术后易复发,与既往研究报道一致<sup>[20]</sup>,可能是 ASRM 分期较高的 OEM 患者,具有病灶大且数目多、浸润深度深、与卵巢黏连紧密等特征,术中剥离困难导致病灶残留风险增加,术后易复发。本研究中,术后用药是 OEM 患者术后复发的保护因素。分析其原因,术中病灶残留是 OEM 术后复发的重要因素,术后患者接受 GnRH,孕激素等药物治疗,对于术中残留的肉眼难以发现的微小病灶能够发挥抑制作用。本研究尚表明, PC (34:3) 和 PheIL 升高的 OEM 患者腹腔镜保守手术术后复发风险较高。临床上,医师可以根据 OEM 患者血清 PC (34:3) 和 PheIL 水平,同时结合 ASRM 分期对 OEM 患者术后复发风险进行综合评估,对于高危复发患者,予以积极术后药物治疗及随访,以降低术后复发的风险。本研究中, PC (34:3) 和 PheIL 联合检测对预测 OEM 复发具有较高的诊断价值,诊断的敏感度及特异度分别为 0.817, 0.823, 提示联合检测对 OEM 复发预测方面具有较高的准确性和有效性。因此,两者联合检测有助于预测 OEM 的术后复发,可能是新的 OEM 术后复发的血清标志物。

综上所述, OEM 患者血清 PC (34:3), PheIL 表达升高,两者表达与子宫内膜异位症 ASRM 分期有关。ASRM 分期 III ~ IV 期, PC (34:3) 升高, PheIL 升高是影响 OEM 患者术后复发的独立危险因素,术后妊娠和术后用药是影响 OEM 患者术后复发的保护因素。联合检测血清 OEM 患者血清 PC (34:3), PheIL 水平可以对 OEM 患者的复发预后进行预测,有利于对不同复发风险的 OEM 患者选择相应个体化治疗方案,以减少 OEM 术后复发。但本研究纳入的样本量有限,有待今后进行前瞻性多中心临床试验,进一步研究两者的临床价值。

#### 参考文献:

- [1] ARAFAH M, RASHID S, AKHTAR M. Endometriosis: A comprehensive review[J]. *Advances in Anatomic Pathology*, 2021, 28(1): 30-43.
- [2] ZAKHARI A, DELPERO E, MCKEOWN S, et al. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: A systematic review and meta-analysis[J]. *Human Reproduction Update*, 2021, 27(1): 96-107.
- [3] ANASTASIU C V, MOGA M A, ELENA NECULAU A, et al. Biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: state of the art and future perspectives[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(5): 1750.
- [4] CAI Wei, YANG Jule, LIU Yini, et al. Association between phthalate metabolites and risk of endometriosis: A meta-analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(19): 3678.
- [5] 姜月华, 陈健乔, 李晓, 等. 磷脂酰胆碱的生物学功能及其在心血管疾病中的作用[J]. *生命的化学*, 2022, 42(3): 412-423.
- [6] JIANG Yuehua, CHEN Jianqiao, LI Xiao, et al. Biological function of phosphatidylcholine and its role in cardiovascular disease[J]. *Chemistry of Life*, 2022, 42(3): 412-423.
- [7] LOY S L, ZHOU Jieliang, CUI Liang, et al. Discovery and validation of peritoneal endometriosis biomarkers in peritoneal fluid and serum[J]. *Reproductive Biomedicine Online*, 2021, 43(4): 727-737.
- [8] STOLZENBERG-SOLOMON R, DERKACH A, MOORE S, et al. Associations between metabolites and pancreatic cancer risk in a large prospective epidemiological study[J]. *Gut*, 2020, 69(11): 2008-2015.
- [9] BROBERG A, NORD C, LEVENFORS J J, et al. In-peptide amino acid racemization via inter-residue oxazoline intermediates during acidic hydrolysis[J]. *Amino Acids*, 2021, 53(3): 323-331.
- [9] 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.

- [14] 马印图, 王少文, 张怡, 等. 石家庄地区血型抗体高效价孕妇IgG亚型分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2020, 33(5):713-717.  
MA Yintu, WANG Shaowen, ZHANG Yi, et al. Analysis of blood type IgG subclass of high titer antibody pregnant women in Shijiazhuang district [J]. Journal of Clinical Hematology(Blood Transfusion and Laboratory Medicine Edition), 2020, 33(10):713-717.
- [15] SINGH B, CHAUDHARY R, KATHARIA R, et al. Prognostic significance and prevalence of IgG subtypes in Rh haemolytic disease of fetus and newborn[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2021, 37(3):442-447.
- [16] 高琦, 张娟, 许桂平, 等. O型孕妇IgG抗体效价对新生儿溶血病早期诊治的临床价值[J]. 中国输血杂志, 2018, 31(6):628-630.  
GAO Qi, ZHANG Juan, XU Guiping, et al. Investigation on the clinical value of serum IgG anti-A (B) antibody titer of O-type puerperant in the early diagnosis and treatment of neonatal hemolytic disease [J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2018, 31(6):628-630.
- [17] 肖军, 郑飞天, 陈柄澔, 等. O型孕产妇IgG抗体效价与胎儿新生儿溶血病关系的Meta分析[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(9):925-928.  
XIAO Jun, ZHENG Feitian, CHEN Binghao, et al. Meta analysis of the relationship between the antibody titer of serum anti-A(B) blood type of IgG in pregnant women with O blood type and hemolytic disease of fetus and newborn in China [J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2020, 33(9): 925-928.
- [18] DING Zijun, ZHANG Xinhua, LI Hai. Application of IgG antibody titer and subtype in diagnosis and severity assessment of hemolytic disease of the newborn[J]. Transl Pediatr, 2022, 11(9):1544-1551.  
收稿日期: 2022-01-09  
修回日期: 2022-11-09

## (上接第47页)

- Chinese Obstetricians and Gynecologists Association, Cooperative Group of Endometriosis, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis (Third edition) [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2021, 56(12): 812-824.
- [10] ANDRES M P, BORRELLI G M, ABRÃO M S. Endometriosis classification according to pain symptoms: can the ASRM classification be improved? [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 51:111-118.
- [11] 冷金花, 史精华. 子宫内膜异位症复发的高危因素及其防治策略[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(9): 640-643.  
LENG Jinhua, SHI Jinghua. High risk factors of recurrence of endometriosis and its prevention and treatment strategies[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018, 53(9): 640-643.
- [12] OTTOLINA J, SCHIMBERNI M, MAKIEVA S, et al. Early-life factors, in-utero exposures and endometriosis risk: a meta-analysis[J]. Reproductive Biomedicine Online, 2020, 41(2): 279-289.
- [13] GAO Qiang, SHEN Lei, JIANG Bei, et al. Salvia miltiorrhiza-containing Chinese herbal medicine combined with GnRH agonist for postoperative treatment of endometriosis: A systematic review and meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 831850.
- [14] SCHMIDT D R, PATEL R, KIRSCH D G, et al. Metabolomics in cancer research and emerging applications in clinical oncology[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(4): 333-358.
- [15] 关琳琳, 王化丽. 脂质代谢与子宫内膜异位症相关性的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(12):951-953.  
GUAN Linlin, WANG Huali. Recent advances in relation of lipid metabolism and endometriosis[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2018, 27(12): 951-953.
- [16] KNIFIC T, VOUK K, SMRKOLJ Š, et al. Models including plasma levels of sphingomyelins and phosphatidylcholines as diagnostic and prognostic biomarkers of endometrial cancer[J]. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2018, 178: 312-321.
- [17] CAUVI D M, HAWISHER D, DORES-SILVA P R, et al. Macrophage reprogramming by negatively charged membrane phospholipids controls infection[J]. The FASEB Journal, 2019, 33(2): 2995-3009.
- [18] LI Jingjie, GUAN Lihuan, ZHANG Huizhen, et al. Endometrium metabolomic profiling reveals potential biomarkers for diagnosis of endometriosis at minimal-mild stages[J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2018, 16(1): 42.
- [19] HWANG J, JANG B, KIM A, et al. Syndecan transmembrane domain specifically regulates downstream signaling events of the transmembrane receptor cytoplasmic domain[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(15): 7918.
- [20] 张璇, 赵爱琴, 邹丹, 等. 子宫内膜异位症患者血清miR-455和FABP4表达水平及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 49-52, 158.  
ZHANG Xuan, ZHAO Aiqin, ZOU Dan, et al. Expression level and clinical significance of serum miR-455 and FABP4 in patients with endometriosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(4): 49-52, 158.  
收稿日期: 2022-10-28  
修回日期: 2022-12-15