

子宫内膜异位症不同 r-AFS 分期患者血清 Furin, TGF- β , VEGF, netrin-1 水平表达及 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C/T 位点多态性分析

鲁 鹏, 李甜甜, 龙诗芬, 张 燕, 季新梅 (深圳市龙华区人民医院妇科, 广东 518109)

摘要: 目的 了解子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)不同 r-AFS 分期患者血清弗林蛋白酶(Furin)、肿瘤生长因子- β (tumor growth factor- β , TGF- β)、血管生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及神经轴突导向因子-1 (neuron towards axon guidance factor-1, netrin-1)水平表达及 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C/T 位点多态性, 探讨其与深圳地区 EMT 发病的相关性。方法 选取 2021 年 5 月~2023 年 1 月深圳市龙华区人民医院确诊的 EMT 患者 102 例为 EMT 组, 并根据 r-AFs 分期法将 EMT 组分为 I~II 期和 III~IV 期。同时收集同期非 EMT 患者 78 例为对照组。采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 Furin, TGF- β , VEGF 及 netrin-1 水平, 并采用反转录-实时荧光定量聚合酶链反应(reverse transcription-real time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)分析 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C/T 位点多态性。结果 EMT 组患者血清 Furin (140.84 ± 47.02 pg/ml), TGF- β (376.46 ± 82.36 ng/L) 和 VEGF 水平 (167.67 ± 53.02 ng/L) 明显高于对照组 (55.49 ± 13.67 pg/ml, 216.37 ± 15.04 ng/L, 102.27 ± 8.45 ng/L), 而 netrin-1 水平 (48.37 ± 15.20 pg/ml) 明显低于对照组 (165.85 ± 15.63 pg/ml), 差异具有统计学意义 ($t=28.409, 20.347, 16.915, 36.653$, 均 $P<0.05$)。III~IV 期患者血清 Furin (192.41 ± 20.62 pg/ml), TGF- β (452.61 ± 72.03 ng/L) 和 VEGF 水平 (201.84 ± 28.01 ng/L) 明显高于 I~II 期 (78.05 ± 16.54 pg/ml, 283.75 ± 56.92 ng/L, 126.07 ± 19.35 ng/L), 而 netrin-1 水平 (37.95 ± 11.34 pg/ml) 明显低于 I~II 期 (61.05 ± 9.52 pg/ml), 差异有统计学意义 ($t=31.071, 18.054, 19.183, 21.625$, 均 $P<0.05$)。经 Pearson/Spearman 相关性分析结果显示, Furin 与 TGF- β , VEGF 水平及临床分期呈正相关 ($r=0.6149, 0.7526, 0.7905$, 均 $P<0.05$), 而与 netrin-1 水平呈负相关 ($r=-0.6701$, 均 $P<0.05$)。EMT 组患者 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C/T 位点 TT 基因型和 T 等位基因频率 (42.16%, 55.39%) 明显高于对照组 (7.69%, 19.87%), 且 III~IV 期 TT 基因型和 T 等位基因频率 (51.79%, 65.18%) 比 I~II 期 (30.43%, 43.48%) 明显升高, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=26.500, 46.472, 4.721, 9.626$, 均 $P<0.05$)。EMT 组不同基因型患者血清 Furin 水平差异具有统计学意义 ($F=51.286, P<0.001$), 其中 TT 基因型患者血清 Furin 水平 (216.29 ± 68.53 pg/ml) 明显高于 CC (83.04 ± 21.37 pg/ml) 和 CT 基因型 (89.18 ± 20.95 pg/ml), 差异具有统计学意义 ($t=27.146, 25.719$, 均 $P<0.01$), 但 CC 与 CT 基因型之间差异无统计学意义 ($t=1.326, P>0.05$)。结论 EMT 患者血清 Furin 水平明显升高, 且与 TGF- β , VEGF, netrin-1 水平及临床分期呈一定相关性; 同时 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C/T 位点呈多态性分布, 其中 TT 基因型患者血清 Furin 水平升高更为明显, 可能与深圳地区 EMT 发病有关。

关键词: 子宫内膜异位症; 弗林蛋白酶; 肿瘤生长因子- β ; 血管生长因子; 神经轴突导向因子-1; Furin 基因 P1 启动区; 单核苷酸多态性

中图分类号: R714.2; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 04-023-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.005

Analysis of Serum Furin, TGF- β , VEGF and netrin-1 Levels Expression and Polymorphism of r2071410 C/T Locus in the Furin Gene P1 Promoter Region in Patients with Different r-AFS Stages of Endometriosis

LU Peng, LI Tiantian, LONG Shifen, ZHANG Yan, JI Xinmei

(Department of Gynecology, the People's Hospital of Longhua, Shenzhen, Guangdong Shenzhen 518109, China)

Abstract: Objective To investigate Furin, tumor growth factor- β (TGF- β), vascular endothelial growth factor (VEGF), neuron towards axon guidance factor-1 (netrin-1) level expressions and polymorphism of Furin gene P1 promoter r2071410 locus C/T in endometriosis (EMT) patients with different r-AFS stages, and explore the correlation with the incidence

基金项目: 深圳市龙华区医疗卫生机构区级科研资助项目 (编号: 2021092)。

作者简介: 鲁鹏 (1997-), 女, 硕士, 医师, 主要从事临床妇科疾病诊疗工作, E-mail: 18824679562@163.com。

通讯作者: 季新梅 (1966-), 女, 主任医师, 专业: 妇科, E-mail: 15764504086@163.com。

of EMT in Shenzhen. **Methods** A total of 102 patients diagnosed with EMT from May 2021 to January 2023 in the People's Hospital of Longhua, Shenzhen were selected as EMT group, and the EMT group was divided into stage I to II group and stage III to IV group according to r-AFS staging method. At the same time, 78 non-EMT patients were collected as control group. The levels of serum Furin, TGF- β , VEGF and netrin-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the polymorphism of the r2071410 C/T locus in the P1 promoter region of Furin gene was analyzed by reverse transcription-real time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). **Results** The levels of Furin(140.84 ± 47.02 pg/ml), TGF- β (376.46 ± 82.36 ng/L) and VEGF(167.67 ± 53.02 ng/L) in EMT group were higher than those in control group (55.49 ± 13.67 pg/ml, 216.37 ± 15.04 ng/L, 102.27 ± 8.45 ng/L), while the level of netrin-1 (48.37 ± 15.20 pg/ml) was lower than that of the control group (165.85 ± 15.63 pg/ml), with significant differences ($t=28.409, 20.347, 16.915, 36.653$, all $P<0.05$). The levels of Furin(192.41 ± 20.62 pg/ml), TGF- β (452.61 ± 72.03 ng/L) and VEGF (201.84 ± 28.01 ng/L) in patients with stage III to IV were higher than those in patients with stage I to II (78.05 ± 16.54 pg/ml, 283.75 ± 56.92 ng/L, 126.07 ± 19.35 ng/L), while the level of netrin-1 (37.95 ± 11.34 pg/ml) was lower than that of stage I to II (61.05 ± 9.52 pg/ml), with significant differences ($t=31.071, 18.054, 19.183, 21.625$, all $P<0.05$). Pearson/Spearman correlation analysis showed that Furin was positively correlated with levels of TGF- β and VEGF and clinical stage($r=0.614\ 9, 0.752\ 6, 0.790\ 5$, 均 $P<0.05$), but negatively correlated with netrin-1 level ($r=-0.670\ 1$, all $P<0.05$). The TT genotype and T allele frequencies at r2071410 C/T locus of Furin gene P1 promoter in EMT group (42.16%, 55.39%) were higher than those in control group (7.69%, 19.87%), while the TT genotype and T allele frequencies at stages III to IV (51.79%, 65.18%) were higher than those at stage I to II (30.43%, 43.48%), and the differences were statistically significant ($\chi^2=26.500, 46.472, 4.721, 9.626$, all $P<0.05$). The Furin level of patients with different genotypes in EMT group was different ($F=51.286, P<0.001$), in which the Furin level of TT genotype (216.29 ± 68.53 pg/ml) was higher than that of CC (83.04 ± 21.37 pg/ml) and CT genotype, (89.18 ± 20.95 pg/ml), and the differences were statistically significant ($t=27.146, 25.719$, all $P<0.01$), but there was no significant difference between CC and CT genotypes ($t=1.326, P>0.05$). **Conclusion** The level of Furin in EMT patients was increased, and it was certainly correlated with the levels of TGF- β , VEGF, netrin-1 and clinical stage. Meanwhile, the r2071410 C/T locus in the promoter region of Furin gene P1 showed a polymorphic distribution, in which the Furin level increased more significantly in patients with TT genotype, which may be related to the incidence of EMT in Shenzhen area.

Keywords: endometriosis; Furin; tumor growth factor- β ; vascular endothelial growth factor; neuron towards axon guidance factor-1; Furin gene P1 promoter; single nucleotide polymorphism

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)是育龄妇女子宫内膜细胞(endometrial cell, EC)在子宫肌层外其它部位种植所引发的一种良性疾病,但具有增殖、侵袭及迁移等恶性肿瘤特性。EMT发病机制十分复杂,目前尚未完全明确。有研究表明,EMT发病可能与免疫、遗传、炎症因子及血管增生等多种因素有关^[1-2]。弗林蛋白酶(Furin)是多种蛋白质活化的一种蛋白酶,可裂解活化肿瘤生长因子- β (tumor growth factor- β , TGF- β)、血管生长因子(vascular growth factor, VEGF)和炎性细胞因子,且其基因多个位点易发生突变,并通过影响其蛋白水平表达或导致其结构异常,从而与多种疾病的发生有密切关系^[3-6],但其基因突变是否与EMT发病有关未见报道。VEGF是体内最重要的一种促血管生长因子,可通过促进新生血管生成而在EMT发病中发挥重要作用。TGF- β 可通过调控EC的凋亡和增殖,与EMT发病有密切关系^[7]。神经轴突导向因子-1(neuron towards axon guidance factor-1, Netrin-1)是一种促血管生长因子,又是一种抑制血管生长因子,对VEGF具有双重调

节作用,此外还可抑制炎症因子释放。研究表明,netrin-1水平降低可导致EMT患者血管增生和加重其炎症反应^[8]。为此,本研究对深圳地区EMT和非EMT患者血清Furin, TGF- β , VEGF, netrin-1水平及Furin基因P1启动区r2071410 C/T位点多态性进行了对比分析,探讨其在EMT发病中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2021年5月~2023年1月深圳市龙华区人民医院确诊的EMT患者102例为EMT组,年龄19~46(32.57 ± 5.94)岁。纳入标准:①符合《子宫内膜异位症诊治指南(第三版)》^[9]诊断标准;②经B超和病理确诊者;③临床资料齐全者;④年龄 ≥ 18 岁;⑤月经规律者。排除标准:①心肺、肝肾功能异常及恶性肿瘤者;②血液病患者;③凝血功能异常者;④自身免疫性疾病者;⑤伴有其它代谢性疾病者;⑥接受药物治疗者;⑦不愿参与和配合者。入组患者根据r-AFS分期法将EMT患者分为I~II期($n=46$ 例)和III~IV期($n=56$ 例)。同期本院就诊的非EMT患者78例为对照组,

年龄 18 ~ 48 (31.82 ± 6.15) 岁, 均无实质性器官功能异常、自身免疫性、内分泌性及代谢性疾病, 且心脑血管、肝肾功能及月经周期均正常。所有研究对象及家属均经本院伦理委员会同意批准【批件号: 龙华人医伦审(研)[2022]第(014)号】, 并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 Furin 试剂盒(上海江莱公司); TGF- β , VEGF 试剂盒(上海钰博公司); netrin-1 试剂盒(Bio-vendor 公司); AE275 全自动酶免分析仪(深圳爱康公司); DNA 提取试剂盒(深圳亚能公司); ABI7500 扩增仪(美国 ABI 公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集: 所有研究对象均于次日凌晨抽取空腹静脉血 2.0 ~ 3.0ml 加入 EDTA-K₂ 抗凝管内混匀, 用于 DNA 提取用; 另抽取 3.0 ~ 4.0ml 静脉血加入无抗凝剂管内, 静置 30min 后分离血清, 用于 Furin, TGF- β , VEGF 及 netrin-1 水平测定。

1.3.2 Furin, TGF- β , VEGF 及 netrin-1 水平测定: 均采用酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法进行检测, 具体操作参照试剂盒和酶免分析仪说明书进行。

1.3.3 DNA 提取: 采用 DNA 提取试剂盒提取全血 DNA, 并将合格的 DNA 提取物储存在 -80℃ 冰箱内备用, 具体操作按试剂说明书进行。

1.3.4 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C/T 位点多态性分析: 采用反转录-实时荧光定量聚合酶链反应(reverse transcription-real time quantitative polymerase chainreaction, RT-qPCR)对 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C/T 位点多态性进行分析。①引物设计: 正向引物: 5'-TCAGGATGACAACTGATTGAAAA-3', 反向引物: 5'-ATAGGAAGCCAGAGACCACCTC-3'; ②反应体系: 总体积 25.0 μ l, TapMan 分型预混液、SNP 分型探针和引物预混液各 12.5 μ l, DNA 模板(20ng/ μ l) 2.0 μ l、双蒸馏水 9.5 μ l; ③反应条件: 95℃ 预变性 10min, 然后以 92℃ 变性 15s \rightarrow 60℃ 退火 1min \rightarrow 72℃ 延伸 1min, 反复循环 43 次, 最后 72℃ 延伸 7min, 操作参照文献[6]。

1.4 统计学分析 采用 SPSS23.0 软件进行统计分析。计数资料以百分率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用 F 检验; 相关性采用 Pearson/Spearman 分析; 遗传平衡采用 Hardy-Weinberg 分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清 Furin, TGF- β , VEGF 及 netrin-1 水平比较 见表 1。EMT 组患者血清

Furin, TGF- β 及 VEGF 水平较对照组明显升高, 而 netrin-1 水平明显降低, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 1 两组患者血清 Furin, TGF- β , VEGF 及 netrin-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	EMT 组 ($n=102$)	对照组 ($n=78$)	t	p
Furin (pg/ml)	140.84 \pm 47.02	55.49 \pm 13.67	28.409	<0.001
TGF- β (ng/L)	376.46 \pm 82.36	216.37 \pm 15.04	20.347	<0.01
VEGF (ng/L)	167.67 \pm 53.02	102.27 \pm 8.45	16.915	<0.05
netrin-1 (pg/ml)	48.37 \pm 15.20	165.85 \pm 15.63	36.653	<0.001

2.2 EMT 组不同 r-AFS 分期患者血清 Furin, TGF- β , VEGF 及 netrin-1 水平比较 见表 2。EMT 组 III ~ IV 期患者血清 Furin, TGF- β 及 VEGF 水平较 I ~ II 期明显升高, 而 netrin-1 水平明显降低, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。经 Pearson/Spearman 相关性分析结果显示, EMT 组患者血清 Furin 与 TGF- β , VEGF 水平及临床分期呈正相关($r=0.614\ 9, 0.752\ 6, 0.790\ 5$, 均 $P < 0.05$), 而与 netrin-1 水平呈负相关($r=-0.670\ 1$, $P < 0.05$)。

表 2 EMT 组不同 r-AFs 分期患者血清 Furin, TGF- β , VEGF 及 netrin-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	I ~ II 期 ($n=46$)	III ~ IV 期 ($n=56$)	t	p
Furin (pg/ml)	78.05 \pm 16.54	192.41 \pm 20.62	31.071	<0.001
TGF- β (ng/L)	283.75 \pm 56.92	452.61 \pm 72.03	18.054	<0.01
VEGF (ng/L)	126.07 \pm 19.35	201.84 \pm 28.01	19.183	<0.01
netrin-1 (pg/ml)	61.05 \pm 9.52	37.95 \pm 11.34	21.625	<0.001

2.3 两组患者 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C / T 位点多态性比较 EMT 组和对照组患者 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C/T 位点均检出 CC, CT 及 TT 3 种基因型。经 Hardy-Weinberg 检验, 差异无统计学意义($\chi^2=1.208\ 6, 1.095\ 4$, 均 $P > 0.05$), 符合遗传平衡, 取样具有代表性。见图 1。

EMT 组患者 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C/T 位点 TT 基因型和 T 等位基因频率较对照组明显升高, 而 CC 基因型和 C 等位基因频率明显降低, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$), 但 CT 基因型频率之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 EMT 组不同 r-AFS 分期患者 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C/T 位点多态性比较 见表 4。EMT 组 III ~ IV 期患者 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C/T 位点 TT 基因型和 T 等位基因频率比 I ~ II 期明显升高, 而 CC 基因型和 C 等位基因频率明显降

低, 差异均具有统计学意义 (均 $P<0.05$), 但 CT 基因型频率之间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

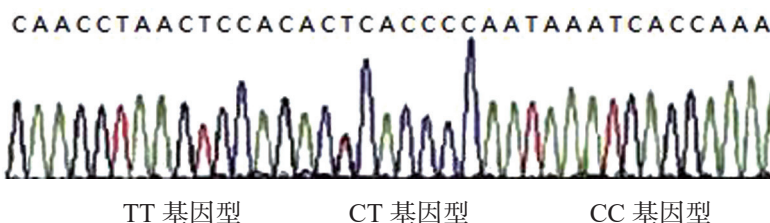


图1 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C/T 位点测序图

表3 两组患者 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C/T 位点多态性比较 [n (%)]

基因类别	EMT 组 (n=102)	对照组 (n=78)	χ^2	P
基因型				
CC	32 (31.37)	53 (67.95)	23.726	<0.001
CT	27 (26.47)	19 (24.36)	0.104	>0.05
TT	43 (42.16)	6 (7.69)	26.500	<0.001
等位基因				
C	91 (44.61)	125 (80.13)	46.472	<0.001
T	113 (55.39)	31 (19.87)		

表4 EMT 组不同 r-AFS 分期患者 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C/T 位点多态性比较 [n (%)]

基因类别	I ~ II 期 (n=46)	III ~ IV 期 (n=56)	χ^2	P
基因型				
CC	20 (43.48)	12 (21.43)	5.703	<0.05
CT	12 (26.08)	15 (26.79)	0.006	>0.05
TT	14 (30.43)	29 (51.79)	4.721	<0.05
等位基因				
C	52 (56.52)	39 (34.82)	9.626	<0.05
T	40 (43.48)	73 (65.18)		

2.5 EMT 组不同基因型患者血清 Furin 水平比较 EMT 组不同基因型患者血清 Furin 水平差异具有统计学意义 ($F=51.286$, $P<0.001$), 其中 TT 基因型患者血清 Furin 水平 (216.29 ± 68.53 pg/ml) 明显高于 CC (83.04 ± 21.37 pg/ml) 和 CT 基因型 (89.18 ± 20.95 pg/ml), 差异具有统计学意义 ($t=27.146$, 25.719 , 均 $P<0.01$), 但 CC 与 CT 基因型之间差异无统计学意义 ($t=1.326$, $P>0.05$)。

3 讨论

EMT 是 EC 在子宫腔外种植的一种妇科常见炎症性疾病, 其组织学改变虽为良性, 但其具有恶性肿瘤特征, 临床上主要表现为痛经、腰痛、月经异常、盆腔炎、不孕及性交疼痛, 发病率约为 10% ~ 15%。随着经济水平提高、剖宫产率、人工流产率及宫腹腔镜检率的增多而呈逐步上升趋势, 严重影响妇女身心健康和生活质量, 但其发病机制十分复杂, 给早期诊断、治疗及预防带来很大挑战^[10-11]。因此, 探索新诊断标志物对 EMT 早期诊断、治疗、预防及其发病机制的研究具有十分重要意义。

研究表明, EMT 是妇科常见的一种慢性炎症性疾病, 其发病可能与炎症、免疫失调有关^[12]。Furin 是由 794 个氨基酸残基所组成的一种 I 型跨膜蛋白, 是人体内最重要的一种外分泌途径内切蛋白酶, 其作用底物众多, 可裂解激活多种蛋白质前体, 从而具有多种生物学效应。同时 Furin 能活化多种炎性细胞因子, 促进炎症疾病的发生。此外 Furin 一方面可通过裂解活化 VEGF, 促进血管和神经新生, 另一方面可介导 TGF- β 激活促进抑制 Treg 细胞的发育, 抑制效应 T 细胞功能, 降低免疫监控, 而 TGF- β 反馈调控又增加 Furin 活性, 促进细胞增殖、侵袭、迁移, 从而促进肿瘤生长, 与多种疾病的发生发展有关^[6, 13]。刘铁红等^[5]研究报道急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血清 Furin 水平明显升高, 且与病情和预后有明显相关性; 岳晓琳等^[14]研究报道原发性舍格伦综合征 (Primary Sjogren syndrome, PSS) 患者 Furin 水平明显升高, 且与 Th1 及 Th2 型细胞因子、唇腺损害及相关腺体功能指标相关; KOCYIGIT 等^[15]研究报道 Furin 水平在 SARS-COV-2 感染者明显升高, 且与病情严重程度有关。netrin-1 是一种层黏连蛋白, 在构建神经传导通路和神经细胞迁移过程中发挥重要导向作用, 其水平降低可促进 EMT 患者异位血管增生, 同时还会加重炎症反应。孙丹等^[8]研究发现 netrin-1 水平在 EMT 患者中明显降低, 且与临床分期呈明显负相关。本研究结果显示, EMT 患者血清 Furin, TGF- β 及 VEGF 水平较对照组明显升高, 而 netrin-1 水平明显降低, 且与临床分期具有一定相关性, 这表明上述指标在 EMT 发病中发挥着重要的作用。此外, 结果还显示, EMT 患者血清 Furin 与 TGF- β , VEGF 水平及临床分期呈正相关, 这表明 Furin 水平升高后可能通过裂解活化多种炎性细胞因子、炎性介质蛋白及生长因子等多种蛋白前体而在 EMT 发病中发挥作用的。但与 netrin-1 水平呈负相关, 这表明 netrin-1 水平降低在 EMT 发病中起到促进血管生长作用, 但两者之间的具体作用机制尚需进一步深入研究。

研究表明, EMT 发病具有一定家族聚集性, 可能与体内多种物质基因突变有关。张华文等^[16]

研究报道脂联素基因 rs2241766 和 rs1501299 多态性与河南地区 EMT 易感性相关;曾辉苑等^[17] 研究报道 PAPP-A 基因 rs7020782 A/C 位点多态性与深圳地区 EMs 患病具有一定相关性,其中 CC 基因型可能是该地区 EMT 发病易感基因之一;王玉凤等^[18] 研究报道 CYP1B1 基因 rs1800440 中的等位基因 G 可增加 EMT 患病风险,而 rs1056836 中的等位基因 G 对 EMT 的易感性有保护作用。Furin 是一种原蛋白转化酶,其基因启动区存在一些易发生突变的位点,其中 P1 启动区位点突变对基因转录起主要作用,可能影响其表达水平或活性,从而与多种疾病发生有关。任丽云^[19] 研究报道 furin 基因启动子区域 DNA 甲基化与高血压发病有关;李艳等^[20] 研究报道 Furin 基因突变与高血压心肌梗死细胞的增殖和迁移有关,但是否与 EMT 发病有关未见报道。本研究结果显示,EMT 患者 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C/T 位点呈多态性分布,其中 TT 基因型和 T 等位基因频率较对照组明显升高,且随临床分期增加而上升,同时携带 TT 基因型 EMT 患者血清 Furin 水平升高更为明显 ($P<0.05$),这表明 EMT 发病可能与 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C/T 位点突变有关,其中 TT 基因型可能与深圳地区 EMT 发病有密切关系。

综上所述,EMT 患者血清 Furin, TGF- β 及 VEGF 水平明显升高,而 netrin-1 水平明显降低,且与临床分期存在一定相关性。同时 EMT 患者 Furin 基因 P1 启动区 r2071410 C/T 位点突变呈多态性。因此,加强上述指标检测,对 EMT 早期诊断、治疗、预防及发病机制的研究具有重要意义。

参考文献:

- [1] 王之丰,周洋,丁怡娜,等. 外周血炎症因子、凝血指标在评估子宫内膜异位症患者盆腔粘连中的价值[J]. 检验医学, 2021, 36(10): 1050-1054.
WANG Zhifeng, ZHOU Yang, DING Yina, et al. Roles of peripheral blood inflammatory factors and coagulation indicators in endometriosis patients with pelvic adhesion[J]. Laboratory Medicine, 2021, 36(10): 1050-1054.
- [2] 王迎瑶,陈友国. 子宫内膜异位症所致不孕的免疫学研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2022, 44(4): 362-365, 369.
WANG Yingyao, CHEN Youguo. Advances in immunology on infertility associated with endometriosis[J]. Journal of Dalian Medical University, 2022, 44(4): 362-365, 369.
- [3] 宋方茗,高一洁,刘志娟,等. 弗林蛋白酶的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(12): 2372-2379.
SONG Fangming, GAO Yijie, LIU Zhijuan, et al. Recent advance of member of proprotein convertases: Furin[J]. Journal of Guangxi Medical University, 2021, 38(12): 2372-2379.
- [4] HE Zongsheng, KHATIB A M, CREEMERS J W M. Loss of proprotein convertase furin in mammary gland impairs proIGF1R and proIR processing and suppresses tumorigenesis in triple negative breast cancer[J]. Cancers, 2020, 12(9): 2686.
- [5] 刘铁红,董琳琳,高阿妮,等. 血清 Furin, Nesfatin-1 水平与急性 ST 段抬高型心肌梗死预后的关系[J]. 东南大学学报(医学版), 2022, 41(2): 260-265.
LIU Tiehong, DONG Linlin, GAO Ani, et al. Relationship between serum Furin, Nesfatin-1 and prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Journal of Southeast University (Medical Science Edition), 2022, 41(2): 260-265.
- [6] 迪丽尼格尔·吐尔逊,李南方. 维吾尔族胰岛素抵抗与 Furin 基因多态性相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(4): 251-254.
DILNIGAR Tursun, LI Nanfang. Association between insulin resistance and Furin gene polymorphism in Uighur[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2023, 31(4): 251-254.
- [7] 丁屹,袁霞,顾文文,等. 子宫内位异位患者 TGF- β , VEGF 和 ICAM-1 水平及与临床分期关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(4): 543-545.
DING Yi, YUAN Xia, GU Wenwen, et al. The relationship between the levels of TGF- β , VEGF and ICAM-1 of women with endometriosis and their clinical staging of endometriosis[J]. Chinese Journal of Family Planning, 2020, 28(4): 543-545.
- [8] 孙丹,曹锐,王化丽,等. 子宫内膜异位症患者血清 nesfatin-1, netrin-1 表达水平及与临床症状关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(8): 1901-1904, 1907.
SUN Dan, CAO Rui, WANG Huali, et al. Serum feeding inhibitor-1 and neural axon guidance factor-1 expression levels of women with endometriosis and their correlation with the clinical symptoms[J]. Chinese Journal of Family Planning, 2022, 30(8): 1901-1904, 1907.
- [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.
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] 孙梦祝,黄文庆. 子宫内膜异位症的发病机制与临床诊疗研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(16): 2017-2022.
SUN Mengzhu, HUANG Wenqing. Research advances on pathogenesis and clinical diagnosis and treatment of endometriosis[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2023, 44(16): 2017-2022.

- [18] IQBAL J, AL QARNI A, HAWWARI A, et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia and regulation of lipoprotein metabolism[J]. *Current Diabetes Reviews*, 2018, 14(5): 427-433.
- [19] 范颖, 井丽, 田园梦, 等. 2021年沈阳市两城区 ≥ 60 岁老年人血脂异常情况及影响因素分析[J]. *中国公共卫生*, 2023, 39(8): 991-995.
FAN Ying, JING Li, TIAN Yuanmeng, et al. Prevalence and risk factors of dyslipidemia among elderly residents: a cross-sectional survey in two urban districts of Shenyang city, 2021[J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2023, 39(8): 991-995.
- [20] LIU Hongtao, DENG Xia, PENG Yudong, et al. Meta-analysis of serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease in the general population[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2017, 471: 23-28.
- [21] CAO Yanchao, YAN Liqiu, GUO Nan, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in the general population and patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2019, 147: 1-8.
- [22] VEKIC J, ZELJKOVIC A, STEFANOVIC A, et al. Obesity and dyslipidemia[J]. *Metabolism*, 2019, 92: 71-81.

收稿日期: 2023-11-11

修回日期: 2023-12-20

(上接第27页)

- [11] 张阳, 丁玲玲, 项兰兰. 子宫内膜异位症合并不孕症女性 PAI-1, HOXA10 基因表达及其临床意义[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(11): 2575-2578.
ZHANG Yang, DING Lingling, XIANG Lanlan. Expressions of PAI-1 and HOXA10 genes and their clinical significances of infertility women with endometriosis[J]. *Chinese Journal of Family Planning*, 2022, 30(11): 2575-2578.
- [12] 陈亚慧, 王亚楠, 王琳, 等. 501例腹腔镜子宫内膜异位症相关临床因素分析[J]. *现代妇产科进展*, 2023, 32(10): 768-771, 775.
CHEN Yahui, WANG Yanan, WANG Lin, et al. Analysis of clinical factors related to 501 cases abdominal endometriosis[J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2023, 32(10): 768-771, 775.
- [13] 司胜勇, 李治菁, 缪思斯, 等. LncRNA MIR155HG 通过调控 miR-133a-3p/Furin 轴对心肌成纤维细胞增殖、迁移、分化和胶原合成的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(12): 1026-1033, 1059.
SI Shengyong, LI Zhijing, MIU Sisi, et al. Effects of lncRNA MIR155HG on proliferation, migration, differentiation and collagen synthesis of myocardial fibroblasts by regulating miR-133a-3p/Furin axis[J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, 2020, 28(12): 1026-1033, 1059.
- [14] 岳晓琳, 米晓燕, 白圆圆, 等. 原发性舍格伦综合征患者血浆弗林蛋白酶和 Th1 型细胞因子水平表达与唇腺损害及相关腺体功能的关系研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(4): 10-14, 50.
YUE Xiaolin, MI Xiaoyan, BAI Yuanyuan, et al. Relationship between plasma FURIN and Th1 type cytokines level, labial gland damage and related glandular function in patients with primary Sjogren's syndrome[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(4): 10-14, 50.
- [15] KOCYIGIT A, SOGUT O, DURMUS E, et al. Circulating furin, IL-6, and presepsin levels and disease severity in SARS-CoV-2-infected patients[J]. *Science Progress*, 2021, 104(suppl 2): 368504211026119.
- [16] 张华文, 杨立, 任琛琛, 等. 脂联素基因多态性与子宫内
- 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] 曾辉苑, 张燕, 刘国栋, 等. 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[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(1): 33-37.
ZENG Huiyuan, ZHANG Yan, LIU Guodong, et al. 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[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(1): 33-37.
- [18] 王玉凤, 毛婷. CYP1B1 基因 RS1800440A/G 与 RS1056836 C/G 联合基因型多态性与子宫内膜异位症易感性的相关性[J]. *吉林医学*, 2023, 44(8): 2092-2095.
WANG Yufeng, MAO Ting. Relationship between endometriosis and combined polymorphisms of CYP1B1 RS1800440 A/G and CYP1B1 RS1056836 C/G[J]. *Jilin Medical Journal*, 2023, 44(8): 2092-2095.
- [19] 任丽云. Furin 蛋白及其编码基因启动子区域 DNA 甲基化与高血压关系的前瞻性队列研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2021.
REN Liyun. Prospective cohort study on the relationship between DNA methylation in the promoter region of furin protein and its coding gene and hypertension[D]. Suzhou: Suzhou University, 2021.
- [20] 李艳, 王静, 袁琛, 等. Furin 基因对高血压心肌梗死细胞增殖、迁移以及作用机制的研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(9): 913-916.
LI Yan, WANG Jing, YUAN Chen, et al. The study of Furin gene on the proliferation, migration and mechanism of hypertensive myocardial infarction cells[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2018, 17(9): 913-916.

收稿日期: 2023-12-18

修回日期: 2024-01-16