

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.03.010

# 子宫内膜息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达水平与宫腔镜术后复发的关系\*

哈斯图雅<sup>1</sup>, 钗丽干<sup>2 $\Delta$</sup> , 崔山丹<sup>3</sup>

内蒙古自治区人民医院:1. 妇科;2. 病理科;3. 妇产科, 内蒙古呼和浩特 010017

**摘要:**目的 分析子宫内膜息肉(EP)组织缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、血管内皮生长因子(VEGF)表达水平与 EP 患者宫腔镜术后复发的关系。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月该院收治的 180 例 EP 患者作为研究对象,均进行宫腔镜术,术后随访患者 2 年,根据随访期间是否复发将所有患者分为研究组和对照组。比较 2 组息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达水平、基线资料及性激素指标水平。采用多因素 Logistic 回归分析 EP 患者宫腔镜术后复发的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 单独及联合检测对 EP 患者宫腔镜术后复发的预测价值。**结果** 研究组体质量指数(BMI)、流产次数 $\geq 3$  次患者占比及息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达水平升高,BMI 高,流产次数 $\geq 3$  次为 EP 患者宫腔镜术后复发的危险因素( $P < 0.05$ )。息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 联合预测 EP 患者宫腔镜术后复发的曲线下面积(AUC)为 0.866,大于息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 单独预测的 AUC(均  $P < 0.05$ )。**结论** EP 组织中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 高表达,BMI 高及流产次数 $\geq 3$  次可能与 EP 患者宫腔镜术后复发风险升高有关,提示上述因素在 EP 患者术后随访管理中值得关注,且 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 的联合预测模型在评估 EP 术后复发风险方面有一定的临床价值。

**关键词:**子宫内膜息肉; 宫腔镜手术; 复发; 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ; 血管内皮生长因子

**中图法分类号:**R711.74;R446.1

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2026)03-0345-07

## Relationship between HIF-1 $\alpha$ and VEGF expression levels in endometrial polyps and recurrence after hysteroscopy\*

HA Situya<sup>1</sup>, CHAI Ligan<sup>2 $\Delta$</sup> , CUI Shandan<sup>3</sup>

1. Gynecology Department; 2. Pathology Department; 3. Obstetrics and Gynecology Department, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010017, China

**Abstract:** **Objective** To analyze the relationship between the expression levels of hypoxia inducible factor -1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the recurrence of endometrial polyps (EP) patients after hysteroscopy. **Methods** A total of 180 patients with EP admitted to the hospital from January 2021 to January 2023 were selected for the research objects. All patients underwent hysteroscopy and were followed up for 2 years after surgery. All patients were divided into study group and control group according to whether they had recurrence during the follow-up period. The expression levels of HIF-1 $\alpha$  and VEGF in the polyp tissues and the baseline data and sex hormone indicators of all patients were compared between the two groups. Multivariable Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of the recurrence of EP patients after hysteroscopy. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of HIF-1 $\alpha$  and VEGF alone and in combination in predicting the recurrence of EP patients after hysteroscopy. **Results** The body mass index (BMI), the proportion of patients with miscarriage  $\geq 3$  times and the expression levels of HIF-1 $\alpha$  and VEGF in polyp tissue in the study group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Multivariable Logistic regression analysis showed that increased expression levels of HIF-1 $\alpha$  and VEGF in polyp tissue, high BMI, and number of abortions  $\geq 3$  were risk factors for recurrence of EP patients after hysteroscopy ( $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) of the combination of HIF-1 $\alpha$  and VEGF in polyp tissue to predict the recurrence of EP pa-

\* 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2021MS08163)。

**作者简介:**哈斯图雅,女,副主任医师,主要从事子宫肌瘤、卵巢囊肿、宫颈 CIN、子宫内膜异位症方向的研究。 <sup>$\Delta$</sup>  **通信作者,** E-mail: 46695134@qq.com。

**引用格式:**哈斯图雅,钗丽干,崔山丹. 子宫内膜息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达水平与宫腔镜术后复发关系[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(3): 345-350.

tients after hysteroscopy was 0.866, which was larger than the AUC of HIF-1 $\alpha$  and VEGF in polyp tissue alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The high expression of HIF-1 $\alpha$  and VEGF in EP tissue, high BMI and the number of abortions  $\geq 3$  may be related to the increased risk of recurrence of EP patients after hysteroscopic, suggesting that the above factors deserve attention in the postoperative follow-up management of EP patients, and the combined prediction model of HIF-1 $\alpha$  and VEGF has certain clinical value in evaluating the risk of recurrence of EP after hysteroscopy.

**Key words:** endometrial polyp; hysteroscopy; recurrence; hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ ; vascular endothelial growth factor

子宫内膜息肉(EP)属于子宫内膜组织的良性增生病变,在妇科疾病中较为常见,其主要表现为异常子宫出血、不孕或月经紊乱<sup>[1]</sup>。随着宫腔镜技术的普及,其凭借微创、安全、可视化切除病灶的优势,已成为治疗 EP 的首选方式。但部分患者术后仍存在复发风险,严重影响其生殖健康及生活质量<sup>[2]</sup>。研究表明,EP 患者术后复发率为 2.5%~43.6%<sup>[3-4]</sup>。关于复发的潜在机制尚未完全明确,目前的机制研究多聚焦于激素受体失衡理论及慢性炎症微环境学说。因此,探讨与 EP 患者术后复发相关的生物标志物,对于优化术后随访策略及降低复发率具有重要临床意义。近年来,分子病理学研究表明,缺氧微环境及血管生成在 EP 发生、发展、复发中起重要作用。缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )是细胞氧稳态调节的核心转录因子,在细胞低氧状态下被激活,进而调控多种与血管生成、炎症反应及细胞增殖相关的基因表达<sup>[5]</sup>。血管内皮生长因子(VEGF)是 HIF-1 $\alpha$  的主要下游效应因子,能够促进新生血管形成,改善缺氧微环境,并在多种妇科疾病中被证实与病变生长密切相关<sup>[6]</sup>。已有研究报道,HIF-1 $\alpha$  及 VEGF 在子宫内膜病变组织中的表达水平升高,并可能参与 EP 的形成与进展<sup>[7]</sup>,但其在 EP 患者术后复发中的作用尚未被深入探讨。基于此,本研究选取 180 例 EP 患者展开研究,旨在探讨 EP 组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达水平与 EP 患者宫腔镜术后复发的关系。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月本院收治的 180 例 EP 患者作为研究对象,年龄 35~51 岁、平均(35.63 $\pm$ 5.94)岁。纳入标准:(1)符合《妇产科学》<sup>[8]</sup>中 EP 的诊断标准,且经临床相关检查确诊为 EP;(2)存在异常子宫出血、不孕、息肉最大径 $>1.0$  cm,或经病理检查考虑存在复杂性息肉等符合宫腔镜手术指征者;(3)于本院进行宫腔镜术治疗;(4)入组前 3 个月未接受激素药物治疗;(5)临床资料完整。排除标准:(1)合并重要器官功能障碍、凝血系统疾病及恶性肿瘤;(2)合并子宫肌瘤;(3)既往有生殖系统手术史;(4)依从性较差;(5)失访。本研究经本院医学伦理委员会批准(202005804L),所有研究对象均签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 所有患者均采用膀胱截石位,麻醉方式为静脉全身麻醉或椎管内麻醉,常规消毒铺巾,阴道扩张后放置宫颈钳固定宫颈,使用 Hegar 扩张器或宫颈扩张棒逐级扩张宫颈(一般扩张至 6~8 号)。沿宫颈管缓慢置入宫腔镜,保持术野清晰,并评估宫腔形态,观察子宫内膜,息肉大小、位置、基底部形态,是否合并内膜增生或黏膜下肌瘤。针对窄蒂息肉,采用双极环形电极距基底 2~3 mm 环形电切,深度达浅肌层(3~5 mm),创面采用电凝止血(点状模式,功率为 40 W)。针对宽蒂息肉,先进行表面血管电凝,随后由远及近分次切除、逐步切割,注意保留基底 1~2 mm 组织,最后采用“冷刀”模式处理邻近内膜正常区域。针对多发性息肉,优先切除最大径 $>1.5$  cm 的息肉,其次顺序遵循“先下后上、先壁后角”的切除原则,完成切除后创面喷洒透明质酸凝胶,以预防粘连。将所有切除组织经标本袋完整取出,采用甲醛溶液固定后送病理检查,明确病变性质,排除恶性或不典型增生。手术后进行宫腔镜复查,观察宫腔形态恢复情况,确认无活动性出血后,采用冷盐水冲洗宫腔,必要时局部涂抹凝血药物。针对多发息肉或合并内膜损伤者,可酌情放置宫腔球囊导管或避孕环防止宫腔粘连。术后口服抗菌药物(头孢类或左氧氟沙星)2 d 预防感染,绝经前女性可在月经后半期口服孕激素(地屈孕酮 20 mg/d),10~14 d,3~6 周。绝经后患者如无异常,不常规使用激素。

**1.2.2 复发判断及分组** 所有患者均于手术后通过门诊复查或电话随访 24 个月,评估随访期间复发情况,将复发患者纳入研究组,无复发患者纳入对照组。复发判定标准<sup>[8]</sup>:临床表现为异常子宫出血,尤其是不规则阴道流血或月经周期异常;超声检查结果显示,息肉内部血流信号呈“单一滋养血管征”;宫腔镜下表现为单发或多发、蒂部较宽、表面光滑或伴有局灶性增生;患者临床特征及影像学检查均呈阳性,最终通过病理学检查确诊。

**1.2.3 VEGF、HIF-1 $\alpha$  表达水平检测** 采用实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)技术检测 EP 组织中 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 表达水平。具体操作流程如下:取

200 mg 新鲜息肉组织标本经液氮速冻后,置于预冷研钵中进行机械研磨破碎,随后加入 1 mL TRIzol™ 裂解液进行总 RNA 提取,操作全程参照试剂盒标准流程执行。获得的 RNA 样本经核酸浓度测定后,使用微小 RNA(miRNA)特异性反转录系统合成互补 DNA(cDNA)文库。PCR 扩增体系配置包含:10.0  $\mu$ L 预混反应液、1.0  $\mu$ L cDNA 模板、正反向特异性引物(引物序列见表 1)各 0.6  $\mu$ L、1.0  $\mu$ L SYBR 荧光染料,最终以无核酸酶水补足至 20.0  $\mu$ L。热循环参数设置:初始预变性 97  $^{\circ}$ C 5 min;后续 40 个循环包括 95  $^{\circ}$ C 变性 45 s 和 63  $^{\circ}$ C 退火延伸 45 s 2 个阶段。实验采

用  $\beta$ -actin 作为内参基因,通过  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  相对定量法计算息肉组织 VEGF、HIF-1 $\alpha$  表达水平。

**1.2.4 基线资料收集** 收集患者基线资料包括,年龄、病程、体质量指数(BMI)、合并盆腔炎、合并子宫内膜炎、刮宫史、流产次数、剖宫产次数、息肉最大径、息肉数目。

**1.2.5 性激素指标检测** 所有患者均于入院当天采集其空腹静脉血 5 mL,于抗凝管内混合均匀,以 3 500 r/min 离心 10 min 收集血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清性激素指标[雌二醇(E<sub>2</sub>)、孕酮(P)、促卵泡激素(FSH)、睾酮(T)]水平。

表 1 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 及  $\beta$ -actin 的引物序列(5'-3')

| 基因             | 正向引物                      | 反向引物                     |
|----------------|---------------------------|--------------------------|
| HIF-1 $\alpha$ | TCAAGTCAGCAACGTGGAAGGTATT | TGGGTAGGAGATGGAGATGTTGTG |
| VEGF           | AGGGCAGAATCATCACGAAGT     | AGGGTCTCGATTGGATGCG      |
| $\beta$ -actin | AGAGCTACGAGCTGCCTGAC      | AGCACTGTGTTGGCGTACAG     |

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS26.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 Logistic 回归分析 EP 患者宫腔镜术后复发的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 单独及联合检测对 EP 患者宫腔镜术后复发的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 2 组息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达水平比较** 41 例患者复发,纳入研究组,139 例患者未复发,纳入对照组。研究组息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.2 2 组基线资料及性激素指标比较** 研究组 BMI、流产次数 $\geq 3$  次患者占比高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.3 多因素 Logistic 回归分析** EP 患者宫腔镜术后复发的影响因素 以 EP 患者宫腔镜术后是否复发作为因变量(是=1,否=0)。将表 2、3 中差异有统计学

意义的指标[HIF-1 $\alpha$ (原值输入)、VEGF(原值输入)、BMI(原值输入)、流产次数( $< 3$  次=0, $\geq 3$  次=1)]作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达水平升高,BMI 高,流产次数 $\geq 3$  次为 EP 患者宫腔镜术后复发的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.4 息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 单独及联合检测对 EP 患者宫腔镜术后复发的预测价值** 以 EP 患者宫腔镜术后是否复发为状态变量(否=0,是=1),息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 单项及联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 联合预测 EP 患者宫腔镜术后复发的 AUC 为 0.866,大于息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 单独预测的 AUC(均  $P < 0.05$ )。见表 5、图 1。

表 2 2 组息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | HIF-1 $\alpha$  | VEGF            |
|----------|----------|-----------------|-----------------|
| 研究组      | 41       | 1.65 $\pm$ 0.51 | 1.71 $\pm$ 0.48 |
| 对照组      | 139      | 1.10 $\pm$ 0.44 | 1.28 $\pm$ 0.43 |
| <i>t</i> |          | 6.250           | 5.477           |
| <i>P</i> |          | $< 0.001$       | $< 0.001$       |

表 3 2 组基线资料及性激素指标比较[ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

| 组别                  | <i>n</i> | 年龄(岁)            | 病程(年)           | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 合并盆腔炎     |           | 合并子宫内膜炎   |           |
|---------------------|----------|------------------|-----------------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                     |          |                  |                 |                         | 是         | 否         | 是         | 否         |
| 研究组                 | 41       | 35.89 $\pm$ 5.30 | 5.05 $\pm$ 1.27 | 26.81 $\pm$ 2.23        | 15(36.59) | 26(63.41) | 17(41.46) | 24(58.54) |
| 对照组                 | 139      | 35.07 $\pm$ 5.06 | 5.11 $\pm$ 1.43 | 23.66 $\pm$ 2.21        | 46(33.09) | 93(66.91) | 47(33.81) | 92(66.19) |
| <i>t</i> / $\chi^2$ |          | 1.675            | -0.242          | 8.004                   | 0.172     |           | 0.809     |           |
| <i>P</i>            |          | 0.096            | 0.809           | $< 0.001$               | 0.678     |           | 0.368     |           |

续表 3 2 组基线资料及性激素指标比较[ $\bar{x}\pm s$  或  $n(\%)$ ]

| 组别               | n   | 刮宫史      |            | 流产次数    |            | 剖宫产次数     |            | 息肉最大径<br>(cm) |
|------------------|-----|----------|------------|---------|------------|-----------|------------|---------------|
|                  |     | 有        | 无          | ≥3 次    | <3 次       | ≥2 次      | <2 次       |               |
| 研究组              | 41  | 6(14.63) | 35(85.37)  | 4(9.76) | 37(90.24)  | 10(24.39) | 31(75.61)  | 2.33±0.42     |
| 对照组              | 139 | 7(5.04)  | 132(94.96) | 1(0.72) | 138(99.28) | 31(22.30) | 108(77.70) | 2.20±0.45     |
| t/χ <sup>2</sup> |     | 3.038    |            | 6.520   |            | 0.078     |            | 1.650         |
| P                |     | 0.081    |            | 0.011   |            | 0.779     |            | 0.101         |

| 组别               | n   | 息肉数目(个)   | E <sub>2</sub> (mg/L) | FSH(IU/L) | P(μg/L)    | T(μg/L)   |
|------------------|-----|-----------|-----------------------|-----------|------------|-----------|
| 研究组              | 41  | 3.53±0.69 | 18.67±3.77            | 8.23±1.11 | 40.89±7.82 | 0.58±0.13 |
| 对照组              | 139 | 3.35±0.76 | 17.77±3.30            | 7.72±1.83 | 39.89±8.49 | 0.53±0.16 |
| t/χ <sup>2</sup> |     | 1.360     | 1.485                 | 1.693     | 0.674      | 1.830     |
| P                |     | 0.176     | 0.139                 | 0.092     | 0.501      | 0.069     |

表 4 多因素 Logistic 回归分析 EP 患者宫腔镜术后复发的影响因素

| 因素     | β      | SE    | Waldχ <sup>2</sup> | P      | OR    | OR 的 95%CI  |
|--------|--------|-------|--------------------|--------|-------|-------------|
| HIF-1α | 0.765  | 0.216 | 12.543             | <0.001 | 2.149 | 1.407~3.282 |
| VEGF   | 0.089  | 0.025 | 12.674             | <0.001 | 1.093 | 1.041~1.148 |
| BMI    | 0.095  | 0.031 | 9.391              | 0.002  | 1.100 | 1.035~1.169 |
| 流产次数   | 0.511  | 0.154 | 11.010             | 0.001  | 1.667 | 1.233~2.254 |
| 常数项    | -4.128 | 1.057 | 15.239             | <0.001 | —     | —           |

注:—表示无数据。

表 5 息肉组织 HIF-1α、VEGF 单独及联合检测对 EP 患者宫腔镜术后复发的预测价值

| 指标     | 最佳截断值 | AUC   | 灵敏度(%) | 特异度(%) | P      | AUC 的 95%CI |
|--------|-------|-------|--------|--------|--------|-------------|
| HIF-1α | 1.339 | 0.780 | 80.49  | 67.63  | <0.001 | 0.712~0.838 |
| VEGF   | 1.572 | 0.777 | 68.29  | 82.01  | <0.001 | 0.709~0.835 |
| 2 项联合  | —     | 0.866 | 80.49  | 82.73  | <0.001 | 0.808~0.913 |

注:—表示无数据。

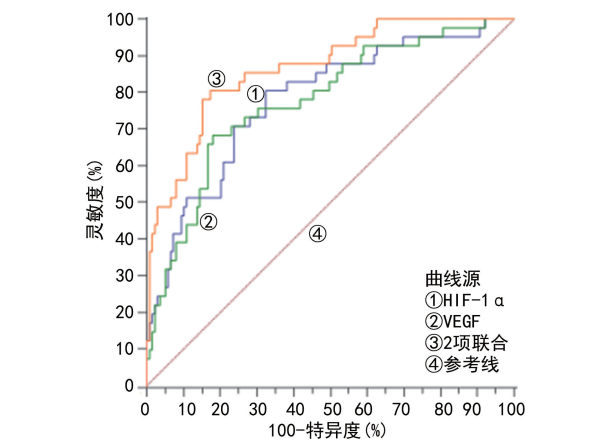


图 1 息肉组织 HIF-1α、VEGF 单独及联合预测 EP 患者宫腔镜术后复发的 ROC 曲线

3 讨 论

流行病学研究表明,EP 发病率在异常子宫出血患者中高达 25%~30%,且发病率随年龄增长而上升,特别是在围绝经期及育龄期女性中较为常见<sup>[9-10]</sup>。宫腔镜手术能够精确切除病变组织,减少对于子宫内膜的损伤,但术后复发会严重影响治疗效果,且复发病

灶常呈现更活跃的生物行为,如快速生长、异常血管生成,进一步影响生殖预后<sup>[11-12]</sup>。因此,探讨 EP 复发的机制,寻找潜在的生物标志物,以预测复发风险并指导临床管理,具有重要的研究价值。

本研究结果显示,与对照组比较,研究组子宫内膜息肉组织 HIF-1α、VEGF 表达水平更高,提示在 EP 宫腔镜术后复发患者中,HIF-1α、VEGF 水平呈异常高表达。已有研究证实,EP 组织中 VEGF 表达水平均高于邻近正常子宫内膜<sup>[13-14]</sup>,提示其在息肉形成与新生血管形成中的作用。在正常月经和术后修复过程中,短暂低氧环境触发 HIF-1α 稳定上调,并驱动 VEGF 及其他修复因子表达,这一机制在动物模型和人体内膜修复研究中已得到验证<sup>[15]</sup>。本研究结果与上述机制高度一致,进一步支持 HIF-1α 与 VEGF 的病理相关性。EP 组织通常伴有慢性炎症、血管异常、局部缺氧等病理变化。术后组织修复期间局部低氧可使 HIF-1α 保持稳定,从而启动包括 VEGF、MYC 癌基因、特异性周期蛋白 D1 和基质金属蛋白酶家族在内的下游通路,促进细胞增殖、血管生成及基质降解,最终促进息肉组织再生与复发<sup>[16-17]</sup>。在子宫内膜

缺氧环境下, HIF-1 $\alpha$  蛋白稳定性增加, 促进下游一系列与增殖、血管生成相关基因的转录, 如 VEGF、碳酸酐酶 9, 使组织适应缺氧状态, 导致息肉组织再生、复发。经手术治疗后, 子宫内膜需要经历修复、再生过程。子宫内膜具有周期性增生、分泌和剥脱能力, 但如果术后组织修复过程中出现炎症因子持续激活、局部组织供氧不足或新生血管供应异常, HIF-1 $\alpha$  可能会持续高表达, 加速成纤维细胞增殖、细胞外基质沉积及炎症细胞募集, 造成组织异常增生和 EP 再次形成<sup>[18]</sup>。VEGF 是内膜组织重要的血管生成因子, 其过表达可引起毛细血管扩张、通透性增加及水肿, 进而维持慢性炎症环境, 并为再生性息肉提供丰富血供。文献[19]亦报道, 在慢性子宫内膜炎及内膜病变中, HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 及其受体表达水平升高, 并伴有微血管密度增高。VEGF 过表达可导致毛细血管扩张、通透性增加、局部水肿及慢性炎症反应<sup>[20-21]</sup>。在正常情况下, VEGF 在子宫内膜增殖期和分泌期均有表达, 主要用于调控新生血管生成。但如果 VEGF 异常升高, 可能会破坏血管调节机制, 使异常增生的血管长期存活, 维持病变组织的生长。HIF-1 $\alpha$  上调 VEGF 表达, VEGF 增强局部血供但并未恢复组织氧平衡, 反而依赖炎性微环境维持 HIF-1 $\alpha$  持续表达, 形成正反馈循环, 共同促进异常增生及术后复发。此外, 夏步胜等<sup>[22]</sup>在研究中也指出, VEGF 可通过血管内皮生长因子受体(VEGFR)-1 和 VEGFR-2 促进血管内皮细胞的迁移与管腔形成, 增强病灶的血供能力, 从而导致 EP 复发。

本研究进一步进行多因素 Logistic 回归分析结果显示, HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 表达水平高是 EP 患者宫腔镜术后复发的危险因素( $P < 0.05$ )。在低氧环境下, HIF-1 $\alpha$  通过上调 MYC 癌基因、G1/S-特异性周期蛋白-D1 等基因, 促进细胞周期进程, 加速子宫内膜基质细胞和腺上皮细胞增殖, 并激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路, 减少细胞凋亡, 使异常增生细胞更容易存活并累积<sup>[23-24]</sup>; 此外, HIF-1 $\alpha$  还可通过调节基质金属蛋白酶促进基质降解, 为息肉组织再生提供条件, 导致宫腔镜术后复发风险增加。VEGF 表达水平异常升高会导致血管异常扩张和新生血管增加, 为病变组织提供丰富的营养, 促进子宫内膜基质细胞增殖, 还可增加血管通透性, 导致组织水肿、慢性炎症持续存在, 增强局部组织存活能力, 使子宫内膜修复异常、术后复发风险增加<sup>[25]</sup>。VEGF 与 HIF-1 $\alpha$  具有协同作用, HIF-1 $\alpha$  可上调 VEGF 表达, 而 VEGF 的过表达又进一步增强局部缺氧状态, 形成正反馈循环, 维持病变组织的增殖, 使 EP 术后复发率升高<sup>[26]</sup>。

本研究结果显示, BMI 高、流产次数 $\geq 3$  次为 EP 患者宫腔镜术后复发的危险因素( $P < 0.05$ )。高 BMI 患者通常伴有慢性炎症状态, 表现为促炎性细胞

因子水平升高, 在炎症介质影响下, HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 被激活, 促进子宫内膜组织增殖, 使术后复发风险增加<sup>[27-28]</sup>。此外, 肥胖可促进脂肪组织内芳香化酶活性的提升, 进而提高雄性激素向雌激素的转化率, 导致子宫内膜的持续增生, 为 EP 的复发提供潜在条件。高 BMI 患者易发生胰岛素抵抗, 导致胰岛素样生长因子水平升高, 促进子宫内膜细胞增殖, 增强增生倾向, 增加复发风险<sup>[29]</sup>。多次流产可导致子宫内膜基层损伤、子宫内膜屏障功能受损, 影响子宫内膜正常修复, 使局部组织长期处于慢性炎症状态, 升高 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 的表达, 促进异常增生<sup>[30-31]</sup>。多次流产会导致雌激素和孕激素水平波动, 影响子宫内膜周期性变化, 使增殖期子宫内膜持续生长, 不受孕激素调控, 增加息肉复发风险。徐秀平等<sup>[32]</sup>研究也表明, 多次宫腔操作可造成子宫内膜再生障碍, 加剧其病理性修复趋势。

此外, 本研究结果显示, 息肉组织 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 联合预测 EP 患者宫腔镜术后复发的 AUC 大于 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 单独预测的 AUC, 提示相比于单独检测, HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 联合预测的临床价值更高。HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 在 EP 的复发中具有协同作用, 共同调控血管生成、炎症环境和增殖信号, 形成正反馈回路, 促进病变组织的异常增生。因此, 联合检测 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 能够更全面地评估术后复发风险, 提高预测的灵敏度和特异度, 从而使预测模型的 AUC 大于单独预测的 AUC。

综上所述, EP 组织中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 高表达, BMI 高及流产次数 $\geq 3$  次均为 EP 患者宫腔镜术后复发的独立危险因素, HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 的联合预测模型在评估 EP 术后复发风险方面有一定的临床价值。然而, 鉴于本研究为单中心研究, 样本来源及变量控制存在一定局限性, 研究结果仍需在多中心、大样本前瞻性研究中进一步验证, 以期临床制定更为精准的复发预防与管理策略提供更坚实依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 哈斯图雅: 研究构思、收集资料、撰写并修改论文; 钗丽干: 病理分析、免疫组化检测、数据解读; 崔山丹: 研究设计、患者随访、分析数据、审校论文。

## 参考文献

- [1] SAHOO S S, AGUILAR M, XU Y, et al. Endometrial polyps are non-neoplastic but harbor epithelial mutations in endometrial cancer drivers at low allelic frequencies[J]. Mod Pathol, 2022, 35(11): 1702-1712.
- [2] KAPAGANTI V K, SHAHIN M, MISHRA A, et al. Angioleiomyoma of the uterus presenting as an

- endometrial polyp: an uncommon occurrence of two cases with a literature review[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2024, 67(4): 877-880.
- [3] JAMIESON A, GRUBE M, LEUNG S, et al. Recurrence rates and patterns of recurrence in stage IA p53abn endometrial cancer with and without myometrial invasion[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2024, 34(4): 544-549.
- [4] LIU L, LIANG Y, OUYANG J, et al. Analysis of risk factors and model establishment of recurrence after endometrial polypectomy [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(11): 11628-11634.
- [5] MCQUEEN D B, MANIAR K P, HUTCHINSON A, et al. Retained pregnancy tissue after miscarriage associated with high rate of chronic endometritis [J]. *Fertil Steril*, 2019, 112(3): e48-e49.
- [6] 凌玲, 徐桂琴, 倪娜. 子宫内膜息肉中 miR-210 和 HIF-1 $\alpha$  的表达及意义[J]. *河北医学*, 2020, 26(4): 549-553.
- [7] DAI W L, GUO R H, NA X N, et al. Hypoxia and the endometrium: an indispensable role for HIF-1 $\alpha$  as therapeutic strategies[J]. *Redox Biol*, 2024, 73: 103205.
- [8] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 211-215.
- [9] CHIOFALO B, CALANDRA M, BRUNO V, et al. Outpatient hysteroscopic polypectomy-A retrospective study comparing rigid and semi-rigid office hysteroscopes[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(5): 988.
- [10] SAPONARA S, ANGIONI S, PARRY J P, et al. The pivotal role of hysteroscopy in diagnosing subtle uterine lesions in infertile patients: seeing the unseen can make the difference[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2025, 305: 132-141.
- [11] VAHDAT M, MOUSAVI A S, KAVEH M, et al. Hysteroscopic polypectomy with endometrial resection preventing the recurrence of endometrial polyps: a single-blinded randomized clinical trial[J]. *Caspian J Intern Med*, 2022, 13(2): 393-397.
- [12] LI X, ZHAO X, WANG B, et al. Analysis of factors influencing endometrial polyp recurrence after hysteroscopic polypectomy [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2025, 51(7): e16352.
- [13] NIJKANG N P, ANDERSON L, MARKHAM R, et al. Endometrial polyps: pathogenesis, sequelae and treatment [J]. *SAGE Open Med*, 2019, 7: 2050312119848247.
- [14] MIDDELKOOP M A, DON E E, HEHENKAMP W J K, et al. Angiogenesis in abnormal uterine bleeding: a narrative review[J]. *Hum Reprod Update*, 2023, 29(4): 457-485.
- [15] MAYBIN J A, MURRAY A A, SAUNDERS P T K, et al. Hypoxia and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  are required for normal endometrial repair during menstruation [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 295.
- [16] 夏艳霞, 王雪静. 宫腔镜息肉电切术后 miR-152 及 VEGF 水平与复发的相关性[J]. *浙江创伤外科*, 2024, 29(7): 1221-1223.
- [17] WANG Z M, SUN T, XU J. A study on endometrial polyps recurrence post-hysteroscopic resection: identification of influencing factors and development of a predictive model[J]. *Ann Ital Chir*, 2025, 96(1): 40-46.
- [18] LI J J, LIU L, FAN R Q. The PKM2/HIF-1 $\alpha$  axis is involved in the pathogenesis of endometriosis via TGF- $\beta_1$  under endometrial polyps [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2024, 29(12): 417.
- [19] CHODANKAR R, CRITCHLEY H O D. Biomarkers in abnormal uterine bleeding[J]. *Biol Reprod*, 2019, 101(6): 1155-1166.
- [20] VIMALRAJ S, HARIPRABU K N G, RAHAMAN M, et al. Vascular endothelial growth factor-C and its receptor-3 signaling in tumorigenesis[J]. *3 Biotech*, 2023, 13(10): 326.
- [21] KITAYA K, YASUO T, YAMAGUCHI T. Bridging the diagnostic gap between histopathologic and hysteroscopic chronic endometritis with deep learning models[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(6): 972.
- [22] 夏步胜, 许高云, 奚宽平. VEGF、Ki-67 表达与宫腔镜下子宫内膜息肉电切术后复发的关系[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(8): 1074-1077.
- [23] SMOLARZ B, ŁUKASIEWICZ H, SAMULAK D, et al. Hypoxia-induced factor-1 $\alpha$  and its role in endometrial cancer [J]. *Anticancer Res*, 2024, 44(9): 3697-3712.
- [24] CHELLINI F, TANI A, PARIGI M, et al. HIF-1 $\alpha$ /MMP-9 axis is required in the early phases of skeletal myoblast differentiation under normoxia condition in vitro [J]. *Cells*, 2023, 12(24): 2851.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.03.011

# 血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 水平与 2 型糖尿病患者并发周围神经病变的关系\*

刘玉斌<sup>1</sup>, 杨巧娥<sup>1△</sup>, 杨媛媛<sup>2</sup>, 刘倩倩<sup>3</sup>, 马学宁<sup>3</sup>

1. 河北省沧州中西医结合医院内分泌糖尿病科, 河北沧州 061000; 2. 河北省唐山市滦南县医院内科, 河北唐山 063500; 3. 河北省任丘市人民医院神经内科, 河北沧州 062550

**摘 要:**目的 分析血清神经纤毛蛋白 1(NRP-1)、促代谢因子(Betatrophin)、纤维胶凝蛋白 3(ficolin-3)水平与 2 型糖尿病(T2DM)患者并发周围神经病变(DPN)的关系。方法 选取 2022 年 3 月至 2025 年 1 月在河北省沧州中西医结合医院就诊的 356 例 T2DM 患者作为研究组, 根据神经肌电图检查结果将其分为非 DPN 组和 DPN 组。另选取同期在河北省沧州中西医结合医院体检的 124 例同年龄段健康志愿者作为对照组。采用 Pearson 相关分析研究组血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 水平与运动神经传导速度(MNCV)、感觉神经传导速度(SNCV)的相关性。使用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者并发 DPN 的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 对 T2DM 患者并发 DPN 的预测价值。结果 研究组合并高血压、有糖尿病家族史比例, 以及血清 NRP-1、Betatrophin 水平高于对照组, ficolin-3 水平及 MNCV、SNCV 低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。DPN 组年龄  $\geq 60$  岁、合并高血压、有糖尿病家族史患者比例, 以及糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、NRP-1、Betatrophin 水平高于非 DPN 组, ficolin-3 水平及 MNCV、SNCV 低于非 DPN 组, 病程长于非 DPN 组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示, 研究组血清 NRP-1、Betatrophin 水平与 MNCV、SNCV 呈负相关( $P < 0.05$ ), ficolin-3 水平与 MNCV、SNCV 则呈正相关( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄  $\geq 60$  岁、合并高血压、有糖尿病家族史, 以及病程延长、TG、HbA1c 及血清 NRP-1、Betatrophin 水平升高为 T2DM 患者并发 DPN 的危险因素( $P < 0.05$ ), 血清 ficolin-3 水平升高为 T2DM 患者并发 DPN 的保护因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示, 血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 单独预测 T2DM 患者并发 DPN 的曲线下面积(AUC)均小于 3 项指标联合预测的 AUC( $Z=5.875, 5.996, 4.909$ , 均  $P < 0.001$ )。结论 T2DM 并发 DPN 患者血清 NRP-1、Betatrophin 水平升高, ficolin-3 水平降低。3 项指标与 MNCV、SNCV 密切相关, 可用于作为预测 T2DM 患者并发 DPN 的生物标志物。

**关键词:** 2 型糖尿病; 周围神经病变; 神经纤毛蛋白 1; 促代谢因子; 纤维胶凝蛋白 3

中图法分类号: R587.1; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)03-0351-07

## Relationship between serum levels of NRP-1, Betatrophin, ficolin-3 and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus\*

LIU Yubin<sup>1</sup>, YANG Qiao'e<sup>1△</sup>, YANG Yuanyuan<sup>2</sup>, LIU Qianqian<sup>3</sup>, MA Xuening<sup>3</sup>

1. Department of Endocrinology and Diabetes, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou, Hebei 061000, China; 2. Department of Internal Medicine, Luannan County Hospital, Tangshan, Hebei 063500, China; 3. Department of Neurology, Renqiu People's Hospital, Cangzhou, Hebei 062550, China

**Abstract: Objective** To analyze the relationship between serum neuropilin-1 (NRP-1), Betatrophin, ficolin-3 levels and peripheral neuropathy (DPN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 356 patients with T2DM in Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from March 2022 to January 2025 were selected as the study group, and they were divided into non-DPN group and DPN group according to the results of neuroelectromyography. In addition, 124 age-matched healthy volunteers who underwent physical examination in Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and

\* 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20251566)。

作者简介: 男, 副主任医师, 主要从事内分泌与代谢疾病方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 2467743643@qq.com。

引用格式: 刘玉斌, 杨巧娥, 杨媛媛, 等. 血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 水平与 2 型糖尿病患者并发周围神经病变的关系[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(3): 351-357.