

女性生殖系统疾病临床实验室研究 • 论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.12.002

子宫肌瘤患者血清 VEGF、IFN- α 、IL-6 水平变化及意义

王蓓蓓¹, 李晓娟^{2△}

1. 陕西中医药大学附属医院妇一科, 陕西咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学第二附属医院妇三科, 陕西咸阳 712000

摘要:目的 探讨子宫肌瘤患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、 α 干扰素(IFN- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平变化及意义。方法 选取 2020 年 1 月至 2021 年 6 月于陕西中医药大学附属医院就诊的子宫肌瘤患者 189 例为观察组, 选取体检健康者 159 例作为对照组, 检测对照组及观察组血清中 VEGF、IFN- α 、IL-6 水平变化, 分析其在子宫肌瘤患者中的表达及意义。结果 观察组 VEGF、IL-6 水平明显高于对照组, IFN- α 水平低于对照组($P < 0.05$); 年龄 ≥ 30 岁、肌瘤数目 ≥ 2 个、肌瘤最大径 ≥ 5 cm 的子宫肌瘤患者 VEGF、IL-6 水平高于年龄 < 30 岁、肌瘤数目 < 2 个、肌瘤最大径 < 5 cm 的患者, IFN- α 水平低于年龄 < 30 岁、肌瘤数目 < 2 个、肌瘤最大径 < 5 cm 的患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 多因素分析显示, 年龄、肌瘤数目、肌瘤最大径最大径均为 VEGF、IFN- α 、IL-6 水平变化的影响因素($P < 0.05$); 相关性分析显示, 子宫肌瘤患者血清 VEGF、IL-6 水平之间互相呈正相关($r = 0.692, P < 0.05$); IFN- α 与 VEGF、IL-6 水平呈负相关($r = -0.419, -0.561, P < 0.05$)。结论 子宫肌瘤患者血清 VEGF、IL-6 水平较高, IFN- α 水平较低, 肌瘤数目、年龄及肌瘤最大径为影响其水平的因素。

关键词:子宫肌瘤; 血管内皮生长因子; 白细胞介素-6; α 干扰素

中图分类号: R737.33

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)12-1589-04

Changes and significance of serum VEGF, IFN- α and IL-6 levels in patients with uterine fibroids

WANG Beibei¹, LI Xiaojuan^{2△}

1. First Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Third Department of Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes and significance of serum vascular endothelial growth factor (VEGF), interferon- α (IFN- α) and interleukin-6 (IL-6) levels in patients with uterine fibroids. **Methods** A total of 189 patients with uterine fibroids in Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine between January 2020 and June 2021 were selected as observation group, and another 159 healthy subjects with physical examination were included in control group. Serum levels of VEGF, IFN- α and IL-6 in control group and observation group were detected, and their expressions and significance in patients with uterine fibroids were analyzed. **Results** The levels of VEGF and IL-6 in observation group were significantly higher than those in control group while the level of IFN- α was lower than that in control group ($P < 0.05$). The levels of VEGF and IL-6 in patients with age ≥ 30 years old, the number of fibroids ≥ 2 and maximum diameter of fibroids ≥ 5 cm were higher than those of patients with age < 30 years old, the number of fibroids < 2 and maximum diameter of fibroids < 5 cm ($P < 0.05$), while the level of IFN- α was lower than that of patients with age < 30 years old, the number of fibroids < 2 and maximum diameter of fibroids < 5 cm ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that age, the number of fibroids, maximum diameter of fibroids were the influencing factors for VEGF, IFN- α and IL-6 levels ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that the level of serum VEGF in patients with uterine fibroids was positively correlated with IL-6 ($r = 0.692, P < 0.05$). IFN- α was negatively correlated with levels of VEGF and IL-6 ($r = -0.419, -0.561, P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum VEGF and IL-6 are higher while the level of IFN- α is lower among patients with uterine fibroids. The number of fibroids, age and maximum diameter of fibroids are factors that affect their levels.

Key words: uterine fibroids; vascular endothelial growth factor; interleukin-6; interferon- α

子宫肌瘤是临床常见的一种女性良性肿瘤,多发于育龄期女性^[1]。多数患者并无明显临床症状,但部分患者可出现经量增多,该病严重时甚至造成女性不孕^[2]。子宫肌瘤的发病机制尚未完全明确^[3]。临床目前认为,子宫肌瘤的生长与新生血管具有密切联系,而造成血管新生的主要物质为血管内皮生长因子(VEGF),当 VEGF 水平上升时可促进内皮细胞分裂增生,导致血管新生的速度加快,造成肌瘤体积增大^[4]。有研究指出,肿瘤的发生与炎症存在一定相关性,且 1/4 的肿瘤是由炎症发展而产生^[5]。白细胞介素-6(IL-6)是由机体纤维细胞或局势细胞分泌的糖蛋白,可促进细胞分化及生长,参与炎症反应^[6]。 α 干扰素(IFN- α)在临床中已被应用于多种肿瘤的治疗^[7],但对其应用于子宫肌瘤治疗的报道较少。本研究探讨了 VEGF、IFN- α 、IL-6 在子宫肌瘤患者血清中的表达情况,以期对子宫肌瘤的临床治疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 6 月于陕西中医药大学附属医院(以下简称“本院”)就诊的子宫肌瘤患者 189 例为观察组,纳入标准:(1)符合《实用妇产科学》中的诊断标准^[8];(2)无严重肝肾疾病;(3)无其他脑部疾病;(4)无免疫性疾病。排除标准:(1)近 3 个月内接受过手术治疗者;(2)子宫内膜异位症患者;(3)有精神疾病史者;(4)有重要器官器质性疾病者。观察组年龄 24~47 岁,平均(34.84±3.21)岁;肌瘤部位:子宫颈(体)平滑肌瘤 59 例,子宫壁内平滑肌瘤 46 例,子宫多发性平滑肌瘤 54 例,子宫浆膜下层平滑肌瘤 30 例;体质量指数(BMI)19.2~24.1 kg/m²,平均(21.8±2.1)kg/m²。另外选择同期本院体检结果正常、非生理期及孕期的健康妇女 159 例为对照组。年龄 23~42 岁,平均(33.47±3.11)岁;BMI 为 19.2~23.5 kg/m²,平均(21.2±1.8)kg/m²。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法 两组患者均在治疗前后同一时间采集 2 mL 空腹静脉血,室温下放置 30 min 后按 4 000 r/min 离心 10 min,分离血清,采用实时荧光定量聚合酶链式反应法,以标准品稀释液将标准品复溶,静置 15 min 后混匀,稀释为 7 个浓度,取出板条,除对照孔外每个孔加入不同浓度的标准品,剂量为 100 微升/孔,采用封板盖封住,室温反应 120 min,使用磷酸缓冲盐溶液(PBS)洗涤 3 次,除了对照孔,每孔加入检测液 100 μ L 室温孵育 1 h, PBS 洗涤 3 次,加入底物 50 微升/孔,避光孵育 25 min,加入终止液 5 min 后测定 450 nm 处吸光度。检测患者 VEGF、IFN- α 、

IL-6 水平,试剂盒由中山大学达安基因股份有限公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 相关;采用 Logistic 回归进行危险因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 VEGF、IFN- α 、IL-6 水平比较 观察组 VEGF、IL-6 水平明显高于对照组,IFN- α 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 VEGF、IFN- α 、IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGF(ng/L)	IFN- α (mg/mL)	IL-6(ng/L)
观察组	189	169.89±16.95	34.29±3.41	151.92±11.54
对照组	159	122.14±9.87	54.69±4.98	125.63±6.53
<i>t</i>		31.330	47.738	25.494
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同临床特征子宫肌瘤患者 VEGF、IFN- α 、IL-6 水平比较 年龄 ≥ 30 岁、肌瘤数目 ≥ 2 个、肌瘤最大径 ≥ 5 cm 的子宫肌瘤患者 VEGF、IL-6 水平高于年龄 <30 岁、肌瘤数目 <2 个、肌瘤最大径 <5 cm 的患者;IFN- α 水平低于年龄 <30 岁、肌瘤数目 <2 个、肌瘤最大径 <5 cm 的患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);VEGF、IFN- α 、IL-6 水平在有无生育史及高血压史患者间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床特征子宫肌瘤患者 VEGF、IFN- α 、IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	VEGF(ng/L)	IFN- α (mg/mL)	IL-6(ng/L)
年龄(岁)				
≥ 30	115	183.95±12.58	35.46±4.58	169.81±12.47
<30	74	144.62±11.47	56.84±8.47	134.73±9.27
肌瘤数目(个)				
≥ 2	80	181.52±13.66	35.21±6.29	166.37±11.23
<2	109	146.84±12.59	54.29±7.41	139.51±8.54
肌瘤最大径(cm)				
≥ 5	90	188.76±16.21	34.58±6.47	172.54±16.52
<5	99	141.49±12.54	60.71±9.31	128.49±11.35
生育史				
有	121	168.22±17.86	36.63±7.33	147.52±8.17
无	68	166.54±16.95	35.94±8.41	145.63±7.69
合并高血压				
有	82	165.37±13.54	36.57±6.24	142.57±9.68
无	107	163.29±11.29	38.06±7.16	141.22±8.63

2.3 子宫肌瘤患者血清 VEGF、IFN- α 、IL-6 水平影响因素分析 将前述组间差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析(年龄 ≥ 30 岁=1, <30 岁=0;肌瘤数目 ≥ 2 个=1, <2 个=0;肌瘤最大径 ≥ 5 cm=1, <5 cm=0)。结果显示,年龄、肌瘤数目、肌瘤最大径均为 VEGF、IFN- α 、IL-6 水平变化的影响因素($P < 0.05$)。见表 3~5。

表 3 子宫肌瘤患者血清 VEGF 水平影响因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
年龄	1.114	0.463	5.789	3.047	1.229~7.549	0.017
肌瘤数目	1.539	0.497	9.589	4.660	1.759~12.343	0.002
肌瘤最大径	1.316	0.584	5.078	3.728	1.187~11.712	0.025

表 4 子宫肌瘤患者血清 IL-6 水平影响因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
年龄	1.547	0.693	4.983	4.697	1.208~18.270	0.026
肌瘤数目	1.655	0.611	7.337	5.233	1.580~17.332	0.007
肌瘤最大径	1.204	0.501	5.775	3.333	1.249~8.899	0.017

表 5 子宫肌瘤患者血清 IFN- α 水平影响因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
年龄	1.216	0.519	5.489	3.374	1.220~9.330	0.020
肌瘤数目	1.854	0.859	4.658	6.385	1.186~34.386	0.031
肌瘤最大径	1.714	0.658	6.785	5.551	1.529~20.160	0.010

2.4 子宫肌瘤患者血清 VEGF、IFN- α 、IL-6 水平相关性分析 子宫肌瘤患者血清 VEGF、IL-6 水平之间呈正相关($r = 0.692, P < 0.05$);IFN- α 与 VEGF、IL-6 水平呈负相关($r = -0.419, -0.561, P < 0.05$)。

3 讨 论

子宫肌瘤属于妇科生殖系统良性病变,临床认为其属于雌激素依赖性肿瘤^[9]。VEGF 可显著促进细胞的分化,导致血管快速生长,进而影响肿瘤生长速度^[10]。有研究指出,肿瘤若无血液供应,肌瘤最大径一般 < 2 mm,且认为 VEGF 在机体多种肿瘤组织新生血管中有着较为重要的作用^[11]。目前临床对于子宫肌瘤的治疗方式包括传统开腹手术或腹腔镜下肌瘤剥除术,但术后复发率仍是临床关注的重点。

IL-6 是淋巴细胞产生的细胞因子,可刺激淋巴细胞增殖和分化,具有极强的免疫功能调节活性^[12]。VEGF 是目前临床发现的具有高特异性的促血管内皮生长因子,在炎症反应中起重要作用^[13]。有研究证实,VEGF 可与血管内皮细胞结合,促进微血管的形成,为异位细胞提供营养,导致异位内膜的生长及对正常组织的损害^[14-15]。IFN- α 具有多生物活性,可调节机体免疫环境,增强淋巴细胞对病毒的杀灭作用,

存在一定抗肿瘤的作用,在临床上常被应用于肿瘤的治疗且取得了较好的效果。本研究中观察组 VEGF、IL-6 水平高于对照组,IFN- α 低于对照组,说明上述指标参与了子宫肌瘤的发生及发展过程,分析原因可能为 VEGF 属于机体内较为特殊的血管内皮生长因子,可在机体内生成多种结构,同时不同结构之间可相互结合发展,联合应用可促进内皮细胞分裂增长,提高血管通透性,促进子宫肌瘤的生长;IL-6 是常见的与机体免疫功能相关的细胞因子,子宫肌瘤的增殖生长可导致机体出现局部炎症反应,从而使得 IL-6 水平显著上升,发挥其抗感染效应;IFN- α 具有诱导产生多种抗病毒蛋白、抑制病毒复制、抑制肿瘤细胞的生长等作用。因 IFN- α 处于较低水平,对于肿瘤细胞生长的抑制作用降低,无法控制肌瘤的生长,导致 VEGF、IL-6 水平上升,进而影响机体血管内皮细胞的形成,影响直径较小的肌瘤生长。

本研究通过多因素回归分析发现,年龄、肌瘤数目、肌瘤最大径均为子宫肌瘤患者 VEGF、IFN- α 、IL-6 水平的影响因素,说明年龄偏大、多肌瘤、肌瘤最大径较大的患者 VEGF、IL-6 水平更高,IFN- α 水平更低,分析原因为肌瘤较大患者血流更加丰富,促进内皮细胞增殖,导致肌瘤体积增大;IFN- α 主要作用为抑制肌瘤细胞的生长,同时具有调节机体免疫的作用,可通过强化机体适应性免疫及固有免疫发挥抗肿瘤及抗病毒的效应,本研究中年龄偏大、多肌瘤、肌瘤最大径较大的患者 IFN- α 水平与 VEGF 及 IL-6 水平表达呈现相反性的下降或上升,分析原因为肌瘤最大径较大患者血流丰富,内皮细胞的增殖加快,引起局部的炎症反应,导致免疫功能出现异常,而抑制了 IFN- α 的作用,使得肌瘤细胞在机体内继续存活及生长,再次引起炎症反应,继而促进肌瘤的生长。

本研究结果显示,VEGF、IFN- α 、IL-6 水平之间存在一定关系,当 IFN- α 水平上升时,VEGF 及 IL-6 水平随之下降,反之则上升,说明 IFN- α 水平与 VEGF 及 IL-6 水平存在负相关($r = -0.419, -0.561, P < 0.05$)。当肌瘤细胞出现快速增殖时,VEGF 水平快速上升,而 VEGF 水平的上升则会影响肿瘤的发展进而导致机体免疫功能改变,影响 IL-6 的水平,同时机体 IFN- α 水平随着免疫功能的改变而下降,可减轻对肌瘤细胞的抑制作用,影响肌瘤的生长速度。

综上所述,子宫肌瘤患者 VEGF、IL-6 水平较高,IFN- α 水平较低,与机体年龄、肌瘤数目及肌瘤最大径有关。本研究也存在一定不足之处,主要为研究时间较短,且纳入病例范围较窄,观察指标带有一定程度的主观性及不确定性,未能分析所有影响 VEGF、

IFN- α 、IL-6 水平的因素,结果存在局限性,有待于今后进一步研究。

参考文献

- [1] 蒋艳,黄文英,赵佩汝,等. 西医联合活血化瘀治疗子宫肌瘤效果及对患者血清 ER、Bcl-2 蛋白影响[J]. 中国计划生育学杂志,2021,29(2):258-261.
- [2] 王璇,许莉,孙明霞,等. 开腹手术与腹腔镜下子宫肌瘤剔除术对患者肌瘤复发、氧化应激及血清学创伤指标的影响[J]. 中国内镜杂志,2021,27(4):26-30.
- [3] 鲁霞,肖琳,柯金萍,等. 开腹肌瘤剔除术与药物治疗子宫肌瘤的临床疗效对比[J]. 中国计划生育学杂志,2021,29(2):411-413.
- [4] 王淑萍,王小蔓,冯亚妮,等. 小剂量米非司酮对子宫肌瘤患者血液流变学及血管内皮生长因子水平的影响[J]. 中国药业,2020,29(18):52-54.
- [5] 曹志文,宋东奎,魏晓松,等. 术前全身免疫炎症指数对非肌层浸润性膀胱癌患者肿瘤复发的预测价值[J]. 天津医药,2021,49(2):159-164.
- [6] 郭玲,何静,崔莉,等. 白细胞介素 6 对人脐静脉血管内皮细胞-间质细胞转化的作用[J]. 中华烧伤杂志,2021,37(5):420-428.
- [7] 刘洋,徐梅. 重组人干扰素 $\alpha 2a$ 栓联合黄芪生脉饮治疗子宫颈 HPV 感染疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(32):3586-3588.
- [8] 张惜阴. 实用妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,

2003:40-55.

- [9] 桂强军,李剑文,刘文贵. 右美托咪定复合罗哌卡因腹横肌平面阻滞对腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者应激反应及早期康复的影响[J]. 川北医学院学报,2021,36(1):115-118.
- [10] 李匡政,江义霞,范晓升,等. CD147、MMP-9 与 VEGF 在涎腺肿瘤组织中的表达及意义[J]. 口腔医学研究,2018,34(12):1297-1301.
- [11] 陈芳芬,杨泽妹,许爱玲,等. VEGF 在子宫肌瘤发生发展中的表达及其意义[J]. 实用癌症杂志,2018,33(5):704-706.
- [12] 李江凌,高荣,武梅,等. CpG 序列和猪白细胞介素-6 基因转染表达对猪囊尾蚴基因疫苗免疫影响的研究[J]. 高技术通讯,2002,12(6):26-30.
- [13] 喻灿阳,张华,黄建美. 子宫肌瘤中 VEGF 和 MVD 的相关性及米非司酮治疗子宫肌瘤的机制研究[J]. 实用癌症杂志,2018,33(1):30-32.
- [14] 郑春娇,郑春玉,陈小娟,等. 血清血管内皮生长因子、泌乳素和人附睾蛋白 4 联合检测对子宫内膜异位症的诊断价值[J]. 中国临床医生杂志,2020,48(1):110-112.
- [15] 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.

(收稿日期:2021-09-22 修回日期:2022-01-16)

(上接第 1588 页)

- [6] LIN Y C, LIAO C C, LAI H. Intraperitoneal splenosis mimics peritoneal carcinomatosis of leiomyosarcoma and ovarian cancer[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2020, 59(5):773-776.
- [7] 钟旭军. 血清 CA125 和 β -HCG 水平对先兆流产的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志,2018,28(12):95-96.
- [8] 王志恒,应春妹. 妊娠期 CA125 水平变化与部分生化指标的相关性[J]. 检验医学,2019,34(8):19-22.
- [9] CONDO D, MAKRIDES M, SKEAFF S, et al. Development and validation of an iodine-specific FFQ to estimate iodine intake in Australian pregnant women[J]. Br J Nutr, 2015, 113(6):944-952.
- [10] ZHANG L H, LI J Y, TIAN Q, et al. Follow-up and evaluation of the pregnancy outcome in women of reproductive age with Graves' disease after 131 Iodine treatment[J]. J Radiat Res, 2016, 57(6):702-708.
- [11] 黄烨,陈伟,刁军成. CA125, HCG, P 对早期先兆流产患者妊娠结局预测的比较[J]. 重庆医科大学学报,2016,41(3):253-256.
- [12] 刘春艳. 尿碘水平与甲状腺功能联合检测在先兆流产中的妊娠早期预测作用研究[J]. 黑龙江医学,2020,44(5):

650-652.

- [13] 杨丽婉,吴乃君,陈笑嬉,等. 妊娠早期孕妇尿碘水平与甲状腺功能的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(3):83-86.
- [14] FAREBROTHER J, ZIMMERMANN M B, ABDALLAH F, et al. Effect of excess iodine intake from iodized salt and/or groundwater iodine on thyroid function in nonpregnant and pregnant women, infants, and children: a multicenter study in East Africa[J]. Thyroid, 2018, 28(9):1198-1210.
- [15] KRAVCHENKO V I, MEDVEDEV B K. The biological role of iodine and iodine deficiency as pathogenetic factor of thyroid pathology in pregnant women and its prevention[J]. Int J Endocrinol, 2018, 14(2):111-118.
- [16] 王娅萍,李敏清,覃琴红,等. 稽留流产患者蜕膜组织辅助性 T17 细胞,调节性 T 细胞及其相关细胞因子的表达观察[J]. 山东医药,2019,59(18):64-66.
- [17] 陈静,李慕军,黄千怡,等. 不明原因复发性流产患者外周血及蜕膜组织中 Th17 细胞相关效应细胞因子的表达及意义[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(9):91-93.

(收稿日期:2021-10-20 修回日期:2022-02-01)