

引用本文:罗国英,韦励,罗小敏,等.血清维生素A、视黄醇结合蛋白4表达与子宫内膜异位症的相关性研究[J].安徽医药,2022,26(10):1973-1976.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.10.015.

◇临床医学◇



血清维生素A、视黄醇结合蛋白4表达与子宫内膜异位症的相关性研究

罗国英,韦励,罗小敏,邹美玲,李仲均

作者单位:东莞市人民医院妇产科,广东 东莞 523059

通信作者:李仲均,男,主任医师,研究方向为产科,Email:lzr941@163.com

基金项目:东莞市社会科技发展(一般)项目(201850715001785)

摘要: **目的** 研究子宫内膜异位症病人血清维生素A、视黄醇结合蛋白4(RBP4)表达水平。**方法** 选取2018年6月至2020年1月在东莞市人民医院行腹腔镜手术治疗的子宫内膜异位症病人68例(子宫内膜异位症组)为研究对象,均经术后病理检查确诊;同期选择在本院体检健康的女性70例为对照组。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清中维生素A、RBP4水平,用化学发光免疫分析法检测病人黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、卵泡刺激素(FSH)、孕酮(P)、催乳素(PRL)水平。采用受试者工作曲线(ROC)分析维生素A、RBP4及二者联合对子宫内膜异位症预测价值。Pearson法分析维生素A、RBP4与性激素水平的相关性。**结果** 子宫内膜异位症组血清维生素A的水平为 $(0.35\pm 0.09)\mu\text{g/L}$,低于对照组 $(0.57\pm 0.11)\mu\text{g/L}$ ($P<0.05$),血清RBP4 $(30.61\pm 6.58)\text{ng/L}$ 、FSH $(4.35\pm 1.62)\text{mIU/mL}$ 、LH $(4.82\pm 1.86)\text{mIU/mL}$ 、PRL $(0.02\pm 0.01)\text{mg/L}$ 、 E_2 $(515.86\pm 134.25)\text{pmol/L}$ 、P $(2.15\pm 0.70)\text{nmol/L}$ 水平高于相应对照组 $(14.06\pm 4.21)\text{ng/L}$ 、 $(3.28\pm 1.09)\text{mIU/mL}$ 、 $(3.30\pm 1.15)\text{mIU/mL}$ 、 $(0.01\pm 0.00)\text{mg/L}$ 、 $(291.84\pm 97.37)\text{pmol/L}$ 、 $(1.39\pm 0.47)\text{nmol/L}$ ($P<0.05$);Ⅲ~Ⅳ期子宫内膜异位症病人血清维生素A水平低于Ⅰ~Ⅱ期 ($P<0.05$),血清RBP4、FSH、LH、PRL、 E_2 、P水平高于Ⅰ~Ⅱ期对应水平 ($P<0.05$);维生素A、RBP4及二者联合对子宫内膜异位症诊断均是灵敏度好、特异度强,两者联合诊断价值更高;Pearson法分析显示,维生素A与 E_2 、P、FSH、LH、PRL呈负相关 ($P<0.05$);RBP4与 E_2 、P、FSH、LH、PRL呈正相关 ($P<0.05$)。 **结论** 子宫内膜异位症病人血清中维生素A表达下调,RBP4表达上调,对子宫内膜异位症在临床上可能具有一定诊断价值。

关键词: 子宫内膜异位症; 视黄醇结合蛋白4; 维生素A

Study on correlation between serum vitamin A, retinol binding protein 4 expressions and endometriosis

LUO Guoying, WEI Li, LUO Xiaomin, ZOU Meiling, LI Zhongjun

Author Affiliation: Department of Obstetrics and Gynecology, Dongguan People's Hospital, Dongguan, Guangdong, 523059, China

Abstract: **Objective** To study the expression levels of serum vitamin A and retinol binding protein 4 (RBP4) in patients with endometriosis. **Methods** A total of 68 patients with endometriosis (endometriosis group) who underwent laparoscopic surgery in Dongguan People's Hospital from June 2018 to January 2020 were selected as the research objects, and were confirmed by postoperative pathological examination; at the same time, 70 healthy women in our hospital were selected as the control group. The levels of serum vitamin A and RBP4 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the levels of luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2), follicle stimulating hormone (FSH), progesterone (P) and prolactin (PRL) were detected by chemiluminescence immunoassay. Receiver operating curve (ROC) was used to analyze the predictive value of vitamin A, RBP4 and their combination on endometriosis. Furthermore, Pearson method was used to analyze the correlation between vitamin A, RBP4 and sex hormone levels. **Results** The levels of serum vitamin A in the endometriosis group were $(0.35\pm 0.09)\mu\text{g/L}$, lower than those in the control group $(0.57\pm 0.11)\mu\text{g/L}$ ($P<0.05$), and levels of serum RBP4 $(30.61\pm 6.58)\text{ng/L}$, FSH $(4.35\pm 1.62)\text{mIU/mL}$, LH $(4.82\pm 1.86)\text{mIU/mL}$, PRL $(0.02\pm 0.01)\text{mg/L}$, E_2 $(515.86\pm 134.25)\text{pmol/L}$ and P $(2.15\pm 0.70)\text{nmol/L}$ were higher than those in the control group $(14.06\pm 4.21)\text{ng/L}$, $(3.28\pm 1.09)\text{mIU/mL}$, $(3.30\pm 1.15)\text{mIU/mL}$, $(0.01\pm 0.00)\text{mg/L}$, $(291.84\pm 97.37)\text{pmol/L}$, $(1.39\pm 0.47)\text{nmol/L}$, respectively ($P<0.05$); the level of serum vitamin A in patients with stage Ⅲ-Ⅳ endometriosis was lower than that in patients with stage Ⅰ-Ⅱ ($P<0.05$), and the levels of serum RBP4, FSH, LH, PRL, E_2 and P were higher than those in patients with stage Ⅰ-Ⅱ, respectively ($P<0.05$); the sensitivity and specificity of vitamin A, RBP4 and their combination for endometriosis diagnosis were good, and the value of their combination in the diagnosis of endometriosis was higher; Pearson analysis showed that vitamin A was negatively correlated with FSH, LH, PRL, E_2 and P ($P<0.05$); RBP4 was

positively correlated with FSH, LH, PRL, E_2 and P ($P < 0.05$). **Conclusions** The expression of vitamin A in serum of patients with endometriosis is down-regulated, and the expression of RBP4 is up-regulated, and have certain diagnostic value for endometriosis.

Key words: endometriosis; retinol binding protein 4; vitamin A

子宫内膜异位症是一种发病率较高的妇科疾病,临床表现主要有月经紊乱、痛经、性交痛等,严重时可导致女性不孕,影响妇女的身心健康及生活质量^[1]。有文献报告,子宫内膜异位症的发病因素与炎症反应有关^[2-3]。视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)是一种球蛋白,与炎症反应具有密切关系,可结合炎症因子受体导致机体发生炎症反应^[4]。张洪江等^[5]研究发现RBP4在子宫内膜异位症病人血清中呈高表达。维生素A是最早被发现的维生素,其是重要的生理过程所必需的,包括维持视力正常、细胞增殖和分化、免疫调节、维持上皮细胞功能正常等^[6]。研究发现维生素A活性与子宫内膜异位症相关^[7]。综上推测维生素A和RBP4可能对子宫内膜异位症的发生有一定影响。目前有关维生素A和RBP4共同与子宫内膜异位症的关系鲜有报道,本研究拟探讨维生素A、RBP4在子宫内膜异位症病人血清中表达情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年6月至2020年1月在东莞市人民医院行腹腔镜手术治疗的子宫内膜异位症病人68例(子宫内膜异位症组)为研究对象,术后均经病理检查确诊。病人年龄范围22~40岁,年龄(34.02 ± 5.94)岁。纳入标准:①符合《妇产科学(第9版)》中有子宫内膜异位症的诊断标准^[8];②病人术前6个月未接受激素类药物治疗;③未发现病人有妇科或其他恶性肿瘤;④病人自述存在痛经、月经不调等症状。排除标准:①有卵巢手术史病人;②哺乳或妊娠期妇女;③严重肝、肾功能障碍病人;④有精神障碍病人。按照1997年修订的美国生育协会评分^[9]将病人分为I~II期28例,III~IV期40例。同期选择在本院体检健康的女性70例为对照组,年龄范围22~45岁,年龄(34.93 ± 5.86)岁。病人及其近亲属同意签署知情同意书和临床研究协议书,本研究经过东莞市人民医院伦理委员会批准(批号KYKT2019-007)。

1.2 研究方法

1.2.1 样品采集 子宫内膜异位症病人在入院登记后月经结束第3天,对照组女性在月经结束第3天清晨空腹时采取静脉血5 mL装于采血管中,4℃,3 000 r/min,离心10 min,留上清,冻存于-80℃冰箱中,待测。

1.2.2 检测血清中维生素A、RBP4水平 采用酶联

免疫吸附(ELISA)法检测血清中维生素A、RBP4水平,操作步骤严格依据RBP4 ELISA试剂盒(武汉华美生物工程有限公司,货号CSB-E09423h)、维生素A ELISA试剂盒(上海泽叶生物科技有限公司,货号abx150383)进行。

1.2.3 检测血清中性激素水平 用化学发光免疫分析法检测病人黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇(estradiol, E_2)、孕酮(progesterone, P)、催乳素(prolactin, PRL)水平,Access 2免疫分析仪及相应检测试剂盒购自美国贝克曼库尔特公司。

1.3 统计学方法 采用软件SPSS 25.0对数据进行分析,计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间行独立样本 t 检验。采用受试者工作曲线(ROC)分析维生素A、RBP4及二者联合对子宫内膜异位症预测价值,并应用曲线下面积(AUC)评价预测价值。Pearson法分析维生素A、RBP4与性激素的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 子宫内膜异位症组和对照组血清维生素A、RBP4水平比较 子宫内膜异位症组血清维生素A水平低于对照组($P < 0.05$),血清RBP4水平高于对照组($P < 0.05$),见表1。

表1 子宫内膜异位症组和对照组血清维生素A、视黄醇结合蛋白4(RBP4)水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	维生素A/($\mu\text{g/L}$)	RBP4/(ng/L)
对照组	70	0.57 ± 0.11	14.06 ± 4.21
子宫内膜异位症组	68	0.35 ± 0.09	30.61 ± 6.58
t 值		12.84	17.65
P 值		< 0.001	< 0.001

注:RBP4为视黄醇结合蛋白4。

2.2 子宫内膜异位症组和对照组血清性激素比较 子宫内膜异位症组血清 E_2 、P、FSH、LH、PRL水平高于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 不同分期子宫内膜异位症病人血清维生素A、RBP4水平比较 III~IV期子宫内膜异位症病人血清维生素A的水平低于I~II期($P < 0.05$),血清RBP4水平高于I~II期($P < 0.05$),见表3。

2.4 不同分期子宫内膜异位症病人血清性激素水平比较 III~IV期子宫内膜异位症病人血清 E_2 、P、FSH、LH、PRL水平高于I~II期($P < 0.05$),见表4。

表2 子宫内膜异位症组和对照组血清性激素比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	E_2 /(pmol/L)	P/(nmol/L)	FSH/(mIU/mL)	LH/(mIU/mL)	PRL/(mg/L)
对照组	70	291.84±97.37	1.39±0.47	3.28±1.09	3.30±1.15	0.01±0.00
子宫内膜异位症组	68	515.86±134.25	2.15±0.70	4.35±1.62	4.82±1.86	0.02±0.01
<i>t</i> 值		11.25	7.66	4.56	5.79	1.36
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:LH为黄体生成素,FSH为卵泡刺激素, E_2 为雌二醇,P为孕酮,PRL为催乳素。

表3 不同分期子宫内膜异位症病人血清维生素A、视黄醇结合蛋白4(RBP4)水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	维生素A/(μ g/L)	RBP4/(ng/L)
I~II期	28	0.44±0.07	26.89±5.06
III~IV期	40	0.24±0.05	37.64±6.11
<i>t</i> 值		13.76	7.65
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:RBP4为视黄醇结合蛋白4。

2.5 维生素A、RBP4及二者联合对子宫内膜异位症诊断价值分析 维生素A截断值为0.49 μ g/L, RBP4截断值为20.44 ng/L时,ROC曲线分析,维生素A、RBP4及二者联合诊断子宫内膜异位症的AUC分别为0.866、0.901、0.941,其中联合诊断价值更高,见表5。

2.6 病人血清维生素A、RBP4与性激素相关性分析 Pearson法分析显示,维生素A与 E_2 、P、FSH、LH、PRL呈负相关($P<0.05$);RBP4与 E_2 、P、FSH、LH、PRL呈正相关($P<0.05$),见表6。

3 讨论

子宫内膜异位症是妇科常见的疾病,研究显示,该病在形态学上表现良好,但是具有侵袭和复发的特点,类似恶性肿瘤,严重影响病人及家庭的生活质量。子宫内膜异位症的早期诊断和治疗对于减轻病人痛苦有举足轻重的作用,在临床上意义重大。自子宫内膜异位症被首次报道以来,学者对子宫内膜异位症的发病机制提出过很多假说,但均不能完全解释子宫内膜异位症发生的原因。也有研究报道子宫内膜异位症可能与免疫和炎症反应、上皮细胞上皮-间质转化、免疫平衡等有关。张金凤^[10]证实子宫内膜异位症病人体内发生Th1/Th2平衡紊乱,Th1/Th2平衡向Th2细胞倾斜,Th2细胞因子显著增多,导致液体免疫功能发生过度,细胞免

疫功能降低,最终减弱机体防御功能。

维生素A又叫视黄醇,具有广泛的生物作用,有文献报告维生素A具有下列作用^[11]:(1)有助于免疫系统正常;(2)可调节上皮组织的生长,维持上皮组织功能。研究显示,机体中维生素A及其代谢产物维甲酸参与机体免疫应答过程、维持免疫平衡中发挥重要作用^[12]。研究显示维生素A及其代谢产物视黄酸的减少与子宫内膜异位症的发生有关^[13]。视黄醇结合蛋白是一类维生素A的运载蛋白,属于疏水小分子结合蛋白家族的成员。RBP4是机体内维生素A储存、吸收和转运必需的蛋白^[14]。RBP4在性激素相关的疾病中发挥重要作用。维生素A可参与动物输卵管和子宫内环境的维持、卵泡的发育及卵细胞的成熟,此过程中RBP4承担运输视黄醇的作用,并通过代谢酶的作用调控视黄醇的代谢平衡^[15]。张建云^[16]发现经治疗后子宫内膜异位症病人血清RBP4水平显著降低,同时病人体内炎症状态也得到改善。李天爽等^[17]发现妊娠期糖尿病病人血清中维生素A水平下降,而RBP4水平上升。本研究发现子宫内膜异位症组病人血清RBP4水平高于对照组,维生素A水平低于对照组,III~IV期子宫内膜异位症病人血清RBP4水平显著高于I~II期,维生素A水平显著低于I~II期,提示维生素A、RBP4可能参与子宫内膜异位症的发生、发展,猜测维生素A、RBP4可能通过调控机体免疫和炎症反应从而参与子宫内膜异位症的发生、发展。本研究显示维生素A、RBP4对子宫内膜异位症诊断的曲线下面积(AUC)分别为0.866、0.901,二者联合对子宫内膜异位症诊断的AUC为0.941,灵敏度为83.8%,特异度为94.3%,可见二者联合时灵敏度皆高于维生素A、RBP4单独诊断,且AUC也相较于单独诊断更高,提示二者联合对子宫内膜异位症诊断可能更好。

表4 不同分期子宫内膜异位症病人血清性激素水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	E_2 /(pmol/L)	P/(nmol/L)	FSH/(mIU/mL)	LH/(mIU/mL)	PRL/(mg/L)
I~II期	28	230.62±74.65	1.22±0.37	3.94±1.23	4.05±1.22	0.01±0.00
III~IV期	40	413.39±93.47	1.62±0.46	4.70±1.60	5.36±1.92	0.02±0.01
<i>t</i> 值		8.60	3.81	2.11	3.18	6.04
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.038	0.002	<0.001

注: E_2 为雌二醇,P为孕酮,FSH为促卵泡生成激素,LH为黄体生成,PRL为泌乳素。

表5 ROC曲线分析对子宫内膜异位症诊断价值

项目	AUC	灵敏度/%	特异度/%	截断值	95%CI
维生素A	0.87	62.9	95.6	0.49 $\mu\text{g/L}$	(0.81, 0.91)
RBP4	0.90	83.8	85.7	20.44 ng/L	(0.85, 0.95)
联合	0.94	83.8	94.3	—	(0.90, 0.98)

注:1.“—”表示无相关数据。

2.RBP4为视黄醇结合蛋白4。

表6 子宫内膜异位症血清维生素A、RBP4与性激素相关性分析

组别	E_2	P	FSH	LH	PRL
维生素A					
r 值	-0.67	-0.60	-0.61	-0.62	-0.64
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
RBP4					
r 值	0.67	0.63	0.60	0.61	0.64
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:RBP4为视黄醇结合蛋白4, E_2 为雌二醇, P为孕酮, FSH为促卵泡生成激素, LH为黄体生成, PRL为泌乳素。

子宫内膜异位症是性激素依赖性疾病,性激素可诱导子宫内膜发生改变^[18]。FSH是糖蛋白类促性腺激素,可参与雌性动物子宫的排卵及卵泡发育的过程,另外孕激素与雌激素受体结合后、雌激素与雌激素受体结合后会影子宫内功能,已证实血清RBP4可与性激素协调影响神经-激素分泌调节机制,从而影响子宫内功能^[19]。孙阿梅等^[20]研究显示子宫内膜异位症病人血清LH、 E_2 、P、FSH水平治疗后较治疗前显著降低。本研究发现血清 E_2 、P、FSH、LH、PRL在子宫内膜异位症组的水平高于对照组中的水平,提示子宫内膜异位症病人存在性激素水平紊乱现象。本研究发现维生素A与 E_2 、P、FSH、LH、PRL呈负相关;RBP4与 E_2 、P、FSH、LH、PRL呈正相关,提示维生素A、RBP4可能与病人性激素共同影响子宫内异位症。

综上所述,子宫内膜异位症病人血清中维生素A水平呈低表达,RBP4呈高表达,维生素A、RBP4对子宫内膜异位症具有一定的诊断价值,且两者联合诊断价值更优,二者与性激素水平变化密切相关。但本研究也有不足之处,本研究尚未深入探讨维生素A、RBP4如何影响子宫内异位症发生。

参考文献

- [1] 陈彩香,文锦娣,杨海珍.子宫内膜异位症相关卵巢癌患者临床特点分析[J].中国计划生育和妇产科,2018,10(4):62-64,77.
- [2] 王国云,袁明,姬苗苗.子宫内膜异位症发病机制研究进展[J].山东大学学报,57(6):33-39.
- [3] 马永琴,安旭琢,呼红英,等.子宫内膜异位症的发病机制及临床影响因素分析[J].山西医药杂志,2019,48(13):1569-

1571.

- [4] JING L, XIAO M, DONG H, et al. Serum carotenoids are inversely associated with RBP4 and other inflammatory markers in middle-aged and elderly adults [J]. Nutrients, 2018, 10(3): 260-274.
- [5] 张洪江,金春花,姜春善,等.血清抗子宫内膜抗体、HMGB1与视黄醇结合蛋白4在子宫内膜异位症中的表达及意义[J].广东医学,2019,40(14):2054-2057.
- [6] 任红立,汪晶晶,金三俊,等.维生素A对机体免疫系统的影响[J].黑龙江畜牧兽医(上半月),2017(9):226-229.
- [7] HARRIS HR, EKE AC, CHAVARRO JE, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis [J]. Hum Reprod, 2018, 33(4):715-727.
- [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.
- [9] DI LIETO A, DE ROSA G, ALBANO G, et al. Influence of goserelin depot therapy on epidermal growth factor receptor expression in pelvic endometriosis [J]. Gynecol Endocrinol, 1997, 11(1): 17-20.
- [10] 张金凤. Th亚群在子宫内膜异位症发病中的作用研究[J].中国妇幼保健,2016,31(15):3155-3157.
- [11] OLIVEIRA LDM, TEIXEIRA FME, SATO MN. Impact of retinoic acid on immune cells and inflammatory diseases [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018 (Pt. IV): 3067126. DOI: 10.1155/2018/3067126.
- [12] BARBALHO SM, GOULART RA, GLDSABATISTA. Vitamin A and inflammatory bowel diseases: from cellular studies and animal models to human disease [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 13(1):25-35.
- [13] ANDERSON G. Endometriosis pathoetiology and pathophysiology: roles of vitamin A, Estrogen, immunity, adipocytes, gut microbiome and melatonergic pathway on mitochondria regulation [J]. Biomol Concepts, 2019, 10(1):133-149.
- [14] BLANER WS, LI Y, BRUN PJ, et al. Vitamin A absorption, storage and mobilization [J]. Subcell Biochem, 2016, 81(1): 95-125.
- [15] 邢轶,栾新红.视黄醇结合蛋白4的生物学作用研究进展[J].中国家禽,2017,39(8):45-47.
- [16] 张建云.促性腺激素释放激素激动剂联合保守手术对中、重度子宫内膜异位症患者卵巢储备功能、血清高迁移率蛋白B1及视黄醇结合蛋白4的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(6):1365-1368.
- [17] 李天爽,王明婷,谷茂红,等.妊娠期糖尿病患者孕期营养状态,血清维生素A及视黄醇结合蛋白4水平分析[J].东南大学学报(医学版),2020,39(2):163-168.
- [18] 周丽英,何爱嫦,赵芳.子宫内膜异位症影响因素分析[J].中国妇幼保健,2015,30(24):4180-4182.
- [19] 熊英,万永强,张世平,等.血清视黄醇结合蛋白4及性激素水平与子宫内膜增生患者子宫内膜厚度的关系[J].中国妇幼保健,2018,33(19):4338-4341.
- [20] 孙阿梅,刘长云,刘汉蓉,等.补肾祛瘀方联合丹那唑对子宫内膜异位症患者血清雌/孕激素、前列腺素的影响[J].世界中医药,2018,13(3):683-686,690.

(收稿日期:2020-08-18,修回日期:2020-10-22)