

【临床研究】

本文引用:王波. 血清基质金属蛋白酶组织抑制剂-1、胰岛素样生长因子-1和表皮生长因子水平检测在子宫肌瘤诊断中的价值[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(12): 1098-1100. DOI: 10. 7683/xyxyxb. 2016. 12. 022.

血清基质金属蛋白酶组织抑制剂-1、胰岛素样生长因子-1和表皮生长因子水平检测在子宫肌瘤诊断中的价值

王波

(湖北省妇幼保健院妇科, 湖北 武汉 430070)

摘要: **目的** 探讨血清中基质金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及表皮生长因子(EGF)水平检测在子宫肌瘤诊断中的价值。**方法** 选取2014年2月至2015年11月在湖北省妇幼保健院接受手术治疗的65例子宫肌瘤患者为子宫肌瘤组,其中黏膜下肌瘤27例(黏膜下肌瘤组),非黏膜下肌瘤38例(非黏膜下肌瘤组);并选取同期体检健康女性57例为对照组。采用酶联免疫吸附试验测定受试者血清中TIMP-1、IGF-1和EGF水平;对各组受试者血清中TIMP-1、IGF-1及EGF水平进行比较,并分析血清中TIMP-1、IGF-1及EGF水平检测对子宫肌瘤诊断的价值。**结果** 子宫肌瘤组患者血清中TIMP-1、IGF-1和EGF水平显著高于对照组($P < 0.01$)。黏膜下肌瘤组患者血清中TIMP-1、IGF-1和EGF水平显著高于非黏膜下肌瘤组($P < 0.01$)。当TIMP-1取 $117.03 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时对子宫肌瘤诊断的灵敏度为76.81%,特异度为90.23%;当IGF-1取 $582.04 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时对子宫肌瘤诊断的灵敏度为46.36%,特异度为80.74%;当EGF取 $357.15 \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 时对子宫肌瘤诊断的灵敏度为83.27%,特异度为51.26%;TIMP-1、EGF对子宫肌瘤诊断的灵敏度显著高于IGF-1($P < 0.01$),TIMP-1和EGF对子宫肌瘤诊断的灵敏度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。TIMP-1、IGF-1对子宫肌瘤诊断的特异度显著高于EGF($P < 0.01$),TIMP-1和IGF-1对子宫肌瘤诊断的特异度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。3项指标联合检测对子宫肌瘤诊断的灵敏度为93.47%,特异度为94.59%,3项指标联合检测对子宫肌瘤诊断的灵敏度显著高于TIMP-1和IGF-1($P < 0.05$),但与EGF对子宫肌瘤诊断的灵敏度比较差异无统计学意义($P > 0.05$);3项指标联合检测对子宫肌瘤诊断的特异度显著高于IGF-1、EGF($P < 0.05$),但与TIMP-1对子宫肌瘤诊断的特异度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** TIMP-1、IGF-1和EGF可作为诊断子宫肌瘤的血清学指标,3项指标联合检测对子宫肌瘤的诊断具有重要参考价值。

关键词: 基质金属蛋白酶组织抑制剂-1;胰岛素样生长因子-1;表皮生长因子;子宫肌瘤

中图分类号: R737.33 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)12-1098-03

Value of serum tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, insulin like growth factor-1 and epidermal growth factor in the diagnosis of uterus myoma

WANG Bo

(Department of Gynecology, Hubei Maternal and Child Health Hospital, Wuhan 430070, Hubei Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of serum tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1), insulin like growth factor-1 (IGF-1) and epidermal growth factor (EGF) in the diagnosis of uterus myoma. **Methods** Sixty-five patients with uterus myoma who underwent operation in Hubei Maternal and Child Health Hospital from February 2014 to November 2015 were selected as uterus myoma group, and 57 cases of healthy women were selected as control group. Among the patients with uterus myoma, there were 27 cases of submucous myoma (submucous myoma group) and 38 cases of non-submucosal myoma (non-submucosal myoma group). The levels of serum TIMP-1, IGF-1 and EGF were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of serum TIMP-1, IGF-1 and EGF were compared in the groups. The value of serum TIMP-1, IGF-1 and EGF levels in the diagnosis of uterine myoma was analyzed. **Results** The levels of serum TIMP-1, IGF-1 and EGF in uterus myoma group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$). The levels of serum TIMP-1, IGF-1 and EGF in submucous myoma group were significantly higher than those in non-submucous myoma group ($P < 0.01$). When the TIMP-1 level was $117.03 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, the sensitivity and specificity to the diagnosis of uterus myoma was 76.81% and 90.23% respectively. When the IGF-1 level was $582.04 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, the sensitivity and specificity to the diagnosis of uterus myoma was 46.36% and 80.74% respectively. When the EGF level was $357.15 \text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, the sensitivity and specificity to the diagnosis of uterus myoma was 83.27% and 51.26% respectively. The sensitivity of EGF and TIMP-1 to the diagnosis of uterus myoma was significantly higher than that of IGF-1 ($P < 0.01$), but there was no significant difference in the sensitivity of TIMP-1 and EGF in the diagnosis of uterus myoma ($P > 0.05$). The specificity of TIMP-1 and IGF-1 to the diagnosis of uterus myoma was significantly higher than that of EGF ($P < 0.01$), but there was no significant difference in the specificity of TIMP-1 and IGF-1

DOI: 10. 7683/xyxyxb. 2016. 12. 022

收稿日期: 2016-08-16

作者简介: 王波(1973-), 女, 湖北武汉人, 学士, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤。

in the diagnosis of uterus myoma ($P > 0.05$). The sensitivity and specificity of combined detection of the three indexes to the diagnosis of uterus myoma was 93.47% and 94.59% respectively. The sensitivity of combined detection of the three indexes to the diagnosis of uterus myoma was significantly higher than that of TIMP-1 and IGF-1 ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the sensitivity of combined detection of the three indexes and EGF in the diagnosis of uterus myoma ($P > 0.05$). The specificity of combined detection of the three indexes to the diagnosis of uterus myoma was significantly higher than that of IGF-1 and EGF ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the sensitivity of combined detection of the three indexes and TIMP-1 in the diagnosis of uterus myoma ($P > 0.05$). **Conclusion** TIMP-1, IGF-1 and EGF can be used as serological markers for diagnosis of uterus myoma; the combined detection of them has important reference value for the diagnosis of uterus myoma.

Key words: tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1; insulin-like growth factor-1; epidermal growth factor; uterine myoma

子宫肌瘤是女性常见的良性肿瘤^[1],是由于子宫平滑肌细胞增生,且有部分纤维结缔组织聚集而形成^[2],多发于35~50岁女性,发病率约为25%^[3],主要临床表现为贫血、不孕、流产等^[4],对患者的生活及身心健康造成影响。目前,子宫肌瘤的发病机制复杂,尚未完全阐明^[5],且子宫肌瘤患者早期大多无明显临床表现^[6]。因此,如何早期诊断子宫肌瘤是目前医学界主要的研究方向,对于相关检测指标的选择临床尚无统一的标准。本研究旨在探究子宫肌瘤患者血清中基质金属蛋白酶抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)和表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)水平,评价其对子宫肌瘤的诊断价值,为选择子宫肌瘤的血清学诊断指标提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年2月至2015年11月在湖北省妇幼保健院接受手术治疗的子宫肌瘤患者65例(子宫肌瘤组),年龄39~54岁,平均(44.53 ± 6.57)岁;有生育史50例,无生育史15例;子宫肌瘤部位:黏膜下肌瘤27例(黏膜下肌瘤组),非黏膜下肌瘤38例(非黏膜下肌瘤组);均经手术切除后病理检查证实为子宫肌瘤。另外,选取同期体检健康女性57例为对照组,年龄37~55岁,平均(45.18 ± 6.29)岁,有生育史48例,无生育史9例;超声检查均未发现子宫及双侧附件异常表现。子宫肌瘤组与对照组研究对象的年龄、生育史比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 检测方法 抽取子宫肌瘤组患者术前及对照组健康女性的清晨空腹静脉血5 mL, 1 500 r · min⁻¹离心15 min,取上清液,置于-20℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验测定血清中TIMP-1、IGF-1及EGF水平,试剂盒购自美国R&D公司,所有操作按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 应用SPSS 22.0软件进行统计学分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清中TIMP-1、IGF-1和EGF水平检测对子宫肌瘤的诊断价值; $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 子宫肌瘤组与对照组受试者血清中TIMP-1、IGF-1及EGF水平比较 结果见表1。子宫肌瘤组患者血清中TIMP-1、IGF-1和EGF水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表1 子宫肌瘤组与对照组受试者血清中TIMP-1、IGF-1及EGF水平比较

Tab.1 Comparison of the levels of serum TIMP-1, IGF-1 and EGF between uterine myoma group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TIMP-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IGF-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	EGF/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	57	94.24 ± 3.36	415.18 ± 69.64	215.35 ± 109.17
子宫肌瘤组	65	135.17 ± 6.25	1 247.51 ± 74.37	324.51 ± 167.29
<i>t</i>		4.20	63.53	44.15
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

2.2 不同部位子宫肌瘤患者血清中TIMP-1、IGF-1及EGF水平比较 结果见表2。黏膜下肌瘤组患者血清中TIMP-1、IGF-1和EGF水平显著高于非黏膜下肌瘤组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表2 不同部位子宫肌瘤患者血清中TIMP-1、IGF-1及EGF水平比较

Tab.2 Comparison of the levels of serum TIMP-1, IGF-1 and EGF in patients with uterine myoma at different locations ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TIMP-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IGF-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	EGF/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
非黏膜下肌瘤组	38	116.17 ± 6.38	1 225.13 ± 70.67	285.47 ± 149.62
黏膜下肌瘤组	27	153.24 ± 5.95	1 319.28 ± 68.25	394.52 ± 162.21
<i>t</i>		5.37	2.79	23.73
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

2.3 血清中TIMP-1、IGF-1及EGF水平检测对子宫肌瘤的诊断价值 结果见图1。ROC曲线分析显示,当TIMP-1取117.03 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时对子宫肌瘤诊断的灵敏度为76.81%,特异度为90.23%;当IGF-1取582.04 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时对子宫肌瘤诊断的灵敏度为46.36%,特异度为80.74%;当EGF取357.15 $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 时对子宫肌瘤诊断的灵敏度为83.27%,特异度为51.26%;TIMP-1、EGF对子宫肌瘤诊断的灵敏度显著高于IGF-1($\chi^2 = 24.42, 17.63, P < 0.01$),TIMP-1和EGF对子宫肌瘤诊断的灵敏度比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.73, P > 0.05$)。TIMP-1、IGF-1对子宫肌瘤诊断的特异度显著高于EGF($\chi^2 = 20.29、$

9.86, $P < 0.01$), TIMP-1 和 IGF-1 对子宫肌瘤诊断的特异度比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.36, P > 0.05$)。3 项指标联合检测对子宫肌瘤诊断的灵敏度为 93.47%, 特异度为 94.59%, 3 项指标联合检测对子宫肌瘤诊断的灵敏度显著高于 TIMP-1 和 IGF-1 ($\chi^2 = 5.47, 29.96, P < 0.05$), 但与 EGF 对子宫肌瘤诊断的灵敏度比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.69, P > 0.05$); 3 项指标联合检测对子宫肌瘤诊断的特异度显著高于 IGF-1、EGF ($\chi^2 = 4.65, 25.02, P < 0.05$), 但与 TIMP-1 对子宫肌瘤诊断的特异度比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.44, P > 0.05$)。

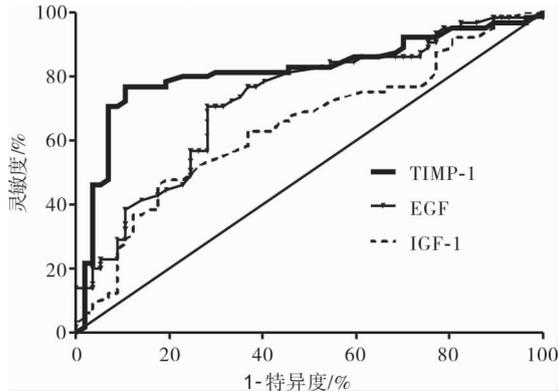


图1 血清 TIMP-1、IGF-1 和 EGF 水平对子宫肌瘤诊断的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum TIMP-1, IGF-1 and EGF levels in the diagnosis of uterine myoma

3 讨论

虽然子宫肌瘤属于良性肿瘤,但也有恶变的可能^[7],其危害不容忽视。子宫肌瘤的病因及发病机制错综复杂,大多数学者认为与基因、细胞增殖和凋亡及细胞因子等多因素相关^[8],肌瘤位置的不同还会引起多种临床表现,常见的有月经量增多、经期延长、下腹包块、盆腔压迫感等,甚至可能导致患者不孕或流产等^[9]。但是,早期子宫肌瘤症状多不明显,大多数患者在体检中发现,且其发病率呈逐年上升及年轻化趋势^[10]。

有研究表明,细胞外基质降解是肿瘤生长过程中的必要因素^[11]。TIMP-1 是常见的基质金属蛋白酶抑制剂,当其在正常机体中过分表达时可以对细胞外基质进行降解,导致正常基底膜破坏^[12]。EGF 和 IGF-1 是机体重要的生长因子,可以共同作用促使多种细胞分化成熟,亦可以调控肿瘤组织的生长分化。当 EGF 和 IGF-1 在血清及组织中过度表达时,可能会造成机体正常细胞增殖加速及凋亡减少等^[13]。邹晶等^[14]研究显示,高水平的肝素结合性 EGF 可能是翼状胥肉发生发展的重要因素。楚冬梅等^[15]研究显示,miR-125a-5P 通过靶向沉默生长因子受体结合蛋白-10 的表达,抑制髓母细胞瘤 EGF 受体下游信号通路,发挥肿瘤生长抑制作用。本研究旨在通过观察子宫肌瘤患者血清中 TIMP-1、IGF-1 及 EGF 水平变化,评价其对子宫肌瘤的诊断价值。

本研究发现,子宫肌瘤组患者血清中 TIMP-1、IGF-1 及 EGF 水平显著高于对照组,说明子宫肌瘤患者血清中 TIMP-1、IGF-1 及 EGF 水平明显上升;黏膜下肌瘤组患者血清中 TIMP-1、IGF-1 及 EGF 水平显著高于非黏膜下肌瘤组患者,说明血清 TIMP-1、IGF-1 及 EGF 水平与子宫肌瘤生长部位有关;ROC 曲线分析显示,3 项指标联合检测对子宫肌瘤诊断的灵敏度显著高于 TIMP-1 和 IGF-1,但与 EGF 对子宫肌瘤诊断的灵敏度比较差异无统计学意义;3 项指标联合检测对子宫肌瘤诊断的特异度显著高于 IGF-1、EGF,但与 TIMP-1 对子宫肌瘤诊断的特异度比较差异无统计学意义;表明 3 项指标联合检测对子宫肌瘤的诊断价值较大,具有一定的临床指导意义。

综上所述,子宫肌瘤患者血清中 TIMP-1、IGF-1 及 EGF 水平显著升高,可作为诊断子宫肌瘤的血清学指标,3 项指标联合检测对子宫肌瘤的诊断具有重要参考价值。

参考文献:

- [1] DI T S, MASSARI S, MALVASI A, et al. Gene expression analysis reveals an angiogenic profile in uterine leiomyoma pseudocapsule [J]. *Mol Hum Reprod*, 2013, 19(6): 380-387.
- [2] 郭美芳, 杨元锋. 曲普瑞林治疗子宫肌瘤的临床疗效及安全性分析 [J]. *中国医药指南*, 2016, 14(2): 113-114.
- [3] ISLAM M S, PROTIC O, GIANNUBILO S R, et al. Uterine leiomyoma; available medical treatments and new possible therapeutic options [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(3): 921-934.
- [4] 周晓旭. 超声在子宫肌瘤诊断及鉴别诊断中的临床应用 [J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(20): 25-26.
- [5] 陈亚玲. TSP-1、IGF-II 蛋白及 PCNA 在子宫肌瘤组织中的表达及临床意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(31): 5464-5466.
- [6] 高亚洲, 孟祥玲, 马秀娟. 腹腔镜手术治疗子宫肌瘤对缩短住院时间、降低并发症的作用 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(35): 6376-6377.
- [7] ISLAM M S, PROTIC O, STORTONI P, et al. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma [J]. *Fertil Steril*, 2013, 100(1): 178-193.
- [8] 张崇移. TRAIL 及其受体与子宫肌瘤发病机制的相关性研究 [J]. *中华全科医学*, 2014, 12(5): 771-772.
- [9] 李霞. 腹腔镜子宫肌瘤剔除术与开腹子宫肌瘤剔除术治疗子宫肌瘤疗效比较 [J]. *新乡医学院学报*, 2015, 32(4): 359-360, 363.
- [10] SANTAK G, GLAVIC Z, BEGIC L, et al. Acute abdomen caused by huge pedunculated uterine leiomyoma in torsion [J]. *ANZ J Surg*, 2013, 83(1/2): 96-97.
- [11] 翁鉴, 曾晖, 肖德明, 等. 肿瘤坏死因子- α 对关节软骨细胞外基质降解代谢的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(12): 3106-3109.
- [12] REIS S T, VIANA N I, ISCAIFE A, et al. Loss of TIMP-1 immune expression and tumor recurrence in localized prostate cancer [J]. *Int Braz J Urol*, 2015, 41(6): 1088-1095.
- [13] 刘润萍, 孙丽莎, 陈秋. 胰岛素样生长因子-1 与糖尿病合并骨质疏松的关系研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2013, 16(3): 237-239.
- [14] 邹晶, 喻理, 许博涵, 等. 肝素结合性表皮生长因子在翼状胥肉中的表达及意义 [J]. *眼科新进展*, 2015, 35(3): 214-217.
- [15] 楚冬梅, 刘晓智, 高心静, 等. miR-125a-5P 通过靶向生长因子受体结合蛋白-10 调控髓母细胞瘤表皮生长因子受体信号通路 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(20): 1585-1588.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)