

本文引用格式:周凯文,李琳,程黎.子宫内膜异位症组织STC2、PGK1表达与患者预后的关系[J].安徽医学,2023,44(12):1488-1492.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.12.014

· 临床医学 ·

子宫内膜异位症组织 STC2、PGK1 表达与患者预后的关系

周凯文 李琳 程黎

[摘要] 目的 探讨子宫内膜异位症(EMs)组织斯钙素-2(STC2)、磷酸甘油酸激酶1(PGK1)表达与患者预后的关系。方法 选取2019年3月至2021年10月期间在襄阳市中心医院行腹腔镜手术治疗的64例EMs患者作为研究对象,受试者工作特征(ROC)曲线分析STC2、PGK1对EMs患者预后的评估价值;logistic回归分析行腹腔镜手术治疗的EMs患者预后的影响因素。结果 异位内膜组织中STC2、PGK1表达水平高于在位内膜组织,差异有统计学意义($P<0.05$),预后不良组患者AFS分期Ⅲ~Ⅳ期占比及异位内膜组织中STC2、PGK1表达水平平均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。STC2、PGK1二者联合预测EMs患者预后不良的曲线下面积(AUC)为0.930。STC2、PGK1均是EMs患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。结论 EMs患者异位内膜组织中STC2、PGK1表达水平升高,二者联合对患者预后具有较高的预测价值。

[关键词] 子宫内膜异位症;斯钙素-2;磷酸甘油酸激酶1;预后

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.12.014

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是好发于育龄期女性的妇科疾病,由有活性的子宫内膜细胞异常种植在宫腔外而引发,具有雌激素依赖性^[1]。EMs患者会伴随不同程度的腹痛,还有部分患者合并不孕,严重影响生活质量。虽然EMs是一种良性疾病,但其病理过程与恶性肿瘤的发展过程类似,如种植、侵袭、转移等,其具体发生机制尚不十分明确^[2]。腹腔镜手术是治疗EMs的有效手段,可以通过切除病灶遏制疾病发展,但有相当一部分EMs患者在腹腔镜术后再次复发,预后不良^[3]。因此研究EMs形成的分子机制对于EMs的防治具有重要意义。斯钙素-2(stannio-calcin-2, STC2)是广泛表达于人体各个组织的糖蛋白激素,最早发现于硬骨鱼类,可以参与钙磷代谢的调控,进而参与人体多种生理过程的调节^[4]。近年来研究发现,STC2与肿瘤的生长、侵袭密切相关,在多种癌症组织中呈现高表达^[5]。磷酸甘油酸激酶1(phosphoglycerate kinase 1, PGK1)是一种参与糖酵解催化的糖酵解酶,可以在催化1,3-二磷酸甘油酸转变的过程中产生能量,为肿瘤细胞供能^[6],对肿瘤细胞增殖具有促进作用。由于EMs的发展与肿瘤的增殖和侵袭过程类似,因此推测STC2、PGK1可能参与了EMs的发生发展,鉴于此,本研究检测子宫内膜异位症组织中STC2、PGK1表达情况,分析其与EMs的发展及患者预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年3月至2021年10月期间在襄阳市中心医院行腹腔镜手术治疗的64例EMs患者作为研究对象,术中收集患者在位内膜组织和异位内膜组织,并收集整理患者的临床资料,患者年龄22~47岁,平均(37.39±8.76)岁。纳入标准:①患者符合相关诊断标准,且术后病理学检查确诊为EMs^[7];②年龄≥18岁;③患者符合腹腔镜手术指征;④组织标本保存完整,患者临床资料齐全;⑤患者知情同意本研究,配合度较好。排除标准:①存在意识障碍;②合并恶性肿瘤;③合并血液系统或免疫系统疾病;④合并子宫肌瘤、子宫内膜息肉等其他子宫疾病;⑤术前接受过激素药物或其他治疗。本研究通过我院伦理委员会批准(批号:2019022101)。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 通过查询病例、询问等方式收集患者基线资料,包括年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、病变类型、既往孕产史等。

1.2.2 qRT-PCR法检测组织中STC2、PGK1表达水平 取组织样本,按照Trizol试剂盒(上海源叶生物科技有限公司)操作步骤分离提取组织总RNA,参照逆转录试剂盒(上海恒远生物科技有限公司)操作步骤逆转录合成cDNA,采用qRT-PCR仪(美国ABI公司)检测组织中STC2 mRNA、PGK1 mRNA的相对表达量。

STC2 引物序列：上游：5'-ATGCTACCTCAAGCACGACCF-3'，下游：5'-TCTGCTCACACTGAACCF-3'；PGK1 引物序列：5'-TCACTCGGGCTAAGCAGATT-3'，5'-CAGTGCTCA-CATGGCTGACT-3'，引物由上海生工生物工程有限公司合成，GAPDH 做内参，使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法(Ct 为循环阈值)计算目标基因相对表达量。

1.2.3 随访 对所有患者进行为期1年的随访，每6个月进行1次盆腔B超检查，若患者痛经症状消失后再次出现，B超检查提示有EMs表现，则判定为复发，根据患者是否复发分别纳入预后不良组和预后良好组。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0软件处理数据，计数资料以例(%)表示，采用 χ^2 检验；计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 t 检验进行组间比较；双变量Pearson法分析EMs患者异位内膜组织中STC2、PGK1表达的相关性；受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析STC2、PGK1对EMs患者预后不良的预测价值，曲线下面积(area under the curve, AUC)比较采用 Z 检验；logistic分析EMs患者预后的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 异位内膜组织和在位内膜组织中STC2、PGK1水平情况 异位内膜组织中STC2、PGK1水平均高于在位内膜组织，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 异位内膜组织和在位内膜组织中STC2、PGK1水平比较($\bar{x}\pm s$)

组织	例数	STC2 mRNA 相对表达量	PGK1 mRNA 相对表达量
在位内膜组织	64	1.02±0.27	1.05±0.28
异位内膜组织	64	1.38±0.36	1.46±0.39
t 值		6.400	6.832
P 值		<0.001	<0.001

注：STC2为斯钙素-2，PGK1为磷酸甘油酸激酶1。

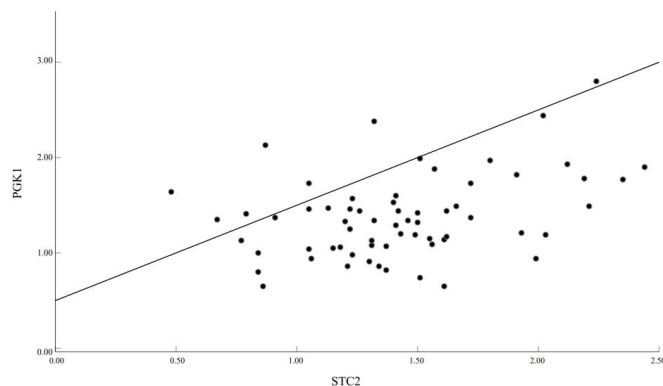
2.2 不同预后EMs患者基线资料及异位内膜组织中STC2、PGK1表达比较 不同预后患者年龄、BMI、病变类型、月经周期、盆腔手术史、人流史相比差异无统计学意义($P>0.05$)；预后不良组患者AFS分期Ⅲ~Ⅳ期占比及异位内膜组织中STC2、PGK1表达水平均高于预后良好组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 EMs患者异位内膜组织中STC2、PGK1表达的相关性分析 Pearson相关性分析结果显示，异位内膜组织中STC2、PGK1表达呈正相关($r=0.300$, $P=0.016$)。见图1。

表2 不同预后EMs患者基线资料及异位内膜组织中STC2、PGK1表达水平比较

项目	预后良好组 ($n=47$)	预后不良组 ($n=17$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	36.58±8.66	39.63±9.04	1.230	0.223
BMI(kg/m ²)	21.34±2.36	21.63±2.58	0.424	0.673
AFS分期[例(%)]			4.813	0.028
Ⅰ~Ⅱ	31(65.96)	6(35.29)		
Ⅲ~Ⅳ	16(34.04)	11(64.71)		
病变类型[例(%)]			1.727	0.189
卵巢型	40(85.11)	12(70.59)		
深部浸润型	7(14.89)	5(29.41)		
月经周期[例(%)]			0.062	0.803
增殖期	26(55.32)	10(58.82)		
分泌期	21(44.68)	7(41.18)		
盆腔手术史[例(%)]			0.347	0.556
有	8(17.02)	4(23.53)		
无	39(82.98)	13(76.47)		
人流史[例(%)]			0.642	0.423
有	16(34.04)	4(23.53)		
无	31(65.96)	13(76.47)		
STC2 mRNA 相对表达量	1.24±0.31	1.77±0.50	5.081	<0.001
PGK1 mRNA 相对表达量	1.29±0.34	1.93±0.53	5.684	<0.001

注：BMI为身体质量指数，AFS分期为子宫内膜异位症分期标准，STC2为斯钙素-2，PGK1为磷酸甘油酸激酶1。



注：STC2为斯钙素-2，PGK1为磷酸甘油酸激酶1。

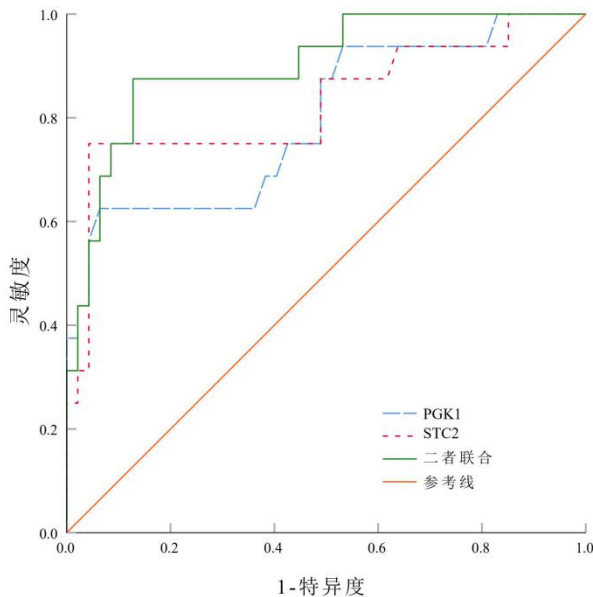
图1 异位内膜组织中STC2、PGK1相对表达量的相关性

2.4 STC2、PGK1对EMs患者行腹腔镜手术治疗预后的预测价值 为了探究STC2、PGK1对EMs患者行腹腔镜手术治疗预后的预测价值，以患者的预后情况为状态变量(预后良好=0，预后不良=1)，以异位内膜组织中STC2、PGK1表达水平为检验变量绘制ROC曲线。结果显示，STC2、PGK1以及二者联合预测EMs患者预后不良的AUC分别为0.851、0.804、0.930，二者联合

的预测效能优于 STC2、PGK1 各自单独预测 (0.023), 且二者联合后灵敏度有所提高。见表 3、图 2。

表3 STC2、PGK1对EMs患者行腹腔镜手术治疗预后的预测价值

变量	AUC	截断值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
STC2	0.851	1.62	0.740~0.928	58.82	95.74	0.546
PGK1	0.804	1.48	0.686~0.893	88.24	68.09	0.563
二者联合	0.930	-	0.838~0.979	94.12	78.72	0.728



注:STC2为斯钙素-2,PGK1为磷酸甘油酸激酶1。

图2 STC2、PGK1预测EMs患者行腹腔镜手术治疗预后的ROC曲线

2.5 单因素 logistic 分析 EMs 患者预后的影响因素以 EMs 患者预后情况为因变量(0=预后良好,1=预后不良),以 AFS 分期(Ⅲ~Ⅳ期赋值“1”、Ⅰ~Ⅱ期赋值“0”)、异位内膜组织 STC2 水平(连续变量)、PGK1 水平(连续变量)为自变量进行单因素 Logistic 回归分析,结果显示:AFS 分期以及异位内膜组织中 STC2、PGK1 均

是 EMs 患者预后的影响因素($P<0.05$)。见表 4。

2.6 多因素 logistic 分析 EMs 患者预后的影响因素以表 4 中单因素分析有差异的因素 AFS 分期(Ⅲ~Ⅳ期赋值“1”、Ⅰ~Ⅱ期赋值“0”)、STC2(连续变量)、PGK1(连续变量)为自变量,患者预后情况为因变量(0=预后良好,1=预后不良),以输入法筛选自变量,进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,AFS 分期以及异位内膜组织中 STC2、PGK1 均是 EMs 患者预后的影响因素($P<0.05$)。见表 5。

3 讨论

EMs 在妇科疾病中较为常见,是指子宫内膜组织种植于宫腔外并继续生长蔓延,而异位子宫内膜容易出现病变,累及周围组织,不仅会导致 EMs 患者出现痛经、盆腔粘连、包块等^[8-9],还可能由于盆腔的慢性炎症导致患者出现不孕不育等不良临床结局^[10]。EMs 的发病机制尚不十分明确,针对这一点,国内外许多研究者已经提出了不同的机制,认为 EMs 的发生可能与免疫平衡、炎症反应、上皮细胞上皮-间质转化等有关,但均无法完全解释 EMs 的发生机制。近年来患 EMs 的女性越来越多,保守腹腔镜手术可在切除病灶组织的同时保留患者生育功能,已经广泛应用于 EMs 的治疗,但腹腔镜术后复发率较高,影响患者预后^[11]。因此,寻找影响 EMs 患者行腹腔镜后预后的有关指标,有利于尽早判断患者预后,及时采取积极的治疗措施,减轻患者

表4 单因素 logistic 分析 EMs 患者预后的影响因素

影响因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
AFS	0.426	0.113	14.207	<0.001	1.531	1.227~1.911
STC2	0.5446	0.211	6.649	0.010	1.723	1.139~2.606
PGK1	0.649	0.274	5.605	0.018	1.913	1.118~3.273

注:AFS分期为子宫内膜异位症分期标准,STC2为斯钙素-2,PGK1为磷酸甘油酸激酶1。

表5 多因素 logistic 分析 EMs 患者预后的影响因素

影响因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
AFS	0.489	0.167	8.581	0.003	1.631	1.176~2.263
STC2	0.748	0.225	11.055	<0.001	2.113	1.359~3.284
PGK1	0.633	0.218	8.428	0.004	1.883	1.228~2.887
常量	-0.780	0.547	2.031	0.154	0.459	-

注:AFS分期为子宫内膜异位症分期标准,STC2为斯钙素-2,PGK1为磷酸甘油酸激酶1。

术后复发的痛苦。

STC2是一种可以调节钙磷运输、钙磷平衡的糖素蛋白,基因位于染色体5q35上,能够在抵制异位钙化的同时促进无机盐诱导的钙化^[12]。目前与STC2的研究多集中在其与癌症的关系方面,生理条件下,STC2能够帮助细胞对应激状态,防止细胞凋亡,而在癌症状态下,STC2大量分泌,影响肿瘤细胞的内质网、线粒体功能,促进上皮-间质转化,进而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭^[13-14]。高辉等^[15]研究结果显示,STC2在宫颈癌组织中的阳性表达率显著高于正常宫颈组织,且与宫颈癌的癌症进展程度有关;付长红等^[16]研究则显示,STC2在子宫内膜癌组织中表达显著高于癌旁组织,且与FIGO分期、分化程度以及淋巴结转移情况有关。本研究结果显示,异位内膜组织中STC2水平明显高于在位内膜组织,提示STC2可能与EMs的发生有关,而对比不同预后EMs患者异位内膜组织中STC2水平发现,预后不良患者异位内膜组织中STC2水平显著高于预后良好患者,提示STC2水平可能影响EMs患者的预后。EMs的发展具有恶性肿瘤的特征,因此猜测STC2可能通过促进子宫内膜组织的增殖和黏附参与EMs的发生。通过绘制ROC曲线发现,STC2预测EMs患者预后不良的AUC为0.851,特异度为95.74%,灵敏度为58.82%,当异位内膜组织中STC2表达水平高于1.62时,提示EMs患者预后不良的可能性更大。

研究表明,正常细胞主要通过三羧酸循环提供能量,而癌细胞生长和转移的主要能量来源则是糖酵解过程^[17]。PGK1是参与糖酵解的关键酶,PGK1介导的糖酵解是肿瘤细胞在无氧条件下产生能量的重要途径^[18],糖酵解过程能快速产生能量,满足细胞快速增殖的需求。郭静等^[19]研究显示,子宫内膜癌组织中PGK1的阳性表达率显著高于正常内膜组织,且PGK1的阳性表达率随着癌症的进一步恶化而提高,表明PGK1能够促进癌细胞增殖,加剧癌症恶化。目前有关PGK1与EMs关系的报道较少,但研究表明,糖酵解标志物在EMs患者中表达增加,糖酵解在EMs的发展过程中起到至关重要的作用^[20]。本研究结果显示,异位内膜组织中PGK1水平显著高于在位内膜组织,且预后不良患者异位内膜组织中PGK1水平显著高于预后良好患者,提示PGK1可能参与了EMs的发生与发展过程,并与患者预后密切相关。ROC曲线分析结果显示,PGK1预测EMs患者预后不良的AUC为0.804,灵敏度为88.24%,特异度为68.09%,当异位内膜组织中PGK1表达水平高于1.48时,提示EMs患者预后不良的可能性更大。另外,Pearson相关性分析结果显示,EMs患

者异位内膜组织中PGK1和STC2表达水平呈正相关,因此笔者进一步分析了二者联合检测对腹腔镜术后EMs患者预后的预测价值,结果显示其AUC为0.930,预测效能显著优于PGK1、STC2单独预测,说明二者联合对于腹腔镜术后EMs患者预后的预测价值更高。logistic分析结果显示,AFS分期以及异位内膜组织中STC2、PGK1均是EMs患者预后的影响因素,STC2及PGK1可能通过促进异位内膜组织细胞的增殖、侵袭,影响EMs患者的预后。因此,建议异位内膜组织中STC2、PGK1表达水平升高的EMs患者在腹腔镜术后尽早采取药物治疗,改善预后。

综上所述,EMs患者异位内膜组织中STC2、PGK1表达水平升高,行腹腔镜手术治疗的EMs患者预后不良可能与异位内膜组织中STC2、PGK1表达水平升高有关,二者联合对患者预后具有较高的预测价值,但其具体作用机制仍需要进一步研究探讨。

参考文献

- [1] 李青,卫兵. 子宫内膜异位症患者腹腔液中TNF- α 、IL-1 β 和ATG9A的表达水平及其相关性分析[J]. 安徽医学, 2021, 42(6): 598-601.
- [2] KONINCKX P R, USSIA A, ADAMYAN L, et al. The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2021, 71(1): 14-26.
- [3] 刘娟,李冰,唐妮,等. 血清VCAM-1、PAI-1水平对子宫内膜异位症患者腹腔镜手术治疗预后的影响[J]. 中国性科学, 2022, 31(2): 122-125.
- [4] JOSHI A D. New insights into physiological and pathophysiological functions of stanniocalcin 2[J]. Front Endocrinol, 2020, 11(1): 172.
- [5] LI S, HUANG Q, LI D, et al. The significance of Stanniocalcin 2 in malignancies and mechanisms[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 7276-7285.
- [6] FU Q, YU Z. Phosphoglycerate kinase 1 (PGK1) in cancer: A promising target for diagnosis and therapy[J]. Life Sci, 2020, 256(1): 1-28.
- [7] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊治指南[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(3): 161-169.
- [8] OSUGA Y, SEKI Y, TANIMOTO M, et al. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: A randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Fertil Steril, 2021, 115(2): 397-405.
- [9] MERESMAN G F, GÖTTE M, LASCHKE M W. Plants as source of new therapies for endometriosis: A review of pre-

- clinical and clinical studies[J]. *Hum Reprod Update*, 2021, 27(2): 367–392.
- [10] ARAFAH M, RASHID S, AKHTAR M. Endometriosis: a comprehensive review[J]. *Adv Anat Pathol*, 2021, 28(1): 30–43.
- [11] 朱慧, 赵纯, 曹曦霞, 等. 子宫内膜异位症患者外周血血栓素A2和T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3水平与病情严重程度关系[J]. *中国医药*, 2022, 17(10): 1529–1533.
- [12] 董薇, 张敬, 朱艳丽, 等. 食管鳞癌中STC2、MMP-9及PCNA表达情况[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(3): 388–390, 402.
- [13] QIE S, SANG N. Stanniocalcin 2 (STC2): a universal tumour biomarker and a potential therapeutic target[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 161.
- [14] 陈永禄, 温丽慧, 谢友琴. Stat3、STC2在喉癌组织中的表达及意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(11): 1166–1168.
- [15] 高辉, 张雪, 刘文月. 斯钙素2、转移抑制基因23-H1在宫颈癌组织中的表达及临床意义[J]. *癌症进展*, 2021, 19(5): 483–486.
- [16] 付长红, 陆晓媛. 斯钙素-2在子宫内膜癌中的表达[J]. *安徽医药*, 2020, 24(1): 144–146.
- [17] EL-FAR A H, AL JAOUNI S K, LI X, et al. Cancer metabolism control by natural products: Pyruvate kinase M2 targeting therapeutics[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(8): 3181–3201.
- [18] CHU Z, HUO N, ZHU X, et al. FOXO3A-induced LINC00926 suppresses breast tumor growth and metastasis through inhibition of PGK1-mediated Warburg effect[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(9): 2737–2753.
- [19] 郭静, 王雅莉, 李红娟, 等. MTA2、PGK1在子宫内膜癌组织中的表达及其与肿瘤进展的关系[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(9): 1442–1444, 1452.
- [20] WANG Y, XIU J, YANG T, et al. HSF1 promotes endometriosis development and glycolysis by up-regulating PFKFB3 expression[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 86–95.

(2023-02-07收稿)

(本文编校:张迪)