

血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 检测对子宫腺肌病的临床诊断价值

费婷婷,徐 鸣,俞剑娣,张文倩,汤海莉

复旦大学附属妇产科医院日间手术病房,上海 200090

摘要:目的 评价血清热休克蛋白(HSP)90A、磷酸化应激诱导蛋白-1(STIP-1)和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)检测对子宫腺肌病的临床诊断价值。方法 选择 2020 年 1 月至 2022 年 6 月在该院诊断为子宫腺肌病的患者 117 例作为子宫腺肌病组。选择该院同期健康体检女性 65 例作为健康对照组。采用单因素分析和多因素 Logistic 回归分析子宫腺肌病的影响因素,分析血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 检测诊断子宫腺肌病的效能,以及其与子宫腺肌病严重程度和痛经严重程度的关系。结果 子宫腺肌病组患者妊娠次数、流产次数、月经天数、糖类抗原(CA)125、HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 水平均明显高于健康对照组($P < 0.05$),而两组在年龄、初潮年龄、结婚年龄和月经周期方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现,血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 是子宫腺肌病的独立影响因素($P < 0.05$)。血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 检测诊断子宫腺肌病的效能明显高于 CA125($P < 0.05$),联合检测的灵敏度为 83.8%,特异度为 98.5%,曲线下面积(AUC)为 0.971,明显优于单个指标[HSP90A($Z = 4.080, P < 0.001$)、STIP-1($Z = 4.256, P < 0.001$)和 IGF-1($Z = 3.977, P < 0.001$)],而 3 个指标 AUC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 水平随着子宫腺肌病和痛经严重程度的升高而升高($P < 0.05$)。结论 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 参与了子宫腺肌病的发生、发展过程,联合检测有助于提高对子宫腺肌病的辅助诊断效能。

关键词:热休克蛋白 90A; 磷酸化应激诱导蛋白-1; 胰岛素样生长因子-1; 子宫腺肌病

中图法分类号:R711.74

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)07-0940-05

Clinical diagnostic value of serum HSP90A, STIP-1 and IGF-1 detection in adenomyosis

FEI Tingting, XU Ming, YU Jiandi, ZHANG Wenqian, TANG Haili

Department of Day Surgery Ward, Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital,
Fudan University, Shanghai 200090, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical diagnostic value of serum heat shock protein (HSP) 90A, phosphorylation stress-inducible protein-1 (STIP-1) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) detection in adenomyosis. **Methods** A total of 117 patients diagnosed as adenomyosis in this hospital from January 2020 to June 2022 were selected as the adenomyosis group. Contemporaneous 65 women undergoing the healthy physical examination in this hospital were selected as the healthy control group. The univariate and multivariate Logistic regression were adopted to analyze the influencing factors of adenomyosis, the efficiency of serum HSP90A, STIP-1 and IGF-1 detection for diagnosing adenomyosis was analyzed, and their relation with severities of adenomyosis and dysmenorrhea was also analyzed. **Results** The number of pregnancy, number of miscarriages, menstrual days, CA125, HSP90A, STIP-1 and IGF-1 levels in the adenomyosis group were significantly higher than those in the healthy control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the age, age at menarche, age at marriage and menstrual cycle between the two groups ($P > 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis found that the serum HSP90A, STIP-1 and IGF-1 were the independent influencing factors for adenomyosis ($P < 0.05$). The efficiency of serum HSP90A, STIP-1 and IGF-1 levels in diagnosing adenomyosis was significantly higher than that of CA125 ($P < 0.05$). The sensitivity of combined detection was 83.8%, the specificity was 98.5%, and the area under the curve (AUC) was 0.971, which was significantly better than that of single indicator HSP90A ($Z = 4.080, P < 0.001$), STIP-1 ($Z = 4.256, P < 0.001$) and IGF-1 ($Z = 3.977, P < 0.001$), while AUC had no statistically significant difference among the three indicators ($P > 0.05$). The serum HSP90A, STIP-1 and IGF-1 levels were increased with the severity increase of adenomyosis and dysmenorrhea ($P < 0.05$). **Conclusion** HSP90A, STIP-1 and IGF-1 are involved in the oc-

作者简介:费婷婷,女,护师,主要从事子宫腺肌病的诊断和干预研究。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230214.0849.002.html>(2023-02-14)

currence and development of adenomyosis, and their combined detection is helpful to improve the auxiliary diagnosis efficiency of adenomyosis.

Key words: heat shock protein 90A; phosphorylated stress-inducible protein-1; insulin-like growth factor-1; adenomyosis

子宫腺肌病是在病理因子的作用下,正常子宫内膜腺体和间质侵入子宫肌层,导致患者出现痛经、经期延长和月经量增多等表现的一种疾病,发病率为8.8%~31.0%,并且呈年轻化的趋势,严重危害女性的生活质量和健康^[1]。子宫腺肌病影像学诊断难度较大,常常有漏诊和误诊的情况发生。随着生物医学的发展,临床生物标志物在辅助诊断子宫腺肌病方面有了一定的进展^[2]。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)是一种多功能的细胞生长因子,其结构和功能与胰岛素相似,并受雌、孕激素的调控,对正常子宫内膜周期性变化具有调控作用^[3],子宫腺肌病患者血清 IGF-1 水平明显升高,IGF-1 是否能够作为诊断子宫腺肌病的标志物仍不清楚。磷酸化应激诱导蛋白-1(STIP-1)与热休克蛋白(HSP)90A 结合后促进 STIP-1 基因转录、翻译、蛋白合成,引起细胞增殖^[4]。在子宫腺肌病组织中 STIP-1 表达水平明显升高,同样,该病患者血清 STIP-1 水平明显升高,STIP-1 是否能成为诊断子宫腺肌病的指标仍不清楚。本研究通过检测子宫腺肌病患者血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 水平的变化,观察了其对子宫腺肌病的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 1 月至 2022 年 6 月在本院诊断为子宫腺肌病的患者 117 例作为子宫腺肌病组。所有患者均经手术病理检查证实,根据内膜侵入肌层的深度分级:I 级(侵入浅肌层)20 例,II 级(侵入肌层中部)36 例,III 级(侵入肌层超过中部)61 例。痛经程度(视觉模拟评分):轻度(1~4 分)54 例,中度(5~7 分)48 例,重度(8~10 分)15 例。选择同期在本院行健康体检的女性 65 例作为健康对照组。所有研究对象均知情同意,并签署知情同意书;本研究经医院伦理委员会审核通过。纳入标准:所有入组者均有孕产史;子宫腺肌病组月经量明显增加,经期明显延长;子宫腺肌病组下腹部疼痛进行加重,可见局限性隆起或压痛,B 超检查显示子宫均匀性增大。排除标准:子宫的其他疾病,如肿瘤、肌瘤和巧克力囊肿等;伴有子宫感染性疾病;近 6 个月内采用激素治疗或使用避孕药;自身免疫性疾病和血液性疾病;肝炎、结核和肺炎等炎症性感染;心、肝、肾等重要脏器功能不全;智力障碍或精神性疾病。

1.2 方法 采集患者入院后和健康体检者入院体检时肘静脉血约 5 mL,采用离心机以 3 000 r/min,半径为 9 cm,离心 10 min,取上清液放置于 -70 ℃ 的冰箱中待测。采用微粒酶免检测技术进行糖类抗原 125

(CA125) 检测;采用酶联免疫吸附试验测定血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 水平。试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司,操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 观察指标 分析子宫腺肌病的影响因素及血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 检测对子宫腺肌病的诊断效能,以及其与子宫腺肌病严重程度和痛经严重程度的关系。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行统计处理和分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 法;计数资料采用率或例数表示,两组率的比较采用 χ^2 检验。子宫腺肌病的影响因素采用单因素分析和多因素 Logistic 回归进行分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 对子宫腺肌病的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 子宫腺肌病影响因素的单因素分析 子宫腺肌病患者妊娠次数、流产次数、月经天数、CA125、HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 水平均明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而两组年龄、初潮年龄、结婚年龄和月经周期比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 子宫腺肌病影响因素的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

项目	子宫腺肌病组 (n=117)	健康对照组 (n=65)	t	P
年龄(岁)	41.44±4.93	40.63±4.46	1.103	0.271
初潮年龄(岁)	13.70±3.36	14.25±3.60	1.024	0.307
妊娠次数(次)	3.99±0.87	3.62±0.78	2.901	0.004
流产次数(次)	3.09±0.75	2.82±0.93	2.190	0.030
结婚年龄(岁)	26.77±4.43	28.06±5.55	1.719	0.087
月经天数(d)	7.00±1.31	6.22±1.23	3.962	<0.001
月经周期(d)	31.25±2.12	31.66±2.24	1.236	0.218
CA125(U/mL)	18.81±4.02	16.67±2.60	3.854	<0.001
HSP90A(ng/mL)	67.61±9.46	52.29±7.99	11.045	<0.001
STIP-1(ng/mL)	2.23±0.91	1.16±0.43	10.719	<0.001
IGF-1(ng/mL)	265.25±45.05	196.28±32.74	11.857	<0.001

2.2 子宫腺肌病影响因素的多因素 Logistic 回归分析 将单因素分析中差异有统计学意义的指标,如妊娠次数、流产次数、月经天数、CA125、HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 水平进行 Logistic 回归分析发现,血清

HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 是子宫腺肌病的独立影响因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 子宫腺肌病影响因素的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald	P	OR(95%CI)
妊娠次数	0.113	0.400	0.079	0.778	1.119(0.511~2.452)
流产次数	-0.216	0.359	0.361	0.548	0.806(0.398~1.630)
月经天数	0.448	0.251	3.190	0.074	1.565(0.957~2.559)
CA125	0.175	0.096	3.345	0.067	1.191(0.988~1.437)
HSP90A	0.179	0.045	15.852	<0.001	1.197(1.095~1.307)
STIP-1	1.146	0.471	5.918	0.015	3.145(1.249~7.918)
IGF-1	0.047	0.011	17.186	<0.001	1.048(1.025~1.072)

2.3 血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 检测在诊断子宫腺肌病中的效能 血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 检测诊断子宫腺肌病的效能明显高于 CA125 ($P < 0.05$)。根据是否发生子宫腺肌病进行二元 Logistic 回归分析,得方程 $Y = 0.18 \times X_{HSP90A} + 1.37 \times X_{STIP-1} + 0.04 \times X_{IGF-1} - 21.86$ 为联合检测指标,联合检测的灵

敏度为 83.8%,特异度为 98.5%,曲线下面积(AUC)为 0.971,明显优于单个指标[HSP90A ($Z = 4.080$, $P < 0.001$)、STIP-1 ($Z = 4.256$, $P < 0.001$)和 IGF-1 ($Z = 3.977$, $P < 0.001$)],而 3 个指标 AUC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 血清 CA125、HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 检测诊断子宫腺肌病的效能分析

指标	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)
CA125	19.80 U/mL	41.9	90.8	0.680(0.607~0.747)
HSP90A	57.38 ng/mL	86.3	80.0	0.889(0.834~0.930)
STIP-1	1.57 ng/mL	78.6	87.7	0.858(0.799~0.905)
IGF-1	225.00 ng/mL	82.1	84.6	0.893(0.838~0.934)
HSP90A+STIP-1+IGF-1	—	83.8	98.5	0.971(0.935~0.990)

注:—表示无数据。

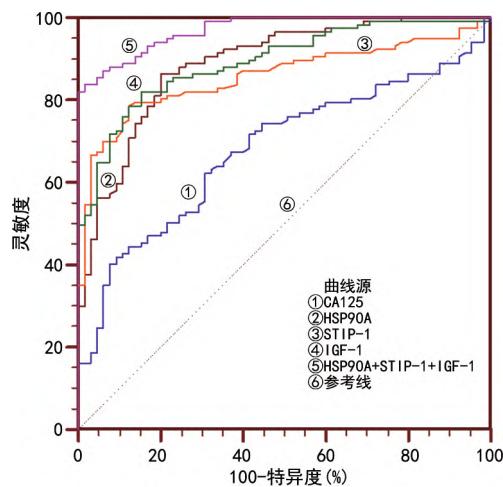


图 1 血清 CA125、HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 检测诊断子宫腺肌病的 ROC 曲线

2.4 血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 水平与子宫腺肌病病理分级的关系 病理分级Ⅲ级的子宫腺肌病患者血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 水平明显高于Ⅱ级和Ⅰ级($P < 0.01$),而Ⅱ级水平明显高于Ⅰ级($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 不同病理分级患者血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

病理分级	n	HSP90A	STIP-1	IGF-1
I	20	53.77 ± 3.89	0.92 ± 0.36	199.72 ± 19.52
II	36	62.94 ± 2.42 ^a	1.81 ± 0.23 ^a	242.02 ± 10.29 ^a
III	61	74.91 ± 5.82 ^{ab}	2.91 ± 0.62 ^{ab}	300.45 ± 26.94 ^{ab}
F		177.655	141.468	189.046
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 I 级比较,^a $P < 0.01$;与 II 级比较,^b $P < 0.01$ 。

2.5 血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 水平与子宫腺肌病患者痛经程度的关系 重度组血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 水平明显高于中度组和轻度组,而中度组明显高于轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 5。

表 5 不同痛经程度患者血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

痛经严重程度	n	HSP90A	STIP-1	IGF-1
轻度	54	59.40 ± 5.27	1.47 ± 0.51	225.70 ± 24.48
中度	48	72.08 ± 3.33 ^a	2.61 ± 0.31 ^a	286.70 ± 15.75 ^a

续表 5 不同痛经程度患者血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

痛经严重程度	n	HSP90A	STIP-1	IGF-1
重度	15	82.87±4.69 ^{ab}	3.77±0.58 ^{ab}	339.01±16.54 ^{ab}
F		200.639	183.641	226.992
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a P<0.01;与中度组比较,^b P<0.01。

3 讨 论

子宫腺肌病是以子宫内膜异常生长后侵入子宫肌层为特征的疾病,30%~50%患者会出现月经失调和痛经等症状,在子宫内膜异位症的不孕女性中子宫腺肌病发病率增加至70%,给患者及家庭带来较大的困扰,因此临床医生一直重视对该病的早期诊断。目前常用的对子宫腺肌病的诊断方法主要MRI和超声检查,前者因价格昂贵和检查时间长等在一定程度上限制其在临床的运用,超声检查虽然得到普及,具有操作简单、价格便宜等优势,但由于对B超医生的经验要求较高,诊断依靠病灶结构的变化,对早期子宫腺肌病的诊断仍无明显优势。近年来,血清学指标在临床广泛运用,其具有无创和可重复检测等优势,获得了显著成效。本研究单因素分析发现,子宫腺肌病组患者妊娠次数、流产次数、月经天数、CA125、HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 水平均明显高于健康对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),而两组年龄、初潮年龄、结婚年龄和月经周期比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。Logistic 回归分析发现,血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 是子宫腺肌病的独立影响因素(P<0.05),因此本研究将血清 HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 用于对子宫腺肌病的诊断评价。

本研究结果显示,血清 HSP90A 水平为 57.38 ng/mL 时诊断子宫腺肌病具有较高的效能,其灵敏度为 86.3%,特异度为 80.0%,AUC 为 0.889,说明血清 HSP90A 检测对诊断子宫腺肌病具有一定的临床价值。现已知 HSP90A 是 HSP 家族的成员之一,是一种普遍依赖于 ATP 的分子伴侣,可以在应激反应和压力作用下对蛋白质的折叠具有协助作用,同时还具有对新生合成的蛋白质或变性的蛋白质的稳定作用^[5]。一般状态下 HSP 位于细胞质中,而在应激状态下 HSP 主要在细胞核中包绕核仁表达^[6]。在子宫腺肌病的研究中发现,HSP 主要在细胞核中表达,部分表达在细胞质中,HSP 移位可以提高子宫内膜异位细胞的抗凋亡能力,使本来该凋亡的细胞重新具有活力,促进子宫异位内膜的种植和存活,从而促使子宫腺肌病的发生^[7]。本研究发现,血清 HSP90A 水平随着子宫腺肌病严重程度的升高出现明显升高,并且随着痛经严重程度的升高,血清 HSP90A 水平同样出现明显升高,说明血清 HSP90A 水平是反映子宫腺肌病

严重程度的指标。子宫腺肌病本身由于炎症和缺血缺氧等不良因素,导致异位内膜中的 HSP 发生移位,这种移位有利于异位内膜在非正常环境中出现耐受和继续生长。

本研究结果显示,血清 STIP-1 水平为 1.57 ng/mL 时诊断子宫腺肌病的灵敏度为 78.6%,特异度为 87.7%,AUC 为 0.858,说明血清 STIP-1 检测对诊断子宫腺肌病具有较高的效能,与文献[8]报道的结果一致。现已知 STIP-1 作为一种辅助蛋白伴侣对于蛋白质的折叠、转录和信号转导等具有重要意义,对肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移等生物学过程具有重要的临床意义^[9]。STIP-1 是一种由卵巢癌细胞分泌的 HSP,通过激活信号通路促进肿瘤细胞的增殖,也可以通过与微管蛋白相互作用,在细胞极化和迁移方面具有明显调节作用,对肿瘤的血管形成具有明显的促进作用^[10]。本研究结果显示,血清 STIP-1 水平随着子宫腺肌病严重程度和痛经严重程度的升高而升高,说明血清 STIP-1 水平与子宫腺肌病的严重程度具有一定的联系。一项研究报道,子宫内膜异位症和子宫腺肌病组织 STIP-1 均呈高表达,并认为血清 STIP-1 水平升高是子宫腺肌病发生的危险因素^[11]。而另一项研究表明,在体外实验将子宫腺肌病细胞敲除 STIP-1 后,机体的基质金属蛋白酶(MMP)-9 水平明显降低^[12],可能与 STIP-1 是 MMP-9 启动子结合的重要物质有关,并认为 STIP-1 与子宫腺肌病具有显著的联系。

本研究结果显示,血清 IGF-1 水平为 225.00 ng/mL 时诊断子宫腺肌病的灵敏度为 82.1%,特异度为 84.6%,AUC 为 0.893,说明血清 IGF-1 检测对诊断子宫腺肌病具有较高的效能。IGF-1 是一种多肽生长因子,对细胞有丝分裂具有明显的促进作用,在子宫腺肌病患者中表达明显升高^[13]。可能原因:IGF-1 具有促进异位子宫内膜增殖的作用,对异位内膜的凋亡具有明显的抑制作用。异位子宫内膜向肌层生长需要肌层和基质分泌足够的 IGF-1,在动物实验中证实,血清 IGF-1 水平下降不利于新生血管的形成,从而影响异位子宫内膜的生长^[14]。本研究结果还显示,血清 IGF-1 水平随子宫腺肌病严重程度和痛经严重程度的升高而升高,说明血清 IGF-1 是反映子宫腺肌病严重程度的指标。一项动物实验研究证实,降低异位内膜中的 IGF-1 表达,子宫内膜异位症的病灶明显缩小,进一步证实 IGF-1 是调节子宫异位内膜生长的重要因子^[15]。本研究证实,联合检测血清(HSP90A、STIP-1 和 IGF-1)水平有助提高对子宫腺肌病的诊断效能,其灵敏度为 83.8%,特异度为 98.5%,AUC 为 0.971,明显高于单个指标(HSP90A、STIP-1 和 IGF-1)的诊断效能。这说明 3 个指标在子宫腺肌病组织中具有某种内在联系,对诊断子宫腺肌病有一定的互

补性,其确切机制尚需要进一步研究。

综上所述,HSP90A、STIP-1 和 IGF-1 参与了子宫腺肌病的发生、发展过程,联合检测有助于提高对子宫腺肌病的辅助诊断效能。

参考文献

- [1] UPSON K,MISSMER S A.Epidemiology of Adenomyosis[J].Semin Reprod Med,2020,38(2/3):89-107.
- [2] BOURDON M,SANTULLI P,MARCELLIN L,et al.Adenomyosis:an update regarding its diagnosis and clinical features[J].J Gynecol Obstet Hum Reprod,2021,50(10):102228.
- [3] ZHAI J,LI S,SEN S,et al.m(6)A RNA methylation regulators contribute to eutopic endometrium and myometrium dysfunction in adenomyosis[J].Front Genet,2020,11:716.
- [4] DU C,HAN Y L,HOU C C,et al.Expression pattern of heat shock protein 90AB (HSP90AB) and stress-inducible protein 1 (Stip1) during spermatogenesis of mudskipper *Boleophthalmus pectinirostris*[J].Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol,2019,231:42-51.
- [5] MATSUZAKI S,CANIS M,POULY J L,et al.Differential expression of genes in eutopic and ectopic endometrium from patients with ovarian endometriosis[J].Fertil Steril,2006,86(3):548-553.
- [6] MOBERG C,BOURLEV V,ILYASOVA N,et al.Levels of oestrogen receptor,progesterone receptor and alphaB-crystallin in eutopic endometrium in relation to pregnancy in women with endometriosis[J].Hum Fertil (Camb),2015,18(1):30-37.
- [7] KHAN K N,KITAJIMA M,HIRAKI K,et al.Decreased expression of human heat shock protein 70 in the endometria and pathological lesions of women with adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy[J].Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2015,187:6-13.
- [8] 江烨伶.血清 STIP-1、CA125a 和 CA125b 诊断子宫腺肌病的临床价值[J].检验医学与临床,2021,18(8):1097-1100.
- [9] DA F A,MATIAS D,GERALDO L,et al.The multiple functions of the co-chaperone stress inducible protein 1 [J].Cytokine Growth Factor Rev,2021,57:73-84.
- [10] SONG Y J,ZHONG C B,WANG X B.Heat shock protein 70:a promising therapeutic target for myocardial ischemia-reperfusion injury[J].J Cell Physiol,2019,234(2):1190-1207.
- [11] TSAI C L,LEE Y S,CHAO A,et al.Associations between a single nucleotide polymorphism of stress-induced phosphoprotein 1 and endometriosis/adenomyosis [J].Taiwan J Obstet Gynecol,2018,57(2):270-275.
- [12] WANG H S,TSAI C L,CHANG P Y,et al.Positive associations between upregulated levels of stress-induced phosphoprotein 1 and matrix metalloproteinase-9 in endometriosis/adenomyosis [J].PLoS One,2018,13 (1):e190573.
- [13] JIANG Y,JIANG R,CHENG X,et al.Decreased expression of NR4A nuclear receptors in adenomyosis impairs endometrial decidualization[J].Mol Hum Reprod,2016,22(9):655-668.
- [14] ZHOU Y,ZENG C,LI X,et al.IGF-I stimulates ERbeta and aromatase expression via IGF1R/PI3K/AKT-mediated transcriptional activation in endometriosis[J].J Mol Med (Berl),2016,94(8):887-897.
- [15] KWASNIEWSKI W,STUPAK A,WOLUN-CHOLEWA M,et al.P1 promoter IGF-1 polymorphism and IGF-1,IGF-R,LSF, and TSG 101 expression profile in endometriosis[J].Ginekol Pol,2022,93(10):775-786.

(收稿日期:2022-09-08 修回日期:2022-12-11)

(上接第 939 页)

- melanoma development through regulating miR-18a-5p/RUNX1[J].Oncol Res,2019,27(3):371-377.
- [17] WANG P,GUAN Q,ZHOU D,et al.miR-21 inhibitors modulate biological functions of gastric cancer cells via PTEN/PI3K/mTOR pathway[J].DNA Cell Biol,2018,37(1):38-45.
- [18] CHEN X,WU L,LI D,et al.Radiosensitizing effects of miR-18a-5p on lung cancer stem-like cells via downregulating both ATM and HIF-1 α [J].Cancer Med,2018,7(8):3834-3847.
- [19] ZHENG P,CHEN L,YUAN X,et al.Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived miR-21 confers cisplatin resistance in gastric cancer cells[J].J Exp Clin Cancer Res,2017,36(1):53-65.
- [20] 李琴,刘朝奇.循环 miRNA 在胃癌早期诊断及预后中的研究进展[J].广东医学,2016,37(24):3764-3766.

- [21] ZHANG N,ZHANG H,LIU Y,et al.SREBP1, targeted by miR-18a-5p, modulates epithelial-mesenchymal transition in breast cancer via forming a co-repressor complex with Snail and HDAC1/2[J].Cell Death Differ,2019,26(5):843-859.
- [22] XIAO T,JIE Z.MiR-21 promotes the invasion and metastasis of gastric cancer cells by activating epithelial-mesenchymal transition[J].Eur Surg Res,2019,60(5/6):208-218.
- [23] LI H,WU Q,LI T,et al.The miR-17-92 cluster as a potential biomarker for the early diagnosis of gastric cancer:evidence and literature review[J].Oncotarget,2017,8(28):45060-45071.
- [24] 姜雷,代强,梁晓磊,等.胃癌患者血浆 miRNA-21 的表达水平及意义[J].中国老年学杂志,2018,38(13):53-55.

(收稿日期:2022-09-12 修回日期:2022-12-24)