

- 相关性[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(6): 566-571.
- [22] GENG H H, SU Y M, HUANG R, et al. Specific protein 1 inhibitor mithramycin a protects cardiomyocytes from myocardial infarction via interacting with PARP[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2021, 57(3): 315-323.
- [23] NI S M, LI X F. Comment on: association study of hsa_circ_0001946, hsa-miR-7-5p and PARP1 in coronary atherosclerotic heart disease [J]. Int J Cardiol, 2021, 15(331): 26-35.

• 短篇论著 •

SHBG、雌激素水平在子宫腺肌症中的表达及临床意义*

董玉婷, 杨 斌[△]

西安交通大学第一附属医院东院检验科, 陕西西安 710089

摘要:目的 探讨性激素结合球蛋白(SHBG)、雌激素水平在子宫腺肌症(AM)中的表达及临床意义。方法 选取 2021 年 2 月至 2024 年 1 月于该院妇科行子宫切除术的 54 例 AM 患者为研究组, 选取在同一时期因患子宫肌瘤或宫颈上皮内瘤变而接受子宫切除术的 54 例患者为对照组。检测和比较两组血清 SHBG 及雌激素[黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、孕酮(P)和雌二醇(E2)]水平, 并分析 AM 患者 SHBG 及雌激素表达之间的相关性。结果 研究组 SHBG 水平[(50.23±9.36)pmol/mL]低于对照组[(68.48±12.93)pmol/mL], 各项雌激素水平[LH、FSH、P、E2 分别为(12.04±2.26)U/L、(17.04±2.22)U/L、(8.14±1.64)pmol/mL、(195.54±15.34)pmol/mL]均高于对照组[LH、FSH、P、E2 分别为(9.51±2.23)U/L、(12.54±2.23)U/L、(4.95±1.22)pmol/mL、(160.64±15.12)pmol/mL], 差异有统计学意义($P<0.05$); Pearson 相关性分析显示, SHBG 与各项雌激素水平均呈显著负相关(LH、FSH、P、E2 的 r 分别为-0.435、-0.378、-0.466、-0.505, 均 $P<0.001$)。结论 在 AM 患者中 SHBG 低表达, 雌激素高表达, 二者表达水平呈负相关, 这有助于更深入地理解 AM 的发病机制, 并为 AM 的预防和治疗提供新的思路和方法。

关键词:性激素结合球蛋白; 雌激素; 子宫腺肌症; 表达水平; 临床意义

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.10.020

文章编号:1673-4130(2025)10-1257-04

中图法分类号:R711.71; R446.11

文献标志码:A

子宫腺肌症(AM)作为一种常见的妇科良性疾病, 其发病机制至今尚未完全明确^[1]。但越来越多的证据表明, 激素失调, 特别是雌激素的异常表达, 在 AM 的发病过程中扮演着重要角色^[2]。雌激素作为女性体内的重要激素之一, 对子宫内膜的生长和发育起着关键作用^[3]。在 AM 中, 过高的雌激素水平可能导致子宫内膜异常增生, 甚至异位到子宫肌层, 从而引发一系列临床症状, 如月经不规律、痛经、子宫异常出血等^[4]。此外雌激素的异常表达还可能通过影响子宫内膜-肌层界面的稳态, 进一步促进 AM 的发生和发展^[5]。另一方面, 性激素结合球蛋白(SHBG)是一种运输性激素的蛋白质, 在维持机体内分泌平衡方面具有重要意义^[6]。但目前关于二者在 AM 中表达的具体研究数据较为有限。本文旨在探讨 SHBG 和雌激素在 AM 中的表达及临床意义, 以期能够更好地

理解 AM 的发病机制并为其治疗提供新的思路和方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 2 月至 2024 年 1 月在本院妇科行子宫切除术的 54 例 AM 患者为研究组, 另选取在同一时期因患子宫肌瘤或宫颈上皮内瘤变而接受子宫切除术的 54 例患者作为对照组。纳入标准: (1)研究组满足《子宫腺肌病伴不孕症诊疗中国专家共识》中 AM 的诊断标准^[7], 并经病理检查确认, 而对照组的病例均在手术后通过病理检查确认为子宫肌瘤; (2)参与者均为已婚女性且有过生育经历; (3)具备完整的临床及病理资料; (4)半年内未服用激素或类似药物; (5)所有参与研究的患者均需签署知情同意书。排除标准: (1)排除其他妇科疾病(如子宫内膜异位症、子宫肌瘤等)或全身性疾病(如甲状腺功能

* 基金项目: 陕西省科技厅社会攻关项目(20212863)。

[△] 通信作者, E-mail: fancy84@vip.qq.com。

亢进、肝硬化等)引起的类似症状患者;(2)处于妊娠期、哺乳期或近期使用过影响性激素水平药物(如避孕药、激素替代疗法等)的患者,以避免这些特殊生理状态或药物对 SHBG 和雌激素水平的影响;(3)存在严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等可能影响性激素代谢和表达的患者;(4)有手术史及重大疾病史的患者;(5)存在卵巢、输卵管、盆腔等其他妇科良恶性病变的患者。研究组年龄 31~50 岁,平均(36.74±3.08)岁;病程 4~11 个月,平均(6.52±1.29)个月;5 例已绝经,49 例未绝经。对照组年龄 30~59 岁,平均(37.18±3.29)岁;病程 3~12 个月,平均(6.35±2.02)个月;7 例已绝经,47 例未绝经。两组基本情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。此项研究已经获得本院医学伦理委员会的正式批准。

1.2 血清雌激素、SHBG 水平检测 所有受试者在入院第 2 天抽取 5 mL 空腹静脉血,所有血液样品于 4℃、3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,置于

−80℃冰箱中保存待用。采用罗氏 Cobas e801 电化学发光免疫分析仪及其配套试剂盒检测黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、孕酮(P)、雌二醇(E2)和 SHBG 水平,操作步骤按照试剂说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,采用 Pearson 相关性分析 SHBG 水平与雌激素水平相关性, r 值确定正、负相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 SHBG 及雌激素水平比较 研究组血清 SHBG 水平低于对照组;各项雌激素水平均高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 SHBG 与雌激素表达水平相关性分析 Pearson 相关性分析显示,SHBG 与 LH、FSH、P、E2 表达水平均呈负相关($r=-0.435$ 、 -0.378 、 -0.466 、 -0.505 ,均 $P<0.05$)。

表 1 两组 SHBG 及雌激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SHBG(pmol/mL)	LH(U/L)	FSH(U/L)	P(pmol/L)	E2(pmol/L)
研究组	54	50.23±9.36	12.04±2.26	17.04±2.22	8.14±1.64	195.54±15.34
对照组	54	68.48±12.93	9.51±2.23	12.54±2.23	4.95±1.22	160.64±15.12
<i>t</i>		8.402	5.856	10.509	11.468	11.907
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

AM 又称内在性子宫内膜异位症,是一种子宫内
膜侵入子宫肌壁层的良性疾病,但常被称为“不死的
癌症”,因其带来的剧烈疼痛及不孕等问题给患者带
来极大困扰^[8]。AM 多发生于 40 岁以上育龄晚期的
经产妇,但也可见于青少年及绝经后女性。患者的临
床表现多样,主要包括痛经、月经过多、子宫增大以
及不孕等症状,这些症状极大地影响了患者的生活
质量,并增加了焦虑和抑郁的风险^[9-11]。AM 患者
的发病中位年龄为 34 岁,确诊中位年龄为 40 岁,其
中出现疼痛症状的患者占 71.8%,月经异常患者占
39.5%,不孕症患者占 17.5%^[12]。治疗 AM 的方
法包括使用激素药物或行子宫切除术。一种释放合
成女性激素(左炔诺孕酮)的宫内节育器可能有助
于缓解症状,但子宫切除术最有效。有些情况下,可
以使用镇痛剂减轻疼痛^[13-15]。如果症状严重,可
能需要进行子宫切除术^[16]。AM 的发病机制目前
尚未完全明确,但存在多种被广泛接受的理论,这些
理论包括异常子宫内膜侵入子宫肌层的薄弱或损伤
部位,以及苗勒管细胞的化生或者成熟干细胞的分
化^[17-18]。近年来的研究还探讨了 AM 与遗传基因
的关系,如甲基化

水平与蛋白表达等,但研究进展较为缓慢^[19]。在
国际上,相关生物标志物水平在子宫腺肌症中的表
达及临床意义的研究较为深入,主要有血管内皮生
长因子、缺氧诱导因子-1α、微小 RNA(miRNA)、
雌激素受体以及 PTEN、KRAS、TP53 等基因突变。
研究人员通过大规模的临床试验和实验室研究,不
断揭示各种生物标志物表达水平在 AM 发病机制
和临床诊治中的重要作用,这些生物标志物不仅
有助于揭示 AM 的发病机制,还为疾病的早期诊断
、个体化治疗以及预后评估提供了新的思路和策
略。同时随着生物技术和分子医学的快速发展,新
的诊断方法和治疗手段不断涌现,为 AM 的临床
诊治提供了更多可能性。在国内,关于各种生物标
志物在 AM 中表达及临床意义的研究也取得了显
著进展。国内学者结合国情和患者特点,开展了
大量有针对性的研究工作。例如,通过临床观察和
实验室检测等手段,涉及 miRNA、基因突变、蛋
白质标志物等多个方面,发现其在妇科疾病患者
中的变化规律及其与疾病严重程度、治疗效果等
因素的关系^[20]。SHBG 是一种由肝脏合成的类
固醇激素特异性结合糖蛋白,具有与睾酮、E2 等
性激素高亲和力的特性。它主要通过和性激素结
合,调节这些激

素在血液和靶组织中的浓度和生物利用度^[20]。在 AM 患者中, SHBG 的水平往往发生异常。研究表明, SHBG 水平降低可能导致游离性激素的增加, 特别是雄激素, 这进一步促进了 AM 的发展^[21]。本研究显示研究组 SHBG 水平低于对照组, 与成珺婷等^[22]关于 SHBG 在妇科疾病中作用的研究一致, 这可能意味着在正常子宫内膜中, SHBG 的合成和分泌功能较为活跃。SHBG 水平的降低可能通过多种机制影响 AM 的发生与发展。一方面, SHBG 的减少可能抑制了其对雌激素的结合能力, 导致性激素(特别是雌激素)在循环中的游离比例增加, 这些游离的雌激素可能直接作用于子宫肌层内的异位内膜组织, 促进其生长和增殖。另一方面, SHBG 水平的降低也可能与肝脏功能、胰岛素抵抗或其他代谢因素相关, 这些因素在 AM 的发病过程中也可能发挥重要作用^[23-24]。未来的研究可以进一步探讨这些潜在机制, 以更全面地理解 SHBG 在 AM 中的作用。

雌激素受体(ER)是介导雌激素生物学效应的关键分子, 它们主要存在于靶器官的细胞内, 如子宫、乳腺等。ER 通过与 E2 结合, 形成激素-受体复合物, 进而调节下游基因的转录和表达。在 AM 中, ER 的表达和分布可能发生改变, 导致雌激素信号传导的异常。这种异常可能促进子宫平滑肌细胞的增殖和异位, 从而引发 AM^[25-26]。本研究发现研究组各项雌激素水平(LH、FSH、P 和 E2)均显著高于对照组, 分析其原因: 雌激素在女性生殖系统中起着至关重要的作用, 它们不仅参与调节子宫内膜的周期性变化, 还影响子宫平滑肌的收缩性和血管通透性。在 AM 中, 雌激素水平的升高可能通过多种机制促进疾病的发生和发展, 包括促进异位内膜细胞的增殖、抑制细胞凋亡以及增强炎症反应等。在 AM 患者中雌激素表达水平升高可能直接促进了子宫内膜细胞的增殖和异位生长^[27]。具体来说: (1) 在 AM 中, LH 的升高可能与卵巢功能的异常有关。LH 由垂体前叶分泌, 主要作用是促进卵泡成熟和排卵。AM 可能导致卵巢功能异常, 进而刺激垂体分泌更多的 LH, 以试图维持正常的卵巢功能。(2) FSH 同样由垂体前叶分泌, 主要作用是促进卵泡颗粒层细胞增生分化, 促进卵泡成熟。FSH 的升高可能也是卵巢功能异常的一种表现, 尤其是在卵泡发育受阻或卵泡质量下降时, 垂体可能通过增加 FSH 的分泌来试图促进卵泡发育。(3) E2 是卵巢分泌的主要雌激素之一, 对女性的生殖系统和第二性征发育具有重要作用。在 AM 中, E2 的升高可能与卵巢功能的异常、雌激素代谢的紊乱或局部雌激素合成的增加有关。这种升高可能进一步促进 AM 的发展, 因为雌激素在 AM 的发病机制中可能扮演重要角色。(4) P 主要由卵巢黄体细胞分泌, 在月

经周期的黄体期达到高峰。在 AM 中, P 的升高可能与黄体功能的异常有关。然而, 需要注意的是, P 表达水平的变化在 AM 中的具体意义可能因个体差异而异, 且可能受到多种因素的影响^[28]。Pearson 相关性分析进一步证实了 SHBG 与各项雌激素水平之间的明显负相关关系。这表明在 AM 患者中, SHBG 水平的降低与雌激素水平的升高是密切相关的。这种负相关关系可能反映了机体在应对雌激素过剩时的一种代偿性反应, 即通过降低 SHBG 的合成来减少性激素的结合, 从而增加游离雌激素的浓度, 以满足某种生理或病理需求。然而在 AM 的病理状态下, 这种代偿机制可能加剧了雌激素对子宫的过度刺激, 促进了疾病的恶化^[29-31]。

本研究发现 SHBG 和雌激素水平的变化可能作为 AM 的诊断指标之一, 尤其是在结合其他临床表现和影像学检查时。SHBG 和雌激素水平的变化可能反映 AM 的病情严重程度和卵巢功能状态, 为临床治疗方案的制订提供依据。SHBG 和雌激素水平的变化还可能对 AM 的预后具有一定的预测价值, 有助于评估患者的治疗效果和复发风险。尽管本研究取得了一些有意义的发现, 但仍存在一些局限性。首先, 样本量相对较小, 这可能影响结果的普适性和可靠性。未来的研究可以考虑扩大样本量, 以进一步验证本研究的发现。其次, 本研究仅关注了血清中的 SHBG 和雌激素水平, 没有深入探讨其他可能相关的生物标志物或遗传因素。这些因素也可能在 AM 的发病过程中发挥重要作用。因此未来的研究可以综合考虑多种因素, 以更全面地揭示 AM 的发病机制。基于本研究结果和现有文献的启示, 未来的研究可以从以下几个方面进行拓展: 一是进一步探讨 SHBG 和雌激素在 AM 发病过程中的具体机制; 二是扩大样本量以验证研究结果并提高结果的普适性; 三是综合考虑其他可能相关的生物标志物或遗传因素以更全面地揭示 AM 的发病机制; 四是开展临床试验以评估针对性激素失衡的治疗方案在 AM 治疗中的有效性和安全性。

综上所述, 本研究揭示了 SHBG 和雌激素在 AM 发病过程中的重要作用及其相互关系, 为深入理解 AM 的发病机制和制订有效的治疗策略提供了重要的实验依据, 也为未来的研究方向提供了有价值的建议。

参考文献

- [1] VANNUCCINI S, PETRAGLIA F. Adenomyosis: is an endocrine-related uterine dysfunction[J]. Gynecol Endocrinol, 2022, 38(12): 1017-1018.
- [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] GKROZOU F, VATOPOULOU A, SKENTOU C, et al. Diagnosis and treatment of adenomyosis with office hysteroscopy-a narrative review of literature[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(13):2182.

[4] VERCELLINI P, VIGANÒ P, BANDINI V, et al. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility[J]. Fertil Steril, 2023, 119(5):727-740.

[5] VANNUCCINI S, PETRAGLIA F. Adenomyosis: is an endocrine-related uterine dysfunction[J]. Gynecol Endocrinol, 2022, 38(12):1017-1018.

[6] BULUN S E, YILDIZ S, ADLI M, et al. Endometriosis and adenomyosis: shared pathophysiology[J]. Fertil Steril, 2023, 119(5):746-750.

[7] 子宫腺肌病伴不孕症诊疗中国专家共识编写组, 黄荷凤, 杨菁, 等. 子宫腺肌病伴不孕症诊疗中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(4):287-295.

[8] HARMSSEN M J, TROMMELEN L M, DE LEEUW R A, et al. Uterine junctional zone and adenomyosis: comparison of MRI, transvaginal ultrasound and histology[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2023, 62(1):42-60.

[9] 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.

[10] MOAWAD G, KHEIL M H, AYOUBI J M, et al. Adenomyosis and infertility[J]. J Assist Reprod Genet, 2022, 39(5):1027-1031.

[11] DONNEZ J, STRATOPOULOU C A, DOLMANS M M. Uterine adenomyosis: from disease pathogenesis to a new medical approach using GnRH antagonists[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(19):9941.

[12] SCHRAGER S, YOGENDRAN L, MARQUEZ CM, et al. Adenomyosis: diagnosis and management[J]. Am Fam Physician, 2022, 105(1):33-38.

[13] BULUN S E, YILDIZ S, ADLI M, et al. Adenomyosis pathogenesis: insights from next-generation sequencing[J]. Hum Reprod Update, 2021, 27(6):1086-1097.

[14] DASON E S, MAXIM M, SANDERS A, et al. Guideline No. 437: diagnosis and management of adenomyosis[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2023, 45(6):417-429.

[15] STRATOPOULOU C A, DONNEZ J, DOLMANS M M. Origin and pathogenic mechanisms of uterine adenomyosis: what is known so far[J]. Reprod Sci, 2021, 8(8):2087-2097.

[16] DIXON S, SELCUKI N F T, ROUND T, et al. Uterine adenomyosis: an update for GPs[J]. Br J Gen Pract, 2023, 73(736):524-525.

[17] KRÖNCKE T. An update on uterine artery embolization for uterine leiomyomata and adenomyosis of the uterus[J]. Br J Radiol, 2023, 96(1143):20220121.

[18] HABIBA M, GUO S W, BENAGIANO G. Adenomyosis and abnormal uterine bleeding: review of the evidence[J]. Biomolecules, 2024, 14(6):616.

[19] MANDELBAUM R S, MELVILLE S J F, VIOLETTE C J, et al. The association between uterine adenomyosis and adverse obstetric outcomes: a propensity score-matched analysis[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2023, 102(7):833-842.

[20] 王思思, 陈江平, 李琴琴, 等. 妊娠合并 ADS 患者血清 SHBG、FABP4 水平对妊娠结局的预测价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(2):245-251.

[21] 廖晖洪, 刁红录, 徐鸿毅, 等. 性激素结合球蛋白在辅助生殖领域的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(5):882-887.

[22] 成珺婷, 周晓莉, 王亚莉, 等. 子宫内膜异位症合并不孕患者血清 CTRP3、SHBG 水平及其临床意义[J]. 中国性科学, 2023, 32(10):64-68.

[23] VERCELLINI P, VIGANÒ P, BANDINI V, et al. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility[J]. Fertil Steril, 2023, 119(5):727-740.

[24] 丁其培, 卢红, 陆月梅, 等. 内质网应激相关因子氧调节蛋白 150 在子宫腺肌症中的表达及临床意义[J]. 中外医学研究, 2023, 21(7):66-69.

[25] 王江, 李艳, 贺泓霓, 等. 子宫内膜癌组织 miR-141-3p、miR-149-3p 表达与增殖基因、临床病理特征和预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(3):289-294300.

[26] 曾玉燕, 贾金金, 卢洁, 等. 子宫腺肌病组织中的雌激素、雌激素受体、miR-21:致病作用和调控作用[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(4):627-635.

[27] 徐晖, 储成美, 王德琴, 等. hs-CRP、HOMA-IR、SHBG 与多囊卵巢综合征合并不孕症病情和预后的相关性[J]. 中国性科学, 2024, 33(3):62-66.

[28] 李惠, 高燕云, 高瑞. 地屈孕酮联合来曲唑治疗 PCOS 对炎症因子及血清 DHEAS、SHBG 的影响[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(1):95-98.

[29] MOLDASSARINA R S. Modern view on the diagnostics and treatment of adenomyosis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2023, 308(1):171-181.

[30] XIE T, XU X, YANG Y, et al. The role of abnormal uterine junction zone in the occurrence and development of adenomyosis[J]. Reprod Sci, 2022, 29(10):2719-2730.

[31] LONKY N M, CHIU V, PORTUGAL C, et al. Adenomyosis in women undergoing hysterectomy for abnormal uterine bleeding associated with uterine leiomyomas[J]. PLoS One, 2023, 18(12):e0294925.