

density lipoprotein cholesterol \leq 50 mg/dl. [J]. American Journal of Cardiology, 2017, 120(2):174~180.

[8] Wang Z, Song H Y, An M M, et al. Association of serum SPARC level with severity of coronary artery lesion in type 2 diabetic patients with coronary heart disease[J]. Clinical Focus, 2015, 8(10):19290~19296.

[9] 张冬花,李志忠,张京梅,等.红细胞分布宽度与冠心病患

者经皮冠状动脉介入治疗术后支架内再狭窄的相关性研究[J].中国综合临床,2017,33(12):1084~1088.

[10] Martinez-Godinez M A, Cruz-Dominguez M P, Jara L J, et al. Expression of NLRP3 inflammasome, cytokines and vascular mediators in the skin of systemic sclerosis patients. [J]. Israel Medical Association Journal Imaj, 2015, 17(1):5~10.

【文章编号】1006-6233(2020)04-0549-05

子宫内膜息肉中 miR-210 和 HIF-1 α 的表达及意义

凌 玲, 徐桂琴, 倪 娜

(南京医科大学附属江宁医院妇产科, 江苏 南京 211100)

【摘要】目的:观察微小 RNA-210(miR-210)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 在子宫内膜息肉(EP)中的表达水平及临床意义。**方法:**选取 2018 年 6 月至 2019 年 5 月本院经宫腔镜确诊且接受切除子宫内膜息肉患者 62 例为研究对象,称息肉组,并选取同期因不孕症或子宫畸形进行宫腔镜检查并排除 EP 的正常子宫内膜患者 62 例为对照研究,称正常内膜组。酶联免疫吸附法(ELISA)检测催乳素(PRL)、雌二醇(E2)、睾酮(T)、卵泡刺激素(FSH)、孕酮(P)五项性激素水平;采用实时荧光定量法(qRT-PCR)检查所有受试者组织中 miR-210、HIF-1 α 、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、血管内皮生长因子(VEGF)相对表达水平;采用 Pearson 法对 EP 患者组织中 miR-210、HIF-1 α 与 ER、PR、VEGF 表达水平,miR-210 与 HIF-1 α 表达水平相关性分析。**结果:**EP 患者和正常子宫内膜者血清 PRL、E2、T、FSH、P 五项指标水平差异无统计学意义($P>0.05$)。息肉组组织中 miR-210、HIF-1 α 、ER、VEGF 表达水平明显高于正常内膜组($P<0.05$),PR 表达水平明显低于正常内膜组($P<0.05$)。miR-210 与 VEGF 表达水平呈正相关($P<0.05$);HIF-1 α 与 ER、VEGF 表达水平呈正相关($P<0.05$),与 PR 表达水平呈负相关($P<0.05$)。miR-210 表达水平与 HIF-1 α 呈正相关($P<0.05$)。**结论:**EP 患者子宫内膜息肉组织中 miR-210、HIF-1 α 表达上调,两者呈正相关。

【关键词】 子宫内膜息肉; 微小 RNA-210; 缺氧诱导因子-1 α

【文献标识码】 A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2020.04.006

Expression Relationship and Significance of miR-210 and HIF-1 α in Endometrial Polyps

LING Ling, XU Guiqin, NI Na

(Jiangning Hospital Affiliated to Nanjing Medical University,
Jiangsu Nanjing 211100, China)

【Abstract】Objective: To observe the expressions of microRNA-210 (miR-210) and hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) in endometrial polyps (EP) and their clinical significances. **Methods:** From June 2018 to May 2019, 62 patients with endometrial polyps diagnosed by hysteroscopy and resected in our hospital were selected as the study subjects, called polyps group, and 62 normal endometrial patients with infertility or uterine malformations who underwent hysteroscopy and excluded EP during the same period were selected as the control study, called normal endometrium group. The levels of prolactin (PRL), estradiol (E2), testosterone (T), follicle stimulating hormone (FSH) and progesterone (P) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the relative expression levels of miR-210, HIF-1 α , estrogen receptor (ER),

【基金项目】南京医科大学康达学院 2018 年度科研发展基金课题,(编号:KD2018KYJJYB023)

【通讯作者】倪 娜

progesterone receptor (PR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were detected by real-time fluorescence quantitative analysis (qRT-PCR), Pearson method was used to analyze the correlation between the expression levels of miR-210, HIF-1 α and ER, PR, VEGF, and the expression levels of miR-210 and HIF-1 α in EP tissues. **Results:** There was no significant difference in serum PRL, E2, T, FSH and P levels between EP patients and normal endometrium ($P>0.05$). The expression levels of miR-210, HIF-1 α , ER and VEGF in polyps were significantly higher than those in normal intima group ($P<0.05$), and the expression levels of PR were significantly lower than those in normal intima group ($P<0.05$). MiR-210 was positively correlated with the expression of VEGF ($P<0.05$), HIF-1 α was positively correlated with the expressions of ER and VEGF ($P<0.05$), and negatively correlated with the expression of PR ($P<0.05$). The expression level of miR-210 was positively correlated with HIF-1 α ($P<0.05$). **Conclusions:** The expression of mir-210 and HIF-1 α in endometrial polyps of EP patients was up-regulated, and there was a positive correlation between them.

【Key words】 Endometrial polyps; MicroRNA-210; Hypoxia inducible factor-1 α

子宫内膜息肉(Endometrial polyps, EP)是临床常见的由局部子宫内膜过度增生引起的妇科疾病,以子宫腹痛、异常出血、不孕为临床表现,给女性带来极大心理负担并威胁身体健康^[1]。目前,多数专家认为EP进程与机体细胞因子、雌激素受体(Estrogen receptor, ER)及孕激素受体(Progesterone receptor, PR)表达异常密切相关^[2]。微小RNA-210(miRNA-210, miR-210)是一种缺氧特异性miRNA,miR-210-3p是miR-210成员之一,在子宫内膜异位症中呈高表达,其有可能是治疗子宫内膜异位症的潜在靶标^[3]。缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)在子宫内膜异位症中呈高表达,参与子宫内膜异位症的发生与发展^[4]。子宫内膜息肉与子宫内膜异位症类似,是与血管新生密切相关的激素依赖性疾病^[5],但miR-210、HIF-1 α 在子宫内膜息肉中的研究尚未报道。因此,本研究拟通过观察子宫内膜息肉中miR-210、HIF-1 α 表达水平,并分析miR-210、HIF-1 α 的关系及与ER、PR、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)的相关性,以期为EP患者早期诊治提供生物学指标。

1 资料与方法

1.1 临床资料:选取2018年6月至2019年5月本院经宫腔镜确诊且接受切除子宫内膜息肉的62例子宫内膜息肉患者为息肉组,年龄29~46岁,平均年龄(36.56 \pm 6.22)岁;并以同时间段内因不孕症或子宫畸形进行宫腔镜检查并排除EP的正常子宫内膜患者62例为正常内膜组,年龄30~44岁,平均年龄(35.98 \pm 6.05)岁。两组年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核、批准后进行实施。诊断标准:EP患者均符合相关诊断标准^[6]。

纳入标准:①符合EP诊断标准;②病理资料完全者;③所有受试者签署知情同意书。排除标准:①患有子宫内膜异位症、子宫肌瘤、子宫腺肌症、子宫内膜结核、子宫内膜癌者;②近三个月内服用过激素类药物者;③合并自身免疫性疾病、感染性疾病、恶性肿瘤者;④合并心、肝、肺、肾等重要器官功能障碍者;⑤子宫内曾置入节育器者;⑥近期行宫颈操作者。

1.2 主要试剂:人催乳素(Prolactin, PRL)酶联免疫吸附法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒购买于上海纪宁实业有限公司;雌二醇(Estradiol, E2)ELISA试剂盒购买于上海晶抗生物工程有限公司;睾酮(Testosterone, T)ELISA试剂盒、卵泡刺激素(Follicle stimulating hormone, FSH)ELISA试剂盒、孕酮(Progesterone, P)ELISA试剂盒均购买于武汉默沙克生物科技有限公司;TRIzol TM分离试剂、Taq Man Micro RNA reverse transcription kit、Taqman Universal master mix、Taq Man MicroRNA Assay检测试剂均购买于赛默飞世尔科技(中国)有限公司。

1.3 方法

1.3.1 样品采集及预处理:①所有受试者清晨空腹抽血5mL(月经周期正常者在月经3~5d抽血,月经周期紊乱者在宫腔镜术前抽血),置于10mL EP管中,4000r/min离心12min,分离上层血清,于-20 $^{\circ}$ C冰箱中保存,待检。②EP患者行宫腔镜检查时取息肉组织,对照组取子宫内膜组织。将所有组织标本用生理盐水迅速清洗,分成两份,一份立即置于液氮罐中,之后保存于-80 $^{\circ}$ C冰箱中;另一份用福尔马林固定进行病理检查(经病理诊断确定正常增生期内膜或子宫内膜息肉)。

1.3.2 采用ELISA法检测血清五项性激素:采用

ELISA 法检测所有受试者血清 PRL、E2、T、FSH、P 五项性激素水平,所有操作严格依照试剂说明书实施。

1.3.3 qRT-PCR 法检测各组织中 miR-210、HIF-1 α 、ER、PR、VEGF 表达水平:取出冻存于-80 $^{\circ}$ C 冰箱中的组织样本 200mg,于冰上研钵内研磨,加 1mL TRIzol TM 试剂,依照 TRIzol 试剂说明书提取组织总 RNA,将提取的 RNA 依照 Taq Man Micro RNA reverse transcription kit 说明书将其反转录成 cDNA,之后以 1 μ L cDNA 模板,按照 Taqman Universal master mix、Taq Man Mi-

croRNA Assay 说明书进行扩增、PCR 检测。各检测目标及内参引物序列见表 1。反应体系:2 \times Master mix 10 μ L、cDNA 1 μ L、PCR forward primer 0.6 μ L、PCR reverse primer 0.6 μ L、20 \times SYBRI 1 μ L、加无 RNase H₂O 至总体积为 20 μ L。反应条件设置:97 $^{\circ}$ C 预热 5min,95 $^{\circ}$ C 变性 45s,63 $^{\circ}$ C 退火 45s,40 个循环。miR-210 以 U6 为内参,HIF-1 α 、ER、PR、VEGF 均以 β -actin 为内参。以 2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算 miR-210、HIF-1 α 、ER、PR、VEGF 相对表达水平,见表 1。

表 1 miR-210 HIF-1 α ER PR VEGF 及内参 U6 β -actin 的引物序列

名称	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
miR-210	GTGCAGGGTCCGAGGT	CTGTGCGTGTGACAGCGGCTGA
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT
HIF-1 α	GACAAGCCACCTGAGGAGAG	GGCCTTATCAAGATGCCAAC
ER	CTTTCCCCCTTGCTATGTTACTA	AAATTCTTTGCTGTGGCTTATTC
PR	GACAACACAAAACCTGACACCTC	TCCATCCTAGACCAAACACCATTAA
VEGF	GAGGGCAGAATCATCACC	GGAACGCTCCAGGACTTAT
β -actin	GTGGGGCGCCCCAGGCACCA	CTCCTTAATGTCACGCACGATTTC

1.4 统计学方法:利用 SPSS24.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)描述,两组间比较进行 t 检验;利用 Pearson 相关性分析 EP 患者子宫内膜息肉组织中 miR-210、HIF-1 α 与 ER、PR、VEGF 的相关性及 miR-210 与 HIF-1 α 的相关性; $P <$

0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清中五项激素水平比较:两组受试者血清中 PRL、E2、T、P、FSH 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组五项激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PRL (ng/mL)	E2 (μ g/mL)	T (ng/mL)	P (ng/mL)	FSH (mIU/mL)
正常内膜组	62	5.99 \pm 1.69	18.55 \pm 4.75	41.52 \pm 11.25	0.58 \pm 0.18	7.86 \pm 2.01
息肉组	62	6.60 \pm 1.78	17.71 \pm 4.64	42.36 \pm 11.89	0.57 \pm 0.16	8.04 \pm 2.11
t		1.957	0.996	0.404	0.327	0.486
P		0.053	0.321	0.687	0.774	0.628

2.2 两组患者组织中 miR-210、HIF-1 α 、ER、VEGF 表达水平比较:与正常内膜组相比,息肉组患者组织中 miR-210、HIF-1 α 、ER、VEGF 表达水平均明显升高($P < 0.05$),PR 表达水平降低($P < 0.05$),见表 3。

2.3 EP 患者息肉组织中 miR-210、HIF-1 α 与 ER、

PR、VEGF 的相关性:经 Pearson 相关性分析显示,EP 患者息肉组织中 miR-210 表达水平与 VEGF 呈正相关($P < 0.05$);HIF-1 α 表达水平与 ER、VEGF 表达水平呈正相关($P < 0.05$),与 PR 表达水平呈负相关($P < 0.05$),见表 4。

表3 两组 miR-210 HIF-1α ER PR VEGF 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-210	HIF-1α	ER	PR	VEGF
正常内膜组	62	1.01±0.26	1.08±0.32	1.06±0.29	0.99±0.30	1.10±0.32
息肉组	62	1.59±0.37	1.70±0.36	1.63±0.35	0.63±0.22	1.79±0.41
t		10.099	9.980	9.874	7.620	10.446
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表4 EP患者息肉组织中 miR-210 HIF-1α 与 ER PR VEGF 的相关性

指标	miR-210		HIF-1α	
	r	P	r	P
ER	0.119	0.495	0.512	0.000
PR	-0.198	0.166	-0.448	0.000
VEGF	0.425	0.000	0.378	0.002

2.4 EP患者息肉组织中 miR-210 与 HIF-1α 的相关性: Pearson 相关性分析显示, EP 患者息肉组织中 miR-210 表达水平与 HIF-1α 呈正相关($r = 0.518, P < 0.05$)。详见图 1。

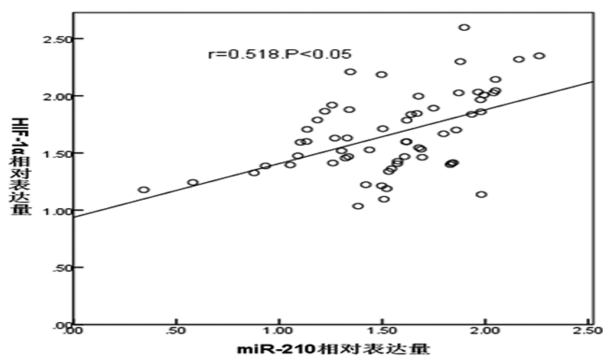


图1 EP患者息肉组织中 miR-210 与 HIF-1α 的相关性

3 讨论

EP 是一种妇科常见的子宫内膜疾病,可引起子宫异常出血、不孕等临床症状,具有雌激素依赖性,具有发病率、复发率高的特点,有子宫内膜癌癌变倾向,严重危害女性健康,并给患者家庭带来极大经济负担和心理压力^[7]。因此,寻找高效确诊 EP 发生的临床指标,并给予患者合理的治疗方案,对改善患者生活质量具有重大意义。

miRNA 是机体内一类具有高度保守的单链、非编码小分子 RNA,通过碱基互补配对方式与靶基因 mR-

NA 的 3'端非编码区结合,从而调控基因、蛋白表达,影响一系列生物学过程^[8]。有关研究发现 miR-205 与子宫内膜癌发生与发展紧密相关^[9]; Pateisky 等^[10]发现 miRNA-154-5p 可作为子宫内膜异位症患者的潜在诊断标志物;以上研究表明子宫内膜疾病发生进展与 miRNA 表达失调有关。miR-210 是一种具有较高稳定性及功能多样性的缺氧特异性 miRNA,可影响血管新生。本研究显示,子宫内膜息肉组织中 miR-210 水平显著高于正常子宫内膜组织,与 miR-210 在子宫内膜异位症中表达趋势一致,提示 miR-210 可能参与 EP 的形成与发展。多数学者认为,子宫内膜组织长时间遭受雌激素刺激,孕激素不足与 EP 发生有关;此外,VEGF 可促使纤维组织伴厚壁血管形成,参与 EP 发生与发展,EP 患者子宫内膜息肉组织 ER、VEGF 表达上调,PR 下调^[11],提示 EP 的发生与 ER、PR、VEGF 的失调相关。本研究显示,子宫内膜息肉组织中 ER、VEGF 呈高表达,PR 呈低表达,与上述研究类似。进一步研究分析发现 miR-210 表达水平与 VEGF 表达水平呈正相关,提示 miR-210 可能与 VEGF 相互作用共同调控 EP 的发生。

HIF-1α 是机体应答缺氧环境的关键因子,可通过调控新血管生成、雌激素产生、炎症因子等相关基因,参与子宫内膜异位症的发生与发展^[12]。王淑贞等^[13]研究发现 HIF-1α、VEGF 在子宫内膜癌中表达上调,且与 VEGF 存在一定相关性。以上研究提示 HIF-1α 在子宫内膜病变中发挥一定作用。本研究结果显示,EP 患者子宫内膜息肉组织中 HIF-1α 表达水平上调,与上述研究趋势相符,提示 HIF-1α 对 EP 发生起到重要作用。有关研究显示,HIF-1α 表达异常与 ER、PR、VEGF 存在一定联系^[13,14]。本研究显示 HIF-1α 表达水平与 ER、VEGF 表达水平呈正相关,与 PR 表达水平呈负相关,提示 HIF-1α 与 ER、PR、VEGF 相互影响一起参与 EP 发生与发展进程。进一步研究发现,miR-210 与 HIF-1α 呈正相关,提示 miR-210、HIF-1α 相互作用,共同参与 EP 的形成与发展。

综上所述,miR-210、HIF-1 α 在EP形成中均表达上调,且两者呈正相关,两者对EP形成具有一定评估价值。但本研究样本量较少,结果可能存在一定偏倚,后续将扩大样本量进一步研究。

【参考文献】

[1] 霍宇峰.两种疗法用于子宫内膜息肉术后治疗的临床观察[J].中国药物与临床,2018,18(7):1176~1177.
[2] 周冠伦,张宁,李菲.子宫内膜息肉发病机制及临床诊疗策略的相关研究进展[J].中国妇幼保健,2019,34(7):1681~1683.
[3] Dai Y, Lin X, Xu W, et al. MiR-210-3p protects endometrial cells from oxidative stress-induced cell cycle arrest by targeting BARD1[J]. Pharmazie, 2019, 71(8):434~438.10(2):144~149.
[4] 朱媛媛,崔毓桂,冒韵东.HIF-1 α 在子宫内膜异位症中的研究进展[J].生殖医学杂志,2017,26(4):377~381.
[5] 覃雨渊,花艳蕉,覃超喜,等.子宫内膜息肉发病机制的研究进展[J].中国计划生育学杂志,2018,26(6):525~529.
[6] Bittencourt CA, Dos Santos Simes R, Bernardo WM, et al. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding: systematic review and meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 50(1):32~39.
[7] 张冬梅,纪琼琼.宫腔镜下电切术与刮宫术治疗子宫内膜息肉的疗效比较[J].中国临床研究,2017,30(11):1536~1538.

[8] Lu G, Zhang J, Liu X, et al. Regulatory network of two circRNAs and an miRNA with their targeted genes under astilbin treatment in pulmonary fibrosis [J]. Cell Mol Med, 2019, 23(10):6720~6729.
[9] Zhuo Z, Yu H. miR-205 inhibits cell growth by targeting AKT-mTOR signaling in progesterone-resistant endometrial cancer Ishikawa cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(17):28042~28051.
[10] Pateisky P, Pils D, Szabo L, et al. Hsa-miRNA-154-5p expression in plasma of endometriosis patients is a potential diagnostic marker for the disease [J]. Reprod Biomed Online, 2018, 37(4):449~466.
[11] 梁朵献,邱华娟,纪燕琴.ER- α 、PR、Ki-67和VEGF的异常表达与子宫内膜息肉形成及术后复发的关系[J].齐齐哈尔医学院学报,2017,38(1):1~3.
[12] Zhang F, Liu XL, Wang W, et al. Expression of MMIF, HIF-1 α and VEGF in serum and endometrial tissues of patients with endometriosis [J]. Curr Med Sci, 2018, 38(3):499~504.
[13] 王淑贞,王秋红.HIF-1 α 和VEGF在子宫内膜癌中的临床表达及相关性[J].实用癌症杂志,2017,32(4):536~538.
[14] Zhang L, Xiong W, Li N, et al. Estrogen stabilizes hypoxia-inducible factor 1 α through G protein-coupled estrogen receptor 1 in eutopic endometrium of endometriosis [J]. Fertil Steril, 2017, 107(2):439~447.

【文章编号】1006-6233(2020)04-0553-06

氧气驱动雾化吸入联合呼吸机对急性心力衰竭的救治效果及血气指标炎症因子的影响

黄正壮, 颜怀兴, 李耀飞

(广西壮族自治区南宁市第一人民医院急诊科, 广西 南宁 530022)

【摘要】目的:探讨氧气驱动雾化吸入联合呼吸机对急性心力衰竭的救治效果及血气指标、炎症因子的影响。**方法:**选择我院2016年1月至2019年1月收治的65例急性心力衰竭患者,通过简单随机数表法分为观察组(35例)和对照组(30例),在常规治疗基础上,对照组给予无创呼吸机治疗,观察组联合氧气驱动雾化吸入治疗,均连续治疗7d。比较两组临床疗效、血气指标、炎症因子、心功能指标的变化及不良反应。**结果:**治疗后,观察组临床疗效总有效率明显比对照组高($P<0.05$);两组血气指标动脉二氧化碳分压(PaCO₂)、动脉血氧分压(PaO₂)及动脉血氧饱和度(SaO₂),炎症因子高敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6),心功能指标:N端前脑钠肽(NT-proBNP)、心率(HR)、每搏输出量(SV)、左室射血分数(LVEF)组间、不同时间点比较差异有统计学意义($P<0.05$),且上述指标在组间、不同时间点具有交互作用($P<0.05$),观察组治疗前后差值均大于对照组($P<0.05$);两组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**氧气驱动雾化吸入联合呼吸机对急性心力衰竭的救治效果显著,