

PTTG基因、Transgelin基因、SULT1A1基因、COMT基因在育龄期子宫肌瘤患者中的表达及临床意义研究

卢翠华

单县中心医院妇产科, 山东 菏泽

收稿日期: 2022年6月17日; 录用日期: 2022年7月21日; 发布日期: 2022年7月28日

摘要

目的: 探究PTTG基因、Transgelin基因、SULT1A1基因、COMT基因在育龄期子宫肌瘤(Uterus Fibroid, UFs)患者的表达及临床意义, 以期为临床上UFs的诊断和治疗提供新的思路和方法。方法: 选择自2018年1月至2020年1月收入我院妇科的66例符合条件的子宫肌瘤患者为研究对象, 并且选取同期32例因子宫脱垂而行子宫切除术的患者作为对照组, 收集入组者的子宫组织和血清样本。利用RT-PCR检测样本中PTTG基因、Transgelin基因、SULT1A1基因、COMT基因的差异性表达, Logistic回归分析与子宫肌瘤相关的危险因素。结果: 两组患者的BMI, 妊娠史以及血清学指标雌激素(E₂), 促黄体生成素(LH), 促卵泡激素(FSH)和孕酮(P)比较具有统计学差异(P < 0.05)。子宫肌瘤组患者血清和子宫组织中PTTG基因、Transgelin基因、SULT1A1基因、COMT基因的mRNA相对表达量要明显低于正常对照组, 比较具有统计学差异(P < 0.05)。Logistic分析结果显示, 高BMI, 有妊娠史, E₂高水平, P高水平 and PTTG基因、Transgelin基因、SULT1A1基因、COMT基因低表达是子宫肌瘤发生的高危因素(P < 0.05)。结论: 雌激素(E₂)和孕酮(P)含量的升高, PTTG基因、Transgelin基因、SULT1A1基因、COMT基因的降低与子宫肌瘤的发生密切相关, 是临床上子宫肌瘤早期诊断和早期治疗新的靶点。

关键词

子宫肌瘤, 非编码RNA, 性激素, 相关性

Expression and Clinical Significance of PTTG Gene, Transgelin Gene, SULT1A1 Gene and COMT Gene in Uterine Leiomyoma Patients in Child-Bearing Period

Cuihua Lu

Department of Obstetrics and Gynecology, Shan County Central Hospital, Heze Shandong

文章引用: 卢翠华. PTTG 基因、Transgelin 基因、SULT1A1 基因、COMT 基因在育龄期子宫肌瘤患者中的表达及临床意义研究[J]. 外科, 2022, 11(3): 95-101. DOI: 10.12677/hjs.2022.113016

Abstract

Objective: To explore the expression and clinical significance of PTTG gene, Transgelin gene, SULT1A1 gene and COMT gene in uterine leiomyoma (UFs), so as to provide new ideas and methods for clinical diagnosis and treatment of UFs. **Methods:** From January 2018 to January 2020, 66 patients with uterine fibroids in our hospital were selected as the research objects, and 32 patients who underwent hysterectomy due to uterine prolapse in the same period were selected as the control group. The uterine tissue and serum samples of the patients were collected. The RT-PCR was used to detect the differential expression of PTTG gene, Transgelin gene, SULT1A1 gene and COMT gene in the samples, and the basic information of patients was collected. Logistic regression analysis of risk factors associated with hysteromyoma. **Results:** There were significant differences in BMI, pregnancy history, serum estrogen (E₂), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and progesterone (P) between the two groups (P < 0.05). The relative mRNA expression levels of PTTG gene, Transgelin gene, SULT1A1 gene and COMT gene in serum and uterine tissue of hysteromyoma group were significantly lower than those of normal control group (P < 0.05). The Logistic analysis showed that high BMI, history of pregnancy, high level of E₂, high level of P and low expression of PTTG gene, Transgelin gene, SULT1A1 gene and COMT gene were the risk factors of uterine fibroids (P < 0.05). **Conclusion:** The increase of estrogen (E₂) and progesterone (P), and the decrease of PTTG gene, Transgelin gene, SULT1A1 gene and COMT gene are closely related to the occurrence of hysteromyoma. They are new targets for early diagnosis and treatment of hysteromyoma.

Keywords

Hysteromyoma, Non Coding RNA, Sex Hormone, Relevance

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫平滑肌瘤(UFs)是妇产科常见的一种良性肿瘤性疾病,其病理特点是平滑肌细胞增生和细胞外基质(ECM)过度沉积[1]。据流行病学统计,就我国而言,对于育龄期妇女而言,子宫平滑肌瘤(UFs)的发病率在 20%~40% [2]。UFs 的症状主要是腹部的疼痛和月经量过多,以及其他症状,比如头晕,尿频尿急和不孕等。目前对于 UF 的治疗主要依赖于子宫切除术,而药物的作用效果不佳,因此,需要寻找新的治疗靶点,从而为临床上 UF 的治疗提供依据[3] [4]。

近年来 LncRNA 与临床疾病相关性研究是目前热点问题,比如有学者认为 lncRNA 与胚胎发育,胃肠肿瘤的侵袭和增殖以及组织纤维化等密切相关[5] [6]。但是在子宫肌瘤病中的作用机制尚未涉及,因此,本研究以 PTTG 基因、Transgelin 基因、SULT1A1 基因、COMT 基因为研究切入点,收集子宫肌瘤组织和正常子宫组织以及血清学标本,利用 RT-PCR 检测样本中 PTTG 基因、Transgelin 基因、SULT1A1 基因、COMT 基因的差异性表达,并且收集患者的基本信息,分析 PTTG 基因、Transgelin 基因、SULT1A1 基因、COMT 基因的差异性表达与子宫肌瘤患者临床基本资料如年龄、妊娠史、BMI 以及血清学性激素,包括雌激素(E₂),促黄体生成素(LH),促卵泡激素(FSH)和孕酮(P)等因素的关系。现报告如下。

2. 资料和方法

2.1. 一般资料

本研究选择自2018年1月至2020年1月收入我院妇科的66例符合条件的子宫肌瘤患者为研究对象,并且选取同期32例因子宫脱垂而行子宫切除术的患者作为对照组,收集入组者的子宫组织和血清样本。所有患者均签署知情同意书,符合本院伦理学要求。

统计并记录患者的一般基准资料,比如性别,年龄,身高,体重,既往高血压病史,糖尿病病史,冠心病病史和血清学指标,包括雌激素(E₂),促黄体生成素(LH),促卵泡激素(FSH)和孕酮(P)等。

2.2. 纳入标准

- ① 经B超诊断为子宫肌瘤,瘤体大小 > 5 cm,并且伴有临床症状,比如月经的改变,腹痛,腹胀,肛门坠胀感等,就需要手术切除;
- ② 子宫脱垂的患者无其他子宫疾病,无炎症改变;
- ③ 入组者无明显的心肺功能疾病,比如肺功能不全,心功能不全,肾功能不全等疾病,可以耐受手术治疗;
- ④ 入组者患者无血液类疾病,比如再生障碍性贫血,白血病,凝血功能障碍等疾病,术后出血发生率极高;
- ⑤ 入组者无严重的心理疾病,包括人格分裂等心理疾病;
- ⑥ 入组者均对研究的内容和目的,同意研究方案,并签署知情同意书。

2.3. 排除标准

- ① 子宫肌瘤的瘤体大小 < 5 cm,并且不存在临床症状的患者,可以保守治疗;
- ② 诊断不明确的患者,比如子宫腺肌病患者;
- ③ 心肺功能不全的子宫肌瘤患者;
- ④ 不同意该研究方案,拒绝服从医护指导的患者;
- ⑤ 未签署知情同意书的患者。

2.4. 实验检测

2.4.1. 样本收集

收集子宫肌瘤患者的子宫肌瘤组织及样本,子宫脱垂患者的正常子宫组织和血清标本,置于液氮中迅速冷冻,然后置入-80℃低温冰箱中保存。

2.4.2. RT-PCR

收集1 mg 子宫肌瘤组织和正常子宫组织,加入1 mL Trizol 溶剂,提取细胞总RNA,保证RNA纯度范围为1.8~2.1,然后利用TaKaRa逆转录试剂盒的要求,采用20 μL 反应体系逆转录为cDNA,-80℃保存,采用TAKARA 荧光定量PCR试剂盒的要求,采用FTC-2000 RT-PCR系统和50 μg 反应体系对样本DNA进行分析,溶解曲线确定T_m值为53.7℃,统计并记录各组样本的CT值,采用2^{-ΔΔCT}法对PTTG基因、Transgelin基因、SULT1A1基因、COMT基因的mRNA相对表达水平,见表1。

2.4.3. 血清性激素分析

收集月经周期第6天的空腹静脉血,利用ELISA试剂盒检测血清中的激素(E₂),促黄体生成素(LH),促卵泡激素(FSH)和孕酮(P)等。

Table 1. Gene sequences of PTTG gene, Transgelin gene, SULT1A1 gene, COMT gene and internal reference GAPDH
表 1. PTTG 基因、Transgelin 基因、SULT1A1 基因、COMT 基因和内参 GAPDH 的基因序列

靶基因	序列	
PTTG 基因	正义链	5'-CTTGACTGCATGCCTTTGTGGAAC-3'
	反义链	5'-TTAGCGCAGCCAGGAGAAATCAAAC-3'
Transgelin 基因	正义链	5'-AGATTTCGCTGCGCGAGTTTGAGCCG-3'
	反义链	5'-CCATCGGCTTGCAATGTCAGTCGTCCT-3'
SULT1A1 基因	正义链	5'-CCTAATGCTGCGTGCAGATGCGTTTCAT-3'
	反义链	5'-GAGACACTTGCCGTGTGCAGCTTCTTG-3'
COMT 基因	正义链	5'-ATTGCGTGCATGTGCAAATGCGTTTCAT-3'
	反义链	5'-GTGCGTGCGTGCGTGAATGCGTAACTTG-3'
GAPDH	正义链	5'-GCACCGTCTTGCCTGCTGAGAGAAC-3'
	反义链	5'-GCTGGTGTGTGGCAACGTGCAGTGA-3'

2.5. 统计学分析

利用 SPSS 23.0 软件进行分析，计量资料采用(x ± s)，计数资料采用率进行比较。子宫肌瘤组子宫组织和对照组正常子宫组织以及血清中的 PTTG 基因、Transgelin 基因、SULT1A1 基因、COMT 基因的 mRNA 相对表达量比较采用 t 检验。用 Pearson 法分析 PTTG 基因、Transgelin 基因、SULT1A1 基因、COMT 基因与血清中的激素(E₂)，促黄体生成素(LH)，促卵泡激素(FSH)和孕酮(P)的相关性；采用受试者工作特征曲线(ROC)，计算曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度，预测 PTTG 基因、Transgelin 基因、SULT1A1 基因、COMT 基因对子宫肌瘤的诊断价值，P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 子宫肌瘤组患者和正常对照组患者的一般基准资料比较结果

结果显示，两组患者的年龄，吸烟饮酒史，高血压糖尿病史比较无统计学差异(P > 0.05)，两组患者的 BMI，妊娠史以及血清学指标雌激素(E₂)，促黄体生成素(LH)，促卵泡激素(FSH)和孕酮(P)比较具有统计学差异(P < 0.05)，见表 2。

Table 2. The Comparison results of general baseline data between patients with hysteromyoma group and normal control group

表 2. 子宫肌瘤组患者和正常对照组患者的一般基准资料比较结果

指标	子宫肌瘤组(n = 66)	对照组(n = 32)	t/χ ² 值	P 值
年龄	53.34 ± 3.27	53.54 ± 4.56	0.329	>0.05
BMI (Kg/m ²)	27.43 ± 2.09	22.08 ± 1.23	2.806	<0.05
吸烟史	6/66 (9.09%)	4/32 (12.50%)	0.679	>0.05
饮酒史	10/66 (15.15%)	4/32 (12.50%)	0.547	>0.05
妊娠史	61/66 (92.42%)	16/32 (50.00%)	2.011	<0.05
高血压病史	7/66 (10.61%)	4/32 (12.50%)	0.432	>0.05
糖尿病史	4/66 (6.06%)	2/32 (6.25%)	0.244	>0.05

Continued

E ₂ (pmol/L)	323.43 ± 89.45	123.54 ± 30.54	2.891	<0.05
LH (IU/L)	21.03 ± 1.05	12.08 ± 1.04	2.198	<0.05
FSH (μg/L)	32.14 ± 4.23	12.09 ± 3.89	3.902	<0.05
P (nmol/L)	24.35 ± 3.14	10.03 ± 4.22	2.893	<0.05

3.2. 子宫肌瘤组患者和正常对照组患者血清中 PTTG 基因、Transgelin 基因、SULT1A1 基因、COMT 基因的 mRNA 相对表达水平

结果显示,子宫肌瘤组患者血清中 PTTG 基因、Transgelin 基因、SULT1A1 基因、COMT 基因的 mRNA 相对表达量要明显低于正常对照组,比较具有统计学差异($P < 0.05$),见表 3。

Table 3. The Relative mRNA expression levels of PTTG gene, Transgelin gene, SULT1A1 gene, COMT gene in serum of patients with uterine fibroids and normal control group

表 3. 子宫肌瘤组患者和正常对照组患者血清中 PTTG 基因、Transgelin 基因、SULT1A1 基因、COMT 基因的 mRNA 相对表达水平

指标	子宫肌瘤组(n = 66)	对照组(n = 32)	t 值	P 值
LncRNA ATB	0.41 ± 0.03	1.09 ± 0.23	2.426	<0.05
LncRNA GAS5	0.25 ± 0.01	1.03 ± 0.14	2.873	<0.05
LncRNA P21	0.33 ± 0.09	1.12 ± 0.35	2.735	<0.05
LncRNA MEG3	0.32 ± 0.03	1.09 ± 0.16	2.208	<0.05

3.3. 与子宫肌瘤发生相关的 Logistic 回归分析

结果显示,高 BMI,有妊娠史, E₂ 高水平, P 高水平 and PTTG 基因、Transgelin 基因、SULT1A1 基因、COMT 基因低表达是子宫肌瘤发生的高危因素($P < 0.05$),见表 4。

Table 4. The results of logistic regression analysis related to the occurrence of hysteromyoma

表 4. 与子宫肌瘤发生相关的 Logistic 回归分析结果

指标	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
BMI 指数较高	0.863	0.579	5.009	0.016	2.897	1.044~3.215
存在妊娠史	0.914	0.633	3.228	0.011	3.144	2.004~4.746
E ₂ 高水平	0.998	0.459	2.289	0.029	2.934	1.290~4.903
LH 高水平	0.927	0.533	1.078	0.098	2.223	2.894~2.914
FSH 高水平	0.229	0.539	1.908	0.121	2.342	2.457~3.914
P 高水平	0.198	0.674	3.908	0.021	3.902	0.887~3.998
LncRNA ATB 低表达	0.593	0.776	4.998	0.017	2.398	1.543~4.367
LncRNA GAS5 低表达	0.549	0.432	3.598	0.001	2.893	1.457~3.478
LncRNA P21 低表达	0.608	0.409	5.559	0.000	2.239	1.479~2.923
LncRNA MEG3 低表达	0.647	0.399	4.893	0.000	2.873	1.666~3.349

4. 讨论

子宫肌瘤(UFs)是临床上的常见疾病,与腹部的疼痛和月经量过多密切相关。同时,UFs是一种性类固醇激素依赖性良性肿瘤,一些观察性研究已经检验了肥胖和UFs风险之间的关系,在一项Meta分析研究中,根据纳入标准和排除标准,共选取了22篇文章,包括325,899名参与者和19,593例对照者。他们的研究表明,发现肥胖与UFs的风险/患病率呈正相关(OR: 1.19; 95%CI: 1.09至1.29)。BMI最高的入组者与BMI正常的入组者相比,OR值为1.19(1.09至1.31)。此外,他们的研究表明BMI与UFs风险的关系是一个逆J型模式。并且肥胖是子宫肌瘤发生的独立危险因素[7]。也有研究表明,除了肥胖之外,妊娠史也是子宫肌瘤发生的相关因素[8]。与之前的研究相似,在本研究中,分析了子宫肌瘤组患者和对照组患者的基准因素,结果表明,子宫肌瘤组患者中BMI指数和妊娠史是其发生的高危因素。分析其原因,可能是肥胖和妊娠后,患者体内激素的改变导致机体子宫肌瘤的发生。

也有研究表明,许多生物小分子物质与子宫肌瘤的发生密切相关,比如miRNA-217, miRNA-18a等[9][10]。微核糖核酸(Micro-ribonucleacids, miRNAs)是长度约为22个核苷酸的非编码单链RNA,调控基因表达[11]。也有研究证明,关键基因分子的差异性表达与子宫肌瘤发生有相关性,比如PTTG基因,Transgelin基因,SULT1A1基因和COMT基因等[12][13]。与他们的研究结果相似,在本研究中,收集自2018年1月至2020年1月收入我院妇科的66例符合条件的育龄期子宫肌瘤患者为研究对象,并且选取同期32例因子宫脱垂而行子宫切除术的患者作为对照组,收集入组者的子宫组织和血清样本,利用RT-PCR结果检测PTTG基因,Transgelin基因,SULT1A1基因和COMT基因的相对表达水平,结果表明,子宫肌瘤组患者血清和子宫组织中PTTG基因、Transgelin基因、SULT1A1基因、COMT基因的mRNA相对表达量要明显低于正常对照组,比较具有统计学差异($P < 0.05$)。从而证明,在子宫肌瘤患者体内血清组织和子宫组织中,PTTG基因、Transgelin基因、SULT1A1基因、COMT基因的相对表达量明显降低。

此外,在本研究中,我们发现子宫肌瘤患者血清中雌激素(E_2),促黄体生成素(LH),促卵泡激素(FSH)和孕酮(P)的含量要明显高于对照组($P < 0.05$)。从而证明性激素在子宫肌瘤发生和发展中起到十分重要的作用。更进一步,利用logistic分析与子宫肌瘤发生相关的因素,结果显示,高BMI,有妊娠史, E_2 高水平,P高水平和PTTG基因、Transgelin基因、SULT1A1基因、COMT基因低表达是子宫肌瘤发生的高危因素($P < 0.05$)。

综上所述,雌激素(E_2)和孕酮(P)含量的升高,PTTG基因、Transgelin基因、SULT1A1基因、COMT基因的降低与子宫肌瘤的发生密切相关,是临床上子宫肌瘤早期诊断和早期治疗新的靶点

参考文献

- [1] Giuliani, E., As-Sanie, S. and Marsh, E.E. (2020) Epidemiology and Management of Uterine Fibroids. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **149**, 3-9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
- [2] Grube, M., Neis, F., Brucker, S.Y., et al. (2019) Uterine Fibroids—Current Trends and Strategies. *Surgical Technology International*, **34**, 257-263.
- [3] Pavone, D., Clemenza, S., Sorbi, F., et al. (2018) Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **46**, 3-11. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004>
- [4] Baranov, V.S., Osinovskaya, N.S. and Yarmolinskaya, M.I. (2019) Pathogenomics of Uterine Fibroids Development. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 6151-6164. <https://doi.org/10.3390/ijms20246151>
- [5] Zota AR, VanNoy BN. (2021) Integrating Intersectionality into the Exposome Paradigm: A Novel Approach to Racial Inequities in Uterine Fibroids. *American Journal of Public Health*, **111**, 104-109. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.305979>
- [6] Kim, Y.J., Kim, Y.Y., Shin, J.H., et al. (2018) Variation in MicroRNA Expression Profile of Uterine Leiomyoma with

-
- Endometrial Cavity Distortion and Endometrial Cavity Non-Distortion. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, 2524-2526. <https://doi.org/10.3390/ijms19092524>
- [7] Qin, H., Lin, Z., Vásquez, E., *et al.* (2021) Association between Obesity and the Risk of Uterine Fibroids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health*, **75**, 197-204.
- [8] Sun, K., Xie, Y., Zhao, N., *et al.* (2019) A Case-Control Study of the Relationship between Visceral Fat and Development of Uterine Fibroids. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **18**, 404-410. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7575>
- [9] 裴利花, 王艳中, 靳双玲. 微RNA-217 靶向PCNA 对子宫肌瘤细胞增殖, 迁移, 侵袭的影响[J]. 中华生物医学工程杂志, 2019, 25(4): 415-421.
- [10] 廖治, 肖洪涛. MicroRNA-18a 及雌激素受体 α 在子宫肌瘤中的表达[J]. 中国临床药理学杂志, 2015(21): 2128-2130.
- [11] Chen, H., Xu, H., Meng, Y.G., *et al.* (2016) miR-139-5p Regulates Proliferation, Apoptosis, and Cell Cycle of Uterine Leiomyoma Cells by Targeting TPD52. *OncoTargets and Therapy*, **9**, 6151-6160. <https://doi.org/10.2147/OTT.S108890>
- [12] Khan, K.N., Fujishita, A., Koshiba, A., *et al.* (2020) Expression Profiles of E/P Receptors and Fibrosis in GnRHa-Treated and -Untreated Women with Different Uterine Leiomyomas. *PLOS ONE*, **15**, e0242246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242246>
- [13] Zhang, D., Liu, E., Tian, W., *et al.* (2020) MiR-93 Blocks Cell Cycle Progression and Promotes Apoptosis in Uterine Leiomyoma Cells by Targeting CCND1. *The Anatomical Record*, **303**, 2372-2381. <https://doi.org/10.1002/ar.24308>