

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.01.008  
文章编号: 1005-8982 (2021) 01-0045-07

临床研究·论著

## COX-2和 $\alpha$ -Synuclein在子宫内膜异位症合并不孕症患者子宫内膜中的表达及相关性分析\*

刘秋红, 聂岚, 卢艳, 刘芳, 李杨, 林春丽

(湖南省妇幼保健院, 湖南 长沙 410008)

**摘要:** **目的** 探讨COX-2和 $\alpha$ -Synuclein在子宫内膜异位症合并不孕症患者子宫内膜中的表达差异及相关性。**方法** 选取2016年6月—2017年8月于湖南省妇幼保健院就诊并接受治疗的54例子宫内膜异位症合并不孕症患者作为观察组, 其中增生期和分泌期患者分别为28和26例。选取同期于湖南省妇幼保健院因宫颈病变但不合并子宫内膜异位症而接受子宫切除术的54例患者作为对照组, 其中增生期和分泌期患者各27例。分离并收集患者的在位、异位以及正常子宫内膜组织。采用免疫组织化学法检测内膜组织中COX-2和 $\alpha$ -Synuclein的组织原位表达与分布; 采用逆转录聚合酶链反应和Western blotting检测内膜组织中COX-2和 $\alpha$ -Synuclein的mRNA和蛋白表达; 采用Spearman法分析COX-2和 $\alpha$ -Synuclein表达的相关性。**结果** 观察组COX-2和 $\alpha$ -Synuclein阳性细胞数较对照组高 ( $P < 0.05$ )。EMT在位内膜组、EMT异位内膜组 $\alpha$ -Synuclein mRNA的相对表达量较对照组高 ( $P < 0.05$ )。EMT在位内膜组、EMT异位内膜组分泌期和增殖期COX-2和 $\alpha$ -Synuclein mRNA的相对表达量较对照组高 ( $P < 0.05$ ), 且同组的分泌期均较增殖期高。EMT在位内膜组、EMT异位内膜组COX-2和 $\alpha$ -Synuclein蛋白相对表达量较对照组高 ( $P < 0.05$ )。观察组分泌期和增殖期COX-2、 $\alpha$ -Synuclein蛋白相对表达量较对照组高, 且同组的分泌期均较增殖期高。经Spearman相关性分析, EMT患者异位内膜组织中COX-2与 $\alpha$ -Synuclein的表达呈正相关 ( $r_s = 0.885, P < 0.05$ )。**结论** COX-2和 $\alpha$ -Synuclein在子宫内膜异位症患者的内膜组织中异常过表达且呈正相关性, 提示两者协同过表达可能促进子宫内膜异位症的发生、发展, 进而导致患者不孕, 其有望成为该疾病诊断和基因治疗的重要靶点。

**关键词:** 子宫内膜异位症; 妊娠; COX-2/蛋白;  $\alpha$ -Synuclein/蛋白

**中图分类号:** R711.71

**文献标识码:** A

## Expression and correlation analysis of COX-2 and $\alpha$ -Synuclein in endometrium of patients with endometriosis and infertility\*

Qiu-hong Liu, Lan Nie, Yan Lu, Fang Liu, Yang Li, Chun-li Lin

(Maternal and Child Health Care Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410008, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression and correlation of COX-2 and  $\alpha$ -Synuclein in endometrial tissues of patients with endometriosis and infertility. **Methods** From June 2016 to August 2017, 54 patients with endometriosis and infertility who were treated in our hospital were included in the observation group, 28 patients and 26 patients in the proliferative and secretory phases. 54 patients without endometriosis who underwent hysterectomy at the same time as cervical lesions in our hospital were included in the control group, including 27 patients in the proliferative and 27 patients in secretory phases. The in-situ, ectopic, and normal endometrial tissues of the above subjects were stripped and collected. The expression and distribution of COX-2 and

收稿日期: 2020-06-16

\*基金项目: 湖南省自然科学基金 (No: 2018JJ6099)

[通信作者] 聂岚, E-mail: 1557073946@qq.com; Tel: 13808411418

$\alpha$ -Synuclein in the samples were detected by immunohistochemistry. The RNA and protein expressions of COX-2 and  $\alpha$ -Synuclein were detected by RT-PCR and Western blotting. The Spearman method was used to analyze correlation between COX-2 and  $\alpha$ -Synuclein expression. **Results** Cox-2 and  $\alpha$ -Synuclein in the observation group increased significantly in the proliferative and secretory membrane tissues compared with the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The expressions of COX-2 and  $\alpha$ -Synuclein in the endometrial tissues of the two groups were significantly higher in the secretory stage than in the proliferative stage ( $P < 0.05$ ). In addition, the expression of COX-2 in the ectopic endometrial tissues of the observation group was positively correlated with the expression of  $\alpha$ -synuclein ( $r_s = 0.885, P < 0.05$ ). **Conclusions** COX-2 and  $\alpha$ -Synuclein are abnormally overexpressed in the endometrial tissue of patients with endometriosis, have positive correlation with each other, suggesting that the synergistic overexpression of the two may promote the development of endometriosis and lead to infertility, in which they play an important role, and is expected to become an important target for the diagnosis and gene therapy of this disease.

**Keywords:** endometriosis; pregnancy; COX-2/protein;  $\alpha$ -synuclein/protein

子宫内膜异位症 (Endometriosis, EMT) 是育龄期妇女高发的慢性疼痛性疾病<sup>[1-3]</sup>。患者多伴不孕症, 严重影响了生活质量和幸福指数<sup>[4-7]</sup>。近年来, 研究发现环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 和  $\alpha$ -突触核蛋白 (以下称为  $\alpha$ -Synuclein) 在多种激素调节下可参与调控细胞增殖、介导炎症损伤、肿瘤及 EMT 发生<sup>[8-9]</sup>。雌激素代谢酶 CYP1A1 和 CYP1B1C 均可上调两者表达。本研究拟探讨 COX-2 和  $\alpha$ -Synuclein 在 EMT 合并不孕症患者内膜组织中的表达及相关性, 为该疾病的诊断和治疗提供新靶点。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 6 月—2017 年 8 月于湖南省妇幼保健院就诊并接受治疗的 54 例 EMT 合并不孕患者作为观察组, 其中增殖期和分泌期患者分别为 28 和 26 例。观察组患者年龄 26 ~ 52 岁, 平均 ( $43.12 \pm 4.45$ ) 岁。选取同期于湖南省妇幼保健院因子宫病变但不合并 EMT 而接受子宫切除术的 54 例患者作为对照组, 其中增生期和分泌期患者各 27 例。对照组患者年龄 25 ~ 53 岁, 平均 ( $42.45 \pm 4.34$ ) 岁。纳入标准: 患者的异位内膜组织通过术后病理确诊; EMT 合并不孕症患者通过刮宫或手术切除获得在位内膜组织; 患者均具备完整的病历资料, 并于术前签署知情同意书。排除标准: 术前 6 个月使用过激素治疗者; 有其他重要脏器功能障碍、心血管功能障碍、内分泌疾病史者以及肿瘤病史者。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

分离并收集两组患者的内膜组织, 样本依据患者临床病理诊断确诊为 EMT 患者和非 EMT 患者, 将其相应的内膜组织分为 EMT 在位内膜组和 EMT 异位内膜组, 分别有 54 例。将所获标本置于液氮中完好保存, 本研究经医院伦理委员会审核同意。

### 1.2 仪器与试剂

TRIzol 裂解液购自美国 AMRESCO 公司, 逆转录试剂盒和 Taq 酶购自美国 Promega 公司, Western blotting 试剂盒购自北京中山金桥生物技术有限公司, 人源 COX-2 和  $\alpha$ -Synuclein 一抗购自美国 Cell Signal 公司, 二抗购自美国 Thermo Fisher 公司。

### 1.3 方法

**1.3.1 免疫组织化学法** 收集临床组织标本并制备石蜡切片, 60℃ 烘烤 2 h, 常规脱蜡水化。随后将组织切片并置于不锈钢切片架上, 放入含有 Tris-EDTA 抗原修复液的耐热烧杯中并置于微波炉中加热至沸腾, 重复 2 次, 取出烧杯, 待 Tris-EDTA 抗原修复冷却至室温后取出切片。采用 3% 过氧化氢孵育 10 min, PBS 洗 5 min/次, 共 3 次; DAKO 封闭液封闭, 37℃ 孵育 1 h; 用 DAKO 抗体稀释液稀释 COX-2 和  $\alpha$ -Synuclein 一抗并滴加于切片上, 37℃ 孵育 1 h; PBS 洗 5 min/次, 共 3 次; 滴加试剂 I, 37℃ 孵育 20 min, PBS 洗 5 min/次, 共 3 次; 滴加试剂 II, 37℃ 孵育 20 min; PBS 洗 5 min/次, 共 3 次。在 1 ml 试剂 II 中加入 1 滴 DAB 浓缩液, 混合均匀并滴至切片上, 显色后立即停止。蒸馏水冲洗片子, 苏木精复染 2 min; 再次用蒸馏水冲洗, 盐酸酒精分化 3 ~ 5 s, 蒸馏水冲洗。梯度酒精 70%、80%、95% 及 100% 脱水, 每个梯度 3 min; 二甲苯脱水 15 min/次,

共3次。最后采用中性树脂封片,显微镜下观察COX-2和 $\alpha$ -Synuclein的表达。免疫组织化学结果中胞膜和(或)胞浆呈棕黄色为阳性细胞,根据细胞着色程度差异,阴性细胞以“-”表示,淡棕黄色细胞以“+”表示,淡棕黄色和深棕黄色之间的细胞以“++”表示,深棕黄色细胞以“+++”表示;在10倍镜下对6个测试窗阳性细胞数进行统计作为切片计数。

**1.3.2 RT-PCR** ①总RNA的提取:采用1 ml Trizol裂解液对样本进行吹打裂解,将样本移至1.5 ml EP管中,剧烈震荡使之充分裂解,室温静置5 min后,每管加入200  $\mu$ l氯仿后剧烈震荡15 s以达到萃取目的,室温静置10 min后,4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min离心15 min,回收上层水相至新的1.5 ml EP管,加入等体积异丙醇,轻微上下颠倒混匀后,4 $^{\circ}$ C环境下以12 000 r/min离心15 min,弃上清,75%无水乙醇洗涤RNA沉淀,4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min离心5 min,弃上清,室温下静置10 min待乙醇挥发完全,20~60  $\mu$ l ddH<sub>2</sub>O溶解RNA沉淀,Epoch紫外分光光度计对RNA样本进行浓度测

定;②采用日本TaKaRa公司5 $\times$ PrimeScript RT Master Mix逆转录试剂盒进行逆转录,10  $\mu$ l体积的逆转录体系为:2  $\mu$ l 5 $\times$ PrimeScript RT Master Mix+400 ng Total RNA,加无RNase水补齐至10  $\mu$ l,用枪反复吹打混匀。反应条件:95 $^{\circ}$ C预变性3 min,94 $^{\circ}$ C变性15 s,55 $^{\circ}$ C退火15 s,72 $^{\circ}$ C延伸30 s,共35个循环。逆转录完成后将cDNA样本冻存至-20 $^{\circ}$ C冰箱保存备用;③PCR反应:定量PCR依据TaKaRa公司2 $\times$ SYBR Premix Ex Taq II说明书进行操作。cDNA原液在使用前先用无RNase水稀释20倍。COX-2和 $\alpha$ -Synuclein引物由上海生物工程有限公司合成。以cDNA为模板,在25  $\mu$ l反应体系内分别扩增COX-2、 $\alpha$ -Synuclein和GAPDH。实时荧光定量聚合酶链反应在ABI 7500实时荧光定量PCR仪中进行,PCR反应条件为:95 $^{\circ}$ C预变性3 min,95 $^{\circ}$ C变性5 s,60 $^{\circ}$ C退火并延伸40 s,共40个循环,每个反应设置4个复孔,采用仪器自带软件进行分析,基因相对表达量根据 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算。分别采用 $\alpha$ -Synuclein/GAPDH、COX-2/GAPDH扩增量表示组织标本的相对表达量。见表1。

表1 引物序列

引物名称	引物序列	引物长度/bp
COX-2	正向: 5'-TTCAAATGAGATTGTGGGAAAAT-3'	128
	反向: 5'-AGATCATCTCTGCCTGAGTATCTT-3'	
$\alpha$ -Synuclein	正向: 5'-AGGAGGCCGTC AAGGGATT-3'	247
	反向: 5'-CATGCCGTCCATCCATGATAC-3'	
GAPDH	正向: 5'-AAGGTCCGAGTCAACGGATT-3'	322
	反向: 5'-CATGAGTCCCTCCACGATAC-3'	

**1.3.3 Western blotting** 取上述组织加入RIPA进行匀浆后,4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min离心10 min,弃沉淀,收集上清液,采用BCA法进行蛋白浓度定量。取30  $\mu$ g蛋白上样进行10% SDS-PAGE凝胶电泳。电转至0.45  $\mu$ m PVDF膜上,含5%脱脂奶粉的PBST室温封闭1 h。然后分别加入COX-2、 $\alpha$ -Synuclein和 $\beta$ -actin人源单克隆抗体(1:500稀释),4 $^{\circ}$ C孵育过夜。PBST洗涤后,加入辣根过氧化物酶标记抗人源IgG二抗室温孵育2 h。洗涤3次,每次5 min,ECL化学发光试剂显色,Bio-Rad凝胶成像系统对各组条带进行计值及统计分析。 $\beta$ -actin抗体孵育方法与上述方法相同。每份样本设5个重复孔。

## 1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较用 $t$ 检验或方差分析,进一步的两两比较用LSD- $t$ 检验,相关性分析用Spearman法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组COX-2和 $\alpha$ -Synuclein阳性细胞数比较

各组COX-2和 $\alpha$ -Synuclein阳性细胞数比较,经方差分析,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),观察组较对照组高。见表2和图1。

表 2 各组 COX-2 和  $\alpha$ -Synuclein 阳性细胞数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	COX-2	$\alpha$ -Synuclein
增殖期			
对照组	27	12.83 $\pm$ 1.32	1.78 $\pm$ 1.13
观察组	28	54.74 $\pm$ 3.17	51.52 $\pm$ 3.03
t 值		3.521	3.426
P 值		0.017	0.022
分泌期			
对照组	27	19.46 $\pm$ 1.76	3.21 $\pm$ 1.34
观察组	26	86.35 $\pm$ 6.73	73.29 $\pm$ 6.26
t 值		4.263	3.947
P 值		0.013	0.015

### 2.2 各组 COX-2 和 $\alpha$ -Synuclein mRNA 的相对表达量比较

各组 COX-2 和  $\alpha$ -Synuclein mRNA 的相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), EMT 在位内膜组、EMT 异位内膜组较对照组高。见表 3。

### 2.3 各组分泌期和增殖期 COX-2 和 $\alpha$ -Synuclein mRNA 的相对表达量比较

各组分泌期和增殖期 COX-2 和  $\alpha$ -Synuclein mRNA 的相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), EMT 在位内膜组、EMT 异位内膜组较对照组高。对照组不同时期 COX-2 mRNA 的相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $t = 3.724, P = 0.018$ ),  $\alpha$ -Synuclein mRNA 的相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $t = 2.988, P = 0.021$ ); EMT 在位内膜组不同时期 COX-2 mRNA 的相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $t = 4.762, P = 0.013$ ),  $\alpha$ -Synuclein mRNA 的相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $t = 5.182, P = 0.007$ ); EMT 异位内膜组不同时期 COX-2 mRNA 的相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $t = 1.899, P = 0.034$ ),  $\alpha$ -Synuclein mRNA 的相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $t = 2.682, P = 0.024$ ), 且分泌期均较增殖期高。见表 4。

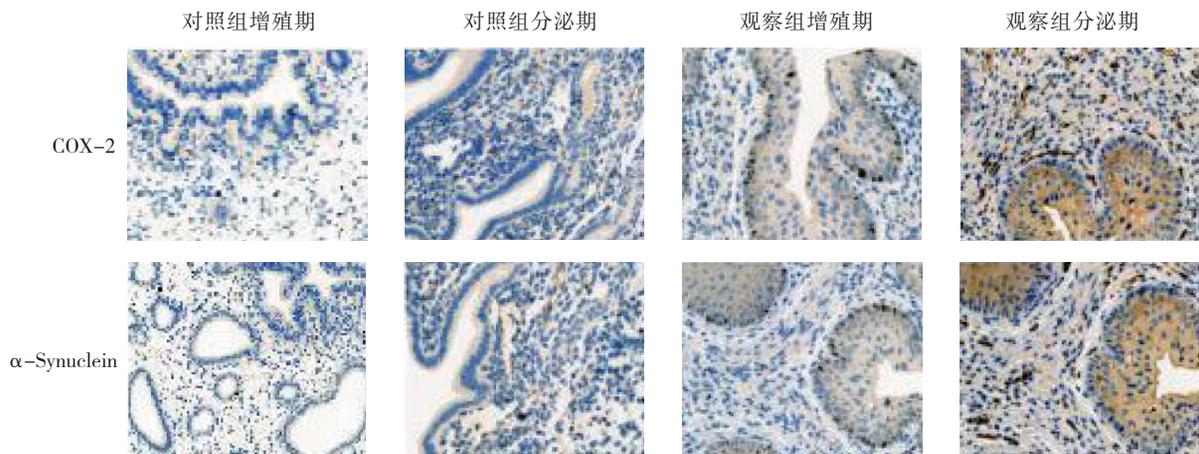


图 1 各组织标本中 COX-2 和  $\alpha$ -Synuclein 的阳性表达与分布 (免疫组织化学法  $\times 10$ )

表 3 各组 COX-2 和  $\alpha$ -Synuclein mRNA 的相对表达量比较 ( $n = 54, \bar{x} \pm s$ )

组别	COX-2	$\alpha$ -Synuclein
对照组	0.09 $\pm$ 0.15	0.04 $\pm$ 0.15
EMT 在位内膜组	2.14 $\pm$ 0.24	3.26 $\pm$ 0.21
EMT 异位内膜组	3.37 $\pm$ 0.23	3.38 $\pm$ 0.29
F 值	3.846	4.165
P 值	0.017	0.011

### 2.4 各组 COX-2 和 $\alpha$ -Synuclein 蛋白相对表达量比较

各组 COX-2 和  $\alpha$ -Synuclein 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), EMT 在位内膜组、EMT 异位内膜组较对照组高。见表 5 和图 2。

### 2.5 各组分泌期和增殖期 COX-2、 $\alpha$ -Synuclein 蛋白相对表达量比较

各组分泌期和增殖期 COX-2、 $\alpha$ -Synuclein 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),

表 4 各组分泌期和增殖期 COX-2 和  $\alpha$ -Synuclein mRNA 的相对表达量比较 ( $n=54, \bar{x} \pm s$ )

组别	分泌期		增殖期	
	COX-2	$\alpha$ -Synuclein	COX-2	$\alpha$ -Synuclein
对照组	0.09 $\pm$ 0.13	0.09 $\pm$ 0.13	0.04 $\pm$ 0.12	0.04 $\pm$ 0.15
EMT 在位内膜组	3.28 $\pm$ 0.14	3.27 $\pm$ 0.12	2.61 $\pm$ 0.13	2.29 $\pm$ 0.14
EMT 异位内膜组	3.37 $\pm$ 0.17	3.38 $\pm$ 0.19	2.45 $\pm$ 0.18	2.35 $\pm$ 0.11
F 值	4.184	4.269	3.824	3.927
P 值	0.014	0.012	0.015	0.018

表 5 各组 COX-2、 $\alpha$ -Synuclein 蛋白相对表达量比较

( $n=54, \bar{x} \pm s$ )

组别	COX-2	$\alpha$ -Synuclein
对照组	1.13 $\pm$ 0.32	1.86 $\pm$ 0.45
EMT 在位内膜组	2.13 $\pm$ 0.39	2.89 $\pm$ 0.79
EMT 异位内膜组	3.28 $\pm$ 0.65	4.22 $\pm$ 0.61
F 值	3.243	3.927
P 值	0.009	0.006

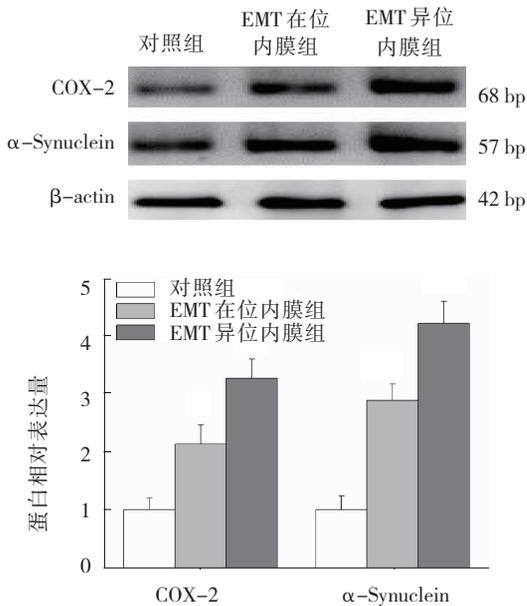


图 2 各组 COX-2、 $\alpha$ -Synuclein 蛋白的表达

观察组较对照组高。对照组不同时期 COX-2 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $t=1.782, P=0.017$ ),  $\alpha$ -Synuclein 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $t=6.811, P=0.001$ ); 观察组不同时期 COX-2 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $t=7.281, P=0.001$ ),  $\alpha$ -Synuclein 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义 ( $t=9.122, P=0.001$ ), 且

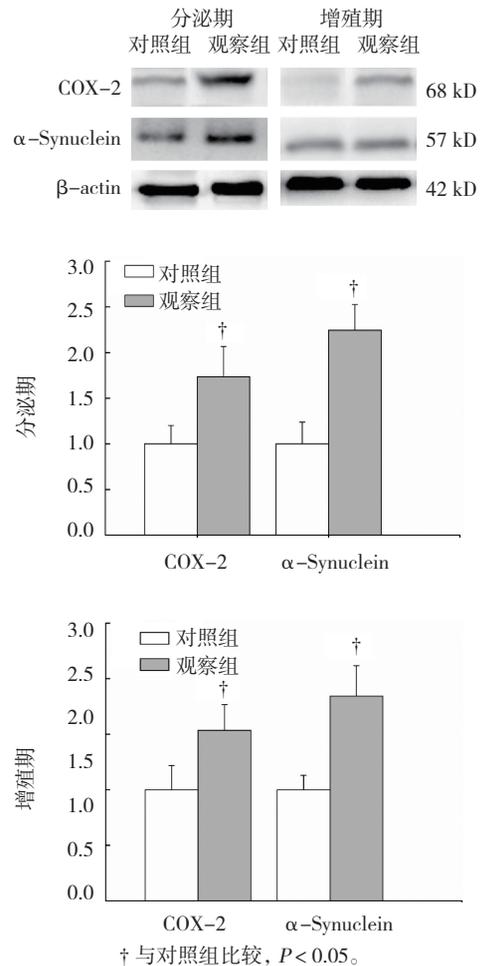


图 3 各组分泌期和增殖期 COX-2、 $\alpha$ -Synuclein 蛋白相对表达量比较

分泌期均较增殖期高。见表 6 和图 3。

## 2.6 EMT 患者异位内膜组织中 COX-2 和 $\alpha$ -Synuclein 的相关性

经 Spearman 相关性分析, EMT 患者异位内膜组织中 COX-2 与  $\alpha$ -Synuclein 的表达呈正相关 ( $r_s = 0.885, P=0.001$ )。见图 4。

表 6 各组分泌期和增殖期 COX-2、 $\alpha$ -Synuclein 蛋白相对表达量比较 ( $n=54, \bar{x} \pm s$ )

组别	增殖期		分泌期	
	COX-2	$\alpha$ -Synuclein	COX-2	$\alpha$ -Synuclein
对照组	1.01 $\pm$ 0.15	1.04 $\pm$ 0.18	1.23 $\pm$ 0.24	1.13 $\pm$ 0.12
观察组	1.63 $\pm$ 0.24	1.95 $\pm$ 0.23	1.76 $\pm$ 0.27	2.34 $\pm$ 0.31
<i>t</i> 值	1.947	2.047	1.864	2.674
<i>P</i> 值	0.021	0.013	0.024	0.009

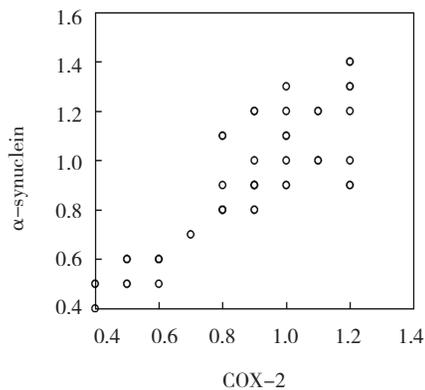


图 4 COX-2 和  $\alpha$ -Synuclein 的相关性散点图

### 3 讨论

EMT 是临床较为常见的妇科良性疾病，患者常伴随有渐进性痛经及不孕等症状<sup>[10]</sup>。长期的 EMT 的发生、发展可导致两侧卵巢及输卵管的破坏和退化，进而导致卵巢功能丧失<sup>[11]</sup>。近年来针对 EMT 病因学的研究表明，子宫内膜腺体及间质成分异位于子宫内膜以外的区域是导致疾病发生、发展的主要因素，而细胞增生、局部炎症损伤及新生血管的形成对促进子宫内膜腺体的侵袭具有重要的调节意义<sup>[6, 12]</sup>。然而，临床上关于 EMT 的发病机制尚不明确，对其预防和治疗仍是临床难点。在妇产科临床工作中，EMT 的诊治已由单纯的手术治疗向内分泌联合手术根治性治疗的阶段转化，然而效果依然不甚理想<sup>[13]</sup>。因此，深入探究 EMT 发生发展机制有望为该病防治药物的研发提供新机制、新靶点和新方向。

COX 是前列腺素合成的重要限速酶，其表达异常与机体病理状态密切相关。COX-2 是该家族中参与炎症应答的重要诱导酶，在心肌炎、帕金森病等多种慢性疾病发生、发展中大量释放，从而增强炎症反应进而促进患者的病理性损伤<sup>[14]</sup>。有研究证实，

长期慢性炎症能够诱导 EMT 发生，炎症环境中 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 和 IL-1 $\beta$  等多种炎症因子的大量释放，能够诱导 COX-2 的表达进而加剧 EMT 的病理进程，此外特异性抑制 COX-2 能够有效抑制腹腔镜术后的 EMT 的复发率，提示 COX-2 参与调控 EMT 的发生、发展<sup>[9]</sup>。 $\alpha$ -Synuclein 是重要的介导神经炎症的突触前膜蛋白，前期研究报道  $\alpha$ -synuclein 突变、聚集和过度积累与阿尔兹海默症和帕金森病等多种神经退行性疾病，以及子宫内膜癌等的发生、发展密切相关<sup>[15]</sup>。 $\alpha$ -synuclein 表达上调可通过激活 mTOR 信号而抑制细胞自噬，进而增强炎症反应，促进炎症间质包括 COX-2 等的释放，加剧病理进程。

有研究表明，多种神经退行性疾病的炎症环境中 COX-2 和  $\alpha$ -synuclein 表达上调能够协同并互相诱导促进机体炎症损伤，加剧疾病的发生、发展<sup>[16]</sup>。然而，两者在 EMT 中的表达、相互作用和分子机制目前尚未报道，阐明 COX-2 和  $\alpha$ -synuclein 在 EMT 中的功能和机制有望为临床疾病的预防和诊疗提供新策略和理论依据。基于此，本研究主要探讨 COX-2 和  $\alpha$ -synuclein 在 EMT 患者异位内膜中的表达和相关性以及对疾病发生、发展的影响。本研究发现，COX-2 和  $\alpha$ -Synuclein 在 EMT 患者的异位内膜组织中的表达较正常内膜组织明显升高；且两者在正常子宫内膜和异位内膜分泌期表达均显著高于增殖期。此外，本研究证实异位内膜组织中 COX-2 与  $\alpha$ -Synuclein 的表达呈正相关，两者相互协同致使内膜细胞异位、促进细胞紊乱和增生失控，加剧血管新生，继而发生异位病灶，加剧 EMT 的病理进程。

综上所述，COX-2 和  $\alpha$ -Synuclein 蛋白可能通过参与 EMT 发病机制中关键的血管生成机制，进而促进 EMT 及其并发症的发生、发展。因此，对 COX-2 和  $\alpha$ -Synuclein 的深入研究可为 EMT 的治疗提供新的靶点。

### 参 考 文 献：

- [1] WANG X, DING X, XIAO X, et al. An exploration on the influence of positive simple thyroid peroxidase antibody on female infertility[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3077-3081.
- [2] ZONDERVAN K T, BECKER C M, KOGA K, et al. Endometriosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 9-14.
- [3] STREULI I, BENARD J, HUGON-RODIN J, et al. Shedding light on the fertility preservation debate in women with endometri-

- osis: a swot analysis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 229(18): 172-178.
- [4] LEE Y H, YANG J X, ALLEN J C, et al. Elevated peritoneal fluid ceramides in human endometriosis-associated infertility and their effects on mouse oocyte maturation[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(4): 767-777.
- [5] ZARBO C, BRUGNERA A, COMPARE A, et al. Perfectionistic traits and importance given to parenthood are associated with infertility-related quality of life in a sample of infertile women with and without endometriosis[J]. *Sex Reprod Healthc*, 2018, 17(14): 86-90.
- [6] BILA J S, VIDAKOVIC S, RADJENOVIC S S, et al. Predictors of IVF/ICSI success following treatment of endometriosis as the cause of primary infertility[J]. *Ginekol Pol*, 2018, 89(5): 240-248.
- [7] BRAY-BERALDO F, PEREIRA A, GAZZO C, et al. Surgical treatment of intestinal endometriosis: outcomes of three different techniques[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2018, 40(7): 390-396.
- [8] EDWARDS A K, RAMESH S, SINGH V, et al. A peptide inhibitor of synuclein-gamma reduces neovascularization of human endometriotic lesions[J]. *Mol Hum Reprod*, 2014, 20(10): 1002-1008.
- [9] JANA S, CHATTERJEE K, RAY A K, et al. Regulation of matrix metalloproteinase-2 activity by COX-2-PGE2-pAKT axis promotes angiogenesis in endometriosis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): DOI: 10.1371/journal.pone.0163540.
- [10] AMALINEI C, PAVALEANU I, LOZNEANU L, et al. Endometriosis - insights into a multifaceted entity[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2018, 1(2): 61-82.
- [11] SZCZEPANSKA M, WIRSTLEIN P, ZAWADZKA M, et al. Alternation of ten-eleven translocation1, 2, and 3 expression in eutopic endometrium of women with endometriosis-associated infertility[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(15): 1-7.
- [12] LIN Y H, CHEN Y H, CHANG H Y, et al. Chronic niche inflammation in endometriosis-associated infertility: current understanding and future therapeutic strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 132-136.
- [13] TRAN-HARDING K, NAIR R T, DAWKINS A, et al. Endometriosis revisited: an imaging review of the usual and unusual manifestations with pathological correlation[J]. *Clin Imaging*, 2018, 52(13): 163-171.
- [14] SEGABINAZZI L G, FRISO A M, CORREAL S B, et al. Uterine clinical findings, fertility rate, leucocyte migration, and COX-2 protein levels in the endometrial tissue of susceptible mares treated with platelet-rich plasma before and after AI[J]. *Theriogenology*, 2017, 104(32): 120-126.
- [15] HUGHES C D, CHOI M L, RYTEN M, et al. Picomolar concentrations of oligomeric alpha-synuclein sensitizes TLR4 to play an initiating role in Parkinson's disease pathogenesis[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 4(12): 43-47.
- [16] MAMMADOVA N, SUMMERS C M, KOKEMULLER R D, et al. Accelerated accumulation of retinal alpha-synuclein (pSer129) and tau, neuroinflammation and autophagic dysregulation in a seeded mouse model of Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 43(5): 90-96.

(李科 编辑)

本文引用格式: 刘秋红, 聂岚, 卢艳, 等. COX-2 和  $\alpha$ -Synuclein 在子宫内膜异位症合并不孕症患者子宫内膜中的表达及相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(1): 45-51.

Cite this article as: LIU Q H, NIE L, LU Y, et al. Expression and Correlation Analysis of COX-2 and  $\alpha$ -Synuclein in Endometrium of Patients with Endometriosis and Infertility[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(1): 45-51.