·临床研究·

子宫内膜异位症患者子宫内膜组织 HIF-1α、STAT3 蛋白的表达水平及与不孕的相关性

陈飒，王瑞权，侯斐

【摘要】目的　探讨子宫内膜异位症患者子宫内膜组织缺氧诱导因子-1α（HIF-1α）及信号转导与转录激活因子 3（STAT3）蛋白的表达水平及与不孕的相关性。**方法**　选取 2022 年 10 月至 2024 年 10 月金华市人民医院收治的子宫内膜异位症患者 132 例。按 1 年不孕发生状况分为正常组（*n*=79）和不孕组（*n*=53）。对比两组一般资料及 HIF-1α、STAT3 蛋白表达水平。采用二元 Logistic 回归模型分析子宫内膜异位症不孕的影响因素，并采用受试者工作特征（ROC）曲线分析预测效能。**结果**　两组病程、妇科炎症、痛经史、黄体功能障碍、子宫内膜异位症分期系统（AFS）分期、子宫内膜异位症生育指数（EFI）评分、HIF-1α蛋白表达及 STAT3 蛋白表达差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$）。二元 Logistic 回归模型显示，AFS 分期、病程、EFI 评分及 HIF-1α、STAT3 蛋白表达水平均是子宫内膜异位症不孕的影响因素（均 $P < 0.05$）。ROC 曲线分析显示，AFS 分期、病程、EFI 评分及 HIF-1α、STAT3 蛋白表达水平预测子宫内膜异位症不孕的曲线下面积（*AUC*）分别为 0.659、0.687、0.781、0.734、0.691，联合指标预测的 *AUC* 为 0.958。**结论**　HIF-1α、STAT3 蛋白表达水平均是子宫内膜异位症不孕的影响因素，基于 AFS 分期、病程、EFI 评分及 HIF-1α、STAT3 蛋白表达水平构建的联合数据预测子宫内膜异位症不孕效能较好。

【关键词】　子宫内膜异位症；不孕症；缺氧诱导因子-1α；信号转导与转录激活因子 3

DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.02.005

【中图分类号】　R711.71　**【文献标志码】**　A　**【文章编号】**　1671-0800(2026)02-0131-04

子宫内膜异位症是导致育龄期女性不孕的常见原因之一，30%～ 50%的患者受其影响[1-2]。研究表明，子宫内膜异位症引发的子宫内膜功能异常、慢性炎症及缺氧微环境，是损害子宫内膜容受性与胚胎着床的关键因素[3]。低氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）作为缺氧应答的核心调控因子，在子宫内膜异位症异位病灶中持续高表达，可驱动血管生成、炎症及纤维化，并可能影响子宫内膜功能及妊娠维持[4]。信号转导和转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）则是关键的炎症与增殖信号分子，其异常激活能促进异位内膜细胞的存活、侵袭及局部免疫调节，加剧病理过程[5]。且 STAT3 信号通路紊乱也与子宫内膜容受性下降密切相关[6]。基于此，本研究观察子宫内膜异位症患者子宫内膜组织中 HIF-1α、STAT3 蛋白的表达水平，并分析其与不孕的相关性，现报道如下。

基金项目：　金华市科技计划项目（2022-4-154）

作者单位：　321000 金华，金华市人民医院

通信作者：　陈飒，Email：asa9911@163.com

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2022 年 10 月至 2024 年 10 月金华市人民医院收治的子宫内膜异位症患者 132 例。纳入标准：（1）参照美国生育协会内异症分期标准中子宫内膜异位症诊断与分期标准[7]；（2）年龄 22 ～ 35 岁；（3）规律性生活不低于 1 年，且男方精液正常。排除标准：（1）存在器官（心、肝、肾等）器质性病变者；（2）存在认知功能障碍或神经功能障碍；（3）存在输卵管切除手术史、卵巢手术史或内异症手术治疗史；（4）存在子宫急性或输卵管畸形；（5）存在骨髓造血功能障碍。按 1 年不孕发生状况分为正常组（*n*=79）和不孕组（*n*=53）。本研究获得金华市人民医院医学伦理委员会批准，所有研究者均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2　方法　收集病例一般资料，包括年龄、体质量指数、内膜异位家族史、流产史、初潮年龄、经期时长、排便痛、性交痛、高泌乳素血症、病程、妇科炎症、痛经史及黄体功能障碍，并评估美国生殖医学会修订的子宫内膜异位症分期系统（American Fertility So-

ciety classification of endometriosis，AFS）分期、子宫内膜异位症生育指数（endometriosis fertility index，EFI）评分。采集子宫内膜组织（统一在排卵后第 7 天进行取材），迅速投入液氮中冷冻，之后转移至−80℃环境妥善储存，采用免疫印迹试验（Western-blot）对组织中的蛋白含量进行检测。

1.3　统计方法　采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计数资料采用χ^2检验；正态分布的计量资料以均数±标准差表示，采用 t 检验；采用二元 Logistic 模型回归分析影响因素，绘制受试者工作特征（ROC）曲线分析预测价值。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组临床资料比较　两组病程、妇科炎症、痛经史、黄体功能障碍、AFS 分期、EFI 评分、HIF-1α蛋白表达及 STAT3 蛋白表达差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$），见表 1。

2.2　影响子宫内膜异位症不孕的多因素分析　将分组作为因变量进行套索回归（LASSO 回归）分析，K 值取为 0.001，结果显示模型 R^2=0.603，F=23.394，$P < 0.05$，说明妇科炎症、AFS 分期、病程、EFI 评分及 HIF1α、STAT3 蛋白表达中至少一项会对分组产生影响关系，见表 2。

以不孕为因变量（正常组=1，不孕组=2），将 LASSO 回归中有统计学意义的病程、妇科炎症（1=无；2=有）、AFS 分期（1= Ⅰ～Ⅱ期；2=Ⅲ～Ⅳ期）、EFI 评分及 HIF-1α、STAT3 蛋白表达为自变量，并进行赋值。纳入二元 Logistic 回归模型，结果显示 AFS 分期、病程、EFI 评分及 HIF-1α、STAT3 蛋白表达均是子宫内膜异位症不孕的影响因素（均 $P < 0.05$），见表 3。

2.3　各指标对子宫内膜异位症不孕的预测价值　ROC 曲线分析显示，AFS 分期、病程、EFI 评分、

表 1　两组临床资料比较

指标		正常组（n=79）	不孕组（n=53）	χ^2（t）值	P 值
年龄（岁）		27.2±3.3	27.5±3.3	（0.45）	＞0.05
体质量指数（kg/m²）		24.29±2.69	24.14±2.85	（0.31）	＞0.05
病程（年）		2.49±0.50	2.89±0.42	（4.68）	＜0.05
家族史[例（%）]	有	34（43.04）	31（58.49）	3.03	＞0.05
	无	45（56.96）	22（41.51）		
流产史[例（%）]	有	37（46.84）	17（32.08）	2.86	＞0.05
	无	42（53.16）	36（67.92）		
初潮年龄（岁）	15～19	42（53.16）	25（47.17）	0.46	＞0.05
	10～14	37（46.84）	28（52.83）		
经期时长（d）	2～7	71（89.87）	45（84.91）	0.74	＞0.05
	8～10	8（10.13）	8（15.09）		
妇科炎症[例（%）]	有	12（15.19）	18（33.96）	6.37	＜0.05
	无	67（84.81）	35（66.04）		
排便痛[例（%）]	有	33（41.77）	31（58.49）	3.55	＞0.05
	无	46（58.23）	22（41.51）		
性交痛[例（%）]	有	38（48.1）	18（33.96）	2.60	＞0.05
	无	41（51.9）	35（66.04）		
痛经史[例（%）]	有	31（39.24）	34（64.15）	7.88	＜0.05
	无	48（60.76）	19（35.85）		
黄体功能障碍[例（%）]	有	9（11.39）	15（28.3）	6.10	＜0.05
	无	70（88.61）	38（71.7）		
高泌乳素血症[例（%）]	有	5（6.33）	8（15.09）	2.75	＞0.05
	无	74（93.67）	45（84.91）		
AFS 分期[例（%）]	Ⅰ～Ⅱ期	52（65.82）	18（33.96）	12.93	＜0.05
	Ⅲ～Ⅳ期	27（34.18）	35（66.04）		
EFI 评分（分）		6.81±1.53	5.15±1.20	（6.65）	＜0.05
HIF-1α蛋白		0.62±0.18	0.80±0.26	（4.55）	＜0.05
STAT3 蛋白		100.93±13.93	110.61±15.71	（3.72）	＜0.05

注：AFS 为子宫内膜异位症分期系统，EFI 为子宫内膜异位症生育指数，HIF-1α为低氧诱导因子 1α，STAT3 为信号转导和转录激活因子 3

表 2　子宫内膜异位症不孕的 LASSO 回归矫正拟合分析

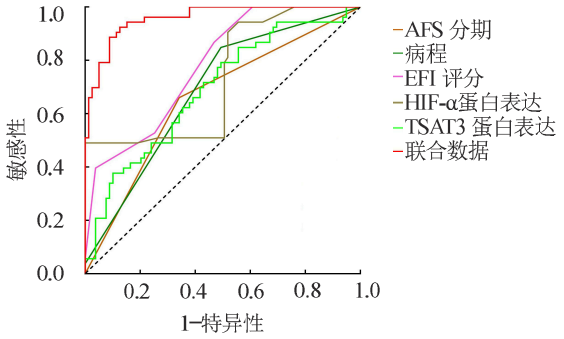
指标	非标准化系数		标准化系数	*t* 值	*P* 值
	*β*值	标准误	*β*值		
常数	1.262	0.302	−4.175	—	＜0.05
妇科炎症	−0.149	0.070	−0.144	2.132	＜0.05
痛经史	−0.073	0.058	−0.088	1.257	＞0.05
黄体功能障碍	−0.115	0.077	−0.106	1.497	＞0.05
AFS 分期	0.168	0.057	0.188	2.936	＜0.05
病程	0.216	0.062	0.239	3.512	＜0.05
EFI 评分	−0.147	0.018	−0.502	8.073	＜0.05
HIF1α蛋白表达	0.422	0.145	0.208	2.906	＜0.05
STAT3 蛋白表达	0.005	0.002	0.162	2.210	＜0.05

注：AFS 为子宫内膜异位症分期系统，EFI 为子宫内膜异位症生育指数，HIF-1α为低氧诱导因子 1α，STAT3 为信号转导和转录激活因子 3

表 3　子宫内膜异位症不孕的 Logistic 回归分析

变量	*β*值	*SE* 值	*Wald* 值	*P* 值	*OR* 值	95%*CI*	共线性统计	
							容差	*VIF*
妇科炎症	1.646	0.872	3.565	＞0.05	5.186	0.939 ～ 28.627	0.938	1.066
AFS 分期	2.121	0.734	8.357	＜0.05	8.340	1.980 ～ 35.133	0.959	1.042
病程	2.438	0.821	8.820	＜0.05	11.445	2.291 ～ 57.184	0.813	1.231
EFI 评分	−2.073	0.446	21.585	＜0.05	0.126	0.052 ～ 0.302	0.938	1.066
HIF-1α蛋白表达	4.862	1.789	7.389	＜0.05	129.316	3.883 ～ 4 307.141	0.744	1.345
STAT3 蛋白表达	0.071	0.031	5.270	＜0.05	1.073	1.010 ～ 1.140	0.686	1.458
常量	−7.197	2.881	6.243	＜0.05	0.001			

注：EFI 为子宫内膜异位症生育指数，HIF-1α为低氧诱导因子 1α，STAT3 为信号转导和转录激活因子 3



注：AFS 为子宫内膜异位症分期系统，EFI 为子宫内膜异位症生育指数，HIF-1α为低氧诱导因子 1α，STAT3 为信号转导和转录激活因子 3

图 1　各指标对子宫内膜异位症不孕的预测价值

HIF-1α蛋白表达、STAT3 蛋白表达预测子宫内膜异位症不孕的 *AUC* 分别为 0.659、0.687、0.781、0.734、0.691。联合上述指标预测子宫内膜异位症不孕的 *AUC* 为 0.958，灵敏度、特异度为 0.925、0.873，均高于单一预测，见图 1。

3　讨论

据相关数据统计，子宫内膜异位症在育龄女性中发病率为 6%～ 10%，但在不孕女性中可高达 25%～ 50%[8]。该病除导致疼痛外，最大的危害是不孕症。传统的 rASRM 分期虽能评估疾病严重程度，但难以准确预测个体的生育结局[9]。因此，探寻可靠的生物学标志物就成了当下研究的重点方向。

HIF-1α是细胞适应缺氧环境的核心转录因子，在子宫内膜异位症中，血供不足的异位内膜组织处于缺氧状态，导致 HIF-1α表达上调。其通过激活血管内皮生长因子等靶基因，促进新生血管形成，维持病灶存活与生长，并参与调控局部炎症与纤维化，加剧盆腔粘连与微环境紊乱，是疾病进展的关键驱动因素[10]。陈志军等[11]临床研究发现，不孕症患者子宫内膜组织中 HIF-1α表达显著高于生育力正常的女性，且其表达水平与疾病严重程度呈正相关。因此，HIF-1α不仅是子宫内膜异位症的重要病理标志物，也可能成为评估不孕风险和治疗靶向干预的潜在分子靶点。本研究结果显示，不孕组患者 HIF-1α蛋白表达水平显著高于正常组，HIF-1α是子宫内膜异位症不孕的影响因素（均 $P < 0.05$），这提示 HIF-1α可能作为评估子宫内膜异位症患者生育潜能的潜在生物学标志物，其表达水平升高预示着更高的不孕风险，与既往陈晓霞等[12]研究观点相符。分析机制在于：（1）HIF-1α驱动的异常血管生成与慢性炎症，破坏了盆腔正常的解剖结构与微环境稳态；（2）它直接干扰子宫内膜的容受性建立，使胚胎无法成功植入；（3）其介导的氧化应激可能影响卵母细胞质量与卵巢功能；（4）

HIF-1α还能与其他信号通路（如 STAT3）交互作用，协同放大不利的炎症反应，共同导致生育力下降。

STAT3 是 JAK-STAT 通路的核心成员。在子宫内膜异位症中，病灶局部的慢性炎症微环境可导致 STAT3 发生持续性磷酸化激活。陈观盛等[13]研究表明，活化的 STAT3 通过核转位调控下游靶基因表达，促进异位内膜细胞的增殖、侵袭和抗凋亡能力。Xu 等[14]学者研究发现，不孕患者 STAT3 表达水平显著升高，还可能通过调控血管生成因子参与异位病灶的血供建立，间接影响卵巢储备功能。本研究发现不孕组患者子宫内膜组织中 STAT3 蛋白表达水平显著高于正常生育组，且多因素分析证实 STAT3 高表达是子宫内膜异位症相关不孕的独立危险因素（均 $P < 0.05$），提示 STAT3 可作为评估子宫内膜异位症患者生育力的潜在生物学标志物。吴斯怡等[15]临床研究指出，检测 STAT3 表达水平或有助于早期识别不孕高风险患者，并为靶向治疗提供理论依据。

本研究二元 Logistic 回归模型显示，AFS 分期、病程、EFI 评分均是子宫内膜异位症不孕的影响因素（均 $P < 0.05$）。高 AFS 分期（Ⅲ～Ⅳ期）患者常伴有深部浸润灶或卵巢巧克力囊肿，可破坏盆腔解剖结构、机械性减少卵巢储备并加剧氧化应激，直接损害生育力，与 Raimondo 等[16]研究结论相符。徐上等[17]研究亦提示，病程延长则导致盆腔粘连进行性加重、输卵管功能恶化，呈现时间依赖性负面影响。EFI 评分的预测优势在于整合了功能评估，该评分系统不仅考虑解剖因素（输卵管/卵巢状态），还纳入年龄等生物学参数。本研究未发现痛经史与不孕风险存在显著相关性，这与耿慧等[18]提出的痛经可能干扰生殖过程的理论不完全一致，可能与本研究样本量有限、患者痛经程度及药物干预情况存在个体差异等因素有关。本研究 ROC 曲线显示，单一指标中 EFI 评分具有最佳预测效能（AUC=0.781），多参数联合模型 AUC 高达 0.958，证明其优越的预测性能。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　陈飒，侯斐：实验操作，论文撰写；陈飒：数据整理，统计学分析；王瑞权，侯斐：研究指导，论文修改，经费支持

参　考　文　献

[1] Pirtea P, Vulliemoz N, de Ziegler D, et al. Infertility workup: Identifying endometriosis[J]. Fertil Steril, 2022, 118(1): 29-33.

[2] Coccia M E, Nardone L, Rizzello F. Endometriosis and infertility: A long-life approach to preserve reproductive integrity[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(10): 6162.

[3] Heng F W, Shorey S. Experiences of endometriosis-associated infertility among women and their partners: A qualitative systematic review[J]. J Clin Nurs, 2022, 31(19/20): 2706-2715.

[4] Guan J H, Huang X H, Zhou Z Y, et al. HIF-1α regulates DcR3 to promote the development of endometriosis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2024, 296: 185-193.

[5] Matsuzaki S, Pouly JL, Canis M. Persistent activation of signal transducer and activator of transcription 3 via interleukin-6 trans-signaling is involved in fibrosis of endometriosis[J]. Hum Reprod. 2022,30,37(7):1489-1504.

[6] 游秀密,许金榜,杨娟,等.针药结合治疗肾虚血瘀型反复种植失败不孕的临床疗效及对血清 p38MAPK、JAK/STAT 蛋白表达的影响[J].中国针灸,2023,43(12):1399-1404.

[7] 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.

[8] 王雪娟,赵健,崔培林,等.子宫内膜异位症患者 miR-21、miR-145、miR-205 水平表达与不孕不育的关系及预后[J].广东医学,2023,44(8):1043-1047.

[9] 史娜,李小鹏,王秋梅,等.血清因子对子宫内膜异位症患者发生不孕症的预测价值分析[J].中国计划生育和妇产科,2024,16(1):89-92.

[10] Badary D M, Abou-Taleb H A, Ibrahim M. Hypoxia-inducible factor-1α and mTOR as a potential therapeutic target in endometriosis: An immunohistochemical study[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2023, 31(9): 629-634.

[11] 陈志军,李军,李可迪.EMs 不孕患者异位子宫内膜组织 ICAM-1、HIF-1α表达及血清水平的临床意义[J].中国计划生育学杂志,2024,32(10):2367-2371.

[12] 陈晓霞,权丽丽.子宫内膜异位症不孕患者异位内膜组织 PAQR3、CAMS、HIF-1α表达及与生育指数关系[J].中国计划生育学杂志,2022,30(8):1819-1822.

[13] 陈观盛,郑蓉.OPN TIMP-2 及 STAT3 蛋白在子宫内膜异位症患者中的表达及临床意义[J].河北医学,2022,28(8):1340-1344.

[14] Xu Y C, Wu F, Qin C M, et al. Paradoxical role of phosphorylated STAT3 in normal fertility and the pathogenesis of adenomyosis and endometriosis[J]. Biol Reprod, 2024, 110(1): 5-13.

[15] 吴斯怡,高慧,刘玉兰,等.基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨通管助孕方治疗输卵管阻塞性不孕症大鼠作用机制[J].辽宁中医药大学学报,2025,27(2):31-37.

[16] Raimondo D, Raffone A, Renzulli F, et al. Prevalence and risk factors of central sensitization in women with endometriosis[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2023, 30(1): 73-80.e1.

[17] 徐上,李玉为,左康康,等.基于育龄期子宫内膜异位症临床特征构建不孕风险的预测模型[J].中国计划生育学杂志,2024,32(8):1878-1882,1887,1968.

[18] 耿慧,李娜,丁丽,等.子宫内膜异位症患者 NPM1 和 STAT3 水平与不孕的关系[J].现代妇产科进展,2024,33(12):895-899.

收稿日期：2025-08-21

（本文编辑：吴迪汉）