

基于 NLRP3 炎症小体相关基因的子宫内膜异位症预测模型研究

文义乔¹, 袁程玉², 吴 钊³

1. 西南医科大学附属医院妇产科, 四川 泸州 646000; 2. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610072;

3. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)妇产科, 四川 成都 610072

【摘要】 目的 探讨 NLRP3 炎症小体相关基因(NIRGs)与子宫内膜异位症(EMs)的潜在因果关联, 筛选具有诊断价值的关键基因, 并构建预测模型。**方法** 利用 GSE25628 和 GSE51981 数据集, 筛选 EMs 差异表达基因及 NIRGs 模块基因, 基于二者交集通过两样本孟德尔随机化分析与机器学习方法筛选出生物标志物并构建预测模型, 最后通过 RT-qPCR 实验对关键基因的表达进行验证。**结果** 孟德尔随机化分析联合机器学习算法筛选出 CPNE1 和 CCDC88A 为生物标志物; 基于二者构建的列线图模型显示出良好的诊断效能; RT-qPCR 验证了二者在卵巢子宫内膜异位组织中表达存在显著差异 ($P < 0.05$)。**结论** CPNE1 和 CCDC88A 所构建的 EMs 预后模型预测性能强, 具有潜在临床应用价值。

【关键词】 子宫内膜异位症; NLRP3 炎症小体; CPNE1; CCDC88A; 孟德尔随机化; 机器学习

【中图分类号】 R711.71 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2026)05-0069-08

Study on a prediction model for endometriosis based on NLRP3 inflammasome-related genes

WEN Yi-qiao¹, YUAN Cheng-yu², WU Zhao³ 1. Department of Obstetrics and Gynecology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 WU Zhao

【Abstract】 Objective To investigate the potential causal relationship between NLRP3 inflammasome-related genes (NIRGs) and endometriosis (EMs), to screen for key genes with diagnostic value and to construct a predictive model. **Methods** Public datasets GSE25628 and GSE51981 were utilized to identify the differentially expressed genes in endometriosis and NLRP3 inflammasome-related module genes. Candidate genes were obtained by intersecting these two gene sets. Based on this intersection, two-sample Mendelian randomization analysis and machine learning methods were employed to screen biomarkers. A predictive model was constructed. Finally, the expression of key genes was validated by RT-qPCR experiments. **Results** Mendelian randomization analysis combined with machine learning algorithms screened out CPNE1 and CCDC88A as biomarkers. The nomogram constructed based on these two genes showed good diagnostic efficacy. RT-qPCR validated that the expression of CPNE1 and CCDC88A was significantly different in ovarian endometriotic tissues ($P < 0.05$). **Conclusions** The prognostic model built based on CPNE1 and CCDC88A exhibits strong predictive performance. It holds potential clinical application value for EMs.

【Key words】 Endometriosis; NLRP3 inflammasome; CPNE1; CCDC88A; Mendelian randomization; Machine learning

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是育龄期女性发病率约 10% 的常见慢性炎症性疾病^[1], 不仅影响患者生育能力, 还对其社会生活及情绪健康造成显著负面影响^[2]。尽管已有多种理论试图阐释 EMs 的病理发生机制, 如经血逆流学说、诱导学说等^[3], 但其确切的病因和发病机制仍未完全阐明。近年研究表明, EMs 本质上是雌激素依赖性慢性炎症性疾病, 其发生发展与 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体介导的免疫反应密切相关^[4]。NLRP3 炎症小体通过激活白细胞介素-1 β (interleu-

kin-1 β , IL-1 β) 等促炎因子, 在促进异位内膜的黏附、血管生成及纤维化过程中发挥关键作用^[5, 6]。NIRGs 在异位内膜组织中的过表达现象已被广泛报道, 例如星形胶质细胞上调基因-1 (astrocyte elevated gene-1, AEG-1)/SOCS1 调控轴可显著影响炎症小体激活状态^[7, 8]。这表明, 靶向该通路的基因表达可能是治疗 EMs 的潜在策略。在研究方法上, 孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析利用与暴露因素高度相关的遗传变异作为工具变量, 模拟随机对照试验的遗传随机分配原理, 能够有效规避传统观察性研究的混杂偏倚^[9], 为推断暴露与结局之间的因果关联提供了更可靠的证据。本研究旨在通过 MR 分析联合机器学习算法, 系统筛选与 EMs 存在因果关联且具有诊断价值的 NIRGs 关键基因, 以期 EMs 的病因探索和早期诊断提供新

【基金项目】 四川省科技厅重点研发项目 (编号: 2023YFS0092)

【通讯作者】 吴 钊

的生物标志物及潜在干预靶点。

1 资料与方法

1.1 数据收集 本研究从自基因表达综合 (Gene expression omnibus, GEO) 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 获取与 EMs 相关的数据集。选取 GSE25628 (GPL571) 数据集作为训练集, 包含 16 例 EMs 患者和 6 例对照者的子宫内膜组织样本; 另选取 GSE51981 (GPL570) 数据集作为验证集, 包含 77 例 EMs 患者和 34 例对照者的子宫内膜组织样本。基于现有文献^[10], 本研究筛选出 30 个 NIRGs 开展后续分析, 具体包括: ARRDC1-AS1、CARD8、GSDMD、ATAT1、CD36、CPTP、DHX33、EIF2AK2、GBP5、NLRC3、PYDC2、SIRT2、TLR4、TLR6、USP50、APP、CASP1、HSP90AB1、MEFV、NFKB1、NFKB2、NLRP3、P2RX7、PANX1、PSTPIP1、PYCARD、RELA、SUGT1、TXN、TXNIP。

交集基因的表达数量性状位点 (expression quantitative trait locus, eQTL) 和 EMs 的全基因组关联研究 (Genome-Wide Association Studies, GWAS) 汇总数据均从综合流行病学单位 (Integrative Epidemiology Unit, IEU) 开放 GWAS 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 获取。所有数据集均于 2023 年 11 月 9 日下载。

1.2 差异表达分析 使用 Limma 包对训练集 GSE25628 进行差异表达分析, 以校正后的 $P < 0.05$ 且 $|\log_2FC| > 1$ 为条件, 筛选 EMs 组与对照组之间的差异表达基因 (DEGs)。ggplot2 和 pheatmap 包绘制 DEGs 的火山图和热图。

1.3 加权基因共表达网络分析 使用 GSVA 包中的单样本基因集富集分析 (single-sample gene set enrichment analysis, ssGSEA) 算法对 GSE25628 数据集进行分析, 基于 30 个 NIRGs 计算每个样本的 NIRGs 活性评分, 确认 EMs 组与对照组之间的评分差异。采用 WGCNA 包进行加权基因共表达网络分析 (weighted gene co-expression network analysis, WGCNA), 筛选出与 NIRGs 活性评分相关性最显著的模块作为关键模块, 并提取其中的基因为 NIRGs 模块基因。

1.4 功能富集分析 将 DEGs 与 NIRGs 模块基因取交集, 得到交集基因。使用 clusterProfiler 包对交集基因进行基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析。显著性阈值设为 $P < 0.05$ 。

1.5 孟德尔随机化分析与 Steiger 方向性检验 使用 TwoSampleMR 包进行两样本单变量 MR 分析, 将

交集基因作为暴露因素, 首先进行单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 的筛选 (筛选条件: $P < 5 \times 10^{-4}$, 剔除连锁不平衡: $r^2 < 0.001$, 窗口 = 10,000 kb; F 统计量 > 10), 筛选 SNP 数量 < 3 的暴露因素。接着以逆方差加权法 (Inverse-Variance Weighted, IVW) 为主要分析方法, 并辅以 MR-Egger、加权中位数法、简单众数法及加权众数法进行验证。分析结果以比值比 (odds ratio, OR) 及其 95% 置信区间表示。通过 Steiger 方向性检验验证因果关联方向, 将与 EMs 存在显著因果关联且基因表达变化方向与因果效应方向一致的基因, 确定为候选基因。

1.6 敏感性分析 为验证 MR 分析的稳健性, 采用 Cochran's Q 检验评估异质性, MR-Egger 回归的截距评估水平多效性, 留一法分析评估单个 SNP 对整体因果效应的影响。

1.7 机器学习分析 应用最小绝对收缩与选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 回归和递归特征消除 (recursive feature elimination, RFE) 算法对候选基因进行特征筛选。具体而言, 使用 glmnet 包构建 LASSO 回归模型 (设置 family = binomial), 采用 caret 包进行 RFE 分析 (设置 functions = rfFuncs), 两种方法所得结果取交集作为候选关键基因。

1.8 诊断价值及表达量验证 使用 pROC 包绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估候选关键基因的诊断效能。筛选在 GSE25628 与 GSE51981 数据集中均满足曲线下面积 (area under the curve, AUC) > 0.7 的基因作为最终关键基因。通过 Wilcoxon 秩和检验比较最终关键基因在两组数据集中的表达水平差异, 验证结果的稳健性。

1.9 列线图模型的构建与验证 基于关键基因的表达水平, 利用 rms 包构建列线图预测模型, 绘制 ROC 曲线并计算 AUC 值评估模型预测效能 (AUC 值越接近 1, 表示模型预测效能越高)。同时绘制校准曲线评估模型预测准确性, 使用 DecisionCurve 包绘制临床决策曲线评价临床实用性。

1.10 RT-qPCR 实验验证 本研究在获得四川省人民医院伦理委员会批准及患者的知情同意后, 收集经手术病理确诊的 EMs 患者的卵巢异位内膜组织及其配对的正常子宫内膜组织共 10 例。所有组织样本离体后迅速置于液氮中冷冻, 并保存于 -80°C 超低温冰箱备用。采用 TRIzol[®] 试剂提取组织总 RNA, 使用 SureScript 第一链 cDNA 合成试剂盒 (赛维公司) 进行逆转录, 通过逆转录-定量聚合酶链

反应 (reverse transcription-quantitative PCR, RT-qPCR) 对最终关键基因表达水平进行检测。实验以 GAPDH 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算基因相对表达量。

1.11 统计学方法 使用 R 软件 (V 4.2.1) 进行数据分析。RT-qPCR 实验所得数据以均数 $\pm$ 标准差表示, 组间比较采用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 DEGs 筛选结果 在 GSE25628 数据集中, EMs 组与对照组之间共鉴定出 1625 个 EMs 差异表达基因, 其中 607 个基因表达上调, 1018 个基因表达下调。DEGs 分布通过火山图和热图展示 (图 1)。

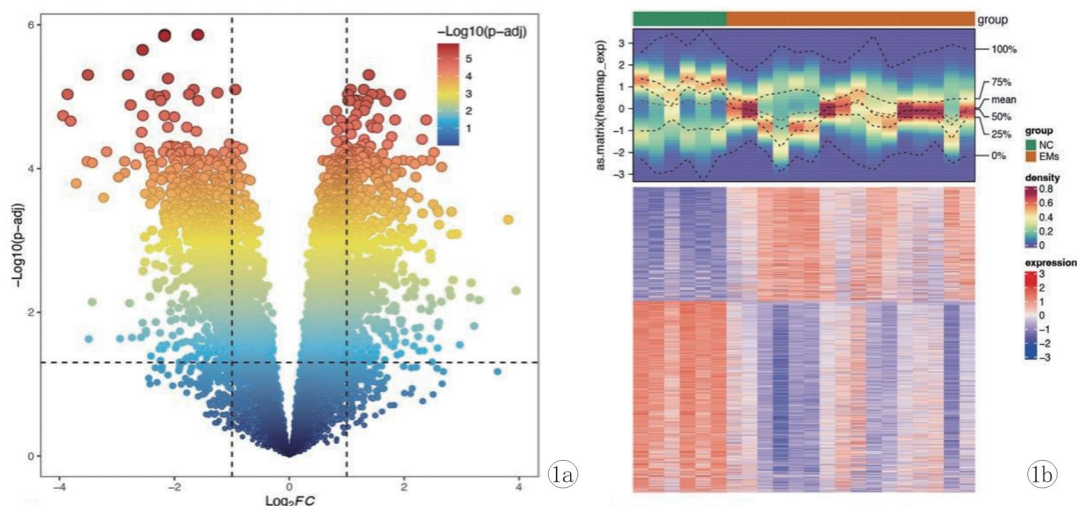


图 1 DEGs 筛选 a: 火山图, 点的颜色从蓝到红表示显著性递增; b: 热图, 上半部分为密度分布 (红色越深样本量越多), 下半部分基因表达量 (红色高表达, 蓝色低表达)

2.2 NIRGs 模块基因筛选结果 对 EMs 组和对照组中的 ssGSEA 分数相比较, 两组 NIRGs 评分差异有统计学意义 (图 2a)。接着, 样本聚类分析未发现离群样本, 当软阈值 β 设定为 26 时网络满足无标度分布要求, 通过动态树剪切与模块合并共获得 18 个基因模块, 其中 antiquewhite4、blue2、lightyellow、

salmon2、lightgreen 及 darkorange 共 6 个模块与 NIRGs 评分显著相关 ($P < 0.05$), 相关系数分别为 -0.87 、 -0.67 、 0.51 、 0.58 、 0.52 和 0.81 , 被确定为关键模块 (图 2b、2c)。最后, 从这些关键模块中共提取出 6851 个模块基因。

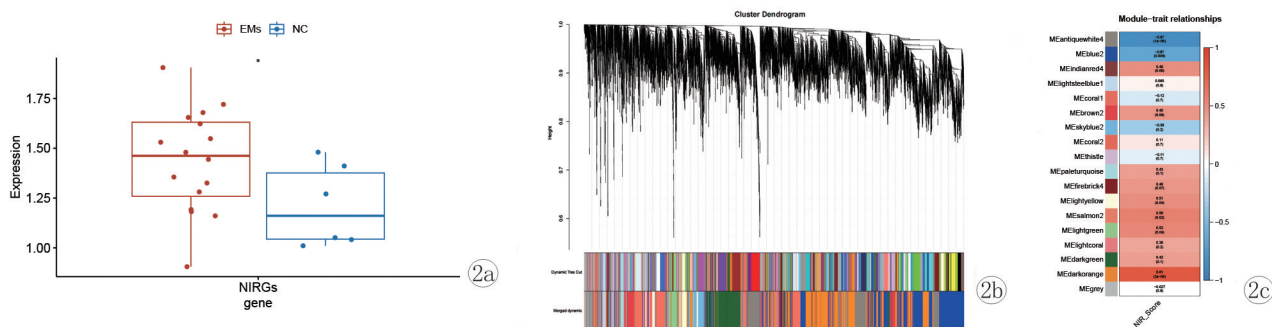


图 2 WGCNA 分析结果 a: EMs 组和对照组 GSVA 评分箱线图; b: 聚类树状图, 灰色为未归类基因; c: 基因模块图, 红/蓝色深浅代表正/负相关强度, 括号内为显著性

2.3 交集基因的功能富集分析 6851 个 NIRGs 模块基因与 1625 个 DEGs 取交集, 共获得 1270 个交集基因 (图 3a)。在 GO 富集分析中, 这些交集基因显著富集于染色体区域、纺锤体及肌动蛋白细胞骨架等相关过程 (图 3b)。KEGG 通路分析显示, 交集基因主要富集于人类乳头瘤病毒感染、沙门氏菌感染及核质转运等通路 (图 3c)。

2.4 MR 分析鉴定出 24 个与 EMs 存在因果关联的候选基因 经过 SNP 筛选, 共有 1155 个基因纳入 MR 分析。结果显示, 有 48 个交集基因与 EMs 存在显著的因果关联 ($IVW P < 0.05$), 其中共 24 个基因通过 Steiger 方向性检验验证 ($steiger_state = 1$, $P < 0.05$), 符合表达-效应方向一致性, 被确定为候选基因 (见图 4)。CPNE1、CALHM2、COPZ2、

TCEAL2 和 NOS3 为危险因素 ($OR > 1$), 其余 CCDC88A 等基因为保护因素 ($OR < 1$)。以 CPNE1 基因为例, 散点图显示各 SNP 的效应拟合回归线均呈正斜率, 森林图中 IVW 法效应量 > 0 (图 5a、b)。此外, 漏斗图中 SNP 的分布大致对称, 提示 MR 分析无明显发表偏倚, 符合孟德尔第二定律 (图 5c)。

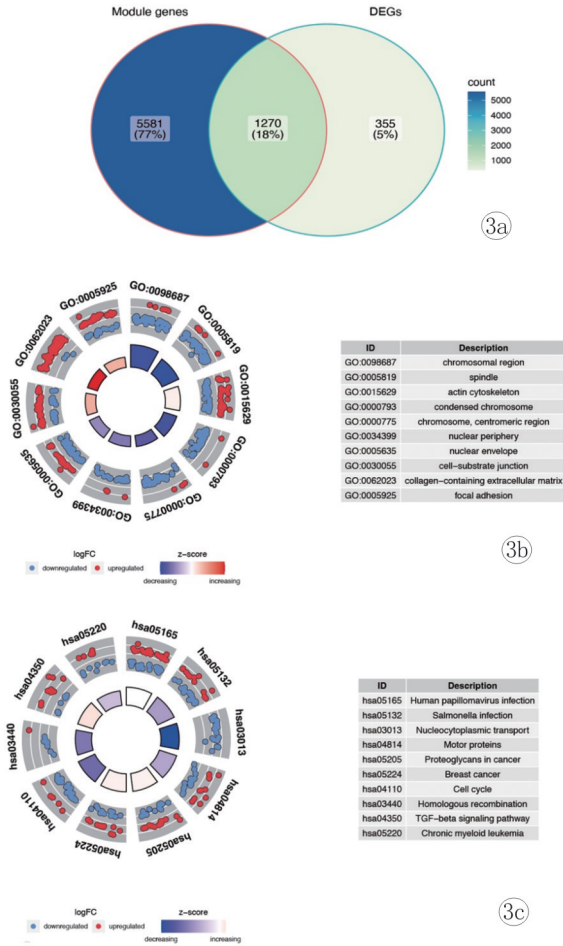


图3 交集基因富集分析 a:韦恩图,交集基因 1270 个;b:GO 富集分析;c:KEGG 分析 b、c 图中点颜色表示基因上下调,柱形为 z-score,描述了交集基因激活/抑制该通路,b 中红色越深说明越显著激活该通路,c 中粉色越深说明越显著激活该通路

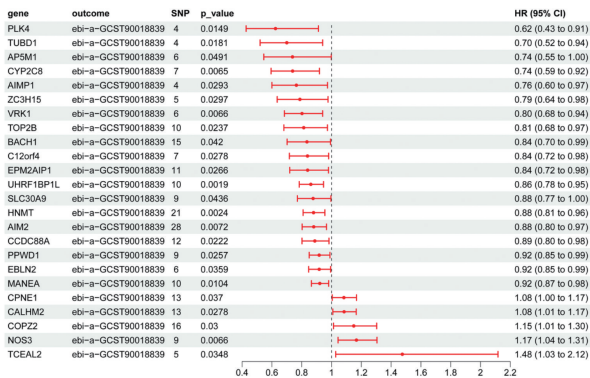


图4 MR 森林图 展示了 24 个候选基因与 EMs 的因果关联, 点代表各基因通过 IVW 估算的 OR, 红色横线表示 95% 置信区间, 位于虚线左侧的基因为保护因素、右侧的为危险因素

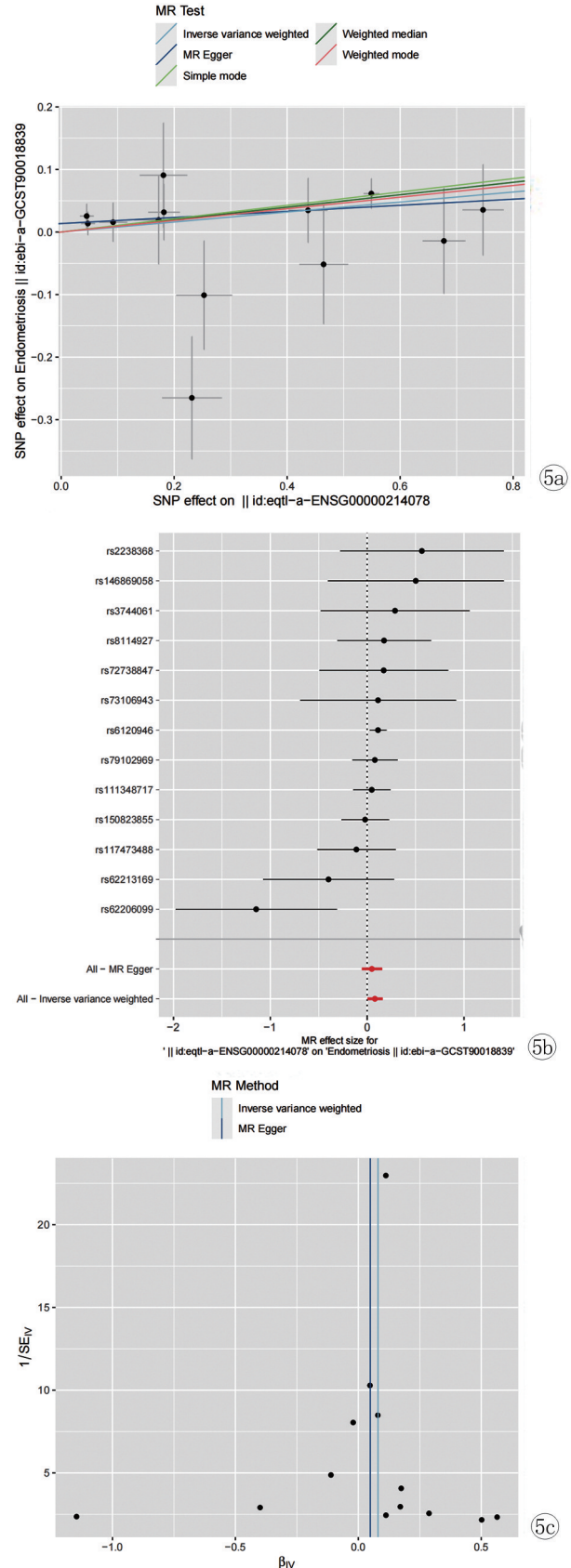


图5 CPNE1 基因 MR 分析结果 a:散点图,点代表 SNP,彩色回归线均呈正斜率;b:森林图,红色线条为整体效果,黑色线条为单个 SNP 效应;c:漏斗图,各 SNP 大致对称分布于综合效应线两侧,呈倒漏斗状

2.5 敏感性分析证实 MR 结果的稳健性 对 24 个候选基因进行异质性检验及水平多效性检验的结果显示 P 均 >0.05 , 提示研究结果不存在异质性和水平多效性(表 1)。以 CPNE1 为例, 在逐一剔除 SNP 后, 结果均未发生根本性改变, 这进一步验证了 MR 分析结果具有良好的稳定性与可靠性(图 6)。

2.6 机器学习筛选候选关键基因 通过 LASSO 算法和 RFE 算法对 24 个候选基因进一步筛选。当 $\lambda_{\min}$ 值为 0.01173926 时, LASSO 模型拟合最佳, 筛选出 7 个特征基因(图 7a、b)。当 RFE 模型准确率及 KAPPA 值达到最大时, 得到 13 个特征基因(图 7c、d)。综合两种算法的结果, 筛选出 5 个交集候选关键基因, 包括 CPNE1、CCDC88A、AIM2、EBLN2 和 COPZ2(图 7e)。

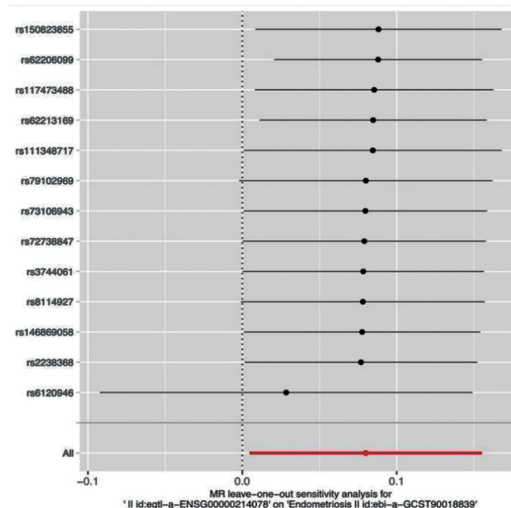
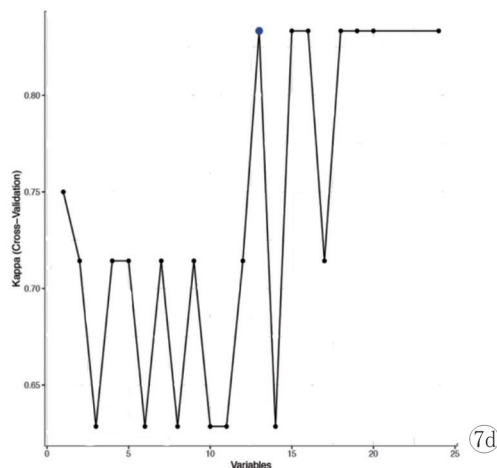
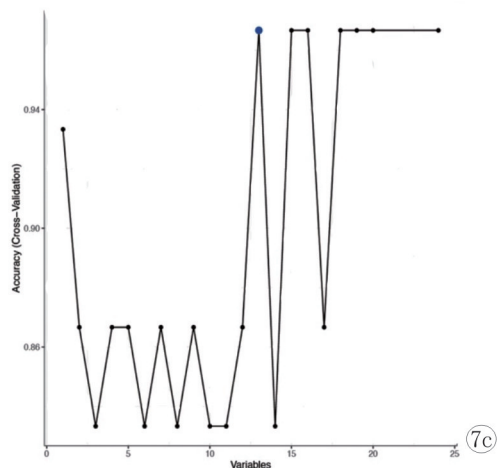
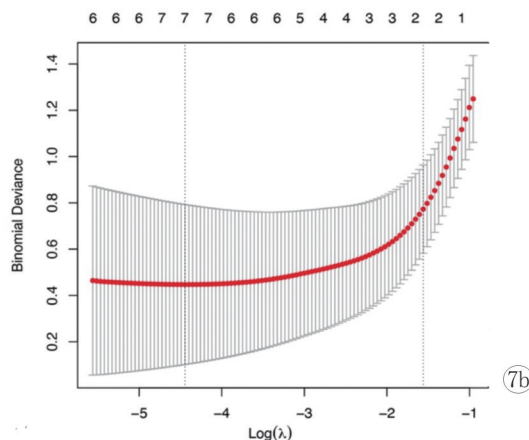
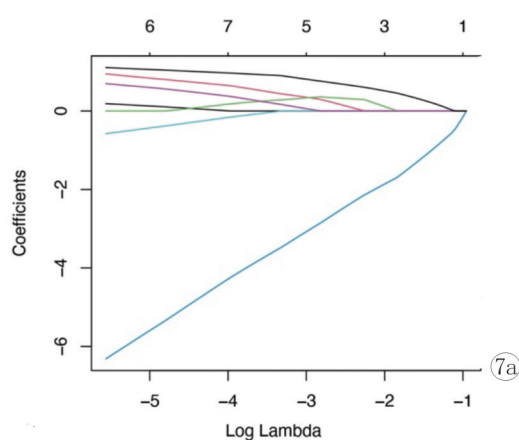


图 6 CPNE1 基因留一法分析结果 红色线条为整体效应, 黑色线条为剔除该 SNP 后的整体效应

表 1 候选基因敏感性分析结果表(部分)

Gene	Exposure	Method	Q_pvalue	pleio_P
ZC3H15	eqtl-a-ENSG00000065548	IVW	0.649870521	0.763377059
VRK1	eqtl-a-ENSG00000100749	IVW	0.276489295	0.880916985
UHRF1BP1L	eqtl-a-ENSG00000111647	IVW	0.611328348	0.838217517
TUBD1	eqtl-a-ENSG00000108423	IVW	0.244414018	0.216081275
TOP2B	eqtl-a-ENSG00000077097	IVW	0.286005311	0.145091785



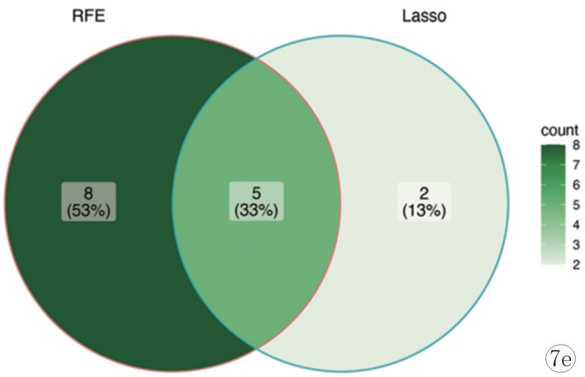
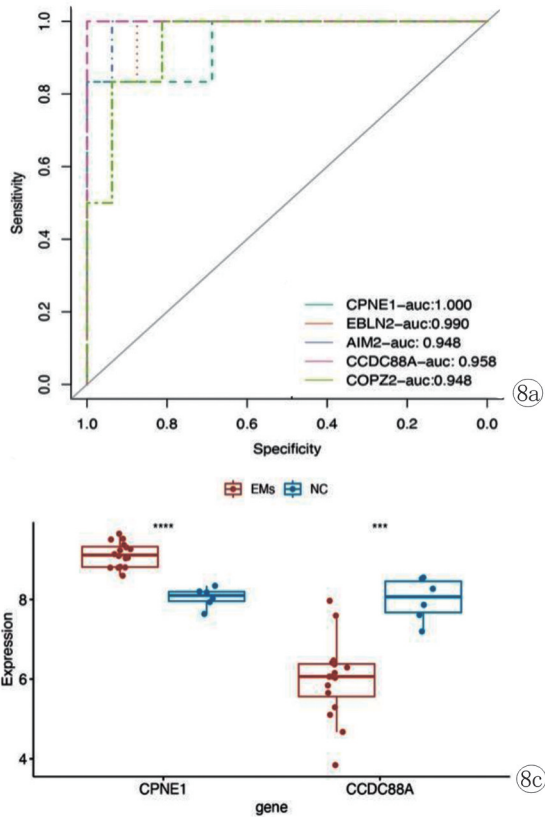


图 7 候选关键基因筛选 a:LASSO 回归系数路径图;b:LASSO 回归交叉验证图,以 $\lambda_{min}=0.01173926$ 为标准筛选出 7 个特征基因;c:RFE 模型准确率变化曲线,特征数为 13 时达到最大值;d:RFE 模型 KAPPA 系数变化曲线,特征数为 13 时达最大值;e:韦恩图,取交集共获得 5 个基因

2.7 候选关键基因的诊断效能与表达验证 首先在训练集中对 5 个候选关键基因进行 ROC 曲线分析,结果显示各基因 AUC 均 >0.7 (图 8a)。在验证集中进一步分析,仅 CPNE1 和 CCDC88A 的 AUC >0.7 (图 8b)。提示 CPNE1 和 CCDC88A 具有较高诊断效能。然后对通过诊断价值验证的 2 个基因进行 Wilcoxon 检验,结果显示,训练集中 CPNE1 在疾病组中的表达显著上调,CCDC88A 在疾病组中的表达



显著下调(图 8c)。且该表达趋势在验证集中一致(图 8d)。综合以上结果,将 CPNE1 与 CCDC88A 作为最终关键基因进行后续分析。

2.8 列线图预测模型的构建与评估 基于关键基因构建列线图模型结果显示,CPNE1 和 CCDC88A 的评分总和与 EMs 患病率呈正相关(图 9a)。校准曲线显示该列线图模型的 C 指数为 1,且 ROC 曲线下面积为 1,表明该模型具有良好的预测效果(图 9b、c)。随后行临床决策曲线分析,对比双关键基因的多因素模型及各关键基因的单因素模型,结果显示双基因联合模型与 CPNE1 单基因模型的临床净获益均为最优(图 9d)。

2.9 RT-qPCR 实验验证关键基因 通过 RT-qPCR 对关键基因进行验证结果显示,CPNE1 ($P=0.0347$) 在 EMs 组中的表达显著上调,而 CCDC88A ($P=0.0484$) 在 EMs 组中的表达显著下调,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 关键基因在 EMs 组和对照组的表达水平比较

基因类型	对照组	Ems 组	<i>P</i>
CPNE1	1±0.9930	3.6684±2.1298	0.0347
CCDC88A	1±0.9163	0.0461±0.0253	0.0484

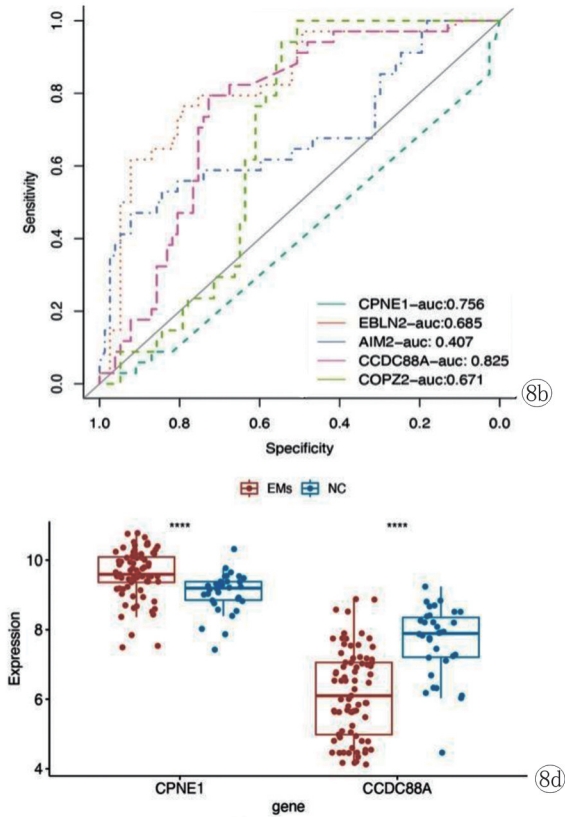


图 8 诊断价值和表达量验证 a:训练集 ROC 曲线,5 个基因 AUC 均 >0.7 ;b:验证集 ROC 曲线,仅 CPNE1 和 CCDC88A 的 AUC >0.7 ;c:训练集基因表达量,CPNE1 在 EMs 组中显著上调,CCDC88A 显著下调($P<0.05$);d:验证集表达趋势与训练集中一致

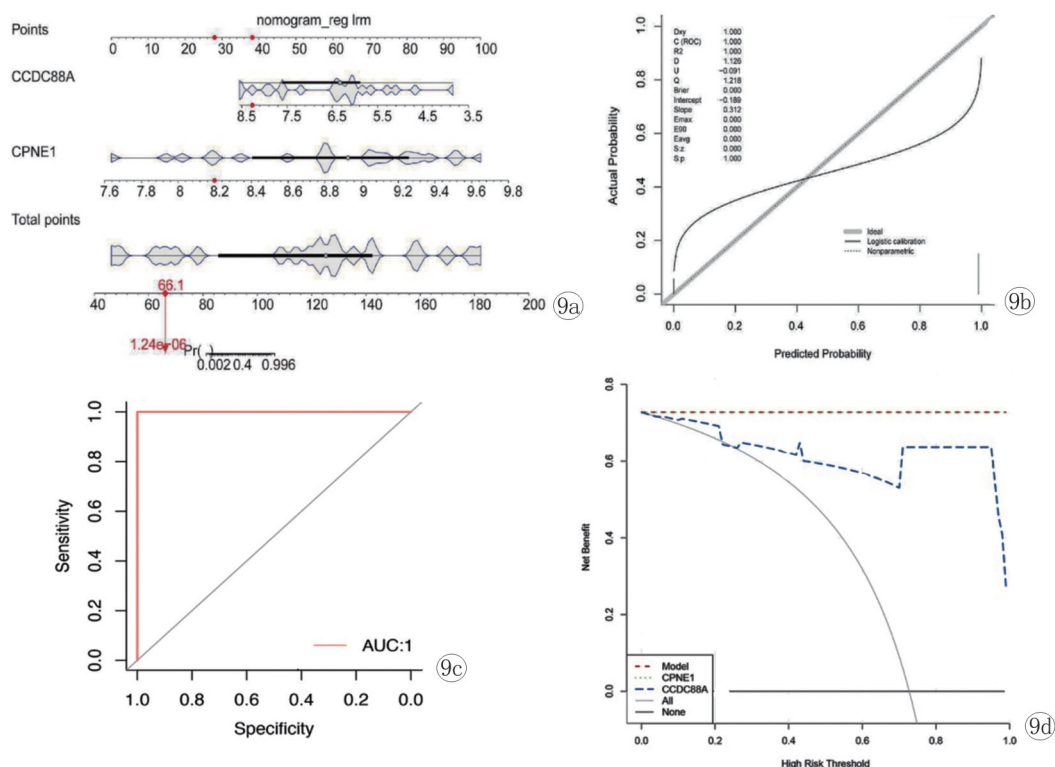


图9 双基因列线图模型预测EMs患病概率的验证 a:列线图,CPNE1基因log2处理后表达量为8.2,CCDC88A基因log2处理后表达量为8.3,基因对应的评分相加后为66.1分,总分对应的患有 1.24×10^{-6} 的概率为0.706;b:校准曲线图,C指数为1;c:ROC曲线图;d:决策曲线图,双基因联合模型与CPNE1单基因模型的净获益曲线基本重合且均优于其他

3 讨论

EMs是复杂的雌激素依赖性炎症性疾病,其发病机制涉及遗传、免疫和局部微环境等多因素交互作用^[11, 12]。NIRGs可通过调控子宫内皮细胞的异常增殖、迁移和黏附行为,促进异位内膜组织的形成与发展。对该类基因表达谱的分析有望为EMs的早期无创诊断开辟新道路。本研究通过MR分析鉴定出24个符合表达-效应方向一致性的候选基因,经机器学习进一步筛选出CPNE1和CCDC88A,二者在数据集中表达差异稳定且诊断效能良好(AUC>0.7),具有潜在临床应用价值^[13, 14]。

CPNE1编码钙依赖膜结合蛋白-1,是Copines蛋白家族的首个发现成员^[15],近年来,CPNE1与多种恶性肿瘤的关联已被广泛研究:在肺癌和胃癌中,其高表达可促进肿瘤细胞的侵袭与转移^[16, 17];在卵巢癌中,CPNE1呈高表达并可通过调控M2型巨噬细胞的活化进而促进其疾病进展^[18]。此外,参与EMs发生发展的多种机制,如磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/AKT信号通路、KRAS和ARID1A基因等,在卵巢癌和多囊卵巢综合征中也发挥着重要作用^[19, 20],且三者存在共同的生物标志物^[21]。本研究发现CPNE1在EMs样本中同样呈上调表达,但其在EMs发病机制中的作用尚未阐明。该基因有望成为解析EMs发病进展、开

发新疗法和研究疾病共病机制的潜在突破口。

CCDC88A编码的蛋白又名Girdin,在肝细胞癌、结直肠癌和乳腺癌等多种恶性肿瘤中均呈高表达^[22-24]。但本研究发现,CCDC88A在EMs组织中表达显著下调,推测与EMs和恶性肿瘤侵袭性质存在本质差异有关:EMs作为良性异位性疾病,其侵袭、种植过程是可控的生理性异常延伸,而恶性肿瘤的侵袭则伴随无限增殖^[1]。已有研究证实,CCDC88A可通过激活Wnt/ β -连环蛋白、核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)等通路促进肿瘤进展^[25];而在EMs中,上述通路的激活具有阶段性和局限性^[26]。据此推测,EMs组织中CCDC88A的表达下调,可能是异位内膜为避免促侵袭通路过度激活,维持自身良性侵袭状态的分子调控策略,这也可解释EMs虽具有侵袭特征但恶变率极低的特点。目前CCDC88A在EMs发病中的具体机制尚未明确,有待深入研究。

本研究采用MR联合机器学习的整合分析策略。MR分析借助遗传工具变量规避了混杂偏倚和反向因果干扰,为NIRGs与EMs的关联提供了因果层面的初步证据,在此基础上联合机器学习进一步筛选出关键基因CPNE1与CCDC88A。这一发现为理解EMs的分子机制增添了新方向,也为无创诊断挖掘了新的候选生物标志物。CPNE1和CCDC88A已被证

实可作为多种恶性肿瘤的潜在预后标志物^[27, 28]。同时,这两个基因的筛选也为解析 EMs 特有的“良性侵袭”机制提供了新的切入点,提示 CPNE1 上调和 CCDC88A 下调可能协同调控下游相关信号通路,共同参与异位内膜的种植、侵袭和增殖过程。

本研究存在一些局限性。首先,采用的 GWAS 数据以欧洲人群为主要来源,受种族遗传背景异质性影响,研究结果在其他族群中的适用性及参考价值尚需进一步验证。其次,部分基因的工具变量数量有限,可能影响 MR 分析结果的准确性。此外,本研究仅探讨了基因表达水平与 EMs 的关系,尚未深入解析相关基因的功能调控机制,且缺乏免疫组化等多维度的临床验证支撑。

综上,本研究通过 MR 联合机器学习揭示了 NIRGs 与 EMs 之间的因果关联,筛选鉴定出 CPNE1 和 CCDC88A 为 EMs 诊断和治疗新候选靶点。未来可围绕这两个关键基因开展更深入的机制研究与临床转化研究,以期 EMs 患者带来更有效的防治策略。

【参考文献】

- [1] Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis[J]. N Engl J Med, 2020, 382(13): 1244-1256.
- [2] As-Sanie S, Black R, Giudice LC, et al. Assessing research gaps and unmet needs in endometriosis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(2): 86-94.
- [3] 厉莎, 王良. 子宫内膜异位症的相关研究进展[J]. 中外医学研究, 2024, 22(30): 166-170.
- [4] 王诗瑶, 孙菁. NLRP3 炎症小体/IL-1 β 信号通路在子宫内膜异位症中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(6): 691-695.
- [5] Han SJ, Jung SY, Wu SP, et al. Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis[J]. Cell, 2015, 163(4): 960-974.
- [6] 蒋丹露, 刘阳阳, 孙如愚, 等. NLRP3 炎症小体介导的炎症相关疾病研究进展[J]. 生命科学, 2017, 29(9): 898-907.
- [7] Ahn SH, Khalaj K, Young SL, et al. Immune-inflammation gene signatures in endometriosis patients[J]. Fertil Steril, 2016, 106(6): 1420-1431.
- [8] Zhao J, Ma W, Chen W, et al. AEG-1 aggravates inflammation via promoting NALP3 inflammasome formation in murine endometriosis lesions[J]. Anim Cells Syst (Seoul), 2019, 23(6): 407-413.
- [9] Liang Y, Zeng W, Hou T, et al. Gut microbiome and reproductive endocrine diseases: a Mendelian randomization study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1164186.
- [10] Ju M, Bi J, Wei Q, et al. Pan-cancer analysis of NLRP3 inflammasome with potential implications in prognosis and immunotherapy in human cancer[J]. Brief Bioinform, 2021, 22(4): bbaa345.
- [11] García-Gómez E, Vázquez-Martínez ER, Reyes-Mayoral C, et al. Regulation of Inflammation Pathways and Inflammasome by Sex Steroid Hormones in Endometriosis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 935.
- [12] Chapron C, Marcellin L, Borghese B, et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(11): 666-682.
- [13] 李云霞, 徐琳, 苏玉林. ROC 曲线评价 3 项标记物诊断子宫内膜异位症的价值[J]. 国际妇产科学杂志, 2010, 37(2): 132-135.
- [14] 刘忠民, 高国贞, 骆宁. 应用 ROC 曲线分析冠心病患者血脂指标的临床应用价值[J]. 中国误诊学杂志, 2005, 5(2): 210-212.
- [15] Su J, Huang Y, Wang Y, et al. CPNE1 is a potential prognostic biomarker, associated with immune infiltrates and promotes progression of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 67.
- [16] Tang H, Zhu J, Du W, et al. CPNE1 is a target of miR-335-5p and plays an important role in the pathogenesis of non-small cell lung cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 131.
- [17] Li Y, Li L, Liu H, et al. CPNE1 silencing inhibits cell proliferation and accelerates apoptosis in human gastric cancer[J]. Eur J Pharm Sci, 2022, 177: 106278.
- [18] Sheng B, Zhao B, Dong Y, et al. Copine 1 predicts poor clinical outcomes by promoting M2 macrophage activation in ovarian cancer[J]. Carcinogenesis, 2023, 44(10-11): 748-759.
- [19] Samartzis EP, Noske A, Dedes KJ, et al. ARID1A mutations and PI3K/AKT pathway alterations in endometriosis and endometriosis-associated ovarian carcinomas[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(9): 18824-18849.
- [20] Omar HS, Ibrahim OA, Sayed MG, et al. Non-coding RNA genes modulate PI3K/AKT signaling pathway in polycystic ovary syndrome[J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(10): 8361-8372.
- [21] Kori M, Gov E, Arga KY. Molecular signatures of ovarian diseases: Insights from network medicine perspective[J]. Syst Biol Reprod Med, 2016, 62(4): 266-282.
- [22] Yang B, Wang S, Xie H, et al. KIF18B promotes hepatocellular carcinoma progression through activating Wnt/ β -catenin-signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(10): 6507-6514.
- [23] Lu J, Zhang L, Zhou H, et al. Silencing of Girdin suppresses the malignant behavior of colorectal carcinoma cells[J]. Oncol Rep, 2018, 40(2): 887-894.
- [24] Wang H, Zhang J, Zhang M, et al. A systematic study of Girdin on cell proliferation, migration and angiogenesis in different breast cancer subtypes[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3): 3351-3356.
- [25] Zhu D, Qi H, Zhu H. hsa-miR-199b-3p suppresses osteosarcoma progression by targeting CCDC88A, inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition, and Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 12544.
- [26] Zhang M, Xu T, Tong D, et al. Research advances in endometriosis-related signaling pathways: A review[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 164: 114909.
- [27] Liu L, Hong H, Zhang W, et al. Multi-omics dissection of CPNE1 reveals its prognostic value and immune-regulatory function in liver cancer[J]. Discov Oncol, 2025, 16(1): 1499.
- [28] Qiu Y, Zhang Q, Liu X. CCDC88A could serve as a prognostic biomarker for SARC patients[J]. Asian Journal of Surgery, 2024, 48(2): 1330-1332.

(收稿日期:2026-02-06;修回日期:2026-04-12)

(本文编辑:彭 羽)