

子宫内膜异位症与细胞因子

温兰玲

(厦门大学医学院第一临床学院厦门中山医院, 厦门市 361004)

【关键词】 子宫内膜异位症; 细胞因子

【中图分类号】 R711.74 【文献标识码】 A

【文章编号】 1001-9510(2003)06-0448-04

近年研究证明, 子宫内膜异位症(简称内异症)的发生和机体免疫功能调节失调以及血管新生等因素有关, 异位症患者血中的免疫球蛋白异常是继发于细胞免疫功能缺陷, 各种免疫细胞及其分泌的细胞因子在异位症的病理生理中起着尤为重要的作用。细胞免疫功能异常, 尤其是腹膜局部防御系统缺陷, 是异位症发生的重要原因之一。正常情况下, 血中的单核细胞可以抑制子宫内膜细胞的异位种植和生长, 同时腹腔中活化的巨噬细胞、NK细胞及细胞毒性T细胞则可将残留的子宫内膜细胞破坏清除。而在异位症患者, 由于单核细胞功能的改变, 其外周单核细胞却可以刺激子宫内膜细胞在异位种植和生长; 同时, 腹腔中的巨噬细胞、NK细胞及细胞毒性T细胞的细胞毒作用又被抑制, 这样子宫内膜即能在腹腔种植。子宫内膜细胞在腹腔中成功种植以后, 其进一步发展则依赖于一些内分泌的、免疫的及血管形成因子的作用, 同时, 异位灶在增长过程中需要新生血管供血, 故血管形成因子具有重要作用。上述过程中分泌的一些炎性介质及血管生长因子等, 则与疼痛粘连形成有关。

细胞因子是由细胞分泌的具有生物活性的小分子蛋白物质的通称。它们在正常和病理情况下对多种细胞和组织具有调节功能, 在免疫调节、免疫效应、细胞生长、增殖和分化等方面具有重要的生物学功能。细胞因子在内异症发病中的作用越来越受到重视。然而, 细胞因子种类繁多, 其确切作用以及何种因子起关键作用尚未完全明了。下面, 就目前对内异症时细胞因子的变化及其生物学作用做一阐述。

1 白细胞介素-1(L-1)

异位子宫内膜组织匀浆内的L-1 β 较正常人明显增高^[1], 内异症病人腹水中巨噬细胞培养液中的L-1 β 也较对照组高^[2]。L-1在腹腔液中的浓度和内异症的粘连程度有关, 即在粘连越严重的情况下L-1的浓度就越高。白细胞介素-1受体II(L-1R II)可和L-1结合, 并抑制它的生物活性, 它可抑制

甚至逆转L-1的很多生物学效应。Kharfi等^[3]的研究表明, 异位内膜中L-1R II表达减少, 可能使得L-1的功能增强, 有助于异位内膜在宫腔外种植和生长, 为炎症反应及粘连奠定了基础。

2 Th1和Th2型细胞因子的变化

抗原刺激后短期内, T细胞(Th0细胞)可产生多种细胞因子, 随后受细胞因子抗原特性、激素等影响使Th0向Th1和Th2分化。Th1细胞偏向于分泌L-2、NF- γ , 可促进细胞介导的免疫应答。Th2细胞偏向于分泌L-4、5、6、10, 它与B细胞的增殖、成熟和促进抗体生成有关, 故可增强抗体介导的免疫反应。IFN- γ 是单核巨噬细胞强有力的活化因子。同时, L-2及NF- γ 又是NK细胞强有力的激活剂。因而, Th1能活化巨噬细胞和NK细胞, 增强他们的吞噬及杀伤功能。Th2分泌的细胞因子可以抑制Th1细胞分泌系列因子。

L-4在内异症患者血浆及PBM C(周围血单核细胞)培养上清液中水平升高, 而NF- γ 则降低^[4]; 同时也发现, 内异症患者腹水中的L-10升高, 而L-2降低^[5]。这些结果提示, Th1和Th2的失衡状态。机体在对抗自身及外来的抗原入侵的过程中以Th1介导的细胞免疫为主, 一旦由Th1向Th2偏移, 则机体处于细胞免疫抑制状态, 从而使异位内镜像肿瘤或病原体一样逃避免疫监视, 造成异位内膜广泛种植。L-4可通过抑制L-2介导L-2受体的产生而对L-2依赖性T细胞及NK的活性抑制, 结果抑制了淋巴杀伤性细胞的活性。内异症时巨噬细胞、T杀伤细胞、NK活性降低可能是由于NF- γ /L-4的比例失调引起。

3 白细胞介素-6(L-6)及其受体

内异症时血清及腹腔液中的L-6是一种多源性细胞因子, 在生殖生理及子宫内膜的再生修复中起重要作用, 与在位内膜相比, 异位内膜间质细胞可持续分泌较高水平的L-6, 另一方面, 异位内膜组织中的L-6受体浓度则明显低于在位内膜, 异位内膜组织大量分泌的L-6释放到腹水中, 参与多种免

疫细胞的生长和分化,并且L-6可介导急性期炎症反应,随内异症病变程度的加重,L-6水平随之增加,腹腔炎症在内异症的发病机制中比内异症的种植起更重大的作用。L-6可通过介导免疫和炎症反应导致盆腔局部粘连、纤维化和免疫学异常,从而促进内异症的发生和发展。另外,作为B淋巴细胞终末分化因子,升高的L-6促进B淋巴细胞终末成熟为浆细胞,使内异症患者血中IgG、IgM增高,并使体内产生多种自身抗体,引起抗原抗体反应。产生多种免疫复合物,造成机体免疫损害。L-6还可诱导血管内皮生长因子的表达,有利于逆流的内膜细胞在腹腔内存活、生长、发育。试管中研究发现,内异症病人腹水中的L-6可抑制小鼠胚胎的生长发育及损害精子的功能,因次,L-6和不孕有关。通过定量测定腹水及血清中的多种细胞因子,Bedaiwy等发现内异症病人血清L-6的测定是有助于诊断内异症比较特异和敏感的指标^[7]。

4 白细胞介素-8(L-8)

白细胞介素-8是趋化因子α亚家族系的代表,对中性粒细胞有趋化作用,参与炎症反应。L-8可刺激多种细胞分化。试管中研究发现,L-8有刺激子宫内膜分化和粘附的作用,其作用可被抗L-8抗体抑制。L-8也是新生血管生成的潜在诱导剂,内异症的发生有赖于血管的新生,通过促进异位病灶周围新生血管的形成,使异位子宫内膜得以生长、增生、分化。内异症从病理上分红色病变、黑色病变及白色病变三期,早期因为以血管形成及有丝分裂为主,I、II期内异症的患者腹腔液中及血清中L-8的含量明显高于III、IV期^[8],这一现象提示其在内异灶种植过程中可能有重要意义。

5 白细胞介素-11(L-11)

Cazvani等发现,内异症病人腹腔液中的L-11和对照组无区别,因次,推测该细胞因子与内异症的病理生理无关^[9]。

6 白细胞介素-12(L-12)

白细胞介素-12可增强激活的NK细胞和CD8+T细胞裂解靶细胞的功能。和非内异症相比,各期内异症病人腹水内的L-12无明显变化。在内异症模型小鼠身上,腹腔内注射L-12可减少异位组织的重量及面积,因此,L-12可能有防止内异症发生的作用^[10]。

7 白细胞介素-15(L-15)

白细胞介素-15是一种新的细胞因子,也有血管新生的作用。A rich等研究发现,内异症病人腹水

中L-15升高,并和病变的严重程度呈负相关^[11]。提示L-15的促血管活动特性及免疫调节作用在病变初期的病理变化中起了一定作用。

8 肿瘤坏死因子-α(TNF-α)

肿瘤坏死因子因它能使肿瘤细胞坏死出血而得名,具有免疫调节、肿瘤杀伤功能及参与炎症和发热反应。分为TNF-α和TNF-β TNF-α有介导炎症反应及促进血管生成的作用,内异症病人外周血单核细胞培养清液中TNF-α明显高于对照组,腹水中的含量也明显增高,和内异灶的大小和数量以及腹腔液中巨噬细胞的活性和数量呈正相关^[12]。有研究发现,TNF-α的浓度在内异症早期较晚期高,提示了其和血管新生有关^[13]。同时,TNF-α可通过诱导腹腔间皮细胞表达粘附分子,促进内膜基质细胞粘附有腹腔间皮细胞,这是异位内膜存活、繁殖所必需的。此外,TNF-α刺激T淋巴细胞增殖、活化介导免疫反应,促进前列腺素合成及纤维蛋白形成,盆腔纤维化和粘连形成。TNF-α还可诱导异位内膜组织释放MCP-1、L-6和L-8,加重了异位内膜增殖、炎细胞浸润、新生血管形成及组织粘连。

9 血管内皮生长因子(VEGF)

血管内皮生长因子是最重要的血管生成因子,其他促进血管生成因子都是通过部分或部分诱导VEGF表达而实现,它直接作用于内皮细胞,诱导短暂的钙离子积聚、细胞分化和迁移。异位内膜组织中VEGF的表达以及腹水中VEGF的增加对刺激异位灶及其周围的新生血管的形成有重要作用^[4]。经GnRHa治疗后腹水中的VEGF明显降低,可通过腹腔内的旁分泌调节而起作用^[15]。

10 转化生长因子-β(TGF-β)

转化生长因子-β是巨噬细胞的主要产物之一,内异症病人异位内膜组织中TGF-β的表达明显增强,腹腔液及血清TGF-β含量明显高于对照组^[16]。TGF-β是一种以抑制免疫为主的负性因子,它可抑制T细胞、NK、及巨噬细胞的增殖及活化,有资料表明,内异症患者外周血及腹腔液对自然杀伤细胞的活性具有明显的抑制作用,推测此与患者体内存在TGF-β有关,其抑制作用呈剂量依赖关系,TGF-β还可促进纤维母细胞增生,胶原沉积和纤维蛋白形成,导致盆腔纤维化和粘连,促使内异症的发展。TGF-β还可活化血管生长因子,和新血管的生成有关,从而促进子宫内膜种植。动物实验发现,TGF-β可抑制小鼠胚胎的早期发育,可能和不孕有关。

11 表皮生长因子(EGF)及其受体

已经证实,异位内膜及在位内膜中存在EGF及其受体,异位内膜的EGF及其受体浓度比在位内膜低;对腺体上皮的生长刺激作用要弱一些。异位内膜中EGF的低表达与其良性性质是一致的,因为在子宫内膜癌中EGF往往是过度表达。Huang等的研究发现,内异症腹水中的EGF和非内异症者无明显差别^[16]。

12 成纤维生长因子(FGF)

成纤维生长因子分酸性成纤维生长因子(a-FGF)及碱性成纤维生长因子(b-FGF),二者均为潜在的调节血管生成的因子,并可促进内膜细胞增生、分化。有证据表明,FGF的重要功能之一是血管形成作用,尤其在VEGF的协同作用下其作用更明显,异位内膜组织及异位症患者的腹水中FGF均升高^[17],它们能够促进异位灶及周围的新生血管形成,有利于种植。

13 胰岛素样生长因子-1(IGF-1)

内异症患者异位内膜组织中IGF-1的表达明显增强^[16]。腹腔液中的IGF明显高于对照组,可能和异位内膜的生长及内异症引起不孕有关。

14 单核细胞趋化蛋白1(MCP1)

单核细胞趋化蛋白1是趋化因子b亚家族的代表,对单核细胞有趋化作用。MCP1是巨噬细胞聚集、活化的诱导剂,免疫组化显示,在内异症患者损伤的子宫内膜腺上皮上有集中的MCP1活性细胞及有巨噬细胞的分布,MCP1 mRNA在异位内膜上也有过度表达现象^[18],盆腔粘连重的病人腹水中MCP1的含量增高,因此推测MCP1可能和内异病灶的粘连有关。丹那唑可抑制异位内膜表达MCP1^[19]。

综上所述,可将内异症时免疫系统异常、血管新生情况及细胞因子的变化小结如下。内异症患者T辅助细胞亚群功能失调:Th1细胞因子减少,细胞免疫抑制,从而使异位内膜像肿瘤或病原体一样逃避免疫监视,造成异位内膜广泛种植;由Th2分泌的细胞因子增多,能促进抗体的产生,介导体液免疫应答,使B细胞活化并成为抗体产生细胞,多产生自身抗体。内异症的发生和血管生成密切相关,组织内新血管的形成为内膜腺体和间质种植的基础,患者腹腔内及组织内血管生成因子水平的增高为主要调节因子,促进血管生成的细胞因子有VEGF、PDGF、FGF、L-8、TNF- α 、TGF- β 、L-15。和内异症盆腔粘连有关的细胞因子有L-1、L-6、TNF- α

TGF- β

有些细胞因子在多个环节中起作用,如L-6和抗体的产生及盆腔粘连有关;而TNF- α 在免疫调节、血管新生及盆腔粘连中均起作用。TGF- β 可抑制免疫、活化血管因子,并参与粘连的发生。

【参考文献】

1. Bergqvist A, Bruse C, Carlberg M, *et al* Interleukin 1 beta, Interleukin 6, and tumor necrosis factor-alpha in endometriotic tissue and in endometrium [J]. *Fertil Steril*, 2001, 75(3): 489
2. Keenan JA, Chen TT, Chadwell N I, *et al* L-1 beta, TNF-alpha, and L-2 in peritoneal fluid and macrophage-conditioned media of women with endometriosis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 1995, 34(6): 381
3. Kharfi A, Boucher A, Akoum A, *et al* Abnormal interleukin-1 receptor type II gene expression in the endometrium of women with endometriosis [J]. *Biol Reprod*, 2002, 66(2): 401
4. 殷红梅 子宫内膜异位症患者T辅助细胞亚群功能失衡的研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2000, 35(6): 327
5. 徐开红 子宫内膜异位症患者腹腔液1、2型辅助T细胞因子的测定 [J]. *中华妇产科杂志*, 2001, 36(4): 244
6. Iwabe T, Harada T, Terakawa, *et al* Role of cytokines in endometriosis-associated infertility [J]. *Gynecol Obstet Invest* 2002, 53(Suppl 1): 19
7. Bedaiwy MA, Falcon T, Shama RK, *et al* Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(2): 426
8. Gazvani MR, Christmas S, Quenby S, *et al* Peritoneal fluid concentration of interleukin-8 women with endometriosis: relationship to stage of disease *Hum Reprod* 1998, 13(7): 1957
9. Gazvani MR, Bates M, Vince G, *et al* Peritoneal fluid concentration of interleukin-11 in women with endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2000, 74(6): 1182
10. Somigliana E, Viganò P, Rossi G, *et al* Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12 in a murine model of endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 1999, 14(12): 2944
11. Arici A, Matalliotakis G, Goumenou A, *et al* Increased level of interleukin-15 in the peritoneal fluid of women with endometriosis: inverse correlation with stage and depth of invasion [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(2): 429
12. Harada T, Enatsu A, Mitsunari M, *et al* Role of cytokines in progression of endometriosis [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 1999, 47 (Suppl 1): 34
13. Mass JW, Calhaz-Jorge C, ter Riet G, *et al* Tumor necrosis factor-alpha but not interleukin-1 beta or interleukin-8 concentration correlate with angiogenic activity of peritoneal fluid from patients with minimal to mild endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2001, 75(1): 180
14. Deguchi M, Ishiko O, Sumi T, *et al* Expression of angiogenic factors in extrapelvic endometriosis [J]. *Oncol Rep*, 2001, 8(6):

残角子宫妊娠误诊 4 例分析

徐玉伟

(无棣县人民医院 251900)

【关键词】 残角子宫; 妊娠; 子宫切除术

【中图分类号】 R714.2 【文献标识码】 B

【文章编号】 1001-9510(2003)06-0451-01

2000—2002 年我院共收治残角子宫妊娠误诊 4 例, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 2000 年 1 月至 2002 年 12 月我院共收治残角子宫妊娠 4 例, 术前均误诊, 年龄 20~31 岁, 均为初产妇, 未破裂型 2 例, 破裂型 2 例, 均经手术证实。未破裂型 2 例, 均为药物流产未成功, 1 例行清宫术, 清宫失败, 未刮出绒毛组织, 刮出物病理报告为高分泌状态子宫内膜, 部分腺体呈 A-S 反应, 未查见胎盘绒毛, B 超检查宫旁探及一包块见妊娠囊及胚胎, 包块与宫体不甚密切。考虑异位妊娠, 行剖腹探查。另一例为药物流产失败, 给予加服米索前列醇, 仍无效, 后行 B 超检查, B 超诊断双子宫、右侧宫腔妊娠, 行人工流产术, 探不到另一宫腔, 考虑残角子宫妊娠行剖腹探查。2 例破裂型均停经 4 个月, 突发下腹痛、休克, 急症入院, 诊为异位妊娠行急症手术。该 2 例此前均有不同程度的下腹痛史, 曾来院就诊, 未行 B 超检查, 考虑先兆流产, 给保胎治疗。

1.2 手术所见 4 例残角子宫均位于圆韧带内侧, 一侧输卵管及卵巢附着其上, 均不与正常宫腔相通, 1 例未破裂型子宫为一单角子宫, 残角子宫大小符合停经月份, 残角子宫与正常子宫峡部偏上方相连, 联结处面积约 1.5 cm × 1.5 cm, 另 1 例未破裂型残角子宫与正常子宫相连紧密, 其顶部肌肉薄弱, 欲破裂状。2 例破裂型腹腔内出血分别为 2 500 mL 和 2 800 mL, 破口 3.5 cm × 3.5 cm, 胎儿死亡, 胎儿及其附属物位于右侧肝下, 未破膜, 手术均行残角子宫切除术。

2 讨论

残角子宫为先天发育畸形, 常为一侧副中肾管发育不全所致, 残角子宫妊娠是指受精卵着床和发育于残角子宫的一种异位妊娠。残角子宫妊娠术前确诊率低于 5%, 而误诊率甚高^[1]。由于残角子宫肌壁发育不全, 在胎儿发育过程中极易破裂, 常在 3~5 个月自然破裂, 一旦破裂, 造成严重内出血及休克, 危及孕妇生命, 临床医生应提高警惕。尤其是近年来, 药物流产较普通, 由于其服药方便, 痛苦小, 为大多数早孕患者所接受, 部分病人连 1 次妇科检查都没有, 仅凭 1 次尿检便自行服药, 使一部分异位妊娠及子宫畸形的患者术前不能确诊。米索前列醇可使子宫平滑肌收缩, 加速残角子宫妊娠的破裂, 本组 2 例早孕患者未破裂实属万幸, 所以在药物流产前常规行 B 超检查以确诊宫内妊娠实属必要^[2]。再者药流一旦失败, 不要轻易行清宫术, 应复查 B 超, 进一步明显诊断, 以防漏诊, 更不能盲目加服米索前列醇, 以促使残角子宫破裂。对于清出物未见明显绒毛组织者及时送病理检查, 可了解子宫内膜情况。对于中期妊娠有下腹痛者, 要仔细询问病史, 有无合并阴道流血, 疼痛的位置是否偏于一侧, 并行 B 超检查, 不要盲目行保胎治疗, 造成恶果。一旦明显诊断或高度怀疑残角子宫妊娠, 应及时剖腹探查, 行残角子宫切除术。

【参考文献】

- 1 曹泽毅 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999 1332
- 2 纪向虹, 孙聚平, 张桂清 异位妊娠误诊并行药物流产 4 例报告[J]. 中华妇产科杂志, 1996, 31: 174

(收稿日期: 2003-03-12)

1317

- 15 Kupker W, Schultze-mosgau A, Diedrich K. Paracrine changes in the peritoneal environment of women with endometriosis[J]. Hum Reprod Update, 1998, 4(5): 719
- 16 Loverro G, Mariono E, Napoli A, et al. Transforming growth factor-beta 1 and insulin-like growth factor-1 expression in ovarian endometriotic cysts: a preliminary study[J]. Int J Mol Med, 2001, 7(4): 423
- 17 Huang JC, Papasakelariou C, Dawood M y. Epidemal growth factor and basic fibroblast growth factor in peritoneal fluid of

women with endometriosis[J]. Fertil Steril, 1996, 65(5): 931

- 18 Tan X. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the eutopic endometrium of women with endometriosis[J]. Zhong Hua Fu Chan Ke Za Zhi, 2001, 36(2): 89
- 19 Jolicoeur C, Lemay A, Akoum A, et al. Comparative effect of danazol and GnRH agonist on monocyte chemoattractant protein-1 expression by endometriotic cells[J]. Am J Reprod Immunol, 2001, 45(2): 86

(收稿日期: 2003-06-10)