

- Cancer Metastasis Rev, 2013,4;23
- 15 Jeschke U, Wiest, Schumacher I, *et al.* Determination of Muc1 in sera of ovarian cancer patients and in sera of patients with benign changes of the ovaries with CA153, CA2729 and PankoMab [J]. Anticancer Research, 2012, 32:2185 – 2189
- 16 Feng H, Ghazizadeh M, Konishi H, *et al.* expression of MUC1 and MUC2 mucin gene products in human ovarian carcinomas[J]. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2002, 32:525 – 529
- 17 Singh AP, Chaturvedi P, Batra SK. Emerging roles of MUC4 in cancer; a novel target for diagnosis and therapy [J]. Cancer Res, 2007, 67(2):433 – 436
- 18 Carraway KL. Muc4/MUC4 functions and regulation in cancer [J]. Future Oncol, 2009, 5(10):1631 – 1640
- 19 Tomblyn MB, Katin MJ, Wallner PE. The new golden era for radio-immunotherapy: not just for lymphomas anymore [J]. Cancer Control, 2013, 20(1): 60 – 71
- 20 Mohebtash M, Tsang KY, Madan RA, *et al.* A pilot study of MUC – 1/CEA/TRICOM poxviral – based vaccine in patients with metastatic breast and ovarian cancer [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17:7164 – 7173
- 21 Schlom J. Therapeutic cancer vaccines: current status and moving forward [J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104:599 – 613
- (收稿日期:2013 – 09 – 11)
- (修回日期:2013 – 12 – 03)

子宫腺肌症的病理生理机制和诊断学研究进展

胡再孟

摘 要 子宫腺肌症(adenomyosis)是指子宫内膜(包括腺体和间质)侵入子宫肌层生长而产生的病变,同时伴随周围肌层细胞的代偿性肥大和增生。其发病机制不仅涉及正常的子宫内膜与子宫肌层之间的边界被破坏,导致子宫内膜腺体侵入肌层,异位的子宫内膜腺体引起肌层的肥大和增生,同时也伴随着子宫内膜、子宫肌层本身的变化,并且激素的异常及新生血管的发生也参与其中。随着技术的发展,超声、磁共振检查被大量用于本病的诊断,影像学上的特征性表现也揭示了疾病发生发展的过程,同时结合临床表现提出了相应的诊断标准,本文回顾了近期有关子宫腺肌症的一些临床及实验研究,试对其病理生理及诊断学进展做一综述。

关键词 子宫腺肌症 病理生理 诊断学 磁共振 阴道超声

[中图分类号] R711 [文献标识码] A

子宫腺肌症病因至今尚不完全清楚,传统上认为本病是由于子宫内膜侵入子宫肌层,内陷的内膜腺体和间质被肥大增生的肌层细胞包裹形成结节或团块,同时引起子宫弥漫性增大。其病理生理变化涉及子宫内膜、肌层的变化,激素的异常以及新生血管的发生等,另外,随着影像学的发展,近期发现子宫内膜与肌层之间存在一交界区,此区域由基底层内膜与内膜下肌层直接连接起来,其特征性的变化可以为子宫腺肌症的诊断提供依据。

一、病理生理及发病机制

近 10 年来,我们对于子宫腺肌症的了解已经发生了巨大的变化,病理生理机制的研究不再仅仅局限于切除的老年子宫,随着影像学的发展,使得评估子宫内膜 – 肌层交界区的功能状态成为可能,且可实施在更多的年轻妇女,同时结合腹腔镜和影像学这两项技术为治疗这些患者提供了新的机会。

1. 发病机制:传统理论认为子宫腺肌症的发生是由于子宫内膜基底部内陷侵入子宫肌层引起的病变。由于月经周期中子宫内膜经历周期性的增生、分泌、脱落、愈合的过程,使得内膜和肌层交界面受损,内膜容易侵入,实际观察也证实反复进行妊娠期刮宫的妇女发生子宫腺肌症的风险也增大。但是另一方面,对于非妊娠期的妇女行刮宫治疗后,此一风险却未见增高,由于缺乏孕前的相关数据,尚不能排除孕期中子宫内膜新生血管形成及滋养层细胞入侵等可能导致交界区变化的因素,因此需要更多前瞻性的数据来排除。

在前述假设基础上,提出了如下疾病发生的过程:正常的子宫内膜与子宫肌层之间的边界被破坏,导致子宫内膜腺体侵入肌层,异位的子宫内膜腺体引起肌层的肥大和增生。而反对这一假说的理由则基于动物实验研究,子宫内膜的侵入并不一定需要破坏肌层^[1]。研究发现,子宫腺肌症与剖宫产、刮宫术没有统计学上的相关性。需要行子宫切除的子宫内膜

增生症是唯一与其呈显著相关的因素。有证据表明子宫腺肌症具有家族聚集性,一些激素、基因、免疫因素、生长因子可能在其中扮演了重要的角色^[2]。如子宫腺肌症与他莫昔芬(tamoxifen)治疗之间的关系提示了激素失衡在发病中的作用,局部雌激素过多可能导致周围的子宫肌膜增生肥大及内膜的层叠。动物实验显示,子宫内或新生小鼠暴露于他莫昔芬或乙炔雌酚可诱导产生子宫腺肌症及子宫肌层的破坏。动物实验研究也支持高催乳素血症(由垂体移植或药物作用诱导)引起子宫腺肌症,但类似证据尚未在人类中发现。

目前认为子宫腺肌症的可能发病机制是由于子宫内陷肌底部陷入子宫肌层内导致,局部雌激素分泌过多及机械力的作用可能促进这一过程。本病不仅与子宫内膜的特性有关,同时子宫平滑肌细胞在发病中也起到了重要作用,另外内膜微血管生成显著增加可能也参与了这一过程。

2. 子宫内膜的变化:组织学上子宫内膜基底部的连续性表明,是由于子宫内膜基底部内陷而非破坏导致内膜进入肌层,另外,以下两点也支持这一假说:①本病好发与外力作用和内部结构异常因素增加有关;②内陷的内膜结节与子宫内膜基底部非常相似。研究显示,内陷内膜细胞的侵袭性明显增加,不同于正常子宫内膜细胞,这些内陷于子宫肌层中的内膜细胞具有类似于膀胱转移癌细胞株(EJ28)的胶原侵袭性,明显大于非侵袭性的细胞株(RT112)。这些细胞被识别为E-钙黏蛋白阴性的细胞,受金属基质蛋白酶(MMPs)影响,子宫内膜肌束具有一定张力,缺乏后可促进内膜的侵入^[3]。内膜间质成纤维细胞可产生糖键蛋白,通过抑制细胞与纤维连接蛋白结合,促进内膜细胞迁移并介导与间质的相互作用。另外也发现,本病中内膜间质细胞的侵袭性较正常细胞也显著增加。同时,本病中子宫肌细胞较正常的肌细胞可明显增加前述间质细胞的侵袭能力,这表明,内膜间质细胞和肌细胞在子宫腺肌症的发病中也发挥了重要作用^[4]。

3. 子宫肌层的变化:电镜显示患有子宫腺肌症的子宫平滑肌细胞与正常肌细胞在超微结构上相比,如在胞质细胞器、核结构及细胞间紧密连接上均存在差异,且这些肌细胞较正常明显肥大。其中增生的粗面内质网和高尔基体表明蛋白质合成活跃。这些异常也被发现存在于离开内陷异位的子宫内膜较远处的肌细胞,提示并非来自于这些异位内膜的直接作用。

近来发现这些肌细胞在与子宫腺肌症间质细胞联合培养时可促进间质细胞的侵袭性并产生与其相似的分泌型蛋白质^[4]。小鼠子宫腺肌症模型实验发现神经生长因子在子宫内陷上皮细胞内高表达。因此,神经生长因子可能通过旁分泌机制影响子宫肌细胞的分化过程。在人类子宫肌细胞表达的神经生长因子(NGF、BDNF)和其受体(trkB、trkC和p75^{NTR}),可能在子宫腺肌症发病中发挥了重要作用。超声和实验数据显示子宫内陷异位症子宫肌层收缩性改变,如子宫蠕动增强和蠕动障碍(多个异位起源或不完全传播的蠕动波)可能与其发病有关,但目前尚未有直接证据证实收缩性与子宫腺肌症病因的关系^[5]。

4. 激素异常:众所周知,子宫腺肌症发病受性激素的影响,大量文献报道了雌激素和孕激素受体及其亚型在子宫内膜的分布,其中一些研究指出这些受体分布于子宫肌层的深层而非浅层。MRI和超声都发现子宫内膜与肌层交界区的蠕动受甾体激素影响,其中激素的旁分泌机制起主要作用。细胞色素酶P450的mRNA及蛋白质被发现存在于子宫腺肌症的组织匀浆及腺体中,而细胞色素酶可催化雌酮-硫酸酯酶转化雌酮-3-硫酸酯酶成为雌酮,这也解释了为何子宫腺肌症妇女经血中雌二醇水平要大大高于外周血。研究发现位于子宫腺肌症异位腺体及间质中雌激素受体- α (ER- α)的表达在分泌中期显著减少($P < 0.001$),而在子宫肌膜内外层的表达无显著性差异。而雌激素受体- β (ER- β)的表达在增生期的子宫腺肌症异位腺体及整个月经周期的子宫肌层中均显著增高。孕激素受体(PR-A和PR-B)的表达在间质和子宫肌膜中类似,水平都是下降的,ER- β 的高表达和PR水平的下降,可能与本病的进展及本病对促孕药物的疗效不佳有关^[6]。子宫肌层的平滑肌细胞起源于未分化的间质细胞,子宫内陷间质细胞的一些特性同样也被发现存在于平滑肌细胞中,这些细胞类似于增生期的成纤维细胞和分泌期及妊娠早期的未成熟平滑肌细胞,提示其具有介于内膜和肌层之间的特性。在这些上皮-间质细胞中发现上调的E-钙黏蛋白和波形蛋白,提示其在发病机制中的作用^[7]。

5. 新生血管发生:有研究发现增生期子宫腺肌症内膜血管生成显著增加,微血管总体表面积为对照组的11.6倍,另有学者指出子宫腺肌症中病变组织的微血管密度较正常内膜显著增加,但此结果未被后续

的研究证实。最近的一项分子实验发现,金属基质蛋白酶(MMP-2 和 MMP-9)表达的升高与子宫内膜微血管密度的增加有良好的相关性。而另一方面,对子宫腺肌症内膜间质细胞中 MMP-2、MMP-9、TIMP-1 和 TIMP-2 的分析表明,本病的形成并非起因于内膜间质细胞(endometrial stromal cells, ESCs)侵袭性的改变^[8]。进一步对 MMPs 和 TIMPs 基因水平的研究显示,在中国北方妇女人群中子宫腺肌症的形成与 MMP-2-1306C/T 基因的多态性有关,提示血管内皮生长因子-2578A 或-1154A 等位基因可能起保护作用,而与血管生成有关的成纤维细胞(fibroblast growth factor, FGF)-1 和 FGF-2 的基因多态性可能在本病的血管形成中起启动作用^[9]。

二、诊断学的发展

人们对子宫腺肌症的认识最早来源于死去妇女子宫的解剖,现在随着阴道超声及磁共振等技术在子宫腺肌症诊断领域的不断应用,人们得以通过无创的方法来深入研究该疾病。正是由于影像学诊断技术的发展,人们已经越来越清楚地认识到该病不仅局限于老年女性,也同样广泛存在于那些有症状的年轻女性^[10]。目前对子宫腺肌症病变的分级和术语尚未达成一致,虽然在检查中往往能发现子宫内膜与肌层的交界处不规则现象和肌层内特殊的腺体样结构,但仍缺乏一个合适的标准来定义这一疾病及与本病相关的临床表现。临床上识别子宫腺肌症的特征性表现是十分困难的,往往导致把其与正常生理反应混淆。一些学者认为子宫内膜向交界面下延伸>2.5mm 作为诊断依据较为可靠,另外,也有人提出发现交界面下一点高信号区域和肌层增厚 25% 均可作为诊断依据,然而,采用其中任何一点可能都存在着一定的偏差,很多时候子宫腺肌症类似局限的子宫小肌瘤,只是没有假包膜覆盖,并且在组织学上呈现内膜腺体结构^[11]。

子宫腺肌症病变程度从单纯的交界区增厚到弥漫性增大或结节状分布于整个子宫壁,同时也可以以局灶的子宫腺肌瘤的形式发病。正常的交界区厚度在 MRIT2 加权信号上为 5~12mm,若此厚度>12mm 或子宫肌层出现点状出血的高信号则高度预测存在子宫腺肌症的组织学改变。20 世纪 80 年代出现的 2 维经阴道超声由于费用较低廉,被很快应用于子宫腺肌症的诊断,但其诊断准确率与检查者的经验有关。涵盖 1966~2007 年文献的荟萃分析显示,自 1992 年

的研究表明,阴道超声对本病的预测值 IR 为 4.67 (95% CI:3.13~6.17)^[12]。该病的总体发生率为 27.9% (95% CI:25.5%~30.3%),66.2% (95% CI:61.6%~70.6%) 伴有超声的异常表现,其中特异性最高的是子宫肌层中的囊性低回声信号(特异性 98%,准确率 78%),而敏感度最好的是找到杂乱的肌层信号(敏感度 88%,准确率 75%)。

近年来,三维超声在本病的应用越来越广泛,能从不同角度观察交界面并提供清晰的子宫内膜突入肌层的影像。应用三维阴道超声观察交界区,若其最宽处与最窄处相差>4mm(敏感度 88%),并有扭曲(准确率 85%)和突入现象(准确率 82%),则子宫腺肌症诊断极可能成立。总体上,比较二维和三维阴道 B 超,其诊断准确率分别为 83% 和 89%,敏感度为 75% 和 91%,特异性为 90% 和 88%,阳性预测率 86% 和 85%,阴性预测率为 82% 和 92%^[13]。因此,结合临床症状,当出现以下一项或多项超声影像表现时,则本病诊断可成立^[14]:①子宫均匀增大,类似球形;②子宫内膜与肌层界面不清;③子宫内膜黏膜下层回声呈线性条纹状;④子宫肌层前后不对称;⑤子宫肌层内部囊性回声;⑥子宫肌层纹理回声杂乱。另外,初步的研究显示,在黄体期,应用 3 维超声有更高的诊断准确率^[15]。

MRI 能够通过 T₂ 加权像识别子宫内层肌层区域(inner myometrium, IM)和子宫内膜及部分外层肌层区域(outer myometrium, OM)。藉此信号差别可以发现内膜层与肌层之间存在一交界区(junctional zone, JZ),或称之为移行带或黏膜肌层。这一结构存在于 80% 的绝经前女性,研究显示它的厚度在增生前期至分泌后期之间逐渐增厚。交界区内有核区域所占百分比较相邻的肌层要高,表现在细胞核体积和数量上都要大于相邻肌层^[16]。不论在正常还是子宫腺肌症患者的子宫中,交界区包含的细胞密度和有核区域都要明显大于相邻肌层(1.6~1.8 倍),但在细胞外基质中的弹性蛋白数量是逐渐减少的。一项荟萃分析比较阴道超声和 MRI 对子宫腺肌症的诊断敏感度、特异性,并最终由组织学确认,发现两者均有较高的敏感度[72% (95% CI:65%~79%) vs 77% (95% CI:67%~85%)],特异性[81% (95% CI:77%~85%) vs 89% (95% CI:84%~92%)],阳性预测值[3.7 (95% CI:2.1~6.4) vs 6.5 (95% CI:4.5~9.3)],阴性预测值[0.3 (95% CI:0.1~0.5) vs 0.2 (95% CI:0.1~0.4)],且 MRI 在检查中受纤维瘤的

影响较小。

新的微创介入诊断技术一直在被引入本病的诊断领域,1997年,首个宫腔镜活检装置被用来获取基底部子宫内膜和交界区组织。2003年,阴道超声引导下的子宫活检开始应用。一项包含100个疑似症状患者的研究显示,腹腔镜引导下的子宫活检对本病的诊断敏感度达98%,特异性100%,阳性率100%,阴性率80%^[19]。

三、与子宫内膜异位症的关系

一项研究显示,27%的子宫内膜异位症妇女伴有子宫腺肌症,而在患有不孕症的子宫内膜异位症妇女中,这一比率高达70%。最近针对153例较严重的子宫内膜异位症的妇女进一步检查发现其中34.6%的人合并有子宫腺肌症,而对照组中只发现19.4%的病例合并子宫腺肌症,对照组病例包括因良性病变($n=100$)或恶性肿瘤($n=29$)而行子宫切除术的妇女($P<0.05$)。另外,发现39.9%的子宫内膜异位症妇女子宫内膜和肌层交界区存在异常不规则情况,而对照组仅22.5%的人存在此情况($P<0.01$)。然而目前研究者们还无法认定子宫内膜异位症和子宫腺肌症具有共同的发病机制,因为两者的异位内膜分布的局限性,一个位于子宫,另一个位于腹膜。也有观点认为,两者的共同点在于子宫内膜基底部与直接接触的子宫肌层互相作用,促进内膜内陷或侵入受损的肌层,这一情况往往发生在上皮的再生、愈合过程中,子宫蠕动过强及肌层的收缩功能失调导致子宫内膜和肌层交界处的机械和物理性损伤。在逆行经过程中,子宫内膜基底部的错位也可导致子宫内膜异位症的发生。

近年来,随着技术的进步,我们对子宫腺肌症的发病机制和病理、生理机制有了进一步的认识,同时成像技术的发展,也为本病的早期诊断提供了新的机会,作为一种育龄期妇女的常见疾病,其往往伴随着一系列的临床病症,如不孕症和其他产科的综合征,提示可能存在某些共同的发病机制,需要我们进一步研究。

参考文献

- 1 Mehaseb MK, Bell SC, Habiba MA. Neonatal administration of tamoxifen causes disruption of myometrial development but not adenomyosis in the C57/BL6J mouse[J]. *Reproduction*, 2010, 139 (6): 1067 - 1075
- 2 Arnold LL, Meck JM, Simon JA. Adenomyosis: evidence for genetic cause[J]. *Am J Med Genet*, 1995, 55 (4): 505 - 506
- 3 Brosens I, Brosens JJ, Benagiano G. The eutopic endometrium in en-

dometriosis: are the changes of clinical significance? [J]. *Reprod Biomed Online*, 2012, 24 (5): 496 - 502

- 4 Mehaseb MK, Taylor AH, Pringle JH, *et al.* Enhanced invasion of stromal cells from adenomyosis in a three - dimensional coculture model is augmented by the presence of myocytes from affected uteri[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94 (7): 2547 - 2551
- 5 Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2009, 280 (4): 529 - 538
- 6 Mehaseb MK, Panchal R, Taylor AH, *et al.* Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95 (7): 2228 - 2235
- 7 Chen YJ, Li HY, Huang CH, *et al.* Oestrogen - induced epithelial - mesenchymal transition of endometrial epithelial cells contributes to the development of adenomyosis[J]. *J Pathol*, 2010, 222 (3): 261 - 270
- 8 Yang JH, Wu MY, Chen MJ, *et al.* Increased matrix metalloproteinase - 2 and tissue inhibitor of metalloproteinase - 1 secretion but unaffected invasiveness of endometrial stromal cells in adenomyosis[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91 (5 Suppl): 2193 - 2198
- 9 Kang S, Li SZ, Wang N, *et al.* Association between genetic polymorphisms in fibroblast growth factor (FGF)1 and FGF2 and risk of endometriosis and adenomyosis in Chinese women[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25 (7): 1806 - 1811
- 10 Dietrich JE. An update on adenomyosis in the adolescent[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2010, 22 (5): 388 - 392
- 11 Parker WH. The utility of MRI for the surgical treatment of women with uterine fibroid tumors[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206 (1): 31 - 36
- 12 Meredith SM, Sanchez - Ramos L, Kaunitz AM. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and metaanalysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201 (1): 107, e1 - e6
- 13 Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, *et al.* Adenomyosis: three - dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 37 (4): 471 - 479
- 14 Sun YL, Wang CB, Lee CY, *et al.* Transvaginal sonographic criteria for the diagnosis of adenomyosis based on histopathologic correlation[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2010, 149 (1): 40 - 44
- 15 Abdel - Gadir A, Oyawoye OO, Chander BP. Luteal phase transvaginal scan examinations have better diagnostic potential for showing focal subendometrial adenomyosis[J]. *Gynecol Surg*, 2012, 9 (3): 43 - 46
- 16 Mehaseb MK, Bell SC, Brown L, *et al.* Phenotypic characterisation of the inner and outer myometrium in normal and adenomyotic uteri[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2011, 71 (4): 217 - 224

(收稿日期:2013 - 09 - 18)

(修回日期:2013 - 11 - 11)