

2013,3(1):20-30

- 7 Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988 - 2008 [J]. JAMA, 2010,303(20):2043-2050
- 8 何森,陈晓平. 成都地区自然人群的高血压患病率及血压水平 15 年(1992 ~ 2007) 的变化[J]. 四川大学学报:医学版,2010,41(3):494-497
- 9 Beevers DG. The epidemiology of salt and hypertension[J]. Clin Auton Res,2002,12(5):353-357
- 10 Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion[J]. BMJ,1988,297(6644):319-328
- 11 Appel LJ. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE) [J]. Arch Intern Med,2001,161(5):685-693
- 12 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet[J]. N Engl J Med,2001,344(1):3-10
- 13 Zhao L, Stamler J. Blood pressure differences between northern and southern Chinese: role of dietary factors: the International Study on

Macronutrients and Blood Pressure[J]. Hypertension,2004,43(6):1332-1337

- 14 Soyupacaci Z. Effect of daily sodium intake on post-transplant hypertension in kidney allograft recipients[J]. Transplant Proc,2013,45(3):940-943
- 15 Alshaarawy O. Association of serum cotinine levels and hypertension in never smokers[J]. Hypertension,2013,61(2):304-308
- 16 Briasoulis A. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Hypertens (Greenwich),2012,14(11):792-798
- 17 Gata J, Masuda A, Takada M, *et al.* High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension[J]. Am J Hypertens,1997,10(10 Pt 1):1171-1174
- 18 Lim K, Burke SL, Head GA. Obesity-related hypertension and the role of insulin and leptin in high-fat-fed rabbits [J]. Hypertension, 2013,61(3):628-634
- 19 DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension[J]. Hypertension,2013,61(3):556-560
- 20 Furie GF, Desai MM. Active transportation and cardiovascular disease risk factors in U. S. adults[J]. Am J Prev Med,2012,43(6):621-628
- (收稿日期:2013-11-10)
- (修回日期:2013-11-22)

益生菌防治小儿呼吸系统疾病研究进展

顾美群 陈 菲

[中图分类号] R725

[文献标识码] A

益生菌指摄入一定数量后,对宿主健康产生有益作用的活性微生物^[1]。呼吸道与消化道的病理生理功能密切相关,因此两个器官中一个器官功能障碍可能导致另一个器官功能失调。近年来益生菌临床用于多系统疾病的预防与治疗,并取得较好的疗效。大量研究表明,益生菌通过免疫调节、非免疫调节等多种机制,阻遏小儿呼吸系统多种疾病发生、发展的不同病理生理环节,从而达到防治小儿呼吸系统多种疾病的目的。本文将就益生菌的简单分类及其在呼吸机相关性肺炎、支气管哮喘、反复呼吸道感染等疾病中的临床应用及可能机制研究进展进行综述,旨在为儿科呼吸系统疾病的预防和治疗提供更多的参考。

一、益生菌分类

1. 根据来源不同:将其分为原籍菌制剂、共生菌制剂以及真菌制剂。原籍菌制剂指使用来源于人体肠道原籍菌群菌株经生物工程制备而成,可以直接补充原籍细菌,如双歧杆菌、乳杆菌、粪链球菌等,临床常用复合原籍菌制剂有:金双歧、常乐康、培菲康等。共生菌制剂所使用的菌株是与人体原籍菌有共生作用,但来源于人体肠道以外,可促进原籍菌的生长、繁殖或直接发挥作用,临床常用有整肠生、妈咪爱、促菌生等,真菌制剂主要有布拉酵母菌等^[2]。

2. 根据菌属分类:双歧杆菌属、乳酸杆菌属、链球菌属、芽孢杆菌属、梭菌属、明串球菌属、片球菌属、乳球菌属、丙酸杆菌属、类杆菌属、酵母菌、真菌等^[3]。

3. 根据其生理特性分为乳酸菌类和非乳酸菌类:乳酸菌类一般指能发酵碳水化合物,主要产生乳酸的一类细菌的总称。乳酸菌专性厌氧或者兼性厌氧菌,

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆医科大学第六附属医院儿科

通讯作者:陈菲,电子信箱:feichen1120@163.com

绝大多数是革兰阳性菌、无芽胞、不运动,可将各种糖分解成乳酸。非乳酸菌类益生菌指代谢产物不含乳酸或仅含少量乳酸,但与乳酸菌类益生菌类似,其益生特性的物质基础仍然是产生有机酸、抗菌物质、消化酶等^[4]。

二、益生菌在辅治呼吸机性肺炎中的应用

呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)是呼吸机使用过程中重要并发症之一,可明显增加患儿病死率及医疗费用,因此降低 VAP 的发病率是非常必要的。近年有研究发现,益生菌在某种程度上能够对呼吸机相关性肺炎起到有效辅助性预防与治疗作用。张应金等^[5]以呼吸机相关性肺炎新生儿为对象,研究了双歧杆菌活菌制剂对呼吸机相关性肺炎发生率的影响,结果显示双歧杆菌活菌制剂治疗组发生率明显低于对照组,未见不良反应。其可能机制如下:①益生菌通过降低胃内 pH 值,抑制胃革兰阴性菌(G^-)繁殖,改善早产儿的胃肠动力,减少胃食管反流,从而减少口咽部定植细菌向下呼吸道发展^[6];②益生菌可诱导 Tregs 细胞分泌 IL-10, IL-10、IL-6 等可以促进 T 细胞向 Th1 细胞分化,增强免疫球蛋白转换,产生 IgA,分泌型 IgA 有利于黏膜抵御致病菌和病毒,在局部免疫中发挥重要作用^[7]。然而,Gu 等^[8]对来自 7 个随机对照试验(RCT),1142 例成人应用益生菌干预的机械通气患者的文献数据进行 Meta 分析,结果显示益生菌未能降低呼吸机相关性肺炎的发病率($OR = 0.82; 95\% CI: 0.55 \sim 1.24; P = 5.350$),并不推荐临床上对机械通气患者常规使用益生菌制剂。上述不同结论引起了众多学者的争议,Anthony 等^[9]研究者获得了 Barnes - Jewish 医院基金,将对益生菌在呼吸机相关性肺炎中的作用进行大样本、多中心随机对照研究。国内关于益生菌在呼吸机相关性肺炎中作用及其安全性的报道较少,益生菌对成人与小儿呼吸机相关性肺炎疗效是否有差异,仍需更多研究进一步证实。

三、益生菌预防和治疗支气管哮喘中的应用

1. 益生菌在哮喘等过敏反应中的应用:过敏性疾病已成为全球健康问题之一,也是儿童常见的疾病,约影响北美、西欧等发达国家 40% 以上的人群,且呈逐年增长的趋势,有研究表明,早期微生物暴露减少可能导致出生后免疫系统成熟的延迟及过敏性疾病的发生,从而增加儿童期哮喘等过敏性疾病的发生率^[10,11]。虽然益生菌抗过敏的机制未完全明确,且临床上应用益生菌治疗过敏性疾病所得出的结论不

尽一致,例如两个均以乳酸菌(LGG)为干预措施对湿疹患者所做的临床试验,相同的试验设计却得出相反的结果^[12,13]。看到这些不一致的研究结论,不得不 对益生菌在过敏性疾病中的疗效产生质疑。但有研究证实:①益生菌有与细胞因子的表达相关的抗炎作用,该类细胞因子可促进 Th1 细胞的免疫反应,减少 Th2 偏倚,调节 Th1/Th2 平衡,抑制过敏抗体(IgE)产生,从而降低过敏性疾病的发生率^[14];②益生菌(LGG)可促进 T 细胞表达 Foxp3, Foxp3 被认为是调节性 T 细胞(Treg)的标志性分子,通过直接调控多种基因来调节 Treg 的活性, Foxp3 在调节机体免疫稳态中起关键作用^[15];③益生菌(口服粪肠球菌 FK-23)可衰减初始 $CD4^+$ T 细胞向辅助 T 细胞 17(Th17)增殖。Th17 是一种新发现的能够分泌 IL-17 T 细胞亚群, IL-17 是一种具有强大的招募中性粒细胞的致炎细胞因子,能够促进多种细胞释放炎症因子,它可以促使气道黏液腺分泌大量黏液,增加气道的高反应性,从而在哮喘气道重塑过程中发挥重要作用^[16]。

有学者用罗伊乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)、乳酸杆菌(LGG)和短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*)对哮喘小鼠模型进行干预,结果显示:肺泡灌洗液中炎性细胞数目减少、气道高反应降低、肺部炎症损伤减轻^[17]。何敏等^[18]对国内外所做的益生菌预防或治疗哮喘患者的随机对照试验(RCT)16 个($n = 4086$)进行 Meta 分析,显示益生菌治疗哮喘能延长儿童哮喘无症状的持续时间,在一定程度上改善肺功能,但不能减少哮喘的急性发作频率。

在大量益生菌临床试验中,均未见不良反应的相关报道,基于上述益生菌对宿主免疫调节机制,假设益生菌对呼吸道疾病没有直接治疗作用,也可阻遏过敏反应发生、发展的病理生理环节,从而达到辅治小儿支气管哮喘等过敏性疾病的目的。

2. 益生菌在感染诱发哮喘防治中的应用:呼吸道感染,尤其是病毒感染,直接或间接地成为该病急性发作的危险因素,且可影响该病的发展及预后。有研究证实,益生菌还可减少健康儿童或住院儿童的呼吸道感染发生率,从而减少因感染诱发的哮喘发作。不仅如此,近年有研究证实了益生菌,如乳酸杆菌(LGG)、代田菌(*Lactobacillus casei* strains Shirota, LeS)等在细菌感染、病毒感染所致消化道和呼吸道疾病防治中也起到一定作用,例如可增强患者对流行性感冒的抵抗力,减少因感染所致哮喘急性发作。

呼吸道的病原体大多是被模式识别受体

(PRRs), 如 Toll 样受体 (Toll - like receptors, TLRs)、NOD - 样受体 (nucleotide - binding oligomerization domain NOD - like receptors), 转录因子、细胞因子和趋化因子在肺部疾病的发生发展中扮演着重要的角色, 上述大多数模式识别受体 (PRRs) 在肺部炎性细胞 (如中性粒细胞、单核 - 吞噬细胞、上皮细胞) 中高度表达, 并且能迅速升高病原相关分子模式 (pathogen - associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damage - associated molecular patterns, DAMPs) 的水平, 从而导致肺部疾病的症状加重或恶化。因此, 益生菌对上述这些反应的调节很可能在肺部炎性细胞活化中起到一定作用。

四、益生菌在治疗反复呼吸道感染中的应用及其可能机制

反复呼吸道感染 (RRTI) 是儿童常见的慢性呼吸道疾病之一, 具有病因多, 机制复杂, 病程长, 反复发作, 迁延难愈等特点, 因此, 治疗方法较多, 目前认为机体免疫功能紊乱是小儿反复呼吸道感染的主要原因, 所以多数学者推荐采用免疫调节治疗本病, 且临床试验表明益生菌能减少 RRTI 患儿急性发作, 可起到一定的预防作用。可能机制为: ① GALT (肠相关淋巴样组织) 免疫应答的调节作用, 从而间接提高宿主呼吸道的免疫力; ② 形成生物屏障抑制有害菌的定植, 竞争性抑制、减少有害菌的定植、生长; ③ 通过代谢产物如抗菌肽类、细菌素类或蛋白类抗菌物质直接或间接抑制、杀伤有害菌和外籍菌; ④ 益生菌可刺激肠道黏膜的生长, 促进上皮细胞增生, 促进黏液分泌, 减少上皮细胞凋亡; ⑤ 益生菌可形成肠黏膜的微生物屏障、加强肠黏膜的机械屏障、降低肠道内还原电位, 增强消化道细胞黏膜屏障功能, 减少病原菌入侵; ⑥ 益生菌可调节 CD3⁺、CD4⁺ 细胞水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值平衡, 达到改善反复呼吸道感染的预后。

此外, RRTI 患儿存在免疫球蛋白 IgG 亚类及分泌型 IgA 的降低和紊乱, 动物试验表明, 肠外喂养鼠的气道 IgA 水平较肠内喂养者低, 说明肠黏膜免疫与气道免疫相关联。Hojsak 等研究发现, 接受乳酸杆菌组较安慰剂对照组急性中耳炎、呼吸道感染发生率降低。Bruzese 等对 38 名肺囊性纤维化患儿进行一个前瞻性、随机对照、交叉配对试验研究, 结果表明接受口服 LGG 组急性加重和住院频率明显减低, 肺功能检测 FEV₁ 较对照组明显增加, 由此可推测, 消化道与呼吸道存在一定关联, 益生菌可延缓肺囊性纤维化患儿气道损伤。

如上所说, 益生菌在反复呼吸道感染临床应用中取得一定疗效, 其机制仍未完全明确, 假设益生菌未能像抗生素或气道吸入剂那样直接作用于呼吸道, 但通过其复杂调节机制, 调节机体全身免疫状态, 增强机体对疾病的抵抗力。

五、展 望

综上所述, 虽然未能明确益生菌辅治具体某种呼吸道疾病的确切机制, 也不明确益生菌具体菌株或菌种与具体疾病直接的关系, 并且有关益生菌治疗呼吸道疾病的临床试验结论不尽一致, 但仍见较多关于益生菌用于儿科临床治疗发挥良好效果的报道, 且未见不良反应的相关报道。未来应在益生菌不良反应、呼吸系统慢性疾病 (如小儿肺结核、慢性咳嗽) 及其他系统 (如血液系统疾病) 等防治方面投入更多的研究力量, 为益生菌应用于临床治疗更多疾病提供参考。

参考文献

- 1 Roberfroid MB. Prebiotics and synbiotics: concepts and nutritional properties. Université Catholique de Louvain, Department of Pharmaceutical Sciences, Brussels, Belgium [J]. British Journal of Nutrition, 1998, 80 (4): S197 - 202
- 2 高凤霞. 微生态制剂及其在儿科的应用 [J]. 吉林医学, 2012, 33 (20): 4383 - 4384
- 3 林莉, 黄志华. 微生态制剂的分类及临床应用 [J]. 中国临床医生, 2009, 37 (11): 15 - 16
- 4 李军训, 罗学刚, 高洁, 等. 益生菌的分类、生理功能与有效性评价研究进展 [J]. 中国农业科技导报, 2010, 12 (6): 49 - 55
- 5 张应金, 苏永棉, 梁凤潇, 等. 益生菌预防新生儿呼吸机相关性肺炎的临床疗效研究 [J]. 中国小儿急救医学, 2012, 19 (4): 405 - 407
- 6 Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator - associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2010, 182 (8): 1058 - 1064
- 7 Kwon HK, Lee CG, So JS, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4⁺ Foxp3⁺ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107 (5): 2159 - 2164
- 8 Gu W, Wei C, Yin R. Lack of efficacy of probiotics in preventing ventilator - associated pneumonia: a systematic review and meta - analysis of randomized controlled trials [J]. Chest, 2012, 142 (4): 859 - 868
- 9 Boyer AF, Kollef MH. Probiotics for ventilator - associated pneumonia [J]. Chest, 2013, 143 (3): 590 - 592
- 10 Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multi-country cross - sectional surveys [J]. The Lancet, 2006, 368 (9537): 733 - 743

(下转至第 5 页)

- 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内膜基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膜上皮细胞内高表达。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)