

- morphine on glutamatergic neuronal transmission related to the descending antinociceptive pathway in the rat thalamus[J]. J Neurochem, 2008, 104:469-478
- 9 王哲, 刘丽波, 刘畅, 等. 脑梗塞患者血及脑脊液中兴奋性氨基酸递质的改变及意义[J]. 中国实验诊断学, 2002, 6:369-371
- 10 李燕珍, 陈富嫦, 赵斌, 等. 出血性脑血管病患者血浆兴奋性氨基酸的临床研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2003, 3:183-184
- 11 付鑫炎, 卢蕴容, 吴娟利, 等. 重症抑郁障碍患者血浆天冬氨酸和甘氨酸及天冬酰酰胺水平的变化[J]. 浙江大学学报:医学版, 2012, 41(2):132-138
- 12 Lampl C, Yazdi K, Roper C. Amitriptyline in the prophylaxis of central poststroke pain preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long-term study[J]. Stroke, 2002, 33:3030-3032
- 13 Banderet LE, Lieberman HR. Treatment with Tyrosine, a neurotransmitter precursor, reduces environmental stress in humans[J]. Brain Res Bull, 1989, 22(4):759-762
- 14 白玫, 朱熊兆, 张丽, 等. 酪氨酸对心理应激所致人类行为学改变的干预作用的系统综述[J]. 循证医学, 2012, 12(5):286-290
- 15 李原, 齐晶晶, 于挺敏. 偏头痛伴发的皮肤痛觉超敏[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(10):624-625
- (收稿日期:2015-01-18)
- (修回日期:2015-01-26)

剖宫产术后不同时期子宫瘢痕愈合的临床观察及其与胶原表达水平的关系

谷郁婷 张 晶 关 怀 张玲玲

摘 要 **目的** 探讨剖宫产术后瘢痕子宫在不同时期的愈合变化过程, 及其与胶原表达水平的关系。**方法** 选取 250 例瘢痕子宫再次行剖宫产的产妇为研究组, 另取 10 例初次剖宫产产妇为对照组。分别取子宫瘢痕组织与子宫下段正常组织行免疫组化染色、检测。根据剖宫产术中肉眼所见子宫瘢痕肌层的厚度分为子宫下段完整组(A组)、子宫下段变薄组(B组)和子宫下段破裂组(C组)。将产妇按照本次妊娠与上次剖宫产间隔时间分成 6 组, <2 年组, 2~4 年组, 4~6 年组, 6~8 年组, 8~10 年组和 ≥10 年组。分析子宫瘢痕肌层愈合与剖宫产间隔时间的关系, 观察子宫瘢痕肌层组织 I、Ⅲ型胶原在不同时期的表达, 并将免疫组化染色结果根据着色程度和阳性细胞率进行评分。**结果** 研究组 2~4 年组发生子宫肌层菲薄率、破裂率低于 <2 年组、4~6 年组、6~8 年组、8~10 年组、≥10 年组, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。研究组 2~4 年组产妇产后子宫瘢痕肌层的 I、Ⅲ型胶原评分与对照组比较, 差异没有统计学意义($P > 0.05$), 其他 5 个时期组与对照组相比较, 差异均有统计学意义($P = 0.000$)。**结论** 在 2 年内及 4 年以上再次妊娠会增加子宫破裂的概率, 距上次剖宫产间隔时间 2~4 年是子宫瘢痕肌层修复愈合的最佳时间, 此时 I、Ⅲ型胶原在子宫瘢痕肌层组织中的表达与正常子宫肌层组织表达相比差异无统计学意义, 建议在此时间段内行二次妊娠, 可以将二次妊娠风险降至最低。

关键词 子宫瘢痕愈合 胶原 免疫组化

中图分类号 R714

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.033

Clinical Observation of Uterine Scar Healing in Different Period after Cesarean Section and the Relationship with the Level of Collagen Expression. Gu Yuting, Zhang Jing, Guan Huai, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, Longnan Hospital, Heilongjiang 163453, China

Abstract Objective To study the healing process of scar uterus in different period after cesarean section, and its relationship with the level of expression of collagen. **Methods** Two hundred and fifty cases of uterine scar with cesarean section again were enrolled as the study group, while 10 cases of primary cesarean section as the control group. The uterus scar tissue and the lower uterine segment of normal tissue were taken and immunohistochemical staining were detected. According to the muscle layer thickness of uterine scar, the complete lower uterine segment was subjected to group A, the thinning lower uterine segment was subjected to group B, the rupture lower uterine segment was subjected to C. According to the interval from the previous cesarean section, six groups were divided: <2 years group, 2~4 year group, 4~6 year group, 6~8 year group, 8~10 year group, and ≥10 years group in order to study the relationship between uterine scar healing and cesarean interval. The I, III collagen expression in different periods were observed. According to the degree of coloration, the immunohistochemical staining results and positive cells were scored. **Results** Myometrium meager rate, rupture rate in 2~

作者单位:163453 黑龙江省大庆龙南医院妇产科

通讯作者:谷郁婷, 电子邮箱: guyuting010@126.com

year group patients was less than <2 years group, 4~6 year group, 6~8 year group, 8~10 years group, and ≥ 10 years group and, the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The comparison between I, III collagen rating in uterus scar myometrium with 2~4 year group and the control group showed that there were no statistically significant differences ($P > 0.05$). The comparison between five other periods group and the control group showed that the differences were statistical significant ($P < 0.001$). **Conclusion** The probability of uterus rupture will increase if pregnancy occurred again in 2 years or more than 4 years. From the last cesarean 2~4 years is the best time to repair the muscle of the uterus scar healing, at this time, I, III collagen expression in uterine myometrium scar tissue and normal myometrium were not statistically significant difference. If patients underwent secondary pregnancy during this period, the second pregnancy risks can be minimized.

Key words Uterine scar healing; Collagen; Immunohistochemistry

剖宫产术是产科的常见手术,有效处理了难产及妊娠并发症,是挽救孕妇和围生儿生命的重要措施^[1]。由于孕妇和医护人员自身因素,加之患者及家属对医疗安全的期望等原因使剖宫产的指征放宽,在我国剖宫产术的发生率居高不下且呈逐年上升趋势。瘢痕子宫再次剖宫产的发生率也随之增高^[2]。瘢痕子宫再次妊娠晚期存在子宫破裂、产后出血等并发症的风险,使产妇的身体和生活质量均受到严重影响,甚至危及生命^[3,4]。剖宫产后选择瘢痕子宫修复的最佳时期进行妊娠,将再次剖宫产风险降到最低对产妇至关重要。既往的研究重点为瘢痕子宫妊娠以及瘢痕子宫妊娠分娩方式的选择,对于剖宫产术后不同时期瘢痕子宫的愈合程度及其与胶原表达关系的研究较少。胶原是参与创伤愈合修复过程的主要细胞外基质成分,I型和Ⅲ型胶原作为最经典的胶原纤维,在子宫瘢痕肌层的损伤修复中起着十分重要的作用^[5,6]。然而子宫瘢痕组织愈合的机制仍然不清楚,子宫瘢痕愈合中I、Ⅲ型胶原蛋白表达的研究也还很少。基于以上背景,本研究对250例剖宫产术后再次妊娠晚期孕妇的临床资料及术中情况进行回顾性分析,采用免疫组化方法对不同时期的子宫瘢痕肌层组织中I、Ⅲ型胶原蛋白表达进行检测,观察I、Ⅲ型胶原蛋白在正常皮肤组织和瘢痕肌层组织中的差异,探讨剖宫产术后瘢痕子宫在不同时期的愈合演变过程。以期临床提供指导。

对象与方法

1. 一般资料:选取笔者医院2013年2月~2014年5月收治的剖宫产后再次妊娠住院的晚期妊娠孕妇250例作为研究对象,设为研究组。研究组纳入标准为:①同意在术中取子宫肌层瘢痕组织标本者;②前次剖宫产为子宫下段横切口且前次剖宫产指征已不复存在;③处于妊娠晚期(怀孕28周及之后)。研究组产妇年龄23~44岁,平均年龄 32.1 ± 2.7 岁,孕周28~41周,平均孕周 37.5 ± 1.6 周。前次剖宫产与本次妊娠间隔时间为1~18年,剖宫产次数1~2次,平均剖宫产次数 1.3 ± 0.5 次。另取同一时期因产科并发症需行剖宫产且同意

术中取材的初次剖宫产孕妇10例设为对照组,对照组患者年龄24~40岁,平均年龄 32.3 ± 4.2 岁。本研究经笔者医院伦理委员会同意,研究取得患者及家属理解并签署知情同意书。将产妇依据剖宫产术中肉眼所見子宫瘢痕肌层的厚度进行分组。子宫下段的肌层和浆膜层均完整无缺损且肌层厚度 $> 3\text{mm}$ 者为子宫下段完整组(A组);子宫下段肌层和浆膜层完整,但肌层菲薄,厚度 $\leq 3\text{mm}$ 者为子宫下段变薄组(B组);子宫下段肌层部分或全部缺损,仅存有浆膜层者为子宫下段破裂组(C组)。将产妇按照本次妊娠与上次剖宫产间隔时间分成6组,<2年组17例,2~4年组68例,4~6年组51例,6~8年组47例,8~10年组44例, ≥ 10 年组23例。

2. 实验试剂:Rabbit Anti-Collagen type I, Rabbit Anti-Collagen type Ⅲ,免疫组化检测试剂盒,DAB试剂盒,保湿盒,磷酸盐缓冲液(PBS),柠檬酸缓冲液。

3. 实验步骤:(1)分别取研究组产妇产后子宫瘢痕肌层组织和对照组子宫正常肌层组织,经甲醛固定后制成石蜡切片。(2)①常规二甲苯脱蜡;②抗原修复;③内源性过氧化物酶灭活;④加一抗(1:200 I、Ⅲ型胶原),置于保湿盒4℃过夜;⑤DAB显色;⑥浸入苏木精溶液中复染;⑦脱水,在二甲苯中浸泡,滴加中性树胶封片、晾干。(3)结果判定:I、Ⅲ型胶原阳性对照采用已知皮肤的结缔组织切片,用PBS代替一抗作为空白对照组。结缔组织着棕色为阳性表达,无染色或与背景颜色一致为阴性细胞。染色强度和阳性细胞率是定量指标。着色强度评分:0分(无染色),1分(染色弱),2分(中染色),3分(强染色)。阳性细胞评分:0分为阳性细胞 $< 10\%$,1分 $10\% \sim 20\%$,2分 $30\% \sim 50\%$,3分 $> 50\%$ 。该病例的评分为染色强度评分与阳性细胞评分的加总。

4. 统计学方法:由SPSS 17.0软件统计学处理。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较采用 χ^2 检验,频数资料采用百分比(%)表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 瘢痕子宫肌层愈合与本次妊娠距上次剖宫产间隔时间的关系:本次妊娠和上次剖宫产间隔时间2~4年组产妇产后子宫下段完整组人数概率明显高于其他各组。发生子宫肌层菲薄、破裂的人数概率明显低于<2年组、4~6年组、6~8年组、8~10年组、 ≥ 10 年组,差异有统计学意义($P = 0.000$),详见表1。

表1 子宫瘢痕肌层愈合情况与本次妊娠距上次剖宫产间隔时间的关系 [n(%)]

间隔时间(年)	n	A组	B组	C组
<2	17	3(18)	8(47)	6(35)
2~4	68	66(98)	1(1)	1(1)
4~6	51	44(86)	4(8)	3(6)
6~8	47	41(87)	4(9)	2(4)
8~10	44	38(86)	4(9)	2(5)
≥10	23	5(22)	10(43)	8(35)
合 计	250	197	31	22

2. 不同时期子宫瘢痕肌层组织 I、Ⅲ型胶原表达:研究组 2~4 年组产妇子宫瘢痕肌层的 I、Ⅲ型胶原评分与对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),其他 5 个时期组与对照组相比较,差异均有统计学意义 ($P = 0.000$)。

表2 不同时期 I、Ⅲ型胶原在子宫瘢痕肌层组织中和正常子宫肌层组织中的表达量

组别	时间	n	I型胶原评分	Ⅲ型胶原评分
观察组	<2年	17	5.51 ± 0.46	5.63 ± 0.34
	2~4年	68	2.32 ± 0.41	2.33 ± 0.39
	4~6年	51	3.24 ± 0.68	3.25 ± 1.12
	6~8年	47	4.71 ± 0.49	4.64 ± 0.53
	8~10年	44	5.17 ± 0.58	5.26 ± 0.66
	≥10年	23	5.53 ± 0.58	5.64 ± 0.52
对照组		10	2.31 ± 0.32	2.23 ± 0.48

讨 论

剖宫产术后形成的瘢痕子宫在再次妊娠或分娩时发生破裂的风险较高,瘢痕子宫肌层愈合不良与妊娠不良结局、围生儿不良结局密切相关,严重时危及母婴生命^[7]。妇女行剖宫产术后,选择子宫瘢痕愈合最佳的时间段进行再次妊娠十分关键^[8,9]。本研究通过免疫组化染色对子宫瘢痕肌层进行分析,为临床提供参考及理论依据。

本研究分析了研究组产妇子宫瘢痕肌层愈合程度与本次妊娠距上次剖宫产间隔时间的关系,结果显示,间隔时间为 2~4 年组产妇发生子宫肌层菲薄、破裂的人数概率明显低于间隔时间 <2 年组、4~6 年组、6~8 年组、8~10 年组、≥10 年组产妇,子宫完整的人数概率高于其他各组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2~4 年组产妇再次妊娠时发生子宫破裂及菲薄的人数概率最低,在 2 年以内及 4 年以上再次妊娠的产妇子宫肌层菲薄率、破裂率较高。说明多数产妇行剖宫产术后 2~4 年子宫下段肌层和浆膜层完

整,此时切口愈合状况优于其他时期,发生子宫破裂风险相对最小。考虑原因为剖宫产术后 2 年内,子宫瘢痕肌层充满肉芽组织和结缔组织,缺乏弹力,且伴有大量炎性细胞、胶原纤维和微血管增生^[10,11]。此时瘢痕肌层在妊娠末期或分娩过程中易被胀破,造成腹腔大出血甚至危及生命。术后 2~4 年子宫瘢痕肌层炎症消退,平滑肌逐渐修复,子宫瘢痕肌肉化达到最佳状态^[12,13]。之后随着时间的增加,瘢痕中平滑肌细胞减少,胶原纤维增生增加,致使瘢痕肌肉化程度越来越差,发生子宫瘢痕肌层愈合不良的概率较大,子宫破裂的风险也相应增加^[14,15]。

子宫正常肌层主要由平滑肌组织和胶原纤维组成,瘢痕子宫愈合程度取决于胶原纤维合成与分解,胶原在剖宫产切口愈合的修复中起着重要作用^[16]。I、Ⅲ型胶原是体内含量最高的蛋白。本研究对子宫正常肌层和子宫瘢痕肌层进行免疫组化染色,并根据着色程度和阳性细胞率进行评分。结果显示,在剖宫产术后 2~4 年时间内, I、Ⅲ型胶原在子宫瘢痕肌层组织中的表达与子宫正常肌层组织表达相比差异无统计学意义。在剖宫产术后 2 年内或 4 年以上子宫瘢痕肌层胶原表达与子宫正常肌层相比差异有统计学意义。免疫组化结果说明,距前次剖宫产 2~4 年时子宫瘢痕肌层组织趋近于正常子宫肌层组织,达到最佳愈合状态,抗张力强度最佳,且没有过度沉积导致瘢痕纤维化。提示此时是瘢痕子宫肌层愈合最佳时期。剖宫产术后 4~10 年, I、Ⅲ型胶原蛋白表达逐渐增加,提示张力呈逐渐下降趋势^[17,18]。

综上所述,在 2 年内及 10 年以上再次妊娠增加了子宫破裂的概率。距上次剖宫产间隔时间 2~4 年是子宫瘢痕肌层修复愈合的最佳时间,此时 I、Ⅲ型胶原在子宫瘢痕肌层组织中的表达与正常子宫肌层组织表达相比差异有统计学意义,建议在此时间段内行二次妊娠,可以将二次妊娠风险降至最低。

参考文献

- 1 付景丽,郑剑兰,张小琼,等.剖宫产术后出血的临床分析[J].现代妇产科进展,2012,21(3):215-217
- 2 Giampiero F. Reliable clinical and sonographic findings in the diagnosis of abdominal wall endometriosis near cesarean section scar[J]. World Journal of Radiology, 2012, 4:135-140
- 3 陈诚,常青,王琳.剖宫产术后再次妊娠分娩方式的探讨[J].实用妇产科杂志,2012,28(4):278-281
- 4 厉莉.瘢痕子宫再次妊娠分娩方式及妊娠结局的研究[J].中国现代医生,2012,50(12):29-31
- 5 李铭,卢志茹.瘢痕子宫再次妊娠分娩方式研究[J].中华实用

- 诊断与治疗杂志, 2012, 26(2):205-206
- 6 冯令达, 顾静珍, 陆慧娟, 等. 剖宫产子宫疤痕病理与临床的关系[J]. 中国生育健康杂志, 2007, 18(3):144-146
 - 7 郭政, 张润香, 郭皓靖, 等. 剖宫产率及剖宫产指征 20 年回顾[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(20):3089-3092
 - 8 Zhuang L, Chen D, Yao YH. Uterine arteriovenous malformation: induced by a cesarean scar pregnancy[J]. Journal of Reproduction and Contraception, 2013, 24(1):55-59
 - 9 高丽欣, 刘群. 瘢痕子宫再次剖宫产的并发症分析[J]. 中国全科医学, 2012, 15(23):2709-2711
 - 10 陆宣平, 陈友国, 韩冰, 等. 剖宫产术后瘢痕子宫再次妊娠分娩方式的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(4):260-262
 - 11 陈绣瑛, 黄丽丽. 剖宫产瘢痕妊娠的治疗进展[J]. 中国计划生育学杂志, 2013, 21(2):138-140
 - 12 白洁, 黄丹萍, 李姣玲. 彩色多普勒超声诊断及治疗子宫瘢痕妊娠[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(1):113-115
 - 13 杨珏红, 于冰, 郝敏. 剖宫产术后子宫瘢痕妊娠的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2012, 3:231-234
 - 14 骆亚平, 王彦龙, 杨丽. 宫腹腔镜联合诊治剖宫产术后子宫瘢痕妊娠 8 例临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 12:1070-1071
 - 15 李彩霞, 常慧贤, 金艳. MRI 对剖宫产术后子宫瘢痕妊娠的诊断价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2013, 7:552-554
 - 16 陈岩, 杨庆岚, 魏振彤, 等. 子宫腺肌病中 I、III 型胶原蛋白酶的表达[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(26):4128-4129
 - 17 肖忠群, 雷秀英. 瘢痕子宫再次妊娠 500 例临床分析[J]. 河北医学, 2012, 18(9):1240-1242
 - 18 余霞. 剖宫产瘢痕子宫再次妊娠 224 例临床分析[J]. 中国医药科学, 2013, 3(5):195-196, 208

(收稿日期:2015-01-03)

(修回日期:2015-02-03)

系统性硬化病血脂和同型半胱氨酸水平异常的临床研究

李 鞠 刘 焱 孟德钎 蒋 真 李永胜 潘文友

摘 要 **目的** 探讨系统性硬化病(SSc)患者血脂和同型半胱氨酸(Hcy)的变化及其与病情活动度的关系。**方法** 对 65 例 SSc 患者和 65 名年龄、性别配对的健康体检者(对照组)的甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、血清同型半胱氨酸(Hcy)、C 反应蛋白(CRP)等的水平进行检测分析,并根据血脂情况把 SSc 患者分为高脂血症组和非高脂血症组,利用统计软件检验各组之间的差异,并进行相关分析。**结果** 与对照组相比,SSc 患者 TG($P=0.000$)、VLDL-C($P=0.000$)升高,总胆固醇($P=0.025$)、LDL-C($P=0.038$)及 HDL-C($P=0.000$)下降。SSc 患者高 Hcy 血症和高血脂率分别为 69.23% 和 38.46%。血清 Hcy 水平与皮肤厚度总分值($r=0.759, P=0.006$)和 CRP($r=0.398, P=0.028$)水平呈正相关,血清 HDL-C 水平与 SSc 疾病严重程度 Valentini 评分($r=-0.319, P=0.0413$)和 CRP($r=-0.270, P=0.045$)呈负相关,而 Hcy 水平与 TG、TC 水平无明显相关性($P>0.05$)。**结论** SSc 患者的血脂和 Hcy 的异常与疾病活动度有关,这有可能增加 SSc 患者发生心血管不良事件的风险。

关键词 系统性硬化病 高脂血症 同型半胱氨酸 炎症

中图分类号 R593.25

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.034

Clinical Significance of Blood Lipids and Blood Homocystein in Patients with Systemic Sclerosis. Li Ju, Liu Yan, Meng Deqian, et al. Department of Rheumatism, Huaian First People's Hospital, Jiangsu 223300, China

Abstract Objective To investigate the changes of serum lipids and homocysteine in patients with systemic sclerosis (SSc) and the correlation between the changes and activity of SSc. **Methods** Sixty five cases with SSc and 65 normal individuals (control group) were enrolled. The level of serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), very low density lipoprotein-cholesterol (VLDL-C), homocysteine (Hcy) and C-reaction protein were determined. SSc patients were divided into hyperlipidemia group and non-hyperlipidemia group. Comparison of these data between groups was analyzed by SPSS 18.0. The correlations between variables were also analyzed. **Results** The levels of TG ($P=0.000$), VLDL-C ($P=0.000$) were significantly higher than that of controls. The levels of HDL-C ($P=0.000$), TC ($P=0.025$) and LDL-C ($P=0.038$) in SSc were significantly lower than those of controls. The rate of Hcy and elevated serum lipid was 69% and 38.46%, re-

作者单位:223300 江苏省淮安市第一人民医院免疫风湿科

通讯作者:潘文友,电子信箱:liju198461@163.com