

子宫肌瘤对子宫内膜容受性影响的研究进展^{*}

刘凌宇 综述 段 华^{**} 审校

(首都医科大学附属北京妇产医院妇科微创中心, 北京 100006)

【内容提要】 子宫内膜容受性在胚胎着床中起重要的作用, 子宫肌瘤是育龄女性最常见的良性肿瘤, 对子宫内膜容受性的影响除引起子宫内膜形态、厚度、血供等改变外, 还从分子水平影响子宫内膜容受性相关蛋白及基因的表达。本文从子宫肌瘤影响子宫内膜容受性进而影响受孕的角度对合并子宫肌瘤不孕患者进行综述, 为治疗由肌瘤引起的不孕提供新的思路。

【关键词】 子宫肌瘤; 子宫内膜容受性

文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2016)01-0084-04

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2016.01.024

Progress on Effects of Uterine Fibroids on Endometrial Receptivity Liu Lingyu, Duan Hua. Minimally Invasive Center, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China

Corresponding author: Duan Hua, E-mail: duanhua888@163.com

【Summary】 Endometrial receptivity plays an important role in embryo implantation, and uterine fibroids is the most common benign tumor in reproductive women. In recent years, research has showed that uterine fibroids may have an effect on endometrial receptivity through the change of endometrial morphology and biochemical molecules. From the angle of effects of uterine fibroids on endometrial receptivity, this paper studied infertile patients, which may have a new idea to diagnose and treat infertility caused by uterine fibroids.

【Key Words】 Uterine fibroids; Endometrial receptivity

子宫内膜容受性是指受精卵着床过程中子宫内膜允许其黏附、侵入并最终植入的一种综合状态, 这一过程受到类固醇激素、细胞因子、黏附因子等多种因素调节, 其中任何因素引起的子宫内膜容受性异常或建立延迟, 都会引起胚胎着床失败导致不孕^[1]。子宫肌瘤是妇科常见的良性肿瘤, 患病率约占育龄妇女的 20% ~ 50%^[2]。随着女性结婚和生育年龄逐渐后移, 子宫肌瘤致不孕患者不断增加, Rackow 等^[3]认为子宫肌瘤可能通过改变子宫内膜容受性进而影响妊娠及其结局, 本文就子宫肌瘤对子宫内膜容受性影响的研究进行综述。

1 子宫内膜容受性与受孕的关系

子宫内膜容受性关乎内膜对受精卵的接受能力。在人类正常月经周期中, 子宫内膜在月经周期第 20 ~ 22 天(即排卵后的第 7 ~ 9 天)具备接收胚

胎植入的能力, 这个时期被称为“种植窗期”^[4], 此时子宫内膜在下丘脑-垂体-卵巢轴的精确调控下, 从形态、局部蛋白合成、细胞因子的分泌等方面发生一系列特定变化, 使之具备最佳的接受胚胎着床的能力。凡是能改变种植窗期激素分泌、蛋白合成等的因素均可能影响子宫内膜容受性。一旦超过该期, 子宫内膜的种植窗关闭, 将拒绝胚胎的植入。在辅助生殖技术的研究中, 受精卵的植入与着床是保证助孕成功的关键环节, 在这一过程中, 正常的子宫内膜容受性与受精卵质量又起着至关重要的作用。尽管影响体外受精-胚胎移植术(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)的因素复杂多样, 但大致可归结为子宫内膜容受性的缺陷, 包括内膜形态、厚度、血流及相关分子标记物的改变对子宫内膜容受性的影响。因此, 对不孕症患者的深入研究, 了解子宫内膜容受性的形成机制及影响其发

* 基金项目: 北京市医管局临床医学发展专项(ZY201406); 卫生行业科研专项资助(No. 201002013)

** 通讯作者, E-mail: duanhua888@163.com

挥生理功能的因素具有极其重要的临床意义。

2 子宫肌瘤对子宫内膜容受性形态结构的影响

子宫肌瘤生长部位不同对妊娠有不同影响。虽然不孕患者子宫肌瘤的患病率为 5% ~ 10%, 作为不孕的单一因素仅占 1.0% ~ 2.4%^[5], 但是黏膜下肌瘤和影响宫腔形态的肌壁间肌瘤, 对妊娠的影响是显著的, 原因可能为: ①肌瘤可引起宫腔扭曲、阻挡输卵管开口或改变宫颈位置, 不利于精子通过、卵子输送或胚胎移植, 从而降低种植率; 同时也可能造成胚胎种植位置及生长发育的异常, 增加流产的风险^[6]。②子宫肌瘤影响内膜局部血液循环, 导致内膜缺血和局部血管活性物质释放增加, 不利于孕卵着床; 或是影响受精卵与胚胎的血供, 引起流产或胚胎停止发育^[7]。③由于肌瘤的存在, 改变子宫收缩波极性, 影响精子的移行和受精卵的运输及种植^[8]。④肌瘤存在可引起内膜局部雌激素代谢水平紊乱, 刺激邻近子宫内膜腺体增生和息肉形成, 影响受精卵着床。⑤肌瘤可改变内膜超微结构, 使细胞膜穴样内陷减少, 可能影响到组织细胞中的钙离子代谢, 引起子宫平滑肌异常收缩, 导致不孕或自然流产^[5]。

2.1 子宫肌瘤对子宫内膜形态的影响

正常月经周期中, 排卵后子宫内膜腺体和间质在雌、孕激素的共同作用下逐步发育成熟, 在形态和功能上表现出相应的改变。正常子宫内膜在种植窗期表现为腺体粗大、弯曲, 腺上皮假复层, 间质细胞增生, 核仁明显, 间质疏松, 血管丰富, 腺体与间质同步发育。不孕症患者种植窗期内膜表现为腺体轻度扩大且弯曲较小, 腺上皮细胞排列呈高柱状, 核下见空泡, 间质水肿不明显, 腺体腺腔面积、周长、最大直径及腺上皮细胞总面积等指标明显降低^[9], 进而推测子宫内膜腺体发育不良可能是导致植入率低下的重要原因。除此之外, 肌瘤表面覆盖的内膜厚度变薄, 所含腺体数目明显减少, 并且该区域内膜发育到分泌期迟缓等^[10], 均可能是影响子宫内膜容受性的表现。

2.2 子宫肌瘤对内膜厚度的影响

子宫内膜厚度是指子宫前、后壁的子宫内膜加宫腔间隙, 是衡量子宫内膜容受性的指标之一。在正常月经周期中, 子宫内膜随着卵泡生长、雌激素水平不断升高也逐渐增厚, 当卵泡成熟时, 内膜厚度一般可达到 8 ~ 13 mm。Isaacs 等^[11]通过监测围排卵期子宫内膜厚度并应用受试者工作特征曲线

(receiver operating characteristic, ROC) 进行分析后显示, 适合着床的最佳内膜厚度是 9 ~ 11 mm, 在辅助生殖治疗中, 内膜厚度至少要达到 5 ~ 8 mm 受精卵才能够植入着床。Levens 等^[12]应用 B 超观察接受促排卵治疗患者的子宫内膜, 结果显示无论子宫肌瘤的位置以及与宫腔关系如何, 月经周期中, 子宫内膜的厚度均无显著变化 [(10.3 ± 2.0) mm vs. (10.0 ± 2.6) mm, $P > 0.05$]。因此, 子宫肌瘤对子宫内膜容受性的影响可能不是通过影响内膜厚度实现的。

2.3 子宫肌瘤对子宫内膜血供的影响

子宫动脉血流也是评估内膜容受性的生理参数^[13], 良好的子宫血流灌注是胚胎植入的前提。子宫动脉血流阻力用搏动指数 (pulsatility index, PI) 和阻力指数 (resistance index, RI) 表示。成年女性子宫动脉是高阻低流型血流状态, 在整个月经周期的血流阻力呈典型周期性变化。一般认为, PI 和 RI 低, 说明血管阻力低, 卵巢和子宫血流灌注好; 反之, 则说明血管阻力高, 子宫血流灌注差, 存在供血障碍, 这可能是造成妊娠率低下的原因之一^[14]。Gunther 等^[15]研究显示, PI < 2 时子宫内膜容受性最好, PI > 3 时, 妊娠率将降到最低。Kurjak 等^[16]采用二维彩色多普勒超声对子宫肌瘤患者的血流灌注进行观察, 肌瘤患者 PI 和 RI 较正常女性显著降低 (PI: 1.65 ± 0.49 vs. 2.52 ± 0.87 , $P < 0.05$; RI: 0.74 ± 0.09 vs. 0.84 ± 0.09 , $P < 0.05$)。内膜血供障碍使内膜容受性降低, 可能是肌瘤患者不孕的重要原因。

3 肌瘤对内膜容受性分子水平的影响

3.1 雌激素及其受体

子宫肌瘤是性激素依赖性肿瘤。Fukuhara 等^[17]研究表明肌瘤组织中 17- β 羟甾脱氢酶 [在雌激素的合成代谢中发挥重要作用, 是催化非活性雌激素转化为活性雌激素 (雌二醇) 的关键酶] 含量较正常平滑肌组织高, 因此, 雌二醇可在肌瘤组织中积聚, 造成局部高雌激素环境。局部高雌激素不仅可以刺激子宫肌瘤继续生长, 同时还可以作用于邻近子宫内膜组织, 使其表现出腺体增生和息肉形成。在细胞水平, 雌激素可通过非基因组机制, 直接作用于细胞表面的膜受体或雌激素结合蛋白, 激活 PIK3/AKT 信号通路, 从而促进细胞增殖并抑制凋亡^[18]。在正常子宫内膜中, 经过复杂精细的调节, 细胞凋亡与细胞增殖处于动态平衡之中^[19], 并且这种动态平衡在种植窗期显得更为重要。由于子宫肌

瘤的存在可能打破这种平衡,引起子宫内膜增殖与凋亡失调,从而影响正常生殖功能。

3.2 血管生成因子

血管形成在受精卵着床过程中起极其重要的作用。许多血管生成因子及其受体在卵巢激素的作用下呈周期性改变。在月经周期中,血管形成从增殖早期开始,并在黄体中期达到高峰,在月经期处于最低水平。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)是诸多血管形成因子中的一种,主要作用是通过增加毛细血管上皮细胞的有丝分裂来促进子宫内膜血管的生成与生长,并在子宫内膜容受性的建立及胎盘早期形成中发挥重要的作用^[20]。Mangrulkar 等^[21]研究显示在子宫平滑肌瘤细胞外基质中存在大量成纤维细胞生长因子受体 1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1),并通过旁分泌的方式影响子宫内膜血管系统。在合并异常子宫出血的子宫肌瘤患者中,黄体早期 FGFR1 型受体表达失调,而此时正是胚胎植入的时间^[22]。可见,这种 FGFR1 受体/配体系统表达失调可能对子宫肌瘤患者的受孕产生影响。

3.3 免疫因子

随着子宫内膜血管的建立,大量的淋巴细胞、粒细胞等免疫细胞通过血管迁移至子宫内膜中,并通过释放相应的细胞因子影响子宫内膜增殖与成熟。Kitaya 等^[23]对子宫肌瘤患者月经周期中子宫内膜的白细胞密度与组成的研究结果显示,与非肌瘤的子宫内膜比较,子宫肌瘤患者的子宫内膜在增殖期含有大量的中性粒细胞($P=0.014$),分泌中期则为大量 T 淋巴细胞($P=0.033$),分泌中晚期自然杀伤细胞下降($P=0.030$),通过这种差异可推断,子宫肌瘤可能通过改变子宫内膜中白细胞组成,进而影响其释放相关的细胞因子,影响子宫内膜的增殖与成熟,从而影响受孕。

3.4 基因学标志

同源框(homeobox, HOX)基因是一种转录调节基因,通过与 DNA 结合激活或抑制目标基因的表达发挥生物学作用,作为一种多效性核内转录因子参与胚胎着床及发育的多个环节,是子宫内膜容受性的标志物之一^[24]。Rackow 等^[3]报道子宫肌瘤患者子宫内膜中 HOXA10 表达与正常子宫内膜相比降低,与肌壁间肌瘤患者的子宫内膜相比,黏膜下肌瘤患者的 HOXA10 表达下降更为明显(正常内膜: 1.82 ± 0.52 , 合并黏膜下肌瘤子宫内膜: 0.67 ± 0.21 , 合并肌壁间肌瘤子宫内膜: 1.44 ± 0.30 , $P <$

0.001)。Tetrault 等^[25]的研究结果表明,含铜宫内节育器通过减少子宫内膜 HOXA10 的表达以达到避孕功效(节育器组: 0.21 ± 0.16 , 正常内膜组: 2.2 ± 0.63 , $P < 0.001$),间接证明子宫肌瘤可引起 HOX 基因表达降低引起不孕。

综上所述,子宫肌瘤与子宫内膜容受性间存在大量的交互作用,这些作用在影响子宫肌瘤生长的同时也改变子宫内膜的形态结构、功能及细胞分子组成,进而或影响子宫内膜容受性的标志物。目前,子宫肌瘤导致不孕的作用机制有待深入研究,从子宫肌瘤影响子宫内膜容受性进而影响受孕的角度对合并子宫肌瘤不孕患者进行研究,可以研发与完善子宫肌瘤不孕患者的诊断新方法,为治疗由子宫肌瘤引起的不孕提供新的思路。

参考文献

- Galgani M, Insabato L, Cali G, et al. Regulatory T cells, inflammation, and endoplasmic reticulum stress in women with defective endometrial receptivity. *Fertil Steril*, 2015, 103(6): 1579–1586.
- 景明来,王芬娟,龚巧丽.腹腔镜与开腹子宫肌瘤剔除术的比较. *中国微创外科杂志*, 2013, 13(4): 333–335.
- Rackow BW, Taylor HS. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril*, 2010, 93(6): 2027–2034.
- 隋晓倩,于德钦,张冬梅.子宫内膜容受性各相关标志物研究进展. *生殖与避孕*, 2015, 35(3): 185–190.
- Khaund A, Lumsden MA. Impact of fibroids on reproductive function. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2008, 22(4): 749–760.
- Makker A, Goel MM. Uterine leiomyomas: effects on architectural, cellular, and molecular determinants of endometrial receptivity. *Reprod Sci*, 2013, 20(6): 631–638.
- Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, et al. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 2004, 81(3): 582–587.
- Li TC, Mortimer R, Cooke ID. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum Reprod*, 1999, 14(7): 1735–1740.
- 李权,谭晓珊.机械刺激对 C 型子宫内膜种植窗期组织形态学的影响. *广州医药*, 2007(01): 22–25.
- Patterson-Keels LM, Selvaggi SM, Haefner HK, et al. Morphologic assessment of endometrium overlying submucosal leiomyomas. *J Reprod Med*, 1994, 39(8): 579–584.
- Isaacs JJ, Wells CS, Williams DB, et al. Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induction with menotropins alone. *Fertil Steril*, 1996, 65(2): 262–266.

- 12 Levens ED, Stegmann BJ, Feinberg EC, et al. Ultrasonographic characteristics of the endometrium among patients with fibroids undergoing ART. *Fertil Steril*, 2008, 89(4):1005–1007.
- 13 Li T, Hu J, He GH, et al. Up-regulation of NDRG2 through nuclear factor-kappa B is required for Leydig cell apoptosis in both human and murine infertile testes. *Biochem Biophys Acta*, 2012, 1822(2):301–313.
- 14 王丽娜, 苏雪松, 乔杰, 等. 子宫内膜内及子宫内膜下血流对胚胎解冻移植周期妊娠结局的影响. *中国微创外科杂志*, 2012, 12(3):245–249.
- 15 Gunther V, Waldvogel D, Nossowitz M, et al. Dissection of *Drosophila* MTF-I reveals a domain for differential target gene activation upon copper overload vs. copper starvation. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(2):404–411.
- 16 Kurjak A, Kupesic-Urek S, Miric D. The assessment of benign uterine tumor vascularization by transvaginal color Doppler. *Ultrasound Med Biol*, 1992, 18(6–7):645–649.
- 17 Fukuhara K, Kariya M, Kita M, et al. Secreted frizzled related protein 1 is overexpressed in uterine leiomyomas, associated with a high estrogenic environment and unrelated to proliferative activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(4):1729–1736.
- 18 Makker A, Goel MM, Das V, et al. PI3K-Akt-mTOR and MAPK signaling pathways in polycystic ovarian syndrome, uterine leiomyomas and endometriosis: an update. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(3):175–181.
- 19 Toyofuku A, Hara T, Taguchi T, et al. Cyclic and characteristic expression of phosphorylated Akt in human endometrium and decidual cells in vivo and in vitro. *Hum Reprod*, 2006, 21(5):1122–1128.
- 20 Nouredдини M, Verdi J, Mortazavi-Tabatabaei SA, et al. Human endometrial stem cell neurogenesis in response to NGF and bFGF. *Cell Biol Int*, 2012, 36(10):961–966.
- 21 Mangrulkar RS, Ono M, Ishikawa M, et al. Isolation and characterization of heparin-binding growth factors in human leiomyomas and normal myometrium. *Biol Reprod*, 1995, 53(3):636–646.
- 22 Anania CA, Stewart EA, Quade BJ, et al. Expression of the fibroblast growth factor receptor in women with leiomyomas and abnormal uterine bleeding. *Mol Hum Reprod*, 1997, 3(8):685–691.
- 23 Kitaya K, Yasuo T. Leukocyte density and composition in human cycling endometrium with uterine fibroids. *Hum Immunol*, 2010, 71(2):158–163.
- 24 李建, 周怀君. HOXA10 在妇科疾病研究中的进展. *东南大学学报(医学版)*, 2014(05):665–668.
- 25 Tetrault AM, Richman SM, Fei X, et al. Decreased endometrial HOXA10 expression associated with use of the copper intrauterine device. *Fertil Steril*, 2009, 92(6):1820–1824.

(收稿日期:2015–05–04)

(修回日期:2015–10–19)

(责任编辑:李贺琼)