

免疫炎症因素在子宫内膜息肉发病机制中的研究进展

Research progress of immune inflammatory factors in the pathogenesis of endometrial polyps

王雪林¹ 郑寰宇² Wang Xuelin¹ Zheng Huanyu²

(1.华北理工大学临床医学院 2.唐山市工人医院妇二科)

(1. College of Clinical Medicine, North China University of Technology 2. Department of Gynecology, Tangshan Workers' Hospital)

摘要: 子宫内膜息肉是女性较为常见的子宫内膜疾病,其发病机制尚不明确,目前对激素及手术治疗禁忌等人群尚无其他有效治疗手段。免疫和炎症因素在子宫内膜息肉的发生发展中尤为重要,可能作为新的预防及治疗靶点。本文对免疫炎症因素在该病发病机制中的研究进展做一综述。

关键词: 子宫内膜息肉;子宫内膜炎;免疫;炎症;阴道微生态

Abstract: Endometrial polyp is a common endometrial disease in women, and its pathogenesis is still unclear. At present, there is no other effective treatment for people with hormone and surgical treatment taboo. Immune and inflammatory factors are particularly important in the occurrence and development of endometrial polyps, and may be used as new prevention and treatment targets. This article reviews the research progress of immune inflammatory factors in the pathogenesis of the disease.

Keywords: Endometrial polyps; Endometritis; Immunization; Inflammation; Vaginal microecology

引言

子宫内膜息肉(endometrial polyps, EPs)起源于子宫内膜基层局灶性增生,由腺体、间质和血管组成^[1]。目前最新研究表明,子宫内膜息肉的发病率约为25%^[2],虽然EPs多数属良性病变,但其也可向恶性转化。有研究指出年轻妇女息肉癌变率为0.5%~4.8%,而更年期和绝经后妇女癌变率可高达10%,因此绝经后EPs患者应积极治疗^[3]。根据息肉切除术的类型、EPs的数量和随访时间等不同,宫腔镜切除术后EPs的复发率在0~43.6%之间^[4]。目前认为EPs是由多因素所致的一种子宫内膜病变,其可能与内分泌失调、免疫反应和炎症刺激、阴道微生态环境异常、遗传因素、肥胖和氧化应激等有关。激素失衡在子宫内膜息肉的发生发展中起到重要作用,临床上常采用术后口服短效避孕药或左炔孕酮宫内缓释系统预防复发,但对合并恶性肿瘤、血栓形成倾向及血栓病史等激素及手术治疗禁忌者,治疗及预防复发相对棘手。EPs发病的高危因素还包括了长期炎症刺激和免疫系统的失调等,但相关的报道较少,探究子宫内膜息肉的形成和进展变得尤为重要。本文以免疫和炎症因素为基点,探讨子宫内膜息肉相关的发病及复发的机制,为免疫炎症方面的治疗提供线索。

1. 宫腔炎症、微环境

宫腔微环境失衡可能导致腔内免疫系统受损或激活炎症通路信号转导,进而诱导息肉的发生和进展,但具体调控路径和机制还有待进一步发掘。子宫内膜息肉与慢性子宫内膜炎(chronic endometritis, CE)密切相关,慢性子宫内膜炎症状态可能是EPs发病的重要因素。现有研究发现子宫内膜息肉患者中CE的高患病率(76.7%)^[5]。此外,子宫内膜炎的炎症刺激会使内膜血管结构功能变化进而加速了功能

性息肉的产生,使功能性息肉成为炎症性子宫内膜疾病的一个部分^[6]。宫腔内放置异物如节育器(intrauterine device, IUD)、宫腔操作等机械性刺激也可能造成宫腔微环境改变,异物或刺激所导致的炎症反应影响了子宫内膜容受性,形成微息肉或CE。Tosuna等^[7]发现放置IUD者子宫内膜息肉、子宫内膜炎等疾病发生率上升。Chen等^[8]人也认为IUD所致的机械刺激、炎症反应、前列腺素作用、局部雌激素受体增加等可能诱发子宫内膜息肉。还有研究报道,环氧合酶-2(COX-2)和基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、肥大细胞也与子宫内膜息肉的发病相关^[9]。Zhai^[10]等人研究发现肥大细胞(mast cells, MCs)的过度激活及伴随的炎症性损害可能是绝经后EPs形成及发展的原因,CD117及其配体干细胞因子促进了MCs的增殖与分化。目前关于女性生殖道微生物菌群异常及生殖道感染与子宫内膜息肉的研究报道较少。研究表明宫腔内生理情况下是存在低水平共生细菌的,与免疫炎症反应无关^[11]。与健康女性相比,息肉患者子宫微生物组存在显著差异,子宫内膜微生物群的变化可能是子宫内膜息肉的原因之一^[12]。综上所述,宫腔微环境对子宫内膜息肉的形成和进展有关键作用,但具体机制还有待进一步探索。

2. 免疫因素

研究发现体内含有较多促炎性CD4+T细胞的患者发生EPs和复发EPs的风险更高,EPs患者术后可出现Th17上调和调节性T细胞(Treg)下调^[13]。在复发性EPs的女性体循环中发现CD4+T细胞在术前和术后RORC、IFN- γ 和IL-17表达较高,在IL-6、TGF- β 的辅助下更多的初始T细胞向Th17细胞分化,并分泌IL-17,炎症反应加重^[14]。CD4+T的促炎性偏斜是否直接影响子宫内膜息肉的局部免疫系统,需要对息肉中的免疫细胞进行研究以确定局部炎症环境。肥胖与许多炎症有关,肥胖相关TNF- α 、IL-6和TGF- β 的

升高被认为是原因之一,表明 EPs 的可能病因是肥胖导致的炎症。Shawn Winer 等^[15]人证明了肥胖选择性地促进具有显著促炎作用的 Th17 细胞亚群的扩张。饮食诱导的肥胖小鼠的 T 细胞扩大了 Th17 细胞池,并在依赖 IL-6 的过程中比瘦弱小鼠产生更多的 IL-17 因子^[16]。随着测序技术的快速发展,越来越多的微生物可以在女性生殖道中被发现和识别。El-Hamarneh T 等^[17]人的研究为 EPs 内细胞免疫环境的局部紊乱提供了新的见解,EPs 与肥大细胞 (Mast Cell, MC) 过度活动相关的炎性病变一致。

3. 阴道微生态

微生态系统是由阴道微生物群、宿主的内分泌系统、阴道解剖结构及阴道局部免疫系统共同组成的生态系统^[18]。乳酸杆菌是阴道环境中正常的优势菌群,使阴道环境呈弱酸性,能抑制杂菌生长。而阴道生态系统被破坏会导致病原体产生和感染,如细菌性阴道病、性传播感染和外阴阴道念珠菌病等。其他易感染因素,如月经、怀孕、性行为、不受控制地使用抗生素和阴道灌洗等也都会改变阴道微生物群落。

阴道微生物群的组成对维持阴道健康起决定性作用。Marchenko 等^[19]人的研究发现 CE 与 EPs 子宫内膜定植、阴道微生态紊乱的风险是正常患者的 3.5 倍。Zhang 等^[20]人的研究表明阴道微生态异常与子宫内膜息肉发生、发展有关。健康体检女性阴道微生态部分指标优于子宫内膜息肉患者,积极治疗阴道炎症以恢复正常阴道微生态,能够减少子宫内膜息肉发病和预防复发^[21]。还有研究表明宫颈息肉是 EPs 发病的独立危险因素^[22],宫颈慢性炎症与较差的阴道微生态环境相关。表明 EPs 的发生可能与阴道微生态环境息息相关,这需要更多的临床研究去阐明其中的联系。

结束语:

目前对于子宫内膜息肉免疫炎症方面的病因及相关机制的研究还停留在相关性水平,希望有更多的临床实验及调查、进一步探究子宫内膜息肉的免疫及炎症相关的发病机制,指导临床医师使用相关药物进行治疗或预防子宫内膜息肉的复发。

参考文献:

- [1]Kurman RJ, Mazur MT. Benign diseases of the endometrium. In:Kurman RJ, ed. Blaunstein's Pathology of the Female Genital Tract.5th ed. New York: Springer-Verlag; 1995:367-409.
- [2]Sherman Me, Manzur MT, Kurman rJ (2002) Benign diseases of the endometrium. In: Kurman rJ (ed) Blaunstein's pathology of the female genital tract, 3rd edn. Springer, new york, pp 421-466.
- [3]Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I. Evaluation of endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(4):669-674. doi:10.1067/mob.2002.122128
- [4]Preuthippan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. Fertil Steril, 2005, 83(3):705-709.
- [5]Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, et al. Chronic endometritis, a common disease hidden behind endometrial polyps in premeno-pausal women: first evidence from a case-control study. J Minim Invasive Gynecol. 2019;26:1346-1350.
- [6]Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, de Oliveira RM, Frantz N, Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;170(1):152-156. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.05.012.
- [7]Tosun AK, Tosun I, Suer N. Comparison of levonorgestrel-releasing intrauterine device with oral progestins in heavy menstrual bleeding (HMB) cases with uterine leiomyoma (LNG-IUD and oral progestin usage in myoma uteri). Pak J Med Sci. 2014;30(4):834-839.
- [8]陈丽玉,张其清,金利华,霍巧玲. IUD 与子宫内膜息肉相关性的研究[J]. 现代妇产科进展,2009,18(02):132-135.DOI:10.13283/j.cnki.xdfekjz.2009.02.029.
- [9]Inagaki N, Ung L, Otani T, Wilkinson D, Lopata A. Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003;111:197-203.
- [10]翟翠静,张红凯,陈伟东,王翠芝,张冬梅.肥大细胞及细胞表面分化抗原 117 在绝经后子宫内膜息肉中的作用[J].老年医学与保健,2017,23(03):167-168+180.
- [11]Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K, Fredricks DN and Eschen-bach D. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. Am J Obstet Gynecol 2015; 212: 611.e611-619.
- [12]Horban NY, Vovk IB, Lysiana TO, Ponomariova IH, Zhulkevych IV. Peculiarities of Uterine Cavity Biocenosis in Patients with Different Types of Endometrial Hyperproliferative Pathology. J Med Life. 2019;12(3):266-270. doi:10.25122/jml-2019-0074.
- [13] Zhu Y, Du M, Yi L, et al. CD4+ T cell imbalance is associated with recurrent endometrial polyps. Clin Exp Pharmacol Physiol.

2018;45(6):507-513.

[14]冯婧,李新胜,侯振江.Th17 细胞分化与调控的研究进展[J].中国免疫学杂志,2021,37(13):1648-1655+1662.

[15]Winer S, Paltser G, Chan Y, et al. Obesity predisposes to Th17 bias. *Eur J Immunol.* 2009;39(9):2629-2635. doi:10.1002/eji.200838893.

[16]Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. 2009. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol*27:485 -517.

[17]El-Hamaneh T, Hey-Cunningham AJ, Berbic M, Al-Jefout M, Fraser IS, Black K. Cellular immune environment in endometrial polyps. *Fertil Steril.* 2013;100:1364-72.

[18]谢幸,孔北华. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018.

[19]Marchenko LA, Chernukha GE, Yakushevskaya OV, et al. Clinical and Microbiological Aspects of Chronic Endometritis in Women of Reproductive Age. *Antibiot Khimioter.* 2016;61(9-10):44-51.

[20]张金甜. 育龄期子宫内膜息肉患者的阴道微生态分析[D].天津医科大学,2020.

[21]赵琦,姜小玲,曾祥芬.子宫内膜息肉患者 200 例阴道微生态状况研究[J].陕西医学杂志,2018,47(05):630-632.

[22]王丽丽,杨珊珊,薛杰,郑玮.子宫内膜息肉发病及恶变的临床因素分析[J].中国当代医药,2022,29(17):116-118.

作者简介:姓名:王雪林,性别:女,民族:汉族,出生年月:1993 年 10 月,籍贯:安徽涡阳,学历:硕士研究生在读,专业:妇产科学