

- recurrent abortion and pre-eclampsia the same basic mechanism? [J]. *Hum Immunol*, 2006, 67(7): 492-511.
- [8] Boldt K, Rist W, Weiss SM, et al. FPRL-1 induces modifications of migration associated proteins in human neutrophils [J]. *Proteomics*, 2006, 6(17): 4790-4799.
- [9] Nascimento-sidra V, Auqusta AM, Baria-Fidalgo C, et al. Aspirin-triggered lipoxinA4, blocks reactive oxygen species generation in endothelial cells: A novel antioxidative mechanisms [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97(1): 88-98.
- [10] Keira R, John K, Sharon V, et al. Lipoxin A4 redistributes myosin II A AND cdc42 in macrophages: implications for phagocytosis of apoptotic leukocytes [J]. *J Immunol*, 2006, 176(3): 1878-1888.
- [11] Wang X, Allen C, Ballou M, et al. Retinoic acid enhances the production of IL-10 while reducing the synthesis of IL-12 and TNF-alpha from LPS-stimulated monocytes/macrophages [J]. *J Clin Immunol*, 2007, 26(1): 181-192.
- [12] Freire-de-Lima CG, Xiao YQ, Gardai SJ, et al. Apoptotic cells, through transforming growth factor-beta, coordinately induce anti-inflammatory and suppress pro-inflammatory eicosanoid and NO synthesis in murine macrophage [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(50): 38376-38384.
- [13] Parkinson JF. Lipoxin and synthetic lipoxin analogs: an overview of anti-inflammatory functions and new concepts in immunomodulation [J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2006, 5(2): 91-106.
- [14] Sargent IL, Borzichowski AM, Redman CW, et al. NK cells and human pregnancy-an inflammatory view [J]. *Trends Immunol*, 2006, 27(9): 399-404.
- [15] Jonsson Y, Ruber M, Matthiesen L, et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies [J]. *Reprod Immunol*, 2006, 70(1-2): 83-91.
- [16] Kharfi A, Bureau M, Giguere Y, et al. Dissociation between increased apoptosis and expression of the tumor necrosis factor-alpha system in term placental villi with preeclampsia [J]. *Clin Biochem*, 2006, 39(6): 646-651.
- [17] Bafica A, Scanqa CA, Serhan C, et al. Host control of Mycobacterium tuberculosis is regulated by 5-lipoxygenase-dependent lipoxin production [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(6): 1601-1606.
- [18] Parameswaran K, Radford K, Fanat A, et al. Modulation of human airway smooth muscle migration by lipid mediators and Th-2 cytokines [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 37(2): 240-247.

子宫内位症: 一种自身免疫病

复旦大学附属妇产科医院妇产科研究所(200011) 李明清综述 李大金审校

摘要 子宫内位症(EMs)作为妇科常见病,发病机制目前仍不清楚,但有关其发病机制的免疫学说一直备受关注,免疫因素在子宫内位细胞于腹腔中存活、黏附、种植、侵袭并发展为EMs的过程中发挥着重要的作用。近年大量研究表明,EMs与自身免疫病(AID)具有共同的特征。综述该病复杂发病机制,重点强调细胞免疫和体液免疫异常在该病的发生、发展和维持中的作用及其与AID的共同特征,为EMs的免疫诊治提供可能的新思路。

关键词 子宫内位症 发病机制 自身免疫病

子宫内位症(EMs)是一种常见的妇科良性疾病,表现有恶性行为(如:浸润、复发、种植和转移),是盆腔痛的常见原因,且在不孕妇女中的发病率高达13%~33%^[1],严重威胁着育龄期妇女的健康和生质量。自 von Rokitansky 在 1860 年首次报道 EMs 已一个多世纪,但是目前对其发病机制和病理生理过程仍不清楚。其中 Sampson 关于经血逆流的种植学说得到大多数学者的认可。但是存在经血逆流的妇女中仅 10% 被诊断为 EMs。盆腔 EMs 是 EMs 最常见的一种形式。目前尚不清楚为什么盆腔微环境能“容纳”子宫内位细胞的种植、增生及发展,除子宫内位细胞自身特性及免疫因素可能在这个过程中发挥重要作用外,逆流并转移的子宫内位细胞的种植和进一步形成 EMs 病灶的过程必须有其他一些因素参与。近年来,由于 EMs 患者体内存在多种自身抗体、细胞免疫及体液免疫的功能异常、免疫监视削弱及细胞凋亡异常、组织损伤、免疫介导的反复性流产、多器官受累及家族聚集倾向,且与

环境(如二噁英^[2])和遗传(如 Whang 等^[3]发现人类白细胞抗原等位基因,如 HLA-DRB1 等可能与 EMs 有关)因素有关,认为 EMs 也是一种自身免疫病(AID)。本综述将关注复杂发病机制下的多重过程,尤其强调免疫系统在其中的作用。

子宫内位的特性

大量研究表明,在位子宫内位本身及其获得的某些特性促成子宫内位细胞在宫腔外的存活、黏附和增生^[4-5]。Peeva 等报道示患有盆腔 EMs 的妇女子宫内位细胞对凋亡和巨噬细胞介导的细胞溶解效应敏感性降低,且在某些患者中证实,子宫内位的抗凋亡基因 Bcl-2 表达增加。盆腔 EMs 编码黏附分子的基因也异常表达,特别是 EMs 患者子宫内位产生和释放的可溶性细胞间黏附分子-1(s-ICAM-1)的数量增加。由于 EMs 时基质金属蛋白酶(MMPs)的表达上调,导致子宫内位可能更易侵袭及盆腔种植。MMPs 内源性组织抑制剂(TIMPs)的下调和 MMPs 的表达增加可能有助于种植的 EMs 细胞的侵袭性生长^[6]。此外,血管生成活性的增强可能也在 EMs

的发展和维持中发挥关键性作用。值得注意的是,有研究报道盆腔 EMs 患者中在位和异位子宫内膜编码血管内皮细胞生长因子(VEGF)的基因表达增加,VEGF 可能对于新血管生成的起始最重要^[7-8]。Hayrabyan 等^[9]发现,成纤维细胞生长因子-1(FGF-1)和 S100 蛋白(S100A13)也可能参与了 EMs 血管生成过程中的血管重塑,且可能在血管壁的形成、内皮细胞和平滑肌细胞的迁移中发挥重要作用。

细胞免疫

一、巨噬细胞及单核细胞

众所周知,单核细胞和巨噬细胞的产物是免疫细胞和非免疫细胞的调节剂。已证实外周单核细胞和腹水中巨噬细胞为调节和促进盆腔 EMs 的关键细胞。尤其是 EMs 患者盆腹腔中巨噬细胞的数量、浓度和活化的巨噬细胞数量增加^[9]。现有研究认为活化的 M1 型巨噬细胞(被脂多糖活化后)是杀死微生物和肿瘤细胞的强有力的效应细胞,且能产生大量的炎性细胞因子。相比之下,M2 型巨噬细胞具有调节炎症反应和辅助性 T 细胞 1 (TH1) 免疫,清除细胞残骸,促进血管生成,组织重塑和修复的功能。清道夫功能是巨噬细胞对外来的侵袭性物质或遭遇到细胞碎片和凋亡细胞时的一种基本功能,其表面的多种受体参与了该过程。包括细胞因子、糖皮质激素、脂多糖、干扰素等在内的多种因素都能调节这些受体。EMs 妇女的腹水中细胞因子和激素水平异常,导致了清道夫受体功能的缺陷,可能是功能异常的巨噬细胞引起异位的子宫内膜细胞增生的另一机制。这两种巨噬细胞亚型之间的平衡可能参与盆腔 EMs 的发病,进而促进子宫内膜异位病灶的血管生成和种植局部一些因子的合成和分泌增加。总之,腹腔巨噬细胞活性异常可能为子宫内膜细胞的异位种植和增生提供一种“允许”因素或效应^[4]。此外,Morin 等^[10]研究发现,EMs 妇女外周血巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)浓度显著升高,这可能与该病的发展有关,提示 MIF 可能参与了 EMs 伴随的疼痛和不孕的发生。此外有研究证实,EMs 患者不仅外周血 MIF 增加,而且腹腔液及异位病灶中 MIF 也增加。

抑制细胞免疫的因子大多是单核细胞或巨噬细胞的产物。随着活化的巨噬细胞的增加,其产物如白细胞介素 1(IL-1),-6,-8 和肿瘤坏死因子(TNF-)等亦增加^[11],同时伴有 C 反应蛋白(CRP)和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等的增加^[9],可能营造了一种盆腔微环境,这种内环境有利于子宫内膜细胞的种

植和 EMs 的形成。IL-16 能刺激腹腔单核细胞分泌 IL-6, TNF- 及 IL-1, 在 EMs 患者盆腔炎症反应的起始和维持中发挥重要作用^[12]。除炎性细胞因子外,生长因子、趋化因子等同样参与了 EMs 的发生和发展。Ulukus 等^[13]发现异位的子宫内膜组织中 IL-8 受体——CXC 型趋化因子受体(CXCR)1 和 2 的表达增加,进而上调 MMPs 的表达,促进子宫内膜的侵袭和种植。

二、自然杀伤(NK)细胞

EMs 的一个主要的免疫特征就是 NK 细胞活性降低。EMs 患者盆腔对子宫内膜细胞的清除率降低,细胞免疫功能降低,尤其是 NK 细胞功能的减弱。EMs 妇女的外周和腹腔 NK 细胞对自身来源和异源子宫内膜细胞的细胞毒性降低。两种亚型 NK 细胞的功能失调可能有利于 EMs 时自身免疫的发生^[14]。其中的一种亚型 NK T 细胞具有杀伤目的细胞的能力,且能分泌细胞因子。另一亚型的 NK 细胞,CD16⁺/CD56⁺ NK 细胞能杀伤由树突状细胞(DCs)提呈至自身反应性 T 细胞的自身抗原。这一杀伤功能的降低,可能引起提呈至自身反应性 T 细胞的自身抗原增加,导致自身抗体的产生及自身免疫的发生^[14]。这些证据表明,NK 细胞通过清除潜在的危险细胞表达的自身抗原,从而维持机体自身免疫耐受的精细调节。因此,EMs 时 NK 细胞活性的降低至少部分地解释了该疾病时自身免疫反应的升高。NK 细胞和 NK T 细胞之间的平衡异常(如数量和/或 NK T 细胞功能降低)也可能导致免疫调节功能障碍。总之,NK T 细胞分泌的调节性细胞因子的改变和/或 NK 细胞杀伤 DCs 提呈的自身抗原能力降低,诠释了为何 EMs 与 AID 具有共同的特征。

有关 NK 细胞活性抑制的机制目前还不清楚。有研究示 EMs 妇女的腹腔 NK 细胞的杀伤抑制受体(KIR)表达增加。此外患者腹腔液和外周血 NK 细胞的杀伤抑制受体的一种亚型(KIR2DL1)比例升高^[15],提示系统和局部 NK 细胞的活性降低。此外,Maeda 等^[16]报道 EMs 妇女外周 NK 细胞表达的一种杀伤抑制受体(CD158)增加,且经腹腔镜手术和促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)治疗后表达水平仍不降低。这些可能是 EMs 时腹腔局部 NK 细胞活性降低的主要原因。

虽然 EMs 时 NK 细胞毒性降低的观点被普遍接受,但是有关于这些细胞在 EMs 患者中比例和数量的报道却有差异。NK 细胞的数量和比例可能降低,也可能升高,或是无变化。有趣的是用 GnRHa 治

疗能恢复 NK 细胞的活性,用 GnRH 拮抗剂(GnRH_A)治疗后 NK 细胞的数量和活性进一步降低,可能是 GnRH_A 拮抗剂的一种直接效应,也可能是雌激素水平降低的一种结果。

三、淋巴细胞

EMs 时外周淋巴细胞对子宫内膜抗原反应性下降。研究发现识别自身子宫内膜细胞的外周血淋巴细胞的细胞毒性效应降低。CD4⁺T 细胞可分为分泌 IL-2, -12 和 干扰素(IFN-)的 TH1 细胞和分泌 IL-4, -5, -6, -10 和-13 的 TH2 细胞。细胞免疫,包括 T 细胞介导的细胞毒性可被 TH1 细胞和 TH2 细胞分泌的细胞因子所活化和抑制。在正常情况下,TH1 细胞和 TH2 细胞之间有紧密的调控,TH1 细胞分泌 IL-12, 后者能激活细胞毒性 NK 细胞的活性,而 TH2 细胞可能通过产生 IL-10 降低 NK 细胞的活性^[17]。有报道 EMs 患者腹腔中 TH2 细胞通过上调腹腔液 IL-4 和 IL-10 的异常分泌,抑制细胞免疫功能^[17]。总之,T 细胞毒性降低可能有利于子宫内膜细胞在腹膜的种植。但必须谨慎解释有关 EMs 妇女外周血淋巴细胞的数量变化及其作用,因为外周淋巴细胞的生物活性并不能反映特定组织部位的淋巴细胞的生物学活性。有报道患自发性 EMs 的狒狒外周 T 细胞和巨噬细胞的数量降低,但是对于外科手术诱导的 EMs 狒狒则并未出现该现象。此外,有研究认为 EMs 妇女用 GnRH_A 治疗可致 T 细胞增殖功能下调。

四、免疫监视的削弱及细胞凋亡的异常免疫

细胞凋亡信号传递障碍和子宫内膜细胞逃逸细胞凋亡都可能与 EMs 的发展相关。事实上,研究认为,EMs 妇女的腹腔子宫内膜细胞能逃避免疫监视并种植于腹膜。淋巴细胞通过淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)-细胞间黏附分子-1(ICAM-1)途径,黏附子宫内膜细胞,并将其提呈给 NK 细胞。Vigano 等报道腹腔子宫内膜细胞/EMs 病灶分泌的可溶性细胞间黏附分子-1(s-ICAM-1)也能结合表达 LFA-1 的淋巴细胞,并通过这些淋巴细胞阻断其对子宫内膜细胞的识别,从而阻止了随后的 NK 细胞介导的细胞毒性。此外,子宫内膜细胞分泌的 IL-6 和 IFN- 能一起上调 EMs 患者巨噬细胞表达 s-ICAM-1,后者分泌增加可能导致子宫内膜细胞逃逸免疫监视并存活进行种植^[6]。

EMs 时,另一种主要的程序性细胞凋亡途径,Fas-Fas 配体(FasL)途径也存在异常^[18]。子宫内膜细胞表达的 FasL 可能通过结合 Fas 来诱导 T 细胞的凋亡,促使子宫内膜碎片逃逸细胞凋亡,并种植发

展为 EMs 病灶。有趣的是,Carcia-Velasco 等报道含巨噬细胞的培养基可刺激子宫内膜细胞的 Fas-FasL 的表达。

体液免疫

大量证据表明,EMs 妇女多克隆 B 细胞激活且自身抗体产生增加^[19]。这些自身抗体包括像狼疮抗体、抗磷脂抗体、抗组蛋白抗体及抗多聚核苷酸抗体。其中一些自身抗体是器官特异性的,如抗子宫内膜和卵巢的自身抗体。Weed 等发现在位子宫内膜有 IgG 和补体沉积,而 EMs 妇女血浆中补体水平相应减少。推测异位子宫内膜可能作为一种外源性物质诱发自身免疫反应,结果导致不孕。Mathur 等检测到 EMs 妇女血清、宫颈及阴道分泌物中存在自身抗体 IgG 和 IgA,这些自身抗体能识别子宫内膜抗原(分子质量为 34~140 ku),从而引起免疫反应。

EMs 与 AID 及临床研究的相关性

综上所述,在 EMs 发展中免疫系统的作用可能有利于对 EMs 的发病机制及自发性进展的理解。目前,EMs 仅能通过腹腔镜和可疑病灶的活组织检查及其随后的子宫内膜组织的组织学证据诊断,还没有无侵袭性的方法诊断该病。因此,非手术性诊断方法对医生和患者有极重要意义。盆腔炎症及其免疫改变是 EMs 的一种结果。基于细胞因子和自身抗体的无侵袭性诊断方式的发展,对 EMs 临床处理将有重要的意义。此外,手术和激素治疗都有局限性。因此,急迫需要一种不通过抑制卵巢治疗 EMs 引发的疼痛和不孕的新药。未来治疗和处理 EMs 的潜在目标可能是炎症细胞因子、MMPs、黏附分子和生长因子^[7,20]。对于 EMs 免疫作用的研究必将导致免疫介入治疗的发展,如抗细胞因子抗体的研究等。

参考文献

- [1] D Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, et al. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved?[J]. *Semin Reprod Med*, 2003, 21(2): 243-254.
- [2] Guo SW. The link between exposure to dioxin and endometriosis: A critical reappraisal of primate data[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2004, 57(3): 157-173.
- [3] Whang DH, Kim SH, Choi YM, et al. No association between HLA-DRB1 alleles and susceptibility to advanced stage endometriosis in a Korean population[J]. *J Hum Reprod*, 2006, 21(1): 129-133.
- [4] Matarese G, De Placido G, Nikas Y, et al. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease?[J]. *Trends Mol Med*, 2003, 9(5): 223-228.
- [5] Ulukus M, Cakmak H, Arici A. The role of endometrium in endometriosis[J]. *J Soc Gynecol Investig*, 2006, 13(7): 467-176.
- [6] Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM, et al. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2003, 1(1): 123-131.
- [7] Kim HO, Yang KM, Kang IS, et al. Expression of CD44s, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-2 and Ki-67 in peritoneal, rectovaginal and ovarian endometriosis[J]. *J Reprod*

- Med, 2007, 52 (3): 207-213.
- [8] Hayrabyan S, Kyurkchiev S, Kehayov I. FGF-1 and S100A13 possibly contribute to angiogenesis in endometriosis[J]. J Reprod Immunol, 2005, 67(1-2): 87-101.
- [9] Agic A, Xu H, Finas D, et al. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation?[J]. Gynecol Obstet Invest, 2006, 62(3): 139-147.
- [10] Morin M, Bellehumeur C, Therriault MJ, et al. Elevated levels of macrophage migration inhibitory factor in the peripheral blood of women with endometriosis[J]. Fertil Steril, 2005, 83(4): 865-872.
- [11] Bedaiwy MA, El-Nashar SA, Sharma RK, et al. Effect of ovarian involvement on peritoneal fluid cytokine concentrations in endometriosis patients?[J]. Reprod Biomed Online, 2007, 14 (5): 620-625.
- [12] Koga K, Osuga Y, Yoshino O, et al. Elevated interleukin-16 levels in the peritoneal fluid of women with endometriosis may be a mechanism for inflammatory reactions associated with endometriosis [J]. Fertil Steril, 2005, 83(4): 878-882.
- [13] Ulukus M, Ulukus EC, Seval Y, et al. Expression of interleukin-8 receptors in endometriosis[J]. Hum Reprod, 2005, 20(3): 794-801.
- [14] Cunha JS, Gross IL, Lemos NA, et al. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild and minimal endometriosis[J]. Horm Metab Res, 2001, 33(4): 216-220.
- [15] Maeda N, Izumiya C, Yamamoto Y, et al. Increased killer inhibitory receptor KIR2DL1 expression among natural killer cells in women with pelvic endometriosis[J]. Fertil Steril, 2002, 77(2): 297-302.
- [16] Maeda N, Izumiya C, Kusum T, et al. Killer inhibitory receptor CD158a overexpression among natural killer cells in women with endometriosis is undiminished by laparoscopic surgery and gonadotropin releasing hormone agonist treatment[J]. Am J Reprod Immunol, 2004, 51(5): 364-372.
- [17] Harada T, Iwabe T, Tarakawa N. Role of cytokines in endometriosis [J]. Fertil Steril, 2001, 76(1): 1-10.
- [18] Fernandez RM, Noval JA, Garcia-Lozano JC, et al. Polymorphisms in the promoter regions of FAS and FASL genes as candidate genetic factors conferring susceptibility to endometriosis?[J]. Int J Mol Med, 2005, 15(5): 865-869.
- [19] Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and Endometriosis[J]. Am J Reprod Immunol, 2003, 50(1): 48-59.
- [20] Chlouber RO, Olive DL, Pritts EA. Investigational drugs for endometriosis[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2006, 15(4): 399-407.

趋化因子及其受体在子宫内膜异位症发病中的作用

复旦大学妇产科医院研究所(200032) 喻 静综述 李大金审校

摘要 子宫内膜异位症(EMs)发病机制复杂,近年免疫学概念的引入对深入理解 EMs 发病机制产生了重要影响。趋化因子及受体在 EMs 的发生和发展中起重要作用。EMs 患者腹腔内多种趋化因子及受体表达水平升高,其异常表达可能招募免疫细胞进入腹腔,促进腹腔炎症反应,并通过分泌细胞因子及促进内膜的黏附、侵袭及新生血管生成等复杂机制促进 EMs 的形成。

关键词 子宫内膜异位症 趋化因子 趋化因子受体 免疫发病机制

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是育龄期女性常见妇科疾病,常伴有盆腔疼痛和不孕。经血逆流学说是目前公认的重要学说。然而大多数生育期女性都存在经血逆流,但发病者只占一小部分,表明 EMs 的发病可能是由于浆膜免疫功能障碍,导致不能有效地清除逆流的子宫内膜。

EMs 患者的血清和腹腔液中多种细胞介导的免疫功能改变,从而降低对异位子宫内膜的免疫监视、识别和清除,并可能容忍异位子宫内膜的种植。趋化因子在 EMs 的发生和发展中起重要的作用。趋化因子可能招募中性粒细胞、淋巴细胞及巨噬细胞等进入腹腔,促进腹腔炎症反应及 EMs 的发生发展。

白细胞介素 8(IL-8)/CXCR1 和 2

IL-8 是典型的 CXC 类趋化因子,主要趋化中性粒细胞,还可通过诱导血管内皮细胞迁移而促血管生成。腹膜间皮细胞、单核细胞、子宫内膜细胞和异位子宫内膜细胞均可分泌 IL-8。目前研究认为,IL-8 在 EMs 发病机制中占重要地位。且认为 IL-8 能以浓

度依赖方式促进子宫内膜基质细胞的增殖^[1]。

EMs 患者腹腔液中 IL-8 浓度升高且与病变严重程度相关。Jorge 等^[2]研究发现,中到重度 EMs 患者的腹腔液 IL-8 浓度明显高于对照组,略高于轻度 EMs 患者。另外发现,黄体期具有红色病变的患者的腹腔液的 IL-8 浓度明显高于对照组,非黄体期无此差别。无红色病变者与对照组则无此项差异,提示 IL-8 在 EMs 发病中起重要作用,与病变严重程度相关。IL-8 在 EMs 中具有促血管生成作用并且与体内激素水平相关。

月经期 EMs 患者子宫内膜的 IL-8 的表达水平较非 EMs 患者子宫内膜明显升高^[3]。这提示 EMs 患者的在位内膜就存在一定的免疫异常,在内膜逆流入腹腔后,IL-8 可能以某一种或多种机制来减弱其清除,从而促进 EMs 的发生。

IL-8 可调节子宫内膜基质细胞基质金属蛋白酶(MMPs)的活性。Mulayim 等^[4]研究认为,IL-8 可增加体外培养的子宫内膜基质细胞(ESC)的 MMPs 的活性并增加其侵袭能力。IL-8 还可以诱导子宫内膜细