

子宫腺肌病临床研究进展

席欣欣, 张林凤, 李 佳*

吉林大学第一医院妇产科, 吉林 长春

收稿日期: 2022年11月23日; 录用日期: 2022年12月21日; 发布日期: 2022年12月28日

摘 要

子宫腺肌病(Adenomyosis, AM)是指在子宫肌层中存在子宫内膜组织, 并伴有不等程度的肌层平滑肌细胞肥大和增生。AM是一种常见且难治的妇科良性肿瘤性疾病, 是导致育龄期女性及围绝经期女性子宫全切的主要原因之一。近年来, 生育力保护的理念得到了人们的认可。女性越来越关注子宫的生殖健康, 要求子宫腺肌病的治疗长效化。然而, 目前AM的发病机制尚不明确。

关键词

子宫腺肌病, 发病机制, 治疗

Clinical Research Progress of Adenomyosis

Xinxin Xi, Linfeng Zhang, Jia Li*

Gynecology and Obstetrics Department of the First Hospital of Jilin University, Changchun Jilin

Received: Nov. 23rd, 2022; accepted: Dec. 21st, 2022; published: Dec. 28th, 2022

Abstract

Adenomyosis (AM) refers to the presence of endometrial tissue in the myometrium, accompanied by varying degrees of hypertrophy and proliferation of myometrial smooth muscle cells. AM is a common and refractory gynecological benign tumor disease, which is one of the main reasons for total hysterectomy in women of childbearing age and perimenopause. In recent years, the concept of fertility protection has been recognized by people. Women pay more and more attention to the reproductive health of the uterus and require long-term treatment of adenomyosis. However, the pathogenesis of AM is still unclear.

*通讯作者。

Keywords

Adenomyosis, Pathogenesis, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

AM 指异位的子宫内膜腺体和间质从基底层侵入子宫肌层,并在其中弥漫浸润性生长,伴随病灶周围肌层细胞的代偿性增生、肥大及纤维化[1]。以进行性加重的痛经、经量过多、子宫体积增大、慢性盆腔疼痛及不孕为主要临床表现,大约 30% 的患者可无症状[2]。其影响所有年龄组的女性,但更好发于 30~50 岁经产妇[3]。近年来,报告的子宫腺肌病发病率各不相同,在子宫切除术患者的估计患病率从 8.8% 到 61.5% 不等,平均发病率在 20%~35% 之间,严重影响女性生活及身体健康[4] [5] [6]。有研究报道,AM 患者出现焦虑和抑郁等不良情绪的风险更高,并且生活质量较差[7]。

2. 子宫腺肌病发病机制的研究进展

AM 被认为是一种呈进行性发展依赖于雌激素的慢性炎性疾病[8]。最新的动物模型的相关实验发现,子宫腺肌病的早期表现是子宫内膜间质细胞沿血管分支进入子宫肌层[9]。随后,子宫内膜上皮细胞沿子宫内膜间质细胞路径进一步侵入子宫肌层导致子宫腺肌病的发生[10]。长期以来,人们关于子宫腺肌病的起源、演变和进展所涉及的发病机理进行了多方面研究,但至今仍未完全清楚其发生发展的原因。

子宫内膜内陷学说认为,雌激素过多、蠕动过度和组织损伤及修复(TIAR)机制的激活导致子宫内膜基底层受损凹陷引起内膜向子宫肌层迁移[11]。对子宫内膜基底层的机械损伤可使得子宫内膜细胞迁移到子宫肌层深处,从而导致子宫腺肌病的发生[12]。这一学说解释了多次妊娠及分娩、慢性子宫内膜炎、有子宫手术史(如刮宫术和剖宫产)等造成子宫内膜基底层损伤的患者,子宫腺肌病发病率往往较高的现象[13] [14] [15]。同时,这也是临床医生最普遍和最广泛接受该学说的原因。然而,至今还没有实验数据来支持或反驳这一学说[16]。

化生理论学说认为,肌层中的子宫内膜细胞起源于苗勒氏管残余或干细胞的化生[11]。该学说为年轻、无婚育史、无宫腔操作史却罹患子宫腺肌病的女性患者提供了理论依据。

炎症刺激学说认为,子宫腺肌病病灶中高表达的炎症因子及神经源性介质,两者相互作用,共同参与本病的发生和进展[11]。该学说在一定程度上解释了子宫腺肌病的疼痛及异常出血机制。在位内膜的炎症因子表达异常升高也部分解释了子宫腺肌病继发不孕的机制。

另外,也有学者提出上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)学说,血管与淋巴管播散学说等[15]。

3. 子宫腺肌病的影像学检查

迄今为止,子宫腺肌病切除术后的病理检查仍为最终诊断的金标准。准确、无创的子宫腺肌病诊断方法对于指导希望保留生育能力的女性、不适合手术的女性以及术前计划的管理至关重要。近年来,结合患者病史、妇科检查及影像学检查已能使临床医师通过非侵入性技术对子宫腺肌病进行准确诊断,子

子宫腺肌病的发现率也逐渐升高。因此,子宫腺肌病的流行病学特征可能会因诊断方式的变迁而发生改变。目前,随着超声和磁共振成像(MRI)技术的发展,通过影像学技术诊断的子宫腺肌病,准确率达到80%~90% [16]。影像学检查对于早期特别是尚未出现临床症状的子宫腺肌病患者的诊断价值更为突出。然而,目前没有标准的子宫腺肌病影像学诊断标准,且存在一定的误诊及漏诊,这使得治疗策略的评估变得困难[17]。

盆腔超声检查是目前诊断子宫腺肌病的首选方式,可作为诊断子宫腺肌病的一线检查手段。三维超声技术可以清晰显示EMI的特点。一些超声检查标准已被用于子宫腺肌病的诊断,包括子宫增大、子宫前后壁厚度不对称、存在异质肌层区域以及EMI增厚。但超声影像检查主观性强,与超声医师的经验密切相关。此外,子宫肌瘤和子宫腺肌瘤的超声影像相似,对于经验不足的超声医师往往很难做出正确诊断。

据报道,MRI是子宫腺肌病最准确和可重复的非侵入性诊断方法,其敏感性高达88%,特异性高达91% [18]。子宫内层肌层交界区(JZ) ≥ 12 mm是MRI检查诊断子宫腺肌病最为广泛接受且最重要的阈值,敏感性为93%,特异性为91% [19]。MRI组织分辨率较高,对于观察子宫腺肌病病灶的特点、位置、大小、分布及与周围组织的关系更有优势,且不受检查者操作的主观影响,相对于腹部超声检查有一定的优势[20] [21]。但是,MRI价格昂贵,耗时时间长,通常不作为首选,而是作为术前评估或者超声检查的辅助诊断。

另外,Mooney等人的一项研究报告了子宫肌层-子宫颈比率(MCR)检查,这是一种新的超声测量方法[22],其对子宫腺肌病检查的准确性及适用性仍有待进一步检验。

4. 子宫腺肌病治疗方式的转变

目前,对于子宫腺肌病的治疗仍然是一大难题。除了控制症状外,临床上还没有有效的治疗方法[23]。近年来,许多有症状的子宫腺肌病女性不希望接受子宫切除术,而倾向于保留子宫和微创的替代方案[22],包括期待观察、药物、保守性手术及多种方式的综合治疗。然而,保守治疗的高复发率及低生育率一直是棘手的问题[24]。因此,子宫腺肌病的治疗应根据患者年龄、疾病严重程度、卵巢储备功能等进行综合评估分析,制定个体化、多元化的治疗方案。

4.1. 手术治疗

在可用于子宫腺肌病的各种治疗方法中,子宫切除术是广泛采用的金标准治疗方法,也是目前唯一根治子宫腺肌病的方法[25]。尽管子宫切除术可以完全治愈并根除子宫腺肌病的所有症状,但是这并不总是患者的第一选择,并且仍然没有被希望保留子宫以备将来生育的患者或医学上不适合手术的患者广泛接受[26]。此外,子宫切除术有其自身的手术风险和术后并发症[27]。并且,子宫腺肌病对子宫肌层的损害,不利于子宫切口的愈合。

其他手术治疗包括子宫腺肌瘤切除术、宫腔镜切除术、弥漫性子宫腺肌病切除术,或通过骶前神经切除术或盆腔神经丛消融治疗疼痛症状。当患者存在局灶性腺肌瘤时,子宫腺肌瘤切除术可以保留子宫,同时可以改善HMB(68.8%)和疼痛(82%)症状[27]。但子宫腺肌病病灶多弥漫,局部手术难以将病灶切除,需要切除大量健康的子宫肌层,且其复发率相对较高。

宫腔镜切除的好处是不造成腹部切口,但仅限于宫腔镜下可见的疾病[28]。在不同分型的子宫腺肌病保守性手术方式的选择中,内在型子宫腺肌病可行宫腔镜子宫腺肌病病灶切除术,但目前尚无统一的标准。

近年来出现一些新的治疗子宫腺肌病的方法,提到较多的是聚焦超声消融手术(FUAS)和子宫动脉栓

塞术(UAE)。FUAS 作为一种非侵入性的治疗技术,在子宫腺肌病的治疗方面已展示出潜力,多项研究已证实了 FUAS 治疗子宫腺肌病的安全性及有效性。MRI 随访显示, FUAS 治疗的同时可以消融病灶及病灶部位子宫内膜,部分患者可达到完全消融病灶,使子宫结构恢复正常的效果。并且,消融内膜可以更彻底地消除病灶,缓解症状,达到更好的效果[29]。此外, UAE 治疗子宫腺肌病已显示出良好的治疗效果以及长期症状改善。然而,这两种治疗方法的效果因人而异,疗效有待进一步研究证实。

4.2. 药物治疗

按照目前国内外的治疗指南,子宫腺肌病患者的治疗首选药物治疗。对于药物治疗的选择取决于患者的年龄,症状严重程度和生育要求,选择药物治疗时需个体化和规范化结合,长期疗效和不良反应兼顾。与子宫内膜异位症类似,子宫腺肌症没有针对性的药物治疗,通常使用激素治疗使得子宫内膜萎缩[30]。

缓解疼痛,减少出血和促进生育是子宫腺肌病的主要治疗目标。最广泛采用的医疗干预措施包括激素治疗和非激素治疗(即非甾体抗炎药,NSAIDs)[31]。尽管诸如促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)、左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS,曼月乐)、复方口服避孕药(COC)、某些孕激素类药物等激素疗法通过产生低雌激素状态导致子宫内膜组织蜕膜化和萎缩来控制疾病,由于异位内膜来源于子宫内膜基层,对激素治疗反应差,药物治疗效果亦欠佳。同时,低雌激素的副作用,使得其仅仅可以控制部分子宫腺肌病患者的症状,且只能暂时改善症状和诱导 AM 消退[32],而无法根治疾病。并且,在停药后往往复发,长期治疗很困难[33]。理论上口服药物可以对子宫腺肌病的治疗起到一定的作用,但是鉴于缺乏相应的临床试验研究,在未来的治疗过程中还需要进一步重视与探索,临床医师应根据每个患者的病情慎重选择合适的药物。

目前最常用的治疗药物是内异症患者的“金标准”药物——GnRH_a,也是目前治疗子宫腺肌病患者效果最好的药物,但其副作用较多、价格偏高。LNG-IUS 推荐作为合并月经过多患者的首选疗法。置环前使用 GnRH-a 3 个月似乎可提高疗效。地诺孕素作为全球首个子宫腺肌病的专用药物,可显著减轻子宫腺肌病女性的疼痛[34]。

子宫腺肌病人群分为有生育要求和无生育要求的患者。对于有生育要求的患者,如果患者没有不孕症,要让患者抓紧时间尽快完成生育。如果有痛经和月经量多,只需应用止痛药和止血药物等对症处理。如果患者无生育要求,对于 40 岁以下的患者可以口服避孕药、地诺孕素或应用 GnRH_a。但是,对于 40 岁以上的患者,则不能口服避孕药,可以应用地诺孕素或 GnRH_a。值得注意的是,如果患者月经量多、贫血严重的话,应用地诺孕素要谨慎。此外,针对小子宫合并贫血、无生育要求的患者,可以直接采取 LNG-IUS 治疗;对于大子宫合并贫血的患者,可以注射 3 次 GnRH_a 后置入 LNG-IUS [35]。

由腺肌病病变引起的反复组织损伤和修复会增加纤维化程度[11]。目前,对于子宫腺肌病不可逆的纤维化变化,尚未建立有希望的治疗方法。为了克服这些问题,我们需要进一步阐明子宫腺肌病的性质[12]。

针对其病因与流产、刮宫和生育等相关,强调合理避孕,减少人工流产、刮宫和宫腔操作等以预防子宫腺肌病的发生。总之,同内异症一样,子宫腺肌病作为一种慢性病,也需要长期甚至终身管理[36]。

参考文献

- [1] Zannoni, L., Ambrosio, M., Raimondo, D., *et al.* (2020) Question Mark Sign and Transvaginal Ultrasound Uterine Tenderness for the Diagnosis of Adenomyosis: A Prospective Validation. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **39**, 1405-1412. <https://doi.org/10.1002/jum.15237>
- [2] Harada, T., Khine, Y.M., Kaponis, A., *et al.* (2016) The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **71**, 557-568. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000346>

- [3] Vannuccini, S. and Petraglia, F. (2019) Recent Advances in Understanding and Managing Adenomyosis. *F1000Research*, **8**, 283. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17242.1>
- [4] Raffone, A., Seracchioli, R., Raimondo, D., et al. (2021) Prevalence of Adenomyosis in Endometrial Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **303**, 47-53. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05840-8>
- [5] Anna, S.C., Jacques, D. and Madeleine, D.M. (2021) Conservative Management of Uterine Adenomyosis: Medical vs. Surgical Approach. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, 4878-4878. <https://doi.org/10.3390/jcm10214878>
- [6] Upson, K. and Missmer, S.A. (2020) Epidemiology of Adenomyosis. *Seminars in Reproductive Medicine*, **38**, 89-107. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718920>
- [7] Li, N., Yuan, M., Li, Q., et al. (2022) Higher Risk of Anxiety and Depression in Women with Adenomyosis as Compared with Those with Uterine Leiomyoma. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, 2638. <https://doi.org/10.3390/jcm11092638>
- [8] Zhang, H.Y., Wang, A.Q., Zhu, S., et al. (2022) Changes of Coagulation Function in Patients with Adenomyosis. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **57**, 179-189.
- [9] Indrielle-Kelly, T., Frühauf, F., Burgetová, A., et al. (2019) Diagnosis of Endometriosis 2nd Part—Ultrasound Diagnosis of Endometriosis (Adenomyosis, Endometriomas, Adhesions) in the Community. *Czech Gynaecology*, **84**, 260-268.
- [10] Brosens, I., Pijnenborg, R. and Benagiano, G. (2013) Defective Myometrial Spiral Artery Remodelling as a Cause of Major Obstetrical Syndromes in Endometriosis and Adenomyosis. *Placenta*, **34**, 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.11.017>
- [11] García-Solares, J., et al. (2018) Pathogenesis of Uterine Adenomyosis: Invagination or Metaplasia? *Fertility and Sterility*, **109**, 371-379. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.030>
- [12] Hiraoka, T., Hirota, Y., Aikawa, S., et al. (2022) Constant Activation of STAT3 Contributes to the Development of Adenomyosis in Females. *Endocrinology*, **163**, bqac044. <https://doi.org/10.1210/endo/bqac044>
- [13] Zhai, J., Vannuccini, S., Petraglia, F. and Giudice, L.C. (2020) Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Seminars in Reproductive Medicine*, **38**, 129-143. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716687>
- [14] Guo, S.W. (2020) The Pathogenesis of Adenomyosis vis-a-vis Endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 485. <https://doi.org/10.3390/jcm9020485>
- [15] 黎霓, 王国云. 子宫腺肌病发病机制的研究现状[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(5): 493-498.
- [16] Meredith, S.M., Sanchez-Ramos, L. and Kaunitz, A.M. (2009) Diagnostic Accuracy of Transvaginal Sonography for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Metaanalysis. *The American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **201**, 107.e1-107.e 6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.03.021>
- [17] Caridi, T.M., De la Garza-Ramos, C., Brook, O.R., et al. (2022) Uterine Artery Embolization for Symptomatic Adenomyosis: Proceedings from a Society of Interventional Radiology Foundation Research Consensus Panel. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **33**, 586-592. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2022.01.017>
- [18] Bazot, M. and Darai, E. (2018) Role of Transvaginal Sonography and Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Uterine Adenomyosis. *Fertility and Sterility*, **109**, 389-397. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.024>
- [19] Reinhold, C., McCarthy, S., Bret, P.M., et al. (1996) Diffuse Adenomyosis: Comparison of Endovaginal US and MR Imaging with Histopathologic Correlation. *Radiology*, **199**, 151-158. <https://doi.org/10.1148/radiology.199.1.8633139>
- [20] 尹强, 费凡, 靳金岩, 曹艳婷. 子宫腺肌病和子宫肌瘤鉴别诊断中 MRI 检查的应用与效果评估[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2021, 8(13): 138-140.
- [21] 薛建秀. 子宫腺肌病 MRI 表现及诊断价值分析[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(16): 181-182.
- [22] van der Kooij, S.M., Hehenkamp, W.J.K., Birnie, E., et al. (2013) The Effect of Treatment Preference and Treatment Allocation on Patients' Health-Related Quality of Life in the Randomized EMMY Trial. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **169**, 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.01.019>
- [23] Streuli, I., Dubuisson, J., Santulli, P., et al. (2014) An Update on the Pharmacological Management of Adenomyosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **15**, 2347-2360. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.953055>
- [24] 杨丽, 肖雁冰, 韩磊. 以保留子宫为目标的子宫腺肌病治疗研究进展[J]. 局解手术学杂志, 2020, 29(12): 1019-1023.
- [25] Abbott, J.A. (2017) Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **40**, 68-81. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006>
- [26] Dessouky, R., Gamil, S.A., Nada, M.G., Mousa, R. and Libda, Y. (2019) Management of Uterine Adenomyosis: Current Trends and Uterine Artery Embolization as a Potential Alternative to Hysterectomy. *Insights Imaging*, **10**, 48.

- <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0732-8>
- [27] Chapron, C., Vannuccini, S., Santulli, P., *et al.* (2020) Diagnosing Adenomyosis: An Integrated Clinical and Imaging Approach. *Human Reproduction Update*, **26**, 392-411. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz049>
- [28] Grimbizis, G.F., Mikos, T. and Tarlatzis, B. (2014) Uterus-Sparing Operative Treatment for Adenomyosis. *Fertility and Sterility*, **101**, 472-487. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.025>
- [29] Osada, H. (2018) Uterine Adenomyosis and Adenomyoma: The Surgical Approach. *Fertility and Sterility*, **109**, 406-417. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.032>
- [30] Liu, X., Ding, D., Ren, Y. and Guo, S.W. (2018) Transvaginal Elastasonography as an Imaging Technique for Diagnosing Adenomyosis. *Reproductive Sciences*, **25**, 498-514. <https://doi.org/10.1177/1933719117750752>
- [31] Squillace, A.L.A., Simonian, D.S., Allegro, M.C., *et al.* (2021) Adenomyosis and *in Vitro* Fertilization Impacts—A Literature Review. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*, **25**, 303-309. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200104>
- [32] Vannuccini, S., Luisi, S., Tosti, C., *et al.* (2018) Role of Medical Therapy in the Management of Uterine Adenomyosis. *Fertility and Sterility*, **109**, 398-405. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.013>
- [33] Pontis, A., D'Alterio, M.N., Pirarba, S., *et al.* (2016) Adenomyosis: A Systematic Review of Medical Treatment. *Gynecological Endocrinology*, **32**, 696-700. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1197200>
- [34] Kuan-HaoTsui, W.-L., Chen, C.-Y., Sheu, B.-C., *et al.* (2014) Medical Treatment for Adenomyosis and/or Adenomyoma. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **53**, 459-465. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.04.024>
- [35] Harada, T. and Taniguchi, F. (2010) Dienogest: A New Therapeutic Agent for the Treatment of Endometriosis. *Women's Health*, **6**, 27-35. <https://doi.org/10.2217/WHE.09.72>
- [36] 彭超, 周应芳. 子宫腺肌病药物治疗选择及长期管理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(5): 516-519.