

引起子宫腺肌病患者凝血功能变化的相关因素

伊法拉·地里木拉提, 阿比达·阿不都卡德尔*

新疆医科大学第一附属医院妇科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月9日; 录用日期: 2024年4月2日; 发布日期: 2024年4月10日

摘要

子宫腺肌病是一种常见的妇科疾病, 主要由子宫内膜腺体及间质在子宫肌层生长引起。临床症状主要表现为月经过多(甚至致严重贫血)、严重痛经、不孕、子宫增大等。近些年来有国内外报道指出, 子宫腺肌病患者并发血栓性疾病的风险较高, 由此可推测子宫腺肌病患者的凝血功能可能存在异常。目前涉及引起子宫腺肌病患者凝血功能发生改变的因素较为广泛, 其可包括雌激素水平、子宫体积大小、贫血、新生血管形成、炎症因子等, 各因素间相互作用, 共同促进子宫腺肌病患者凝血功能变化的发生与进展。

关键词

子宫腺肌病, 凝血功能, 综述

Factors Associated with Changes in Coagulation Function in Patients with Adenomyopathy

Yifala·Dilimulati, Abida·Abudukadeer*

Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 9th, 2024; accepted: Apr. 2nd, 2024; published: Apr. 10th, 2024

Abstract

Adenomyopathy is a common gynecological disease, mainly caused by the growth of endometrial glands and stroma in the myometrium. The main clinical symptoms are menorrhagia (even severe anemia), severe dysmenorrhea, infertility, uterine enlargement and so on. In recent years, it has been reported at home and abroad that patients with adenomyopathy have a higher risk of throm-

*通讯作者。

botic diseases, so it can be inferred that there may be abnormal coagulation function in patients with adenomyopathy. At present, there are a wide range of factors involved in the change of coagulation function in patients with adenomyopathy, including estrogen level, uterine size, anemia, neovascularization, inflammatory factors, etc. All factors interact with each other to jointly promote the occurrence and progress of coagulation function changes in patients with adenomyopathy.

Keywords

Adenomyopathy, Coagulation Function, Review

Copyright © 2024 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. 子宫腺肌病的概述

子宫腺肌病(adenomyosis, ADS)是一种妇科常见疾病,常发生于30~50岁已生育妇女,其发生机制尚未明确,导致罹患ADS原因之一为分娩时体内催产素水平升高,促进宫缩,易引起子宫内膜异位的发生。部分年轻未生育的女性,由于行各类宫腔操作也可导致子宫腺肌病的发生[1]。据统计,ADS可影响10%至80%的未绝经女性[2],其患病率在不孕和慢性盆腔疼痛的妇女中甚至更高。约15%的ADS患者合并子宫内膜异位症,约50%合并子宫肌瘤[3]。随着子宫内膜周期性增生、剥脱、出血等使患病女性出现各种形式的盆腔疼痛[4]、月经过多(甚至致严重贫血)、严重痛经、不孕、异常子宫出血(AUB)、子宫增大压迫膀胱可引起尿路症状、压迫肠管可引起肠刺激症状,对患者身心健康造成严重影响。其中也有35%子宫腺肌病患者无典型症状表现。ADS虽为一种妇科良性疾患却拥有恶性肿瘤边界不清、具有侵袭性等特征表现。对于有生育需求或有保留子宫意愿的患者常采用口服激素类药物或局部给药保守治疗可以很好的抑制子宫内膜生长,使子宫内膜蜕膜化和萎缩,从而缓解患者不适症状,控制疾病进展[5]。服用激素类药物同时也可导致突破性出血(breakthrough bleeding, BTB)等副作用[6],因多数患者存在终身治疗管理可能,故需根据患者的不同临床症状及个人需求制定个性化治疗方案。对于无法耐受长期药物治疗或药物治疗失败的生育年龄患者,可采用子宫内膜消融术(endometrial ablation, EA),或选择保留生育功能的手术(fertility sparing surgery, FSS),其手术原则为切除病变组织的同时保留子宫肌层的强度和完整性。研究发现术前使用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a) [7],可以有效抑制中枢性促性腺激素的分泌,从而诱导一种低雌激素和促进凋亡的状态,进而可减轻患者病情进展,并对减少围手术期并发症包括术中出血、紧急输血、紧急全子宫切除等起到一定作用。对于无生育需求的患者行全子宫切除术为其根治方法。近些年来相关研究报道指出,子宫腺肌病患者存在血液纤溶系统被激活、血小板异常活化、且多伴有血管内皮损伤、患者血液处于一种高凝状态[8]。ADS患者伴随的高凝状态可导致脑梗死[9]或者深静脉血栓(venous thromboembolism, VTE) [10] [11]、弥散性血管内凝血(disseminated or diffuse intravascular coagulation, DIC) [12]等的发生。现对导致子宫腺肌病凝血功能发生变化的相关因素进行综述,为临床预防及治疗腺肌病患者伴随的深静脉血栓等研究提供新思路。

2. 引起子宫腺肌病患者凝血功能改变的相关因素

2.1. 雌激素水平

子宫腺肌病是一种雌激素依赖性疾病,ADS患者病灶的进展与患者体内的雌激素水平具有相关性

[13]。天然雌激素由卵巢和胎盘分泌产生, 其包括雌二醇 E2、雌酮 E1、雌三醇 E3。临床上多使用的雌激素类药物常以雌二醇为母体而合成。雌激素除了有促进及维持女性生殖器官和第二性征的作用, 还对皮肤毛发、调节脂肪代谢、心血管、内分泌、骨骼的生长和成熟、精神情绪等均有显著影响。有学者相关研究发现子宫腺肌病原位和异位内膜细胞中均可发现与雌激素合成代谢相关的 P450 芳香化酶的表达和雌孕激素受体的表达[14]。据此可知异位内膜病灶不仅可自身产生雌激素, 并同时可刺激异位的内膜病灶继续增殖, 且其活性高于正常子宫内膜组织。通过在临床工作中使用 GnRH-a 类药物造成雌激素水平下降可影响 ADS 患者病情进展[15], 亦可说明 ADS 患者病情进展与雌激素关联密切。我国学者研究发现[16], 性激素水平变化可引发血液高凝状态, 进而可导致静脉血栓等疾病的发生。ADS 患者异位病灶的周期性生长可对机体产生一定的刺激作用, 促使体内的性激素水平增多, 纤维蛋白原水平上升、溶纤活性下降、血液黏稠度增加、凝血功能发生改变、最终增大血栓形成风险。

2.2. 子宫收缩异常

通过 MRI 检查发现子宫内肌层的信号强度与中肌层及外肌层之间均存在差异[15], 子宫壁的内肌层区域被称为子宫内肌层交界区(endometrial myometrial interface, EMI)。若 MRI 检查提示 EMI 区厚度超过 12 mm、EMI 区最大与最小厚度差值 > 5 mm 时或 EMI 区与子宫肌层厚度的比值 > 40%可高度怀疑 ADS [17]。EMI 几乎完全由平滑肌细胞构成, 结缔组织成分少, 缺乏黏膜下层, 子宫内腺体与肌层组织直接接触。ADS 患者异常子宫蠕动可影响妊娠结局[18] [19], 并使部分 EMI 区神经异常植入并进一步促进异位病灶的生长, EMI 区不规则增厚可导致非妊娠期子宫收缩的方向、节律、幅度及协调性改变[20]。

ADS 作为一种雌激素依赖性疾病, 体内过多的雌二醇能够引起 ADS 患者 EMI 平滑肌细胞内游离 Ca^{2+} 浓度迅速升高, 刺激催产素受体(Oxytocin receptor, OXTR)的正常表达, 产生多种中枢和外周生理反应, 使子宫平滑肌细胞收缩增加, 加快内膜侵袭过程, 导致 EMI 组织损伤[21]。EMI 被破坏时将导致子宫内腺体侵入肌层, 异位内膜组织的这种浸润繁殖及周期性活动, 可使 ADS 患者痛经症状逐渐加重, 子宫肌层明显肥大和增生并导致子宫收缩异常, 最终使子宫体积逐渐增大, 宫腔内膜增生范围增大。且由于子宫收缩欠佳易出现经量过多的表现, 凝血酶来不及作用最终表现为较多块状经血。一部分合并子宫平滑肌瘤的 ADS 患者当子宫肌瘤体积较大时, 可加重子宫增大, 月经量、白带量增多等症状, 使凝血功能进一步受到影响。

2.3. 贫血

贫血是因为人体外周血中的红细胞减少, 因为红细胞由血红蛋白构成, 通常用血红蛋白来代表贫血程度, 同时也检测红细胞的数目。超声提示患有 ADS 的患者中在经期大量出血的发生率较高, 并且每增加一个超声特征失血量可增加 22%。子宫腺肌病患者由于长期经期出血量较多可导致合并贫血且使患者凝血功能发生改变, 也有部分发病前就合并贫血的患者, 因腺肌病病情的进展使血红蛋白进一步降低, 若未及时改善贫血可加重病情。张德玉[22]等研究发现合并贫血的 ADS 患者血小板计数 PLT 高于非贫血者, 凝血酶时间 TT 较非贫血者短, 可得知合并贫血的 ADS 患者机体处于相对高凝状态。我国相关学者相关研究还发现[4]合并贫血的 ADS 患者无论在出血期还是非出血期其活化部分凝血酶原时间 APTT 和凝血酶时间 TT 均显著小于非贫血者。且贫血程度越重其在非出血期的血小板计数 PLT 越高, 高凝倾向更明显。合并贫血的 ADS 患者体内组织氧摄入量降低, 同时因贫血所造成的缺血及缺氧环境可使内皮细胞损伤修复途径受阻, 血管内皮功能异常进一步加重。除外, 由于子宫腺肌病患者合并贫血可导致血管中斑块不稳定程度加重, 血栓脱落风险会由此上升, 从而导致组织缺血缺氧状态进一步加剧。同时, 由于贫血导致的低一氧化氮分泌、抗血小板聚集、红细胞流动及变形能力、血液黏滞性等作用会受到抑制,

血栓形成风险会大大增加。考虑到子宫腺肌病行子宫全切术时存在大出血风险, 故术前必须纠正贫血, 以降低发病率与死亡率。

2.4. 新生血管形成

ADS 患者子宫肌层由于被内膜及腺体不断侵入使得子宫内膜及肌层的血管形态及神经逐渐的发生变化[23]。通常经超声诊断可见 ADS 患者病灶区血管垂直于子宫内膜分布, 其与子宫平滑肌瘤患者病灶区血管环形分布可形成显著差异。根据血管新生平衡学说[24], 正常情况下, 由于血管新生诱导因子和抑制因子的相互作用使毛细血管或毛细血管后静脉发展成为新的血管。一旦血管新生诱导因子和抑制因子之间存在动态平衡被打破, 就会激活血管系统萌生出新的血管或者抑制血管系统使血管退化, 因此调控因子的平衡情况决定了血管的生长状态[25]。ADS 患者病情进展与血管生成关系密切。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)唯一直接作用于内皮细胞的特异性有丝分裂原, 在子宫腺肌病子宫中, 其表达较强的范围均在包绕子宫内膜和异位内膜的肌层中, 子宫腺肌病患者 EMI 主要由增生的血管构成。血管内皮生成因子对内皮细胞增殖、分化、迁移等不同环节起诱导作用, 而子宫内膜中血管数目的变化在子宫腺肌病发生发展过程中起到重要的作用, 在 VEGF 等因素的作用下, 在位和异位子宫内膜及其周围组织中可能形成新生血管网[26], 并使原有血管网的形态发生改变, 以增加血供维持腺肌病病灶存活和生长。有研究通过术后对 ADS 患者的病灶病理检查发现子宫内膜和子宫肌层的血管形态出现明显改变, 并且考虑这种变化可能与月经量过多关联密切。子宫内膜侵袭能力得到增强可能由于子宫内膜血管成分增多所致, 而内膜侵袭能力的加强可能会引起更为严重的临床症状。此外 ADS 是雌激素依赖性疾病, 其雌激素水平呈高表达状态, 而雌激素对众多血管生成因子均有上调作用, 子宫内膜血管成分的增多必然会使子宫内膜在月经周期中的出血量增多, 凝血功能发生改变。

2.5. 炎症因子

由于部分 ADS 患者既往有频繁宫腔操作史, 导致子宫肌层不断受损且恢复不完全, 从而导致子宫内膜腺体及间质逐渐侵入子宫肌层, 并伴有炎性细胞浸润和病灶周边平滑肌细胞的肥大及增生。由此而发生的炎症感染可能为 ADS 的诱发因素[27]。故此 ADS 也被认为是一种慢性炎症疾病, 而炎症是血栓形成的诱发因素。Kimura 等[28]在行手术切除子宫的子宫腺肌病患者标本间质中发现有大量炎性细胞和红细胞, 由此可推断 ADS 患者异位病灶中高表达的炎性介质可能会是血栓形成的诱发因素之一。炎症反应能够通过多种方式来促进血小板的活化以及增加血液循环中凝血因子的活性, 在炎症期间所形成的炎症介质不仅能够通过引起凝血而形成血栓, 且能使抗凝物质水平下调而进一步促进血栓形成。子宫腺肌病作为一种炎症性疾病, 其患者的月经量逐渐增多的机制之一, 可能是由于子宫肌层的病灶局部形成微血栓进而导致患者凝血功能发生改变所致, 而 ADS 患者长期的月经量增多, 可能进一步加重凝血功能的改变。因此, 凝血指标中各值的变化情况可以有有效的反应子宫腺肌病患者凝血功能变化的情况。

3. 小结

子宫腺肌病患者术前行凝血、纤溶指标的检测及妇科超声、核磁共振等检查, 对由于子宫腺肌病患者凝血功能改变所致的血栓栓塞性疾病的预防、早期诊断、临床诊疗等具有积极意义。

参考文献

- [1] 丁萍萍, 王长林. 青春期子宫腺肌病中西医病因病机研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(24): 200-202.
- [2] 赵丽, 李玉英, 袁芳. $\text{Nin}1$, $\text{IL-1}\beta$ 在子宫腺肌病和子宫内膜异位症中的表达及意义[J]. 临床医学进展, 2021,

- 11(7): 3277-3282. <https://doi.org/10.12677/acm.2021.117476>
- [3] 吴晚英. 子宫腺肌病的临床诊疗研究进展[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(6): 36-39.
- [4] Zhai, J.Y., et al. (2020) Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Seminars in Reproductive Medicine*, **38**, 129-143. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716687>
- [5] 潘兆兰, 罗茜茜. 子宫腺肌病保守治疗研究进展[J]. 河北中医, 2023, 45(9): 1580-1584.
- [6] 丁梦凯, 顾振鹏, 刘志慧, 等. 子宫腺肌症药物治疗的研究进展[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(2): 47-50.
- [7] 谭爱丽, 洛若愚, 龚梦. 子宫腺肌病病灶切除术前使用 GnRH-a 预处理的价值[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(12): 909-913.
- [8] 沈晓宇, 刘明越. 子宫腺肌病血栓前状态和凝血因子变化的效果[J]. 中国医药指南, 2022, 20(2): 86-89.
- [9] 覃克敏, 隆海银, 陈基云, 等. 子宫腺肌病相关脑梗死的临床特点分析[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(2): 133-135.
- [10] 张会媛, 王安琪, 王霞, 等. 子宫腺肌病发生血栓性病变的风险及临床特点[J]. 国际妇产科学杂志, 2022, 49(3): 250-255.
- [11] Hong, E.Y., Lin, H.Z. and Fong, Y.F. (2020) Venous Thromboembolism and Adenomyosis: A Retrospective Review. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*, **9**, 64-68. <https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT.77.19>
- [12] Cernogoraz, A., Schiraldi, L., Bonazza, D., et al. (2019) Menstruation-Related Disseminated Intravascular Coagulation in an Adenomyosis Patient: Case Report and Review of the Literature. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, **35**, 32-35. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1488956>
- [13] 孙媛媛. TGF- β 1 和 CTGF 与子宫腺肌病纤维化的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2021.
- [14] 成萍, 纪燕琴, 周明辉, 等. 子宫腺肌病患者芳香化酶 P450、环氧化酶 2 及雌、孕激素受体表达的研究[J]. 中国基层医药, 2015, 22(3): 326-329.
- [15] 陆黎娟, 方晓慧, 孙园园, 等. 滋肾清心法对子宫腺肌病患者 GnRH-a 治疗后低雌激素症状和性激素水平的影响[J]. 广西医学, 2022, 44(13): 1545-1548.
- [16] 杜清. 性激素水平变化与肺动脉血栓栓塞症(PTE)发病的相关性研究[J]. 健康女性, 2021(39): 95.
- [17] Bazot, M. and Dara, E. (2018) Role of Transvaginal Sonography and Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Uterine Adenomyosis. *Fertility & Sterility*, **109**, 389-397. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.024>
- [18] 卢佳, 胡兵, 李欢. MRI 及超声评估子宫腺肌病患者子宫内膜-肌层交界区研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2022, 38(8): 1262-1265.
- [19] 李金皎, 段华, 汪沙, 等. 子宫腺肌病患者子宫肌层平滑肌细胞生长状态与增殖特点的研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(5): 29-34.
- [20] 子宫腺肌病伴不孕症诊疗中国专家共识编写组. 子宫腺肌病伴不孕症诊疗中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(4): 287-295. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101441-20200222-00078>
- [21] 王俊文, 张凤花, 付强, 等. 重度痛经的弥漫性子宫腺肌病子宫内-肌层交界区神经病理改变初步探讨[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2017, 4(2): 126-128.
- [22] 王丽平, 汪沙, 张颖, 等. 雌二醇对子宫腺肌病患者子宫内-肌层交界区平滑肌细胞游离 Ca^{2+} 调节模式的初步研究[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(5): 351-354.
- [23] 潘臧钰. 不同月经周期子宫腺肌病患者与健康人群阴道微生物组的差异[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2023.
- [24] 张德玉, 彭超, 周应芳, 等. 子宫腺肌病患者凝血功能的改变及其临床意义[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(11): 749-753.
- [25] 王慧莹, 刘木彪. 子宫内膜异位症抗血管生成治疗的研究进展[J]. 妇产与遗传(电子版), 2012, 2(4): 36-40.
- [26] 陈慧, 郎茂竹, 王婧, 等. 下调环状 RNA Hsa-circ-PVT1 对子宫腺肌病异位子宫内膜间质细胞增殖、侵袭及血管生成作用机制的影响[J]. 现代妇产科进展, 2023, 32(3): 182-187.
- [27] 孙瑶琦, 蒋惠慈, 刘洁. 炎症因子与子宫腺肌病发病机制研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(1): 96-100.
- [28] Kimura, F., Hanada, T., et al. (2021) Case of Adenomyosis Causing the Activation of the Coagulation System after a Complete Loss of Endometrium Following Microwave Endometrial Ablation. *The Journal of Obstetrics and Gynecology Research*, **47**, 3385-3391. <https://doi.org/10.1111/jog.14898>