

· 论 著 ·

左炔诺孕酮宫内缓释系统对增生过长子宫内膜结构的影响

翁梅英, 李琳, 冯淑英*, 谢梅青, 洪顺家

摘要:目的 用组织病理学和电镜检查左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)放置前后增生过长子宫内膜局部病理变化,以评估 LNG-IUS 对子宫内膜增生过长患者的治疗效果。方法 在光镜和电镜观察 25 例增生过长子宫内膜患者 LNG-IUS 放置前后子宫内膜组织学和超微结构的变化。结果 放置前子宫内膜超微结构表现为细胞增殖活跃,纤毛细胞增多,上皮细胞微绒毛丰富,细胞突起增多,细胞核大,细胞浆内细胞器丰富。LNG-IUS 放置后 6 个月,光镜下观察子宫内膜明显变薄,子宫内膜腺体数目明显减少,腺腔变小,腺体发育不良,腺上皮呈立方状或低柱状,间质细胞明显蜕膜样变。子宫内膜超微结构表现为细胞变性,增殖明显受到抑制,上皮细胞固缩,纤毛细胞很少,细胞微绒毛明显减少,细胞间隙增宽,细胞核不规则,染色质边聚,内质网扩张,线粒体肿胀,糖原减少。结论 LNG-IUS 对于治疗简单型和复杂型子宫内膜增生过长的患者是有效的,组织病理学和超微结构研究均提示子宫内膜增殖受到明显抑制,逆转增生过长的子宫内膜。

关键词: 子宫内膜增生过长;左炔诺孕酮宫内缓释系统;超微结构

中图分类号 R711.32 文献标识码 A 文章编号:1009-9727(2012)5-596-04

Effect of LNG-IUS on endometrial ultrastructure. WENG Mei-ying, LI Lin, FENG Shu-ying, XIE Mei-qing, HONG Shun-jia. (Sun Yat-sen Memorial Hospital, Guangzhou, 510120)

Abstract: Objectives To explore the endometrial changes after inserting levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) by pathology and electron microscopy and evaluate its therapeutic effects on endometrial hyperplasia. Methods Endometrial changes in 25 patients with endometrial hyperplasia were studied by light and electron microscope. Results Endometrium was increased with ciliated cells, developed cilia, abundant epithelial microvilli and cellular processes, large nuclei and abundant organelle in cytoplasm before LNG-IUS insertion, showing active proliferation features. After insertion, endometrial proliferation was inhibited, including epithelium pycnosis, less cellular processes, less epithelial microvilli and ciliated cells, scarce cilia, wider intercellular space, irregular nuclei, chromatin condensation, incomplete nuclear membrane, dilated endoplasmic reticulum, swollen mitochondrion and decreased glycogen. Conclusions Pathological and ultrastructure studies showed LNG-IUS can inhibit endometrium proliferation and treat simple and complex endometrial hyperplasia.

Key words: Endometrial hyperplasia, Levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS), Ultrastructure

子宫内膜增生过长(endometrial hyperplasia, EH)是无排卵型功能性子宫出血常见的病理,多见于围绝经期妇女,表现为月经周期紊乱,月经过多,不规则出血等。药物治疗目前仍是治疗子宫内膜增生过长的主要方法,最常用的药物为口服左炔诺孕酮,用药期间能较好地控制月经过多,但对简单型或复杂型子宫内膜增生的转化不理想,长期服药有出现肝功能异常,体重增加等副作用,且停药后复发率高^[1]。左炔诺孕酮宫内缓释系统(LNG-IUS)是一种新型的宫内节育器,含有 52mg 左炔诺孕酮(LNG),放置宫腔后以 20 μ g/24h 的剂量释放 LNG,已广泛应用于女性避孕,有研究显示, LNG-IUS 使用者的月经量明显减少,并有可能逆转子宫内膜增生过长的病理状态^[2]。本研究采用组织病理学和电镜检查,观察 LNG-IUS 放置前

后增生过长子宫内膜的变化,以评估 LNG-IUS 对子宫内膜增生过长患者的治疗效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2000 年 9 月到 2002 年 3 月在中山大学孙逸仙纪念医院妇产科内分泌门诊就诊的无排卵功血患者 25 例,年龄 30~50 岁,均已生育 1 胎或以上,病程 2~15 年,主要临床表现为月经过多,经期延长和不规则出血,经病理检查证实为子宫内膜增生过长,其中简单型子宫内膜增生过长 22 例,复杂型子宫内膜增生 3 例。全部患者均未绝经,排除妇科恶性肿瘤、子宫肌瘤和子宫内膜息肉,以及肝肾疾病、血液系统疾病等全身性疾病。所有患者入组前 3 个月内均未使用过激素类药物,就诊时子宫腔内无节育器。

1.2 方法

基金项目 广东省科技计划项目(No.2010B031600201)

作者单位 广州中山大学孙逸仙纪念医院 广东 广州 510120

作者简介 翁梅英(1963~),女,硕士,主治医师,主要从事妇科及宫腔镜诊断工作。

* 通讯作者 E-mail: shuyingfeng@126.com

1.2.1 病例处理 所有患者在治疗前详细询问病史,进行乳腺和妇科检查,妇科超声检查测子宫内厚度,行宫腔镜检查取子宫内膜活检。治疗前先观察一个月经周期,按 PBAC 评分表记录月经量评分,根据 Higham 的标准^[3],每月 PBAC 评分超过 100 相当于月经量大于 80ml,可诊断为月经过多。于月经周期第 5~7d 放置 LNG-IUS,之后每天用月经卡记录出血情况,第 3、6、12 个月回院随访,随访内容包括月经情况及 PBAC 月经量评分,体重,血压,血常规和肝肾功能,不良反应,妇科超声检查测子宫内厚度。放置后 6 个月行宫腔镜检查取子宫内膜活检。

1.2.2 标本处理 25 例患者治疗前和放置 LNG-IUS 6 个月后分别取子宫内膜活检,以 10% 甲醛溶液,常规石蜡包埋,5 μ m 切片,HE 染色,分为治疗前组和治疗后组。其中 2 例简单型增生过长患者留取子宫内膜标本送电镜检查,放置后 6 个月再次取子宫内膜复查;透射电镜标本制作,具体操作步骤按文献^[4]进行。

1.2.3 光镜观察 光镜下观察子宫内膜增生过长患者治疗前后的子宫内膜组织学变化,按 Johannisson 等^[4]的方法进行子宫内膜形态计量指标测定,每张玻片在 400 倍光镜下选择 10 个高倍视野测量以下 5 项代表子宫内膜细胞增殖活性的形态指标:①横断面腺体数;②腺细胞核分裂数(记数 1000 个腺细胞中的核分裂数);③横切面腺腔的直径(μ m)(以 Olympus 专

用测微尺测量);④腺上皮细胞高度(μ m)(以 Olympus 专用测微尺测量);⑤间质细胞核分裂数(记数 1000 个间质细胞中的核分裂数)。

1.2.4 电镜观察 日立 H-600 透射电镜观察,拍片。观察指标包括子宫内膜上皮细胞,间质细胞,胶原纤维,毛细血管。尤其是代表依赖雌激素征象的超微结构如细胞表面纤毛、微绒毛、粗面内质网等。

1.3 统计学方法 用 SPSS 软件 11.0 进行统计学分析,计量资料采用以 $\bar{x} \pm SD$ 表示,治疗前后子宫内膜厚度和形态计量学结果比较采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 子宫内膜厚度及血红蛋白变化 25 例患者放置 LNG-IUS 后第 1 个月经周期的月经量均明显减少,放置后第 3、6、12 个月 PBAC 评分明显减少,与治疗前相比分别下降 55.00%、81.48%、88.58%,同时血红蛋白明显升高,放置后 6 个月血红蛋白已上升经 (128.3 ± 7.5)g/L,差异有统计学意义($t=5.823$ $P < 0.05$)。所有患者都在放置前及放置后第 3、6、12 个月在非出血期用 B 超测量子宫内膜厚度,治疗后子宫内膜厚度逐渐变薄,在治疗 6 个月后子宫内膜厚度为 (3.9 ± 0.9)mm ($3 \sim 4.5$ mm),与治疗前比较有统计学意义($t=6.954$ $P < 0.01$),见表 1。

表 1 放置 LNG-IUS 前后月经量、血红蛋白和子宫内膜厚度变化

Table 1 Before and after placed LNG-IUS the change of menstrual quantity, hemoglobin and endometrial thickness

时期 Time	例数 No.case	PBAC 评分 PBAC scores	血红蛋白(g/L)	子宫内膜厚度(mm)endometrial thickness
放置前 Before placed	25	184.6 \pm 83.5	105.7 \pm 11.5	9.8 \pm 2.1
放置后第 3 个月 3 months later	25	81.5 \pm 28.5	117.1 \pm 10.8	5.5 \pm 1.3
放置后第 6 个月 6 months later	25	30.5 \pm 10.5	128.3 \pm 7.5	3.9 \pm 0.9
放置后第 12 个月 12 months later	13	21.3 \pm 12.4	129.8 \pm 7.3	3.6 \pm 0.5

2.2 子宫内膜组织学改变 放置前宫腔镜下可见内膜局灶性或普遍性肥厚,水肿,伴有息肉样改变,内膜极度肥厚者外观呈脑回样结构。子宫内膜活检结果呈简单型或复杂型增生过长,其中简单型增生过长 22 例,复杂型增生过长 3 例。放置后 6 个月复查宫腔镜,可见子宫内膜明显变薄,可见血管显露。子宫内膜活检表现为子宫内膜腺体数目明显减少,腺腔变小,腺体发育不良,腺上皮呈立方状或低柱状,间质细胞有明显的蜕膜样变。

2.3 子宫内膜超微结构的改变 放置前子宫内膜总体表现为细胞增殖活跃,增生过长的子宫内膜表现为纤毛细胞较多,胞体较大,核大而圆,端面纤毛发达呈分枝状。上皮细胞表面微绒毛丰富,排列整齐,细胞突起多,腺上皮排列紧密,腺腔表面微绒毛、纤毛密集,

基底膜厚薄均匀(见图 1)。细胞核大,常染色质丰富,核仁明显,细胞浆内细胞器丰富,线粒体丰富、嵴多,粗面内质网无肿胀,糖原丰富,可见大量的电子致密颗粒。偶可见幼稚细胞,核大、圆,常染色质丰富,细胞器少。间质丰富,无肿胀。

放置后子宫内膜总体表现为细胞变性,增殖明显受阻,间质细胞明显蜕膜化:子宫内膜上皮细胞固缩,细胞突起减少,细胞表面微绒毛明显减少、断裂,纤毛细胞很少,纤毛稀少。细胞间隙增宽,细胞核呈不规则,常染色质呈小凝块状,染色质边聚现象,核膜不完整,内质网扩张,脱颗粒,线粒体肿胀、嵴不清,糖原减少,基底膜不完整。可见凋亡细胞(见图 2)。腺上皮细胞微绒毛少,核质呈小凝块状。间质细胞增大,细胞器丰富,核大,常染色质丰富,呈蜕膜样细胞(见图 3)。

胶原纤维肿胀、部分溶解,间质水肿(见图 4)。

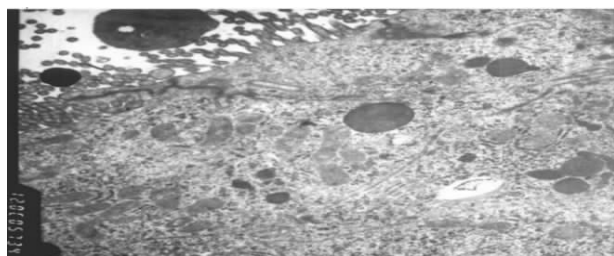


图 1(治疗前)增生过长子宫内膜上皮细胞表现(EM× 12000)

Fig 1 (Before treatment) Epithelial cell performance of endometrial hyperplasia(EM× 12000)

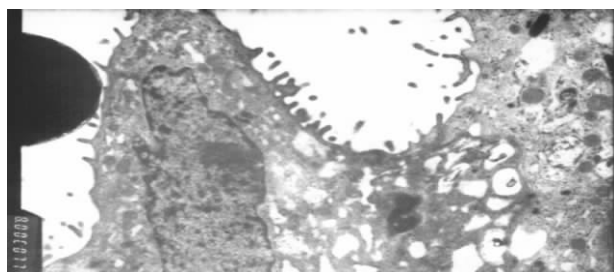


图 2 LNG-IUS 治疗 6 个月后子宫内膜腺上皮微绒毛脱落,内质网扩张,线粒体肿大,可见凋亡细胞(EM× 8000)

Fig 2 After 6 months of LNG-IUS treatment, Epithelial cell performance of endometrial hyperplasia(EM× 8000)



图 3 LNG-IUS 治疗 6 个月后子宫内膜间质细胞蜕膜化:细胞增大,细胞器丰富,核大,常染色质丰富(EM× 12000)

Fig 3 After 6 months of LNG-IUS treatment, Metamorphosis of endometrial stroma cells (EM× 12000)



图 4 LNG-IUS 治疗 6 个月后子宫内膜间质水肿,胶原纤维肿胀,部分溶解(EM× 5000)

Fig 4 After 6 months of LNG-IUS treatment, endometrial interstitial edema, collagen fiber swelling and partly dissolved (EM× 5000)

3 讨论

3.1 组织学评价 LNG-IUS 对增生过长子宫内膜的作用 LNG-IUS 是一种新型高效的宫内节育系统,

兼有口服避孕药的高效性、IUD 的长效性及皮下埋植的简易性,主要机制是子宫内膜局部 LNG 浓度较高,使子宫内膜腺体萎缩和间质蜕膜化,同时也导致月经减少、闭经,在起到避孕作用还具有治疗作用。在放置 LNG-IUS 后,大部分妇女出现月经量减少甚至闭经。研究发现^[5],月经量减少和闭经的妇女月经周期中各项激素变化均显示为有排卵型,仅少数为无排卵或黄体不足,结果提示 LNG-IUS 造成闭经的主要原因是由于宫腔内局部高浓度 LNG 使子宫内膜萎缩所致,而非卵巢功能衰退。进一步的研究提示^[6],使用 LNG-IUS 避孕期间表现为子宫内膜局部强烈的抗增殖效应,内膜的抑制率达 100%,放置后 1 年内肉眼所见内膜全部变薄,光镜所见的形态学改变为腺体数目减少,呈立方或扁平状,间质蜕膜样变,血管扩张。

在本研究中发现 25 例子宫内膜增生过长的患者 LNG-IUS 放置后 3 个月 B 超测子宫内膜厚度显著下降,6 个月复查宫腔镜结果显示子宫内膜明显变薄,子宫内膜活检提示原来子宫内膜增生过长的病理变化已全部消失,表现为子宫内膜腺体萎缩,间质蜕膜化,表明宫腔局部高浓度的 LNG 可抑制雌激素对子宫内膜的刺激作用,使增生过长的子宫内膜逆转,无一例患者出现不典型子宫内膜增生,提示 LNG-IUS 对于子宫内膜增生过长的患者治疗是有效且安全的。

3.2 电镜检查在子宫内膜研究中的临床意义 目前电镜检查组织的超微结构变化已被应用于子宫内膜方面的临床研究。纤毛为细胞膜的一种特殊结构,分布在上皮细胞表面,其规律性摆动可输送上皮表面的物质。微绒毛是细胞膜及胞质呈指状突起,具有增加细胞表面积的作用,有利于细胞吸收及物质交换^[7]。线粒体是细胞内能量供应的主要器官,细胞能量供应对细胞功能活动的盛衰具有决定性影响。粗面内质网和高尔基体是细胞内主要的合成分泌场所,粗面内质网的发达程度可以作为判断细胞分化程度和功能状态的一种形态指标,高尔基体与蛋白和脂质的包装、加工和运输有关,其发达与细胞分泌功能和细胞分化程度呈正相关。

子宫内膜纤毛细胞和微绒毛细胞的数量及其发育程度,是雌激素水平高低的重要表面标志,增生过长的内膜细胞表面特征是纤毛细胞与分泌细胞的比例增高及纤毛和微绒毛的高度发达,孕酮可以抑制纤毛、微绒毛的生长。雌激素能使子宫内膜上皮细胞胞质内的细胞器丰富,细胞功能活跃。

研究显示,子宫内膜上皮细胞的超微结构受雌孕激素影响而变化^[8],孕激素能使增生过长的子宫内膜中受雌激素刺激而产生的纤毛生长停止,上皮细胞微绒毛数目减少,腺上皮逐渐转变为分泌性单位,包括肥大的糖原—内质网—高尔基体—线粒体复合体,并伴有不同程度的间质蜕膜化,个体细胞自噬及死亡,引起腺上皮进一步萎缩。Pakarinen 等^[9]对 LNG-IUS 避孕妇女子宫内膜的电镜观察发现 LNG-IUS 放置后子宫内膜上皮变薄,上皮的纤毛、微绒毛稀疏、变短,细胞突起减少,细胞间隙增大,线粒体扩张,内质网扩张,间质细胞胞体增大,核圆,呈蜕膜样变,提示 LNG-IUS 对正常子宫内膜有明显抑制作用。但从超微结构水平探讨 LNG-IUS 对增生过长子宫内膜的作用机制的相关研究报道很少。

3.3 LNG-IUS 对增生过长子宫内膜超微结构改变的意义 本研究通过对放置 LNG-IUS 前后增生过长子宫内膜的超微结构进行比较,观察到治疗前子宫内膜上皮纤毛细胞表面的纤毛丰富、发达,纤毛细胞胞体较大,核大而圆,腺上皮细胞表面有微绒毛丰富,呈高雌激素水平作用的表现。放置 LNG-IUS 后纤毛细胞减少,表面纤毛稀少,上皮细胞表面微绒毛减少,不整,呈低雌激素影响的表现。

除了纤毛和微绒毛外,子宫内膜细胞中的粗面内质网、线粒体等也被认为是雌激素依赖性结构。雌激素能使子宫内膜上皮细胞胞质内的细胞器丰富,细胞功能活跃^[8]。本研究发现治疗前子宫内膜上皮细胞呈细胞功能活跃的表现:细胞浆内的细胞器丰富,内质网、高尔基体丰富、发育好,线粒体体积大,形态各异无肿胀,糖原丰富,而治疗后上皮细胞胞浆内的内质网扩张,脱颗粒,发育差,线粒体肿胀,嵴不清,胞浆电子密度低,糖原减少,呈细胞功能受抑制的状态。此外,放置前上皮细胞呈柱状,排列参差不齐,呈假复层样结构,胞核大,常染色质丰富,可见核仁,细胞间偶可见一储备细胞(核大,圆,常染色质丰富),间质丰富,无肿胀等,呈增殖活跃的表现。放置 LNG-IUS 后上皮细胞呈增殖合成受抑制的表现,上皮细胞呈立方形,上皮变薄,核大,呈不规则状,齿状突起,核质呈小凝块状,未见储备细胞,偶可见凋亡细胞。间质细胞胞体大,核圆,常染色质丰富,呈蜕膜样变,纤维肿胀,部

分溶解。

综上所述,简单型和复杂型子宫内膜增生过长的患者使用 LNG-IUS 治疗后,组织病理学和超微结构的研究均提示子宫内膜对雌激素的敏感性下降,子宫内膜细胞增殖受到明显抑制,可逆转增生过长的子宫内膜。LNG-IUS 对于治疗简单型和复杂型子宫内膜增生过长的患者是有效的,是一种长效、简便、安全的治疗方法。

参考文献:

- [1] Cao ZY. Chinese obstetrics and gynecology[M]. Edition 1st, Beijing: People's medical publishing house, 1999, 1839, 1841-1843(In Chinese) (曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 第1版, 北京: 人民卫生出版社, 1999, 1839, 1841-1843)
- [2] Wildemeersch D, Janssens D, Pylyser K et al. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system[J]. Maturitas, 2007, 57(2): 210-213.
- [3] Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart [J]. Br J Obstet Gynecol, 1990, 97(8): 734-739.
- [4] Kang ZL, Cai WQ. Electron microscopy technique in clinical medicine application[M]. Edition 1st, Sichuan Chongqing publishing house, 1988, 102-120, 289.(In Chinese) (抗振镛, 蔡文琴. 电子显微镜技术在临床医学的应用[M]. 第1版, 四川: 重庆出版社, 1988, 102-120, 289)
- [5] Johannisson E, Landgren BM, Diczfalusy E. Endometrial morphology and peripheral steroid levels in women with and without intermenstrual bleeding during contraception with the 300 microgram norethisterone (NET) minipill [J]. Contraception, 1982, 25(1): 13-30.
- [6] Xiao BL, Zhou LY, Zhang XL et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device [J]. Contraception, 1989, 41(4): 353-362.
- [7] Beatty MN, Blumenthal PD. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: safety, efficacy and patient acceptability[J]. Ther Clin Risk Manag, 2009, 5(3): 561-574.
- [8] Kleini PJ, Gronroos M, Rauramo L et al. Ultrastructural features of endometrial atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinomas and the plasma level of estrogens [J]. Gynecol Oncol, 1980, 9(2): 162-169.
- [9] Pakarinen P, Lahteenmaki P, Lehtonen E et al. The ultrastructure of human endometrium is altered by administration of intrauterine levonorgestrel[J]. Hum Reprod, 1998, 13(7): 1846-1853.

收稿日期: 2012-01-17 编辑: 符式刚