doi:10.11659/jjssx.08E018030

·临床研究·

盆腔异位蜕膜在足月剖宫产术中的临床特征分析

包碧惠[1],杨 玲[1],鲁诗勇[1],何 芳[1],陈莉媚[1],曹莉莉[2],卢春冬[2] (1.成都市青白江区妇幼保健院妇产科,四川 成都 610300;2.陆军军医大学第一附属医院妇产科,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探讨在卵巢和胎盘激素的影响下,子宫腔以外出现典型的蜕膜组织而导致异位蜕膜性出血或急性产后出血性蜕膜病的生物学行为和病理机制,为临床准确诊断和及时救治提供参考资料。**方法** 2017年8月至2018年1月成都市青白江区妇幼保健院足月孕剖宫产术461例,发现3例异位蜕膜。我们对3例异位蜕膜进行临床特征分析和病理形态观察,并结合文献评估其健康风险和防治措施。**结果** 3例异位蜕膜患者无内异症史,曾痛经、不孕,或无症状,仅术中发现空泡状、充血灶、淤血斑块、实性结节、灶性出血,镜下见蜕膜化间质细胞聚集,细胞核无异型性。因异常血管生成、炎症反应的临床特点,异位蜕膜可发生急性产后出血性蜕膜病等重症病例,为临床全面认识、科学防治提供了依据。**讨论** 孕期异位蜕膜见于子宫浆肌层、卵巢、大网膜、宫颈、阴道等,常缺乏临床症状和体征而易被误诊、漏诊,病因不清,未受到临床广泛重视,需警惕广泛出血威胁母儿生命的潜在风险,做好及时手术干预、维护母胎健康等应对措施。

[关键词] 异位蜕膜;剖宫产术;产后出血;子宫

[中图分类号] R719.8 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-08-13

Clinical features of ectopic decidua in term gestation

BAO Bi-hui[1],YANG Ling[1],LU Shi-yong[1],HE Fang[1],CHEN Li-mei[1],CAO Li-li[2],LU Chun-dong[2] (1.Department of Obstetrics and Gynecology,Maternal and Child Health Hospital of Qingbaijiang District,Chengdu Sichuan 610300,China;2.Department of Obstetrics and Gynecology,First Hospital Affiliated to AMU,Chongqing 400038,China)

Abstract: Objective To explore the biological behavior and pathologic mechanism of ectopic decidua hemorrhage or acute postpartum hemorrhagic deciduosis caused by typical decidua tissue outside the uterine cavity under the influence of ovarian and placental hormones,and provide reference for accurate diagnosis and effective treatment. **Methods** From August 2017 to January 2018,there were 461 term-pregnant women undergoing ceasarian section in maternal and child health hospital of Qingbaijiang district,of whom 3 cases with ectopic deciduas were diagnosed. The clinical characteristics and microscopic features of 3 cases were retrospectively analyzed. The risk assessment to human health as well as effective control measures of ectopic deciduas were further elucidated along with the relevant references. **Results** Three patients with ectopic decidua generally had no obvious clinical symptoms or endometriosis,though dysmenorrheal and infertility might happen before pregnancy. Only an intraoperative incidentally finding of specific lesions varied from vacuolar plaques, hyperemia,vascular nodules, solid nodules and local hemorrhagic change. Under light microscope, the decidualized stroma revealed large polygonal cell aggregates, without nuclear atypia. Due to the clinical features of abnormal angiogenesis and inflammatory reactions, ectopic decidua may cause severe cases such as acute postpartum hemorrhagic deciduosis,which could provide a basis for clinical comprehensive understanding and scientific prevention and treatment. **Conclusion** Ectopic decidua can happen in uterine seromuscular layers,ovary,great epiploon,cervix,vagina and so on,which is easy to be misdiagnosed or fails to be examined due to asymptom and nonspecific physical signs. It hasn't been unequivocally clarified and widely recognized,nor earned extensively considered for rarely life-threatening haemorrhagic deciduosis in the prepartum and postpartum period,which must be taken effective first-aid measures such as surgical intervention to protect maternal-fetal health.

Keywords: ectopic decidua;caesarean section;postpartum hemorrhage;uterus

子宫内膜蜕膜化是胚泡成功着床、胎盘形成至关重要的步骤。黄体中、后期的宫内膜基质(HESCs)表达和分泌催乳素(PRL)、WNT4和胰岛素样生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)等重要的蜕膜因子,并向蜕膜细胞分化[1]。异位子宫内膜上皮及其间质(endometriosis, EMT)、间皮下基质,在持续孕激素作用下蜕膜化,于卵巢、子宫、输卵管、大网膜、肠系膜、盆腔、阑尾等脏器表面,呈灰白色小结节或斑块、灶性出血,即蜕膜病、异位蜕膜,大多数无临床症状和体征而很难被发现[2]。通常于孕38周前或产后4~6周、数月,随孕激素减少,蜕膜样细胞逐渐萎缩、坏死、病灶自然消退,印证了EMT的自然疗法,无特殊情况不需任何临床干预[2-3]。异位蜕膜可产生粒细胞集落刺激因子

[通信作者] 鲁诗勇,E-mail:754562455@qq.com

(G-CSF)、前列腺素,引起感染指标增高、肌壁收缩,导致围产期腹膜刺激征、胎儿窘迫、复发性气胸、急性阑尾炎样症状[2-5]。蜕膜反应、异位蜕膜结节侵蚀血管出现下腹隐痛、腹腔大量出血、积血、灶性发炎、粘连、急性机械性肠梗阻或穿孔、肾积水、血尿、咯血、进行性贫血等罕见并发症,危及母儿生命[3,5-6]。偶有阴道充血、血性分泌物、点滴出血、接触出血、宫颈异常增生或无蒂息肉样、早期浸润性腺癌样变,阴道镜可明确宫颈异位蜕膜[2-3,5]。腹膜大片异位蜕膜可妨碍阴道分娩[2]。2017 年 8 月至 2018 年 1 月成都市青白江区妇幼保健院足月孕剖宫产术 461 例,其中发现 3 例异位蜕膜,本文分析其生物学行为和病理机制而增加临床认识,为准确诊断和及时救治做足准备。

1 资料与方法

1.1 临床资料

病例 1:31 岁,孕 1 产 0,孕 39^{+3} 周,因不规律腰腹胀痛伴胎动减少 1 d 入院。初次月经 11 岁(4 ~ 5 d/28 ~ 30 d,2016-09-18),偶而痛经。23 岁初婚,原发不孕 7 年。30 岁再婚后自然受孕。宫高 32 cm,腹围 100 cm,RO 位,宫颈 Bishop 评分 2 分。妊娠彩超:BPD 9.5 cm,FL 6.9 cm,AC 35.9 cm,AF 3.6 cm,AFI 6.9 cm,S/D 2.5。因胎儿珍贵,孕妇及家属要求剖宫产终止妊娠。

病例 2:30 岁,孕 3 产 1,38^{+3} 周孕,因不规律腰腹胀痛 1 d 入院。10 年前剖宫产,初次月经 12 岁(3 d/30 d,2017-01-18),偶而痛经。宫高 32 cm,腹围 100 cm,RO 位,宫颈 Bishop 评分 5 分。妊娠彩超:BPD 9.1 cm,FL 7.1 cm,AC 32.3 cm,AF 4.9 cm,AFI 11.0cm,S/D 2.42。NST 反应型。因瘢痕子宫、脐带缠绕(绕颈 1 周)行剖宫产。

病例 3:27 岁,孕 1 产 0,孕 41^{+2} 周,因不规则阴道流液 40 min 入院。初次月经 13 岁(5 d/26 ~ 45 d,2017-01-24),无痛经。21 岁结婚。入院时宫高 35 cm,腹围 101 cm,RO 位,宫颈 Bishop 评分 4 分。妊娠彩超:BPD 8.9 cm,FL 7.1 cm,AC 34.1 cm,AF 1.8 cm,AFI 4.2 cm,S/D 1.95。因胎膜早破、亚临床甲减(TSH 6.07 μIU/mL)、胎心监护疑胎儿窘迫要求剖宫产。

1.2 方法

于耻骨联合上缘两横指与两侧髂前上棘连线做横弧形剖宫产切口,或切开原瘢痕,长约 12 cm,钝锐性打开皮下脂肪、腹直肌筋膜、腹直肌、腹膜外筋膜、腹膜。膀胱腹膜返折下 0.5 cm 处横向切开 2 cm,稍下推膀胱,切开子宫浆肌层,两食指横向撕开、延长切口 10 cm,中弯钳打开羊膜,吸尽羊水,徒手娩出胎儿。干纱搽拭宫腔完毕后,2-0 可吸收缝线全层缝合子宫,加固浆肌层一遍,扣锁缝合腹膜,无张力“8”字缝合腹直肌,连续缝合前鞘,心形缝合皮下脂肪,皮内缝合皮肤,均采用可吸收缝线。

病例 1 术中见子宫膀胱反折腹膜外上方的浆肌层散在上皮样、卵圆形、半透明增生,边界清,质脆,触血(图 1a、b);膀胱反折腹膜增厚肿胀,血管粗大迂曲。避开病灶剖开子宫,以 ROP 位顺利取出一活女婴。检查双附件无异常,剪取异常增生组织 4 mm × 5 mm 各 2 片送病理。

病例 2 以 ROP 位顺利取出一活女婴。术中探查见左卵巢外上方凸起 3.0 cm × 2.0 cm × 1.5 cm 实性肿物(图 2a),表面光滑、淤血,外形不规则,质地偏硬。切除实性赘生物,送病检。

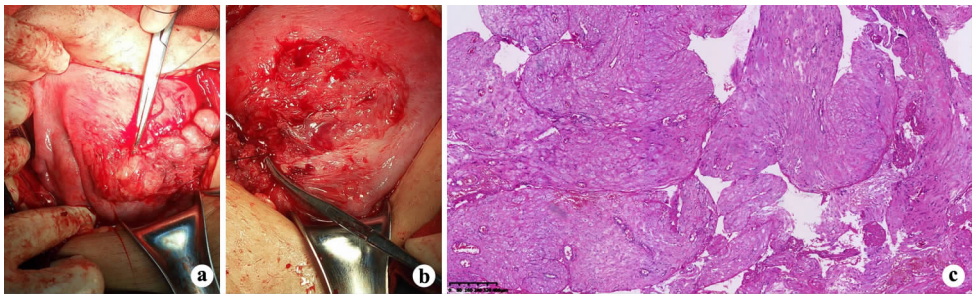
病例 3 以 ROT 位顺利取出一活男婴,探查见子宫后壁中下段左侧浆肌层见 4.0 cm × 5.0 cm 灶性出血结节(图 3a),形态不规则,血供丰富;子宫后壁右侧中下段散在半透明、不规则赘生物(图 3b),钳取部分病灶组织送检。

2 结果

3 例异位蜕膜患者无内异症史,术中分别见空泡状、质脆增生(图 1)及卵巢实性结节(图 2)、子宫后壁灶性出血、积血(图 3),病检均呈蜕膜样改变。病例 1 病理报告:平滑肌中见异位蜕膜样变的内膜组织,符合子宫内膜异位(图 1c)。病例 2 病检报告:子宫内膜异位伴间质细胞蜕膜样变(图 2b、c)。病例 3 病理报告:符合子宫内膜异位伴间质蜕膜样变(图 3c)。3 例患者剖宫产后 28 d、42 d、3 个月、6 个月门诊及电话随访,均坚持纯母乳喂养,无异常子宫出血、急腹症等围产期或产褥期并发症,妊娠结局良好。

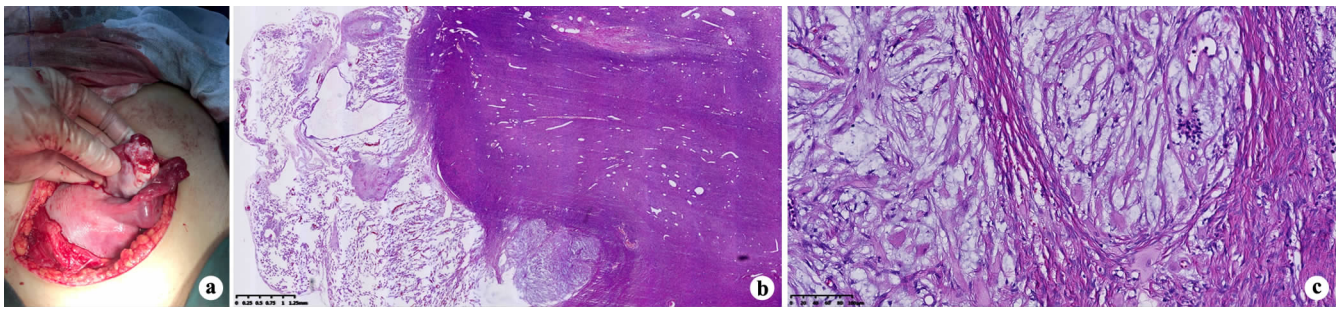
3 讨论

异位蜕膜于 1887 年首次描述,腹腔的蜕膜反应则于 1917 年首次观察到[5]。腹腔异位蜕膜和异位内膜的分布相似,因体腔上皮及其间充质、脂肪组织与 Müllerian 管上皮有共同的胚胎来源和分化潜能,在全身性孕激素诱导下也蜕膜化反应[5,7]。异位子宫内膜灶、卵巢、盆腹腔脏器浆膜面、大网膜及腹膜表面、胸膜、心包膜、膈、肺、肝、脾、膀胱、肾、阑尾、阴道和皮肤可见微观的蜕膜小簇,甚至淋巴播散或良性转移至腹主动脉 - 盆腔淋巴结,大小为 0.1 ~ 0.5 cm、非活动



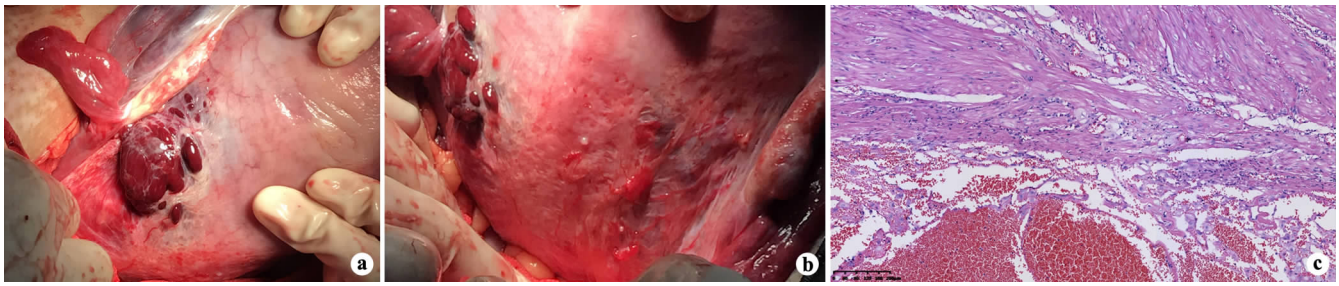
a:切口右上方突起卵圆形、分泌上皮样、半透明组织;b:切口左上方增生的片状组织,边界清、质脆、触血;c:增生组织光镜下呈蜕膜样变异位内膜,基质细胞肥大、胞界清晰、胞核小,胞外空间少、密度高(×40)

图1 膀胱反折腹膜外上方的子宫浆肌层异位蜕膜



a:左卵巢外上方灰白色、散在灶性出血的质硬结节;b:光镜下病灶组织由高度蜕膜样变的内异灶和实性纤维组织组成,典型蜕膜样区移行(×15.2);c:增生肥大、胞质丰富的异位蜕膜细胞及条带状致密纤维组织,散在含铁血黄素的组织吞噬细胞(×200)

图2 左卵巢实性异位蜕膜



a:子宫左后壁中下段散在大小不一的出血结节,表面仅有浆膜层,基底宽,呈暗红色或浅蓝色;b:子宫左后壁中下段对应的右下段颗粒状、半透明、形状不规则、散在结节,病灶基底部充血或浅蓝色淤血;c:显微镜下增生肥大的异位蜕膜细胞及出血后弥散的红细胞(×100)

图3 子宫后壁中下段浆肌层灶性增生、出血样异位蜕膜

的、不规则的子宫内膜腺体,潜在的分化机制尚不清楚[6]。大多数于剖宫产、产后输卵管结扎、类似急性阑尾炎的急腹症、阑尾切除等腹内手术,或宫颈不典型增生的细胞学随访时偶然发现,非妊娠妇女罕见[4,7]。病灶呈黄色、灰色、棕色或红色结节或斑块,超微结构见大量核小体、显眼的粗面内质网和高尔基复合体、糖原和脂肪小滴聚集胞浆[5]。

子宫内膜是蜕膜的自然前体,在孕激素刺激下,转录因子 Sp1 增强表达,PR 活化,通过 cAMP 和 ERK1/2、ER、PGR、表皮生长因子受体(EGFR)、C/EBPβ、Bmp2、Wnt4、Ihh 等多种信号通路,激活子宫内膜基质成纤维细胞蜕膜化[8-9]。蜕膜及小范围的子宫肌层旁分泌细胞因子、生长因子和蛋白酶,如 PRL、IGFBP-1、IL-8 和 VEGF、LIF、细胞集落刺激因子(G-CSF),调节胎儿衍生的外绒毛滋养细胞(EVT)侵入子宫基底膜程度和白细胞募集、母胎界面的免疫应答和胎盘发育,使母体对胎儿抗原免疫耐受和保护胚胎、胎盘发育[9-14]。蜕膜和高水平孕激素介导的内膜间充质细胞持续高表达组织因子(tissue factor,TF)、人纤溶酶原激活物抑制物-V1,凝血酶受体 PAR-1 和 PAR-2 也大大上调,抑制组织型纤溶酶原激活剂、尿激酶纤溶酶原激活物,独特的止血微环境使局部血流减少、缺氧、活性氧和 IL-8 表达,异位蜕膜适应性调节而表现异常血管生成、炎症反应、血管损伤、出血等[11]。本文 3 例异位蜕膜无 EMT 病史,妊娠晚期表现子宫浆肌层炎性充血斑块、多灶性出血、卵巢实性结节,光镜下病灶组织均呈典型蜕膜样

改变:细胞较大、多边形、铺砖样排列;胞质颗粒丰富,核圆、染色质细、小核仁,偶见上皮细胞内陷形成不规则、非活动期、发育不全的内膜腺状结构;间质毛细血管丰富,缺乏宫腔蜕膜的间质细胞、螺旋动脉、淋巴管和 EVT[5,14]。异位蜕膜细胞聚集、成片融合或多倍体突起,偶尔混杂平滑肌细胞,或过度拥挤呈空泡样变,或胞核偏位、印戒样,空泡大于 50% 出现间质细胞黏液沉积、水肿,但典型的蜕膜细胞,无异型性,无明显纤维化间质,Ki-67 指数低(<1%)、ER(+)、PR(+)、CK 5/6(-),而与转移性黏液细胞癌、恶性间皮瘤或肉瘤等鉴别[3,5-7,15]。

异位蜕膜与临床症状无普遍关联。2 例子宫异位蜕膜既往分别有 7 年、5 年未孕史,1 例卵巢蜕膜患者偶尔轻微痛经,正如绝大多数蜕膜病患者,无妊娠中、晚期严重的异位蜕膜出血,但出现不同程度的非特异性改变,病理检查排除了腺上皮来源肿瘤,增加了我们对妊娠期异位蜕膜的认识[3]。当蜕膜灶侵蚀子宫血管、引起机械性压迫和刺激,以及所含高浓度前列腺素引发肌壁强有力收缩,可发生腹腔出血、腹痛等围产期急腹症,临床需充分重视、快速诊断、启动外科手术干预,压迫止血、双极电凝或消融术,彻底清除盆腹器官的出血病灶及内异灶,同时为胎儿的抢救做好充分的准备[3-4,7]。

异位蜕膜是体腔浆膜组织在高水平孕激素诱导下的适应性改变。本文报告 3 例术中偶见的无症状性盆腔充血、淤血斑块、结节、出血多发灶而发现异位蜕膜侵蚀,提示我们识别蜕膜病临床特征,促使重症病例及时、准确的医学干预,避免医源性出血等疾病发生。

[参考文献]

[1] Tochigi H, Kajihara T, Mizuno Y, et al. Loss of miR-542-3p enhances IGFBP-1 expression in decidualizing human endometrial stromal cells[J]. Sci Rep, 2017, 7: 46591. doi: 10.1038/srep46591.

[2] van Diepen DA, Hellebrekers B, van Haaften AM, et al. Cervical deciduosis imitating dysplasia[J]. BMJ Case Rep, 2015, 2015. doi: 10.1136/bcr-2015-210030.

[3] 李媛媛,乔 宠. 妊娠期异位蜕膜的研究进展[J]. 现代妇产科进展,2016,25(1):772-773. doi:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2016.01.020.

[4] Chai D, Wijesuriya R. Deciduosis of the appendix: diagnostic dilemma continues despite MRI evidence[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2016, 98(8): e200-e202. doi: 10.1308/rcsann.2016.0242.

[5] Beck AP, Erdelyi I, Zeiss CJ. Endometrial decidualization and deciduosis in aged rhesus macaques (macaca mulatta)[J]. Comp Med, 2014, 64(2): 148-156.

[6] Kim HS, Yoon G, Kim BG, et al. Decidualization of intranodal endometriosis in a postmenopausal woman[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(1): 1025-1030.

[7] 梁利斌,钱庆辉,唐应成,等. 异位蜕膜临床病理学观察[J]. 中国实用医药,2010,5(7):156-157. doi:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2010.07.169.

[8] Wetendorf M, DeMayo FJ. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network[J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 357(1-2): 108-118. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.028.

[9] Large MJ, DeMayo FJ. The regulation of embryo implantation and endometrial decidualization by progesterone receptor signaling[J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 358(2): 155-165. doi: 10.1016/j.mce.2011.07.027.

[10] Large MJ, Wetendorf M, Lanz RB, et al. The epidermal growth factor receptor critically regulates endometrial function during early pregnancy[J]. PLoS Genet, 2014, 10(6): e1004451. doi: 10.1371/journal.pgen.1004451.

[11] Schatz F, Guzeloglu-Kayisli O, Arlier S, et al. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding[J]. Hum Reprod Update, 2016, 22(4): 497-515. doi: 10.1093/humupd/dmw004.

[12] Lee CH, Kim TH, Lee JH, et al. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway is required for endometrial decidualization in mice and human[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e75282. doi: 10.1371/journal.pone.0075282.

[13] Lee D, Jo JD, Kim SK, et al. The efficacy of intrauterine instillation of granulocyte colony-stimulating factor in infertile women with a thin endometrium: a pilot study[J]. Clin Exp Reprod Med, 2016, 43(4): 240-246. doi: 10.5653/cerm.2016.43.4.240.

[14] Lash GE. Molecular cross-talk at the feto-maternal interface[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 5(12). doi: 10.1101/cshperspect.a023010.

[15] Keresztúri A, Kozinszky Z, Daru J, et al. Pregnancy rate after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for the treatment of endometriosis following surgery[J]. Biomed Res Int, 2015: 282301. doi: 10.1155/2015/282301.

(编辑:左艳芳)