DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.08.009
第22卷第8期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 8
734 2000年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2000

论著

文章编号:1000-5404(2000)08-0734-04

子宫内膜异位症的子宫内膜上皮细胞整合素β_3亚单位的变化

徐惠成,史常旭 (第三军医大学附属西南医院妇产科,重庆 400038)

提 要:目的 探讨子宫接受性改变在子宫内膜异位症(EM)致不孕中的作用及其调节因素。方法 收集EM患者(23例)及非子宫内膜异位症患者(29例)的子宫内膜和血清,进行整合素β_3亚单位免疫组化方法和雌、孕激素(E_2、P)放射免疫测定,并进行比较。结果 EM患者子宫内膜上皮细胞整合素β_3亚单位含量显著低于非子宫内膜异位症患者,而血清E_2、P浓度无明显差异。结论 EM患者子宫内膜上皮细胞整合素β_3亚单位含量明显降低,子宫接受性下降,是EM致不孕的重要原因之一,EM患者子宫内膜上皮细胞整合素β_3亚单位表达异常与雌、孕激素无关,EM患者异常升高的细胞因子可能是导致整合素表达异常的重要原因。

关键词:子宫内膜异位症;整合素β_3亚单位;雌、孕激素;不孕
中图法分类号:R711.71 文献标识码:A

Expression change of integrin β_3 subunit on endometrial epithelial cells in endometriostic patients

XU Hui-cheng, SHI Chang-xu (Department of Gynecotokology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the relationship between uterine receptivity and endometriosis (EM)-induced infertility and explore the possible factors regulating uterine receptivity. Methods Samples of endometrium and serum were collected from 23 patients with EM and 29 without this disorder. The expression of integrin β_3 subunit in endometrial epithelial cells was detected with immunohistochemical methods. Estrogen (E_2) and progesterone (P) were determined with radioimmunoassay. All results were compared with those of the control. Results The concentration of integrin β_3 was significantly lower in those with endometriosis than those without this disorder. While, no obvious difference was found in the concentration of E_2 and P between the 2 groups. Conclusion One of the main reasons for EM might be the obviously decreased expression of integrin β_3 subunitin endometrial epithelial cells that contribute to the reduce of uterine receptivity. The abnormal expression of integrin β_3 subunit in EM patients might result not from the change of E_2 and P concentration, but from the increase of some cell ular factors.

Key words: endometriosis; integrin β_3 subunit; progesterone; estrogen; infertility

子宫内膜异位症(Endometriosis, EM)是妇女不孕最常见原因之一,其致不孕的机制尚不完全清楚。近来研究发现,子宫接受性下降导致胚泡着床障碍是EM致不孕的重要原因之一。子宫内膜上皮细胞整合素β_3亚单位的表达是目前公认的子宫接受性标志。本课题采用免疫组化法和放射免疫法分别检测EM患者和对照组子宫内膜上皮细胞整合素β_3亚单位含量和血清雌孕激素浓度,以探讨子宫接受性改变在EM致不孕中的作用及其可能调节因素。

作者简介:徐惠成(1970—),男,浙江省兰溪市人,硕士,医师,主要从事女性不孕症方面的研究。电话:(023)68752710

收稿日期:2000-01-20;修回日期:2000-05-08

1 材料和方法

1.1 研究对象

1997年11月至1998年6月因不孕就诊于本院的未生育患者,在黄体中期行腹腔镜检查,除外全身性疾患、月经紊乱、内膜组织学分期为非分泌中期患者,术前3月未使用任何激素及免疫制剂,按腹腔镜诊断选择研究对象并分组:①EM组:23例,年龄23~34岁,平均28.3岁,均为腹腔镜诊断EM患者,按AFS分期一期EM 13例,二期10例;②对照组:29例,年龄21~34岁,平均26.7岁,腹腔镜检查为正常盆腔24例,子宫肌瘤2例,卵巢冠囊肿3例。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 行腹腔镜检查当日晨6:00~7:00时抽取

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

空腹肘静脉血 2~3 ml, 常规分离血清, 贮存于—20 ℃冰箱统一行 E_2、P 测定。腹腔镜检查明确诊断并选择研究对象, 常规消毒后刮取少许子宫内膜, 存放于液氮中待用, 检查时统一用 10%中性福尔马林固定液固定, 石蜡包埋, 切片, HE 染色, 参照 Noyes 标准进行子宫内膜组织学分期, 除外非分泌中期标本。

1.2.2　血清 E_2、P 测定　　应用天津九鼎医学生物工程有限公司的 E_2、P 放免测试盒, 按说明书进行操作。

1.2.3　子宫内膜上皮细胞整合素β_3 亚单位测定　　一抗为鼠抗人整合素β_3 亚单位单抗, 由国家计生委计划生育研究所王介东博士惠赠, S-P 试剂盒购自北京中山生物工程有限公司, 主要实验步骤: 脱蜡, 进水, 抗原修复, 0.3%过氧化氢封闭, 0.1%胰酶消化, 依次加正常山羊血清、Ⅰ抗、Ⅱ抗和Ⅲ抗, DAB 显色, 复染, 封片。对染色后标本进行图像分析处理, 计算平均光密度代表整合素β_3 亚单位含量。

1.3　统计学处理

采用 t 检验, 数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。

2　结果

2.1　血清 E_2 浓度

EM 组为(55.9±34.2)pg/ml, 对照组为(58.9±33.0)pg/ml; 血清P 浓度 EM 组为(6.41±2.36)ng/ml, 对照组为(6.40±3.75)ng/ml, EM 组与对照组相比 E_2 和 P 差异均不显著($P<0.05$)。

2.2　子宫内膜上皮细胞整合素β_3 亚单位水平

对照组子宫内膜上皮细胞表面有明显棕褐色着色, EM 组子宫内膜上皮细胞表面无着色, 见图 1、2。经图像分析, EM 组上皮细胞整合素β_3 含量为 28.5±0.33, 对照组为 4.35±1.18, 两组相比差异显著($P<0.05$), EM 组上皮细胞整合素β_3 亚单位含量显著低于对照组。

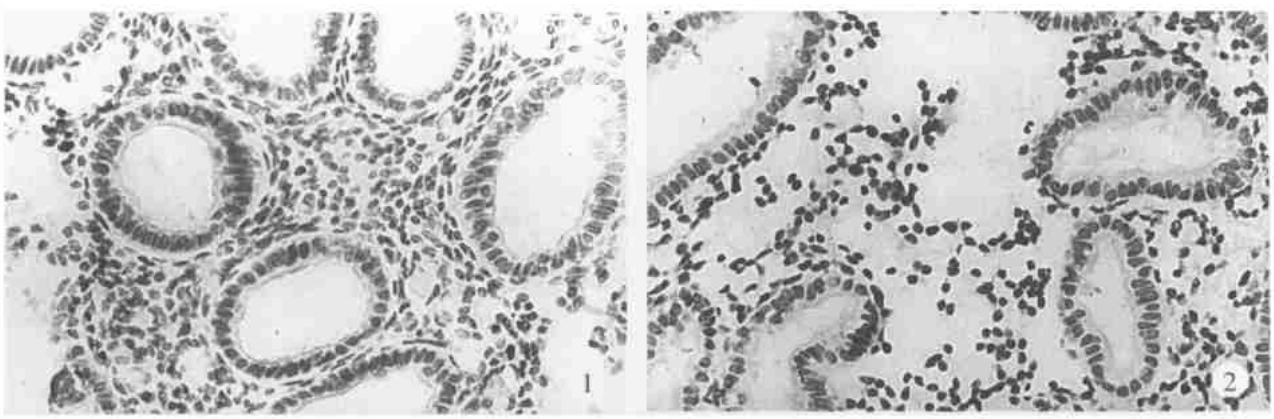


图 **1**　对照组子宫内膜整合素β_3 免疫组化染色, 上皮细胞膜上有棕黄色颗粒分布　(S-P×400)

Fig 1　Immunohistochemical staining of integrin β_3 in control group, brownish granules in the membrane of endometrial epithelial cells　(S-P×400)

图 **2**　**EM** 组子宫内膜整合素β_3 免疫组化染色, 上皮细胞膜上无棕黄色颗粒沉着　(S-P×400)

Fig 2　Immunohistochemical staining of integrin β_3 in EM group, brown in granules not found in the membrane of endometrial epithelial cells　(S-P×400)

3　讨论

胚泡着床是一复杂的生理过程, 必须胚泡和子宫内膜同步发育且相互配合, 子宫内膜仅在一极短时期内允许胚泡着床, 此期为着床窗口期。目前胚泡着床机制尚不清楚, 其基本本质为细胞粘附分子介导的细胞与细胞、细胞与基质间的相互作用过程。最新研究发现, 一类细胞粘附分子——整合素在子宫内膜表达有动态变化, 其中整合素β_3, 于月经周期第 19~20 天开始在子宫内膜上皮细胞表达, 与着床窗口期开放时间一致, 可作为子宫接受性的标志[1]。

3.1　EM 患者子宫内膜上皮细胞整合素β_3 亚单位与不孕

EM 是妇女不孕最常见原因之一, 目前为止, 其致不孕的机制尚不完全清楚, 尤其是轻度 EM, 亦无十分有效的治疗措施。近年发现子宫接受性下降可能是 EM 致不孕的重要原因之一。本研究发现轻度 EM 不孕患者分泌中期子宫内膜上皮细胞整合素β_3 表达低下, 与 Lessey 等[2] 报道的结果相符, Lessey 等尚发现即使在 EM, 经产妇子宫内膜上皮细胞整合素β_3 的表达高于不孕者, 提示子宫接受性下降是轻度 EM 致不孕的重要原因, 并可以解释临床所见 EM 妊娠的现象, 即在 EM 患者, 仅有部分患者整合素β_3 亚单位表达异常而不孕, 而表达正常者可妊娠, 由此可见, 对 EM 不孕患者, 采取措施提高整合素β_3 亚单位于子宫内膜上皮细胞的表达可能是有效治疗措施之一。

3.2　轻度 EM 不孕患者子宫内膜上皮细胞整合素β_3 亚单位与 E_2、P 的关系

整合素的表达受诸多因素调节, 在子宫, 整合素的

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表达主要受雌、孕激素的调节。目前普遍认为,孕激素诱导子宫内膜表达整合素,而雌激素则抑制整合素表达[3]。据报道,在黄体功能不全(LPD)患者,子宫内膜上皮细胞整合素 β_3 亚单位表达缺失,用外源性孕激素治疗后可恢复整合素 β_3 亚单位的正常表达,提示 LPD 子宫内膜整合素表达异常是由于孕激素分泌不足所致[4]。本研究发现 EM 不孕患者血清 E_2、P 均无异常,提示 EM 不孕患者子宫内膜整合素表达异常与雌、孕激素无关。有报道,子宫内膜整合素表达除受雌、孕激素调节外,尚受众多细胞因子和胚泡调节[5],如 EGF(表皮生长因子)、TGF(转化生长因子)等诱导子宫内膜表达整合素,IL-1、TNFα 和 IFN 等则抑制整合素在子宫内膜表达,胚泡亦通过分泌特定细胞因子调节整合素表达[6]。目前已发现,EM 患者有多种细胞因子异常,如 EM 患者腹腔液及血清 IL-1、IL-2、TNF 等均明显升高[7]。因此,EM 患者子宫内膜整合素表达异常可能是异常升高的细胞因子所致。应用细胞因子,如 EGF 等,提高子宫内膜上皮细胞整合素 β_3 亚单位表达,以提高子宫接受性可能是治疗 EM 不孕的有效措施。

目前整合素在胚泡着床中的作用机制尚不完全清楚,可能通过与配体结合直接介导细胞与细胞、细胞与细胞间粘附,或/和与配体结合后激活特定酶分泌或降解某些物质以利胚泡着床[8],对此,有待深入研究。

参考文献:

[1] Lessey B A. The use of integrins for the assessment of uterine receptivity[J]. Fertil Steril, 1994, 61(5): 812—813.
[2] Lessey B A, Castellbaum A J, Sawin S J, *et al*. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79(2): 643—649.
[3] Grosskinsky C M, Yowell C W, Sun J H, *et al*. Modulation of integrin expression in endometrial stromal cell *in vitro*[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(6): 2 047—2 054.
[4] Lessey B A, Yeb I T, Castelbaum A J, *et al*. Endometrial progesterone receptors and markers of uterine receptivity in the window of implantation[J]. Fertil steril, 1996, 65(3): 477—483.
[5] Santala P, Henio J. Regulation of integrin β-type cell adhesion receptors by cytokines[J]. J Biol Chem, 1991, 266(34): 23 505—23 509.
[6] Somon C, Gimeno M J, Mercader A, *et al*. Embryonic regulation of integrins β_3、α_4 and α_1 in human endometrial epithelial cell *in vitro*[J]. J Chin Endocrinol Metab, 1997, 82(8): 2 607—2 616.
[7] 胡 珊, 史常旭. 细胞因子在子宫内膜异位症不孕中的作用[J]. 国外医学: 妇产科分册, 1996, 23(4): 216—219.
[8] Sueoka K, Shiokawa S, Miyazaki T, *et al*. Integrins and reproductive physiology, expression and modulation in fertilization, embryogenesis, and implantation[J]. Fertil Steril, 1997, 67(5): 799—811.

(编辑 陈聪连)

经验与短篇

文章编号: 1000-5404(2000)08-0736-01

肺曲霉菌病误诊 10 例分析

Analysis of misdiagnosis of 10 cases of pulmonary aspergillosis

唐春兰, 崔社怀 (第三军医大学附属西南医院呼吸内科, 重庆 400038)

当前随着抗生素、激素及免疫抑制剂的广泛应用和诊断技术的不断提高,肺曲霉菌病的发病率呈增高趋势,但临床对本病的认识尚不足,容易误诊。本研究收集我院 1981~1999 年确诊为肺曲霉菌病而曾被误诊的住院病例 10 例,对其临床特征及误诊原因作简要分析。

1 临床资料

10 例肺曲霉菌病病例,男 7 例,女 3 例,年龄 23~60 岁,平均 42.8 岁。其中 2 例合并糖尿病,1 例合并白血病($ANL-M_5$),1 例为烧伤患者,1 例有"肾癌"病史。3 例误诊为肿癌,3 例误诊为肺结核,4 例诊断为一般肺炎。

临床表现:咳嗽 10 例;咯痰 9 例,大多为白色黏液痰,间歇少量脓痰;咯血 9 例,其中少量咯血或痰中带血 7 例,日咯血量 300~500 ml 1 例,日咯血量大于 500 ml 1 例;发热 3 例。体征无特异性,4 例于病变相应部位叩诊浊音,可闻及中细湿罗音,1 例为左全肺不张体征。

病变部位及 X 线表现:胸部平片显示单个团块状或球状阴影 3 例,不规则片状阴影 4 例,不规则片状影合并空洞者 3 例,

(下转 743 页)

作者简介: 唐春兰(1972—),女,四川省华蓥市人,医师。电话: (023)68754000-73048

收稿日期: 2000-03-29; 修回日期: 2000-05-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net