

子宫肌瘤、子宫肌瘤合并子宫腺肌病结合带的超微结构变化及Cx43表达

贾喜菲 宋静慧 萨日娜

【摘要】 目的 探讨子宫肌瘤、子宫肌瘤合并子宫腺肌病结合带的超微结构变化及间隙连接蛋白 43 (connexin43, Cx43) 的表达变化与子宫肌瘤、子宫肌瘤合并子宫腺肌病发病的关系。**方法** 收集 2009 年 11 月至 2010 年 11 月内蒙古医学院附属医院妇科因子宫肌瘤(增生期 16 例, 分泌期 14 例)、子宫肌瘤合并子宫腺肌病(增生期 14 例, 分泌期 16 例)切除子宫者各 30 例为试验组, 同期因宫颈上皮内瘤样病变 III 级切除子宫者 30 例为对照组(增生期 15 例, 分泌期 15 例), 通过透射电镜观察三组中无诊刮术史、无剖宫产术史、无子宫手术史者各 4 例的子宫结合带、内膜及试验组肌瘤部位的超微结构变化; 同时采用 SP 免疫组化法检测 Cx43 在各组子宫结合带、内膜及试验组肌瘤中的表达水平。**结果** (1) 子宫肌瘤合并子宫腺肌病组与子宫肌瘤组在子宫结合带均表现为平滑肌细胞、核增大, 异染色质增多, 染色质边移, 提示两者子宫结合带处的肌细胞功能减退, 子宫肌瘤合并子宫腺肌病组中核膜可见增长的密斑, 明显扩张的粗面内质网、肿胀的线粒体及空泡化现象。肥大细胞在两组中均多与平滑肌细胞相邻, 而在肌瘤部位细胞少而小, 部分细胞无完整胞膜, 周围可见脱出的高密度颗粒, 其中子宫肌瘤合并子宫腺肌病组中肥大细胞形态各异, 数目增多, 多数有完整胞膜, 见高密度颗粒, 且细胞周围见较多胶原纤维分布。子宫内膜腺上皮细胞表面微绒毛密集、增粗, 线粒体增大增多、粗面内质网扩张等改变在子宫肌瘤合并子宫腺肌病组更明显。(2) 子宫肌瘤组及对照组中 Cx43 在子宫内膜层及子宫结合带中的表达增生期均高于分泌期 ($P < 0.05$); 而 Cx43 在子宫肌瘤合并子宫腺肌病组中增生期与分泌期的子宫内膜层及子宫结合带中却无差异 ($P > 0.05$); 在两试验组中肌瘤部位的增生期与分泌期均无差异; 两试验组中 Cx43 表达趋势为子宫内膜 $<$ 子宫结合带 $<$ 肌瘤部位 ($P < 0.05$), 对照组中子宫结合带也明显高于子宫内膜; 子宫肌瘤组及对照组中 Cx43 表达在子宫内膜层及子宫结合带的同期比较均无差异, 且均明显高于子宫肌瘤合并子宫腺肌病组 ($P < 0.05$)。**结论** (1) 子宫肌瘤部位活跃的超微结构改变及 Cx43 的高表达可能与子宫肌瘤的发生有关; (2) 子宫肌瘤合并子宫腺肌病组的子宫结合带部位肌细胞功能减退及 Cx43 低表达以及子宫内膜细胞功能旺盛、侵袭力增强、易迁移等因素, 可能与子宫肌瘤合并子宫腺肌病有关。

【关键词】 连接蛋白 43; 缝隙连接部; 超微结构; 子宫肌瘤; 子宫肌瘤合并子宫腺肌病

The ultrastructure features and expression of Cx43 in the uterine junction zone of uterine myoma and myoma with adenomyosis JIA Xi-fei, SONG Jing-hui, SA Ri-na. Department of Gynecology, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

Corresponding author: SONG Jing-hui, Email: songjinghui2002@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the ultrastructure features combined with the change of connexin(Cx43) protein in uterine junction zone between uterine myoma and myoma with adenomyosis **Methods** From Nov. 2009 to Nov. 2010, 30 patients with uterine myoma and 30 patients with myoma with adenomyosis (including 16 cases with proliferative endometrium and 14 cases with secretory endometrium) as study group matched with 30 women with cervical intraepithelial neoplasia(CIN) III treated by hysterectomy as control group (including 15 cases with proliferative endometrium and 15 cases with secretory endometrium) were enrolled in this study in Affiliated Hospital to Inner Mongolia Medical College. The ultrastructure of eutopic endometrium, uterine junction zone and myoma in both groups without history of dilatation and curettage, C-section and uterine surgery were observed by using transmission electron microscopy. The expression of Cx43 in uterine junction zone of patients with uterine myoma was detected by immunohistochemistry staining.

Results In the junction zone of two study groups, the muscle cell nuclei were bigger, irregular nuclear membrane, the muscle cell of myoma with adenomyosis perinuclear organelles paramorphia, and collagen disorders. There were longer dentate in which muscle cells of nuclear surface of the uterine junction zone and mitochondria were the volume increased significantly vacuolization. The rough endoplasmic reticulum were more prominent in myoma with adenomyosis group. In two groups mast cells were adjacent to muscle cells, but small and less in myoma part, high density particle were seen in around. Mass cells grewed in number, they were different in sizes and morphous, in the cytoplasm, there were many electron density particles, collagen fiber was increased nearby. Microvilli on the surface of glandular epithelium were close, in the cytoplasm, mitochondria were enlarged and active in the myoma with adenomyosis group. The expression of Cx43 were higher in the proliferative phase than the secretory phase in the uterine myoma group and Control group ($P < 0.05$). The expression of Cx43 had no significant difference in the proliferative and the secretory phase in the endometrial, JZ of myoma with adenomyosis group ($P > 0.05$). The expression of Cx43 had no significant difference in the proliferative and the secretory phase in two study groups ($P > 0.05$). In two study groups, the JZ express of Cx43 was higher than endometrial and less than myoma part ($P < 0.05$). The expression of Cx43 had no significantly difference in the proliferative or the secretory phase of the uterine myoma group and Control group ($P > 0.05$), but obviously higher than the myoma with adenomyosis group. **Conclusions** The up-regulation of Cx43 expression and ultrastructure changes in the junction zone might play an important role in pathogenesis of uterine myoma. The down-regulation of Cx43 expression, decline of muscle cells function in JZ, and activity of glandular epithelium cells function might play an important role in pathogenesis of myoma with adenomyosis.

【Key words】 Connexin 43; Gap junctions; Ultrastructure; Uterine myoma; Myoma with adenomyosis

子宫肌瘤 (uterine myoma) 是女性生殖器最常见的良性肿瘤, 由平滑肌及结缔组织组成, 至少有 20% 育龄妇女有子宫肌瘤; 而当子宫内膜腺体及间质侵入子宫肌层时被称为子宫腺肌病, 约半数合并子宫肌瘤^[1]。但具体的发病机制和病因仍未明确。近年来人们对子宫结合带 (the uterine junction zone) 的研究越来越多, 对其与各种疾病发生的认识也越来越深刻, 比较成熟的观点认为子宫结合带结构和功能的异常与子宫腺肌病的发生关系密切, 也有研究显示子宫结合带的周期性、规律性收缩作用, 使子宫维持其正常功能状态, 而子宫肌瘤、子宫肌瘤合并子宫腺肌病等都与子宫结合带的异常运动密切相关^[2], 而这些研究多是针对影像学展开, 对于子宫肌瘤及子宫肌瘤合并子宫腺肌病中子宫结合带的细胞结构改变以及与其子宫结合带收缩相关的蛋白分子间隙连接蛋白 43 (connexin43, Cx43) 表达变化的国内外相关研究尚少。本试验对子宫肌瘤及子宫肌瘤合并子宫腺肌病的子宫结合带细胞超微结构及 Cx43 表达进行研究, 力求发现两者中子宫结合带的结构特点与分子变化与疾病发生的关系。

子宫结合带中细胞间隙连接蛋白 (connexin) 的有效表达为子宫协调性收缩提供了必要条件, Cx43 作为子宫结合带中最重要的间隙连接蛋白, 为相邻细胞间的通讯提供低电阻的通道, 对细胞的新陈代谢、内环境的稳定、细胞的增殖分化均起重要作用^[3]。基于以上背景, 本试验通过对子宫肌瘤组、子宫肌瘤合并子宫腺

肌病组及对照组中的子宫内膜层、子宫结合带及肌瘤部位的超微结构的观察及 Cx43 表达变化的研究, 进一步探索子宫肌瘤及子宫肌瘤合并子宫腺肌病的发病学。

对象和方法

一、研究对象

2009 年 11 月至 2010 年 11 月, 选取内蒙古医学院附属医院妇科因子宫肌瘤 (增生期 16 例, 分泌期 14 例)、子宫肌瘤合并子宫腺肌病 (增生期 14 例, 分泌期 16 例) 切除子宫者各 30 例为试验组, 平均年龄分别为 (46.96 ± 4.95) 岁、(43.22 ± 5.33) 岁; 同期因宫颈上皮内瘤样病变 III 级切除子宫者 30 例为对照组 (增生期 15 例, 分泌期 15 例), 平均年龄 (44.27 ± 6.20) 岁。所有病例术后均经病理组织学诊断, 术前 3 个月内未使用过激素类药物或放置宫内节育器, 不合并其他全身性疾病。同时从以上 3 组中选取无诊刮术史、无剖宫产术史、无子宫手术史者各 4 例作为透射电镜的研究对象^[4]。

二、方法

1. 透射电镜技术: 在子宫切除后 10 min 内将子宫沿子宫中线及宫角到中线处切开子宫, 刮除外层子宫内膜, 于子宫内膜基底层处取大小约 1 mm³ 组织数块, 作为内膜部分的研究对象, 在内膜基底层下约 5 ~ 8 mm 以内取材作为子宫结合带的研究对象^[4], 在肌瘤中心部位取材作为肌瘤部分的研究对象。所取标本立即置于 3% 戊二醛液中在 4 °C 下固定 4 h, 1% 的四氧化

钡 4 ℃ 下固定 2 h, 梯度酒精脱水, 环氧树脂 812 包埋剂渗透样品后行超薄切片, 2% 醋酸双氧铀及柠檬酸铅双染色, 采用 H-700H 型透射电子显微镜观察并摄片。

2. 免疫组化 SP 法: 制作标本时取子宫内膜、子宫结合带及肌瘤部分, 镜下将子宫肌层平分为内外两层, 观察时取子宫内肌层的内 1/2 为子宫结合带的研究视野^[5]。常规免疫组化 SP 法, 组织切片修复抗原后依次滴加兔抗人 Cx43 多克隆抗体(为美国 Genomapping 公司产品), SP 免疫组化染色试剂盒及 DAB 显色试剂盒均为福州迈新生物技术开发有限公司产品。镜下见胞浆或胞膜被染为棕黄色为阳性染色, 分析各部分 Cx43 阳性染色的平均吸光度值(AOD), 测量数据由计算机自动统计获得。

三、统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件包对数据进行统计学处理, 所测数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两个样本均数的比较采用 *t* 检验分析, 多个样本均数的比较采用方差分析, 以 *P* < 0.05 为有统计学意义。

结 果

一、透视电镜结果和分析

1. 子宫肌瘤组: 子宫结合带区域平滑肌细胞增大呈梭形, 核显著增大; 可见到 1~2 个核仁, 异染色质增多, 见染色质边移; 核膜呈不规则锯齿状凹陷, 表面密斑清晰; 核周线粒体增多增大、部分呈空泡化表现, 粗面内质网明显扩张(图 1); 肥大细胞膜欠完整, 胞内可见高密度颗粒, 异染色质丰富, 个别可见染色质边移(图 2), 在平滑肌细胞周围多见。

肌瘤部位的肌细胞挤压变形(图 3), 核仁较大, 核膜呈皱褶状凹陷, 可见深锯齿状核, 细胞间大量胶原纤维; 线粒体丰富, 体积较大; 粗面内质网池状扩张。肥大细胞少而小(图 4), 部分细胞无完整胞膜, 周围可见脱出的高密度颗粒。

子宫内膜腺上皮细胞间可见桥粒连接(图 5), 顶部可见多量微绒毛(图 6), 细胞器丰富, 异染色质增多且分布不均。

2. 子宫腺肌病合并子宫肌瘤组: 子宫结合带处肌细胞扭曲变形, 排列紊乱(图 7), 细胞核大、变形, 异染色质增多, 出现边集现象; 核膜多呈锯齿状, 表面可见清晰增长的密斑(图 8, 9)。线粒体空泡化, 肿胀明显(图 10); 粗面内质网扩张。细胞间胶原纤维走行紊乱, 偶可见团状密度增高的胶原簇(图 11)。

肥大细胞形态各异, 数目增多, 多数细胞有完整胞膜, 见高密度颗粒。肥大细胞多与平滑肌细胞相邻(图 12), 周围可见较多胶原纤维分布。

肌瘤部位肌细胞与子宫肌瘤组未见明显差异。

子宫内膜腺细胞核膜可见明显内陷, 亦可见桥粒连接; 表面微绒毛密集、增粗, 部分有脱落(图 13); 线粒体大而多, 结构完整; 粗面内质网扩张(图 14)。

3. 对照组: 子宫结合带中平滑肌细胞核膜表面见凹陷, 胞膜表面有密斑及小凹(图 15); 核周细胞器形态正常; 胶原纤维紧密排列在肌细胞周围, 细胞质稀疏, 见丰富的肌丝分布(图 16)。

子宫内膜腺上皮细胞排列整齐, 细胞之间紧密连接(图 17), 核周有完整的线粒体及散在分布的粗面内质网及高尔基体等细胞器, 细胞核居中、形态规则, 其内可见分布均匀的常染色质, 表面有稀疏的微绒毛。

肥大细胞核居中, 核仁清晰, 常染色质丰富; 胞膜完整, 胞质内有分布均匀的胞膜颗粒; 其与平滑肌细胞分布无关(图 18)。

二、Cx43 免疫组化的结果和分析(表 1)

Cx43 阳性表达主要定位于细胞质、细胞膜上, 胞核阳性染色不明显, 间质部几乎不表达(图 19~26)。

1. Cx43 在对照组中的表达: 子宫内膜层中增生期高于分泌期(*P* = 0.000); 子宫结合带层增生期高于分泌期(*P* = 0.042)。

表 1 三组增生期、分泌期子宫各部位中 Cx43 的表达($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	子宫内膜层	子宫结合带	肌瘤部位
对照组				
增生期	15	0.0953 ± 0.0064 ^a	0.1540 ± 0.0164 ^a	—
分泌期	15	0.0807 ± 0.0070	0.1407 ± 0.0179	—
子宫肌瘤组				
增生期	16	0.1019 ± 0.0111 ^{ac}	0.1425 ± 0.0173 ^{ac}	0.2050 ± 0.0210 ^a
分泌期	14	0.0886 ± 0.0123	0.1293 ± 0.0133 ^c	0.1893 ± 0.0206
肌瘤并腺肌病组				
增生期	16	0.0850 ± 0.0116 ^b	0.1136 ± 0.0247 ^b	0.2036 ± 0.0199 ^a
分泌期	14	0.0825 ± 0.0129	0.1125 ± 0.0211 ^b	0.1881 ± 0.0152

注: 与同组分泌期比较, ^a*P* < 0.05; 与同期对照组比较, ^b*P* < 0.05; 与肌瘤并腺肌病组比较, ^c*P* < 0.05

2. Cx43 在子宫肌瘤组中的表达: 子宫内层中增生期高于分泌期 ($P=0.004$); 子宫结合带层增生期高于分泌期 ($P=0.028$); 肌瘤部位增生期高于分泌期 ($P=0.048$)。

3. Cx43 在子宫肌瘤合并腺肌病组中的表达: 子宫内层中增生期与分泌期比较无统计学差异 ($P=0.584$); 子宫结合带层增生期与分泌期无差异 ($P=0.899$); 肌瘤部位增生期高于分泌期 ($P=0.023$)。

4. Cx43 在对照组、子宫肌瘤组、子宫肌瘤合并腺肌病组中增生期的表达: 子宫内层: 对照组与子宫肌瘤组之间无明显差异 ($P=0.075$), 对照组与子宫肌瘤合并腺肌病组有显著差异 ($P=0.008$), 子宫肌瘤组与子宫肌瘤合并腺肌病组之间有显著差异 ($P=0.000$)。子宫结合带层: 对照组与子宫肌瘤组之间无明显差异 ($P=0.111$), 对照组与子宫肌瘤合并腺肌病组有显著差异 ($P=0.000$), 子宫肌瘤组与子宫肌瘤合并腺肌病组之间有显著差异 ($P=0.000$)。肌瘤部位: 子宫肌瘤组与子宫肌瘤合并腺肌病组之间无明显差异 ($P=0.852$)。

5. Cx43 在对照组、子宫肌瘤组、子宫肌瘤合并腺肌病组中分泌期的表达: 子宫内层: 对照组与子宫肌瘤组之间无明显差异 ($P=0.062$), 对照组与子宫肌瘤合并腺肌病组之间无明显差异 ($P=0.648$), 子宫肌瘤组与子宫肌瘤合并腺肌病组之间无显著差异 ($P=0.142$)。子宫结合带层: 对照组与子宫肌瘤组之间无明显差异 ($P=0.095$), 对照组与子宫肌瘤合并腺肌病组有显著差异 ($P=0.000$), 子宫肌瘤组与子宫肌瘤合并腺肌病组之间有显著差异 ($P=0.014$)。肌瘤部位: 子宫肌瘤组与子宫肌瘤合并腺肌病组之间无明显差异 ($P=0.866$)。

6. Cx43 在对照组中增生期的表达: 子宫内层低于子宫结合带层 ($P=0.000$)。Cx43 在对照组中分泌期的表达: 子宫内层低于子宫结合带层 ($P=0.000$)。

7. Cx43 在子宫肌瘤组中增生期的表达: 子宫内层低于子宫结合带层 ($P=0.000$), 子宫内层低于肌瘤部位 ($P=0.000$), 子宫结合带层低于肌瘤部位 ($P=0.000$)。Cx43 在子宫肌瘤组中分泌期的表达: 子宫内层低于子宫结合带层 ($P=0.000$), 子宫内层低于肌瘤部位 ($P=0.000$), 子宫结合带层低于肌瘤部位 ($P=0.000$)。

8. Cx43 在子宫肌瘤合并腺肌病组中增生期的表达: 子宫内层低于子宫结合带层 ($P=0.000$), 子宫内层低于肌瘤部位 ($P=0.000$), 子宫结合带层低于肌瘤部位 ($P=0.000$)。Cx43 在子宫肌瘤合并腺肌病组中分泌期的表达: 子宫内层低于子宫结合带

层 ($P=0.000$), 子宫内层低于肌瘤部位 ($P=0.000$), 子宫结合带层低于肌瘤部位 ($P=0.000$)。

讨 论

一、子宫肌瘤、子宫肌瘤合并子宫腺肌病结合带的超微结构

结构是功能的基础, 当子宫结合带结构发生改变时, 将导致妇科某些疾病的发生。早在 2006 年肖国宏等^[6]报道子宫结合带结构的改变可导致子宫内膜癌的发生, 2010 年萨日娜等^[7]报道子宫结合带超微结构的改变可导致子宫腺肌病的发生。本研究通过透射电镜观察子宫肌瘤合并子宫腺肌病与子宫肌瘤在子宫结合带均表现为平滑肌细胞、核增大, 异染色质增多, 染色质边移, 表明两者子宫结合带均存在肌细胞功能减退。推测子宫结合带处肌细胞结构的改变可能与子宫肌瘤、子宫肌瘤合并子宫腺肌病的发病有关。

细胞器在生物新陈代谢过程中发挥着重要的作用, 其形态结构的变化与功能有着紧密的关系。线粒体是细胞生命活动、细胞内氧化磷酸化和形成能量的主要场所, 线粒体的增多、增大, 提示其功能活跃, 而其出现空泡化表现时, 表明功能减弱。粗面内质网是细胞内主要的合成分泌细胞器, 其数目增多、扩张, 提示细胞合成分泌功能旺盛。密斑是平滑肌细胞肌丝的附着点, 它超微结构的异常可能引起肌细胞正常钙离子活动的紊乱, 影响细胞骨架的稳定性^[8]。本研究显示子宫肌瘤合并腺肌病组中肌细胞线粒体空泡化更加明显、肌细胞膜表面可见密斑明显增长, 这与 Mehaseb 等^[4]和萨日娜等^[7]的研究一致。而且, 子宫肌瘤合并子宫腺肌病组中的子宫内层腺细胞微绒毛比子宫肌瘤组更密集、增粗, 线粒体增大、增多, 粗面内质网扩张明显, 提示子宫内层腺细胞功能旺盛, 使子宫内层腺细胞侵袭力增强, 子宫肌瘤、子宫肌瘤合并子宫腺肌病两组均表现平滑肌细胞周围见较多的肥大细胞, 但子宫肌瘤合并子宫腺肌病组中可见胶原纤维分布, 这可能是通过肥大细胞与胶原纤维形成黏附支架, 有利于细胞迁移^[9], 以上现象提示子宫内层细胞功能旺盛、侵袭力增强、易迁移等因素, 可能与子宫肌瘤合并子宫腺肌病有关。

本研究两组中的肌瘤部位肌细胞无明显差别, 均表现为肌细胞挤压变形, 核仁较大清晰, 可见深锯齿状核, 线粒体丰富, 体积较大, 可见池状扩张的粗面内质网, 细胞间可见大量胶原纤维。肌浆内可见糖原颗粒堆积。曾有研究证明雌激素可促进细胞内糖原的储备, 同时高浓度的雌激素可以导致内质网的扩张, 增加游离核糖体的数量, 推测本实验中肌瘤细胞内糖



图1 子宫肌瘤子宫结合带中肌细胞核膜明显内陷, 线粒体增大, 粗面内质网扩张(×12 000) 图2 子宫肌瘤子宫结合带肥大细胞与肌细胞相邻(×6000) 图3 子宫肌瘤组肌瘤部位扭曲变形的细胞核(×7000)

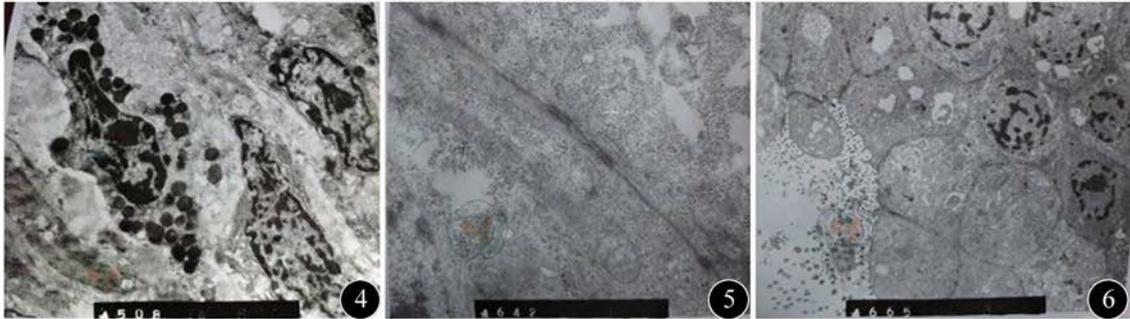


图4 子宫肌瘤组肌瘤部位中肥大细胞较小, 与肌细胞相邻(×6000) 图5 子宫肌瘤腺上皮细胞可见桥粒连接(×18 000) 图6 子宫肌瘤组腺上皮细胞顶部可见增多的微绒毛(×3600)



图7 子宫腺肌病合并子宫肌瘤子宫结合带核增大挤压变形(×4800) 图8 子宫腺肌病合并子宫肌瘤子宫结合带中肌细胞膜上密斑清晰、增长(×12 000) 图9 子宫腺肌病合并子宫肌瘤子宫结合带肌细胞膜上密斑增长(×12 000)



图10 子宫腺肌病合并子宫肌瘤子宫结合带核周细胞器空泡化明显(×24 000) 图11 子宫腺肌病合并子宫肌瘤子宫结合带中胶原紊乱, 可见簇状密度不均体(×10 000) 图12 子宫腺肌病合并子宫肌瘤子宫结合带肥大细胞与肌细胞相邻(×6000)

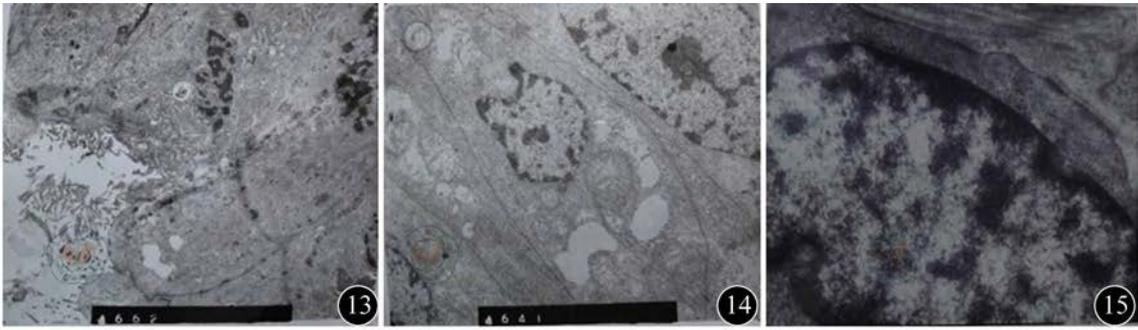


图13 子宫腺肌病合并子宫肌瘤腺上皮细胞微绒毛增粗、密集(×4800) 图14 子宫腺肌病合并子宫肌瘤腺上皮细胞线粒体增多增大,内质网扩张(×6000) 图15 对照组子宫结合带肌细胞膜上可见密斑(×27000)



图16 对照组子宫结合带核周细胞器形态正常,数量中等(×15000) 图17 对照组腺上皮细胞呈紧密连接(×12000) 图18 对照组子宫结合带中肥大细胞完整,与平滑肌细胞无关(×9000)

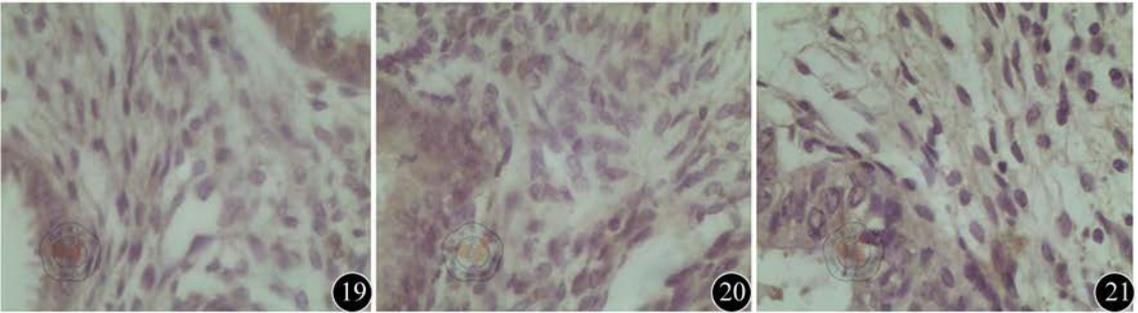


图19 对照组增生期子宫内膜Cx43表达免疫组化(×400) 图20 子宫肌瘤组子宫内膜Cx43表达免疫组化(×400) 图21 子宫腺肌病合并子宫肌瘤组子宫内膜Cx43表达免疫组化(×400)

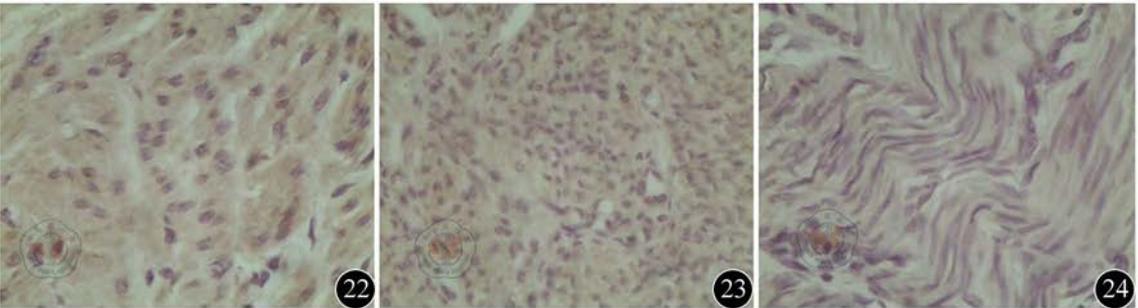


图22 对照组子宫结合带中Cx43表达免疫组化(×400) 图23 子宫肌瘤组子宫结合带中Cx43表达免疫组化×400倍 图24 子宫腺肌病合并子宫肌瘤组子宫结合带中Cx43表达免疫组化(×400)

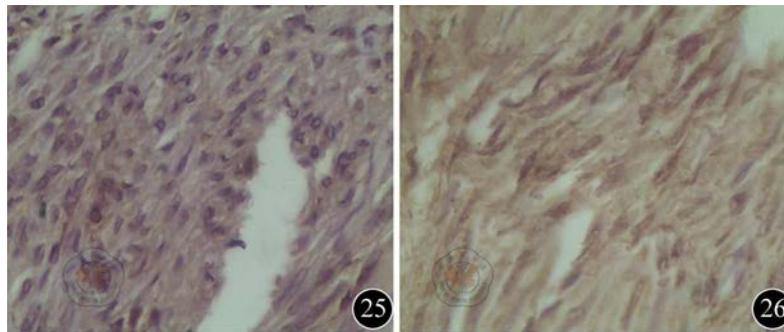


图25 子宫肌瘤组肌瘤部位Cx43表达免疫组化(×400)

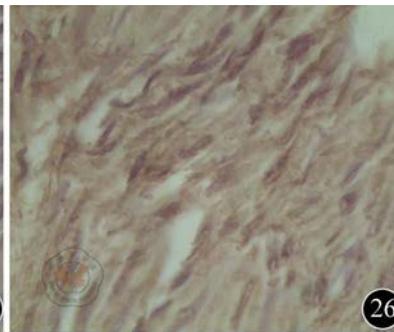


图26 子宫肌瘤合并子宫腺肌病组肌瘤部位Cx43表达免疫组化(×400)

原增多可能与雌激素的作用有关,而增多的糖原可能作为肌瘤细胞不断增生及代谢的能量。此外,肌瘤部位中肥大细胞数目有所减少且体积变小,呈脱颗粒状,提示肥大细胞处于高分泌状态。Chen等^[10]研究表明大量的雌激素可以使肥大细胞减少,引起脱颗粒,推测局部高雌激素的刺激作用可能促使肌瘤的发生。

二、子宫肌瘤、子宫肌瘤合并子宫腺肌病结合带的Cx43表达

Cx43是机体固有的、与细胞生长发育及增殖分化等密切相关的膜表面分子,被认为是进行细胞间通讯的物质基础,在维持机体组织器官正常结构及功能方面起重要作用^[11],其数量的多少可直接影响细胞及组织、器官的功能状态。

本研究中Cx43在试验组中子宫结合带的表达高于内膜,低于肌瘤部,对照组中子宫结合带处表达高于内膜,这种表达趋势可能与子宫结合带本身组织学特点及子宫各层的功能有关^[5];而肌瘤部位Cx43的高表达可能与雌激素有关^[12]。

子宫肌瘤组与对照组Cx43的表达在子宫结合带区域与子宫内膜处均增生期高于分泌期,这说明子宫结合带与内膜一样,受到雌、孕激素的影响,而肌瘤组织中,Cx43表达增生期高于分泌期,可能与肌瘤部位处的雌激素(estrogen)、孕激素(progestogen)、雌激素受体(estrogen receptor)、孕激素受体(progesterone receptor)含量不同有关,在增生期E水平较高,雌激素通过作用于孕激素在肌瘤组织中上调Cx43 mRNA和蛋白的表达,促进了间隙连接的形成;在分泌期,P的分泌可以直接抑制Cx43蛋白的表达^[13],使间隙连接介导的细胞间的接触生长抑制减弱,增加了肌瘤细胞的有丝分裂,从而刺激了肌瘤的生长。

子宫肌瘤组子宫结合带区Cx43的表达明显高于子宫肌瘤合并子宫腺肌病组。萨日娜等^[7]在研究单纯子宫腺肌病子宫结合带处Cx43表达情况时也有相似的结果。Cx43表达的降低可以引起间隙连接功能的减退,导致了子宫平滑肌细胞间高电阻通路,细胞间的

物质和信号传递减弱,从而平滑肌细胞不能同步兴奋,导致了肌细胞收缩功能异常,细胞失去彼此间调控和黏附而易发生侵袭^[14]。可能正是由于子宫肌瘤合并子宫腺肌病子宫结合带处Cx43的减低,引起子宫结合带不协调的收缩,导致其抵抗功能减弱,促进了腺肌病的发生。

综上所述,推测子宫结合带肌细胞功能减退、肌瘤部肥大细胞减少,引起脱颗粒,使局部高E的作用可能与子宫肌瘤的发生有关;子宫结合带肌细胞功能减退、细胞器结构改变导致子宫内膜细胞功能旺盛、侵袭力增强、易迁移等因素,可能与子宫肌瘤合并子宫腺肌病有关。

Cx43在子宫肌瘤合并子宫腺肌病组子宫结合带的表达显著低于子宫肌瘤组及对照组,说明其细胞间间隙连接功能减退,腺上皮细胞易侵袭入肌层,与腺肌病的发生有关;而两组在肌瘤部位显著高于对照组,推测Cx43在局部的过表达与子宫肌瘤的发生有关。

参 考 文 献

- [1] 乐杰. 妇产科学. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 325-332.
- [2] 萨日娜, 宋静惠, 李国慧. 子宫结合带的调节因素与相关疾病. 内蒙古医学院学报, 2009, 31: 422-426.
- [3] Ye N, Bathany C, Hua SZ. Assay for molecular transport across gap junction channels in one-dimensional cell arrays. Lab Chip, 2011, 11: 1096-1101.
- [4] Mehaseb MK, Bell SC, Pringle JH, et al. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. American Society for Reproductive Medicine, 2009, 31: 559-572.
- [5] Mori A, Zhai YL, Toki T, et al. Distributin and heterogeneity of mast cells in the human uterus. Human Reproduction, 1997, 12: 368-372.
- [6] 肖国宏, 王颖, 江魁明, 等. 早期子宫内膜癌子宫结合带影像学变化46例分析. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22: 530-532.
- [7] 萨日娜, 宋静惠. 子宫结合带超微结构及间隙连接蛋白43的表达变化与子宫腺肌病发病的关系. 中华妇产科杂志, 2010, 45: 762-766.
- [8] Tsuji S, Takahashi K, Imaoka I, et al. MRI evaluation of the uterine structure after myomectomy. Gynecol Obstet Invest, 2006, 61: 106-110.
- [9] Fujiwara H, Konno R, Netsu S, et al. Localization of mast cells in endometrial cysts. Am J Reprod Immunol, 2004, 51: 341-344.
- [10] Chen W, Beck I, Schober W, et al. Human mast cells express androgen

- receptors but treatment with testosterone exerts no influence on IgE-independent mast cell degranulation elicited by neuromuscular blocking agents. *Exp Dermatol*, 2010, 19: 302-304.
- [11] 刘竞艳, 万业达. 子宫结合带正常 MRI 表现的组织学基础. *国际医学放射学杂志*, 2008, 31: 257-260.
- [12] 丁勇利, 罗喜平. 子宫肌瘤患者血清雌孕激素的测定及雌激素受体和孕激素受体在子宫肌瘤的表达及意义. *临床和实验医学杂志*, 2008, 10: 52-53.
- [13] Zhao K, Kuperman L, Geimonen E, et al. Progesterone represses human connexin43 gene expression similarly in primary cultures of myometrial and uterine leiomyoma cells. *Biol Reprod*, 1996, 54: 607-615.
- [14] 刘志能, 姚珍薇, 唐良茜, 等. 全反式维甲酸上调异位子宫内膜间质细胞 GJIC 功能的机制. *第四军医大学学报*, 2008, 29: 626-629.

(收稿日期: 2013-06-03)

(本文编辑: 戚红丹)

贾喜菲, 宋静慧, 萨日娜. 子宫肌瘤、子宫肌瘤合并子宫腺肌病结合带的超微结构变化及 Cx43 表达 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7 (19): 8688-8695.



中华医学会