

SerpinB5、HDAC1 在子宫内膜异位症中的研究进展

白宝鹤¹ 杨小杰² (通讯作者)

1. 华北理工大学; 2. 华北理工大学附属唐山市妇幼保健院

【摘要】子宫内膜异位症(EMs)是一种好发于育龄期女性的一种慢性炎症性疾病,是由于伴有正常功能的腺体和间质的内膜组织种植在子宫以外的部位。多出现于盆腔脏器和壁腹膜。根据生长的严重程度、数量、位置、深度和大小,该病分为4个阶段,分别是:I期(轻度疾病)、II期(轻度疾病)、III期(中度疾病)和IV期(重度疾病)^[1]。其病灶的存在常常引起患者的疼痛,且不易根治易复发,造成了绝大部分女性生活质量的下降。子宫内膜异位症的病因尚不清楚,但学者们最广泛接受的膜子宫内异位病发生机制是通过逆行月经^[2]。其他观点分别是腔化生、免疫系统异常、遗传原因、环境和生活方式因素。但学者们多倾向于免疫与炎症因素、在位内膜决定论为其主要的发病机制。

【关键词】子宫内膜异位症; 发病机制; 免疫应答; HDAC1; SerpinB5

子宫是一个中空的肌肉器官,具有独特的解剖学和组织学特征。它有两根连接到卵巢的输卵管,为卵子从卵巢进入子宫创造了一条路径,以便以后受精和植入子宫内^[3]。子宫壁分为三层:浆膜层、肌层及内膜层。其中子宫内膜是子宫壁最内层,也是最活跃的一层,因为它在月经周期中会经历不同的变化^[4]。Sampson提出的月经逆理学说认为,在正常月经期间,包括活着的同位子宫内膜细胞、生长因子和细胞因子在内的月经碎片可以逆行通过输卵管进入盆腔,在那里这些细胞将能够侵入周围组织并增殖^[5]。子宫内膜异位组织和正常子宫内膜组织之间的组织学相似性,以及子宫内膜病变位于盆腔内的器官上的频繁定位,都支持了这一理论^[6]。子宫内膜异位症的临床表现常常体现为进行性加重性腹痛、性交痛、不孕、腹部包块等症状。根据学者研究发现,子宫内膜异位症的发病率呈逐年上升的趋势,并且好发于育龄期女性,其中因内异症不孕者可达20%~50%^[7]。内异症发病率高,根治率低且易复发,近年来学者对于其发病机制及临床诊断治疗的研究趋势上升。该病的确切发病机制尚不清楚,但是以经血逆流理论与免疫机制、炎症为主,也有遗传诱导学说等多种因素^[8]。子宫内膜异位症的特征是细胞增殖、繁殖、逃避免疫监视和侵袭性转移。本综述报告了SerpinB5与HDAC1相互作用的关系导致疾病发生和演变的潜在机制。

1. 子宫内膜异位症相关发病机制

1.1. 炎症影响

炎症是引发所有涉及细胞转移和侵袭的疾病的主要机制之一。因此,涉及细胞增殖和浸润的子宫内膜异位症的情况是相似的。在子宫环境中,所有免疫细胞(如巨噬细胞、自然杀伤细胞和T细胞)的基本功能都受到促炎介质(如前列腺素、金属蛋白酶、细胞因子和趋化因子)水平升高的调节^[9]。促炎通路阻止凋亡通路清除和冲洗系统中的碎片,因此这些不需要的细胞随后粘附在远处的位点。调节粘附、增殖和血管生成的基本途径为肿瘤或病变的产生创造了有利的环境。这些免疫分子不仅促进增殖和粘附,还有助于逃避免疫监视,这是异位细胞粘附的主要原因之一^[10]。Nematian等人评估了let-7b-5p和miRNA-125-5p在子宫内膜异位症患者促炎细胞因子产生中的作用。结果显示,与对照组相比,子宫内膜异位症患者血清中TNF- α 、IL-1 β 和IL-6水平升高,miRNA-125b显著上调,Let-7b下调^[11]。此外,转染研究显示,在用miRNA-125b模拟物或let-7b抑制剂转染的巨噬细胞中,TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-8显著上调,表明来自子宫内膜异位组织的miRNA可以调节巨噬细胞介导的炎症。各种炎症分子确实是子宫内膜异位症及其相关症状(如疼痛和不孕症)的起因。

1.2. 细胞程序性死亡的影响

有相关研究表明子宫内膜异位症的发病机制与细胞程序性死亡失调具有关联性^[12]。数据证明子宫内膜异位症患者的在位内膜较常人的在位内膜更具有“生命力”^[13]。对于异位症来说,在位内膜的转移是关键一步,不得不承认在位内膜的活性更是重要步骤。异位的内膜能否种植成功取决于其活性及其存活能力,而细胞的存活能力受到基因的调控,所以对细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD)的研究成为了目前热点^[14]。目前越来越多的学者对于子宫内膜异位症相关的免疫调节失调展开了激烈的讨论。在机体的免疫调节中T细胞、自然杀伤细胞及巨噬细胞起到的相当重要的作用。当人体中上述细胞出现功能障碍时异位的子宫内膜将不被清除。巨噬细胞是参与构成机体免疫的第一道防线,是促炎趋化细胞因子的主要免疫细胞,也是神经血管生成的主要来源^[15]。Wu等认为,

巨噬细胞除了能够分泌相关的炎症因子,还可以分泌具有神经保护特性的神经因子,其可以促进神经纤维的生长^[16],从而导致感觉神经过敏和痛觉过敏,引起子宫内膜异位症患者疼痛。

1.3. 血管生成的影响

子宫内膜异位症患者的在位和异位子宫内膜以及月经血中均发现了子宫内膜干细胞(endometrial stemcell, EnSC)。EnSC在血管生成和免疫调节中发挥作用,表明它们可能是子宫内膜异位症患者中发现的血管生成和免疫调节受损的原因^[17]。形成新血管和确保适当血液供应的过程称为血管生成,形成异位内膜功能性血管以维持子宫内膜异位病变的关键过程。从理论上讲,患有子宫内膜异位症的女性对逆行的月经组织的反应是必须愈合的“伤口”,而不是必须去除的“异物”^[18]。新血管是由骨髓中高水平产生的血管内皮干细胞形成的^[19]。已知各种因素(包括缺氧诱导因子1- α 和基质细胞衍生因子1)可促进内皮干细胞从骨髓向血管生成部位的移动。促炎细胞因子(如IL-6和IL-8)在子宫内膜异位症病变中以高浓度存在,并通过将中性粒细胞吸引到这些部位来刺激血管生成。影响血管生成的最关键因素之一是VEGF^[20]。血管生成因子促进细胞增殖、为生长细胞提供必需营养物质、促进细胞的迁移、参与血管的形成甚至侵袭过程的启动。

1.4. 激素的影响

盆腔子宫内膜异位症是一种复杂的综合征,其特征是雌激素依赖性慢性炎症过程,主要影响盆腔组织,包括卵巢^[21]。雌激素主要由人体卵巢、外周脂肪及皮肤组织产生。异位内膜受雌激素影响主要分三大途径:第一卵巢分泌雌二醇,并通过循环到达子宫内膜异位组织。第二排卵时的卵泡破裂会导致大量雌二醇直接释放到盆腔植入物上。第三外周脂肪和皮肤组织产生的芳香化酶将循环中的雌二醇转化为雌酮,雌酮可能通过循环到达子宫内膜异位组织。子宫内膜异位组织表达一整套类固醇生成基因,包括芳香化酶,允许胆固醇局部转化为雌二醇^[22]。内异症转录因子主要起源于SF1和ER β 。类固醇生成因子-1(SF1)调节参与雌激素生物合成的多个基因的转录,并在子宫内膜异位症中上调^[23]。ER β 通过调节RERG、TNF和IL-1 β 的活性^[24],以促进低分化子宫内膜基质细胞的存活、增殖和炎症从而导致子宫内膜异位症的发生。

2. 子宫内膜异位症发病机制创新点

HDAC1主要存在于内皮细胞中,主要调节内皮的血管生成、炎症信号传导、氧化还原稳态和一氧化氮信号传导的功能从而介导外部和环境刺激的影响。血管生成常常受到内皮HDAC1的抑制。炎症信号传导的调节更为复杂,因为HDAC1根据环境刺激促进或抑制炎症信号传导。HDAC1依赖性通过组蛋白和非组蛋白的脱乙酰调节内皮功能最终影响整个动物的生理和健康^[25]。丝氨酸蛋白酶抑制剂(丝氨酸蛋白酶抑制剂或分类抑制剂)是蛋白酶抑制剂中最大且分布最广的超家族^[26, 27]。SERPINB5在丝氨酸蛋白酶抑制剂中属于非抑制性因子,其具有多种功能,包括但不限于细胞的侵袭、迁移及凋亡。SERPINB5或Maspin(乳腺丝氨酸蛋白酶抑制剂)先前已报道在某些类型的癌症中差异表达。在前列腺癌^[28]、乳腺癌^[29]和胃癌^[30]中发现表达减少,这些研究均证实了SERPINB5的肿瘤抑制作用。然而,在卵巢癌^[31]、乳腺癌^[32]、胃癌^[33]、结直肠癌^[34, 35]、胰腺癌^[36]和胆囊癌^[37]中观察到SERPINB5的表达增加,表明过表达参与这些组织中的肿瘤进展。据前者研究表明maspin的缺失可导致细胞的迁移和肿瘤的产生,并且导致HDAC1的上调^[38]。因此maspin可作为内源性HDAC1抑制因素。在目前肿瘤研究进展中,maspin表达下调,而HDAC1通常表

达上调。

3、小结与展望

综上所述,我们可以推测由于异位的子宫内腺中 SerpinB5 的表达下降使得 HDCA1 的表达增加。因此,在临床诊疗中可以将 HDAC1 作为靶蛋白,根据 SerpinB5 对其降调节作用应用于临床治疗。

参考文献:

- [1]. 橄欖 DL. 临床实践中的子宫内腺异位症。伦敦和纽约: 泰勒和弗朗西斯。2005。Crisan N, Nanu D, 编译者。在: Ginecologic. 布加勒斯特: Ed. Stiinta si tehnica;
- [2]. Halme J. 健康女性和子宫内腺异位症患者的月经逆行。妇产科。1984; 64: 151-154。
- [3]. Shah R., Jagani R.P. 通过生物医学工程进展回顾子宫内腺异位症诊断。Crit. Rev. Biomed. Eng. 2018; 46: 277-288. doi: 10.1615/CritRevBiomedEng.2018027414.
- [4]. Smith S.K. 子宫内腺血管生成的调节。趋势 Endocrinol. 梅塔布。2001年; 12: 147-151. doi: 10.1016/S1043-2760(01)00379-4.
- [5]. Sampson J. 腹膜子宫内腺异位症, 由于子宫内腺组织经期播散到腹膜腔。妇产科。1927; 14: 422-469
- [6]. Braundmeier AG, Fazleabas AT. 子宫内腺异位症的非人灵长类动物模型: 研究和对生育能力的影响。Mol Hum Reprod. 2009; 15: 577-586
- [7]. 中国医师协会妇产科医师分会, 中华医学会妇产科学分会子宫内腺异位症协作组. 子宫内腺异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(12): 812-824.
- [8]. 周文军, 杨海, 邵军等. 子宫内腺异位症中的抗炎细胞因子[J]. 细胞与分子生命科学: CMLS, 2019, 76(11): 2111-2132.
- [9]. Kapoor, R.; Stratopoulou, C.A.; Dolmans, M.-M. Pathogenesis of Endometriosis: New Insights into Prospective Therapies. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 11700. <https://doi.org/10.3390/ijms222111700>
- [10]. 加西亚-戈麦斯, E.; 巴斯克斯-马丁内斯, E.R.; 雷耶斯-马约拉尔, C.; 克鲁兹-奥罗斯科, O.P.; 卡马乔-阿罗约, I.; 子宫内腺异位症中性类固醇激素对炎症通路和炎症小体的调节。前面。内分泌。2019, 10, 935.
- [11]. 线虫, E.S.; 马米拉帕利, R.; 卡达基亚, TS; 佐尔宾, M.M.; 穆斯塔法, S.; Taylor, H.S. microRNA 诱导的全身炎症: 子宫内腺异位症衍生的循环 microRNA 125b-5p 和 Let-7b-5p 的改变调节巨噬细胞细胞因子的产生。J. 克林. 内分泌. 梅塔布。2018, 103, 64-74.
- [12]. 布里尚特, G.; 拉拉基, I.; 亨利, L.; 穆诺特, C.; 尼索尔, M. 子宫内腺异位症的新疗法: 激素、非激素和非编码 RNA 治疗的综述。国际分子科学杂志 2021, 22, 10498. <https://doi.org/10.3390/ijms221910498>
- [13]. 郎景和. 对子宫内腺异位症认识的历史、现状与发展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(03): 193-196. DOI: 10.19538/j.fk2020030101.
- [14]. 符江美, 张成鑫, 郭滢, 付杨, 韩凤娟. 基于细胞程序性死亡探讨中药治疗子宫内腺异位症研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(01): 106-112.
- [15]. JELJELI M, RICCIO LG C, CHOUZENOUX S, 等. 巨噬细胞免疫记忆控制小鼠和类子宫内腺异位症[J]. 细胞代表, 2020, 33(5): 108325.
- [16]. 吴俊杰, 谢海, 姚思, 等. 子宫内腺异位症中的巨噬细胞与神经相互作用[J]. 神经炎症杂志, 2017, 14(1): 53.
- [17]. 刘彦; 张志强; 杨, F.; 王旭东; 梁, S.; 王旭东; 杨, J.; 林, J. 子宫内腺细胞在子宫内腺异位症发病机制中的作用及其在早期诊断中的应用。生物。2020, 102, 1153-1159.
- [18]. 赫灵顿 JL, 克里斯彭斯 MA, 卡瓦略-马塞多 AC, 卡马戈斯 AF, 莱博维奇 DI, Bruner-Tran KL & Osteen KG 2011 实验性子宫内腺异位症嵌合小鼠模型中术后粘连的开发和预防。生育与不育, 95, 1295-1301。
- [19]. Kapoor R, Stratopoulou CA, Dolmans MM. 子宫内腺异位症的发病机制: 对前瞻性疗法的新见解。国际分子科学杂志 2021 年 10 月 28 日; 22(21): 11700. doi: 10.3390/ijms222111700. PMID: 34769130; PMCID: PMC8583778.
- [20]. Donnez J., Smoes P., Gillerot S., Casanas-Roux F., Nisolle M. 子宫内腺异位症中的血管内皮生长因子(VEGF)。哼。1998; 13: 1686-1690.

doi: 10.1093/humrep/13.6.1686.

- [21]. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, Kohlmeier A, Yin P, Milad M, Wei J. 子宫内腺异位症。内分泌修订版 2019 年 8 月 1 日; 40(4): 1048-1079. doi: 10.1210/er.2018-00242. PMID: 30994890; PMCID: PMC6693056.
- [22]. Bulun SE. 子宫内腺异位症。N Engl J Med. 2009; 360(3): 268-279.
- [23]. 胡, Z.; 马米拉帕利, R.; Taylor, H.S. 循环 miR-370-3p 增加调节子宫内腺异位症中的类固醇生成因子 1。Am. J. 生理学 Metab. 2019, 316, E373-E382.
- [24]. Chandler RL, Damrauer JS, Raab JR, Schisler JC, Wilkerson MD, Didion JP, Starmer J, Serber D, Yee D, Xiong J, Darr DB, Pardo-Manuel de Villena F, Kim WY, Magnuson T. 共存的 ARID1A-PIK3CA 突变通过促肿瘤性炎症细胞因子信号传导促进卵巢透明细胞肿瘤发生。国家公社。2015; 6(1): 6118.
- [25]. 杜纳威 LS, 波洛克 HDAC1: 调节内皮功能的环境传感器。心血管研究 2022 6 月 29; 118(8): 1885-1903. DOI: 10.1093/cvr/cvab198. 密码: 34264338; PMCID: PMC9239577.
- [26]. Irving JA, Pike RN, Lesk AM, Whisstock JC. Phylogeny of the serpin superfamily: implications of patterns of amino acid conservation for structure and function. Genome Res 2000, 10: 1845-1864.
- [27]. Rawlings ND, Tolle DP, Barrett AJ: MEROPS: the peptidase database. Nucleic Acids Res 2004, 32 Database issue: D160-D164.
- [28]. 刘志, 施妍, 孟文, 刘彦, 杨珂, 吴淑, 彭志. 宫颈癌中乳腺素的表达和定位及其在肿瘤进展和淋巴管生成中的作用。拱妇产症。2014; 289: 373-382. [PMC 免费文章][PubMed][谷歌学术]
- [29]. 徐 C, 曲杜斯 MR, 宋 CJ, 斯坦霍夫 MM, 张 C, 劳伦斯 WD. Maspin 在 CIN 3、微浸润鳞状细胞癌和子宫颈浸润性鳞状细胞癌中的表达。莫德帕托尔。2005; 18: 1102-1106.
- [30]. Zou Z, Anisowicz A, Hendrix MJ, Thor A, Neveu M, Sheng S, Rafiqi K, Seftor E, Sager R. Maspin, 一种在人乳腺上皮细胞中具有肿瘤抑制活性的蛇。科学。1994; 263: 526-529. [公共医学][谷歌学术]
- [31]. 杨彦, 施华, 李晓, 易轩. shRNA 靶向乳腺素对胃癌 SGC7901 细胞系侵袭的影响。Oncol Rep. 2011; 25: 259-265. [公共医学][谷歌学术]
- [32]. Ets-1、Ang-2 和 Maspin 在卵巢癌中的表达及其在肿瘤血管生成中的作用。临床癌症研究 2011; 30: 31. [PMC 免费文章][PubMed][谷歌学术]
- [33]. 梅北 Y, 吉田 H. 乳腺导管癌进展过程中乳腺素的表达上调。组织病理学。2003; 42: 541-545. [公共医学][谷歌学术]
- [34]. 宋思, 孙海杰, 金 MH, 南 ES, 李建昌, 朴 C. 人胃腺癌中乳腺素表达的预后意义。肝胃肠病学。2007; 54: 973-976. [公共医学][谷歌学术]
- [35]. 贝特斯特特 M, 沃恩克豪斯 M, 怀尔德 PJ, 拉梅尔 P, 布拉西克 H, 哈特曼 A, 霍夫施塔特 F, 迪特迈尔 W. 核乳腺素表达升高与结肠直肠癌的微卫星不稳定性和高肿瘤分级有关。J 帕索尔。2005; 205: 606-614. [公共医学][谷歌学术]
- [36]. Payne CM, Holubec H, Crowley-Skillicom C, Nguyen H, Bernstein H, Wilcox G, Bernstein C. Maspin 是一种脱氧胆酸盐诱导的抗凋亡应激反应蛋白, 在结肠癌发生过程中差异表达。临床实验胃肠学。2011; 4: 239-253. [PMC 免费文章][PubMed][谷歌学术]
- [37]. 曹丹, 张琪, 吴 LS, 萨拉里亚 SN, 温特 JW, 赫鲁班 RH, 戈金斯 MS, 阿布鲁泽斯 JL, Maitra A, Ho L. MASPIN 在胰腺导管腺癌中的预后意义: 223 例手术切除病例的组织微阵列分析。莫德帕托尔。2007; 20: 570-578. [公共医学][谷歌学术]
- [38]. Dzinic, Sijana H.; Bernardo, M. Margarida; Li, Xiaohua; Fernandez-Valdivia, Rodrigo; Ho, Ye-Shih; Mi, Qing-Sheng; Bandyopadhyay, Sudeshna; Lonardo, Fulvio; Vranic, Semir; Oliveira, Daniel S.M.; Bonfil, R. Daniel; Dyson, Gregory; Chen, Kang; Omerovic, Almasa; Sheng, Xiujie; Han, Xiang; Wu, Dinghong; Bi, Xinling; Cabaravdic, Dzenana; Jakupovic, Una; Wahba, Marian; Pang, Aaron; Harajli, Deanna; Sakr, Wael A.; Sheng, Shijie (2017). An Essential Role of <i>Maspin</i> in Embryogenesis and Tumor Suppression. Cancer Research, 77(4), 886896. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2219

作者简介: 白宝鹤, 女, 民族: 蒙古族, 出生年月: 1999 年 7 月, 籍贯: 河北承德, 学历: 研究生在读, 研究方向: 妇产科。