

子宫腺肌病引起痛经相关信号通路研究进展

陈涛^{1,2} 郑寰宇²

(1.华北理工大学研究生院 河北唐山 063000; 2.唐山市工人医院妇产科 河北唐山 063000)

摘要: 子宫腺肌病是指子宫内膜腺体及间质浸润子宫肌层而产生的病变, 发病率逐渐升高, 发病年龄逐渐年轻化, 临床表现为月经过多、痛经、不孕等。发病机制主要包括: 子宫内膜损伤内陷学说、上皮间质转化学说、炎症反应、免疫反应、细胞自噬、神经纤维异常生长等, 各分子机制之间相互作用, 各种细胞信号传导通路之间相互关联, 共同促进子宫腺肌病的发生与发展。

关键词: 子宫腺肌病; 痛经; NF- κ B; TLRs; MAPK; TGF- β ; 细胞自噬

子宫腺肌病 (adenomyosis, AD) 是指子宫内膜腺体及间质浸润肌层而导致的一种病变。典型表现包括: 经量多、痛经、子宫体积增大等。发病率约 7%~26, 且逐年上升, 逐渐年轻化。AD 引起痛经的机制尚无统一论, 可能与前列腺素、炎症因子、致痛因子、神经纤维再生等有关, 现将有关研究子宫腺肌病引起痛经的相关信号通路进行综述, 以掌握各信号通路之间的相互关联及相互作用, 为临床治疗提供新的思路。

1 NF- κ B 信号通路

NF- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B), 又名核转录因子 κ B, 在多种细胞中表达。其通常形成异源二聚体或者同源二聚体, 与一种抑制性蛋白 I κ B 结合而在非活性状态, 当受到炎症因子、免疫刺激、氧化剂等刺激时, I κ B 将发生磷酸化并迅速降解, NF- κ B 才能被激活^[1], 进入细胞核进一步激活下游靶基因的转录, 作为信号传导通路中的关键因子, 参与免疫炎症反应, 细胞增殖及细胞凋亡等多种病理过程的基因调控, 子宫腺肌病引起的痛经可能与 NF- κ B 激活人体免疫系统, 诱发炎症反应, 诱导神经纤维增生、神经介质释放从而导致痛觉阈值降低, 导致痛经的发生^[2]。

痛经作为子宫腺肌病典型临床表现, 与炎症因子密不可分, 属炎症反应。据探究子宫内膜细胞存在 NF- κ B 蛋白表达, 在月经期间, 子宫内膜上皮及内皮细胞中也发现了 NF- κ B 的活化, NF- κ B 的激活水平与痛经程度呈正相关, 并呈现出高激活水平, 活化的 NF- κ B 参与多种细胞因子表达, 如环氧化酶 2 (COX-2)、白细胞介素 8 (IL-8)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、血管生成相关因子 (VEGF)、基质金属蛋白酶 (MMP) 以及 NF- κ B 的负反馈调节蛋白 I κ Ba 等, TNF- α 、IL-1 表达增加, 作用于巨噬细胞产生大量炎症因子、炎症介质, 这些因子进一步激活 NF- κ B, 从而形成正反馈, 产生过度的炎症反应^[3]。在这些炎症因子作用下, 促使子宫内膜脱落, 使子宫收缩, 排出月经血; 同时促进前列腺素合成限速酶 (PLA2) 合成增加, 参与炎症免疫调, 炎症反应在子宫的不规则收缩作用下进一步加重, 在这两种因素的共同作用下加重子宫腺肌病的进展, 子宫内膜组织异位于子宫肌层实质上是一种异常免疫应答反应^[4]。TNF- α 在异位的内膜组织中高度表达, 诱发局部炎症免疫反应, 诱导周围异位内膜组织周围血管的通透性增加, 使循环中炎症因子升高。IL-6 参与调控细胞周期和凋亡抑制, 诱导细胞 TNF- α 表达, 促进异位内膜组织中新生血管形成, 为异位内膜生长提供血运, 促进异位内膜组织细胞的增殖和浸润。另外异位内膜组织血管密度相对较低, 异位子宫内膜组织缺血缺氧加剧局部炎症, 在上述因素的综合作用下诱发痛经。

2 Toll 样受体 (TLRs) 信号通路

TLRs (Toll-like Receptors) 是 I 型跨膜糖蛋白, 胞外 N 端含有 16~28 个富含亮氨酸重复序列 (leucine-rich repeats, LRRs), 胞内 C 端称 TIR 区域 (Toll/TL-1 receptor domain)^[5]。现已发现 11 个 TLR 家族成员, 其中 TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6 和 TLR11 位于细胞表面, 主要识别病原体相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 中的脂质、蛋白及多糖等成分; TLR3、TLR7、TLR8 和 TLR9 位于内体/溶酶体部分, 主要识别病原体及损伤细胞来源的核酸成分^[6]。TLRs 在针对病原微生物的免疫防疫中, 通过识别 PAMPs 而发挥作用, TLRs 在针对机体发生非感染性损伤时, 通过识别 DAMPs 调节机体对抗应激反应, 参与炎症反应或炎症病理反应^[7]。

经研究表明, 子宫腺肌病患者外周循环血液及腹腔液中存下大量炎性细胞及炎症因子^[8]。其免疫系统处于异常状态, 有利于子宫内膜侵袭种植于肌层。TLRs 信号通路与子宫腺肌病炎症病理密切相关, 参与子宫腺肌病的发生、促进、维持和发展。TLRs 在正常子宫内膜也表达,

具有维持子宫内膜环境稳定、调节细胞增殖、转化和死亡。子宫腺肌病也是一种慢性炎症性疾病, 异位内膜组织中不仅存在多种免疫细胞 (如巨噬细胞、树突状细胞及中性粒细胞等) 浸润^[9], 同时释放大量的炎症因子 (IL-6、IL-8、TNF- α 、COX2)^[10]。研究发现, TLRs 通过识别 PAMPs 及 DAMPs, 激活 Toll 样受体信号通路, 引发子宫内膜炎症反应, 且痛经程度越重、月经量越多, TLRs 在子宫腺肌病内膜组织中表达量逐渐升高。据相关研究显示, 组织细胞炎性病理改变与子宫腺肌病发病密切相关, 并与痛经、不孕等临床表现相关。

3 MAPK 信号通路

促分裂素原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路是真核生物信号传导网络中的重要途径之一, 是细胞增殖、分化、细胞凋亡以及正常条件和病理条件下应激反应的关键信号通路^[11]。MAPK 包括 4 个亚族: ERK、p38、JNK、BMK1, 各代表一条 MAPK 的经典通路。它们会被一系列细胞外刺激信号激活并介导信号从细胞膜向细胞核传导包括肽类生长因子、细胞因子、以及各种细胞应激物, 如氧化应激核内质网应激等。哺乳动物包括四种 MAPK 级联通路, 它们对不同上游信号产生反应。MAPK 通路是一个级联磷酸化的过程, 核心成员包括: MAPKKK/MKKK、MAPKK/MKK 和 MAPK。其中以 RAF 为代表的 MAPKKK, 使以 MEK 为代表的 MAPKK 发生磷酸化, 活化的 MEK 通过 MAPK 信号传导通路, 使 MAPK 家族信号分子发生磷酸化, 活化的 MAPK 进一步调节细胞转录。这些信号通路的调节参与了细胞的增殖、分化, 存活和死亡等多种细胞活动。参与调控多种生理活动, 如炎症、凋亡、肿瘤细胞的侵袭和转移等。机体应激状态下激活 MAPK/ERK 信号通路, 并与痛觉关系密切。

Raf 是 MAPK 的三级级联反应的钥匙, 活化的 Raf 通过磷酸化促分裂原活化的 MEK 环上的丝氨酸残基而将其激活。MEK 与活化的 ERK, 进入细胞核后, 启动相关转录因子的表达, 如 c-Jun, 核转录因子- κ B (NF- κ B) 等, 进一步调控环氧化酶-2 (COX-2)、COX-2 作为 PGF₂ 转化过程中的关键限速酶, 影响 PGF₂ 的合成, PGF₂ 通过两种途径引起痛经, 首先 PGF₂ 作用于子宫平滑肌引起子宫收缩, 子宫血供减少及血流速度减慢; 其次 PGF₂ 作用于子宫血管, 使子宫血管收缩, 血流速度减慢, 在双重因素作用下, 子宫局部发生缺血缺氧, 无氧代谢增强, 无氧代谢产物作用于疼痛受体, 从而产生痛经, 经实验证实通过抑制 MAPK/ERK 信号通路中相关因子表达, 可缓解痛经^[12]。该病是一种雌激素依赖性疾病, 雌激素在异位的子宫内膜组织中合成并分泌, 子宫腺肌病在高水平的雌激素的持续作用下发生、发展, 而雌激素的生物学效应高低与雌激素受体 (ER) 高低有关^[13]。研究发现, 子宫腺肌病异位内膜中 ER 的含量明显高于在位内膜, 异位内膜 ER 的表达升高, 有利于异位内膜在肌层浸润、生长。伴随月经, 异位内膜也会发生周期性的剥脱、出血, 从而使病灶逐渐增大, 子宫体积增大导致痛经。当雌激素含量异常升高时, 子宫收缩性会增强, 临床表现为痛经。ER 的经典作用方式是通过 E₂ 以自由扩散方式通过质膜, 并与受体结合, 与下游分子 Src-Ras-Raf-MEK 等相互作用, 快速级联激活 ERK, 启动 MAPK 转录; 子宫腺肌病的非经典作用方式是雌激素通过 ERK/MAPK 信号通路实现其生物学效应^[14]。在 ER 非基因转录效应中 ERK/MAPK 信号通路是痛经发生的重要机制。

痛经的患者异位内膜组织中 E₂ 呈高水平状态, E₂ 与 ER 结合进而激活 ERK/MAPK 信号通路, 从而使异位内膜组织细胞异常增殖, 促进子宫腺肌病发生和进展, 子宫异常收缩表现为痛经。近年研究发现, p38MAPK 参与血管生成, 其过度表达往往与炎症和肿瘤密切相关, p38MAPK 在子宫腺肌病中高表达, 与痛经程度正相关。随月经呈周期性变化, 分泌期表达强于增生期。推测子宫腺肌病异位内膜组织中 p38 高表达与可能与痛经的发生密不可分, 这与 p38MAPK

可介导血管形成及参与炎性痛觉过敏有关^[15]。

4 TGF- β 信号通路

TGF- β 在细胞生长、增殖和分化起重要的调节作用, 通过自分泌/旁分泌途径发挥其生物学功能^[16]。最先被鉴定并分离的两种转化生长因子是 TGF- α 和- β ($\beta 1$)。TGF- β 是一种 25kD 的二硫键链接的二聚体, TGF- α 是一种较小的单体蛋白。TGF- α 虽然以 TGF 命名但与 TGF- β 亲缘关系略远, 属于 EGF 家族。TGF- β 超家族是由 35 种以上具有不同细胞调节功能的结构相关蛋白组成的一个大类, 包括 TGF $\beta 1/2/3$ 同工型, 激活素, 抑制素等。在人类 3 种 TGF- β 中, TGF- $\beta 1$ 在多种组织中的表达都高于其他两个。特别是 TGF- $\beta 2$, 在多数组织中表达水平都很低。TGF 家族受体是由细胞表面丝氨酸/苏氨酸激酶受体 I 型和 II 型 (分别为 TBR1 和 TBR2) 组成的异二聚体。已经描述的 TBR1s 有七种, 也称为 ALKs (激活素样受体激酶), TBR2s 有 5 种。此外, 还可能与受体 (称为 TBR3): 内皮糖蛋白 (endoglin) 和 β -聚糖 (betaglycan) 相互作用。TGF- β 信号通路参与细胞迁移、侵袭、EMT 等多种细胞活动。TGF- β 信号通路涉及多种疾病, 包括 CV (心血管), 纤维化, 癌症等。TGF- $\beta 1$, TGF- $\beta 2$ 和 TGF- $\beta 3$ 具有完全不同的功能, 主要基于在组织表达和激活的不同, TGF- $\beta 1$ 是最主要的表型。TGF- β 相关的通路涉及多种生长因子和炎性细胞因子, 如肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)、层粘连蛋白、胶原蛋白、整合素等。TGF- $\beta 1$ 被认为是纤维化的潜在关键驱动因素; 也是抗纤维化药物的主要研究热点。

EMT 是指上皮细胞首先失去极性和细胞间黏附, 然后获得迁移能力, 最后转化为间质表型。子宫腺肌病虽是一种良性疾病, 但 EMT 使细胞侵袭力增强, 子宫腺肌病内膜细胞侵入肌层的过程与恶性肿瘤相似。EMT 过程中涉及多种分子及信号通路的启动, 包括 PKB/Akt、TGF- β 、NF- κB 等均参与 EMT 上调。最经典的为 TGF- β /Smad 信号通路。TGF- β 参与多种人体器官纤维化的发展, TGF- $\beta 1$ 及其亚型对胶原和结缔组织生长因子表达亦有促进纤维化发生的诱导作用。这一广泛的纤维化可能继发于基底子宫内层浸润到肌层, 异位内膜组织诱导平滑肌细胞肥大和增殖, 过度纤维化常导致子宫腺肌病患者难以忍受的腹痛, 痛经程度与腺肌瘤灶数量以及异位内膜最深灶与子宫内层下缘的距离相关。经研究证实, 子宫腺肌病患者的痛经程度与子宫肌层纤维化形成过程有关, 相关因子分泌增加及子宫异常收缩可能是痛经发生的原因之一, 这些因子可能与局部神经纤维调节有关, 可看作致痛因子导致痛经的发生^[17]。通过对小鼠子宫腺肌病模型研究发现, 损伤修复细胞因子释放增多, 导致对 TGF- $\beta 1$ 和 Smad3 的免疫反应增强, 促进细胞 EMT 和成纤维细胞向肌成纤维细胞转化, 从而有利于内膜浸润和种植, 导致腺肌病病变纤维化。另外, TGF- $\beta 1$ 通过促进异位内膜微血管形成, 为病灶的浸润及转移提供条件。研究表明, TGF- $\beta 1$ 可通过细胞 Smad2/3 依赖的信号通路表达诱导子宫内层源性成纤维细胞产生胶原, 促进 EMT 和成纤维细胞-肌成纤维细胞转化, 诱发异位内膜纤维化。氧化应激可导致大量活性氧产生, 大量活性氧积聚可破坏生物膜的完整性和流动性, 引起细胞结构和功能改变。TGF- $\beta 1$ 能刺激不同细胞类型的活性氧产生, 通过活化活性氧介导相关信号通路诱导成纤维细胞分化为肌成纤维细胞并分泌胞外基质。同时进一步诱导 TGF- $\beta 1$ 的产生, 产生恶性循环, 加剧纤维化的程度, 使活性氧产生增加, 炎症因子增多, 引起痛经。纤维化与 EMT 损伤在子宫腺肌病的发生、发展相互作用、相互影响。而纤维化形成可能贯穿子宫腺肌病的全过程, 其相关细胞信号通路及发病机制仍需更多基础研究进一步验证^[18]。

5 细胞自噬

自噬 (Autophagy) 是由细胞应激触发的一种细胞自我降解和循环利用胞内组分的过程。根据货物的类型和递送到溶酶体的途径, 常见的自噬分三种类型: 巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。自噬在维持细胞内稳态中有重要作用, 在多细胞生物中, 自噬参与调节多种细胞活动, 如细胞增殖、死亡, 炎症等, 并且其在子宫内层生理学和病理生理学中的作用已得到广泛研究。

最近研究表明, 自噬在与子宫内层有关的生理和病理生理过程中也起着不可或缺的作用, 包括周期性月经、蜕膜化、着床以及子宫内层相关疾病, 例如子宫内层增生, 子宫内层癌和子宫内层异位症。先前研究发现: 在分泌后期和月经期子宫内层的腺上皮细胞凋亡较增殖期增加, 表明细胞自噬和凋亡与子宫内层周期性重塑紧密相连, 自噬的基本水平维持在循环子宫内层中, 并接受卵巢类固醇激素水平调节。有学者指出, 子宫腺肌病引起的痛经与异位的子宫内层组织神经及血管再生有关, 痛经患者子宫肌层的异位内膜组织

中神经纤维大量增生, 提示痛经可能由神经纤维增生引起, 研究证实细胞自噬参与神经元损伤修复及神经纤维再生。新生血管是异位内膜在子宫肌层发生种植的前提, 实验发现异位内膜中存在大量新生血管, 自噬在恶性肿瘤中已被证实可促进肿瘤组织中血管再生及重构, 关于细胞自噬在子宫腺肌病灶神经及血管生成过程中的具体作用机制尚未经研究证实^[19]。目前自噬在子宫腺肌病中的作用的研究较少且有争议。月芳等人指出, 子宫腺肌病患者在位于子宫内层中 Beclin-1 表达减少, 表明自噬水平降低。相反, Zhou 等人最近的一项研究强调了自噬通过减少的 Indian hedgehog 信号在子宫腺肌病患者在位和异位子宫内层中被激活, 暗示诱导的自噬可能促进异位部位子宫内层细胞的异常存活。因此需要进一步研究证实自噬在子宫腺肌病发病过程中的作用。

综上所述, 子宫腺肌病是妇科领域的常见病、多发病, 虽然是一种良性疾病, 但具有侵袭、浸润等恶性肿瘤的生物学行为, 非常难以治愈。痛经是子宫腺肌病患者最重要的临床表现, 严重影响患者的身心健康, 给广大女性造成了严重的困扰。子宫腺肌病引起痛经的发病机制非常复杂, 目前仍在不断的探讨, 可能与子宫内层上皮间质转化、炎症反应、免疫系统异常、激素水平异常、细胞自噬、子宫肌层纤维化、神经源性因素等多种因素有关。随着对痛经机制的不断深入研究, 将为治疗痛经提供新的理念和个性化的治疗方案, 打破传统的手术切除治疗方式, 彻底改善痛经女性的生活质量和心理健康。

参考文献:

- [1]Tietze MK, Wuestefeld T, Paul Y, et al. IkappaBalpha gene therapy in tumor necrosis factor-alpha- and chemotherapy-mediated apoptosis of hepatocellular carcinomas. *Cancer Gene Ther.* 2000;7(10):1315-1323. doi:10.1038/sj.cgt.7700247.
- [2]Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annu Rev Immunol.* 1994;12:141-179. doi:10.1146/annurev.iy.12.040194.001041.
- [3]Karim M, Yamamoto Y, Wang QM. The IKK NF-kappa B system: a treasure trove for drug development. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(1):17-26. doi:10.1038/nrd1279.
- [4]Hoffmann A, Baltimore D. Circuitry of nuclear factor kappaB signaling. *Immunol Rev.* 2006;210:171-186. doi:10.1111/j.0105-2896.2006.00375.x.
- [5]李斌. 转录因子 NF- κB 和 AP-1 表达调控在子宫腺肌病中的作用[D]. 复旦大学, 2011.
- [6]张钦山. IGF-1、TNF- α 在子宫腺肌病痛经患者中的表达及意义[D]. 郑州大学, 2017.
- [7]江彩霞. 子宫腺肌病在位/异位内膜 Toll 样受体表达与炎症病理、临床特征的相关性研究[D]. 蚌埠医学院, 2017.
- [8]王蕾, 杜杰, 李汇华. Toll 样受体 2 在心血管疾病中的作用[J]. 生理科学进展, 2013, 44(04):259-263.
- [9]江彩霞, 刘超, 郭静, 陈丽, 罗宁, 翟晓燕, 任青, 程忠平. 子宫腺肌病在位/异位内膜 Toll 样受体表达与炎症病理相关性的研究[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(02):232-236.
- [10]何玉鑫. 长链非编码 RNA UCA1 通过 MAPK 通路调节线粒体动力学促进胰腺癌进展[D]. 江苏大学, 2021. DOI:10.27170/d.cnki.gjsuu.2021.000782.
- [11]翟凤婷, 王东梅, 王丹丹, 曹卫平, 马青. 基于 MAPK/ERK 信号通路探讨温经化痰止痛法治疗寒凝血瘀证原发性痛经的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(17):66-74. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20211109.
- [12]关永格, 李坤寅. 化痰止痛方及其拆方对子宫腺肌病细胞 OTR mRNA、ER α mRNA 的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(01):28-33.
- [13]何昱雯. 芍药甘草汤对子宫腺肌病细胞 ER/MAPK 通路的干预机制研究[D]. 广州中医药大学, 2013.
- [14]吴雅冬, 赵东旭, 孙盛梅, 卢北燕. p38 在子宫腺肌病中的表达及与其痛经相关性的研究[J]. 黑龙江医药科学, 2012, 35(04):58-59.
- [15]许继萍, 刘曼华, 刘宏斌, 张志新. 子宫腺肌病部位、TGF- $\beta 1$ 与痛经的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(03):454-456.
- [16]董千靖, 段华, 郑德璇, 沈雪, 汪沙. 子宫腺肌病患者子宫肌层纤维化程度与痛经的相关性[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(10):689-693.
- [17]谢云凯, 刘威, 白艺璇, 关红卫, 邹永辉. 细胞自噬在子宫腺肌病发病机制中作用的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(02):207-211.