

- microRNA biogenesis pathways and their regulation[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(2):228-234.
- [5] Xie Z. Piecing the puzzle together; genetic requirements for microRNA biogenesis in *Arabidopsis thaliana* [J]. *Methods Mol Biol*, 2010(592):1-17.
- [6] Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from repression to activation; microRNAs can up-regulate translation [J]. *Science*, 2007, 318(5858):1931-1934.
- [7] Orom UA, Nielsen FC, Lund AH. MicroRNA-10a binds the 5' UTR of ribosomal protein mRNAs and enhances their translation[J]. *Mol Cell*, 2008, 30(4):460-471.
- [8] Akao Y, Nakagawa Y, Hirata I, et al. Role of anti-oncomirs miR-143 and -145 in human colorectal tumors[J]. *Cancer Gene Ther*, 2010, 17(6):398-408.
- [9] Abdelmutti N, Hoffman-Goetz L. Risk messages about HPV, cervical cancer, and the HPV vaccine gardasil in North American News Magazines [J]. *J Cancer Educ*, 2010, 25(3):451-456.
- [10] Nambaru L, Meenakumari B, Swaminathan R, et al. Prognostic significance of HPV physical status and integration sites in cervical cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2009, 10(3):355-360.
- [11] Lui WO, Pourmand N, Patterson BK, et al. Patterns of known and novel small RNAs in human cervical cancer [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(13):6031-6043.
- [12] Muralidhar B, Goldstein LD, Ng G, et al. Global microRNA profiles in cervical squamous cell carcinoma depend on Droscha expression levels [J]. *J Pathol*, 2007, 212(4):368-377.
- [13] Wang X, Tang S, Le SY, et al. Aberrant expression of oncogenic and tumor-suppressive microRNAs in cervical cancer is required for cancer cell growth [J]. *PLoS One*, 2008, 3(7):e2557.
- [14] Lee JW, Choi CH, Choi JJ, et al. Altered MicroRNA expression in cervical carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9):2535-2542.
- [15] Martinez I, Gardiner AS, Board KF, et al. Human papillomavirus type 16 reduces the expression of microRNA-218 in cervical carcinoma cells [J]. *Oncogene*, 2008, 27(18):2575-2582.
- [16] Tie J, Pan Y, Zhao L, et al. MiR-218 inhibits invasion and metastasis of gastric cancer by targeting the Robo1 receptor [J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(3):e1000879.
- [17] Da Costa Martins PA, De Windt LJ. miR-21: a miRaculous Socratic paradox [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(3):397-400.
- [18] Yao Q, Xu H, Zhang QQ, et al. MicroRNA-21 promotes cell proliferation and down-regulates the expression of programmed cell death 4 (PDCD4) in HeLa cervical carcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 388(3):539-542.
- [19] Yang Z, Chen S, Luan X, et al. MicroRNA-214 is aberrantly expressed in cervical cancers and inhibits the growth of HeLa cells [J]. *IUBMB Life*, 2009, 61(11):1075-1082.
- [20] Wang XH, Wang HK, McCoy JP, et al. Oncogenic HPV infection interrupts the expression of tumor-suppressive miR-34a through viral oncoprotein E6 [J]. *RNA*, 2009, 15(4):637-647.

(收稿日期:2010-10-02)

• 综 述 •

巨噬细胞在子宫内膜异位症中的作用研究进展*

杨 洋 综述,徐晓玉[△] 审校

(西南大学药学院中医药学院/重庆市药效评价工程技术研究中心,重庆 400716)

关键词:巨噬细胞;子宫内膜异位症;进展

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.15.033

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)15-1532-03

子宫内膜异位症(endometriosis, EM)是指具有生长功能的子宫内膜组织出现在子宫腔以外的身体其他部位并种植生长而发生的病变。EM的发病率在育龄妇女中为10%~15%,且有上升趋势,在不孕妇女中发病率约占50%。EM患者常伴有痛经、性交疼痛、腹腔疼痛、月经不调、不孕等症状,严重影响患者的生活质量。

EM的确切发病机制现并不明确,最早是由 Sampson^[1]提出的经血逆流学说,但经血逆流学说并不能解释为什么90%

的育龄妇女都存在经血逆流,而只有少部分妇女患EM的现象。在近年的研究中,异常的腹腔免疫监视环境被认为是EM发生的重要因素,逆流进腹腔的内膜细胞逃脱了免疫细胞的监视,被“允许”在腹腔中种植。而巨噬细胞作为腹腔中占主导地位的免疫细胞,在EM的形成和发展中起着非常重要作用。研究发现EM患者巨噬细胞有以下改变。

1 巨噬细胞数量的增加

EM患者中,腹腔液巨噬细胞数量显著高于非EM患

* 基金项目:科技部重大新药创制专项基金资助项目(2010ZX09401-306-3-16)。 [△] 通讯作者, Tel:(023)68250765; E-mail: xxy0618@ sina.com。

者^[2-3],在位内膜组织与异位组织中巨噬细胞数量同时增加^[4-5]。异位的子宫内膜的腺细胞和间质细胞均能够产生单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP)-1,作为单核-巨噬细胞特异的趋化因子, MCP-1 在 EM 患者腹腔液中含有显著高于非 EM 者^[6],使巨噬细胞向腹腔炎症部位聚集。EM 患者腹腔液中巨噬细胞游走抑制因子(macrophage-inhibiting factor, MIF)的含量也显著升高^[7-8],限制巨噬细胞的游走,从而使患者腹腔液中巨噬细胞浓度增加。

EM 是一种雌激素依赖性疾病,患者体内的雌激素呈高表达。Lin 等^[9]将子宫内膜移植到切除卵巢的大鼠腹膜上,发现移植后巨噬细胞数目未改变,实验结果提示,EM 患者腹腔中巨噬细胞的增多与患者雌激素的高表达有关,切除卵巢后排出了雌激素对巨噬细胞的影响。

2 巨噬细胞吞噬能力由强变弱

观察发现,在疾病初期由于 EM 患者的腹腔巨噬细胞数量增加,吞噬功能有所增强,随着疾病的发展,巨噬细胞的吞噬能力不断减弱。其原因可能为,疾病形成初期,大量子宫内膜细胞随经血逆流至腹腔,导致巨噬细胞大量聚集,吞噬能力和抗原递呈作用增强,而随着疾病的发展,巨噬细胞的吞噬能力不足以清除逆流进腹腔的子宫内膜细胞,而增多的腹腔巨噬细胞分泌出大量的细胞因子促进了子宫内膜细胞的黏附、侵袭、生长、维持。Kathy 等^[10]发现,EM 患者在位及异位子宫内膜间质细胞合成、分泌特有的子宫内膜珠蛋白,并与腹腔巨噬细胞大量结合。结合后的巨噬细胞吞噬功能被削弱,而巨噬细胞分泌功能增强。且巨噬细胞分泌的 IL-6 可以上调子宫内膜珠蛋白的分泌,使巨噬细胞吞噬能力不断减弱,促进异位病灶的形成。临床研究显示,EM 患者腹腔液中 IL-6 含量显著高于正常^[11]。

贺秀丽等报道^[12],低剂量的雌二醇可以提高腹腔巨噬细胞的活性,但高剂量的雌二醇会抑制巨噬细胞的吞噬能力,EM 腹腔中的雌二醇浓度显著升高,也可能是造成巨噬细胞吞噬能力减弱的原因之一。

3 巨噬细胞类型向 M₂ 型转移

巨噬细胞存在一系列连续的功能状态类型,而 M₁ 型和 M₂ 型是巨噬细胞连续状态的两个极端类型。M₁ 型巨噬细胞通过分泌促炎性细胞因子和趋化因子,并专职递呈抗原,参与正向免疫应答,发挥免疫监视的功能;M₂ 型巨噬细胞仅有较弱抗原提呈能力,并通过分泌抑制性细胞因子 IL-10 和/或 TGF- β 等下调免疫应答,参与组织修复与重建。Monica 等^[13]通过体外诱导骨髓巨噬细胞(M₀)分化为 M₁ 型和 M₂ 型巨噬细胞,分别注入受试小鼠腹腔,在之前或之后向小鼠腹腔内注入子宫内膜细胞,结果发现,被注入 M₁ 型巨噬细胞的小鼠其异位组织较小,而被注入 M₂ 型巨噬细胞的小鼠,其异位组织显著大于 M₀ 及 M₁ 型巨噬细胞处理组。提示腹腔 M₂ 型巨噬细胞的比例和数量增多可能是逆流进腹腔的异位组织逃脱免疫监视,在腹腔黏附并种植的原因之一,并刺激了异位组织的生长与维持。在肿瘤局部浸润的巨噬细胞倾向于向 M₂ 型巨噬细胞极化,介导肿瘤逃逸免疫监视和促肿瘤效应 EM 与肿瘤发病机制存在很多相似之处,在巨噬细胞类型方面也有这种变化倾向^[14]。

4 巨噬细胞分泌因子的改变

随着腹腔巨噬细胞数量的增多,其分泌功能也在不断加

强,巨噬细胞分泌的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、VEGF 等细胞因子都显著增加,改变了腹腔的正常免疫环境,这些改变对异位病灶的发生、发展都起到了极为重要的作用。

EM 患者中,腹腔及异位组织中巨噬细胞分泌的 TNF- α 特异性显著增多,有研究提示 TNF- α 可作为 EM 的临床诊断指标^[15]。TNF- α 能够刺激黏附分子 ICAM-1 的表达,使异位的子宫内膜细胞更容易粘附在腹膜上。高表达的 TNF- α 、IL-1 β 等细胞因子还可以活化核转录因子 NF- κ B,而 NF- κ B 的活化又促进了 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8、VEGF 等细胞因子的高表达,形成了 NF- κ B 核转录途径的正反馈循环通路。而高表达的 TNF- α 、IL-1 β 能够上调 IL-8、VEGF、TGF- β 等细胞因子,促进异位子宫内膜细胞的增殖及异位组织的血管新生,形成 EM 的恶性循环机制。

异位病灶周围的血管化程度是影响异位内膜的生长力和侵袭性的重要因素之一。VEGF 是最为关键的血管形成因子,可特异而直接的作用于血管内皮,导致新生血管形成,促进血管内皮细胞增殖、迁移及增加微血管通透性。研究表明,腹腔巨噬细胞表面表达 VEGF 受体,表明其具有自分泌功能,异位组织及腹腔液中的 VEGF 主要来自于腹腔巨噬细胞^[16],腹腔液中巨噬细胞表达类固醇受体,卵巢分泌的类固醇激素可以调节 VEGF 等分泌因子的表达^[17]。

巨噬细胞分泌的 IL-6 促进多种细胞因子和生长因子的分泌,促进异位组织的种植和生长^[18],促进非细菌性炎症反应,加强了盆腔局部的粘连^[19],IL-6 还刺激 P450 芳香化酶的表达,催化雌激素的生成^[20],还增加早期的胚胎毒性,可能造成不孕^[21]。

主要来源于巨噬细胞分泌的 IL-8 在 EM 患者腹腔液中含有显著升高,并与疾病的严重程度相关^[22]。IL-8 在 EM 的形成和发展中都起到了非常重要的作用。体外研究证实,IL-8 能够增加子宫内膜细胞对纤维连接蛋白的黏附性,直接提高子宫内膜细胞数量,IL-8 还是血管生成因子,促进血管生成,使局部对子宫内膜细胞种植接受性增加^[23]。

5 抗原递呈作用由强变弱

研究发现 EM 患者腹腔巨噬细胞在疾病形成初期,抗原递呈作用增强,随着病情的发展,抗原递呈作用不断减弱,使 NK 细胞及杀伤性 T 细胞对异位子宫内膜细胞清除作用减弱^[24]。

6 结 语

免疫功能的改变在 EM 的发生发展中起到了非常重要的作用。巨噬细胞吞噬能力和抗原递呈能力的减弱,提供了逆流进腹腔的子宫内膜细胞种植、生长的“允许”前提,巨噬细胞数量增加及分泌能力的增强,提高了子宫内膜细胞的侵袭、黏附的能力,促进子宫内膜细胞的增殖,促进血管生成,促进了异位病灶的生长与维持。

课题组前期研究发现,采用中药治疗 EM 能够显著降低异位组织中 ICAM-1 及 CD44 等黏附因子的表达^[25],减少主要由巨噬细胞分泌的 TNF- α 、VEGF 等炎症因子的表达,减轻异位组织表面血管的生成,促使异位组织萎缩、消失^[26],同时伴有 COX-2、PGE2 表达的减少,从而限制细胞色素 P450 芳香化酶的表达,减少雌激素的生成^[27]。体外研究也同样证明了这一点^[28]。课题组的前期研究提示,通过药物干预巨噬细胞相关因子的表达能够达到减小异位组织体积,减轻血管生成,促进子宫内膜细胞的凋亡,调剂雌激素表达,达到治疗 EM 的作用,

提示巨噬细胞在 EM 中的重要作用。

作者研究发现,某些中药成分能够通过调节巨噬细胞分泌功能及吞噬能力治疗子宫内膜异位症,能够减少异位组织的体积,减轻粘连,抑制血管新生,能够调节血液及腹腔液中炎症因子的表达,限制 P450 芳香化酶的表达,从而减少雌激素表达。提示增强免疫、调节巨噬细胞功能可能成为新的治疗或辅助治疗 EM 的方向,有关文章待发表。

参考文献:

- [1] Sampson J. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation[J]. *Am J Pathol*, 1927, 3(2): 93-110.
- [2] Weil SJ, Wang S, Perez MC. Chemotaxis of macrophages by a peritoneal fluid of patients with endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 1997, 67(5): 865-869.
- [3] 高颖, 刘义, 罗丽兰. 子宫内膜异位症病灶分泌的细胞因子与腹腔液微环境关系的研究[J]. *中华妇产科杂志*, 2001, 36(12): 723-726.
- [4] Berbic M, Schulke L, Markham R, et al. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(2): 325-332.
- [5] Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, et al. Differential macrophage infiltration in early and advanced endometriosis and adjacent peritoneum[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(3): 652-661.
- [6] 陈慧, 黄林, 王勇. 子宫内膜异位症腹腔液中调节活化因子及单核细胞趋化蛋白-1 测定分析[J]. *中国使用妇科与产科杂志*, 2009, 25(1): 49-51.
- [7] Mahutte NG, Matalliotakis IM, Goumenou AG, et al. Elevations in peritoneal fluid macrophage migration inhibitory factor are independent of the depth of invasion or stage of endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2004, 82(1): 97-101.
- [8] 杨朝晖. 子宫内膜异位症患者子宫内膜组织中巨噬细胞移动抑制因子的表达[J]. *华西医学*, 2010, 25(2): 320-321.
- [9] Lin YJ, Lai MD, Lei HY, et al. Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in a mouse model[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(3): 1278-1286.
- [10] Kathy L, Randy L, Emily A, et al. Endometriotic haptoglobin binds to peritoneal macrophages and alters their function in women with endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2002, 78(4): 810-819.
- [11] 李小丹, 杨菁, 尹太郎, 等. 子宫内膜异位症患者腹腔液 IL-6 浓度与子宫内膜容受性关系的研究[J]. *武汉大学学报: 医学版*, 2009, 30(2): 256-259.
- [12] 贺秀丽, 袁文丹, 高峰. 雌二醇在体内对大鼠腹腔巨噬细胞活性的影响[J]. *济宁医学院学报*, 2003, 26(4): 18-19.
- [13] Monica B, Annalisa C, Antonella M, et al. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease[J]. *Cell Inj Repair Aging Apoptosis*, 2009, 175(2): 547-556.
- [14] Sica A, Bronte V. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1155-1166.
- [15] Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2004, 340(1/2): 41-56.
- [16] Maclaren J, Prentice A, Chamck-Jones DS, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women in endometriosis[J]. *Hum Report*, 1996, 11(1): 220-223.
- [17] Maclaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis[J]. *Hun Report Update*, 2000, 6(1): 45-55.
- [18] Tsudo T, Harada T, Iwabe T, et al. Altered gene expression and secretion of interleukin-6 in stromal cells derived from endometriotic tissues[J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(2): 212-214.
- [19] Witz CA. Interleukin-6; another piece of the endometriosis-cytokine puzzle[J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(2): 205-211.
- [20] Tseng JF, Ryan IP, Milam TD. IL-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(3): 1118-1122.
- [21] Gomez-Torres MJ, Acien P, Campos A, et al. Embryo toxicity of peritoneal fluid in women with endometriosis. Its relation with cytokines and lymphocyte populations[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(3): 777-781.
- [22] Arici A. Local cytokines in endometrial tissue; the role of interleukin-8 in the pathogenesis of endometriosis[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2002(955): 101-109.
- [23] Wang LJ, Leng JH, Lang JH. Study on the role of Interleukin-8 in the Pathogenesis of endometriosis[J]. *Prog Obstetr Gynecol*, 2004, 13(4): 318-320.
- [24] 徐燕颖, 尹利荣. 子宫内膜异位症中异位和在位内膜巨噬细胞数量分布及抗原递呈作用变化[J]. *天津医药*, 2008, 36(10): 811-812.
- [25] 李卓恒, 李傲, 陈刚, 等. 加味三棱丸对子宫内膜异位症黏附分子 ICAM-1, CD44 表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(10): 1285-1289.
- [26] 陈怡, 徐晓玉, 叶兰, 等. 三棱丸抑制大鼠子宫内膜异位症血管生成及 VEGF, TNF- α 表达的研究[J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(3): 303-307.
- [27] 李傲, 徐晓玉, 董伟, 等. 三棱丸抑制大鼠异位子宫内膜芳香化酶及环氧合酶-2 表达的研究[J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(11): 1297-1301.
- [28] 李傲, 徐晓玉, 王慧, 等. 加味三棱丸含药血清对子宫内膜异位症内膜细胞芳香化酶及环氧合酶-2 的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 28(9): 690-694.