

子宫内位症相关性疼痛与血管形成的关系

李蕊^{1,2},孙彤¹

(1.重庆医科大学附属第一医院,重庆 400016;)
(2.川北医学院附属医院,四川南充 637000)

摘要:目的:检测卵巢子宫内位症(ovarian endometriosis, OEMs)周围血管形成,探讨子宫内位症(endometriosis, EMs)相关性疼痛与血管形成的关系。方法:视觉模拟评分法(Visual analogue scale, VAS)按疼痛程度将患者分为A、B两组,A组病例无症状或者有轻微痛经,B组病例表现为中等及严重痛经或者有与经期相关的盆腔疼痛、坠胀。以多普勒超声和免疫组化法,分别检测两组囊肿周围血流分布及血流阻力指数(resistant index, RI)、搏动指数(pulsatility index, PI)和微血管密度(microvessel density, MVD),并对检测结果进行统计学分析。结果:两组囊肿周围血流分布、PI、RI、MVD均有显著性差异($P < 0.05$)。结论:子宫内位症相关性疼痛与血管形成有关。

关键词:卵巢子宫内位症;血管形成;盆腔疼痛;能量多普勒;微血管密度

中图分类号:R477

文献标识码:A

文章编号:0253-2743(2010)01-0088-03

The correlation between the pelvic pain related to endometriosis and angiogenesis

LI Rui^{1,2}, SUN Tong¹

(1. The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;)
(2. Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Shichuan 637000, China)

Abstract: Objective: To explore whether a correlation exists between the pelvic pain, related to endometriosis and angiogenesis. Methods: the patients were divided into A, B groups according to the degree of pain. group A, asymptomatic patients or patients presenting mild dysmenorrheal; and group B, moderate/severe dysmenorrheal, we detected the amount of blood flow around the endometrial cysts, pulsatility and resistance indexes by Doppler ultrasound and microvessel density (MVD). Results: Moderately or highly vascularized endometrial cysts were more frequent in group B ($P < 0.05$). The PI and RI were significantly lower in group B ($P < 0.05$). The mean MVD was significantly higher in group B ($P < 0.05$). Conclusion: pelvic pain related to endometriosis is correlated with angiogenesis.

Key words: ovarian endometriosis; angiogenesis; pelvic pain; power Doppler; microvessel density

子宫内位症(endometriosis, EMs)是一种良性妇科疾病,但却与恶性肿瘤有类似的生物学行为,具有组织侵袭和血管形成的能力。研究表明,新生血管形成是EMs的发病中重要的病理过程^[1]。子宫内位症常常引起痛经、慢性盆腔痛等症状,严重影响患者的生存质量和身心健康,但EMs疼痛的机制至今仍不清楚。本文以卵巢子宫内位症(ovarian endometriosis, OEMs)为研究对象,利用多普勒超声和免疫组化的方法,探讨子宫内位症相关性疼痛与血管形成的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

在向患者充分解释说明并取得书面同意后进行研究。收集2008年3月至2009年4月期间,就诊于川北医学院附属医院妇产科,行超声检查并经手术确诊为卵巢子宫内位症的病例共52例。有症状患者主要表现为痛经及与经期有关的盆腔疼痛、坠胀。患者年龄21岁至45岁,平均36.9岁。所有病例均在超声检查后一周内行腹腔镜手术。术后随访3个月。

既往有慢性盆腔炎、盆腔手术史、或近期内使用过激素治疗的病例被排除在本研究之外。凡伴有慢性盆腔静脉曲张、子宫腺肌症、阴道直肠子宫内位症及盆腹膜广泛散在性病灶的子宫内位症亦通过超声、妇科检查以及腹腔

镜术中直视予以排除。

1.2 研究方法

1.2.1 疼痛程度评估及分组

术前利用视觉模拟评分法^[2](visual analogue scale, VAS)将这52位患者按照盆腔疼痛的程度分为A、B两组。VAS的方法是在白纸上画10cm的粗直线,一端为无痛,另一端为难以忍受的剧烈疼痛。患者根据自己感受到的疼痛程度,在直线上的某一点上表达出来,然后使用直尺测量从起点到病人确定点的直线距离,用测量到的数字表达疼痛的程度。0分代表无痛,10分代表能想象的最剧烈的疼痛(如图1所示)。



图1 疼痛视觉模拟评分量表

VAS评分标准:0分为无痛,0.1分至3.9分为轻度疼痛,4.0分至6.9分为中度疼痛,7.0分至10分为重度疼痛。无痛经和轻微痛经者归为A组,共22人,其VAS评分均小于等于3.9分;中等程度或严重的痛经者归为B组,共30人,其VAS评分均大于3.9分。术后3月复查时对患者疼痛程度重新进行评估。

1.2.2 术中情况的评估

由两名副高级职称以上医师进行评估。根据1979年美国生育协会在子宫内位症分期中对卵巢粘连的评估标准,将卵巢异位囊肿周围粘连分为4种情况:无粘连;膜状粘连;紧密粘连伴部分包裹卵巢;紧密粘连伴完全包裹卵巢。同时采用美国生育协会修正分期法(revised American Fertility Society, r-AFS)对两组患者进行分期。

收稿日期:2009-11-29

作者简介:李蕊(1980-),女,在读硕士研究生。研究方向:妇产科超声。现工作单位:川北医学院附属医院。

1.2.3 超声检测方法

采用 GEVoluson 730 超声诊断仪。患者排空膀胱,取截石位。经阴道扫查,探头中心频率 5MHz 至 7.5MHz。首先利用二维超声了解囊肿大小、边界、内部回声特征、与周边组织的关系等。按照椭圆体计算公式(长 × 宽 × 高 × 0.5233)测量并计算囊肿体积。而后,启动能量多普勒(power Doppler, PD)显示囊肿周围血流分布。当获得囊肿周围最佳血流信号后,启动脉冲多普勒(pulsed wave Doppler, PW),测量至少 3 个心动周期,获得稳定的囊壁小动脉血流 - 速度波形(flow velocity waveforms, FVWs)。多次测定搏动指数(pulsatility index, PI)及阻力指数(resistent index, m),进行统计学分析。见图 2。

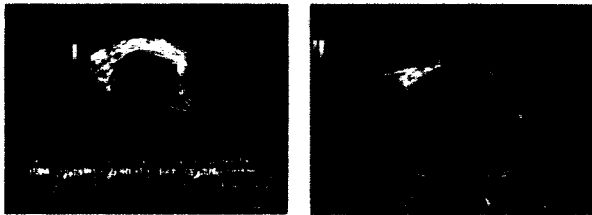


图2 子宫内膜异位囊肿血流频谱 图3 子宫内膜异位囊肿多普勒能量图

结果判断:

1、二维超声下,卵巢子宫内膜异位症大多表现为:宫旁的圆形或椭圆形囊肿,单个居多,囊内为细密点状弱回声,壁较厚。

2.在能量多普勒模式下,显示囊肿周围血流。按照 chui^[3]等制定的标准,将囊周血流分为 4 种情况:1.没有;2.极少(血流信号 < 25%);3.中等(血流信号为 25%至 50%);4.丰富(血流信号 > 50%)。见图 3。

1.2.4 CD34 标记的微血管计数(microvessel count, MVC)

CD34 是目前公认的血管内皮细胞标记物。本研究采用免疫组化 S-P 法进行检测。S-P 免疫组化试剂盒、鼠抗人 CD34 单克隆抗体(即用型)均购自福建迈新生物技术开发有限公司,S-P 免疫组化染色按试剂盒说明书操作。蜡块 4μm 厚度切片,经抗原修复,4℃冰箱过夜,DAB 染色,苏木素复染,中性树胶封固,以 PBS 代替一抗作为阴性对照,已知阳性切片作阳性对照。

结果判断:CD34 主要表达于血管内皮细胞胞浆。在低倍镜(100 倍)下选择内皮细胞染色最多的区域,任何一个胞浆呈棕染的内皮细胞或内皮细胞簇,与周围其他组织有明显界限,无论有无血管腔,定义为 1 条血管。在 200 倍镜下计数 4 个视野,取其平均值,管腔大于 8 个红细胞直径的血管不在计数之列^[4]。

1.3 统计学处理

采用 spss13.0 统计软件进行 wilcoxon 秩和检验、t 检验和方差齐性检验。差异显著性水平 P < 0.05。

2 结果

2.1 A 组 22 例,6 例无任何症状,16 例仅有经期轻微下腹不适。B 组 30 例,主要表现为痛经及与经期有关的盆腔疼痛、坠胀,其中 24 例有中等程度的疼痛。6 例疼痛较剧烈。

术中所见,52 例病例中,有 11 例为双侧子宫内膜异位囊

肿,A 组 5 例,B 组 6 例。A、B 两组间粘连程度无显著差异。见表 1。

表 1 卵巢异位囊肿周围粘连程度与疼痛的关系

组别(例数)	卵巢异位囊肿周围粘连程度(例)			
	无	膜状	紧密伴部分包裹卵巢	紧密伴完全包裹卵巢
A 组(22)	3	11	5	3
B 组(30)	1	13	12	4

P > 0.2

术中 r-AFS 分期和评分,两组间无显著差异。见表 2。

表 2 r-AFS 分期及评分与疼痛的关系

组别	r-AFS 评分 ^a	r-AFS 分期 b(例)			
		I 期	II 期	III 期	IV 期
A 组	26.1 ± 10.6	0	2	17	3
B 组	30.3 ± 12.2	0	1	23	6

^aP = 0.201, ^bP > 0.2

2.2 B 组平均年龄、异位囊肿体积都较 A 组高,但差异无统计学意义。MVD 计数 B 组多于 A 组,差异有显著性。见表 3。

表 3 年龄、囊肿体积、微血管计数与疼痛的关系

组别	年龄 ^a	巧囊体积(cm ³) ^b	MVD 计数 ^c
A 组($\bar{x} \pm S$)	35.5 ± 4.8	48.1.6 ± 30.1	30.3 ± 10.1
B 组($\bar{x} \pm S$)	38.0 ± 4.2	52.8 ± 34.9	40.6 ± 14.1

^aP = 0.052, ^bP = 0.617, ^cP = 0.005

2.3 能量多普勒超声显像

两组中共有 41 例囊肿周边显示血流信号,占 78.8%,血流信号均分布于囊肿周边,囊内无血流显示。其中 B 组较 A 组囊肿周围血流分布丰富,有显著性差异。见表 4。

表 4 囊肿周围血流分布与疼痛的关系

组别(例数)	囊肿血流(例)			
	无	极少	中等	丰富
A 组(22)	9	12	1	0
B 组(30)	2	16	11	1

P < 0.002

2.4 彩色多普勒超声显像

A、B 两组多普勒血流阻力指数(RI)、搏动指数(PI)有显著性差异。见表 5。

表 5 彩色多普勒血流参数与疼痛的关系

组别	RI ^a	PI ^b
A 组($\bar{x} \pm S$)	0.62 ± 0.11	1.25 ± 0.19
B 组($\bar{x} \pm S$)	0.55 ± 0.09	1.13 ± 0.14

^aP = 0.022, ^bP = 0.014

2.5 术后 3 月复查,B 组患者 VAS 评分较术前显著降低。

见表6。

表6 患者手术前后VAS评分的比较

组别	VAS评分	
	术前($\bar{x} \pm S$) ^a	术后($\bar{x} \pm S$) ^b
A组	18.2 ± 14.1	10.9 ± 9.6
B组	57.6 ± 10.5	33.2 ± 9.8

^aP = 0.030, ^bP < 0.001

3 讨论

疼痛是子宫内位症的主要症状,周应芳等^[5]报道EMs疼痛发生率为65.6%。其中痛经是EMs最主要最常见的症状,另外还包括下腹痛、全腹痛、性交痛、肛门痛、排便痛等。目前认为,子宫内位症相关性疼痛可能与多种因素有关,包括前列腺素、血栓素A₂、神经激素(β-内啡肽、血管加压素等)的变化;脏器粘连;病灶的浸润深度;痛阈的降低等^[6]。而疼痛与血管形成的关系尚未见报道。

近年的研究表明,血管形成是子宫内位症发病过程的关键环节之一。本研究通过对术后病理标本中微血管密度的检测,发现疼痛显著的患者,其病灶处微血管密度高。而微血管密度是测定血管形成状态的金标准。由此我们认为:在子宫内位症疼痛与血管形成之间存在着某种联系。疼痛是必须通过神经来感知的。Anaf等^[7]发现,EMs病灶存在异常神经分布,并且这些神经分布与患者的疼痛症状密切相关。Berkley等^[8]在大鼠EMs囊肿模型中发现,病灶中有自主神经纤维和内脏感觉神经纤维生长,这些神经与增生的新生血管关系非常密切,总是伴随着新生血管的生长,并且能分泌CGRP与SP等致痛物质。这些致痛物质刺激囊肿上皮处增生的感觉神经纤维而产生疼痛。显示新生血管的形成成为神经的生长创造了条件。由此,我们推测,新生血管形成可能通过促使神经在异位病灶中的生长和异常分布,而导致疼痛的产生和逐渐加重。但这一推测还有待进一步研究证实。

目前应用于血管形成方面的影像学研究技术包括MRI、螺旋CT、多普勒超声等。多普勒超声相对其他技术而言,其操作简便,价格较低。能量多普勒超声不受流速、血管方位、声束探测角度等影响,显示的信号范围广,甚至可显示极低流速的血流,这些都有利于末梢血流、低速血流信号的显示,较彩色多普勒超声的血流显示有优越性。在生理学上血管平滑肌的张力是血管阻力产生的重要原因,平滑肌层的缺乏可能导致血管的低阻力性。由于新生血管往往形态较原始,壁薄且缺乏平滑肌层,因而其血管阻力更低。本研究通过多普勒超声检测囊肿周围血流。研究显示,疼痛显著的患者,病灶周围血流信号更丰富,血管阻力指数也更低。提示其病灶周围血管形成更多,这与MVD的检测结果一致。因此,作为一种非侵入性的检测方法,多普勒超声可用于EMs患者手术前后血管形成状态的评估及疗效观察。

我们的研究采用了VAS法进行疼痛评估。VAS法具有简单、快速、精确、易操作的特点,它不仅可用于测定疼痛的强弱程度,也可以测定疼痛的缓解程度及其他方面,如:情感、功能水平的程度等^[9-11]。本研究中采用该方法对病例进行分组,并评估了手术前后病例的疼痛程度,发现术后

患者疼痛明显缓解,说明对卵巢子宫内位症而言,通过腹腔镜手术消除病灶可有效的治疗疼痛。另外,本研究中疼痛程度与r-AFS临床分期与评分无关,与多数研究的结果一致^[12]。

通过本研究,我们还发现卵巢子宫内位症疼痛程度与病灶大小的关系不明显,这与之前的研究结果一致。对于粘连与疼痛的关系,Porpora MG^[13]等研究认为痛经的严重程度与是否存在盆腔粘连明显相关。而郎景和等^[14]则认为严重的粘连由于脏器相对固定,多不引起疼痛,而膜状粘连带和疏松粘连,由于牵拉作用常引起严重的疼痛。在本研究中粘连程度与疼痛并无显著联系,提示疼痛与粘连程度并非完全相关。

通过上述研究,我们认为:子宫内位症相关性疼痛与血管形成有关。血管形成可能是EMs疼痛产生和加重的原因之一。进一步了解血管形成与疼痛之间的相互关系、作用机制及参与因素,具有重要临床意义,值得深入研究。

参考文献

- [1] 郎景和. 子宫内位症的研究与设想[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38: 478-480.
- [2] Anal V, Simon P, El Nakadi I, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules [J]. Hum Reprod, 2000, 15: 1744-1750.
- [3] Chui DK, Pugh ND, Walker SM, Gregory L, Shaw RW. Follicular vascularity: the predictive value of transvaginal power Doppler ultrasonography in an in vitro fertilization programme: a preliminary study [J]. Hum Reprod, 1997, 12: 191-6.
- [4] 张洁, 周彩存. VEGFR-3 在肿瘤淋巴管转移中的作用 [J]. 国外医学肿瘤学分册, 2005, 32(2): 113-115.
- [5] 周应芳等. 盆腔子宫内位症患者的疼痛症状分析 [J]. 中华妇产科杂志, 1995, 30(1): 30.
- [6] Dan C. Martin, MD and Frank W. Ling, MD. Endometriosis and pain [J]. Clinical Obstet and Gynecol, 1999, (42)3: 664-686.
- [7] Anaf V, Simon P, El Nakadi I, et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis [J]. Hum Reprod, 2002, 17(7): 1895-1900.
- [8] Berkley KJ, Cason A, Jacobs H, et al. Vaginal hyperalgesia in a rat model of endometriosis [J]. Neurosci Lett, 2001, 306(3): 185-188.
- [9] 李漓, 刘雪琴. 选择适合患者的疼痛评估工具 [J]. 实用护理杂志, 2003, 19(6): 50.
- [10] Bhind VM, Bird NA, Waight V. A comparison of clinical assessment of disease activity in rheumatoid arthritis [J]. Annals of the Rheumatic Disease. 1980, 39: 135-137.
- [11] Huskisson EC, Jone J, Scott PJ. Application of visual analogue scales to the measurement of functional capacity [J]. Rheumatology and Rehabilitation, 1976, 15: 185-187.
- [12] Koninckx PR, Meuleman, Demyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. Fertil Steril, 1991, 55: 759-765.
- [13] Porpora MG, Koninckx PR, Piazzes J, et al. Correlation between endometriosis and pelvic pain [J]. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 1999, 6(4): 429-434.
- [14] 郎景和等. 第七届国际子宫内位症会议纪要 [J]. 国外医学妇产科分册, 2001, 28(1): 40.