

有关子宫腺肌症一些问题的商榷

石一复

作者单位:310006 浙江 杭州,浙江大学医学院附属妇产科医院

作者简介:石一复,教授,主任医师,博士研究生导师。连续四任为浙江医科大学附属妇产科医院院长、浙江省妇女保健院院长、浙江医科大学妇产科学教研室主任共 14 年。研究方向为妇科肿瘤、子宫内膜异位症、子宫肌瘤。

【中图分类号】R 711.71 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2018)01-003-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.01.02

子宫腺肌症(adenomyosis, AM)从 1860 年德国病理学家首次描述其病理表现开始至今,已有长达 100 余年历史,然而真正病因未明(发病率有所增高,其中尤以医源性引起的 AM 比例甚多),成为临床的常见病和“难治之症”,虽经多方不懈努力,但对 AM 的认识仍在不断努力和探索之中,所以有一些问题必定会有不同见解,随时间的进展仍需逐步明确。有关不同见解或有争议可商榷的问题列举如下。

1 子宫腺肌症的名称

最早 AM 归入子宫内膜异位症,其中又分外在性和内在性两种,而后者称为内在性子宫内膜异位症。所以教科书、专业书、杂志中均如此称谓;从历史命名、后经多种发病机制(在位子宫内膜、发病理论、病理)的研讨中发现两者的异位内膜及发病等有同有异,但也有不断的争议。通常将子宫内膜异位症和子宫腺肌症分别放在同一书或同一章中叙述,取消了内在性子宫内膜异位症的称呼,而称为“子宫腺肌症”。子宫内膜异位症和子宫腺肌症均是子宫内膜病变,其内膜可能有病变,又有异位,又因有关因素作用下,在子宫内、外引起各种病变。

但 20 年左右又将中文的子宫腺肌症,在教科书、杂志中均改为中文的子宫腺肌病,但外文 adenomyosis 名称并未修改。由“症”改为“病”,仅一字之差,对各级医师临床应用,书写中又带来困惑,许多医师至今仍未知为什么将“症”改为“病”。按中华千年文化概念,“辞海”上明确说明,“症”是指疾病的症候情况,“症”也是腹中结硬块的病,“症结”是腹中结块的病;“病”是失去健康的状态。除

两字有广义和狭义的含义外,其实质还是一样。若按广义而言,则现行许多病名均可修改或均要修改吗?所以是否定要对 AM 的中文病名“症”改为“病”,而外文名仍使用 adenomyosis,有什么更重要的意义吗? -sis 是后缀,是指状态、病态,病之意,子宫内膜异位症外文 endometriosis 之后缀也为 -sis,此外, -pathy 也有痛、病或疗法之意。子宫内膜异位症又为什么不改为子宫内膜异位病呢?同样妇产科还有其他许多疾病名为什么不改呢!还是按照国外改了,我们也要改呢?令人费解。

2 临床医师应重视子宫腺肌症高危因素

从临床所见 AM 患者,大多可追问出相关的高危因素,如多次妊娠、分娩、宫腔操作(各种流产刮宫、放取宫内节育器、宫腔物理治疗、宫腔镜检查、手术等)、月经量多者、生殖道梗阻、高雌激素水平、原发性痛经、免疫因素、社会职业、环境因素,合并雌激素依赖性疾病,子宫操作(肌瘤剔除,累及子宫内膜的各种妇科、产科和计划生育手术、子宫手术),慢性子宫内膜炎等。

本病的发生与子宫内膜有关,因子宫内膜与肌层之间有结合带,结合带解剖结构破坏,则基底层内膜易于侵入肌层,上述多种高危因素可致子宫内膜和子宫浅肌层损伤,基底层子宫内膜侵入子宫肌层生长而发病。

在现今 AM 真正病因仍未解决之前,临床医师实践诊疗和向广大群众宣教中重视 AM 的发病高危因素,对减少 AM 的发病和防治工作也可起到积极作用。

3 重视医源性子宫腺肌症的发生

原发性 AM(无性生活、无孕育史,无子宫壁损伤史)罕见,约占 0.2%~0.3%,而继发性占大多数,其中绝大多数又为医源性。

医源性疾病主要是指因医务人员的措施不当引起的疾病,对 AM 来说主要因医源性穿刺,手术局部创伤,手术切口未予保护,操作粗糙,未按操作规程等在诊治中引起的疾病发生或播散。上述高危因素中绝大多数与各类手术操作有关,涉及妇科、产科、计划生育,甚至生殖医学医师,也涉及少数非妇产科医师。所以日常诊疗中必须重视对医源性 AM 的认识和防治,必须遵循医疗原则,仔细手术操作,做好相应防范措施,避免和尽量减少医源性 AM 的发生。

4 临床及早诊断子宫腺肌症问题

由于临床妇产科医师和超声医师人员紧张,工作又十分繁忙,临床医师对超声图像和报告阅读时较多只重视文字描述和结果,少阅读图像;超声医师也有工作繁忙而报告单上描述简单或有遗漏可能,而在这两种原因下常会遗漏对早期 AM 发现和诊断。实际病史询问中高危因素已显见,B 超图像上具有子宫前后壁肌层厚薄不一,肌层回声不均,甚至可见子宫结合带(uterine junction zone,JZ)异常等,可子宫整体仍在正常大小范围,常报告“子宫正常”,临床医师也仅见“子宫大小正常”而忽视图像上改变。实际已出现早期 AM 的现象。因 AM 初发至临床典型明确诊断可长达数年甚至 10 年左右,若能早期予以诊治则可阻止疾病进程和严重程度,对孕育有利,对缓解和减少患者病痛,改善生活质量有助。

为此,呼吁临床医师应重视 AM 高危因素,减少继发性(或医源性)AM 发生,在早期诊断上认真学习阅片(图像),B 超医师对子宫描述也应详细,双方配合则有利各科水平提高,也有利患者及早诊治。

5 子宫结合带

JZ 也称子宫内膜下肌层,位于子宫内膜与子宫外肌层之间,是雌、孕激素依赖性转化区域,呈周期性变化。也有将子宫肌层的内 1/3 称为 JZ。其起源于苗勒管,结构不同于外肌层,由纵行排列致密的平滑肌纤维组成,血管较外层少,含水量较低,单位内细胞核的数量较外肌层多 3 倍,JZ 与体内激素有密切关系,各年龄段 JZ 厚度不同,在育龄妇女月经周期各阶段中与子宫内膜相似,随月经周期或外源性激素刺激而变化,即在卵泡期和排卵期之间厚度明显增加,自排卵到黄体期明显下降。育龄妇女

正常 JZ 形态规则,厚度 5~6 mm(平均 5.4 mm)。也有报道 JZ 厚度 <5 mm,月经规则妇女黄体期平均 3.4 mm,月经不规则妇女为 5.3 mm,绝经后平均 2.9 mm。JZ 功能在正常生理状态下,因月经周期不同时相内 JZ 收缩波的方向、强度、频率不同,非妊娠期周期性和规律性收缩,保证子宫结构和功能的完整性;月经期收缩为正向传播,从子宫底向子宫颈方向收缩,有利经期出血,更有助脱落的子宫内膜碎片自宫腔排出;月经期外则 JZ 收缩减弱,收缩传播方向为逆向,自宫颈向子宫底,有助输卵管运输以及孕卵着床于子宫腔上半部。子宫外肌层主要参与分娩过程。

JZ 结构改变是 AM 发生的重要前提,多种因素使 JZ 受到机械性损伤和/或物理损伤,造成子宫过度收缩,JZ 内环境的稳定性破坏,削弱了基底层防御功能,造成结构破坏,改变、中断、扭曲,导致 JZ 功能紊乱,在位子宫内膜腺上皮功能活跃,侵袭能力增强,向肌层内陷,浸润生长形成 AM,使肌层病变发生和扩散。

各级医师对有关 JZ 的知识应学习,结合临床应用,然而有关 JZ 超声和磁共振(magnetic resonance imaging,MRI)诊断的标准尚不统一。

6 子宫腺肌症的诊断标准和鉴别诊断问题

(1)教科书上 AM 的定义较为简单,是指子宫内膜腺体和间质存在于子宫肌层中。

(2)一般定义是子宫腺肌症中的异位子宫内膜应在内膜基底层以下 1 个低倍视野深度。

(3)也有定义包括病灶位于内膜基底层以下 25% 的内膜厚度,或腺体延伸至内膜层以下 1~3 mm。

(4)有关诊断 AM 时最小的浸润深度以 2.5 mm 作为界限。正因为采用浸润深度的标准不一,所以诊断和发病率各异。

(5)2001 年 Dueholm 等提出 MRI 和阴道超声诊断 AM 的标准为:若子宫内膜腺体或间质在这个子宫内膜-肌层结合带出现且浸润超过 1 个单位的中等功率($\times 100$)视野(相当于子宫内膜-肌层结合带 2 mm 的浸润深度),则诊断为子宫腺肌症。

(6)利用超声和 MRI 发现 JZ 之后,又开始探索 AM 的无创诊断。将 MRI 和组织学进行比较结果提示:JZ 厚度 ≥ 12 mm 时,才能预测内膜组织在子宫肌层内浸润超过 2.5 mm 或更深。

(7)超声、MRI、组织学发现 AM 者 JZ 均发生改变,AM 者 JZ 形态多种异常,病灶形成处的 JZ 厚度明显增厚。三维 B 超测量 JZ 厚度 ≥ 4 mm 及 JZ 被浸润或见有扭曲状,对诊断 AM 具有较好敏感度

(88 %)和准确度(85 %)。

JZ 测量包括最大 JZ 厚度(JZmax),最小 JZ 厚度(JZmin),最大 JZ 厚度到最小 JZ 厚度的差异(JZmax - JZmin 即 JZdif),JZmax 径线上总肌层厚度 ≥ 8 mm 或 JZdif ≥ 4 mm 提示 AM。

Exacoustos 等应用三维阴道超声,若 JZmax ≥ 8 mm,子宫肌层不对称,其诊断 AM 的敏感度为 92 %,特异度 83 %。

以上采用 JZ 诊断 AM 时应注意 JZ 与月经周期、雌、孕激素的影响,宜在统一的测试时间为好。(除非病灶典型者除外)。

(8)AM 与子宫肌瘤的鉴别诊断也应重视,尤其是早期临床症状有相似,在未取得病理诊断前,主要依据超声诊断和鉴别。①形态上有时难鉴别;②病灶包膜是区分两者的要点,子宫肌瘤有包膜,AM 则无;③彩色多普勒血流:AM 病灶血流信号,弥漫随机分布,肌瘤包膜环状血流信号及进入瘤体内部的滋养血管血流。

此外,临床症状,体征,血清 CA125,也均为一般诊断或辅助诊断,最终仍需要有病理诊断,故病理诊断标准、取材等仍需大家商议和统一。

7 子宫腺肌症有关病理学问题

AM 病理学包含的内容也多,有大体、光镜、电镜、免疫组化等;又有典型、变性;不同部位,不同治疗(药物、物理措施等)后的病理改变;新发现的病理变化、争议等,对病理学本身和病因研究、临床诊治等均有重要意义。对下列问题仍应引起关注。

(1)囊性子官腺肌症:病灶囊性,内为陈旧积血,发病机制不清,以 ≤ 30 岁青少年女性中可见,占囊性 AM 的 65 % ~ 75 %,病灶 > 1 cm 的囊性 AM,其最大病灶直径可 > 20 cm 者,囊腔 3 ~ 5 cm,囊壁厚 5 ~ 8 mm,不与宫腔相通,内含巧克力液体。青少年囊性 AM 形成过程似 Gaetner 囊肿,即苗勒管发育过程中某部位受损或体腔上皮形成苗勒管时发生双重重叠,多余的苗勒管残留。初潮后残留的苗勒管出血形成囊肿。囊性 AM 应与子宫肌瘤退行性变、子宫先天性囊肿和发育异常相鉴别。囊性 AM 对药物治疗效果欠佳,以手术治疗为佳。病灶接近宫腔者可以宫腔镜处理,尤其是病灶未贯穿子宫壁全层者。也有使用腹腔镜处理者,主要对年老无生育要求者。具体视病灶所在部位而定。

(2)AM 恶变:恶变者中大多为子宫内膜样腺癌,占 80 % 左右,其次为透明细胞腺癌、子宫间质肉瘤、子宫浆液性乳头状腺癌和子宫腺肉瘤等。AM 恶变者罕见,临床症状不典型,常误诊或漏诊。

(3)AM 合并 EM、子宫肌瘤,子宫内膜增殖症等

的病理类型临床常见,也要对其他部位的 AM 病灶及其病理引起重视。

对 AM 病程长,不规则阴道流血、子宫或病灶增大迅速、子宫内膜细胞学检查和血清 CA125 等肿瘤指标异常升高者应高度警惕排除恶变,MRI 有助诊断,其敏感度和特异度,准确率较高。

8 子宫腺肌症高强度聚焦超声消融治疗的问题

AM 治疗原则应注意治疗方法的多元化,对患者应注意个体化,治疗原则应强调微无创化,治疗目的应注意健康保护、器官保护、功能保护、生育保护。要真正做到上述也实为不易,不像想象中的容易或有效,除掌握上述要点外,对各种药物、手术、器械、物理治疗的适应证、禁忌证、优缺点等均应熟知,并在治疗过程中还需不断调整方案和计划,随时与患者、家属沟通,除理论外,还要有经验。

临床治疗中首先要缓解痛经、经量多等症状,再逐步对其他病况分别考虑和处理。有关针对痛经、月经量多、病灶缩小、保留子宫和内分泌功能,采用微无创高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)消融技术在国内外应用逐渐增多,也备受患者欢迎,通常不需住院,门诊操作。对痛经缓解和月经量减少可达 80 % ~ 90 %,但若 HIFU 后再合并促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin releasing hormone analogue, GnRHa)或左炔诺孕酮宫内缓释系统(levonorgestrel - releasing intrauterine system, LNG - IUS)则更有效控制痛经和经量增多等症状,减小子宫及病灶体积,减少复发。也有不少要求生育者经 HIFU 治疗后达足月妊娠目的。但任何一种新技术和方法,均有其适应证和禁忌证。所以按照上述原则,个体化处理仍要积累更多资料和临床循证医学依据,还需临床应用和积累更丰富经验,造福妇女。

9 子宫腺肌症中成药治疗

西医开中成药方。误认为中成药药性平和,作用缓慢,无毒副作用,可放心用,有病治病,中成药是“万金油”,“保健品”,滥用中成药越来越严重,达到类似滥用抗生素地步。

西医在开西药同时,随手开出中成药:误用、滥用、经济挂钩、回扣。70 % 的中成药由综合性医院的西医开出,40 % 中成药使用不合理。

2011 年卫生部和中医药局出台《中成药临床应用指导原则》实际未能执行,西医执业医师合理规范使用中成药专项继续教育未执行未办到,原因跟未学习中医中药有关。

中医治疗辩证论治,望闻问切:症状、舌苔、脉象、审察、判断,中医一人一方是特色,中成药千篇一律均通用,孕期应了解有无使用中成药或中药,每一中成药和中药其中有无对胚胎有作用?有无不良作用?同样,胎盘在中国药典中已取消,高热不能杀灭其中的病毒和病原体,胎盘实际的有效成分和作用不甚清楚,国际评论和伦理问题应予以重视。AM者有关因不孕、安胎等使用中成药、胎盘和胎盘产品等方面的问题也应认真研讨。

10 子宫腺肌症子宫次全切问题

AM者仍有不少患者因年轻,宫颈排除癌前病变,癌肿或明显炎症,需子宫切除,仍有作子宫次全切术以保留子宫颈。其目的是考虑盆底功能,保留阴道长度,保持宫颈的分泌功能,仍有宫颈分泌物以湿润阴道,对性生活时有滑润作用,防止阴道干涩等。但根据浙江大学医学院附属妇产科医院张信美和石一复的报道,有关子宫腺肌症206例临床分析中发现,子宫次全切除者的子宫切缘残端12%有AM病变。此可能原因:①因盆腔炎症或合并盆腔子宫内膜异位症或宫颈周围其他病变,做AM子宫切除时操作有难度,手术时AM弥漫性病灶有残留;②手术者在子宫体与子宫颈切开时,切缘呈平行状,致弥漫性的病灶容易残留;③做子宫次全切除时切缘较高,位于子宫下段而非真正的峡部、宫颈宫体交界处;④也可能是子宫颈或子宫直肠窝处的深部浸润型子宫内膜异位症或原发性子宫颈子宫内异位症,未能排除来源于直肠阴道隔或子宫骶骨韧带处病变延伸而来的可能。为此建议AM者作子宫次全切除术时切勿做平行切除,子宫下段宜适当呈锥形地切除,子宫颈切缘也呈锥形凹陷,此利于宫颈残端缝合,在子宫颈凹陷锥面,缝合前再以电凝其残端表面(切勿电凝宫颈管内膜),即使有宫颈切缘面微小病灶残留,电凝后可将其消除,防止复发。

11 期待观察的意义和内容

“期待观察”一种含意是对AM可疑和尚未确诊者的期待观察,因AM起病确切日期不明,但高危因素可知。从无症状和/或无明显体征及CA125变化到症状、体征及相关辅助诊断(CA125、B超、MRI等)确诊可长达多年,其发展速度之快慢各人有异。所以临床上月经无变化或轻微变化,虽有B超图像变化、子宫后壁增厚、或有疑似子宫肌瘤或AM,CA125逐渐升高但未超出正常,尚未完全确诊,但也可不用任何药物(中成药、中药、西药),更不用其他任何治疗方法或措施,如常生活,仅嘱其定期随访、复查,观其变化者则为“期待观察”。观察时间

长短不一,随时间推移必有3种结果,①排除AM诊断;②维持原状;③疾病进展可确诊。再根据各自病情分别处理,如继续随诊,或确诊后根据病情选择合适的治疗。

“期待观察”的另一种含意可指凡已确诊,采用各种药物和/或各种不同手术—保守性手术或非保守性手术;无创、微创或大创;腔镜、消融、栓塞、子宫内膜去除术或放置曼月乐宫内缓释系统等,实应是“期待治疗”或“期待疗法”(expectant treatment)。

AM的“期待观察”无论采用单纯的不使用任何药物或各种治疗措施者或已确诊采用各种治疗者均应有适应证,并非无原则地任意施行,否则易发生“过度治疗”或“治疗不足”的可能,对患者不利。医患均应知晓,切勿混淆。

AM确诊者也仍有不用药物或其他治疗,根据年龄、月经量、痛经、子宫大小、生育要求、CA125、有无恶变或合并症、并发症、随访条件等综合考虑。总之,有关“期待观察”,“期待治疗”或“期待疗法”如何正确表达和理解也有商榷的余地。

有关AM实际可商榷的问题还甚多,从病因、病理、高危因素、各种诊断、各种治疗,如何预防和减少复发,助孕与再生育,内分泌问题,新药开发和应用,新治疗方法的开发,对复发、恶变,如何长期管理的可能性和具体方法等均有许多问题可探讨。本章节仅提出十一个问题,个人认为结合近年诊治等新进展在当前各级医师应进一步重视,以抛砖引玉,请各级医师关注,对诊治有助。

【参考文献】

- [1] 张信美,石一复. 子宫腺肌症206例临床分析[J]. 中华妇产科杂志,1998,33(7):434.
- [2] 石一复. 子宫内膜异位症[M]. 上海:上海科学技术出版社,2002:193.
- [3] 石一复主审. 郝敏主编. 子宫内膜异位症诊疗新进展[M]. 北京:人民军医出版社,2014:62-63.
- [4] 王智彪,郎景和. 高强度聚焦超声消融与子宫腺肌病[J]. 中华妇产科杂志,2016,51(9):708-709.
- [5] 刘玉洁,邱士军. 子宫腺肌病影像学诊断[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(2):137-141.
- [6] 郎景和,石一复,王智彪. 子宫肌瘤(微无创丛书)[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:338-340.
- [7] DUEHOLM M, LUNDORF E, HANSEN E S, et al. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis[J]. Fertility and Sterility, 2001, 76(3): 588-594.
- [8] EXACOSTOS C, LUCIANO D, CORBETT B, et al. The uterine junctional zone: a 3-dimensional ultrasound study of patients with endometriosis[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2013, 209(3): e1-e7.

(收稿日期:2017-12-02 编辑:向晓莉)