

血浆硫化氢浓度与子宫肌瘤的相关性分析

陈 艳¹, 石浩文², 吴劲松¹

(1. 南华大学附属第二医院超声科, 湖南 衡阳 421001; 2. 深圳市第三人民医院麻醉科)

摘要: **目的** 分析子宫肌瘤血浆硫化氢(H_2S)浓度的变化与子宫肌瘤的个数、最大直径以及子宫肌瘤相关危险因素的相关性。**方法** 选择在本院进行子宫附件检查的妇女 400 例, 进行 B 超探查, 采用分光光度法测量血浆 H_2S 浓度; 比较子宫肌瘤患者与健康非子宫肌瘤人群血浆 H_2S 浓度的差异; 并分析血浆 H_2S 浓度与年龄、家族子宫肌瘤史、口服避孕药和多次人工流产等子宫肌瘤相关危险因素的相关性。**结果** 与健康非子宫肌瘤人群比较, 子宫肌瘤患者血浆中 H_2S 水平显著降低 ($P < 0.05$); 子宫肌瘤患者血浆中 H_2S 浓度与肌瘤的个数、肌瘤的最大直径以及与子宫肌瘤相关危险因素, 如: 年龄、家族子宫肌瘤史、口服避孕药和多次人工流产等均呈负相关 (均 $P < 0.05$)。**结论** 子宫肌瘤患者的血浆 H_2S 浓度低下, 血浆 H_2S 浓度的降低与子宫肌瘤的发生发展呈负相关。

关键词: 子宫肌瘤; B 超; 硫化氢; 危险因素

中图分类号: R711.74 文献标识码: A

Correlation Study Between Uterine Leiomyoma and Plasma Concentration of Hydrogen Sulfide

CHEN Yan, SHI Haowen, WU Jinsong

(Department of Ultrasonography, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To explore the correlation between uterine leiomyoma and plasma concentration of hydrogen sulfide (H_2S). **Methods** 400 women whose the adnexa uteri were checked by type B ultrasound in our hospital were selected into our study. The concentration of plasmic H_2S was tested by the spectrophotography. The difference between the patients with uterine leiomyoma and the healthy group without uterine leiomyoma was compared. The correlation between the concentration of plasmic H_2S and the related risk factors of uterine leiomyomas including the age, family history of uterine leiomyoma, cervical erosion, oral contraceptive medication and repeated abortion et al was analyzed by Pearson test. **Results** Compared with the healthy group without uterine leiomyoma, the concentration of plasmic H_2S in the patients with uterine leiomyoma was significantly decreased ($P < 0.05$). The concentration of plasmic H_2S in the patients with uterine leiomyoma was negatively correlated with the quantity of uterine leiomyomas, the maximum diameter of uterine leiomyoma, and the related risk factors of uterine leiomyomas including the age, family history of uterine leiomyoma, cervical erosion, oral contraceptive medication and repeated abortion (all $P < 0.05$). **Conclusion** The concentration of plasmic H_2S in the patients with uterine leiomyoma was decreased and the decrease of the concentration of plasmic H_2S in the patients with uterine leiomyoma is negatively correlated with the occurrence and development of uterine leiomyoma.

Key words: hysteroscopy; type-B ultrasound; hydrogen sulfide; risk factor

子宫平滑肌瘤 (uterine leiomyoma, UL) 简称子

宫肌瘤, 是女性生殖系统中最常见的良性肿瘤, 也是导致女性子宫切除的常见原因之一。在 30 ~ 50 岁的育龄妇女中 UL 患病率最高, 严重威胁着女性的身心健康。子宫肌瘤的临床症状往往因为肌瘤的数量、大小和生长部位的不同而不同, 常见的临床症状

包括月经不调、经期延长、痛经、腹部肿块、流产、不孕和邻近器官的压迫症状等。

硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)是一种具有腐臭鸡蛋气味的气体,近来研究表明 H_2S 广泛分布于心血管、内脏和神经系统等组织器官,其生理作用非常广泛,也参与了多种疾病的发生发展,被称为体内的第三种气体信号分子^[1]。研究表明 H_2S 参与了多种肿瘤的发生发展,具有抗肿瘤的作用^[2]。Lee 等^[3]研究发现 H_2S 供体 GYY4137 诱导表皮癌、肝癌和结肠癌等肿瘤细胞的凋亡,抑制其增殖,具有抗肿瘤效应。外源性 H_2S 通过上调 p53 的表达和下调 Bcl-2 的表达抑制人子宫肌瘤细胞增殖,促进其凋亡,而这种作用与外源性 H_2S 激活 ATP 敏感钾通道有关^[4]。但是在子宫肌瘤患者中血浆 H_2S 浓度的变化,目前还未见报道,因此本文拟观察子宫肌瘤患者中血浆 H_2S 浓度的变化,并探讨两者的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 3 月~2014 年 3 月在本院进行子宫附件检查的妇女 400 例。入选标准:已婚职业妇女;经检查排除其他疾病;小学及其以上文化水平;签署知情同意书。年龄 23~65 岁,平均 44.86 ± 6.41 岁;职业:事业单位与公务员 75 例,白领 44 例,技术人员 116 例,工人 165 例;婚姻年龄 1~30 年,平均 10.53 ± 2.88 年,B 超检查发现子宫肌瘤的为子宫肌瘤组,其他健康人群为非子宫肌瘤组。

1.2 B 超检查

采用 EUB-5500 型超声诊断仪进行检查,探头频率为 3.5 MHz。被检查妇女保留尿液直到产生尿意,然后采用仰卧位,在耻骨上用探头进行横向、纵向和斜向多切面探查,对子宫进行详细的全面观察,包括子宫的形状、大小、边缘回声特征、内膜线位置和厚度,如果发现子宫肌瘤的影像,计算子宫肌瘤的数目,并测量子宫肌瘤的最大直径。

1.3 调查内容

对入选对象进行问卷回顾调查,调查工作由经过专门培训的医师对患者进行详细的调查,其中包括妇女的年龄、月经婚育史、性行为、避孕史、生殖健康状况、工作环境、生活习惯、家族肿瘤史和既往病史等。

1.4 血浆 H_2S 水平的测定

晨起抽取空腹静脉血 1 mL,离心后收集血浆。

收集血浆后立即检测 H_2S 水平。参考文献[5],在玻璃试管中加入醋酸锌(10 g/L)0.5 mL,然后加入 0.1 mL 的血清标本,振荡混匀,再依次加入 0.5 mL 的对苯二胺盐酸盐(20 mmol/L)和 0.5 mL 的三氯化铁(30 mmol/L),室温下孵育 20 min,再加入 1 mL 的三氯醋酸(10%),加蒸馏水 2.5 mL,充分混匀,离心 5 min,用分光光度计检测在 670 nm 波长处的吸光度,根据 H_2S 标准曲线计算血清上清液中的 H_2S 浓度。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件处理实验数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间差异比较和相关分析采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 B 超探查结果

B 超检查发现子宫肌瘤患者 51 例,均经手术或者活检取材后病理确诊,检出率为 12.75%。其中 42 例患者无明显的临床症状,7 例有月经不规律、月经期延长和月经量增多的症状,2 例有尿频和下腹坠痛的感觉。

2.2 子宫肌瘤患者和健康非子宫肌瘤人群血浆中 H_2S 水平

400 例入选妇女中检出子宫肌瘤 51 例,其余 349 例为健康非子宫肌瘤人群。健康非子宫肌瘤人群血浆中 H_2S 浓度为 $62.56 \pm 4.89 \mu\text{mol/L}$,子宫肌瘤患者血浆中 H_2S 浓度为 $40.42 \pm 4.53 \mu\text{mol/L}$,两组人群比较,差异有显著性($t = 9.84, P < 0.05$)。

2.3 子宫肌瘤的个数和最大直径与血浆硫化氢水平相关分析

子宫肌瘤患者中肌瘤的个数与血浆 H_2S 浓度呈负相关($r = -0.51, P < 0.05$);而子宫肌瘤患者中肌瘤的最大直径与血浆 H_2S 浓度也呈负相关($r = -0.57, P < 0.05$)。见图 1。

2.4 子宫肌瘤患者血浆中 H_2S 浓度与子宫肌瘤相关危险因素的相关分析

子宫肌瘤患者血浆中 H_2S 浓度与子宫肌瘤相关危险因素,如:年龄、家族子宫肌瘤史、口服避孕药和多次人工流产等呈负相关联,见表 1,图 2。

3 讨论

子宫肌瘤是在育龄妇女中发病率高达 20%~

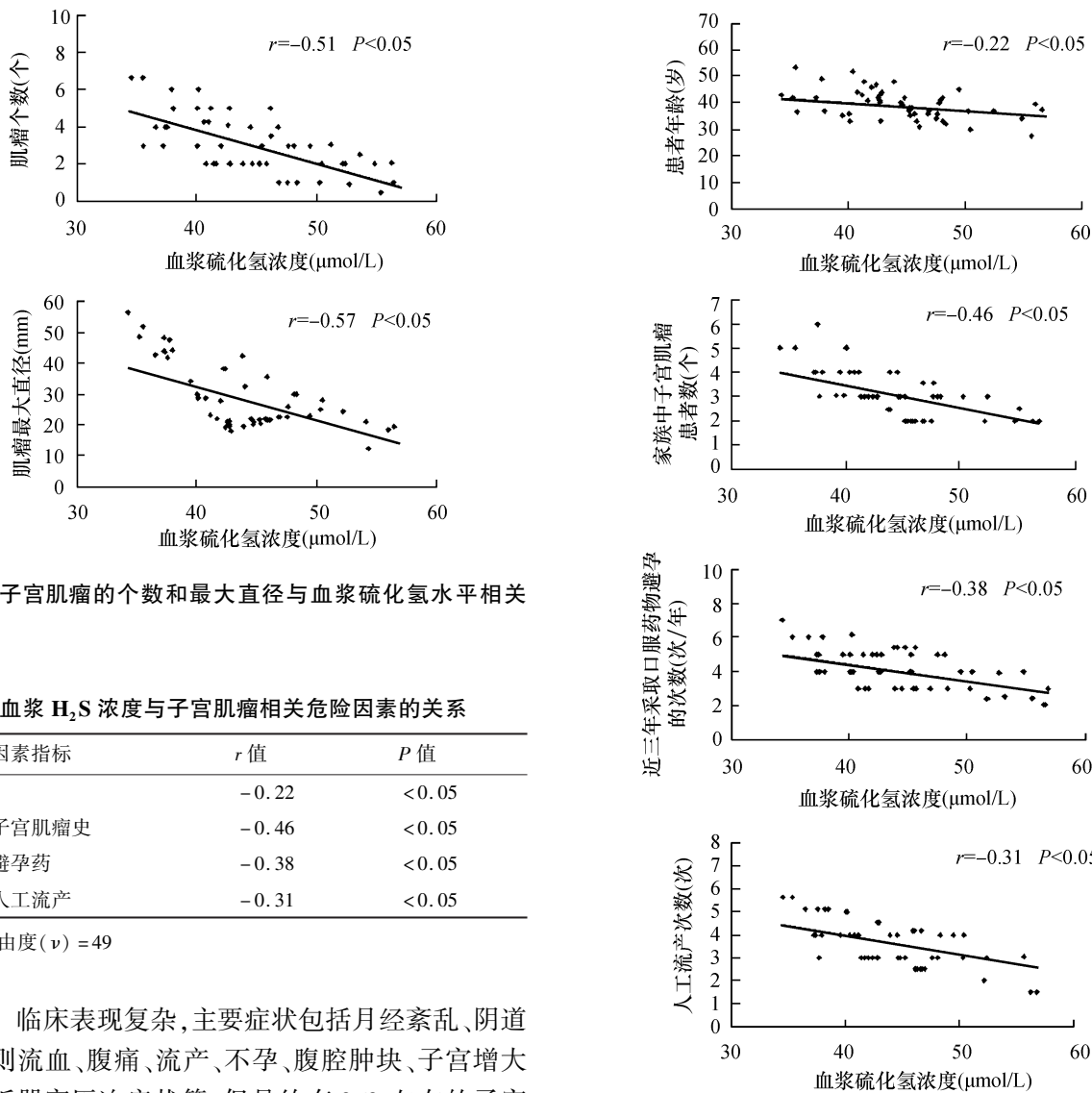


图1 子宫肌瘤的个数和最大直径与血浆硫化氢水平相关分析

表1 血浆H₂S浓度与子宫肌瘤相关危险因素的关系

危险因素指标	r 值	P 值
年龄	-0.22	<0.05
家族子宫肌瘤史	-0.46	<0.05
口服避孕药	-0.38	<0.05
多次人工流产	-0.31	<0.05

自由度(ν) = 49

25%。临床表现复杂,主要症状包括月经紊乱、阴道不规则流血、腹痛、流产、不孕、腹腔肿块、子宫增大及邻近器官压迫症状等,但是约有 2/3 左右的子宫肌瘤患者无明显临床症状,往往是通过体检才偶尔被发现。子宫肌瘤的发病机制和发生发展的分子生物学基础还没有完全阐明清楚,目前大多数研究者认为子宫肌瘤是一类依赖激素的肿瘤,雌孕激素在子宫肌瘤的发病中发挥了关键作用。子宫肌瘤是导致子宫切除的主要原因之一,手术切除是目前子宫肌瘤的主要治疗手段,但严重危害了妇女的身心健康。

H₂S 在哺乳动物细胞胞浆内可以通过非酶促反应和酶促反应两条途径而产生。非酶促反应途径是指体内的糖通过糖酵解作用降解后产生的代谢中间产物与血液中的硫元素直接结合而生成 H₂S。而酶促反应途径产生 H₂S 是指以 L-半胱氨酸为底物,主要由胱硫醚-γ-裂解酶(cystathionine-γ-lyase, CSE)、胱硫醚 β 合成酶(cystathionine-β-synthase, CBS)、3-

图2 子宫肌瘤患者血浆中H₂S浓度与子宫肌瘤相关危险因素的相关分析

巯基丙酮酸转硫酶(3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, 3-MST)和半胱氨酸转移酶等催化产生,这是体内 H₂S 的主要来源,被称为内源性 H₂S^[6]。H₂S 的产生存在负反馈调控,在 CSE 和 CBS 作用下将 L-半胱氨酸转变成 H₂S 后,而过多的 H₂S 又能反过来抑制这两种酶的活性,减少 H₂S 的生成,维持体内 H₂S 的正常浓度。

H₂S 广泛分布于心血管、内脏、神经系统和生殖系统等组织器官,其生理作用非常广泛,也参与了多种疾病的发生发展。近年来 H₂S 的抗肿瘤效应受到人们的关注,H₂S 在肿瘤发生发展中的作用,已成为目前的一个研究热点^[7]。研究显示 H₂S 具有抗

肿瘤的作用,可成为肿瘤新的治疗靶点。Lu 等^[8]的研究发现 H₂S 供体 GYY4137 通过 STAT3 通路抑制肝癌细胞的生长。Ma 等^[9]的研究发现 H₂S 供体 SPRC 在体外能抑制胃癌细胞的增殖,也能减小胃癌小鼠模型中肿瘤的重量和体积,其机制与 SPPRC 上调 CSE 表达,增加内源性硫化氢产生,上调 p53 和 BAX 表达有关。唐彩霞等^[4]发现外源性 H₂S 以浓度依赖的方式抑制人子宫肌瘤细胞的增殖促进其细胞凋亡。本文结果显示子宫肌瘤患者血浆中 H₂S 水平较健康非子宫肌瘤人群显著降低。当子宫肌瘤在机体内形成后,具有抗肿瘤效应的内源性 H₂S 作为气体信号分子首先被消耗,因此血液中的 H₂S 水平会降低。

子宫肌瘤发病的独立危险因素有很多,其中年龄是影响子宫肌瘤发生发展的重要因素之一,研究发现患病率最高的年龄段为 40~49 岁,其次是 30~39 岁,在育龄期女性,年龄越高其患病风险越高,但是绝经后其患病风险又逐渐减低。子宫肌瘤具有明显家族遗传倾向,家族子宫肌瘤史也影响子宫肌瘤发生的重要因素,母亲或姐妹有子宫肌瘤病史的女性与此家族病史的女性比较,患子宫肌瘤的危险性增加约 2~3 倍^[10]。由于避孕药大多数都是由不同类型的雌激素和孕激素组成,而子宫肌瘤是激素依赖性激素,因此长期服用可导致子宫肌瘤的产生。多次人工流产和清宫手术,可损伤子宫内膜和影响机体的内分泌,导致内分泌的紊乱,因此随着人工流产次数的增加,患子宫肌瘤的风险性增加^[11]。本文结果显示子宫肌瘤患者血浆中 H₂S 浓度与肌瘤的个数、肌瘤的最大直径以及与子宫肌瘤相关危险因素,包括年龄、家族子宫肌瘤史、宫颈糜烂、口服避孕药和多次人工流产等均呈负相关。这些结果提示子宫肌瘤相关危险因素可能降低体内具有保护作用的 H₂S 水平,从而促进子宫肌瘤的发生。然而目前关于 H₂S 与肿瘤的关系还有争议,存在矛盾的结果。Chao 等^[12]发现在结肠癌细胞中过表达 CBS,增加 H₂S 的产生,可增加细胞的增殖和血管发生,促进结肠癌的发生发展。这些矛盾的结果可能与 H₂S 的浓度及肿瘤细胞的种类不同有关,具体的机制还有待进一步的研究。

总之,血浆 H₂S 浓度的降低与子宫肌瘤的发生发展呈负相关。因此通过内源性或外源性的方法提高血浆 H₂S 浓度,可能是防治子宫肌瘤的新策略,也可能是未来研究的方向。

参考文献:

- [1] Polhemus DJ, Lefer DJ. Emergence of hydrogen sulfide as an endogenous gaseous signaling molecule in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2014, 114(4):730-737.
- [2] Murata T, Sato T, Kamoda T, et al. Differential susceptibility to hydrogen sulfide-induced apoptosis between PHLDA1-overexpressing oral cancer cell lines and oral keratinocytes: role of PHLDA1 as an apoptosis suppressor[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 320(2):247-257.
- [3] Lee ZW, Zhou J, Chen CS, et al. The slow-releasing hydrogen sulfide donor, GYY4137, exhibits novel anti-cancer effects in vitro and in vivo[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6):e21077.
- [4] 唐彩霞, 张树友, 何英新. 外源性硫化氢通过 ATP 敏感钾通道诱导人子宫肌瘤细胞凋亡[J]. *中南医学科学杂志*, 2013, 41(3):238-242.
- [5] 边艳峰, 杨晓明, 冯杰. 等. 颅脑外伤大鼠急性期血清硫化氢浓度的变化及其意义[J]. *中国药物与临床*, 2010, 10(10):1112-1113.
- [6] Hwang SY, Sarna LK, Siow YL. High-fat diet stimulates hepatic cystathionine β -synthase and cystathionine γ -lyase expression[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013, 91(11):913-919.
- [7] Kashfi K. Anti-cancer activity of new designer hydrogen sulfide-donating hybrids[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(5):831-846.
- [8] Lu S, Gao Y, Huang X, et al. GYY4137, a hydrogen sulfide (H₂S) donor, shows potent anti-hepatocellular carcinoma activity through blocking the STAT3 pathway[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(4):1259-1267.
- [9] Ma K, Liu Y, Zhu Q, et al. H₂S donor, S-propargyl-cysteine, increases CSE in SGC-7901 and cancer-induced mice: evidence for a novel anti-cancer effect of endogenous H₂S[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6):e20525.
- [10] Tolvanen J, Uimari O, Ryyänen M, et al. Strong family history of uterine leiomyomatosis warrants fumarate hydratase mutation screening[J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(6):1865-1869.
- [11] Qin J, Yang T, Kong F, et al. Oral contraceptive use and uterine leiomyoma risk: a meta-analysis based on cohort and case-control studies[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(1):139-148.
- [12] Chao C, Coletta C, Módis K, et al. Cystathionine- β -synthase (CBS)-derived hydrogen sulfide (H₂S) supports colorectal tumor growth and angiogenesis in vivo[J]. *Nitric Oxide*, 2013, 31(2):S37.