

iRGD 肽修饰阿霉素脂质体的理化性质和对肿瘤细胞增殖抑制作用的初步研究

张志强, 钟春蕾, 赵欣

新乡医学院第一附属医院 呼吸科 (新乡 453100)

【摘要】 目的 制备整合素分子识别配体(RGD)iRGD 多肽修饰阿霉素脂质体(iRGD-LP-DOX),研究 iRGD-LP-DOX 的理化性质,体外肺癌细胞 A549 靶向性和肿瘤细胞增殖抑制率。**方法** 制备 iRGD-LP-DOX,透射电镜观察其形态,采用透析袋法检测 iRGD-LP-DOX 中阿霉素的释放特点;流式细胞术检测 A549 细胞对 iRGD-LP-DOX 的摄取效率;构建肺癌 A549 细胞肿瘤球模型,激光共聚焦定性观察 iRGD-LP-DOX 对肿瘤球的穿透能力;MTT 实验检测空白脂质体和不同阿霉素剂型的细胞毒性,并计算 50%抑制浓度(IC₅₀)。**结果** 制备的 iRGD-LP-DOX 粒径均一,呈球形。游离 DOX 在 5 h 内全部释放,而 LP-DOX 和 iRGD-LP-DOX 48 h 内释放约 40%。定量摄取实验表明 A549 细胞对 iRGD-LP-DOX 的摄取效率高于 LP-DOX,差异有统计学意义($P<0.01$);肿瘤球穿透实验结果显示 iRGD-LP-DOX 组的荧光强度显著强于 LP-DOX 组。MTT 实验表明,iRGD-LP-DOX 组 A549 细胞增殖能力受到抑制,差异有统计学意义($P<0.01$),其 IC₅₀ 值低于 LP-DOX 组细胞。**结论** 阿霉素脂质体经过 iRGD 修饰后,具有缓释能力,增强了 DOX 高效进入肿瘤细胞并抑制肿瘤细胞生长能力。

【关键词】 肺癌 iRGD 阿霉素 脂质体 整合素受体

Physicochemical Property of iRGD Peptide Modified Doxorubicin Loaded Liposome and Its Effect on Cancer Cell Growth ZHANG Zhi-qiang, ZHONG Chun-lei, ZHAO Xin. *Department of Respiration, the First Affiliated Hospital, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China*

【Abstract】 Objective To determine the physicochemical properties of iRGD conjugated doxorubicin loaded liposome (iRGD-LP-DOX), and its effect on targeting and inhibiting growth of A549 cells. **Methods** Liposomes were observed under a transmission electron microscope. Release of doxorubicin from iRGD-LP-DOX was detected by the dialysis bag method. The efficiency of cellular uptake and tumor spheroids penetration on A549 cells *in vitro* was determined. The anti-proliferation efficiency of iRGD-LP-DOX was evaluated by MTT assay using IC₅₀ (50% inhibition concentration). **Results** iRGD-LP-DOX was spherical in a uniform size. Free DOX was released by 100% in 5 h, while LP-DOX and iRGD-LP-DOX were released by about 40% in 48 h. A higher level of iRGD-LP-DOX uptaken by A549 was found compared with that of LP-DOX ($P<0.01$). Higher fluorescence intensity was detected with iRGD-LP-DOX than with LP-DOX in tumor spheroid. The MTT assay confirmed strong inhibitory effect of iRGD-LP-DOX ($P<0.01$). **Conclusion** iRGD can enhance uptake of liposomes by A549 cells and inhibit the proliferation of tumor cells.

【Key words】 Lung cancer iRGD peptide Doxorubicin Liposome Integrin receptor

肺癌是当前威胁人类的头号肿瘤疾病。我国每年的肺癌新增患者超过 50 万,预计到 2025 年,这一数字将会突破 100 万^[1]。手术治疗是当前肺癌治疗的首选方案,然而手术治疗并不能将肿瘤组织完全切除,必须辅助以放疗和化疗。依托泊苷和多西紫杉醇与阿霉素、顺铂、卡铂等是当前肺癌治疗的常规化疗药物^[2-4]。然而这些细胞毒性药物在应用过程中由于其全身分布,导致其毒副作用大,应用受到了一定的限制。随着肿瘤生物学的发展,学者们发现,在肿瘤细胞表面有大量的整合素受体表达,其表达量超过正常组织的 100 倍^[5-7],因此利用肿瘤细胞表面整合素受体进行主动靶向研究成为了当前研究的一个热点。整合素分子识别配体(RGD)能够特

异性与整合素受体结合^[8],然而由于其与整合素受体结合能力较弱,容易产生“受体饱和效应”^[9-11],使得针对整合素受体的靶向给药方案受到了一定限制。因此探索既能靶向定位肿瘤组织又能高效进入肿瘤细胞的给药系统显得尤为重要。iRGD 是一条序列为 CRGDKGPDC 的多肽,有研究表明,其同时具有整合素受体识别能力又具有穿膜肽作用^[12,13],本研究用 iRGD 修饰阿霉素脂质体(iRGD-LP-DOX),对其理化性质和癌细胞的靶向性进行研究。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

卵磷脂(EPC,德国 Lipoid GmbH 公司);胆固

醇(Chol, 美国 Pharmacia Biotech 公司);阿霉素(doxorubicin, DOX, 浙江海正药业公司);RPMI 1640 和胎牛血清(Gibco 公司);iRGD(北京中科亚光生物科技有限公司);透析袋(MWCO 3500, 美国 Sigma 公司);二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000(DSPE-PEG2000, 美国 Avanti polar lipids);电子分析天平(德国 Sartorius 公司);ZQF-85 旋转蒸发仪(上海医疗器械厂);数控浴式超声仪(昆山市超声仪器有限公司);CO₂ 培养箱(美国热电公司);Leica 7CS SP5 双扫描激光共聚焦显微镜(Leica 公司)。人源肺癌细胞(A549, ATCC)。

1.2 方法

1.2.1 iRGD-LP-DOX 的制备及其表征 参照文献方法^[14,15]合成 DSPE-PEG-iRGD。精密称取处方量的 EPC、Chol、DSPE-PEG2000 和 DSPE-PEG-iRGD 置梨形瓶中,加适量氯仿溶解。37 ℃减压旋转蒸发成均匀的透明薄膜。精密吸取适量 PBS 加入梨形瓶中,涡旋振荡使脂膜完全脱落,在 50 ℃水浴条件下超声 20 min 于 4 ℃冷藏备用。利用硫酸铵梯度法在脂质体中包载 DOX (LP-DOX),用一定浓度的硫酸铵缓冲液作为水化液,同上法制备 iRGD-LP。将脂质体以一定的缓冲液洗脱通过 SephadexG-50 凝胶柱(1 cm×12 cm)替换外水相,收集脂质体部分(UV=254 nm),加入适量 DOX 水溶液,一定温度下孵育即得 iRGD-LP-DOX,经检测 LP 包材率>90%,于 4 ℃冷藏备用。取 iRGD-LP-DOX 分散液适量稀释至合适浓度,滴至覆有支持膜的铜筛网上,用 2% 磷钨酸染色,自然干燥后,用透射电镜观察其形态。

1.2.2 iRGD-LP-DOX 对 DOX 体外释放度的影响 将释放介质(生理盐水)置 37 ℃气浴恒温箱中预热,分别精密吸取 1.0 mL 脂质体(iRGD-LP-DOX, LP-DOX, DOX)放入透析袋内,两端夹紧后分别置于释放介质中,于 37 ℃以 100 r/min 的速率持续振摇。在指定时间点(0.5、1、2、3、4、5、6、12、24、36 和 48 h)取 100 μL 透析液,同时补充 100 μL 生理盐水。在透析完成后将透析袋剪破,加入 2.0 mL 10% Triton X-100,搅拌均匀,作为药物总量。将所得样品于 485 nm 处,以各介质为空白对照,测定吸光度(A)值,计算阿霉素释放百分率(即释放度)。

$$\text{释放度}\%=(A_t/A_{\text{总}})\times 100\%$$

1.2.3 iRGD-LP-DOX 对 A549 细胞摄取 DOX 效率的影响 选取生长成单层的 A549 细胞,消化、离心后制成单细胞悬液接种于 6 孔板中,24 h 后细胞

均匀贴壁生长。在无血清培养基中加入预先制备的 LP-DOX 或 iRGD-LP-DOX 使 DOX 终浓度为 30 μg/mL,置 37 ℃培养箱中孵育。分别于 30 min、1 h、3 h 后结束孵育,经胰酶消化后用冷的 PBS 洗 3 次,用流式细胞仪测定细胞内 DOX 荧光强度(测定的激发波长为 488 nm,测定波长为 560 nm)。荧光强度越高,摄取效率越高。

1.2.4 iRGD-LP-DOX 对 A549 细胞肿瘤球穿透能力的影响 称取适量低分子琼脂糖粉末,加入不含血清和双抗的 1640 培养基中,配成 2%(m/V)琼脂糖溶液,将该溶液在 121 ℃条件下灭菌 30 min,灭菌后趁热加入 96 孔板中,每孔加 80 μL,放冷待其自然凝固,备用。将消化后的 A549 细胞悬液接种在凝固的琼脂糖上,每孔接种 1.6×10^4 个,并在 37 ℃、5% CO₂ 培养箱中孵育 5 d,即可形成肿瘤球,选择形状均匀,大小在 300~400 μm 的肿瘤球进行实验。

待肿瘤球建好后,移去培养板内培养基,加入适量的 LP-DOX 和 iRGD-LP-DOX,用培养基调整脂质浓度为 0.3 μmol/mL。在 37 ℃、5% CO₂ 孵育箱中孵育 4 h 后,弃去脂质体悬液,肿瘤球用 PBS 漂洗 3 次,洗去吸附在肿瘤球表面的脂质体,用激光共聚焦显微镜观察肿瘤球的荧光强度,荧光强度越强,说明肿瘤球摄取的含脂质体物质越多,即该物质穿透肿瘤球能力越强。

1.2.5 细胞毒性实验 将 A549 细胞接种于 96 孔细胞培养板中,每孔 5 000 个,于 CO₂ 培养箱中 37 ℃、相对湿度 95% 的条件下孵育 2 d,待细胞贴壁生长。分为空白 LP、游离 DOX、LP-DOX、iRGD-LP-DOX 组。将不同浓度的游离 DOX 溶液、LP-DOX 和 iRGD-LP-DOX 加入到上述细胞培养孔中。各 DOX 制剂组 DOX 的终浓度均设置为 0.03、0.3、3、10、30 μg/mL。空白 LP 组仅加同量 LP。孵育 36 h 后,加入 20 μL MTT 继续孵育 4 h,小心吸弃上清液,加入 150 μL DMSO 溶解。置酶标仪中测定每孔 A 值(540 nm),并计算细胞存活率和 50% 抑制浓度(IC₅₀)。每次实验设 6 个复孔。

1.2.6 统计学方法 计量资料呈正态分布,用 $\bar{x}\pm s$ 进行描述,采用 *t* 检验进行统计分析,α=0.05。

2 结果

2.1 iRGD-LP-DOX 的表征

制备的 iRGD-LP-DOX 形态规则,粒径大约 90~120 nm,大多呈类球形,见图 1。

2.2 iRGD-LP-DOX 的 DOX 体外释放度

由图 2 可见,游离 DOX 在 5 h 内全部释放,而 LP-DOX 和 iRGD-LP-DOX 48 h 内释放约 40%。两种脂质体中阿霉素释放率接近,说明 iRGD 修饰到脂质体的表面对阿霉素的释药行为无影响。相比于游离 DOX 溶液,LP-DOX 和 iRGD-LP-DOX 具有缓释作用。

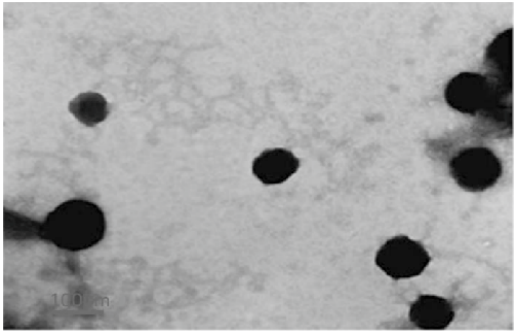


图 1 透射电镜观察 iRGD-LP-DOX 形态。×10 000
Fig 1 The morphology of iRGD-LP-DOX was observed under transmission electron microscope. ×10 000

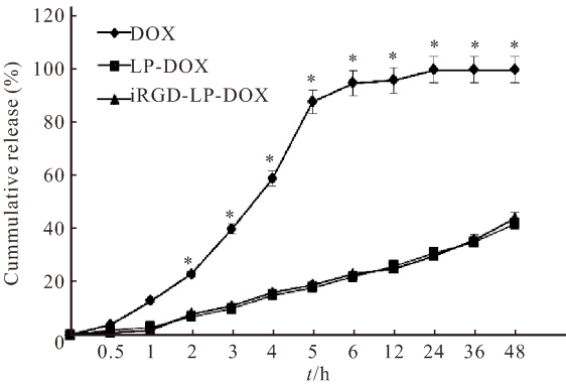


图 2 阿霉素脂质体的体外释药行为

Fig 2 The release of DOX loaded liposomes *in vitro*
* $P<0.01$, vs. LP-DOX and iRGD-LP-DOX
2.3 iRGD-LP-DOX 对 A549 细胞摄取 DOX 效率的影响

见图 3。与 LP-DOX 相比,A549 细胞与 iRGD-LP-DOX 孵育后,细胞内 DOX 的荧光强度增强 ($P<0.01$),表明进入细胞内或与细胞结合的 DOX 的量增加。在共同孵育 30 min~3 h 内,进入细胞的 DOX 量随时间的延长而增加 ($P<0.01$)。

2.4 iRGD-LP-DOX 对 A549 细胞肿瘤球穿透能力的影响

见图 4。iRGD-LP-DOX 组肿瘤球的荧光强度显著强于 LP-DOX 组,表明 iRGD-LP-DOX 能穿透肿瘤球表面达到肿瘤球更深的部位。

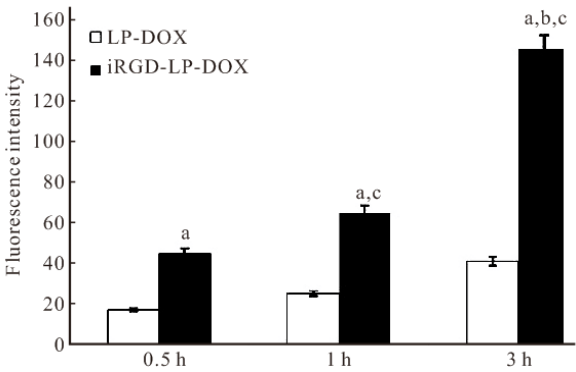


图 3 A549 细胞对 DOX 脂质体的摄取
Fig 3 The uptake efficiency of DOX loaded liposomes by A549 cells
a $P<0.01$, vs. LP-DOX at the same time; b $P<0.01$, vs. iRGD-LP-DOX at 1 h; c $P<0.01$, vs. iRGD-LP-DOX at 0.5 h

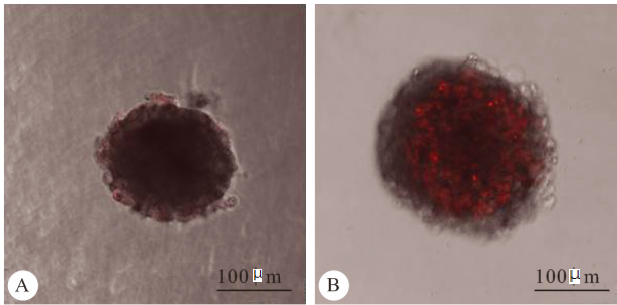


图 4 A549 肿瘤球对不同脂质体的摄取
Fig 4 The uptake efficiency of LP-DOX (A) and iRGD-LP-DDX (B) by A549 tumor spheroids

2.5 细胞毒性实验

见图 5。iRGD-LP-DOX、LP-DOX 和游离 DOX 的 IC_{50} 值分别为 0.289 $\mu\text{g/mL}$ 、1.129 $\mu\text{g/mL}$ 和 0.336 $\mu\text{g/mL}$ 。空白 LP 组细胞存活率高,无显著

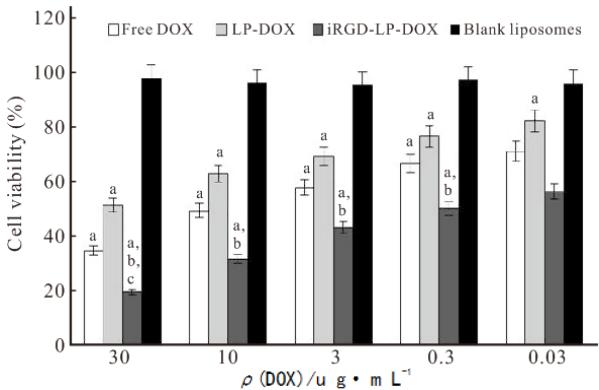


图 5 空白脂质体和不同阿霉素脂质体作用下的细胞存活率
Fig 5 The cell viability of A549 cells incubated with blank liposomes and DOX formulations
a $P<0.01$, vs. blank liposomes; b $P<0.01$, vs. free DOX and LP-DOX; c $P<0.01$, vs. iRGD-LP-DOX with the concentration of DOX at 0.030 $\mu\text{g/mL}$, 0.3 $\mu\text{g/mL}$, 3 $\mu\text{g/mL}$, 10 $\mu\text{g/mL}$

细胞毒性。加 iRGD-LP-DOX 后 A549 细胞增殖能力受到抑制,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3 讨论

游离药物经静脉注射给药后迅速从循环系统中消除,实际到达肿瘤部位的药量很低。采用聚乙二醇(PEG)化的脂质体包载药物,可避免网状内皮系统的识别和吞噬,延长药物在体内的循环时间。药物载体与靶细胞之间的特异性黏附作用,可以通过受体介导的内吞增加细胞对药物的摄取^[16]。同时特异性配体修饰的脂质体能够选择性地蓄积于肿瘤组织,能够提高疗效,降低毒副作用。受体介导纳米给药载体已经被广泛应用于肿瘤靶向给药治疗研究。赵欣^[17]在研究中发现用整合素配体 RGD 修饰该脂质体表面能够特异性的靶向至肺癌细胞,发挥抗肿瘤作用。iRGD 是新近发现的同 RGD 一样能够识别肿瘤细胞表面的整合素受体的多肽,同时,它在肿瘤组织能够被特定的酶切割成 R 片段,依赖于肿瘤细胞表面特异表达的 NRP-1 受体介导进入肿瘤细胞内,使 iRGD 肽发挥穿膜肽的作用^[18]。赵波等^[19]研究发现,iRGD 修饰的脂质体与 RGD 修饰的脂质体能够发挥相同的作用,靶向至黑色素瘤细胞。本研究以临床常用的细胞毒性药物阿霉素为模型,以脂质体为药物载体,将 iRGD 肽连接到脂质体表面,对其肺癌细胞靶向性和肺癌细胞增殖抑制效果进行探讨。

本研究采用硫酸铵梯度法制备 iRGD-LP-DOX,制备得到的 LP 包封率大于 90%,方法简单。通过体外释放实验证实,iRGD-LP-DOX 在 48 h 内药物释放量仅 40%左右,说明 iRGD 修饰的 LP 能够有效包载 DOX,防止药物泄露,具有良好的缓释作用。有研究表明,纳米载体类药物给药后在体内循环过程中,循环的时间越长越有利于纳米载体通过 EPR 效应到达肿瘤组织^[2],因此在长循环的过程中,防止药物泄露显得尤为重要。本研究从体外证实了 iRGD 修饰的 LP 对于 DOX 的保护作用。细胞摄取实验证实肺癌 A549 细胞对 iRGD 修饰的 LP-DOX 的摄取效率显著高于普通脂质体,说明 iRGD 能够促进脂质体被肺癌细胞摄取。另外,肿瘤细胞对 iRGD 修饰的 LP-DOX 的摄取与时间有关,孵育时间越长,细胞内荧光强度越强,说明 A549 细胞对脂质体的摄取效率越高。细胞肿瘤球体外模型被用于模拟纳米载药系统对实体肿瘤的穿透能力,由于实体瘤内部缺乏足够的血管以及其组织高

压^[13],因此普通纳米载体很难进入肿瘤组织内部,本研究通过肿瘤球实验证实 iRGD 修饰的阿霉素脂质体能够有效穿透肿瘤组织进入肿瘤球内部,说明 iRGD 具有高效的实体瘤穿透能力,这与其高效的整合素受体结合能力和穿膜能力有关,且与 Wang 等^[20]的研究结果相一致。细胞增殖抑制实验结果显示,iRGD 修饰的 LP-DOX 对肿瘤细胞增殖抑制能力显著强于普通 LP-DOX,这与细胞摄取实验结果相一致。

综上所述,本研究构建的 iRGD 修饰 LP-DOX 具有良好的体外活性,是一种有效的肺癌靶向治疗载体,其体内靶向性和治疗效果正在进一步研究中。

参 考 文 献

- 1 韩宝惠. 肺癌靶向治疗进展. 山东省第七届肿瘤化疗会议暨首届“CSCO——山东”肿瘤论坛论文集. 青岛:2008-06.
- 2 Guo J, Gao X, Su L, *et al.* Aptamer-functionalized PEGPLGA nanoparticles for enhanced anti-glioma drug delivery. *Biomaterials*, 2011; 32(31):8010-8120.
- 3 Jiang X, Xin H, Gu J, *et al.* Solid tumor penetration by integrin-mediated pegylated poly (trimethylene-carbonate) nanoparticles loaded with paclitaxel. *Biomaterials*, 2013; 34(6):1739-1746.
- 4 Huile G, Shuaiqi P, Zhi Y, *et al.* A cascade targeting strategy for brain neuroglial cells employing nanoparticles modified with angiopep-2 peptide and EGFP-EGF1 protein. *Biomaterials*, 2011; 32(33):8669-8675.
- 5 Schiffelers RM, Molema G, ten Hagen TL, *et al.* Ligand-targeted liposomes directed against pathological vasculature. *J Liposome Res*, 2002; 12(1-2):129-135.
- 6 Xiong XB, Huang Y, Lu WL, *et al.* Enhanced intracellular uptake of sterically stabilized liposomal doxorubicin. *Pharm Res*, 2005; 6(5):933-939.
- 7 Oba M, Fukushima S, Kanayama N, *et al.* Cyclic RGD peptide-conjugated polyplex micelles as atargetable gene delivery system directed to cells possessing $\alpha v \beta 3$ and $\alpha v \beta 5$ integrins. *Bioconjug Chem*, 2007; 18(5):1415-1423.
- 8 Zhan C, Gu B, Xie C. Cyclic RGD conjugated poly (ethyleneglycol)-co-poly (lactic acid) micelle enhances paclitaxel anti-glioblastoma effect. *J Control Release*, 2010; 143(1):136-142.
- 9 Teesalu T, Sugahara KN, Kotamraju VR, *et al.* C-end rule peptides mediate neuropilin-1-dependent cell, vascular, and tissue penetration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009; 106(38):16157-16162.
- 10 Qin Y, Chen H, Zhang Q, *et al.* Liposome formulated with TAT-modified cholesterol for improving brain delivery and therapeutic efficacy on brain glioma in animals. *Int J Pharm*, 2011; 420(2):304-312.
- 11 Kuai R, Yuan W, Qin Y, *et al.* Efficient delivery of payload

into tumor cells in a controlled manner by TAT and thiolytic cleavable PEG co-modified liposomes. *Mol Pharm*,2010;7(5): 1816-1826.

12 Kuai R, Yuan W, Li W, *et al.* Targeted delivery of cargoes into a murine solid tumor by a cell-penetrating peptide and cleavable poly (ethylene glycol) comodified liposomal delivery system via systemic administration. *Mol Pharm*,2011;8(6):2151-2161.

13 Chang S, Guo J, Sun J, *et al.* Targeted microbubbles for ultrasound mediated gene transfection and apoptosis induction in ovarian cancer cells. *Ultrason Sonochem*,2013;20(1): 171-179.

14 Zhang Q, Tang J, Fu L, *et al.* A pH-responsive α -helical cell penetrating peptide-mediated liposomal delivery system. *Biomaterials*,2013;34(32):7980-7993.

15 Al Soraj M, He L, Peynshaert K, *et al.* siRNA and pharmacological inhibition of endocytic pathways to characterize the differential role of macropinocytosis and the actin cytoskeleton on cellular uptake of dextran and cationic cell penetrating peptides octaarginine (R8) and HIV-Tat. *J Control*

Release,2012;161(1):132-141.

16 Tang J, Zhang L, Liu Y, *et al.* Synergistic targeted delivery of payload into tumor cells by dual-ligand liposomes co-modified with cholesterol anchored transferrin and TAT. *Int J Pharm*, 2013;454(1):31-40.

17 赵欣. RGD 修饰共载紫杉醇与 microRNA-34a 脂质体靶向抑制 A549 肺癌细胞的初步研究. *第三军医大学学报*,2014;36(11):1183-1186.

18 Garcia-Garcia E, Andrieux K, Gil S, *et al.* Colloidal carriers and Blood brain barrier (BBB) translocation: a way to deliver drugs to the brain. *Int J Pharm*,2005;298(2):274-292.

19 赵波, 范保辰, 王学清等. iRGD 修饰的阿霉素主动靶向脂质体的细胞毒与抗肿瘤效果评价. *药科学报*,2013;48(3):417-422.

20 Wang K, Zhang X, Liu Y, *et al.* Tumor penetrability and anti-angiogenesis using iRGD-mediated delivery of doxorubicin-polymer conjugates. *Biomaterials*,2014;35(30):8735-8747.

(2015-04-03 收稿,2015-07-02 修回)
编辑 沈进

• 个案报告 •

车祸伤造成宫颈宫体分裂导致的双卵巢盆腔子宫内
膜异位 1 例报告

陈静, 王红静[△], 徐盼, 陈岑
四川大学华西第二医院 妇产科 (成都 610041)

【关键词】 车祸伤 宫颈宫体分裂 子宫内 膜异位

患者,女,36 岁,因闭经伴周期性腹痛 24 年,加重 1 月入院。24 年前患者于车祸后出现闭经,周期性腹痛,下腹痛为主,每个月疼痛 1 次,每次持续 2 d,自服止痛药缓解。疼痛时腹胀,无头晕、鼻衄、呕血不适。2 年前无明显诱因出现左下腹疼痛,呈持续性疼痛,于院外检查示左附件囊肿,直径 3 cm,未治疗,自服止痛药缓解。1⁺月前患者下腹部疼痛加重,疼痛时坐立不安,肛门坠胀,口服止痛药无效于我院门诊就诊。妇科检查:盆腔内可扪及约 4⁺月孕大小的包块,囊实性,活动度差,与子宫分界不清,子宫大小扪不清楚。辅助检查:脏器声学造影示宫腔分离 1.47 cm,右附件查见 3.97 cm×4.05 cm×4.23 cm 的囊性占位,左附件区查见 10.8 cm×5.7 cm×7.23 cm 的分隔状囊性占位,上述两团块相互紧贴。初步诊断:盆腔子宫内 膜异位,双卵巢宫内 膜样囊肿。行经腹右侧卵巢囊肿剥除术,右侧卵巢修补术,左附件切除术,子宫次全切术。术中见:双附件及盆腔包块及部分肠袢及双输卵管致密粘连,子宫体与宫颈陈旧性断裂,

仅有少许薄浆膜层相连,剖视子宫体见腔内陈旧性血液。右卵巢增大,内见 8 cm 囊性包块,囊壁薄,囊内见大量巧克力液体,黏稠胶冻样,左卵巢增大,内见 12 cm 囊性包块,囊壁薄,囊内见大量巧克力液体,黏稠胶冻状。肠系膜、大网膜散在多处陈旧性巧克力样结节,相互间广泛粘连。术后病理提示:子宫腺肌症,左卵巢及输卵管子宫内 膜异位症,右卵巢宫内 膜囊肿,右卵巢子宫内 膜异位症合并慢性炎症,大网膜子宫内 膜异位症伴广泛陈旧性出血。

讨论 子宫内 膜组织(腺体和间质)出现在子宫体以外的部位时,称为子宫内 膜异位症。子宫内 膜异位症的诊断并不难,常有与经期相关的临床症状(如痛经、月经异常、不孕、性交痛等),妇科检查可扪得盆腔内有不活动包块或痛性结节者,一般即可初步诊断为盆腔子宫内 膜异位症,病情稍复杂者可进一步借助实验室检查及特殊检查方法进行诊断。本例患者系因 12 岁时的车祸伤导致宫颈与宫体断裂,使经血无法自然从阴道排出,而逆流至盆腹腔,最后导致盆腹腔广泛子宫内 膜异位,双卵巢宫内 膜样囊肿。患者于 24 年前车祸后便出现闭经性周期性腹痛,但一直未诊治而导致病情不断加重,贻误病情。因此,对于盆腹腔创伤(如车祸伤)后出现周期性腹痛及继发性闭经的女性,应警惕创伤导致的生殖道损伤,及早到医院就诊,尽早治疗因生殖道损伤而至的经血储留或逆流,以免发生严重的盆腹腔子宫内 膜异位症。

(2015-04-09 收稿,2015-08-21 修回)
编辑 吕熙

[△] 通讯作者, E-mail: whjscdx@163.com