

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220365

· 综述 ·

剖宫产瘢痕妊娠发病机制的研究进展

王志明, 严久琼, 徐明娟*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院妇产科, 上海 200433

[摘要] 剖宫产瘢痕妊娠是一种特殊部位的异位妊娠, 为剖宫产的远期并发症之一。若剖宫产瘢痕妊娠诊断不及时或误诊, 可导致胎盘植入、子宫破裂和大出血等并发症的发生, 严重时需切除子宫, 甚至危及生命。近年来随着剖宫产率的上升和我国三孩政策的实施, 有越来越多的女性再次妊娠时面临剖宫产瘢痕妊娠的风险。本文结合有关文献对剖宫产瘢痕妊娠的发病机制研究进行综述。

[关键词] 剖宫产; 剖宫产瘢痕妊娠; 发病机制; 切口愈合; 滋养细胞

[中图分类号] R 714.21 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)11-1318-04

Pathogenesis of cesarean scar pregnancy: research progress

WANG Zhi-ming, YAN Jiu-qiong, XU Ming-juan*

Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Cesarean scar pregnancy (CSP) is an ectopic pregnancy of special site, which is one of the long-term complications of cesarean section. If the diagnosis is delayed or misdiagnosed, it may lead to complications such as placental implantation, uterine rupture, massive bleeding, and in serious cases, hysterectomy, or even life-threatening events. In recent years, with the increase of cesarean section rate and the implementation of 3-child policy in China, more and more women face the risk of CSP when they get pregnant again. This paper reviews the pathogenesis of CSP based on relevant literatures.

[Key words] cesarean section; cesarean scar pregnancy; pathogenesis; wound healing; trophoblast cell

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(11): 1318-1321]

剖宫产瘢痕妊娠(cesarean scar pregnancy, CSP)是一种孕囊或胚胎植入子宫剖宫产瘢痕部位的异位妊娠。CSP发病率在1/(2 500~8 000)之间, 占异位妊娠的6.1%^[1-2]。如果CSP诊断不及时, 继续妊娠会导致胎盘植入、子宫破裂和无法控制的大出血等严重的并发症。独生子女政策被认为是剖宫产率高的原因之一, 随着我国生育政策的改变, 将有更多的女性选择再次妊娠, 可能面临CSP的风险。因此, 预防和早期诊断CSP非常重要。

目前CSP的确切发病机制尚不清楚, 但比较合理的推测是孕囊植入于既往剖宫产术后瘢痕的微小裂隙^[3-4]。由于瘢痕组织的纤维性质, 随着妊娠进展, 这些存在缝隙的植入部位有发生破裂、胎盘植

人性疾病和大出血的风险。CSP和胎盘植入似乎有相似的疾病特征, 可能是一种疾病的不同阶段^[5]。病理学家发现两者具有相同的组织病理学特征, 彼此无法很好地区分, 病理结果都表现为子宫肌层或瘢痕组织绒毛浸润, 蜕膜缺损或缺失^[6-7]。现结合文献研究, 对CSP可能的发病机制进行综述。

1 切口愈合不良

妊娠后子宫内蜕膜化改变, 其过程很复杂, 涉及到子宫各组成结构以及外部母体细胞和激素。蜕膜化发生于受精卵着床和滋养细胞浸润之前, 对于受精卵着床和正常的胎盘发育是必不可少的, 在月经周期的分泌期, 子宫内膜以分泌性改变为主,

[收稿日期] 2022-05-01 [接受日期] 2022-10-12

[基金项目] 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院“深蓝123重点攻关项目”(2020YSL009), 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院“234学科攀登计划”(2019YXK014)。Supported by the “Key Project of Shenlan 123” of The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (2020YSL009) and the “234 Discipline Peak Climbing Plan” of The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (2019YXK014).

[作者简介] 王志明, 硕士生, 住院医师. E-mail: 113445198@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162044, E-mail: 13636373419@163.com

其特征是基质细胞增殖并分化为蜕膜细胞, 母体免疫细胞浸润, 子宫内膜血管重塑^[8-9]。

CSP 的发生主要与手术损伤有关, 手术损伤破坏了子宫内膜和平滑肌层的完整性, 使得再次妊娠时受精卵通过瘢痕裂隙或子宫内膜与瘢痕间的窦道发生定植。剖宫产的增加直接提高了 CSP 的发生率, 而人工流产、刮宫、肌瘤切除、人工胎盘剥离或其他子宫手术均是导致裂隙或窦道产生的可能原因^[10]。这表明子宫内膜的微小缺损或其正常的生物功能受干扰均可能导致蜕膜化不良、蜕膜缺损, 绒毛组织的异常粘连, 甚至浸润。

剖宫产后手术切口的愈合分为炎症(术后最初数日至止血和免疫反应)、增殖(术后 3~4 周至肉芽组织和新生血管生成)、成熟或重塑(术后 18~24 个月至胶原纤维和瘢痕形成) 3 个阶段^[11]。已知许多因素会影响伤口的愈合, 如感染、失血过多、糖尿病、肥胖等。同样地, 剖宫产切口的愈合及子宫的完整性与上述因素也密切相关^[12-13]。

子宫瘢痕的范围可从蜕膜、浅肌层的小缺损到肌层宽而深的缺损。在有剖宫产病史的妇女中, 经阴道超声检查发现分娩后存在瘢痕缺损者占 20%~65%^[14-15]。残留子宫肌层厚度小于相邻子宫肌层 50% 的妇女更容易发生慢性并发症, 如经期淋漓不尽等^[15]。瘢痕周围的肌纤维经常表现为玻璃样变或退行性改变, 纤维组织局部增多, 炎症细胞浸润。子宫剖宫产瘢痕的超声特征与组织学结果的比较表明, 宽而深的子宫肌层缺损往往与瘢痕区域无法再上皮化有关, 与正常子宫内膜相比, 剖宫产瘢痕部位白细胞减少, 血管生成减少^[16]。近年来对剖宫产妇女子宫循环系统的研究发现, 与阴道分娩的妇女相比, 剖宫产妇女子宫血管阻力增加, 而血流量减少^[17]。这些研究表明瘢痕周围的血液循环受损。因为早期胚胎发育需要低氧环境^[18], 瘢痕区域的血管再生不良导致永久性的局部肌层变性, 以及瘢痕区域的上皮细胞无法再生和继发蜕膜缺陷, 可能更利于孕囊植入瘢痕结缔组织。

总而言之, 这些研究证实对宫腔或大或小的破坏都会对子宫内膜和肌层造成永久性损害, 并因切口部位愈合不良而对子宫内膜基质的蜕膜化和血管形成产生显著影响, 为囊胚优先附着在瘢痕部位进而发生 CSP 创造了条件。

2 滋养细胞生物学行为改变

受精卵着床是指囊胚植入子宫内膜的过程, 囊

胚表面滋养细胞和子宫内膜同步发育且功能协调是受精卵着床的重要条件之一。子宫内膜对受精卵着床的接受能力即子宫内膜容受性存在一个窗口期, 一般发生于受精 6~7 d 后, 即月经周期的第 20~24 d^[19] 30-31。对早期滋养细胞的异常调节可能导致其对母体组织浸润不足或过度, 其生物学行为的改变可能导致病理妊娠。

滋养细胞有绒毛滋养细胞(由细胞滋养细胞和合体滋养细胞组成)以及蜕膜接触的绒毛外滋养细胞(extravillous trophoblast cell, EVT) 2 种类型。EVT 主要分化为间质 EVT 和血管内 EVT 2 种亚群。间质 EVT 迁移经过蜕膜基质、子宫内膜和子宫肌层内 1/3, 聚集在螺旋动脉周围, 为血管内 EVT 的浸润做准备; 血管内 EVT 以逆行方式沿螺旋动脉内腔迁移, 取代血管内皮细胞, 在螺旋动脉末端形成栓子并将其堵塞, 至早孕末栓子消失, 建立子宫-胎盘循环^[19] 34。血管内 EVT 和间质 EVT 的浸润均与子宫螺旋动脉重塑有关, 而充分的血管重塑对正常妊娠非常重要^[20]。研究发现, 在至少 50% 的 CSP 中 EVT 浸润减少, 胎盘滋养层外壳变薄, 使得母体血液过早、过多地进入绒毛间隙, 这表明滋养细胞生物学行为的改变导致瘢痕部位的异常动脉重塑, 继发绒毛变性和胎盘剥脱^[21-22]。

滋养细胞的浸润与蜕膜化过程密切相关, 蜕膜起到的是一种基质而不是屏障作用, 允许 EVT 以可生理性调节的方式在子宫肌层内 1/3 处定植。滋养层细胞的浸润在异位植入部位明显更具侵袭性和穿透性, 例如在输卵管这种蜕膜缺失的部位更易导致破裂。随着 EVT 的分化, 它们逐渐表现出更具迁移性的表型, 其表达的整合素从以 IV 型胶原受体为主转变为纤维连接蛋白和层粘连蛋白受体^[23]。并且增加了基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) 家族成员的表达, 其中, 最重要的是 MMP-2 和 MMP-9, 它们能分解天然的 IV 型胶原和变性的胶原蛋白。有研究表明, MMP-2 在孕 6~8 周是滋养细胞浸润的关键酶, 而 MMP-9 在孕 9~12 周变得更加重要^[24]。滋养细胞侵袭的途径还包括纤溶酶原激活系统。尿激酶型纤溶酶原激活物受体(urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR) 存在于 EVT 细胞表面, 激活时可将纤溶酶原裂解为纤溶酶。纤溶酶可以促进细胞外基质的分解, 也可以协助裂解 MMP 前体^[25]。此外, EVT 表达高水平的半胱氨酸蛋白酶(如组织蛋白酶 L)^[26] 及去整合素和金属蛋白酶家族^[27]。多种因素在这些途径的上游发挥作用, 促进滋养细胞的浸

润,其中包括细胞因子与生长因子(如表皮生长因子、血管内皮生长因子、IL-1 β 和TNF- α 等)、激素(如高糖基化人绒毛促性腺激素、三碘甲状腺原氨酸、瘦素和促性腺激素释放激素1等)及低氧浓度(2%)等^[8,28-29]。这些研究结果主要源于对滋养层细胞系和早期胎盘绒毛移植培养的体外实验。

另外,在滋养细胞的浸润中发挥同样重要作用的还有多种负向调节因子,如MMP的天然拮抗剂——金属蛋白酶组织抑制因子^[30],uPAR的拮抗剂——纤溶酶原激活物抑制物1^[31]。在体外实验中,抑制浸润的因素包括转化生长因子 β 、IL-10、白血病抑制因子、孕酮、亲酮促动素10和20%氧浓度^[29,32-34]。2%氧浓度有利于刺激血管内皮细胞增殖和血管内皮生长因子mRNA的表达,从而促进滋养细胞的增殖^[35]。

因此,滋养细胞浸润的精确调控将取决于多种因素局部水平的平衡和细胞外基质的正常构成,而调控异常将会造成病理妊娠的发生。剖宫产等有创操作可能引起子宫内局部容受性改变,并通过以上调节因素致使滋养细胞异常浸润,从而导致剖宫产瘢痕妊娠及其并发症的发生。

3 子宫下段形成不良

子宫下段由非孕期的子宫峡部形成,非孕时期峡部长约1cm,孕12周后逐渐伸展形成宫腔的一部分,随着妊娠的进展被逐渐拉长,肌纤维增多、增粗,胶原纤维和弹性纤维增多,同时邻近的神经纤维、血管及淋巴也相应增多,至妊娠末期形成子宫下段,成为软产道的一部分,以适应胎儿生长。临产后,规律的宫缩使子宫下段进一步拉长达7~10cm^{[19]7}。

由于子宫下段肌层薄,弹性、韧性及伸展性较好,血窦少,切口易于扩大和缝合,另外子宫壁层腹膜以疏松结缔组织与下段肌层相连,较易分离,因此是目前最常用的剖宫产切口部位。研究发现约50%的CSP患者因既往头盆不称而行剖宫产,这一比例明显高于非CSP组,且臀位和肩位难产更为常见,这可能是由于因胎位异常等指征而行剖宫产时子宫下段发育不良,肌层较厚,术后瘢痕愈合不良以及孕囊植入的风险更高^[36-37]。

4 小结

CSP是一种剖宫产远期的严重并发症,其特点是发病相对隐匿而预后凶险,严重威胁到育龄期妇女的生命安全。目前CSP的发病机制尚未完全明确,相关

文献研究大多局限于对CSP不同治疗方式的比较以及危险因素的分析,对其发病机制的探讨甚少。本文针对CSP的发病机制展开综述,认为CSP的发生可能与切口愈合不良、局部滋养细胞生物学行为改变以及子宫下段形成不良有关,为今后更为详尽的临床和科研工作提供了思路,另外也增强对CSP的认识,提醒临床医师尽可能降低剖宫产率。

[参考文献]

- [1] MA Y, SHAO M F, SHAO X N. Analysis of risk factors for intraoperative hemorrhage of cesarean scar pregnancy[J/OL]. *Medicine*, 2017, 96: e7327. DOI: 10.1097/MD.0000000000007327.
- [2] SEOW K M, HUANG L W, LIN Y H, LIN M Y S, TSAI Y L, HWANG J L. Cesarean scar pregnancy: issues in management[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004, 23: 247-253.
- [3] GODIN P A, BASSIL S, DONNEZ J. An ectopic pregnancy developing in a previous Caesarian section scar[J]. *Fertil Steril*, 1997, 67: 398-400.
- [4] ASH A, SMITH A, MAXWELL D. Cesarean scar pregnancy[J]. *BJOG*, 2007, 114: 253-263.
- [5] TIMOR-TRITSCH I E, MONTEAGUDO A, CALI G, VINTZILEOS A, VISCARELLO R, AL-KHAN A, et al. Cesarean scar pregnancy is a precursor of morbidly adherent placenta[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 44: 346-353.
- [6] TIMOR-TRITSCH I E, MONTEAGUDO A, CALI G, PALACIOS-JARAQUEMADA J M, MAYMON R, ARSLAN A A, et al. Cesarean scar pregnancy and early placenta accreta share common histology[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 43: 383-395.
- [7] 张宁宁,杨清. 早孕期剖宫产瘢痕妊娠的临床及病理特点分析[J]. *中国医科大学学报*, 2011, 40: 458-461.
- [8] KNÖFLER M. Critical growth factors and signalling pathways controlling human trophoblast invasion[J]. *Int J Dev Biol*, 2010, 54: 269-280.
- [9] PLAISIER M. Decidualisation and angiogenesis[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011, 25: 259-271.
- [10] TIMOR-TRITSCH I E, MONTEAGUDO A, CALI G, D'ANTONIO F, KAELIN AGTEN A. Cesarean scar pregnancy: diagnosis and pathogenesis[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2019, 46: 797-811.
- [11] WOJDECKI J, GRYNSZTAJN A. Scar formation in the uterus after cesarean section[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1970, 107: 322-324.
- [12] VIKHAREVA OSSER O, VALENTIN L. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after caesarean section[J]. *BJOG*, 2010, 117: 1119-1126.
- [13] ANTILA-LÅNGSJÖ R M, MÄENPÄÄ J U, HUHTALA H S, TOMÁS E I, STAFF S M. Cesarean scar defect:

- a prospective study on risk factors[J/OL]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219: 458.e1-458.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.09.004.
- [14] OFILI-YEBOVI D, BEN-NAGI J, SAWYER E, YAZBEK J, LEE C, GONZALEZ J, et al. Deficient lower-segment cesarean section scars: prevalence and risk factors[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 31: 72-77.
- [15] VAN DER VOET L F, BIJ DE VAATE A M, VEERSEMA S, BRÖLMANN H A M, HUIRNE J A F. Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding[J]. *BJOG*, 2014, 121: 236-244.
- [16] BEN-NAGI J, WALKER A, JURKOVIC D, YAZBEK J, APLIN J D. Effect of cesarean delivery on the endometrium[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 106: 30-34.
- [17] FLO K, WIDNES C, VÅRTUN Å, ACHARYA G. Blood flow to the scarred gravid uterus at 22-24 weeks of gestation[J]. *BJOG*, 2014, 121: 210-215.
- [18] ROSEN T. Placenta accreta and cesarean scar pregnancy: overlooked costs of the rising cesarean section rate[J]. *Clin Perinatol*, 2008, 35: 519-529.
- [19] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 7, 30-31, 34.
- [20] PIJNENBORG R, VERCRUYSSSE L, BROSENS I. Deep placentation[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011, 25: 273-285.
- [21] JAUNIAUX E, WATSON A L, HEMPSTOCK J, BAO Y P, SKEPPER J N, BURTON G J. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure[J]. *Am J Pathol*, 2000, 157: 2111-2122.
- [22] JAUNIAUX E, ZOSMER N, DE BRAUD L V, ASHOOR G, ROSS J, JURKOVIC D. Development of the utero-placental circulation in cesarean scar pregnancies: a case-control study[J/OL]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226: 399.e1-399.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.08.056.
- [23] HARRIS L K, JONES C J P, APLIN J D. Adhesion molecules in human trophoblast—a review. II. extravillous trophoblast[J]. *Placenta*, 2009, 30: 299-304.
- [24] STAUN-RAM E, GOLDMAN S, GABARIN D, SHALEV E. Expression and importance of matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP-2 and-9) in human trophoblast invasion[J/OL]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2004, 2: 59. DOI: 10.1186/1477-7827-2-59.
- [25] PIERLEONI C, SAMUELSEN G B, GRAEM N, RØNNE E, NIELSEN B S, KAUFMANN P, et al. Immunohistochemical identification of the receptor for urokinase plasminogen activator associated with fibrin deposition in normal and ectopic human placenta[J]. *Placenta*, 1998, 19: 501-508.
- [26] VARANOU A, WITHINGTON S L, LAKASING L, WILLIAMSON C, BURTON G J, HEMBERGER M. The importance of cysteine cathepsin proteases for placental development[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2006, 84: 305-317.
- [27] POLLHEIMER J, FOCK V, KNÖFLER M. Review: the ADAM metalloproteinases—novel regulators of trophoblast invasion? [J/OL]. *Placenta*, 2014, 35 Suppl: S57-S63. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.10.012.
- [28] BENIRSCHKE K, BURTON G J, BAERGEN R N. Pathology of the human placenta[M]. 6th ed. New York: Springer, 2012:157-240.
- [29] GENBACEV O, ZHOU Y, LUDLOW J W, FISHER S J. Regulation of human placental development by oxygen tension[J]. *Science*, 1997, 277: 1669-1672.
- [30] HUPPERTZ B, KERTSCHANSKA S, DEMIR A Y, FRANK H G, KAUFMANN P. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases (MMP), their substrates, and their inhibitors (TIMP) during trophoblast invasion in the human placenta[J]. *Cell Tissue Res*, 1998, 291: 133-148.
- [31] FLORIDON C, NIELSEN O, HØLUND B, SWEEP F, SUNDE L, THOMSEN S G, et al. Does plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) control trophoblast invasion? A study of fetal and maternal tissue in intrauterine, tubal and molar pregnancies[J]. *Placenta*, 2000, 21: 754-762.
- [32] RED-HORSE K, ZHOU Y, GENBACEV O, PRAKOBPHOL A, FOULK R, MCMASTER M, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114: 744-754.
- [33] MUTTUKRISHNA S, SURI S, GROOME N, JAUNIAUX E. Relationships between TGFβ proteins and oxygen concentrations inside the first trimester human gestational sac[J/OL]. *PLoS One*, 2008, 3: e2302. DOI: 10.1371/journal.pone.0002302.
- [34] TUULI M G, LONGTINE M S, NELSON D M. Review: oxygen and trophoblast biology—a source of controversy[J/OL]. *Placenta*, 2011, 32 (Suppl 2): S109-S118. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.12.013.
- [35] PEKAR-ZLOTIN M, MELCER Y, LEVINSOHN-TAVOR O, TOVBIN J, VAKNIN Z, MAYMON R. Cesarean scar pregnancy and morbidly adherent placenta: different or similar? [J]. *Isr Med Assoc J*, 2017, 19: 168-171.
- [36] MAYMON R, HALPERIN R, MENDLOVIC S, SCHNEIDER D, VAKNIN Z, HERMAN A, et al. Ectopic pregnancies in caesarean section scars: the 8 year experience of one medical centre[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19: 278-284.
- [37] SHI M, ZHANG H, QI S S, LIU W H, LIU M, ZHAO X B, et al. Identifying risk factors for cesarean scar pregnancy: a retrospective study of 79 cases[J]. *Ginekol Pol*, 2018, 89: 195-199.