

子宫内膜异位症的病因和发病机制

洪湘兰(苏州市立医院本部妇产科,江苏 苏州 215002)

摘要:子宫内膜异位症是临床常见妇科良性疾病,其确切病因和发病机制尚不清楚,有多种学说,大致分为异位内膜的内因和外因两个部分,即异位内膜的来源和促进异位内膜存活的环境。

关键词:子宫内膜异位;发病机制;内因;外因

中图分类号:R711.71 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2008)08-0769-03

子宫内膜组织(腺体和间质上皮)出现在子宫体以外的部位称为子宫内膜异位症,主要发生于生育年龄妇女。内异症是雌激素依赖性疾病,表现为盆腔疼痛和不孕,据统计有3%~10%妇女患有此病,其中15%~50%表现为盆腔疼痛和不孕^[1]。关于子宫内膜异位症发病机制多种学说,大致分为异位内膜的内因和外因两个部分,亦有学者称为“种子”和“土壤”学说^[2],即异位内膜的来源和促进异位内膜存活的环境。现对子宫内膜异位症发病机制的研究进展综述如下。

1 异位内膜的来源即内因

1.1 种植学说

Sampson(1920s)首先提出经血倒流学说,盆腔子宫内膜异位症的发生,系子宫内膜碎片随经血逆流,通过输卵管进入盆腔而种植于卵巢或盆腔其他部位所致^[1]。亦可能经过淋巴、经过血管、或直接蔓延、或通过医源性手术种植,形成异位病灶,随着月经周期反复出血而形成内膜异位囊肿。临床上在月经期行剖腹探查时可在盆腔中发现经血,且经血中查见子宫内膜。剖宫手术后所形成的腹壁疤痕子宫内膜异位症,是种植学说的好例证。Hirota等将体外培养的人的子宫内膜细胞注射到缺陷小鼠的肾包膜下,然后补充雌激素,结果10周后形成了典型的子宫内膜异位病灶,使这一学说进一步得到了验证^[3]。但是约90%的妇女月经来潮是有经血逆流至腹腔,却只有20%发生子宫内膜异位症^[4]。更何况,男性患者在长时间使用雌激素治疗后,也可以发生子宫内膜异位症,显然男性患者子宫内膜异位症的发生是不能用子宫内膜种植来解释的。郎景和教授等在研究中发现,脱落的内膜细胞须突破盆腔腹的3道防线:腹水或腹腔液;腹腔细胞,主要是巨噬细胞和自然杀伤细胞(NKC);腹腔细胞外基质(ECM)。黏附、侵袭和血管形成,是该病病理过程的3个主要步骤,即“3A模式”——以此完成逆流内膜细胞在盆腔腔器官和组织的种植、生长。子宫内膜异位症患者在位内膜的“3A”能力明显增强,其内膜逆流进入腹腔后,能够突破机体的防御体系,导致疾病的发生。此外,该研究通过成功建立子宫内膜异位症动物模型,不但验证了经血逆流可以导致子宫内膜异位症,更说明在位内膜是决定因素,而局部环境及激素状态是影响发病的因素。这一学说是Sampson经血逆流种植学说的重大修正,很好地解释了大多数妇女有经血逆流但仅一部分妇女患病的现象。

1.2 体腔上皮学说

在经典的体腔上皮诱导化生学说中,Meyer等研究者认为,苗勒管、生发上皮、盆腔腹膜均是由具有高度化生潜能的体腔上皮分化而来,在受到经血、持续卵巢激素、免疫性或炎症性诱导因素作用下又被激活而转化成内膜组织^[1]。最近的一项病理学研究报道,在子宫内膜异位症患者卵巢上早期的异位病灶中,鉴定显示了卵巢表面上皮形成的内膜样腺上皮以及卵巢间质转变成的子宫内膜异位症病灶的间质,为化生学说找到了新的证据^[8]。

1.3 干细胞学说

人体内所有组织细胞都是由干细胞分化而来,且干细胞具有可塑性和横向分化潜能。研究表明,子宫内膜异位症患者的腹腔液中的干细胞因子水平明显高于正常妇女^[6],干细胞因子是一种能刺激多种组织细胞生长发育和增殖的多功能细胞因子:子宫内膜间质中有一定比例的细胞表达CD34,而CD34是一种最常见的骨髓干祖细胞的标志物,由此推断出骨髓来源的干细胞是调控子宫内膜再生的一个主要因素。程明军教授^[7]报道将雄鼠来源的骨髓干细胞移植入同种雌性小鼠体内,结果在补充雌激素的小鼠的子宫内膜中发现了带有移植来源标记且角蛋白或波形蛋白阳性的细胞。这说明,即使是雄鼠的骨髓干细胞也可以参与雌鼠的子宫内膜的修复生长。因此推测异位子宫内膜病灶也可能是由干细胞分化而来的,或者,内膜种植虽然存在,异位内膜病灶的维持和发展却是干细胞不断更新和分化的结果。

2 促进异位内膜存活的因素

2.1 免疫因素

由于发现子宫内膜异位症患者常伴有某些免疫功能异常,子宫内膜异位症发病的免疫因素愈来愈受到重视。免疫学说认为,免疫反应异常是导致内膜损害的起始点,并且能够维持这种损害的持续存在,即子宫内膜异位症被认为是一种自身免疫综合征。免疫因素,包括多种细胞因子、生长因子等,对子宫内膜异位症的发生、发展可能起着重要的作用。大量研究表明免疫功能紊乱被认为扮演了重要作用,子宫内膜异位症患者常伴有局部或全身细胞和体液免疫功能异常,尤其是与维护机体自身稳定的免疫监视及防御功能缺陷有关,主要表现为免疫细胞数量和功能异常,自身抗体的产生,细胞因子含量及活性的改变等。研究发现子宫内膜异位症

患者腹腔液中活化的 T 淋巴细胞比例下降, CD3/CD4 比值增高, 提示子宫内膜异位症患者免疫调节功能紊乱, 辅助性 T 细胞功能增强而抑制性 T 细胞功能降低, 致使淋巴细胞过度活化, 释放活性介质, 是导致异位内膜形成的因素之一^[8]。巨噬细胞作为腹腔非特异性免疫的主要组成部分, 构成了清除腹腔中抗原的第一道防线, 在维持腹腔环境稳定中具有重要的作用。研究表明子宫内膜异位症患者腹腔液中巨噬细胞数目和活性增加, 同时其产生的生长因子及细胞因子 MCFL1、IL-1、IL-6、IL-8、FNF-A 增多。过去 20 年对巨噬细胞所产生的生长因子及细胞因子在子宫内膜异位症发生、发展的作用也有大量研究报道认为, 他们可刺激内膜细胞或组织的生长, 通过调节基质金属蛋白酶增加异位内膜的锚定功能, 并增加异位内膜的血管形成。同样激活的巨噬细胞通过释放细胞因子及生长因子对子宫内膜异位症的发生、发展起重要作用^[9]。据报道子宫内膜异位症患者外周 SINK 细胞数量无明显变化, 但其活性显著降低, 并与病变严重程度呈显著负相关。NK 细胞活性下降致使腹腔内有活性的子宫内膜细胞未能被清除而生长于腹腔内, 可能成为子宫内膜异位症发病的重要原因之一^[10]。TNF 浓度增加可刺激子宫内膜间质细胞合成 IL-1、IL-6 和 IL-8 增加, 与子宫内膜异位症的发展呈一致关系。Sakamoto 等^[11]研究证实, TNF- α 通过诱导 IL-8 基因和蛋白的表达可促进子宫内膜间质细胞的增殖。子宫内膜异位症患者腹腔液中 IFN- γ 降低, 使其清除异位内膜细胞的能力减弱, 有助于异位内膜病灶的形成。子宫内膜异位症患者在位内膜的 MCP-1 表达增强, 并随着病情的严重程度而变化, 分泌期的表达量在蛋白质及 mRNA 水平均高于增殖期。Song 等^[12]发现子宫内膜异位症患者腹腔液 MCP-1 蛋白水平升高, 从而趋化和活化腹腔液巨噬细胞, 后者可分泌多种细胞因子, 参与异位内膜的粘连、侵袭和血管形成, 从而促使子宫内膜异位症的形成和发生。

2.2 新生血管形成

现今的研究表明在逆流至腹腔的子宫内膜在经历黏附、侵袭后, 新生血管形成是必要条件, 贯穿于异位内膜形成的始终。VEGF, 一种多肽类生长因子, Mahnke 等发现子宫内膜异位症患者腹腔液及血清中 VEGF 浓度较对照组明显升高, 与疾病的严重程度相关, 并呈周期性变化, 增生期较分泌期升高明显, 而对照组则无此变化。目前认为 VEGF 主要来源于腹腔液中激活的巨噬细胞, 并且其表达直接受到卵巢激素的调节。有学者研究认为子宫内膜异位症患者在位子宫内膜的血管内皮生长因子分泌期明显高于增生期, 说明在分泌期, 子宫内膜更易于种植, 经血逆流到腹腔时传播了这种有存活能力的子宫内膜, 内膜细胞经过初期的黏附后, 高水平的血管内皮生长因子可以刺激腹膜下的血管增生, 使其有利于种植生长, 在腹腔中存活下来。

2.3 激素因素

2.3.1 性激素及相关受体子宫内膜具有典型的激素调控后的周期性变化。异位病灶局部产生雌二醇, 除了免疫、环境、遗传因素, 异位病灶显示有雌二醇合成增加、灭活减少的特性。该特性非常重要, 因为子宫内膜异位症是雌激素依赖

性疾病, 正常子宫内膜无芳香化酶, 但在异位病灶有芳香化酶的异常表达, 使雄烯二酮转变为雌酮, 活性弱的雌酮随后被转变成活性高的雌二醇。雌二醇的灭活由 17- β -羟类固醇脱氢酶 2 完成。该酶存在于子宫内膜腺上皮, 子宫内膜异位症腺上皮缺乏这种酶, 导致雌二醇的灭活受损, 故局部雌二醇增高。孕激素受体 (PR) 是细胞内一种可溶性酸性糖蛋白, 具有高亲和性、低容量的特性, 它能识别并结合孕激素及其类似物, 使其功能具有一定的生理效应。子宫内膜是 PR 含量最丰富的组织, 在腺体和间质中均存在。研究结果显示, 异位内膜腺体及间质中均存在 PR 受体, 说明异位症病灶有激素依赖性, 但无周期性改变。异位内膜中 PR 的低水平表达可能与卵巢异位囊肿囊内压力较大造成异位内膜上皮逐渐萎缩、变薄; 病灶周围血液循环不良, 从而引起局部激素浓度较低, 激素作用时间缩短以及异位内膜本身 PR 的合成过程可能存在着缺陷等有关。有功能的 PR 在异位灶中具有消除雌激素依赖性非依赖性增殖的作用, 一旦其缺失则孕激素抵抗雌激素增殖的能力下降, 内异症的发生率上升。

2.3.2 催乳素 (PRL) 及其受体研究报道发现, 在子宫内膜的分泌活性中观察到 PRL 对雌激素受体的调节效应, PRL 可以增加子宫内孕激素受体的表达, 减少孕激素的代谢, 并且与这类类固醇激素有关的功能也相应变化。大量研究报道, 子宫内膜异位症患者腹腔液和血清中 PRL 水平明显高于正常妇女, 认为可能在子宫内膜异位症患者和子宫内膜异位症患者合并不孕的发病过程中起到一定的作用。最近研究发现, 异位内膜孵育液中能检测到 PRL 的分泌, 组织学观察可见异位内膜和腺体有明显的分泌反应。Martine^[13]等报道 PRLR 在子宫内膜异位症患者的异位内膜中表达, 但低于正常在位内膜, 推测这与异位内膜所处的腹腔内微环境有关。

2.3.3 瘦素及其受体瘦素是肥胖 (ob) 基因编码的 16ku 的小分子多肽激素, 主要合成于白色脂肪细胞, 瘦素通过与下丘脑-垂体-性腺轴相互作用, 调节能量代谢、促进生长发育、启动青春期、调节生殖功能, 在女性的生殖健康和疾病中起重要作用。大量研究显示, 瘦素对参与子宫内膜异位症形成过程的许多细胞及细胞因子均有调节用, 影响腹腔微环境的免疫功能, 促使新生血管和炎症的形成, 因而与子宫内膜异位症的关系密切。腹腔液中异常升高的瘦素, 一方面通过抑制逆流经血中内膜基质细胞的凋亡, 刺激异位内膜本身及其周围组织新的血供的建立和维持, 促进异位内膜的增殖和浸润入腹膜组织内, 另一方面还可通过其免疫调节机制及促炎性反应的作用与腹腔中各种细胞因子相互促进, 形成网络结构, 导致恶性循环, 改变了腹腔内环境, 有利于炎性细胞在内异症病灶的积聚、炎性反应和黏连形成, 从而在内异症发病过程中起重要作用^[14]。WU Gouxin 等^[15]报告腹腔瘦素浓度随内膜异位症的严重程度升高而降低, 可能与异位的内膜产生瘦素的能力有关。因而推测, 瘦素及瘦素受体并非通过影响体内激素而导致内膜异位症的发生, 可能参与腹腔内环境的改变而成为内膜异位症发生的相关因素之一。瘦素具有免疫、血管原性和促有丝分裂信号, 阻断瘦素信号明显影响子宫内膜异位样病损建立维持的增生和血管形成方面有

作用,可作为异位症建立和增殖的机制的有价值的标记。

综上所述,近年来有关子宫内膜异位症发病机制的研究发展迅速,从组织、细胞、分子生物学、基因等水平均有研究,为诊断和治疗以及预防提供了指导。将疾病发生的机制分为内因、外因可从源头提供诊断治疗的依据。“在位内膜学说”,“新血管行成”,“免疫机制”,“瘦素”等方面的新热点研究可能成为抑制、治疗子宫内膜异位症的新突破。

参考文献

- [1] 乐杰.妇产科学[M].第六版.北京:人民卫生出版社,2005:354-355.
- [2] SENSKY T E, LIU D T. Endometriosis: associations with menorrhagia, infertility and Oral contraceptives [J]. Int J Gynaecol Obstet, 1980, 17(6): 573-576.
- [3] HIROTAKA M, TETSUO M, EMI H, *et al.* Noninvasive and real time assessment of reconstructed functional human endometrium in NOD/SCID/Y cnull immunodeficient mice [J]. PNAS, 2007, 104(49): 1925-1930.
- [4] SELI E, BERKKANOGLU M, ARICI A. Pathogenesis of endometriosis [J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2003, 30(1): 41-61.
- [5] ZHENG W, LI N, WANG J, *et al.* In situ endometriosis showing distinct morphologic evidence of ectopic lesions in the pathogenesis of ovarian endometriosis [J]. Int J Gynecol Pathol, 2005, 24(2): 164-172.
- [6] OSUGA Y, KOGA K, TSUTSUMI O, *et al.* Stem cell factor (SCF) concentrations in peritoneal fluid of women with and without endometriosis [J]. Am J Reprod Immunol, 2000, 44(4): 231-235.
- [7] 程明军,徐丛剑.子宫内膜异位症的发病机制理论及学说[J].中国实用妇科与产科杂志,2007,23(7):561-562.
- [8] BISCHOFF F, SIMPSON J L. Genetic basis of endometriosis [J]. Ann N Y Acad Sci, 2004, 1034(2): 284-299.
- [9] TSUCHIYA M, NAKAO H, KATO H, *et al.* Association between endometriosis and genetic polymorphisms of the estradiol-synthesizing enzyme genes HSD17B1 and CYP19 [J]. Hum Reprod, 2005, 20(4): 974-978.
- [10] HORNING D, BENTZEN F, WALLWIENER D, *et al.* Chemokine bioactivity of RANTES in endometriotic and normal endometrial stromal cells and peritoneal fluid [J]. Mol Hum Reprod, 2001, 7(2): 163-168.
- [11] SAKAMOTO Y, HARADA T, HORIE S, *et al.* Tumor necrosis factor- α -induced interleukin-8 (IL-8) expression in endometriotic stromal cells, probably through nuclear factor- κ B activation [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(2): 730-735.
- [12] SONG M, KARABINA S A, KAVTARADZE N, *et al.* Presence of endometrial epithelial cells in the peritoneal cavity and the mesothelial inflammatory response [J]. Fertil Steril, 2003, 79(Suppl 1): 789-794.
- [13] MARTINEZ L B, LEYVA M Z, ROMERO I C. Prolactin receptor in human endometriotic tissues [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2002, 81(1): 5-10.
- [14] 魏晓强,张怡,唐猛,等.子宫内膜异位症血清及腹腔液瘦素水平的比较分析[J].实用妇产科杂志,2006,22(1):34-36.
- [15] WU G X. Increased leptin expression in endometriosis cells is associated with endometrial stromal cell proliferation and leptin gene up-regulation [J]. Mol Hum Reprod, 2002, 8(5): 456-464.

收稿日期:2008-05-07