

关于子宫内膜异位症的再认识及其意义

郎景和

(中国医学科学院北京协和医院,北京 100730)

[摘要] 子宫内膜异位症是严重影响育龄妇女健康及生育的常见病、多发病。课题组在该病的基础与临床研究过程中,形成了独到的病因学观点。即认为,内异症是由异常的子宫在位内膜组织随经血逆流至盆腔,在异地完成粘附、侵袭、血管形成之病理过程,而形成病灶。致病的关键系子宫在位内膜本身,而在位内膜干/祖细胞或其微环境的改变可能是根本原因。此外,内异症还表现出类肿瘤特质。上述病因学研究结果推进了临床诊疗技术和水平。近年来在位内膜标志物的检测和局部治疗更反映了“源头”诊疗的新观念。对内异症发病机制的再认识和新观念,直接影响了临床问题解决的新方向。

[关键词] 子宫内膜异位症;发病机制;诊断;治疗

[中图分类号] R711.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1009-1742(2009)10-0137-06

子宫内膜异位症(以下简称内异症)在育龄妇女中有10%~15%的发病率,且有明显上升趋势,有“现代病”之称。80%内异症患伴有盆腔疼痛,50%合并不育,是严重影响中青年妇女健康和生活质量的多发病、常见病。但内异症发病机制复杂、病变广泛、形态多样、极具侵袭和复发性,有诸多棘手的问题亟待解决。在过去的二十余年里,课题组对内异症进行了较为深入的基础与临床研究,形成了独到的发病机制观念及普遍推行的临床诊治规范。现就对其的再认识论述如下。

1 对内异症发病机制的再认识

1885年,Von Rokitansky首次描述该病。1921年,Sampson提出了经血逆流种植学说,成为主导理论。亦有上皮化生学说、远处转移学说、苗勒管遗迹学说等,但都未臻完善。特别是经血逆流见于90%的育龄妇女,几乎是生理现象,而罹患内异症的却只有10%~15%,故Sampson学说遭到质疑。对此,学者们又提出遗传、炎症、免疫、激素等因素在发病中的作用,争论不辍。课题组对内异症的病因学研

究,在科学诠释、模型建立和临床循证的原则指导下逐步形成新的认识和思路。

1.1 内异症发病的“3A”模式

在内异症病灶的形成过程中,经血逆流种植应达到四个“必须”:a. 经输卵管逆流入盆腔的经血中必须含有子宫内膜组织;b. 内膜碎片中的腺上皮和间质细胞必须是“活的”;c. 这些细胞必须有能力种植在盆腔组织器官上;d. 盆腔内异症病灶的解剖分布与经输卵管播散的方式必须一致(见图1)。而且,逆流之内膜需突破“三道防线”:腹水中的炎症因子、腹腔中的免疫细胞和腹膜的细胞外基质。课题组经相关组织病理和分子生物学研究,总结出了内异症形成“三步曲”:粘附、侵袭、血管形成,可将其称为“3A”程序(attachment-aggression-angiogenesis)。粘附是异位内膜“入侵”盆腹腔腹膜或其他脏器表面的第一步,继而突破细胞外基质,血管形成是其种植后生长的必要条件^[1]。亦即所谓“生根、生长、生病”的“三生”过程。“3A”程序还可明晰解释及描述内异症临床病理表现,即早期的红色病变、典型黑色病变及后期白色病变。

[收稿日期] 2009-08-08; **修回日期** 2009-08-14

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(39830350)

[作者简介] 郎景和(1940-),男,满族,吉林珲春市人,中国医学科学院教授,研究方向为妇科肿瘤与子宫内膜异位症;E-mail:langjh@hotmail.com

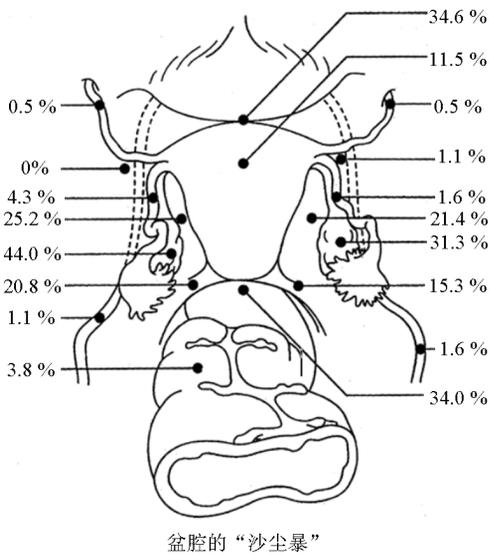


图1 子宫内膜异位症病灶的盆腹腔分布图
Fig. 1 The schematic for abdominal and pelvic distribution of endometriosis

1.2 在位内膜决定论

在针对内异症病因的研究中,课题组近十年来的基础研究聚焦于子宫在位内膜,并率先明确提出“在位内膜决定论”^[2]。即不同人(罹患或不患内异症)逆流经血中的内膜碎片能否在“异地”粘附、侵袭、生长,在位内膜的差异是根本原因,是发生内异症的决定因素。研究表明,内异症患者的在位内膜在组织形态和超微结构方面显现出更活跃的功能、更强的血管增生、迁徙和侵袭能力,具体表现在分泌细胞增加、微绒毛明显增多变长、胞浆中细胞器明显增多。大量的分子生物学、蛋白组学和动物模型的研究结果也显示,与正常子宫内膜相比,内异症患者的在位内膜在血管生成、细胞侵袭转移、以及凋亡等方面存在诸多基因差异和蛋白表达异常,如血管内皮生长因子(VEGF),血小板反应素(TSP-1), gremlin-1, 基质金属蛋白酶(MMP-9)及其抑制剂(TIMP-1), Bax, Fas 和 Fas-L 表达增强或减弱^[3-8]。此外,内异症患者在位内膜的腺体、间质和血管内皮细胞 ER α 表达普遍增强,体外实验中也表现出对雌激素刺激的超敏效应^[9,10]。更为有趣的是,内异症患者的在位内膜中某些免疫和炎症反应的趋化因子表达增加,如 T 淋巴细胞分泌的受激活调节因子(RANTES)、单核趋化蛋白(MCP-1)、TPTC-1 和 IL-8 等^[11-14]。这些因子募集并激活巨噬细胞、趋化和激活中性粒细胞并刺激异位内膜细胞增殖,刺激大量细胞因子释放,而这些细胞因子

又进一步参与到异位内膜的增殖、粘附、侵袭和血管形成的进程中,形成正反馈的连锁反应循环。可见,异常的在位内膜逆流入盆腹腔后,通过自分泌和旁分泌机制,表现出主动改造周围环境以利其生长的强大能力。

如此证明,具有内在差异的在位子宫内膜是内异症形成中的决定因素,而激素影响、免疫反应和局部微环境是附加因素,抑或是只是继发表现,而决定“内膜命运”的关键系子宫在位内膜本身。

1.3 在位内膜干细胞的作用

随着整个医学及生物学界对干细胞研究的深入,近来对子宫内膜干细胞的研究开始受到关注。作为对“在位内膜论”的发展和补充,课题组新近开始研究在位内膜干细胞在内异症起因中的作用,即在位子宫内膜基底层的干/祖细胞发生改变或异常脱落,进而逆流入盆腔,在局部微环境的刺激诱导下进入增殖、分化程序最终发展成子宫内膜异位病灶^[15]。

课题组利用抑制性消减杂交和基因芯片技术的研究发现, gremlin-1 mRNA 和蛋白在内异症患者异位内膜血管内皮细胞中的表达特异性增强。已知 gremlin-1 蛋白功能相符,它参与多种组织中干/祖细胞分化的调节,维持干/祖细胞的未分化状态^[6,16]。该结果提示异位症发病可能与在位内膜干/祖细胞或其调控因素异常有关。此外,课题组利用激光捕获显微切割技术 Nest-PCR 和 STR 分析技术,用 HUMAR 和 PGK1 基因的非随机化失活原理,对在位内膜和异位症病灶的单个腺体和周围间质进行克隆性分析发现,子宫内膜的单个腺体来源于一个克隆,在一定范围内的多个子宫内膜腺体源于同一克隆;盆腔腹膜和卵巢内膜异位病灶的单个腺体亦来源于同一个克隆,但不同腺体可以源于不同克隆;而腹壁内膜异位病灶和深部异位结节则常常源于一个克隆。结果显示在位子宫内膜和异位内膜均具有单克隆特性,佐证了内异症的干细胞起源假说。从临床病理的角度,内异症多样的病理类型,亦或许恰恰展现了在位内膜干细胞相同起源—差异环境—不同表现的异位生长过程^[17]。传统的 Sampson 经血逆流学说、上皮化生学说、苗勒管残迹学说以及远处转移学说,似乎亦能在该理论中得到整合和融通。

关于内异症的在位内膜干细胞起源假说,课题组即行的后续研究主要集中在以下几方面:a. 对在

位内膜干细胞的分离鉴定,寻找特异性标志物,意通过检测异常脱落的内膜干细胞协助临床诊断;b.对内异症患者和非内异症者在位内膜干细胞的分子生物学特性和表型进行比较分析,寻找病因;c.对内异症患者在位内膜干细胞所在的微环境进行研究。由此,则可以认为在位内膜干细胞的微环境发生病理改变,最终导致本应锚定于基底层的干细胞发生异常脱落,进而播散、种植、生长。

1.4 内异症的类肿瘤特性

早在1925年,Sampson就最先描述了内异症恶变,并提出判断癌组织是否源于异位内膜组织的依据^[18];1953年,Scott对其进行了补充,共同形成了现在临床上广泛接受的内异症恶变诊断标准^[19]。北京协和医院报道1848例开腹或腹腔镜诊断的内异症患者中有1.1%合并卵巢上皮性癌,主要为子宫内膜样癌(55%)和透明细胞癌(35%);国外同类文献报道的发病率相当(0.7%~1.2%),恶变的主要病理类型相同^[20]。但由于癌组织生长旺盛可能破坏原发的内异症和交界部位病灶组织,病理取材不充分或病理报告不完全都可能导致与癌瘤并发的内异症被遗漏,故实际上内异症恶变率很可能被低估了。

另一方面,人们发现卵巢癌患者中合并内异症的情况亦非少见,卵巢子宫内膜样癌和透明细胞癌患者中合并内异症者更高达20%~40%。由此提出子宫内膜异位症相关卵巢癌(EAOC)的概念。EAOC以子宫内膜样癌和透明细胞癌为主(70%~90%),该类卵巢癌患者通常发病年龄较轻、期别较早、预后较好。与之对应的是卵巢外内异症相关癌瘤(EOEAC),以腺癌为主,也可见肉瘤^[21,22]。这类病例尽管非常少见,但通常于内异症根治性手术后发病,恶变与进展均已不再依赖于子宫和雌激素,治疗极为棘手^[23]。

1988年,La Grenade和Silverberg首先提出卵巢不典型内异症的概念,并提出了不典型内异症的镜下特点和病理诊断标准^[24]。卵巢内异症中,不典型内异症可高达12%~35%;而60%~80%的EAOC可合并不典型内异症。北京协和医院报告显示,不典型内异症无论从组织细胞学形态,还是基因改变的延续性方面,都呈现出更显著的恶变潜能,是典型内异症至癌变过程中的中间过渡状态,或者“癌前状态”^[25]。

由此,又可以认为内异症是一种类肿瘤样疾病,可以经历癌前的“不典型”过程,以至最终恶变。

2 对内异症发病机制再认识的意义

内异症的病理类型多样,临床表现复杂多变,极具侵袭和复发性,具有恶变潜能,使临床诊疗时时陷入困顿,成为难治之症。尽管现已初步建立内异症的临床诊疗策略,但时下仍旧面临疼痛与不育治疗效果不佳的问题,内异症术后或停药后复发率高的问题,深部内异症的处理问题,内异症恶变的问题,以及内异症早期诊断的问题^[26~28]。这些问题的解决最终有赖于对发病机制的洞悉,而内异症的临床基础研究热点始终是围绕亟待解决的临床问题展开的。

1998年的魁北克国际内异症学术会议提出,内异症是遗传性疾病、炎症性疾病、免疫性疾病、出血引起的疾病、器官(子宫)依赖性疾病、激素(雌激素)依赖性疾病。十年过去,现在更倾向于认为它是一种子宫内膜疾病、干细胞疾病、类肿瘤疾病(见图2)。迄今,内异症的诊断和治疗逐渐集中到对于子宫内膜的认识和干预。利用分子生物学、基因芯片、蛋白质组学等技术发现内异症患者在位内膜中发现多种差异基因和蛋白,已开发针对在位内膜的内异症检测标志物,如Jefout等报道在位子宫内膜神经元标志物PGP9.5,其诊断内异症的敏感性和特异性均在90%以上^[29];课题组研究发现的在位内膜差异蛋白和基因也已将用于诊断试剂盒的开发,并已获专利批准^[4,6,16,30~32];可称得上是“源头诊断”。此外,课题组对左炔诺酮宫内缓释系统的临床观察表明,它能有效控制内异症和子宫腺肌症相关的疼痛症状,并延缓疼痛和病灶复发,可能与其抑制在位内膜增生和促进凋亡的作用有关^[33~35];亦可视作“源头治疗”。与此同时,基于对“3A”发病模式认识的深入,以抗血管形成为目标的“靶向治疗”在课题组的动物模型中已得到初步肯定,相关药物临床试验亦被纳入考虑^[36~38]。由于对内异症类肿瘤特性的认识,内异症恶变的问题也日渐得到重视,并已针对其形成相关临床处置原则^[28];不主张长时间的实验性药物治疗,强调腹腔镜诊断和术中常规病理组织送检的必要性和重要性,对于内异症应早诊断早治疗,重视内异症病人的术后或停药后随访,及时发现恶变征象。

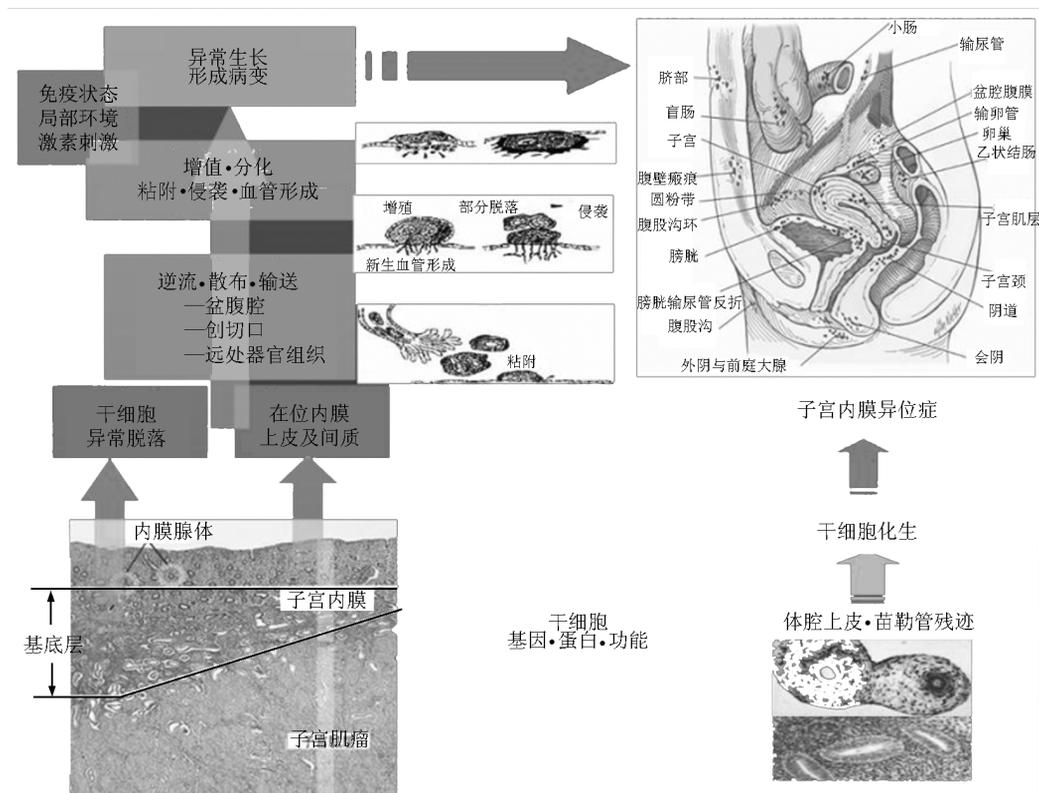


图2 子宫内膜异位症病因学观点：“3A”模式—在位内膜决定论—在位内膜干细胞起源
 Fig.2 The schematic diagram for hypothesis of endometriosis etiology:
 “3A” model - eutopic endometrial determinant - stem cell origination

3 结语

内异症的基础和临床研究已有长足发展,近年尤著。国际内异症专题学术会议自1986年开始,每2~3年举办一次,至2008年已历十届,我国学者自1998年第六届魁北克会议起参会交流^[38~40]。我国于2001年起举办四年一次的全国子宫内膜异位症学术研讨会会议,至今年即将要召开第三次大会^[41,42]。中华医学会妇产科分会子宫内膜异位症协作组于2006年成立^[43]。迄今,内异症的基础理论研究和临床诊治实践都有了令人欣喜的进展,但仍有诸多问题未能解决,还要应对随着新的诊疗手段和药物使用出现的新问题。是挑战,也是契机,更需要课题组从临床到基础更加深入全面地思索与探究。

参考文献

[1] 郎景和. 子宫内膜异位症的基础与临床研究(第一卷)[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2003
 [2] 郎景和. 子宫内膜异位症研究的新里程[J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(1): 3-4

[3] Tan Xianjie, Lang Jinghe, Liu Dong Yuan, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and thrombospondin - 1 mRNA in patients with endometriosis[J]. Fertil Steril, 2002, 78(1): 148 - 153
 [4] Liu Haiyuan, Lang Jinghe, Wang Xiaorong, et al. Comparative proteomic analysis of human adenomyosis using two - dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry[J]. Fertil Steril, 2008, 89(6): 1625 - 1631
 [5] 李 艳, 郎景和. 基质金属蛋白酶9及其组织抑制剂1在子宫内膜异位症组织中的表达[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(1): 30 - 33
 [6] Sha Guihua, Wudong Ying, Zhangliang, et al. Differentially expressed genes in human endometrial endothelial cells derived from eutopic endometrium of patients with endometriosis compared with those from patients without endometriosis [J]. Hum Reprod, 2007, 22(12): 3159 - 3169
 [7] 邓 姗, 郎景和, 冷金花. 药物治疗对子宫内膜异位症患者 在位内膜凋亡的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2007, 29(2): 252 - 256
 [8] 李华军, 郎景和, 刘珠凤, 等. 子宫内膜异位症患者在位内膜细胞的异常生物学特性[J]. 中日友好医学学报, 2007, 21(6): 323 - 326
 [9] 郭志荣, 张 璐, 柏素霞, 等. 子宫内膜异位症和腺肌症患者 子宫内膜雌激素受体的时空表达[J]. 生殖医学, 2004, 13

- [10] 李华军, 郎景和, 刘珠凤, 等. 子宫内膜异位症在位内膜细胞对雌二醇超敏状态的研究[J]. 现代妇产科进展, 2007, 16(6): 449 - 452
- [11] 戴毅, 郎景和, 刘珠凤. T淋巴细胞分泌的受激活调节因子在子宫内膜异位症患者腹水和在位及异位子宫内膜组织中的表达[J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(12): 831 - 832
- [12] 谭先杰, 郎景和, 刘东远, 等. 单核细胞趋化蛋白21在子宫内膜异位症患者子宫内膜组织中的表达[J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(2): 89 - 91
- [13] 王立杰, 冷金花, 郎景和. IL-8在子宫内膜异位症发病中的作用[J]. 山东大学学报(医学版), 2004, 42(4): 456 - 459
- [14] 王立杰, 郎景和. 子宫内膜异位症疾病相关基因的研究[J]. 现代妇产科进展, 2004, 13(3): 190 - 193
- [15] 王姝, 郎景和. 子宫内膜异位症——一种干细胞疾病[J]. 现代妇产科进展, 2008, 17(10): 721 - 724
- [16] Sha Guihua, Zhang yan, Zhang Cheng Yan, et al. Elevated levels of gremlin-1 in eutopic endometrium and peripheral serum in patients with endometriosis[J]. Fertil Steril, 2009, 91(2): 350 - 358
- [17] 郎景和. 子宫内膜异位症的临床病理类型及其对治疗的意义[J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(11): 699 - 702
- [18] Sampan J A. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue of that organ[J]. Arch surg, 1925, 10: 1
- [19] Scott R B. Malignant change in endometriosis[J]. Obstet Gynecol, 1953, 2: 283 - 289
- [20] 张蕴玉, 黄惠芳, 连丽娟, 等. 子宫内膜异位症与卵巢上皮性癌的关系[J]. 中华妇产科杂志, 1999, 34(9): 544 - 546
- [21] 冷金花, 郎景和. 子宫内膜异位症恶变的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(7): 437 - 439
- [22] 冷金花, 郎景和. 子宫内膜异位症恶变的研究现状[J]. 实用肿瘤杂志, 2006, 21(6): 494 - 495
- [23] Leng Jinhua, Lang Jinghe, Guo Lina, et al. Carcinosarcoma arising from atypical endometriosis in a cesarean section scar[J]. Int J Gynecol Cancer, 2006, 16(1): 432 - 435
- [24] LaGrenade A, Silverberg S G. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis[J]. Hum Pathol, 1988, 19: 1080 - 1084
- [25] 郭丽娜, 刘彤华, 郎景和. 卵巢不典型子宫内膜异位症的恶变潜能研究[J]. 中华病理学杂志, 2001, 30(3): 169 - 172
- [26] 郎景和. 进一步加强子宫内膜异位症的基础与临床研究[J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(12): 711 - 713
- [27] 郎景和. 子宫内膜异位症研究的任务与展望(之一)[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(5): 289 - 290
- [28] 郎景和. 子宫内膜异位症研究的任务与展望(之二)[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(10): 649 - 651
- [29] Al-Jefout M, Andreadis N, Tokushige N, et al. A pilot study to evaluate the relative efficacy of endometrial biopsy and full curettage in making a diagnosis of endometriosis by the detection of endometrial nerve fibers[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 197(6): 578. e1 - 4
- [30] Liu Haiyuan, Lang Jinghe, Zhou Qunfang, et al. Detection of endometriosis with the use of plasma protein profiling by surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry[J]. Fertil Steril, 2007, 87(4): 988 - 990
- [31] 郎景和, 刘海元. 检测子宫内膜异位症血浆标志蛋白的方法[P]. 中国: 200610156138.6, 2009
- [32] 郎景和, 沙桂华. 一种检测子宫内膜异位症的方法和试剂盒[P]. 中国: 200710117960.6, 2009
- [33] 邓姗, 郎景和, 冷金花, 等. 左炔诺酮宫内缓释系统用于防治子宫内膜异位症和子宫腺肌病的临床观察[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(10): 664 - 668
- [34] 邓姗, 郎景和, 冷金花, 等. 曼月乐对子宫内膜异位症患者在位内膜增殖与凋亡的影响[J]. 生殖与避孕, 2006, 26(10): 589 - 601
- [35] 邓姗, 戴毅, 郎景和, 等. 孕激素对子宫内膜异位症患者位在位内膜T淋巴细胞分泌的受激活调节因子表达的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2007, 29(2): 257 - 260
- [36] 王含必, 郎景和, 冷金花, 等. 抗血管内皮细胞生长因子抑制裸鼠异位子宫内膜生长[J]. 基础医学与临床, 2007, 27(12): 1360 - 1364
- [37] 王含必, 冷金花, 朱兰, 等. 抗血管内皮生长因子抗体对异位子宫内膜鸡胚模型干预的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(1): 43 - 47
- [38] 冷金花, 马彩虹. 第十届国际子宫内膜异位症学术会议纪要[J]. 中华妇产科杂志, 2008, 43(6): 475 - 477
- [39] 郎景和, 谭先杰. 第七届国际子宫内膜异位症学术会议纪要[J]. 国外医学妇产科学分册, 2001, 28(1): 40 - 43
- [40] 郎景和, 冷金花, 赵栋. 第八届国际子宫内膜异位症学术会议纪要[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(10): 638 - 640
- [41] 沈铿, 冷金花, 朱兰. 全国子宫内膜异位症学术研讨会会议纪要[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 36(12): 714 - 716
- [42] 朱兰, 谭先杰. 第二次全国子宫内膜异位症专题学术会议纪要[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(4): 652 - 655
- [43] 中华医学会妇产科分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊断与治疗规范[J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(9): 645 - 648

Reconsideration of endometriosis and its clinical significance

Lang Jinghe

(Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

[**Abstract**] Endometriosis (EM) is one of the most common diseases which severely affect the health and reproductive function for women of childbearing age. Though the basic and clinical research in past decades, we have formed our unique and systemic opinion about the etiology of EM. The abnormal endometrial tissue in EM patients flows backward to abdominal and pelvic cavity, completes three-step procedure of attachment-aggression-angiogenesis, and ultimately develops into EM. In all variable influencing factors, including immune, inflammation or local micro-environment, the character of eutopic endometrium determines the fate of the backward-flowing endometrial tissue, live or die; for women, being ill or not. By further deeply exploring, the stem cell or its micro-environment in eutopic endometrium might play the key role. Besides, EM is considered as a tumor-like disorder. Our series of conceptions about EM pathogenesis could be summarized as “3A” model, “eutopic endometrial determinant” theory, and “stem cell origination” hypothesis. All in all, the study about development mechanism of EM ultimately will help to find out the more efficient and sensitive method for diagnosis, and exploit much effective measure of treatment as well.

[**Key words**] Endometriosis; pathogenesis; diagnosis; treatment