

· 综 述 ·

子宫内膜异位症合并子宫内膜息肉的
发病风险及临床治疗现状刘辉艳[△] 赵瑞华

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是指具有生长功能的子宫内膜组织出现在子宫腔被覆黏膜以外的身体其他部位,多见于 30~40 岁的育龄期妇女,发病率高达 10%~15%^[1]。子宫内膜息肉(endometrial polyps, EP)是最常见的宫腔良性病变之一,可引起不规则阴道出血、经量增多,并且可能与不孕及反复流产相关^[2]。EMs 患者同时伴有 EP 的发病率很高,约为 47.6%~68.4%^[3],而在 EMs 相关不孕症中 EP 的发病率更是明显升高^[4-7]。虽然是两种不同的疾病,但都表现为子宫内膜雌激素依赖性生长过度,且均能导致不孕,因此两者可能存在相同的生理病理基础,进一步探讨其潜在发病机制,进一步阐明 EMs 的发病机制,有助于提高 EMs 的临床诊治率。现就 EMs 合并 EP 的发病风险和临床治疗现状作一综述。

1 EP 在 EMs 患者中的发病风险

1.1 EMs 临床病理类型与 EP 发生的关系

EMs 与 EP 的临床病理类型有着密切关系。卵巢型 EMs 患者可同时合并 EP 或子宫内膜单纯增生等内膜病变,且内膜病变与患者的年龄、单/双侧卵巢受累、不规则阴道出血之间无显著联系^[8]。有研究回顾了 105 例卵巢型 EMs 患者的子宫内膜病理特征,发现 71.43% (75/105) 患者子宫内膜正常,而 28.57% (30/105) 的患者发生了内膜病变,EP (21.90%) 高于子宫内膜单纯增生 (6.67%)^[8]。累及子宫直肠陷窝的深部浸润型 EMs 患者的 EP 发生率明显高于卵巢型和腹膜型^[6]。这可能与不同类型的 EMs 发病机制不同有关,深部浸润型 EMs 可能与 EP 的关系更密切,对在位内膜的影响更大^[9]。子宫腺肌症患者也可以同时合并子宫内膜单纯增生等病变^[10,11]。一项大型回顾性研究显示年龄、子宫腺肌

症、高空腹血糖水平、高血压与 EP 显著相关,而多发 EP 单独与子宫腺肌病 ($P=0.016$) 有关^[11]。

1.2 EMs 的 r-AFS 分期与 EP 的发病率

r-AFS 分期可能与 EMs 合并 EP 的发病率增加有关,但是目前研究结果仍有争议。王洋等^[6]研究显示,随着 EMs 分期的增加,EP 的发生率虽有逐渐上升的趋势,但差异无统计学意义。Park JS 等^[12]调查了 631 例不孕妇女 (434 例 EMs 患者和 197 例非 EMs 患者),结果发现 EMs 患者的 EP 的发病率很高,而在较高分期的 EMs 患者中明显升高。还有的研究与上述研究结果并不一致,如赵淑云等研究结果显示,不同分期的 EMs 患者 EP 的发病率无显著差异^[13]。一项回顾性研究审查了 431 例不孕妇女 (158 例 EMs 和 273 例非 EMs) 的临床资料,结果显示 EMs 不孕患者的 EP 发病率明显升高,但不同阶段 EMs 以及 EMs 不同部位之间无显著差异^[14]。一项荟萃分析显示,与无 EMs 的患者相比,EMs 患者患 EP 的风险增加,而 r-AFS 分期为 I 阶段的患者比 II~IV 阶段患者患 EP 的风险略有增加,而其他阶段间差异并不显著^[15]。综上所述得出不同研究结果的原因,可能与纳入研究的样本量不足或质量控制偏移有关。今后仍需要大样本的、高质量的临床试验证实不同 r-AFS 分期与 EMs 合并 EP 发病率的关系。

2 EMs 合并 EP 对妊娠的影响

EMs 合并 EP 对妊娠有消极的影响。如赵淑云等^[13]对 EP 在 3 种不孕症中的发病率进行比较,EMs 组 EP 的发病率 20 例 (21.3%),显著高于慢性盆腔炎组 4 例 (4.1%) 和正常盆腔组 4 例 (3.4%) ($P<0.05$)。王洋等^[6]研究 EMs 不孕患者宫、腹腔镜联合手术后的自然妊娠结局,结果 EMs 合并息肉组术后自然妊娠率、临床妊娠率、分娩率均分别低于非息肉组 ($P>0.05$); 息肉组胚胎停育率,明显高于非息肉组 ($P<0.05$)。已有临床研究证实,单纯 EP 会影响妊娠,宫腔镜切除息肉后,无论是自然受孕还是辅助生殖的妊娠结局均得到改善^[14,16,17]。但是 EMs 合并 EP 对妊娠的影响十分复杂,EMs 患者本来的临床妊娠率

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (No.81373678)

作者单位:中国中医科学院广安门医院妇科 (北京 100053)

通讯作者:赵瑞华, Tel: 010-88001022, E-mail: RHZH801@

126.com

△现在中国中医科学院西苑医院妇科 (北京 100091)

DOI: 10.7661/j.cjim.20170814.252

就低,EP 的存在会进一步降低 EMs 患者的生育力,而且 EP 对在位内膜的影响在息肉去除后可能仍然存在^[6]。目前 EMs 合并 EP 对妊娠影响的发病机制尚不清楚,需要进一步探讨。

3 EMs 合并 EP 发病的相关机制

EP 与 EMs 两者之间相互作用的病理基础,可能都与子宫内膜较高的增殖活性有关,当前研究主要集中在微血管密度(microvascular density,MVD),血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF),激素受体表达,尿激酶型纤维蛋白酶原激活剂(urokinase-type plasminogen activator,uPA),前列腺素 F_{2a}(prostaglandin F_{2a},PGF_{2a})水平,基质降解素(matrix metalloproteinase,MMP),细胞凋亡异常等方面。

3.1 MVD 和 VEGF MVD、VEGF 对子宫内膜容受性的维持起重要作用。Tokyol C 等^[18]发现 EMs 及 EP 患者病灶内均表现为 MVD 增加。张玉凤等^[19]研究 EMs 合并 EP 不孕的发病机制,结果发现 EMs 病灶内 MVD 与 VEGF 持续升高且无周期性变化;而 EMs 在位内膜却存在周期性改变,即 MVD 与 VEGF 在增殖期稍升高,分泌期明显增高。故认为 EMs 合并 EP 导致不孕可能与 VEGF-A 升高有关,在增殖期息肉内 VEGF-A 与 MVD 无正相关、分泌期无负相关可能是 EMs 合并 EP 患者不孕原因之一^[19]。

3.2 激素受体 EP 与 EMs 都是雌激素依赖性疾病,故普遍认为长期持续雌激素刺激是 EP 与 EMs 共同发病原因之一。研究发现息肉组织中雌激素受体(estrogen receptor,ER)有高水平表达或孕激素受体(progesterone receptor,PR)水平表达降低,并认为雌激素或 PR、ER 异常可能参与 EP 的形成及发展^[20-24]。在一项研究中,研究组纳入 EMs 合并 EP 不孕妇女 30 例,将同期患单纯 EP 的不孕妇女 40 例作为对照组,采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测法,结果研究组 ER mRNA 表达高于对照组($P < 0.05$);研究组之大息肉组 ERmRNA 的表达显著高于小息肉组及对照组($P < 0.05$),进一步提示 EMs 合并 EP,与 ER 的表达量有关^[25]。

3.3 细胞因子水平 uPA 是一种多功能丝氨酸蛋白水解酶,能通过各种酶学机制及细胞信号通道参与肿瘤的细胞增殖与血管生成过程^[26,27]。前列腺素(prostaglandin,PGs)能引起子宫强烈的收缩,在非妊娠子宫,子宫内膜合成的 PGs 主要为 PGE₂ 和 PGF_{2a},在月经期 PGF_{2a} 的含量则大大增加^[28]。Kim MR 等^[4]报道,与非 EMs 女性相比,EMs 子宫内膜组

织中的 uPA 和 PGF_{2a} 水平增加,这两种物质均可导致子宫内膜异常生长;而巨噬细胞分泌物也会造成 EMs 患者子宫内膜异常增生。这些因素可能是造成 EMs 中 EP 高发率的原因。

3.4 凋亡机制 EMs 之异位内膜有类似恶性肿瘤远处转移和种植生长能力。MMP-7 具有强大的基质降解活性和广泛的底物特异性,能使 EMs 病灶向周围组织侵袭、迁延不愈^[29]。周晓景等^[25]研究显示,EMs 合并不孕患者内膜息肉中 MMP-7 mRNA 在息肉组的表达显著高于对照组($P < 0.05$),并推测 EP 合并 EMs 的激素受体及 MMP-7 显著高表达,可能与 EP 的易复发,不易自愈及恶变有一定关系。此外,EMs 和 EP 患者的在位内膜中,均存在凋亡抑制基因 Bcl 表达的上调和自然杀伤细胞密度的下调^[30,31],而增加细胞侵袭性、诱导血管形成的基质金属蛋白(MMP-9)^[32,33]和环氧化酶 2(COX-2)^[34]在 EMs 和 EP 患者的在位内膜中表达均上调。故认为子宫内膜细胞的增殖活跃、凋亡减低、血管形成能力增强可能是两者共同的发病机制。

4 临床诊疗现状

4.1 诊断 鉴于 EMs 合并 EP 患者中不孕症的发病率较高,对于有相关症状的 EMs 患者应仔细评估这两种同时存在的病理状况。采用腹腔镜对 EMs 相关不孕的患者进行诊治时,有必要同时行宫腔镜检查,及时处理可能存在的内膜病变。甚至有学者建议,不孕妇女检查确诊为 EMs 的,即使无阴道不规则出血症状,子宫输卵管造影术和经阴道超声未提示息肉存在情况下,也有必要行宫腔镜检查以了解有无子宫内膜病变^[4,6]。这对于 EMs 相关性不孕人群提高妊娠率、降低流产率有重要的临床意义。同理,对于不孕和月经不调的患者,若超声检查发现 EP 或者子宫内膜持续增生期状态,也要警惕 EMs 发生或者复发的风险。但是很明显也存在成本昂贵,过度检查,有创等弊端,因此筛选有意义的生物学标志物,对该病的诊断和治疗意义重大。

4.2 治疗

4.2.1 西医治疗 对于 EMs 的治疗,现代医学主要是药物和手术治疗。EMs 的药物治疗主要有达那唑,内美通或孕三烯酮,促性腺激素释放激素类似物或激动剂,孕激素类药物及口服避孕药等。其主要机制是卵巢抑制,不仅对异位的内膜有作用,也会影响正常内膜的功能状态,还会出现一些围绝经症状,某些药物还会造成肝、肾损害。宫腹腔镜联合手术已成为目前普遍接受的治疗方式,但是手术仅是单纯切除病灶,由于不能从根本上改善神经内分泌调节和宫腔在位内膜环

境,病灶又会很快复发。而多次手术操作造成的卵巢功能损伤和宫腔粘连问题也不容忽视。故诸多专家及学者把目光转移到中医药对本病的治疗上来。

4.2.2 中医药治疗 多项研究表明中医药对减轻疼痛、改善月经失调、不孕等症状具有明确的疗效^[35-38]。EMs 合并 EP 的治疗,也体现在中医整体治疗的大法中。中医学认为 EMs 发生不论何种病因,最终形成 EMs 血瘀的病理实质,如患者常见部位的固定性疼痛、经血中有大血块、舌质紫黯或有瘀斑瘀点,脉来涩滞等临床表现。瘀血不去,新血不生,中医治疗多以活血化瘀为大法,常见有行气活血法^[39],补肾祛瘀法^[40],祛瘀解毒法^[41],扶正化瘀法^[42],温肾化瘀法^[43],化瘀消癥法^[44],化瘀通腑法^[45]等,常根据病因、脉证辨证治疗。此外,瘀血停留日久,又能导致脏腑的虚损,又需要把调理脏腑融于 EMs 的治疗中,疏肝、补肾、健脾等常随证灵活处理。同时顺应女性月经周期变化,在活血化瘀至一定阶段,配合补肾调周法^[46,47]治疗,肾主生殖,肾精、肾气充足,有利于提高受孕率。值得注意的是,EMs 合并 EP 的治疗,中医药擅长治疗由于持续性高雌血症导致神经内分泌紊乱,对于较大的异位病灶和内膜息肉建议宫腔腹腔镜切除后再服中药,中西医结合治疗方案是较好的途径。

参 考 文 献

- [1] Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, et al. Endometriosis still a challenge [J]. J Med Life, 2014, 7(3): 349-357.
- [2] Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2010, 89(8): 992-1002.
- [3] McBean JH, Gibson M, Brumsted JR. The association of intrauterine filling defects on hysterosalpingogram with endometriosis [J]. Fertil Steril, 1996, 66(4): 522-526.
- [4] Kim MR, Kim YA, Jo MY, et al. High frequency of endometrial polyps in endometriosis [J]. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 2003, 10(1): 46-48.
- [5] 张海英, 莫璐, 李肖然. 经阴道超声诊断不孕妇女 EP 及其相关疾病分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2006, 125(3): 163-165.
- [6] 王洋, 马彩虹, 乔杰, 等. EMs 合并内膜息肉宫、腹腔镜联合手术后的自然妊娠结局[J]. 中国微创外科杂志, 2014, 14(3): 207-211.
- [7] 徐改香, 王宝金, 申爱荣, 等. EMs 不孕与 EP 相关性分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(4): 355-357.
- [8] 冯静, 王建六, 梁旭东, 等. 卵巢 EMs 患者子宫内膜病理特征分析[J]. 北京医学, 2006, 28(1): 8-10.
- [9] Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, et al. Endometriosis and infertility[J]. J Assist Reprod Genet, 2010, 27(8): 441-447.
- [10] Bergholt T, Eriksen L, Berendt N, et al. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy [J]. Hum Reprod, 2001, 16(11): 2418-2421.
- [11] Indraccolo U, Barbieri F. Relationship between adenomyosis and uterine polyps[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 157(2): 185-189.
- [12] Park JS, Lee JH, Kim M, et al. Endometrium from women with endometriosis shows increased proliferation activity [J]. Fertil Steril, 2009, 92(4): 1246-1249.
- [13] 赵淑云, 刘雨生, 骆丽华, 等. EP 在 3 种不孕症中发病率的比较[J]. 中国妇幼保健, 2006, 21(8): 1120-1121.
- [14] Shen L, Wang Q, Huang W, et al. High prevalence of endometrial polyps in endometriosis-associated infertility[J]. Fertil Steril, 2011, 95(8): 2722-2724. e2721.
- [15] Zheng QM, Mao HI, Zhao YJ, et al. Risk of endometrial polyps in women with endometriosis: a meta-analysis[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2015, 13: 103.
- [16] Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, et al. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women[J]. Obstet Gynecol, 1999, 94(2): 168-171.
- [17] Preutthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women[J]. Fertil Steril, 2005, 83(3): 705-709.
- [18] Tokyol C, Aktepe F, Dilek FH, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-2 in adenomyosis and endometrial polyps and its correlation with angiogenesis[J]. Int J Gynecol Pathol, 2009, 28(2): 148-156.
- [19] 张玉凤, 王宁宁, 刘庆平, 等. EMs 合并不孕患者息肉中血管内皮生长因子 A 与微血管密度的关系[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(22): 6631-6636.
- [20] 彭雪冰, 夏恩兰. EP 中雌激素受体和孕激素受体的表达特点及意义[J]. 首都医科大学学报, 2006, 27(1): 117-119.
- [21] 胡庆伟, 俞文菊, 朱玉蓉, 等. 雌、孕激素受体在 EP 中的表达[J]. 浙江医学, 2008, 30(2): 120-122.
- [22] 伍翠屏, 蔡莲莲, 王宗敏, 等. EP 中雌、孕激素受体的表达[J]. 生殖医学杂志, 2006, 15(6): 373-375.

- [23] 王蕊, 梁竹巍, 李春霞, 等. Survivin、Ki67 及雌孕激素受体在 EP 中的表达及临床意义[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24 (4): 274 - 277.
- [24] 郭春, 黄薇. EP 与不孕[J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(9): 526 - 528.
- [25] 周晓景. EMs 合并不孕患者内膜息肉中 ER、MMP-7 的基因表达及分析[J]. 中国当代医药, 2012, 19 (23): 36 - 37.
- [26] Duffy MJ, McGowan PM, Harbeck N, et al. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies [J]. Breast Cancer Res, 2014, 16 (4): 428.
- [27] Qin W, Zhu W, Hewett JE, et al. uPA is upregulated by high dose celecoxib in women at increased risk of developing breast cancer[J]. BMC Cancer, 2008, 8: 298.
- [28] Benedetto C. Eicosanoids in primary dysmenorrhea, endometriosis and menstrual migraine[J]. Gynecol Endocrinol, 1989, 3(1): 71 - 94.
- [29] 赵莉, 王震, 王言奎. VEGF、MMP-7 在 EMs 中的表达及意义[J]. 泰山医学院学报, 2011, 32(2): 107 - 109.
- [30] Kitaya K, Tada Y, Taguchi S, et al. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps [J]. Hum Reprod, 2012, 27(12): 3474 - 3480.
- [31] 李斌, 王君, 范颖. EMs 患者雌、孕激素受体和 Bcl-2、Bax 表达的研究[J]. 中国微创外科杂志, 2011, 11 (1): 86 - 90.
- [32] D'Amora P, Maciel TT, Tambellini R, et al. Disrupted cell cycle control in cultured endometrial cells from patients with endometriosis harboring the progesterone receptor polymorphism PROG-INS[J]. Am J Pathol, 2009, 175(1): 215 - 224.
- [33] Yoshii N, Hamatani T, Inagaki N, et al. Successful implantation after reducing matrix metalloproteinase activity in the uterine cavity [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2013, 11: 37.
- [34] Maia H Jr, Pimentel K, Silva TM, et al. Aromatase and cyclooxygenase-2 expression in endometrial polyps during the menstrual cycle[J]. Gynecol Endocrinol, 2006, 22(4): 219 - 224.
- [35] Zhao RH, Hao ZP, Zhang Y, et al. Controlling the recurrence of pelvic endometriosis after a conservative operation: comparison between Chinese herbal medicine and Western medicine [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(11): 820 - 825.
- [36] Lian F, Li XL, Sun ZG, et al. Effect of Quyu Jiedu Granule on microenvironment of ova in patients with endometriosis [J]. Chin J Integr Med, 2009, 15(1): 42 - 46.
- [37] Zhang ZZ, Hu CP, Tang WW, et al. Wenshen Xiaozheng Tang suppresses the growth of endometriosis with an antiangiogenic effect [J]. Climacteric, 2013, 16(6): 700 - 708.
- [38] Zhao RH, Liu Y, Tan Y, et al. Chinese medicine improves postoperative quality of life in endometriosis patients: a randomized controlled trial [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(1): 15 - 21.
- [39] 黄健萍. 行气活血法治疗 EMs 95 例 [J]. 广西中医学院学报, 2001, 4(2): 36 - 38.
- [40] 刘健, 李祥云, 胡晓梅. 补肾祛瘀法治疗 EMs 的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18 (3): 145 - 147.
- [41] 连方, 刘海萍, 王云霞, 等. 祛瘀解毒法治疗瘀毒型 EMs 的机理探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26 (2): 110 - 113.
- [42] 徐北燕, 梁芳. 扶正化瘀法治疗 EMs 40 例 [J]. 河北中医, 1998, 20(3): 156.
- [43] 潘芳, 杨优洲, 王继波, 等. 温肾活血方治疗寒凝血瘀型 EMs 不孕患者的临床观察 [J]. 上海中医药大学学报, 2014, 28(1): 46 - 50.
- [44] 李淑萍, 李玲. 活血化瘀 软坚散结法治疗 EMs 的临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(11): 1149 - 1150.
- [45] 李喆, 郑锦, 王大增. 益气活血、化瘀通腑法治疗 EMs 的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19 (9): 533 - 535.
- [46] 刘海燕, 陈秀英, 张蓉, 等. 补肾祛瘀法分期治疗 EMs 性不孕临床疗效观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(3): 82 - 83.
- [47] 张利. 周期调治 化瘀消癥——黄素英主任治疗 EMs 经验 [J]. 福建中医药, 2008, 39(1): 20 - 21.

(收稿: 2016-05-02 修回: 2017-08-13)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶