



第三届全国子宫内膜异位症及 慢性盆腔痛学术研讨会

论文汇编

2009年11月深圳

主办：《中华妇产科杂志》编委会
协办：广东省医学会妇产科学分会

第三届全国子宫内膜异位症及慢性盆腔痛 学术研讨会论文汇编

主办单位：中华医学会中华妇产科杂志编委会

协办单位：广东省医学会妇产科学分会

时间地点：2009 年 11 月 深圳

论文汇编制作赞助：阿斯利康（中国）

会议日程

11月6日					
8:00~22:00		报 到		编辑部	
11月7日					
时间		内 容		讲者	主持人
上午	8:00~8:30	开幕式		郎景和 广东省医学会领导	编辑部
	8:30~9:30	关于子宫内膜异位症的再认识及其意义		郎景和	杨冬梓 李亚里
		子宫内膜异位症发病机制和相关基础研究		李亚里	
		慢性盆腔痛		魏丽惠	
	9:30~10:00	子宫内膜异位症的诊断现状和治疗新进展		冷金花	李亚里
	10:00~11:00	子宫内膜异位症生物标记物及蛋白质组学的研究进展		崔 恒	崔 恒 徐丛剑
		子宫内膜异位症的干细胞起源		徐丛剑	
		子宫内膜异位症的遗传性研究		王立杰	
	11:00~11:30	大会发言:内异症基础研究 (序号1~5,每人6分钟)			
11:30~12:10	GnRHa 及反加疗法治疗子宫内膜异位症的临床研究		张绍芬	郎景和	
午 餐					
下午	13:30~14:50	子宫内膜异位症与妇科肿瘤		王沂峰	朱 兰 卞美璐 王沂峰
		青春期子宫内膜异位症		杨冬梓	
		盆腔外子宫内膜异位症(之一)		卞美璐	
		盆腔外子宫内膜异位症(之二)		朱 兰	
	14:50~15:30	大会发言:内异症的诊断 (序号6~10,每人6分钟)			
	15:30~16:15	内异症相关问题		David Olive(美)	郎景和
	16:15~17:00	大会发言:内异症的治疗 (序号11~16,每人6分钟)			朱 兰
休 息					
晚上	18:00~20:00	会议晚宴			编辑部
	20:00~21:00	手术录像(video show)			姚书忠 李志刚

11月8日				
时间		内 容	讲者	主持人
上午	8:00~9:00	与子宫内膜异位症相关疼痛的处理	张信美	张震宇 苏放明
		慢性盆腔痛与盆腔粘连的关系	陈 捷	
		慢性盆腔痛的腹腔镜诊断及腹腔镜疼痛定位技术	张震宇	
	9:00~9:30	大会发言:慢性盆腔痛 (序号17~20,每人6分钟)		
	9:30~10:00	妇科手术后盆腔粘连及其防治	朱 兰	
	10:00~11:00	子宫内膜异位症不育的原因和治疗	郁 琦	郁 琦 吴瑞芳
		盆腔子宫内膜异位症与不孕症	林金芳	
		子宫腺肌病与不孕	马彩虹	
	11:00~11:30	大会发言:内异症与不孕 (序号21~24,每人6分钟)		
午 餐				
下午	13:00~14:00	子宫腺肌病发病及病理生理机制研究进展	段 华	张淑兰 张晓薇
		子宫腺肌病的保守治疗	张淑兰	
		子宫腺肌病的手术治疗	张晓薇	
	14:00~14:40	大会发言:子宫腺肌病及其他 (序号25~30,每人6分钟)		
	14:40~15:10	论医生的医疗豁免权	王 岳	
	15:10~16:10	关于深部浸润型内异症的辩论会 (主题发言+互动讨论)	冷金花、梁志清、方小玲 vs 周应芳、姚书忠、马利国	魏丽惠 余艳红
	16:10~16:20	闭幕式	郎景和	编辑部
撤 离				

目 录

专题讲座

1 关于子宫内膜异位症的再认识及其意义	郎景和	(1)	17/11
2 子宫内膜异位症发病机制和相关基础研究	李亚里	(3)	3/11
3 慢性盆腔痛	魏丽惠	(17)	8/18
4 子宫内膜异位症生物标记物的研究进展	崔 恒	(21)	5/7
5 子宫内膜异位症的干细胞起源	徐丛剑	(24)	6/7
6 子宫内膜异位症的遗传性研究	王立杰	(28)	
7 子宫内膜异位症与妇科肿瘤	王沂峰	(30)	7/11
8 青春期子宫内膜异位症	杨冬梓	(34)	7/11
9 盆腔外子宫内膜异位症 (之一)	卞美璐	(39)	
10 盆腔外子宫内膜异位症 (之二)	朱 兰	(50)	
11 与子宫内膜异位症相关疼痛的处理	张信美	(59)	8/11
12 慢性盆腔痛与盆腔粘连的关系	陈 捷	(62)	8/11
13 慢性盆腔痛的腹腔镜诊断腹腔镜疼痛定位技术	张震宇	(67)	3/7
14 子宫内膜异位症不育的原因和治疗	郁 琦	(76)	8/11
15 盆腔子宫内膜异位症与不孕症	林金芳	(83)	8/11
16 子宫腺肌病与不孕	马彩虹	(88)	8/11
17 子宫腺肌病发病及病理生理机制研究进展	段 华	(93)	8/11
18 子宫腺肌病的保守治疗	张淑兰	(94)	8/11
19 子宫腺肌病的手术治疗	张晓薇	(95)	8/11
20 深部浸润内异症诊治中有待商榷的问题	冷金花	(97)	8/11
21 深部浸润型子宫内膜异位症的治疗	周应芳	(99)	8/11
22 肠道子宫内膜异位症的诊断及腹腔镜手术治疗	姚书忠	(104)	8/11
23 深部浸润结节型子宫内膜异位症及直肠子宫内膜异位症的手术治疗	马利国	(110)	8/11

大会发言

1 液体蛋白芯片飞行时间质谱筛选子宫内膜异位症血清标志物	赵 旻等	(122)
2 脂氧素抑制小鼠子宫内膜异位症的发展	陈琼华等	(122)
3 子宫内膜异位症的克隆研究	王 姝等	(126)
4 口服他莫昔芬建立 ICR 小鼠子宫腺肌病模型的研究	李 雁等	(126)
5 子宫内膜异位症中 DNA 甲基化机制对 SF-1 基因表达的调节	薛 晴等	(130)

16分

- ⑥ HE4 和 CA₁₂₅ 水平检测在子宫内膜异位症诊断中的价值 刘亚男等 (132) 北大
- ⑦ 腹壁瘢痕子宫内膜异位症恶变的临床特点 刘海元等 (133) 协和
- ⑧ 青少年子宫内膜异位症临床特征分析 孙秀丽等 (133) 协和
- ⑨ 囊性子宫腺肌病 3 例报告 夏恩兰 (133) 协和
- ⑩ 26 例累及肛门括约肌的会阴子宫内膜异位症的临床分析 王含必等 (135) 协和
- ⑪ 宫腔镜子宫内膜切除术治疗子宫腺肌病临床疗效分析 郭银树等 (137) 协和
- ⑫ 腹腔镜对腹膜型子宫内膜异位症的诊治意义 艾星子·艾里等 (137) 协和
- ⑬ 北京协和医院 16 年间子宫内膜异位症手术变化趋势 李 雷等 (140) 协和
- ⑭ 不同年龄段患者子宫内膜异位囊肿表现的差别 周 蓉等 (140)
- ⑮ 子宫内膜异位症所致输尿管梗阻的临床诊治的探讨 孙大为等 (141) 协和
- ⑯ 腹腔镜联合药物治疗中重度子宫内膜异位症 高冠峰 (141)
- ⑰ 患者辅助微型腹腔镜用于慢性盆腔痛的诊治 许洪梅等 (144)
- ⑱ 缩宫素受体与子宫内膜异位症疼痛的相关性研究 谢 华等 (148)
- ⑲ 妈富隆与孕三烯酮治疗子宫内膜异位症疼痛效果的观察 刘敏华等 (150)
- ⑳ 不同子宫内膜异位症病灶组织中神经纤维的分布及其与疼痛症状的关系 王艳艳等 (153)
- ㉑ 控制促排卵方案对子宫腺肌症患者体外受精-胚胎移植结局的影响 盛燕霞等 (153)
- ㉒ 瘦素、MCP-1 和 TNF- α 在子宫内膜异位症相关性不孕中的作用 张 强等 (154)
- ㉓ 手术治疗卵巢子宫内膜异位症及子宫内膜异位症所致不孕症术中受孕能力的评价 罗 新 (158)
- ㉔ 腹腔镜卵巢子宫内膜异位囊肿剔除术对卵巢功能和卵巢体积的影响 史精华等 (164)
- ㉕ 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病的临床观察 宋 楠等 (164) 协和
- ㉖ 腹腔镜下子宫腺肌病病灶挖除及子宫动脉阻断治疗子宫腺肌病的疗效分析 成九梅等 (165) 协和
- ㉗ 利用小鼠模型研究子宫内膜异位症患者在位内膜种植能力 许艳丽等 (165) 协和
- ㉘ 雌、孕激素及 GnRHa 对体外培养在位内膜基质细胞表达 NGF 及其受体的影响 李晓燕等 (169) 协和
- ㉙ 子宫内膜异位症 PTEN 基因启动子区 5' CpG 岛甲基化的研究 熊美丽等 (169) 协和
- ㉚ 子宫腺肌病中 PGP9.5, NGF, NOGO-B 的表达及与痛经的研究 王文莉等 (172)
- ㉛ Elevated levels of gremlin-1 in eutopic endometrium and peripheral serum in patients with endometriosis 沙桂华等 (173)
- ㉜ 左炔诺孕酮宫内节育系统对子宫腺肌病疼痛及对卵巢功能的影响 艾星子·艾里等 (174)
- ㉝ 腹腔镜治疗深部浸润型子宫内膜异位症临床疗效 61 例分析 蔡柏岑等 (177)
- ㉞ 卵巢子宫内膜异位囊肿及其囊肿个数发生率的调查分析 蔡柏岑等 (177)
- ㉟ 中西医结合治疗内异症的临床效果分析 蔡利珊等 (177)
- ㊱ Clinprot 系统筛选子宫内膜异位症标志物磁珠选择 昌晓红等 (181)
- ㊲ ER α 、ER β mRNA 在子宫腺肌病中时空分布的研究 陈春林等 (181)
- ㊳ 子宫全切术与慢性盆腔痛相关性浅析 陈文灿 (182)

39	腹腔镜手术辅以孕三烯酮治疗子宫内膜异位症 60 例分析	成九梅等 (184)
40	The anatomical distribution of pelvic deep infiltrating endometriosis and its relationship with pain symptoms	戴 毅等 (184)
41	盆腔深部浸润型子宫内膜异位症临床病理特点及手术治疗效果的关系	戴 毅等 (185)
42	复发性卵巢子宫内膜异位囊肿的临床病理特点和手术治疗效果	邓 姗等 (186)
43	腹腔镜联合药物治疗中重度子宫内膜异位症伴不孕——附 81 例临床分析	邓玉清等 (186)
44	腹腔镜手术治疗多囊卵巢合并子宫内膜异位症	邓玉清等 (189)
45	腹腔镜子宫神经切断术治疗子宫内膜异位症疼痛的多中心前瞻性对照研究	董 喆等 (191)
46	MRKH 综合征伴一侧子宫腺肌症——病例报道及文献复习	董 喆等 (192)
47	妇炎康复片联合康妇消炎栓治疗慢性盆腔炎临床观察	何 华等 (194)
48	子宫内膜异位症患者血清中胰岛素、瘦素、雌二醇和组织中瘦素及受体、雌激素受体的测定	黄向华等 (196)
49	Cyr61 在卵巢型子宫内膜异位症异位和在位内膜中的表达及意义	蒋学风等 (199)
50	盆腔子宫内膜异位症腹腔镜术后应用米非司酮的临床观察	冷丽丽等 (200)
51	卵巢子宫内膜异位囊肿手术方式探讨	李纳新 (200)
52	慢性盆腔疼痛原因分析	李 倩 (202)
53	P75 在子宫内膜异位病灶和在位内膜中的表达及其与痛经的关系	李晓燕等 (204) 杨和
54	子宫内膜异位症患者痛经与血清 NGF 及孤啡肽的关系	李晓燕等 (205) 杨和
55	子宫内膜异位症不孕患者腹腔镜术后的人工授精治疗	林 虹等 (205)
56	Stathmin 在子宫内膜异位症在位内膜中的表达及其意义	刘海元 (207)
57	靶向 NF- κ B 的小干扰 RNA 抑制人子宫内膜异位症血管生成模型的实验研究	刘木彪等 (208)
58	孕激素受体、17 β 羟类固醇脱氢酶与子宫内膜异位症关系的研究	吕艳文等 (210)
59	子宫腺肌症的临床特点以及保守腹腔镜手术的疗效分析	吕 燕等 (213)
60	对子宫内膜异位症诊治规范中的若干问题思考	罗 新 (214)
61	子宫内膜异位症术后达英-35 应用的研究	马学标等 (216)
62	异位子宫内膜雌激素代谢异常的实验研究	曲军英等 (218)
63	在位内膜 hMLH1 甲基化在卵巢子宫内膜异位症恶变中的作用	任 芳等 (220)
64	温化止痛方超声电导透入对子宫腺肌病内膜中环氧化酶-2 及缩宫素受体表达的影响	时燕萍等 (224)
65	神经营养酪氨酸激酶受体 TrkB 在子宫内膜异位症患者异位与异位内膜组织中的表达	王丹丹等 (228)
66	散结镇痛胶囊治疗子宫内膜异位症和子宫腺肌症疼痛的临床效果研究	宋 楠等 (230)
67	重组腺相关病毒介导的人血管内皮抑素基因对子宫内膜异位症模型鼠治疗的研究	孙俊杰等 (231)
68	雌激素和孕激素对子宫内膜基质细胞血小板反应素表达的影响及其在子宫内膜异位症发病中的作用	谭先杰等 (236)

69	弥漫型子宫腺肌病子宫肌层 U 形切除治疗严重痛经的临床观察	王 斌等 (237)
70	36 例会阴子宫内膜异位症临床分析	王含必等 (238)
71	盆腔内异丸对子宫内膜异位症体外培养内膜细胞上皮相关受体的影响	王 清等 (240)
72	肿瘤坏死因子 α 通过激活核因子- κ B 诱导异位子宫内膜间质 细胞分泌白介素-8	王 伟等 (244)
73	子宫内膜异位症痛经机制的研究进展	王文莉等 (248)
74	子宫腺肌病的诊断与治疗进展	夏 雪等 (248)
75	盆腔子宫内膜异位症患者 NK 细胞表面自然细胞毒受体表达研究	徐 红等 (249)
76	cofilin - 1 在子宫内膜异位症在位内膜中的表达及意义	许艳丽等 (252)
77	卵巢子宫内膜异位囊肿剔除术中的机械损伤和热损伤对卵巢储备的影响	薛艳军等 (255)
78	卵巢子宫内膜异位症手术治疗后近期复发的非条件 Logistic 回归分析	薛艳军等 (256)
79	瘦素和瘦素受体在子宫内膜异位症中的表达	张冬雪等 (256)
80	腹腔镜治疗阴道直肠隔部位子宫内膜异位症 52 例临床分析	张 羽等 (259)
81	子宫内膜异位症病灶组织克隆性的研究	章蓉娅等 (259)
82	HOXA10 基因启动子区甲基化及蛋白表达与子宫内膜异位症的关系	周秋明等 (260)
83	子宫内膜异位症患者血清中 VEGF 和 ENA-78 的表达及其相关性	马 楠 (264)
84	小鼠子宫内膜异位症模型中基质金属蛋白酶-2 和-9 的变化特征	陈琼华等 (266)
85	BALB/c 小鼠子宫内膜异位症模型的建立及其形态学观察	陈琼华等 (270)
86	子宫内膜异位症异位及在位内膜中 E - cad 表达水平的研究	史文静等 (274)
87	盆腔外子宫内膜异位症 22 例临床分析	李志英等 (276)
88	散结镇痛胶囊在子宫腺肌病合并不孕中的临床应用	曹文丽等 (278)
89	孕三烯酮预防子宫内膜异位症患者半根治性手术后复发的临床观察	顾 宇等 (279)
90	腹腔镜下病灶大块切除术联合不同层次神经切断术治疗 子宫腺肌病的前瞻性研究	桑翠琴等 (280)
91	子宫内膜异位症合并不孕症患者经腹腔镜手术治疗后的妊娠率	穆博然等 (284)

专题讲座

1. 关于子宫内膜异位症的再认识及其意义

中国医学科学院北京协和医院 (100730) 郎景和

子宫内膜异位症 (内异症) 累及 10% ~ 15% 的育龄妇女, 发病率上升, 有“现代病”之称。内异症引起盆腔疼痛 (80%)、不育 (50%), 严重影响妇女的健康和生活质量, 被称为“良性癌”。内异症病变广泛, 形态多样, 极具侵袭和复发性, 成为“难治之症”。子宫内膜异位症引起不同的症状, 不同的程度表现, 不同的病变, 不同的分布和扩散。

1921 年 John Albertson Sampson 报告了当时最多的内异症病例, 描述了卵巢内异症囊肿, 命名为“Chocolate cyst”, 23 例中仅 9 例得到组织学证实。他提出了经血逆流种植学说, 并阐明了恶变的可能性及诊断标准。

但 Sampson 学说作为发病主导理论, 不能解释 10% ~ 15% 的发病, 不能解释多处转移, 特别是远处转移, 人们对这一理论提出质疑。1998 年, 世界内异症协会 (WES) 魁北克会议指出: 内异症是遗传性疾病; 出血性疾病; 炎症性疾病; 免疫性疾病; 激素依赖性; 器官依赖性。现今, 我们也可以说内异症是一个子宫内膜疾病; 干细胞/祖细胞疾病; 瘤样病变 (类肿瘤)。

内异症是一种在位内膜病变——表现在位内膜细胞可于分泌期持续增殖; 内膜细胞生长状态改变, 在位内膜细胞因子异常, 膜生化特性改变; 在位内膜免疫调节及免疫细胞异常; 内膜的炎症反应等。EM 合并子宫内膜病变的分子生物学依据: 子宫内膜干细胞异常, 子宫内膜基因调控异常, 子宫内膜免疫应答降低。临床依据是激素依赖性, 子宫内膜息肉与 EM 发生密切相关 (46.7%), 子宫内膜病变与子宫腺肌症关系密切, 表明内膜细胞生长、分化异常。

内异症是个干细胞疾病——子宫内膜基底层存在干/祖细胞, 具有无限增殖潜能和多能分化能力。子宫内膜具有单克隆性, 单个子宫内膜腺体/甚至一个区域内的若干腺体均起源于同一克隆, 有强大的增殖潜能, 基底层少数细胞能形成 >4 000 个细胞的大克隆, 能进行 30 ~ 32 次的群体倍增。有多能分化能力: 子宫内膜间质的少数细胞能诱导成具有脂肪细胞、平滑肌细胞、软骨细胞或成骨细胞形态学特点, 并表达组织特异标志物的分化成熟细胞。由干细胞理论观审传统 EM 起源学说: 当具有增殖和分化潜能的干细胞逆流盆腔才发生异位生长; 组织化生脱离正常基底层环境的干细胞在“异地”开始增殖、分化, 在微环境作用诱导下生长成组织特征不同的内异症病灶: 盆腔内异症、卵巢内异症、深部异位结节、甚至腺肌症。远处转移偶然进入循环的少数干细胞在远处组织器官发生种植生长。在位内膜决定是否发生异常改变, 并导致位于基底层具有干细胞功能的内膜或间质细胞脱落, 进而异位生长。

子宫内膜异位症是一种类肿瘤样疾病——子宫内膜异位症是个良性癌 (Endometriosis is “a benign cancer” ---ABC): 从病理组织形态上是个良性病变; 从临床上是个具有侵袭、转移和易于复发的恶性行为; 从分类上是个另类, 卵巢 EM 划为瘤样病变。内异症可以恶变并与恶性肿瘤关系密切。1925 年, Sampson 首次报告 EM 恶变病变, 1996 年, Seidman 总结了 1969 ~ 1983 年的 NSIR, 平均随访 11 年, 20 686 例 EM 癌变率为 1.2%, Mostoufizadeh 和 Scully 复习 1925 年至 20 世纪 80 年代的病例, 恶变主要在卵巢, 卵巢外多为腺癌, 包括阴道、直肠隔、瘢痕、宫颈及 AM, 均为个案。总的恶性肿瘤相对危险性为 1:1.18, 其中卵巢癌、乳腺癌和非何杰金淋巴瘤的相对危险性分别是 1.92, 1.27 和 1.79。

恶变多数在卵巢, 称为 EM 相关的卵巢癌——Endometriosis-Associated Ovarian Cancer (EAOC); 少

数为卵巢外的EM相关的癌瘤——Extraovarian Endometriosis-Associated Cancer (EOEAC)。EAOC有80%以上在“卵巢巧克力囊肿”，EOEAC主要是腺癌，累及部位依次是：肠道（5.2%）、盆腔（3.5%）、阴道直肠膈（3.3%）、阴道（2.1%）、剖宫产疤痕（0.9%）、外阴及会阴切口（0.7%）、膀胱（0.6%）、腹股沟（0.6%）、脐（0.3%）、胸膜（0.9%）、输尿管（0.1%）、闭孔淋巴结（0.1%）。EAOC的特点是：以子宫内膜样癌和透明细胞癌为主（73.2%）；很少有浆液性癌和粘液性癌；发病年龄较轻（>55岁，32% Vs. 56%）；期别较早（I、II Stage, 70% Vs. 37%）；预后较好，无瘤生存期较长。EOEAC的特点是：非常少见，难以在术前诊断；腺癌为主，亦可是肉瘤或其他；有相当比例（33.1%），切除子宫及双附件后发病，或者TAH-BSO治疗无效，说明已不是“器官-子宫依赖”和“激素-卵巢依赖”。外源性激素（HRT），非卵巢性雌激素（Aromatase -A-E1-E2）起重要作用。

不典型子宫内膜异症（Atypical Endometriosis, aEM）系1998年La Grenade & Silverberg首先提出aEM的概念。形态上以子宫内膜样腺体的异型性为主要特征，不典型增生上皮向恶性上皮移行现象在合并子宫内膜异位症的卵巢恶性肿瘤的发生中可能起主要作用。不典型内异症可能是癌前病变，或者类似于“交界性”或“过渡状态”，卵巢内异症恶变中，可见核异型性与癌的直接连续或不连续，有DNA非整倍体细胞群与周围的内异症及卵巢癌有共同的基因异常。无论从形态上，或者分子生物学方面，都支持aEM更具恶变潜能。典型EM-aEM-Ca可能是个过程；化生-增生-Ca是个移行程序。

关于子宫内膜异位症诊断的展望：以干细胞理论而论，在位子宫内膜基底层干/祖细胞异常脱落，进而发生异地粘附、侵袭、生长。据此，我们更多关注EM患者以下方面：（1）脱落内膜组织是否具有更多基底层内膜的特征；（2）其脱落内膜组织是否具有更多干细胞特征；（3）在位内膜干细胞及微环境是否异常。

子宫内膜异位症的治疗目前的治疗仍不理想，一些方法缺乏循证，亦不规范，较高的复发率，疼痛的对策有限，不育治疗的困难。其于干细胞理论设想EM治疗，我们可能很难改变在位内膜干细胞本身，但我们或许可以改善它的微环境，减少异常脱落，预防EM发生、缓解病情、减少复发。我们可能很难阻止干细胞脱落，但我们或许可以尝试干扰其分化过程，趋利避害（例如减少血管形成）。

内异症1%的恶性率可能是个低估了的数字！目前尚缺乏EM恶变的大样本流调，恶变后癌瘤组织生长迅速，破坏起源组织，找不到EM组织学依据，病理取材局限性，大量保守治疗的EM者。仍应强调的几个问题：手术是内异症的基本和首选治疗，特别是腹腔镜手术。不主张“试验性治疗”，特别是“长期”试验性治疗，特别是绝经患者，以防贻误病情，漏诊癌瘤，对药物治疗的无效，对手术切除子宫和卵巢后的复发，应倍加注意。EM患者虽可用HRT，但要符合“两高一低”，并加用孕激素。内异症是日趋增多的常见病，恶变不是罕见问题。内异症和卵巢透明细胞癌及宫内膜样癌有明确关系。不典型内异症具有恶变的潜能，可以认为是癌前病变。内异症恶变及不典型内异症的术前诊断是困难的，故早诊断、早治疗是防治恶变的最好策略。

2. 子宫内膜异位症发病机制和相关基础研究

解放军总医院妇产科 (100853) 李亚里

EM研究的相关背景

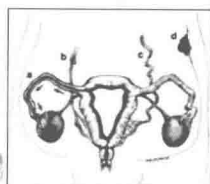
- ☑ 1885年, Von Recklinghausen首先提出并命名子宫内膜异位症 (Endometriosis, EM)。
- ☑ 1921年, Sampson发表了著名的“经血逆流种植学说”, 在医学界引起瞩目。由此成为了EM临床及基础研究的里程碑。

解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李亚里

EM研究的相关背景

- ☑ 100余年来EM的基础研究更加深入而广泛, 包含新理论的提出及更新; 流行病学的调查; 分子生物学的验证; 遗传学; 免疫学; 特异基因的筛选; 蛋白质组学深化及内膜异位症干细胞的研究等。推动了临床诊断方法的更新及治疗手段的改革。可以说在学者们前仆后继的努力下, 在国内外专家们联合攻关的促进下, 该领域取得了长足的进步, 亦推动该病的研究更深入地向前发展。

解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李亚里



子宫内膜异位症 (endometriosis, EM) 是指有活动功能的子宫内膜出现于正常子宫内壁以外的部位。

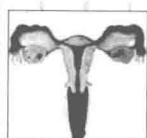
解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李亚里

子宫内膜异位症研究相关概念

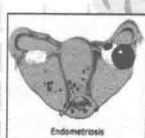
- ☑ 卵巢激素依赖的内膜异位现象是一种生理状态, 只有当已经异位的子宫内膜反复出现周期性出血并表现症状时, 方可诊断为子宫内膜异位症。
- ☑ Sampson的种植学说指出: 具有活性的子宫内膜经输卵管逆流, 种植于卵巢、子宫直肠窝等处。
- ☑ 然而为什么逆流/种植之比为90%/20%?

解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李亚里

implantation theory



Menstruation retrograde
90%—physiological



Endometriosis
lesion: 10-15%

经血逆流, 生理现象 → 子宫内膜异位症, 病理

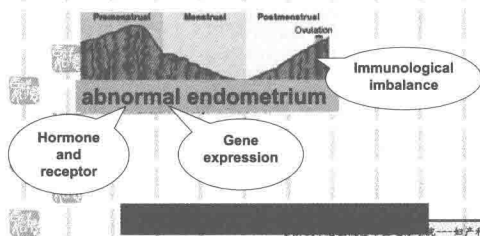
解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李亚里

- ☑ 十余年来, 国人经不懈的努力, 历经大量的实验研究证实了一个新理论“在位内膜决定论 (determinant of uterine eutopic endometriosis)”——郎景和教授。对此现象的解释即为: 引起异位种植的内膜, 当其原本存在于子宫内膜时, 性质 (细胞因子、基因、受体或蛋白质) 已经发生改变, 即不正常子宫内膜 (abnormal endometrium), 经血逆流只是EM形成的基础和诱因, 发病取决于人体免疫系统的平衡; 种植来源于遗传因素决定的人体易感性。

解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李亚里

Contribution of Chinese scientist

determinant of uterine eutopic endometrium



子宫内膜异位症研究的相关学说

- ☑基础医学的飞速发展推动了EM病因学研究水平，加速了对EM进行基因诊断、治疗和预防的进程，前景令人振奋。
- ☑回顾历史，发展至今，虽然EM的病因仍未确立，但产生10余种发病机制学说，具有代表性的观点如下：

解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李亚里

子宫内膜异位症研究的相关学说

- Sampson学说
- Meyer学说
- Halban学说
- Luf学说
- 免疫学说
- 遗传学说
- 基因与微环境共作用学说（腹腔微环境）
- 外环境学说（二恶英）
- 医源性种植学说
- 蛋白质组学说
- 内异症干细胞学说
- 在位内膜决定论学说

解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李亚里

子宫内膜异位症基础研究相关动向

- ☑ 子宫内膜异位症发病机理倾向于多种机制、多种因素参与。
- 1. EM“AAA”程序的研究（粘附-侵袭-血管形成）
- 2. EM整体免疫功能（单核/巨噬细胞和NK细胞活性上升，逃避免疫监视）
- 3. EM分泌的细胞因子变化（IL-1、 $\alpha\text{v}\beta 3$ 、IL-10、IGF-1）
- 4. EM种植发展与凋亡调节（凋亡调节基因）
- 5. EM的局部环境异常（微环境分子生物学研究）
- 6. 激素及其受体与EM的发生（ER- α/β 、PR-A/B）
- 7. GnRH对EM的治疗作用（激素抑制，旁分泌系统）

解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李亚里

- 8. 环境污染与EM形成相关性（二恶英）
- 9. EM恶变的机理及相关研究（不典型内异症、癌基因）
- 10. EM与遗传家族聚集性（特异性基因筛查）
- 11. 内异症与疼痛机理的研究（缩宫素受体与EM痛经、前列腺素）
- 12. 内异症的病理超微结构变化（电镜、线粒体增能）
- 13. 内异症研究的动物模型建立（小鼠、大鼠、猕猴）
- 14. 子宫内膜异位症蛋白质组学研究进展（基础蛋白质组图谱，SELDI-TOF-MS）
- 15. 子宫内膜异位症病理特征分析（免疫组化检测）
- 16. 子宫内膜与不孕相关基础研究（IVF/ET，精子活动及排卵影响）
- 17. 子宫内膜异位症药物治疗的实验研究（VEGF抑制剂）

解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李亚里

一、子宫内膜异位症的“AAA”程序

- ☑种植生长三部曲：粘附-侵袭-血管生成
- A粘附（Attachment）：EM发生的第一步，返流盆腔的子宫内膜细胞粘附于腹膜上
- A侵袭（Aggression）：异位内膜获得侵袭力突破细胞外基质（ECM），侵入腹膜组织
- A血管生成（Angiogenesis）：产生新生血管和血运，异位内膜生长、增殖、扩大区域形成病灶，粘附、侵袭，参与并加强其作用。

解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李亚里

子宫内膜的 异位种植、 生长过程及 组织学变化



粘附机理研究

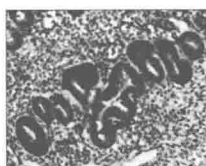
粘附分子是一类存在于细胞表面，介导细胞与细胞间相互作用的分子家族。

1. ICAM-1 - EM血清升高，参与内膜对腹膜粘附
2. CD147 - 参与细胞间、细胞与基质间粘附，与临床分期及内膜活性成正比
3. CD54 - 细胞粘附分子，在EM中高表达，与细胞间粘附功能相关
4. E-cadherin (上皮细胞钙粘素) - 表达缺失导致粘附，表达上升促进侵袭生长
5. B-catenin (细胞骨架蛋白) - EM病程发展中由低至高，晚期高于早期病变，增强细胞粘附作用

解放军总医院暨军医进修学院—妇产科 李亚宁

ICAM-1的原位杂交研究

增殖期内膜



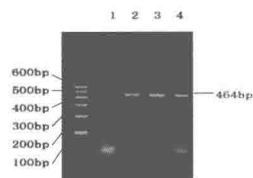
分泌期内膜

异位内膜



空白对照

ICAM-1在各组中的表达状况



- 1: 无模板的阴性对照
- 2: 非EM组内膜组织的RNA为模板
- 3: EM异位组织的RNA为模板
- 4: EM在位内膜组织的RNA为模板

侵袭机理研究

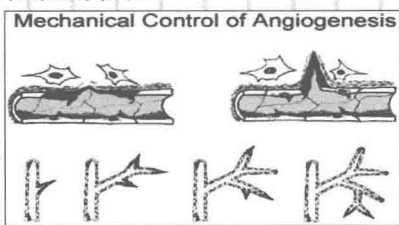
异位内膜在获得侵袭力后，突破细胞外基质 (ECM)，侵入相关组织。

1. MMP (基质金属蛋白酶) - 在EM中高表达，MMP/TIMP比值增高提示异位内膜侵袭性增强
2. TIMP (MMP抑制剂) - 在异位内膜低表达，证实抑制侵袭作用减退，可作为EM治疗药物
3. IL-8 (白介素8) - 高水平的表达刺激内膜细胞增殖，并使毛细血管增生
4. PDGF (血小板衍生生长因子) - 对细胞有促进增生作用，还可促血管生成
5. Ki67 - 促细胞增生，在腺上皮表达，于在位内膜有高表达

解放军总医院暨军医进修学院—妇产科 李亚宁

血管生成机理研究

在原有血管基础上以出芽方式生成毛细血管，新生血管的产生及血运的增强是EM种植后生长的必要条件。



解放军总医院暨军医进修学院—妇产科 李亚宁

背景知识 血管内皮生长因子



NAPOLIONE FERRARA received his M.D. degree from the University of Catania Medical School in Catania, Italy.

He is presently a Genentech Fellow in the Department of Molecular Oncology at Genentech, Inc.

His research interests include the biology of angiogenesis and the identification of its key regulators.



1. $Av\beta 3$ (整合素家族) - 随种植时间延长呈先增高后减弱趋势, 实验证明有增强血管生成作用
2. CD34 (内皮血管特异性抗体) - 呈阳性表达, 证实有异位内膜血管生成促进作用
3. HGF/C-met (肝细胞生长因子及受体) - 可促EM细胞增殖和血管生成, 在腹水及血液中有表达, 可作为检测指标
4. VEGF (血管内皮生长因子) - 在腺上皮高表达, 提示有粘附及促血管生成作用

解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李彦里



5. bFGF (碱性成纤维细胞生长因子) - 作用最强血管生成因子之一, 在腺上皮表达强烈, 在位内膜失去周期性, 支持在位内膜决定论
6. EPO (血管生成因子红细胞生成素) - EM患者腹腔液中EPO浓度高于血清中浓度; EM患者血清中EPO浓度高于对照组, 治疗后EPO浓度下降。EPO具促血管生成的特性, 免疫组化方法检测EM患者异位腺上皮及其在位内膜均表达EPO及其受体, 在黑色病灶中显著低于红色病灶, 在EM早期阶段血及腹腔液中EPO显著上升, 血管生成活跃。抗EPO抗体治疗有前景。

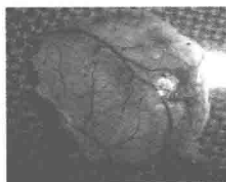
解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李彦里



异位病灶
VEGF表达
($\times 400$)

A-B 阴性;
C-D 阳性;
E-F 强阳性

鸡胚尿囊试验



非内异症妇女子宫内



内异症妇女在位子宫内

二、子宫内膜异位症与凋亡调节基因

细胞凋亡 (apoptosis) 是有核细胞在凋亡刺激信号的作用下, 通过启动细胞内死亡机制, 经信号传导, 最终发生细胞程序性变性和坏死的过程。



解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李彦里

1. Bcl-2/Bax (凋亡抑制基因/促凋亡基因)

☑ 在卵巢激素作用下, 正常月经周期中:

增殖期: Bcl-2强表达 Bax弱表达

↓

抑制凋亡、促增殖 促凋亡下降

分泌期: Bcl-2强表达 Bax弱表达

↓

抑制凋亡、促增殖 促凋亡下降

☑ Bcl-2在EM中表达: 异位及在位内膜强于正常内膜

☑ Bax在EM中表达: 异位及在位内膜均较正常内膜呈弱表达

☑ 结论: 在位和异位细胞对凋亡敏感性降低, 逃避凋亡原的刺激, 使EM细胞处于增生状态。

解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李亚里

2. Fas/FasL (死亡受体/死亡配体)

➢ 是凋亡传导的细胞外途径之一。

➢ 原理: Fas阳性细胞在可溶性FasL (活性) 作用下, 刺激传导分子, 形成死亡诱导, 数小时内凋亡。

➢ 研究: 雌孕激素对内膜诱导作用与Fas/FasL表达水平有关。EM腹腔液中可溶性FasL表达上升, 激活更多Fas阳性细胞进入凋亡途径, 使逆流至腹腔中内膜细胞逃避免疫杀伤而种植。

解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李亚里

3. Gmyc

☑ 该基因为一种原癌基因, 是一种多重功能癌基因, 在子宫内膜异位症组织中潜在地调节细胞生长, Gmyc与bcl-2阳性率表达相当, 呈正相关, 与Bax负相关。

4. Survivin

☑ 是凋亡抑制蛋白家族成员, 在凋亡抑制中具关键作用。在许多恶性肿瘤中表达上调, 是至今发现最强凋亡抑制因子。用免疫组化及PT-PCR法检测内异症细胞中, 腺上皮表达呈阳性, 在异位、在位内膜表达较正常内膜升高; 在色素灶 (红色、黑色紫兰色膜膜病变及巧囊结构) 中表达高于非色素灶 (白色、棕色及疤痕粘连)。与MMP表达密切相关, 又同高于正常子宫内膜。

解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李亚里

三、激素及其受体与子宫内膜异位症

1. ER- α 与ER- β :

➢ 传统研究认为雌激素促进异位内膜组织生长, 主要通过单一而经典的ER- α 起作用, 随着ER- β 的发现, 证明雌激素对目的细胞作用是通过ER- α 及ER- β 二者共同进行调节。

➢ 人类生殖器官细胞均可检测到ER- α 与ER- β , ER- β 在腺上皮表达, 正常内膜表达>内异症在位内膜, ER- β 与雌激素结合产生抑制转录激活作用增强, 可发挥抑制细胞增殖和肿瘤形成保护作用。在控制ER- α 调节机制中重要作用。

解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李亚里

2. PR-A与PR-B:

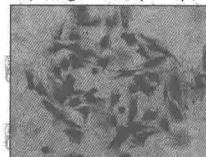
➢ 孕激素是拮抗雌激素的有丝分裂原的抑制剂。

➢ 孕激素通过其配体PR结合才能发挥正常生理功能, PR主要亚型是A和B, 孕酮抗E作用可通过PR-A抵制ER- α 。正常子宫内膜在P与PR-A、PR-B作用下呈周期性改变, 避免内膜过度增生。异位的间质细胞中, PR、PR-A、PR-B蛋白表达低于正常内膜, 致使临床显示患者对孕激素治疗无效。间质中PR-A和PR-B减少无法抑制异位上皮持续增生。

解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李亚里

四、子宫内膜异位症动物模型建立与临床前期研究

1. 成功分离培养了异位子宫内膜间质及上皮细胞, 首次进行了建立细胞系工作。



上皮细胞Cytokeratin阳性
400x



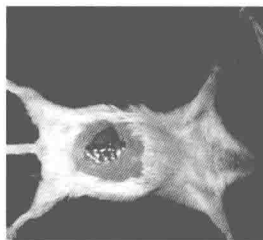
间质细胞Vimentin阳性
400x

解放军总医院暨军医进修学院——妇产科 李亚里

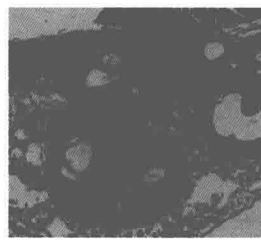
2. 在国内首次成功构建子宫内膜异位症SCID小鼠（严重联合免疫缺陷型）模型，成功率100%，已经病理、免疫组化及流式细胞技术鉴定而证实，并为药物治疗奠定实验基础。



解放军总医院暨军区进修学院——妇产科 李延里

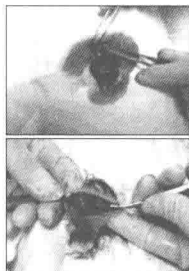


种植了异位病灶的SCID小鼠

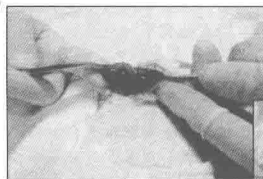


包括了小鼠腹膜和皮肤在位内膜H&E染色图片 40×

3. 成功构建大鼠子宫内膜异位症囊肿模型，找到新的动情周期检测方法，并进行了相应药物治疗、疗效观察及分子生物学鉴定。



大鼠异位囊肿



大鼠异位囊肿体积至少可以维持9周

4. 在国内首次成功构建了子宫内膜异位症猕猴大动物模型，探讨饲养条件，摸索月经规律，观察痛经发生过程，症状表现及相关其它病变治疗。



解放军总医院暨军区进修学院——妇产科 李延里



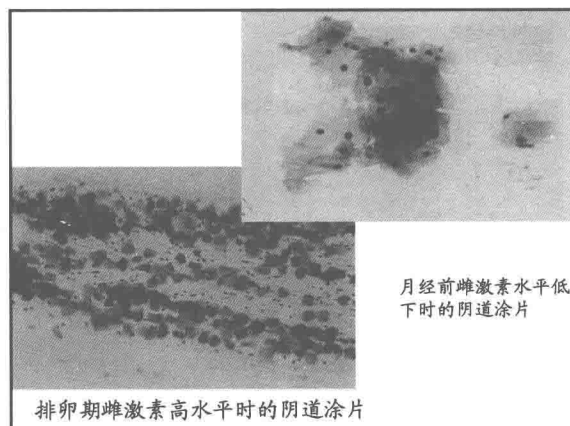
建模前的猕猴，愉快而活泼！



建模后的EM猕猴
(月经期，痛经)

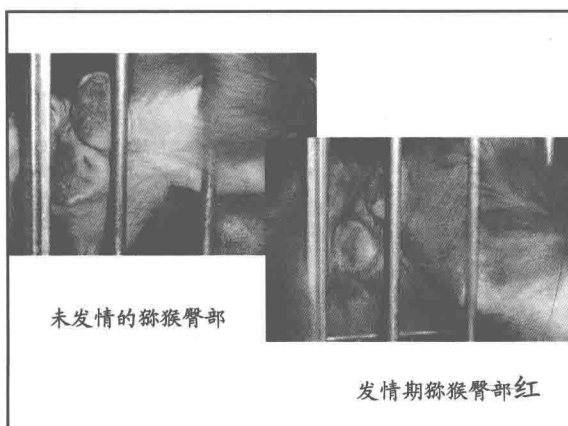
☐ 找到检测猕猴动情周期的阴道涂片指标及血中激素水平检测和组织标本提取方法。在动情周期利用剖腹及腹腔镜手术方法，种植内膜标本，并观察内异囊肿生长情况，同时进行手术切除及药物治疗，证实猕猴在疾病的发生、发展及治疗过程中相似点，为确定人类子宫内膜异位症病因、诊断方法及治疗药物的选择提供良好客观依据，并推进研究以较快途径向临床过度。

解放军总医院暨军医学院——妇产科 李亚里



月经前雌激素水平低下时的阴道涂片

排卵期雌激素高水平时的阴道涂片



未发情的猕猴臀部

发情期猕猴臀部红

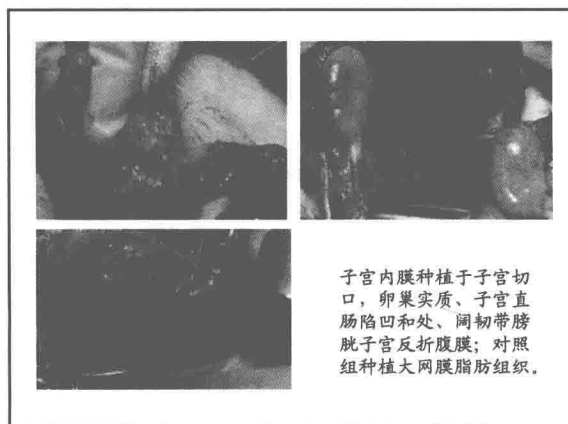
手术:



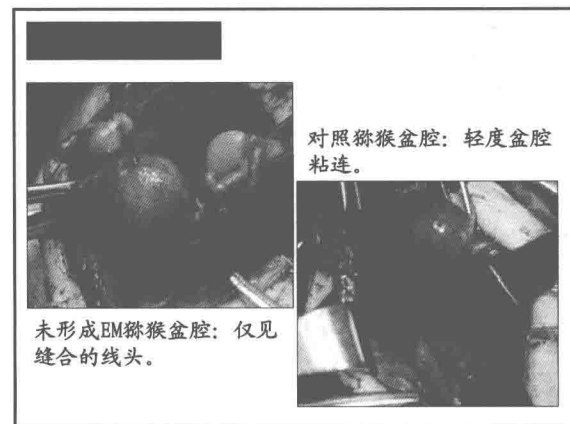
猕猴盆腔结构:
子宫, 输卵管, 卵巢。



纵行切开猕猴
子宫前壁取子宫内膜



子宫内膜种植于子宫切口, 卵巢实质、子宫直肠陷凹和处、阔韧带膀胱子宫反折腹膜; 对照组种植大网膜脂肪组织。



对照猕猴盆腔: 轻度盆腔粘连。

未形成EM猕猴盆腔: 仅见缝合的线头。