

现代妇产科 诊疗与手术学(下)

周剑利等◎主编

现代妇产科诊疗与手术学

(下)

周剑利等◎主编

第十九章 子宫内膜异位症疾病

第一节 概述

自 Rokitansky 于 1860 年首先报道子宫内膜异位症 (endo-metriosi-sis, EMT) 以来, 直至 1921 年 Sampson 发表经血逆流种植学说以前, 并未引起人们的重视。Sampson 的学说引起了医学界的极大关注, 成为对 EMT 开展研究的里程碑。

EMT 是一种始于细胞水平而终止于以盆腔疼痛和不孕为特点的持续性病变, 近数十年来, 对其进行了大量的研究。综合文献对 EMT 的研究过程大致可分为三个阶段。

第一阶段: 约在 70 年代以前, 普遍认为 EMT 的经典症状为进行性痛经、不孕、盆腔紫色结节和卵巢巧克力囊肿。并认识到异位的子宫内膜和在位的内膜一样对周期性卵巢激素发生反应。据此, 临床上采用大剂量孕激素造成假孕, 以及 Danazol 造成的类似绝经期间闭经, 使异位内膜发生蜕膜样变化, 最终发生萎缩。在此阶段, 外科手术治疗也是主要的治疗手段之一, 剖腹病灶清除的保守手术和对晚期病变的子宫加附件切除的根治手术, 均为普遍应用的治疗方法。为了防止病灶的残留和复发, 还采用了手术前后的药物联合治疗, 治疗后的症状缓解率达 85% 左右, 妊娠率约 30% ~ 40% 之间。治疗的效果与患者的年龄, 病变的分期以及手术的技巧有密切的关系。

第二阶段: 此阶段的两大特点一是腹腔镜技术的不断改进和完善, 以及应用的普遍性, 使对 EMT 的早期病变有了进一步的认识, 并开拓了不同于经典治疗的新观点, 特别是对有生育要求的年轻患者的治疗更趋保守, 期待疗法也获得不少学者们的支持。腹腔镜治疗 EMT 的适应证进一步扩大, 已逐步取代常规外科手术, 并取得相当满意的疗效。另一特点是 GnRHa 在治疗 EMT 中的广泛应用, 它作为一种对整个垂体-卵巢轴的全面抑制剂, 在抑制病灶和恢复正常解剖生理功能方面受到普遍的重视。

第三阶段: 近年来, 对子宫内膜异位症的病理生理学的基础研究, 取得了新的进展。研究发现 EMT 患者腹腔液内巨噬细胞活性增强, 种植的内膜组织可以产生一系列的细胞因子和生长因子, 对异位内膜在腹膜上的种植生长有重要作用。目前, 已经证实异位病灶的种植和生长均有赖于新生血管的形成, 抗血管生成已成为预防和治疗子宫内膜异位症的一个全新的领域。通过组织抗原特异性疫苗能诱发机体的主动免疫, 起到更好的预防和治疗作用。此外, 近来发现异位病灶的间质细胞表达高芳香化酶活性, 局部合成雌激素, 通过自/旁分泌作用发挥雌激素作用, 促成病灶的生长。应用芳香化酶抑制剂阻断芳香化酶的活性, 抑制病灶的发展, 为进一步预防和治疗子宫内膜异位症提供一个全新的途径。

但迄今为止, 促使异位内膜种植和生长能力的因素至今仍属不明。今后进一步深入的研

究,必将改变目前临床限于处理 EMT 的最终阶段状态,直接指导临床对早期病变的根治,从而防止疾病向晚期发展。

(霍晓景)

第二节 发病机制和病理生理学

子宫内膜异位症的病理生理学至今仍是一个未最终解决的疑问,近来在认识此疾病的研究方面取得很大的成绩,使人们对其演变过程有了进一步的了解。特别是通过对轻度子宫内膜异位症的研究,证实了腹腔内环境中巨噬细胞以及各种细胞因子、免疫球蛋白等的变化,在发病过程中起着重要的作用,目前比较一致的意见是用多因子的发病理论来解释其发病机制。

一、种植学说

1921 年 Sampson 提出子宫内膜随经血通过输卵管逆流种植的学说。至今,经血逆流的理论仍被大多数人所接受,支持此学说的根据如下:

(1) 子宫内膜组织具有异位生长的能力,月经血中可以找到存活的内膜细胞;Scott 等于 1953 年成功地将经血中的子宫内膜移植在猕猴腹腔内的实验,以及以后报道的将去势的猕猴的子宫颈异位在后穹隆内使经血直接流入盆腔,通过外源性性激素的支持,使种植的内膜得以存活,这些事实均有力地支持了此学说。手术后瘢痕的子宫内膜异位症,反映了手术所致内膜异位生长。

(2) 开腹或腹腔镜均发现腹腔内有经血逆流,同时在异位病灶内发现有逆流的经血成分。

(3) 内膜异位病灶多分布在盆腔内游离的部位,如子宫直肠陷窝、卵巢窝等地,卵巢因接近输卵管伞,也是容易种植的部位。

(4) 月经过多和生殖道阻塞的妇女子宫内膜异位症的发病率增高。

用 Sampson 学说不能解释盆腔外的子宫内膜异位症,也无法解释为什么有的行经的妇女又不发生子宫内膜异位症。

二、血源-淋巴性散播学说

1952 年,由 Javert 提出认为子宫内膜组织可以像恶性肿瘤一样,通过血行和淋巴向远处转移。此外,动物实验证明将内膜组织注射到动物的静脉内,可以导致远处的种植。如果确实如此,则全身各部位的子宫内膜异位症的发生率应该更高,而不应如此少见。其原因是否与机体的免疫功能有关,还是这种良性转移本身就很少见,尚难定论。

三、医源性散播

医源性的散播即直接移植。多见于手术时将子宫内膜带至切口处,在该处种植形成子宫内膜异位症。典型的例子是剖宫产术后的腹壁瘢痕子宫子宫内膜异位症,特别是剖宫取胎后的腹壁瘢痕子宫子宫内膜异位症,更为多见,文献报道其发生率占腹壁瘢痕子宫子宫内膜异位症的 90% 左右。足月产术后,脱落的子宫内膜流经软产道的伤口,但在这些部位的种植确很少见,分

析可能与阴道内的细菌所形成的环境不利于内膜的种植有关,产后雌激素水平的下降也不利于异位内膜的生长。典型的代表为手术瘢痕子宫内膜异位症。

四、遗传学研究

子宫内膜异位症是一种与糖尿病、哮喘类似的多因素疾病,由多重基因位点与环境相互作用引起。流行病学调查发现子宫内膜异位症发病有以下特点:①家族聚集性。②患者一级亲属发病率显著高于人群发病率。③家族史阳性患者痛经严重程度显著高于家族阴性患者。④家族中有多个患者时患者疼痛症状的发作年龄趋于一致。这些发病特点符合多基因遗传性疾病,推测子宫内膜异位症可能是一种多个基因位点致病作用积累,在环境因素继发作用下产生疾病表现型的多因子遗传性疾病。子宫内膜异位症患者的体细胞常见有染色体的异常,最常见表现包括 1p、22q、17q 序列丢失,其他异常表现包括 5p、6q、7p、9q 序列丢失,6q、7q、17q 序列插入。异位内膜组织中染色体异常表现有:16 号染色体单倍体发生频率增高,单倍体核呈明显的克隆扩增;其他可见 11 号染色体 3 倍体、17 号染色体非整倍体等改变。孕激素受体基因位于 6 号染色体,肿瘤抑制基因和致癌基因位于 11、16、17 号染色体,推测染色体的异常导致了这些基因的表达异常,可能与子宫内膜异位症发生、发展有关。

五、免疫发病学说

免疫机制在子宫内膜异位症的发生、发展各环节起重要作用。近年来研究表明,免疫异常对异位内膜的种植、黏附、增生具有直接或间接作用。表现为免疫监视、免疫杀伤功能的细胞如 NK 细胞、巨噬细胞等细胞毒作用减弱,黏附分子协同促进异位内膜的移植、定位,免疫活性细胞释放的细胞因子促进异位内膜存活、增殖。该病的临床特点及自身抗体可能为寡克隆激活模式表明它具有自身免疫性疾病的特征。

(一) 子宫内膜异位种植的免疫排斥异常机制

尽管 90% 的妇女可发生经血逆流,但仅少部分发生子宫内膜异位症。人们开始探讨作为免疫监视的排斥机制是否异常。许多研究报道了子宫内膜异位症与细胞免疫缺陷间的关系,认为子宫内膜异位症的异常免疫机制不能阻止内膜种植,并导致其进一步定位和增殖。子宫内膜异位症患者免疫功能异常表现如下:

1. T 淋巴细胞异常 对子宫内膜异位症 T 淋巴细胞及亚群的研究表明,患者的外周血及腹腔液中抑制性 T 细胞 (Ts) 显著升高,而细胞毒性 T 细胞 (Tc) 显著降低,CD4/CD8 比值降低,甚至出现倒置。腹腔液对 PHA 诱导 T 淋巴细胞增殖有明显的抑制作用,抑制程度与腹腔液中雌、孕激素,前列腺素的水平无关,推测在患者的腹腔液中存在某种可以抑制细胞介导的免疫反应的因子,有利于异位子宫内膜的种植。

2. NK 细胞异常 NK 细胞作为一类无需致敏而具有细胞毒性的淋巴细胞在机体的抗肿瘤发生中发挥着重要的免疫监视作用。子宫内膜组织之所以能异位种植并像肿瘤细胞一样广泛地散播,可能与机体 NK 细胞活性异常有关。大量的研究证实,子宫内膜异位症体内确实存在 NK 细胞功能异常,表现为:

(1) 子宫内膜异位症患者外周血及腹腔液中 NK 细胞活性均有明显降低,且腹腔液中 NK 细胞活性较外周血下降更为明显。

(2) NK 细胞活性下降是一种功能性改变,而非体内 NK 细胞数量减少所致。

(3) 外周血及腹腔液对 NK 细胞的活性具有明显的抑制作用, 并呈剂量依赖关系。推测可能在患者的外周血及腹腔液中存在着某些 NK 细胞的抑制因子。切除异位内膜病灶可逆转 NK 细胞的功能。提示 NK 细胞介导的自然免疫对异位内膜种植可能具有调节作用。

(4) 随着疾病的进展 NK 细胞活性呈下降趋势, 即在子宫内膜异位症早期, NK 细胞活性易于恢复, 而在晚期有可能发生了较严重或不可逆损害。

3. 巨噬细胞 许多研究表明子宫内膜异位症患者腹腔液中巨噬细胞数量增多, 活性增强, 并分泌多种活性介质导致腹腔液微环境改变, 参与了子宫内膜异位症的发病过程。由于腹腔中的巨噬细胞为终末细胞, 本身不具有增殖能力, 因此在子宫内膜异位症的发病过程中, 外周血单核细胞迁入腹腔是极为重要的环节。近年来的研究表明, 单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 在此环节中发挥了关键性的作用。MCP-1 是一条由 76 个氨基酸残基构成的碱性蛋白质, 为一种对单核细胞具有特异性趋化及激活性的细胞因子, 是吸引单核细胞浸润到肿瘤及组织中的有效介质。MCP-1 可由许多细胞产生, 如内皮细胞, 单核/巨噬细胞, 成纤维细胞及某些肿瘤细胞等, 而这些细胞合成分泌 MCP-1 可受 TNF 等多种细胞因子的调控。大量研究证实, 子宫内膜异位症患者腹腔液的趋化活性增强, 募集外周血单核细胞迁入腹腔, 是腹腔液中巨噬细胞的数目及活性增加的主要原因。局部 MCP-1 水平增高的原因可能为①异位病灶内的子宫内膜细胞可产生并释放 MCP-1; ②子宫内膜异位症患者在位子宫内膜细胞产生 MCP-1 水平上调, 通过输卵管而进入盆腔; ③趋化的腹腔巨噬细胞可表达高水平的 MCP-1。

(二) 异位子宫内膜黏附的免疫机制

细胞与细胞、细胞与细胞外基质间的黏附作用是多细胞生物的基本生物学现象。黏附作用是通过一系列位于细胞膜表面的细胞黏附分子 (cell adhesion molecules, CAMs), 或称为细胞黏附受体所介导的。CAMs 除参与多种生理及病理过程外, 在胚胎的发育分化, 正常组织结构的维持, 损伤的修复, 炎症和免疫反应以及肿瘤的转移等方面都起着重要的作用。近年来研究发现, 人类子宫内膜的腺上皮及基底膜均有多种 CAMs 的表达, 有些呈周期性变化, 并与子宫内膜“着床窗”(window of implantation) 的开放同步。某些 CAMs 的异常表达可能参与了异位子宫内膜的定位、黏附及种植过程, 并可通过干扰子宫内膜对受精卵的接受性导致不孕。

1. 细胞黏附分子的生物学特性 CAMs 为细胞膜上的糖蛋白, 由细胞外区、跨膜区和细胞内区三部分组成, 少数通过肌醇聚糖磷脂“抛锚”于细胞膜。到目前为止已发现的 CAMs 有 50 种以上, 分属于免疫球蛋白超家族 (immuno-globulin superfamily)、整合素家族 (integrin family)、选择素家族 (selectin family) 和钙黏附素家族 (cadherin family) 等。

(1) 免疫球蛋白超家族: 包括 ICAM-1、ICAM-2 和 VCAM-1。其共同特点是胞膜外部分的结构类似于免疫球蛋白的功能区。此家族的 CAMs 与整合素家族成员可互为配体-受体。

(2) 整合素家族: 整合素家族是一组细胞表面糖蛋白受体, 其配体为细胞外基质成分, 如纤维粘连蛋白、纤维蛋白原、胶原蛋白、体外粘连蛋白等。所有整合素家族均为由 α 、 β 亚单位通过非共价键连接起来的异二聚体。根据 β 亚单位的不同, 可分为三个亚家族: ① $\beta 1$ 亚家族, 该亚家族至少包括 6 个不同的成员 ($\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 、 $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 1$), 它们可在各种类型的细胞表面表达; ② $\beta 2$ 亚家族, 它包括三个成员 (LFA1、MAC1

和 P150, P90), 三者均在白细胞上表达, 故又称为白细胞整合素亚家族; ③ $\beta 3$ 亚家族, 有两个成员 (体外粘连蛋白受体 VNR 和血小板蛋白 II b/III a), 两者主要表达于内皮细胞和血小板上。

(3) 选择素家族: 包括选择素 - E、选择素 - P 和选择素 - L。选择素家族的 CAMs 在结构上均有外源凝血素样区, EGF 样区和 C3、C4 结合蛋白样区三部分组成。其外源凝血素样区是受体 - 配体结合的部位。选择素表达于白细胞、活化的内皮细胞以及血小板表面, 它可在血流状态下介导白细胞与血管壁的初步附着。

(4) 钙黏附素家族: 包括钙黏附素 - E、钙黏附素 - P、和钙黏附素 - N 等。钙黏附素家族是一组钙依赖性糖蛋白, 广泛分布于各种类型的细胞表面。为细胞间连接的主要成分并以此构成组织的细胞骨架。钙黏附素主要介导细胞与细胞的相互作用, 其黏附作用具有亲同源性, 即表达同源性钙黏附素的细胞将发生黏附。

2. 细胞黏附分子在女性生殖系统中的表达 Inoue 等证实, 在阴道、子宫颈、子宫内膜及输卵管的腺上皮中均显示有较强的钙黏附素 - E 的表达。在阴道和子宫颈中, 随着正常鳞状上皮的成熟, 其表达逐渐减弱, 即将脱落的表面上皮细胞则呈阴性。动物实验结果显示, E_2 体外能明显促进大鼠卵巢中颗粒细胞钙黏附素的表达。说明 CAMs 生殖系统中的表达呈周期性变化, 可能受到体内甾体激素的影响。Lessev 等利用一组共 53 种不同的针对各种整合素 CAMs 抗原的单克隆抗体, 观察了整合素各亚族在子宫内膜的表达, 并着重研究了三种整合素亚族 ($\alpha 1$ 、 $\alpha 4$ 和 $\beta 3$) 的周期性变化特点以及与子宫内膜“着床窗”的关系。在整个月经周期中, 三者同时表达于子宫内膜腺上皮的时间仅有 4 天, 即月经周期的第 20 至 24 天, 而这段时间正好与子宫内膜“着床窗”开放的时间同步。所谓“着床窗”为发育的子宫内膜诱导胚胎着床的一段特定时期, 估计在月经周期的第 20 ~ 24 天。在此期间, 子宫内膜呈现最大的胚胎种植接受性。由于某些 CAMs (尤其是 $\beta 3$) 在子宫内膜中的表达与“着床窗”的开放同步, 推测这些 CAMs 的表达与子宫内膜的接受性有关, 并可能参与了子宫内膜与滋养细胞的相互作用。具体作用如何尚不清楚。因此, 两种特殊的 CAMs, $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 3$ 的表达可作为反应子宫内膜接受性的特异性标志。在不明原因不孕症患者中, 子宫内膜黄体中期整合素 $\beta 3$ 表达丧失是导致患者不孕的部分原因之一。

3. 细胞黏附分子在子宫内膜异位症发病中的作用 尽管目前还缺乏详细、深入的研究探讨子宫内膜异位症中 CAMs 的作用, 但子宫内膜异位症发生、发展过程中细胞间相互作用及多种细胞因子的存在, 提示黏附分子对异位内膜的免疫黏附可能起不可忽视的作用。一些研究表明, 某些 CAMs 的异常表达可能参与了子宫内膜组织异位黏附的过程。具体表现为以下几个方面: ①腹腔液中免疫细胞选择性渗出可能与 CAMs 在不同类型细胞表达的差异, 以及细胞因子对 CAMs 表达的不同调节作用有关。②CAMs 介导细胞的移动, 这对异位内膜到达宫腔外部位的选择性定位具有促进作用。③CAMs 参与异位内膜细胞与基质的附着, 这是细胞存活、繁殖所必需的。这主要由整合素家族的黏附分子介导。④CAMs 参与细胞间的附着, 主要由钙黏附素家族的 CAMs 以自身识别方式作用, 保证异位内膜细胞的聚集。

(三) 异位子宫内膜增殖的免疫机制

由于 NK 细胞活性下降, 免疫监视机制未能成功地清除异位子宫内膜, 在黏附分子的诱导下内膜碎片定居于腹腔。此时免疫系统调节作用进一步失控, 由免疫监视、免疫清除转化为免疫促进, 表现为众多激活的免疫细胞分泌一系列炎性介质、细胞因子及生长因子, 促进

异位内膜进一步增殖、生长而加重病情。

1. 细胞因子与子宫内膜异位症 细胞因子是由巨噬细胞等合成和分泌的一类介导炎症和免疫反应的多肽类蛋白,大量研究表明,子宫内膜异位症患者腹腔液中巨噬细胞数量增多、活性增强,活化的巨噬细胞释放 IL-1、IL-6 及 TNF 等一系列细胞因子,导致腹腔液中上述细胞因子水平升高,通过刺激 T、B 淋巴细胞增殖、活化,介导免疫反应,促进前列腺素合成及局部成纤维细胞增生,胶原沉积和纤维蛋白形成,导致盆腔纤维化和粘连。促进子宫内膜异位症的发展。

2. 血管生长因子与子宫内膜异位症 血管发生 (an-giogenesis) 是形成新生毛细血管的过程,常见于损伤修复、风湿性疾病、糖尿病性视网膜病及肿瘤生长等。同时与人类的生殖活动密切相关,包括卵泡生成,孕卵种植,胎盘形成及胚胎发育等。近年来有证据表明,血管发生参与了子宫内膜异位症的发生机制,认为逆流经血中的子宫内膜之所以能成功地异位种植生长,与局部血管生长因子增多,导致毛细血管增生有关系。对盆腔内异位病灶的形态学研究证实,异位的子宫内膜基底部毛细血管的数量和面积均显著增多,新鲜的红色病灶较陈旧的褐色病灶具有更丰富的毛细血管。血管生长因子是一类小分子的肽类,它们除了有强烈的生血管活性外,对卵泡的发育成熟,精子的获能,孕卵的种植及胚胎的发育都起着重要的作用,参与人类生殖活动。同时还具有介导炎症反应及免疫调节的作用。其中 VEGF 与子宫内膜异位症的发病有着密切的关系。

(1) VEGF 的生物学特性:1989 年 Forrara 从牛垂体滤泡细胞的体外培养液中纯化得到一种能作用于血管内皮细胞,促进其有丝分裂的物质,命名为血管内皮生长因子。VEGF 可由平滑肌细胞,黄体细胞、胚胎细胞、巨噬细胞等产生,是一种肝素结合性双价糖蛋白,分子量为 34~46KD。VEGF 能特异性地与其受体结合,并通过释放一系列蛋白溶酶参与血管发生。此外,VEGF 的受体还广泛分布于单核-巨噬细胞,恶性肿瘤细胞等表面,在介导炎症及肿瘤发生和转移过程中起着重要的病理生理作用。

(2) VEGF 在正常子宫内膜组织中的表达及调节:关于 VEGF 及其 mRNA 在子宫内膜组织中的表达及其周期性变化存在不同意见。1993 年,Charnock-Jones 等首次在人类子宫内膜组织中证实存在 VEGFmRNA 的表达,并呈周期性变化。在增生期,VEGFmRNA 在子宫内膜的腺体和基底膜中均有表达;在分泌期,VEGFmRNA 主要局限于腺上皮细胞中,而在基底膜上仅有少许表达。认为 VEGFmRNA 在基底膜表达的抑制可能是由于孕激素介导的。但 shifen 等通过免疫组化学方法和分子原位杂交方法观察了 VEGF 及其 mRNA 在整个月经周期中子宫内膜的表达。结果发现,VEGF 及其 mRNA 主要分布于子宫内膜腺上皮,并广泛向基底膜弥散,其表达强度分泌期明显高于增生期。并通过定量分析研究证实,与早期增生期子宫内膜相比,中期增生期,晚期增生期和分泌期 VEGFmRNA 水平分别增加 1.6,2.0 和 3.6 倍。作者通过体外研究进一步证实,子宫内膜基底膜细胞在雌、孕激素作用下,VEGFmRNA 的表达明显增强,最高反应强度在雌激素作用 1 小时后,24 小时达到稳定状态。反应如此迅速,说明 VEGF 可能是子宫内膜中最早受到激素影响的细胞因子之一,其作用机制可能是影响了 VEGF 基因的转录。比较一致的看法是,在整个月经周期的子宫内膜间质的血管中均有较强的 VEGF 的表达,说明 VEGF 在月经周期子宫内膜的血管构建中起着重要的生理作用。

(3) VEGF 在子宫内膜异位症发病中的作用:子宫内膜异位症中,逆流经血中的子宫内

膜为何能成功地异位种植生长,并像肿瘤细胞一样在盆腔内广泛播散的机制至今还不十分清楚。通过对子宫内膜异位症患者盆腔异位子宫内膜组织血管结构的形态学研究表明,在新鲜的异位病灶中有着丰富的新生毛细血管。Osterlynck 等发现子宫内膜异位症患者腹腔液能促进毛细血管增生,提示患者腹腔液中血管生长因子增多,使盆腔微血管生长增加,导致局部对子宫内膜种植在接受性增强。进一步研究发现,子宫内膜异位症患者腹腔液中 VEGF 水平较正常对照组明显升高,并与月经周期有关,增生期明显高于黄体期,这有利于逆流经血中子宫内膜的异位种植。在异位的子宫内膜病灶中也存在 VEGF 的表达,但与正常子宫内膜组织不同的是,VEGF 主要局限于基底膜周围的一些散在细胞中,经 HLA-DR 抗原染色证实这些细胞主要为巨噬细胞,而在腺上皮中仅有轻度着色,提示异位的子宫内膜不是子宫内膜异位症患者腹腔液中 VEGF 的主要来源。体外研究进一步证实,子宫内膜异位症患者腹腔巨噬细胞分泌 VEGF 的能力较正常对照组明显增强。McLaren 认为由于巨噬细胞功能差异导致在子宫内膜异位症患者和正常对照组腹腔液中 VEGF 浓度的差异。

(4) 子宫内膜异位症腹腔巨噬细胞分泌 VEGF 的调节:子宫内膜异位症腹腔巨噬细胞可以通过自分泌和旁分泌的机制促进 VEGF 的分泌。腹腔液中的一些细胞因子如 IL-6 等可以促进腹腔液巨噬细胞分泌 VEGF。不仅如此,在子宫内膜异位症患者腹腔液巨噬细胞中有雌、孕激素受体的表达,在雌、孕激素的作用下,腹腔巨噬细胞分泌 VEGF 的能力明显增强。同时,雌、孕激素还能促进腹腔巨噬细胞 VEGF 受体的表达,在子宫内膜异位症患者腹腔液中,VEGF 受体 KDR 阳性的腹腔巨噬细胞数量明显增多,这样有助于提高巨噬细胞自分泌调节功能。这说明在子宫内膜异位症患者中,雌、孕激素可以间接通过调节腹腔液巨噬细胞分泌 VEGF 的活性来促进异位子宫内膜的种植和生长。

总之,由于子宫内膜异位症患者腹腔巨噬细胞分泌 VEGF 能力增强,导致局部腹腔液中 VEGF 水平升高,促进了盆腔局部血管生长增加,使异位的子宫内膜组织得以成功地种植和生长,表明 VEGF 在子宫内膜异位症的发病环节中起着重要的病理生理作用,这也为通过抑制生血管活性而治疗子宫内膜异位症提供了理论基础。

(四) 自身抗体在子宫内膜异位症发病过程中的意义

越来越多的证据表明,子宫内膜异位症是一种自身免疫性疾病。在患者的外周血和腹腔液中出现多种非器官特异性抗体(如抗多核苷酸类、抗组蛋白及抗磷脂、心脂类抗体等)及器官特异性抗体(如抗子宫内膜和卵巢抗体),尤其是抗子宫内膜抗体对子宫内膜异位症的发病及不孕均具有重要的作用。抗原抗体结合沉积于子宫和异位病灶中,通过激活补体,使患者血清及腹腔液中 C3、C4 水平增高,并通过激活一系列的免疫反应,导致患者产生较广泛的细胞免疫、体液免疫异常,尤其在腹腔局部表现更为明显。

目前的研究结果表明,子宫内膜异位症的免疫发病机制可能为免疫抑制与免疫促进失衡导致免疫失控所致。在疾病发展早期,机体表现为积极的免疫反应,此时 NK 细胞、巨噬细胞、Th 细胞数目增加,IL-2 浓度升高,使淋巴细胞活性增加,细胞毒作用增强,启动多种途径清除异位内膜残片。但内膜组织释放的有害因子(如免疫抑制因子)与免疫系统相互作用的消长过程中,诱发免疫系统释放一系列反馈因子,协同作用进一步抑制免疫活性细胞对异位内膜的清除,并使免疫系统逆转为免疫促进现象,即由免疫细胞释放一系列活性因子,促进异位内膜转移、定位、生长。

六、芳香化酶

芳香化酶 P450 是雌激素生物合成的关键酶,在人体多种组织和细胞均有表达。对育龄妇女,卵巢是最重要的雌激素合成部位。芳香化酶催化雄烯二酮(A)或睾酮(T)转化为雌酮(E_1),后者在颗粒细胞经 I 型 17β -羟甾脱氢酶(17β -HSD1)催化转变为雌二醇(E_2)。长期以来,子宫内膜异位症被认为是雌激素依赖性疾病,近年来的研究发现,除传统内分泌机制外,子宫内膜异位症的发生似乎更与异位子宫内膜自分泌机制有关。许多研究证实,正常子宫内膜和肌层不表达芳香化酶,而在盆腔异位子宫内膜中却高度表达,表明除内分泌机制外,雌激素在异位子宫内膜生长中起自分泌作用。进一步的研究发现,子宫内膜异位症患者宫腔内膜也表达芳香化酶 mRNA,其水平较盆腔异位子宫内膜为低,但正常妇女宫腔内膜未检测出芳香化酶的表达。当芳香化酶阳性的内膜组织逆流入盆腔后,局部促发炎症反应,芳香化酶活性进一步加强,雌激素分泌增加,刺激异位内膜生长。至于为什么正常子宫内膜不表达芳香化酶,而异位子宫内膜却高度表达的原因与二者芳香化酶表达调控的分子机制不同有关。研究发现,正常和异位子宫内膜间质细胞芳香化酶的表达均依赖于 cAMP 激活启动区 II,但两种转录调节因子竞争性结合启动区位点决定着芳香化酶基因转录信号的开启。转录抑制因子(chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor, COUP-TF)在正常和异位子宫内膜均有表达,而转录刺激因子 ST-1 只特异性表达于异位内膜而不表达于正常子宫内膜。因此,ST-1 与启动区 II 位点结合后异位内膜芳香化酶基因表达信号被激活。而正常内膜 COUP-TF 占领了启动区 II DNA 上的同一位点,抑制芳香化酶基因表达。芳香化酶直接产物 E_1 的雌激素效应很低,必须转化为活性更强的 E_2 才能充分发挥雌激素作用。 17β -HSD1 催化 E_1 向 E_2 转换, 17β -HSD2 的作用相反,其催化 E_2 向 E_1 转化,也即灭活 E_2 。在月经黄体期,正常子宫内膜上皮细胞表达 17β -HSD2,孕酮促进此酶的活性。因此被认为是孕激素对子宫内膜保护作用(抗雌激素)的重要机制。异位子宫内膜正常表达 17β -HSD1,因此能将芳香化酶产物 E_1 转化为活性更强的 E_2 。由于异位内膜异常表达芳香化酶,正常表达 17β -HSD,而 17β -HSD2 缺乏,其结果是相对于宫腔内膜,异位内膜处于高水平的 E_2 环境中,促进了异位子宫内膜的生长。

七、凋亡与子宫内膜异位症

细胞凋亡是真核生物有核细胞死亡的一种方式,受高度调节的生理性过程,细胞以凋亡方式自杀,对机体的自身稳定起了积极作用。若此环节发生异常,则会出现细胞生理的异常而引起疾病。与凋亡有关蛋白有:bcl-2, bcl-x, bax, fas, TNFR, PD-1, c-fos, myc 和 p53,其中最主要的是 bcl-2 和 fas。越来越多的证据证实凋亡是子宫内膜细胞保持稳定的关键因素。异位内膜细胞在盆腔内得以继续存活及种植,与其对凋亡的抵抗力增强有关,研究发现异位内膜的自身凋亡总是低于在位内膜,且与月经周期无关。有趣的是,Ⅲ/Ⅳ期子宫内膜异位症者比 I/Ⅱ期凋亡减少,提示子宫内膜对凋亡敏感性与疾病进程有关。有报道子宫内膜异位症患者的在位和异位内膜均表达一定水平的 Fas 和 bcl-2,这可能提示内膜组织的凋亡受蛋白调节,而不是 Fas 调节。研究不同的在位内膜对凋亡的敏感性将很有意义,理论上那些对凋亡低敏感的内膜可能成为异位内膜。细胞凋亡在子宫内膜异位症中的研究尚处于起步阶段,子宫内膜异位症凋亡基础的研究,尤其是利用现代分子生物学技术研究

凋亡基因、凋亡抑制基因将开辟子宫内膜异位症诊治的很有希望的领域。

八、子宫在位内膜对子宫内膜异位症发病的作用

作为内异症发病主导理论的 Sampson 经血逆流种植学说的重要缺憾是无法解释 80% ~ 90% 的妇女有经血逆流现象, 但仅有 10% ~ 15% 的妇女罹患内膜异位症。因此, 模型建立、临床循证、科学解释, 甚至修正完善这一学说对真正认识内异症发生以及有效防治是非常重要的。

从病理生理学而言, 经血逆流、内膜细胞种植要具备四个条件方可确立, 亦即: ①子宫内膜细胞必须通过输卵管进入腹腔; ②经血碎片中的细胞必须是存活的; ③细胞必须有能力种植到盆腔器官组织上; ④内异症在盆腔的解剖必须与脱落细胞的种植原理一致。所以, 脱落的内膜细胞要突破盆腹腔的 3 道防线, 即: ①腹水或腹腔液; ②腹腔细胞, 主要是巨噬细胞和自然杀伤细胞 (NKC); ③腹膜细胞外基质 (ECM)。在这过程中, 诚如前述, 黏附、侵袭和血管形成是病理过程的 3 个主要步骤, 所谓“3A 模式” (attachment, aggression, angiogenesis), 以此完成逆流内膜细胞在盆腹腔腹膜、器官和组织的种植、生长, 并随激素影响发生出血以及炎症反应、免疫反应等变化, 而形成内异症病变。

先前较多的研究基本集中在内异症病变的各种生物学特征、免疫学反应等方面, 而发生这些变化的内在因素或始动原因则较少被注意和认识。新近的研究证明子宫在位内膜的生物学特质在内异症发病中起重要作用, 甚至决定作用。研究证实, 内异症患者和非内异症妇女的在位内膜之黏附、侵袭和血管形成能力均有明显差异, 其强侵袭能力等生物学特质使其易于发生内膜异位症。作为重要的前列腺素合成限速酶的环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, Cox-2) 能增加侵袭性、诱导血管形成, 在内膜异位症患者的在位内膜, 其表达亦明显增高, 使之有助于内膜细胞的黏附与侵袭。RAN-TES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted, 正常 T 淋巴细胞表达和分泌的受激活调节因子) 可使单核巨细胞游出, 激活, 发生免疫异常, 发生黏附和血管形成, 促使内膜异位症; 内膜异位症在受到 RANTES 之影响, 又正反馈地提升 RANTES。这一“链式反应”在内膜异位症患者的在位内膜表现十分明显。参与雌激素转化的芳香酶 P450 在内膜异位症患者在位内膜亦呈高表达状态。

另一些支持“在位内膜决定作用”的是基因差异、蛋白质组学及猕猴动物研究。差异基因研究证明内膜异位症患者和正常妇女在位内膜有基因差异; 蛋白指纹图谱分析, 即用表面增强激光解析离子化飞行时间质谱技术 (SELDI-TOF-MS), 发现有差异蛋白质峰。成功的猕猴动物模型建立不仅说明经血逆流可以导致内膜异位症, 更说明在位内膜是决定因素, 而免疫反应是继发的, 或者免疫应答, 或者免疫耐受。局部环境及激素状态是影响因素。在位内膜在发病中的研究有助于建立预防和治疗的新策略, 如对在位内膜的干预, 或者对子宫内膜异位症的早期和微创诊断。

(霍晓景)

第三节 子宫内膜异位症的病理学

子宫内膜异位症是指具有生长功能的子宫内膜组织异位到子宫腔以外而言, 其主要病理变化为异位种植的子宫内膜随卵巢黄体激素的变化而发生周期性的出血, 血液、分泌液及组

组织碎片聚集在组织间隙内，血浆及血红蛋白缓慢吸收，病灶周围产生类似感染炎性的反应，纤维组织增生、粘连、皱褶并形成瘢痕。在病变处形成紫褐色斑点或小泡，最后形成大小不等的紫蓝色结节或包块。病变因发生的部位和程度的不同而有所差异。

子宫内膜异位症病灶的分布较广，其发生最多的部位为宫骶韧带 76%，子宫直肠陷凹 70%，卵巢 55.2% 以及盆腔腹膜的各个部位及盆腔器官的表面，故有盆腔子宫内膜异位症之称。根据其发生的部位不同，可分为腹膜子宫内膜异位症、卵巢子宫内膜异位症和子宫腺肌病。

一、腹膜子宫内膜异位症

（一）腹膜子宫内膜异位症的外观分型

腹膜子宫内膜异位症的外观形态各异，可分为色素沉着型及无色素沉着型两种。

1. 色素沉着型 即典型的黑色、紫蓝色腹膜异位结节，由于病灶内出血、炎症、纤维化色素沉着而使外形突出，为最容易辨认的病灶。月经周期中激素的作用、纤维化的增加而使病灶具有多变性。

2. 无色素沉着型 为异位内膜种植的早期病变具有多种表现形式，种植面积从数毫米到 2cm 不等，可为表面性或侵蚀性，后者常累积腹膜下结构。微小的腹膜子宫内膜异位症病灶仅在腹腔镜下可见，更小的病灶只能在显微镜下看到，称为显微镜下病灶，无色素沉着型比色素沉着型更多见，且较黑色病灶更具活性。可分为：

1) 红色病变：由红色火焰样病灶、腺体型病灶、息肉样病灶、紫点腹膜、血管赘生区等类型。红色火焰样病灶及血管赘生区最常累积到圆韧带及子宫骶骨韧带，在颜色、透明度、硬度及腺体形成等方面类似在位的子宫内膜；紫点腹膜、血管赘生区常累积膀胱及阔韧带。红色病变通常为疾病的开始阶段，病变多由内膜细胞及腺体组成，血管网丰富，有丝分裂活跃，病变较为活跃。

2) 白色病变：随着病情的进展，出血逐渐吸收，瘢痕形成，血管网减少，有丝分裂减少，形成白色病变，可分为白色透明、卵巢周围粘连、黄棕色斑及环形腹膜缺损等类型。腹膜的白色透明病变表现为腹膜瘢痕形成或局部性斑点。常增厚突起；卵巢周围粘连的特征有别于输卵管炎及腹膜炎引起的组织粘连；黄棕腹膜斑类似于“牛奶咖啡斑”，其组织学特征与白色透明样病变相似，血色素在间质细胞之间形成“牛奶咖啡色”。环形腹膜缺损又称腹膜袋（peritoneal pockets），在子宫内膜异位症患者中有 15% 的人可发现腹膜袋，其形成可能是由于腹膜子宫内膜异位病灶对腹膜的刺激或侵入而引起的腹膜反应及瘢痕形成所致的组织学变化。

（二）腹膜子宫内膜异位症的组织学改变

在微观上，异位内膜组织含有四种成分：子宫内膜腺体、子宫内膜间质、纤维素及出血。通常需要两种以上的成分诊断子宫内膜异位症，因为出血发生于间质血管，有时异位组织的间质较腺体更具诊断价值。当子宫内膜异位病灶中发现典型的腺体及间质时，即使对内膜完全无反应，也可认为是活性病灶。腹膜子宫内膜异位种植病灶约占子宫内膜异位症的 75%。Nisolle M 等用微测器测量内膜异位症病灶中上皮细胞的高度同时测量每 2000 个上皮细胞中的分裂指数，代表病变的活性程度。

腹膜子宫内 膜异位病灶常肉眼可见，而近来研究证实在肉眼观正常的腹膜经病理切片可证实有微小病灶的存在，其病灶的显微程度可达 $313\mu\text{m} \pm 185\mu\text{m}$ ，这种病灶是无法从临床上诊断出来的。有人从 20 例中 ~ 重度子宫内 膜异位症患者的腹腔镜下取正常的腹膜进行连续切片，经扫描电镜证实有 25% 用光学显微镜所未能发现的显微病灶。在腹腔镜下随机取正常腹膜作连续切片，可发现有 15% 的子宫内 膜异位病灶。无论腹腔镜检是否证实为子宫内 膜异位症的患者，将肉眼观正常的腹膜行组织学检查，均有发现微小异位病灶的可能。

因为病灶反复出血，上述典型的组织学结构可能被破坏而难以发现，以至出现临床与病理不一致的现象。MoenMb 等统计典型病灶的组织检查有 24% 为阴性结果。Jansen 报道在微小型子宫内 膜异位症的组织学特征的阳性率：红色火焰样病变为 81%、白色透明病变为 80%、腺样结构为 67.5%、卵巢周围粘连为 50%、黄棕斑为 47%、环形腹膜缺损 36.5%。Stnpling 等在 91% 的白色透明病变、75% 的红色病变、33% 的血红蛋白沉着病变及 85% 的其他病变中得到组织学证实。目前发现至少有 50% 的无色素沉着型病灶组织学检查为阳性（表 19 - 1）。

表 19 - 1 不同类型内 膜异位病灶组织学阳性率（%）

病变	Jansen	Stripling
红色火焰样病变	81	80
白色透明病变	80	91
腺样结构	67.5	75
卵巢周围粘连	50	33
黄棕斑	47	
环形腹膜缺损	36.5	

腹膜子宫内 膜异位症的病症可分为四期：显微病变型、早期活动型、晚期活动型（典型）及愈合型。

1. 显微病变型 近来扫描电镜及组织学研究发现，肉眼观正常的腹膜具有两种类型的显微病变：①腹膜病变：即正常的腹膜间皮细胞由上皮细胞及纤毛细胞所取代，上皮细胞呈假复层，增生活跃，伴有内 膜间质，腺体直接开口于腹腔。②腹膜下病变：正常的腹膜间皮细胞下覆盖腺体及间质。

2. 早期活动型病变 当腺体细胞在间皮细胞下形成囊腺型（丘疹型赘生物）或息肉型即为早期活动型病变。活检约 95% 可找到内 膜组织，腺体囊肿为突起的、外表致密的病变，覆盖结缔组织及腹膜间皮，具有丰富的血管形成。可表现为一个或多个增生的腺体因分泌活动较强而扩张。内 膜异位囊肿可表现为一个或一簇囊泡，其中充满浆液性、粉状或血性液体，为增生的网状血管所包绕。在这些病灶中可见自基底腺体断裂而来，独立的息肉样内 膜组织。在早期，丘疹样囊性病变具有丰富的血管形成而无纤维化。其腺体可处于增生期或分泌期，细胞活跃，约 1/3 的病灶与子宫内 膜同步。

3. 晚期活性病变 即典型黑色病变。病变表现为不同程度的纤维化或色素沉着，活检中 50% ~ 60% 可见到内 膜组织。此类病变血供较差，腺细胞活性低，常呈增生反应或退化，多数与子宫内 膜不同步。

4. 愈合型病变 愈合型病变为白色，有时为纤维组织包裹的腺体钙化的瘢痕。在未行

组织学检查前,不能确定这些病变是否具有活性。

(三) 子宫内膜异位症的超微结构及其对激素的反应

子宫内膜异位腺体的功能性变化有别于正常的子宫内膜,其形态的变化并不完全受卵巢激素周期变化的影响。不同的异位灶甚至同一病灶的不同部位,异位内膜对激素轴的调节反应方式及程度不一,其间质细胞及腺上皮细胞均具有很大的差异。Schweppe 将异位灶分为三种类型:

1. 囊型 囊壁由未分化的立方或柱状上皮构成,其特点为:腺上皮细胞浆分化极差,为扁平型,胞浆内多脊线粒体极少且分布异常,内质网有少数管道及小泡,核大,无核膜内折,核通常位于细胞中间,细胞核区有大量的溶酶体。有的腺上皮胞浆明显减少,高尔基体呈空泡样变性。

2. 典型的子宫内膜腺体及间质 呈正常的周期性改变。可呈早期、中期、晚期增生期;早期及晚期分泌期。其各期的病理学变化类似正常在位的子宫内膜。

3. 混合型 同一病灶的不同区域具有不同的结构,有的类似第一种,有的分化好但无周期性,有的呈现增生期的结构特点,但与激素的周期性变化不相符。超微结构的特点说明异位内膜的形态特点并不完全取决于激素变化,而取决于异位内膜组织的成熟程度。

通常认为异位子宫内膜组织具有对垂体激素起反应而发生与正常子宫内膜组织相似的周期性变化,但研究发现其组织变化与在位的子宫内膜不同。应用组化定性分析观察异位种植内膜的显微变化,提示此种内膜不具备正常在位内膜所具有的超微结构特征。其原因较复杂,可能是:病变组织缺乏甾体激素受体,对激素敏感性降低、局部瘢痕组织包绕,阻断了其与外界的血供通道、腺上皮与间质关系的改变,血供缺乏,炎症反应或腺体本身对激素缺乏依赖性。

由于异位组织的异质性,病灶中所含腺细胞及间质细胞较少,增加了异位种植内膜的甾体激素受体检测的难度。大多数异位病灶有孕激素受体的表达,而仅 30% 的病灶含有雌激素受体。卵巢异位病灶所含雌、孕激素受体的量远较在位的子宫内膜为少。去势、绝经、妊娠及药物抑制性腺功能均可明显改变该疾病的进程。但激素治疗却不能根治子宫内膜异位症,药物治疗 6 个月后通过对卵巢及腹膜子宫内膜异位病灶的活检证实相当多的异位灶仍然具有活性,其分裂指数表明病灶内存在非激素依赖性的腺体。长期激素治疗只能起暂时抑制作用,而不能根治,虽经激素治疗后再次腹腔镜检未看到病灶,但并不能肯定病灶的完全除,因而潜伏有复发或新生的危险性。

(四) 子宫内膜异位病灶的二维或三维空间结构

立体图像及立体分析显示了子宫内膜异位病灶的新特征,即在病灶发展的不同阶段,病灶可表现为不同的类型。血管在间质中的构象可能为异位子宫内膜生长及侵蚀的重要因素之一。应用二维计算机影像分析,用毛细血管表面积与间质表面积之比表达的红色病变的血管的血管形成明显高于黑色及白色病变。白色透明及黄棕斑病变血管形成较低无分裂象,表明子宫内膜异位症处于潜伏期,属无活性病灶,此潜伏期可维持相当长的时期。经 GnRH 治疗后子宫内膜异位病灶的血管形成显著减少,并非毛细血管的数量减少,而是其表面积减少,致使毛细血管表面积/间质表面积之比减少。此治疗效应在黑色皱褶及红色病变中具有显著性,而白色病变却无此改变。经过治疗的病灶以小血管占优势与治疗后再次腹腔镜观察的结

果一致。

为了说明子宫内膜异位病灶的生物学特征,了解其在体内的立体生长特征及腺上皮与间质与周围组织如何联系等, Gamran R 等最近应用超微立体图像计算机技术探讨了异位内膜种植的三维空间构象。子宫内膜异位病灶的立体构象可分为两种:

1. 腺体无分支型 腺上皮在间质中呈规律性分布,间质及腺上皮管腔呈规律性变化,与正常子宫内膜结构相似。

2. 腺体有分支型 腺腔彼此交叉,腺上皮呈指状插入间质,腺体的分布在间质中无规律性。分支较多时,管腔狭窄,腺腔的直径为 $22 \sim 185 \mu\text{m}$ 在红色病变中具有分支的腺体结构含量明显高于黑色及白色病变,其丰富的间质血管形成有利于腺上皮及间质在异位组织中的种植。这两种病变的类型是否与病灶的侵蚀程度及病灶的活性有关尚需进一步研究证实。在早期病变的发展过程中,一个或多个包埋与间皮下的腺体分支的顶端由于分泌、出血或活性内膜细胞的剥脱而形成囊泡,可能突破菲薄的间皮层。这些囊状病变在腹膜表层呈菌状出现或消失,说明子宫内膜异位病灶的高度不规则性。药物治疗后,圆柱形管腔及分支型管腔的数量不变,其外形却具有明显的改变。

二、卵巢子宫内膜异位症

(一) 卵巢子宫内膜异位病症的外观形态

子宫内膜异位病灶较多见,主要位于卵巢,接近卵巢们皱褶处的卵巢前沿处最常累积。卵巢内膜异位病灶可分为微小病变型和典型病变型。

1. 微小病变型 卵巢的表面及表层可见灰红色、棕色或蓝红色斑点及小囊,子宫内膜异位病灶,囊肿仅数毫米大小,有时可融合成桑葚样结构并有反复的穿破及出血,与周围组织粘连甚紧。手术剥离时有咖啡色黏稠物流出。

2. 典型病变型 由于异位组织侵及卵巢皮质,在卵巢皮质内生长,随月经周期激素的变化反复出血,形成单个或多个囊肿,形似宫腔积血。囊内压增加时,囊壁可出现小裂隙,内容物溢出,引起局部炎症反应及组织纤维化,导致卵巢与邻近器官紧密粘连而固定于盆腔不能活动。卵巢内可具有多个小腔,小腔之间有正常的卵巢皮质;囊肿进行性扩大、纤维化而掩盖正常的卵巢结构,卵巢可因色素沉着,纤维增生而成为少血管的囊肿壁。引用卵巢内镜技术,可见萎缩及倒位的卵巢皮质,早期,卵巢皮质呈珍珠色上可辨认,种植的内膜组织呈红色,血管丰富,有时可见出血斑弥散在卵巢皮质表面。在囊肿较大时,壁内仅少部分尚光滑,而大部分粗糙,上覆灰黄色、咖啡色或棕红色的小斑块,囊壁厚薄不均,有的地方菲薄容易穿破。

卵巢中内膜异位病灶的周期性出血及吸收缓慢的内膜碎片沉积在囊腔内,每周期的再次出血又填充囊腔,而使囊内液呈黑色、柏油样、巧克力色,有时也可呈鲜红色。因为囊内积血也可发生于卵巢黄体囊肿出血、赘生物出血等,因此诊断要靠组织学的证实。

(二) 卵巢子宫内膜异位囊肿的组织学特征

卵巢子宫内膜异位瘤的镜下特点变化很大,有时缺乏典型的组织学改变。在卵巢表面的异位病灶,大多能见到较完整的腺体组织;病灶较小的部位,也能看到类似的内膜组织。囊肿壁由于受内容物的压迫,扩大变薄,上皮脱落和破坏,因而临床上最不易得到卵巢子宫内

膜异位瘤的组织学证据。在镜下，内膜异位瘤壁可有以下几种类型：

(1) 囊壁内层为柱状上皮，似内膜的腺上皮，上皮下为内膜的间质细胞，伴有出血，为典型的内膜瘤。

(2) 囊壁内层的内皮细胞大部分被破坏，只能见到少许的立方上皮，其间质部分或全部为肥大的含铁血黄素细胞所替代，为最多见的一种。

(3) 内膜上皮及间质均找不到只能见到含铁血黄素细胞层在囊肿周围，其外由玻璃样变性的结缔组织包围。

(三) 卵巢子宫内膜异位囊肿对激素的反应性

卵巢的异位内膜组织大多来源于经血倒流种植，这些内膜不像腺肌病的异位内膜来自于子宫内膜的基底层，因而对激素不敏感；相反，它们较成熟，类似于在位的子宫内膜，对卵巢激素具有周期性的反应。但有是同一组织的不同病灶也具有差异，在黄体期，有的病灶可呈很好的分泌反应，可见弯曲的腺体及蜕膜样变的内膜间质，但有的病灶却呈增生反应，其差异可能为异位的内膜不够成熟或生长部位紧密的纤维组织包围导致血供不足而内膜反应差。

(霍晓景)

第四节 子宫内膜异位症的临床分期

自从临床上认识到该病以来，已建立了多种分期方案。其中绝大多数都是根据该病的形态学特征分期。到目前为止。子宫内膜异位症的发病机制尚未完全弄清楚，因此，也限制了子宫内膜异位症的合理分期。

一、早期分期法

(一) Sampson 分期法

1921 年，Sampson 按巧克力囊肿和与之相关的粘连分期。将巧克力囊肿分四期：卵泡、黄体、基质和内膜；并将最后一期分三型：①没有基质、有腺体；②有基质和腺体，类似正常内膜；③前两型的混合型。Sampson 认为内膜异位囊肿可与邻近脏器形成粘连，粘连范围从极轻度的膜状粘连到广泛的封闭子宫直肠、子宫膀胱陷凹的粘连。他还主张对希望保留生育功能的轻度内膜异位症患者进行保守性手术，但最终治愈该病和最大限度解除疼痛需要切除子宫、输卵管、卵巢和所有的内膜异位组织。

(二) Wicks&Larsen 分期法

Wicks 和 Larsen 在 1949 年提出根据切除病变的组织类型对内膜异位症分期。他们的分期方法同用于恶性肿瘤的分期方法类似。一期是巨噬细胞、血红蛋白和没有活性的内膜碎片，四期是有腺体和基质的典型有活性内膜组织；并推测该种内膜能对周围卵巢激素的刺激产生反应。Wicks 和 Larsen 没有将症状或临床预后同组织学分期相联系，该分期法没有临床应用价值。

(三) Huffman 分期法

1951 年，Huffman 根据内膜异位症的解剖部位和它同恶性肿瘤的类似性进行分期（表

19-2)。他是第一位主张按分期进行治疗的学者。用该分期法对 300 例患者分期，研究保守性手术后的受孕率与疾病分期的关系。结果是：Ⅰ期和Ⅱ期患者术后的妊娠率是 47%，故 Huffman 主张对Ⅰ期、Ⅱ期和部分Ⅲ期患者保留生育功能。

表 19-2 Huffman 的子宫内 膜异位症分期

Ⅰ期
a 病变局限于子宫骶骨韧带
b 病变局限于一侧卵巢
c 腹膜表浅种植
Ⅱ期
a 广泛浸润一侧卵巢，对侧卵巢几乎没有浸润
b 双侧卵巢表浅种植
c 直肠表面表浅种植
d 子宫或子宫骶骨韧带浸润
Ⅲ期
a 广泛浸润双侧卵巢
b 双侧卵巢内 膜异位囊肿
c 直肠阴道深部浸润
d 直肠浸润引起肠梗阻
Ⅳ期
a 病变侵犯膀胱
b 病变侵犯小肠，引起肠梗阻
c 病变侵犯输尿管

（四）Sturgis 和 Call 分期法

1954 年，Sturgis 和 Call 把盆腔疼痛同内 膜异位症的病理组织学相联系，将之分为三期：①早期发展阶段，②有活性阶段，③内 膜无活性（绝经）阶段。他们指出：长期持续的盆腔内 膜异位形成纤维包裹，导致痛经和盆腔痛。他们利用显微镜检查发现盆腔腹膜瘢痕中纤维化的腺体和基质。故他们认为内 膜的异位种植和与之相关的粘连都是导致疼痛的原因。

（五）Riva 分期法

1962 年，Riva 和他的助手们报道了用异炔诺酮治疗内 膜异位症的经验。内 膜异位症的诊断是通过后穹窿镜检、阴道切开术和开腹探查术确立的。Riva 小组率先提出用累计计分来进行内 膜异位症的分期和根据分期决定是药物治疗，保守手术或根治手术。将患者根据盆腔脏器受累计分，但是他们的分期同治疗结果之间相关性很差。

（六）Beecham 分期法

1966 年，Beecham 提出一个简单的分期法即根据触诊和手术所见分期（表 19-3）。该分期方法记录起来很容易，但临床资料不支持它。