

子宫内膜异位症 的基础与临床研究

郎景和 主编

第一卷
VOLUME 1



中国协和医科大学出版社

子宫内膜异位症 的基础与临床研究

Study on Clinical and Basic Research of Endometriosis

(第一卷 Volume 1)

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

子宫内膜异位症的基础与临床研究 / 郎景和主编. - 北京: 中国协和医科大学出版社, 2003.5

ISBN 7-81072-379-0

I. 子… II. 郎… III. 子宫内膜异位症 IV. R711.71

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 031503 号

子宫内膜异位症的基础与临床研究

主 编: 郎景和
责任编辑: 张忠丽 张继林

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65228583)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京竺航印刷厂

开 本: 787 × 1092 毫米 1/16 开
印 张: 18.25
字 数: 400 千字
版 次: 2003 年 6 月第一版 2003 年 6 月第一次印刷
印 数: 1—2000
定 价: 50.00 元

ISBN 7-81072-379-0/R·374

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

前 言

子宫内膜异位症业已成为中青年妇女的常见病、多发病，发病率又有明显上升趋势，乃有“现代病”之称。但其发病机制尚未完全明了，治疗效果很不理想，成为妇科的热点和难点问题。

我们于 2000 年始接受国家自然科学基金重点项目“子宫内膜异位症发病机制”的研究，确感内异症的问题涉染庞杂广泛、内里玄机深奥，虽有诸多迷惑，却倍增兴致。此间，复习研究了大量国内外文献，完成了十余项课题，可谓“路漫漫其修远兮，吾将上下而求索”。

我们计划将三部曲奉献给同道以及病人：一是关于内异症的现今进展和全面复习；二是我们课题完成后的系统报告；三是写给大众的科普读物。以期推动内异症的基础与临床研究，将知识交给人民。

本卷编撰的是近年关于内异症基础与临床研究进展的全面汇总，采撷了国内外的最新信息。有几次国际专题学术会议的纪要，有对发病机制的深入研究的论述，有药物治疗原理。此外，对内异症引起的疼痛、不孕，内异症的复发以及激素补充疗法的掌握，及至流行病学、遗传学，病理学（如类型与恶变）、社会学（如公众教育）、循证医学等，都有涉猎。直接阅读和引用的文献 1200 余篇，应该说旁征博引，集束一枝，成为我们掌握内异症研究发展动态的一柄钥匙。

在内容上，基本不包括我们自己的研究报告，故称第一卷。也许在某些问题上有重复和交叉，但对深入研讨思考则有益无害。感谢我的同事和学生们的辛勤劳动，他们在出色的工作中，成为了教授、副教授和医学博士，令人欣慰和自豪。

但愿这部书会对读者有参考价值。

郎景和
二〇〇三年春

目 录

01	子宫内膜异位症研究进展	郎景和 (1)
01	Progress of Study on Endometriosis, by Lang Jinghe	
02	加强子宫内膜异位症基础与临床研究	郎景和 (7)
02	Enhancing Basic and Clinical Research on Endometriosis, by Lang Jinghe	
03	子宫内膜异位症基础与临床研究的几个问题	郎景和 (11)
03	Some Problems on the Basic and Clinical Study on Endometriosis, by Lang Jinghe	
04	子宫内膜异位症基础研究进展	谭先杰 郎景和 (14)
04	Progress of Basic Study on Endometriosis, by Tag Xianjie, Lang Jinghe	
05	第七届国际子宫内膜异位症会议纪要	郎景和 谭先杰 (19)
05	Summary of World Congress on Endometriosis, by Lang Jinghe, Tan Xianjie	
06	第八届国际子宫内膜异位症会议纪要	郎景和 冷金花 赵 栋 钟 森 (26)
06	Summary of World Congress on Endometriosis, by Lang Jinghe, Leng Jinhua, Zhao Dong, Zhong Sen	
07	第一届全国内异症会议纪要	沈 铿 冷金花 朱 兰 (31)
07	Summary of First National Congress on Endometriosis, by Shen Keng, Leng Jinhua, Zhu Lan	
08	子宫内膜异位症流行病学 (一)	潘凌亚 (35)
08	Epidemiology of Endometriosis (Part I), by Pan Lingya	
09	子宫内膜异位症流行病学 (二)	姜雪莺 郎景和 (46)
09	Epidemiology of Endometriosis (Part II) by Jiang Xueying, Lang Jinghe	
10	子宫内膜异位症发病机制研究 (一)	赵 栋 郎景和 (51)
10	Pathogenesis of Endometriosis (Part I), by Zhao Dong, Lang Jinghe	
11	子宫内膜异位症发病机制 (二)	姜雪莺 郎景和 (57)
11	Pathogenesis of Endometriosis (Part II), by Jiang Xueying, Lang Jinghe	
12	子宫内膜异位症发病相关因素研究	唐历华 郎景和 (60)
12	Aetiology of Endometriosis, by Tang Lihua, Lang Jinghe	

- 13 子宫内膜异位症遗传性和基因异常 王立杰 郎景和 (66)
- 13 Hereditary Tendency and Genetics of Endometriosis, by
Wang Lijie, Lang Jinghe
- 14 细胞粘附分子与子宫内膜异位症 (一) 戴毅 郎景和 (73)
- 14 Cellular Adhesion Molecular and Endometriosis (Part I),
by Dai Yi, Lang Jinghe
- 15 细胞粘附分子与子宫内膜异位症 (二) 赵栋 郎景和 (79)
- 15 Cellular Adhesion Molecular and Endometriosis (Part II),
by Zhao Dong, Lang Jinghe
- 16 VCAM、ICAM - 1 的结构与功能 栾英姿 郎景和 (84)
- 16 Structure and Biological Function of VCAM and ICAM - 1,
by Luan Yingzi, Lang Jinghe
- 17 上皮型钙粘蛋白与子宫内膜异位症及恶性肿瘤 付展薇 郎景和 (98)
- 17 E - cadherin in Endometriosis and Malignant Tumor, by
Fu Chenwei, Lang Jing he
- 18 血管形成调控分子与子宫内膜异位症 谭先杰 郎景和 (104)
- 18 Angiogenesis Regulating Molecules and Endometriosis, by Tan Xianjie,
Lang Jinghe
- 19 基质金属蛋白酶与子宫内膜异位症 李艳 郎景和 (116)
- 19 Matrix Metalloproteinases and Endometriosis, by Li Yan, Lang Jinghe
- 20 转化生长因子 - β 与子宫内膜异位症 孙阳春 郎景和 (127)
- 20 Transforming Growth Factor - β (TGF - β) and Endometriosis, by Sun
Yangchun, Lang Jinghe
- 21 子宫内膜异位症免疫学研究 (一) 朱兰 郎景和 (132)
- 21 Immunology of Endometriosis (Part I), by Zhu Lan, Lang Jinghe
- 22 子宫内膜异位症免疫学研究 (二) 钟森 郎景和 (136)
- 22 Immunology of Endometriosis (Part II), by Zhong Sen, Lang Jinghe
- 23 在位内膜与异位内膜分子生物学研究 马良坤 郁琦 (143)
- 23 Molecular Biology of Eutopic and Ectopic Endometrium, by
Ma Liangkun, Yu Qi
- 24 RANTES: 一种全能而又颇有争议的细胞因子与子宫内膜异位症
..... 戴毅 郎景和 (149)
- 24 RANTES: A Versatile and Controversial Chemokine and Endometriosis,
by Dai Yi, Lang Jinghe
- 25 不同部位子宫内膜异位症发生机制 栾英姿 郎景和 (153)
- 25 Distinct Pathogenesis in Different Localizations of Endometrial Lesions,
by Luan Yingzi, Lang Jinghe
- 26 子宫内膜异位症临床病理类型及其对处理的意义 郎景和 (160)
- 26 The Clinicopathological Types of Endometriosis and the Significance for

- Management, by Lang Jinghe
- 27 子宫肌腺症 王友芳 (171)
- 27 Adenomyosis, by Wang Youfang
- 28 子宫内膜异位症与疼痛 李志刚 冷金花 郎景和 (180)
- 28 Endometriosis and Pain, by Li Zhigang, Leng Jinhua, Lang Jinghe
- 29 子宫内膜异位症与肿瘤标志物 金 滢 冷金花 (187)
- 29 Endometriosis and the Tumor Marker, by Jin Ying, Leng Jinhua
- 30 子宫内膜异位症诊断与治疗进展 冷金花 郎景和 杨佳欣 (192)
- 30 Diagnosis and Management of Endometriosis, by Leng Jinhua,
Lang Jinghe, Yang Jiaxin
- 31 子宫内膜异位症分期 李华军 郎景和 (196)
- 31 Classification and Staging of Endometriosis, by Li Huajun, Lang Jinghe
- 32 深部结节子宫内膜异位症诊断与治疗 龚晓明 冷金花 (202)
- 32 Deep Endometriosis: Diagnosis and Treatment, by Gong Xiaoming,
Leng Jinhua
- 33 子宫内膜异位症治疗方法初探 丁小曼 郎景和 (208)
- 33 The Preliminary Study on Treatment of Endometriosis, by Ding Xiaoman,
Lang Jinghe
- 34 子宫内膜异位症药物治疗 丁小曼 冷金花 郎景和 (211)
- 34 Medical Treatment of Endometriosis, by Ding Xiaoman, Leng Jinhua,
Lang Jinghe
- 35 促性腺激素释放激素激动剂 (GnRHa) 在子宫内膜异位症治疗中的
应用 王含必 郎景和 (215)
- 35 Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists (GnRHa) for Treatment of
Endometriosis, by Wang Hanbi, Lang Jinghe
- 36 子宫内膜异位症手术治疗 刘殊凤 (220)
- 36 Surgical Treatment of Endometriosis, by Liu Zhufeng
- 37 超声波技术在子宫内膜异位症诊治中的应用 孙大为 (223)
- 37 Ultrasonography: its Use in Diagnosing and Treating of Endometriosis and
its Clinical Application, by Sun Dawei
- 38 芳香化酶与子宫内膜异位症 (一) 丁小曼 冷金花 郎景和 (228)
- 38 Aromatase and Endometriosis (Part I), by Ding Xiaoman,
Leng Jinhua, Lang Jinghe
- 39 芳香化酶与子宫内膜异位症 (二) 赵学英 郎景和 (234)
- 39 Aromatase and Endometriosis (Part II), by Zhao Xueying,
Lang Jinghe
- 40 盆腔外子宫内膜异位症诊断治疗 刘海元 冷金花 郎景和 (243)
- 40 Extrapelvic Endometriosis: Diagnosis and Treatment, by Liu Haiyuan,
Leng Jinhua Lang Jinghe

- 41 青少年子宫内膜异位症 杨佳欣 冷金花 沈 铿 郎景和 (246)
- 41 Endometriosis in Adolescents, by Yang Jiaxin, Leng Jinhua,
Shen Keng Lnaq Jinghe
- 42 复发性子宫内膜异位症诊断治疗 金仙玉 冷金花 (249)
- 42 Recurrent Endometriosis: Diagnosis and Management, by Jin Xianyu,
Leng Jinhua
- 43 子宫内膜异位症患者的 HRT 问题 郁 琦 何芳芳 (256)
- 43 Hormone Replacement Therapy in Patients with Endometriosis,
by Yu Qi, He Fangfang
- 44 子宫内膜异位症与不孕 金 力 郎景和 (263)
- 44 Endometriosis and Infertility, by Jin Li, Lang Jinghe
- 45 子宫内膜异位症恶变问题 冷金花 郎景和 郭丽娜 (271)
- 45 Malignant Transformation of Endometriosis, by Leng Jinhua,
Lang Jinghe, Guo Lina
- 46 循证医学与子宫内膜异位症 宋英娜 沈 铿 郎景和 (277)
- 46 Evidence Based Medicine for the Mangement of Endometriosis,
by Song Yingna, Shen Keng, larg Jinghe
- 47 子宫内膜异位症公众教育 邓 娜 郎景和 (280)
- 47 Health Education for Endometriosis, by Deng Shan, Lang Jinghe

01 子宫内膜异位症研究进展

郎景和

提 要 子宫内膜异位症是免疫性疾病和激素依赖性疾病, MMPs、TIMPs、血管内皮生长因子以及其他细胞因子在内膜种植中起重要作用。腹腔镜检是该病诊断的金标准。三期疗法对活动病变有良好效果, GnRH_a能达到充分的卵巢抑制, 反相添加治疗既可以减除 GnRH_a的副作用, 又能达到抑制异位内膜生长的效果。

关键词 子宫内膜异位症 在位内膜 异位内膜 遗传 基质金属蛋白酶 血管内皮生长因子 促性腺激素释放素激动剂

Abstract Endometriosis is an immunologic and a hormone dependent disease. MMPs, TIMPs, VEGF and other cytokines play an important role in endometriotic implants. Laparoscopy is the golden standard of diagnosis. Three phase therapy is the best treatment in active disease. GnRH agonists (GnRH_a) can achieve ovarian suppression fully. Add-back therapy would be complete without the side effects of GnRH_a and resulting hypoestrogenemia of ectopic endometrium.

Key words Endometriosis Eutopic endometrium Ectopic endometrium Genetics Matrix metalloproteinase (MMP) Vascular endothelial growth factor (VEGF) Gonadotropin releasing hormone agonists (GnRH_a)

子宫内膜异位症 (endometriosis, EM) 在育龄妇女中有 10% 的发病率, 且有明显上升的趋势, 成为一种“现代病”, 多发病。80% 的病人有明显的痛经, 50% 合并不育, 严重地影响青中年妇女的健康和生活质量。

EM 是一种良性疾病, 但它表现的细胞增生、浸润和复发性, 使之成为难治之症。尽管现今的研究日渐深入, 但对其发病机制尚未清楚解释, 治疗结果亦不理想。

1860 年, Von Rokitansky 首先描述了该病。1922 年 Sampson 报告了 23 例, 并提出“经血倒流”学说, 首次以“巧克力囊肿”(chocolate cyst) 命名卵巢子宫内膜异位症。这期间的治疗方法很少。50 年代开始应用药物治疗; 60 年代有 6 种激素药物治疗, 启用“假孕疗法”; 1971 年, Greenblatt 首先用达那唑 (danazol) 治疗 EM, 可谓“假绝经疗法”。从 80 年代始,

促性腺激素释放素激动剂（GnRHa）问世并用于治疗 EM，开始了 EM 治疗新里程。对其引起的低雌激素症状给予反相添加（add-back）治疗是 90 年代后的进步。

传统的观念认为 EM 即为子宫内膜超出子宫腔范围的外在性生长。近年学者们提出，卵巢激素依赖的内膜异位现象是常见的或者说是生理情况，或称之为“月经副现象”。所以应该说，只有当异位的内膜反复周期性出血，引起病理进展，并出现症状时方能被认为是作为疾病的子宫内膜异位症^[1]。

1 发病机制

子宫内膜异位症是个令人迷惑不解的妇科疾病。在 1998 年 6 月召开的第 6 届世界子宫内膜异位症研讨会上，学者们提出：

- EM 是个遗传性疾病
- EM 是个免疫性疾病
- EM 是个炎症性疾病
- EM 是个由于出血引起的疾病
- EM 是个器官依赖性疾病
- EM 是个激素依赖性疾病。

这正表明我们对其认识不清，或者说它是多因素形成的疾病。EM 有一定的遗传倾向，在姊妹间的发病流行高于普通人群，且双胞胎姊妹之痛经发作时间非常一致。杂合性丢失（LOH）在 EM 病人中高达 40%^[2]。

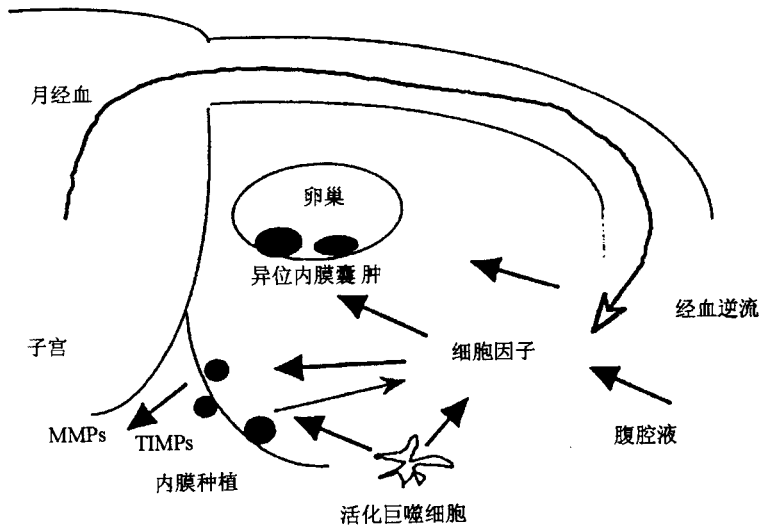


图 1 盆腔子宫内膜异位症分子生物学因素示意图

在盆腹腔壁、腹腔液中，有很多生长因子、酶、酶抑制因子和其他因子，它们可能源于残余细胞、异位内膜细胞，并使之在盆腹腔或身体其他部位生长增生（图 1）。在这种类似于恶性肿瘤的浸润性中，基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMP）起着重要作用。它可以降解细胞外基质（ECM），使异位细胞植入。同时亦发现有四种 MMP 的天然抑制剂

(TIMPs)。因此，研究 MMPs 和 TIMPs 的表达和干预是很有意义的。血管的形成和调控也是异位内膜种植、侵袭的重要因素。如血管内皮生长因子（VEGF）可能是其中最关键的刺激因子；整合素 $\alpha V\beta 3$ 、 $\alpha V\beta 5$ 是特异性表达在血管内皮细胞表面的粘附因子，在介导内皮细胞和 ECM 相互接触中起作用^[3-7]。

正如前述，EM 是激素依赖性疾病，受雌二醇（ E_2 ）的作用而发生、发展。它不但受血浆中 E_2 水平的影响，更取决于靶细胞内自身 E_2 的合成和代谢。而参与后者的合成与代谢的有两种重要的酶，类固醇合成酶（P450）和 I 型 17β -羟类固醇脱氢酶（ $17HSD_I$ ）。前者催化雄激素转化为雌激素的反应及 E_1 转化为 E_2 的反应。 E_2 的代谢异常和升高是与 EM 相关的^[8]。

在腹腔液中，巨噬细胞和自然杀伤（NK）细胞活性的改变也会降低对异位内膜细胞的吞噬作用；而巨噬细胞活化后的表达生长因子（ $TGF-\beta$ ）也能提高细胞的粘附性。一些细胞因子（如 IL-6、IL-8 等）的表达在 EM 者亦高于正常人^[9]。

此外，异位内膜（ectopic endometrium）和在位内膜（eutopic endometrium）形态是否真的相同，或者是否有基因表达的差异也是颇令人感兴趣的^[10]。

2 病理表现

子宫内膜异位症的病变有广泛性和多形（多样）性的特点。EM 在身体内几乎无所不在，依次是卵巢、子宫直肠窝、盆腔腹膜、腹壁切口、膀胱壁、子宫颈、输卵管、肠壁、外阴阴道及其他（图 2）^[11]。

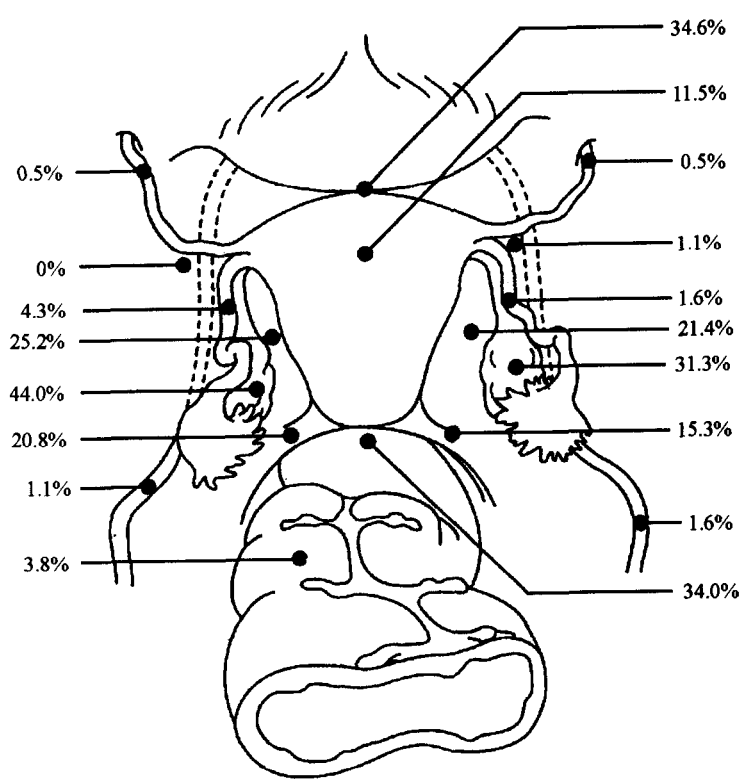


图 2 子宫内膜异位病灶的分布

它的多形性表现在颜色和形态的各种变化，这与病变的活动状态、内膜细胞和腺体的组成、血管丰富情况与出血等有关。红色病变表明血管网丰富，病变活跃，甚至前列腺素(PG)含量高。病变进展，反复出血或组织水肿，腺体扩张，则呈棕色病变。紫色病变(或黑蓝色)是腺体出血、坏死、陈旧积血的表现，其典型为“巧克力囊肿”或紫结节。而白色病变是血管减少，腺体、间质纤维化或瘢痕粘连的表现。当然，各种病变并非“同发”，在一个病人体内可同时存在。外观的形态可以是斑块、结节、水泡、囊肿、缺损及粘连等。

EM 的临床分期从 1973 年的 Acosta 轻、中、重度到 1985 年改良的美国生育协会(rAFS)的打分评度，尚难尽完善。rAFS 的分期标准是根据卵巢、腹膜病变的大小、卵巢和输卵管粘连的程度以及直肠窝的封闭情况进行评分的。这种分期未能考虑病变的多形性和功能状况，即活动性(红色病变)与非活动性(白色病变)，而其治疗选择和治疗预后是有区别的。临床上可将病变分为三种类型：腹膜型、卵巢型和深部结节型。如若将 EM 按临床类型、病变的活动状态及 rAFS 三者结合起来判定，并增加对病人疼痛的描述，则更有治疗意义^[12,13]。

EM 的诊断多不困难。根据其痛经、不育的临床症状及宫骶韧带结节、触痛或附件团块等体检发现，以及 B 超扫描等影像检验、血清 CA125 检测，可以作出初步判断，但腹腔镜检仍是 EM 诊断的金标准，并能作 rAFS 分期。对于本病不主张作“试验治疗”，特别是较长时间的未经证实诊断的试验治疗。

3 治 疗

EM 的治疗应达到以下几个目标：①任何卵巢肿物均应除外恶性；②尽可能切除异位病灶，减轻症状；③减少卵巢损伤，保护滤泡；④分解粘连、减少术后粘连，促进妊娠；⑤减少复发。

亦如魁北克会议提出的五个“最好的治疗”(best therapy)，即：腹腔镜是最好的治疗、卵巢抑制是最好的治疗、“三阶段”治疗是最好的治疗、妊娠是最好的治疗、助孕技术是最好的治疗。

手术，腹腔镜抑或开腹，是必要的、首先进行的。它可以明确病变，明确程度、类型、活动状况，进行切除、破坏而减灭病变，分离粘连，有助于妊娠，也可减轻症状，减少或预防复发。治疗要考虑病人的年龄、症状、生育要求，以及 EM 的部位、分期和病变的活动性等。手术的方式和范围可大致分为三种(附表)。

附表 子宫内膜异位症的手术治疗

术 式	手术范围	适应证	有效率	复发率
保守性手术 (保留生育功能)	剥除“巧克力囊肿”、切除或烧灼病灶、分离粘连、输卵管整形、悬吊子宫	年轻，渴望生育，轻、中度病例	80% ~ 90%	50%
半根治性手术 (保留卵巢功能)	切除子宫、卵巢病变，保留另一侧卵巢	较年轻，无生育要求，中重度病例	80%	20%
根治性手术	切除全子宫、双附件及所有可见病灶	年龄较大，无生育要求，重度病例	95%	0% ~ 1% (和雌激素替代治疗有关)

如表所示, 尽管手术有很高的有效率, 但亦有相当的复发机会, 特别是保守性及半根治性手术后, 所以术后的药物治疗是非常必要的。这种复发的潜在危险是因为: 有时 EM 存在, 而症状不明显; 或病灶深隐未被发现而遗留; 或病灶复发以及产生新的病灶。

所谓“三阶段”或“三期”治疗(three phase therapy)是 1998 年德国子宫内膜异位症基金会提出的, 即手术(腹腔镜或开腹)→药物(术后 6 个月)→腹腔镜手术。同时, 报告了 544 例治疗经验, 包括 324 例疼痛和 220 例不育病人。结果显示, 活动性疾病(active disease)的复发率、复发间隔在三期治疗组均有改善; 而非活动性疾病(inactive disease)则未从上述治疗中获得好处。

在经历了“假孕”和“假绝经”的各种药物治疗后, 现今最受推崇的药物是 GnRHa。GnRHa 的作用机制是通过下调垂体促性腺激素的分泌, 使 FSH、LH 分泌减少, 造成体内低雌激素状态, 起到药物暂时去势作用而达到治疗目的。此外, GnRHa 对卵巢亦有直接抑制作用。很多文献证明其应用有效而安全。

应用 GnRHa 6 个月比 3 个月疗效更好。在治疗 12 个月后随访, 前者分期的记分低, 症状的复发率亦低。例如, 6 个月治疗组, 其基线记分是 24.3, 终结记分是 13.9, 下降了 42.8%; 而 3 个月治疗组, 分别是 36 和 29, 只下降了 19.45%。此外, 子宫内膜异位症是一种进行性疾病, 其发病和浸润都随年龄(生育年龄段)而增加。早期治疗可以明显减少其复发。高期别者更容易遭致复发。如轻度的 5 年复发率是 36.9%, 而重度者复发率是 74.4%。这也如同肿瘤应“早诊断、早治疗”^[14-16]。

GnRHa 应用的最大问题是体内低雌激素引起的更年期症状, 如潮热、出汗、阴道干涩、烦躁、抑郁及骨丢失、关节疼痛等。为改善其症状, 使之能坚持用药的方法是在给予 GnRHa 同时补充雌激素, 即“反向添加”治疗。给予的雌激素的量非常重要, 它能减少副反应, 又不降低 GnRHa 的治疗效果。这个剂量称“窗口”(window)或“限界”(threshold)剂量。雌激素的剂量有个体差异, 更主要的是各种组织对雌激素的敏感性不同, 如血管神经症状的抑制是 30pg/ml, 骨代谢是 20~40pg/ml, EM 的生长是 20~40pg/ml。所以, 若使雌激素的补充达到体内 30pg/ml 左右, 则可以最大限度地抑制异位内膜的生长, 又防止骨质脱失。为此, 现今给予的“窗口”剂量是结合雌激素(倍美力 conjugated estrogen, CE)0.625mg, 同时加甲孕酮 5.0mg; 或者倍美力 0.3mg, 同时加甲孕酮 2.0mg, 均每日 1 次。可以在应用 GnRHa 2~3 个月后开始给予反相添加治疗。反相添加除明显改善症状外, 骨密度(BMD)的下降也会减少。一组研究表明, 给予反相添加者 BMD 下降仅为 1%~2%, 而对照组(给予安慰剂)则有 4% 的发生率^[17,18]。

妊娠不仅是年轻病人的主要求治目的, 其本身也是对 EM 的最好治疗。所以, 助孕技术应列为 EM 治疗的方案之中。先从促排卵、宫腔内精子注射开始, 若未能成功, 或病情重, 则考虑试管婴儿(IVF)。加拿大麦克尔大学对 2 735 名病人施行 IVF5 055 周期, 773 例获临床妊娠(28.26%), 518 例活产。受孕率不受期别限制, 子宫腺肌症者亦可获得成功。

EM 的治疗选择尚有许多争议。如轻型 EM 是否需要治疗; 治疗对疼痛的缓解和不育的改善都不甚理想; GnRHa 的副作用和费用影响了该药的应用。虽然应有一个规范化的治疗原则, 但根据病人的临床表现、意愿, 施行个体化治疗也是十分重要的。

参 考 文 献

1. Brosens IA Endometriosis – a disease because it is characterized by bleeding. *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 176:263 ~ 267.
2. Stephen K. The genetics of endometriosis. *J Reprod Med*, 1998, 43:263 ~ 268.
3. Kokorine I, Nisolle M, Donnez J, et al. Expression of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase – 1) is related to the activity of human endometriotic lesions. *Fertil Steril*, 1997, 68:246 ~ 251.
4. Juan C, Irwin DK, Ralph BL, et al. Human endometrial matrix metalloproteinase – 2, a putative menstrual proteinase. *J Clin Invest*, 1996, 97:438 ~ 447.
5. Hulboy. Matrix metalloproteinase as mediators of reproductive function. *Mol Human Reprod*, 1997, 3:27 ~ 45.
6. Oral E, Taga t, Akira S. Peritoneal growth factors and endometriosis. *Semin Reprod Endocrinol*, 1996, 14:257 ~ 267.
7. Huang JC, Papasakelariou C, Dawood MY. Epidermal growth factor in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril*, 1996, 65:931 ~ 934.
8. Vignali M. Molecular action of GnRH analogues on ectopic endometrial cells. *Gynecol Obstet Invest*, 1998, 45:2 ~ 5.
9. Guidice LC, Tazulce SI, Swiersz L Status of current research on endometriosis. *J Reprod Med*, 1998, 43:252 ~ 262.
10. Oral L, Arici S. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997, 24:219 ~ 233.
11. Brosens L Diagnosis of endometriosis. *Semin Reprod Endocrinol*, 1997, 15:229 ~ 233.
12. Abdalla H, Rizk B. Endometriosis. 1st ed. London: U. K. Wellingborough, 1998, 22 ~ 27.
13. Bis KG, Vrachliotis TG, Agrawal R, et al. Pelvic endometriosis: MR imaging spectrum with laparoscopic correlation and diagnosis pitfalls. *Radiographics*, 1997, 17:639 ~ 655.
14. Schindler AE Leuporelin in benign gynecological disorders. *Hormona Thera Obstet Gynecol*, 1998, 3:4 ~ 9.
15. Hemming R. Combined treatment of endometriosis: GnRH agonist and laparoscopic surgery. *J Reprod Med*, 1998, 42:316 ~ 320.
16. Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry KA, et al. Prospective randomized double blind trial of 3 versus 6 months of norethindrone therapy for endometriosis associated with pelvic pain. *Fertil Steril*, 1995, 63:955 ~ 962.
17. Edmonds EJ. Add – back therapy in the treatment of endometriosis: the European experience. *Br J Obstet Gynecol*, 1996, 103 (Suppl 14) :10 ~ 13.
18. Freundl G, Godtke K, Gnoth CH, et al. Steroidal “add back” therapy in patients treated with GnRH agonists. *Gynecol Obstet Invest*, 1998, 45:22 ~ 30.

(原载于: 引进国外医药技术与设备, 1999, 5 (8) :16 ~ 19)

02 加强子宫内膜异位症基础与临床研究

郎景和

1983年,本刊第18卷第2期发表了已故吴葆桢教授“子宫内膜异位症有待解决的几个问题”的重要文章。十余年过去了,我们的同道已经在子宫内膜异位症(内异症)的基础与临床研究方面取得了较大进展,并于今年召开了首届内异症的专题学术会议,表明内异症的诊治在新世纪的开始已进入了一个新的阶段。

内异症依然是个令人迷惑的疾病,对它的未知数甚多:发病的确切机制仍不清楚;引起疼痛和不孕的原因难以阐述周详;治疗效果不理想,至少有50%的复发率。所以,吴教授提出的几个问题,可以说还没有从根本上解决。况且,又出现了一些新问题,需要我们从基础到临床进行全面深入的研究。

1 流行病学调查

可以完全肯定地说,内异症的发病会日益增多。所谓的慢性盆腔疼痛,经腹腔镜检查证实有71%是内异症;如若合并不育,则内异症的可能性达84%。在未来,内异症的增加,除了目前所知的原因以外,食物、毒物及环境因素亦将起重要作用。近年,已有关于二恶英(dioxins)引发内异症的研究报道。

内异症的流行病学调查涉及的重要问题是明确诊断,腹腔镜检查是诊断的金标准。但有时诊断不一定能得到组织学证实,如陈旧性的白色病变,甚至“巧克力囊肿”等,但内镜下的观察毕竟有可信赖的描述。多数情况下,如人群调查或初诊病例,往往依靠症状,如激素依赖性出血或者月经期疼痛为诊断的依据,或者根据盆腔检查及某些实验室检查(B超扫描、血清CA125、抗子宫内膜抗体检测等)做出诊断。这有可能使诊断变得容易接受,但严格地讲,这个诊断是不确切的,除非经过临床调查和手术证实,上述几项的联合指标方可作为诊断标准。尽管我们说疼痛是内异症的主要症状,但仍有30%的病人完全没有症状,或者疼痛与病变部位不一致。这些,都应该在流行病学调查中予以考虑。

另一个值得提出的是,内异症的分期系统仍不完善。改良的美国生育协会(rAFS)分期法已延用至今,该分期法虽可量化病变的范围和粘连的程度,但不能表达疼痛这一主要症状,也不能体现病变的类型,即同一期别可能是不同的病变,如活动性抑或不活动性病变,对治疗的指导意义也有限。所以,分期和疼痛的不一致是目前分期系统的最大问题。对内异症良好的理解,需要改善现有的分期系统。

不难理解,只有经过大样本的流行病学调查,才能深入了解内异症发病的增加及其危险因素,并且摸索出可行的普查方法。这将对认识内异症的发病学提供巨大帮助。

2 发病机制的研究

内异症发病学说纷纭,仍以经血倒流、种植和体腔上皮化生学说为主导理论。解决问题的关键,在于科学解释、模型建立及临床循证。

众所周知,经血逆流很普遍(可达80%~90%),甚至种植亦不少见,但为何其中的10%~20%得以生长、出血,发生病变?

就免疫理论而言,月经血为盆腔的“入侵者”,内异症乃为“宿主”(病人)的反应。经血逆流、种植理论的确立,需具备4个基本条件: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活的;③细胞须有能力移植到盆腔器官上;④内异症的解剖分布必须与脱落细胞的种植原理相一致。由此可见,经血逆流、种植只能诠释腹膜及部分卵巢内异症,而其他部位的内异症则难以此解疑。

现今的研究还认为,子宫内膜细胞(腺体和间质)异位种植、生长,需要经粘附、侵袭和血管形成这一程式,其中的调节,或以此为目标的干预,将成为内异症治疗新策略的实验和理论基础。

雌激素及其受体在内异症发生中起重要作用,其反应失控或雌激素受体升高,则可促使内异症的发生、发展,故乃称“激素依赖性疾病”。局部环境因素也是内异症发生的必要条件,在盆腹腔、腹腔液中的各种生长因子、酶、酶抑制因子对内异症形成的促进或抑制作用,是值得深入研究的。

在内异症中,免疫问题是研究时间最长、问题最多的。目前,逐渐形成了这样的基本认识或理论:从免疫效应而言,子宫是个特惠的或豁免的部位,以生殖而论,它“宽容”了胎儿。但子宫内膜则不能“分享”绝大多数其他组织的免疫耐受,当其脱离子宫或进入有免疫能力的环境时,则成为免疫进攻的对象。免疫反应以抗体产生为其特征,并以吞噬细胞等将其“隐藏”,而使异位内膜持续存在;或者由于机体耐受下降,引起自动免疫疾病,发生慢性炎症,并最终形成腹膜瘢痕化。在这一过程中,粘附因子起重要作用,这些分子的行为在异位内膜与在位内膜是不同的,甚至逆流的内膜碎片就有所不同。

在1998年魁北克会议上,学者们提出内异症可能是一种遗传性疾病,故近年对其遗传问题关注甚多。现已发现,内异症有家族发病倾向和集聚性,值得对其进行流行病学调查。内异症的基因研究也已引起广泛兴趣,采用基因差异聚合酶链反应技术和比较性基因组杂交法发现了内异症在位内膜和异位内膜的基因差异。这将预示基因差异是:①内异症病人和正常者的根本差异;②异位内膜与在位内膜的一种差异;③经血逆流或经血内膜碎片是否在异地粘附、侵袭、生长或具不同能力的关键;④内异症基因治疗的理论和实验基础。

3 临床病理类型及恶变问题

内异症具有临床病变的广泛性和病理表现的多样性,其临床病理类型未臻统一,通常分为腹膜型、卵巢型和深部结节型;其组织发生、临床病理表现,甚至治疗等,亦不尽相同。近年,有学者提出它们是3种可以区分的疾病。

腹膜内异症(peritoneal endometriosis, PEM)是最常见的一种内异症,广泛分布在盆腹腔腹膜,可以形成各种表现,多达10余种,主要是红色、黑色及白色3大类。又可根据其病理发展过程,分为4个阶段,即镜下病变、早期病变、进展性病变和愈合性病变。镜下病变是肉眼无异常发现的潜在病变;早期和进展性病变都有明显活性,是活动性病变;而愈合性病变是纤维化或瘢痕化,属非活动性病变。它们的病理组织学和生物学活性都不尽相同,对治疗反应有明显差异,因此治疗对策亦应有所区别。

卵巢内异症(ovarian endometriosis, OEM)也是十分常见的。现可根据其大体观察、囊肿内容和囊壁去除情况,将其分为原发性(I型)和继发性(II型)两种类型,后者又有A、

B、C3 个亚型之别。我们甚至可以认为 I 型和 II 型在发生上有某种不同：I 型更趋于与一般腹膜种植相似，只不过位于卵巢表面；而 II 型可能有卵巢功能性肿瘤的基础，进而发生内异症，或种植侵入，或上皮化生。

直肠阴道内异症（rectovaginal endometriosis, RVEM）是特殊部位的深部结节，应将直肠子宫窝的腹膜种植与阴道直肠间隔结节（直肠子宫腹膜基本光滑）区分开来。前者是腹膜内异症，后者是由苗勒管残迹化生而来，其结构很像是子宫腺肌瘤，在有活性的腺上皮和少量间质周围包绕明显的平滑肌增生是其特点。

内异症是良性病变，但其浸润破坏、转移及复发性，呈现了临床上的恶性行为。值得注意的是，确有一定数量的内异症可以恶变，一般报道为 0.7% ~ 1.0%。早在 1925 年，Sampson 就提出了内异症恶变的诊断标准，但近年来人们重视的是，所谓 1% 的恶变率可能是个保守的统计，实际的发生要明显地高出这个数字。不典型内异症的病理特点是细胞的异型性，可能是一种癌前病变。内异症恶变主要为卵巢子宫内膜样癌和卵巢透明细胞癌。有人还提到，22.6% 的卵巢子宫内膜样癌和 36.0% 的透明细胞癌与卵巢不典型内异症有关。

因此，除了要深入研究内异症的组织学变化及分子差异外，临床上也要对这种常见病的可能潜在恶变予以重视，如卵巢内异症囊肿过大，直径 > 10cm 或有明显增大趋势；绝经后又有复发；疼痛节律改变；以及血清 CA125 过高（> 200kIU/L）；影像学检查发现囊肿内有实质性或乳头状结构等。要养成常规检查切除标本的习惯，必要时送冷冻切片检查。应特别强调，在未明确诊断时慎重使用试验性治疗，尤其是长期试验性治疗——这有可能贻误病情或掩盖恶变的存在。

4 治疗

内异症的治疗应该达到 4 个目的：①预防及控制疼痛；②减缩及去除病灶；③治疗及促进生育；④预防及减少复发。为此，学者们提出了 5 个最好的治疗手段：①腹腔镜；②卵巢抑制；③“三期疗法”；④妊娠；⑤助孕技术。可以认为，上述几点也是选择治疗方法的原则，同时，还要根据病人的年龄、症状程度、病变轻重、婚姻及妊娠要求以及过去的治疗状况，综合分析考虑，做到治疗的个体化。

从治疗策略而论，腹腔镜或开腹手术是必要的、首先要实行的，它可以确定诊断，明确病变的程度、类型、活动情况，进行减灭、切除、分离粘连，以减轻症状，促进妊娠，也可减少和预防复发。根据病人的年龄、症状和生育要求，内异症的部位、分期和病变的活动性，目前将手术分为保守性（保留生育功能）、半根治性（切除子宫、保留卵巢功能）和根治性手术（切除子宫、卵巢及所见病灶）。手术效果是较好的，但都有一定的复发机会，特别是保守性和半根治性手术。

术后的处理，一是对有生育要求者的助孕治疗，一是巩固手术效果的药物治疗。

药物治疗要达到卵巢抑制，“假孕”或“假绝经”均可选择。但自 20 世纪 80 年代以后，更主张用促性腺激素释放激素激动剂（GnRH-a）达到药物暂时性去势状态，而其所引起的低雌激素副反应，可以用反相添加治疗加以克服，也已摸索出了既能减轻副反应，又不降低治疗效果的应用雌激素的“窗口剂量”。

妊娠不仅是年轻病人的主要就医目的，其本身也是对内异症的最好治疗。可积极采用助孕技术，特别是体外受精-胚胎移植（IVF-ET）。遗憾的是，内异症病人的 IVF-ET 成功率比其他不孕者低，可能和卵子质量有关。内异症病人的不孕和助孕治疗值得进一步研究。