

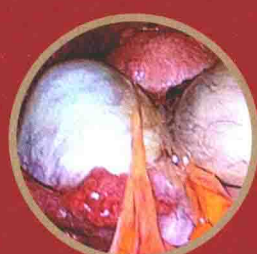
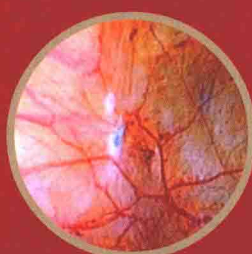
ENDOMETRIOSIS

子宫内膜异位症

第2版

主 编 徐丛剑 郭孙伟

副主编 刘惜时 孙晓溪



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

ENDOMETRIOSIS

子宫内膜异位症

第2版

主 编 徐丛剑 郭孙伟

副主编 刘惜时 孙晓溪

编 者 (按姓氏笔画排序)

丁 鼎 丁景新 卢 媛 朱芝玲 任芸芸

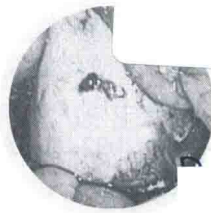
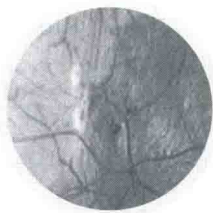
华克勤 刘惜时 许 华 孙晓溪 李大金

李桂玲 张 晶 张国福 张信美 易晓芳

周先荣 郑韵熹 姜 伟 袁 蕾 聂姬婵

徐 萍 徐丛剑 郭孙伟 曹 琦 鹿 欣

秘 书 袁 蕾 姜 伟



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目 (CIP) 数据

子宫内膜异位症/徐丛剑,郭孙伟主编.—2 版.—北京:人民卫生出版社,2015

ISBN 978-7-117-20517-7

I. ①子… II. ①徐…②郭… III. ①子宫内膜异位症-诊疗 IV. ①R711.71

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 061803 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询,在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导,医学数据库服务,医学教育资源,大众健康资讯

版权所有,侵权必究!

子宫内膜异位症

第 2 版

主 编:徐丛剑 郭孙伟

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京盛通印刷股份有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:16

字 数:389 千字

版 次:2002 年 10 月第 1 版 2015 年 7 月第 2 版

2015 年 7 月第 2 版第 1 次印刷(总第 3 次印刷)

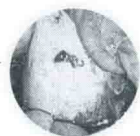
标准书号:ISBN 978-7-117-20517-7/R·20518

定 价:78.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前言



子宫内膜异位症自 1860 年 Rokitarlsky 首次报道,迄今已有 150 余年的历史。公认为“谜一样”的疾病,常常导致痛经、不孕、慢性盆腔痛等症状,严重影响了患者的生活质量和工作效率,给个人、家庭和社会造成很大的经济负担。近年来,随着患病率上升及患病人群年轻化的趋势,子宫内膜异位症已然成为一个亟待解决的公共卫生问题。

《子宫内膜异位症》(第 1 版)出版距今已有 13 年了。在这段时间里,子宫内膜异位症的基础和临床研究领域均取得了一些令人欣喜的新进展,对该病的认识、诊断和治疗较以前均有长足的进步。但是,对这一个“谜一样”的疾病,我们对其发生、发展机制、疼痛的分子生物学及神经生物学机制、不孕的机制,还有太多的未知、不明和困惑。在诊治层面上,还有许许多多的不尽人意和遗憾。因此国内外众多学者仍在不断深入研究。除每 3 年一次的世界子宫内膜异位症大会外,亚洲、欧洲等地区也已定期举办区域性的子宫内膜异位症大会,共同探讨关于子宫内膜异位症诸多不解之谜。尽管该病已引起众多临床及基础科研人员乃至卫生决策人士的重视,国内外有关子宫内膜异位症的各类专业会议甚多,基础研究和临床的报道也层出不穷,但有关该病的中文专著可谓寥若晨星。据此,我们结合自身的研究积累及工作实践,总结国内外的最新进展,主编了《子宫内膜异位症》(第 2 版),以飨读者。

本书共分十二章,分别阐述了子宫内膜异位症的遗传流行病学、病理发生学、免疫学研究进展及其实验动物模型的制作方法,并从不同侧面介绍了子宫内膜异位症的临床诊断与治疗,对一些特殊类型、特殊部位的子宫内膜异位症也有专门章节加以描述。此外还新增了关于子宫内膜异位症卫生经济学分析、子宫内膜异位症的复发及治疗和相关临床试验等新的内容。书中不仅引用国内外有关专家的独特经验和精辟论述,又有作者自己的一些经验总结及学术见解,其内容丰富、新颖,包含目前国内外最新有关本病的理论研究和临床诊治进展,希望实用性、可读性、参考性强,并企望对增加对子宫内膜异位症的认识及提高诊治水平有所裨益。

英国的威廉·奥斯勒(William Osler)爵士曾言:“He who knows endometriosis knows gynecology”,由此可见子宫内膜异位症在妇科中的重要性。对于这样一个“谜一样”的疾病,还有许许多多未知、未明、争议及困惑。不少妇产科同行,尤其是初入妇产科学界的青年医师,恐怕会觉得,研究这个疾病是非常困难、棘手的。的确,子宫内膜异位症是一个复杂疾病,作为研究或主攻目标,无疑会遇到许多困难和挫折。但是,借用狄更斯的话,这是一个最坏的选择,也是一个最好的选择。“在科学上没有平坦的大道,只有不畏劳



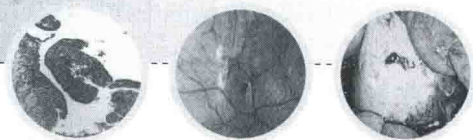
苦沿着陡峭山路攀登的人，才有希望达到光辉的顶点”（马克思语）。毕竟，低风险的投资是低回报，而高风险的投入，才有望取得傲人的回报。我们殷切希望能够和各位同道一起继续深入研究，为最终揭示这个“谜”攻克该病做出贡献，为子宫内膜异位症患者及其家人带来福音。

任何一部专业书，尽管作者/编者的努力，总有或多或少的瑕疵、遗憾、乃至谬误。本书出版之际，我们衷心希望同道、同行们对本书存在的错误和不足能不吝赐教、斧正。欢迎发送邮件至邮箱 renweifuer@pmph.com，或扫描封底二维码，关注“人卫妇产”，对我们的工作予以批评指正，以期再版修订时进一步完善，更好地为大家服务。

徐丛剑 郭孙伟

2015 年 6 月

目 录



第一章 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的流行病学及卫生学经济分析	1
第一节 流行病学概况	1
第二节 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的遗传流行病学	8
第三节 二噁英暴露与子宫内膜异位症	16
第四节 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的卫生经济学分析	18
第五节 子宫内膜异位症/子宫腺肌病流行病学研究现状及展望	23
第二章 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的组织发生与分子生物学	25
第一节 子宫内膜异位症/子宫腺肌病与生殖激素	25
第二节 子宫内膜异位症/子宫腺肌病与免疫机制	31
第三节 子宫内膜异位症和新生血管生成	44
第四节 子宫内膜异位症的表观遗传学	53
第五节 子宫内膜异位症/子宫腺肌病与神经损伤再生	69
第六节 子宫内膜异位症/子宫腺肌病与在位内膜变化	74
第七节 子宫内膜异位症/子宫腺肌病与干细胞分化	78
第三章 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的组织学发生和病理学变化	82
第一节 组织学发生	82
第二节 病理变化	85
第三节 子宫腺肌病病理学	95
第四节 异位内膜组织恶变	96
第四章 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的动物模型	101
第五章 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的临床表现和诊断	113
第一节 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的临床表现	113
第二节 子宫内膜异位症的临床分期	118
第三节 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的辅助检查	123
第四节 子宫内膜异位症的诊断	130



第六章 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的治疗	134
第一节 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的手术治疗	134
第二节 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的药物治疗	141
第三节 子宫内膜异位症的中西医结合治疗	157
第七章 子宫内膜异位症与肿瘤	164
第一节 概述	164
第二节 流行病学	164
第三节 组织学证据	165
第四节 分子生物学证据	166
第八章 子宫内膜异位症/子宫腺肌病与不孕	171
第九章 子宫内膜异位症/子宫腺肌病与疼痛	182
第一节 子宫内膜异位症疼痛的发生机制及处理	182
第二节 子宫腺肌病疼痛发生机制及治疗	188
第十章 特殊类型的子宫内膜异位症	195
第一节 青春期子宫内膜异位症	195
第二节 绝经期子宫内膜异位症	199
第三节 特殊部位的子宫内膜异位症	206
第十一章 子宫内膜异位症的复发及治疗	216
第十二章 子宫内膜异位症的临床试验：现状，反思，挑战和机遇	224
索引	243



第一章

子宫内膜异位症/子宫腺肌病的流行病学及卫生学经济分析

第一节 流行病学概况

一、发病概况

子宫内膜异位症（endometriosis, EM, 简称内异症）是指子宫内膜组织出现在子宫体以外的部位。子宫腺肌病（adenomyosis）是指子宫内膜腺体及/或间质侵入子宫肌层。子宫内膜异位症/子宫腺肌病是一种较常见的妇科疾病，本病常引起患者疼痛、不育、性交困难，导致生活质量下降，就诊次数增多，从而使得医疗费用增加。此外，部分患者丧失劳动力，进一步给社会带来人力和财力的损失。

目前关于子宫内膜异位症/子宫腺肌病的发病率尚无确切资料，不同的研究资料间对于发病率统计的差异，可高达 30 ~ 40 倍，从现有文献报道来看，子宫内膜异位症在人群中的发病率为 3% ~ 6%，子宫腺肌病的发病率在 8% ~ 27%。在不孕的妇女中，子宫内膜异位症的发病率为 17% ~ 47%；在伴有慢性盆腔痛的妇女中，本病的发病率为 2% ~ 74%。不同的研究得出的子宫内膜异位症的发病率可能相差很大，其中存在的偏倚主要来自下述几个方面：

1. 研究对象 有的研究把子宫腺肌病与子宫内膜异位症放在一起统计；而有的研究只考虑了经手术证实的患者；有的则只把有症状的患者列为研究对象，而忽略了那些无症状或症状轻微，或无条件手术治疗的患者。

2. 诊断标准和方法 有的研究是以被调查者的自觉症状作为诊断标准，认为无症状异位子宫内膜的存在只是生理现象而非疾病表现；有的则是以临床医师的经验下结论，把在手术中看到的各种出血或粘连的病灶均视为子宫内膜异位症；另外，有的研究把超声检查结果也算作诊断结论；而有的则以术后病理组织学诊断作为确诊依据。此外，不同的诊断方法也会造成结果的差异：如腹腔镜较之开腹手术更能发现子宫内膜异位症的微小病灶，提高诊断率。

3. 取材 有的研究组将肉眼看似异常的病灶全部送病理组织学检查；而有的则仅取



部分病灶，如外观红色、黑色或是白色的病变，而忽略其他非典型病灶。

尽管不同的流行病学调查对子宫内膜异位症/子宫腺肌病的发病率描述并不完全一致，但近年来的观察表明：本病发病率均有逐渐增加的趋势。可能与下列因素有关：①医务人员对此症的认识逐渐有所提高，加强了警惕。②随着社会的进步，人们对自己的生活质量越来越关注，使无症状或轻微症状就诊人员增多。③腹腔镜诊治术是诊断子宫内膜异位症的“金标准”。比起20年前，腹腔镜诊治技术的应用更加广泛，因此发现了更多子宫内膜异位症的患者。而且随着腹腔镜诊治术的逐渐成熟，对不典型病例的诊断能力也有明显的提升。④广泛开展人工流产作为节育措施，也可能是导致子宫内膜异位症发病率增加的原因之一。⑤月经初潮的提前，生育数量的减少，初次生育年龄的增长都认为与子宫内膜异位症/子宫腺肌病的发病率提高有关。⑥随着妇科病普查的逐渐推广，越来越多无症状的患者在B超检查过程中，发现了本病。但有学者提出，实际发病率可能比现有调查水平下的发病率更高，其中可能的原因有：①腹腔镜诊治术是诊断本病的“金标准”，但是，愿意接受腹腔镜检查，仅仅以明确诊断的患者并不占多数；②性交不通常是子宫内膜异位症/子宫腺肌病的一种临床表现，但部分女性性观念保守，不愿意以此为主诉前来就诊；③有20%~25%的子宫内膜异位症，及35%左右的子宫腺肌病的患者并没有明显的临床表现，此类无症状的患者并没有计算入本病的发病率中；④有部分女性有长期口服避孕药的习惯，以至于掩盖了子宫内膜异位症/子宫腺肌病的相关临床症状，而没有就医。

二、子宫内膜异位症发病的高危因素

流行病学研究结果表明，年龄的增加、低体重、酗酒等不良生活习惯，月经史的异常，家族史等诸多因素，都是子宫内膜异位症发生的危险因素。

（一）社会人口统计方面

1. 年龄 年龄因素被认为是子宫内膜异位症发生的一个决定性因素。本病好发于生育年龄的女性，在临床中被明确诊断为子宫内膜异位症的女性的好发年龄为：25~34岁。初潮前发病者罕有报道，青春期发病少见，绝经后的女性也相对较少发病（参见本书第十章第一节“青春期内膜异位症”，第二节“绝经期内膜异位症”）。在绝经前，随着年龄的增加，发病率逐渐增加。曾有学者所做的流行病学研究表明，15~19岁的女性中发病率为17/（100 000人·年）；40~44岁的女性中发病率为285/（100 000人·年）；而在45~49岁的女性中发病率为184/（100 000人·年）。在新诊断的子宫内膜异位症/子宫腺肌病患者的各年龄段分布中，19岁以下的患者约占12.40%，20~29岁年龄组的患者约占31.60%，30~39岁年龄组的患者约占39.09%，40~49岁年龄组的患者约占17.91%。

结合上述流行病学统计资料，说明发现子宫内膜异位症的发病与卵巢功能相关性较为明显。在月经初潮前和绝经后的妇女中发生率明显偏低，而在卵巢功能相对较好的年龄阶段，发病率明显偏高。考虑本病发生与年龄之间关系的原因：异位内膜的生长主要依赖雌激素的存在。绝经后，随着卵巢功能的逐渐衰退，异位内膜多可逐渐发生萎缩并吸收。但仍偶有绝经后子宫内膜异位症的报道，这可能与卵巢或肾上腺功能增加，或雄烯二酮转化为雌酮增多有关。此类患者虽然无月经，但可有盆腔不适的症状，提示病灶持续存在或者和原有病灶所引起的盆腔粘连有关。



2. 种族 在不同种族内, 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的发病率并没有显著差异。尽管有研究者调查发现, 在美国的白人女性, 患上子宫内膜异位症/子宫腺肌病的风险较黑人女性高, 但考虑其中的原因仍然可能与相对社会阶层差异有关。

3. 社会经济状况 有研究表明, 在相对较高的社会阶层中, 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的发病率更高。社会经济状况较好的人群对自身健康的关注度也相对较高, 同时, 她们获得医疗资源的便利性也较社会经济状况略差的普通劳动女性更高。因此, 在子宫内膜异位症/子宫腺肌病的流行病学调查中, 社会经济状况也与其发病率有关。但也有学者认为, 因为社会经济状况不同导致子宫内膜异位症/子宫腺肌病发病率的不同可能与“诊断偏倚”有关。

4. 职业、民族、宗教信仰等因素 有关子宫内膜异位症/子宫腺肌病的发病与职业、民族或宗教信仰之间的关系报道并不多。有研究表明, 轻体力劳动的女性更容易罹患子宫内膜异位症, 在对深部浸润型子宫内膜异位症及腹膜型子宫内膜异位症的病例对照研究中, 结果显示轻体力劳动者患上上述病变的相对危险度 (OR) 分别为: 4.58 (95% CI = 1.80 ~ 11.62)、5.61 (95% CI = 1.90 ~ 16.60)。但要取得有说服力的结论尚需更多证据。

(二) 月经与生育史

1. 月经特点 月经史与子宫内膜异位症的发生有较为紧密的关系。月经初潮时间早、月经周期短、行经时间长的妇女有更高的风险发生子宫内膜异位症。不规则的月经周期及行经日期, 常常与严重的子宫内膜异位症相关。月经初潮 ≤ 11 岁, 月经周期 ≤ 27 天、经期持续 ≥ 7 天者较月经周期28~34天的女性更容易罹患本病。有研究表明, 在不孕的女性中, 经前期点滴状出血 ≥ 2 天的患者更容易发生子宫内膜异位症。此外, 有学者认为, 痛经也是子宫内膜异位症发生的危险因素之一, 因为痛经程度与子宫收缩强弱有关, 结合“经血反流”学说, 推测子宫收缩易使经血倒流入盆腔。在普通人群中痛经引起子宫内膜异位症的相对危险度 (OR) = 2.46 (95% CI = 1.28 ~ 4.72)

2. 生育特点 较多的流行病学研究数据表明, 初次生产的年龄、自然流产等生育史特征与子宫内膜异位症的发生风险无明显关联。但不孕史可能是导致子宫内膜异位症发病的风险因素之一。Peterson 等研究发现, 在普通人群中, 不孕史与子宫内膜异位症的相对危险度 (OR) = 7.91, (95% CI = 1.69 ~ 37.2); 在接受腹腔镜检查的人群中, 相对危险度 (OR) = 2.43 (95% CI = 1.57 ~ 3.76)。

3. 避孕措施

(1) 口服避孕药 (OC): 尽管口服避孕药 (OC) 可以暂时性抑制子宫内膜生长, 故而用于治疗子宫内膜异位症。但是, 一旦停药后, 残存的萎缩状态的子宫内膜可复苏, 重新生长, 因此口服避孕药 (OC) 有增加子宫内膜异位症患病风险。此外, 对于子宫内膜异位症患者来说, 疼痛 (包括痛经、慢性盆腔痛、下腹部疼痛等) 常常是主要的临床表现, 但口服避孕药后, 同样可以出现疼痛不适, 因此, 不能明确疼痛究竟是因口服避孕药而出现的不良反应, 还是子宫内膜异位症的症状。所以, 口服避孕药 (OC) 是否能降低子宫内膜异位症患病危险性尚存争论。一项较大的随机试验 OxfordFPA 研究显示: 正在或近来服用 OC 者患子宫内膜异位症相对危险度 RR = 0.4 (95% CI = 0.2 ~ 0.7), 而停药超过2~4年者则其 RR = 1.8 (95% CI = 1.0 ~ 3.1)。高剂量的复合型 OC 对卵巢功能有保护作用, 而单次或多次低剂量几乎没有作用。此外, 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的发生与



避孕药持续服用时间关系尚不肯定。

(2) 宫内节育器 (IUD): 尽管有研究表明, 与从来不用 IUD 的女性相比, 正在或一年前使用 IUD 的女性发生子宫内膜异位症的相对危险度约 0.4 (95% CI = 0.2 ~ 0.7), 但使用时间长于 2 ~ 4 年者相对危险度为未用 IUD 者的 2.2 倍, 结论有统计学意义。目前更多的研究倾向于支持无论是带铜避孕环或者是左炔诺宫内释放系统的宫内节育器, 对子宫内膜异位症的发展并没有显著的保护效果。

4. 个人生活习惯

(1) 吸烟: 有研究表明, 重度吸烟者, 尤其早在青春期年龄 (17 岁以前) 即开始吸烟, 以及烟瘾大、吸烟多 (每天不少于 1 包) 者, 可降低子宫内膜异位症的发生风险 (RR = 0.5, 95% CI = 0.3 ~ 0.9)。其原因可能与香烟中含有的尼古丁成分, 可以对抗雌激素, 从而降低体内雌激素水平有关。但有学者认为, 此差异无统计学意义, 而且吸烟对健康的不利影响远远超过防止子宫内膜异位症的益处。有 meta 分析指出, 基于现有的文献报道, 吸烟与子宫内膜异位症的发生并没有统计学意义, 无论是持续吸烟与否, 还是吸烟年限长短, 亦或是吸烟严重程度, 均不能证实吸烟与子宫内膜异位症的发生有关。

(2) 运动: 规律运动被认为可以降低子宫内膜异位症的发病率。规律运动可降低卵泡期和黄体期的雌二醇水平, 而升高雌酮/雌二醇比率。每周 ≥ 3 次, 每次 ≥ 30 分钟, 每年运动时间超过 10 个月, 坚持两年以上的女性, 较不运动的女性, 发生子宫腺肌病的可能性降低 70%。但严重的子宫内膜异位症患者, 常常因为疼痛 (包括痛经、慢性盆腔痛、腰骶疼痛等) 而不得不限定了其规律运动的计划。另外, 近期的一篇关于运动与子宫内膜异位症的 meta 分析指出, 基于目前的文献检索, 运动是否能成为预防子宫内膜异位症发生的保护因素, 仍需要进一步模型研究。

(3) 饮食: 动物脂肪的摄入是子宫内膜异位症的危险因素。有研究表明, 在参与研究的所有妇女中, 动物脂肪摄入量排在前 5% 的女性较排在末 5% 的女性发生子宫内膜异位症的概率高 20%。反式脂肪酸的摄入, 更是子宫内膜异位症的危险因素之一, 相对危险度 (RR) = 1.48 (95% CI = 1.17 ~ 1.88)。有调查者表示, 饮酒可能会增加子宫内膜异位症的发病概率。推测其中的原因可能与酒类可以升高体内雌激素水平, 以及干扰月经期内体内的免疫反应有关。特别对于深部结节的子宫内膜异位症来说, 有病例对照研究表明, 其相对危险度 (OR) = 5.82 (95% CI = 1.20 ~ 28.3)。

5. 体质性因素 体型可影响内源性雌激素水平, 肥胖可能成为子宫内膜异位症的高危因素, 因脂肪组织促进雄烯二酮转化为雌激素。在 5 ~ 10 岁女童、20 岁女性的流行病学调查中, 与中等体型的女孩相比, 体型较大的女孩在日后发生子宫内膜异位症的相对危险度 (RR) 分别为 1.18 (95% CI = 1.02 ~ 1.36)、1.32 (95% CI = 1.06 ~ 1.65); 而体型较小的女孩在日后发生子宫内膜异位症的相对危险度 (RR) = 0.82 (95% CI = 0.66 ~ 1.02)、0.87 (95% CI = 0.74 ~ 1.03)。研究发现, 体重超重达 16 年及以上的, 可增加发生子宫内膜异位症的风险。身高较体重危险因素更为显著, 有流行病学研究表明, 体质指数 (BMI) 与子宫内膜异位症的发病呈负相关, 而且较低的体质指数 (BMI) 与严重的子宫内膜异位症相关。

6. 免疫缺陷 异位子宫内膜碎片的种植或排斥与机体的免疫功能有关, 免疫功能的异常与子宫内膜异位症的发生发展有关。在恒河猴或人类患有子宫内膜异位症时, 均证明



有细胞免疫功能降低。80年代以来,很多学者倾向性认为:子宫内膜异位症实质上是一种自身免疫性疾病。有报道称,对于患有自身免疫性疾病(如:系统性红斑狼疮 SLE, Sjögren-Larsson 综合征等)的患者来说,更容易发生子宫内膜异位症。有研究表明,在子宫内膜异位症患者的腹水中,可检测到比正常人更多的免疫细胞。同时,异位内膜也可分泌炎性因子。有活性的巨噬细胞分泌的 $\text{TNF-}\alpha$ 作为主要炎性因子,参与到子宫内膜异位症的致病过程中。另外,有动物实验表明,在给予免疫抑制剂后,异位内膜(特别是卵巢及皮下的异位内膜)面积明显缩小。

7. 黄素化未破裂卵泡综合征 (luteinized unruptured follicle syndrome, LUFS) 1975年由 Jewelewicz 首先报道。LUFS 是指卵泡成熟但不破裂,卵细胞未排出而原位黄素化,形成黄体并分泌孕激素,使靶器官发生一系列类似排卵周期的改变。子宫内膜异位症患者常无周期性排卵,此种现象约占 18%~29%。LUFS 是一种特殊类型的排卵功能障碍。LUFS 患者在临床上具有一系列类似排卵周期的特征,表现为月经规则,基础体温双相型,月经周期后半期子宫内膜呈分泌期改变,血清孕酮与雌二醇水平升高,卵泡成熟并且黄素化,但卵泡不破裂,成熟卵子不能排出而被埋困于卵泡中。结果造成腹腔液雌、孕激素浓度低下,使子宫内膜细胞易于种植腹腔,而正常排卵时的高浓度性激素能防止子宫内膜异位症的发生。有学者进行的临床研究表明,患有 LUFS 的患者孕激素水平明显低于对照组,雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)明显高于对照组,从而导致内膜活性的改变。在对动物的研究中发现,Ⅱ~Ⅳ期的子宫内膜异位症动物模型中,LUFS 的发生率为 35%,在Ⅰ期的子宫内膜异位症动物模型中,LUFS 发生率为 19%,而健康对照组 LUFS 发生率为 11%,差异具有统计学意义。

8. 下生殖道梗阻或医源性播种 “经血反流”学说是目前普遍认可的子宫内膜异位症发生的主要原因。此学说的主要内容是:在月经期间,子宫内膜腺上皮及间质细胞可随经血反流,由输卵管进入盆腔,直接种植于卵巢表面、子宫直肠陷凹或盆腔其他部位,并在种植部位继续生长、蔓延,最终导致本病的发生。1950年,已有将人的经血注射到盆腔,形成子宫内膜异位症的报道。动物实验亦早已证实,将猴的子宫颈缝扎,使经血倒流入腹腔,经数月至数年后,即可发生广泛的腹腔内子宫内膜异位症。临床例证更是不胜枚举,月经期行剖腹探查时可见输卵管伞端有经血流出,经血内含有活力的子宫内膜细胞。任何妨碍经血畅流的因素如无孔处女膜、阴道闭锁或宫颈狭窄患者,均较解剖结构正常的女性,更容易发生子宫内膜异位症。而一些瘢痕部位子宫内膜异位症也可能与医源性子宫内膜的种植有关。如:剖宫产术后继发的腹壁切口子宫内膜异位症病灶,阴道分娩后会阴侧切部位出现的子宫内膜异位症病灶等。

9. 遗传学因素 子宫内膜异位症有遗传倾向,15%~20%患者有家族史。有家族史的女性,更容易罹患子宫内膜异位症。姐妹中有患有子宫内膜异位症的女性,其发病率较普通女性高出 11.6 倍,而母亲患有子宫内膜异位症的女性,其发病率高出普通女性的 8 倍。Nouri 等人进行的一项病例对照研究中,病例组中,患者一级亲属同样患有子宫内膜异位症的比例为 5.9% (8/136);在对照组中,一级亲属患有子宫内膜异位症的比例为 3% (4/134), $P=0.248$,具有统计学意义。但是,有关基因多态性与子宫内膜异位症的关系尚存问题:①是否有确切证据证实二者有关联?②是否对诊断、治疗、预后或筛查、预防等带来了任何可见的变化?Guo 等就此做了评述表明,现有证据尚不足以支持子宫内膜异



位症与基因多态性之间有确切关联（详见本章“第二节 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的遗传流行病学”）。

10. 环境因素详见“第二节 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的遗传流行病学”。

11. 其他因素有学者研究报道称，红发，痣、雀斑较多的，较长时间暴露在日光中的女性更容易患有子宫内膜异位症。但相关的研究数据还太少，不足以支持相应特定表型与本病发生的关系。

三、子宫腺肌病发病的高危因素

以经量增多、经期延长、逐渐加剧的进行性痛经为主要表现的子宫腺肌病，对女性的生活质量有较为明显的影响。由于对诊断子宫腺肌病的诊断标准中侵袭肌层的最小浸润深度没有统一标准，致其发病率统计有较大偏差。结合多项流行病学调查结果，总结与子宫腺肌病发病的高危因素如下：

1. 生育情况 子宫腺肌病在经产妇中发病率较高。米兰首次进行的大规模流行病学研究表明，与无生育经历的女性相比，生育一个、生育两个及以上（多产妇）的相对危险度分别为：1.3、1.5，差别具有统计学意义。随后，Parazzini 等的流行病学调查得出了类似的结论，比起未生育的女性，经产妇发生子宫腺肌病的概率随生育次数的增多而增加，生育一个、两个的女性其相对危险度分别为：1.8（95% CI = 0.9 ~ 3.4）、3.1（95% CI = 1.7 ~ 5.5）。但就其初产年龄、是否采取口服避孕药或宫内节育环等避孕措施避孕而言，与子宫腺肌病的发病并没有显著关联。

2. 月经情况 月经量多的女性，更容易发生子宫腺肌病。与正常月经量女性相比，相对危险度为 1.7（95% CI = 1.1 ~ 2.6）。De Souza 等发现，自诉月经量过多，或伴有明显痛经的女性中，有 54% 的女性罹患子宫腺肌病。但研究显示，月经初潮的年龄、绝经年龄以及月经周期的长短与子宫腺肌病的发生并没有显著关联。

3. 外科损伤 对于曾经接受过刮宫术、剖宫产术等，使得子宫受损的女性，其发生子宫腺肌病的危险度较子宫未受损的女性高，Parazzini 等调查显示，其相对危险度为 2.2（95% CI = 1.4 ~ 4.0）。Whitted 等研究发现，接受剖宫产手术的女性更容易发生子宫腺肌病。Curtis 等对 1850 名女性进行的长达 4 年的随访中，发现 368 名女性发生子宫腺肌病，其中曾经接受过人工流产手术的女性比例为 17%，而未发生子宫腺肌病对照组中接受人工流产手术的女性比例为 13%，差别具有统计学意义。

4. 其他因素 子宫腺肌病多发生在 40 岁以上的经产妇。国外的数据显示，35 岁以上的女性，子宫腺肌病的发病率高于 35 岁以下的女性。但是否随着年龄的增长，子宫腺肌病的发病率也逐渐上升，尚缺乏流行病学研究数据的支持。

Parazzini 等的流行病学调查发现，吸烟的女性发生子宫腺肌病的危险性较小，相对危险度为 0.7（95% CI = 0.3 ~ 1.3），但吸烟是公认的不良生活习惯，其对身体健康的弊大于利。

另外，有研究者发现，子宫内膜处于增生状态的女性容易合并子宫腺肌病，Bergholt 等对 549 例行子宫全切标本的研究发现，与没有合并子宫内膜增生的女性相比，子宫腺肌病患者同时合并子宫内膜增生的相对危险度为 3.0（95% CI = 1.2 ~ 8.3）。



结 语

1. 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的发病率在普通人群中为 2% ~ 10%，在不孕的女性中，发病率可高达 50%。

2. 流行病学研究表明，经血流出受阻（如米勒管发育异常）、子宫长期暴露在己烯雌酚的环境中，长时间的雌激素影响（如月经来潮过早、绝经较晚、糖尿病等），月经周期过短以及遗传因素等都是子宫内膜异位症/子宫腺肌病发生的高危因素。

3. 最新的临床指南指出，适当的体育锻炼也许是子宫内膜异位症/子宫腺肌病较为有效的一级预防措施，但相关的证据级别较弱，是否确实有效，仍有待进一步研究。

（郑韵熹 易晓芳 徐丛剑）

◎ 参考文献

- [1] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 368-378.
- [2] Giudice LC. Clinical practice: endometriosis. N Engl J Med, 2010, 362: 2389-2398.
- [3] Parazzini F, Vercellini P, Pelucchi C. Endometriosis: Epidemiology, and Etiological Factors//Linda C, Johannes G, Evers LH, et al. Endometriosis: Science and Practice, 2012: 19-26.
- [4] Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. Am J Obstet Gynecol, 2013, 208 (6): 451. e1-e11.
- [5] Matorras R, Cobos P. Epidemiology of endometriosis// Linda C. Giudice, Johannes L. H. Evers, David L. Healy. Endometriosis: Science and Practice, 2012: 10-16.
- [6] Jia SZ, Leng JH, Sun PR, et al. Prevalence and associated factors of female sexual dysfunction in women with endometriosis. Obstet Gynecol, 2013, 121 (3): 601-606.
- [7] McLeod BS, Retzliff MG. Epidemiology of endometriosis: an assessment of risk factors. Clin Obstet Gynecol, 2010, 53 (2): 389-396.
- [8] Houston DE, Noller KL, Melton JL, et al. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. Am J of Epidemiol, 1987, 125 (6): 959-969.
- [9] Ferrero S, Arena E, Morando A, et al. Prevalence of newly diagnosed endometriosis in women attending the general practitioner. Int J Gynecol Obstet, 2010, 110 (3): 203-207.
- [10] Heilier JF, Donnez J, Nackers F, et al. Environmental and host-associated risk factors in endometriosis and deep endometriotic nodules: a matched case-control study. Environ Res, 2007, 103 (1): 121-129.
- [11] Moini A, Malekzadeh F, Amirchaghmaghi E, et al. Risk factors associated with endometriosis among infertile Iranian women. Arch Med Sci, 2013, 9 (3): 506-514.
- [12] Heitmann RJ, Langan KL, Huang RR, et al. Premenstrual spotting of ≥ 2 days is strongly associated with histologically confirmed endometriosis in women with infertility. Am J Obstet Gynecol 2014; 211 (4): 358. e1-6.
- [13] Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. BMJ, 1993, 306 (6871): 182-184.
- [14] Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercises. JAMA, 1986, 255 (14): 1904-1908.
- [15] Bonochoer CM, Montenegro ML, Rosa ESJ, et al. Endometriosis and physical exercises: a systematic



review. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 124.

- [16] Bravi F, Parazzini F, Cipriani S, et al. Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4 (12): e006325.
- [17] Dhillon PK, Holt VL. Recreational physical activity and endometrioma risk. *Am J Epidemiol*, 2003, 158 (2): 156-164.
- [18] Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod*, 2010, 25 (6): 1528-1535.
- [19] Vitonis AF, Baer HJ, Hankinson SE, et al. A prospective study of body size during childhood and early adulthood and the incidence of endometriosis. *Hum Reprod*, 2010, 25 (5): 1325-1334.
- [20] Nagle CM, Bell TA, Purdie DM, et al. Relative weight at ages 10 and 18 years and risk of endometriosis: a case-control analysis. *Hum Reprod*, 2009, 24 (6): 1501-1506.
- [21] Yi KW, Shin JH, Park MS, et al. Association of body mass index with severity of endometriosis in Korean women. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 105 (1): 39-42.
- [22] Eisenberg VH, Zolti M, Soriano D. Is there an association between autoimmunity and endometriosis? *Autoimmun Rev* 2012; 11 (11): 806-814.
- [23] Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014, 29 (3): 400-412.
- [24] Xu W, Yang J, Jiang L, et al. Impact of luteinized unruptured follicles on endometrial receptivity. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2011, 31 (2): 181-184.
- [25] D'Hooghe TM, Bamba CS, Raeymaekers BM, et al. Increased incidence and recurrence of recent corpus luteum without ovulation stigma (luteinized unruptured follicle syndrome?) in baboons with endometriosis. *J Soc Gynecol Investig*, 1996, 3 (3): 140-144.
- [26] Nawroth F, Rahimi G, Nawroth C, et al. Is there an association between septate uterus and endometriosis? *Hum Reprod*, 2006, 21 (2): 542-544.
- [27] Mamdouh HM, Mortada MM, Kharboush IF, et al. Epidemiologic determinants of endometriosis among Egyptian women: a hospital-based case-control study. *J Egypt Public Health Assoc*, 2011, 86 (1-2): 21-26.
- [28] Matalliotakis IM, Arici A, Cakmak H, et al. Familial aggregation of endometriosis in the Yale Series. *Arch Gynecol Obstet*, 2008, 278 (6): 507-511.
- [29] Nouri K, Ott J, Krupitz B, et al. Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: case-control study. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010, 8: 85.
- [30] Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, et al. "Here comes the sun": pigmentary traits and sun habits in women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2010, 25 (3): 728-733.
- [31] Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, et al. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update*, 2012, 18 (4): 374-392.
- [32] Giudice LC. Clinical practice: endometriosis. *N Engl J Med*, 2010, 362: 2389-2398.

第二节 子宫内膜异位症/子宫腺肌病的遗传流行病学

遗传流行病学用来研究疾病的家族聚集性及其原因, 先天因素(遗传易感性)与环境因素的交互作用, 并应用于疾病的预防和早期发现。



20 世纪 90 年代以来分子生物学技术的迅猛发展使得各学科的基础研究深入到了一个新的领域,子宫内膜异位症的基础研究也取得了大的突破。1997 年 Kennedy 指出,子宫内膜异位症可能是一类与糖尿病、哮喘相似的多因素相关疾病,它是由多个基因位点和环境之间的相互作用而引起的遗传性疾病,且不完全遵守孟德尔遗传方式。随后的许多研究表明在子宫内膜异位症的发病过程中基因的改变及某些环境因素起了至关重要的作用。

一、子宫内膜异位症的家族聚集性

早在 20 世纪 40 年代就有作者报道有些姐妹同患子宫内膜异位症,提示本病可能有家族遗传倾向。Frey 报道同卵三胞胎都患本病且一同接受了根治性手术治疗。但这些散发的个例报道并不能证实本病的家族聚集性。1980 年美国的 Simpson 首次实施了一项正规的遗传学研究,收集了 23 例组织学证实为子宫内膜异位症的患者资料,发现在她们 153 位年龄大于 18 岁的姐妹中,9 位 (6.9%) 患有子宫内膜异位症,而 10 位 (8.1%) 母亲也患该病。而对照组——患者父亲的一级亲属中仅 1% 患该病。之后许多学者都用病例对照的方法或家谱分析法进行了相关研究,统计发现,姐妹中患有子宫内膜异位症的女性,其发病率较普通女性高出 11.6 倍,而母亲患有子宫内膜异位症的女性,其发病率高出普通女性的 8 倍。Nouri K 等人进行的一项病例对照研究中,病例组中,患者一级亲属同样患有子宫内膜异位症的比例为 5.9% (8/136); 在对照组中,一级亲属患有子宫内膜异位症的比例为 3% (4/134), $P=0.248$, 具有统计学意义。Moen 等人进行的一项共 563 人参与的病例对照研究表明,病例组中 3.9% 的患者母亲患有子宫内膜异位症,以及 4.8% 的患者姐妹同样患有子宫内膜异位症,而对照组中分别仅有 0.7%、0.6%。有学者在研究过程中发现,亲属中患有子宫内膜异位症的,子宫内膜异位症病情常常有更加严重的趋势,AFS 评级多为 III ~ IV 级。

综合诸多报道,不难发现:①子宫内膜异位症的 I 级亲属患病率高于一般人群;②患子宫内膜异位症者的母亲患该病的危险性大于其姐妹患此病的危险性;③无论是在人类还是非人灵长类,有家族史的子宫内膜异位症患者病变程度较对照组更严重;④孪生姐妹患该病的可能性大于普通姐妹 ($r=75\%:3.7\%$, $P<0.0005$), 而单卵双生姐妹的患病危险性大于异卵双生姐妹的患病危险性 ($r=0.52:0.19$);⑤姐姐发病年龄与妹妹的几乎相同,提示共同的遗传背景可能起重要作用;⑥患有子宫内膜异位症的女性与健康女性的姐妹中,发现子宫内膜异位症的可能性更高 (8.8%:1.5%, 相对危险度 $RR=5.7$)。

总之,大量的流行病学研究表明,有家族史的女性,更容易罹患子宫内膜异位症,提示子宫内膜异位症的发病与遗传背景有一定的相关性,但具体什么基因起决定性作用,尚有待研究。

二、子宫内膜异位症/子宫腺肌病组织中基因组成的改变

子宫内膜异位症/子宫腺肌病的患者中是否存在某一基因序列,它的缺失或过度表达将导致疾病发生? 90 年代以来人们围绕这个问题进行了广泛研究,作为 OXGENE (Oxford Endometriosis Gene) 的研究人员, Kennedy 和他的同事们利用其网站及合作组提供的资料,对英国、美国、加拿大等 14 个国家的 435 个家庭进行了研究,每个家庭至少有两位姐妹经手术证实为 III 期和 IV 期子宫内膜异位症 (按改良 AFS 分期),提取其 DNA 进行基因谱



筛查以找到相应的易感基因,但至今尚未能明确这些易感基因位点。Shin 等利用多重染色荧光原位杂交 (multi-color FISH) 方法检测到晚期子宫内膜异位症患者中存在 11 号染色体三倍体和 16、17 号染色体单体。Kosugi 等的研究结果也提示子宫内膜异位症中存在 17 号染色体单体,以及肿瘤抑制基因 *TP53* 等位基因的缺失。Cogusev 等用比较基因组杂交法 (CGH) 检测 18 例子宫内膜异位症组织中染色体的缺失或增加的情况,发现 50% 的患者都存在染色体 1p、22q 的缺失,其他染色体的缺失情况为: 5p (33%), 6q (27%), 7p (22%), 9q (22%), 1q (22%), 17q (5%), 另有 3 例出现了染色体 DNA 序列增加: 6q, 7q, 17q, 为了证实这一结果,他们还同时用选择性的双重染色 FISH 方法作了验证。此外,体外实验中,他们对子宫内膜异位症衍生的永久细胞株 FBEM-1 进行了染色体核型分析,发现存在 $\text{del}(5) \text{t}(5\text{q}34; 6\text{p}11)$, 并认为这可能是细胞增殖的原因。Sato 等研究发现,位于 10q23 的 *PTEN* 肿瘤抑制基因的突变也与子宫内膜异位症的发生有关。10 号染色体长臂 q, 与子宫内膜异位症朝着更严重、更具有侵袭性的方向发展有关。

LOH (杂合缺失) 是已经被证实了肿瘤发生的重要因素。在 1/3 的子宫内膜异位症相关的卵巢肿瘤患者中,可以发现 5q, 6q, 9p, 11q, 22q 的缺失。子宫内膜异位症中染色体 11, 16, 17 非整倍体的改变与卵巢内膜样癌的基因改变一致,而 17 号染色体长臂 LOH (高频杂合性缺失) 的发现更提示了本病的遗传不稳定性,17 号染色体的变化可能与晚期子宫内膜异位症的发生有关。

与其他多基因遗传病类似,子宫内膜异位症/子宫腺肌病的发生发展是多因素综合作用的结果。遗传物质的异常: 基因片段的缺失或突变可使基因激活、转录异常,从而导致基因表达产物改变,丧失了基因正常的生物学功能。而所谓多基因模式是指某种疾病是由于不同的基因作用相加所致,如某些人群刚好不幸拥有许多这类致病基因,则就可能表现出症状。不同的遗传背景有不同的遗传易感性,而环境又几乎在所有常见疾病中都占有一席之地。因此,就有学者针对子宫内膜异位症/子宫腺肌病的发生,提出“多次打击”(multi-hit) 的理论,其中,第一次打击 (first hit) 可以认为是遗传物质的改变 (包括: 从家族中遗传到异常遗传物质,或在偶发病例中的基因突变)。比起获得多次偶发突变的人群来说,受到第一次打击——即: 遗传物质改变的女性,更容易发生子宫内膜异位症/子宫腺肌病。而对于多基因遗传病来说,环境因素常常是一个不可忽视的研究对象。例如: 二噁英、电离辐射等,都已经被证实了与子宫内膜异位症/子宫腺肌病的发病有关。因此,从某种意义上说,子宫内膜异位症/子宫腺肌病是一种以多基因改变为基础的,在多种因素共同作用的疾病。

三、基因改变在子宫内膜异位症/子宫腺肌病发生中的作用

子宫内膜异位症/子宫腺肌病是一种良性的妇科疾病,其恶变率小于 1%,随着对子宫内膜异位症/子宫腺肌病的认识逐步深入,目前普遍认可本病的病理生理过程是炎症反应、血管生成和细胞的存活、增殖、迁移、黏附、侵袭等诸多因素相互作用的结果。

1996 年,首先有学者报道 *GSTM1* 基因多态性与子宫内膜异位症的发生具有一定的相关性,近年来对基因与本病发生关联的研究逐渐增多。目前主要通过“病例对照”的研究方法,观察基因异质性与子宫内膜异位症/子宫腺肌病发生的相关性。与物质的代谢调节相关的基因 (如: *GSTM1*、*GSTT1* 等)、与类固醇类物质的作用及其受体相关的基因 (*ESR1*、*PR*、*CYP11A1* 等),以及与免疫反应及血管新生相关的基因 (*TNF- α* 、*IL-6*、*IL-2*