

子宫内膜异位症与子宫内膜息肉发病机制的相关性研究进展

顾晨曦¹, 任青玲^{2*}

(¹南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210029; ²南京中医药大学附属医院, 南京 210029)

摘要: 子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)和子宫内膜息肉(endometrial polyp, EP)是两类常见的良性妇科疾病, 以子宫内膜组织的异常种植或增生为主要病理特征。流行病学数据显示, EMT患者的EP发生率攀升, EP患者合并EMT的风险也增加, 提示二者可能存在密切关系与潜在的关联机制。尽管EMT和EP的发病机制尚未完全明确, 但近年研究表明, EMT和EP的发生可能与长期高水平雌激素刺激、雌激素受体与孕激素受体表达失衡、细胞凋亡与增殖异常、细胞因子的表达、局部慢性炎症刺激、免疫系统失调、氧化应激、微生物群紊乱、代谢异常等因素有关。两者共有多种危险因素, 可能参与彼此的疾病进程, 从而在临床治疗上显示出消极的相互作用。本文通过对EMT和EP发病机制的相关性进行综述, 为二者的基础研究和临床治疗提供更多理论依据。

关键词: 子宫内膜异位症; 子宫内膜息肉; 发病机制; 相关性

Research progress of the correlation pathogenesis between endometriosis and endometrial polyp

GU Chenxi¹, REN Qingling^{2*}

(¹The First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

²Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract: Endometriosis (EMT) and endometrial polyp (EP) are two common benign gynecological diseases, with the primary pathological symptom of abnormal implantation or hyperplasia of endothelial tissue. Epidemiological data show that the incidence of EP in patients with EMT is gradually increasing, and the risk of patients with EP in combination with EMT is also increasing year by year, indicating a close correlation and intrinsic link between them. Although the pathogenesis of both has not been fully determined, recent studies have shown that the pathogenesis of EMT and EP may be related to long-term high levels of estrogen stimulation, an imbalance between estrogen receptors and progesterone receptors, abnormal apoptosis and proliferation, expression of cytokines, local chronic inflammatory stimulation, dysregulation of the immune system, oxidative stress, microbiota disorders and metabolic abnormalities. They share a set of risk factors, probably participating in each other's disease process, thus showing a negative influence on clinical treatment. We review the correlation pathogenesis of EMT and EP, which are expected to provide more rationale for the basic research and clinical treatment.

Key Words: endometriosis; endometrial polyp; pathogenesis; relationship

收稿日期: 2022-10-16

基金项目: 江苏省中医妇产生殖临床医学创新中心项目(ZX202102)

第一作者: E-mail: guchenxiaurora@163.com

*通信作者: E-mail: happyrenqingling@163.com

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)是指子宫内膜腺体及间质出现在子宫体以外的部位,高发于育龄期妇女,可有痛经、不孕、月经不调等表现。子宫内膜息肉(endometrial polyp, EP)是子宫内膜腺体和间质的局部增生性生长,可导致异常子宫出血、不孕等症状,EP可发生于任何年龄段的女性。虽然是两种不同的疾病,但近年来相关研究发现,与非EMT患者相比,患有EMT的妇女更易合并EP发病^[1]。关于EMT和EP的发病机制,迄今为止尚不清楚,但组织学都表现为子宫内膜组织的过度增生,治疗上,使用孕激素治疗可以延缓病程的进展^[2]。一方面,两者在发病过程中存在类似的病理表现,另一方面,两者常合并发病,提示两者存在内在联系与共同机制。本文通过对两者共同发病机制的研究,旨在探究EMT和EP之间的关系,有助于深入了解两种疾病的相关性并提高临床诊治率。

1 EMT与EP的相关性

EMT和EP的临床联系体现在二者的危险因素、临床表现、治疗等方面。第一,既往研究表明,年龄、BMI、孕产史、糖尿病、高血压等与EP的发病有关^[3,4],BMI、孕产史、月经史是EMT发生的危险因素^[5],二者有共同的危险因素。第二,EMT与EP均可导致生育力下降,虽然具体机制尚未阐明,但二者都存在子宫内膜容受性下降的问题。第三,对于EP的常规药物治疗,常使用复方口服避孕药及孕激素类药物,通过抑制子宫内膜的过度生长阻止EP的发生,与EMT的药物治疗方案有一定重合。

现有临床研究显示,EMT合并EP的发病率较高,北京协和医院一项关于3 960名EP患者合并症的研究发现,74%的EP患者存在其他合并症,EMT占32.3%^[6];一项对EP影响因素的多因素分析显示,EMT是EP的独立变量^[7]。以上流行病学调查说明,EP在EMT患者中的发病率明显高于对照人群,再次印证二者密切相关。

2 EMT与EP的发病机制

2.1 雌激素水平及雌孕激素受体失衡

许多研究学者认为,EMT和EP均属于激素依

赖性疾病,雌激素持续刺激参与了EMT和EP的发生。一项研究显示,EMT患者的血清雌激素水平较健康女性并没有明显升高,表明异位病灶的雌激素浓度受异位组织雌激素代谢的调节而非循环水平调节,异位病灶局部雌激素合成增加,导致腺体及间质增生性生长^[8]。正常子宫内膜不具备合成雌激素的能力,而EMT患者异位病灶中含有雌激素合成通路的主要酶、芳香化酶和类固醇生成急性调节蛋白,使局部组织能完成从胆固醇到雌二醇的合成,芳香化酶将雄烯二酮和睾酮转化为雌酮和雌二醇,此外,17 β -羟化类固醇脱氢酶2(17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2, 17 β -HSD2)可催化活性高的雌二醇氧化为活性低的雌酮从而保护内膜^[9]。杨年红^[10]研究发现,EMT患者子宫内膜中芳香酶P450蛋白呈高表达,而17 β -HSD2的表达降低。Su等^[11]也发现,P450蛋白在EP组织中的表达较正常子宫内膜组织升高,表明局部雌激素高表达可能是两者共同的发病基础。

局部病灶的雌激素通过与雌激素受体(estrogen receptor, ER)结合发挥作用,在高浓度雌二醇的刺激下,异位组织进一步表现出较高的ER通路活性,所以在EMT异位组织中常观察到更高的ER表达,伴随更低的孕激素受体(progesterone receptor, PR)表达,PR介导的孕激素信号可减轻雌激素的促子宫内膜细胞增殖作用^[12]。

有学者报道,与EMT患者的雌孕激素受体表达一样,EP患者腺体表现出高水平的ER和低水平的PR,使孕激素不能对抗雌激素致子宫内膜细胞增殖^[13]。一项研究纳入EP合并EMT和单纯EP的患者,发现EP合并EMT的患者ER mRNA的表达显著高于单纯EP组,提示EMT合并EP或与ER的表达量有关^[14]。但Mittal等^[15]发现,息肉间质细胞中ER、PR的表达水平较正常子宫内膜减少,推测EP并非细胞增殖所致,而是因ER、PR的减少使间质细胞对激素周期性变化不敏感,内膜不能按时脱落,故激素受体表达的失衡是EP形成的原因之一。

总之,女性机体内雌激素水平及雌孕激素受体表达的平衡一旦被打破,均可导致EMT和EP的发病。

2.2 细胞增殖与凋亡失衡

细胞凋亡是由内源性或外源性途径触发死亡

程序而导致的细胞死亡过程,在肿瘤、增殖性疾病的发生发展过程中起重要作用。在月经分泌晚期及月经期,子宫内膜功能层衰老的细胞通过凋亡程序被清除,使内膜环境保持稳定^[16],这种随月经周期而发生的细胞凋亡对维持内膜细胞正常的结构和功能有重要意义,故细胞增殖与凋亡的失衡是内膜病变的重要因素。

子宫内膜细胞的凋亡由凋亡相关基因调控,B细胞淋巴瘤2基因(B-cell lymphoma 2, *Bcl-2*)是具有抗凋亡作用的原癌基因。Delbandi等^[17]研究发现,EMT患者的异位内膜间质细胞中*Bcl-2*的基因表达水平较在位子宫内膜和正常内膜显著升高,促凋亡的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3基因在子宫内膜中的表达低于正常内膜和异位子宫内膜。徐红玲等^[18]还发现,EMT患者异位内膜中*Bcl-2*蛋白的阳性表达率均高于在位内膜组织,提示异位内膜的抗凋亡能力更强;Bannas等^[19]发现,EP组织中*Bcl-2*蛋白的阳性表达率显著高于正常内膜组织,认为高表达的*Bcl-2*蛋白激活了凋亡抑制程序。

Park等^[20]研究发现,EMT患者内膜中*Bcl-2*和Ki-67蛋白的表达较非EMT患者升高,其内膜增殖活性增加,且EMT患者中EP的发病率增加,推测EP可能是EMT患者内膜增殖活性增强的局部表现。

*p53*基因是研究最为广泛的抑癌基因,具有促进细胞凋亡的作用。徐丽雅等^[21]发现,EMT患者*p53*蛋白呈低表达,造成异位内膜细胞凋亡减少,增殖明显。*P63*基因与*p53*基因具有高度同源性,但不同*p53*亚型具有促凋亡和抗凋亡的双重作用,其表达在细胞分化的过程中有变化,可作为女性生殖道中基底细胞和储备细胞的标志物。仇艳等^[22]发现,绝经过渡期EP组织中的p63蛋白表达显著高于正常子宫内膜,推测异常表达的p63蛋白使内膜基底层干细胞过度增殖,促使EP的形成。

综上所述,子宫内膜细胞的增殖活跃与凋亡抑制是EMT和EP共同的发病机制。

2.3 细胞因子表达异常

细胞因子是细胞受刺激后分泌的小分子蛋白质,具有调节免疫、参与炎症、修复组织等作用。细胞因子通过介导内膜的增殖和分化,在EMT和EP的进展中发挥重要作用。

新生血管为异位病灶提供必要的物质基础,反流的内膜碎片在局部血管的帮助下种植在腹腔或其他部位,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是重要的促血管生成因子,具有诱导血管内皮细胞增殖、增加血管通透性的作用,参与异位内膜细胞的黏附和种植^[23]。有研究显示,EMT患者腹腔液中VEGF的浓度显著升高^[24],Nanda等^[25]测定EMT妇女血清中的细胞因子和生长因子,发现患者血清中的细胞因子VEGF、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)等表达显著增加,VEGF协同TGF- β 1等细胞因子促进异位组织增生并维持病变血管化。

Peng等^[26]对绝经前妇女EP组织和邻近子宫内膜组织中VEGF和TGF- β 1的表达进行研究,发现息肉组织中VEGF和TGF- β 1的表达高于对照组。VEGF可促进血管形成,TGF- β 1促进细胞外基质沉积,与子宫内膜息肉厚壁血管增多和基质纤维化的组织学特点一致。

胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)是由巨噬细胞分泌的一种促进细胞增殖并抑制凋亡的生长因子。研究发现,EMT患者腹腔液中IGF-1浓度较健康女性升高^[27]。薛勤梅等^[28]发现,EP组织中IGF-1受体的表达较正常内膜增高,与IGF-1的变化趋势一致,推测子宫内膜增生活跃是发病的重要原因。

同源框基因A10(HOXA10)和同源框基因A11(HOXA11)被认为是子宫内膜容受性分子标志物,EMT患者和EP患者子宫内膜组织中HOXA10和HOXA11的表达较健康女性显著降低^[29,30],其表达下降表明EMT和EP对宫腔环境的改变影响了子宫内膜容受性从而干扰精卵着床,故EMT和EP患者的不孕率较正常女性高。

2.4 慢性炎症刺激

EMT被认为是一种慢性炎症性疾病,月经期异位子宫内膜细胞反流入腹腔引起炎症,募集中性粒细胞和巨噬细胞,EMT患者腹膜液中存在多种趋化因子、生长因子和炎性细胞因子,形成炎性微环境,导致持续的慢性炎症^[31]。EP也被认为是炎症性疾病,子宫内膜在长期炎性因子刺激下

反应性增生。Cicinelli等^[32]的一项回顾性调查发现,EP组的子宫内膜炎的患病率更高,且CD138染色呈阳性的EP患者合并慢性子宫内膜炎的发生率高,表明慢性炎症与EP之间可能存在关联。

2型环氧化酶(cyclooxygenase-2, COX-2)作为主要的致炎因子之一,具有促进细胞增殖黏附及血管生成的作用。局部雌激素高表达是EMT和EP共同的病理状态,雌激素浓度增高,诱导COX-2产生,COX-2刺激前列腺素E₂形成,进一步刺激基质细胞中芳香化酶的表达,致局部组织合成雌激素增加,形成的正反馈通路将雌激素和炎症联系起来^[9]。

吴敏等^[33]研究发现,EMT患者的异位内膜和在位内膜中COX-2的表达均高于正常子宫内膜,表明COX-2的过度表达可能是EMT发生发展的原因之一。Erdemoglu等^[34]的研究结果显示,绝经前后妇女EP组织中的COX-2较正常内膜组织均呈高表达。肖艳来等^[35]也发现,EP患者子宫内膜腔内炎症因子TNF- α 和COX-2的表达水平升高,并且两者具有相关性,进一步验证宫腔炎症参与了EP的发展。

NF- κ B是参与子宫内膜病理反应的重要调节因子,不仅介导炎症信号通路,还参与细胞增殖和血管生成等过程。雌激素微环境能够激活巨噬细胞进入腹膜,诱导促炎细胞因子的分泌,进一步激活NF- κ B,为EMT的发病提供炎症微环境^[36]。在EMT大鼠模型中,TNF- α 、NF- κ B蛋白的表达水平增高,用NF- κ B抑制剂可减少炎症细胞因子的表达,表明NF- κ B的活性变化及其下游调控因子的表达与EMT发展有相关性,提示NF- κ B途径可能是治疗该疾病的有效靶点^[37]。Bozkurt等^[38]发现,EP组中NF- κ B1和NF- κ B p65的表达较对照组显著升高,宫腔镜下行息肉切除术后,两者表达显著降低,表明NF- κ B可能参与了EP的发展。以NF- κ B为转录因子的炎症信号通路被激活后,下游产生炎症细胞因子,炎症反应不断增强,并增强细胞增殖与血管形成能力,最终造成盆腔炎症性微环境及组织增生的病理状态,形成更适宜EMT和EP发展的微环境。

2.5 细胞外基质重塑和基质金属蛋白酶表达

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,

MMP)是一种可以降解细胞外基质的内源性蛋白水解酶;还参与免疫炎症、血管形成、细胞迁移黏附等过程。正常生理状态下,MMP在机体内呈微量表达,而在炎症、肿瘤生长及转移等病理条件下表达水平显著升高^[39]。

EMT虽然在形态学上为良性表现,但具有肿瘤的生物特征如种植、侵袭和转移。脱落的子宫内膜细胞需要突破细胞外基质才能完成异位种植,所以细胞外基质分解是疾病发展过程中重要的环节。研究显示,EMT患者血清和腹腔液中MMP-2的水平显著高于对照组,基底膜分解后,异位组织植入加快,同时,MMP-2还有促进细胞间黏附和血管生成的作用^[40]。MMP的活性由基质金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)调节,两者的平衡异常可能是导致EMT发展的因素。Tita等^[41]研究发现,MMP-9在EMT患者中表达增高,并且TIMP-1的表达减少,MMP和TIMP的异常表达可能通过介导细胞外基质的降解和重塑在病理过程中发挥关键作用。

Erdemoglu等^[34]发现,MMP-2和MMP-9在绝经前和绝经后妇女EP组织的上皮细胞和基质中均有表达,提示MMP在绝经前后妇女EP的形成中均起到一定作用。张艳等^[42]发现MMP-9和COX-2不仅在EP组的表达高于对照组,且二者的表达呈正相关,COX-2能提高MMP-9的表达,两者协同使细胞迁移能力增强,局部血管增生,促进EP的发展。

在EP形成的过程中,由于MMP表达异常,导致正常子宫内膜细胞外基质分解,突破了内膜在异位组织种植的屏障。此外,MMP协同其他细胞因子发挥促新生血管生成等作用,推测MMP表达异常是EMT合并EP的可能机制之一。

2.6 免疫系统失调

关于EMT发病机制的主要理论之一是由Sampson提出的月经逆行理论,即子宫内膜细胞随经血逆流经输卵管进入盆腔进行移植,这种现象见于大多数育龄期妇女;但对于健康女性来说,子宫内膜细胞到达腹膜腔后会通过凋亡程序被“免疫监视”清除,故免疫功能紊乱被认为是异位病变生长的关键因素。

作为参与EMT最重要的免疫细胞之一,巨噬细胞功能上可以通过吞噬作用消灭受损组织碎片,并分泌免疫介质诱导炎症。研究显示,EMT患者巨噬细胞的吞噬活性降低,异位内膜细胞反流至腹腔后,没有被巨噬细胞清除,因此通过“免疫逃逸”的方式存活并入侵腹腔^[43]。

巨噬细胞表现出两种表型,M1巨噬细胞可分泌促炎细胞因子和趋化因子,参与损伤早期清除微生物和缺陷细胞;M2巨噬细胞分泌抗炎细胞因子和生长因子,参与抗炎反应、血管生成与组织修复^[44]。Laskin等^[45]研究发现,EMT患者的子宫内膜中巨噬细胞的数量显著高于正常内膜,且巨噬细胞群倾向于M1,提示病灶呈促炎环境;而另一项研究表明,EMT病变中募集的巨噬细胞主要呈现M2表型,促使异位内膜细胞发生增殖和侵袭^[46]。关于巨噬细胞的极化状态尚存在争议,这种差异或许是因为疾病的不同阶段存在不同的细胞表型。

El-Hamarneh等^[47]发现,EP患者息肉组织中肥大细胞和调节性T细胞高表达,推测EP组织中肥大细胞建立的炎性微环境在诱导局部免疫紊乱中起重要作用。有研究发现,在患有EP的绝经前妇女中,CD4⁺ T细胞偏向促炎亚型,分泌更多的促炎细胞因子^[48]。

综上所述,免疫细胞在EMT和EP的发展中扮演了重要角色,体现在清除异位内膜细胞的能力下降、分泌细胞因子参与内膜细胞的增殖和血管生成、T细胞亚群失衡促进炎症反应等过程。其中,炎症系统与免疫系统相互作用形成复杂的网络,推测免疫清除缺陷引起的慢性炎症或许是EMT和EP发生的重要原因。

2.7 氧化应激

氧化应激指机体内氧自由基含量超出抗氧化系统的能力范围后,对DNA、蛋白质、脂质造成损伤,本质为氧化与抗氧化失衡。根据Sampson月经逆行理论,脱落的子宫内膜细胞逆行进入腹腔时,首先面临的是缺氧环境,EMT患者体内存在氧化应激现象。

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是与氧化代谢过程有关的过氧化物的总称,过量的ROS可通过促进细胞黏附、损伤间皮细胞、诱导血管生

成等促进异位内膜植入,ROS主要在线粒体呼吸链中产生。Chen等^[49]研究发现,EMT患者线粒体功能活跃,ROS生成增加。EMT患者内环境铁过载是ROS产生的另一主要原因,据报道,EMT患者腹腔液中血红蛋白、铁蛋白和铁的水平高于健康人群,多余的铁参与芬顿反应产生ROS致细胞氧化损伤^[50]。抗氧化能力的减弱主要是由于体内抗氧化酶或者非酶类抗氧化物减少,PRX家族被认为是一种抗氧化基团,其在EMT患者血清中显著降低,增强了炎症反应和随后的氧化损伤^[51]。故氧化应激诱导产生的细胞因子,在异位内膜细胞侵袭、增殖和炎症反应等病理过程中起重要作用,是EMT发生一系列组织学异常改变的重要因素。

氧化应激标志物如丙二醛等可间接反映氧自由基的水平及组织氧化损伤程度。有研究发现,EP组织中过氧化氢酶、黄嘌呤氧化酶、丙二醛水平平均高于对照组^[52]。结合和激活雌激素受体的无机重金属离子被称为“金属雌激素”,与雌激素依赖性疾病有关。Ylmaz等^[53]研究发现,尽管EP患者血清中重金属水平未见升高,但Cu/Zn比值更高,Cu/Zn比值作为氧化应激的生物标志物,提示氧化应激可能参与EP的发生而血清重金属水平不是息肉组织中重金属慢性积累的真实反映。但也有学者发现,EP组的抗氧化酶活性、总氧化状态和总抗氧化状态与正常对照组并无显著变化,考虑息肉是子宫内膜局部组织在氧化因子作用下产生的^[54],故氧化应激在EP中的作用仍需进一步探究。

氧化应激不仅对子宫内膜细胞的结构和生理功能直接产生广泛的氧化损伤,还对炎症反应、血管生成、细胞增殖等多个病理过程产生不良影响,以上病理反应恰好常见于EMT和EP的发生过程,因此氧化应激是EMT和EP发生发展的可能机制之一。

2.8 菌群失调

近年来,大量研究提示,EMT患者体内存在肠道菌群、生殖道与盆腔菌群组成异常。Ata等^[55]发现,Ⅲ-Ⅳ期EMT患者肠道内大肠杆菌和志贺菌较丰富,志贺菌/大肠杆菌的比例增高,而正常人群没有这种趋势。Shan等^[56]发现,Ⅲ-Ⅳ期EMT患者肠道微生物群的 α 多样性显著降低,且厚壁菌门/

拟杆菌门比率较高, 肠道菌群失调将导致革兰阴性杆菌大量增殖, 内毒素大量释放, 肠壁免疫系统遭到破坏, 通透性增加, 以脂多糖为代表的内毒素大量入血导致全身免疫炎症反应, 脂多糖激活T细胞样受体4信号诱导上皮-间质转化, 是内膜植入侵袭的重要因素^[57]。此外, 肠道菌群可分泌β-葡萄糖醛酸酶促进雌激素合成, 营造EMT发展的高雌激素环境^[58]。Akiyama等^[59]发现, EMT女性宫颈黏液中肠杆菌和链球菌属含量更高, 生殖道免疫系统受损致病原体在宫颈黏液中持续存在, 并推测细菌可通过上行进入宫腔诱导炎症反应。对于EMT患者而言, 无论是肠道菌群还是生殖道菌群, 都与正常人群存在显著差异, 基于目前的研究, 菌群改变可通过影响雌激素水平、免疫炎症反应等机制介导EMT的发生。

相关研究也发现, 生殖道微生物群的构成改变可能与EP发病有关。赵琦等^[60]发现, EP患者阴道微生态指标差于健康女性, 推测菌群构成的改变导致炎症感染几率增加, 造成息肉的高发病率与复发率。Horban等^[61]研究显示, EP患者宫腔分离的微生物谱广, 以厌氧菌拟杆菌、需氧菌肠杆菌和球菌为主, 并证实生殖道微生物污染指数与厌氧菌、肠杆菌和球菌之间存在正相关。EP是子宫内膜组织在慢性炎症刺激下的过度增生, 健康女性与EP患者的生殖道菌群存在显著差异, 这些差异可能造成内膜组织感染, 增加EP发生的风险。菌群微生态的平衡状态被打破后, 抵抗病原体感染的能力下降, 致病菌可入侵损伤上皮细胞继而引起宫腔感染, 持续的宫腔感染引发子宫内膜炎症反应, 为内膜细胞的增生塑造土壤环境, 因此, 菌群失调引起的免疫炎症微环境是EMT和EP发生发展的潜在基础。

2.9 代谢异常

据文献报道, EMT患者血清中总胆固醇、低密度脂蛋白的含量较高^[62], 说明EMT患者常伴有较差的脂质代谢循环。一项动物实验表明, 高脂饮食促进了小鼠内膜异位病灶的增长, 伴体内炎症因子水平升高^[63]。已有研究证实, 脂肪组织分泌的细胞间黏附因子、血管细胞黏附因子、瘦素、抵抗素, 参与了内膜细胞异位种植的黏附、侵袭、血管生成等过程^[64-66]。但也有研究显示,

EMT患者的BMI低于非EMT患者^[67], 考虑可能是脂肪细胞分泌的脂联素在EMT发展中起抗炎、抗血管生成等作用^[68], 也有学者认为肝脏代谢基因表达改变导致低体重的生理变化, 低BMI是EMT的结果而非原因^[69]。故目前对于EMT患者的血脂代谢变化方向尚无定论, 但是为EMT是一种代谢性疾病提供了新思路。

肥胖、血脂异常、高血糖等代谢疾病的存在是EP的危险因素^[70]。Serhat等^[71]研究发现, 肥胖是EP发生的独立危险因素。研究显示, 息肉患者的平均BMI显著高于对照组, 且BMI与息肉大小呈正相关, 糖尿病虽然不是EP发病的独立因素, 但糖尿病的存在与息肉大小有统计学意义。国内相关研究也有类似的发现, 肥胖、高血压等代谢性疾病是EP发生的危险因素^[72]。其机制可能是脂质代谢异常产生过量的雌二醇, 性激素结合球蛋白水平降低, 进而增加了游离雌激素水平, 引起内膜增生病变。

关于代谢性疾病与EMT和EP两病之间的具体作用机制尚不可知, 但根据上述研究, 可以推测代谢性疾病与两者的发生存在潜在联系。

3 小结

综上所述, EMT和EP同为激素依赖性疾病, 局部雌激素及其受体表达失衡是主要的发病机制, 此外, 疾病的发生也与细胞因子分泌、免疫炎症反应、氧化应激反应、微生态失衡、代谢性疾病等因素有关。

两者的发病机制有明显的重合交叉, EMT和EP合并发病可能是两者处于相同病理环境下相互影响的结果; 或者是在一种疾病发生发展后, 伴随微环境发生改变, 在环境改变达到一个阈值后, 另一种疾病随后发生。

另有研究证实, 相较于EP, EMT患者至确诊时潜伏期为1~5年^[73], 其潜伏周期较长, 所以尽管EMT和EP都处于相似的发生发展进程中, 但息肉常提前被发现, 此时可能暂时未发现异位病灶, 故常缺乏EMT和EP相关联的认识。

EMT和EP密切相关, 两者在发病过程中有相同的发病机制与内环境, 且有明显的临床相关性。提醒临床工作者要重视对EP患者是否合并

EMT的早期筛查, 提高对两病临床特征的认识, 减少临床漏诊, 并研究如何降低两种疾病相互诱发的风险。

参考文献

- [1] Zhang YN, Zhang YS, Yu Q, et al. Higher prevalence of endometrial polyps in infertile patients with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*, 2018, 83(6): 558-563
- [2] Venturella R, Miele G, Cefali K, et al. Subcutaneous progesterone for endometrial polyps in premenopausal women: a preliminary retrospective analysis. *J Minim Invasive Gynecol*, 2019, 26(1): 143-147
- [3] Nappi L, Indraccolo U, Sardo ADS, et al. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? *J Minim Invasive Gynecol*, 2009, 16(2): 157-162
- [4] Wang N, Zhang Y, Liu B. Demographic and clinical features of endometrial polyps in patients with endometriosis. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1-5
- [5] 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.e1-451.e11
- [6] 潘晓萌, 邓姗, 郁琦, 等. 单中心三年子宫内膜息肉病例的数据挖掘. *生殖医学杂志*, 2020, 29(11): 1415-1420
- [7] 蒋儒芳, 杨一华, 冯煜, 等. 不孕症患者发生子宫内膜息肉的影响因素. *广西医学*, 2019, 41(01): 17-19
- [8] Huhtinen K, Desai R, Stähle M, et al. Endometrial and endometriotic concentrations of estrone and estradiol are determined by local metabolism rather than circulating levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(11): 4228-4235
- [9] Mori T, Ito F, Koshiba A, et al. Local estrogen formation and its regulation in endometriosis. *Reprod Med Biol*, 2019, 18(4): 305-311
- [10] 杨年红. 子宫内膜异位症的异位内膜雌激素产生、代谢情况分析. *中国妇幼保健*, 2014, 29(33): 5406-5407
- [11] Su T, Sui L. Expression and significance of p63, aromatase P450 and steroidogenic factor-1 in endometrial polyp. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2014, 49(8): 604-8
- [12] Bedaiwy MA, Dahoud W, Skomorovska-Prokvolit Y, et al. Abundance and localization of progesterone receptor isoforms in endometrium in women with and without endometriosis and in peritoneal and ovarian endometriotic implants. *Reprod Sci*, 2015, 22(9): 1153-1161
- [13] 蔡娜, 朱艳. 子宫内膜雌、孕激素受体水平与子宫内膜息肉发病的相关性研究. *中国妇幼保健*, 2020, 35(15): 2753-2756
- [14] 周晓景. 子宫内膜异位症合并不孕患者内膜息肉中 ER、MMP-7 的基因表达及分析. *中国当代医药*, 2012, 19(23): 36-37
- [15] Mittal K, Schwartz L, Goswami S, et al. Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol*, 1996, 15(4): 345-348
- [16] Vaskivuo TE, Stenbäck F, Karhumä P, et al. Apoptosis and apoptosis-related proteins in human endometrium. *Mol Cell Endocrinol*, 2000, 165(1-2): 75-83
- [17] Delbandi AA, Mahmoudi M, Shervin A, et al. Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls. *BMC Womens Health*, 2020, 20(1): 3
- [18] 徐红玲, 杨红琴, 王海燕. 子宫内膜异位症患者内膜组织中Livin胱氨酸蛋白酶激活剂B淋巴细胞瘤-2蛋白的表达及临床意义. *中国妇幼保健*, 2022, 37(11): 2087-2090
- [19] Banas T, Pitynski K, Mikos M, et al. Endometrial polyps and benign endometrial hyperplasia have increased prevalence of DNA fragmentation factors 40 and 45 (DFF40 and DFF45) together with the antiapoptotic B-cell lymphoma (Bcl-2) protein compared with normal human endometria. *Int J Gynecol Pathol*, 2018, 37(5): 431-440
- [20] Park JS, Lee JH, Kim M, et al. Endometrium from women with endometriosis shows increased proliferation activity. *Fertil Steril*, 2009, 92(4): 1246-1249
- [21] 徐丽雅, 张晶. p53蛋白、鼠双微染色体及E-钙黏蛋白与子宫内膜异位症的相关性. *中国妇幼保健*, 2020, 35(8): 1529-1531
- [22] 仇艳, 郑艳莉. TGF- β 1、P63、VEGF及MVD在绝经过渡期子宫内膜息肉中的表达分析及意义探讨. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2020, 7(29): 25+27
- [23] Samimi M, Pourhanifteh MH, Mehdizadehkashi A, et al. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene expression. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19384-19392
- [24] Kianpour M, Nematbakhsh M, Ahmadi SM, et al. Serum and peritoneal fluid levels of vascular endothelial growth factor in women with endometriosis. *Int J Fertil Steril*. 2013, 7(2): 96-99
- [25] Nanda A, K. T, Banerjee P, et al. Cytokines, angiogenesis, and extracellular matrix degradation are augmented by oxidative stress in endometriosis. *Ann Lab Med*, 2020, 40(5): 390-397
- [26] Peng XB, Li TC, Xia EL, et al. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 159(1): 198-203

- [27] Forster R, Sarginson A, Velichkova A, et al. Macrophage-derived insulin-like growth factor-1 is a key neurotrophic and nerve-sensitizing factor in pain associated with endometriosis. *FASEB J*, 2019, 33(10): 11210-11222
- [28] 薛勤梅, 张晋峰. 子宫内膜息肉中表皮生长因子受体胰岛素样生长因子1受体的表达分析. *山西医药杂志*, 2018, 47(8): 871-872
- [29] Wang M, Hao C, Huang X, et al. Aberrant expression of lncRNA (HOXAII-ASI) and Homeobox A (HOXA9, HOXA10, HOXA11, and HOXA13) genes in infertile women with endometriosis. *Reprod Sci*, 2018, 25(5): 654-661
- [30] Du H, Taylor HS. The role of hox genes in female reproductive tract development, adult function, and fertility. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 6(1): a023002
- [31] Jørgensen H, Hill AS, Beste MT, et al. Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patients evaluated for infertility. *Fertil Steril*, 2017, 107(5): 1191-1199.e2
- [32] Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, et al. Chronic endometritis, a common disease hidden behind endometrial polyps in premenopausal women: first evidence from a case-control study. *J Minim Invasive Gynecol*, 2019, 26(7): 1346-1350
- [33] 吴敏, 程卫. COX-2在子宫内膜异位症中的表达及意义. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(4): 98-100
- [34] Erdemoglu E, Güney M, Karahan N, et al. Expression of cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in premenopausal and postmenopausal endometrial polyps. *Maturitas*, 2008, 59(3): 268-274
- [35] 肖艳来, 张丽, 张艺玮, 等. 子宫内膜息肉中肿瘤坏死因子- α 和环氧合酶-2的表达水平. *河北医药*, 2022, 44(7): 1026-1029
- [36] Lagana AS, Garzon S, Götte M, et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5615
- [37] Zhang A, Wang G, Jia L, et al. Exosome-mediated microRNA-138 and vascular endothelial growth factor in endometriosis through inflammation and apoptosis via the nuclear factor- κ B signaling pathway. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1): 358-370
- [38] Bozkurt M, ahin L, Ula M. Hysteroscopic polypectomy decreases NF- κ B1 expression in the mid-secretory endometrium of women with endometrial polyp. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015, 189: 96-100
- [39] 刘明明, 李爱玲, 修瑞娟. 基质金属蛋白酶的研究进展. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(10): 1914-1920
- [40] Sui X, Li Y, Sun Y, et al. Expression and significance of autophagy genes LC3, Beclin1 and MMP-2 in endometriosis. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 1958-1962
- [41] Madjid TH, Ardiansyah DF, Permadi W, et al. Expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in endometriosis menstrual blood. *Diagnostics*, 2020, 10(6): 364
- [42] 张艳, 夏颖, 王琳. 绝经期子宫内膜息肉组织中基质金属蛋白酶-9及环氧合酶-2的表达及其相关性. *中国老年学杂志*, 2016, 36(22): 5700-5702
- [43] Vetvicka V, Laganà AS, Salmeri FM, et al. Regulation of apoptotic pathways during endometriosis: from the molecular basis to the future perspectives. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 294(5): 897-904
- [44] Laskin DL, Sunil VR, Gardner CR, et al. Macrophages and tissue injury: agents of defense or destruction? *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2011, 51(1): 267-288
- [45] Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, et al. Subpopulations of macrophages within eutopic endometrium of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol*, 2015, 73(3): 221-231
- [46] Gou Y, Li X, Li P, et al. Estrogen receptor β upregulates CCL2 via NF- κ B signaling in endometriotic stromal cells and recruits macrophages to promote the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod*, 2019, 34(4): 646-658
- [47] El-Hamarnah T, Hey-Cunningham AJ, Berbic M, et al. Cellular immune environment in endometrial polyps. *Fertil Steril*, 2013, 100(5): 1364-1372
- [48] Zhu Y, Du M, Yi L, et al. CD4⁺ T cell imbalance is associated with recurrent endometrial polyps. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(6): 507-513
- [49] Chen C, Zhou Y, Hu C, et al. Mitochondria and oxidative stress in ovarian endometriosis. *Free Radic Biol Med*, 2019, 136: 22-34
- [50] Defrere S, Lousse JC, Gonzalez-Ramos R, et al. Potential involvement of iron in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. *Mol Hum Reprod*, 2008, 14(7): 377-385
- [51] Yu H, Hao JM, Li X, et al. Decreased expression of peroxiredoxin in patients with ovarian endometriosis cysts. *Arch Med Res*, 2020, 51(7): 670-674
- [52] Çnar M, Eryılmaz ÖG, Özel , et al. The role of oxidative stress markers in development of endometrial polyp. *J Exp Ther Oncol*, 2016, 11(4): 269-273
- [53] Yilmaz BK, Evliyaolu Ö, Yorganc A, et al. Serum concentrations of heavy metals in women with endometrial polyps. *J Obstet Gynaecol*, 2020, 40(4): 541-545
- [54] Nayki C, Nayki U, Gunay M, et al. Oxidative and antioxidative status in the endometrium of patients with benign gynecological disorders. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2017, 46(3): 243-247
- [55] Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, et al. The endobiota study: comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy

- controls. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2204
- [56] Shan J, Ni Z, Cheng W, et al. Gut microbiota imbalance and its correlations with hormone and inflammatory factors in patients with stage 3/4 endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 304(5): 1363-1373
- [57] Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, et al. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol*, 2018, 17(2): 125-133
- [58] Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas*, 2017, 103: 45-53
- [59] Akiyama K, Nishioka K, Khan KN, et al. Molecular detection of microbial colonization in cervical mucus of women with and without endometriosis. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 82(2): e13147
- [60] 赵琦, 姜小玲, 曾祥芬. 子宫内膜息肉患者200例阴道微生态状况研究. *陕西医学杂志*, 2018, 47(5): 630-632
- [61] Horban NY, Vovk B, Lysiana Tamara O, et al. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. *J Med Life*, 2019, 12(3): 266-270
- [62] Melo AS, Rosa-e-Silva JC, Rosa-e-Silva ACJS, et al. Unfavorable lipid profile in women with endometriosis. *Fertil Steril*, 2010, 93(7): 2433-2436
- [63] 陆杰, 杨立, 朱远航, 等. 高脂饮食对子宫内膜异位症小鼠异位病灶生长及FABP4蛋白表达的影响. *郑州大学学报(医学版)*, 2022, 57(5): 640-645
- [64] Kuessel L, Wenzl R, Proestling K, et al. Soluble VCAM-1/soluble ICAM-1 ratio is a promising biomarker for diagnosing endometriosis. *Hum Reprod*, 2017, 32(4): 770-779
- [65] Rathore N, Kriplani A, Yadav RK, et al. Distinct peritoneal fluid ghrelin and leptin in infertile women with endometriosis and their correlation with interleukin-6 and vascular endothelial growth factor. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(9): 671-675
- [66] Oh YK, Ha YR, Yi KW, et al. Increased expression of resistin in ectopic endometrial tissue of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 78(5): e12726
- [67] 李梦云, 李妍, 张慧玲. 体重指数与子宫内膜异位症相关性临床研究. *现代妇产科进展*, 2018, 27(11): 833-836
- [68] Takemura Y, Osuga Y, Harada M, et al. Concentration of adiponectin in peritoneal fluid is decreased in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*, 2005, 54(4): 217-221
- [69] Goetz TG, Mamillapalli R, Taylor HS. Low body mass index in endometriosis is promoted by hepatic metabolic gene dysregulation in mice. *Biol Reprod*, 2016, 95(6): 115
- [70] Bueloni-Dias FN, Spadoto-Dias D, Delmanto LRMG, et al. Metabolic syndrome as a predictor of endometrial polyps in postmenopausal women. *Menopause*, 2016, 23(7): 759-764
- [71] Serhat E, Cogendez E, Selcuk S, et al. Is there a relationship between endometrial polyps and obesity, diabetes mellitus, hypertension? *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(5): 937-941
- [72] 王群, 吴步初, 龙雯晴, 等. 子宫内膜息肉的发病相关高危因素分析. *现代妇产科进展*, 2015, 24(7): 490-492
- [73] 王自强, 贺晓霞. 彩色多普勒超声检查对子宫内膜异位症诊断的效果分析. *甘肃科技*, 2022, 38(23): 102-104