

# 子宫腺肌病病因及发病机制研究新观点

沈雪,段华\*

基金项目:国家自然科学基金(项目编号:81571412);首都医科大学基础-临床科研合作基金(项目编号:PYZ2017007)

作者单位:100006 北京,首都医科大学附属北京妇产医院妇科微创中心

作者简介:沈雪,首都医科大学在读博士,主治医师,主要研究方向为子宫腺肌病;段华,首都医科大学博士,教授,主任医师,主要研究方向为妇科微创的基础研究与临床应用。

\* 通讯作者, E-mail: duanhuasci@163.com

【关键词】 子宫腺肌病;病因;发病机制;研究进展

【中图分类号】R 711.74 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2019)04-003-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2019.04.01

子宫腺肌病主要表现为痛经、月经异常和不孕,因严重影响患者的生活质量,近年来受到越来越多的关注。1972年, Bird 将其定义为子宫内膜良性侵入至子宫肌层,导致子宫的弥漫性增大,镜下表现为异位、非瘤变的内膜腺体和间质被肥大增生的肌肉组织所包绕。因既往诊断主要依赖于子宫切除术后的病理诊断,故该病往往不能早期诊断并及早得到干预治疗。近年来,腺肌病发病率不断上升,并呈年轻化趋势,青少年腺肌病亦有报道,因此,针对其病因病机的研究广受关注。目前,在腺肌病经典病因的基础上,子宫内膜细胞生物学行为、子宫内膜肌层交界区(endometrial-myometrial interface, EMI), 又称结合带(junctional zone, JZ)与腺肌病发病的关联、肌层纤维化及干细胞学说等研究正在逐步深入完善,现将主要内容归纳如下。

## 1 子宫内膜细胞生物学行为的研究

腺肌病的本质是具生物活性的子宫内膜侵入肌层,故而内膜细胞的生物学行为多年来均为腺肌病发病机制的研究重点并作为国际上认可度较高的“基底膜内陷”学说的主要证据,主要包括以下几个方面。

### 1.1 黏附侵袭和免疫

黏附侵袭能力的增强和局部免疫的异常是子宫内膜侵入肌层并存活的关键,多项研究证实子宫内膜中部分基因和通路的表达异常可促使内膜侵袭及异位种植的发生<sup>[1]</sup>。钙粘连蛋白(cadherin)、整合素(integrin)、免疫球蛋白超家族、选择素家族及其他如 CD 44 等暂未归类的黏附分子, 均被报道在腺肌病子宫内膜细胞中表达异常,部分参与了腺肌病发病过程中的黏附侵袭、血管形成和免疫紊乱等病理机制<sup>[2]</sup>。基质金属蛋白酶

(matrix metalloproteinases, MMPs) 因可降解细胞外基质的各种蛋白成分亦被报道可增强腺肌病子宫内膜来源的内膜间质细胞(endometrial stromal cells, ESCs) 的侵袭能力以及血管生成<sup>[3]</sup>。近期 Chen 等<sup>[4]</sup>发现腺肌病子宫内膜中存在核转录因子 Nrf 2 的过表达并可通过上调 MMP-9 促其侵入肌层。已知局部粘着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK) 可通过介导整合素和生长因子等传导的细胞外信号途径增强肿瘤细胞的黏附和侵袭能力,最近亦有报道发现腺肌病子宫在位内膜中的 FAK 表达较对照组内膜明显上调,提示 FAK 也可能通过增强子宫在位内膜 ESCs 的侵袭力而参与腺肌病的发生<sup>[5]</sup>。

在内膜免疫方面, Benagiano 等<sup>[6]</sup>总结了腺肌病在位内膜存在的异常炎性反应,主要表现为白介素(IL)-8、IL-10、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、环氧化酶(COX)-2、人白细胞抗原(HLA)等炎性分子及 T 细胞等免疫细胞的表达改变及功能异常。Carrarelli 等<sup>[7]</sup>发现炎性因子 IL-1 $\beta$ 、皮质醇释放激素(CRH)、尿皮质激素(Ucn)和神经介质突触素(SYN)、神经生长因子(NGF)和微管相关蛋白(MAP)2 的表达在腺肌病子宫的在位和异位内膜中高于非腺肌病子宫的对照内膜。Jiang 等<sup>[8]</sup>观察到一系列 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)与 IL-6、8、9 的表达在腺肌病在位和异位内膜中的表达较对照内膜也是升高,且 TLR 1、2、4、5 和 9 的表达与 IL-6、8 的表达正相关。这些均提示腺肌病内膜存在病理的免疫状态,且有报道称脂多糖能通过 TLR 14 受体信号途径增加腺肌病子宫 ESCs 的炎性增生和侵袭能力,而黄连素在体外试验中可对其作用显著抑制,从而表现出对腺肌病的潜在治疗作用<sup>[9-10]</sup>。

虽然目前有关腺肌病在位内膜分子异常的报道颇

多,但是尚未发现一个理想的生物标记物,亦未见到相关制剂在腺肌病中的深入研究。未来,还需要更进一步的研究来阐明这些分子异常表达的生物学意义,尤其需要明确其在腺肌病的初始阶段有无作用,以利于从疾病的源头做好预防。

## 1.2 细胞增殖和凋亡

子宫内膜在生理条件下有着周期性的凋亡,这是内膜细胞更新和形成月经的基础。大量研究证实,来自腺肌病患者在位子宫内膜的 ESCs 增殖能力增强而凋亡能力下降,这可能有助于子宫内膜异位种植的发生<sup>[11]</sup>。一项来自有无腺肌病的增生期内膜 RNA 微阵列分析显示腺肌病子宫在位内膜较对照组内膜有 140 个上调基因和 884 个下调基因,而这些高度差异表达的基因就包括参与调节细胞凋亡的基因<sup>[12]</sup>。干扰素- $\alpha$  诱导的细胞凋亡相关基因 GRIM-19 可结合信号转导及转录活化因子 3 (signal transducers and activators of transcription, STAT 3) 以抑制其磷酸化从而发挥抗细胞增殖和促凋亡的作用<sup>[13]</sup>。有研究证实与对照组相比,腺肌病患者子宫在位内膜的 GRIM-19 表达下调,而磷酸化 STAT 3 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达明显上调,提示低水平的 GRIM-19 可能通过 GRIM-19-STAT 3-VEGF 轴抑制腺肌病内膜细胞的凋亡和促进病灶血管的生成参与腺肌病的发生<sup>[14]</sup>。活化素是转化生长因子 TGF- $\beta$  超家族成员,被证实参与了多种肿瘤细胞的增殖和凋亡,Carrarelli 等<sup>[15]</sup> 发现活化素及其 II 型受体在腺肌病子宫在位内膜表达高于无腺肌病子宫正常内膜。还有研究显示传统中药加味芍药甘草汤<sup>[16]</sup>、新药地诺孕素<sup>[17]</sup> 和双侧子宫动脉栓塞<sup>[18]</sup> 均可通过促使子宫 ESCs 的凋亡治疗腺肌病。这些均提示 ESCs 的增殖凋亡是腺肌病的重要发病机制及治疗途径。

## 1.3 上皮间质转化

上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 指上皮细胞失去其原有的极性,获得间充质细胞的某些特性,其特征是 E-cadherin 表达的减少、而 N-cadherin 和波形蛋白 vimentin 的表达增加,主要介导了器官纤维化的发生和肿瘤的进展<sup>[19]</sup>。目前的研究显示,雌激素可诱导腺肌病的 EMT,而 EMT 可能参与了腺肌病子宫内膜的迁移与纤维化促使病变的发展。Khan 等<sup>[20]</sup> 发现,无论是细胞还是组织,腺肌病患者子宫在位内膜中肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)、N-cadherin 和 vimentin 的表达较对照内膜升高,而 E-cadherin 的表达有下降趋势。进一步采用 HGF 和雌激素处理,发现 E-cadherin 表达明显下调、N-cadherin 的表达上调,并诱导细胞发生迁移的形态变化,且该作用可被抗 HGF 抗体或雌激素受体拮抗剂 ICI 182720 去除。An 等<sup>[21]</sup> 报道巨噬细胞可诱导腺肌病子宫内膜上皮细胞的 EMT 样过程并发生极化转变成 M2 型巨噬细胞。除了 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路,Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路也被报道参与了腺肌病内膜 EMT 的发生,且大黄素可通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路缓解腺肌病动物模

型中的 EMT 进程<sup>[22-23]</sup>。血小板在腺肌病小鼠模型中被证实可通过激活 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路,诱导腺肌病组织的 EMT 和成纤维细胞-肌成纤维细胞转分化 (fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation, FMT) 导致纤维化的发生。进一步在小鼠腺肌病模型中采用抗血小板治疗,结果可有效抑制子宫肌层浸润、改善痛觉过敏和减缓纤维化的进程,提示抗血小板治疗在腺肌病治疗领域有良好的应用前景<sup>[24-26]</sup>。

## 2 内膜肌层交界区与腺肌病发病的关联

虽然现有的对腺肌病发病机制的认识多源于对子宫内膜的观察研究,但是 EMI 作为子宫的特殊解剖学区域,近年在腺肌病发病机制中的作用也日益凸显。

### 2.1 内膜肌层交界区结构异常与腺肌病

EMI 指的是子宫基底层内膜和内 1/3 肌层所构成的特殊解剖学区域,也叫内肌层或内膜下肌层,与子宫内膜同属于“古子宫、古肌层”,而外肌层属于“新子宫、新肌层”<sup>[27]</sup>。正常子宫 EMI 厚度不超过 5 mm,国际上一般以 MRI 下子宫矢状面 EMI 厚度大于 12 mm 作为腺肌病的诊断标准。因子宫缺乏黏膜下层,EMI 即成为子宫内膜侵入肌层的重要防线。除了组织学起源不同,EMI 在超微结构和生理功能上也不同于外肌层。汪沙等<sup>[28]</sup> 通过对有无腺肌病子宫 EMI 超微结构的观察发现,腺肌病组 EMI 平滑肌细胞较对照组细胞增生明显、凋亡多见,可见大片胞体短小、间质多的平滑肌束,部分平滑肌细胞内脂滴稍多,可见胞体固缩、胞核染色质增多,核周隙扩张的凋亡改变,且雌激素能够通过非基因组机制引起腺肌病患者 EMI 平滑肌细胞内钙离子快速增高,并对其调控失去周期性变化。Sun 等<sup>[29]</sup> 予雌激素作用于原代培养的子宫 EMI 平滑肌细胞发现,雌激素可通过 RhoA/Rho 激酶 (ROCK) 信号途径诱导腺肌病子宫 EMI 平滑肌细胞的过度增殖,从而导致腺肌病子宫 EMI 的异常增厚。而 Ibrahim 等<sup>[30]</sup> 发现腺肌病子宫 EMI 肌纤维排列多样,而无腺肌病子宫 EMI 肌纤维与基底层内膜腺体平行,且在腺肌病子宫明显可见基底层腺上皮的核膜折叠和 EMI 结构的间断,这可能是腺肌病子宫 EMI 发生超微创伤的证据。

### 2.2 内膜肌层交界区异常收缩与腺肌病

非妊娠期子宫的收缩起源于 EMI,而腺肌病子宫 EMI 超微结构发生了改变,如肌细胞的异常增殖、肌纤维排列紊乱及结构中中断等,从而导致腺肌病子宫收缩异常,该机制亦可解释腺肌病患者痛经和不孕症状的发生。Wang 等<sup>[31]</sup> 发现腺肌病患者 EMI 雌激素受体、RhoA 及 ROCK 1 高表达,进一步体外实验证实腺肌病子宫 EMI 平滑肌细胞的 RhoA 及 ROCK 1 也表达上调并失去周期性改变,且雌激素介导的 EMI 子宫平滑肌细胞的收缩增强与 RhoA/ROCK 通路的活化有关。另有研究称腺肌病子宫 EMI 的异常收缩可能与缩宫素受体的高表达有关<sup>[32-33]</sup>,白藜芦醇在腺肌病动物模型中被证实可通过降低子宫收缩性缓解腺肌病的发展<sup>[34]</sup>。史精华等<sup>[35]</sup>

研究发现体外培养的腺肌病子宫平滑肌细胞钾离子通道 BKCa 和 Kv4.3 基因表达上调,细胞对高浓度雌激素有反应并可能存在孕激素抵抗等,也可在一定程度上解释腺肌病子宫异常收缩的原因。如果能深入研究腺肌病子宫 EMI 异常收缩的机制及开发相关的子宫收缩抑制剂运用于临床,则有望改善腺肌病患者的痛经和不孕。

### 3 肌层纤维化

目前认为异位内膜存在周期性出血引起的反复组织损伤与修复(repeated tissue injury and repair, ReTIAR)机制,而纤维化即是机体对各种外来损伤的初始应答导致的异常修复,主要表现为细胞外基质和胶原蛋白的增多并异常沉积。Guo 及其团队<sup>[24-25,36]</sup>进行了多项研究发现异位内膜发生 ReTIAR 的后果就是,活化的血小板和其他免疫细胞分泌的 TGF- $\beta$ 1 或感觉神经纤维分泌的一些神经肽可刺激异位内膜组织,使其经历 EMT 和 FMT 的过程,导致细胞收缩性改变和胶原蛋白生成增加,最终导致纤维化的形成。董千靖等<sup>[37]</sup>运用免疫组化方法发现腺肌病患者子宫肌层中胶原纤维面积比率及 I 型胶原蛋白的表达均明显增加,相关分析显示胶原纤维面积比率及 I 型胶原蛋白表达水平与腺肌病患者的痛经程度正相关,直接证实了腺肌病子宫肌层中纤维化的存在并提示纤维化可能参与痛经的发生。腺肌病肌层纤维化的存在,使其组织局部或弥漫性变硬,且该硬度还与腺肌病患者症状的严重度相关,以此为基础衍生了弹性超声成像技术在腺肌病诊断中的发展,该技术可通过测量组织的硬度判断病变性质,并可用于腺肌病的分期<sup>[38]</sup>。

### 4 干细胞学说

现认为,成年女性的子宫内膜中存在极少量的干细胞或祖细胞,可促使子宫内膜快速增生并周期性重建。而异位内膜的间充质干细胞相比于在位内膜的间充质干细胞具有更强的侵袭、迁移及血管生成能力,故多数学者认为干细胞可能参与了内异症的发生、发展。鉴于腺肌病与内异症联系紧密,也有学者认为内膜干细胞异常脱落,若经输卵管进入盆腔可形成子宫内膜异位症,若异常侵入子宫肌层则形成腺肌病<sup>[39]</sup>。Lupicka 等<sup>[40]</sup>报道了牛腺肌病子宫与正常子宫内膜中存在多种多能标志物的差异表达,提示子宫内膜干细胞参与了腺肌病的发生。Shilina 等<sup>[41]</sup>通过原代培养有无腺肌病患者的子宫内膜间充质干细胞,发现来自腺肌病的细胞系显示出核型结构的改变和基因组的不稳定性,而这是细胞转化的典型特征。有研究发现,在子宫 EMI 腺上皮细胞间有一类干细胞样的细胞,因在电镜下胞质更为透亮而被称为苍白细胞,其能穿过腺肌病内膜腺体的基底膜层迁移至子宫肌层,从而导致腺肌病病灶的新生<sup>[30]</sup>,但尚需进一步的研究如完善子宫内膜干细胞特有标志物的鉴定以证实苍白细胞的性质。还有研究发现异位内膜干细胞的培养能分泌 TGF- $\beta$ 1 和 Wnt1,从而导致 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活,上调  $\alpha$ -SMA 及胶原蛋白的

表达,故而推测子宫内膜干细胞亦可通过分化形成肌成纤维细胞而参与纤维化的形成和腺肌病的进展<sup>[42]</sup>。

综上所述,目前报道的腺肌病子宫中生物学进程的改变其实有所交叉相辅相成,内膜侵袭力的增加和肌层防御力的下降从理论上可解释腺肌病的发生,而纤维化和干细胞学说贯穿于整个病程。针对部分作用机制的药物研究对治疗腺肌病的作用也已初见端倪。但这些基础研究仍显薄弱,目前尚无任何一个学说能够完全的解释腺肌病的发生发展且无相关制剂运用于人类腺肌病的证据,未来亟需高质量和更深入的研究以利于尽快认清该疾病的本质。

### 【参考文献】

- [1] VANNUCCINI S, TOSTI C, CARMONA F, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms [J]. Reproductive BioMedicine Online, 2017, 35(5): 592-601.
- [2] 贾晨阳,汪沙,李金皎,等. 细胞黏附因子在子宫腺肌病发病机制中作用的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(7): 545-547.
- [3] LI Tian, LI Yun-guang, PU De-min. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression correlated with angiogenesis in human adenomyosis [J]. Gynecologic and Obstetric Investigation, 2006, 62(4): 229-235.
- [4] CHEN Ning, DU Bao-ying, ZHOU Hao, et al. Abnormal expression of Nrf2 may play an important role in the pathogenesis and development of adenomyosis [J]. PLOS One, 2017, 12(8): e0182773.
- [5] 郑德璇,段华,汪沙,等. 局部粘着斑激酶和钙粘素 E 在子宫腺肌病子宫内膜中的表达与意义[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(2): 27-31.
- [6] BENAGIANO G, BROSENS I, HABIBA M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis [J]. Human Reproduction Update, 2014, 20(3): 386-402.
- [7] CARRARELLI P, YEN C F, FUNGHI L, et al. Expression of inflammatory and neurogenic mediators in adenomyosis: a pathogenetic role [J]. Reproductive Sciences, 2017, 24(3): 369-375.
- [8] JIANG C, LIU C, GUO J, et al. The expression of toll-like receptors in eutopic and ectopic endometrium and its implication in the inflammatory pathogenesis of adenomyosis [J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 7365.
- [9] GUO Jing, CHEN Li, LUO Ning, et al. LPS/TLR4-mediated stromal cells acquire an invasive phenotype and are implicated in the pathogenesis of adenomyosis [J]. Scientific Reports, 2016, 6: 21416.
- [10] LIU Li, CHEN Li, JIANG Cai-xia, et al. Berberine inhibits the LPS-induced proliferation and inflammatory response of stromal cells of adenomyosis tissues mediated by the LPS/TLR4 signaling pathway [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2017, 14(6): 6125-6130.
- [11] BENAGIANO G, BROSENS I. The endometrium in adenomyosis [J]. Women's Health (Hillsdale, N. J.), 2012, 8(3): 301-312.
- [12] HERNDON C N, AGHAJANOVA L, BALAYAN S A, et al. Global transcriptome abnormalities of the eutopic endometrium from women with adenomyosis [J]. Reproductive Sciences, 2016, 23

- (10): 1289 - 1303.
- [13] ZHANG J, YANG J, ROY S K, et al. The cell death regulator GRIM - 19 is an inhibitor of signal transducer and activator of transcription 3 [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(16): 9342 - 9347.
- [14] WANG Jing, DENG Xiao - hui, YANG Yang, et al. Expression of GRIM - 19 in adenomyosis and its possible role in pathogenesis [J]. *Fertility and Sterility*, 2016, 105(4): 1093 - 1101.
- [15] CARRARELLI P, YEN C F, ARCURI F, et al. Myostatin, follistatin and activin type II receptors are highly expressed in adenomyosis [J]. *Fertility and Sterility*, 2015, 104(3): 744.
- [16] GUAN Yong - ge, LIAO Jin - bin, LI Kun - yin, et al. Potential mechanisms of an antiadenomyosis Chinese herbal formula Shaoyao - Gancao decoction in primary cell culture model [J]. *Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014 (1): 982913.
- [17] Takeuchi A, Koga K, Miyashita M, et al. Dienogest reduces proliferation, NGF expression and nerve fiber density in human adenomyosis [J]. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 2016, 207: 157 - 161.
- [18] CHEN Li, LI Cai - xia, GUO Jing, et al. Eutopic/ectopic endometrial apoptosis initiated by bilateral uterine artery occlusion: A new therapeutic mechanism for uterus - sparing surgery in adenomyosis [J]. *PLOS One*, 2017, 12(4): e0175511.
- [19] NIETO M A, HUANG R Y, JACKSON R A, et al. EMT: 2016 [J]. *Cell*, 2016, 166(1): 21 - 45.
- [20] KHAN K N, KITAJIMA M, HIRAKI K A, et al. Involvement of hepatocyte growth Factor - Induced Epithelial - Mesenchymal transition in human adenomyosis [J]. *Biology of Reproduction*, 2015, 92(2): 1 - 11.
- [21] AN Min, LI Dong, YUAN Ming, et al. Interaction of macrophages and endometrial cells induces epithelial - mesenchymal transition - like processes in adenomyosis [J]. *Biology of Reproduction*, 2017, 96(1): 46 - 57.
- [22] OH S J, SHIN J H, KIM T H, et al.  $\beta$  - Catenin activation contributes to the pathogenesis of adenomyosis through epithelial - mesenchymal transition [J]. *The Journal of Pathology*, 2013, 231 (2): 210 - 222.
- [23] FENG Ting - ting, WEI Shao - bin, WANG Yan, et al. Rhein ameliorates adenomyosis by inhibiting NF - kappa B and beta - Catenin signaling pathway [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 94: 231 - 237.
- [24] LIU Xi - shi, SHEN Min - hong, QI Qiu - ming, et al. Corroborating evidence for platelet - induced epithelial - mesenchymal transition and fibroblast - to - myofibroblast transdifferentiation in the development of adenomyosis [J]. *Human Reproduction*, 2016, 31(4): 734 - 749.
- [25] SHEN Minhong, LIU Xishi, ZHANG Hongqi, et al. Transforming growth factor  $\beta$ 1 signaling coincides with epithelial - mesenchymal transition and fibroblast - to - myofibroblast transdifferentiation in the development of adenomyosis in mice [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2016, 31(2): 355 - 369.
- [26] ZHU Bo, CHEN Yu - mei, SHEN Xiao - lu, et al. Anti - platelet therapy holds promises in treating adenomyosis: experimental evidence [J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2016, 14 (1): 66.
- [27] 周应芳. 全面认识子宫腺肌病 [J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48 (4): 291 - 294.
- [28] 汪沙, 段华, 周莉, 等. 子宫内层 - 肌层交界区超微结构的改变与子宫腺肌病发病的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94 (27): 2115 - 2118.
- [29] SUN Fu - qing, DUAN Hua, WANG Sha, et al.  $17\beta$  - Estradiol induces overproliferation in adenomyotic human uterine smooth muscle cells of the junctional zone through hyperactivation of the estrogen Receptor - Enhanced RhoA/ROCK signaling pathway [J]. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 2015, 22 (11): 1436 - 1444.
- [30] IBRAHIM M G, CHIANTERA V, FRANGINI S, et al. Ultramicro - trauma in the endometrial - myometrial junctional zone and pale cell migration in adenomyosis [J]. *Fertility and Sterility*, 2015, 104(6): 1475.
- [31] WANG S, DUAN H, ZHANG Y, et al. Abnormal activation of RhoA/ROCK - I signaling in junctional Zone smooth muscle cells of patients with adenomyosis [J]. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 2016, 23(3): 333 - 341.
- [32] MECHSNER S, GRUM B, GERICKE C A, et al. Possible roles of oxytocin receptor and vasopressin - 1 alpha receptor in the pathomechanism of dysperistalsis and dysmenorrhea in patients with adenomyosis uteri [J]. *Fertility and Sterility*, 2010, 94 (7): 2541 - 2546.
- [33] ZHANG Y, YU P, SUN F, et al. Expression of oxytocin receptors in the uterine junctional zone in women with adenomyosis [J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2015, 94(4): 412 - 418.
- [34] ZHU Bo, CHEN Yu - mei, ZHANG Hong - ping, et al. Resveratrol reduces myometrial infiltration, uterine hyperactivity, and stress levels and alleviates generalized hyperalgesia in mice with induced adenomyosis [J]. *Reproductive Sciences*, 2015, 22 (11): 1336 - 1349.
- [35] 史精华, 金力, 冷金花, 等. 子宫腺肌病子宫平滑肌细胞中钾离子通道 mRNA 的表达及雌、孕激素对其的影响 [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(11): 843 - 847.
- [36] GUO Sun - wei. Fibrogenesis resulting from cyclic bleeding: the Holy Grail of the natural history of ectopic endometrium [J]. *Human Reproduction*, 2018, 33(3): 353 - 356.
- [37] 董千靖, 段华, 郑德璇, 等. 子宫腺肌病患者子宫肌层纤维化程度与痛经的相关研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53 (10): 1 - 5.
- [38] LIU X, DING D, REN Y, et al. Transvaginal elastosonography as an imaging technique for diagnosing adenomyosis [J]. *Reproductive Sciences*, 2018, 25(4): 498 - 514.
- [39] 郎景和. 子宫腺肌病的若干问题 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(2): 129 - 133.
- [40] Lupicka M, Socha B, Szczepańska A, et al. Expression of pluripotency markers in the bovine uterus with adenomyosis [J]. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 2015, 13 (1): 110.
- [41] SHILINA M A, DOMNINA A P, KOZHUKHAROVA I V, et al. Characteristic of endometrial mesenchymal stem cells in culture obtained from patient with adenomyosis [J]. *Tsitologiya*, 2015, 57 (11): 771 - 779.
- [42] LI Jing, DAI Yong - dong, ZHU Hai - yan, et al. Endometriotic mesenchymal stem cells significantly promote fibrogenesis in ovarian endometrioma through the Wnt/ $\beta$  - catenin pathway by paracrine production of TGF -  $\beta$  1 and Wnt1 [J]. *Human Reproduction*, 2016, 31(6): 1224 - 1235.