

# 子宫内膜息肉发病机制、高危因素等基础研究进展

李娟清, 黄秀峰\*

作者单位: 310006 浙江 杭州, 浙江大学医学院附属妇产科医院

作者简介: 李娟清, 博士, 主任医师, 熟练掌握妇产科常见病和罕见病的诊治规范, 在国内外核心期刊发表论著 60 余篇, 副主编或参编妇产科专业参考书籍 14 本, 现任中国老年学和老年医学学会妇科分会青年委员会副主委、浙江省妇幼健康协会妇科微创委员兼秘书, 《中国计划生育和妇产科》编委。

\* 通信作者, E-mail: huangxf@zju.edu.cn

【关键词】 子宫内膜息肉; 发病机制; 高危因素; 基础研究

【中图分类号】 R 711.74

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-4020(2021)07-027-03

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2021.07.09

子宫内膜息肉是妇科常见病之一, 由子宫内膜腺体和含有厚壁血管的纤维化子宫内膜间质构成, 病因和发病机制至今仍不明确。目前对子宫内膜息肉的研究大多局限在治疗, 对其高危因素、发病机制等基础研究尚需进一步探讨。近年研究表明, 子宫内膜息肉的发生可能涉及雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 和孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 表达失衡、长期持续高水平雌激素刺激、细胞凋亡与增殖异常、基因突变、局部内膜组织受炎症刺激、子宫内膜细胞氧化应激作用等多方面因素。本文以近年子宫内膜息肉发病高危因素和基础研究为切入点, 探讨子宫内膜息肉可能的发病机制, 以期对子宫内膜息肉临床和基础研究提供借鉴。

## 1 子宫内膜息肉中雌激素受体、孕激素受体的表达

目前许多研究显示子宫内膜息肉的发生、发展与局部子宫内膜 ER、PR 失衡密切相关。由于子宫内膜息肉组织中的雌孕激素受体与周围正常内膜分布不同, 息肉组织中孕激素受体水平偏低, 使孕激素不能拮抗雌激素增殖作用, 不能将子宫内膜增殖期状态转化为分泌期, 而局部内膜组织长期受雌激素的刺激增生过度, 进而形成子宫内膜息肉。Mittal 等<sup>[1]</sup>研究发现 ER、PR 在子宫内膜息肉腺上皮与正常周期腺上皮中的表达无显著差异, 但子宫内膜息肉间质细胞中 ER、PR 表达水平较正常周期内膜低, 且 PR 密度降低更显著, 从而推测内膜间质细胞中 ER、PR 的表达水平降低使子宫内膜细胞对激素周期变化的敏感性下降, 子宫内膜不能随周期改变、脱落, 从而发生子宫内膜息肉, 并非细胞增殖活性增强所致。

也有学者报道, 子宫内膜息肉的产生与 ER、PR 在息肉组织及息肉旁内膜中的表达不一致有关<sup>[2]</sup>。无论

增生期还是分泌期, 子宫内膜息肉腺体中 ER 的阳性表达程度均高于息肉旁内膜, 而分泌期息肉腺体中 PR 的阳性表达程度低于息肉旁内膜, 由此推测, 绝经前子宫内膜息肉腺体中 ER 处于高表达状态, 而分泌期息肉腺体中 PR 的表达处于低水平、相对缺乏的状态, 使孕酮抑制组织增殖作用明显减弱, 局部组织相对接受了高水平雌激素的持续刺激而呈显著增殖状态, 导致组织的异常增生而形成息肉。

## 2 子宫内膜息肉与细胞增殖凋亡失衡

凋亡缺陷假说在多个研究中被明确认为参与了子宫内膜息肉的发生。Bcl-2 属于原癌基因, 具有抑制细胞凋亡的作用。有学者研究发现子宫内膜息肉组 Bcl-2 阳性率明显高于正常子宫内膜及子宫内膜息肉旁组, 认为子宫内膜局部 Bcl-2 高表达导致子宫内膜凋亡抑制程序激活<sup>[3]</sup>。研究还发现, DNA 断裂因子 (DEF40&45) 和 Bcl-2 在子宫内膜息肉腺体和间质中的表达显著高于正常分泌期、增生期子宫内膜以及绝经后子宫内膜的表达, 局部子宫内膜凋亡受抑制, 从而引起子宫内膜息肉。P63 是抑癌基因 P53 的同源基因, 可以通过抑制细胞凋亡, 在肿瘤细胞发生和增殖中发挥重要作用。P63 在子宫内膜息肉组织中表达高于正常子宫内膜组织, 推测 P63 异常高表达, 可能通过破坏细胞正常增殖、凋亡平衡诱发子宫内膜息肉形成。Survivin 是较强的肿瘤凋亡抑制因子之一, Gokmen 等<sup>[4]</sup>研究发现 Survivin 蛋白在单纯子宫内膜息肉中表达最高, 在他莫西芬相关性息肉表达较低, 提示他莫西芬可能对凋亡有直接或间接的作用。增生期子宫内膜息肉腺体中 Ki-67 的阳性表达程度明显高于息肉旁内膜腺体。由于 Ki-67 可客观反映细胞增殖

状况,其表达增强是细胞增殖活性增加的可靠标记,提示子宫内膜息肉是一种细胞增殖性疾病,表明子宫内膜息肉的发生与细胞过度增殖有关。

### 3 子宫内膜息肉与酶的异常表达

目前子宫内膜息肉中异常分布的酶研究较多的有芳香化酶 P450 (P450arom)、环氧合酶 2 (COX-2)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、MMP-9 等。芳香酶在组织局部将雄激素前体转化为雌激素的调节上起关键作用,主要通过两个途径来进行:首先,芳香酶促进 C19 甾体(睾酮和雄烯二酮)转化为雌激素,引起局部雌激素浓度升高;其次,芳香酶促进局部内膜中 COX-2 的生成,COX-2 可促进局部病变内膜中前列腺素 E2 (PGE2) 的生成,PGE2 进一步促进芳香酶和雌二醇的大量生成,即在局部形成 PGE2-芳香酶-雌激素之间的正反馈循环。隋龙等研究 P450arom 蛋白在子宫内膜息肉与息肉周围内膜的表达差异,发现子宫内膜息肉与正常子宫内膜比较明显升高,差异有统计学意义;息肉周围内膜与正常内膜无明显差异。

### 4 子宫内膜息肉与细胞因子的异常表达

子宫不仅是性激素的靶器官,还是重要的内分泌器官,能表达胰岛素生长因子 (IGF)、表皮生长因子 (EGF)、血管内皮生长因子 (VEGF) 和转化生长因子 (TGF) 等,目前研究发现这些因子通过自分泌和(或)旁分泌机制作用于子宫内膜,介导和调节类固醇激素对内膜增殖和分化的作用,可能参与子宫内膜息肉的发生发展。

血管再生对于子宫内膜的修复和增殖非常重要,新生血管的形成受各种激素及相关因子的调控,其中 VEGF 在新生血管的组织中呈高表达。有学者通过免疫组化研究发现息肉组织中腺体细胞 VEGF 的表达高于周边内膜(包括增生期和分泌期),间质细胞 VEGF 的表达仅在增生期高于周边内膜细胞<sup>[5]</sup>。雌激素也可通过调节 VEGF 的表达而促进血管形成。由此认为,VEGF 的表达增加可能是子宫内膜息肉发病的重要环节之一。

IGF-1 为多肽类生长因子,可以促进细胞增殖、抑制细胞凋亡,有研究表明 IGF-1 基因多态性与子宫内膜息肉发病相关,IGF-1 CA(n) 基因型 CA(19)/CA(19) 和 CA(>19)/CA(n) 增加子宫内膜息肉发病风险,IGFBP rs 2854748 多态性基因型 CG 和 CG + GC 可以降低子宫内膜息肉的发病风险<sup>[6]</sup>。在子宫内膜息肉等子宫内膜良性疾病组织 IGF-1 表达增强,且服用他莫昔芬(TAM)患者子宫内膜组织中 IGF-1 表达更强,说明雌激素样作用可促进 IGF-1 的表达,IGF-1 可能与子宫内膜息肉的发病机制相关。

### 5 选择性雌激素受体调节剂与子宫内膜息肉

子宫内膜息肉的生成也与选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)如他莫昔芬的使用密切相关,原因可能在于开始接受 SERM 的时候,通过对 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  失衡的雌激素效应来影响息肉

的形成,而随着治疗的持续,开始逐渐通过不依赖雌激素的方式,包括血管生成以及非雌激素相关的凋亡阻滞、细胞增殖等方式影响着息肉的发生。目前对于他莫昔芬和其他种类的 SERMs 对子宫内膜息肉生长的影响文献报道较少。李娟清等<sup>[7]</sup> 回顾性分析了 2006. 6-2018. 1 在浙江大学医学院附属妇产科医院因乳腺癌术后发生子宫内膜病变而住院治疗的 212 例患者,发现 170 例患者为乳腺癌术后正在接受内分泌治疗或停止内分泌治疗 < 6 个月,42 例患者为乳腺癌术后接受内分泌治疗或停止内分泌治疗 > 6 个月。乳腺癌术后接受 SERM 治疗发生子宫内膜息肉的发病时间为 (33  $\pm$  23) 个月;176 例患者为子宫内膜息肉,其中 165 例患者选择了保留子宫的手术治疗,子宫内膜息肉患者术后 21.2% (35/165) 患者再次发生子宫内膜病变,7.3% (12/165) 患者接受二次手术治疗;术后接受 SERM 治疗的患者子宫内膜病变复发率高达 26.2% (11/42),二次手术率为 14.3% (6/42)。故认为 SERM 治疗增加了子宫内膜病变的术后复发率及二次手术率。

### 6 子宫内膜息肉与炎症

以往多认为子宫内膜息肉是炎症性疾病,由子宫内膜在长期持续的机械刺激和生物致炎因子作用下反应性增生而成。子宫内膜炎患者子宫内膜息肉发生率升高,提示血管形成相关因子及促炎症反应介质可能参与其发生。COX-2 可在多种炎性细胞因子、生长因子、致癌物质等诱导下,参与炎症反应、细胞增殖分化、血管形成等过程,与结直肠息肉、胃黏膜息肉的发生及肿瘤生长侵袭相关。Cicinelli 等<sup>[8]</sup> 通过对比经宫腔镜确诊子宫内膜息肉和非子宫内膜息肉患者发现,合并子宫内膜慢性炎者子宫内膜息肉发生率高,CD138 阳性的子宫内膜息肉者较 CD138 阴性者更易合并慢性子宫内膜炎。

已知的促炎症因子 NF- $\kappa$ B 是子宫内膜病理学的转录相关因子,具有促进有丝分裂和抗细胞凋亡作用。部分子宫内膜息肉中肥大细胞的大量表达 NF- $\kappa$ B,局部存在炎症刺激,组织增生而引起息肉形成。Bozkurt 等<sup>[9]</sup> 通过免疫组化法研究发现:与对照组相比,子宫内膜息肉组中 NF- $\kappa$ B1 和 NF- $\kappa$ Bp65 的表达活性明显增高。将子宫内膜息肉切除后组织中 NF- $\kappa$ B1 和 NF- $\kappa$ Bp65 的表达显著降低,表明 NF- $\kappa$ B 可能在促进子宫内膜息肉的发生发展中起关键促进作用。

近年有学者通过测定子宫内膜息肉患者与健康者宫腔内微生物种类及含量发现,子宫内膜息肉患者宫腔内乳酸杆菌、双歧杆菌、加德纳菌、链球菌、异黄酮含量较正常患者高,而假单胞菌和肠杆菌含量相对较低,认为宫腔菌群失调可能是子宫内膜息肉形成的重要促进因素之一。且部分患者存在 HPV 感染,认为 HPV 也可能是子宫内膜息肉形成的一个潜在致病因子。

### 7 子宫内膜息肉与氧化应激

氧化应激可使脂质过氧化和 DNA 发生氧化性损伤,从而导致细胞内信号转导调节异常。目前部分学者研究认为,性激素的周期性变化和氧化应激之间存在关

联性。氧化应激标志物如丙二醛和过氧化氢酶具有增加脂质过氧化和促进子宫内膜病变发生发展的作用。也有研究发现在子宫内膜息肉组中过氧化氢酶、黄嘌呤氧化酶和丙二醛水平高于对照组。Nayki 等<sup>[10]</sup>通过抗氧化酶活性检测发现,子宫内膜息肉组和正常对照组中总抗氧化态和总氧化态水平表达无统计学差异,但是在子宫内膜息肉组、萎缩内膜组和肌瘤组总抗氧化态和总氧化态水平表达呈中强度相关,故考虑子宫内膜息肉的发生可能是子宫内膜局部组织受氧化因子作用而发生的病理性改变。

8 子宫内膜息肉与肥胖

肥胖是子宫内膜息肉发病独立高危因素,子宫内膜息肉患者体质量指数 (body mass index, BMI) 较高。Belisário 等<sup>[11]</sup>研究 35 例绝经妇女子宫内膜息肉和毗邻子宫内膜中激素受体的表达及其与 BMI 的关系,研究对象的 BMI 均值为 29.7 kg/m<sup>2</sup>,已属超重范畴,所有高 BMI 的患者中,子宫内膜息肉的毗邻内膜均表现为萎缩型,且 ER 表达水平显著低下,而子宫内膜息肉中 ER 的表达无影响。由此推测,血浆中高浓度的雌激素与这些病例中毗邻内膜的 ER 产生减少有关,而高浓度的雌激素水平可造成局部子宫内膜的增生。

9 子宫内膜息肉与细胞遗传学

研究发现子宫内膜息肉的发生与染色体重组有关,已报道的子宫内膜息肉细胞遗传学畸变主要为 6p21、12q15 和 7q22 的重排及(6;20)(p21;q13)移位等,主要涉及高迁移率蛋白 HMGI-C 和 HMGI-Y 基因扩增和重排。也有学者发现子宫内膜息肉组织中存在 RAS 基因突变<sup>[12]</sup>。

10 左炔诺孕酮宫内节育系统治疗子宫内膜息肉复发的研究

左炔诺孕酮宫内节育系统 (LNG-IUS) 是一种含高效孕激素的宫内节育器,外部形状为“T”形支架,结构含尾丝,5 年使用期限,纵臂的套管内有左炔诺孕酮缓释装置,含左炔诺孕酮 52 mg,放置宫腔后平均每日持续缓慢释放左炔诺孕酮约 20 ug,子宫内膜高浓度的左炔诺孕酮下调了内膜中 ER、PR 的表达,使子宫内膜对血液循环中的雌二醇失去敏感性,使子宫内膜对机体雌激素的反应降低,抑制子宫腔局部子宫内膜的增生,子宫内膜血管发育不良,使子宫内膜黏膜变薄、间质水肿、蜕膜样变,腺体发生萎缩,从而减少了子宫内膜息肉复发。文献报道采用子宫内膜息肉切除术后辅助应用 LNG-IUS 治疗方法,结果发现,放置左炔诺孕酮宫内节育系统可以使子宫内膜变薄,子宫内膜息肉复发率低<sup>[13]</sup>。其机制可能通过调节子宫内膜腺体及间质的 ER、PR 表达,抑制子宫内膜过度增生,改善子宫内膜内环境;另一方面孕激素抑制子宫内膜增生,使内膜变薄,从而达到有效预防子宫内膜息肉复发的目的。

综上所述,子宫内膜息肉是妇女最常见的子宫内膜病变之一,常见于围绝经期和绝经后期,高龄、糖尿病、

肥胖、他莫昔芬治疗均是子宫内膜息肉发生的危险因素,目前子宫内膜息肉发病机制的研究多集中在局部子宫内膜甾体激素受体和细胞因子改变方面,前者使子宫内膜对雌激素过度敏感,导致子宫内膜过度增生,对孕激素不敏感,增生的子宫内膜不能随月经周期性脱落,同时在局部细胞因子如 VEGF、IGF-1、Bcl-2 等影响下,厚壁血管生成、介导炎症反应、细胞增殖凋亡失衡,从而引起子宫内膜息肉。但具体病因和发病机制尚不明确,亟待我们更深入的研究和探讨。

【参考文献】

[1] Mittal K, Schwartz L, Goswami S, et al. Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps [J]. Int J Gynecol Pathol, 1996, 15(4):345-348.

[2] Peng X, Li T, Xia E, et al. A comparison of oestrogen receptor and progesterone receptor expression in endometrial polyps and endometrium of premenopausal women [J]. J Obstet Gynaecol, 2009, 29(4):340-346.

[3] Pinheiro A, Atunes A Jr, Andrade L, et al. Expression of hormone receptors, Bcl-2, Cox-2 and Ki67 in benign endometrial polyps and their association with obesity [J]. Mol Med Rep, 2014, 9(6):2335-2341.

[4] Gokmen AF, Sonmez FC, Aydin S, et al. Survivin expression in simple endometrial polyps and Tamoxifen-associated endometrial polyps [J]. Int J Gynecol Pathol, 2018, 37(1):27-31.

[5] 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? [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 159(1):198-203.

[6] Doria PLS, Moscovitz T, Tcherniakovsky M, et al. Association of IGF-1 CA(n) and IGFBP3 rs2854746 polymorphisms with endometrial polyp risk [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018:8704346.

[7] 潘宁萍, 周微笑, 唐婧, 等. 乳腺癌术后发生子宫内膜病变的影响因素分析 [J]. 中华妇产科杂志, 中华妇产科杂志, 2019, 54(12):848-853.

[8] 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]. J Minim Invasive Gynecol, 2019, 26(7):1346-1350.

[9] Bozkurt M, Şahin L, Ulaş M. Hysteroscopic polypectomy decreases NF-κB expression in the mid-secretory endometrium of women with endometrial polyp [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 189:96-100.

[10] Nayki C, Nayki U, Gunay M, et al. Oxidative and antioxidant status in the endometrium of patients with benign gynecological disorders [J]. J Gynecol Obstet & Human Reprod, 2017, 46(3):243-247.

[11] Belisário MS, Vassallo J, Andrade LA, et al. The expression of the hormone receptors in the endometrium and endometrial polyps in postmenopausal women and its relationship to body mass index [J]. Maturitas, 2006, 53(1):114-118.

[12] Takeda T, Banno K, Kobayashi Y, et al. Mutations of RAS genes in endometrial polyps [J]. Oncol Rep, 2019, 42(6):2303-2308.

[13] Wang Y, Yang M, Huang X, et al. Prevention of benign endometrial polyp recurrence using a levonorgestrel-releasing intrauterine system in premenopausal patients: A retrospective cohort study [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2020, 27(6):1281-1286.