

综述

子宫内膜异位症病因和相关信号通路的研究进展

申亚辉^{1,2}, 马艳华^{2*}

基金项目: 第九八三医院科学技术“孵育”计划(项目编号: 983YN22F0XX)

作者单位: 1. 100089 北京, 解放军总医院第一医学中心妇产科; 2. 300142 天津, 联勤保障部队九八三医院妇产科

作者简介: 申亚辉, 毕业于空军军医大学, 硕士研究生, 住院医师, 主要研究方向为辅助生殖

* 通信作者, E-mail: mayanhua@ sina. com

【关键词】 子宫内膜异位症; 病因; Wnt/ β -catenin 信号通路; PI3K/AKT 信号通路; NF- κ B 信号通路; Notch 信号通路【中图分类号】R 711.71 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2024)05-030-06
doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.05.06

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是指有活性的内膜细胞转移至子宫内膜以外的位置而导致的一种常见疾病,发病率约为10%~15%。据统计,目前全球约有1.76亿女性患有EMs。EMs的主要临床表现是痛经、月经异常和性交痛等,最终可能导致不孕,严重影响患者的身心健康^[1-2]。根据内膜细胞异位转移的部位,EMs可以分为盆腔型、腹膜型和深部浸润型等,其中卵巢与宫骶韧带是EMs最常见的发病部位^[3]。同时也有研究显示,所有类型EMs的发生发展均与异位内膜细胞在子宫外组织间的变化迁移有关^[4]。然而EMs相关的发病机制以及相应的分子调控机制仍未完全清晰。本文旨在针对EMs的病因、重要信号通路的相关研究作一综述。

1 子宫内膜异位症的危险因素

根据Hemmert等^[5-6]研究显示,EMs的发生与机体内外的诸多危险因素均有关联。这些危险因素主要分为不可变因素和可变因素,前者主要包括:遗传因素、内分泌因素、免疫相关因素和种族因素,它们不随生活方式的改变而改变^[3]。后者是指一部分危险因素,比如微生物因素、环境因素等,可以随着生活方式的改变而发生变化,它们主要通过影响女性激素水平,继而影响EMs的发生^[5]。

2 子宫内膜异位症的病因学说

2.1 异位种植学说

异位种植学说认为在月经期间,脱落的内膜组织碎片能够随血液逆流至盆腔等子宫外组织,随后能够在其种植部位继续侵袭生长,最终形成EMs。此外,一些人为因素损伤比如子宫物理性损伤、剖腹产等医源性手术

也可能使子宫内膜组织迁移至宫外部位,继而引发EMs^[7]。

2.2 在位内膜决定学说

虽然异位种植学说得到了普遍认同,然而在临床中有近九成女性于月经来潮时会出现经血逆流现象,但其中仅有10%~15%的女性会患EMs^[8]。对此,郎景和提出了“在位内膜决定论”,该理论认为患者的在位内膜的特征是决定其能否通过经血逆流而发生异位种植的决定因素;并且破碎内膜到达异位部位之后,必须完成粘附、侵袭和血管生成三个步骤^[9]。Hapangama等^[10]研究结果显示,有大量SSEA1+/SOX9+表型上皮细胞存在于EMs患者的内膜功能层中,其属于基底膜样细胞,可以产生子宫内膜的异位腺样结构,后续可以通过经血逆流而发生EMs。这些研究是对在位内膜决定学说在细胞超微结构方面的进一步佐证。

2.3 内分泌学说

作为一种激素依赖性疾病,激素参与了EMs的发生发展。Seyer等^[11]研究证实,EMs在女性青春期一般不会发病,至围绝经期或行双侧卵巢摘除术后,发生异位的内膜组织可逐渐萎缩,除此之外,在妊娠期间或使用性激素抑制剂也能够抑制疾病的发展。李友生^[12]也指出,EMs的病程与患者在位和异位内膜中雌激素、孕激素受体的表达也具有很强的关联性。

2.4 干细胞学说

人体内所有细胞都源自干细胞,其具有可塑性和横向分化性的特征,因此可以推断EMs的发生与干细胞的分化存在紧密联系^[13]。在正常月经周期,月经血中的干细胞含量明显高于骨髓等其他部位,这也是干细胞与EMs之间具有相关性的有效证据^[14]。袁莹莹等^[15]针对EMs反复发作的情况进行总结,认为子宫内膜和内膜中

的干细胞可分别类比于“土壤”和“种子”,由于 EMs 患者子宫内膜中的干细胞无法根除,因此即使病灶消退,残存的干细胞仍可以“种子”作用继续复发。

2.5 先天畸形学说

EMs 的先天性畸形学说认为,在胚胎发育过程中存在一些异常或未分化的细胞,其中包含内膜组织的前体细胞。这些细胞可能在胚胎期间迁移至其他部位,例如盆腔、卵巢、输卵管等,并在上游位置形成异位内膜组织。该学说解释了为什么有些女性在婴幼儿期就出现了 EMs 的相关症状。针对于它的发病机制,一些研究发现,EMs 在在一些家族中呈现聚集性发病,这提示遗传因素可能对 EMs 的发生起到一定作用。遗传变异可能导致胚胎发育过程中的异常,增加子宫内膜细胞的迁移和异位种植的风险^[16]。

3 子宫内膜异位症的分子机制

3.1 EMs 与 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路作为生物学中的关键调控系统,对于哺乳动物的发育与体内的代谢平衡至关重要。该信号通路对于调节细胞生长和增殖具有关键作用,其参与了多种肿瘤的发生、转移和侵袭等病理活动。

3.1.1 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt/ β -catenin 信号通路未被激活时,细胞内的轴蛋白(axin)、大肠腺瘤息肉蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)、糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)和酪蛋白激酶-1 α (casein kinase-1 α , CK-1 α)将共同组成泛素蛋白酶体复合物。该复合物具有降解 β -catenin 蛋白的作用,继而使得细胞内的 β -catenin 蛋白保持在低水平^[17]。当 Wnt/ β -catenin 信号通路被激活后,Wnt 分子将变成配体与细胞表面的 Frizzled 受体相结合而发挥传导作用,后者是一种七次跨膜结构域蛋白。当 Wnt/Frizzled 相互结合之后,会激活细胞内的 Dishevelled (Dvl) 分子,随后刺激 GSK-3 β 分子发生磷酸化而失活,继而引起泛素蛋白酶体复合物发生裂解,使得胞质中的 β -catenin 蛋白稳定于高水平。后者进入胞核后结合转录因子,启动下游 C-myc、Cyclin D1 等靶基因的转录表达^[18]。

3.1.2 Wnt/ β -catenin 信号通路与 EMs 的发病关联

子宫内膜的上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指内膜上皮细胞转换成间充质细胞,随后获得侵袭和转移能力的过程。Konrad 等^[19]研究证实,EMs 的病理特征是在宫外部位发生动态子宫内膜的转移,EMT 也被认为是 EMs 的重要病理基础。Wnt/ β -catenin 信号通路影响了子宫内膜的 EMT,并且在不同类型子宫内膜细胞中具有独特的表达模式。Pazhohan 等^[20]研究显示,Wnt/ β -catenin 信号通路可能与异位子宫内膜的粘附、侵袭和血管生成存在紧密联系,并且在子宫内膜腺体形成和间充质细胞的发育中起着决定性作用。

Zhang 等^[21]在裸鼠腹部皮下构建 EMs 模型,随后将裸鼠随机分为实验组和对照组,前者使用 Wnt/ β -catenin

信号通路抑制剂(FLT)处理,后者使用等量生理盐水处理。在实验 28 d 之后,观察两组的荧光强度,结果显示实验组的荧光强度与体积显著降低,提示 FLT 能够抑制同种异体移植 EMs 的发生与生长。

Karamian 等^[22]在人类子宫内膜细胞中进行了对比试验,他们采集 12 例 EMs 患者和 12 名患有良性妇科疾病但无 EMs 患者的子宫内膜组织,随后将它们进行组织分离,置于 DMEM/F12 培养基的 T25 烧瓶中进行培养,分别获得 EMs 的异位子宫内膜基质细胞(ectopic endometrial stromal cells, EESCs)和非子宫内膜异位症的对照内膜基质细胞(control endometrial stromal cells, CESCcs)。帕莫酸吡啶是一种由 FDA 所批准的驱虫药物,它对于 Wnt/ β -catenin 信号通路具有抑制作用^[23]。随后研究者将 EESC 和 CESCcs 分为实验组和对照组,前者使用适量帕莫酸吡啶处理,后者使用等量生理盐水处理。72 小时之后分别检测其增殖能力和侵袭力。结果显示与对照组相比,帕莫酸吡啶显著抑制了 EESC 和 CESCcs 的侵袭性^[24]。上述研究均可提示,Wnt/ β -catenin 信号通路的激活与 EMs 的发病之间存在正相关关系。

3.2 EMs 与 PI3K/AKT 信号通路

磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/丝氨酸-苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, AKT)信号通路是细胞中的一条经典信号通路,其参与了细胞生存和生长的生理过程。近年来研究发现,该信号通路在 EMs 的发生与发展中也发挥着重要作用^[25]。

3.2.1 PI3K/AKT 信号通路 PI3K 分子主要由 p110 催化亚基和 p85 调节亚基两个亚单位组成,其中 p110 具有磷脂酰肌醇激酶和蛋白激酶活性。当机体在多种信号刺激下,可以激活 PI3K 分子,p110 亚基可将底物磷脂酰肌醇 4、5-二磷酸(phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate, PIP2)催化转变为磷脂酰肌醇 3、4、5-三磷酸(phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate, PIP3),PIP3 参与调控细胞下游多项重要的生理活动^[26]。

AKT 是 PI3K 信号通路下游一个重要的效应分子,又称为蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)。在哺乳动物的细胞内,AKT 蛋白家族在结构上有 3 个不同的功能区,分别为蛋白氨基末端的血小板-白细胞 C 激酶底物同源结构域(pleckstrin homology domain, PHD)、中心催化结构域、蛋白羧基末端的调节区。蛋白羧基调节区中的 Ser124 和 Thr450 位点磷酸化是 AKT 完全活化的必须条件。当 PI3K 被细胞外各种刺激因素激活之后,可以激发下游 AKT 分子上 Ser124 和 Thr450 位点的磷酸化,随后引起级联反应,广泛参与调控细胞的增殖、分化、旁分泌和凋亡等多种生理病理过程^[27]。

3.2.2 PI3K/AKT 信号通路与 EMs 的发病关联 为了研究 PI3K/AKT 信号通路与 EMs 发病的联系,Madan 等^[25]提取了 20 例 EMs 患者的异位子宫内膜组织和 9 例健康女性的在位子宫内膜组织。随后对两组内膜组织进行培养,利用 Western blot 分析技术与免疫

组化技术监测 PI3K/AKT 信号通路各分子表达情况。研究结果显示,与对照组相比,在 EMs 患者的异位子宫内膜组织中,PI3K 分子表达水平和 p-AKT/AKT 比值明显增高。这些信息均提示,在 EMs 患者的异位子宫内膜中,PI3K/AKT 信号通路处于显著激活状态。

萝卜硫素常可发挥抗炎作用,EMs 的发病过程常伴有慢性炎症,因此萝卜硫素也常被视为一种治疗 EMs 的有效方法^[28]。Zhou 等^[29]将 48 只雌性 Sprague Dawley 大鼠通过自体移植的方式在其腹腔中构建 EMs 模型,随后将其分为实验组和对照组,在两组大鼠的胃内分别给予 30 mg/kg 标准的萝卜硫素稀释剂和 0.9% NaCl 溶液处理。6 周之后检查两组病灶水平,结果显示与对照组相比,实验组病灶的体积和粘连评分均显著下降。随后收集两组大鼠的血液和腹膜液,使用 qPCR 和 Western blot 分析技术测定 PI3K 和 p-AKT 分子的表达水平。其结果显示,实验组血液和腹膜液中的 PI3K 和 p-AKT 的蛋白表达水平均显著降低,差异具有统计学意义。这些数据提示,萝卜硫素可能通过抑制 PI3K/AKT 信号通路来改善大鼠模型中的 EMs 病情程度。然而,萝卜硫素对 EMs 发展过程中其他信号通路的影响仍需进一步研究。

3.3 EMs 与核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路

异位内膜组织中的炎症反应与 EMs 的发病机制密切相关,其是由信号通路的激活、炎症因子和免疫细胞浸润增加引起的。作为炎症反应的主要调节因子,NF- κ B 信号通路参与了 EMs 的发生、进展和复发等病理过程。此外,雌激素、孕激素、氧化应激和非编码 RNA 等因素均可以通过 NF- κ B 信号通路来影响 EMs^[30]。

3.3.1 NF- κ B 信号通路 NF- κ B 作为转录因子的超家族,主要有 p65 (RelA)、RelB、c-Rel、NF- κ B1 (p105/p50) 和 NF- κ B2 (p100/p52) 共计 5 个家族成员。这 5 个蛋白分子的 N 端均有一段高度保守的 Rel 同源结构域 (Rel homologous domain, RHD),该区域大约包含有 300 个氨基酸分子,由 N 端结构域 (N-terminal domain, NTD) 和 C 端结构域 (C-terminal domain, CTD) 两部分组成。其中后者上具有核定位区域 (nuclear-localization sequence, NLS),其与 DNA 结合、二聚体化和核易位密切相关。在 RHD 的介导下,这五个亚基能够组成同源或异源二聚体,继而调节基因转录活动^[31]。

当 NF- κ B 信号通路未被激活时,p65 和 p50 分子在细胞质形成同源/异源二聚体,后者与能够与一系列 κ B 蛋白抑制剂 (inhibitors of κ B, I κ B) 结合形成三聚体复合物从而处于失活状态。

当细胞上游的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 等信号因子与细胞表面的相应受体结合后,能够通过衔接蛋白和信号激酶,将信息传递给三聚体复合物中 IKK 激酶 (I κ B kinase, IKKs)。后者将促进 I κ B 蛋白的 S32 和 S36 位点发生磷酸化,继而引起 I κ B 蛋白泛素化后被降解。

三聚体复合物能够在细胞质中得到解离,之后 RelA/p50 异源二聚体将会暴露出 NLS 并被迅速转移进入细胞核中,同具有 NF- κ B 结合位点的基因相结合,促进 CyclinD1、c-Myc 等基因的转录^[32]。

3.3.2 NF- κ B 信号通路与 EMs 的发病关联 子宫内膜细胞的异常粘附是 EMs 的重要初始发病步骤,研究显示 NF- κ B 信号通路能够通过调节异位内膜细胞的生理活动从而影响 EMs 的进展。诱饵受体 3 (decoy receptor 3, DcR3) 是一种多向性免疫调节剂,能够通过激活细胞中局灶性粘附激酶从而促进细胞粘附。Tsai 等^[33]对 36 只小鼠进行对比实验,结果显示 DcR3 通过激活 NF- κ B 信号通路促进异位内膜细胞的粘附与侵袭,并且 DcR3 的表达水平与细胞间粘附分子 1 和归巢细胞粘附分子的表达呈正相关。同时在测试抑制剂的过程中发现,bay11708 (NF- κ B 抑制剂) 能够显著降低粘附分子的表达,异位细胞的粘接能力也显著下降。

在 EMs 的疾病进程中,异位内膜细胞的高度迁移和侵袭能力是病灶植入和不断延伸的主要因素之一^[34]。研究表明,当 NF- κ B 信号通路被激活之后,能够刺激机体细胞核中基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 的转录激活,尤其是 MMP-2 和 MMP-9。两者均属于锌依赖性内肽酶家族,主要负责水解细胞外基底膜中的 IV 型胶原,破坏组织屏障有助于内膜异位细胞迁移和侵袭。此外 MMP-2 还会激活 TGF- β 促进上皮间质转化,MMP9 则能够通过释放 VEGF 促进异位内膜组织中血管生成^[35]。为了进一步验证 NF- κ B 信号通路与 EMs 侵袭延伸之间的关系,Wu 等^[36]在正常女性内膜组织 ($n=20$) 和 EMs 患者 ($n=20$) 异位内膜组织的对比实验中证实,通过失活 NF- κ B 信号通路能够抑制 EMs 中异位细胞的增殖、侵袭和炎症等病理过程。另一项相关的研究发现,与健康女性的子宫内膜相比,EMs 患者的异位内膜组织中 miR-16 水平下调,但当 miR-16 过表达时会减弱异位内膜细胞在宫外的粘附、迁移和入侵能力。随后的研究表明,这种现象主要是 miR-16 通过抑制异位内膜细胞中 IKK β 的表达,继而抑制 NF- κ B 信号通路实现的^[37]。

在异位内膜组织中,巨噬细胞一般能够分化为促炎性 M1 巨噬细胞和抗炎性 M2 巨噬细胞。前者通过促进炎症反应而抑制异位细胞的增殖,而后者具有免疫抑制功能,提高异位内膜的存活和侵袭能力^[38]。Hou 等^[39]研究发现,在子宫内膜异位组织中,通过抑制原始巨噬细胞中的 NF- κ B 信号通路,能够强化其向 M2 型的极化并抑制向 M1 型的分化,该变化对于影响 EMs 的进展发挥着重要作用。研究者对此说明,在异位内膜组织中,调节性 T 细胞分泌了大量可溶性纤维蛋白原样蛋白 2,后者能够与原始巨噬细胞表面的 CD32B 受体相结合,继而抑制胞内 NF- κ B 信号通路,并诱导其向 M2 巨噬细胞型偏斜分化^[40]。综合上述研究说明,NF- κ B 信号通路在 EMs 的发病过程中发挥着重要作用。

3.4 EMs 与 Notch 信号通路

3.4.1 Notch 信号通路 作为一种古老且高度保守的信号通路,Notch 基因于上世纪 10 年代在黑腹果蝇中首次被发现,参与了机体多种生理和病理活动,如胚胎和组织形成、组织功能和修复,以及癌性和非癌症性疾病^[41]。该信号通路主要由 Notch 受体(Notch1、Notch2、Notch3 和 Notch4)、配体(Jagged1、Jagged2、DLL1、DLL3、DLL4)、CSL-DNA 结合蛋白和下游靶基因共同组成。

当 Notch 蛋白以无活性的单肽前体形式于内质网被合成时,由 N 端胞外配体结合区(Notch extracellular subunit, NEC)、跨膜区和胞内区域三部分组成。随后在高尔基体内 furin 蛋白酶的作用下,将初始蛋白的 S1 处发生解离,继而产生 NEC 和跨膜片段(Notch transmembrane fragment, NTM)2 个亚基,两者以二硫键的形式连接在一起,形成成熟的 Notch 受体。当 Notch 信号通路激活之后,Notch 受体在金属蛋白酶(metalloprotease, ML)/肿瘤坏死因子- α 转换酶(TNF- α converting enzyme, TACE)的切割作用下,在位于 NEC 的 S2 位点发生裂解,完全释放掉胞外部分。随后剩余部分将在 S3 位点,被早老素依赖的 γ -分泌酶再次酶切,形成可溶性的 Notch 的胞内段(Notch intracellular domain, NICD)。NICD 随后将被转移进入细胞核中,与 CSL-DNA 结合蛋白和智者基因样(mastermind-like, MAML)核转录激活蛋白家族共同形成三元络合转录激活物,后者进而与 DNA 形成多蛋白-DNA 复合体,激活 Notch 相关基因的表达^[42]。

3.4.2 Notch 信号通路与 EMs 的发病关联 Notch 信号通路参与机体的多种生理与病理活动,当其平衡失调时,常会导致细胞在增殖、周期抑制、分化和凋亡等过程发生失控,造成了细胞的转化及恶性化,最终导致了恶性疾病。3,6-二羟基黄酮(3,6-dihydroxyflavone, 3,6-DHF)能够抑制 NICD-CSL-MAML 复合物的形成,继而对 Notch 信号通路有特异性的抑制作用。在研究 Notch 信号通路与 EMs 关联的过程中,Yu 等^[43]将原代培养的异位内膜基质细胞作为体外模型,用不同浓度的 3,6-DHF 处理实验细胞,随后通过蛋白质印迹检测 EMT 和 Notch 信号通路相关蛋白质的表达,使用细胞侵袭实验测定细胞的侵袭活力。实验结果显示 3,6-DHF 以剂量依赖性方式抑制了实验细胞 Notch、NICD 和靶基因 Hes-1 蛋白表达及其迁移和侵袭能力。除此之外,Zhang 等和 Luo 等^[44-45]对比研究也出现了类似的实验结果,因此可提示 Notch 信号通路可能参与 EMs 中内膜基质细胞 EMT 的发生、病变迁移和侵袭的过程。

新形成的血管对于 EMs 的发生和发展至关重要,Notch 信号通路参与调节血管的发育过程,例如动脉和静脉分化,血管成熟以及血管生成期间内皮尖端和茎细胞的选择等。为了研究 Notch 信号通路在 EMs 病变中对血管生成发挥的作用,Körbel 等^[46]通过在 C57BL/6 小鼠的背皮褶室中构建 EMs 病变模型,随后将其随机分为实

验组($n=9$)和对照组($n=9$),两组分别使用 DAPT(Notch 信号通路抑制剂)和安慰剂处理。在随后的 14 天内使用活体内荧光显微镜、组织学和免疫组织化学来分析两组病变组织的血管增殖情况。结果显示,与对照组相比,实验组内血管生成芽的数量明显增加,这与血管形成加速有关,上述实验表明 Notch 信号通路参与调控 EMs 中的发芽血管的生成过程。

子宫内膜的蜕膜化是指卵巢排卵后,在大量卵巢激素的刺激下,子宫内膜基质细胞分化成分泌性上皮样蜕膜细胞的过程,其对于妊娠的建立和维持至关重要。EMs 患者的内膜基质细胞经常表现出蜕膜化反应受损,因此常出现不孕、生育能力低下或复发性流产等症状。为了研究其内在机制,研究者检测了健康女性内膜组织和 EMs 患者异位内膜组织中的 Notch 信号通路相关分子的表达水平,并且量化其体外蜕膜化子宫内膜基质细胞的活化数量。结果显示与对照组相比,病例组中的受体 Notch1 和 Notch4、配体 JAG2 和 DLL4、靶基因 HES5 和 HEY1 的表达水平均显著降低,并且体外蜕膜化子宫内膜基质细胞数显著下降。因此推断,EMs 患者的 Notch 信号通路被抑制,导致子宫内膜蜕膜化受损,其机制可能与 Notch 信号通路调控的下游靶基因 FOXO1 的表达减少有关^[47]。综上,Notch 信号通路对 EMs 的进展发挥着重要作用,可能成为 EMs 的有效治疗靶点。

4 与子宫内膜异位症相关的其他研究进展

随着近年来研究工作的不断推进,研究者发现,生殖道微生物菌群的失调会破坏正常的免疫功能,导致促炎细胞因子升高、免疫监视受损和免疫细胞谱改变,这些均可能引起 EMs 的发生^[48]。田琦等^[49]研究发现,当女性生殖道感染大肠埃希菌后,可以通过激活 NF- κ B 信号通路继而促进 EMs 的发生。Takagi 等^[50]在一项 40 例 EMs 患者的对比实验中发现,实验组移植生殖道优势菌群(乳酸杆菌)后,其痛经症状较对比组得到了极大缓解。随着 EMs 相关研究的不断深入,微生物菌群学说得到了更多关注,尤其是高通量测序技术更促进了该学说的发展,这能为 EMs 的诊治提供选择靶点。

5 总结与展望

综上所述,EMs 的发生与 Wnt/ β -catenin 等信号通路存在密切联系,这也更加深刻说明了这些信号通路能够为 EMs 的治疗提供更多更好的位点。但 EMs 的研究依然存在着诸多难题:EMs 的其它具体发病机制,EMs 与 Wnt/ β -catenin 等信号通路之间的具体相关联系,各类生物、化学和物理因子如何影响 EMs 的进程,EMs 是否与其它分子通路之间存在相关联系,EMs 患者菌群失调是因还是果等。雌激素依赖性、免疫异常、遗传因素等被认为与子宫内膜异位症发生发展相关,但目前尚无明确的证据支持某一特定机制,EMs 的具体病因和发病机制仍不完全清楚。上述问题的解决对于彻底克服

EMs 威胁女性健康这一医学问题至关重要,相信伴随着医学工作者的不懈努力,EMs 严重影响女性健康的困境一定会被打破,从而为广大女性带来福音。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

【参考文献】

- [1] Rafique S, Decherney AH. Medical management of endometriosis [J]. Clin Obstet Gynecol, 2017, 60(3):485-496.
- [2] Peiris AN, Chaljub E, Medlock D. Endometriosis [J]. JAMA, 2018, 320(24):2608.
- [3] Laganà AS, Garzon S, Götte M, et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(22):5615.
- [4] 朱小琳, 韩亚光, 韩延华, 等. 子宫内膜异位症相关信号通路研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2019, 46(4):370-373, 391.
- [5] Hemmert R, Schliep KC, Willis S, et al. Modifiable life style factors and risk for incident endometriosis [J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2019, 33(1):19-25.
- [6] Shafir AL, Farland LV, Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review [J]. Best Pr Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 51:1-15.
- [7] 李雅男, 王丹波, 陈英汉, 等. 不同类型子宫内膜异位症临床特点及意义分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(1):34-36.
- [8] 田苑. 子宫内膜异位症的病因病理的临床研究进展 [J]. 黑龙江医学, 2021, 45(3):332-333.
- [9] 郎景和. 子宫内膜异位症的研究与设想 [J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(8):478-480.
- [10] Hapangama DK, Drury J, Da Silva L, et al. Abnormally located SSEA1 + /SOX9 + endometrial epithelial cells with a basalis-like phenotype in the eutopic functionalis layer may play a role in the pathogenesis of endometriosis [J]. Human Reproduction, 2018, 34(1):56-68.
- [11] Seyer Hansen M, Kruse C. Limited effect of gonadotrophin releasing hormone analogues for patients with endometriosis [J]. Ugeskr Laeger, 2012, 174(24):1671-1673.
- [12] 李友生. 子宫内膜异位症组织内膜中 ER、PR 蛋白的表达及意义 [J]. 海南医学院学报, 2014, 20(9):1240-1245.
- [13] Figueira PG, Abrão MS, Krikun G, et al. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis [J]. Ann NY Acad Sci, 2019, 12(21):10-17.
- [14] Kong Y, Shao Y, Ren C, et al. Endometrial stem/progenitor cells and their roles in immunity, clinical application, and endometriosis [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1):474.
- [15] 袁莹莹, 赵俊利. 子宫内膜异位症病因学的研究现状 [J]. 宁夏医学杂志, 2011, 33(7):670-672.
- [16] Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory [J]. Fertil Steril, 2019, 111(2):327-340.
- [17] Tulac S, Nayak NR, Kao LC, et al. Identification, characterization, and regulation of the canonical Wnt signaling pathway in human endometrium [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(8):3860-3866.
- [18] Huang P, Yan R, Zhang X, et al. Activating Wnt/ β -catenin signaling pathway for disease therapy: challenges and opportunities [J]. Pharmacol Ther, 2019, 196(1):79-90.
- [19] Konrad L, Dietze R, Riaz MA, et al. Epithelial-mesenchymal transition in endometriosis-when does it happen [J]. J Clin Med, 2020, 9(6):1915.
- [20] Pazhohan A, Amidi F, Akbari-Asbagh F, et al. The Wnt/ β -catenin signaling in endometriosis, the expression of total and active forms of β -catenin, total and inactive forms of glycogen synthase kinase-3 β , WNT7a and DICKKOPF-1 [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018, 220(7):1-5.
- [21] Zhang H, Li G, Sheng X, et al. Upregulation of miR-33b promotes endometriosis via inhibition of Wnt/ β -catenin signaling and ZEB1 expression [J]. Mol Med Rep, 2019, 19(3):2144-2152.
- [22] Karamian A, Nazarian H, Ziai SA, et al. Pyrvinium pamoate inhibits proliferation and invasion of human endometriotic stromal cells [J]. Hum Exp Toxicol, 2020, 39(5):662-672.
- [23] Yan M, Li G, An J. Discovery of small molecule inhibitors of the Wnt/ β -catenin signaling pathway by targeting beta-catenin/Tcf4 interactions [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2017, 242(11):1185-1197.
- [24] Karamian A, Paktinat S, Esfandiyari S, et al. Pyrvinium pamoate induces in-vitro suppression of IL-6 and IL-8 produced by human endometriotic stromal cells [J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(4):649-660.
- [25] Madanes D, Bilotas MA, Bastón JI, et al. PI3K/AKT pathway is altered in the endometriosis patient's endometrium and presents differences according to severity stage [J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(5):436-440.
- [26] Fruman DA, Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2014, 13(2):140-156.
- [27] 申亚辉, 马艳华. G 蛋白偶联受体 30 / 表皮生长因子受体信号通路对女性生殖系统影响的研究进展 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(10):33-38.
- [28] Bayat Mokhtari R, Baluch N, Homayouni TS, et al. The role of Sulforaphane in cancer chemoprevention and health benefits: a mini-review [J]. J Cell Commun Signal, 2018, 12(1):91-101.
- [29] Zhou A, Hong Y, Lv Y. Sulforaphane attenuates endometriosis in rat models through inhibiting PI3K/Akt signaling pathway [J]. Dose Response, 2019, 17(2):1559325819855538.
- [30] Vallvé-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. The endometrial immune environment of women with endometriosis [J]. Human Reproduction Update, 2019, 25(5):564-591.
- [31] Kaponis A, Iwabe T, Taniguchi F, et al. The role of NF-kappaB in endometriosis [J]. Frontiers in Bioscience (Scholar Edition), 2012, 4(1):1213-1234.
- [32] Zhang Y, Huang O, Zhang W, et al. Astragaloside iv exerts anti-inflammatory role in endometriosis by downregulating TLR4/NF-kappa B pathway [J]. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2019, 18(3):539-545.
- [33] Tsai HW, Huang MT, Wang PH, et al. Decoy receptor 3 promotes cell adhesion and enhances endometriosis development [J]. J Pathol, 2018, 244(2):189-202.

(下转第 38 页)