

- ommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features[J]. Int J Lab hematol, 2015, 37(3): 287-303.
- [7] 万莉, 张红, 吴民泸, 等. 医学检验技术专业虚拟仿真实验室的建设与思考[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(7): 889-891.
- [8] 王文祥, 任彩霞. 新冠肺炎疫情下我国卫生检验与检疫专业本科教学的反思与探索[J]. 中国高等医学教育, 2020, 283(7): 25-26.
- [9] 陈安林, 朱杰华, 向加林, 等. 浅谈虚拟现实技术在检验医学教学中的应用[J]. 科教文汇(上旬刊), 2019, 454(10): 99-101.
- [10] 李平, 毛昌杰, 徐进. 开展国家级虚拟仿真实验教学中心建设提高高校实验教学信息化水平[J]. 实验室研究与探索, 2013, 32(11): 5-8.
- [11] 朱满, 李洪春, 涂建成. 虚拟现实技术在临床检验仪器学实验教学中的应用展望[J]. 中国高等医学教育, 2017, 241(1): 9-10.
- [12] JUSTIN S, JASON B, ADNAN S, et al. Applying modern virtual and augmented reality technologies to medical images and models[J]. J Digit Imaging, 2019, 32(1): 38-53.
- [13] 郭静, 刘晓燕, 朱学江, 等. 虚拟仿真教学平台在基础医学教学中的应用[J]. 南京医科大学学报(社会科学版), 2014, 14(6): 498-500.
- [14] 高缓之, 陈涛, 徐茂云, 等. 医学生内科临床实践教学资源现状与对策[J]. 解放军医院管理杂志, 2015, 22(7): 643-644.
- [15] COOK D A, ALJAMAL Y, PANKRATZ V S, et al. Supporting self-regulation in simulation-based education: a randomized experiment of practice schedules and goals [J]. Adv Health Sci Educ Theory Pract, 2019, 24(2): 199-213.
- [16] 徐梅, 闵迅, 向加林, 等. 医学检验实习虚拟仿真平台构建及量化考核实践[J]. 继续医学教育, 2020, 34(2): 28-30.
- [17] 崔乐乐, 杨玉萍, 郭艳, 等. 临床技能虚拟仿真实验教学训练系统建设与研究[J]. 电子元器件与信息技术, 2019, 21(3): 47-50.
- [18] 李敏惠, 冯军, 邓峰美, 等. 大叶性肺炎及其诊疗虚拟仿真实验项目建设[J]. 实验技术与管理, 2019, 36(9): 96-99.
- [19] 亓涛, 童晓文, 张继瑜, 等. 虚拟仿真教学在医学检验技术
- 综 述 •

- 教学中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(10): 716-718.
- [20] 四川大学华西医院. 结核分枝杆菌实验室检测的虚拟仿真项目 [DB/OL]. (2021-03-05) [2022-08-01]. <http://www.cd120.com/public/department/yxjsxy/detail/5659.html>.
- [21] 实验空间. 不明原因发热病因检验思路与质量保证的虚拟仿真实验 [DB/OL]. (2022-04-01) [2022-08-01]. <https://www.ilab-x.com/details/page?id=6815&isView=true>.
- [22] 实验空间. 布鲁菌实验室诊断的虚拟仿真实验 [DB/OL]. (2022-08-01) [2022-08-01]. <https://www.ilab-x.com/details/page?id=4914&isView=true>.
- [23] 润易享 VR 慕课. 人巨细胞病毒核酸定量检测虚拟仿真实验 [DB/OL]. (2022-08-01) [2022-08-01]. <https://vrmooc.com/vlab/rjxbbdkjsjc.html>.
- [24] 王思迈. 人机交互技术的发展现状及未来展望[J]. 科技传播, 2019, 11(5): 142-144.
- [25] 张芬香. “互联网+”背景下职业教育教学资源库建设及其应用[J]. 职业技术教育, 2017, 38(8): 63-66.
- [26] 虚拟仿真实验教学创新联盟. 虚拟仿真实验教学创新联盟章程 [DB/OL]. (2022-08-01) [2022-08-01]. <http://cloudvse.com/www/introduction/intro>.
- [27] 武冰, 王晓娜, 郭杰. 虚拟仿真教学在医学检验技术教学中的实施[J]. 科技资讯, 2022, 20(9): 151-154.
- [28] GUIMARES B, DOURADO L, TSISAR S, et al. Rethinking Anatomy how to overcome challenges of medical educations evolution[J]. ActaMed Port, 2017, 30(2): 134-140.
- [29] 桂芳, 费婧, 李树平, 等. 基于仿真模拟的医学检验专业技能项目化教学探索[J]. 卫生职业教育, 2017, 35(10): 67-69.
- [30] REMINGTON T L, BLESKE B E, BARTHOLOMEW T, et al. Qualitative analysis of student perceptions comparing team-based learning and tradition lecture in a pharmacotherapeutics course[J]. Am J Pharm Educ, 2017, 81(3): 55.

(收稿日期: 2023-01-18 修回日期: 2023-06-19)

## 子宫内膜异位症的发病机制与临床诊疗研究进展<sup>\*</sup>

孙梦祝 综述, 黄文庆<sup>△</sup> 审校

南方医科大学深圳医院输血科, 广东深圳 518000

**摘要:** 子宫内膜异位症是一种与不孕症相关的常见病症, 它会导致女性出现慢性疼痛, 严重影响女性的身体健康及生活质量。子宫内膜异位症是指子宫腔被覆内膜及子宫以外的部位存在具有活性的子宫内膜细

<sup>\*</sup> 基金项目: 深圳市科技计划项目(JCYJ20180306174210850)。<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: huangwenqing3@163.com。

胞。目前,临幊上子官内膜异位症的诊断尚缺乏有效的非侵入性生物标志物,并且临幊上子官内膜异位症仍然不能根治,且复发率高。近年来,相关研究表明,尽管子官内膜异位症的病因仍不确定,但血管生成、激素和免疫因素都与导致症状发展的机制具有一定相关性。该文就子官内膜异位症相关发病机制和临幊诊断与治疗研究进展进行综述,旨在为该疾病的诊疗提供科学依据。

**关键词:**子官内膜异位症; 发病机制; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.020

**文章编号:**1673-4130(2023)16-2017-06

**中图法分类号:**R711.71

**文献标志码:**A

## Research advances on pathogenesis and clinical diagnosis and treatment of endometriosis\*

SUN Mengzhu, HUANG Wenqing<sup>△</sup>

Department of Blood Transfusion, Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong 518000, China

**Abstract:** Endometriosis is a common disease associated with infertility, which can cause chronic pain in women and seriously affect their health and quality of life. Endometriosis refers to the presence of active endometrial cells in the lining of the uterine cavity and outside the uterus. At present, there is still a lack of effective non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis, and endometriosis still cannot be fundamentally cured, and the recurrence rate is high. In recent years, relevant studies have shown that although the etiology of endometriosis is still uncertain. However, angiogenesis, hormonal and immune factors are all related to the mechanisms of the symptoms development. This article reviews the research progress in the pathogenesis, clinical diagnosis and treatment of endometriosis, aiming to provide scientific basis for the diagnosis and therapy of this disease.

**Key words:** endometriosis; pathogenesis; review

子官内膜异位症是一种对雌激素产生强烈依赖的慢性妇科疾病,在育龄女性中比较普遍。它的定义是指在子官腔被覆内膜及子官以外的部位,存在着功能性的子官内膜组织生长、浸润、出血,最终引发疼痛,严重时甚至导致不孕。子官内膜异位症可以侵犯全身任何部位,但卵巢、卵巢窝、子官骶韧带是异位种植最常见的部位<sup>[1-2]</sup>。子官内膜异位症的发病率仅次于妇科炎症性疾病和子官肌瘤,据研究统计,在育龄女性中,全球患有子官内膜异位症的比例有5%~15%<sup>[3]</sup>。在中国的育龄期女性中,发病率约10%,而不孕女性中高达30%~45%<sup>[3]</sup>。子官内膜异位症在大多数病例中伴有痛经、盆腔疼痛、性交困难甚至不孕等,是一种严重影响社会、职业和心理功能的慢性疾病。子官内膜异位症病因和发病机制目前尚未明确,这也是临幊上至今仍然没有手段根治子官内膜异位症的主要原因。现今有许多有关子官内膜异位症的理论,其中以SAMPSON<sup>[2]</sup>提出“经血逆流种植学说”为主要观点。子官内膜异位症虽然一直以来被当做一种良性疾病来看待,但在某些方面与恶性肿瘤却具有相似性:进行性和侵袭性生长、雌激素依赖性生长、复发和转移倾向。尽管子官内膜异位症普遍发生,但由于明确诊断需要手术,因此在出现症状后通常会有很长的诊断延迟,甚至误诊,导致患者不能及时治疗。目前,对子官内膜异位症的干预措施疗效有限,治疗所导致的不良反应和风险较高,且呈高发率性。因此,本文拟对子官内膜异位症的发病机制和临

床诊断与治疗研究进展进行综述,旨在为子官内膜异位症的诊疗提供科学依据。

### 1 子宫内膜异位症的病理生物学

子官内膜异位病变只在具有月经周期的灵长动物中发生。SAMPSON<sup>[2]</sup>提出脱落的子官内膜组织碎片、细胞和富含蛋白质的液体在月经期间通过输卵管逆流,被认为是腹膜腔内形成子官内膜异位病变的最可能解释。但这种解释似乎并不充分,因为几乎所有女性都经历过经血逆行,但并非所有女性都患有子官内膜异位症。此外,起源于体腔化生、淋巴和血管转移的假设暗示异位子官内膜细胞具有迁移能力,这与恶性肿瘤具有相似性<sup>[4]</sup>。另有研究通过探索内分泌、免疫、促炎和促血管生成过程及干细胞随经血逆行对子官内膜异位症的影响等,尝试从另一角度解释腹腔外子官内膜异位症的发病原因<sup>[5]</sup>。

月经期间从子官内膜脱落的细胞包括来自腺体和管腔的上皮细胞、间质成纤维细胞/蜕膜细胞、血管细胞(血管周围和内皮细胞)和多种免疫细胞(特别是嗜中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞和子官自然杀伤细胞细胞)在保持细胞活力及逃逸腹膜免疫监视的情况下都可能成为导致腹膜异位病变的原因。其中,又以干/祖细胞、基质成纤维细胞和免疫细胞三种细胞类型受到主要关注。尽管已有相关报道表明,已在人类在位子官内膜组织鉴定出较为罕见的干细胞,以及在经血中分离出具有克隆形成和多谱系潜能的基质细胞<sup>[6-7]</sup>。但由于干细胞的稀有性,所以即使存在干

细胞增殖导致病变的可能性,也不太可能在组织黏附、侵袭和增殖的初始阶段扮演关键角色,转而考虑到更为丰富的基质和免疫细胞。有研究表明,子宫内膜异位症女性基质成纤维细胞表型的改变可导致对雌激素异常反应的表观遗传变化<sup>[8]</sup>。另一方面,异常炎症可能以多种方式影响子宫内膜异位症病变的发展和疾病进展,包括免疫血管生成和免疫-内分泌相互作用。对患有子宫内膜异位症的女性的在位子宫内膜的分析已经确定了与炎症/免疫反应、血管生成和类固醇反应性有关的基因表达改变。脱落的月经组织含有高浓度的促炎细胞因子、蛋白酶和免疫细胞,这些都可能影响反流后的腹膜微环境。

## 2 子宫内膜异位症发病的主要机制

**2.1 血管生成与子宫内膜异位症** 在子宫内膜脉管系统中,尤其以螺旋小动脉在月经过程中起着至关重要的作用。有人提出,与无病女性相比,患有子宫内膜异位症的女性子宫中的螺旋动脉和小动脉可能存在分子差异,正是这些差异,导致功能层与基底层的分离发生在子宫内膜异位症患者身上的可能性增加。子宫内膜异位症病变是复杂的多细胞结构,血管生成在病变组织建立、存活及生长中发挥重要作用。基于人类正常子宫内膜中血管生成及血管生成受体的分析表明,血管内皮生长因子(VEGF)与 neuropilin-1(NRP-1) mRNA 水平的高表达是主要原因<sup>[9]</sup>。在月经期子宫内膜中会发生短暂的生理性缺氧,缺氧诱导因子(HIF)是细胞对缺氧反应的主要调节因子。子宫内膜低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )仅存在于围月经期(黄体-卵泡转变),此时会发生螺旋小动脉的血管收缩和局部子宫内膜缺氧。HIF-1 $\alpha$ 是缺氧诱导的人子宫内膜上皮细胞中 VEGF mRNA 和蛋白水平增加所必需的,以证明在小鼠月经模型中,HIF-1 $\alpha$ 与 VEGF 启动子结合<sup>[10]</sup>,这些证据表明缺氧在体内调节 HIF-1 $\alpha$ 以协调月经期间裸露的子宫内膜黏膜表面的及时修复。

新生血管与相关神经(神经血管生成)的发育是子宫内膜异位症形成和外周疼痛通路激活的关键。在子宫内膜异位症病变组织中,胆碱能和肾上腺素能神经纤维等均可检测到。神经和免疫细胞之间的相互作用也受到越来越多的关注。在患有子宫内膜异位症的女性腹膜液中,促进炎症和神经生长的因子,如神经生长因子、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和白细胞介素 1- $\beta$ 表达增加,这可能增加了神经炎症级联反应。神经炎症在子宫内膜异位症的中枢和外周疼痛通路的激活中发挥作用,它支持着针对炎症和疼痛通路治疗的发展。

**2.2 免疫系统改变与子宫内膜异位症** 与健康对照组相比,患有子宫内膜异位症的女性腹膜液中含有更多数量的活化巨噬细胞,它们被包括白细胞介素(IL)-8 在内的各种化学引诱剂募集到腹腔。由于可

分泌高水平细胞因子(如 IL-6),被认为是子宫内膜异位症发病机制的主要贡献者<sup>[11]</sup>,它们的活动为异位子宫内膜植入物的黏附、存活和进展创造了完美的环境。在健康的子宫内膜中,巨噬细胞在月经分泌期增加,从而吞噬细胞碎片和凋亡细胞,有效地清除子宫内膜脱落后的细胞。然而,在子宫内膜异位症患者中,巨噬细胞数量的波动却未被观察到,这很可能增加了腹膜中逆行的子宫内膜细胞存活率。此外,在子宫内膜异位症患者中,M1 表现出过度的促炎特性,而 M2 倾向于转向 M1 的促炎表型<sup>[12]</sup>。一方面,子宫内膜异位症患者的腹膜免疫环境会损害自然杀伤(NK)细胞活性,改变了患病女性的 NK 细胞表达的激活和抑制受体模式。另一方面,子宫内膜异位症患者 T 细胞亚群特征发生改变,参与抑制细胞介导的免疫<sup>[13]</sup>。以上证据均解释了促使异位子宫内膜细胞能够逃避免疫监视并持续存在于腹膜腔中的原因。

此外,也有相关研究从微生物的角度去阐述子宫内膜异位症可能机制<sup>[14-15]</sup>。如经血逆行理论解释了脱落的子宫内膜组织为何能达到腹膜,但却不能充分阐明为何发生经血逆行的部分女性并未患有子宫内膜异位症。这可能与其免疫反应强度及腹膜免疫环境的差异性有关。其中,微生物菌群是该免疫反应过程中主要调节剂。有研究表明,子宫内膜异位症女性阴道菌群中链球菌科、莫拉菌科、葡萄球菌科和肠杆菌科的丰度增加,而乳杆菌科的丰度降低<sup>[14]</sup>,子宫内膜异位症动物模型中肠道菌群的改变也被发现<sup>[15]</sup>。以上研究表明,子宫内膜异位症具有诱导微生物群变化的能力。菌群失调可能有助于增强和延长腹膜炎症的免疫激活,并可能导致子宫内膜异位症的进展。

**2.3 激素调节与子宫内膜异位症** 子宫内膜异位症是一种雌激素依赖的妇科疾病。作为子宫内膜异位症主要营养因子,雌激素通过雌激素受体(ER)在疾病的发展中起着至关重要的作用。 $\beta$ -雌二醇(E2)是子宫内膜异位组织生长和持续存在及与之相关的炎症和疼痛的关键激素。雌二醇通过循环到达子宫内膜异位处,造成异位组织的局部累积。这种雌激素的局部积累可激活和结合 ER 在子宫内膜异位病变的发展和进展中发挥重要作用。事实上,由于子宫内膜异位组织检测到参与雌激素生物合成的两种最重要的酶:芳香酶(CYP19A1)和类固醇生成急性调节蛋白(StAR)的异常高表达<sup>[16]</sup>,因此具有从胆固醇从头合成 E2 的能力。与之相反,正常子宫由于缺乏这些酶而不具有合成雌激素的能力<sup>[16]</sup>。

## 3 子宫内膜异位症的临床诊断与治疗

**3.1 子宫内膜异位症的临床诊断** 影像学是诊断囊性卵巢子宫内膜异位症和怀疑深部子宫内膜异位症的首选方法。然而,临床检查和影像学检查都不能排除较小的浅表病变。鉴于患有不孕症或慢性疼痛的女性有 50% 的可能性患有典型的子宫内膜异位症,

并且超过 70% 的可能性有细微的病变。因此,通过怀疑子宫内膜异位症而进行腹腔镜检查的指征仍然具有一定重要性。超声或磁共振成像(MRI)是检测囊性卵巢子宫内膜异位症的首选方法。然而,成像无法可靠地区分子宫内膜异位症和卵巢癌,尤其是绝经后女性。RODRIGUEZ 等<sup>[17]</sup> 表明,经阴道超声(TVS)比 MRI 更准确地诊断直肠乙状结肠子宫内膜异位症,尽管可能在子宫和子宫骶韧带疾病的情况下不太可靠,但由于其低成本和可行性,他们建议将其作为一线成像技术。TVS 是卵巢子宫内膜异位症影像学诊断的首选。BAZOT 等<sup>[18]</sup> 评估了 TVS 和 MRI 在子宫腺肌症诊断中的应用,与 TVS 相比,MRI 特异度和灵敏度较高,似乎更有利於诊断子宫腺肌症。需要注意的是当患病率低时,任何诊断测试的预测价值都会降低。由于很少考虑深部子宫内膜异位症的患病率,并且灵敏度和特异度尚未根据病变的大小和定位进行分层。因此,影像学诊断深部子宫内膜异位症的预测值和置信限度是有限的。有学者认为,TVS 联合腹腔镜的检验准确率和诊断价值相较于单一诊断方式来说明显更高,但因腹腔镜的创性对其应用有一定的限制<sup>[19]</sup>。

目前,临幊上腹腔镜对子宫内膜异位症的诊断仍然缺乏有关子宫内膜异位症的可靠分子标记。糖类抗原 125(CA125)被认为是子宫内膜异位症的标志物,但它仅对术后随访有帮助。通常在手术后降低,并在疾病复发或进展时升高。HIRSCH 等<sup>[20]</sup> 报道,在 58 例连续的子宫内膜异位症病例中 CA125 水平升高。PATEL 等<sup>[21]</sup> 报道,CA125 至少达到每毫升 30 个单位,才能高度预测有症状的患者患有子宫内膜异位症。此外,糖类抗原 199(CA199)与子宫内膜异位症之间具有统计学意义的关联,但主要是与晚期(Ⅲ 期和Ⅳ 期)子宫内膜异位症显著相关,CA199 可能有助于晚期子宫内膜异位症诊断<sup>[22]</sup>。在对文献进行系统检索后,NISENBLAT 等<sup>[23]</sup> 发现只有两种生物标志物:神经纤维标志物 PGP 9.5 和激素标志物 CYP19 显示出足以替代手术诊断的准确性。即便如此,研究者表示无法以有意义的方式对综述中评估的大多数生物标志物进行统计评估,尽管 PGP 9.5 符合替代测试的标准,但它在诊断估计中显示出相当大的研究间异质性,其来源无法确定。因此,目前亟待需要为有症状的子宫内膜异位症患者开发一种非侵入性测试,寻找有效分子标志物。子宫内膜异位症目前没有公认的治疗方法可以防止病情发展,鉴于缺乏准确的非侵入性方法来定义和监测疾病进展,有效追踪复发本身就是一个挑战。

### 3.2 子宫内膜异位症的临幊治疗

**3.2.1 手术治疗** 虽然子宫内膜异位症无法治愈,但研究和临幊经验为临幊医生提供了许多控制其症状的策略,可以大致分为手术切除病灶和药物治疗。

国际指南对手术(腹腔镜)切除所有亚型子宫内膜异位症的建议是基于以下证据,即腹腔镜治疗与 6 个月时单独诊断性腹腔镜检查相比改善了与病症相关的疼痛<sup>[24]</sup>。BAFORT 等<sup>[25]</sup> 研究表明,与仅诊断性腹腔镜检查相比,不确定腹腔镜手术是否能减轻与子宫内膜异位症整体疼痛。具体而言,几乎没有科学证据表明手术治疗浅表性腹膜子宫内膜异位症比不手术治疗子宫内膜异位症更能改善整体症状和生活质量,并且有人担心重复手术可能会加剧症状。浅表性腹膜子宫内膜异位症手术治疗的不确定性因有限的证据而变得更加复杂,无法明智地选择特定的手术方式来去除病变。尽管如此,通常认为手术切除是卵巢子宫内膜异位症的最佳治疗方法。虽然药物治疗可能有助于控制相关的疼痛症状,但它并不能根除卵巢疾病。但是,关于子宫内膜异位症的复发,有研究表明,手术治疗后持续性子宫内膜异位症相关疼痛的累积概率在 5 年内可能高达 40%~50%<sup>[26]</sup>。对某些亚型的子宫内膜异位症进行手术治疗可能会加剧疼痛症状,特别是如果在复发后再次进行手术治疗。

**3.2.2 药物治疗** 关于子宫内膜异位症相关不孕症的药物治疗通常遵循两种策略:一方面是通过抑制卵泡生长以诱导闭经,从而抑制子宫内膜异位病变的发展与生长以提高后续生育能力;另一方面是刺激卵泡生长和排卵。初始治疗通常是使用复方口服避孕药,可有效减轻疼痛并预防术后复发。由于有证据表明类固醇在子宫内膜异位症的病理生理学中起着关键作用,因此常规开具激素抑制疗法。通常情况下,如果在手术确认病变之前怀疑年轻女性患有子宫内膜异位症,可考虑开展治疗,如果症状没有改善或疾病复发,也会在手术后提供治疗。最常用的处方药通过抑制卵巢活动(包括内分泌性类固醇的分泌)或直接作用于子宫内膜和病变中发现的类固醇受体和酶来改变激素环境<sup>[27]</sup>。如复方口服避孕药、孕激素、抗孕激素、促性腺激素释放激素激动剂等,还可以减少月经出血,从而减少逆行血流或减弱与月经痛有关的炎症通路的触发<sup>[27]</sup>。但是,对于不能耐受雌激素或对雌激素有禁忌证的患者,可以使用醋酸甲羟孕酮、醋酸炔诺酮或左炔诺孕酮等孕激素<sup>[28]</sup>。此外,有些患者由于在位子宫内膜中的异常基因表达而导致孕激素抵抗,从而导致受体敏感性降低,该类情况也应该注意。但是,仍然值得注意的是,用于治疗子宫内膜异位症的激素治疗是具有一定不良反应,如果在治疗女性不希望怀孕的前提下,这些药物的避孕特性可能会受到欢迎,但如果患者希望怀孕,很有可能就会出现隐患。

此外,由于神经骨盆的高度血管化及子宫内膜异位植入物内的神经纤维卡压和由于子宫内膜异位症引起的调节疼痛感知的下行通路神经可塑性变化,导致患者对疼痛刺激变得高度敏感等原因,导致患者面临难以忍受的疼痛。大多数疑似或已知患有子宫内

膜异位症并寻求缓解疼痛的女性会购买非处方药,例如扑热息痛和非甾体抗炎药。然而,关于直指该类药物的有效性的相关证据还较少。并且,非甾体抗炎药可能会抑制排卵<sup>[29]</sup>。另一方面,疼痛医学专家和初级保健医生将神经调节剂用于治疗慢性或持续性疼痛也受到关注。许多神经调节剂最初是作为抗抑郁药或抗惊厥药开发的。三环类抗抑郁药(如阿米替林和去甲替林)、选择性 5-羟色胺摄取抑制剂(如度洛西汀)和抗惊厥药(如加巴喷丁和普瑞巴林)都显示出治疗子宫内膜异位症的前景。然而,在最近一项针对慢性盆腔疼痛(没有子宫内膜异位症)治疗的随机对照试验中,加巴喷丁并未被证明明显优于安慰剂<sup>[30]</sup>,并和其他神经调节剂有严重的且剂量限制的不良反应有关。

**3.2.3 辅助生殖** 辅助生殖手段可分为体内或体外程序,具体取决于卵母细胞是否已从卵巢中提取、受精及在实验室培养,然后再转移回子宫或在某些情况下转移回输卵管。最常用的体内手术是宫腔内人工授精,使用伴侣或供体精子进行宫腔内人工授精是一个简单的程序,许多研究都在寻找对具有轻微/轻度子宫内膜异位症和精液质量正常的夫妇的最佳治疗方法。辅助生殖手段本身的效果仍不清楚。鉴于能会对输卵管产生影响,辅助生殖手段,通常不会提供给患有中度/重度子宫内膜异位症的女性。在精子数量正常的夫妇中,将一个或多个胚胎移植到子宫中的体外受精是最常见的体外手术。有相关研究表明,与输卵管因素不孕症相比,患有子宫内膜异位症的不孕女性在体外受精方面的成功率要低得多,包括卵巢反应降低、着床率和妊娠率降低<sup>[31]</sup>。但是,由于子宫内膜异位症可能与其他不孕症诊断同时发生,根据来自辅助生殖技术协会注册的数据表明,与患有其他不孕症的女性相比,患有子宫内膜异位症的女性的活产率相似或略高<sup>[32]</sup>。

#### 4 小 结

子宫内膜异位症是一种普遍的、严重影响女性生活并且可以演变为包括多个系统的症状和病症。在过去的数十年里,关于子宫内膜异位症的研究层出不穷,帮助研究者更为全面的理解子宫内膜异位症的发生发展过程。子宫内膜异位症的病理机制主要与血管生成、激素调节、免疫等相关。尽管有不少学者提出有关子宫内膜异位症可能的生物标志物,但仍然缺乏特异度与可靠性。目前临幊上还未找到有效的非侵入性生物标志物来诊断和治疗该疾病,并且子宫内膜异位症仍无法彻底根治。因此,未来的研究对子宫内膜异位症机制和诊疗的深入探讨,寻找有效靶点并探索有效的诊疗手段,将有助于该疾病的诊断和治疗,更好地改善患者的预后。

#### 参考文献

- GIUDICE L C. Clinical practice: endometriosis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25):2389-2398.
- SAMPSON J. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity[J]. *Obstet Gynecol*, 1927, 14(1):422-469.
- PEIRIS A N, CHALJUB E, MEDLOCK D. Endometriosis [J]. *JAMA*, 2018, 320(24):2608.
- HALME J, HAMMOND M G, HULKJA J F, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis[J]. *Obstet Gynecol*, 1984, 64(2):151-154.
- COUSINS F L, O D F, GARGETT C E. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018, 50(1):27-38.
- GARGETT C E, SCHWAB K E, DEANE J A. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years[J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22(2):137-163.
- BOZORGMEHR M, GURUNG S, DARZI S, et al. Endometrial and menstrual blood mesenchymal stem/stromal cells: biological properties and clinical application[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8(1):497.
- HOUSHDARAN S, OKE A B, FUNG J C, et al. Steroid hormones regulate genome-wide epigenetic programming and gene transcription in human endometrial cells with marked aberrancies in endometriosis[J]. *PLoS Genet*, 2020, 16(6):e1008601.
- NAP A W, GRIFFIOEN A W, DUNSELMAN G A, et al. Antiangiogenesis therapy for endometriosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(3):1089-1095.
- CHEN X, LIU J, HE B, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) regulation by hypoxia inducible factor-1 alpha (HIF1A) starts and peaks during endometrial breakdown, not repair, in a mouse menstrual-like model[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(9):2160-2170.
- HARADA T, IWABE T, TERAKAWA N. Role of cytokines in endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2001, 76(1):1-10.
- VALLVÉ-JUANICO J, SANTAMARIA X, VO K C, et al. Macrophages display proinflammatory phenotypes in the eutopic endometrium of women with endometriosis with relevance to an infectious etiology of the disease[J]. *Fertil Steril*, 2019, 112(6):1118-1128.
- SYMONS L K, MILLER J E, KAY V R, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis[J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(9):748-762.
- KHAN K N, FUJISHITA A, MASUMOTO H, et al. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 199(1):69-75.
- CHADCHAN S B, CHENG M, PARRELL L A, et al. Antibiotic therapy with metronidazole reduces endometriosis disease progression in mice: a potential role for gut microbiota[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(6):1106-1116.
- TANG Z R, ZHANG R, LIAN Z X, et al. Estrogen-receptor expression and function in female reproductive disease

- [J]. Cells, 2019, 8(10):1123.
- [17] RODRIGUEZ R, LOPEZ-CARRASCO A, ANTOLIN E, et al. Ultrasound accuracy of transvaginal ultrasound compared with magnetic resonance image in deep infiltrating endometriosis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 50 (Suppl 1):S257-S399.
- [18] BAZOT M, DARAÏ E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis[J]. Fertil Steril, 2018, 109(3):389-397.
- [19] 王姗. 腹腔镜手术在子宫内膜异位症治疗中的应用分析 [J/CD]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(35):70-72.
- [20] HIRSCH M, DUFFY J M N, DEGUARA C S, et al. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 (CA125) for endometriosis in symptomatic women: a multi-center study [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017, 210(1):102-107.
- [21] PATEL B G, LENK E E, LEBOVIC D I, et al. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between endocrine and inflammatory pathways[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 50(1):50-60.
- [22] HARADA T, KUBOTA T, ASO T. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis[J]. Fertil Steril, 2002, 78(4):733-739.
- [23] NISENBLAT V, PRENTICE L, BOSSUYT P M M, et al. Combination of different types of tests for the non-invasive diagnosis of endometriosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016(7):CD012281.
- [24] DUFFY J M, ARAMBAGE K, CORREA F J, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014(4):CD011031.
- [25] BAFORT C, BEEBEEJAUN Y, TOMASSETTI C, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 10(10):CD011031.
- [26] GUO S W. Recurrence of endometriosis and its control [J]. Hum Reprod Update, 2009, 15(4):441-461.
- [27] LAUX-BIEHLMANN A, D'HOOGHE T, ZOLLNER T M. Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis[J]. Trends Pharmacol Sci, 2015, 36 (5):270-276.
- [28] BROWN J, CRAWFORD T J, DATTA S, et al. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 5(5):CD001019.
- [29] NORMAN R J, WU R. The potential danger of COX-2 inhibitors[J]. Fertil Steril, 2004, 81(3):493-494.
- [30] HORNE A W, VINCENT K, HEWITT C A, et al. Gabapentin for chronic pelvic pain in women (GaPP2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2020, 396(10255):909-917.
- [31] BARNHART K, DUNSMOOR-SU R, COUTIFARIS C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization[J]. Fertil Steril, 2002, 77(6):1148-1155.
- [32] SENAPATI S, SAMMEL M D, MORSE C, et al. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the society for assisted reproductive technologies database[J]. Fertil Steril, 2016, 106(1):164-171.

(收稿日期:2023-05-10 修回日期:2023-08-03)

## • 综述 •

## 淋巴瘤并发静脉血栓栓塞症相关危险因素及预测模型的研究进展<sup>\*</sup>

尚倩文, 王 奥, 王 惟 综述, 张 阳<sup>△</sup> 审校

重庆大学附属肿瘤医院肿瘤与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室, 重庆 400030

**摘要:**静脉血栓栓塞症(VTE)作为淋巴瘤患者的严重并发症之一,与患者的预后密切相关。在大数据时代,基于肿瘤患者的临床特征及血清学指标开发出血栓风险预测相关模型得到了临床医学领域极大的关注。该文主要介绍了与淋巴瘤患者并发VTE相关的危险因素及血清学指标,分析了现阶段所研发的淋巴瘤患者并发VTE风险的不同预测模型的研究进展及优缺点,对于如何在大数据时代建立精简高效的VTE预测模型及其应用前景展开了深入的思考。

**关键词:**淋巴瘤; 静脉血栓栓塞; 危险因素; 预测模型

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.021

**文章编号:** 1673-4130(2023)16-2022-07

**中图法分类号:** R733.1

**文献标志码:** A

### Research progress on risk factors and predictive models of venous thromboembolism in lymphoma patients<sup>\*</sup>

SHANG Qianwen, WANG Ao, WANG Wei, ZHANG Yang<sup>△</sup>

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(82172374);重庆市基础研究面上项目(NSTB2022NSCQ-MSX0272);重庆市沙坪坝区决策咨询与管理创新项目(Jcd202292)。

△ 通信作者, E-mail: millen001@163.com。