

深部浸润型子宫内膜异位症的临床及研究进展

张 军 综述 周应芳 审校

(北京大学第一医院妇产科, 北京 100034)

中图分类号: R711.71

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2009)08-0760-04

子宫内膜异位症(内异症)是指子宫内膜组织(腺体和间质)在子宫内壁以外的部位出现、生长、浸润、反复出血,形成结节及包块,引起疼痛和不育等。内异症的临床病理类型分为四型:①腹膜型内异症(peritoneal endometriosis, PEM);②卵巢型内异症(ovarian endometriosis, OEM);③深部浸润型内异症(deep infiltrating endometriosis, DIE);④其他部位的内异症(other endometriosis, OtEM)。

Koninckx 等^[1]于 20 世纪 90 年代初提出了 DIE 的诊断,当内异症病灶浸润深度 ≥ 5 mm 时诊断为深部浸润型内异症,常见于宫骶韧带、子宫直肠陷凹、阴道穹隆、直肠阴道隔等。其中直肠阴道隔包括两种情况:一种为假性直肠阴道隔内异症,即子宫直肠陷凹的粘连封闭,病灶位于粘连下方;另一种为真性直肠阴道隔内异症,即病灶位于腹膜外,在直肠阴道隔内,子宫直肠陷凹无明显解剖异常。本文对深部浸润型内异症的发病、诊断和治疗研究进展进行综述。

1 DIE 的临床表现

DIE 的确切发病率目前尚不清楚, Martin 等^[2]研究了经手术治疗的连续 132 例子宫内膜异位症患者,有深部病变的比例高达 33%。由于病灶经常很活跃而且和盆腔痛和深部性交痛密切相关,治疗困难,近年来,引起人们越来越广泛的重视。DIE 主要症状是疼痛,可以表现为严重的痛经、深部性交痛、慢性盆腔痛、排便痛及与泌尿系统和消化系统相关的疼痛及功能受损的表现。研究表明^[3-5],宫骶韧带、阴道穹隆、阴道直肠隔和直肠的内异症病变引起的疼痛程度是表浅腹膜型和卵巢型的 3~5 倍。疼痛的部位和性质与病灶的分布有关。对直肠和阴道的深部侵犯和附件区广泛的粘连是造成严重疼痛的独立相关因素。DIE 主要分布在膀胱(病灶可侵犯膀胱肌层)、宫骶韧带(USL)、阴道、肠道。宫骶韧带处是 DIE 最好发的部位。以侵犯肠道肌层为主的内异症可以表现为部分性或完全性肠梗阻,甚至可以发生肠穿孔,侵犯肠管的部位常见于直肠或乙

状结肠,其次为阑尾和回肠末端,偶见其他肠管,可以单发或多发,有时病人因肠梗阻或肠穿孔而就诊外科^[6]。

2 DIE 的诊断

DIE 的诊断主要依靠疼痛的病史、妇科检查、超声、核磁等做出临床诊断,目前尚没有统一的临床诊断标准,但当上述检查结果提示内异症病灶侵犯深度 > 5 mm 时,应引起临床重视,考虑 DIE 的诊断。DIE 的明确诊断尤其术前的诊断并没有在大多数的临床医生中引起足够的重视,只是笼统地诊断为子宫内膜异位症。DIE 的确诊需要手术及手术后病理组织学的检查。主要有三种深部浸润病灶的形态^[7]: I 型为圆锥形,较平的锥底朝向腹膜,锥尖指向腹膜深处,这种类型是三种形态中最常见的; II 型是深部浸润的子宫内膜临近肠管或膀胱; III 型是球形的结节样病灶完全被掩盖在腹膜后,这是最难诊断的一种类型,甚至在腹腔镜探查时也容易被漏诊,但它同时也是侵犯最深而且最严重的类型。需要指出的是,组织学的检查并不能总是证明临床的诊断。Abrao 等^[8]分析 104 例临床怀疑深部内异症,比较妇科检查、经阴道彩色多普勒超声(transvaginal ultrasonography, TVUS)、盆腔核磁共振检查(MRI)诊断 DIE 的敏感性、特异性。经组织病理学证实 98 例(94.2%),妇科检查诊断的准确性为 55%, TVUS 为 97%, MRI 为 71%。与妇科检查和盆腔 MRI 相比, TVUS 有更高的准确性,是术前诊断比较好的检查方法。对于直肠受到侵犯的 DIE 患者,直肠内的超声检查(transrectal ultrasonography, TRUS)和经直肠内窥镜超声检查(transrectal endoscopic ultrasonography, TrEUS, 或称 rectal endoscopic ultrasonography, REU)是有用的方法^[9-11]。Ribeiro 等^[9]分析了 37 例临床怀疑直肠侵犯的 DIE 患者并经手术和病理证实诊断,比较其术前钡灌肠和 TrEUS 的检查结果,钡灌肠诊断的敏感性和特异性为 88% 和 54%, 阴性预测值和阳性预测值为 70% 和 78%, 而 TrEUS 的相应结果分别为 96%、100%、

90%、100%。以上表明, DIE 的术前诊断需在病史和临床检查的基础上结合 TVUS、TRUS、REU、MRI 等影像学结果,并对其浸润深度,对重要器官的侵犯程度和手术的困难程度、范围进行评估。当存在较大的卵巢子宫内异位囊肿时,提示伴有 DIE 的可能性增加,但这种判断缺乏特异性^[12]。血清 CA₁₂₅测定对诊断子宫内异位症有一定临床意义,尤其术前增高者可以将术后血清 CA₁₂₅的变化作为随访的指标之一,以判断其疗效和预测复发。但 CA₁₂₅对内异症中 DIE 的诊断是否有特异性的价值,还缺乏相关的研究报道。

3 DIE 的治疗

3.1 手术治疗

对于有症状的 DIE,如有严重的痛经、排便痛、慢性盆腔痛和(或)合并不孕者,手术治疗是首选的治疗方法。手术的目的是彻底切除病灶,分离粘连,缓解症状,提高生育机能。同时,手术及术后的组织病理学检查也是确诊 DIE 的金标准。术后疼痛缓解满意率可达 80% 以上^[13]。腹腔镜技术的发展和设备的改进使得这项技术成为 DIE 治疗的首选手术方式,20 世纪 90 年代初开始有腹腔镜下切除位于宫骶韧带和阴道直肠隔的 DIE 结节的报道^[14~16]。镜下治疗的主要手术方式包括松解盆腹腔粘连,处理并存的腹膜浅层及卵巢的子宫内异位症病灶,切除位于腹膜后、直肠、膀胱及输尿管等部位的 DIE 病灶。侵犯输尿管肌层或黏膜层,造成输尿管狭窄、梗阻时,需要做部分输尿管切除及吻合。需要指出的是,早期的输尿管侵犯病人约 60% 没有明显的症状,需要腹腔镜手术时探查腹膜后输尿管的情况,并给予相应的处理^[17]。对于侵犯肠管深肌层或全层,造成梗阻或狭窄者,需要做部分肠切除^[18]。

应用腹腔镜辅助阴式的方法可切除阴道直肠隔内广泛的 DIE 病灶。先经阴道分离阴道直肠间隙及直肠两侧、直肠后间隙,腹腔镜下沿骶尾骨分离乙状结肠,对侵犯肠管深肌层影响肠功能的病例同时行部分肠切除及肠吻合术。腹腔镜和经阴道途径联合手术,可以综合二者的优势,但要求医生必须对盆底及腹膜后的解剖有详细的了解,保护患者的生育功能,保护膀胱、子宫及肠管的神经营养和血管供应。还要特别注意在有严重或广泛的 DIE 病灶时,腹膜后的解剖往往因粘连扭曲而改变^[19]。对于严重痛经和慢性盆腔痛病例,可以选择经腹腔镜行骶前神经切除术^[20],主要手术步骤是先辨认骶骨岬,在输尿管与髂总动脉交叉的平面,于骶前横行切开后腹膜,再沿矢状线向上切开后腹膜直达腹主动脉分叉平面以上 1 cm。分离腹膜下含有神经纤维的脂肪组织,在腹主动脉鞘的前面找到骶前神经束并

提起游离去除约 2 cm 左右的神经组织。由于手术难度较大,并发症包括骶前静脉丛损伤、髂总静脉损伤以及输尿管损伤等,此种手术方式在临床并没有广泛开展。

对于结直肠、宫骶韧带和输尿管、膀胱等部位的 DIE 病灶,广泛的较彻底的切除手术可以减少术后复发,但手术并发症可高达 10%^[18],严重的并发症包括肠漏和排尿功能障碍。Deffieux 等^[21]回顾分析内异症深部结节的切除手术,观察到 15%~20% 的排尿功能障碍,在宫骶韧带切除的病例中,术后近期尿排空障碍的发生率可达 30%。尿动力学检查表明这些患者并不存在本身特别的膀胱活动性减低和尿流改变,推测其原因可能为手术导致宫骶韧带周围支配膀胱功能的自主神经受损。Dubernard 等^[22]通过问卷调查的方式观察 86 例,几乎所有患者在深部内异症结节彻底的切除手术后都有不同程度和类型的泌尿系统症状,其表现包括排尿迟疑、排尿前紧张感、尿流中断、不能完全排空和尿流变细。症状发生在结直肠病灶切除比宫骶韧带切除的病例中更加普遍。双侧的宫骶韧带切除更多表现为尿排空障碍,而在手术过程中有意识地加强对支配膀胱的自主神经的保护可以减少此类医源性损伤的发生率。如果发生了膀胱排空障碍,可以通过延长导尿管的保留时间、自家导尿等方法来治疗以减少尿滞留造成的相关并发症如感染等,骶神经刺激疗法对下尿道功能不良有确切的疗效^[21,22]。

对于手术后复发的 DIE 患者,单纯的筋膜外子宫切除复发率仍然较高,可达 30% 以上,改良的广泛子宫切除(用广泛的子宫切除的盆腔解剖方式切除所有的内异症病灶和子宫)可以明显降低术后复发率^[23]。

3.2 药物治疗

普遍认为,药物治疗不能治愈 DIE,最好的治疗方法是手术切除,但位于阴道直肠隔深部和腹膜后的 DIE 病灶有时腹腔镜发现很困难,而且手术切除需要复杂的手术技巧,有较高的副损伤发生,如直肠穿孔等。选择药物或手术治疗并没有绝对的适应证,哪种治疗方法能够让病人获得更大的益处,还需要大规模的随机对照试验^[24]。既往多次手术后复发及因各种原因需要延期手术的病例,都是药物治疗的适应证。药物治疗的选择与其他类型子宫内异位症相同,包括:①以缓解疼痛为主要目的的非甾体抗炎药;②口服避孕药,短效避孕药去氧孕烯炔雌醇片(妈富隆)最常被推荐;③孕激素,常用口服醋酸甲羟孕酮和左旋炔诺酮宫内释放系统(曼月乐节育环);④雄激素衍生物,包括口服达那唑、孕三烯酮以及达那唑阴道环缓释系统;⑤促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)。各种方案疗效基本相同,但副作用不同,对于 DIE 患者,因病灶常位于宫骶韧

带和阴道直肠隔,建议使用阴道用药提高疗效,减少副作用。Igarashi 等^[25]报道应用 1500 mg 的达那唑阴道环缓释系统治疗盆腔子宫内膜异位症特别是 DIE 患者,药物可以通过阴道黏膜的吸收沿宫颈管途径进入位于阴道和子宫直肠陷凹附近的病灶,在局部达到有效的治疗浓度,却没有口服达那唑导致血浆中药物浓度的升高和因此而引起的肝功能受损、体重增加和痤疮等一系列副作用。Razzi 等^[26]对腹腔镜手术后又出现严重的性感不快、痛经、盆腔痛及排便痛的 21 例患者,每天阴道应用 200 mg 达那唑,连续 12 个月,用药后 3 个月症状明显改善,治疗后 6 个月,症状基本消失,认为这对复发的 DIE 患者是可以选择的治疗方法。

4 有关 DIE 的基础研究

DIE 的发病机制尚有争议,争论的焦点是 DIE 是逆流经血中内膜细胞种植在子宫直肠陷凹,继而出现直肠窝封闭以及病灶向深部浸润,还是来源于阴道直肠隔的苗勒管化生。Paolo 等^[27]认为,DIE 的发生是逆流经血中内膜细胞种植所致,理由有以下几点:①DIE 常伴有子宫直肠陷凹明显的纤维粘连;②正常情况下,子宫直肠陷凹的位置可以达到阴道壁中段的 2/3,内异症病灶粘连形成“假性”子宫直肠陷凹底部,可误认为病灶位于腹膜外;③如果病灶的发生是苗勒管化生所致,有无 DIE 患者的子宫直肠陷凹的解剖应该相同,但研究表明,DIE 患者伴有子宫直肠陷凹部分或者全部封闭。Chapron 等^[28]观察了 426 例 759 个经组织学证实的 DIE 病灶的解剖分布,DIE 病灶发生在盆腔多于腹腔,盆腔的后部多于前部,左侧多于右侧,由此也认为其解剖学分布的特点可能与腹腔液的流动和积聚特点有关,推测其发病机制与经血逆流子宫内膜细胞种植有关。郎景和^[29]提出在位内膜决定论:有着不同特质的内膜细胞逆流至盆腔中,引起子宫直肠陷凹等部位的继发炎症反应,造成粘连,位于直肠窝深部的病灶被粘连覆盖,形成假性腹膜外病灶,这些病灶可进一步向阴道穹窿或者直肠壁浸润形成阴道直肠窝结节,出现相应的临床症状和体征。病灶亦可以向侧盆壁浸润压迫输尿管,引起肾盂输尿管积水,甚至肾功能丧失。Donnez 等^[30,31]认为:阴道直肠隔型内异症可能是来源于苗勒管遗迹化生的腺肌瘤,理由是:①在 DIE 病灶中,子宫内膜相关的基因 HOX_{10} 不表达,而与宫颈和阴道相关的基因 HOX_{11} 及 HOX_{12} 表达,故认为 DIE 来源于宫颈或阴道组织,而非子宫内膜浸润;②DIE 病灶对生理水平的孕激素无反应,在黄体期也缺乏相应的分泌期改变;③DIE 的镜下形态与子宫腺肌症相似,90% 的病灶为增生的平滑肌和纤维组织,内有子宫内膜的腺体和间质,以上皮组织为主,间质较少,这与腹膜型内异症病灶内间质为主不

同;④DIE 病灶内波纹蛋白和角质蛋白的共同表达提示苗勒管来源,但波纹蛋白表达明显低于内异症的蓝色病变或在位子宫内膜;⑤DIE 病灶内雌激素受体和孕激素受体表达低,提示 DIE 对卵巢激素的非依赖性以及激素治疗效果差;⑥DIE 子宫内膜细胞有丝分裂少,提示病变进程缓慢,对药物治疗反应差,需要手术治疗;⑦病灶内平滑肌增生可造成周围脏器的炎症反应以及继发性的直肠浆膜皱缩。甚至有学者认为侵犯肠管的 DIE 是否仍然是临床良性病变值得怀疑。Abrao 等^[32]观察了 35 例因肠管 DIE 而行部分肠段切除的病例,在切除的标本中发现淋巴结受到侵犯,当内异症病灶侵犯深度超过 1.75 cm 时,所有病例的淋巴结都受到影响。作者认为,DIE 的发生在不同的患者和不同的类型中可能存在不同的机制,其病因学的研究也是目前妇科热点问题之一。

有关 DIE 病灶的局部因素的改变,也有一些相关的研究。Klemmt 等^[33]通过体外细胞培养观察到,相对于正常妇女的子宫内膜,内异症妇女在位及异位内膜均表现出异常增加的黏附和增殖分化能力,而在不同部位的内异症中,以深部浸润部位异位内膜的增生、侵袭能力最强。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和其受体 (VEGFR-2) 在 DIE 病灶中显著增加,尤其当病灶影响到直肠时^[34]。基质金属蛋白酶 (MMPs) 的基因多态性也是影响子宫内膜向深部侵入的原因之一^[35]。

DIE 导致的严重疼痛,也许和表浅型子宫内膜异位症有不同的致痛原因^[36],Anaf 等^[37]研究了 69 例内异症,其中 DIE 患者的疼痛评分较腹膜型和卵巢型内异症患者显著增高,免疫组化定量研究表明,在 DIE 病灶中有更多的导致疼痛及疼痛敏感性增加的肥大细胞,尤其是激活的和脱颗粒的肥大细胞以及神经纤维的数量。

总之,鉴于 DIE 的较严重的临床表现和治疗的困难,应该引起临床对其诊断的重视,尤其术前应采用多种诊断手段对手术的困难程度进行评估,以提高手术效果,减少并发症和复发。重视药物治疗方法的应用,对不同患者采用不同的治疗方案。有关 DIE 基础研究的进展将为其诊断和治疗提供新的途径。

参考文献

- 1 Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril*, 1991, 55(4): 759 - 765.
- 2 Martin D, Hubert G, Levy B. Depth of infiltration of endometriosis. *Gynecol Surg*, 1989, 5: 55 - 60.
- 3 Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum*

- Reprod Update, 2005, 11(6):595-606.
- 4 Chapron C, Fauconnier A, Vieira I M, et al. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. Hum Reprod, 2003, 18:760-766.
- 5 Karen JB, Andrea JR, Raymond EP. The pains of endometriosis. Science, 2005, 308(5728):1587-1589.
- 6 付晨薇, 朱 兰, 郎景和. 侵及肠道肌层的子宫内膜异位症 6 例临床分析. 实用妇产科杂志, 2007, 23(1):50-52.
- 7 Donnez J, Nisolle M. Advanced laparoscopic surgery for the removal of rectovaginal septum endometriotic or adenomyotic nodules. Baillieres Clin Obstet Gynaecol, 1995, 9(4):769-774.
- 8 Abrao MS, Goncalves MO, Dias JA Jr, et al. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. Hum Reprod, 2007, 22(12):3092-3097.
- 9 Ribeiro HS, Ribeiro PA, Rossini L, et al. Double-contrast barium enema and transrectal endoscopic ultrasonography in the diagnosis of intestinal deeply infiltrating endometriosis. J Minim Invasive Gynecol, 2008, 15(3):315-320.
- 10 Chapron C, Vieira M, Chopin N, et al. Accuracy of rectal endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectal involvement for patients presenting with deeply infiltrating endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004, 24(2):175-179.
- 11 Koga K, Osuga Y, Yano T, et al. Characteristic images of deeply infiltrating rectosigmoid endometriosis on transvaginal and transrectal ultrasonography. Hum Reprod, 2003, 18(6):1328-1333.
- 12 Banerjee SK, Ballard KD, Wright JT. Endometriomas as a marker of disease severity. J Minim Invasive Gynecol, 2008, 15(5):538-540.
- 13 Chopin N, Vieira M, Borghese B, et al. Operative management of deeply infiltrating endometriosis: results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification. J Minim Invasive Gynecol, 2005, 12(2):106-112.
- 14 Nezhat C, Nezhat F. A simplified method of laparoscopic presacral neurectomy for the treatment of central pelvic pain due to endometriosis. Br J Obstet Gynaecol, 1992, 99(8):659-663.
- 15 Ford J, English J, Miles WF, et al. A new technique for laparoscopic anterior resection for rectal endometriosis. JSLS, 2005, 9(1):73-77.
- 16 Chapron C, Chopin N, Borghese B, et al. Surgical management of deeply infiltrating endometriosis: an update. Ann N Y Acad Sci, 2004, 1034:326-337.
- 17 Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, et al. Importance of retroperitoneal ureteric evaluation in cases of deep infiltrating endometriosis. J Minim Invasive Gynecol, 2008, 15(4):435-439.
- 18 Ribeiro PA, Rodrigues FC, Kehdi IP, et al. Laparoscopic resection of intestinal endometriosis: a 5-year experience. J Minim Invasive Gynecol, 2006, 13(5):442-446.
- 19 Possover M, Diebolder H, Plaul K, et al. Laparoscopically assisted vaginal resection of rectovaginal endometriosis. Obstet Gynecol, 2000, 96:304-307.
- 20 Soysal ME, Soysal S, Gurses E, et al. Laparoscopic presacral neurolysis for endometriosis-related pelvic pain. Hum Reprod, 2003, 18(3):588-592.
- 21 Deffieux X, Raibaut P, Hubeaux K, et al. Voiding dysfunction after surgical resection of deeply infiltrating endometriosis: pathophysiology and management. Gynecol Obstet Fertil, 2007, 35(1):8-13.
- 22 Dubernard G, Rouzier R, David-Montefiore E, et al. Urinary complications after surgery for posterior deep infiltrating endometriosis are related to the extent of dissection and to uterosacral ligaments resection. J Minim Invasive Gynecol, 2008, 15(2):235-240.
- 23 Fedele L, Bianchi S, Zanonato G, et al. Tailoring radicality in demolitive surgery for deeply infiltrating endometriosis. Am J Obstet Gynecol, 2005, 193(1):114-117.
- 24 Emmanuel KR, Davis C. Outcomes and treatment options in rectovaginal endometriosis. Curr Opin Obstet Gynecol, 2005, 17(4):399-402.
- 25 Igarashi M, Iizuka M, Abe Y, et al. Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. Hum Reprod, 1998, 13(7):1952-1956.
- 26 Razzi S, Luisi S, Calonaci F, et al. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. Fertil Steril, 2007, 88(4):789-794.
- 27 Paolo V, Giada F, Giuliana P, et al. Deep endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 2004, 11:153-161.
- 28 Chapron C, Chopin N, Borghese B, et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. Hum Reprod, 2006, 21(7):1839-1845.
- 29 郎景和. 子宫内膜异位症的研究和设想. 中华妇产科杂志, 2003, 38(5):478-480.
- 30 Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. Hum Reprod Update, 1998, 4(4):312-322.
- 31 Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, et al. Rectovaginal septum adenomyotic nodules: A series of 500 cases. Br J Obstet Gynaecol, 1997, 104(9):1014-1018.
- 32 Abrao MS, Podgaec S, Dias JA Jr, et al. Deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum and lymph nodes. Fertil Steril, 2006, 86(3):543-547.
- 33 Klemmt PA, Carver JG, Koninckx P, et al. Endometrial cells from women with endometriosis have increased adhesion and proliferative capacity in response to extracellular-matrix components: towards a mechanistic model for endometriosis progression. Hum Reprod, 2007, 22(12):3139-3147.
- 34 Machado DE, Abrao MS, Berardo PT, et al. Vascular density and distribution of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) are significantly higher in patients with deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum. Fertil Steril, 2008, 90(1):148-155.
- 35 Borghese B, Chiche JD, Vernerey D, et al. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase 12 and 13 genes are implicated in endometriosis progression. Hum Reprod, 2008, 23(5):1207-1213.
- 36 Chêne G, Jaffeux P, Lasnier C, et al. Are there anatomical and clinical correlations between minimal and deep endometriosis? First results of Auvergne's Registry of Endometriosis. Gynecol Obstet Fertil, 2008, 36(1):17-22.
- 37 Anaf V, Chapron C, El Nakadi I, et al. Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril, 2006, 86(5):1336-1343.

(收稿日期:2008-12-19)

(修回日期:2009-05-08)

(责任编辑:王惠群)