

# 子宫内膜异位症痛经机制的研究进展\*

王文莉 综述 段 华\*\* 审校

(首都医科大学附属北京妇产医院妇科微创中心, 北京 100006)

中图分类号: R711.71

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2009)12-1100-03

继发性痛经是指因盆腔器质性疾病导致的痛经, 最常见的引起继发性痛经的疾病为子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)。EMs 痛经的特点是继发性进行性加重的痛经, 痛经多在月经后半期开始, 以下腹部及腰骶部钝痛及肛门的憋坠感为主要症状。文献报道在 EMs 患者中 87.7% 有继发性痛经, 71.3% 有下腹痛, 57.4% 有全腹痛, 56.2% 有性交痛, 42.6% 有肛门痛, 39.5% 有排便痛<sup>[1]</sup>。关于继发性痛经的发病机制和防治的研究不断深入, 目前研究认为 EMs 引起的痛经主要与病灶局部的活性物质和神经纤维及因子密切相关, 本文对此阶段的研究文献进行了系统回顾和探讨, 以期为今后继发性痛经的发病机制和防治的研究奠定基础。

## 1 炎症介质

### 1.1 前列腺素

前列腺素(prostaglandin, PG)是一组化学结构相似, 具有广泛生物活性的不饱和脂肪酸, 其含量极微, 但活性极强, 几乎存在于全身各重要组织和体液中, 在女性生殖系统如子宫内膜、月经血及卵巢中均有分布, 并在女性月经中发挥着重要的生理作用。

子宫内膜是合成 PG 的重要部位, PG 由磷脂生成, 可以转化成不同的类型, 如前列腺素 E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)、前列腺素 F<sub>2α</sub>(prostaglandin F<sub>2α</sub>, PGF<sub>2α</sub>)、前列环素(prostacyclin, PGI<sub>2</sub>)、血栓素 A<sub>2</sub>(thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)等<sup>[2]</sup>。这些分子通过 PG 载体转运出细胞, 分别与各自的穿膜受体前列腺素 D 受体(prostaglandin D receptor, DP)、前列腺素 EP1-4 受体(prostaglandin EP1-4 receptor, EP1-4)、前列腺素 F 受体(prostaglandin F receptor, FP)、前列腺素 I 受体(prostaglandin I receptor, IP)和前列腺素 T 受体(prostaglandin treceptor, TP)结合, 激活第二信使环磷酸腺苷

(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、肌醇三磷酸(inositol triphosphate, IP<sub>3</sub>)和细胞内信号级联系统产生自分泌或旁分泌作用。PG 合成后在细胞内不能储存, 迅速释放于邻近组织, 完成作用后迅速被灭活。PG 含量增高可以引起子宫平滑肌过强收缩, 高浓度的 PGF<sub>2α</sub> 作用于子宫螺旋小动脉壁上的 PGF<sub>2α</sub> 受体, 引起子宫平滑肌痉挛性收缩, 表现为子宫肌张力增高, 收缩幅度增加, 导致子宫血流减少, 子宫缺血、低氧, 酸性代谢产物堆积于肌层及骨盆神经末梢对化学、物理刺激、痛阈减低等而导致痛经。另外, 在 EMs 患者中, 异位病灶也可能分泌 PG 诱发疼痛, 且与痛经症状呈正相关<sup>[3]</sup>。

### 1.2 芳香化酶

Bulun<sup>[4]</sup>等认为 EMs 患者异位病灶中芳香化酶呈高表达状态, 且存在一种自主分泌的正反馈机制, 其促进 C19 类固醇转化为雌激素, 雌激素刺激环氧化酶-2(cyclooxygenase 2, COX-2)使 PGE<sub>2</sub> 增加, COX-2 是 PGE<sub>2</sub> 合成的限速酶, PGE<sub>2</sub> 为芳香化酶的强诱导剂, 这种机制使雌激素及 PGE<sub>2</sub> 在 EMs 患者局部组织中持续存在, 进一步促进雌激素合成, 形成正反馈, 导致局部雌激素及 PG 水平增加, 出现增生和炎症改变, 导致疼痛, 并能增强组织胺和缓激肽的炎性作用而致痛。

### 1.3 其他炎症因子

月经期间的经血逆流是一个常见的现象, 90% 的女性可以观察到经血逆流的现象<sup>[5]</sup>, EMs 逆流经血中的子宫内膜碎片可以引起腹腔局部炎症反应, 导致炎症介质释放, 刺激巨噬细胞活化增殖, 分泌各种炎症介质如白介素-1(interleukin-1, IL-1)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等, 这些炎症物质可促进子宫强烈收缩、产生局部炎症、组织坏死纤维化, 从而导致痛经。

\* 基金项目: 首都医学发展科研基金(2007-30257)

\*\* 通讯作者: 段华, E-mail: dhua88@21cn.com

## 2 激素及其受体

### 2.1 雌激素及其受体

EMs 是一种激素依赖性疾病,雌激素持续存在可促进其发生发展。EMs 的异位内膜需要雌二醇 (estrogen, E2) 水平大于 20 ~ 40 pg/ml 才能生长,在正常的月经周期中,雌激素由卵巢分泌通过血循环到达局部组织,其中 E2 的生理浓度范围可达 50 ~ 300 pg/ml,此浓度范围的 E2 足够刺激异位内膜的生长并维持异位内膜的功能<sup>[6]</sup>。另外,病灶局部组织自身也可由芳香化酶和雌酮硫酸酯酶等催化而直接合成雌激素,异位内膜细胞的芳香化酶表达率明显高于正常子宫内膜,促使局部 E2 的合成增加;而 E2 的灭活是由子宫内膜腺细胞 17-羟甾醇脱氢酶-2 完成,但异位内膜细胞缺乏这种酶,致使 E2 灭活减少,上述均可导致 E2 含量增加,刺激异位内膜生长,引起一系列内环境紊乱而导致痛经。

雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 是一种能特异性结合雌激素的糖蛋白,具有特异性强、亲和力高和结合容量低的特性。E2 通过与 ER<sup>[7]</sup> 结合,可以促进 PGF<sub>2α</sub> 的合成或抑制其分解。PGF<sub>2α</sub> 随雌激素的周期性变化而变化,临床上 EMs 患者出现周期性疼痛可能与 PGF<sub>2α</sub> 受雌激素的影响产生周期性变化有关。研究表明 EMs 组的在位内膜与异位内膜 ER 的表达均高于对照组,差异有显著性 ( $P < 0.05$ )<sup>[8]</sup>,雌激素通过与过度表达的 ER 结合,刺激异位内膜组织种植、生长,周期性变化导致局部出血,引起痛经;另一方面,PG 又能促进芳香酶活性,在 PG 和雌激素之间形成正反馈<sup>[9]</sup>。ER 在 EMs 重度痛经组的组织中的表达最高,而在轻度痛经组表达最低,两组间比较差异均有显著性差异 ( $P < 0.05$ ),提示 EMs 病灶局部雌激素受体表达增加与子宫内膜异位症疼痛的发生、发展密切相关。

另外,神经系统中也广泛存在着 ER,雌激素可通过直接与相应受体结合,从多个水平改变伤害性信息刺激传导通路<sup>[10]</sup>。在下丘脑某些核团中存在内阿片肽与雌激素共存的现象,雌激素能下调阿片样受体 mRNA 水平。脊髓中的 ER 存在于脊髓背根,在脊髓伤害性神经纤维末端附近,雌激素可以直接作用于伤害信息的传入,提高机体对疼痛的敏感性。

### 2.2 缩宫素及其受体

缩宫素 (oxytocin, OT) 是一种 9 肽神经内分泌激素,由下丘脑的 OT 神经元合成,沿其轴突运输并储存于垂体后叶,在适当的刺激下以脉冲式释放。缩宫素受体 (oxytocin receptor, OTR) 是 G-蛋白偶联受体超家族中的一员,在子宫肌层和子宫内膜腺

上皮细胞均有表达。

Richter 等<sup>[11]</sup>报道子宫内膜异位病灶表达 OTR,认为 OT-OTR 系统有可能在异位内膜组织中起作用。雌激素可上调非妊娠子宫 OTR 的表达,提示雌激素可促进子宫收缩并与 OT 协同调节子宫运动,而且 OT 与血管加压素水平在痛经妇女中都升高,在 EMs 患者中 OTR 均呈高表达,且与痛经程度呈正相关。在 EMs 相关的平滑肌细胞中,OTR 表达增强,其可介导诱发 EMs 病灶中的上皮细胞合成 PGF<sub>2α</sub>,而 PGF<sub>2α</sub> 是伤害性感受器的共激活剂和疼痛介质,提示 OTR 系统与 EMs 痛经的发生有关。此外,Mechners 等<sup>[12]</sup>用免疫组化方法证实,EMs 腹膜及卵巢病灶中的上皮细胞和平滑肌细胞中 OTR 表达阳性;同时,围绕异位内膜腺体的腹膜平滑肌雌激素受体和孕激素受体也表达阳性,说明雌激素和孕激素与 OTR 表达调节有关,可能其对 OTR 的调节也对痛经的产生起到了一定的作用。

## 3 神经纤维

在正常的子宫肌层,子宫内膜基底层与肌层交界区及子宫内膜基底层均有神经纤维分布。子宫内膜基底层免疫组化染色可见到乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE)、神经肽 (neuropeptide Y, NPY)、P 物质 (substance P, SP)、血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP)、神经降压素 (neurotensin, NT) 染色的神经纤维,但在正常子宫内膜功能层并没有神经纤维分布, Tokushige 等<sup>[13]</sup>报道传导慢痛的 C 类神经纤维在 EMs 患者在子宫内膜功能层表达,而非 EMs 患者未见表达,EMs 患者子宫内膜基底层神经纤维表达也明显高于非子宫内膜异位症患者。在小鼠的 EMs 模型的异位病灶也可见有 SP、降钙基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP)、囊泡单胺类转运体 (vesicular monoamine transporter, VMAT) 染色的纤维存在<sup>[14]</sup>。

EMs 患者痛经的疼痛程度与病变程度、分期不一定相符,有时轻度和局限的病变可引起剧烈的痛经,而广泛的盆腔异位病灶或大的卵巢子宫内膜异位囊肿反而没有任何症状。究其原因,可能内异灶局部的神经有关。Tulandi<sup>[15]</sup>报道 78% 的 EMs 患者腹腔粘连带内发现有神经纤维存在,在神经分布方面,疼痛的患者局部神经分布更靠近内膜异位病灶,在局部炎症介质的作用下,感觉神经冲动的传入可能会使中枢神经致敏,以至于发生痛觉过敏现象,并且由于内脏神经冲动的传入特点,可能发生触诱发痛,因而 EMs 患者的疼痛可以表现为多种方式。据此推测,卵巢子宫内膜异位症的患者虽然病灶不发

生在子宫上,但是由于经期经血逆流,活化炎症介质及细胞,由于痛觉过敏及触诱发痛现象的存在,病灶局部神经纤维痛觉的传入就可以表现为痛经。

另外,EMs 患者的局部的神经机制方面也有自身的特点。EMs 异位病灶内的神经纤维有可能来源于原位内膜的功能层,也可能由于异位病灶分泌各种神经营养因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、 $\text{PGI}_2$ 、 $\text{PGE}_2$ 、 $\text{PGF}_2$ 、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)<sup>[17]</sup>等,促使病灶周围正常组织的神经纤维受各种神经营养因子的刺激,长入异位病灶。Berkley 等<sup>[16]</sup>研究表明 EMs 小鼠模型异位灶中密集的神纤维分布邻近血管周围,神经突触沿着血管分布于子宫肌层及上皮层,相似的结果在移植试验中也得到了证实,结果表明血管和神经的发育及分布是同步的,在移植物的血管化及神经生长、分布中有生长因子的参与。EMs 异位病灶也可释放一些刺激神经纤维的分子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、 $\text{PGI}_2$ 、 $\text{PGE}_2$  和  $\text{PGF}_{2\alpha}$  及 NGF 使神经纤维向内生长,这些神经纤维有可能在介导疼痛中起重要作用。Anaf 等<sup>[17]</sup>研究表明,在 EMs 患者中,有直肠阴道异位结节的患者比没有直肠阴道异位结节的患者痛觉过敏的程度明显增高( $P < 0.001$ ),在所有不同类型 EMs 病灶中 NGF 都有表达,尤其在阴道直肠隔中有强表达,NGF 本身也是一个疼痛调节因子,它能诱导 SP、CGRP、神经肽的生成,而 SP、CGRP、神经肽均是介导中枢疼痛的调节因子。另外,NGF 可以增加神经元的数目,它选择性的营养参与疼痛调节的小感觉神经元和交感神经节神经元,缺乏 NGF 和其特殊受体 TrKA 的转基因动物出生后表现为缺乏介导伤害性疼痛的神经元和痛觉减退,而 NGF 过表达的动物则表现为痛觉过敏<sup>[16]</sup>,提示 NGF 在 EMs 引起的疼痛和痛觉过敏中起到重要的作用。

在子宫肌层中存在 SP、CGRP 着色的神经纤维,降钙素基因相关肽可以诱发的 SP 介导的子宫收缩。Bullelli 等<sup>[18]</sup>研究认为 EMs 患者的子宫比正常子宫存在更强的收缩压力、幅度、频率,神经纤维可能在 EMs 患者的痛经中起了一定的作用。以上发现均提示神经机制直接参与了 EMs 患者痛经的发生。

总之,子宫内膜异位症引起的痛经与多种因素相关,它们之间的相互关系及作用机制仍有待进一步深入细致的研究。

## 参考文献

1 郎景和. 子宫内位症基础与临床研究的几个问题. 中国实用

妇科与产科杂志,2002,18:129-135.

- 2 Bishop-Bailey D, Calatayud S, Warner TD, et al. Prostaglandins and the regulation of tumor growth. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2002, 21: 93-101.
- 3 Brenner RM, Nayak NR, Slayden OD, et al. Premenstrual and menstrual changes in the macaque and human endometrium: relevance to endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 955: 60-74.
- 4 Bulun SE, Imir G, Utsunomiya H, et al. Aromatase in en. dometriosis and uterine leiomyomata. *J Steroid Bio Chem Mol Biol*, 2005, 95: 57-62.
- 5 Attaran M, Falcone T, Goldbegr J. Endometriosis: still tough to diagnose and treat. *Cleve Clin J Med*, 2002, 69: 647-653.
- 6 Kitawaki J. Adenomyosis: the pathophysiology of an oestrogen-dependent disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2006, 20: 493-502.
- 7 Siebel AL, Gehring HM, Parry LJ. Steroid-independent regulation of uterine oxytocin receptor. *J Neuroendocrinol*, 2004, 16: 398-402.
- 8 吴延红, 谢 华. 子宫内位症痛经患者内膜组织中雌激素受体表达的相关研究. *医药论坛杂志*, 2007, 19: 37-38.
- 9 Ebert AD, Bartley J, David M, et al. Aromatase inhibitors-theoretical concept and present experiences in the treatment of endometriosis. *Zentralbl Gynakol*, 2003, 125: 247-251.
- 10 Daguati R, Somigliana E, Vigano P, et al. Progestogens and estrogenic compounds in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Minerva Ginecol*, 2006, 58: 499-510.
- 11 Richter ON, Tschubel K, Schmolling J, et al. Immunohistochemical reactivity of myometrial oxytocin receptor in extracorporeally perfused nonpregnant human uteri. *Arch Gynecol Obstet*, 2003, 269: 16-24.
- 12 Mechsner S, Bartley J, Lodenkemper C, et al. Oxytocin receptor expression in smooth muscle cells of peritoneal endometriotic lesions and ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril*, 2005, 83(Suppl 1): S1220-S1231.
- 13 Tokushige N, Markham R, Russell P, et al. High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2006, 21: 782-787.
- 14 Berkley KJ, Dmitrieva N, Curtis K, et al. Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis. *Proc Natl Acad Sci*, 2004, 101: 11094-11098.
- 15 Tulandi T, Felemban A, Chen MF. Nerve fibers and histopathology of endometriosis-harboring peritoneum. *Am Assoc Gynecol Laparosc*, 2001, 8: 95-98.
- 16 Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science*, 2005, 308: 1587-1589.
- 17 Anaf V, Simon P, Nakadi IEI, et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod*, 2002, 17: 1895-1900.
- 18 Bullelli C, Montini A, Setti PL. Vaginal parturition decreases recurrence of endometriosis. *Fertil Steril*, 2009, Jun 12. [Epub ahead of print].

(收稿日期:2009-09-26)

(修回日期:2009-11-05)

(责任编辑:李贺琼)