子宫内膜异位症的发病机理和治疗进展*

陈桂红

（深圳市宝安区西乡人民医院药剂科 广东 深圳 518102）

摘要：本文系统地阐述了子宫内膜异位症的病因、发病机理和治疗方法，对各种治疗方法的优点和缺点进行了分析比较，并对子宫内膜异位症的治疗前景进行了讨论和小结。

关键词：子宫内膜异位症；发病机理；治疗；进展

中图分类号：R711 **文献标识码**：A

Advancement of the Endometriosis Disease in Etiopathogenesis and Treatment

CHEN Gui-hong

(Dept. of Pharmacy Xixiang People's Hospital; Shenzhen Guangdong 518102)

ABSTRACT: The Endometriosis disease in the etiopathogenesis and the treatment was formulatedin this paper. The advantage and the disadvantage of all kinds of therapy were analyzed and compared. The prospect of therapy endometriosis were discussed and forecasted.

Key words: Endometriosis; Etiopathogenesis; Ttreatment; Advancement

子宫内膜异位症(Endometriois, EMT)是妇科常见病、多发病、疑难病症，主要表现为盆腔疼痛、痛经、不孕、月经异常等，严重影响女性身体健康和生活质量。子宫内膜异位症的病因与发病机制虽然有传统的内膜种植学说、淋巴及静脉散播学说、体腔上皮化生学说等诸多学说解释，但对其病因和发生机制仍未完全阐明。近十多年来，诸多学者的研究已集中于分子生物学及免疫学机制与卵巢功能等方面。分子生物学认为基因差异是患者与非患者在位内膜的根本差异[1]。许多研究结果也提示，内异症患者体内确实存在广泛的细胞、体液免疫紊乱，所产生包括子宫内膜抗体在内的多种自身抗体、循环免疫复合物和致敏淋巴细胞，机体处于高水平自身反应状态，并造成子宫内膜局部免疫病理损伤，直接干扰受精卵着床，这些异常变化对进一步阐明内异症发病机理及其与不孕症的关系具有重要意义。现代医学治疗本病多以药物和手术为主；但均欠理想，而中医药在治疗领域逐渐显示一定优势，并出现了一些机制学说。本文就子宫内膜异位症的病因与发病机制和治疗作一综述。

1 EMT 发病机理

子宫内膜异位症的发病机制至今尚未十分明确，通过多学科领域的交叉合作研究，相关的基础研究进展迅速。目前，该病的发病机制有：经血逆流种植学说、体腔上皮化生学说、血液——淋巴播散学说和医源性播散学说等。随着对轻度子宫内膜异位症的深入研究，发现盆腹腔内环境如免疫功能异常及内分泌功能紊乱在发病过程中起着越来越重要的作用；也有研究表明异位内膜细胞得以在宫腔外种植并继续存活，与其对凋亡的抵抗力增强有关[2]。此外，遗传因素和环境毒素二个因素都可能通过多种途径导致 EMT 的发生[3]。

1.1 EMT 免疫学发病机理

众所周知，免疫功能紊乱在子宫内膜异位症的发生、发展过程中起重要作用。大多数妇女在月经周期中有经血逆流现象，其中有 10-15%妇女发生子宫内膜异位症[4]；而全身各部位的子宫内膜异位症相对于理论上子宫内膜组织通过血液和淋巴远处转移可能形成的子宫内膜异位症少见。其原因，机体的免疫系统不能清除异位内膜碎片及排斥异位内膜的种植可能是子宫内膜异位症发病的重要环节。

近十几年来国内外许多学者从免疫学角度探讨了内异症的发病机理，取得了许多共识，认为子宫内膜异位症是一种自身免疫疾病，研究发现子宫内膜之侵袭转移要完成黏附、血管生成和种植三个阶段，在这期间涉及局部的或盆腹腔的各种酶、酶抑制剂[5]、生长因子[6]、细胞因子[7]、雌激素、孕激素及其受体，在促进和抑制这一过程中亦起重要作用。简而言之，子宫内膜异位症患者处于一种免疫功能降低状态，逆流入盆腹腔的内膜碎片不能被正常地清除，并在雌激素、细胞因子和酶的作用下，易形成异位病灶，产生临床症状。

1.2 EMT 的中医学发病机理

中医古医籍无本病的记载，但根据子宫内膜异位症的临床表现及体征，可归属中医“痛经”、“月经不调”、“不孕”、“瘕”等疾病范畴。近年来中医对子宫内膜异位症的病因病机进

* 基金项目：深圳市科技计划项目（编号：200603259）

作者简介：陈桂红，（1972-），女，本科，副主任药师，主要研究方向：医院药学

E-mail:chghong@yeah.net 电话：0755-27956255

（收稿日期：2006-08-10 接受日期：2006-09-21）

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

行探索，多数认为本病与血瘀有关。

"瘀血"是产生EMT症状和体征的关键，亦是其病理实质，明·张景岳《景岳全书·妇人规》曰："瘀血留滞作 ，唯妇人有之，其证则或由经期，或由产后，凡内伤生冷，或外受风寒；或恚怒伤肝，气逆而血留；或忧思伤脾，气虚而血滞；或积劳积弱，气弱不行，总由血动之时，余血未净，而一有所逆，则留滞日积，而渐以成 矣。"这与子宫内膜异位症的发病十分相似。其病理实质是"离经之血"聚而成瘀，瘀阻冲任胞宫而发病。瘀血停蓄体内，会引起一系列病理演变，血瘀于内，血不得归经而致月经不调；瘀血停聚，阻滞冲任、胞脉、气血运行受阻，不通则痛，故见经行腹痛或持续性下腹痛；冲任受损，胞脉不畅，两精不能相合，则不能摄精成孕；瘀血留滞，日久渐成 瘕。因此，普遍认为瘀血阻滞是EMT的基本病机，临证多从活血化瘀论治。本病引起微循环和血液流变学的改变，从客观上证实了血瘀是本病的实质所在[8]。大量文献报道表明，对本病病因病机的认识，从以单纯的血瘀立论开始到气滞血瘀、寒凝血瘀[9]、气虚血瘀[10]、湿热瘀结[11]、热郁血瘀[12]、痰瘀互结、肾虚血瘀[13]，使对本病的病机有了更深一层的认识。因而，目前活血化瘀法成为此病的主要治则。

2 治疗

腹腔镜手术是内异症最好的手术方法，抑制卵巢功能最好的药物疗法，腹腔镜手术＋药物治疗＋再次腹腔手术是目前最好的联合疗法，妊娠是最好的期待疗法，但具体治疗还要合患者的年龄、婚育状态、妊娠希望、症状、病变程度和过去诊疗情况等制定个体化治疗方案。

2.1 手术治疗

2.1.1 腹腔镜治疗

微创外科手术在内异症治疗中的地位显得越来越重要。在发达国家，腹腔镜手术是治疗内异症的首选手术治疗方法。腹腔镜手术优点在于：①明确诊断并同时可行治疗。按患者年龄、对生育的要求及具体病情采用保守性手术、子宫切除术、根治性手术，可治疗不孕、解除疼痛、切除巧克力囊肿及腺肌症。②去除、破坏病灶，恢复正常解剖位置(分离粘连、巧囊等)见效快，术后即可促使妊娠。③腹腔镜手术有独特优点、代价小，可通过输卵管疏通或整形术、冲洗盆腔，有利受孕。缺点：深部或视而不见病灶未能切净，电凝可引起卵巢损伤。保守性手术后20%～50%复发，子宫切除术后5%～20%复发。

各期内异症均适合行腹腔镜手术。国外一些腹腹腔镜手术专家能行腹腔镜下肠切除术治疗肠道内异症。因此，腹腔镜手术几乎无禁忌证。国内多数医院腹腔镜技术尚不够熟练，对巨大卵巢囊肿、估计有广泛粘连、需行肠切除术或判定为很复杂的手术时，仍以开腹手术为宜。对有生育要求的妇女，如果其病变能解释患者的疼痛症状和不孕原因时，应行保守性手术，对不孕患者恢复正常的输卵管、卵巢关系至关重要。

2.1.2 二氧化碳激光治疗

经循证医学证实二氧化碳激光治疗内异症疗效好、安全性高，但因设备昂贵、手术速度慢和止血效果差等，近年来其临床报道明显减少。目前，国内使用最多的仍是单极和双极电凝；此外，还有应用微波和超声刀的报道，但这些新技术能否彻底破坏内异症病灶及其安全性均有待于进一步积累资料加以证实。对较小的、表浅的腹膜内异症病灶可行凝固术，而处理直径在5mm以上病灶时，需由浅至深连续烧灼破坏病灶或行病灶切除术。

2.1.3 抽吸囊肿内液体治疗

对卵巢子宫内膜异位囊肿，单纯抽吸囊肿内液体或行部分囊壁切除的复发率高达50%以上。彻底剥除或切除内膜异位囊肿是提高治疗效果及预防复发和再次手术的关键。因此，无论腹腔镜手术还是开腹手术，均应彻底剥除卵巢子宫内膜异位囊肿；然而，内膜异位囊肿剥除术并不容易。最近，Benassi等[15]使用一种化学制Mesna溶液有助于囊肿壁的分离，可缩短手术时间、降低手术难度和减少出血。由于大多数子宫内膜异位囊肿为继发性，因此，在去除囊壁后，应努力寻找并破坏囊肿周围的异位内膜种植结节，即破坏其原发病灶。行卵巢子宫内膜异位囊肿剥除术时，应注意囊肿可能有多个，手术要彻底，但同时应尽量多保留正常卵巢组织(尤其是对未生育者)，止血要充分；但应避免过度电凝，否则，可能对日后妊娠有不利影响。国内外有报道，腹腔镜或超声监测下囊肿穿刺抽液注入无水乙醇或重组IL-2、创伤小、恢复快，可减少疼痛复发及囊肿复发。近年来，由于内异症病灶可能导致非典型性增生及恶变已引起人们的重视；因此，有条件的医院应行腹腔镜或开腹手术切除囊肿，标本常规送病理学检查，根据检测结果采用相应的治疗措施。

2.2 药物治疗

鉴于内异症的手术治疗效果不甚理想，术后又易于复发；因此，药物治疗仍占重要地位。内异症是雌激素依赖性疾病，治疗可用药物暂时抑制卵泡发育，不产生雌激素。药物治疗优点：抑制散在、微小和深部病灶、缓解症状、避免手术、术后减少复发。缺点：副作用多，价格贵，停药后复发率高，治疗时间长，见效慢，对不孕者推迟受孕时间；对合并巧囊、腺肌症、粘连严重、纤维化病变者疗效差。药物治疗前应明确诊断，不同意试验性治疗。

2.2.1 睾酮衍生物

该类药物主要有丹那唑、内美通(孕三烯酮)。丹那唑是治疗内异症传统的、有效的药物，但因有明显的雄激素副反应，目前已少用。孕三烯酮疗效同丹那唑，但副反应较轻，在我国使用较多。

2.2.2 孕激素类

孕激素类药物可抑制下丘脑及垂体促性腺激素的分泌物、抑制排卵。常用药有炔诺酮(妇康片)、甲地孕酮(妇宁片)和甲羟孕酮(安宫黄体酮、普维拉)等。其促生育作用较小，费用低；但控制症状有效，可用于经济状况较差者或作为二线用药，比如继促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)治疗后用其维持疗效。妈富隆含孕激素0.15mg，雌激素0.03mg，能抑制排卵，缓解痛经及深部性交痛，周期治疗能使月经按月来潮，也可连续服

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

用，因疗效肯定，副作用轻，价格低且作用温和，目前推荐为治疗轻度内异症一线药物。一些学者报道，内异症痛经患者周期性服用短效避孕药无效时，改为长期连续服药仍能取得满意效果。

2.2.3 促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)

该类药物主要有抑那通、达菲林、诺雷德。该类药物是目前公认治疗内异症最有效的药物，可抑制促性腺激素、卵巢激素、迅速绝经。每28d肌注1次，共4～6次，无男性化、肝功损害等副作用，疗效好，但价格贵，对雌激素低患者易引起更年期症状和骨质丢失。根据内异症治疗所需要的"雌激素窗口"学说，现多主张用"反向添加疗法"(add back therapy)，从用药第2～3个月开始，补充小剂量雌激素和孕激素(如倍美力0.3mg/d和安宫黄体酮2mg/d或利维爱1.25mg/d)，既可防止骨质丢失，又减少了低雌激素的副作用，同时不影响对内异症的疗效。另外，由于目前使用GnRHa的剂量可能偏大，目前国外报道使用"反减治疗"(draw back therapy)，即将现用的GnRHa剂量减半或小剂量维持，疗效并不因此而降低。

近年来的文献报道，用于治疗内异症的药物还有米非司酮，含左旋炔诺酮的宫内节育器，芳香化酶抑制剂和GnRHa抑制剂等；但目前均处于研究开发阶段，尚未通过国家药品监督局批准。

2.2.4 雷公藤多甙(GTW)治疗

雷公藤提取减少了其毒副作用。陈德甫[16]临床观察发现：GTW 30mg/d与达那唑600mg/d(均服6个月)两药治疗内异症获得相仿疗效。其优点为有效剂量较小，有效剂量不会引起器官功能损伤；对卵巢功能的干扰不同于西药对卵巢的去势作用，多数有效病例仅表现为月经量减少，很少出现闭经和围绝经期综合征。胡克等[17]探讨了GTW及米非司酮预防内异症术后复发的价值。认为GTW可降低内异位症术后复发率，并能显著降低药物副反应率。

2.3 助孕治疗

以往对内异症不孕患者多采用消极等待的期待妊娠方法。近年来的研究表明，内异症患者的卵子质量下降，加上种种其它原因，卵子受精率和妊娠率低于正常；因此，对内异症不孕患者手术治疗后仍不能妊娠或年龄较大者应及时应用助孕技术如宫腔内人工授精及体外授精胚胎移植(IVF ET)等方法促进妊娠。由于妊娠及哺乳期闭经对内异症有抑制作用，可看作为内异症的自然疗法。

综上所述，对于子宫内膜异位症的临床治疗，目前仍是一个十分棘手的问题。西药主要采用激素类药物治疗，虽然对控制本病有较好疗效，但主要是通过多途径抑制卵巢功能，使异位内膜萎缩而缓解病情，由于卵巢功能受到抑制，异位和在位子宫内膜均受影响，致月经停闭或出现绝经后症状，这也正是药物的副作用所在；停药后卵巢功能恢复，故有较高的复发率。现有中医药研究资料均认为中药治疗本病安全有效，能抑制异位病灶内膜增生，缩小病灶，改善临床症状，对卵巢功能无明显影响，因而不影响月经和妊娠，停药后复发率低。活血化瘀法通过对子宫内膜异位症免疫功能的调节起到"标本兼治"的理想疗效，其基础研究将推动临床治疗的进步。对于瘀血阻滞这一病理本质的研究，仍是一项重要而长期的任务。

3 小结

内异症的基础研究将会继续推动临床治疗方法的进步，甚至会改变人们治疗内异症的传统思路。抗黏附、抗侵袭、抗血管生成药物可能会逐步用于临床，细胞因子调控、受体干预和基因治疗也有望成为新的治疗方法。根据内异症发病"在位内膜决定论"，今后应加强对在位子宫内膜进行调控、干预和治疗的研究，以改变其生物学特质和行为。这种"源头治疗"既治疗内异症病灶，又有利于防止出现新的内异症病灶，可望收到"标本兼治"的理想效果，给内异症的治疗开辟一个崭新的天地。

参考文献

[1] 郎景和. 子宫内膜异位症的研究与设想[J]. 实用医学杂志, 2000, 16(10): 806-807

[2] 方庆仙, 林俊, 张信美. 二 英与子宫内膜异位症相关性的研究进展[J]. 国外医学妇幼保健分册, 2004, 15(1): 56-59

[3] 王滨. 细胞凋亡与子宫内膜异位症 [J]. 国外医学·妇幼保健分册, 2002, 13(5): 203-206

[4] 李亚里, 张淑兰. 子宫内膜异位症 [J]. 中国实用妇科与产科杂志. 2002, 18(3): 131-134

[5] 王化丽, 于静. 细胞色素芳香化酶P-450在正常子宫内膜异位症子宫内膜的表达及意义[J]. 实用妇产科杂志, 2003, 19(2): 95-96

[6] 李新. 血管发生与子宫内膜异位症病因探讨 [J]. 现代诊断与治疗, 2001, 12(6): 340-342

[7] 马彦平. 子宫内膜异位症的免疫学研究进展 [J]. 医学综述, 2001, 7(6)340-343

[8] 司徒仪, 沈碧琼. 子宫内膜异位症瘀证本质及活血化瘀疗效机理探讨[J].北京中医, 1998(3): 11-13

[9] 王静远, 吕卫平.痛经灵颗粒治疗子宫内膜异位症的临床研究[J].中成药, 2002, 24(4): 274-277

[10] 苏颖, 张丽蓉. 治疗子宫内膜异位症经验 [J]. 天津中医, 2000, 17(2): 2-3

[11] 朱惠云. 四妙散加味治疗子宫内膜异位症46例[J].辽宁中医学院学报, 2002, 4(3): 215

[12] 宋知理, 束兰娣.清热活血法治疗子宫内膜异位症临床观察[J].湖北中医杂志, 2002, 21(11): 12-13

[13] 王砚琳.补肾疏肝、痰瘀同治法治疗子宫内膜异位症临床观察[J].山东中医杂志, 2003, 22(3): 207-208

[14] 周应芳.子宫内膜异位症的腹腔镜诊治现状及相关问题[J].中华妇产科杂志, 2005, 40(7): 433-434

[15] 周应芳, 岳晓燕, 刘运明.子宫内膜异位症的腹腔镜手术治疗[J].中国内镜杂志, 2002, 8(2): 9～12

[16] 陈德甫.雷公藤多甙治疗子宫内膜异位症的临床观察[J].中国中西医结合杂志, 2003, 23(3): 170

[17] 胡克, 温济英, 毛玲芝等.雷公藤多甙及米非司酮用于重度子宫内膜异位症术后辅助治疗的临床观察[J].中国实用妇科与产科杂志, 2005, 21(7): 438 439

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net