

- [J]. Clin Rheumatol, 2009, 28 Suppl 1: S35-38.
- [15] Sinico RA, Di-Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52 (9): 2926-2936.
- [16] Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome [J]. Ann Intern Med, 2005, 143(9): 632-638.
- [17] Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review [J]. Clin Exp Rheumatol, 2008, 26 (5 Suppl 5): S94-104.
- [18] Lhote F, Cohen P, Guilpain P, et al. Churg-Strauss syndrome [J]. Rev Prat, 2008, 58(11): 1165-1174.
- [19] Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A

prospective study in 342 patients [J]. Medicine (Baltimore), 1996, 75(1): 17-28.

- [20] Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(2): 586-594.
- [21] Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients [J]. Arthritis Rheum, 2007, 57(4): 686-693.

(收稿日期: 2010-04-21 修回日期: 2010-07-09)

· 综 述 ·

子宫内膜异位症致病机制研究进展

张珂铭¹, 王欢¹综述, 李力²审校

(第三军医大学: 1. 学员旅 11 队, 重庆 400038; 2. 大坪医院野战外科研究所妇产科, 重庆 400042)

关键词: 子宫内膜异位症; 生长物质; 受体, 生长因子; 受体, 雌激素; 芳香酶

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2011. 02. 042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)02-0192-03

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)指的是具有活性的子宫内膜组织(腺体和间质)种植在子宫内膜以外的部位。EMT是育龄妇女的常见病和多发病,因其所致慢性盆腔疼痛、痛经和不孕已受到普遍重视。但迄今为止,异位子宫内膜来源尚未阐明。目前主要的学说有:子宫内膜学说、淋巴及静脉播散学说、体腔上皮化生学说、诱导学说、遗传学说以及免疫调节学说等。而随着免疫、生化和基因等技术的进步,国内外学者提出了更多新的观点,其中最具影响的就是在位内膜决定论。本文就这一假说所涉及的几个重要的分子即肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、肝细胞生长因子受体(C-met)、雌激素、雌激素受体和芳香化酶对 EMT 的发生、发展的影响作一综述,以探讨诊断和治疗 EMT 的新途径。

1 HGF 及 C-met 的结构

1.1 HGF 的结构 HGF 最早是在 1984 年由日本中村敏教授从大鼠血浆中得到的,其结构实质是含 728 个氨基酸的肝素结合糖蛋白。而人类 HGF 基因位于第 7 号染色体长臂(7q21.1),DNA 长度为 70 kb,由 18 个外显子和所间隔的 17 个内含子组成。天然的 HGF 以无活性单链前(proHGF)体形式被分泌,在细胞外被特异性丝氨酸蛋白酶水解为 α 链(69 kD)和 β 链(34 kD)。 α 链 N 端有一发夹结构, β 链有丝氨酸蛋白酶样结构,两个亚单位间由二硫键连接形成异二聚体结构,成为有生物活性的成熟 HGF,从而才能发挥其相应的生物效应。

1.2 C-met 的结构 C-met 于 1991 年才被识别,其基因定位于 7q21-q31,长约 120 kb,由 21 个外显子和 20 个内含子组成,是一类具有自主磷酸化活性的跨膜受体,由 50 kD 的 α 亚基和 145 kD 的 β 亚基经二硫键组成的异二聚体。C-met 受体包括

3 个功能不同的结构域即胞外区(由 α 链和 β 链的 N 端部分组成)、跨膜区和胞内区(由 β 链组成)。 α 亚基和 β 亚基的胞外区作为配体识别部位识别并结合 HGF,而胞内区具有酪氨酸激酶活性。HGF 与 C-met 结合后激活受体发生自身磷酸化,引起细胞外信号调节激酶(ERK)磷酸化,从而促发一系列信号传导蛋白的酶促反应和相应生物学效应的信号传导路径^[1]。人体内的多种细胞和组织均可表达 C-met 受体,以上皮细胞的表达水平最高。

1.3 HGF 及 C-met 的基本生理功能 近年来研究发现,HGF 及 C-met 与 EMT 的发生和发展有着密切的关系。HGF 又称为扩散因子(scatter factor, SF),是一种间质来源的多效生长因子,具有强大的促细胞增殖、促迁移、促组织器官的形态发生、诱发上皮细胞迁移和侵袭以及诱发血管新生的多重功能。而 C-met 是原癌基因 c-met proto-oncogene 的产物,是一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白,可以在人类子宫内膜上皮细胞和内皮细胞表达。HGF 与 C-met 结合后,共同发挥生物效应,影响 EMT 的发生。

1.4 HGF 及 C-met 在子宫内膜中的表达 宗利丽等^[2]研究发现 EMT 患者在位和异位内膜细胞均表达 HGF/C-met mRNA,增生期或分泌期的子宫内膜细胞表达 HGF/C-met mRNA 的强度相近,但未患 EMT 者、I/II 期 EMT 患者和 III/IV 期 EMT 患者在位内膜 HGF/C-met mRNA 阳性表达率依次上升。Khan 和 Nagasaki^[3]研究发现 EMT 患者腹腔积液中 HGF 浓度与未患 EMT 者腹腔积液中 HGF 浓度有显著差异,但 I/II 期与 III/IV 期患者的 HGF 浓度却无明显差异。何金兰和刘玉琼^[4]研究表明 C-met 在子宫内膜上皮细胞和基质细胞的细胞膜及细胞质表达。吴娟子等^[5]最新研究表明 HGF

主要在在位和异位内膜的腺上皮阳性表达,在间质仅弱阳性表达。EMT 患者在位内膜腺上皮 HGF 阳性表达最强,异位内膜腺上皮次之。

1.5 HGF 及 C-met 在 EMT 的作用

1.5.1 HGF 及 C-met 促进在位内膜的扩散 HGF 又称为 SF,它能够引起细胞分裂分化、减弱细胞间的黏附性,从而促进细胞的运动。研究发现,HGF 可以影响上皮细胞和间质细胞的相互作用,导致上皮细胞的分离和扩散^[6]。而 EMT 患者的子宫内膜 HGF/C-met mRNA 表达明显^[2],因此,EMT 患者子宫内膜上皮细胞易于从正常位置分离从而异位种植。

1.5.2 HGF 及 C-met 促进异位内膜的黏附、侵袭和种植 逆流入腹腔的异位内膜必须通过黏附性蛋白分子黏附于腹膜,而降解基底膜和其他成分才能种植于腹膜。其中最主要的降解酶有两种即基质金属蛋白酶(MMP)和纤溶酶原激活因子(PA)。Park 等^[7]研究证实 HGF 对基质细胞中 MMP-9 mRNA 表达具有很强的诱导性,同时 MMPs 酶谱分析表明 HGF 可提高 MMP-2 和 MMP-9 的活性,从而加速细胞的侵袭及迁移。同时,HGF 可以使 PA 及其受体表达上调。在 EMT 患者异位内膜中,PA 的表达明显高于在位内膜,使得异位内膜易于侵入、种植于腹膜腔。

1.5.3 HGF 及 C-met 促进异位内膜的增生及抗凋亡作用

HGF 可以促进内皮细胞和各种上皮细胞的增殖和有丝分裂,而其又可表达于子宫内膜的基质细胞,且 EMT 患者的 HGF 水平明显高于正常者。因此,HGF 与 C-met 结合后,可以促进子宫内膜细胞的增殖和有丝分裂,使其具有高活性的增殖能力。研究表明,HGF 通过激活 PI-3K 信号传导途径可以抑制 Fas 介导的细胞凋亡。Klemmt 等^[8]通过体外细胞培养观察到,相对于正常妇女的子宫内膜,EMT 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,这一结果,与前面所提到的 HGF/C-met 的促黏附和促增生作用相符。同时,HGF 降低细胞对这些凋亡蛋白的敏感性,导致异位内膜细胞存活时间延长,凋亡细胞数目减少。

1.5.4 HGF 及 C-met 促进异位内膜中血管的新生 目前有观点认为,脱落的子宫内膜附着在腹膜或其他部位时,异位内膜本身及其周围组织新的血供的建立和维持是子宫内膜异位种植存活和 EMT 发生的基本条件^[9]。另有研究也证实,EMT 患者的在位内膜中微血管的密度、血管的形成活性及血管内皮生长因素(VEGF)的表达均明显升高^[10]。因此,新生血管的形成是脱落的子宫内膜进一步异位生长必不可少的,而 VEGF 又是调节血管新生的重要生长因子。在对 HGF 和 VEGF 的研究中发现,二者呈协同作用,共同促进血管内皮细胞的增生以及新生血管的形成^[11]。HGF/C-met 系统可以通过自分泌或旁分泌途径,影响血管生长因子的水平,具有间接促进血管生成的作用。此外,HGF 还可作为血管生成因子直接作用于血管内皮细胞,促进血管内皮的分裂增殖^[12]。

2 雌激素受体的结构

目前已知的雌激素受体有雌激素受体- α (ER- α)和雌激素受体- β (ER- β)两种,他们与甾体激素受体家族的其他成员一样,均为配体依赖的反式转录调节蛋白,含有 5 个区,从 N 端到 C 端依次为 A、B、C、D、E、F 区:(1)氨基端 A、B 区是含有调节蛋白转录功能的区域,具有高度变异性;(2)中央 C 区是 DNA 结合区域;(3)D 区为铰链区;(4)羧基端的 E 区是激素

结合区域;(5)F 区是配体结合域。

2.1 雌激素受体的基本生理功能 EMT 的发生、发展与雌激素密切相关,是一种雌激素依赖性疾病。雌激素参与了异位内膜的黏附、侵袭、血管生成等过程^[13]。而性激素只有与相应的受体结合后才能起作用,性激素受体水平的上调或下调与性激素及相关细胞因子有关。因此,对于雌激素依赖性的疾病而言,雌激素受体所发挥的作用十分重要,必不可少。ER- α 和 ER- β 在结构、功能、组织分布、生理作用及雌激素受体配体调节基因转录机制等方面存在一定的差别^[14]。但二者均与雌激素一起,与 EMT 的关系十分密切。

2.2 雌激素受体的表达 研究表明,ER- α 、ER- β 蛋白主要表达于腺上皮细胞的细胞核,在腺上皮细胞胞质中亦有所表达,同时在间质和血管内皮细胞中也有所表达。而 ER- α 无论在正常组织和 EMT 病灶中都有表达,而 ER- β 只在异位病灶中表达,且在 EMT 各期均有选择性上调^[15]。这提示两种亚型雌激素受体比值异常和 ER- β mRNA 高度表达,可能与 EMT 发病密切相关。

2.3 雌激素受体在 EMT 的作用 EMT 作为一种雌激素依赖性疾病已经被广泛接受,但其发挥作用必须与相应的受体结合。与此同时,雌激素受体水平也与雌激素密切相关。研究显示,EMT 患者腺上皮细胞在分泌中、晚 ER- α 信号明显强于相应时相的正常对照组,提示 EMT 腺上皮细胞胞质中期雌激素受体阳性信号增强可能是病态的表现,ER- α 阳性细胞比率增加可能成为 EMT 等雌激素依赖性疾病发生的重要因素^[15]。Hudelist 等^[16]研究显示,异位内膜组织中 ER- β 表达增加而 ER- α 表达减少。说明异位内膜激素受体的改变可能影响局部雌激素代谢,致使异位内膜呈现出未成熟生长而使异位灶持续增长。

3 芳香化酶的结构

芳香化酶是细胞色素 P450 的一种,是雌激素合成过程中的重要限速酶。它由血红蛋白和酶蛋白构成,其编码基因 CYP19 定位于染色体 15q21,全长至少 70 kb,由 10 个外显子组成。芳香化酶的 C 端含有保守的半胱氨酸残基,为血红蛋白结合区,N 端则由疏水氨基酸组成。芳香化酶细胞色素 P450 在不同组织中存在 3 种不同亚型,I 型主要存在于卵巢中,II 型存在于胎盘中,III 型则存在于胚囊中。芳香化酶细胞色素 P450 的主要作用就是在组织特异性启动子的调控下,将雄烯二酮和睾酮转化为雌酮和雌二醇,从而起到促使人体内雌激素的生物合成的作用。

3.1 芳香化酶的表达 王绍光等^[17]研究证实,正常子宫内膜间质细胞不含芳香化酶,异位内膜间质细胞却可以表达芳香化酶。芳香化酶在 EMT 中的表达仅见于子宫内膜腺上皮的胞质中,而细胞膜及细胞核未见其表达^[18]。除此之外,还有研究表明,EMT 患者在位内膜芳香化酶细胞色素的表达与美国生育协会修订的腹腔镜诊断了宫内膜异位症的评分系统分期无相关性^[19]。Matsuzaki 等^[20]研究表明,在 EMT 患者的在位和异位内膜的腺细胞中,芳香化酶的表达显著高于其在基质细胞中的表达,深部异位内膜组织的上皮细胞芳香化酶细胞色素 P450 mRNA 表达水平在增生期和分泌期均显著高于在位内膜,无显著的周期性变化。Bukulmez 等^[21]研究进一步表明,EMT 患者在位内膜芳香化酶细胞色素 P450 表达水平显著高于正常子宫内膜,而与 EMT 患者在位内膜相比,异位内膜中

芳香化酶细胞色素 P450 表达水平显著增加。

3.2 芳香化酶在 EMT 的作用 芳香化酶对 EMT 最主要的作用就在于其可以促进 EMT 病灶内雌激素的合成,从而诱发异位内膜的异常增殖。芳香化酶促进雌激素合成的途径有:(1)芳香化酶促进睾酮和雄烯二酮转化为雌激素,使局部的雌激素浓度升高;(2)芳香化酶促进异位病灶环氧化酶-2 的生成,后者促进异位病灶内前列腺素、雌激素生成,继而增强 CYP19 基因启动子 II 的转录活性,进一步促进芳香化酶和雌激素的大量生成,如此形成一种正反馈循环,产生大量的雌激素^[22]。此外,Smuc 等^[23]研究发现芳香化酶在卵巢异位内膜组织中呈增量调节,而在正常子宫内膜组织中呈极低水平,认为局部雌激素浓度增高与芳香化酶升高有关,这一发现也证明了以上观点。

参考文献:

- [1] Stuart K, Riordan S, Lidder S, et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor induced intracellular signaling[J]. *Int J Exp Pathol*, 2000, 81(1):17.
- [2] 宗利丽,李亚里,宋三泰,等. 子宫内膜异位症患者肝细胞生长因子及其受体 C-met 的表达[J]. *第一军医大学学报*, 2004, 24(6):619-622.
- [3] Khan KN, Nagasaki U. Peritoneal fluid and serum levels of hepatocyte growth factor may predict the activity of endometriosis[J]. *Acta Obstetrica Et gynecologica Scandinavica*, 2006, 85(4):458.
- [4] 何金兰,刘玉琼. C-met 及 MMP-2 在子宫内膜异位症在位子宫内膜的表达及意义[J]. *临床医学*, 2007, 27(5):76-77.
- [5] 吴娟子,刘佳,朱桂金,等. 肝细胞生长因子及其激活物在子宫内膜异位症的表达[J]. *中国妇幼保健*, 2008, 23(28):4033-4036.
- [6] Royal I, Lamarche VN, Lamorte L, et al. Activation of Cdc42, Ras, PAK, and Rho-kinase response to hepatocyte growth factor differentially regulates epithelial cell colony spreading and dissociation[J]. *Mol Biol Cell*, 2000, 11(5):1709-1725.
- [7] Park YH, Ryu HS, Choi DS, et al. Effects of hepatocyte growth factor on the expression of matrix metalloproteinase and their tissue inhibitors during the endometrial cancer invasion in a three-dimensional coculture[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, 13(1):53-60.
- [8] 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[J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(12):3139-3147.
- [9] 智明春,李兆艾. 子宫内膜异位症血管生成研究进展[J]. *中国药物与临床*, 2005, 5(2):118-120.
- [10] Bourlev V, Volkov N, Pavlovitch S, et al. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions[J]. *Reproduction*, 2006, 132(3):501-509.
- [11] Beilmann M, Birk G, Lenter MC. Human primary co-culture angiogenesis assay reveals additive stimulation and different angiogenic properties of VEGF and HGF[J]. *Cytokine*, 2004, 26(4):178-185.
- [12] Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, et al. Regulation of hepatocyte growth factor by basal and stimulated macrophages in women with endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(1):49.
- [13] Velasco I, Rueda J, Acien P. Aromatase expression in endometriotic tissues and cell cultures of patients with endometriosis[J]. *Mol Hum Reprod*, 2006, 12(6):377-381.
- [14] Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(3):561.
- [15] 关铮. 雌激素受体亚型与子宫内膜异位症相关性研究进展[J]. *武警医学*, 2008, 19(4):353-355.
- [16] Hudelist G, Keckstein J, Cxerwenka K, et al. Estrogen receptor beta and matrix metalloproteinase 1 are expressed in uterine endometrium and endometriotic lesions of patients with endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2005, 84 Suppl 2:1249-1256.
- [17] 王绍光,李继俊,王媛丽. 异位子宫内膜间质细胞中芳香化酶的表达意义[J]. *山东医药*, 2006, 46(24):15-16.
- [18] 黄秋穗,林明,刘洋,等. 芳香化酶 P450 诊断不孕症中子宫内膜异位症的初步研究[J]. *临床医学*, 2008, 28(9):113-115.
- [19] 曾飞,薛敏. 芳香化酶细胞色素 P450 在子宫内膜异位症的表达[J]. *临床和实验医学杂志*, 2007, 6(11):50-51.
- [20] Matsuzaki S, Canis M, Pouly JL, et al. Analysis of aromatase and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 messenger ribonucleic acid expression in deep endometriosis and eutopic endometrium using laser capture microdissection[J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(2):308-313.
- [21] Bukulmez O, Hardy DB, Carr BR, et al. Inflammatory status influences aromatase and steroid receptor expression in endometriosis[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(3):1190-1204.
- [22] Gurates B, Sebastian S, Yang S, et al. WT1 and DAX-1 inhibit aromatase P450 expression in human endometrial and endometriotic stromal cell[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(9):4369.
- [23] Smuc T, Pucelj MR, Sinkovec J, et al. Expression analysis of the genes involved in estradiol and progesterone action in human ovarian endometriosis[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2007, 23(2):105-111.

(收稿日期:2010-01-13 修回日期:2010-07-25)