

子宫内膜息肉相关发病因素的研究进展

张瑜, 布买日艳木·艾海提, 潘静*

新疆医科大学第二附属医院妇科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月19日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月20日

摘要

子宫内膜息肉(Endometrial polyps, EPs)是子宫局部内膜过度生长所致的一种常见的妇科疾病, 数量可单个或多个, 直径从数毫米到数厘米, 可分为无蒂息肉和有蒂息肉。息肉在组织学成分上包括子宫内膜腺体、间质和血管。子宫内膜息肉复发率高, 但相关发病因素目前不明确。本文就EPs相关发病因素的研究进展进行综述。

关键词

子宫内膜息肉, 相关发病因素

Research Progress of Pathogenesis Factors Related to Endometrial Polyps

Yu Zhang, Bumairiyanmu·Aihaiti, Jing Pan*

Department of Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 19th, 2024; accepted: Mar. 12th, 2024; published: Mar. 20th, 2024

Abstract

Endometrial polyps (EPs) are a common gynecological disease caused by excessive growth of the local endometrial lining of the uterus. The number can be single or multiple, with diameters ranging from several millimeters to several centimeters, and can be divided into pedicular polyps and pedicular polyps. Histologically, polyps include endometrial glands, stroma, and blood vessels. The recurrence rate of endometrial polyps is high, but the related factors are unclear. This article reviews the research progress of pathogenesis factors related to EPs.

*通讯作者。

文章引用: 张瑜, 布买日艳木·艾海提, 潘静. 子宫内膜息肉相关发病因素的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 889-893. DOI: 10.12677/acm.2024.143787

Keywords

Endometrial Polyps, Related Pathogenic Factors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫内膜息肉(Endometrial polyps, EP)是子宫内膜组织在宫腔内过度生长所致,临床上分为有蒂息肉或无蒂息肉,一般多突向宫腔,似类圆形的光滑赘生物[1],多发生于女性各年龄阶段,多见于子宫后壁、子宫底或子宫输卵管交界处[2],此病发病率较高,是临床上最常见的一种妇科疾病。相关研究表明 EPs 的发生可能涉及雌、孕激素受体表达失衡、长期高水平雌激素刺激、细胞异常凋亡和增殖、基因突变、其他因素导致的子宫局部内膜组织发生炎症反应、内膜细胞氧化应激作用等诸多因素[3]。查阅相关文献发现,子宫内膜息肉病因可能包括基因变异、子宫内膜芳香化酶过度表达、内膜过度增生等[4]。也有研究表明该疾病可能与遗传、其他炎性反应、内分泌紊乱及子宫内避孕装置存留等密切相关,有进一步发展为腺瘤样增生的可能,严重者甚至发生癌变。除此之外高血压、糖尿病、肥胖等也是引起该病发生的独立危险因素。所以寻找相关发病因素,预防息肉对大多数患者来说,是有积极作用的。本文重点对 EPs 相关发病因素进行综述。

2. 子宫内膜息肉相关发病因素

2.1. 内分泌因素

子宫内膜息肉的形成与雌激素水平过高密切相关,围绝经期和绝经后激素补充治疗、长期服用激素类的保健品,都会使女性体内雌激素水平升高。

2.1.1. 雌激素水平过高

有研究学者认为,EPs 与雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)的异常表达有关。EPs 的形成可能与雌激素表达过高导致子宫内膜过度增生有关,而低孕激素状态不能起到对抗作用致子宫内膜不能转向分泌期,故引发 EPs。查阅相关文献发现 Wang 等[5]对绝经前患者进行宫腔镜检查后再放置左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗,发现子宫内膜变薄,极大地降低了术后 EPs 复发的可能性。

2.1.2. 激素替代治疗

激素替代治疗(HRT)可能是围绝经期 EP 发病的一个危险因素[6]。EPs 是雌激素依赖性疾病,常与子宫内膜异位症、子宫腺肌病、子宫肌瘤等雌激素依赖性疾病合并存在,上述疾病合并子宫内膜息肉的比例分别为 47.67%、24.8%、20.1% [7]。

2.2. 炎症因素

子宫内膜息肉的炎症因素主要包括宫腔内异物(如宫内节育器)刺激、人工流产术后导致的宫腔感染、产褥期感染、手术操作或机械刺激等。

研究证实局部活跃的炎症反应及免疫失衡可能引起子宫内膜过度增殖和 EPs 的发生[8]。Guo 等[9]报道了 EPs 与慢性子宫内膜炎相关。健康女性生殖道微生物群处于动态平衡状态, 宫腔及阴道微生物群构成的改变与子宫内膜息肉的发生发展密切相关, 子宫内膜炎患者子宫内膜息肉发生率升高, 提示血管形成相关因子及促炎症反应介质可能参与其发生, 已知的促炎症因子 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 是子宫内膜病理学的转录相关因子, 具有促进有丝分裂和抗细胞凋亡作用。部分子宫内膜息肉中肥大细胞的大量表达 $\text{NF-}\kappa\text{B}$, 局部存在炎症刺激, 组织增生而引起息肉形成。Cicinelli 等[10]通过对比经宫腔镜确诊子宫内膜息肉和非子宫内膜息肉患者发现, 合并子宫内膜慢性炎者子宫内膜息肉发生率高, CD138 阳性的子宫内膜息肉者较 CD138 阴性者更易合并慢性子宫内膜炎。近年有学者通过测定子宫内膜息肉患者与健康者宫腔内微生物种类及含量发现, 子宫内膜息肉患者宫腔内乳酸杆菌、双歧杆菌、加德纳菌、链球菌、异黄酮含量较正常患者高, 而假单胞菌和肠杆菌含量相对较低, 认为宫腔菌群失调可能是子宫内膜息肉形成的重要促进因素之一[3]。周宁等[11]首次发现炎症因子 IL-23 在 EPs 组织中较正常内膜明显低表达, 而且更常见于阴道分泌物镜检中发现滴虫、真菌、线索细胞和白带清洁度为 III 或 IV 度以及阴道不规则流血的患者。

2.3. 其他

年龄增长、代谢综合征相关疾病、乳腺癌术后长期应用他莫昔芬、遗传因素等, 也是子宫内膜息肉发病的高危因素。

2.3.1. 代谢综合征相关疾病

随着大家生活质量的提高, 代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)越来越普遍, 它是多种疾病的危险因素, 其中包括中心型肥胖、血脂异常、高血压和血糖异常等。细胞增殖合成的主要代谢激素之一胰岛素可以提高敏感细胞的生物活性雌激素水平。肥胖是子宫内膜息肉发病独立高危因素, 有学者报道 EP 患者 BMI 较高, 在所有高 BMI 的患者中, EP 的毗邻内膜均表现为萎缩型, 且 ER 表达水平显著低下[6]。BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 的不孕患者子宫内膜息肉发病率高于 BMI [11], 由此推测, 血浆中高浓度的雌激素与这些病例中毗邻内膜的 ER 产生减少有关, 而高浓度的雌激素水平可造成局部子宫内膜的增生。Kaya 等[12]指出, 胰岛素抵抗作用在人体空腹血糖高于 110 mg/dL 时更显著, 发生无异型性 EPs 和(或)增生的风险将增加至 5 倍。查阅相关文献发现, EPs 不仅与肥胖、高血糖、高血压等关系密切, 还是 EPs 的危险因素[13][14]。由此可见高血压、糖尿病、高脂血症等高危女性患者保持健康的生活方式及关注子宫内膜健康相当重要。多囊卵巢综合征使子宫内膜息肉发病风险增加 3 倍, 代谢综合征相关的肥胖、胰岛素抵抗影响雌激素代谢, 直接或间接协同促进子宫内膜息肉形成[7]。

2.3.2. 乳腺癌术后长期应用他莫昔芬

乳腺癌是全球范围内女性最常见的癌症, 75%的乳腺癌呈雌/孕激素受体阳性, 需要辅助内分泌治疗。国内外研究显示, 使用他莫昔芬的乳腺癌患者子宫内膜息肉的发病率为 26%~60%, 经他莫昔芬治疗的乳腺癌患者子宫内膜息肉、子宫内膜增生和子宫内膜癌的发生风险均增加 2~4 倍[15]。Lee 等[9]发现, 接受 TAM 治疗的绝经前妇女 EPs 的患病率为 40.7%。Le 的等[16]研究发现, 使用他莫昔芬的子宫内膜息肉患者(84 例)腺体与间质 ER 表达均高于对照组(84 例), 间质 PR 表达高于未使用他莫昔芬的息肉患者(252 例)及对照组, 提示他莫昔芬的使用影响子宫内膜局部 ER、PR 失衡, 促进子宫内膜息肉的形成。他莫昔芬治疗后子宫内膜癌前及癌变风险都会升高。他莫昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂, 对绝经前的子宫内膜主要有雌激素拮抗作用, 因为内源性雌二醇作用远大于他莫昔芬的雌激素激动作用; 绝经后女性雌激素水平通常 $<20 \text{ pg/mL}$, 其内源性雌激素水平过低, 因此在子宫内膜以雌激素激动作用为主。他莫昔芬在绝经后女性的雌激素激动作用可刺激子宫内膜增生, 增加 EP、子宫内膜癌、子宫内膜增生、子宫肉瘤

及子宫癌肉瘤的风险。

2.3.3. 遗传因素

研究发现子宫内膜息肉的发生与染色体重组有关, 已报道的子宫内膜息肉细胞遗传学畸变主要为6p21、12q15和7q22的重排及(6; 20) (p21; q13)移位等, 主要涉及高迁移率蛋白 HMGI-C 和 HMGI-Y 基因扩增和重排。既往细胞遗传学研究表明, EPs 的发生可能与染色体异常有关, 是基质细胞中染色体重排的结果。也有学者发现子宫内膜息肉组织中存在 RAS 基因突变[17]。随着下一代测序分析取得突破进展, Takeda 等[17]发现, 未经治疗的 EPs 中致病性 RAS 突变的频率高达 45.7%, 证明 RAS 突变可能在多发性 EPs 的形成中起重要作用。

3. 小结

EPs 多数是良性的, 可发生在任何年龄段, 但易复发, 具有恶变的风险。EPs 的诊治水平随着宫腔镜技术的发展得到了很大的提高。尽管如此, 但 EPs 的发病机制仍不清楚, 其发生和发展是多种因素相互作用的结果。随着分子机制的不断深入, 未来有必要全面阐明 EPs 各致病因素之间的关系, 以加深对 EPs 的认识。既要开展阶段性治疗、个体化治疗, 同时也需要医生提高诊疗规范化、提高 EP 患者的依从性为其诊断和治疗提供了新的视角, 对于减少术后复发和恶变、促进女性生殖健康具有重要的指导意义。

参考文献

- [1] 刘颖燕, 马薇, 齐瑶, 等. 子宫内膜息肉恶变发病机制的分子研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2020, 41(1): 123-125.
- [2] Ludwin, A., Lindheim, S.R., Booth, R., *et al.* (2020) Removal of Uterine Polyps: Clinical Management and Surgical Approach. *Climacteric*, **23**, 388-396. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1784870>
- [3] 李娟清, 黄秀峰. 子宫内膜息肉发病机制、高危因素等基础研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(7): 27-29.
- [4] Chen, Q., Zhang, D., Wang, S., *et al.* (2021) A Prospective, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy of Dydrogesterone in the Treatment of Endometrial Polyps. *Gynecological Endocrinology*, **37**, 152-156. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1840546>
- [5] Wang, Y., Yang, M., Huang, X., *et al.* (2020) Prevention of Benign Endometrial Polyp Recurrence Using a Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in Premenopausal Patients: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, **27**, 1281-1286. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.11.023>
- [6] 王云丽, 黄向华, 李晓冬. 子宫内膜息肉病因学及易患因素研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2008, 27(6): 370-374.
- [7] 田文艳, 张慧英, 薛凤霞. 子宫内膜息肉诊治中国专家共识(2022 年版)解读[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(1): 29-33.
- [8] Kosei, N., Zakharenko, N. and Herman, D. (2017) Endometrial Polyps in Women of Reproductive Age: Clinical and Pathogenetic Variations. *Georgian Medical News*, **273**, 16-22.
- [9] Guo, L., Gu, F., Tan, J., *et al.* (2021) Multiple Endometrial Polyps Is Associated with Higher Risk of Chronic Endometritis in Reproductive-Aged Women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **47**, 389-396. <https://doi.org/10.1111/jog.14541>
- [10] Cicinelli, E., Bettocchi, S., De Ziegler, D., *et al.* (2019) Chronic Endometritis, a Common Disease Hidden behind Endometrial Polyps in Premenopausal Women: First Evidence from a Case-Control Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, **26**, 1346-1350. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.01.012>
- [11] 周宁, 富饶, 黄谔非, 等. 白细胞介素 23 在子宫内膜息肉中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(18): 2219-2222.
- [12] Kaya, S., Kaya, B., Keskin, H.L., *et al.* (2019) Is There Any Relationship between Benign Endometrial Pathologies and Metabolic Status? *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **39**, 176-183. <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1469606>
- [13] Yuksel, S., Tuna, G., Celik, H.G., *et al.* (2021) Endometrial Polyps: Is the Prediction of Spontaneous Regression Poss-

-
- ible. *Obstetrics & Gynecology Science*, **64**, 114-121. <https://doi.org/10.5468/ogs.20242>
- [14] Liu, J.L., Liang, Y., Ouyang, J., *et al.* (2021) Analysis of Risk Factors and Model Establishment of Recurrence after Endometrial Polypectomy. *Annals of Palliative Medicine*, **10**, 11628-11634. <https://doi.org/10.21037/apm-21-2747>
- [15] Vitale, S.G., Haimovich, S., Lagana, A.S., *et al.* (2021) Endometrial Polyps an Evidence Based Diagnosis and Management Guide. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **260**, 70-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.017>
- [16] Leao, R.B., Andrade, L., Vassalo, J., *et al.* (2013) Differences in Estrogen and Progesterone Receptor Expression in Endometrial Polyps and Atrophic Endometrium of Postmenopausal Women with and without Exposure to Tamoxifen. *Molecular and Clinical Oncology*, **1**, 1055-1060. <https://doi.org/10.3892/mco.2013.180>
- [17] Takeda, T., Banno, K., Kobayashi, Y., *et al.* (2019) Mutations of RAS Genes in Endometrial Polyps. *Oncology Reports*, **42**, 2303-2308. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7353>