

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2026.03.0299

综述

# 子宫内膜异位症发病机制研究进展

宋健, 于秀杰

(天津市中心妇产科医院病理科, 天津 300100)

**摘要** 子宫内膜异位症是一种女性常见的慢性疾病,是引起女性盆腔疼痛、痛经和不孕症的主要原因之一。子宫内膜异位症对多脏器、系统均有影响,甚至继发良性、恶性肿瘤,严重影响女性生殖健康及生活质量。随着研究的不断深入,发现除了传统的月经逆行、体腔上皮化生、激素失衡等传统理论外,另有多种因素参与其中,包括干细胞、炎症因子、表观遗传学及 miRNA 等。

**关键词** 子宫内膜异位症;发病机制;生殖健康

中图分类号 R363.2

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2026)03-0299-04

子宫内膜异位症是一种常见的妇科疾病,影响5%~10%的育龄妇女<sup>[1]</sup>,全球约有1.9亿女性患有子宫内膜异位症<sup>[2]</sup>。其临床症状包括盆腔疼痛、痛经、性交痛、月经异常、非经期盆腔疼痛、不孕症和盆腔包块等<sup>[3-4]</sup>。子宫内膜异位症包括浅表腹膜型、深部浸润型、卵巢型(子宫内膜异位囊肿)和盆腔外子宫内膜异位症<sup>[5]</sup>,可继发恶性肿瘤,目前已发现卵巢子宫内膜样腺癌、透明细胞癌、中肾样腺癌等均与子宫内膜异位症相关,严重影响女性生殖健康及生活质量。虽然目前已发现多种机制参与其中,但仍未完全明确,近年来仍是研究的热点问题。对子宫内膜异位症起源和进展机制的研究将对其治疗具有重要意义。

## 1 月经逆行

月经逆行学说于1927年由Sampson<sup>[6]</sup>提出,是目前最为广泛接受的学说,即子宫内膜细胞在月经期可通过输卵管逆流入腹腔,并在腹膜表面种植、生长。有证据表明月经逆行相当普遍,腹腔镜检查发现超过90%的月经期妇女腹腔内积存有血液,之后大多自行吸收,仅有少数可能发展为子宫内膜异位症<sup>[7]</sup>。另外,由流出道梗阻性缺陷引起的逆行血流增加,大大增加了子宫内膜异位症的患病率<sup>[1]</sup>。动物实验显示,经血碎片中存在有活性的子宫内膜细胞,如将月经产物注入动物的前腹壁皮下,几周后在注射部位活检可发现类似于子宫内膜异位的病变<sup>[7]</sup>。虽然月经逆行学说已被广泛接受,且可以解释卵巢子宫内膜异位囊肿和浅表子宫内膜异位症,但不能解释深部子宫内膜异位症或腹腔外的病变<sup>[8-9]</sup>。

## 2 良性转移

Sampson也提出了另一种子宫内膜异位症的发

病机制,即转移性子宫内膜异位症理论,该理论的提出基于其发现一个子宫内膜息肉突入到淋巴管腔中。该理论有助于解释淋巴结和肺部等远处部位子宫内膜异位症的发生。约5%患有子宫内膜异位症的妇女淋巴管中可发现子宫内膜碎片,有研究报告,经组织病理学检查证实淋巴结内存在子宫内膜腺体和间质细胞<sup>[10-12]</sup>,可解释经淋巴管的播散。另有研究发现,将家兔的子宫内膜注入宿主动物的耳静脉中,后者肺中子宫内膜异位的发生率为79%。然而此种机制相对罕见<sup>[10]</sup>,多为个案报道,且由于缺乏相应的流行病学研究,发生率难以确定,目前认为良性转移不是子宫内膜异位症发生的主要方式。

## 3 激素失衡

子宫内膜异位症被认为是一种慢性、雌激素依赖性炎症疾病,异位子宫内膜的生长依赖于雌二醇。在子宫内膜异位症中,参与雌激素代谢的酶(如芳香化酶)表达异常,导致局部雌激素水平升高。雌激素受体(ER)有两种,ER $\alpha$ 和ER $\beta$ ,它们通常协同发挥作用,但在子宫内膜异位症患者中ER $\beta$ 表达水平升高,ER $\alpha$ :ER $\beta$ 比值显著降低<sup>[1-2]</sup>。ER $\beta$ 过表达会导致肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF $\alpha$ )诱导的细胞凋亡受到抑制,并促进炎症<sup>[13]</sup>。而ER $\alpha$ 表达异常导致的前列腺素、促肿瘤和血管生成因子[如TNF $\alpha$ 、血管内皮生长因子(VEGF)等]合成增加同样诱发炎症并抑制细胞凋亡,促进细胞增殖和子宫内膜异位病变进展<sup>[13-14]</sup>。此外,雌激素能够通过上调神经生长因子(NGF)刺激周围神经纤维的生长,从而引起伤害性疼痛<sup>[15]</sup>。

生理状态下,孕激素受体的表达是ER $\alpha$ 的作用诱导的,而在子宫内膜异位症中,由于雌激素水平高且ER $\alpha$ :ER $\beta$ 比值低,ER $\alpha$ 介导的孕激素受体的

基金项目 天津市医学重点学科建设资助(TJYXZDXK-3-029C)

作者简介 宋健(1989-),男,技师,学士,研究方向:妇产科病理技术;通信作者:于秀杰,E-mail:yuxiujie1981@163.com。

诱导减弱<sup>[2]</sup>,体外研究结果显示,该表现致使子宫内膜间质细胞无法诱导产生视黄酸,从而产生孕激素抵抗<sup>[1]</sup>。视黄酸生成缺乏导致子宫内膜异位病变中雌二醇浓度升高,进一步促进病灶生长。孕激素抵抗是子宫内膜异位症的重要临床特征,可促进细胞增殖并限制孕激素治疗的效果。子宫内膜异位症病变对孕激素的异常反应导致了一个富含雌激素的促炎环境,进一步介导该疾病的全身效应<sup>[1]</sup>。

#### 4 干细胞理论

4.1 子宫内膜干细胞 子宫内膜干细胞在迁移到骨盆时可促进子宫内膜异位症的发生。子宫内膜中存在多个体细胞干细胞群,包括上皮细胞、间质细胞和混合性干细胞群<sup>[8,15]</sup>。这些细胞的主要功能是组织重塑、再生和稳态。研究发现,异位子宫内膜组织可能来自存在于子宫内膜基底的干细胞。首先,已在经血中发现子宫内膜干细胞<sup>[15]</sup>,当这些细胞随着经血逆流入盆腔时,能够在局部微环境的作用下发生增殖与分化,形成子宫内膜异位病灶。与没有子宫内膜异位症的女性相比,患有子宫内膜异位症的女性在月经期间的基底样细胞数量更多,并且这些细胞可以分化成子宫内膜样结构<sup>[16]</sup>。其次,有研究认为干细胞向异位部位的迁移机制是女性生殖道器官发生过程中细胞的异常迁移<sup>[15]</sup>。最后,子宫内膜来源的干细胞在月经期间有被动进入淋巴血管间隙并在循环中移动的能力<sup>[8]</sup>。迁移期结束后,干细胞黏附并形成子宫内膜异位病变。有学者将子宫内膜干细胞植入免疫功能低下的非肥胖性糖尿病-重症联合免疫缺陷(NOD-SCID)小鼠的肾被膜下方,导致该部位发生子宫内膜异位症<sup>[17]</sup>。

4.2 骨髓干细胞 来自骨髓的干细胞也与子宫内膜异位症的发病机制有关<sup>[8]</sup>。其通过血液循环可定位于子宫内膜使组织再生,当其定位错误时,可导致子宫内膜异位的发生。最近的研究表明趋化因子配体 12/趋化因子受体 4(CXCL12/CXCR4)轴参与募集骨髓源性干细胞,生理状态下,CXCL12/CXCR4 可将骨髓干细胞招募至正常子宫内膜组织中,子宫内膜异位症时,CXCL12/CXCR4 在异位上皮中表达增加,将更多的干细胞招募至异位病灶中,导致干细胞的错位,从而促进子宫内膜异位症的发展<sup>[8]</sup>。Du 等<sup>[19]</sup>将单 HLA 抗原错配供体的骨髓移植给白血病患者后,受体出现子宫内膜再生,通过 RT-PCR 及免疫组化方法证实其中有来自供体的子宫内膜上皮与间质细胞,这些细胞不仅具有类似于子宫内膜上皮与间质的组织学形态,还表达相应的内膜细胞分化的标志物。该研究团队建立了小鼠子宫内膜异

位症的实验模型,LacZ 转基因小鼠在接受骨髓移植后,研究者在腹腔内发现异位子宫内膜,并在异位子宫内膜中检测到表达 LacZ 的细胞。以上证据表明子宫内膜异位症可以来源于骨髓干细胞的异位转化。

#### 5 免疫失调

免疫机制在子宫内膜异位症的发生、发展中有重要作用,由免疫失调引起的炎症参与异位子宫内膜细胞增殖及向周围间质浸润的过程,促炎途径会阻断细胞凋亡,致使异位的子宫内膜细胞存活并迁移到远隔部位<sup>[2]</sup>。参与子宫内膜病变形成和进展的免疫细胞有巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、自然杀伤(NK)细胞、树突状细胞、T 细胞和 B 细胞<sup>[20]</sup>。

子宫内膜异位症时,NK 细胞细胞毒功能受到抑制<sup>[13]</sup>,巨噬细胞吞噬功能下降<sup>[21]</sup>,导致脱落到腹腔内的子宫内膜组织存活<sup>[21]</sup>。腹膜巨噬细胞释放促炎细胞因子 TNF $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-1 $\beta$ ,这些细胞因子募集中性粒细胞,致使中性粒细胞数量增加,引发炎症并促进子宫内膜异位症的发展<sup>[20, 22-24]</sup>。巨噬细胞还产生 VEGF,促进子宫内膜异位症的血管生成<sup>[20]</sup>。一些研究还发现 M2 型巨噬细胞亚型促进神经纤维生长,与疼痛有关<sup>[21, 25]</sup>。子宫内膜异位症患者腹腔树突状细胞的数量增加,可促进神经血管生成,引起和增强疼痛感<sup>[25]</sup>;另外,腹腔液中调节性 T 细胞数量增加,而外周血中调节性 T 细胞数量减少,这些变化可能导致自身免疫反应的发生并抑制局部细胞免疫反应。在患者的外周血及腹腔液中检测到多种自身抗体,尤其是抗子宫内膜和卵巢抗原的抗体对子宫内膜异位症的发病及不孕均有重要作用。这些结果表明子宫内膜异位症具有与自身免疫性疾病相似的特征。一项荟萃分析显示,子宫内膜异位症至少与一种经典自身免疫性疾病存在有统计学意义的相关性<sup>[26]</sup>。

#### 6 化生理论

6.1 体腔上皮化生 子宫内膜异位症可由盆腔腹膜、胸膜和卵巢间皮细胞的化生变化引起<sup>[1]</sup>。1924 年 Robert Meyer 提出体腔上皮化生理论,该理论认为,原始体腔上皮可化生成子宫内膜腺体与间质。这一理论被用于解释初潮前女性子宫内膜异位症、远隔部位如胸部子宫内膜异位症及发生在男性等罕见的子宫内膜异位症,但缺少细胞学与分子学基础。

6.2 胚胎休息理论 胚胎休息理论也是一种化生理论。该理论认为非苗勒管或苗勒管起源的胚胎残余细胞可分化成子宫内膜异位病变<sup>[27]</sup>。胚胎发育过程中发生某些变化或苗勒管重新定位,致使原始子

宫内膜细胞扩散<sup>[28]</sup>,这些细胞一般位于盆底后部,青春期前处于静止状态,随后在雌激素刺激下形成子宫内膜异位病变<sup>[27]</sup>。Signorile 等<sup>[27]</sup>通过对女性胎儿的尸检发现,道格拉斯陷窝、直肠阴道隔膜、直肠管和子宫后壁存在异位子宫内膜细胞,这些部位正是子宫内膜异位症常见的部位,间接支持这一理论。

## 7 表观遗传调控改变

表观遗传变化是指基因表达的改变,但 DNA 序列并未发生任何变化,主要表现为 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化、RNA 转录、染色质重塑等<sup>[29]</sup>。近年来,越来越多的证据表明表观遗传变化在子宫内膜异位症的发病过程中具有一定的作用。

正常情况下,子宫内膜中 DNA 甲基转移酶的表达受雌激素和孕激素的调节,并呈周期性变化,这些酶对于子宫内膜的蜕膜化很重要<sup>[29]</sup>。在子宫内膜异位症患者中,DNA 甲基转移酶表达增加,局部细胞 DNA 发生高甲基化<sup>[30-31]</sup>。如人类同源盒 A10 (HOXA10)基因启动子在子宫内膜异位症患者中过度甲基化,导致 HOXA10 在分泌期表达降低,致使子宫容受性下降,导致不孕症<sup>[30-31]</sup>。组蛋白脱乙酰酶负责组蛋白调节和乙酰化,在子宫内膜异位症中,组蛋白脱乙酰酶的活性增加,导致细胞周期蛋白低乙酰化,从而引发细胞周期的启动和增殖<sup>[29,31]</sup>。

## 8 微小 RNA

微小 RNA 是一种短的非编码 RNA 分子,通过抑制和降解转录后的 mRNA 来调控其翻译过程。在调控基因表达、细胞周期等方面有重要作用。最近的研究结果显示,子宫内膜异位症患者微小 RNA 表达谱异常,进而影响相关靶 mRNA 的表达。许多微小 RNA 参与子宫内膜异位症的发生、发展。例如,调节 HOXA10 的 miRNA-135a/b 在子宫内膜异位症中表达上调,导致孕激素抵抗<sup>[29,32]</sup>。miRNA-199 表达下调,致使促炎因子合成增加;miRNA-96b 下调促进子宫内膜病变增殖<sup>[29]</sup>。miRNA-223 在异位子宫内膜间质细胞中表达减少,通过参与信号转导、转录调节、细胞生长和发育、炎症调节等方面参与子宫内膜异位症的发展。另外,miRNA-21 可促进异位间质细胞生长、增殖和血管生成<sup>[32-33]</sup>。随着近年研究的进展,许多微小 RNA 被认为可以作为子宫内膜异位症的治疗靶点。

总之,子宫内膜异位症的发病机制非常复杂。近年来随着研究的不断深入,人们发现子宫内膜异位症不仅是一种盆腔疾病,而且对肺、肝、脾、心血管及神经、脂肪等多脏器、系统均有影响,因此有学者建议将其重新定义为全身性炎症性疾病<sup>[1]</sup>。单一

的理论无法解释该疾病的全貌,其发生、发展应是上述理论相互作用共同促进的结果。

## 参考文献:

- [1] TAYLOR H S, KOTLYAR A M, FLORES V A. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations [J]. *Lancet*, 2021, 397: 839-852.
- [2] LAMCEVA J, ULJANOVS R, STRUMFA I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4254.
- [3] CHOI S, TRAN J P. A review of treatment options for chronic pelvic pain from endometriosis[J]. *Pain Manag*, 2025, 2: 1-11.
- [4] WANG P H, YANG S T, CHANG W H, et al. Endometriosis: part I. Basic concept[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2022, 61(6): 927-934.
- [5] WU H, SANG X, ZHAO S, et al. Analysis of clinical characteristics, diagnosis, treatment, and postoperative outcomes in deep infiltrating endometriosis: a retrospective study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2025, 313: 114607.
- [6] SAMPSON J A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1927, 14: 422-69.
- [7] 郑文新,沈丹华,朱慧庭,等. 妇产科病理学[M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 2025: 1-1440.
- [8] WANG Y, NICHOLS K, SHIH I M. The origin and pathogenesis of endometriosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 71-95.
- [9] YOVICH J L, ROWLANDS P K, LINGHAM S, et al. Pathogenesis of endometriosis: look no further than John Sampson[J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 40(1): 7-11.
- [10] LI J, LIU Y, DU K, et al. Endometriosis in para-aortic lymph node resembling a malignancy: a case report and literature review [J]. *BMC Womens Health*, 2022, 22(1): 101.
- [11] PARAG D J, VIJAYANAND K M, LAKSHMI K. Gastrointestinal deep infiltrative endometriosis with lymph node involvement[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2021, 64(1): 213-215.
- [12] LAW Y Y, PATEL R, YORKE R, et al. A case of infiltrative cecal endometriosis with appendiceal obliteration and lymph node involvement[J]. *J Surg Case Rep*, 2020, 2020(10): rjaa396.
- [13] JIANG I, YONG P J, ALLAIRE C, et al. Intricate connections between the microbiota and endometriosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5644.
- [14] KAPOOR R, STRATOPOULOU C A, DOLMANS M M. Pathogenesis of endometriosis: new insights into prospective therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11700.
- [15] DJOKOVIC D, CALHAZ-JORGE C. Somatic stem cells and their dysfunction in endometriosis[J]. *Front Surg*, 2015, 1: 51.
- [16] HAPANGAMA D K, DRURY J, DA SILVA L, et al. Abnormally located SSEA1+/SOX9+ endometrial epithelial cells with a basal-like phenotype in the eutopic functionalis layer may play a role in the pathogenesis of endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(1): 56-68.
- [17] CERVELLÓ I, MAS A, GIL-SANCHIS C, et al. Reconstruction of endometrium from human endometrial side population cell lines[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e21221.

- [18] LI F, ALDERMAN M H 3R D, TAL A, et al. Hematogenous dissemination of mesenchymal stem cells from endometriosis[J]. *Stem Cells*, 2018, 36(6):881-890.
- [19] DU H, TAYLOR H S. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(8):2082-2086.
- [20] AHMED R S, SHERIF M, ALGHAMDI M A, et al. Exploring the immune system's role in endometriosis: insights into pathogenesis, pain, and treatment[J]. *Cureus*, 2025, 17(7): e87091.
- [21] ABRAMIUK M, GRYWALSKA E, MALKOWSKA P, et al. The role of the immune system in the development of endometriosis[J]. *Cells*, 2022, 11(13): 2028.
- [22] ONO Y, TANAKA K, SATO E, et al. Activated eosinophil plays a role in promoting fibrosis in endometriotic lesion[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):28015.
- [23] SMOLARZ B, SZYLLO K, ROMANOWICZ H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature)[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10554.
- [24] MANTHA K B, GAJENDRAN M K. Exploring the therapeutic potential of H1-antihistamines in endometriosis—a gene regulation-based perspective[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2025, 12:1538368.
- [25] VALLVÉ-JUANICO J, HOUSHDARAN S, GIUDICE L C. The endometrial immune environment of women with endometriosis [J]. *Hum Reprod Update* 2019, 25(5): 564-591.
- [26] SHIGESI N, KVASKOFF M, KIRTLEY S, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(4): 486-503.
- [27] SIGNORILE PG, VICECONTE R, BALDI A. New insights in pathogenesis of endometriosis[J]. *Front Med*, 2022, 9:879015.
- [28] GORDTS S, KONINCKX P, BROSENS I. Pathogenesis of deep endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(6):872-885.
- [29] ASGHARI S, VALIZADEH A, AGHEBATI-MALEKI L, et al. Endometriosis: perspective, lights, and shadows of etiology[J]. *Bio-med Pharmacother*, 2018, 106:163-174.
- [30] KOUKOURA O, SIFAKIS S, SPANDIDOS D A. DNA methylation in endometriosis (review)[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4):2939-48.
- [31] LAGANÀ A S, GARZON S, GÖTTE M, et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22):5615.
- [32] RAJA MHR, FAROOQUI N, ZUBERI N, et al. Endometriosis, infertility and microRNA's: a review[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(9):102157.
- [33] WU Y, YUAN W, DING H, et al. Serum exosomal miRNA from endometriosis patients correlates with disease severity[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 305(1):117-127.

(2025-10-11 收稿)

(上接第 298 页)

- [10] 刘迎凤,李培培,烟娟,等. 妊娠子宫嵌顿的超声表现及临床分析[J]. *中国超声医学杂志*, 2024, 40(2):219-221.
- [11] PETRECCA A, SACCONI G, BERGHELLA V, et al. Nitroglycerine for retained placenta: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2025, 7(6):101605-101610.
- [12] 甘玲,李海英,刘新秀,等. 产后胎盘滞留的超声造影声像表现及临床指导意义[J]. *福建医科大学学报*, 2019, 53(2):120-123.
- [13] JAUNIAUX E, PUTRI A, VASIREDDY A, et al. The role of ultrasound imaging in the management of partial placental retention after third trimester livebirth[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(11):2063-2069.
- [14] 陈君卓,胡伟卓,张立维,等. MRI 对胎盘残留个体化处理的应用价值[J]. *医学影像学杂志*, 2023, 33(3):470-474.
- [15] 中华医学会围产医学分会,中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎盘植入诊治指南(2015)[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(12):970-972.
- [16] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中国医师协会妇产科分会母胎医学专委会. 胎盘植入性疾病诊断和处理指南(2023)[J]. *中华围产医学杂志*, 2023, 26(8):617-627.

(2025-11-01 收稿)