

雌激素在子宫内膜异位症中的作用及其调控

福建师范大学生命科学学院 福建省发育与神经生物学重点实验室 医学光电科学与技术教育部重点实验室
(福州 350007) 张 燕 张正红 林清强 王正朝¹

【关键词】子宫内膜异位症；雌激素；表观遗传学；调控

【中图分类号】R541.4 【文献标志码】A 【文章编号】1002-2600(2021)03-0119-03

子宫内膜异位症，简称内异症（endometriosis, EMS），指具有活性的子宫内膜组织由逆流的经血输送并黏附到异位组织表面，在子宫腔以外的部位生长，继而突破细胞外基质、发育新生血管，从而形成病变，最终导致慢性炎症的发生^[1]。虽然该疾病确切的发病机制尚不清楚，但人们普遍认为 EMS 是一种雌激素依赖性疾病，其特征是雌激素通过雌激素受体（estrogen receptor, ER）介导增殖信号机制，促进异位病灶的局部雌激素合成，维持病变生长。越来越多的证据表明，虽然 EMS 患者血清中的雌激素水平没有变化，但异位病灶中的局部雌激素浓度却明显升高，与正常子宫内膜中的表达存在显著差异^[2]。EMS 药物治疗的目的是减少雌激素的产生和活性，然而，大多数激素类药物还未能完全治愈该疾病。因此，本文将进一步阐释雌激素的合成以及调控机制，为 EMS 的治疗提供新的见解。

1 雌激素受体与 EMS 的关系

1.1 雌激素受体：雌激素受体 α （estrogen receptor α , ER α ）和雌激素受体 β （estrogen receptor β , ER β ）属于核受体超家族，分别由位于非同源染色体上的 ESR1 和 ESR2 基因编码。早先研究观察到，ER α 在正常子宫内膜中的表达量明显高于 ER β ，这可能和两者的主要表达场所不同有关^[3]。有学者发现在卵巢子宫内膜瘤的异位子宫内膜中，ER α 的表达水平明显减弱，ER β 则远高于正常子宫内膜，有人认为 ER α 的差异表达可能与研究的病变类型不同有关^[4]。有学者基于全基因组启动子甲基化模式，分析得出 ER α 的表达减少是由于 ESR1 启动子超甲基化而导致，且证实 ER β 与 ER α 特异性启动子中的顺式作用元件结合，抑制 ER α 的表达^[5]。以上的结论均支持 EMS 中 ER α 与 ER β 的比值低于正常子宫内膜，并提示在 EMS 病变中主要由 ER β 介导局部雌激素水平的高表达。

1.2 G 蛋白偶联受体 30 (G protein-coupled receptor 30, GPR30)：GPR30 是一种孤儿核受体，因被证实可特异性结合雌激素化合物而被命名为 G 蛋白偶联雌激素受体（G protein-coupled estrogen receptor, GPER）。Zhang 等^[6]报道，雌激素激活 GPER 后可通过稳定缺氧诱导因子-1（hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α ）的表达调控 EMS 在位内膜中血管的生成和转移。这一发现首次探讨了 GPER 被雌激素激活后的后续效应，但具体机制尚待阐明清楚。Mori 等^[7]使用选择性 GPER 激动剂（G-1），证实 G-1 可通过下调调

亡抑制蛋白 Survivin 的表达，从而活化 caspase-3，起到抑制来自子宫内膜异位间质细胞（endometriotic stromal cells, ESCs）的增殖并诱导细胞凋亡的作用。尽管在上述研究中未观察到 G-1 表现出显著的细胞毒性，但未来仍然需要详细的剂量分析以确定 G-1 的潜在临床适用性，这也暗示 G-1 可作为治疗 EMS 的候选药物。

2 雌激素合成相关酶的表达及调控

2.1 雌激素合成相关酶的表达：雌激素是一种由胆固醇合成的甾体激素，主要由哺乳动物卵巢分泌，也在表达芳香化酶的细胞中合成。其中，甾体样急性调节蛋白（steroidogenic acute regulatory protein, StAR）、芳香化酶和 17 β 羟化类固醇脱氢酶（17 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 17 β -HSD）是雌激素合成过程中重要的酶，已有大量研究证实这 3 种酶在 EMS 患者的异位病灶中表达水平均明显高于正常子宫内膜^[8]。Lagana 等^[9]认为，局部高雌激素的原位合成还可能与组织损伤与修复机制（tissue injury and repair, TIAR）的激活有关。子宫内膜基底层的微创伤可诱发子宫内膜基层附近的蠕动，导致过多的雌激素以旁分泌方式继续刺激子宫蠕动，促进疾病的发展。

2.2 雌激素合成相关酶的调控：甾体样因子-1（steroidogenic factor-1, SF-1）是由 NR5A1 基因编码的孤儿核受体，主要在甾体激素生成组织中表达。SF-1 在促性腺激素作用下，可激活 StAR 和芳香化酶的表达，是雌激素合成相关酶的重要转录因子。Vasquez 等^[10]发现，在小鼠 EMS 模型中，SF-1 可通过调节 Wnt 通路促使子宫腺异常形态的发生，增强腺上皮细胞的侵袭性，最终形成囊性腺类型。此外，SF-1 还可抑制孕激素受体（progesterone receptor, PGR）- hedgehog-COUP-TF II 通路诱导上皮-间质相互作用导致子宫内膜蜕膜化的失败，在一定程度上影响了生育能力。该项研究揭示 SF-1 可通过扰乱多个信号通路，触发生理炎症反应和免疫稳态改变子宫内膜的状态，这为 EMS 的炎症病因学提供了新的见解。

除 SF-1 外，仍需另一种转录因子-GATA 结合蛋白-6（GATA binding protein 6, GATA-6）协同过表达才可完全激活雌激素合成级联通路。有学者发现 EMS 卵巢异位病变中 GATA-4 和 GATA-6 的异常表达可触发促性腺激素受体的表达，与胰岛素样 3（insulin like 3, INSL3）共同诱导 CYP19A1 和 CYP17A1 的表达^[11]。同时，促卵泡素受体

1 通信作者

(FSHR) 和促黄体素受体 (LHR) 也可上调 GATA-4、GATA-6 的表达, 形成有利于雌激素依赖性疾病进展的自我调节环。

3 雌激素合成相关因子的表观遗传学改变

3.1 雌激素合成相关基因的 DNA 甲基化: Hsiao 等^[12]指出, ESCs 中 miR-148a 可介导 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 的下调, 从而引起雌激素合成相关基因整体低甲基化, 显著提高 StAR、CYP19、SF-1 的表达。目前, 利用差异 DNA 甲基化作为生物标志物有望发展成为检测 EMS 的有效方法, 这在未来的治疗中是个合适的选择。

3.2 雌激素合成相关基因的乙酰化: 据报道, 组蛋白的乙酰化也参与调节子宫内膜的功能。Monteiro 等^[13]猜想, 与正常子宫内膜相比, ESCs 中 ESR1 启动子区域的 H3、H4 组蛋白易发生过乙酰化。Hsiao 等^[12]则认为雌激素和孕激素可共同诱导子宫内膜异位病灶中 HDAC1 和 HDAC2 的过度表达, 进而下调 ER α 的表达, 进一步验证了 Monteiro 的猜想。目前, 关于组蛋白乙酰化的研究仍然很少, 但参与此类表观遗传机制调控的酶也可能成为药物干预的靶点。

3.3 雌激素合成相关基因的 microRNAs (miRNAs): 已知雌激素合成相关基因的 miRNA 表达谱在正常子宫内膜和异位子宫内膜组织之间存在显著差异。Hu 等^[14]通过生物信息学预测并确定 miR-370-3p 可负调控 SF-1 及其下游靶基因的表达, 从而抑制细胞增殖和诱导凋亡。现已有大量证据支持许多 miRNAs 与转录因子相互作用, 形成基因调控网络, 产生正负反馈回路的能力。

4 雌激素促进炎症反应

EMS 的特征是免疫失调和局部炎症, 然而这是病因还是结果依然有待阐明。与正常子宫内膜相比, 环氧合酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2)、白介素-1 (Interleukin-1, IL-1)、前列腺素 E2 (Prostaglandin E2, PGE2) 等关键炎症介质在异位子宫内膜中表达水平明显升高, 这些介质协同表达, 促进炎症的发生。患者腹腔和异位病灶中产生大量的 C-C 趋化因子, 这是局部巨噬细胞募集增加的主要原因^[15]。巨噬细胞的浸润可增加 ER β 的表达, 雌激素通过 ER β 刺激 COX-2 基因的转录, 促进 PGE2 的合成。PGE2 通过激活 cAMP 反应元件结合蛋白和 CCAAT/增强子结合蛋白与 StAR 和芳香化酶启动子的顺式作用元件结合, 显著提高这两种关键酶在 ESCs 中的表达, 继而促进雌激素的生成, 形成“PGE2 \rightarrow E2”的正反馈回路, 使疾病进一步恶化并引起疼痛症状。PD-1/PD-L1 在病理条件下异常表达, 可抑制 T 细胞反应, 引起免疫系统紊乱, 该通路已在多种癌症中被证明是肿瘤细胞逃避宿主免疫的机制。Shen 等^[16]之前报道了 PD-L1 在女性生殖道中的表达水平易受到雌激素的调控, Wu 等^[17]则首次报道 PD-1/PD-L1 通路可能介导 EMS 的免疫功能障碍, 同时受到雌激素的调控, 但具体的作用机制还有待研究。可见, EMS 中局部雌激素的大量合成与腹膜腔内的炎症反应创造出异常的免疫-内分泌微环境, 促进了异位病变的生长。

5 雌激素促进疼痛的发生

在 EMS 患者中, 除了免疫微环境的损害导致炎症发生,

刺激周围神经敏感化继而引发疼痛之外, 研究发现病变中的神经纤维的异常分布与表达也是导致疼痛的重要原因之一。体外研究表明雌激素与 2, 3, 7, 8-四氯二苯并对二恶英 (2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD) 协同作用, 可通过激活 STAT3 和 P38-MAPK 通路诱导巨噬细胞向 M2 表型极化^[18]。这种由雌激素失调介导巨噬细胞的募集、极化的作用机制也进一步支持 EMS 患者腹腔液中巨噬细胞的浓度和比例显著升高的结果。巨噬细胞及其神经纤维上受体的所有神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 的失调与 EMS 异常的神经发生密切相关, 因而巨噬细胞可影响 EMS 的神经发生^[19]。此外, 雌激素可诱导 c-Fos/c-Jun 异源二聚体上调巨噬细胞中多种 NGF 的表达, 这说明雌激素介导的神经免疫在促进子宫内膜相关疼痛的发生发挥了关键作用。目前, 有效抑制 EMS 患者盆腔疼痛的药物主要以降低巨噬细胞密度为主, 例如雷洛昔芬的应用。

6 总结与展望

虽然 EMS 的发病机制尚不清楚, 但从以往的基础研究和临床证据可以明显看出, 它是一种雌激素依赖性疾病。局部高雌激素的产生除了与 ERs 的分布和表达有关外, 同时也受到多种雌激素合成相关因子的调控。过量的雌激素继而诱导异位组织的炎症反应和疼痛的发生, 促进疾病的发展。近年来, 随着研究人员对外泌体在各种疾病中角色的深入了解, 外泌体在早期 EMS 中的生物学特性也正在被探索。外泌体是细胞外囊泡的一个独特亚群, 通过传递不同的信号因子 (核酸、蛋白质、脂质) 来介导细胞间的通信, 大多数类型的细胞均可分泌。Muth 等^[20]在 1 例病理报告中发现, 患 EMS 的猕猴宫颈阴道样本中的细胞外囊泡 (包括外泌体和微泡) 数量减少, 这表明外泌体在 EMS 中的合成途径发生了改变。Sun 等^[21]发现异位病变所释放的外泌体还可促进神经血管生成, 并可能通过增强巨噬细胞的浸润影响免疫功能。EMS 异位病变中外泌体的释放, 可能在维持免疫逃避, 同时增强病变的增殖、侵袭和血管生成的过程中发挥重要的作用。为了阐明外泌体异常合成的途径以及外泌体如何影响 EMS 进展的分子机制, 未来仍需开展大量的研究来证实。

参考文献

- [1] 郎景和. 关于子宫内膜异位症的再认识及其意义 [J]. 中国工程科学, 2009, 11 (10): 137-142.
- [2] Hewitt S C, Korach K S. Estrogen receptors: new directions in the new millennium [J]. *Endocr Rev*, 2018, 39 (5): 664-675.
- [3] Jia M, Dahlmanwright K, Gustafsson J, et al. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease [J]. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, 29 (4): 557-568.
- [4] Maekawa R, Mihara Y, Sato S, et al. Aberrant DNA methylation suppresses expression of estrogen receptor 1 (ESR1) in ovarian endometrioma [J]. *Journal of Ovarian Research*, 2019, 12 (1): 14.
- [5] Han S J, O'Malley B W. The dynamics of nuclear receptors and nuclear receptor coregulators in the pathogenesis of endometriosis [J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20 (4):

- 467-484.
- [6] Zhang L, Xiong W, Li N, et al. Estrogen stabilizes hypoxia-inducible factor 1 through G protein-coupled estrogen receptor 1 in eutopic endometrium of endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2017, 107 (2): 439-447.
- [7] Mori T, Ito F, Matsushima H, et al. G protein-coupled estrogen receptor 1 agonist G-1 induces cell cycle arrest in the mitotic phase, leading to apoptosis in endometriosis [J]. *Fertility and Sterility*, 2015, 103 (5): 1228-1235.
- [8] Chantalat E, Valera M C, Vaysse C, et al. Estrogen receptors and endometriosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (8): 2815.
- [9] Lagana A S, Garzon S, Gotte M, et al. The pathogenesis of endometriosis; molecular and cell biology insights [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20 (22): 5615-5656.
- [10] Vasquez Y M, Wu S, Anderson M L, et al. Endometrial expression of steroidogenic factor 1 promotes cystic glandular morphogenesis [J]. *Molecular Endocrinology*, 2016, 30 (5): 518-532.
- [11] Fouquet B, Santulli P, Noel J C, et al. Ovarian-like differentiation in eutopic and ectopic endometrioses with aberrant FSH receptor, INSL3 and GATA4/6 expression [J]. *BBA Clin*, 2016 (6): 143-152.
- [12] Hsiao K Y, Wu M, Tsai S, et al. Epigenetic regulation of the pathological process in endometriosis [J]. *Reproductive medicine and biology*, 2017, 16 (4): 314-319.
- [13] Monteiro J B, Colondiaz M, Garcia M, et al. Endometriosis is characterized by a distinct pattern of histone 3 and histone 4 lysine modifications [J]. *Reproductive Sciences*, 2014, 21 (3): 305-318.
- [14] Hu Z, Mamillapalli R, Taylor H S. Increased circulating miR-370-3p regulates steroidogenic factor 1 in endometriosis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316 (3): 373-382.
- [15] Patel B G, Lenk E E, Lebovic D I, et al. Pathogenesis of endometriosis: interaction between endocrine and inflammatory pathways [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018 (50): 50-60.
- [16] Shen Z, Rodriguez-Garcia M, Patel M V, et al. Menopausal status influences the expression of programmed death (PD) -1 and its ligand PD-L1 on immune cells from the human female reproductive tract [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 76 (2): 118-125.
- [17] Wu L, Lv C, Su Y, et al. Expression of programmed death-1 (PD-1) and its ligand PD-L1 is upregulated in endometriosis and promoted by 17beta-estradiol [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35 (3): 251-256.
- [18] Yun W, Hong C, Ningling W, et al. Combined 17β-Estradiol with TCDD promotes M2 polarization of macrophages in the endometriotic milieu with aid of the interaction between endometrial stromal cells and macrophages [J]. *Plos One*, 2015, 10 (5): e0125559.
- [19] Liang Y, Xie H, Wu J, et al. Villainous role of estrogen in macrophage-nerve interaction in endometriosis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16 (1): 122.
- [20] Muth D C, McAlexander M A, Ostrenga L J, et al. Potential role of cervicovaginal extracellular particles in diagnosis of endometriosis [J]. *BMC Vet Res*, 2015, 11 (1): 187.
- [21] Sun H, Li D, Yuan M, Li Q, et al. Eutopic stromal cells of endometriosis promote neuroangiogenesis via exosome pathway [J]. *Biol Reprod*, 2019, 100 (3): 649-659.

• 综述与讲座 •

腹膜型子宫内膜异位症与不孕的关系

福建省厦门市集美区妇幼保健院妇保科 (厦门 361021) 王晓连

【关键词】子宫内膜异位症；不孕症

【中图分类号】R711.3；R711.6 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2021)03-0121-04

子宫内膜异位症是一种依赖于雌激素的进展性慢性炎症性疾病，主要影响生育期女性^[1]。在月经周期规律、配偶精液正常、不孕 1 年以上的女性中发病率高达 50%，未生育女性发病风险高于已生育女性，原发不孕女性高于继发不孕女性^[2-3]。异位的子宫内膜随着卵巢激素的周期性变化发生出血，造成周围纤维组织增生、粘连，出现慢性盆腔痛、不孕等一系列临床表现，有的则无任何临床症状^[1,4]。因其可引起患者痛经、性交痛、不孕等症状，导致严重盆腔粘连等后遗症，对女性健康及生活质量产生严重影响，被描述为“公共卫生紧急事件”^[5]。根据内膜异位症发生部位及浸润深度分为腹膜型内膜异位症、卵巢异位囊肿和深部浸润型内膜

异位症以及其他部位的内膜异位症。大多数子宫内膜异位症位于盆腔，以腹膜型子宫内膜异位症和卵巢异位囊肿最为常见^[6]。腹膜型子宫内膜异位症浸润深度较浅，可能是盆腔子宫内膜异位症的早期病变。由于它多发于年轻的育龄妇女，发病率较高，且发病多为双侧，因此继发不孕率相对高于卵巢型及深部浸润型^[6]。现就腹膜型子宫内膜异位症的临床表现、引起不孕的机制及治疗方法总结如下。

1 定义及分型

腹膜型子宫内膜异位症指浸润深度 < 5 mm 的位于盆腔壁腹膜、脏腹膜和各脏器表面的子宫内膜异位症。其以子宫骶骨韧带、道格拉斯陷凹、子宫后壁下段的浆膜最为常