

子宫内膜异位症发病机制的研究进展

姚瑶珊¹, 陈忠东²

(1. 南华大学附属郴州医院生殖妇瘤科, 湖南 郴州 423000;

2. 南华大学附属第一医院妇产科)

摘要: 子宫内膜异位症常见于育龄期女性, 是一种病理上呈良性改变但又有恶性行为的疾病, 其发病机制尚未明确, 可能与血管形成、细胞凋亡、免疫因素、激素与受体及遗传等方面有关。

关键词: 子宫内膜异位症; 血管形成; 细胞凋亡

中图分类号: R711.71 **文献标识码:** A

子宫内膜异位症(endometriosis, EM)是指具有活性的子宫内膜组织(腺体和间质)在子宫内以外的部位生长。子宫内膜异位症在病理上呈良性形态学表现, 又有类似恶性肿瘤的表现, 易复发、侵蚀种植及远处转移等, 临床症状以痛经、性交痛、盆腔包块、不孕为主要表现^[1], 近年来发病率有明显上升趋势^[2], 其发病机制尚未完全阐明。Halme 等^[3]于 1921 年提出经血逆流种植学说, 已被公认, 但是 80%~90% 的妇女存在经血逆流, 只有 10%~15% 的人发生 EM, 因此, 国内外学者一致认为 EM 病灶的形成是多种因素相互作用的结果。有学者提出经血逆流只是诱因, EM 的发生取决于其内因(子宫内膜本身), 即“在位内膜决定论”^[4], 异位内膜的粘附-侵袭-血管形成(attachment-aggration-angiogenesis)等行为才是发病的关键, 这也是 EM 有类似恶性肿瘤行为的原因。现就近年来有关 EM 的发病机制研究进展综述如下。

1 血管形成

随着分子生物学的发展及血管生成理论的深入研究, 越来越多的研究表明血管生成在子宫内膜异位症的发生发展中占有重要位置^[5]。脱落的子宫内膜碎片要在异位种植存活, 必须要有新的血供的建立和维持为基础^[6-7]。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前公认的最关键的促血管生成因子, 对正常血管及病理性血管的生长起重要的调节作用^[8]。1996 年 Sasaki 等^[9]对肾肿瘤的研究发现, VEGF 高表达, 并与其受体结合, 促进血管内皮细胞的有丝分裂, 从而促进肿瘤血管的新生。黄晨昱等^[10]研究发现, VEGF 可以增加血管的通透性, 尤其是微小血管的通透性, 引起血浆蛋白渗漏到细胞外基质, 在

细胞外基质中沉着, 为成纤维细胞和血管内皮细胞的迁入提供条件基质, 同时为肿瘤细胞的生长和新生毛细血管网的建立提供营养。Baker 等^[11]用 ELISA 法标记了结、直肠癌组织与正常组织的 VEGF 和 PAS 成分, 发现尿激酶型纤溶酶原激活因子、尿激酶型纤溶酶原激活因子受体、I 型纤溶酶原激活物抑制因子和 VEGF 在肿瘤组织中均明显升高, 提示 VEGF 能诱导内皮细胞表达尿激酶型纤溶酶原激活因子、组织型纤溶酶原激活因子及尿激酶型纤溶酶原激活因子受体等, 从而促使渗透到血管外区域的血浆蛋白形成血浆蛋白凝块, 作为血管新生的支持物。大量研究表明, VEGF 家族与子宫内膜异位症的发生发展关系密切, 其介导形成的在位内膜血管及淋巴管, 促进 EM 的在位内膜向外侵袭、粘附、生长形成异位内膜。辛晓燕等^[12]研究发现 VEGF 刺激毛细血管增生, 为异位生长的腺上皮细胞提供赖以生存的物质基础。吴惠琰等^[13]研究发现, EM 患者异位内膜中 VEGF 的表达明显高于对照组, 提示 EM 患者异位内膜与正常子宫内膜有明显的不同, VEGF 的过度表达可能与异位内膜的种植生长密切相关。冯小明等^[14]采用免疫组化技术检测 36 例 EM 患者正常内膜组织、EM 在位、异位内膜组织中 VEGF 的表达, 结果显示在 EMs 患者的异位内膜、在位内膜以及正常内膜中均有 VEGF 的表达, VEGF 在异位内膜的表达显著高于在位内膜和正常子宫内膜, 提示异位内膜中 VEGF 的过度表达, 使它具有很强的血管生成能力, 得以在异位组织存活并进一步的侵袭、发展, 使病灶不断扩大。除 VEGF(VEGF-A)外, 据 Eichmann 等^[15]研究发现, VEGF-C 在淋巴管丰富的区域有明显的表达, Tammela 等^[16]研究证实 VEGF-C 可以诱导淋巴管内皮细胞增殖、迁徙、形成淋巴窦, Bhardwaj 等^[17]研究初步发现 VEGF-D 可促进血管内皮细胞分裂, 据推测 VEGF-D 可能会在血管生成和淋巴管生成方面与 VEGF-C 协同作用。

血管紧张素(angiotensins, Ang)及其受体是近年来发现的血管生成调节因子, Ang I 的主要作用是参与血管改建、

塑形,并促进新生血管成熟,维持血管的稳定。Ang II 通过竞争性的抑制 Ang I 的功能,降低血管的稳定性,使血管再次进入不稳定、可塑性强的阶段,其过度表达使组织具有很强的血管生成能力。随着近年来对 Ang 及其受体-酪氨酸激酶受体-2 (tyrosine kinase with immunoglobulin-like and epidermal growth factor homology domains, Tie-2) 研究的不断深入,发现其与 EMs 的发病有密切联系。Hur 等^[18]研究了 EM 妇女在位内膜中 Ang I、Ang II 及 Tie II 的表达情况。结果显示:EMs 组在位内膜 Ang I 和 Ang II 的 mRNA 和蛋白表达水平显著高于对照组,而 Tie-2 表达水平在两组间无显著差异,说明 Ang I、Ang II 在 EMs 组织中的高表达很可能与 EMs 的发生、发展及血管生成有着密切的关系。Di 等^[19]在关于 EM 的一系列研究中发现 Ang I、Ang II 过度表达可能与 EM 的腹壁异位病灶形成有关。

新近研究表明生存素(Survivin)也参与了血管生成过程,其与血管内皮生长因子 VEGF 关系密切,Tran 等^[20]研究血管内皮细胞因子(VEGF)及碱性成纤维生长因子诱导静止期的内皮细胞分裂,发现血管内皮 Survivin 的表达增加了 16 倍,而 TNF、炎症因子、白细胞介素-1 未能诱导 Survivin 表达,提示 Survivin 表达调控可能是调节生理修复性或病理性血管生成机制之一,也说明 Survivin 可能是血管生成的一个保护性因素。Goteri 等^[21]研究发现 VEGF 是目前公认的最关键的促血管生成因子,它可促进 Survivin 表达,并认为其凋亡机制以及血管通透性是促进血管生成的最主要途径。研究还发现,血管形成素在 Survivin 的作用下其表达上调,提示 Survivin 在血管生成过程中具有重要作用。但目前 Survivin 参与血管形成的具体机制尚不明确,有待进一步研究。

新近研究表明,碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、转化生长因子 TGF- β (Transforming growth factor- β , TGF - β)通过促进新生血管的形成,为异位内膜组织提供了血供及营养支持,加速异位内膜种植,从而促进子宫内膜异位症的发生与发展^[22-25]。

2 细胞凋亡

大量研究表明,细胞凋亡广泛存在于异位病灶中,异位内膜细胞能在宫腔外种植并继续存活,与其对凋亡的抵抗力增强有关^[26]。Survivin 是一种新的凋亡抑制基因,是 IAP 家族(inhibitor of apoptosis protein, IAP)中的新成员,具有半胱氨酸/组氨酸的杆状病毒 IAP 重复序列(baculovirus IAP repeat, BIR), Mita 等^[27]研究证实其抑制细胞凋亡的机制有:(1) Survivin 直接作用于 caspase,主要抑制凋亡终末效应器 caspase-3 和 caspase-7 的活性或干扰 caspase-9 的活性,阻断各种刺激诱导的下游细胞凋亡的共同通路;(2) Survivin 与细胞周期调控因子细胞周期蛋白激酶 CDK4 和 p34cdc2 相互作用阻断凋亡信号转导通路,抑制细胞亡。Watanabe 等^[28]研究证实 Survivin 在子宫内膜基质细胞凋亡过程中起

关键作用。Ryan 等^[29]研究发现 Survivin 能够与细胞死亡终末阶段分子 caspase-3 和 caspase-7 特异性结合,并由此对暴露于多种凋亡刺激因素,如 Bax、Fas 和 Caspase 以及化疗药物的细胞起到抑制 Caspase 酶原激活和细胞凋亡的作用,而在已凋亡的细胞中, Survivin mRNA 表达显著下调。Depalo 等^[30]研究显示,子宫内膜异位患者卵巢组织中有 Survivin 的超量表达,崔俊玉等^[31]分析子宫内膜异位症异位内膜、在位组织和非子宫内膜异位症患者内膜组织中 Survivin 蛋白的表达情况,结果发现子宫内膜异位症患者异位内膜组织与在位内膜组织中 Survivin 蛋白的表达均高于对照组的正常内膜组织。以上说明 Survivin 子宫内膜异位症患者异位内膜组织中的表达增强,使细胞凋亡受到抑制,提示 Survivin 的抗凋亡功能在内异症发生、发展可能其起重要作用。目前 Survivin 在肿瘤中研究的比较广泛,但在 EMs 中的研究还处于初步探索阶段,其在 EM 发病中发挥多大作用需进一步研究,也是以后的研究方向。

Bcl-2 基因是一种原癌基因,其功能在于延长细胞寿命并增加细胞对多种凋亡刺激因子的抵抗性,是一种凋亡抑制基因,凋亡促进基因 Bax 基因,与 Bcl-2 同源基因,可与 Bcl-2 形成同源二聚体,具有对抗 Bcl-2 抑制凋亡作用, Bcl-2 与 Bax 比例决定细胞对某一凋亡刺激的敏感性,两者比例升高,抑制凋亡,反之促进凋亡。Agic 等^[32]研究显示 Bcl-2 在异位内膜基质中有明显的表达,提示在子宫异位内膜中细胞凋亡受到抑制,有利于异位内膜细胞在盆腔种植生长。

3 免疫因素

大量证据表明,EM 患者常伴有局部及全身的细胞和体液免疫功能异常,主要表现为免疫细胞数量及功能异常、自身抗体的产生、细胞因子水平及活性的改变以及补体沉积等^[33],这些免疫因素异常在 EM 的发病机制中起着重要作用。Maeda 等^[34]证实 EM 发生与细胞免疫密切相关,主要表现在巨噬细胞、自然杀伤细胞,杀伤性 T 淋巴细胞对异位内膜细胞的杀伤活性降低,因此降低了机体对异位子宫内膜的免疫监视、识别和破坏,不能有效阻止异位子宫内膜细胞在腹腔中的种植及生长,促进了内膜异位病灶的形成。

据报道,EM 患者的在位子宫内膜、异位组织中巨噬细胞数量增多^[35]。巨噬细胞数目增多,其分泌大量白细胞介素(interleukin, IL) 1、IL6、IL8、IL10、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、VEGF 等细胞因子,促进子宫内膜细胞的分裂增殖、粘附、新生血管生成,有利于异位内膜种植生长。大量临床研究证明,IL-8 在子宫内膜异位症患者体内的表达水平明显升高。Ohata 等^[36]应用 ELISA 方法测定了 70 例卵巢子宫内膜异位症患者及 21 例卵巢囊肿患者血清中 IL-8 的水平,结果显示,卵巢子宫内膜异位症患者血清中 IL-8 的水平显著高于卵巢囊肿患者。Ulukus 等^[37]检测了 48 例 EM 患者(在位内膜和异位内膜各 24 例)及 27 例非 EMs

患者子宫内膜组织中 IL-8 的表达情况,结果显示,在位内膜组织和异位内膜组织中 IL-8 的表达水平均高于同期正常子宫内组织。可见,IL-8 在 EM 的发生、发展中发挥着重要的作用。

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)是血管活性因子之一,具有抗肿瘤、免疫调节、炎性介导、细胞毒性等作用。赵倩等^[38]检测 39 例子宫内膜异位症在位内膜和异位内膜及 40 例正常子宫内组织 TNF- α 的表达,发现 TNF- α 在子宫内膜异位症在位内膜和异位内膜组织中的表达均高于正常子宫内组织,提示 TNF- α 在促进异位内膜腹腔粘附、血管生成及进一步发展等方面起着关键性的作用。Gilbert-Estellés 等^[39]通过对比 EM 患者与正常女性在位子宫内膜和腹腔液发现:EM 患者腹腔液中 TNF 水平升高与病情严重程度呈正相关。另外 TNF 常协同 IL6、IL8,促进异位内膜细胞与胶原蛋白、层粘连蛋白、纤维结合蛋白粘连,加强异位内膜的粘附和种植,有利于 EM 病灶形成。

Koga 等^[40]研究细胞毒性 T 细胞对自体内膜细胞的细胞毒活性发现 EM 患者比非 EM 患者显著降低,表明细胞毒性 T 细胞功能缺陷可能造成清除能力降低,促使异位内膜种植易感性增强。Bohler 等^[41]研究发现 EM 患者异位内膜上的自然杀伤细胞功能减弱,NK 细胞对子宫内膜有特异性的识别和杀伤作用降低。

4 激素与受体

子宫内膜异位症是激素依赖性疾病,Baskin 等^[42]进行动物实验已证实单一雌激素在引起罗猴子子宫内膜增生的同时,也可引起子宫息肉、子宫腺肌症和子宫内膜异位症等内膜病变,同时提示在位内膜的改变与内异症发病的相关性。郝宇墩等^[43]应用免疫组化法检测 56 例腹壁内膜异位症(AWE)患者和 75 例正常子宫内患者的子宫在位内膜和异位内膜中 ER、PR 的表达情况,异位内膜与正常内膜 ER 表达的阳性率均低于在位内膜,导致雌激素为主的环境,促进在位内膜发生异位种植和生长,提示 EM 的发生可能与 ER 在在位内膜的高表达有关。Bulun 等^[44]研究认为孕激素失去调控可能是 EM 发生的关键因素,EM 中存在孕激素抵抗很普遍。李成龙等^[45]研究发现异位子宫内组织存在局部 PR 亚型数量和比值改变,可能是导致异位子宫内组织病灶对体内生理浓度孕激素缺乏反应,对过量孕激素反应不良甚至促进生长的主要原因,是子宫内膜异位症孕激素抵抗现象的主要分子机制之一。以上说明异位内膜雌、孕激素受体表达水平的变化与 EM 的发生发展有密切联系。

5 遗传因素

研究证实 EM 发病有家族聚集性及遗传倾向性,其可能是一种多基因遗传疾病。Matalliotakis 等^[46]对耶鲁 487 名异

位症和 197 名非异位症不孕症患者进行调查发现,异位症患者中一级亲属患病率为 9.5%,而对照组中仅为 1%,而且多为母女和姐妹患病。张峰等^[47]、石瑾秋等^[48]研究提示基因多态性与 EM 的发生相关,CYP17 基因多态性及 A1 等位基因、MIF-173 位点 G/C 单核苷酸多态性与 EM 的遗传易感性相关,但确切机制有待进一步研究。

EM 的发病机制并非单一独立,而是相互联系、相互补充的。随着分子生物学的发展,血管形成、细胞凋亡等成为研究新热点,应用基因治疗方法阻断新生血管形成成为治疗子宫内膜异位症提供了新的方向,抗血管生成治疗可以早期干预异位子宫内膜的种植与生长,从而阻断 EMS 的发生发展,具有特异性强、疗效确切、毒副作用小等优点,但目前抗血管生成治疗还处于动物实验和临床前期阶段,至于其临床应用还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Gareia MM, Olarteocoechea B, Royo MP, et al. Endometriosis [J]. Rev Med Univ Navarra, 2009, 53(2): 4-7.
- [2] 刘小叶. 抑那通在中重度子宫内膜异位症保守性术后的辅助疗效观察 [J]. 南华大学学报(医学版), 2009, 37(1): 62-64.
- [3] Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis [J]. Obstet Gynecol, 1984, 64(2): 151-154.
- [4] 郎景和. 子宫内膜异位症研究的新里程 [J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(1): 3-4.
- [5] Inan S, Kuscü NK, Vatanser S, et al. Increased vascular surface density in ovarian endometriosis [J]. Gynecol Endocrinol, 2003, 17(2): 143-150.
- [6] Taylor RN, Yu J, Torres PB, et al. Mechanistic and therapeutic implications of angiogenesis in endometriosis [J]. Reprod Sci, 2009, 16(2): 140-146.
- [7] Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities [J]. Fertil Steril, 1997, 68(4): 585-595.
- [8] Jesmin S, Mowa CN, Sultana SN, et al. Estrogen receptor alpha and beta are both involved in the cerebral VEGF/Akt/NO pathway and cerebral angiogenesis in female mice [J]. Biomed Res, 2010, 31(6): 337-346.
- [9] Sasaki R. Microvessel count and vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma [J]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1996, 87(8): 1032-1040.
- [10] 黄晨昱, 沈祖尧. 血管内皮生长因子的研究及在组织修复中的应用 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2002, 16(1): 64-69.
- [11] Baker EA, Bergin FG, Leaper DJ. Plasminogen activator system, vascular endothelial growth factor, and colorectal cancer progression [J]. Mol Pathol, 2000, 53(6): 307-312.
- [12] 辛晓燕, 李洁, 严瑞兰, 等. 血管生成因子在子宫内膜异位症中的作用 [J]. 现代妇产科进展, 2001, 10(3): 187-189.
- [13] 吴惠琰, 边爱平, 赵倩. 血管内皮生长因子、肿瘤坏死因子在子宫内膜异位症中的表达及意义 [J]. 实用诊断与治疗杂志, 2006, 20(4): 244-246.

- [14] 冯小明,郭小明,宋翠侠,等. VEGF 在子宫内 膜异位症中的表达及其意义[J]. 中国妇幼保健,2011,26(1):120-122.
- [15] Eichmann A, Corbel C, Jaffredo T, et al. Avian VEGF-C: cloning, embryonic expression pattern and stimulation of the differentiation of VEGFR2-expressing endothelial cell precursors [J]. Development, 1998, 125(4):743-752.
- [16] Tammela T, Enhom B, Alitalo K, et al. The biology of vascular endothelial growth factors [J]. Cardiovasc Res, 2005, 65(3):550-563.
- [17] Bhardwaj S, Roy H, Heikura T, et al. VEGF-A, VEGF-D and VEGF-D(DeltaNDeltaC) induced intimal hyperplasia in carotid arteries [J]. Eur J Clin Invest, 2005, 35(11):669-676.
- [18] Hur SE, Lee JY, Moon HS, et al. Angiopoietin-1, angiopoietin-2 and Tie-2 expression in eutopic endometrium in advanced endometriosis [J]. Mol Hum Reprod, 2006, 12(7):421-426.
- [19] Di CC, Bonifacio M, Tommaselli GA, et al. Metalloproteinases, vascular endothelial growth factor, and angiopoietin 1 and 2 in eutopic and ectopic endometrium [J]. Fertil Steril, 2009, 91(6):2315-2323.
- [20] Tran J, Master Z, Yu JL, et al. A role for survivin in chemoresistance of endo-thelial cells mediated by VEGF [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(7):4349-4354.
- [21] Goteri G, Lucarini G, Pieramici T, et al. Endothelial cell survivin is involved in the growth of ovarian endometriotic cysts [J]. Anti-cancer Res, 2005, 25(6B):4313-4318.
- [22] 吕晚霞,李楠,张师前. PTTG、bFGF 和 VEGF 在子宫内 膜异位症中的表达及意义[J]. 中国实用医药,2008,3(9):5-6.
- [23] Tsubaki M, Yamazoe Y, Yanai M, et al. Blockade of the Ras/MEK/ERK and Ras/PI3K/Akt pathways by statins reduces the expression of bFGF, HGF, and TGF- β as angiogenic factors in mouse osteosarcoma [J]. Cytokine, 2011, 54(1):100-107.
- [24] Pardali K, Moustakas A. Actions of TGF- β as tumor suppressor and pro-metastatic factor in human cancer [J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1775(1):21-62.
- [25] Kyama CM, O'Verthergh L, Debroek S, et al. Increased peritoneal and endo-metrial gene expression of biologically relevant cytokines and growth factors during the menstrual phase in women with endometriosis [J]. Fertil Steril, 2006, 85(6):1667-1675.
- [26] Agic A, Djalali S, Diedrich K, et al. Apoptosis in endometriosis [J]. Gynecol Obstet Invest, 2009, 68(4):217-223.
- [27] Mita AC, Mita MM, Nawrocki ST, et al. Survivin; key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(16):5000-5005.
- [28] Watanabe A, Taniguchi F, Izawa M, et al. The role of survivin in the resistance of endometriotic stromal cells to drug-induced apoptosis [J]. Hum Reprod, 2009, 24(12):3172-3179.
- [29] Ryan BM, O'Donovan N, Duffy MJ. Survivin; a new target for anti-cancer therapy [J]. Cancer Treat Rev, 2009, 35(7):553-562.
- [30] Depalo R, Cavallini A, Lorusso F, et al. Apoptosis in normal ovaries of women with and without endometriosis [J]. Reprod Biomed Online, 2009, 19(6):808-815.
- [31] 崔俊玉,杨尧华,张晟宁. Survivin 和 MMP-9 在子宫内 膜异位症中的表达及相关性分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2011, 33(8):746-748.
- [32] Agic A, Djalali S, Diedrich K, et al. Apoptosis in Endometriosis [J]. Gynecol Obstet Invest, 2009, 68(4):217-223
- [33] 蒋红清,李亚里. 子宫内 膜异位症免疫学研究进展[J]. 国外医学妇产科分册,2006,33(2):79-82.
- [34] Maeda N, Izumiya C, Yamamoto Y, et al. Increased killer inhibitory receptor KIR2DL1 expression among natural killer cells in women with pelvic endometriosis [J]. Fertil Steril, 2002, 77(2):297-302.
- [35] Wang XQ, Yu J, Luo XZ, et al. The high level of RANTES in the ectopic milieu recruits macrophages and induces their tolerance in progression of endometriosis [J]. J Mol Endocrinol, 2010, 45(5):291-299.
- [36] Ohata Y, Harada T, Miyakoda H, et al. Serum interleukin-8 levels are elevated in patients with ovarian endometrioma [J]. Fertil Steril, 2008, 90(4):994-999.
- [37] Ulukus M, Ulukus EC, Tavmergen Goker EN, et al. Expression of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in women with endometriosis [J]. Fertil Steril, 2009, 91(3):687-693.
- [38] 赵倩,吴惠淡. 肿瘤坏死因子- α 在子宫内 膜异位症中表达的研究[J]. 河南医学研究,2006,15(3):208-209.
- [39] Gilbert-Estellés J, Ramón LA, España F, et al. Expression of angiogenic factor in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems [J]. Hum Reprod, 2007, 22(8):2120-2127.
- [40] Koga K, Osuga Y, Yoshino O, et al. Elevated interleukin-16 levels in the peri-toneal fluid of women with endometriosis may be a mechanism for inflammatory reactions associated with endometriosis [J]. Fertil Steril, 2005, 83(4):878-882.
- [41] Bohler HC, Gercel-Taylor C, Lessey BA, et al. Endometriosis markers: immunologic alterations as diagnostic indicators for endometriosis [J]. Reprod Sci, 2007, 14(6):595-604.
- [42] Baskin GB, Smith SM, Marx PA. Endometrial hyperplasia, polyps, and adenomyosis associated with unopposed estrogen in rhesus monkeys (Macaca mulatta) [J]. Vet Pathol, 2002, 39(5):572-575.
- [43] 郝宇曦,王丽冰,孙建林,等. 腹壁内 膜异位症在位内 膜及异位内 膜雌、孕激素受体蛋白的表达[J]. 中华临床医师杂志, 2009, 3(3):3487-3492.
- [44] Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, et al. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis [J]. Semin Reprod Med, 2010, 28(1):36-43.
- [45] 李成龙,冷金花. 子宫内 膜异位症与雌、孕激素受体关系的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科,2010,2(4):62-65.
- [46] Matalliotakis IM, Arici A, Cakmak H, et al. Familial aggregation of endometriosis in the Yale Series [J]. Arch Gynecol Obstet, 2008, 278(6):507-511.
- [47] 张峰,薛素萍,曲银娥. CYP17 基因多态性与子宫内 膜异位症的相关性研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2010,13(11):1605-1607.
- [48] 石瑾秋,张怡. 巨噬细胞移动抑制因子-173 位点单核苷酸多态性与子宫内 膜异位症关系的研究[J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(9):668-671.