

# 肿瘤坏死因子抑制剂治疗子宫内膜异位症的研究进展

王纪元 索青霞 成丽 王徽 王志芳 雷洁

【摘要】 子宫内膜异位症是一种育龄期女性的常见病,患病女性出现不孕的概率可高达 40%,严重影响女性健康。就其治疗方案而言,包括内科药物保守治疗和外科手术治疗两类。近些年,有研究表明,子宫内膜异位症中异位内膜的转移和增殖依靠新生血管的建立,而肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )作为一种细胞因子,因其拥有较强的血管活性,对于子宫内膜种植中新生血管的生成有着促进作用,并且 TNF- $\alpha$  在子宫异位内膜中存在高表达,其对于子宫内膜异位症的发病有着重要的作用。因此, TNF 抑制剂的科学使用,对于治疗子宫内膜异位症具有一定的临床价值和较好的研究前景。本文重点从子宫内膜异位症的发病机制、TNF- $\alpha$  以及 TNF- $\alpha$  抑制剂与子宫内膜异位症的相关性、子宫内膜异位症的治疗三大方面进行阐述。

【关键词】 TNF 抑制剂 子宫内膜异位症 分子生物学

子宫内膜异位症是指有活性的内膜细胞种植在子宫内膜以外的位置而形成的一种女性常见妇科疾病,其患病率较高,致不孕率可高达 40%,严重影响女性健康<sup>[1]</sup>。子宫内膜异位症的侵袭范围较广、病理分型各式各样,容易导致弥漫性病变及复发,因此,其治疗方式的改进和求新以及预防一直是国内外妇产科学方向的研究热点。近年来有研究认为,子宫内膜异位症可能属于全身自身免疫性疾病之一,并且和腹膜的微环境有关。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)属于一类多肽类蛋白,包括 TNF- $\alpha$  和 TNF- $\beta$ 。前者是由中性粒细胞、巨噬细胞、激活的淋巴细胞、NK 细胞等产生,后者则由有活性的淋巴细胞产生,两者均具有广泛的抗肿瘤、诱导炎症、免疫调节及抗病毒作用,另外对新生血管生成也有一定的潜在诱导作用。

TNF- $\alpha$  是迄今为止发现的抗肿瘤作用最强的细胞因子。近年来随着研究的深入,人们发现它还具有其它许多重要的生物作用。在某些肿瘤中, TNF- $\alpha$  对肿瘤细胞还有促增殖作用<sup>[1-2]</sup>。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs) 通过降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM) 在许多肿瘤性疾病中发挥着重要的作用, TNF- $\alpha$  也能诱导细胞产生 MMPs, 从而参与疾病的

发生。本文将重点从子宫内膜异位症的发病机制、TNF- $\alpha$  以及 TNF- $\alpha$  抑制剂与子宫内膜异位症的相关性、子宫内膜异位症的治疗三大方面进行阐述, 期为子宫内膜异位症的治疗提供一定的理论基础和新思路。

## 1 子宫内膜异位症的发病机制

目前认可度较高的子宫内膜异位症的发病机制是经由血液逆向转移和种植学说, 盆腔的子宫内膜经过血液的逆向转移后, 以黏附、侵袭、新生血管再生三大步骤进行种植、生长以及致病, 其中最重要的是在位内膜的特性, 也就是“在位内膜决定论”。除此之外, 也有体腔上皮细胞化生、血管和淋巴转移、干细胞相关理论等<sup>[4-5]</sup>。相关基因的正常表达及调节、雌性激素受体的异常表达和相关免疫炎症机制等也都与子宫内膜异位症有着紧密的联系。另有研究表明, 子宫内膜异位症存在家族聚集的特性, 直系亲属中有子宫内膜异位症的女性也患同症的概率较普通人升高近 10 倍<sup>[6]</sup>。

## 2 TNF- $\alpha$ 以及 TNF- $\alpha$ 抑制剂与子宫内膜异位症的相关性

Shalaby 在 1985 年将巨噬细胞分泌的 TNF 称作 TNF- $\alpha$ , 而对应 T 淋巴细胞分泌的淋巴毒素称作 TNF- $\beta$ 。虽然 TNF- $\alpha$  与 TNF- $\beta$  两者的同源性占比只有 30%, 但是两者的受体却是一样的。由于 TNF- $\alpha$  的生物学活性在 TNF 总活性中占比很高, 近 95%, 所以目前常以 TNF- $\alpha$  代表 TNF。

在原位以及异位的子宫内膜中都有 TNF- $\alpha$  的表达, 其增生期呈现低表达, 自分泌期开始增加, 其表达高

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.21.2019-1180

基金项目: 河北省保定市科学技术和知识产权局 2016 年保定市科学技术研究与发展指导计划(16ZF045)

作者单位: 071000 保定市妇幼保健院妇产科

通信作者: 索青霞, E-mail: baodingfuyousuo@163.com

峰在月经期出现,而且其受体的表达于整个月经周期中均存在<sup>[7]</sup>。另外,有相关免疫组化研究显示,在正常经期的不同阶段,子宫内膜中均匀表达 TNF mRNA。到了增生期,相关 mRNA 含量升高,分泌前期出现降低,到中期出现增高,并且表达强度与性激素含量呈正比关系。TNF- $\alpha$  和 TNF- $\alpha$ mRNA 在增生期内膜含量很低或阴性,至分泌期开始增加,并且在内皮细胞高度表达,因此子宫内膜出血、坏死和月经的基础之一均为子宫内膜小动脉壁的 TNF- $\alpha$  过度表达所致。腺上皮细胞最早出现 TNF mRNA 的表达,而后在间质细胞中表达。子宫内膜间质细胞在功能层中杂交信号的表达强度明显强于基底层,但是腺上皮细胞中的结果则恰好相反<sup>[8-9]</sup>。另有研究显示,卵巢激素分泌的调节控制着 TNF- $\alpha$  的基因在子宫内膜的表达<sup>[10]</sup>。

TNF- $\alpha$  在子宫内膜异位症患者腹腔液中的变化。有研究显示,子宫内膜异位症女性腹腔液中 TNF- $\alpha$  的浓度明显较正常女性偏高。因为腹腔液中存在大量巨噬细胞,进而分泌 TNF- $\alpha$ ,并且在子宫内膜异位症患者的腹腔液中巨噬细胞的浓度大幅增加,因此子宫内膜异位症患者腹腔液中 TNF- $\alpha$  的含量与巨噬细胞的数量及其生物活性呈正比<sup>[11]</sup>。进展期子宫内膜异位症时 TNF- $\alpha$  的浓度明显高于静止状态,而且在重症子宫内膜异位症患者腹腔液中,TNF- $\alpha$  的含量最高,而且腹腔液细胞因子水平与子宫内膜异位症的严重程度也存在一定的相关性。子宫内膜异位症的腹腔病灶有红色、黑色和白色 3 种,红色病灶属于子宫内膜异位症的早期表现形式,可血管化和促进有丝分裂。子宫内膜异位症患者腹腔液中浓度明显上升的两种细胞因子以 TNF- $\alpha$  和 IL-8 为首,而且其病灶的大小、数量及活性等都与之有关,TNF- $\alpha$  和 IL-8 也能够刺激异位内膜基质细胞生长<sup>[12-13]</sup>。然而,也有相关实验表明,子宫内膜异位症患者腹腔液中总体的细胞因子浓度并不高,只是单纯巨噬细胞数目变多了,但巨噬细胞体外培养液中 TNF- $\alpha$  水平显著升高,也可证明子宫内膜异位症的发生和发展与腹腔液巨噬细胞的数量和活性有一定的相关性,而与细胞因子关系有待进一步深入探究<sup>[14-15]</sup>。

同时,TNF- $\alpha$  也是诱导子宫内膜异位症相关炎症因子分泌的原因。通过培养异位的内膜和间质细胞发现,TNF- $\alpha$  促进异位内膜细胞的单细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 释放增加,培养 9h 后开始增加,24h 后达到峰值,并且其活性持续约 24h<sup>[16-17]</sup>。TNF- $\alpha$  也诱导异位内膜成纤维样细胞以时间-剂量相关方式释放 MCP-1,干扰素与之有协同作

用。子宫内膜异位症患者腹腔液 MCP-1 含量越高,其表明疾病的严重程度越深。若采用促性腺激素释放激素 (GnRH) 激动剂治疗, MCP-1 的浓度降低, MCP-1 是巨噬细胞特异性趋化的活性因子,可使得局部炎症反应加重,对于子宫内膜异位症的发病和进展也具有至关重要的促进作用。TNF- $\alpha$  促进异位内膜组织释放 IL-6,致使异位细胞的增殖以及盆腔的粘连,这一过程以时间-剂量的方式进行。同时, TNF- $\alpha$  还可以促进腹膜间皮细胞的 IL-8 分泌增多,促进单核细胞生成血小板凝集因子 (platelet activating factor, PAF), 导致血管再生。FGF、TNF- $\alpha$  等也可促进子宫内膜基质细胞以时间-剂量相关方式获取胸苷。TNF- $\alpha$  与成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 协同作用较单独 FGF 作用增加大为增加,而 TNF- $\alpha$  则无促进细胞增殖作用。总的说来,生长因子和 TNF- $\alpha$  等对于内膜基质细胞增殖、合成有促进作用,也是子宫异位内膜增殖的必要条件<sup>[18]</sup>。由此可见, TNF- $\alpha$  与子宫内膜新生血管生成、组织粘连、异位病灶的相关性十分紧密。

TNF- $\alpha$  与异位内膜细胞的凋亡。基因的表达、酶的活化以及激素和细胞因子的作用均是细胞凋亡的基础<sup>[19]</sup>。TNF- $\alpha$ 、TNF mRNA 在子宫内膜中均有表达,并呈周期性变化。有相关研究显示, TNFR I 和 TNFR II 在整个月经周期中都有表达,并从基底层细胞逐步递减。另有研究表明,在异位内膜中,雌激素与孕激素相比,其更加敏感,因此其保持着一直增殖的状态, TNF- $\alpha$  的表达很少,而 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma, Bcl-2) 2 的表达却增强, Bcl-2 对于细胞的保护作用优于 TNF- $\alpha$  促进细胞凋亡的作用,鉴于以上的分子生物学基础,异位的内膜细胞则不会轻易凋亡<sup>[20]</sup>。

TNF- $\alpha$  作为众多感染性疾病和自身免疫性疾病发生时最先分泌的重要细胞因子,在子宫内膜异位症女性的原位及异位内膜、腹腔液中均大量表达,子宫内膜的黏附和增生因此产生,提高基质金属蛋白的表达,子宫的内膜细胞因此而易受到侵袭从而致病,同时,它还可以刺激血管再生。TNF- $\alpha$  可认为是子宫内膜异位症的发生、发展和侵袭的始动因素之一。研究表明,以 12 只患原发性子宫内膜异位症的猩猩为动物实验基础, TNF- $\alpha$  抑制剂依拉西普 (etanercept) 给药治疗组的 8 只,余对照组的 4 只使用蒸馏水处理,每周 3 次给药,8 周后发现,红色病变面积在治疗组当中明显减小,由此可推测采用依拉西普控制或者缩小子宫内膜异位症的活动性病灶是有积极意义的<sup>[21]</sup>。

总的说来,分子生物学和病理生理学研究的逐年深

入,以采用拮抗雌激素药物、免疫调节剂等药物替代部分常规药物治疗子宫内膜异位症,已经成为目前的研究新方向及热点方向<sup>[2]</sup>,其对于子宫内膜异位症的治疗,或许可以取代目前的治疗方案,但是从动物实验转换到临床使用仍然需要克服诸多困难。

### 3 子宫内膜异位症的治疗

目前子宫内膜异位症的治疗主要包括内科药物治疗、外科手术治疗以及中医药治疗等,其治疗目的的基本原则是疼痛的控制、病灶的减小或去除、治疗不孕、预防和减少复发。

有研究表明,从抗血管生成的角度入手也对治疗子宫内膜异位症有着积极的作用。近年来发现在异位内膜中存在高表达的 VEGF,其在病理生理学方面对于血管的生成也有促进的作用,异位内膜周围血管丰富,同时,新生血管又或许是子宫内膜异位症发病的先决条件<sup>[23]</sup>。另外有研究提出了子宫内膜异位症发病的“3A”模式:黏附、侵袭以及新生血管生成。VEGF 作为最重要的促血管生成因子,是抗血管新生的主要靶点<sup>[24]</sup>。目前,抗血管生成的药物主要有靶向 VEGF、靶向血管内皮生长因子受体(VEGFR)和内皮细胞抑制素。除此之外,干细胞治疗的深入研究,越来越多的研究者开始着眼于干细胞与子宫内膜异位症的关系。原始的“在位内膜理论”的进一步解说,与干细胞研究相关的在位内膜理论浮出水面,除了广泛认可的经血逆流学说,Figueira 等<sup>[25]</sup>在逆流的血液中发现子宫内膜干细胞,其能逃过免疫细胞的防御作用而存活,而后转移至其他部位进行增殖,从而导致子宫内膜异位症的发病。另外有研究在异位的内膜碎片和骨髓中也发现了相应的干细胞,据此干细胞和子宫内膜异位症的进一步联系也逐步浮出水面。最近有研究进一步指出:子宫内膜干细胞参与了内膜细胞的再生和分化,也就证实了干细胞与子宫内膜异位症发生的紧密关系,这便是子宫内膜异位症的“起源学说”。另外,子宫内膜异位症的基因和遗传性研究也是热点,相关资料显示,DNMT1、DNMT3A 等异常甲基化可能的表达也是导致子宫内膜异位症的主要原因和直接原因,相关基因的表现遗传表型明,病例组在位内膜启动子呈高度甲基化状态,同时病例组的 HOX-A10 表达明显低于对照组,认为异常甲基化可能也与子宫内膜异位症的发病存在联系<sup>[26-27]</sup>。就此,基因治疗也为子宫内膜异位症的相关研究提供了全新的方向。

最后,TNF- $\alpha$  抑制剂也是近年来的研究重点。TNF- $\alpha$  作为一种促进炎症反应的细胞因子,也是巨噬细胞活化后主要产物之一。子宫内膜异位症女性的原位和异位以及腹

腔液中 TNF- $\alpha$  的含量升高,其表达水平与疾病的严重程度成正比。TNF- $\alpha$  可激活白细胞活性,促进其他炎症因子的释放,如 IL-1、IL-6 和其他的 TNF- $\alpha$ ,从而参与子宫内膜异位症的发生与发展。因此,通过调节或抑制 TNF- $\alpha$  的相关表达,成为一种可能的治疗子宫内膜异位症方法之一。一般的抗 TNF- $\alpha$  治疗除了阻止 TNF- $\alpha$  对靶细胞的作用以外,还应从根本的角度去干预,即抑制 TNF- $\alpha$  的产生。而狭义的抗 TNF- $\alpha$  治疗便是指 TNF- $\alpha$  抑制剂,即目的性很强并单一的阻止 TNF- $\alpha$  作用的药物,如 TNF- $\alpha$  单克隆抗体,可溶性 TNF- $\alpha$  受体(如依那西普、重组人 TNF 结合蛋白 I)。临床中,抗 TNF- $\alpha$  治疗已经在治疗克罗恩病、类风湿性关节炎等方面取得了显著的成效。

### 4 小结

就目前临床工作而言,对于子宫内膜异位症的治疗主要还是集中在内科药物治疗和外科手术治疗,但是其疗效以及药物不良反应等因素制约了子宫内膜异位症的治疗效果,随着分子生物学、细胞学、基因学的深入研究,对于 TNF- $\alpha$  的研究已逐步深入,现对于 TNF- $\alpha$  和子宫内膜异位症发生以及发展的相关性已经得到国际认可,但是其抑制剂的合理使用,在治疗子宫内膜异位症方面一是停留在动物实验层面,二是其用药的安全性还有待进一步验证,但是 TNF- $\alpha$  在治疗诸如类风湿性关节炎等其他临床常见疾病时已经得到公认。因此,我们有理由相信,TNF- $\alpha$  抑制剂在未来有望成为治疗子宫内膜异位症的全新方向,并且期待其不仅仅是延缓子宫内膜异位症的进展,而是从根本上彻底治愈子宫内膜异位症,这对于广大育龄期女性患者而言将是一大福音。

### 5 参考文献

- [1] Zulfikaroglu E, Kilic S, Islimye M, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy on endometriosis in an experimental rat model[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 283(4):799-804. DOI: 10.1007/s00404-010-1434-0.
- [2] Nothnick WB. Endometriosis: in search of optimal treatment[J]. Minerva Ginecol, 2010, 62(1):17-31.
- [3] Zondervan KT, Becker CM, Koga K, et al. Endometriosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1):9. DOI: 10.1038/s41572-018-0008-5.
- [4] Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis[J]. Int J Reprod Med, 2014: 179515. DOI: 10.1155/2014/179515.
- [5] Gordts S, Koninckx P, Brosens I, et al. Pathogenesis of deep endometriosis[J]. Fertil Steril, 2017, 108(6):872-885.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.08.036.
- [6] Ognong-Boulemon A, Dohan A, Hoeffel C, et al. Adnexal masses associated with peritoneal involvement: diagnosis with CT and

- MRI[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2017, 42(7):1975–1992. DOI: 10.1007/s00261-017-1089-4.
- [7] Abutorabi R, Baradaran A, Mostafavi FS, et al. Evaluation of Tumor Necrosis Factor Alpha Polymorphism Frequencies in Endometriosis[J]. *Int J Fertil Steril*, 2015, 9(3):329–337.
- [8] Yingli L, Silvina B, Sandy A, et al. Modulation of the expression of the transcription factors T-bet and GATA-3 in immortalized human endometrial stromal cells (HESCs) by sex steroid hormones and cAMP[J]. *Reproductive Sciences*, 2013, 20(6):699–709. DOI: 10.1177/1933719112466297.
- [9] Sharma CG, Singh SK, Nongsiej J, et al. Cryopreservation of endometrial stromal cells of buffalo (*Bubalus Bubalis*) [J]. *Buffalo Bulletin*, 2014, 33(3):277–282. DOI: 10.14456/ku-bufbu.2014.47.
- [10] Glister C, Hatzirodos N, Hummitzsch K, et al. The global effect of follicle-stimulating hormone and tumour necrosis factor  $\alpha$  on gene expression in cultured bovine ovarian granulosa cells[J]. *BMC Genomics*, 2014, 15(1):72. DOI: 10.1186/1471-2164-15-72.
- [11] Polak G, Wertel I, Barczyński B, et al. Increased levels of oxidative stress markers in the peritoneal fluid of women with endometriosis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 168(2):187–190. DOI:10.1016/j.ejogrb.2012.12.043.
- [12] Wöfler MM, Meinhold-Heerlein IM, Henkel C, et al. Reduced hemopexin levels in peritoneal fluid of patients with endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2013, 100(3):777–781. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.05.010.
- [13] Wickiewicz D, Chrobak A, Gmyrek GB, et al. Diagnostic accuracy of interleukin-6 levels in peritoneal fluid for detection of endometriosis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(4):805–814. DOI: 10.1007/s00404-013-2828-6.
- [14] Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, et al. Subpopulations of Macrophages within Eutopic Endometrium of Endometriosis Patients [J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2014, 73(3):221–231. DOI: 10.1111/aji.12331.
- [15] Wang XM, Ma ZY, Song N. Inflammatory cytokines IL-6, IL-10, IL-13, TNF- $\alpha$  and peritoneal fluid flora were associated with infertility in patients with endometriosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(9):2513–2518. DOI: 10.26355/eurev\_2018\_05\_14899.
- [16] Cai X, Cao C, Li J, et al. Inflammatory factor TNF- $\alpha$  promotes the growth of breast cancer via the positive feedback loop of TNFR1/NF- $\kappa$ B (and/or p38)/p-STAT3/HBXIP/TNFR1[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35):58338–58352. DOI: 10.18632/oncotarget.16873.
- [17] Lerrer S, Liubomirski Y, Bott A, et al. Co-Inflammatory Roles of TGF  $\beta$  1 in the Presence of TNF  $\alpha$  Drive a Pro-inflammatory Fate in Mesenchymal Stem Cells[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:479. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00479.
- [18] Moberg C, Bourlev V, Ilyasova N, et al. Endometrial expression of LIF and its receptor and peritoneal fluid levels of IL-1 $\alpha$  and IL-6 in women with endometriosis are associated with the probability of pregnancy[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292(2):429–437. DOI:10.1007/s00404-015-3626-0.
- [19] Xia X, Guo L, Su J, et al. [Effect of letrozole on endometriosis and apoptosis of ectopic endometrial cells in rats] [J]. *Journal of Central South University*, 2013, 38 (1):54–59. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2013.01.010.
- [20] Haidarali E, Vahedi A, Mohajeri Sh, et al. Evaluation of the Pathogenesis of Tumor Development from Endometriosis by Estrogen Receptor, P53 and Bcl-2 Immunohistochemical Staining [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(12):5247–5250. DOI: 10.22034/APJCP.2016.17.12.5247.
- [21] 高瑜, 郝敏. 子宫内位症药物及生物治疗的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2004, 31(3):176–178. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1870.2004.03.014.
- [22] Lyu JT, Yang H, Liang JH, et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism sandendo metriosis in Asians: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chinese Medical Journal*, 2014, 127(9):1761–1767.
- [23] 季慧. 子宫内位症抗血管生成研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2013, 40(3):234–236.
- [24] 陈振振, 贡欣. 中医药阻断“3A 模式”治疗子宫内位症研究进展[J]. *北京中医药*, 2016, 2016(3):279–281.
- [25] Figueira PGM, Abr OMS, Krikun G, et al. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1221:10–17. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.05969.x.
- [26] Schmidt D, Ulrich U. Endometriosis-related ovarian tumors [J]. *Der Pathologe*, 2014, 35(4):348–354. DOI: 10.1007/s00292-014-1949-4.
- [27] Hsu CY, Hsieh TH, Tsai CF, et al. miRNA-199a-5p regulates VEGFA in endometrial mesenchymal stem cells and contributes to the pathogenesis of endometriosis[J]. *J Pathol*, 2014, 232(3):330–343. DOI:10.1002/path.4295.
- (收稿日期:2019-04-16)  
(本文编辑:沈昱平)
- (上接第 2334 页)
- Food Research*, 2017, 61(9):1601085. DOI:10.1002/mnfr.201601085.
- [26] Su X, Bin J, Hui W, et al. Curcumin Suppresses Intestinal Fibrosis by Inhibition of PPAR $\gamma$ -Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 2017:1–12. DOI:10.1155/2017/7876064.
- [27] Seithel A, Glaeser H, Fromm MF, et al. The functional consequences of genetic variations in transporter genes encoding human organic anion-transporting polypeptide family members. [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(1):51–64. DOI:10.1517/17425255.4.1.51.
- (收稿日期:2019-03-11)  
(本文编辑:俞骏文)