

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20211128

• 综述 •

子宫内膜异位症非介入性诊断研究进展

武润哲, 俞超芹*

海军军医大学(第二军医大学)中医系, 上海 200433

[摘要] 本文综述了子宫内膜异位症非介入性诊断研究的新进展, 包括血清标志物, 组织生物标志物, 基因/蛋白质组学及光谱分析筛查方法, 诊断评分体系与算法模型的应用, 影像学检查中图像参数、新技术、新操作技巧在诊断方面的应用, 并分析了其诊断效能、临床应用可行性及不足。基于目前子宫内膜异位症诊断研究状况, 认为完善的诊断评分体系建立有利于快速初步分诊, 多标志物组合的算法分析有利于准确诊断, 影像学检查新技术的应用有利于提高诊断灵敏度及鉴别诊断能力。

[关键词] 子宫内膜异位症; 血清标志物; 量表; 诊断模型; 影像学检查

[中图分类号] R 711.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)12-1451-08

Non-interventional diagnosis of endometriosis: research progress

WU Run-zhe, YU Chao-qin*

School of Traditional Chinese Medicine, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] This article reviewed recent progress in non-interventional diagnosis of endometriosis, including serum and tissue markers, screening methods with genomics/proteomics and spectrum analysis, application of diagnostic scoring system and algorithm model, application of image parameters, new technologies and new operation skills in imaging diagnosis. The diagnostic efficacy, clinical feasibility and disadvantage were analyzed. Based on the current research status of endometriosis diagnosis, it is believed that a better diagnosis scoring system can provide evidence for rapid differential diagnosis, diagnostic algorithm based on multiple markers can promote diagnosis accuracy, and new imaging technologies can improve the diagnostic sensitivity and differential diagnostic ability.

[Key words] endometriosis; serum markers; scale; diagnostic model; imaging examination

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(12): 1451-1458]

子宫内膜异位症(以下简称“内异症”)是指具有生长功能的子宫内膜组织出现在子宫腔被覆黏膜及宫体肌层以外部位的雌激素依赖性疾病^[1], 主要临床表现为盆腔痛、不孕、卵巢子宫内膜异位囊肿等。目前内异症诊断的金标准是腹腔镜下的病理诊断, 但腹腔镜为有创检查, 患者接受度低, 即使接受腹腔镜检查的患者也会受取材部位的影响而使部分病例不能获得组织病理学证据, 从而导致内异症患者从出现临床症状到确诊的时间大大延迟, 国内平均延迟 13 年^[2]。因此, 需要寻找新的辅助检查方法, 提高内异症的诊断效能。本文综合了近年来内异症诊断的研究进展, 分析其诊断原理、诊

断价值及临床应用的可能性, 以期为内异症诊断研究的深入开展提供参考。

1 内异症诊断生物标志物研究进展

1.1 血清标志物 传统血清 CA125 的诊断灵敏度、特异度有限, 在子宫肌瘤、盆腔炎症性疾病等非恶性疾病中均可见升高, 不能将其单独作为内异症特异诊断标志物; 此外, 抗子宫内膜抗体的特异性尚可但灵敏度偏低^[1]。因此, 有必要寻找新的血清学标志物以满足临床诊断需求。

1.1.1 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) BDNF 主要由下丘脑、脑皮质、

[收稿日期] 2021-11-07 [接受日期] 2022-03-29

[基金项目] 国家自然科学基金(82074206, 81774352), 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划[ZY(2018-2020)-FWTX-1107]. Supported by National Natural Science Foundation of China (82074206, 81774352) and Three-Year Action Plan for Further Accelerating the Development of Traditional Chinese Medicine of Shanghai (ZY[2018-2020]-FWTX-1107).

[作者简介] 武润哲, 硕士生. E-mail: 976653908@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161954, E-mail: chqyu81@163.com

前脑基底部突触表达,生殖器官也可有一定程度表达;其不仅可以促进神经细胞生长及突触功能,卵泡液局部的BDNF水平还与卵泡募集、卵母细胞成熟有关^[3]。BDNF在增生期异位内膜中表达,诱导病灶感觉神经生成,从而促使疼痛症状出现。痛经及盆腔疼痛症状评分越高,血清BDNF水平越高^[3]。BDNF可与酪氨酸激酶B型受体结合促进细胞黏附侵袭及血管生成,也可在炎症反应中使白细胞产生应答,其表达水平与内异症相关疼痛密切相关^[3]。Wessels等^[4]认为血浆BDNF对I~II期内异症的灵敏度较高(>90%),药物干预后BDNF水平变化较大,显示出一定的早期诊断价值及疼痛症状随访评价意义,但其明确的临床应用价值需要进一步的研究证实。

1.1.2 血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)和细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) VCAM-1、ICAM-1均是整合素黏合蛋白家族成员,由内皮细胞等表达,参与炎症反应、免疫、肿瘤免疫逃逸等过程^[5]。姜伶俐等^[6]研究发现,血清可溶性片段VCAM-1、ICAM-1升高对内异症的诊断特异度高,且后者具备一定的分期诊断意义。徐兴荣^[7]通过对比内异症患者与卵巢良性肿瘤患者的血清样本检测结果,认为ICAM-1对内异症灵敏度较高,诊断效能优于CA125。ICAM-1对其他炎症相关疾病及恶性疾病的鉴别效能尚缺少研究,临床应用时需对所采用的参考值范围进一步探究。

1.1.3 血清可溶性半乳糖凝集素9(galectin 9, Gal9) Gal9是一种能够特异性识别并结合 β -半乳糖苷、具有促进红细胞等凝集的糖蛋白,也可诱导细胞凋亡,参与诱导血管生成。Gal9在正常女性中仅表达于子宫内膜分泌晚期及妊娠早期蜕膜阶段,着床窗口期显著升高。Gal9具有调节免疫平衡的功能,与子宫内膜容受性相关^[8]。在内异症及其他肿瘤疾病中, Gal9分泌及受体T细胞Ig和黏蛋白结构域分子3(T cell immunoglobulin and mucin domain 3, Tim-3)分布发生变化,从而产生诱导T细胞凋亡、病灶侵袭等效应^[9]。张小菜等^[10]开展的内异症患者与正常女性血清样本比较研究结果显示, Gal9水平上升的诊断灵敏度、特异度高(>95%),且其水平与疾病严重程度相关。但Gal9水平在子宫内膜癌、宫颈癌患者中也显著升高^[11-12],

因此Gal9鉴别恶性疾病的效能有待深入研究,需进一步明确不同妇科疾病中其表达水平的差异。

1.2 组织生物标志物

1.2.1 芳香化酶细胞色素P450(P450arom) P450arom是雌激素合成的限速酶之一,其异常表达与激素异常分泌密切相关, P450arom在其他妇科疾病患者及正常人的内膜组织中多不表达或弱表达^[13]。以此为依据,周立红等^[14]通过对比其他良性病变患者在位/正常子宫内膜组织P450arom免疫组织化学染色情况,认为P450arom蛋白用于诊断内异症的灵敏度、特异度较理想(均>80%);周赞华等^[13]比较了其他妇科肿瘤且卵巢正常患者在位/正常内膜样本P450arom的表达,结果显示P450arom诊断内异症的特异度较高(>90%),与血清CA125联合可显著增加诊断灵敏度(>90%)。该方法取在位内膜样本进行P450arom表达检测,临床可行性较高,诊断效能良好,一定程度上具备与妇科恶性肿瘤鉴别诊断的能力,有必要进一步开展临床与实验室研究验证。

1.2.2 子宫内膜干细胞 在位内膜组织、月经血、手术后异位灶的子宫内膜干细胞检测对内异症肉眼可见病灶出现前的早期诊断具有一定意义,但其价值有待进一步研究^[15]。

其他研究中的组织生物标志物检测仅取材于内异灶组织,临床应用价值受限。

2 内异症组学筛查方法

2.1 基因测序检测 凋亡抑制因子生存素及其对应编码基因含杆状病毒IAP重复5(baculoviral IAP repeat-containing 5, BIRC5)是研究热点之一。Filipchuk等^[16]基于TaqMan方法用qPCR对比了40例内异症患者及10名正常育龄期女性不同月经周期节点血清样本中BIRC5 mRNA的表达,发现BIRC5的诊断总体灵敏度高,对轻度内异症的诊断灵敏度达100%,对中重度内异症患者的诊断灵敏度为95.8%。但BIRC5在子宫内膜癌患者病灶组织中显著升高,因此BIRC5虽然对内异症早期诊断应用有很大潜力,但需要结合影像学检查、内膜诊刮病理检测等与恶性疾病相鉴别。

其他基因测序诊断研究如Harbottle等^[17]通过评估内异症患者血液样本8.7 kb线粒体DNA(mtDNA)的缺失,认为其也许可作为内异症潜在

的诊断生物标志物; 颜林志等^[18]通过筛选内异症患者异位内膜细胞表面特异性结合肽, 发现了一段共有序列, 对应氨基酸序列 RTRLHTR, 该研究对寻找内异灶特异性结合标志物有着重要意义, 可作为具有较高诊断价值标志物的研究方向。

2.2 miRNA 近年来, miRNA 的特异性表达在许多肿瘤辅助诊断中的价值逐渐显现。Misir 等^[19]研究发现, 与非内异症患者相比, 内异症患者血清 miRNA-34a-5p 水平降低、miRNA-200c 水平升高, 外周血 miRNA-200c 对 I、II 期内异症诊断的灵敏度为 92.5%、特异度为 88.7%, 对 III、IV 期内异症诊断的灵敏度为 95%、特异度为 85.5%。Maged 等^[20]的研究结果显示, 血清 miRNA-122 诊断内异症的灵敏度、特异度均在 90% 以上, miRNA-199a 诊断的灵敏度、特异度均为 100%。Cosar 等^[21]的研究显示, 血清 miRNA-125b-5p 诊断内异症的灵敏度为 100%、特异度为 96%; miRNA-125b-5p、miRNA-451a、miRNA-3613-5p 联合诊断的灵敏度和特异度均为 100%。Wang 等^[22]发现内异症患者血清样本中表达上调的 miRNA-199a、miRNA-122 及表达下调的 miRNA-145*、miRNA-542-3p 联合诊断内异症的灵敏度为 93.22%、特异度为 96.00%。

有研究显示, 部分 miRNA 表达水平与月经周期及激素类药物应用无关, 更适合门诊患者随机检测, 潜在的临床应用价值更大^[23]。miRNA 作为血清标志物的缺点在于目前不能很好地与内异症发病机制相互印证, 因此其鉴别诊断意义有一定局限性, 但现阶段研究仍显示其具有较高的诊断效能, 具有作为内异症高效诊断标志物及早期诊断标志物的潜力。

2.3 蛋白质组学特征检测 采用蛋白质指纹图谱技术寻找特征差异蛋白质峰, 理论上可建立灵敏度和特异度较高的检验模型。李春艳等^[24]应用质荷比 (mass-to-charge ratio, M/Z) 分子量为 5 632、8 135 的 2 个蛋白质峰建立内异症诊断模型, 得到较为理想的诊断效能指标。对内异症患者在位内膜的分析发现, 脑衰反应调节蛋白 2 (collapsin response mediator protein 2, CRMP-2) 表达增高, 分子量约为 35 000、90 000 的 2 个蛋白水平上调, 分子量约为 1 924、2 504 的 2 个蛋白水平下调, 这 4 个蛋白在内异症早期诊断中的灵敏度和特异度均较高^[25]。但 Fassbender 等^[26]对内异症患者血浆样本进行蛋

白质组学分析认为, 蛋白质指纹图谱检测的可重复性不佳, 这限制了该技术在内异症早期诊断方面的应用。因此, 蛋白质组学作为诊断方法的局限性在于目前对组织/血浆样本中蛋白位点的选择没有一致结论, 对于诊断效能高的蛋白可进一步分析其具体结构与功能, 开发新的血清/组织标志物。

2.4 血清样本拉曼光谱检测 当光线穿过透明介质, 被分子散射的光发生频率变化, 这一现象称为拉曼散射, 拉曼光谱分析法是对分子进行定性定量分析的方法。Parlatan 等^[27]对比了内异症患者与健康人血清样本, 得出的内异症诊断灵敏度、特异度均较理想。拉曼光谱分析法的特点在于只需与对照样本相比较即可得出诊断建议, 无须明确光谱特征对应的生物分子组合, 操作相对简便。但由于目前没有系统性描述血清光谱特征的方法, 不能进一步发掘光谱结果内涵对内异症的鉴别诊断价值。

2.5 阴道菌群检测 陈思凯等^[28]取患者宫颈口、阴道后穹窿菌群样本进行了研究, 结果显示内异症患者阴道奇异菌和 *Howardella Ureilytica* 较非内异症患者显著增多, 短双歧杆菌和阴道加德纳菌数量显著减少, 认为阴道炎相关菌群的差异具有成为内异症无创诊断方法的潜力。Perrotta 等^[29]研究认为, 对于确诊内异症的患者, 阴道菌群具有预测修正的美国生殖医学会 (revised American Society for Reproductive Medicine, rASRM) 分期的潜力。

3 内异症诊断评分体系及诊断模型的建立

基于临床症状为主的评分诊断量表及诊断模型对医师的临床快速诊断很有帮助。

3.1 内异症诊断量表 Lafay Pillet 等^[30]以内异症临床表现 (视觉模拟量表 >5 分的疼痛、持续时间 2 年以上的疼痛伴不孕) 为核心制定评分量表进行诊断评估, 该量表作为排除诊断的价值较大。我国学者周应芳等^[31]通过对痛经、盆腔痛、结节大小、活动度及超声下形态进行赋值制定简易评分法诊断卵巢型内异症, 应用结果显示该方法的诊断灵敏度和特异度较为理想。刘俊丽等^[32]结合疼痛、月经改变、不孕、查体子宫活动度、附件包块大小、活动度及超声下囊肿形态、血清 CA125 水平等制定临床综合评分法对卵巢型内异症进行诊断评估, 该方法的灵敏度指标较为理想, 与临床分期诊断的总符合率达 93%。目前的诊断量表多适用于

卵巢型内异症患者,对其他类型内异症的诊断价值需要进一步验证。

诊断价值高的量表可帮助临床医师做出疾病的快速诊断及分级诊断。内异症诊断量表在制定时一方面要考虑内异症发病的危险因素(如脑力劳动者、初潮较早而月经周期较短并伴经期较长的女性^[33]、患有哮喘的青春期女性^[34]),另一方面还要依据诊断效能特点,适当纳入标志物等检验检查内容,并参考临床诊断思路梳理量表逻辑,以提高与恶性疾病相鉴别的能力及排除诊断价值。

3.2 内异症诊断算法模型 周赞华等^[35]构建了内异症早期综合评分临床诊断模型($y = -10.77 + 4.96 \times \text{痛经} + 1.88 \times \text{慢性盆腔痛} + 3.02 \times \text{妇科检查体征阳性} + 3.68 \times \text{超声检查阳性} + 1.41 \times \text{血清CA125检测阳性} + 4.56 \times \text{子宫内膜组织P450arom检测阳性}$),该模型的诊断灵敏度、特异度较为理想。袁家英等^[36]选取血清指标CA125、巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibition factor, MIF)、水通道蛋白1(aquaporin 1, AQP1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、抗子宫内膜抗体、TNF- α 等建立了支持向量机模型,其灵敏度、特异度均在90%以上。也有研究得到的诊断模型不理想,如Kim等^[37]对多种血清细胞因子[胸腺表达趋化因子(breast- and kidney-expressed chemokine, BRAK)/CXC趋化因子配体14(CXC chemokine ligand 14, CXCL14)、增殖诱导配体(a proliferation-inducing ligand, APRIL)/肿瘤坏死因子配体超家族成员13(tumor necrosis factor ligand superfamily member 13, TNFSF13)等]进行检测以建立内异症诊断模型,但结果显示模型的诊断效能与CA125的诊断效能基本持平。我们认为,内异症机制不完全明确是限制变量筛选、诊断模型建立的重要因素,单一研究团队的样本量可能也是高效诊断算法模型建立的限制因素。另外,虽然早期决策树模型^[38]诊断内异症的研究结果不理想,但随着诊断评价指标选择的多元化,回归树、随机森林算法的应用对模型的构建可能更具有研究价值。

4 内异症影像学辅助诊断新进展

4.1 超声检查在内异症诊断方面的探索 传统的超声检查是内异症影像学诊断的首选手段,但超声

检查难以与恶性肿瘤相鉴别^[39]。超声诊断价值的最大局限性在于探测部位受限,研究显示经阴道超声对深部浸润型内异症中的阴道部位病灶诊断的灵敏度(59%)、准确度(76%)均较低,阴道超声对直肠、乙状结肠交界处以上的肠道病灶难以检测^[40]。

4.1.1 血流多普勒参数的诊断应用 研究发现,超声操作时摆动宫颈后的子宫动脉血流多普勒参数在内异症患者与非内异症患者间存在差异,其中血流阻力指数、搏动指数对早期卵巢型内异症诊断意义更大^[41],并且超声造影检测配合彩色多普勒血流图像可初步评定病灶是否为恶性。

4.1.2 超声新技术应用 近年来针对特定部位内异症的诊断,三维超声、经直肠超声、超声内镜新技术方法的临床应用逐渐开展。经阴道三维超声检查对直肠阴道隔的深部浸润型内异灶的诊断灵敏度、特异度较高。应用三维超声可进一步观察病灶囊壁光滑程度、与周围组织的解剖关系、分隔厚度及连通情况等^[25,42];Noventa等^[43]认为经直肠超声检查对直肠乙状结肠病灶的诊断准确性高于MRI检查,对浸润至肌层的内异症评估很有意义,但不能很好地评估黏膜下层和黏膜层受浸润程度;Philip等^[42]的研究显示三维直肠超声对直肠乙状结肠的内异灶诊断效能较理想;直肠超声内镜对子宫骶骨韧带、阴道壁、阴道直肠隔、直肠病灶诊断特异度高^[44],对泌尿系、阔韧带部位诊断灵敏度较低但特异度仍较高^[45]。

操作方法的改进可进一步提高超声的诊断效能。例如,超声操作前采用阴道/直肠注入生理盐水/水胶增加对比度的方法或钡剂灌肠^[46]可显著增强对病灶的识别能力。超声操作时采用触痛引导法或通过滑动征象阴性的判断,对直肠子宫陷凹封闭的内异灶诊断能力显著增加,相当于结合妇科检查阳性体征,增加了超声检查的诊断效能^[47]。

4.2 MRI检查在内异症诊断方面的探索

4.2.1 前后阴直线间距参数的诊断应用 Crestani等^[48-49]研究认为,MRI评估前后阴直线间距(阴道后壁至肛管前壁)具有内异症诊断价值,优于体外直接测量结果,诊断灵敏度理想,且该指标与rASRM分期相关性不明显,可能具有早期诊断意义。但由于样本量较小、缺少青年患者数据、缺少与其他疾病相关性的研究分析等因素,这一结论有待进一步证实。

4.2.2 MRI 新技术应用 一般认为, MRI 在深部浸润型内异症诊断中具有较大的诊断效能。而抑脂系列、磁敏感加权成像 (susceptibility-weighted imaging, SWI)、弥散加权成像 (diffusion-weighted imaging, DWI)、动态对比增强 MRI、T2 加权成像 (T2-weighted imaging, T2WI) 薄层扫描等 MRI 新技术的应用可进一步提高内异症的诊断灵敏度、特异度, 例如 T1 抑脂序列图像能够更明显地区分脂肪成分与血液成分, 提高对直肠阴道隔等处小病灶的诊断能力; 3 mm 斜轴位 T2WI 薄层扫描序列图像更适于呈现子宫骶骨韧带处病灶^[50]。检查前的良好肠道准备、灌肠剂充盈肠道对提高图像质量及诊断准确性有帮助^[51]。SWI 在内异症诊断应用方面更有前景。SWI 是一种侧重于使含铁血黄素、静脉血液等表现顺磁性的物质显像技术, 以 T2* 加权梯度回波序列为基础, 能够检测由磁场不均导致的磁敏感效应, 经过计算机处理将相位图与磁矩图融合得到 SWI 图像, 使顺磁性物质显示清晰低信号。可以依据囊壁含铁血黄素沉积呈现斑点状低信号、随月经周期阶段性变化的特征征象初步鉴别 (卵巢) 子宫内异位囊肿, 提高鉴别诊断能力^[52]。

4.2.3 MRI 诊断的优势与不足 MRI 相较于超声所检测的范围更广、图像信息更丰富。meta 分析结果显示, 单独应用 MRI 对直肠乙状结肠、直肠阴道隔、子宫骶韧带内异灶诊断的特异度较高, 灵敏度有所欠缺^[53]。MRI 对盆腔内异灶的诊断准确性与超声相近, 对超声探头难以探测的部位更适用^[43], 且 MRI 因具有动静脉显影优势而在与恶性肿瘤鉴别方面优势明显。

但内异症的 MRI 诊断仍有不足之处, 如位于空腔器官 (如肠道) 的病灶、粘连较严重的病灶容易被漏诊^[54], 由于肠道蠕动等因素影响, 单纯 MRI 对乙状结肠及回盲部 < 1.5 cm 大小的病灶诊断不灵敏^[55]。MRI 对 rASRM II 期以上的病灶诊断灵敏度接近 100%, 但对 I 期不能很好地早期诊断^[56]。对于 SWI 来说, 不仅受 MRI 成像原理限制——呼吸、肠道蠕动及肠内气体均对成像清晰度造成影响, 而且在磁化率差异较大的不同物质界面 (空气-软组织、骨-软组织) 图像存在偏差。并且由于 SWI 成像更加灵敏, 血液温度、pH 值、蛋白含量对 SWI 图像质量均可造成一定影响, 增大场强

(3.0 T) 以增加图像分辨率的同时反而会加重干扰因素的影响。其他定量磁化率成像 (quantitative susceptibility mapping, QSM)、增强 T2* 加权血管成像 (enhanced T2*-weighted angiography, ESWAN)、横向弛豫率成像 (R2* mapping) 的 MRI 铁沉积测量方法与 SWI 原理相通, 均存在类似缺陷。

总之, 由于盆腔生理结构特点对成像的限制等因素, MRI 未被作为内异症影像学筛查的首选, 目前多作为术前辅助评估, 以及高度怀疑特定部位内异灶或与其他占位性病变初步鉴别的检查手段。

4.3 CT 检查在内异症诊断方面的探索 一般认为, CT 图像上典型内异灶的 CT 值为 30~50 HU, 对于腹壁内异灶, 图像上多与腹壁肌肉等密度, 且因血供丰富出现实质部分均匀强化, 单纯依据图像对腹膜内异灶鉴别诊断存在困难, 图像判别时与软组织包块的鉴别可能存在困难。研究表明子宫内膜增殖后期所呈现的在位子宫内膜与病灶 CT 值对比有助于提高诊断准确性。meta 分析结果显示 CT 对肠道内异症诊断价值较大, 灵敏度为 92%、特异度为 95%, 尤其对于距肛缘 8 cm 以上、MRI 不易分辨的病灶, CT 诊断价值较大, 但目前多数研究没有区分直肠、乙状结肠、小肠等节段^[57], 有待进一步研究。CT 诊断的不足在于其对盆腔内直径 < 1 cm 的病灶常常无法显示, 对局部粘连不灵敏, 对盆腔内异灶整体诊断效能不及 MRI^[58], 盆腔外及其他系统内异灶 CT 成像无特异性表现, 需要密切结合随月经周期变化的临床症状。

CT 在内异症诊断中针对性强, 但不适于首选筛查, 在临床医师高度怀疑腹壁、肠道等部位内异症时可选取 CT 评估。

5 小结

内异症的临床症状存在异质性, 早期诊断及腹膜型内异症诊断尤其困难, 对于没有症状的内异症患者容易漏诊。目前内异症诊断的金标准是腹腔镜下的病理诊断。由于确诊需要手术, 具有一定风险, 费用高、患者依从性较差, 常常导致诊断延迟。近年来在特异性生物标志物的筛选上做了许多探索, 但均存在样本量过小, 或特异度、灵敏度有限, 或取材困难等因素, 未在临床推广。诊断评分体系及诊断模型的建立为有症状或存在明显体征的

内异症患者提供了简便的诊断方法,但此种诊断方法尚不适合无症状或无明显体征的腹膜型或不孕的内异症患者。影像学的探索是一个积极的方向,其研究成果可以在解剖病理上得到印证,因此相较于生物标志物等其他方面研究,影像学进展更快、更具应用前景,但目前如何提高灵敏度、特异度,以及对恶性肿瘤进行有效鉴别仍是挑战。

内异症病因不明,但其最重要的特征是异位病灶的周期性出血,伴随着异位病灶的生长,其病理过程呈现为非可控性炎症和粘连的形成。根据其临床及病理特征进行生物标志物筛选及检测有一定的意义,当医师依据临床经验高度怀疑直肠子宫陷凹、直肠阴道隔、腹壁、肠道等特定部位病灶时建议完善MRI、CT、直肠超声内镜等辅助诊断。通过诊断量表或算法模型,将标志物检测与影像检查结果结合更加有利于临床医师的快速、准确判断。

[参考文献]

- [1] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 子宫内膜异位症中西医结合诊治指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39: 1169-1176.
- [2] 韩肖彤, 郭红燕, 孔东丽, 韩劲松, 张璐芳. 子宫内膜异位症诊断延迟的原因及影响因素探讨[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53: 92-98.
- [3] 李金铭, 王琳. 脑源性神经营养因子在子宫内膜异位症及其相关疼痛中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48: 281-285.
- [4] WESSELS J M, KAY V R, LEYLAND N A, AGARWAL S K, FOSTER W G. Assessing brain-derived neurotrophic factor as a novel clinical marker of endometriosis[J/OL]. *Fertil Steril*, 2016, 105: 119-128. e1-e5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.003.
- [5] 范素鸿, 马俊彦, 林俊. 黏附分子VCAM-1和ICAM-1在子宫内膜异位症中的表达及意义[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33: 119-123.
- [6] 姜伶俐, 王鹰, 张蓉, 吴建发, 李华萍, 柳洲. 子宫内膜异位症中黏附分子VCAM-1和ICAM-1的表达及作用[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18: 51-55.
- [7] 徐兴荣. 细胞间黏附分子-1在子宫内膜异位症临床诊断中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32: 1882-1884.
- [8] 何泽现, 赵富玺. Tim-3/Gal-9信号通路参与妊娠的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32: 1391-1394.
- [9] 陈晓菲, 戴姝艳. 宫颈癌血清NO、Gal-9的表达及其与细胞凋亡的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26: 430-436.
- [10] 张小菜, 裴巧丽, 袁宁霞, 徐珊. 可溶性半乳糖凝集素9在子宫内膜异位症中的表达及诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34: 1988-1991.
- [11] HABIB N, CENTINI G, LAZZERI L, AMORUSO N, EL KHOURY L, ZUPI E, 等. 肠道子宫内异位症诊断和治疗的新观点[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47: 676-683, 729.
- [12] 徐国荣, 冯秀兰, 许作鹏. Tim-3及其配体Gal-9与宫颈鳞状细胞癌病理分级和预后的相关性研究[J]. 中外医疗, 2014, 33: 63-65.
- [13] 周赞华, 董海娜, 周丽红, 毛雪梅, 施倩. 芳香化酶细胞色素P450联合血清CA125检测在盆腔EMs中的诊断意义[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32: 249-251.
- [14] 周立红, 丁淑琴, 王秀娟, 阿依古丽·热哈提. 芳香化酶P450在子宫内膜异位症中的表达与诊断价值研究[J]. 系统医学, 2017, 2: 114-116.
- [15] LIU Y L, ZHANG Z Q, YANG F, WANG H M, LIANG S Y, WANG H L, et al. The role of endometrial stem cells in the pathogenesis of endometriosis and their application to its early diagnosis[J]. *Biol Reprod*, 2020, 102: 1153-1159.
- [16] FILIPCHIUK C, LAGANÀ A S, BETELI R, PONCE T G, CHRISTOFOLINI D M, MARTINS TREVISAN C, et al. BIRC5/survivin expression as a non-invasive biomarker of endometriosis[J/OL]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10: 533. DOI: 10.3390/diagnostics10080533.
- [17] HARBOTTLE A, MAGGRAH A, USHER R, DESA E, CREED J M. A novel 8.7-kb mitochondrial genome deletion accurately detects endometriosis in the plasma of symptomatic women[J]. *Biomark Med*, 2020, 14: 97-107.
- [18] 颜林志, 曹丹, 王乐丹, 李文桔, 吕杰强. 子宫内膜异位症细胞表面特异性结合肽的筛选[J]. 温州医科大学学报, 2018, 48: 708-711.
- [19] MISIR S, HEPOKUR C, OKSASOGLU B, YILDIZ C, YANIK A, ALIYAZICIOGLU Y. Circulating serum miR-200c and miR-34a-5p as diagnostic biomarkers for endometriosis[J/OL]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50: 102092. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102092.
- [20] MAGED A M, DEEB W S, EL AMIR A, ZAKI S S, EL SAWAH H, AL MOHAMADY M, et al. Diagnostic accuracy of serum miR-122 and miR-199a in women with endometriosis[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 141: 14-19.
- [21] COSAR E, MAMILLAPALLI R, ERSOY G S, CHO S, SEIFER B, TAYLOR H S. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106: 402-409.
- [22] WANG W T, ZHAO Y N, HAN B W, HONG S J, CHEN Y Q. Circulating microRNAs identified in a genome-wide serum microRNA expression analysis as noninvasive biomarkers for endometriosis[J]. *J Clin*

- Endocrinol Metab, 2013, 98: 281-289.
- [23] MOUSTAFA S, BURN M, MAMILLAPALLI R, NEMATIAN S, FLORES V, TAYLOR H S. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs[J/OL]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 223: 557.e1-557.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.050.
- [24] 李春艳,丁建,刘海元,郎景和.应用表面增强基质辅助激光解析离子化-飞行时间质谱技术筛选子宫内膜异位症血清学标记物[J].*现代妇产科进展*,2012,21:869-872.
- [25] 邢亚茹,张广美.早期子宫内膜异位症生物学诊断方法的研究进展[J].*中国生育健康杂志*,2019,30:199-200.
- [26] FASSBENDER A, VODOLAZKAIA A, SAUNDERS P, LBOVIC D, WAELKENS E, DE MOOR B, et al. Biomarkers of endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2013, 99: 1135-1145.
- [27] PARLATAN U, INANC M T, OZGOR B Y, ORAL E, BASTU E, UNLU M B, et al. Raman spectroscopy as a non-invasive diagnostic technique for endometriosis[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9: 19795. DOI: 10.1038/s41598-019-56308-y.
- [28] 陈思凯,谷智越,戴毅,冷金花.子宫内膜异位症患者阴道菌群特征性研究与功能预测[J].*现代妇产科进展*,2020,29:281-285.
- [29] PERROTTA A R, BORRELLI G M, MARTINS C O, KALLAS E G, SANABANI S S, GRIFFITH L G, et al. The vaginal microbiome as a tool to predict rASRM stage of disease in endometriosis: a pilot study[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27: 1064-1073.
- [30] LAFAY PILLET M C, HUCHON C, SANTULLI P, BORGHESE B, CHAPRON C, FAUCONNIER A. A clinical score can predict associated deep infiltrating endometriosis before surgery for an endometrioma[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29: 1666-1676.
- [31] 周应芳,廉玉茹,郑淑蓉.简易评分法诊断卵巢子宫内膜异位囊肿[J].*北京医学*,1993,15:75-77.
- [32] 刘俊丽,赵轩,陈世荣,黄文霞.临床综合评分法对卵巢子宫内膜异位囊肿的诊断价值[J].*中国实用妇科与产科杂志*,2006,22:615-616.
- [33] 蔡柏岑,周应芳,石贺元.子宫内膜异位症与其他妇科良性疾病的相关性研究[J].*医学信息*,2014,27:133-134.
- [34] 黎星淼,江秀秀.青春期内膜异位症的发病特点研究进展[J].*国际妇产科学杂志*,2018,45:417-421.
- [35] 周赞华,董海娜,卫哲,施倩,周丽红,毛雪梅.子宫内膜异位症早期综合评分临床诊断模型研究[J].*中国全科医学*,2017,20:2665-2671.
- [36] 袁家英,张建华,刘华.基于智能算法的子宫内膜异位症辅助诊断模型的建立[J].*医学信息*,2015(28):53-54.
- [37] KIM H, CHOI Y S, KIM J S, KIM S, WON B H, WON Y B, et al. Identification of serum biomarkers for diagnosis of endometriosis using multiplex immunoassays[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27: 1139-1147.
- [38] ESKENAZI B, WARNER M, BONSIGNORE L, OLIVE D, SAMUELS S, VERCELLINI P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2001, 76: 929-935.
- [39] SOLAK A, GENÇ B, YALAZ S, SAHIN N, SEZER T Ö, SOLAK I. Abdominal wall endometrioma: ultrasonographic features and correlation with clinical findings[J]. *Balkan Med J*, 2013, 30: 155-160.
- [40] PEREIRA R M, ZANATTA A, DE MELLO BIANCHI P H, CHAMIÉ L P, GONÇALVES M O, SERAFINI P C. Transvaginal ultrasound after bowel preparation to assist surgical planning for bowel endometriosis resection[J/OL]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 104: 161. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.11.002.
- [41] 黄祚.摆动宫颈后子宫动脉多普勒参数在子宫内膜异位症诊断中的价值[D].苏州:苏州大学,2016.
- [42] PHILIP C A, PROUVOT C, CORTET M, BISCH C, DE SAINT-HILAIRE P, MAISSIAT E, et al. Diagnostic performances of tridimensional rectosonography and magnetic resonance imaging in rectosigmoid endometriosis: a prospective cohort study on 101 patients[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46: 225-232.
- [43] NOVENTA M, SCIOSCIA M, SCHINCARIOL M, CAVALLIN F, PONTRELLI G, VIRGILIO B, et al. Imaging modalities for diagnosis of deep pelvic endometriosis: comparison between trans-vaginal sonography, rectal endoscopy sonography and magnetic resonance imaging. A head-to-head meta-analysis[J/OL]. *Diagnostics (Basel)*, 2019, 9: 225. DOI: 10.3390/diagnostics9040225.
- [44] 马利国,张琳,陈美一,唐剑,林琪,李银鹏,等.4种检查方法在123例深部浸润型子宫内膜异位症中的诊断价值探讨[J].*实用妇产科杂志*,2016,32:349-353.
- [45] YIN S L, LIN Q, XU F H, XU J F, ZHANG Y J. Diagnosis of deep infiltrating endometriosis using transvaginal ultrasonography[J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 567929. DOI: 10.3389/fmed.2020.567929.
- [46] LEONARDI M, ROBLEDO K P, ESPADA M, VANZA K, CONDOUS G. SonoPODography: a new diagnostic technique for visualizing superficial endometriosis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 254: 124-131.
- [47] 王曼頔,戴毅,夏宇,陆菁菁.深部浸润型子宫内膜异位症的影像诊断研究进展[J].*中国医学影像学杂志*,2017,25:628-631.
- [48] CRESTANI A, ARFI A, PLOTEAU S, BREBAN M, BOUDY A S, BENDIFALLAH S, et al. Anogenital distance in adult women is a strong marker of endometriosis: results of a prospective study with

- laparoscopic and histological findings[J/OL]. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020: hoaa023. DOI: 10.1093/hropen/hoaa023.
- [49] CRESTANI A, ABDEL WAHAB C, ARFI A, PLOTEAU S, KOLANSKA K, BREBAN M, et al. A short anogenital distance on MRI is a marker of endometriosis[J/OL]. *Hum Reprod Open*, 2021, 2021: hoab003. DOI: 10.1093/hropen/hoab003.
- [50] 王曼頔, 孙孟言, 李斌, 郝坤, 陆菁菁, 戴毅, 等. MRI在不同部位深部浸润型子宫内膜异位症中的诊断效能[J]. *中国医学影像学杂志*, 2019, 27: 703-708.
- [51] PEREIRA A M G, BRIZON V S C, CARVAS JUNIOR N, DE CARVALHO M, CUVERO E M, BUEHLER A M, et al. Can enhanced techniques improve the diagnostic accuracy of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for rectosigmoid endometriosis? A systematic review and meta-analysis[J/OL]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2020, 42: 488-499.e4. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.07.016.
- [52] PIN L, MONSEAU-THIBURCE A C, ZIADE-COULARIS C, BENJAMIN A, MENUT F, BRUN J L, et al. Exploratory study of the interest of MR susceptibility-weighted imaging for the pre-operative assessment of pelvic endometriosis extent[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 118: 245-250.
- [53] GUERRIERO S, SABA L, PASCUAL M A, AJOSSA S, RODRIGUEZ I, MAIS V, et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 51: 586-595.
- [54] BISCALDI E, BARRA F, SCALA C, STABILINI C, VELLONE V G, FERRERO S. Magnetic resonance rectal enema versus computed tomographic colonography in the diagnosis of rectosigmoid endometriosis[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2020, 44: 501-510.
- [55] 马利国, 张琳, 陈美一, 唐剑, 林琪, 李银鹏, 等. 现代影像学检查在深部浸润型子宫内膜异位症中的诊断价值[J]. *中国医学创新*, 2016, 13: 9-11.
- [56] BERGER J, HENNEMAN O, RHEMREV J, SMEETS M, JANSEN F W. MRI-ultrasound fusion imaging for diagnosis of deep infiltrating endometriosis—a critical appraisal[J/OL]. *Ultrasound Int Open*, 2018, 4: E85-E90. DOI: 10.1055/a-0647-1575.
- [57] WOO S, SUH C H, KIM H. Diagnostic performance of computed tomography for bowel endometriosis: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Eur J Radiol*, 2019, 119: 108638. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.08.007.
- [58] 张必全. CT、MRI诊断盆腔子宫内膜异位症的准确情况及误诊情况分析[J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4: 221-222.

[本文编辑] 商素芳