中图分类号：R711.74编号：20120113

**承德医学院**

硕士研究生毕业论文

**NF-KB、CD10及CD133在子宫内膜息肉中的表达**

**Expression of NF-KB、CD10 and CD133 in Endometrial Polyps**

研究生：冯雪莹

导师：申 英教授学科专业：妇产科学

所在系部：承德市中心医院

研究起止日期：2013年9月～2015年3月论文提交日期：2015年3 月

**NF-KB、CD10及CD133在子宫内膜息肉中的表达**

**Expression of NF-KB、CD10 and CD133 in Endometrial Polyps**

研究生：冯雪莹学号：20120113

年级：2012 级

导师：申英教授学科专业：妇产科

所在系部：承德市中心医院研究方向：妇科

研究起止日期：2013年9月～2015年3月论文提交日期：2015年3 月

目 录

[摘 要](#_Toc686994476) 2

[结论：](#_Toc686994477) 3

**[Abstract](#_Toc686994478)** 3

[Reference index of diagnosis of endometrial polyps.](#_Toc686994479) 5

[前言](#_Toc686994480) 7

[1材料](#_Toc686994481) 7

[1 NF-KB的作用机制及与子宫内膜息肉之间的关系](#_Toc686994482) 19

[2CD10的作用机制及与子宫内膜息肉之间的关系](#_Toc686994483) 19

[3CD133的作用机制及与子宫内膜息肉之间的关系](#_Toc686994484) 20

[结论](#_Toc686994485) 20

[4 NF-KB、CD10、CD133的表达水平不同，可能与子宫内膜息肉的形成有关。](#_Toc686994486) 20

[5 NF-KB、CD10、CD133的表达情况，可作为诊断子宫内膜息肉的重要参考指标。](#_Toc686994487) 20

[参考文献](#_Toc686994488) 21

[参考文献](#_Toc686994489) 26

**NF-KB、CD10及CD133在子宫内膜息肉中的表达**

摘 要

子宫内膜息肉为育龄期和围绝经期妇女比较高发的妇科疾病，它的发病几率近几年有逐渐升高的趋势，据相关文献报道，我国妇女患子宫内膜息肉的几率已超过25%，子宫内膜息肉患者的主要症状有：月经周期长短不一、月经量增加、月经时间延长、严重者可以发生恶变。此外，一些育龄女性的婚后不孕，也可能是因为子宫内膜息肉导致宫腔占位，阻碍了受精卵的着床和发育。

虽然子宫内膜息肉的发病概率呈逐渐增高的趋势，但是它具体的发病原理至今仍没有准确答案。并且子宫内膜息肉容易再次发生，目前没有好的方法避免它的发生。目前用于诊断子宫内膜息肉的方法大致有以下几种：（1）经阴道超声：子宫内膜息肉的二维图像多是形状似颗粒或水滴的高回声团，直径小于5mm的息肉内部一般没有血流信号，较大的可有血流信号（漏诊率为11.7%）；（2）宫腔镜检查：子宫内膜息肉在镜下为数量不等的、直径为1～2mm、有长短不等的蒂、质地比较柔软、颜色为粉红色的赘生物（漏诊率约为10%）；（3）病理检查：子宫内膜息肉除去底部均由子宫内膜上皮覆盖，同时伴有纤维化间质和厚壁血管（漏诊率约为4%）。由于上述辅助检查各有其局限性和弊端，会给临床诊断和治疗子宫内膜息肉带来一定的困难。因此，本课题欲从应激学角度出发，研究核因子KB（NF-KB）、细胞粘附因子10（CD10）和细胞粘附因子133（CD133）在子宫内膜息肉中的表达情况，以期为子宫内膜息肉的诊断提供重要的参考指标。

NF-KB是一种能与免疫球蛋白特殊位点结合的核蛋白因子，它与机体的免疫反应、炎症反应、肿瘤生长等多种生物学功能密切相关。近年来有研究表明：NF-KB与子宫内膜异位症、子宫内膜癌、鼻息肉等多种疾病的生成相关，但很少见到报道证明NF-KB与子宫内膜息肉的演变过程存在密切关系。子宫内膜息肉的发生囊括了众多的相关因子，且有研究显示子宫内膜息肉的发生可能是一种炎性反应，所以NF-KB的非正常激活，可能与子宫内膜息肉相关细胞因子的表达存在密切联系。

1

CD10、CD133分子属于Prominin家族成员之一，是与鼠Prominin-1同源的人类五次跨膜糖蛋白。CD10表达于人子宫内膜间质细胞中，而在子宫内膜的上皮细胞中不表达，认为CD10可以作为子宫内膜间质细胞的免疫标记物。CD133定位于细胞膜及细胞质，更多的表达于各种组织和细胞的起始阶段，是截至目前为止最有价值的筛选肿瘤干细胞的标志物，用于从众多的结构中识别干细胞样细胞。CD133的生物学功能尚不清楚，有研究显示它在子宫内膜增生症发展过程中表达上调，呈逐渐增高趋势，考虑其生物学活性增加可能通过某些分子途径促进了腺上皮细胞的增值。

**目的：**

选用免疫组化的方法，检测核转录因子KB（NF-KB）、细胞黏附因子10（CD10）、细胞黏附因子133（CD133）在子宫内膜息肉组及正常子宫内膜组中的表达，探讨NF-KB、CD10及CD133在子宫内膜息肉发生过程中的作用及表达情况。欲为子宫内膜息肉的诊断提供更多的重要参考指标，从而降低将子宫内膜息肉误诊为其它疾病的几率及不能识别其为子宫内膜息肉的几率。

**方法：**

选择2013年9月-2014年5月，在承德市中心医院妇产科行宫腔镜

手术，且病理证实为子宫内膜息肉的患者120例作为实验组；选择同期

因子宫不规则出血行诊刮术并经病理证实为正常子宫内膜组织的患者30例作为对照组。在对子宫内膜息肉组研究时发现：CD133在伴有分泌反应的标本中表达不同，故又将实验组分为伴有分泌功能的子宫内膜息肉组和以增生反应为主的子宫内膜息肉组。所有患者均按照诊断标准和纳入标准选择。所有标本均在无菌条件下获取，经10%甲醛溶液固定、石蜡包埋及切片待病理确诊后再用。采用免疫组织化学检测法，测NF-

KB、CD10、CD133在实验组和对照组中的表达情况。应用SPSS19.0软件对结果进行分析，按照阴性、弱阳性、阳性、强阳性分类进行数据统计，用卡方检验的方法进行统计学处理。

2

**结果：**

1 NF-KB在子宫内膜息肉组、正常子宫内膜组中的表达

在息肉组中NF-KB的阳性表达率为77.5%，在正常子宫内膜组中的阳性表达率为46.67%, NF-KB在子宫内膜息肉组中呈高表达，其表达水平与对照组的差别具有统计学意义（χ2=4.2, *P*=0.031）。

2 CD10在子宫内膜息肉组及正常子宫内膜组中的表达

CD10在子宫内膜息肉组中的阳性表达率为80%，在对照组中的阳性表达率为96.7%，两组比较差异无统计学意义（χ2=2.9, *P*=0.087）。

CD10在子宫内膜息肉组中的强阳性表达率为7.5%，在对照组中的强阳性表达率为23.3%，两组差别具有统计学意义（χ2=19.68, *P*=0.001）。

3 CD133在子宫内膜息肉组及正常子宫内膜组中的表达

CD133在子宫内膜息肉组中的阳性表达率为69.16%，在对照组中的阳性表达率为26.67%，差别具有统计学意义（χ2=17.96, *P*=0.000）。在伴有分泌功能子宫内膜息肉组中的阳性表达率为83.05%，在以增殖期为主的子宫内膜息肉组中的阳性表达率为55.74%，两组差别具有统计学意义（χ2=10.49, *P*=0.013）。

结论：

1. NF-KB在子宫内膜息肉组中呈高表达。

2. CD10在子宫内膜息肉组中的强阳性表达率低于对照组。

3. CD133在子宫内膜息肉组中的阳性表达率高于对照组。在分泌期子宫内膜息肉组中的阳性表达率高于增殖期子宫内膜息肉组。

4. NF-KB、CD10、CD133的表达水平不同，可能与子宫内膜息肉的形成有关。

5. NF-KB、CD10、CD133的表达情况，可作为诊断子宫内膜息肉的重要参考指标。

**关键词：**NF-KB； CD133； CD10；子宫内膜息肉；免疫组织化学

3

**Expression of NF-KB、CD10 and CD133 in Endometrial Polyps**

**Abstract**

Endometrial polyps(EPs) is a common gynecological disease, especially in fertile women and postmenopausal women. The incidence of EPs has a rising trend in recent years. According to some reports in the literature, the prevalence of EPs in our country is as hinging as 24%-25%. The clinical manifestation of patients with endometrial polyps are: menstrual disorders, the amount of menstrual increased, menstrual extension, even worse, it may be has a malignant transformation. At the same time, the overload endometrial polyp in the womb, which obstruct the implantation of sperm and egg and case infertility.

Although the tendency of EPs is increased gradually, but the pathogenesis of it has not been clear. The EPs is easy to relapse, but most clinicians have no efficient method to prevent it. For the diagnosis of endometrial polyps most clinicians by the patient's clinical manifestation and related auxiliary examination, but it often has certain misdiagnosis and missed diagnosis, which not only can influence our country women's work, but also will seriously affect their daily life. According to statistics, at present the measures of diagnosis the endometrial polyps is as follows: The first measure is transvaginal ultrasound: the two-dimensional image of EPs is more like high echogenic mass of particles or droplets. The internal diameter of EPs is less than 5 mm, generally it has no blood flow signal but the large EPs can have blood flow signals. The second measure is hysteroscopy examination:

The performance of EPs in the microscopic is signal or multiple vegetations with soft character、pink color, which diameter is 1-2 mm. The third measure

Is pathological: the three sides of EPs is backed covere by surface epithelium, at the same time prominent feature of EPs is fibrous stroma and thick wall vessel. But there are still some shortcomings in these auxiliary examination, which can bring certain influence to the clinical diagnosis and treatment of

4

EPs. From the perspective of learning stress of this study, learning the expression of NF-KB、CD10、CD133in endometrial polyps.

NF-KB is a nucleoprotein factor, which can combine with a special site of immumoglobulin. NF-KB is a large family, it distributed in a variety of

Cells, it has a close relationship with the body's immune response 、

Inflammation、tumor growth and so on. In recent years, studies have shown that NF-KB have take part in the development of endometriosis、endometrial

Cancer、nasal polyps and so on, but there are rarely reports prove that NF-KB have a relationship with the development of endometrial polyps. The occurrence of endometrial polyp contains many related factors, and the study shows that the occurrence of EPs may be an inflammatory reaction, so the activation of NF-KB may be involved in the expression of related cytokines of EPs.

CD10、CD133is one of the members of Prominin family, is the human

Five transmembrane glycoprotein, which is homologous with rat Prominin. CD10 were expressed in human endometrial stromal cells, and have no expression in endometrial epithelial cells, so there are studies thought that CD10 can serve as the immune markers for endometrial stromal cells. CD133 is positioned in the cell membrane and cytoplasm, which usually expressed in various tissues of stem or starting cells, is so far the most valuable markers of screening cancer stem, used to separate and identify stem cells in many organizations. The biological function of CD133 is unclear, a study show that it expression in the process of the development of endometrial hyperplasia is showed a trend of gradually increased, considering the increase of its biological activity may promote the proliferation of glandular epithelial by some of the molecular pathways.

**Objective:**

Using the detection method of immunohistochemical to detective the expression of nuclear transcription factor KB、cluster of differentiation 10、cluster of differentiation 133 in the group of endometrial polyps and normal

5

Endometrium group, discuss the expression and mechanism of NF-KB 、

CD10、CD133 in the development of endometrial polyps, so as to provide more important reference indexes for the diagnosis of endometrial polyps. If the study have a desired outcome, it can reduce the misdiagnosis rate and the missed diagnosis of endometrial polyps.

**Methods:**

Choosing 120 cases of patients who has been confirmed of endometrial polyps by hysteroscopy surgery and pathology in September 2013-May2014 as the experimental group; over the same period selecting 30 number of patients who line with irregular uterine bleeding in our hospital clinical scraping and confirmed normal proliferative endometrium as control group. In the study of the group of endometrial polyps found: the expression of CD133 in specimens with secretory reaction is different, so the experimental group will be divided into the EPs group with secretory of function and the EPs group hyperplasia of reaction. All patients according to diagnostic criteria and inclusion criteria. We obtained specimens under sterile conditions, some tissue was fixed in 10% formalin solution embedded in paraffin, and sliced, which

Was used finally after pathologically confirmed. Testing the expression of NF- KB protein、CD10 pretein and CD133 protein in the experimental group and control group by immunohistochemical SP method. Then analyze the expression of NF-KB、CD10、CD133 in the two groups by SPSS19.0

Software. According to the classification of negative、weak positive 、

Positive and strong positive for data statistics. Finally using the method of chi-square statistical treatment to evaluate the outcome.

**Results:**

1 The expression of NF-KB protein in the group of EPs and normal endometrium.

The expression of NF-KB in endometrial polyps group and normal endometrium group were both in the cell membrane and cytoplasm, the

6

Outcome of immunohistochemical staining is tan particles. The positive expression rate of NF-KB in EPs is 77.5%, but in normal endometrium group

The positive expression rate is 46.67%, so NF-KB is highly expressed in EPs, the difference between the two group has statistical significance(χ2=4.2, *P*=0.031).

2 The expression of CD10 protein in the group of EPs and normal endometrium.

CD10 have a positive expression in endometrial stromal cells, according to the statistical date, the positive expression rate of CD10 in EPs is 80%, and

In the control group is 96.7%, comparing the two groups the difference between the two group have no statistically significant(χ2=2.9, *P*=0.087). But the strong positive expression rate in the group of EPS is 7.5%, in control

Group is 23.3%, there have a statistically significant difference between the two groups(χ2=19.68, *P*=0.001).

3 The expression of CD133 protein in the group of EPs and normal endometrium.

The expression of CD133 is in the cell membrane and cytoplasm, CD133 has a positive expression in both of the two group, The positive expression rate of CD133 in the group of EPs is 69.16%, in the group of proliferative endometrium is 26.67%, by the comparison between groups the difference is

Statistically significant(χ2=17.96, *P*=0.000). CD133 in the endometrial polyps

With secretion the positive expression rate is 83.05%; in the group of EPs with mainly hyperplasia period the positive expression is 55.74%, by the comparison between groups the difference is statistically

Significant(χ2=10.49, *P*=0.013).

**Conclusion:**

1 NF-KB is highly expressed in endometrial polyps group.

7

2 The strong positive expression of CD10 in endometrial polyps group is lower than the control group.

3 The positive expression of CD133 in endomtetrial polyps group is higher the control group. At the same time the positive expression of CD133 in the endometrial polyps with secretion is higher than the group of EPs with mainly hyperplasia period.

4 The different expression of NF-KB、CD10 and CD133 may be have a connected with the generation of endometrial polyps.

5 The expression of NF-KB、CD10、CD133 in EPs may as an important

Reference index of diagnosis of endometrial polyps.

**Key words:** NF-KB; CD10; CD133; EPs; Immunohistochemisty; SP

8

**中英文缩略词汇集表**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **中文全称** | **英文全称** | **英文缩写** |
| 子宫内膜息肉 | Endometrial Polyps | EP |
| 血管表皮生长因子 | Vascular endothelial growth factor | VEGF |
| 环氧酶-2 | Cyclo-oxygen-ase-2 | COX-2 |
| 基质金属蛋白酶-9 | Matrix metalbproteinase-9 | MMP-9 |
| 二氨基联苯胺酶 | Diaminobenzidine | DAB |
| 乙二胺四乙酸 | Ethylene diamine tetraacetic | EDTA |
| 磷酸盐缓冲液 | Phosphate saline | PBS |
| 胰岛素样生长因子-1 | Insulin-like growth factor-1 | IGF-1 |
| 肿瘤坏死因子 | Tumor necrosis factor | TNF |
| 死亡结构 | Tnf Receptor Associated Death Domain | TRADD |
| 子宫内膜间质肿瘤 | Endometrial stromal tumor | EST |
| 普通急性淋巴细胞白血病抗原 | Cluster of Differentiation 10 | CD10 |
| 造血干细胞抗原 | Cluster of Differentiation 133 | CD133 |
| 核转录因子 KB | Nuclear factor kappa B | NF-KB |
| 社会科学统计软件包 | Statistical package for social | SPSS |
| 宫腔镜下子宫内膜息肉切除术 | Transcervical resection of poly | TCRP |

9

**NF-KB、CD10及CD133在子宫内膜息肉中的表达**

前**言**

子宫内膜息肉是育龄期及围绝经期女性比较高发的病症之一。它大多数来源于内膜基底层增生，是由子宫内膜的腺体和间质组成的大小不等、灰红色质软的赘生物。子宫内膜息肉多发生于35周岁以上的妇女，但近几年它的发病呈现年龄不等的趋势。美国妇科腹腔镜检查医师协会报道子宫内膜息肉的发病率为：7.8～34.9%[1]。子宫内膜息肉常见的症状为月经淋漓不净、月经周期长短不一、不孕，恶变等。目前治疗子宫内膜息肉的主要方法是宫腔镜下子宫内膜息肉电切术（TCRP），但它再次发生的几率很高，并且无有效的解决方案[2]。此外子宫内膜息肉的发病原理还没有确切答案，它的诊断及治疗还需要进一步研究。

子宫内膜息肉的发病机制目前存在几种说法，国内有学者[3]指出子宫内膜息肉的发生可能与内分泌紊乱，特别是雌激素水平过高，卵巢排卵不正常或个体差异有关。亦有报道[4]指出子宫内膜息肉的发生可能与子宫内膜局部的性激素水平有关。还有部分学者认为子宫内膜息肉的发生可能与慢性炎症的长期刺激有关[5]。此外，有学者根据细胞增殖凋亡失衡学说、遗传易感性学说及免疫异常学说，得出子宫内膜息肉属于良性瘤变范畴的结论。基于以上观点，本课题从子宫内膜息肉的发病机制出发，对可能导致子宫内膜息肉发生的相关因子NF-KB、CD10、CD133进行研究。

10

**材料与方法**

# 1材料

## 1.1 研究对象

选择2013年9月～2014年5月就诊于承德市中心医院妇产科的患者作为实验对象。将符合纳入标准的患者分为子宫内膜息肉组（实验组）和正常子宫内膜组（对照组）。其中实验组为我院妇产科行宫腔镜手术，且病理证实为子宫内膜息肉的患者，对照组为同期因子宫不规则出血行诊刮术，并经病理证实为正常子宫内膜组织的患者。在研究子宫内膜息肉组时发现：CD133在不同时期子宫内膜中的表达情况不同，故又将子宫内膜息肉组细分为伴有分泌功能的子宫内膜息肉组和以增生反应为主的子宫内膜息肉组。所有符合纳入标准的患者年龄均在20～45岁，既往体健，无遗传性疾病及其它影响本实验的其它合并症，且患者术前三个月均未服用影响本研究的药物、宫腔内无异物、近期无宫腔操作、无子宫肌瘤、无子宫内膜异位症及恶性肿瘤等。

## 1.2 实验试剂及仪器

1.2.1 实验试剂

(1) ft羊多克隆NF-KB抗体购于北京沃特迈新材料科技有限公司。

(2) ft羊多克隆CD10抗体购于北京沃特迈新材料科技有限公司。

(3) ft羊多克隆CD133抗体购于北京沃特迈新材料科技有限公司。

（4）二氨基联苯胺酶（Diaminobenzidine, DAB）显色试剂盒购于北京沃特迈新材料科技有限公司。

（5）0.01mol/l柠檬酸盐缓冲液购于北京中ft科技发展有限公司

（6）乙二胺四乙酸（Ethylene diamine tetraacetic, EDTA）试剂抗原修复液购于北京中ft科技发展有限公司

（7）0.01mol/l磷酸盐缓冲液（Phosphate saline, PBS）的配方：称取NaCl

8.5～9g及0.2mol/L的PB 50ml，加入1000ml的容量瓶中，最后加重蒸水至1000ml，充分摇匀即可。

（8）苏木素溶液

11

（9）中性树胶溶液

（10）过氧化氢液（浓度为0.3%）

（11）梯度酒精（浓度分别为100%、90%、75%、50%）

（12）二甲苯

（13）无水乙醇购于北京中ft科技发展有限公司

### 1.2.2 实验仪器

实验仪器如下表1。

Table 1 实验仪器

| 编号 | 仪器名称 | 厂家 |
| --- | --- | --- |
| 1 | 普通光学双目显微镜 | 上海仪圆光学仪器厂 |
| 2 | 图像采集及图像分析系统 | 上海仪圆光学仪器厂 |
| 3 | 冰箱 | 上海启前电子科技有限公司 |
| 4 | 高温高压锅 | 上海启前电子科技有限公司 |
| 5 | 电热恒温水浴箱 | 上海启前电子科技有限公司 |
| 6 | 高温烤箱 | 上海启前电子科技有限公司 |
| 7 | 石蜡切片机 | 上海启前电子科技有限公司 |
| 8 | 生物组织摊片烤片机 | 上海启前电子科技有限公司 |
| 9 | 载玻片与盖玻片成品 | 上海仪圆光学仪器厂 |

### 1.2.3 标本及切片的制备

在10%的甲醛溶液固定的所有标本中选取所需标本，将标本中较为典型的部分经常规脱水后，常规石蜡包埋。用石蜡切片机把选中的蜡块标本以4um的厚度连续切片，每块石蜡标本选取符合标准的3张，用事先准备好的载玻片收集，并编好序号。之后将切片放入60℃的烤箱中

60分钟使组织与切片紧密粘附，防止组织脱落。每个标本的三张切片分别用于NF-KB、CD10、CD133的免疫组化染色。

2研究方法

2.1研究对象选择标准

12

2.1.1子宫内膜息肉诊断标准：术前经阴道超声检测子宫内似颗粒或水滴的高回声团，提示子宫内膜息肉或经宫腔镜诊断为子宫内膜息肉，TCRP术后标本送检病理，证实为子宫内膜息肉。

2.1.2增殖期子宫内膜诊断标准：镜下为：腺体数量增多，腺腔呈囊性扩大，大小不一，细胞呈高柱状，无异型性。

2.1.3纳入标准

（1）实验组纳入标准

①符合子宫内膜息肉诊断标准；

②年龄在20-45岁之间；

③不合并其他内、外科疾病；

④患者自愿参加并签署知情同意书。

（2）对照组纳入标准

①符合增殖期子宫内膜组诊断标准；

②年龄在20-45岁之间；

③不合并其他内、外科疾病；

④患者自愿参加并签署知情同意书

（3）剔除标准：在免疫组化过程中，因操作不当而导致的染色效果不理想或脱色的切片。

## 2.2 研究对象分组

2.2.1根据一般资料，将研究对象分为实验组和对照组。

2.2.2根据实验组标本的镜下特点，将实验组进行组内分组：①伴有分泌功能的子宫内膜息肉组；②以增生反应为主的子宫内膜息肉组。

## 2.3 标本采集

实验组和对照组的患者均来自承德市中心医院，本实验已取得医院相关部门的同意。在进行标本收集时，首先告知两组患者本次研究的目的，经患者及家属同意后均签署知情同意书。子宫内膜息肉组患者均在

13

月经干净3～7天行TCRP手术治疗。对照组患者均在就诊当日行诊刮治疗。纳入实验组和对照组的标本均是在无菌条件下获取的。采集标本后，立即经中性甲醛固定并送病理科，在6～24小时内常规取材及自动组织脱水机处理，石蜡包埋，切片至4μm待用。

## 2.4 免疫组织化学染色法的具体步骤

（1）烤片：石蜡切片放入60℃的烤箱中60分钟，使石蜡切片上的石蜡融化；

（2）常规脱蜡水化：将切片按顺序依次放入二甲苯I及二甲苯II中浸泡十分钟，再将标本取出放入梯度分别为100%、90%、75%、50%的乙醇中各浸泡5分钟，常规脱蜡水化；

（3）将切片用0.01mol/L的PBS溶液冲洗两次，每次五分钟；

（4）将冲洗干净的切片放入盛有蒸馏水的容器中，使组织完全浸润在蒸馏水中，将容器放入盛有沸水的高压锅中，用高火状态加热，待高压锅压力足够大使其顶端的压力阀转动后计时10分钟，然后取出标本放置通风处自然冷却至40℃；

（5）轻轻晃去切片上的PBS液，将切片标本至于湿盒内，在每张切片上滴加3%的过氧化氢（H2O2）液20分钟，以达到灭活内源性过氧化酶的作用；

（6）再用0.01%的PBS液冲洗2次，每次五分钟；

（7）除去切片上的PBS液后，在切片上有组织的部位滴加一滴正常的ft羊血清液，盖上湿盒盖子孵育40分钟，以中和非特异性反应；

（8）晃去多余的血清，在标本组织上滴加适量的一抗，放置约2小时；

（9）用0.01%的PBS液冲洗切片两次，每次持续5分钟；

（10）用吸纸轻轻清除切片上的PBS液，在切片组织上滴加生物素化ft羊抗兔二抗工作液将组织覆盖，盖上湿盒盖40分钟；

（11）40分钟后用0.01%的PBS液冲洗两次，每次持续5分钟；

（12）之后继续用吸纸轻轻清除切片上的PBS液，在切片的组织上滴加三抗40分钟；

14

（13）显色：轻轻清除切片上的三抗，平铺切片，分别在每张切片组织上滴加DAB酶显色试剂，通过双目观察显色程度，显色满意后用蒸馏水冲洗切片结束显色反应；

（14）用苏木素溶液对冲洗后的切片进行复染，大约60秒后再次清洗直至冲洗液澄清；

（15）反向脱水：将冲洗好的切片置于梯度酒精溶液中依次进行脱水；

（16）将切片在二甲苯中浸泡10分钟，行透明处理；

（17）切片烘干后用中性树胶封片，即可观察染色结果；

## 2.5 结果判定

光学显微镜下选取细胞染色比较清晰的视野进行观察。首先根据每张切片的染色程度进行初步打分，0分为无色，1分为淡黄色，2分为棕黄色，3分为棕褐色；然后选取阳性表达结果较集中的5个视野，每个视野计数100个细胞，计算每个视野中阳性细胞的个数，用阳性细胞的个数除以每个视野的细胞总数，获得阳性细胞的表达率，取五个阳性表达率的平均值打分：0分为阴性，1分为阳性细胞数<5%，2分为阳性细胞数占5%-25%，3分为阳性细胞数25%-50%，4分为阳性细胞> 50%。染色强度与阳性细胞百分分值的乘积在<2分为弱阳性，2-3分为阳

性，>3分为强阳性，最后结合两种评定结果，对两组切片进行阴性到强阳性的评定。

## 2.6 统计学方法

首先对已分类的阳性结果进行数据统计，，然后选用卡方检验的方法进行统计学处理，检验水准α=0.05，最后得出相应结论。

15

**结果**

1 NF-KB在子宫内膜息肉组及增殖期子宫内膜组中的表达

NF-KB蛋白在子宫内膜息肉组中主要表达于细胞膜、胞核及胞浆中，免疫组化染色后呈棕黄色颗粒。在增殖期子宫内膜组中则主要表达于上皮细胞的胞浆中，如附图1、2、3、4示。

NF-KB蛋白在子宫内膜息肉组中的阳性表达率为77.5%

（26+38+29/120），在增殖期子宫内膜组中的阳性表达率为46.67%

（7+5+2/30），两组相比差异具有统计学意义（χ2=4.2, *P*=0.031）。见表

2、3。

2 CD10在子宫内膜息肉组及增殖期子宫内膜组中的表达

CD10在子宫内膜息肉组中主要表达于细胞间质中，免疫组化染色后呈棕黄色颗粒，CD10在增殖期子宫内膜组中也主要表达于细胞间质中，但表达情况有所不同，如附图5、6、7、8示。

CD10在子宫内膜息肉组中的阳性表达率98.33%（55+39+24/120）与在对照组中的阳性表达率90%（7+3+17/30）不具有统计学意义

（χ2=2.9, *P*=0.087）,但是CD10在子宫内膜息肉组中的强阳性表达率为

7.5%(24/120)，在对照组中的强阳性表达率为23.3%(17/30)，两组比较差异具有统计学意义（χ2=19.68, *P*=0.001）。见表4、5。

3 CD133在子宫内膜息肉组及增殖期子宫内膜组中的表达

CD133表达于细胞膜及胞浆中，免疫组化染色后呈棕黄色颗粒。经研究发现CD133在子宫内膜息肉组及增殖期子宫内膜组中的阳性表达情况不同，如图9、10示。

CD133在子宫内膜息肉组中的阳性表达率为69.16%

（28+36+19/120），在增殖期子宫内膜组中阳性表达率为26.67%

（4+3+1/30），两组比较差异具有统计学意义（χ2=17.96, *P*=0.000）。见表4。此外，在研究中还发现CD133在伴有分泌功能的子宫内膜息肉组中阳性表达率比以增生期为主的子宫内膜息肉组高（如图11、12），经比较两组差异具有统计学意义（χ2=10.49, *P*=0.013）。见表6、7、8。

16

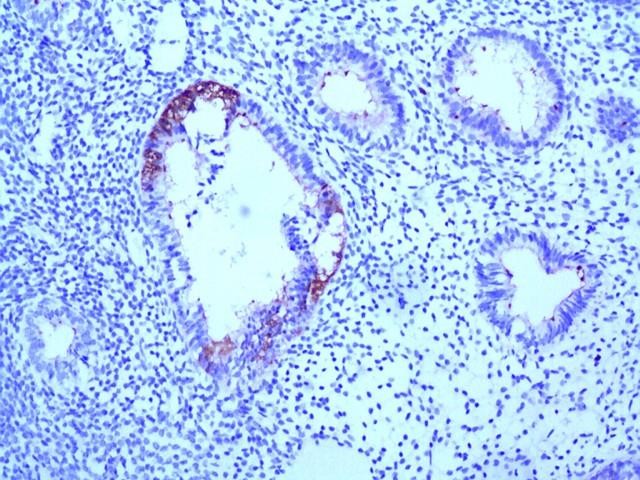
**附图**



Fig1 The positive expression of NF-KB Fig 2 The positive expression of in EPs SP10X40 NF-KB in normal endometrium

SP10X40

Zkq 20160118



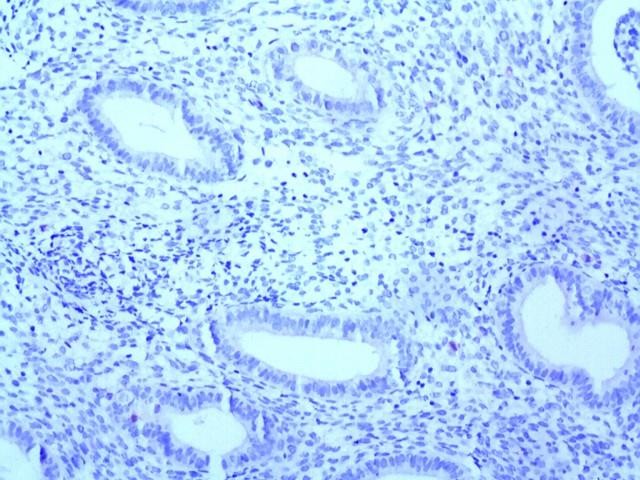


Fig 3 The negative expression of NF-KB Fig 4 The negative expression In EPs SP10Ｘ40 of NF-KB in normal endometrium

SP10X40

17

Fig 5 The strong positive expression Fig6 The strong positive expression Of CD10 inEPs SP10X40 CD10 of CD10 innormal endometrium

Zkq 20160118

SP10X40

Fig 7 The positive expression of CD10 Fig 8 The positive expression of In EPs SP10X40 CD10 in normal endometrium

SP10X40

18

Fig 9 The positive expression of CD133 Fig 10 The positive expression of In EPs SP10X40 CD133 in normal endometrium

SP10X40

Zkq 20160118





Fig 11The positive exprssion of CD133 Fig 12 Fig 13The expression of In EPs with secretory reaction CD133 in normal Endometrium

SP 10X40 SP 10X40

19

**附表**

Table 2 The expression of NF-KB in EPs and endometrium with hyperplasia

| 阳性例数 | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 组别 |  |  |  |  | n |
|  | － | ＋ | ＋＋ | ＋＋＋ |  |
| 子宫内膜息肉组 | 27 | 26 | 38 | 29 | 120 |
| 增殖期子宫内膜组 | 16 | 7 | 5 | 2 | 30 |

Table 3 The positive expression of NF-KB in EPs and endometrium with

hyperplasia(%)

| 组别 | n | 阳性例数 | 阳性表达率（%） |
| --- | --- | --- | --- |
| 子宫内膜息肉组 | Zk1q2 0 201 | 60118 93 | 77.50% |
| 增殖期子宫内膜组 | 30 | 14 | 46.67% |
| χ2 |  |  | 4.3 |
| p 值 |  |  | 0.031 |

Table 4 The expression of CD10 in EPs and control group

|  |  | 阳性表达例数 | |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 组别 |  |  |  |  | n |
|  | － | ＋ | ＋＋ | ＋＋＋ |  |
| 子宫内膜息肉组 | 2 | 55 | 39 | 24 | 120 |
| 增殖期子宫内膜组 | 3 | 7 | 3 | 17 | 30 |

20

Table 5 The positive expression of CD10 in EPs and endometrium with hyperplasia(%)

| 组别 | n | 阳性例数 | 强阳性例数 | 阳性表达率  （%） | 强阳性表达率  （%） |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 子宫内膜息肉组 | 120 | 118 | 24 | 98.33 | 20.00 |
| 增殖期子宫内膜组 | 30 | 27 | 17 | 90.00 | 56.67 |
| χ2 |  |  |  | 2.90 | 19.68 |
| p 值 |  |  |  | 0.087 | 0.001 |

Table 6 the expression of CD133 in EPs and control group

zkq 20160118

| 阳性表达例数（%） | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 组别 |  |  |  |  |  |
|  | － | ＋ | ＋＋ | ＋＋＋ | n |
| 增生期为主的子宫内膜息肉组 | 27(44.26) | 8(13.11) | 11(18.03) | 15(24.59) | 61 |
| 伴有分泌反应的子宫内膜息肉组 | 10(16.95) | 15(25.42) | 13(22.03) | 21(35.60) | 59 |
| 增殖期子宫内膜组 | 22(73.33) | 4(13.33) | 3(10.00) | 1(3.33) | 30 |

21

Table 7 the positive expression of CD133 in EPs and control group

| 组别 | n | 阳性例数 | 阳性表达率（%） |
| --- | --- | --- | --- |
| 子宫内膜息肉组 | 120 | 83 | 69.17% |
| 增殖期子宫内膜组 | 30 | 8 | 26.67% |
| χ2 |  |  | 17.96 |
| p 值 |  |  | 0.000 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 组别 | n | 阳性例数 | 阳性表达率（%） |
| 伴有分泌反应的子宫内膜息肉zk组q | 250916 | 118 49 | 83.05% |
| 增生期为主的子宫宫内膜息肉组 | 61 | 34 | 55.74% |
| χ2 |  |  | 10.49 |
| p 值 |  |  | 0.013 |

Table 8 the positive expression of CD133 in the group of EPs with hyperplasia period and secretory reaction(%)

0

22

**讨论**

子宫内膜息肉是妇科常见疾病之一，其发病年龄不一，最小发病年龄在十几岁，最大发病年龄高达九十余岁[6]。据研究发现，近几年子宫内膜息肉的发生率不断升高，美国妇科腹腔镜检查医师协会采用种群研究的统计学方法，得出子宫内膜息肉的发病率波动在7.8%～34.9%[7]。子宫内膜息肉多为良性病变，仅有0%～12.9%左右的子宫内膜息肉可发生浆液性腺癌、恶性中胚叶混合瘤等恶变，其恶变主要发生在围绝经期妇女中[8-10]。子宫内膜息肉的主要临床表现为：月经紊乱、经量增多、经期延长、阴道出血量时多时少、淋漓不净、性交后出血及不孕等。对于子宫内膜息肉的发病病因，目前有多种说法，大部分人认为其与内分泌紊乱相关。对于子宫内膜息肉的诊断，临床上主要根据患者的临床表现辅以阴道超声、宫腔镜检查及病理诊断。目前我国针对子宫内膜息肉的治疗方法主要有期待治疗、药物治疗、刮宫术、宫腔镜手术、宫腔镜手术辅以药物治疗等，其中以宫腔镜下子宫内膜息肉切除术（TCRP）为主，术后给予预防感染及月经后半周期孕激素疗法辅助支持治疗，随着我国医学水平的不断更新，近年来有学者指出在子宫内膜息肉切除术后可以给予宫内放置“曼月乐”来预防子宫内膜息肉的复发。子宫内膜息肉现已成为一种常见及多发的妇科疾病，给广大妇女的健康及生活带来了诸多困扰。

虽然子宫内膜息肉的发病率呈不断上升的趋势，但是到目前为止子宫内膜息肉真正的发病机制仍无确切的答案。有部分学者认为子宫内膜息肉发生与人体内的雌孕激素有关。如Lydia[11]在其研究中发现，孕激素在增殖期子宫内膜中的表达较在增殖期息肉中的高，而雌激素则在分泌期息肉中的表达较分泌期内膜中的高，并推测由于增殖期息肉中孕激素的相对缺乏，导致了孕激素在分泌期息肉中的反应能力下降，从而不能有效的抑制雌激素的生成，导致雌激素的高水平表达，使内膜细胞增殖形成息肉。也有学者认为子宫内膜息肉的发生与细胞的增生凋亡有关。首都医科大学王蕊[12]等通过研究发现，与细胞有丝分裂及细胞活性相关的Ki-67因子在绝经前后子宫内膜息肉中的表达高于正常，认为绝经前后息肉的发生可能促进了细胞的增殖。Risberg等[13]亦表明，凋亡过

23

程的抑制，在子宫内膜息肉的发生学上占主导地位。此外，还有大量研究证明，激素支持疗法如米非司酮、他莫昔芬等的应用，可能促进子宫内膜息肉形成。细胞因子如血管内皮生长因子（VEGR）[14]、胰岛素样生长因子-1 ( IGF-1) [15]、环氧酶-2（COX-2）和基质金属蛋白酶-9

（MMP-9）[16]等可能与子宫内膜息肉的发生相关。基因及染色体变异、环境因素等可能也促进了子宫内膜息肉的发生。

有大量研究证明，受体水平抗孕激素药物米非司酮在治疗激素依赖性疾病时，如果服药时间过长（大于60天），发生子宫内膜息肉的几率明显增高，特别是围绝经期妇女。高婉丽等[17]在其研究中证实，绝经后因乳腺癌服用他莫昔芬的患者发生子宫内膜息肉的几率远远增高，因为他莫昔芬虽为抗雌激素药物，但是它本身也有微弱的雌激素样作用，长期应用也会刺激子宫内膜生长，形成子宫内膜息肉。同时她们还发现，肥胖使妇女发生子宫内膜息肉的几率增加，因为肥胖妇女体内的雌激素转化率较非肥胖妇女高。因为子宫也是体内复杂的内分泌器官，多种生长因子都在其内表达，它有自分泌和旁分泌两种作用途径，这两种途径可以介导和调节激素的表达。所以有学者通过对细胞因子如：血管内皮生长因子（VEGR）[18]、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)[19]、环氧酶-2

（COX-2）和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)[20]等的研究发现，子宫内膜息肉的发生可能与这些细胞因子的异常表达存在密不可分的关系。此外，基因及染色体变异、环境因素等，也是近年来众多学者研究的可能与子宫内膜息肉发生机制存在关联的因素。

# 1 NF-KB的作用机制及与子宫内膜息肉之间的关系

## 1.1 NF-KB的作用机制

核转录因子KB（NF-KB）调控了大量基因的表达，这些基因的表达与细胞凋亡的调控、病毒的复制、肿瘤的发生、炎症及自身免疫性疾病的发生有着重要的关系。NF-KB的激活是由各种各样的刺激因素导致的，这些刺激因素包括生长因子、细胞因子、淋巴因子、紫外线和压力等，NF-KB的激活被认为是应激反应的一部分。NF-KB在没有刺激的细胞中通常与细胞质中的抑制因子如IkBa、IkBb、IkBg、IkBe等相结合隐藏在细胞质中，当它受到一些刺激因素的作用时，就会迅速从NF-KB-

24

IKBs等复合物中解离，转化为活性状态，导致了核定位信号在NF-KB子单元上的暴露及随后的核分子异位，参与相关基因的转录调控和细胞凋亡的调控[17]。如IkB由IkB激酶复合体磷酸化，这种酶复合体至少由三种蛋白质组成，这三种蛋白质为：IKK1/IKKa、IKK2/IKKb 、

IKK3/IKKg。这些被磷酸化的IkB导致其泛素化和退化在细胞核中。

NF-KB还绑定了各种基因的共有序列，并可激活它们的转录系统。肿瘤坏死因子（TNF）是被广泛应用的激活剂，他被绑定到它的受体上，形成了一种蛋白叫做肿瘤坏死因子受体死亡结构域（TRADD）。肿瘤坏死因子受体死亡结构域与肿瘤坏死因子受体相关因子2相结合，形成了NF-KB诱导激酶。IKK1和IKK2的规范序列可以被MAP激酶

NIK/MEKK1磷酸化，并且两种MAP激酶都可以使IkBa或IkBb磷酸化。但NF-KB不是无限表达的，A20就是激活NF-KB因素的抑制剂之一。A20的功能是抑制TRAF2介导的NK-KB的激活，A20同时也能够抑制肿瘤坏死因子（TNF）和IL-1诱导的NF-KB的激活，这样的因子能使NF-KB不会过度表达。

核转录因子KB广泛存在于真核细胞中，它可以作用于多种与细胞凋亡的调控、炎症及自身免疫性疾病相关的靶基因。有文献报道，NF-

KB在子宫内膜异位症中可以上调多种细胞因子的表达，抑制细胞凋亡并且还可以促进多种细胞的增殖[18]。赵婧[19]在其研究中指出，在急性胰腺炎发病过程中，细胞因子通过炎症介质介导的级联反应，导致了多种炎性反应综合征，并且NF-KB在胰腺组织及胰外器官中的表达均升高，表明NF-KB可能与炎症的发生相关。Sivaramakrishnan等[20]也在研究中发现，COX-2的高表达可以使NF-KBp65上调，COX-2和NF-KB可以通过相互作用一起调节血管的生成和一些细胞的增殖。Valera FC 等

[21]在研究中指出NF-KB 可以使表皮生长因子（VEGF）、环氧酶 2

（COX-2）、bcl-2因子表达增多[22～24]，从而促进子宫内膜细胞的过度增殖与血管的生成过多，这些可能与子宫内膜息肉的发生发展相关[25]。

## 1.2 NF-KB与子宫内膜息肉之间的关系

研究发现，大部分对子宫内膜息肉发病机制的研究，大多数从不同雌孕激素及其受体的影响、细胞凋亡抑制因子及促细胞增殖因子的表达

[26]、炎症、药物影响、外界环境影响等方面进行研究，虽取得一定结

25

论，但仍无确切答案。近年来有学者从应激学角度出发，研究子宫内膜息肉的发病机制。

本实验延续应激学研究角度，通过免疫组化的方法检测NF-KB在正常子宫内膜组与子宫内膜息肉组中的表达情况。结果显示，NF-KB在子宫内膜息肉组的表达增强，与对照组相比差异具有统计学意 义

（p<0.05）。说明NF-KB可能参与了子宫内膜息肉的形成，因NF-KB可以通过调节一系列相关因子而促进局部子宫内膜的过度增殖与组织血管的形成，进而形成了子宫内膜息肉。由此认为NF-KB在子宫内膜息肉组中的高表达，可作为诊断子宫内膜息肉的重要参考指标。

# 2CD10的作用机制及与子宫内膜息肉之间的关系

## 2.1 CD10的作用机制

CD的英文全称是Cluster of Differentiation，意思是分化簇。它的中文全称是人白细胞分化抗原或识别抗原的单克隆抗体。白细胞分化抗原广泛参与细胞的生长、成熟、分化、发育、迁移和激活。白细胞分化抗原的改变还与某些病理状态的发生、发展有关。CD10为CD家族中的一员，CD10最初被称为中性肽内切酶（NEP），是由Kerr和Kenny发现并提纯的[27]。它是一种与肿瘤相关的细胞表面抗原，它能够在许多组织中（肺、小肠微绒毛、淋巴球等）表达[28～30]。现在被称为普通急性淋巴细胞白血病抗原（CALLA）。CD10 的相对分子质量为90000 ～

110000，是一种II型单链穿膜糖蛋白。它广泛分布于各种组织中及细胞中，是生发中心细胞及所致淋巴瘤的标志物。在免疫组化中它可表达于肾小球和肾小管、纤维母细胞、子宫内膜间质、子宫内膜间质结节和低级别间质肉瘤、平滑肌瘤和未分化的子宫癌[31]。

CD10能够在多个系统中进行调节，例如在血液系统中，CD10具有调节神经肽相关信号通路的功能，有研究[32]指出CD10、相关肽及其他因子是造血系统不可或缺的部分。CD10在心血管系统调节中，可以降解内皮素I和心钠素等多种血管肽。因此，临床上在治疗高血压和心衰时，可以将CD10作为较为理想的靶点。雷亚丽等[33]在研究中发现，

CD10是另一种具有较高特异性的肌上皮细胞标记物，它有助于乳腺良恶性病变的鉴别。因CD10是子宫间质肿瘤的特异性抗体之一[34～36]，所

26

以有学者[37]研究了CD10 在子宫间质肿瘤（EST）中的表达，最终得出

CD10 的弱表达与子宫间质肿瘤（EST）的分化差呈正相关的假设。因

CD10表达于子宫内膜间质细胞中，而在子宫内膜的上皮细胞中不表达，故有学者认为CD10可以作为子宫内膜间质细胞的免疫标记物[38]

## 2.2 CD10与子宫内膜息肉之间的关系

近年来子宫内膜息肉的发病率不断飙升，但到目前为止对于子宫内膜息肉的发病机制仍无确切答案。CD10作用广泛，能在多种组织及细胞中发挥作用。据统计CD10在乳腺良恶性病变[39]、恶性肿瘤间质细胞

[40]、胰腺癌[41]、结直肠癌[42]、子宫内膜间质肿瘤[43]中均有表达。

本实验延续以往研究经验，应用免疫组化的方法探讨CD10在子宫内膜息肉中的表达。研究结果显示，CD10在子宫内膜息肉组中的强阳性表达率低于对照组，两组差异具有可比性（P<0.05）。说明CD10可能是子宫内膜息肉发生发展的相关因素，可以将其强阳性率的低表达，作为诊断子宫内膜息肉的参考指标之一。

# 3CD133的作用机制及与子宫内膜息肉之间的关系

## 3.1 CD133的作用机制

CD133又叫prominin-1分子，是从小鼠的神经干细胞和人造血干细胞中分离得到的。CD133 是一种单链多肽，由865 个氨基酸组成。

CD133分子可以产生12种以上不同的剪切异构体，使其蛋白序列均不同。CD133的mRNA除了在成熟的外周血白细胞表达外，在许多细胞及正常组织中都可表达，但更多的表达于内皮祖细胞、胚胎上皮细胞及畸胎瘤、脑肿瘤中。因CD133主要表达于细胞膜及细胞质中，并且更多的表达于干细胞或起始细胞中，所以CD133是目前应用最多的各种组织干细胞及肿瘤干细胞的主要标志物之一。目前对CD133研究最多的是其在肿瘤发生发展中的应用。

CD133的生物学功能尚未完全清楚，部分报道指出，CD133激活了干细胞相关的信号通路和机体的抗凋亡通路。CD133 被证实在前列腺癌

[44、45]、乳腺癌[46]、肾癌[47]等肿瘤中均有表达，且与肿瘤的发生、发展、

转移及预后有很大关系。Lin[48]等在其研究中发现，结肠癌患者的复发几

27

率可以通过检测外周血中CD133mRNA的表达水平来评估。Takenobu

H[49]在研究神经母细胞瘤时发现，下调CD133可以抑制p38MAPK 与

P13K/Akt因子，从而降低细胞的增殖能力，反之则会增加细胞的增殖能力。Dong L[50]等在研究中发现，过度表达的CD133在人的恶性胶质瘤细胞系中，可以使MAPK/ERK信号通路被激活，从而使肿瘤细胞在体外的增殖能力及侵袭能力增强。Smith等[51]在研究中发现，CD133在胃癌组织中的表达与正常胃粘膜相比显著增高。国外有部分学者认为，

CD133可以作为诊断子宫内膜癌的重要参考指标[52]，CD133的高表达与子宫内膜癌的发生有着密切的关系[53]，并且CD133的表达情况决定了子宫内膜癌的预后[54]。这些发现在国内鲜有报道。

## 3.2 CD133与子宫内膜息肉之间的关系

虽然CD133作用广泛，但是到目前为止，对于CD133在子宫内膜息肉中的表达情况尚无研究。陈玥[55]在其研究中发现，CD133在分化程度不同的子宫内膜样腺癌中表达不同，在分化差的内模样腺癌中阳性表达率高，差异具有统计学意义（P<0.05）。此外她在研究中还发现，增生相不同的子宫内膜中CD133的阳性表达率亦不同，经比较差异具有统计学意义（P<0.05）。

本研究从以上观点出发，研究CD133在子宫内膜息肉及正常子宫内膜中的表达情况。结果显示：CD133在子宫内膜息肉组中的阳性表达率明显高于对照组，其差别具有可比性（P<0.05）。在伴有分泌功能子宫内膜息肉组中的阳性表达率，高于以增殖期为主的子宫内膜息肉组，两组差别具有可比性（P<0.05）。故本文认为，CD133的高表达情况，可作为诊断子宫内膜息肉的重要参考指标。

结**论**

1 NF-KB在子宫内膜息肉组中呈高表达。

2 CD10在子宫内膜息肉组中的强阳性表达率低于对照组。

3 CD133在子宫内膜息肉组中的阳性表达率高于对照组。在分泌期子宫内膜息肉组中的阳性表达率高于增殖期子宫内膜息肉组。

# 4 NF-KB、CD10、CD133的表达水平不同，可能与子宫内膜息肉的形成有关。

28

# 5 NF-KB、CD10、CD133的表达情况，可作为诊断子宫内膜息肉的重要参考指标。

29

参考文献

[1] Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2010, 89: 992-1002.

[2] 刘小春, 冯力民. 子宫内膜息肉的易患因素及治疗[J]. 中国妇产科临床杂志, 2004, 11: 472-474.

[3] 张晓红, 胡梅林, 崔恒, 等. 子宫内膜息肉213例分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2003, 11: 413-415.

[4] 王伟娟, 高婉丽, 冯力民, 张华等. 绝经期妇女子宫内膜息肉的病因探讨[J]. 首都医科大学学报, 2006, 27(1): 120-122.

[5] 徐宁, 胡越, 吕杰强. 子宫内膜息肉发病相关因素的研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2008, 19(3): 274-276.

[6] 左卫微. 子宫内膜息肉的研究进展[D]. 石家庄, 河北医科大学, 2009年. [7] Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systemat-i c review[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2010, 89: 992-1002

[8] Haimov-Kochman R, Deri-hasid R, Hamani Y, et al. The natural course of e ndometrial polyps: Could they vanish when left untreated[J]. Fertil Steril, 2009, 92(11): 828-829.

[9] Fabres C, Balmaceda J, Zegers-Hochschild F, et al. Comparison of ultrason ography and hysteroscopy in the diagnosis of intrauterine lesions in infertile w omen[J]. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 1998, 5: 375-378.

[10] Anastasiadis, Koutlaki, Skaphida, et al. Endometrial polyps: prevalence, d- etection, and malignant potential in women with abnprmal uterine bleeding[J] Eur J Gynaecol Oncol, 2000, 21: 1180-183.

[11] Lydia J, Taylor, Tracy L, et al. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, bcl-2 and ki-67 in endometrial polyps[J]. Br J Obstet Gynaecol, 2003, 110: 794-798.

[12] 王蕊, 梁竹巍, 李春霞, 等. Survivin、Ki67及雌孕激素受体在子宫内膜息

肉中的表达及临床意义[J].中国实用妇科与产科杂志,2008,24(4):274-277. [13]Risberg B, Karlsson K, Abeler V, et al. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki-67 in Ki-67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications[J]. Gynecol Pathol,2002,21(2):155-160.

30

[14]孙梅，马毓梅，李晓冬，等. VEGF、CD34、INS在育龄妇女子宫内膜息肉的表达及意义[J].中国妇幼保健，2011,26(30)：4773-4775.

[15]卜令真，赵文翠，段玉英，等.子宫内膜中血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子表达的研究[J].中国现在医学杂志,2008,18(24):3577-3580. [16] Tokyol C, Aktepe F, Dilek FH, et al. Expression of COX-2 and MMP-2 in a

Denomyosis and EPs and its correlation with angiogenesis[J]. Gynecol Pathol,2 009,28:148-156.

[17] Yamada K M, Araki M. Tumor suppressor PT EN: modulat or of cell signa

-ling, growth, Migrat ion and apopt osis[J]. J Cell Sci,2001,114(13):2375-2382. [18] Beliard A, Noel A, Foidart J M. Reduct ion of apopt osis and proliferat ion in endom et riosis[J]. Fertil Setril,2004,82(1):80-85.

[19]赵婧，郑驰，刘曦，许贲，等. NF-KB 与重症急性胰腺炎[J]西南医学，

2013,15(3):271-274.

[20] Sivaramakrishnan V, Niranjali Devaraj S. Morin gerulatess the expression of NF-kappaB-p65, COX-2 and matrix metalloproteinases in diethy lnitrosam- ine induced rat hepatocellular carcinoma[J]. Chem Biol Interact,2009,180(3):3 53-359.

[21] Vallera FC, Scrideli C, Queinoz R, Gonzaiga Tone L, et al. NF-KappaB expression predicts clinical outcome for nasal polyposis[J]. Rhinology,2010,48 (4):408-410.

[22] Lee SA, Kim HJ, Chang KC, et al. DHA and EPA down-regulate COX-2 expression through suppression of NF-kappaB activity in LPS-treated human umbilical vein endothelial cell[J]. Korean J Physiol,2009,13(4):301-307. [23] Trbec-Reynolds DP, Voronov I, Heersche JN, et al. VEGF-A expression in osteoclasta is regulated by NF-kappaB induction of HIF-lalpha[J]. Cell Bioch- em,2010,110(2):343-351.

[24] Chu SH, Lim JW, Kim DG, et al. Down-regulation of Bcl-2 is mediated by NF-KB activation in Helicobacter pylori-induced apoptosis of gastric epithelial cells[J]. Scand J Gastroenterol,2011,46(2):148-155.

[25]肖豫，夏恩兰. COX-2及VEGF在育龄妇女子宫内膜息肉中的表达[J].

ft东医药,2012,52, (12):20.

31

[26]王刚平，任亚丽，赵辉等.免疫组化标记在子宫内膜间质肉瘤诊断和治疗中的价值[J].肿瘤研究与临床，2007,19(3)：162-164.

[27] Kerr MA, Kenny AJ. The purification and specificity of a neutral endopeptidase from rabbit kidney brush border[J] Biochem J,1974,137:477. [28] Greaves MF, Hairi G, Newman RA et al. Selective expression of the common acute lymphoblasic leukemia(gp100) antigen on immature lymphoid cells and their malignant counterparts[J]. Blood,1983,61:628.

[29] Sexton T, HITCHCOOK LJ, Rodgers DW, et al. Active site mutations change the cheavege specificity of neprilysin[J]. PloS One,2012,7(2):323-343 [30] Kalled SL, Siva N, Stein H, et al. The distribution of CD10 in human and mice is similar in non-lymphoid organs but differs within the hematopoietic s- ystem: absence on murine T and B lymphoid progenitors[J]. Eur J Immunol,19 95,25(3):677-687.

[31]刘芸，廖晓龙. CD10 分子的研究进展及临床应用[J]. 国际免疫学杂

志,2014,37(5):363-366.

[32] Joshi DD, Dang A, Yadav P, et al. Negative feedback on the effects of stem cell factor on hematopoiesis is partly mediated through neutral endopeptidase activity on substance P: a combined functional and proteomic study[J]. Blood, 2001,98(9):2697-2706.

[33] Kozlovski VI, Lomnicka M, Jakubowski A, et al. Inhibition of neutral endo- peptidase by thiorphan does not modify coronary vascular responses to angio- tensin I, angiotensin II and bradykinin in the isolated guinea pigheart[J]. Phar- macol Rep,2007,59(4):421-427.

[34]王刚平，任雅丽，赵辉，等.免疫组化标记在子宫内膜间质肉瘤诊断和治

疗中的价值[J].肿瘤研究与临床,2007,19(3):162-164.

[35]董颖，石雪君，李挺，等.子宫内膜间质肉瘤与转移复发瘤的形态特点[J].

中华病理学杂志,2005,34(3):163-166.

[36] Agoff S N, Grieco V S, Garcia R, et al. Immunohisto chemical distinction of endometrial stromal sarcoma and cellua leiomyoma[J]. Appllmmuno histochem Mol Morphol,2001,9:164-169.

32

[37]王刚平，田胜花，梁粉花，赵春明. CD10, PR, Ki-67表达水平与子宫内膜间质肿瘤生物学特性的相关性研究[J].临床医学，2008,17(10)：962-965.

[38]王刚平，任亚丽，赵辉等.免疫组化标记在子宫内膜间质肉瘤诊断和治疗中的价值[J].肿瘤研究与临床，2007,19(3)：162-164.

[39]白冬雨，陈云新，杨秀红. CD10, P63及calponin在乳腺良恶性病变鉴别诊断中的意义[J]中国普通外科杂志2011, 20（11）:1212-1215.

杂志,2007,39(7):780-782.

[40] AgoffSN, Grieco VS, Garcia R, et al. Immunohistochemical distincti On of endometrial stromal sarcoma and cellua leiomyoma[J]. Appllmmunohis

-tochem Molphol,2001,9:164-169.

[41]廖德贵，黄世章，繆秋玲.胰腺癌细胞CD10基因表达与患者术后存活率的关系探讨[J].临床医学工程，2011,18（4）:503-504.

[42]黄文斌，周晓军，陈浩宇，孟奎等.结直肠癌组织中CD10的表达及其临床意义[J].临床与实验病理学杂志，2005,20（4）:446-448.

[43]谷旸，王姝雯，刘文. CD10鉴别诊断子宫内膜间质肉瘤的系统评价[J].现代肿瘤医学，2011,19(11)：2301-2304.

[44] Collins AT, Berry PA, Hyde C, et al. Prospective identification of tumorige- nic prostate cancer stem cells[J]. Cancer Res,2005,65(23):10946-10951. [45] Miki J, Fumsato B, Li H, et al. Prospective identification of tumorigenic prostate carlcer stem cells[J]. Cancer Res,2005,65(23):10946-10951.

[46] AI-Hajj M, Wicha MS, Benito-HA, et al. Prospective identification of umorigenic breast cancer cells[J]. Proc Nan Acad Sci USA,2003,100(7):3983- 3988.

[47] Bruno S, Bussolati B, Grange C, et al. CD133+ renal progenitor cells contribute to tumor angiogenesis[J]. Am J Pathol,2006,169(6):2223-2235. [48] Lin EH, Hassan M, Li Y, et al. Elevated circulating endothelial progenitor Marker CD133 messenger RNA levels predict lolon cancer recurrence[J]. Canc

-er recurrence[J]. Cancer,2007,110(3):534-542.

[49] Takenobu H, Shimozato O, Nakamura T, et al. CD133 suppresses neuroblast

-oma cell differentiation via signal pathway modification[J]. Oncogene,2011,3 0(1):97-105.

33

[50] Dong L, Qi N, Ge RM, Cao CL, Lan F, Shen L. Overexpression of CD133 p-r omotes the phosphorylation of Erk in U87MG human glioblastoma cells[J]. N- eurosci Lett,2010,484(3):210-214.

[51] Smith LM, Neaterova A, Ryan MC, et al. CD133/prominin-1 is a potential t herapeutic target for antibody-drug conjugates in hepatocellular and gastric c- ancers[J]. Br J Cancer,2008,99:100-109.

[52] Sergio R, Giuseppina B, Annabella P, et al. Cells with characteristics of can- cer stem/progenitor cells express the CD133 angiten in human endometrial t-u mors[J]. Clinical Cancer Research,2009,15(13):4299-4311.

[53] Ann M, Ling Z, Michael D, et al. Epigenetic regulation of CD133 and tumo- rigenicity of CD133 positive and negative endometrial cancer cells[J]. Reprod- uctive Biology and Endocrinology,2010,8:147-160.

[54] Mitsuhiro N, Satoru K, Bo Z, et al. Prognostic impact of CD133 expression as a tumor-initiating cell marker in endometrial cancer[J]. Hum Pathol.2010,44 (11):1516-1529.

[55]陈玥，章明放，王霞. CD133、ER 在子宫内膜癌组织中的表达及意义[J].

ft东医药,2011, (47):30-31.

34

**综述**

**子宫内膜息肉的病因病理及诊治方法的研究现状**

子宫内膜息肉为育龄期和围绝经期妇女较为多发的妇科疾病，它的发病率近几年有逐渐升高的趋势。据相关文献报道，我国妇女子宫内膜息肉的患病率已高达24%～25%[1]。子宫内膜息肉患者的临床表现主要有：月经紊乱、经量增多、经期延长、严重者甚至可以发生恶变。此外，因子宫内膜息肉充塞宫腔，妨碍精子和孕卵存留和着床，可造成不孕等。

虽然子宫内膜息肉呈逐渐增高的趋势，但是它的发病机制至今没有明确，并且此病容易复发。对于它的预防，多数临床医生也束手无策。对于子宫内膜息肉的诊断，大部分临床医师都是通过患者的临床表现及相关辅助检查等对其进行诊断。但是，这样往往会存在一定的误诊率和漏诊率。这不仅会给我国妇女的工作造成一定的影响，而且还会严重影响她们的日常生活。据统计目前对于子宫内膜息肉的诊断大致有以下几种：经阴道超声、宫腔声学造影、宫腔镜检查及病理学诊断，但是这些辅助检查仍存在一些弊端，会给临床诊断和治疗带来一定的影响。本文就子宫内膜息肉的病因、病理机制及诊治方法进行综述如下。

1子宫内膜息肉的病理学研究

子宫内膜息肉大多数呈良性结节性隆起，突出于子宫腔内。它大小不一，呈灰红色，比较柔软，有的可有蒂，息肉的顶部可有糜烂甚至出血。它多数是由于内膜基底层增生造成的，可经子宫颈外口长入阴道内。它的好发年龄为40～50岁。

镜下结构见：息肉的三面几乎全部被覆子宫内膜表面上皮，息肉由子宫内膜的腺体、间质及厚壁血管组成，间质结构较致密伴有不同程度的纤维化，腺体多处于静止状态，与正常内膜腺体比较可出现腺体迂曲，扩张或者显著增生，偶尔也可有分泌期变化和不规则增生。子宫内膜息肉发生恶性肿瘤的几率较小，但也会有少部分恶变为浆液性腺癌或恶性胚叶混合瘤。子宫内膜息肉可以分为：增生性息肉、萎缩性息肉、

35

功能性息肉、子宫内膜和子宫颈内膜混合性息肉、腺肌瘤样息肉及非典型息肉样腺肌瘤[2]。Weiderpass E等[3]将功能性息肉定义为：子宫内膜息肉中直径小于1cm，形状为指状、细长型、质较软者；将增生型息肉和腺瘤样增生息肉定义为：直径在1cm以上且质地较硬者，镜下多伴有间质纤维化，有厚壁血管，腺体和间质呈静止状态。

1.1增生性息肉

腺体增生是增生性息肉的最常见类型，它的腺体无异型性，并且分布较密集，形态不规则，可见核分裂象。腺体可呈现鳞状化生，嗜酸性细胞变及纤毛细胞化生等比较常见。在增生性息肉中，可见到中等量、分布较致密，形态与增殖期内膜相似的间质。

1.2萎缩性息肉

萎缩性息肉又称静止性息肉，它多见于绝经后妇女，多由增生性息肉转化而来。萎缩性息肉多由萎缩腺体构成，由低柱状上皮覆盖，多为圆形扩张，没有核分裂象。它间质亦为纤维化，并且分布比较致密。

1.3功能性息肉

功能性息肉多发生于绝经前期的妇女，息肉的各组成部分受卵巢激素的影响呈周期性反应。鉴别息肉与周围形态相似的子宫内膜，可以从外观（腺体增生肥大）、腺体排列（紊乱）伴有顶浆分泌、间质分布、是否有厚壁血管等方面进行鉴别。

1.4腺肌瘤样息肉及非典型息肉样腺肌瘤。

腺肌瘤样息肉主要表现为其间质内含不规则平滑肌束，非典型息肉样腺肌瘤主要是腺肌瘤样息肉的变型。它好发于绝经前或围绝经期妇女，多发生在子宫的下部，少数发生在子宫体。多是与雌激素对子宫内膜的长期刺激有关，此病可通过刮宫来治愈。偶尔会发生与本型息肉相关的子宫内膜癌。

2子宫内膜息肉的病因学研究

36

子宫内膜息肉的发病机制至今仍是众说纷纭。传统学说认为，子宫内膜由于慢性炎症的长期刺激，使得子宫内膜不断增生，堆积，并且从其表面向外突出，形成子宫内膜息肉[4]。一些学者认为，它是一种良性病变，虽然发生率不断上升，但是子宫内膜息肉很少发生恶变，它的恶变率小于3.5%[5]。但是，也有人认为它是癌前病变的一种临界状态[6]。大多数人认为，这是体内内分泌失衡的一种表现，尤其是雌激素过高可能是子宫内膜息肉发生的一种高危因素[7]。随着近年来采用的激素替代治疗，他莫西芬及米非司酮等药物的应用，子宫内膜息肉的发生率又出现了增高趋势。此外，一些细胞因子及生长因子的异常表达，也会增加子宫内膜息肉的发生率。还有一些学者发现，子宫内膜息肉的发生有遗传学因素，Hachisuga等[8]用等位基因突变扩增法也证实了此结论。

3子宫内膜息肉的常用诊断方法

3.1经阴道超声诊断子宫内膜息肉

临床上经阴道超声观察到的子宫内膜息肉多表现为：子宫内膜增厚且回声不均匀，局部存在强回声团块，甚至有少数息肉可以在增强回声团块基底部发现血流信号。正常子宫内膜不存在血流信号。经阴道超声是目前诊断子宫内膜息肉比较方便、经济与有效的方法。超声探头直接与阴道及阴道穹隆接触，并且紧贴宫颈，不受肠气过多、腹壁过厚、子宫位置等因素的干扰，检出率较高，有文献报道阴道超声诊断子宫内膜息肉的检出率高达87%[9]。但是，如果息肉和病变过小，在探查过程中就不能及时的被发现，特别是受病变的性质，病变的部位及内膜的相应位置等因素影响[10]。相关文献表明，最容易出现漏诊或误诊的是粘膜下肌瘤及粘膜下肌瘤合并子宫内膜息肉，据统计它的漏诊率高 达

11.7%[11]。

3.2宫腔镜诊断子宫内膜息肉

宫腔镜下子宫内膜息肉的表现为：色泽鲜红，与周边内膜类似，它的形态多样，有时可透见较细的微血管，甚至有时可见纤细的微血管网纹。较大的息肉顶端可有坏死。宫腔镜是目前诊断和治疗子宫内膜息肉的首选方法，与其它方法相比，它更准确、直观、全面。它除了能够在

37

对病变做出准确判断后及时的刮取少量病变组织送病理检查外，还可以准确的判断病变发生的部位、病变的大小及数量的多少等[12]。但是它对于病变的准确测量值却无法给出，而且此项操作是在麻醉状态下操作的，操作的大部分器械为硬镜，有的患者不耐受[13]。所以对患者有一定的危险性[14]。据统计，一些医院现在还难以实现宫腔镜检查与宫腔镜手术同时进行，所以加大了二次手术的几率，这样的高额花费也让一部分患者难以接受。此外有研究证实，宫腔镜存在大约10%的误诊率[15]。

3.3宫腔声学造影对子宫内膜息肉的诊断

宫腔声学造影是近几年发展起来的集宫腔镜和阴道超声的优势于一体的新的诊断方法。它是将生理盐水等造影剂注入宫腔，使宫腔充盈，这样有利于发现极小的病变，并且能准确判断病变的部位，大小，数量等，更有利于提高诊断宫腔内病变的敏感性和特异性[16]，特别是对子宫内膜息肉和粘膜下肌瘤的诊断有重要的意义。并且，此种诊断方法无需进行麻醉及创伤性的操作，操作时间短，定位准确，治疗彻底等，可以减轻患者对手术的恐惧与高额的花费[17]。但是，宫腔声学造影也有一定的不良反应如：发热、头晕恶心及盆腔不适等。据统计，宫腔声学造影与宫腔镜检查比较，它是否能普遍应用还存在很大争议。所以，宫腔声学造影检查宫腔内病变，目前仍然没有成为主要的诊断方法。

3.4病理学对子宫内膜息肉的诊断

病理学对子宫内膜息肉的检查主要表现在：标本一般直径小于

3cm，呈现灰红色，有0.5cm～1.0cm的蒂。其表面为子宫内膜表皮，比较柔韧，可有出血或者糜烂面[18]。显微镜下比较突出的特征为：由间质和腺体组成，表面由立方或低柱状上皮组成[19]，间质多呈梭形[20]，由纤维细胞组成并伴有成簇的厚壁血管[21]。虽然病理学是诊断子宫内膜息肉的金标准，但是由于电切时对标本完整性的破坏、切片的角度、分泌期内膜与息肉的混淆、粘膜下肌瘤的误诊等等，均会给临床医师的诊断带来一定影响。所以，病理诊断子宫内膜息肉仍存在4%的漏诊率[22]。

4子宫内膜息肉的治疗

38

目前对于子宫内膜息肉的治疗，主要有期待治疗、药物治疗、刮宫术或子宫切除术、宫腔镜手术治疗、宫腔镜手术辅以药物治疗、宫腔镜手术结合宫内放置“曼月乐”治疗。

4.1期待治疗

因子宫内膜息肉分为功能型子宫内膜息肉、非功能型子宫内膜息肉和腺肌瘤样子宫内膜息肉三种，只有功能型子宫内膜息肉才会随体内雌孕激素的变化而变化。Dewaay[23]选择30岁以上无自觉症状的100例妇

女作为实验对象，第一次对实验对象进行超声检查时发现，其中有7 例

妇女患有子宫内膜息肉（其中息肉平均直径大于1.3cm的有3人，息肉平均直径小于0.7cm的有4人），1年以后在行第二次超声检查时发现平均直径小于0.7cm的子宫内膜息肉已自行消失。表明平均直径小于1cm的子宫内膜息肉，自然消退的可能性比较大。所以，认为直径小的、无症状的息肉可定期随访。但对于直径较大的、有阴道出血的小息肉能否进行定期随访，有待进一步的研究。LIENG[24]等在研究中，也证实了无症状的子宫内膜息肉患者，其子宫内膜息肉的自然消失率为27%。但是，也有学者[25]证明，子宫内膜息肉存在0.5%～4.8%的癌变率，建议及时切除被确诊的子宫内膜息肉。

4.2药物治疗

功能型子宫内膜息肉的发生与雌激素过高有关，因子宫内膜息肉的形成是局部内膜的局限性异常增生，故只应用单纯的孕激素治疗子宫内膜息肉疗效不佳。孕三烯酮具有抗雌、孕激素作用，它通过使子宫内膜失活、退化而达到治疗子宫内膜息肉的作用。此外Narvekar等[26]研究发现，连用米非司酮3个月，可以通过抑制增殖期子宫内膜的有丝分裂来抑制子宫内膜增生。吴小荣等[27]也通过研究证实，短期内米非司酮可以降低子宫内膜息肉中的雌、孕激素受体及Ki-67 的表达，并证实短期内

（小于3个月）口服米非司酮可以降低子宫内膜息肉的发生。但如果长

时间（大于6个月）口服米非司酮，则可能会增加子宫内膜息肉发生的风险。故单纯应用药物治疗子宫内膜息肉，不是最佳治疗方法。

4.3刮宫术或子宫切除术

39

以往在宫腔镜应用之前，对于子宫内膜息肉的治疗往往采用刮宫术。因刮宫术为盲视下操作，定位不会十分准确，同时如果息肉过小，往往容易漏诊。对于绝经后的妇女，为了预防漏诊及复发，也有一部分患者选择子宫切除术，但这在一定程度上影响了患者的生活质量。

4.4宫腔镜下子宫内膜息肉切除术

宫腔镜下子宫内膜息肉手术，是目前最常用且疗效比较显著的治疗方法。它具有不开刀，手术创伤小，出血少，术后恢复快等优点。它的适用人群比较广泛，上至年纪较轻，希望保留生育要求的患者，下至年老不能耐受长时间手术的人均可选择此种手术。并且，它可以在直视下将子宫内膜息肉由蒂部分离，不会对其周边的正常子宫内膜造成损伤。目前，宫腔镜下手术治疗子宫内膜息肉的方式有两种，即宫腔镜电切治疗子宫内膜息肉和宫腔镜定位下摘除子宫内膜息肉术。李小梅[28]等在研究中证实，宫腔镜电切治疗子宫内膜息肉具有术中出血少，复发率低等优点。所以，宫腔镜治疗子宫内膜息肉，是目前应用最广并且最受广大患者欢迎的手术。

4.5宫腔镜下子宫内膜息肉切除术辅以药物治疗

随着宫腔镜手术方式的广泛应用及子宫内膜息肉发生率的不断增高，目前对子宫内膜息肉的治疗及预防子宫内膜息肉的复发，大量学者进行了研究。李燕[29]等在研究中发现，在宫腔镜下子宫内膜息肉切除术后辅以孕三烯酮及醋酸棉酚等，可以抑制子宫内膜息及残存的子宫内膜息肉，减少子宫内膜息肉的复发率。左越[30]也在研究中证实了，宫腔镜下子宫内膜息肉切除术联合左炔诺孕酮缓释系统（曼月乐），可以是治疗及预防子宫内膜息肉复发的有效方法。故宫腔镜下子宫内膜息肉切除术联合药物治疗，是目前治疗子宫内膜息肉及预防其复发的有效方法。

5展望

近年来随着子宫内膜息肉发病率的不断增加，子宫内膜息肉发病的机制，诊断及治疗方法越来越受到医学界的重视。阴道超声、宫腔镜、宫腔声学造影及病理诊断的广泛应用，使大部分子宫内膜息肉得以被及

40

时的发现和治疗。但是对于一些较小的病变及特殊类型的病变，这些诊断方法往往会出现一定的漏诊率及误诊率，这不仅贻误了病人的治疗时机，还会给病人带来一定的心里负担。对子宫内膜息肉的病因学研究，大多数学者除考虑不同雌孕激素及其受体的影响外，多注重研究凋亡抑制因子及促细胞增殖因子的表达[31]。本课题从应激学角度出发，研究NF-KB、CD10、CD133在子宫内膜息肉中的表达，为子宫内膜息肉的诊断提供了一个新的依据，为临床医师提供一种更准确的诊断方法。

41

参考文献

[1] Deborah JDW, Craig HS, Ingrid EN, et al. Natural History of Uterine Polyps and Leiomyomata. [J] Obstet Gynecol.2002,100(1):3-7.

[2]中华医学会.临床诊疗指南.病理学分册[M]第1 版.北京.人民卫生出版

社,2009.735-736.

[3]王建平，陈初林.66例子宫内膜息肉病理临床分析[J].长治医学院学报.2003,17(4)：288-290.

[4] Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, etal. Endometrial micropolyps at fluid hyste- roscopy suggest the existence of chronic endometritis[J]. Hum Reprod,2005,2 0(5):1386-1389.

[5] Baiocchi G, Manci N, Pazzaglia M, et al. Malignancy in endometrial poly-p s: A 12-year experience[J]. Am J Obstet Gynecol,2009,201(5):4621-4624. [6]Tabrizi AD, Vahedi A, Esmaily HA. Malignant endometrial polyps: Rep- ort of two cases and review of literature with emphasize on recent advances[J]. J Res Med Sci,2011,16(4):574-683.

[7] Oguz S, Sargin A, Kelekci S, et al. The role of hormone replacement ther-a py in endometrial polyp formation. Maturitas[J],2005,50(3):231-236. [8]Weiderpass E, Persson I, Mellhus H, et al. Estrogen receptor alpha gen-e polymorphisms and endometrial risk[J]. Cancer Res,2000,21(4):623-627.

[9]胡越，朱世钗，耿筱虹等.经阴道超声诊断子宫内膜息肉的价值[J].中华超

声影像学杂志，2003,12(10):636.

[10]徐勇，蔡爱露，杨泽宇等宫腔声学造影与经阴道超声诊断子宫内膜息肉的ROC曲线分析[J].中国临床医学影像杂志，2006, 17(8)：457。

[11]王伟，顾红.经阴道超声对子宫内膜息肉的诊断及误漏诊的分析[J].上海医学影像，2009,18(3)：231-232.

[12]彭雪冰，夏恩兰，成九梅.宫腔镜和B超对子宫内膜息肉的诊断价值分析

[J].中国实用妇科与产科杂志,2004,20(5):305-306.

[13] Schwarzler P, Concin H, Bosch H, Berlinger A, Wohlgenannt K, Coillins WP, Bourne TH. An evaluation of sonohysterographyd and diagnostic hyste-r oscopy for the assessment of intrauterine Pathology[J]. Ul trasound Obstet G-y necol.1998,11(5):337-342.

42

[14]高玉芹，刘素梅，王春燕.阴道超声下宫腔镜造影诊断宫腔疾病的临床观察[J]中国计划生育学杂志，2005, 13(3)：245。

[15] Horie S, Harada T, MI tsunar IM, et al. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells [J]. Fertil Steril,2005,83(5):1530-1535.

[16]三维超声宫腔学造影诊断宫腔内病变的临床价值[J]. 实用全科医

学,2008,6(1):90.

[17]谢文传.宫腔声学造影对子宫内膜息肉的诊断及治疗价值[J]中国当代医药，2010,17(22)：115-116.

[18]夏恩兰主编.妇科内镜学[M].北京：人民卫生出版社，2001: 558-560.

[19]范嫏娣主编. [M]王德延肿瘤病理诊断学，新3版，天津科学出版社，天津，2005: 1255-1256

[20] Rosai原著，回允中译. ROSAI＆ACKERMAN外科病理学第九版[M], 北京：北京大学医学出版社, 2006:1583-1584.

[21] Fattaneh A, Tavassoli Peter, Devilee原著，程红等译. [M]乳腺及女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学，人民卫生出版社，北京第一版,2006:287-288.

[22]白丽萍，张艳开.宫腔镜、B超检查诊断异常子宫出血病因与病理诊断符合率的临床分析[J]实用妇产科杂志.2006,22(2)：305-306.

[23] Dewaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, et al. Natural history of uterine Poly- ps and leiomyomata[J]. Obstet Gyneeol,2002,100(1):3-7.

[24] Lieng M, Istre O, Sandvik L, et al. Prevalence,1-year regression ra-te, and clinical significance of asymptomatic EPs: cross-sectional study[J]. J Minim I nvasive Gy-necol,2009,16(4):465-471.

[25] D A. Ehrmann, Medical progress: Polycystic ovary syndrome[J]. J Engl J Med,2005,352(12):1223-1236.

[26] Narvekar N, Cameron S, C ritchley H O, et al. Low-dose mifepristone inh

-ibits endometrial pro-Liferation and up-regulates androgen receptor[J]. J C l-i n Endo-crinol Metab,2004,89(5):2491-2497.

[27]吴小容.大剂量米非司酮对绝经后子宫内膜息肉的雌、孕激素受体及

Ki-67、Bcl-2的影响[J].临床研究,2008,5(17):40-41.

43

[28]李小梅，肖杨军.宫腔镜对子宫内膜息肉的诊断及其治疗效果[J].赣南医学院学报，2007, 27(3)：413。

[29]李燕，丁岩.宫腔镜电切术联合药物治疗子宫内膜息肉的效果观察[J].新疆医科大学学报，2008, 31(1)：68。

[30]左越.宫腔镜联合曼月乐诊治子宫内膜息肉临床观察[J].中国社区医师.

医学专业半月刊,2010,12(10):58.

[31] Beliard A, Noel A, Foidart J M. Reduct ion of apopt osis and proliferat ion in Endom et riosis[J]. Fertil Setril,2004,82(1):80-85.

44

致**谢**

衷心感谢我的导师申英教授。时光飞逝，转眼间三年研究生生活已接近尾声，申老师像天上的启明星，时刻照亮我在医学之路上的前进方向。申老师在工作上有着精湛的技术，严谨的治学态度和独特的人格魅力。每当我在学习、工作和日常生活中遇到困难时，老师都会及时的给出建议，让我少走弯路，更快进步。在工作中，老师会教我们一些临床技巧，并随时随地给我们补习课本中缺少的临床知识，并不断培养我们的自主性、独立性及与病人交流的能力。在学习上，申老师总是要求我们多看妇产科相关书籍，并认真听科里讲课。对妇产科疾病做到温故而知新，他更像一位慈母让我们不断地取得进步。在生活上，她像一位贴心的知己，每当我们遇到不快与挫折时，她就会及时的给予我们关心和心理疏导，让我们这颗幼小的心灵得到抚慰。在与恩师相处的短短两年中，她不仅扮演了一位老师的角色，而且还像父母一样教会了我们做人和做事的准则，使我终生受益。在今后的工作和生活中，我会努力学习，不断进步，争取在妇产科取得更好地成绩来回报我的恩师－我妇产科学的启蒙者。

衷心感谢病理科段庆华主任对我科学研究的指导，段主任在本研究之初就给了我很大的帮助，让我正确的把握了研究的方向，此外在课题研究的过程中，段主任认真的给我讲解一些专业知识，并耐心的帮助我解答在实验过程中的难题，在实验结束之际还细心地帮助我修改文章中一些与病理相关的错误。

特别感谢在临床工作中给予我帮助和指导的刘晓华副主任、曹丽娟副主任、袁亚楠老师、杨波老师、孙伟宏老师、司凡老师、万辉老师、高星老师、许现娣护士长、李志敏护士长以及妇产科全体老师。是她们让我在妇产科的工作中有了更大的进步。衷心感谢承德医学院第二临床学院承德市中心医院病理科全体老师。

衷心感谢吴琼同学、吴海英同学对我的热心帮助，希望我们以后能继续合作。

衷心感谢承德医学院、承德医学院第二临床学院承德市中心医院全体老师三年来对我的谆谆教诲。

衷心感谢科教科的各位老师给予我的帮助和培养。

45

最后，衷心感谢我的家人对我学习的理解、支持和关心，他们的无私奉献是鼓舞我勇往直前的动力。

46

**个人简历**

**一、个人基本情况**

姓名：冯雪莹性别：女民族：汉出生日期：1986年12月20日籍贯：河北省承德市隆化县

**二、个人经历**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2003.9 至 2007.7 | 就读于存瑞中学 | 学生 |
| 2007.9 至 2012.7 | 就读于承德医学院 | 本科 |
| 2012.9 至 2015.7 | 就读于承德医学院 | 研究生 |

**三、发表论文情况**

[1]冯雪莹,申英,段庆华. CD133、CD10在子宫内膜息肉中的表达情况

[J].河北医学,2015,21(2):281-284.

[2]杨波，王德佳，冯雪莹，蒋静.人流次数对妊娠期高血压疾病患者产后抑郁的影响[J]中国医学装备，2014,11(8)：227-228.

[3]杨波，王德佳，冯雪莹.妊娠期高血压疾病与产后抑郁的关系及其高风险因素分析[J].现代中西医结合杂志，2014,23(29)：3230-3231.

[4]杨波，王德佳，冯雪莹.妊娠期高血压疾病及其相关因素与产后抑郁的相关性研究[J].中国医学装备，2014,11(12)：3123-3125.

**四、承担或主研课题情况**

妊娠期高血压疾病及其相关因素与产后抑郁相关性研究。

47