

# 子宫内膜异位症免疫相关发病机制及治疗研究进展

张 瑞, 陈志芳\*

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月21日; 录用日期: 2023年2月16日; 发布日期: 2023年2月23日

## 摘 要

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是一种常见的慢性妇科疾病, 其发病机制仍有争议, 免疫力改变以及化生子宫内膜异位部位内的细胞因子是可能的关键因素。异位子宫内膜病理性生长是局部盆腔炎症过程, 可导致某些免疫相关细胞的功能改变, 这些细胞释放某些生长因子, 导致子宫内膜斑块改变的进展。EMs类似于具有自身免疫背景和免疫抑制机制崩溃的免疫依赖性疾病。免疫学研究可能为发现EMs的创新免疫调节疗法开辟一条新途径。本文针对EMs相关免疫细胞功能及其改变、细胞因子、最新免疫治疗方法进行阐述, 希望对进一步了解子宫内膜异位症发病机制及诊治提供帮助。

## 关键词

子宫内膜异位症, 免疫学, 发病机制, 治疗

# Research Progress on the Immune-Related Pathogenesis and Treatment of Endometriosis

Rui Zhang, Zhifang Chen\*

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Feb. 16<sup>th</sup>, 2023; published: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2023

## Abstract

**Endometriosis (EMs) is a common chronic gynecological disease, and its pathogenesis is still con-**  
\*通讯作者。

roversial, and immune alteration and cytokines in metaplasia endometriosis sites are possible key factors. Ectopic pathological growth of the endometrium is a local pelvic inflammatory process that can lead to changes in the function of certain immune-related cells that release certain growth factors, leading to the progression of endometrial plaque changes. EMs resembles an immune-dependent disease with an autoimmune background and collapse of immunosuppressive mechanisms. Immunology research may open up a new avenue for the discovery of innovative immunomodulatory therapies for EMs. This article focuses on the function and changes of immune cells related to EMs, cytokines, and the latest immunotherapy methods, hoping to further understand the pathogenesis and diagnosis and treatment of EMs.

## Keywords

Endometriosis, Immunology, Pathogenesis, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

EMs 是一种慢性、炎症性和雌激素依赖性疾病,与子宫腔外子宫内膜组织的不当生长有关。它影响约 10%~15%的育龄妇女,并与慢性盆腔疼痛和不孕症相关,严重影响女性的健康和生活质量[1]。EMs 发病机制目前仍不清楚,EMs 的发生与宿主免疫失调有关,EMs 可能是由于免疫系统在免疫细胞募集、细胞粘附和上调的炎性过程方面的改变所致,这些改变可促进子宫内膜异位病变的植入和存活[2]。最近的临床和分子研究表明,子宫内膜的先天性或获得性以及免疫稳态受损是解释 EMs 机制的重要系统[3],中性粒细胞和巨噬细胞大量产生炎症介质,确定细胞的细胞毒性降低,促进疾病早期的子宫内膜异位症。随着环境炎症的增加,身体采取补偿机制来减少炎症并建立体内平衡。为此,身体产生重塑和抗炎因子,导致炎症环境缓慢转化为具有增殖和免疫抑制特性的非炎症环境。免疫系统细胞及其产生的介质可被命名为疾病发作和进展的有效因素。腹腔中的免疫细胞是人体防御系统的第一线,可抵御进入腹腔的新型抗原。免疫细胞类型和功能的异常存在与 EMs 发病机制有关,受影响的细胞包括淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞、NK 细胞、嗜中性粒细胞及肥大细胞[4]。在研究过程中,已经表明子宫内膜病变发展的条件之一是免疫系统功能障碍,其影响特定细胞因子的表达[5]。免疫相关细胞因子的分泌和免疫细胞浸润对于促进 EMs 发生过程中的异位子宫内膜粘连、血管生成和基质重塑也很重要[6]。尽管许多研究已经描述了 EMs 中免疫异常的发生,但免疫系统的作用尚不清楚。因此探索 EMs 中免疫功能障碍的机制至关重要,这有助于阐明免疫系统在 EMs 发病机制中的作用,并产生适用的见解,以制定预防和控制策略,研究非侵入性诊断方法和靶向治疗。现对 EMs 发生、发展的免疫机制进行综述。

## 2. 免疫细胞

### 2.1. T 淋巴细胞

#### 2.1.1. 细胞毒性 T 淋巴细胞

CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞是 T 淋巴细胞的一个重要亚群,主要发挥细胞毒性杀伤作用,又被称为细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)。在 Chen Shengnan 等人研究中,以探索 EMs 中与免疫浸润细胞相关的关键差异表达基因。进行了各种生物信息学分析,发现 EMs 与正常子宫内膜组织中不同程度的免疫

细胞浸润和高水平,其中包括 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞[7]。近期研究表明 CD8<sup>+</sup>T 细胞曲线下面积(AUC)为 0.727,表明 CD8<sup>+</sup>T 是子宫内膜异位症的潜在诊断标志物,并且 CD8<sup>+</sup>T 细胞升高会增加该病女性不育的风险[8]。

### 2.1.2. 辅助性 T 淋巴细胞

辅助性 T 淋巴细胞可表达 CD4 分子。根据其功能的不同可分为不同亚群,包括 Th1、Th2 细胞和 Th17, Th1 的主要功能是细胞因子的产生和细胞型反应的促进,而 Th2 分泌参与 B 淋巴细胞分化,抑制细胞型反应以及体液型反应的严重程度的细胞因子。有研究表明,子宫内膜异位症发病机制的另一个重要因素是 1 型(Th1)和 2 型(Th2)辅助淋巴细胞之间的平衡紊乱[9]。Th2 淋巴细胞在 EMs 中具有优势,是疾病进展的促进因素[10]。据报道,EMs 患者的血清中,干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )等 Th1 细胞相关细胞因子的浓度低表达,而 Th2 细胞相关细胞因子如白细胞介素(IL)-4、IL-10 和 IL-13 高度表达[11]。Th17 细胞的特征是 IL-17 的产生,并负责刺激细胞免疫和炎症反应[12],目前的文献支持 Th17 在子宫内膜异位症病变的发展和产生疾病的促炎症环境特征中的作用[13]。EMs 可能与腹膜[14]、异位子宫内膜植入物内[15] [16] Th17 细胞数量增加和活性上调有关。在 EMs 的晚期阶段 PF 中 Th17 细胞数量增加[17],可能促进病变发展。

### 2.1.3. 调节性 T 细胞

调节性 T 细胞(regulatory cells, Treg)可以调控一系列免疫反应,包括:T 细胞增殖和激活;巨噬细胞、B 细胞、树突细胞(dendritic cell, DC)和 NK 细胞功能;肥大细胞脱颗粒;白细胞增殖和细胞因子的释放。Treg 是炎症免疫应答的有效抑制剂,负责维持抗原特异性 T 细胞耐受性和免疫稳态。已有研究证实,在肿瘤的免疫逃逸和发生、发展中起到重要作用[18] [19]。Treg 细胞可能在 EMs 的免疫发病中发挥作用,许多研究报告,EMs 患者腹腔液中检测到 Treg 的比例更高,如最近一项研究,从对照受试者(即没有任何可见子宫内膜异位症的妇女)、早期子宫内膜异位症妇女(I-II 期)和晚期子宫内膜异位症妇女(III-IV 期)收集的腹腔液中 Treg 细胞,结果显示对照组、I-II 期子宫内膜异位症妇女和 III-IV 期子宫内膜异位症妇女腹腔液中 Treg 细胞的中位数百分比分别为 6.8% (3.2%至 14.9%)、6.0% (1.4%至 11.4%)和 10.1% (2.6%至 24.5%) [20]。故 Treg 细胞被认为是 EMS 发展过程中耐受性的重要介质。Tregs 还阻碍促进免疫抑制的腹膜免疫应答[21] [22] [23]。然而,这一观察结果尚未在其他研究中得到证实[24]。Treg 细胞数量的增加可能会对局部腹膜免疫反应产生影响[25],因此可能有利于子宫内膜异位细胞的存活并促进子宫内膜异位病变的生长和侵袭。

## 2.2. B 淋巴细胞

B 淋巴细胞通过产生针对外来抗原的抗体来负责体液免疫反应。在 EMs 的发病机制中,B 淋巴细胞被认为通过分泌自身抗体起主要作用。关注 B 淋巴细胞在 EMs 发病机制中的作用,特别是自身免疫反应,可以通过两种主要类型的自身抗体诱发以下几种:1) 对子宫内膜有特异性反应的 IgG 和 IgA 类抗体;2) 在各种自身免疫性疾病(抗核抗体,抗 DNA 抗体和抗磷脂抗体)中常见的抗体。这表明子宫内膜异位症与异常的多克隆 B 细胞活化有关,这是自身免疫性疾病的典型特征。自身抗体与子宫内膜异位症之间的关联也可能解释 EMs 相关的不孕症,因为这些抗体可能结合于子宫内膜、胚胎和精子[26]。据报道,患有该病的女性血清中 IgG, IgA 和 IgM 自身抗体以及抗子宫内膜抗体的高水平[5]。基于组织和血清中检测的自身抗体的非侵入性工具的开发可以极大地促进这种疾病的临床治疗。

## 2.3. 巨噬细胞

巨噬细胞(macrophages, M $\phi$ )是一种多功能的固有免疫细胞,具有异质性和可塑性,在器官发育、维持组织稳态、炎症与组织修复中均起着重要作用[27]。巨噬细胞可以极化的两种主要表型为 M1 和 M2。

“经典激活”的巨噬细胞被命名为 M1 其表现出促炎活性;它们通过产生细胞因子(例如 IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-12,

肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和活性氧(ROS)和一氧化氮(NO)来发挥内吞功能。“替代激活”的 M2 它们提供抗炎环境并能够通过促纤维变性活性重塑组织,通过分泌抗炎免疫抑制细胞因子 IL-10 和转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ )和促血管生成因子(凝血因子 XIII, 血管内皮生长因子, VEGF)参与炎症的消退和促进组织修复[28] [29]。在子宫内膜异位症的背景下, M2 巨噬细胞通过诱导免疫耐受和刺激血管生成来促进异位子宫内膜组织的存活。最近的研究结果提示极化为 M2 组织修复表型的巨噬细胞在子宫内膜异位症女性的腹膜环境中占主导地位[30] [31], 由于局部分泌趋化分子, 巨噬细胞会积聚在子宫内膜异位症女性的腹膜腔中, 尽管腹膜巨噬细胞能够在健康条件下消除子宫内膜碎片, 但这种清除机制在 EMs 中似乎效率低下[32]。EMs 中子宫内膜巨噬细胞炎症表型较大且吞噬能力降低, 与月经期间和组织稳态子宫内膜细胞脱落的清除缺陷一致, 对 EMs 发病机制和病理生理学有影响[33]。巨噬细胞吞噬能力的降低可能使异常子宫内膜细胞在组织脱落期间逃避免疫监测, 导致建立盆腔 EMs, 这为挖掘新靶点以防止疾病的发展及进展以及子宫内膜功能障碍提供了机会。

## 2.4. NK 细胞

自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)是负责自然细胞毒性现象的主要细胞群,主要负责清除肿瘤或受感染的细胞,在抗原提呈、自身免疫、炎症以及妊娠等方面发挥了重要作用[34], NK 细胞可能在 EMs 的发病机制中发挥重要作用,它们被认为负责从腹膜腔清除反流子宫内膜细胞。EMs 病史与外周 NK 细胞毒性降低之间存在显著关系。与对照组相比,EMs 患者外周血和腹腔液中的 NK 细胞毒性降低,这表明 NK 细胞功能障碍可能允许子宫内膜细胞植入腹膜腔并导致 EMs。在一些患者中,子宫内膜细胞中的 NK 细胞毒性活性异常。EMs 女性不仅 NK 细胞毒性降低,腹腔 NK 细胞趋化性均显著降低,特别是在整个月经周期趋化性降低[35]。NK 细胞表达各种激活和抑制受体, NK 细胞的细胞毒性由这些活化和抑制受体的平衡决定。在患有 EMs 的女性中,发现 NK 细胞活性降低。严重子宫内膜异位症女性患者腹腔液 NK 细胞上活化受体之一 NKp46 的表达显著降低,抑制受体之一 CD158a 的表达显著升高。此外,发现腹腔液 NK 细胞百分比与 CD158a 呈正相关,腹腔液 NK 细胞百分比与 NKp46 呈负相关。此外,还发现产生 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  的 NK 细胞的百分比与 EMs 的 R-ASRM 评分呈正相关。NK 细胞受体的异常表达以及 NK 细胞产生的细胞因子参与了盆腔 EMs 的发生[36]。由于 NK 细胞毒性降低,进入腹膜腔的逆经血中的抗原可能未被处理,在腹膜腔中重复这种免疫过程可能导致 EMs 的发病和随后的进展。

## 2.5. 肥大细胞

肥大细胞(Mast cells, MC)具有杀死病原体、降解有毒内源肽以及调节成纤维细胞和血管内皮细胞功能等作用。MC 在 EMs 的发病中起着重要作用,类胰蛋白酶目前被认为 MC 活化的主要诊断标记之一[37], Borelli 等人证明了 EMs 患者的腹腔液富含类胰蛋白酶[38],表明 EMs 患者腹腔液 MC 含量增加。MC 通过 CCL8/CCR1 轴被发现促进子宫内膜异位上皮细胞的增殖。同样,肥大细胞通过 CCL8 增加了子宫内膜基质和血管内皮细胞的迁移[39]。研究表明,与正常健康女性子宫内膜相比,子宫内膜异位病变表达的肥大细胞相关基因显著上调,肥大细胞在雌激素的影响下,被招募到子宫内膜异位病变微环境中,并在子宫内膜异位症病理生理学中具有促进作用[40]。模型组 EM 大鼠异位灶组织 MC 数、MC 总数、脱颗粒 MC 和脱颗粒 MC 与 MC 总数比值、炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 表达显著增加,提示 EM 大鼠异位灶组织 MC 及其活化状态升高[41]。

## 2.6. 中性粒细胞

中性粒细胞在免疫炎症疾病中至关重要,无论急性、慢性、自身免疫性、感染性以及非感染性疾病,



均有中性粒细胞的参与, 其在 EMs 的发病中也发挥了作用。与未患子宫内膜异位症的女性相比, 观察到 EMs 异位病变的嗜中性粒细胞百分比增加, III/IV 期异位子宫内膜异位病变会导致强效中性粒细胞趋化因子 IL-8 的蛋白表达显著升高, EMs 患者的全身循环中性粒细胞显示出明显的转录组差异[42]。在 EMs 动物模型中, 中性粒细胞浸润到异位子宫组织中在疾病早期占主导地位[43] [44]。在卵巢 EMs 中的中性粒细胞表达 IL-17A, 而 IL-17A 可以刺激子宫内膜间质细胞, 增加趋化因子配体 1 的分泌, 从而募集到更多的中性粒细胞, 诱导 EMs 保持炎症状态[45]。在 EMs 女性中, 外周中性粒细胞的吞噬细胞功能似乎降低, 其活性受到子宫内膜异位病变的存在或清除的影响[46]。总之, 中性粒细胞存在于子宫内膜异位病变中, 并且病变具有可能促进中性粒细胞募集的微环境。

## 2.7. 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cell, DC)是在免疫应答过程中发挥抗原递呈作用的免疫细胞, 既能诱导免疫排斥、又能诱导免疫耐受, 参与 T 细胞分化、免疫活性分子分泌的调控。腹膜腔环境的 DC 的 PD-1/PD-L1/PD-L2 轴可能在免疫反应的调节和 EMS 的发展和/或进展中发挥重要作用[47]。研究结果显示, EMs 组患者异位子宫内膜组织中成熟 DC 标志物 CD1 $\alpha$  的 mRNA 表达量显著降低, 而不成熟 DC 标志物 CD83 的 mRNA 表达量显著升高[48]。减少的成熟 DC 以及增多的不成熟 DC 与 EMs 的发生密切相关, 且能够共同影响免疫应答对 EMs 病灶的清除并造成 EMs 的发生及发展, 异位子宫内膜病灶发生免疫逃逸[49]。

## 3. 炎症介质

细胞因子在免疫系统中起关键作用, 可介导炎性活动, 可调节免疫细胞的增殖和分化。IL-10 是主要的 Th2 抗炎细胞因子。研究表明, EMs 患者腹腔液中 IL-10 水平增加, 尤其是晚期 EMs 患者[50]; IL-6 作为促炎细胞因子主要由巨噬细胞分泌。据报道, EMs 女性的外周血 IL-6 浓度显著增加[51], 腹腔液中巨噬细胞数量增加, 产生更多的 IL-6, 表明 IL-6 参与该疾病的发病机制[52]。肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )是目前研究较多的一种细胞因子, TNF- $\alpha$  可诱导新生血管生长, 促进子宫内膜细胞增殖及内膜间质细胞和间皮细胞粘连、异位内膜间质和周围粘连, 在异位病灶早期形成中发挥重要作用[53]。研究证实, 与对照组相比, EMs 患者的子宫内膜异位囊壁[54] TGF- $\beta$  的水平显著升高。细胞因子通过促进异位生长, 粘连, 血管生成和子宫内膜植入物存活率的增加来参与疾病的进展。

## 4. 免疫治疗

近年来, 学者们对 EMs 免疫机制进行了大量研究, 免疫治疗已成为近年来热点问题, 如使用糖皮质激素(GCS)进行短期免疫治疗, 结果显示在子宫内膜异位症患者中, 自身抗体的存在明显高于健康对照组[55]。但相关数据较少, 暂不能应用于临床中。动物模型已经显示出抑制 TNF 作用的药物对子宫内膜异位症发展的积极作用。病变大小减小, 生育指标改善, 如细胞凋亡和胚胎毒性。然而, 在子宫内膜异位症女性中施用 TNF 拮抗剂英夫利昔单抗(imflicximab)并没有减轻疼痛症状或病变的大小。它对生育率的积极影响也尚未得到分析[56]。另一个假设的治疗主张涉及卡介苗, 盖林(BCG)结核病疫苗, 这是具有长期应用经验的最有效的免疫治疗剂之一。卡介苗疫苗接种改变分泌的促炎细胞因子, 卡介苗是 Th1 型免疫力的强大诱导剂, 据报道可预防 Th2 驱动的疾病。尽管有希望的机会, 但仍然缺乏数据来证明这一策略在人类模型中的有效性[57], 还提出了免疫疗法影响 NK 细胞活性的可能应用。NK 细胞表面具有抑制受体, 可抑制其对异位或恶性细胞的活性。在受体中, 与 PDL1 配体结合的 PD1 已经成功地在癌症免疫治疗中实施。这种治疗可能试图影响子宫内膜细胞的挽救, 消除 NK 细胞监督功能的抑制, 并允许切除

异位子宫内膜细胞。建议的免疫疗法假设应用已经用于治疗其他疾病(如癌症)的药物,以促进通过细胞凋亡检测和消除子宫内膜细胞[58],碘油造影剂的应用抑制腹膜淋巴细胞和巨噬细胞功能。然而,目前尚不清楚哪种机制在提高生育能力方面发挥最大作用[59][60]。免疫疗法作为治疗子宫内膜异位症的工具,仍然是一个有争议的问题。目前,子宫内膜异位症治疗指南或建议中仍未包含该指南或建议。然而,据信免疫疗法将来可能在治疗这种情况时变得有用。目前,尚无选择性免疫疗法可用于常规临床实践。需要进一步的方法学上可靠的研究来评估免疫治疗方法的安全性和有效性。

## 5. 总结与展望

即使 EMs 具体病理生理机制尚未完全明确,但免疫机制紊乱与 EMs 发生及发展密切相关,由于循环免疫细胞群的变化以及促炎细胞因子的存在创造了广泛的炎症环境。将来需要对各种类型的免疫细胞进行精确控制,以实现 EMs 的安全有效非激素治疗。免疫治疗方法将来可能会变得越来越重要。与免疫细胞浸润程度相关的 EMs 的新型生物标志物可能是治疗的靶标或治疗反应的预测因子。可为早期非侵入性诊断,以及治疗方案提供新的视角。细胞因子和其他免疫因子是潜在的生物标志物,可能具有监测 EMs 的巨大诊断潜力。在早期阶段发现 EMs 可以带来更好的结果和治疗方案,以改善患者的生活质量。

## 参考文献

- [1] 郎景和. 子宫内膜异位症和肿瘤: 兼论子宫内膜异位症恶变[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(9): 577-581.
- [2] Agostinis, C., Balducci, A., Mangogna, A., et al. (2021) Immunological Basis of the Endometriosis: The Complement System as a Potential Therapeutic Target. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 599117. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.599117>
- [3] Moghaddam, M.Z., Ansariniya, H., Seifati, S.M., et al. (2022) Immunopathogenesis of Endometriosis: An Overview of the Role of Innate and Adaptive Immune Cells and Their Mediators. *American Journal of Reproductive Immunology*, **87**, e13537. <https://doi.org/10.1111/aji.13537>
- [4] Izumi, G., Koga, K., Takamura, M., et al. (2018) Involvement of Immune Cells in the Pathogenesis of Endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **44**, 191-198. <https://doi.org/10.1111/jog.13559>
- [5] Zhang, T., De Carolis, C., Man, G.C.W., et al. (2018) The Link between Immunity, Autoimmunity and Endometriosis: A Literature Update. *Autoimmunity Reviews*, **17**, 945-955. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.017>
- [6] Barbe, A.M., Berbets, A.M., Davydenko, I.S., et al. (2020) Expression and Significance of Matrix Metalloproteinase-2 and Matrix Metalloproteinase-9 in Endometriosis. *Journal of Medicine and Life*, **13**, 314-320. <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0117>
- [7] Chen, S., Chai, X. and Wu, X. (2022) Bioinformatical Analysis of the Key Differentially Expressed Genes and Associations with Immune Cell Infiltration in Development of Endometriosis. *BMC Genomic Data*, **23**, 20. <https://doi.org/10.1186/s12863-022-01036-y>
- [8] Wu, X.-G., Chen, J.-J., Zhou, H.-L., et al. (2021) Identification and Validation of the Signatures of Infiltrating Immune Cells in the Eutopic Endometrium Endometria of Women with Endometriosis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 671201. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.671201>
- [9] Vallvé-Juanico, J., Houshdaran, S. and Giudice, L.C. (2019) The Endometrial Immune Environment of Women with Endometriosis. *Human Reproduction Update*, **25**, 564-591. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz018>
- [10] Li, L., Liao, Z., Ye, M., et al. (2021) Recombinant Human IL-37 Inhibited Endometriosis Development in a Mouse Model through Increasing Th1/Th2 Ratio by Inducing the Maturation of Dendritic Cells. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **19**, 128. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00811-3>
- [11] Tarokh, M., Ghaffari, N.M., Poordast, T., et al. (2019) Serum and Peritoneal Fluid Cytokine Profiles in Infertile Women with Endometriosis. *Iranian Journal of Immunology*, **16**, 151-162.
- [12] Yasuda, K., Takeuchi, Y. and Hirota, K. (2019) The Pathogenicity of Th17 Cells in Autoimmune Diseases. *Seminars in Immunopathology*, **41**, 283-297. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00733-8>
- [13] Jiang, Y.-P., Peng, Y.-Q., Wang, L., et al. (2022) RNA-Sequencing Identifies Differentially Expressed Genes in T helper 17 Cells in Peritoneal Fluid of Patients with Endometriosis. *Journal of Reproductive Immunology*, **149**, Article ID: 103453. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103453>

- [14] Jiang, Y.P., Wang, L., Peng, Y.Q., *et al.* (2022) Interleukin 17 Receptor E Identifies Heterogeneous T Helper 17 Cells in Peritoneal Fluid of Moderate and Severe Endometriosis Patients. *Clinical & Experimental Immunology*, **207**, 360-369. <https://doi.org/10.1093/cei/uxac004>
- [15] Le Nhung, X.H., Loret de Mola Julio, R., Bremer, P., *et al.* (2021) Alteration of Systemic and Uterine Endometrial Immune Populations in Patients with Endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology*, **85**, e13362. <https://doi.org/10.1111/aji.13362>
- [16] Adur Malavika, K., Braundmeier-Fleming, A.G., Lessey, B.A., *et al.* (2021) Altered Eutopic Endometrial T-Regulatory and T-Helper 17 Lymphocyte Ratio in Women with Unexplained Subfertility. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, **13**, 185-194. <https://doi.org/10.1177/22840265211018544>
- [17] Pashizeh, F., Mansouri, R., Davari-Tanha, F., *et al.* (2020) Alterations of CD4+T Cell Subsets in Blood and Peritoneal Fluid in Different Stages of Endometriosis. *International Journal of Fertility and Sterility*, **14**, 201-208.
- [18] 陈志刚, 阿曼古丽, 陈志芳, 李宏. 汉族和维吾尔族宫颈癌患者外周血 CD4~+CD25~+调节性 T 细胞与 TGF- $\beta$ 1 及 IL-10 的表达及意义[J]. 当代医学, 2018, 24(31): 62-64.
- [19] 陈志芳, 杜蓉, 韩英, 等. 维吾尔族宫颈癌人乳头瘤病毒感染与 CD4~+CD25~+CD127~-调节性 T 细胞的相关性研究[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(6): 439-443.
- [20] Khan, K.N., Yamamoto, K., Fujishita, A., *et al.* (2019) Differential Levels of Regulatory T Cells and T-Helper-17 Cells in Women with Early and Advanced Endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **104**, 4715-4729. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00350>
- [21] Olkowska-Truchanowicz, J., Sztokfisz-Ignasiak, A., Zwierzchowska, A., *et al.* (2021) Endometriotic Peritoneal Fluid Stimulates Recruitment of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>FOXP3<sup>+</sup> Treg Cells. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, 3789. <https://doi.org/10.3390/jcm10173789>
- [22] Delbandi, A.A., Mahmoudi, M., Shervin, A., *et al.* (2020) Higher Frequency of Circulating, but Not Tissue Regulatory T Cells in Patients with Endometriosis. *Journal of Reproductive Immunology*, **139**, Article ID: 103119. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103119>
- [23] Rigby, C.H., Aljassim, F., Powell, S.G., *et al.* (2022) The Immune Cell Profile of Human Fallopian Tubes in Health and Benign Pathology: A Systematic Review. *Journal of Reproductive Immunology*, **152**, Article ID: 103646. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103646>
- [24] Pashizeh, F., Mansouri, R., Davari-Tanha, F., *et al.* (2020) Alterations of CD4+T Cell Subsets in Blood and Peritoneal Fluid in Different Stages of Endometriosis. *International Journal of Fertility and Sterility*, **14**, 201-208.
- [25] Xiao, F.Y., Liu, X.S. and Guo, S.-W. (2020) Platelets and Regulatory T Cells May Induce a Type 2 Immunity That Is Conducive to the Progression and Fibrogenesis of Endometriosis. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 610963. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.610963>
- [26] Kong, Y., Shao, Y., Ren, C.X., *et al.* (2021) Endometrial Stem/Progenitor Cells and Their Roles in Immunity, Clinical Application, and Endometriosis. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, 474. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02526-z>
- [27] 董经纬, 苗柳. 巨噬细胞功能及其在心脏疾病中作用的研究进展[J]. 中国当代医药, 2022, 29(16): 49-52.
- [28] García-Gómez, E., Vázquez-Martínez, E.R., Reyes-Mayoral, C., *et al.* (2020) Regulation of Inflammation Pathways and Inflammasome by Sex Steroid Hormones in Endometriosis. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **10**, 935. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00935>
- [29] Li, F., Alderman, M.H., Tal, A., *et al.* (2018) Hematogenous Dissemination of Mesenchymal Stem Cells from Endometriosis. *Stem Cells*, **36**, 881-890. <https://doi.org/10.1002/stem.2804>
- [30] Gou, Y.L., Li, X., Li, P.L., *et al.* (2019) Estrogen Receptor  $\beta$  Upregulates CCL2 via NF- $\kappa$ B Signaling in Endometriotic Stromal Cells and Recruits Macrophages to Promote the Pathogenesis of Endometriosis. *Human Reproduction*, **34**, 646-658. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez019>
- [31] 尹小瑞, 王莹东, 柳铮男, 等. 巨噬细胞在卵巢生理和病理情况下作用的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2021, 40(1): 119-124.
- [32] Xie, Q., He, H., Wu, Y.H., *et al.* (2019) Eutopic Endometrium from Patients with Endometriosis Modulates the Expression of CD36 and SIRP- $\alpha$  in Peritoneal Macrophages. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **45**, 1045-1057. <https://doi.org/10.1111/jog.13938>
- [33] Vallvé-Juanico, J., George, A.F., Sen, S., *et al.* (2022) Deep Immunophenotyping Reveals Endometriosis Is Marked by Dysregulation of the Mononuclear Phagocytic System in Endometrium and Peripheral Blood. *BMC Medicine*, **20**, 158. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02359-4>
- [34] 单婧, 王晓秋, 李大金. NK 细胞参与子宫内膜异位症及其不孕的分子机制[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(8): 8-13.

- [35] Shigesu, N., Kvaskoff, M., Kirtley, S., *et al.* (2019) The Association between Endometriosis and Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction Update*, **25**, 486-503. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz014>
- [36] Fukui, A., Mai, C.X., Saeki, S., *et al.* (2021) Pelvic Endometriosis and Natural Killer Cell Immunity. *American Journal of Reproductive Immunology*, **85**, e13342. <https://doi.org/10.1111/aji.13342>
- [37] Butterfield, J.H., Ravi, A. and Pongdee, T. (2018) Mast Cell Mediators of Significance in Clinical Practice in Mastocytosis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, **38**, 397-410. <https://doi.org/10.1016/j.iaac.2018.04.011>
- [38] Borelli, V., Martinelli, M., Luppi, S., *et al.* (2020) Mast Cells in Peritoneal Fluid from Women with Endometriosis and Their Possible Role in Modulating Sperm Function. *Frontiers in Physiology*, **10**, 1543. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01543>
- [39] Li, T.T., Wang, J.Z., Guo, X.Y., *et al.* (2020) Possible Involvement of Crosstalk between Endometrial Cells and Mast Cells in the Development of Endometriosis via CCL8/CCR1. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **129**, Article ID: 110476. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110476>
- [40] McCallion, A., Nasirzadeh, Y., Lingegowda, H., *et al.* (2022) Estrogen Mediates Inflammatory Role of Mast Cells in Endometriosis Pathophysiology. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 961599. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.961599>
- [41] 曹立花, 李丽娟, 胡晓丹, 张晓钊. 姜黄素对子宫内膜异位症大鼠 PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$  通路及肥大细胞活化的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4): 480-485.
- [42] Symons, L.K., Miller, J.E., Kay, V.R., *et al.* (2018) The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends in Molecular Medicine*, **24**, 748-762. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.07.004>
- [43] Riccio, L.G.C., Santulli, P., Marcellin, L., *et al.* (2018) Immunology of Endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **50**, 39-49. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.010>
- [44] Králičková, M., Fiala, L., Losan, P., *et al.* (2018) Altered Immunity in Endometriosis: What Came First? *Immunological Investigations*, **47**, 569-582. <https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1467926>
- [45] 郭燕红, 杨利华, 张丽, 等. IL-17A 对入子子宫内膜异位症在位内膜细胞增殖的影响[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(7): 624-628.
- [46] Lukács, L., Kovács, A.R., Pál, L., *et al.* (2021) Phagocyte Function of Peripheral Neutrophil Granulocytes and Monocytes in Endometriosis before and after Surgery. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, **50**, Article ID: 101796. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101796>
- [47] Suszczyk, D., Skiba, W., Zardzewiały, W., *et al.* (2022) Clinical Value of the PD-1/PD-L1/PD-L2 Pathway in Patients Suffering from Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article ID: 11607. <https://doi.org/10.3390/ijms231911607>
- [48] 庄明燕, 金艳, 高军华. 异位子宫内膜组织中树突状细胞含量变化及其与免疫应答、细胞增殖侵袭的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(14): 3351-3353.
- [49] 张统. 子宫内膜异位症内膜组织中树突状细胞的变化及其与蛋白酶表达、免疫应答的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(20): 1813-1816.
- [50] Jaeger-Lansky, A., Schmidthaler, K., Kuessel, L., *et al.* (2018) Local and Systemic Levels of Cytokines and Danger Signals in Endometriosis-Affected Women. *Journal of Reproductive Immunology*, **130**, 7-10. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.07.006>
- [51] Zhou, W.-J., Yang, H.-L., Shao, J., *et al.* (2019) Anti-Inflammatory Cytokines in Endometriosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 2111-2132. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03056-x>
- [52] Samimi, M., Pourhanifeh, M.H., Mehdizadehkashi, A., *et al.* (2019) The Role of Inflammation, Oxidative Stress, Angiogenesis, and Apoptosis in the Pathophysiology of Endometriosis: Basic Science and New Insights Based on Gene Expression. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 19384-19392. <https://doi.org/10.1002/jcp.28666>
- [53] 朱定军, 叶梅. IL-6、IL-8、MCP-1 和 TNF- $\alpha$  在子宫内膜异位症诊断中的临床价值[J]. 中国生育健康杂志, 2019, 30(1): 53-56.
- [54] Gueuvoghlian-Silva, B.Y., Bellelis, P., Barbeiro, D.F., *et al.* (2018) Treg and NK Cells Related Cytokines Are Associated with Deep Rectosigmoid Endometriosis and Clinical Symptoms Related to the Disease. *Journal of Reproductive Immunology*, **126**, 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.02.003>
- [55] Vanni, V.S., Villanacci, R., Salmeri, N., *et al.* (2021) Publisher Correction: Concomitant Autoimmunity May Be a Predictor of More Severe Stages of Endometriosis. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 17715. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97506-x>
- [56] Kolanska, K., Alijotas-Reig, J., Cohen, J., *et al.* (2021) Endometriosis with Infertility: A Comprehensive Review on the



- 
- Role of Immune Deregulation and Immunomodulation Therapy. *American Journal of Reproductive Immunology*, **85**, e13384. <https://doi.org/10.1111/aji.13384>
- [57] Hecht, J., Suliman, S. and Wegiel, B. (2021) Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Vaccination to Treat Endometriosis. *Vaccine*, **39**, 7353-7356. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.07.020>
- [58] Ścieżynska, A., Komorowski, M., Soszyńska, M. and Malejczyk, J. (2019) NK Cells as Potential Targets for Immunotherapy in Endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, 1468. <https://doi.org/10.3390/jcm8091468>
- [59] Mathews, D.M., Johnson, N.P., Sim, R.G., *et al.* (2021) Iodine and Fertility: Do We Know Enough? *Human Reproduction*, **36**, 265-274. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa312>
- [60] Peart, J.M., Sim, R.G. and Hofman, P.L. (2021) Therapeutic Effects of Hysterosalpingography Contrast Media in Infertile Women: What Do We Know about the H<sub>2</sub>O in the H<sub>2</sub> Oil Trial and Why Does It Matter? *Human Reproduction*, **36**, 529-535. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa325>