

# 无创生物标志物在子宫内膜异位症诊断中的应用进展

王文娜, 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17日; 发布日期: 2023年2月24日

## 摘要

子宫内膜异位症作为一种育龄期妇女常见疾病, 近年来呈明显上升趋势。其发病机制在很大程度上仍不清楚, 且诊断治疗难度大, 术后复发率高, 严重影响患者的生活质量及身心健康。腹腔镜下直视、活检病理确诊仍是目前内异症诊断的金标准。目前临床上越来越多关于非侵入性指标的研究有望减少内异症的诊断延迟, 但至今尚未发现敏感性和特异性均较高的理想指标。非侵入性方法的新组合以及对新的生物标志物的进一步探索可能成为未来的研究热点, 本文对近年来有关内异症非侵入性诊断及生物标志物的研究进展予以综述。

## 关键词

子宫内膜异位症, 生物标志物

# Application Progress of Noninvasive Biomarkers in the Diagnosis of Endometriosis

Wenna Wang, Zhifang Chen\*

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Feb. 17<sup>th</sup>, 2023; published: Feb. 24<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Endometriosis, as a common disease in women of childbearing age, has shown a significant up-  
\*通讯作者。

文章引用: 王文娜, 陈志芳. 无创生物标志物在子宫内膜异位症诊断中的应用进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2759-2764. DOI: 10.12677/acm.2023.132389

ward trend in recent years. Its pathogenesis is still largely unclear, and the diagnosis and treatment are difficult, and the recurrence rate is high, which seriously affects the quality of life and physical and mental health of patients. Laparoscopic direct vision and biopsy are still the gold standard for the diagnosis of endometriosis. At present, more and more clinical studies on non-invasive indicators are expected to reduce the diagnostic delay of endometriosis, but no ideal indicators with high sensitivity and specificity have been found. New combinations of noninvasive methods and further exploration of new biomarkers may become research hotspots in the future. This article reviews the research progress of noninvasive diagnostic methods and biomarkers for endometriosis in recent years.

## Keywords

Endometriosis, Biomarker

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

子宫内膜异位症是一种常见的慢性、激素依赖性炎症性疾病,影响 2%~18% 的育龄妇女和超过 40% 的不孕症患者[1]。宫腔外存在子宫内膜样组织是本病的特征[2]。由于症状的非特异性,最终诊断的时间可能长达 8~12 年,手术被认为是诊断内异症的金标准[3],然而手术是一种有创的检查方法,因此,希望开发非侵入性诊断工具,以显著减少确诊时间,并能够监测疾病的进展及其治疗的有效性[4]。本文的目的是讨论目前的内异症的生物标志物。我们重点讨论了:糖蛋白、生长因子、多肽、免疫标记物、氧化应激标记物、microRNAs (miRNAs)和长链非编码 RNA (lncRNAs)。

## 2. 糖蛋白(CA125/CA199/糖蛋白 A)

许多研究评估了血清糖蛋白作为内异症诊断工具的有效性。在医学上,它们通常用于诊断和评估恶性肿瘤[5]。CA-125 是一种糖蛋白,通常被描述为内异症的潜在标记物。在内异症中,CA-125 通过子宫内膜和间皮细胞分泌进入循环[6]。到目前为止,尚未确定明确定义的标记限值。大多数文章认为 35 U/mL 是临界值。已有研究证明,CA-125 的高水平与内异症的分期及其临床类型有关[7],内异症 III 期和 IV 期的敏感性为 63.1%,而 I 期和 II 期的敏感性仅为 24.8%。因此,CA-125 的浓度可能在深浸润性内异症中具有更高的价值。目前,尽管 CA-125 的敏感性和特异性较低,但仍是临床上广泛应用于内异症诊断的唯一标志物。

CA19-9 是一种肿瘤标志物,尤其在胃肠道肿瘤的诊断中得到广泛应用。当发现子宫内膜也会产生 CA19-9 时,研究人员开始寻找它在诊断内异症中的应用。然而,他们的研究结果存在很大争议。E Somigliana 等人研究发现,CA19-9 与内异症无关[8],而其他研究表明,在内异症晚期的女性中,该水平增加[6]。相关文献中考虑和报道的其他糖蛋白包括:CA15-3, CA72-4,  $\alpha$ -胎蛋白(AFP)和癌胚抗原(CEA)。然而,结果表明在内异症中很少有诊断价值。

糖蛋白 A (GdA)是一种被称为子宫内膜孕激素相关蛋白的糖蛋白,主要由子宫内膜腺体在月经周期的分泌阶段产生。它具有很强的免疫抑制功能,并参与血管生成和凋亡过程。在内异症患者外周血中观察到 GdA 浓度升高。这表明 GdA 通过促进子宫内膜植入物形成的新生血管和细胞增殖,在内异症的过

程中发挥了重要作用[4]。Mosbach 等人观察到, 与对照组相比, 内异症患者血清 GdA 水平显著升高。此外, 血清和腹膜液中 GdA 水平与疾病进展显著相关[9]。上述各研究表明, GdA 有潜力成为内异症的一个有用的诊断指标。

### 3. 生长因子和多肽: 激活素, 卵泡抑素

激活素 A 是一种生长因子, 属于转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 家族。生理上是由健康的子宫内膜产生的, 其表达在月经周期的分泌期达到峰值[10]。激活素 A 促进蜕膜化过程, 也被认为在参与内异症发病的细胞的免疫过程中发挥作用。已经注意到, 在内异症中, 在位和异位子宫内膜中激活素 A 的水平都增加。与其他类型的内异症相比, 观察到卵巢型的生长最大, 但与对照组相比, 其增长不足以作为标记物[11]。

卵泡抑素是一种由子宫内膜产生并在整个月经周期中以恒定水平分泌的细胞外糖蛋白, 在妊娠早期观察到其增长。其主要作用是中和激活素 A, 从而抑制蜕膜化过程。在深浸润性内异症(deep infiltrating endometriosis, DIE)患者和健康对照组中, 血浆卵泡抑素水平的最大增加发生在卵巢和腹膜形式中, 这表明卵泡抑素不适合将其他形式的内异症与健康对照组区分开来, 排除了其作为生物标志物的可能[11]。

### 4. 免疫标记

有许多迹象表明, 免疫系统功能障碍与内异症的发病机制有关。为了确定不同的免疫细胞群是否可以作为内异症的非侵入性标记物, 已经进行了许多研究。巨噬细胞是在腹膜液中大量发现的细胞之一。它们负责异位子宫内膜细胞的粘附、着床和生长。此外, 巨噬细胞分泌的许多物质据说会影响内异症的发展[12]。巨噬细胞被认为是内异症妇女血管内皮生长因子(VEGF)的来源。VEGF 是一种寡二聚体糖蛋白, 是一种有效的血管通透性诱导因子, 具有较强的促血管生成作用。VEGF 家族被认为是 EMS 患者中生理性或病理性血管生成的一个关键因素, 在异位症病灶中, VEGF 呈高水平表达, 且 VEGF 水平与 EMS 的严重程度明显正相关, 因此阻断 VEGF/VEGFR1 可以明显缩小子宫内膜组织的大小和血管生成。对小鼠的研究表明, 在将子宫组织植入腹膜后, 肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素 6 (IL-6) 引起巨噬细胞激活和 VEGF 分泌增加。一些研究表明, TNF- $\alpha$  水平在内异症患者中升高, 并与疾病的严重程度相关。巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)的研究表明, 它是一种具有强大免疫调节潜力的细胞因子, 影响血管生成和组织重构。MIF 已被观察到在子宫内膜病变中显著增加其水平, 特别是在内异症的晚期。自然杀伤细胞(NK)可能在内异症的发病过程中起着重要作用。它们被认为是负责清除腹膜腔内反流的子宫内膜细胞。据观察, 内异症患者 NK 细胞毒性降低。这提示 NK 细胞功能障碍可能使子宫内膜细胞着床进入腹膜腔, 导致内异症[13]。IL-12 可能通过激活 NK 细胞来抑制内异症的发生[14]。人可溶性细胞间粘附分子 1 (sICAM-1) 之类的化合物也应该被视为具有潜在价值的标志物。它与 NK 细胞的细胞毒性活性降低有关。sICAM-1 被认为与着床障碍和子宫内膜病变的形成有关[12]。Kuessel 等比较了内异症患者和对照组患者的血清血管细胞粘附分子-1 (sVCAM-1) 水平[15]。内异症患者血清 sVCAM-1 浓度明显增高。此外, 这一结果与病变实体、疾病严重程度、月经周期的阶段或吸烟无关。此外, 研究发现患有内异症的女性血清中 sICAM-1 的水平比对照组低。然而, 受试者工作特征(ROC)分析研究了使用 sICAM-1 诊断内异症的可行性, 结果显示预测能力中等, 这导致假设血清 sICAM-1 不是一个有前途的预测内异症病变的独立生物标志物。然而, 测量 sICAM-1 与测量 sVCAM-1 相结合对诊断内异症可能有价值, 从而提高其预测能力。Kuessel 等人得出结论, sVCAM-1/sICAM-1 比值似乎是比单个标记更好的内异症诊断工具[15]。此外, 在患有内异症的妇女的腹膜液和血浆中观察到单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 升高, 特别是在疾病的早期阶段。另一项研究显示, 它的值在较晚期升高[16]。

Cho 等人认为, 中性粒细胞/淋巴细胞比值可作为内异症的诊断方法[17]。他们观察到, 在患有内异

症的妇女中, 中性粒细胞增多可能与淋巴细胞减少并存。联合使用中性粒细胞/淋巴细胞比值和 CA-125 浓度中的显示检测内异症的高敏感性, 灵敏度为 69.3%, 特异性为 83.9%。

## 5. 氧化应激的标记

活性氧(ROS)的形成是由抗氧化防御机制调节的生理过程。这两种形态之间的不平衡被称为氧化应激。它在包括内异症在内的许多疾病的炎症反应中发挥了重要作用[18]。似乎是由于月经逆行, 子宫内膜细胞和脱落的月经细胞迁移到腹腔, 从而引起慢性炎症反应。这会刺激促炎细胞因子激活免疫细胞, 如粒细胞和巨噬细胞, 它们已知能够产生 ROS。自由基和 ROS 代谢不足对硫醇和羰基的使用有显著影响, 这似乎与内异症和生育能力低下有关[19]。这些标记物在 Cochrane 数据库的荟萃分析中进行了区分, 羰基标记物在检测内异症(临界值 < 14.9 mM)方面的敏感性为 94%, 特异性为 51%, 在检测硫醇标记物方面的敏感性为 73%, 特异性为 80% (临界值 < 396.44 mM), 被认为是检测盆腔内异症特别有用的物质。对氧磷酶-1 (PON-1)对盆腔内膜异位症的诊断也有帮助, 其敏感性为 98%, 特异性为 80% (截断值 < 141.54 U/mL) [20]。Carvalho 等人的一项综述考虑了 19 项关于内异症氧化应激标志物的研究。其中 11 例内异症患者的标志物水平明显高于健康女性[21]。也有一项研究评估氧化应激标志物浓度与内异症严重程度之间的相关性。据分析, 在内异症的严重阶段, 谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶水平显著降低, 而脂质过氧化物水平随着疾病的严重程度而升高[22]。然而, 其他研究表明内异症与氧化应激标志物的存在没有相关性[19]。由于氧化应激水平的调节因素众多, 研究人员强调有必要进行进一步的科学研究, 以研究是否有可能使用氧化应激标志物作为内异症的诊断检测[23]。

## 6. MiRNAs 和 lncRNAs

MiRNA 是一类非编码单链 RNA, 包含约 22~24 个核苷酸。其主要功能是调节基因表达, 也影响细胞增殖、分化、生长和凋亡等过程。MiRNAs 是控制许多基因表达的调控分子, 在许多生物过程中发挥关键作用[24]。MiRNA 为血清标志物领域带来了新的视角, 成为许多研究论文的主题[25]。2020 年, Zhang 等人选择并检测了特定类型的 miRNA: miR-134-5p、miR197-5p、miR-22-3p、miR-320a、miR-494-3p 和 miR-939-5p [13]。与对照组相比, 内异症患者组中 miR-22-3p 和 miR-320a 两种 miRNA 明显上调。此外, 研究发现 I-II 期与 III-IV 期之间存在显著差异。因此, 这两种 miRNA 似乎可能是内异症的潜在生物标志物。

2016 年, Cosar 等人评估了不同 miRNAs 的表达, 并得出结论, 在所有测试样本中, miR-125b-5b 水平在内异症女性中显著上调[26]。重要的是, miR-125b 已被观察到影响 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  的水平, 它们属于炎症细胞因子组, 在内异症妇女中它们的浓度升高[25]。另一个影响炎症细胞因子水平的因素是 miR-20a。由于其对 TGF- $\beta$  和 IL-8 水平的影响, 有可能作为内异症早期的标志物。在内异症病人中, miR-20a 表达下调, 导致上述促炎因子水平升高[4]。Anastasiu 等人[4]以及 Bjorkman 和 Taylor [25]指出 miR-200 家族是内异症有希望的标记物。miR-200 家族包括 miR-200a, miR-200b 和 miR-141。科学研究表明, 内异症患者组中 miRNAs 表达减少, Anastasiu 等人引用的研究表明, miRNAs 的敏感性为 84.4%, 特异性为 66.7% [25]。2020 年, Moustafa 等人选择了 6 种 miRNAs: miR-125b、miR-150、miR-342、451a、miR-3613、Let-7b [27]。无论研究组在疾病进展、月经周期阶段、不同种族人口统计学和激素治疗方面的多样性如何, 结果显示内异症患者中 miR-125b、miR-150、miR-342、451a 水平显著升高, 而 miR3613 和 Let-7b 水平显著降低。这些结果的灵敏度为 83%, 特异性为 96%。此外, 研究观察到疾病不同阶段的 miRNAs 的差异; 他们还注意到, 月经周期的阶段和激素治疗对测量值没有影响。此研究最重要的结论之一是, 内异症可以根据 miRNAs 与其他妇科病理区别开来[27]。



lncRNAs 是 RNA 家族的一员, 被认为是内异症的标志。lncRNA 是长度超过 200 个核苷酸的分子, 尽管它们不编码蛋白质, 但可以通过影响 miRNA 的表达直接或间接地调节基因表达[28]。Anastasiu 等人选择了一组 lncRNA (NR\_038395、NR\_038452、ENST00000482343、ENST00000544649 和 ENST00000393610), 这些 lncRNA 的水平在内异症患者组中表现出明显的失调。研究还发现 lncRNA 分子 TC0101441, 其水平升高与不孕不育、慢性盆腔疼痛和疾病复发相关[4]。虽然结果很有希望, 但仍是一个新的领域, 需要进一步确认和研究[29]。

## 7. 总结

内异症是一种对身体和心理都有影响的疾病, 由于内异症的形成机制尚不清楚, 诊断是一个很漫长的过程, 有必要继续寻找新的诊断方法, 有助于早期诊断及治疗, 这篇综述中提到的大多数生物标志物都有一个共同的问题——敏感性和特异性的临床临界值未知, 通常很低。基于此, 文中提到的所有可能的生物标志物均未被推荐用于临床诊断。因此, 我们仍在寻找内异症发生和进展的诊断标志物。

## 参考文献

- [1] Taylor, H.S., Kotlyar, A.M. and Flores, V.A. (2021) Endometriosis Is a Chronic Systemic Disease: Clinical Challenges and Novel Innovations. *The Lancet*, **397**, 839-852. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00389-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00389-5)
- [2] 郎景和. 对子宫内膜异位症认识的历史、现状与发展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3): 193-196.
- [3] Kiesel, L. and Sourouni, M. (2019) Diagnosis of Endometriosis in the 21st Century. *Climacteric*, **22**, 296-302. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1578743>
- [4] Anastasiu, C.V., Moga, M.A., Elena Neculau, A., et al. (2020) Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 1750. <https://doi.org/10.3390/ijms21051750>
- [5] Fassbender, A., Burney, R.O., O, D.F., D'Hooghe, T. and Giudice, L. (2015) Update on Biomarkers for the Detection of Endometriosis. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 130854. <https://doi.org/10.1155/2015/130854>
- [6] Oliveira, M.A.P., Raymundo, T.S., Soares, L.C., et al. (2017) How to Use CA-125 More Effectively in the Diagnosis of Deep Endometriosis. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID: 9857196. <https://doi.org/10.1155/2017/9857196>
- [7] Tian, Z., Chang, X.-H., Zhao, Y. and Zhu, H.-L. (2020) Current Biomarkers for the Detection of Endometriosis. *Chinese Medical Journal*, **133**, 2346-2352. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001063>
- [8] Somigliana, E., Viganò, P., Tirelli, A.S., et al. (2004) Use of the Concomitant Serum Dosage of CA 125, CA 19-9 and Interleukin-6 to Detect the Presence of Endometriosis. Results from a Series of Reproductive Age Women Undergoing Laparoscopic Surgery for Benign Gynaecological Conditions. *Human Reproduction*, **19**, 1871-1876. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh312>
- [9] Mosbah, A., Nabel, Y. and Khashaba, E. (2016) Interleukin-6, Intracellular Adhesion Molecule-1, and Glycodelin A Levels in Serum and Peritoneal Fluid as Biomarkers for Endometriosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **134**, 247-251. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2016.01.018>
- [10] Rocha, A.L.L., Carrarelli, P., Novembri, R., et al. (2011) Altered Expression of Activin, Cripto, and Follistatin in the Endometrium of Women with Endometrioma. *Fertility and Sterility*, **95**, 2241-2246. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.03.048>
- [11] Reis, F.M., Luisi, S., Abrão, M.S., et al. (2012) Diagnostic Value of Serum Activin A and Follistatin Levels in Women with Peritoneal, Ovarian and Deep Infiltrating Endometriosis. *Human Reproduction*, **27**, 1445-1450. <https://doi.org/10.1093/humrep/des055>
- [12] Aznaurova, Y.B., Zhumataev, M.B., Roberts, T.K., Aliper, A.M. and Zhavoronkov, A.A. (2014) Molecular Aspects of Development and Regulation of Endometriosis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **12**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-50>
- [13] Eisenberg, V.H., Zolti, M. and Soriano, D. (2012) Is There an Association between Autoimmunity and Endometriosis? *Autoimmunity Reviews*, **11**, 806-814. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.01.005>
- [14] Itoh, H., Sashihara, T., Hosono, A., Kaminogawa, S. and Uchida, M. (2011) Interleukin-12 Inhibits Development of Ectopic Endometriotic Tissues in Peritoneal Cavity via Activation of NK Cells in a Murine Endometriosis Model. Cy-

- totechnology*, **63**, 133-141. <https://doi.org/10.1007/s10616-010-9321-x>
- [15] Kuessel, L., Wenzl, R., Proestling, K., *et al.* (2017) Soluble VCAM-1/Soluble ICAM-1 Ratio Is a Promising Biomarker for Diagnosing Endometriosis. *Human Reproduction*, **32**, 770-779. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex028>
- [16] Luisi, S., Pinzauti, S., Regini, C. and Petraglia, F. (2015) Serum Markers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis. *Women's Health*, **11**, 603-610. <https://doi.org/10.2217/whe.15.46>
- [17] Cho, S., Cho, H., Nam, A., *et al.* (2008) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Adjunct to CA-125 for the Diagnosis of Endometriosis. *Fertility and Sterility*, **90**, 2073-2079. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.03.061>
- [18] Coutinho, L.M., Ferreira, M.C., Rocha, A.L.L., Carneiro, M.M. and Reis, F.M. (2019) New Biomarkers in Endometriosis. *Advances in Clinical Chemistry*, **89**, 59-77. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.12.002>
- [19] Hirsch, M. and Davis, C.J. (2015) Preoperative Assessment and Diagnosis of Endometriosis: Are We Any Closer? *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, **27**, 284-290. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000188>
- [20] Nisenblat, V., Bossuyt, P.M.M., Shaikh, R., *et al.* (2016) Blood Biomarkers for the Non-Invasive Diagnosis of Endometriosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 5, Article ID: CD012179. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012179>
- [21] Carvalho, L.F.P., Samadder, A.N., Agarwal, A., Fernandes, L.F.C. and Abrão, M.S. (2012) Oxidative Stress Biomarkers in Patients with Endometriosis: Systematic Review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **286**, 1033-1040. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2439-7>
- [22] Amreen, S., Kuma, P., Gupta, P. and Rao, P. (2019) Evaluation of Oxidative Stress and Severity of Endometriosis. *Journal of Human Reproductive Sciences*, **12**, 40-46. [https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS\\_27\\_17](https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_27_17)
- [23] Thézénas, M.L., De Leo, B., Laux-Biehlmann, A., *et al.* (2020) Author Correction: Amine Oxidase 3 Is a Novel Pro-Inflammatory Marker of Oxidative Stress in Peritoneal Endometriosis Lesions. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 5665. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62492-z>
- [24] Wei, S., Xu, H. and Kuang, Y. (2015) Systematic Enrichment Analysis of microRNA Expression Profiling Studies in Endometriosis. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **18**, 423-429.
- [25] Bjorkman, S. and Taylor, H.S. (2019) MicroRNAs in Endometriosis: Biological Function and Emerging Biomarker Candidates†. *Biology of Reproduction*, **100**, 1135-1146. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox014>
- [26] Cosar, E., Mamillapalli, R., Ersoy, G.S., *et al.* (2016) Serum microRNAs as Diagnostic Markers of Endometriosis: A Comprehensive Array-Based Analysis. *Fertility and Sterility*, **106**, 402-409. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.04.013>
- [27] Moustafa, S., Burn, M., Mamillapalli, R., *et al.* (2020) Accurate Diagnosis of Endometriosis Using Serum microRNAs. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **223**, 557.e1-557.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.050>
- [28] Hudson, Q.J., Perricos, A., Wenzl, R. and Yotova, I. (2020) Challenges in Uncovering Non-Invasive Biomarkers of Endometriosis. *Experimental Biology and Medicine*, **245**, 437-447. <https://doi.org/10.1177/1535370220903270>
- [29] Zhou, L., Chen, Y., Gao, J., *et al.* (2020) Diagnostic Value of Circulating MicroRNAs for Endometriosis: A Meta-Analysis. *Reproductive Sciences*, **27**, 793-805. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00024-5>