

子宫内膜异位症发病机制研究进展

李密密¹, 戴伟^{2*}

¹沂源县中医医院妇产科, 山东 淄博

²沂源县妇幼保健院体检中心, 山东 淄博

收稿日期: 2024年4月27日; 录用日期: 2024年5月19日; 发布日期: 2024年5月28日

摘要

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMs)简称内异症, 是育龄期女性常见的多发病, 其表现形式多样, 易复发, 易恶变, 对女性的身体健康及生活质量造成极大的危害。尽管目前已有许多基础与临床对EMs的致病机理进行了深入的探索, 但其发生发展的具体原因尚不明确。越来越多的研究证明EMs是与遗传、激素、免疫、炎症微环境等多重因素相互联系的复杂疾病, 本文就近年来EMs在表观遗传、免疫炎症、激素等方面发病机制的研究作一综述。

关键词

子宫内膜异位症, 发病机制, 免疫炎症

Research Progress on the Pathogenesis of Endometriosis

Mimi Li¹, Wei Dai^{2*}

¹Obstetrics and Gynecology Department of Yiyuan County Traditional Chinese Medicine Hospital, Zibo Shandong

²Department of Physical Education, Yiyuan Maternal and Child Health Hospital, Zibo Shandong

Received: Apr. 27th, 2024; accepted: May 19th, 2024; published: May 28th, 2024

Abstract

Endometriosis (EMs) is a common and frequently occurring disease in women of childbearing age. Its lesions are extensive and diverse, and have invasiveness and metastasis similar to malignant tumors. It is highly recurrent and can also undergo malignant transformation, seriously affecting

*通讯作者。

women's health and quality of life. Although there have been numerous basic and clinical studies exploring the etiology and mechanism of EMs in recent years, there is still controversy over the exact etiology and pathogenesis of the development of EMs. More and more studies have shown that EMs are complex diseases that are interrelated with multiple factors such as genetics, hormones, immunity, and inflammatory microenvironment. This article reviews the recent research on the pathogenesis of EMs in epigenetics, immune inflammation, hormones, and other aspects.

Keywords

Endometriosis, Pathogenesis, Immune Inflammation

Copyright © 2024 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(Endometriosis, EMs)简称内异症,是指子宫内膜组织(腺体和间质)在子宫腔被覆内膜及子宫以外的部位出现、生长、浸润,反复出血,继而引发疼痛、不孕及结节或包块等[1]。这些异位病变最初多为卵巢斑点样病灶,后来发展为充满咖啡色液体的深部浸润性囊肿。异位病灶可以侵袭身体的各个器官,如膀胱、肾脏、输尿管、肺、胸膜等,但大部分发生在盆腔器官及腹膜,多见于卵巢、子宫骶韧带,其次是子宫及其他脏腹膜、直肠阴道隔等,也有其他部位的内异症,如腹壁、会阴切口、肺、胸膜等。子宫内膜异位症是育龄期妇女的常见病、多发病,其病变广泛,形态多样[2],具有类似恶性肿瘤的侵袭性和转移性,且极具复发性,亦可发生恶变,严重影响妇女的健康和生活质量。

多年来,有关EMs的病因及发病机制仍以 Sampson 经血逆流种植学说为主导理论被学者们广泛接受,90%的女性月经期都有经血逆流发生,而临床上却仅有 10%女性发生 Ems [3]。虽然近几年临床学者们就 EMs 病因及发病机制进行了大量的临床与基础研究,但是 EMs 发展的确切发病机制仍不清楚。越来越多的证据表明 EMs 是与遗传、激素、免疫、炎症微环境等多重因素相互联系的复杂疾病[4]。国内外文献报道,免疫炎症因素在 EMs 的发病机制中占有重要地位[5],许多研究表明[6] [7],多种免疫细胞,如中性粒细胞、巨噬细胞、T 细胞、NK 细胞及细胞因子等均参与 EMs 的发生、发展。子宫内膜异位症是一种免疫炎症性疾病,有大量证据表明子宫内膜异位症具有炎症性[8]。与正位子宫内膜相比,几种关键的炎症介质,包括 COX-2、IL-1 β 、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、PGE2 和 E2,在子宫内膜异位病变中升高[9]。本文就近年来 EMs 在表观遗传、免疫炎症、激素等方面发病机制的研究作一综述。

2. EMs 遗传、表观遗传机制

目前有几种学说可以解释子宫内膜异位症的起源,其中最受关注的理论主要有经血逆流种植学说、体腔上皮化生学说以及诱导学说[10]。目前,大家广泛认可的仍是 Sampson 的经血逆流学说,并且这一理论得到了子宫流出道阻塞女性具有更高的子宫内膜异位症患病风险这一事实的支持。但是经血逆流现象普遍存在,而 EMs 患者毕竟是少数,故而,该理论并不能很好地解释子宫内膜异位症相对于经血逆流低的发病率,也不能解释一些深部子宫内膜异位症(DIE)甚至盆腔外子宫内膜异位症的情况[11]。不像表浅型子宫内膜异位, DIE 位于内脏深部,多位于重要脏器,如肠道、输尿管和膀胱等。实际上, DIE 的病理特征类似于肿瘤转移,即单一或微肿瘤细胞群中存在干细胞样细胞,可经由淋巴管通路形成新的病

变[12]。近期, Suda [13]等人发现子宫内膜异位囊肿上皮细胞存在癌基因变异, 并发现正常子宫内膜上皮细胞也存在癌基因突变。研究学者们推测, 癌基因突变会克隆性扩大, 并可由经血逆流而出, 这也是卵巢子宫内膜异位囊肿形成的重要原因。但是, 现有的经血逆流模型并不能很好地解释 DIE 发生的原因。故而, 经血逆流理论一直被受怀疑。

近年来, 子宫内膜异位症的干细胞起源学说已成为学者们广泛关注的研究热点。研究证明, 子宫内膜干细胞包括胚胎残留来源干细胞或骨髓来源干细胞, 这些干细胞介导子宫内膜的周期性再生并发挥重要作用[14]。子宫内膜干细胞学说既与经血逆流植入理论相吻合, 又能较好地阐释 DIE 及内异症的发生机理。子宫内膜间质干细胞(MSCs)具有易于分离、富集等优点, 是目前国内外学者关注的热点。这些细胞位于基底肌和功能肌的血管周围区域, 它们负责产生功能性基质[15]。使用标记物 CD146、PDGFR-B 和 SUSD2, 可以从子宫内膜活检或月经脱落的血液中有效地分离出子宫内膜间充质干细胞[16] [17]。并且, 几种骨髓来源的干细胞群(BMDSCs), 包括间充质干细胞、造血干细胞和内皮祖细胞, 被认为有助于子宫内膜的生理性再生[18]。子宫内膜增生阶段, 循环中的上皮细胞、基质细胞持续增生, 内膜增厚。按照这一学说, 骨髓基质干细胞若不返回子宫内膜而是迷失于软组织, 就有可能出现子宫内膜异位症。由此来看, 在异位内膜中, 异位内膜与在位内膜之间存在一定的竞争关系。最近的证据表明, CXCL12/CXCR4 轴参与将 BMDSCs 募集到在位和异位子宫内膜组织。在癌症中 CXCL12/CXCR4 的激活已被证明可以增加金属蛋白酶的表达, 促进血管生成, 并募集内皮细胞以促进肿瘤进展和转移[19], CXCR4 是一种在干细胞表面表达的趋化因子受体, CXCL12 是其配体。CXCL12 在各种组织中的基质细胞和上皮细胞中表达, 尤其是来自发炎或损伤组织的基质细胞和上皮细胞[20]。一项体外研究表明, 生理性雌二醇(E2)增加小鼠骨髓干细胞对 CXCL12 和 CXCR4 的表达[21], 而孕激素(P4)增加其在人子宫内膜基质细胞中的表达。CXCR4 和 CXCL12 在子宫内膜异位上皮细胞中的表达水平高于正常子宫内膜[22]。

肿瘤相关基因突变在内异症中普遍存在, 如 DIE、内膜异位囊肿及医源性内异症等。尽管异位的子宫内膜表现为正常, 但在病理上却很难与在位的子宫内膜进行鉴别。然而, Anglesio [23]等人在 2017 年的研究报告中发现, 83% 的良性 DIE 病变包含体细胞突变, 26% 携带癌症驱动突变, 包括 KRAS、PIK3CA、ARID1A 和 PPP2R1A, 所有这些都局限于上皮细胞, 这些众所周知的基因在子宫内膜样癌和子宫内膜异位症相关卵巢癌中也经常发生突变[24], ARID1A 被归类为抑癌基因, 在人类许多癌症中检测到 ARID1A 失活突变, 最常见于子宫内膜衍生及相关癌症, 包括子宫内膜样癌、卵巢透明细胞癌和卵巢子宫内膜样癌。ARID1A [12]可能通过增加侵袭性和影响转化生长因子(TGF) β 信号通路, 进而影响 P4 信号通路, 从而促进子宫内膜异位症的临床表型。确定癌症相关基因的突变是否与临床 P4 耐药性有关非常重要, 因为 40% 的子宫内膜异位症女性表现 P4 耐药性(即对 P4 治疗无反应)。尽管异位子宫内膜与在位子宫内膜组织两者之间临床特点相近, 但已有研究表明二者在表观遗传学上有显著差异, miRNA 表达谱也有显著差异。Suryawanshi [25]等通过实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)方法检测了 6 例健康对照、7 例 EMs 患者及 7 例 EMs 相关性卵巢癌患者血浆中 1113 个 miRNA 的表达, 并鉴定出 23 个 miRNA 在 EMs 患者的血浆中存在显著表达差异, 并发现 3 种 miRNA (miR-16、miR-191 和 miR-195)具有潜在临床应用价值。研究表明, ESR1、ESR2、PGR、NR5A1、CYP19A1、HOX 基因簇和 GATA 家族基因的启动子甲基化异常, 基因和蛋白表达也发生了相应的变化[26], 因此, 我们提出假说: 调控内异症发生发展的关键基因可能是调控内异症发生发展的关键分子。

几项研究表明, 子宫内膜异位组织与在位子宫内膜组织之间的 miRNA 表达谱不同[27]。例如, 子宫内膜异位症中 miR-20a 的上调会降低靶标蛋白 DUSP2, 从而导致细胞外信号调节激酶(ERK)和前列腺素 E2 (PGE2)诱导的 FGF9 表达异常激活[28]。miR-200b 在异位内膜区低表达, 其靶基因 ZEB1、ZEB2 均高表达, 且两者均可促进内异症侵袭及增殖, 且 miRNA 靶基因多态性可能参与内异症发生发展。由此来看,

内异症(EMs)是一类具有高度异质性的表观遗传学疾病,可通过 DNA 甲基化,组蛋白修饰,miRNA 介导的基因表达,调控细胞生存、侵袭转移及血管新生。一些在子宫内膜异位细胞中失调的 miRNA 如 miR-200 家族,在子宫内膜异位症的进展中具有重要作用,其下调导致了 COX2、TGF- β 、IL-6、IL-8 和 Bcl2 的表达增加,使得炎症和抗凋亡途径激活,且 miRNA 调控的基因在类固醇通路、凋亡通路、血管生成通路、EMT 和组蛋白乙酰化、甲基化等表观遗传修饰中也发挥重要作用[29]。

3. EMs 免疫炎症机制

近年来,免疫炎症因素在 EMs 发生发展过程中的作用逐渐受到重视,人们认为 EMs 就是一种免疫相关的炎症性疾病[8],且有研究表明,EMs 患者腹腔液中炎症反应活跃,炎症细胞的聚集增强,多种炎症因子的表达与健康妇女相比存在显著差异[30]。在健康妇女中,逆流经血进入腹腔后会被立即清除,而 EMs 患者具有独特的免疫炎症微环境,经血中异位子宫内膜细胞可逃离免疫监视作用而形成内异症病灶[8]。研究表明,异位子宫内膜细胞有着不同的免疫表型和生物活性,可以激活腹腔内中性粒细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞等参与炎症反应[31]。通过近年的文献发现,免疫学因素在 EMs 的发病机制中占有重要地位,许多研究表明,多种免疫细胞如中性粒细胞、巨噬细胞、T 细胞和 NK 细胞等均参与 EMs 的发生与发展。研究发现,子宫内膜细胞自噬受卵巢激素调控,诱导免疫细胞浸润,在子宫内膜脱落、组织修复、防止感染等过程中扮演重要角色,同时,自噬异常及其介导的免疫紊乱也是内异症发生发展的重要因素[32]。

血小板参数已被提议作为许多疾病的炎症标志物[33],血小板平均体积(MPV)与各种炎症性疾病有关,包括炎症性息肉、糖尿病、肠易激综合征、恶性肿瘤和肥胖。血小板压积(PCT)是血小板总体积在血液中体积的百分比,被认为是炎症的潜在标志。此外,血小板/淋巴细胞比例(PLR)及系统性免疫炎症性指标(SII)是近年来发现的一种新型炎症指标,最近有报道可反映炎症状态。血小板是骨髓中巨核细胞不断产生的细胞质碎片,携带有巨核细胞的部分细胞质,其内部无细胞核以及染色体 DNA,只有来源于巨核细胞的部分 mRNA,一旦形成后就无法合成新的 mRNA。正常情况下血小板呈静息状态,而活化后的血小板能够聚集、黏附及释放大量生物活性因子,促进 EMs 的发生与进展[34]。血小板除了在止血和调节 5-HT 中的作用外,还与免疫调节有关[35]。活化的血小板在多种生理和病理条件下均具有炎症功能。活化血小板在子宫内膜异位症病理过程中起着重要作用,但其作用只是导致内异症发展的一个重要因素[34]。

3.1. 血小板诱导 EMs 中免疫炎症反应

血小板是一种重要的免疫调节分子,在机体免疫应答中发挥重要作用。血小板能够表达介导血小板与白细胞、病原体、病原体分泌物和炎症状态下内皮细胞相互作用产生的表面受体,活化后的血小板能黏附到中性粒细胞和单核细胞表面,并与淋巴细胞相互作用[36]。目前大量的研究均证实了,炎症和免疫因素与 EMs 的发生和发展有着重要的联系[37],尤其是慢性盆腔炎不但是 EMs 发病表现之一,而且已成为一个有利于 EMs 发展的因素。前期研究发现,血小板可通过调节 P-selectin、CD40 等蛋白的表达,与循环白细胞发生作用,从而诱导血小板-白细胞聚集体的形成。血小板可经 CD40-CD154 与 DCs (DCs)结合,活化 DCs,增强获得性免疫[38]。树突状细胞(endritic cell, DC)是一种抗原呈递细胞,能够识别和捕获抗原,促进幼稚 T 细胞的分化,从而诱导抗原特异性免疫反应,病变内活化的 DC 激活 T 细胞,导致 EMs 早期病变的损伤[39]。EMs 中单核细胞的骨髓源性抑制细胞(Mo-MDSCs)和调节性 T 细胞(Tregs)的扩增参与 EMs 患者腹腔免疫抑制微环境的形成,从而促进 EMs 的进展[40]。与健康女性相比,EMs 患者体内有更高浓度的 Tregs 细胞,而高浓度的 Tregs 细胞能够抑制机体对异位病灶采取的免疫反应,从而促进抗炎环境形成,导致内膜细胞异位种植和生长。Treg 细胞是 EMs 进程中的关键分子,其对 TGF- β

等药物的敏感性更高, 而激活的血小板可分泌 TGF- β 等多种生物活性因子, 两者的交互作用如何值得进一步研究[34]。

3.2. 血小板介导 EMs 中氧化应激反应

近年来, 国内外研究表明, 内异症可导致氧化应激, 而氧化应激在 EMs 进展中起重要作用[41]。内异症患者子宫内膜有周期性的损伤与修复, 这一过程涉及到包括炎症、凝血等在内的多种系统共同参与[42]。相关研究提示, 氧化应激反应(OS)已经被认为是一种与子宫内膜异位症发生与发展相关的潜在因素[43], Lousse [44]等提出 EMs 的本质是慢性炎症反应, 而炎症反应所介导的氧化应激反应是促使疾病进展及产生相应临床表现的直接原因, 并且氧化应激反应水平与 EMs 程度呈正相关。既往认为血小板参与止血、血栓形成和伤口修复等多个环节, 但近年来的研究发现, 血小板在炎症反应中同样扮演着重要角色。赵艳[45]等研究中提示了复发性流产患者的 PDW 显著增高, 说明此类疾病患者体内血小板形态出现变化, 从而对 PDW 产生直接影响。Estaras [46]等研究指出, 在子宫内膜异位症发生、发展过程中, 异位内膜细胞表达对氧磷酶-1 (PON-1)的能力减少, 导致氧化应激反应增强, 促使其获得强大的增殖能力。也有研究显示, 逆行入盆腹腔的经血细胞破裂后产生的血红素和铁离子, 可抑制 PON-1 产生, 触发氧化应激, 促使子宫内膜细胞异位黏附并生长[47]。何海燕[48]等研究发现, 内异症患者血清 PON-1 水平明显降低, 与 Arenas [49]等研究内异症患者卵泡微环境中 PON-1 水平较低的观点相符, 揭示了 PON-1 表达下调可能是异位内膜细胞生长、增殖的必要条件。最新研究指出, 内异症的本质是一种慢性炎症性疾病, 而 PON-1 表达下调可以激活巨噬细胞, 引起炎症反应, 促进异位内膜细胞侵袭和生长[50]。

3.3. 血小板促进 EMs 中 EMT 发生

上皮间质转化(EMT)是一种在生理和病理状态下由上皮向间质转化, 并伴有形态和基因表达变化的过程。EMT 参与胚胎形成、组织器官发育及器官纤维化和肿瘤的形成[51]。TGF- β 信号通路是发育中涉及的主要途径之一, 负责调节胚胎发生, 维持人体组织稳态, 调节不同细胞类型中的增殖、分化、凋亡和迁移[52]。TGF- β 1 是目前发现的最重要的致纤维化因子, 可激活其下游 Smads 蛋白家族, 调控相关基因表达, 诱导 EMT, 使成纤维细胞分泌大量胶原并减少对细胞外基质的降解, 是纤维化形成的重要启动因素[53]。活化血小板能够释放大量 TGF- β 1, TGF- β 对细胞的生长、分化和免疫功能均有重要的调节作用, 也是诱导 EMT 的重要细胞活性因子[54], 血小板分泌的 TGF- β 1 可以激活细胞 TGF- β /Smad 信号通路, 促进 EMs 疾病中 EMT 发生。

4. EMs 激素调节作用

EMs 是一种雌激素依赖性疾病, 子宫内膜的增殖和分化主要由雌、孕激素介导, 研究表明异位子宫内膜组织中存在雌激素、孕激素和雄激素受体, 而雌激素依赖和孕激素抵抗也是导致子宫内膜异位症预后不良的主要原因之一[29]。子宫内膜异位症患者和非子宫内膜异位症患者之间子宫内膜的差异之一是内异症患者表现出较低的 PR 通路活性和较高的 ER 通路活性。当将子宫内膜异位组织与在位子宫内膜进行比较时, 差异更为显著[25]。由于 PR 活性降低不能再有效拮抗促炎性 ER 通路, 从而促进了 EMs 的炎症反应, 然而, 局部 E2 产生增加和内在 ER- β 通路激活, 又进一步加重了炎症反应。研究发现[55], 选择性使用 ER- β 拮抗剂可抑制小鼠子宫内膜异位症的生长。ER- β 还通过与细胞质炎性体的成分相互作用来增加 IL-1 β , 从而增强细胞粘附和增殖特性。该报告还显示, ER- β 可通过上调 IL-1 β , 抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)介导的凋亡和炎性反应, 进而促进异位内膜的粘附、增殖, 提示其可能是通过这一机制逃逸了机体的固有免疫监控。ER- β 信号途径可通过上皮-间充质转换(EMT), 进而促进肿瘤侵袭, 是异位子宫

内膜的重要特征。雌激素受体(ER- β)是雌激素受体(ER)的重要受体,而雌激素受体(ER- β)是雌激素受体(ER)的上游调控因子。

ER- β 活性增强还通过负反馈作用于其启动子区域进一步下调 PR 表达, PR 活性的降低促进了 E2 的合成,同时,异位内膜组织中 E2 浓度的增加也会进一步激活了内质网通路。与在位子宫内膜相比,异位内膜组织具有更高的芳香化酶活性,这会导致 E2 产生增加, E2 在局部积累并增强 ER- β 活性,从而促进子宫内膜异位症的发生、疾病进展及 P4 抵抗[56]。由此推测,ER- β 可能是内异症发病机制的中心环节。激素治疗的目标是维持局部低雌激素状态,口服避孕药的目的是抑制卵巢 E2 的产生和排卵。除了抑制卵巢类固醇激素的生成外,孕激素还诱导异位子宫内膜组织的蜕膜化和凋亡。这也是临床上常用高效孕激素如孕三烯酮治疗 EMs 的原因所在,它能通过抗雌激素和孕激素的作用,阻止激素的过量表达,使异位内膜萎缩和失活,达到控制疾病的目的,从而有效控制病情进展。

综上,我们推测:异位子宫内膜炎症因子释放,ROS 生成,EMT,雌激素依赖性和孕激素抵抗,表观遗传学变化等均是 EMs 发病的关键环节。内异症(EM)患者存在局部炎症及免疫紊乱,但其发病机制尚不明确,有充分的证据显示子宫内膜异位症存在炎症反应。与异位子宫内膜相比,子宫内膜异位病变中的几种关键炎症介质(包括 COX-2、IL-1 β 、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、PGE2 和 E2)升高[56] [57],这些介质的协同作用以维持和加重炎症。内异症患者子宫内膜环氧合酶-2 (COX-2)较正常女性子宫内膜高表达,而环氧合酶-2 (COX-2)在异位内膜组织表达更高。此外,IL-1 β 还会增加 COX-2 表达,从而上调 PGE2,子宫内膜异位基质细胞的 PGE2 水平升高,从而诱导 E2 的产生,这反过来又促进局部炎症[58]。因此,E2 与 PGE2 可形成一个正反馈回路,促进炎症反应,免疫应答,促进血管生成,促进内膜的存活。此外,在 EMs 患者中,也有大量的中性粒细胞出现,并且有可能在病灶内的新血管形成过程中起着重要作用[36]。目前多种研究表明,嗜中性细胞可促进 EMs 形成,但多以其分泌的细胞因子为基础,其分泌促炎症因子 VEGF, IL-8, IL-12, CXCL10, CXCL12 等[38]。研究发现,内异症患者血清、腹膜液及异位病灶均出现异常的免疫炎症反应,尤其是炎症因子(TNF- α)、白介素-1 β (TNF- α)、白介素-1 β (IL-6)、IL-17 等介素(IL-17)的表达。然而,大多研究都是单中心的,难免存在样本量小、选择偏倚等缺点,未来还需要大样本多中心的研究进一步验证。由于炎症免疫应答在子宫内膜异位症的发生和进展中起着至关重要的作用,因此该病被认为是一种免疫相关的慢性炎症性疾病[59]。故而,这些促炎细胞因子有望被研究成为诊断 EMs 非侵入性血清生物标志物或治疗疾病的潜在靶点。

参考文献

- [1] 中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(12): 812-824.
- [2] 辛华, 郑定容, 周伟. 米非司酮联合补肾活血方药治疗子宫内膜异位症的疗效观察[J]. 中国医药导报, 2010, 7(10): 116.
- [3] 李荣, 乔杰. 生殖内分泌疾病诊断与治疗[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2013: 245-246.
- [4] Agana, A.S., Garzon, S., Gotte, M., Vigano, P., Franchi, M., Ghezzi, F., *et al.* (2019) The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 5615. <https://doi.org/10.3390/ijms20225615>
- [5] 陈霄, 吴小颖, 安明. 血清 CXC 趋化因子配体 14 和肿瘤坏死因子超家族成员 13 水平对卵巢子宫内膜异位症患者术后复发的预测价值[J]. 中国医药, 2023, 18(9): 1366-1370.
- [6] 汪璐, 蒋艳萍, 彭亚琴, 等. 子宫内膜异位症患者腹腔 Th17 细胞和 Th17.1 细胞检测及致炎活性分析[J]. 微循环学杂志, 2022, 32(4): 21-26.
- [7] 林丽娜, 丛慧芳. 免疫细胞参与子宫内膜异位症发病机制的研究进展[J]. 河北医学, 2022, 28(7): 1223-1226.
- [8] Suryawanshi, S., Huang, X., Elishaev, E., *et al.* (2014) Complement Pathway Is Frequently Altered in Endometriosis

- and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Clinical Cancer Research*, **20**, 6163-6174. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1338>
- [9] 张华文. 粘蛋白4基因多态性与子宫内膜异位症的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2021. <https://doi.org/10.27466/D.Cnki.Gzzdu.2021.004334>
- [10] Burney, R.O. and Giudice, L.C. (2012) Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis. *Fertility and Sterility*, **98**, 511-519. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>
- [11] D'Hooghe, T.M. and Debrock, S. (2002) Endometriosis, Retrograde Menstruation and Peritoneal Inflammation in Women and in Baboons. *Human Reproduction Update*, **8**, 84-88. <https://doi.org/10.1093/humupd/8.1.84>
- [12] Wang, Y., Nicholes, K. and Shih, I.M. (2020) The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **15**, 71-95. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654>
- [13] Suda, K., Nakaoka, H., Yoshihara, K., Ishiguro, T., Tamura, R., Mori, Y., Yamawaki, K., Adachi, S., Takahashi, T., Kase, H., Tanaka, K., Yamamoto, T., Motoyama, T., Inoue, I. and Enomoto, T. (2018) Clonal Expansion and Diversification of Cancer-Associated Mutations in Endometriosis and Normal Endometrium. *Cell Reports*, **24**, 1777-1789. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.037>
- [14] Fraunhoffer, N.A., Meilerman, Abuelfafia, A., Stella, I., et al. (2015) Identification of Germ Cell-Specific VASA and IFITM3 Proteins in Human Ovarian Endometriosis. *Journal of Ovarian Research*, **8**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1186/s13048-015-0193-8>
- [15] Gunjal, P., Bhartiya, D., Metkari, S., Manjramkar, D. and Patel, H. (2015) Very Small Embryonic-Like Stem Cells Are the Elusive Mouse Endometrial Stem Cells—A Pilot Study. *Journal of Ovarian Research*, **8**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s13048-015-0138-2>
- [16] Bhartiya, D. and James, K. (2017) Very Small Embryonic-Like Stem Cells (VSELs) in Adult Mouse Uterine Perimetrium and Myometrium. *Journal of Ovarian Research*, **10**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s13048-017-0324-5>
- [17] Parasar, P., Sacha, C.R., Ng, N., McGuirk, E.R., Chinthala, S., Ozcan, P., Lindsey, J., Salas, S., Laufer, M.R., Missmer, S.A. and Anchan, R.M. (2017) Differentiating Mouse Embryonic Stem Cells Express Markers of Human Endometrium. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **15**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0273-2>
- [18] Becker, C.M., Beaudry, P., Funakoshi, T., Benny, O., Zaslavsky, A., Zurakowski, D., Folkman, J., D'Amato, R.J. and Ryeom, S. (2011) Circulating Endothelial Progenitor Cells Are Up-Regulated in a Mouse Model of Endometriosis. *The American Journal of Pathology*, **178**, 1782-1791. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.12.037>
- [19] Lai, C.Y., Yamazaki, S., Okabe, M., Suzuki, S., Maeyama, Y., Iimura, Y., Onodera, M., Kakuta, S., Iwakura, Y., Nojima, M., Otsu, M. and Nakauchi, H. (2014) Stage-Specific Roles for CXCR4 Signaling in Murine Hematopoietic Stem/Progenitor Cells in the Process of Bone Marrow Repopulation. *Stem Cells*, **32**, 1929-1942. <https://doi.org/10.1002/stem.1670>
- [20] Hattori, K., Heissig, B. and Rafii, S. (2003) The Regulation of Hematopoietic Stem Cell and Progenitor Mobilization by Chemokine SDF-1. *Leukemia & Lymphoma*, **44**, 575-582. <https://doi.org/10.1080/1042819021000037985>
- [21] Moridi, I., Mamillapalli, R., Cosar, E., Ersoy, G.S. and Taylor, H.S. (2017) Bone Marrow Stem Cell Chemotactic Activity Is Induced by Elevated CXCL12 in Endometriosis. *Reproductive Sciences*, **24**, 526-533. <https://doi.org/10.1177/1933719116672587>
- [22] 刘佩岩, 王凤玲. 浅谈趋化因子 CXCL12 在冠心病及肿瘤中的研究现状[J]. 化工时刊, 2022, 36(1): 16-19. <https://doi.org/10.16597/J.Cnki.Issn.1002-154x.2022.01.006>
- [23] Anglesio, M.S., Papadopoulos, N., Ayhan, A., Nazeran, T.M., Noë, M., Horlings, H.M., Lum, A., Jones, S., Senz, J., Seekin, T., Ho, J., Wu, R.C., Lac, V., Ogawa, H., Tessier-Cloutier, B., Alhassan, R., Wang, A., Wang, Y., Cohen, J.D., Wong, F., Hasanovic, A., Orr, N., Zhang, M., Popoli, M., McMahon, W., Wood, L.D., Mattox, A., Allaire, C., Segars, J., Williams, C., Tomasetti, C., Boyd, N., Kinzler, K.W., Gilks, C.B., Diaz, L., Wang, T.L., Vogelstein, B., Yong, P.J., Huntsman, D.G. and Shih, I.M. (2017) Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 1835-1848. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614814>
- [24] Anglesio, M.S., Bashashati, A., Wang, Y.K., Senz, J., Ha, G., Yang, W., Aniba, M.R., Prentice, L.M., Farahani, H., Li, Chang, H., Karnezis, A.N., Marra, M.A., Yong, P.J., Hirst, M., Gilks, B., Shah, S.P. and Huntsman, D.G. (2015) Multifocal Endometriotic Lesions Associated with Cancer Are Clonal and Carry a High Mutation Burden. *The Journal of Pathology*, **236**, 201-209. <https://doi.org/10.1002/path.4516>
- [25] Suryawanshi, S., Vlad, A.M., Lin, H.M., et al. (2013) Plasma MicroRNAs as Novel Biomarkers for Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Clinical Cancer Research*, **19**, 1213-1224. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2726>
- [26] Wang, L., Zhao, J., Li, Y., Wang, Z. and Kang, S. (2019) Genome-Wide Analysis of DNA Methylation in Endometriosis Using Illumina Human Methylation 450 K BeadChips. *Molecular Reproduction and Development*, **86**, 491-501. <https://doi.org/10.1002/mrd.23127>

- [27] Ibrahim, S.A., Yip, G.W., Stock, C., Pan, J.W., Neubauer, C., Poeter, M., Pupjalis, D., Koo, C.Y., Kelsch, R., Schüle, R., Rescher, U., Kiesel, L. and Götte, M. (2012) Targeting of Syndecan-1 by MicroRNA MiR-10b Promotes Breast Cancer Cell Motility and Invasiveness via a Rho-GTPase- and E-Cadherin-Dependent Mechanism. *International Journal of Cancer*, **131**, E884-E896. <https://doi.org/10.1002/ijc.27629>
- [28] Hsiao, K.Y., Lin, S.C., Wu, M.H. and Tsai, S.J. (2015) Pathological Functions of Hypoxia in Endometriosis. *Frontiers in Bioscience*, **7**, 309-321. <https://doi.org/10.2741/e736>
- [29] 王琰, 谢广妹, 刘佳. 子宫内膜异位症发病研究进展[J]. 甘肃科技纵横, 2022, 51(6): 84-88, 92.
- [30] 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>
- [31] Vetvicka, V., Laganà, A.S., Salmeri, F.M., et al. (2016) REgulation of Apoptotic Pathways during Endometriosis: From the Molecular Basis to the Future Perspectives. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **294**, 897-904. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4195-6>
- [32] Shen, H.H., Zhang, T., Yang, H.L., Lai, Z.Z., Zhou, W.J., Mei, J., Shi, J.W., Zhu, R., Xu, F.Y., Li, D.J., Ye, J.F. and Li, M.Q. (2021) Ovarian Hormones-Autophagy-Immunity Axis in Menstruation and Endometriosis. *Theranostics*, **11**, 3512-3526. <https://doi.org/10.7150/thno.55241>
- [33] Wei, Y., Feng, J., Ma, J., Chen, D., Xu, H., Yin, L. and Chen, J. (2022) Characteristics of Platelet-Associated Parameters and Their Predictive Values in Chinese Patients with Affective Disorders. *BMC Psychiatry*, **22**, Article No. 150. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03775-9>
- [34] 倪喆鑫, 张丹英, 姚睿婷, 翟东霞, 俞瑾, 孙帅. 活化血小板在子宫内膜异位症病理过程中的作用及抗血小板相关药物的治疗[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(12): 1250-1254.
- [35] Koupenova, M., Clancy, L., Corkrey, H.A. and Freedman, J.E. (2018) Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis. *Circulation Research*, **122**, 337-351. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310795>
- [36] 王嵩, 宋殿荣. 血小板及相关因子功能的异常与子宫内膜异位症发病机制的关系[J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(3): 279-282, 300.
- [37] Mu, F., Harris, H.R., Rich-Edwards, J.W., et al. (2018) A Prospective Study of Inflammatory Markers and Risk of Endometriosis. *American Journal of Epidemiology*, **187**, 515-522. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx272>
- [38] Semple, J.W., Italiano Jr., J.E. and Freedman, J. (2011) Platelets and the Immune Continuum. *Nature Reviews Immunology*, **11**, 264-274. <https://doi.org/10.1038/nri2956>
- [39] 于玲玉, 孙振高. 子宫内膜异位症的免疫学发病机制研究现状[J]. 中国生育健康杂志, 2021, 32(2): 187-189.
- [40] 魏佳慧, 吴玉梅. 腹腔免疫微环境改变与子宫内膜异位症相关性研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(11): 2183-2187.
- [41] 和儒林, 刘玉环. 活性氧簇、氧化应激与子宫内膜异位症的关系研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(3): 206-209.
- [42] 王之丰, 周洋, 丁怡娜, 等. 外周炎症因子、凝血指标在评估子宫内膜异位症患者盆腔粘连中的价值[J]. 检验医学, 2021, 36(10): 1050-1054.
- [43] 高倩倩, 王晨, 李壮壮, 林晓婷, 于楠, 邱晓红. HMGB1 在子宫内膜异位症炎症反应中的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(3): 579-582.
- [44] Lousse, J.C., Van Langendonck, A., Defrere, S., Ramos, R.G., Colette, S. and Donnez, J. (2012) Peritoneal Endometriosis Is An Inflammatory Disease. *Frontiers in Bioscience*, **4**, 23-40.
- [45] 赵艳, 何学太. 血小板分布宽度中性粒细胞与淋巴细胞比值联合检测对复发性流产患者的诊断价值[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(12): 2156-2157.
- [46] Estaras, M., Peña, F.J., Tapia, J.A., et al. (2020) Melatonin Modulates Proliferation of Pancreatic Stellate Cells through Caspase-3 Activation and Changes in Cyclin A and D Expression. *Journal of Physiology and Biochemistry*, **76**, 345-355. <https://doi.org/10.1007/s13105-020-00740-6>
- [47] 洪芳青, 方海娅, 林平. 氧化应激指标在中重度卵巢子宫内膜异位症发病中的作用及诊断效能研究[J]. 中国性科学, 2022, 31(6): 87-91.
- [48] 何海燕, 岳娟, 周麟, 宋琪, 李荣. 氧化应激指标与子宫内膜异位症的关系及对病情严重程度的评估价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(23): 4484-4488.
- [49] Arenas, M., Ramos, J., Tomas, E.R., et al. (2020) Can Be the Determination of Serum Paraoxonase-I Be Useful to

- Predict Prognosis in Breast Cancer Patients after Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **108**, 53-54. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.1105>
- [50] Younis, A., Hawkins, K., Mahini, H., *et al.* (2018) Serum Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-6, Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Paraoxonase-1 Profiles in Women with Endometriosis, PCOS, or Unexplained Infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **31**, 1445-1451. <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0237-9>
- [51] Thiery, J.P. (2003) Epithelial—Mesenchymal Transitions in Development and Pathologies. *Current Opinion in Cell Biology*, **15**, 740-746. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2003.10.006>
- [52] 袁少艳, 何秀萍. 上皮-间质转化(EMT)在上皮性卵巢癌的作用[J]. 中国生育健康杂志, 2020, 31(6): 588-589, 593.
- [53] 陈希琦, 张晓双, 周永坤, 朱勇. TGF- β 1/Smads 信号通路在纤维化疾病中的研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(2): 351-354.
- [54] 林斯丽, 段华. 上皮间质转化在子宫腺肌病中的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(6): 642-645.
- [55] Han, S.J., Jung, S.Y., Wu, S.P., Hawkins, S.M., Park, M.J., Kyo, S., Qin, J., Lydon, J.P., Tsai, S.Y., Tsai, M.J., DeMayo, F.J. and O'Malley, B.W. (2015) Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. *Cell*, **163**, 960-974. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.034>
- [56] Han, S.J., Hawkins, S.M., Begum, K., Jung, S.Y., Kovanci, E., Qin, J., Lydon, J.P., DeMayo, F.J. and O'Malley, B.W. (2012) A New Isoform of Steroid Receptor Coactivator-1 Is Crucial for Pathogenic Progression of Endometriosis. *Nature Medicine*, **18**, 1102-1111. <https://doi.org/10.1038/nm.2826>
- [57] Juhasz-Böss, I., Fischer, C., Lattrich, C., Skrzypczak, M., Malik, E., Ortmann, O. and Treeck, O. (2011) Endometrial Expression of Estrogen Receptor β and Its Splice Variants in Patients with and without Endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **284**, 885-891. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1768-7>
- [58] Bulun, S.E., Lin, Z., Imir, G., Amin, S., Demura, M., Yilmaz, B., Martin, R., Utsunomiya, H., Thung, S., Gurates, B., Tamura, M., Langoi, D. and Deb, S. (2005) Regulation of Aromatase Expression in Estrogen-Responsive Breast and Uterine Disease: From Bench to Treatment. *Pharmacological Reviews*, **57**, 359-383. <https://doi.org/10.1124/pr.57.3.6>
- [59] Hou, W.J., Yang, H.L., Shao, J., Mei, J., Chang, K.K., Zhu, R. and Li, M.Q. (2019) Anti-Inflammatory Cytokines in Endometriosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 2111-2132. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03056-x>