

子宫内膜异位症中干细胞与免疫炎症机制的研究进展

肖婷, 马瑛*

西南医科大学附属医院妇产科, 四川 泸州

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

摘要

子宫内膜异位症(EMT)是一种慢性激素依赖性炎症性疾病, 作为常见妇科疾病之一, 对患者身心健康与生活质量均产生显著负面影响, 且其发病机制至今尚不明确, 导致其早诊早治困难, 多数病情进展, 进而造成不孕甚至癌变。近来, 炎症免疫紊乱、子宫内膜细胞异位黏附及细胞异常侵袭增殖等被认为是内异症核心病理环节, 干细胞学说及免疫炎症学说已成为EMT发病机制的研究热点, 相关炎症通路关键因子及干细胞表面标志物为EMT的发病和诊疗提供了重要参考。本文基于干细胞学说及免疫炎症学说在EMT发病中的作用进行综述, 以期为该疾病的发病提供新思路。

关键词

子宫内膜异位症, Toll样受体, SOX2, 免疫炎症学说, 干细胞学说

Research Advances in Stem Cell-Mediated Immune and Inflammatory Mechanisms in Endometriosis

Ting Xiao, Ying Ma*

Department of Obstetrics and Gynecology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou Sichuan

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: March 31, 2026

Abstract

Endometriosis (EMT) is a chronic hormone-dependent inflammatory disease. As one of the common

*通讯作者。

gynecological conditions, it significantly impacts patients' physical and mental health as well as their quality of life. Its pathogenesis remains unclear, hindering early diagnosis and treatment. Consequently, most cases progress, leading to infertility or even malignant transformation. Recent research identifies inflammatory immune dysregulation, ectopic adhesion of endometrial cells, and abnormal cellular invasion and proliferation as core pathological mechanisms. The stem cell theory and immune-inflammatory theory have emerged as key research focuses in elucidating EMT pathogenesis. Key factors in related inflammatory pathways and stem cell surface markers provide crucial insights for understanding the disease's development and guiding its diagnosis and treatment. This review examines the roles of stem cell theory and immune-inflammatory theory in endometriosis pathogenesis, aiming to offer novel insights into the disease's development.

Keywords

Endometriosis, Toll-Like Receptors, SOX2, Immune-Inflammatory Hypothesis, Stem Cell Hypothesis

Copyright © 2026 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

子宫内异位症(简称内异症, endometriosis, EMT)是指子宫内膜组织(腺体和间质)出现在子宫体以外的部位,可侵袭全身各器官组织,其中卵巢子宫内膜异位症(Ovarian Endometriosis, OEM)是 EMT 最常见类型。随着社会经济状况、剖宫产率及人工流产人数上升等多因素影响,内异症发病率仍有逐年上升趋势,影响着全世界约 10% (1.9 亿)的育龄期女性[1],其主要临床表现为慢性盆腔痛、继发性痛经进行性加重、性交痛及不孕等,对女性生活质量、身心健康和生殖健康都产生重大不良影响[2] [3]。尽管内异症是一种良性疾病,却具有远处转移、种植、侵袭等恶性肿瘤的生物学特征[4],且具有向恶性肿瘤转化的潜能。目前已有研究表明 EMT 患者卵巢癌患病风险较正常女性升高 2~3 倍[5],约 0.5%~1%的 EMT 可转化为恶性肿瘤,最常发生在性腺,其中卵巢占 78.7% [6],称为子宫内膜异位症相关性卵巢癌(Endometriosis-associated ovarian cancer, EAOC),其主要组织类型为子宫内膜样癌和卵巢透明细胞癌,具体癌变机制尚不明确[7]-[9]。因此,内异症的诊治时机尤为重要,2/3 的 EMs 患者在青春期即出现临床症状,但因其确诊金标准为腹腔镜检查及术后组织病理学检查,导致从症状初发到明确诊断间存在 4~12 年的诊断延迟[10],而诊断延迟可导致病情进一步加重,影响患者的疗效和预后,复发风险也会随之升高。由于 EMT 发病机制复杂,目前尚无根治性疗法,其早诊早治的核心在于明确其发病机制,找到针对性诊治靶点,现临床治疗主要实行长期综合管理,力求达到缓解症状、促进生育、预防复发的目标[11]。然而,对内异症发病机制的研究虽已有近百年历史,但仍未能完全阐明。目前普遍认同的内异症发病机制包括种植学说、体腔上皮化生学说、免疫炎症学说、干细胞学说及子宫内膜在位决定论等,但尚无任一假说能单独覆盖内异症所有病例特点。本文旨在对子宫内膜异位症发病机制研究进展进行综述,重点阐述干细胞理论、炎症学说及其关键分子的研究现状,同时简要概述其他相关机制与诊疗现状,为该病的临床诊治提供一定理论依据。

2. 种植学说与在位内膜决定论

Sampson 提出的种植学说(月经逆行理论)自 1920s 以来被广泛接受[12],其强调子宫内膜碎片组织经输卵管逆流进入腹腔,种植并侵入卵巢、盆腔及腹膜表面,种植部位炎细胞聚集,周围新生血管生成,

内膜细胞增殖, 进而形成内膜异位病灶。另外, 医源性操作时引起的子宫内膜黏附、种植于宫颈及阴道组织破损处、卵巢以及手术切口而引起子宫内膜异位症[13]。其后, 由于① 全球高达 80%~90% 的育龄期女性存在经血逆流, 而仅有 10%~15% 女性患有子宫内膜异位症[14]; ② 未行经女孩及男性也可患有内异症[15]; ③ 经血逆流可解释骨盆或腹腔内的子宫内膜异位症, 但无法解释腹膜腔外远端子宫内膜异位症的发生机制, 故该理论被指出并不能解释所有内异症病例, 后期存在较大争议。近年来, 郎景和院士率先提出“在位内膜决定论”, 明确提出异位子宫内膜得以形成病灶并引发临床症状的核心机制, 在于其内膜细胞需成功突破腹腔液中的炎性因子、腹腔免疫细胞及腹膜细胞外基质三道防线, 同时完成黏附、侵袭及血管生成三个关键病理过程。该病变的发生与否及进展程度, 主要取决于在位子宫内膜的生物学特性, 这一特性具体体现为在位子宫内膜与正常子宫内膜之间存在的基因表达差异[16]。与此同时, 郎景和院士在深入探究内异症病灶形成机制的过程中进一步提出, 逆流经血中的子宫内膜组织要在盆腔其他部位实现种植生长, 需满足四个必要条件。其一, 逆流经血中需含有完整的子宫内膜组织; 其二, 内膜碎片中的腺上皮细胞与间质细胞需维持一定的活性, 这是组织种植的基础; 其三, 此类活性细胞需能顺利黏附并定植于盆腔脏器表层, 并完成定植过程; 其四, 盆腔内病灶的解剖分布需与输卵管播散模式相匹配。只有同时满足上述所有条件, 子宫内膜组织才能顺利定植并形成异位病灶[17], 该理论进一步修正并补充了种植学说的核心内容, 完善了其理论体系。

3. 干细胞学说

干细胞学说是近年来内异症发病机制研究的重大突破, 该理论的提出有效弥补了传统内膜种植学说的不足, 尤其对于深部浸润型内异症(deep infiltrating endometriosis, DIE)和腹膜外异位病灶的形成给出了合理解释[18]。子宫内膜是一个具有高度再生能力的组织, 每月随月经周期发生周期性增生、分泌及脱落, 这种动态再生能力提示其组织内存在可长期维持自我更新及多向分化潜能的干/祖细胞, 这是干细胞学说成立的核心基础[19]。该理论认为, 内异症的“种子”并非仅是成熟的腺体/间质细胞碎片, 更可能包含具有克隆形成、长期自我更新与多向分化潜能的子宫内膜干/祖细胞(endometrial stem/progenitor cells, EnSCs), 干细胞的异常迁移、定植及分化与 EMT 形成密切相关, 其在逆流经血、血行或淋巴播散、医源性移植等过程中到达异位部位[20], 并在炎症、雌激素优势、低氧、免疫逃逸等适宜“土壤”中存活扩增, 最终形成异位病灶, 并维持异位病灶的长期存在和发展, 因此干细胞学说在某种程度可视为内膜种植学说的必然发展步骤[21]。1978 年, Chan 等首次提出子宫内膜中可能存在干细胞样细胞[22], 而真正为 EnSCs 存在提供直接证据的是 2004 年 Gargett 团队的研究, 该团队从人子宫内膜组织中分离出具有克隆形成能力的细胞群, 证实其具备干细胞的核心特性[23]。目前研究认为, 与内异症发病相关的干细胞主要包括子宫内膜干细胞(endometrial stem cells, EnSCs)、骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs), 此外, 脐带间充质干细胞、脂肪间充质干细胞等也可能参与该病的发生过程[24] [25]。

3.1. 子宫内膜干细胞(EnSCs)与内异症

EnSCs 是内异症相关干细胞来源的核心, EnSCs 主要分布于子宫内膜基底层及血管周围, 分为上皮干细胞和间质干细胞两类, 分别负责子宫内膜上皮组织和间质组织的再生与修复[26]。郎景和院士“在位内膜决定论”指出, EnSCs 异常是异位病灶形成的关键[27]; Liu Y.等研究也发现内异症患者的在位子宫内膜中 EnSCs 的数量显著高于正常女性, 且其自我更新能力、增殖及侵袭能力均明显增强, 这可能是内异症发病的重要细胞学基础[28]。近年来, 针对 DIE、卵巢子宫内膜异位囊肿(ovarian endometrioma, OMA)及配对在位子宫内膜开展的体细胞突变与克隆谱系研究(高通量测序), 为“干细胞/克隆起源”理论提供了更直接证据[29]。此外, 单细胞转录组与空间转录组研究进一步完善了 EnSCs 的特性认知, 有研究证

实, 内异症不同类型病灶(卵巢囊肿型、腹膜浅表型、深部浸润型)并非同质性组织, 而是由多细胞谱系与微环境互作维持的“类器官样生态位(niche)”, 这与 EnSCs “生态位依赖性”的核心特性高度契合, 为干细胞学说提供了新的实验支撑[30]。与此同时, 功能学研究也从另一个层面提供了支持: Chan 等在卵巢内异症囊肿中分离到具有克隆形成、自我更新与多向分化能力的细胞亚群, 并证明其可形成包含腺体与间质成分的“内膜样”结构, 提示其可能参与病灶的起始与维持[31]。在机制层面, 月经逆流可能将来源于基底层/血管周围生态位的 EnSCs 带入盆腔, 这些细胞因抗凋亡、黏附及应激适应能力更强, 更易逃避免疫清除并完成定植[32] [33]。随后, 在雌激素优势、孕激素反应异常及炎症因子等共同塑造的微环境驱动下, EnSCs 持续自我更新并向腺体与间质方向分化, 促进异位病灶的形成与进展[34]。此外, 内异症患者 EnSCs 的表观遗传修饰异常, 如 DNA 甲基化、组蛋白修饰等表观遗传异常可进一步增强异常增殖/侵袭表型, 被认为是驱动病灶持续性的重要分子基础之一。例如, 有研究在内异症中观察到 PTEN 启动子高甲基化可能下调 PTEN 表达并增强磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)活性, 从而促进相关细胞增殖与侵袭[35]。

3.2. 骨髓间充质干细胞(BMSCs)与内异症

BMSCs 是内异症相关干细胞的重要补充来源, 是一类来源于骨髓的多能干细胞, 除具有自我更新、多向分化潜能外, 还具有免疫调节功能, 能够分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞及间质细胞等多种细胞类型[36]。近年来研究发现, BMSCs 可能通过血液循环迁移至盆腔参与 EMT 异位病灶的形成, 为内异症的发病提供了新的细胞来源。Du 等动物实验证实, 将标记后的骨髓间充质干细胞移植到小鼠体内, 随后诱导小鼠发生经血逆流, 发现移植的 BMSCs 能够迁移至盆腔异位病灶并分化为子宫内膜间质细胞[37]。临床研究还发现, 内异症患者的异位病灶中存在 BMSCs 特异性标志物 CD105、CD73 的表达, 且其表达水平与病灶的侵袭程度呈正相关。此外, BMSCs 还能够通过分泌多种细胞因子, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)等, 促进异位病灶的血管生成, 为病灶的生长提供营养支持[28]。

BMSCs 参与内异症发病的另一重要机制是其免疫调节作用。BMSCs 能够抑制 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞的活性, 促进巨噬细胞向 M2 型极化, 从而抑制机体对异位内膜组织的免疫排斥反应, 有利于异位病灶的定植和存活。此外, 内异症患者的骨髓间充质干细胞免疫抑制能力显著增强, 能够通过分泌白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等抗炎细胞因子, 抑制免疫细胞对异位内膜细胞的杀伤作用[33]。

3.3. 其他干细胞与内异症

近年来研究发现, 除 EnSCs 及 BMSCs 外, 脐带间充质干细胞、脂肪间充质干细胞等也可能参与内异症的发病过程。脐带间充质干细胞具有来源广泛、增殖能力强、免疫原性低等特点, 能够迁移至异位病灶部位分化为子宫内膜样细胞, 且能够分泌多种细胞因子促进血管生成和细胞增殖[38]。脂肪间充质干细胞来源于脂肪组织, 具有多向分化潜能, 能够分化为子宫内膜间质细胞和上皮细胞。有研究发现, 内异症患者的脂肪组织中脂肪间充质干细胞的增殖能力和分化能力显著高于正常女性, 脂肪间充质干细胞还能够分泌 VEGF、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)等细胞因子, 促进异位病灶的生长和侵袭[39], 这与既往一项关于在小鼠内异症模型中发现脂肪组织干/祖细胞相关指标呈下降趋势的结论相反[40]。因此, 此类干细胞在内异症发病中的具体作用机制仍需进一步深入研究。

3.4. 干细胞异常生物学行为与内异症

内异症类似恶性肿瘤的生物学行为可通过干细胞异常生物学行为解释, 主要包括干性维持异常、上

皮-间充质转变、基因/表观遗传异常等。干性维持与分化障碍是异位病灶持续存在的关键。异位微环境中,低氧、炎症因子及雌激素可通过缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)等通路维持 EnSCs 干性,促进其增殖[41]。上皮-间充质转变程序的激活可使子宫内膜来源的间充质/干细胞样细胞获得更强的运动与侵袭表型,从而提升 EnSCs 及 BMSCs 的迁移与归巢潜能,利于其突破组织屏障并在异位部位定植形成病灶[42]。此外,上皮-间充质转变与上皮-间充质转变与成纤维细胞转分化(fibroblast-to-myofibroblast transition, FMT)等过程的耦联可推动干细胞/间充质细胞参与的组织重塑与纤维化反应,是深部浸润型内异症(DIE)结节形成与进展的重要机制之一[43]。基因与表观遗传异常是干细胞异常活化的基础。大规模全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)与荟萃分析已确认内异症具有多基因易感特征,存在多处风险位点并与疼痛、炎症相关性状共享遗传基础,且重症(III~IV 期、卵巢型)遗传效应更强[44]。在表观遗传层面,内异症存在与细胞增殖、黏附及侵袭相关的 DNA 甲基化改变,涉及 PI3K-Akt 等关键通路促进异常增殖与慢性炎症维持。

3.5. 性别决定区域 Y-Box2 (SOX2)与内异症

在上述低氧、炎症与激素通过相关通路共同维持干性并促进增殖的背景下,性别决定区域 Y-Box2 (sex-determining region Y-box 2, SOX2)作为经典干性核心转录因子之一,逐渐被认为是内异症干细胞学说中值得关注的上游节点。SOX2 与八聚体结合转录因子 4 (octamer-binding transcription factor 4, OCT4)共同结合并驱动纳米胚胎瘤蛋白(nanog homeobox, NANOG)等多能性基因的转录,形成维持自我更新、抑制终末分化的核心调控网络[45]。SOX2 还可募集 β -catenin 至特定增强子并驱动 Wnt 反应性转录(Wnt signaling pathway, Wnt),从而在内异症 Wnt 失衡背景下增强其可塑性与侵袭相关转录网络,并与 Notch 信号通路(Notch signaling pathway, Notch)及上皮-间质转化轴共同促进迁移、侵袭与组织重塑[46]。由于内异症病灶呈现肿瘤样的持续增殖、侵袭与复发倾向,近年来多项研究将 SOX2 视为反映 EnSCs/干细胞样细胞异常激活的重要分子标志与潜在驱动因子。已有研究检测内异症相关组织中 SOX2、OCT4、NANOG 等多能性标志物表达量,发现 SOX2 在内异症组织中存在异常表达,并据此提出 SOX2 可能支持内异症干细胞学说相关概念[47]。国内也有相关实验证实 SOX2 在 EMT 异位组织及在位内膜中表达增高,并与临床分期呈正相关,提示 SOX2 可能与病灶进展与侵袭性有关[48]。

4. 免疫炎症学说

免疫炎症学说认为:月经逆流普遍存在,但多数女性不发病,其关键差异在于腹腔免疫清除能力与炎症反应方式。内异症患者常见腹腔液中巨噬细胞增多、NK 细胞细胞毒性下降、T 细胞亚群失衡以及白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)等多种炎症因子升高,导致异位内膜细胞免疫逃逸并建立慢性炎症-修复循环[49]。此外,内异症病灶中环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)/前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)常升高,PGE2 不仅直接致痛,还可上调芳香化酶促进局部雌激素生成,而雌激素又增强 COX-2/PGE2 信号,放大病灶维持与疼痛,形成“炎症-雌激素”正反馈环[50][51]。近年微生物组失调与子宫内膜异位症相关研究逐步兴起,系统性综述与多部位取样研究提示,EMT 患者在腹腔液、阴道/宫颈分泌物、子宫内膜及病灶相关样本中可见不同程度的菌群失衡[52],并伴随内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)及其相关炎症信号增强,提示病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)可能通过 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)等先天免疫通路,持续驱动或放大盆腔慢性炎症反应,从而参与病灶维持与进展[53]。与此同时,反复出血与组织损伤可释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),如高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1)及热休克蛋白 70 (heat shock protein

70, HSP70)等, 激活模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs) (包括 Toll 样受体 4, Toll-like receptor 4, TLR4), 进一步经髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)或 TIR 结构域含接头诱导干扰素- β 通路(TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF)启动核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B), 上调 IL-1 β /IL-6/肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)与 COX-2/PGE2 并促进血管生成、纤维化及痛敏化[54]; 动物研究显示阻断 HMGB1-TLR4-MyD88-NF- κ B 轴可减轻内异症相关痛反应, 提示 TLR4 通路是炎症学说中具有转化潜力的干预节点[55]。

5. 干细胞与免疫微环境的交互作用

内异症的发生发展并非干细胞或炎症单一因素独立作用的结果, 而是干细胞与免疫微环境等长期动态交互、相互调控的结果。免疫炎症微环境为干细胞的存活、增殖与分化提供了必要的“土壤”, 而干细胞通过调控免疫细胞功能、分泌炎症因子等方式重塑免疫微环境, 形成“炎症微环境-干细胞活化”的恶性循环, 共同推动异位病灶的形成与进展, 这一交互调控机制是内异症病理进程的核心环节。

5.1. 免疫炎症因子对干细胞生物学行为的调控

异位盆腔微环境中富集的 IL-6、TNF- α 、TGF- β 等炎症因子, 通过特异性信号通路直接调控干细胞干性维持、增殖、迁移及分化, 为干细胞异常活化提供关键驱动力。IL-6 作为核心促炎因子, 其在患者腹腔液及异位病灶中水平显著升高, 且与病情严重程度正相关[33]。IL-6 可结合干细胞表面 IL-6 受体激活 JAK/STAT3 通路, 磷酸化的 STAT3 入核结合 SOX2、OCT4 等干性基因启动子, 维持 EnSCs 及 BMSCs 自我更新能力并抑制终末分化, 同时上调 MMPs 家族表达增强干细胞侵袭迁移能力, 利于内膜组织异位定植[56]。

TNF- α 可激活 NF- κ B 通路调控干细胞功能, 与受体结合后促进 IKK 复合物活化、I κ B 蛋白降解, 使 NF- κ B p65 亚基核转位, 启动 Cyclin D1、c-Myc 等基因表达从而促进异位病灶增殖, 并增强干细胞抗凋亡能力以适应炎症、低氧微环境[57], 与 IL-6 协同放大异常活化效应。TGF- β 具有浓度依赖性的双重调控作用, 低浓度时激活 Smad2/3 通路促进 EnSCs 向间质细胞分化进而参与组织重塑, 高浓度时抑制过度增殖从而维持微环境平衡, 但内异症患者中 TGF- β 分泌失衡, 调控功能偏向促分化与纤维化, 促进深部浸润型内异症形成[58][59]。此外, IL-1 β 通过 MAPK 通路增强干细胞迁移能力, IL-8 经 CXCR1/CXCR2 受体轴促进干细胞归巢定植[60]。因此, 炎症微环境在 EMs 中并非单纯的背景, 而是主动塑造干细胞行为并促进病灶扩展的重要因素。

5.2. 干细胞对免疫微环境的重塑作用

干细胞既是免疫炎症因子的“靶细胞”, 也是免疫微环境的重要“调控者”, 一旦异位病灶形成, 干细胞样细胞和病灶组织本身会反过来改变免疫微环境。EnSCs 及 BMSCs 可分泌 IL-6、IL-10、TGF- β 等抗炎因子, 抑制 NK 细胞毒性、降低 CD4⁺ T 细胞增殖活性、促进 Treg 细胞分化, 实现免疫逃逸[61][62]; 例如 EnSCs 分泌的 IL-10 可推动巨噬细胞向 M2 型极化, 后者分泌更多抗炎因子及生长因子, 促进干细胞增殖与病灶血管生成[63]。这一过程通过持续激活 TLR4/MyD88-NF- κ B 和 COX-2/PGE2 通路, 维持慢性炎症状态, 促进病灶的生长和扩展[54][55]。干细胞还可表达 PD-L1、CTLA-4 等免疫检查点分子, 直接结合 T 细胞受体抑制其活化增殖, 增强免疫抑制效应[64]。从整体来看, EMs 并非“干细胞异常”与“炎症异常”两条独立路径的简单叠加, 而是二者深度交织的连续过程: 慢性炎症维持干性, 干性增强病灶生长和侵袭, 病灶进一步放大炎症、纤维化与免疫逃逸。该认识提示, 未来治疗应探索同时干预炎症通路和干性维持的联合治疗策略, 如 IL-6/STAT3、TNF- α /NF- κ B、HMGB1-TLR4 及 SOX2/Wnt/Notch

等潜在靶点的协同调控。

6. 总结与展望

子宫内膜异位症是严重危害育龄期女性生殖健康与生活质量的雌激素依赖性炎症性疾病, 虽属良性病变, 却具有侵袭、种植、复发及恶性转化等类肿瘤生物学行为, 其发病机制复杂且尚未完全阐明。Sampson 经血逆流种植学说为内异症发病奠定了经典理论基础, 郎景和院士提出的在位内膜决定论则从在位内膜生物学特性出发, 完善了异位病灶形成的核心条件, 成为传统学说的关键补充。干细胞学说作为近年相关领域内重大突破, 从子宫内膜干细胞、骨髓间充质干细胞等异常迁移、定植与分化的角度, 为深部浸润型内异症、远处异位病灶的形成及病灶长期存续提供了全新细胞学解释, 单细胞转录组与空间转录组技术的应用, 进一步揭示了干细胞生态位异常在疾病发生发展中的核心作用。同时, 免疫炎症紊乱介导的免疫逃逸、“炎症-雌激素”正反馈环路。干细胞为异位内膜组织的起源提供了细胞基础, 其异常增殖、分化和迁移是异位病灶形成的关键; 炎症微环境则为异位内膜的定植、生长和侵袭创造了有利条件, 二者存在密切的协同作用, 形成恶性循环, 共同推动内异症的发展。此外, 两者联合内分泌异常、神经血管重塑及表观遗传修饰异常, 多维度、多通路共同构建了内异症复杂的病理生理调控网络。

当前, 各学说间的交叉调控机制、内异症相关性卵巢癌的恶性转化通路仍未明确, 炎症微环境中各类炎症细胞、炎症因子之间的调控网络尚未完全阐明, 炎症与干细胞协同作用的具体分子机制仍需深入探讨, 早期诊断标志物缺乏、根治性治疗手段有限仍是临床亟待解决的问题。未来, 随着研究技术的不断进步, 如单细胞测序、基因编辑等技术的应用, 有望进一步揭示内异症的发病本质, 明确干细胞和炎症学说在其中的核心作用及调控机制。同时, 结合干细胞理论和炎症学说互作机制, 开发同时调控干细胞功能和抑制炎症反应的联合治疗方案, 从而改善内异症患者的临床症状, 提高其生活质量, 降低复发率, 为内异症的治疗提供新的方向。

参考文献

- [1] Zondervan, K.T., Becker, C.M. and Missmer, S.A. (2020) Endometriosis. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1244-1256. <https://doi.org/10.1056/nejmra1810764>
- [2] Lamceva, J., Uljanovs, R. and Strumfa, I. (2023) The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 4254. <https://doi.org/10.3390/ijms24054254>
- [3] 陈晓洁, 李晓琼, 吴椒虹. 子宫内膜异位症盆腔疼痛对患者生活质量和心理健康的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(5): 816-819.
- [4] Ono, M., Fukuda, M., Yamanoi, K., Sunada, M., Kitamura, S., Taki, M., *et al.* (2024) Clinical Significance of Initial Symptoms in Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology*, **21**, 28-36. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2024.59019>
- [5] Kim, H.S., Kim, T.H., Chung, H.H. and Song, Y.S. (2014) Risk and Prognosis of Ovarian Cancer in Women with Endometriosis: A Meta-Analysis. *British Journal of Cancer*, **110**, 1878-1890. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.29>
- [6] Wang, D., Yang, Q., Wang, H. and Liu, C. (2021) Malignant Transformation of Hepatic Endometriosis: A Case Report and Literature Review. *BMC Women's Health*, **21**, Article No. 249. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01366-6>
- [7] Del Mundo, M.M., Aguilar, M., Chen, H., Niu, S., Sahoo, S.S., Roy, S., *et al.* (2025) β -Catenin, PAX2, and PTEN Aber-rancy across the Spectrum of Endometrioid Ovarian Lesions. *International Journal of Gynecological Pathology*, **44**, 79-87. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000001046>
- [8] He, Y., Cao, B. and Huang, Y. (2024) Effect of Endometriosis on Prognosis of Ovarian Clear Cell Carcinoma: A 10-Year Retrospective Study. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article ID: 1438309. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1438309>
- [9] Hermens, M., van Altna, A.M., Nieboer, T.E., Schoot, B.C., van Vliet, H.A.A.M., Siebers, A.G., *et al.* (2020) Incidence of Endometrioid and Clear-Cell Ovarian Cancer in Histological Proven Endometriosis: The ENOCA Population-Based Cohort Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **223**, 107.e1-107.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.041>
- [10] Koninckx, P.R., Ussia, A., Adamyan, L., Wattiez, A., Gomel, V. and Martin, D.C. (2019) Pathogenesis of Endometriosis:

- The Genetic/Epigenetic Theory. *Fertility and Sterility*, **111**, 327-340. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.013>
- [11] World Health Organization (2023) Endometriosis. World Health Organization.
- [12] Nap, A.W., Groothuis, P.G., Demir, A.Y., Evers, J.L.H. and Dunselman, G.A.J. (2004) Pathogenesis of Endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **18**, 233-244. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.01.005>
- [13] 张娜. 子宫内异位症的病因学研究进展[J]. 实用临床医学, 2016, 17(1): 104-106.
- [14] Halme, J., Hammond, M.G., Hulka, J.F., et al. (1984) Retrograde Menstruation in Healthy Women and in Patients with Endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*, **64**, 151-154.
- [15] Jabr, F.I. and Mani, V. (2014) An Unusual Cause of Abdominal Pain in a Male Patient: Endometriosis. *Avicenna Journal of Medicine*, **4**, 99-101. <https://doi.org/10.4103/2231-0770.140660>
- [16] 全佳丽, 郎景和. 子宫内异位症的在位内膜病变研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2010, 19(6): 465-467.
- [17] 郎景和. 关于子宫内异位症的再认识及其意义[J]. 中国工程科学, 2009, 11(10): 137-142.
- [18] Becker, C.M., Bokor, A., Heikinheimo, O., et al. (2022) ESHRE Guideline: Endometriosis. *Human Reproduction Open*, **2022**, hoac009.
- [19] Gargett, C.E., Nguyen, H.P.T. and Ye, L. (2012) Endometrial Regeneration and Endometrial Stem/Progenitor Cells. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **13**, 235-251. <https://doi.org/10.1007/s11154-012-9221-9>
- [20] Maruyama, T. and Yoshimura, Y. (2012) Stem Cell Theory for the Pathogenesis of Endometriosis. *Frontiers in Bioscience*, **4**, 2754-2763. <https://doi.org/10.2741/e589>
- [21] Chen, S., Liu, Y., Zhong, Z., Wei, C., Liu, Y. and Zhu, X. (2023) Peritoneal Immune Microenvironment of Endometriosis: Role and Therapeutic Perspectives. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1134663. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1134663>
- [22] Chan, R.W.S., Schwab, K.E. and Gargett, C.E. (2004) Clonogenicity of Human Endometrial Epithelial and Stromal Cells. *Biology of Reproduction*, **70**, 1738-1750. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.024109>
- [23] Gargett, C.E. (2007) Stem Cells in Human Reproduction. *Reproductive Sciences*, **14**, 405-424. <https://doi.org/10.1177/1933719107306231>
- [24] Maruyama, T. (2022) A Revised Stem Cell Theory for the Pathogenesis of Endometriosis. *Journal of Personalized Medicine*, **12**, Article 216. <https://doi.org/10.3390/jpm12020216>
- [25] Feng, Y., Zhan, F., Zhong, Y. and Tan, B. (2020) Effects of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Derived from Exosomes on Migration Ability of Endometrial Glandular Epithelial Cells. *Molecular Medicine Reports*, **22**, 715-722. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11137>
- [26] Cousins, F.L., Pandoy, R., Jin, S. and Gargett, C.E. (2021) The Elusive Endometrial Epithelial Stem/Progenitor Cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 640319. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.640319>
- [27] 王姝, 郎景和. 子宫内异位症——一种干细胞疾病? [J]. 现代妇产科进展, 2008, 18(10): 721-724.
- [28] Liu, Y., Liang, S., Yang, F., Sun, Y., Niu, L., Ren, Y., et al. (2020) Biological Characteristics of Endometriotic Mesenchymal Stem Cells Isolated from Ectopic Lesions of Patients with Endometriosis. *Stem Cell Research & Therapy*, **11**, Article No. 346. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01856-8>
- [29] Praetorius, T.H., Leonova, A., Lac, V., Senz, J., Tessier-Cloutier, B., Nazeran, T.M., et al. (2022) Molecular Analysis Suggests Oligoclonality and Metastasis of Endometriosis Lesions across Anatomically Defined Subtypes. *Fertility and Sterility*, **118**, 524-534. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.05.030>
- [30] Liu, S., Li, X., Gu, Z., Wu, J., Jia, S., Shi, J., et al. (2025) Single-Cell and Spatial Transcriptomic Profiling Revealed Niche Interactions Sustaining Growth of Endometriotic Lesions. *Cell Genomics*, **5**, Article 100737. <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2024.100737>
- [31] Chan, R.W.S., Ng, E.H.Y. and Yeung, W.S.B. (2011) Identification of Cells with Colony-Forming Activity, Self-Renewal Capacity, and Multipotency in Ovarian Endometriosis. *The American Journal of Pathology*, **178**, 2832-2844. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.02.025>
- [32] Gargett, C.E., Schwab, K.E. and Deane, J.A. (2015) Endometrial Stem/Progenitor Cells: The First 10 Years. *Human Reproduction Update*, **22**, 137-163. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv051>
- [33] Shifon, S., Tyrinova, T., Veretelnikova, T., Pisman, N. and Chernykh, E. (2025) Endometriosis as an Immune-Mediated Disease: Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1727183. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1727183>
- [34] Saunders, P.T.K. and Horne, A.W. (2021) Endometriosis: Etiology, Pathobiology, and Therapeutic Prospects. *Cell*, **184**, 2807-2824. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041>

- [35] Ducreux, B., Patrat, C., Firmin, J., Ferreux, L., Chapron, C., Marcellin, L., *et al.* (2025) Systematic Review on the DNA Methylation Role in Endometriosis: Current Evidence and Perspectives. *Clinical Epigenetics*, **17**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s13148-025-01828-w>
- [36] Pittenger, M.F., Mackay, A.M., Beck, S.C., Jaiswal, R.K., Douglas, R., Mosca, J.D., *et al.* (1999) Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. *Science*, **284**, 143-147. <https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143>
- [37] Du, H. and Taylor, H.S. (2007) Contribution of Bone Marrow-Derived Stem Cells to Endometrium and Endometriosis. *Stem Cells*, **25**, 2082-2086. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2006-0828>
- [38] Shi, Q., Gao, J., Jiang, Y., Sun, B., Lu, W., Su, M., *et al.* (2017) Differentiation of Human Umbilical Cord Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells into Endometrial Cells. *Stem Cell Research & Therapy*, **8**, Article No. 246. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0700-5>
- [39] Hirakawa, T., Yotsumoto, F., Shirasu, N., Kiyoshima, C., Urushiyama, D., Yoshikawa, K., *et al.* (2022) Trophic and Immunomodulatory Effects of Adipose Tissue Derived Stem Cells in a Preclinical Murine Model of Endometriosis. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 8031. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11891-5>
- [40] Zolbin, M.M., Mamillapalli, R., Nematian, S.E., Goetz, T.G. and Taylor, H.S. (2019) Adipocyte Alterations in Endometriosis: Reduced Numbers of Stem Cells and MicroRNA Induced Alterations in Adipocyte Metabolic Gene Expression. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **17**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0480-0>
- [41] Simancas-Racines, D., Jiménez-Flores, E., Montalvan, M., Horowitz, R., Araujo, V. and Reytor-González, C. (2026) Endometriosis as a Systemic and Complex Disease: Toward Phenotype-Based Classification and Personalized Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **27**, Article 908. <https://doi.org/10.3390/ijms27020908>
- [42] Konrad, L., Dietze, R., Riaz, M.A., Scheiner-Bobis, G., Behnke, J., Horné, F., *et al.* (2020) Epithelial-Mesenchymal Transition in Endometriosis—When Does It Happen? *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 1915. <https://doi.org/10.3390/jcm9061915>
- [43] Vissers, G., Giacomozzi, M., Verdurmen, W., Peek, R. and Nap, A. (2024) The Role of Fibrosis in Endometriosis: A Systematic Review. *Human Reproduction Update*, **30**, 706-750. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmae023>
- [44] Rahmioglu, N., Mortlock, S., Ghiasi, M., Møller, P.L., Stefansdottir, L., Galarneau, G., *et al.* (2023) The Genetic Basis of Endometriosis and Comorbidity with Other Pain and Inflammatory Conditions. *Nature Genetics*, **55**, 423-436. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01323-z>
- [45] Rodda, D.J., Chew, J., Lim, L., Loh, Y., Wang, B., Ng, H., *et al.* (2005) Transcriptional Regulation of Nanog by OCT4 and Sox2. *Journal of Biological Chemistry*, **280**, 24731-24737. <https://doi.org/10.1074/jbc.m502573200>
- [46] Mukherjee, S., Luedeke, D.M., McCoy, L., Iwafuchi, M. and Zorn, A.M. (2022) SOX Transcription Factors Direct TCF-Independent Wnt/ β -Catenin Responsive Transcription to Govern Cell Fate in Human Pluripotent Stem Cells. *Cell Reports*, **40**, Article 111247. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111247>
- [47] Götte, M., Wolf, M., Staebler, A., Buchweitz, O., Kiesel, L. and Schüring, A.N. (2011) Aberrant Expression of the Pluripotency Marker SOX-2 in Endometriosis. *Fertility and Sterility*, **95**, 338-341. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.08.006>
- [48] 蒋振, 颜丽萍, 彭芬, 等. SOX2、HMGB1 在子宫内膜异位症患者异位组织中的表达及临床意义[J]. 中国性科学, 2022, 31(1): 51-55.
- [49] 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>
- [50] Attar, E., Tokunaga, H., Imir, G., Yilmaz, M.B., Redwine, D., Putman, M., *et al.* (2009) Prostaglandin E2 via Steroidogenic Factor-1 Coordinately Regulates Transcription of Steroidogenic Genes Necessary for Estrogen Synthesis in Endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **94**, 623-631. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1180>
- [51] Bulun, S.E., Yang, S., Fang, Z., Gurates, B., Tamura, M., Zhou, J., *et al.* (2001) Role of Aromatase in Endometrial Disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **79**, 19-25. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(01\)00134-0](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(01)00134-0)
- [52] Parpex, G., Nicco, C., Chassaing, B., Santulli, P., Chouzenoux, S., Bourdon, M., *et al.* (2025) Microbiota Insights in Endometriosis. *Microbiome*, **13**, Article No. 251. <https://doi.org/10.1186/s40168-025-02243-2>
- [53] Khan, K.N., Kitajima, M., Fujishita, A., Nakashima, M. and Masuzaki, H. (2013) Toll-Like Receptor System and Endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **39**, 1281-1292. <https://doi.org/10.1111/jog.12117>
- [54] Lin, H., Xiong, W., Fu, L., Yi, J. and Yang, J. (2025) Damage-Associated Molecular Patterns (Damps) in Diseases: Implications for Therapy. *Molecular Biomedicine*, **6**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s43556-025-00305-3>
- [55] Su, W., Cui, H., Wu, D., Yu, J., Ma, L., Zhang, X., *et al.* (2021) Suppression of TLR4-MyD88 Signaling Pathway Attenuated Chronic Mechanical Pain in a Rat Model of Endometriosis. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-02066-y>

-
- [56] 张紫薇, 王艳. JAK2/STAT3 信号通路与子宫内膜异位症的相关性[J]. 中国生育健康杂志, 2016, 27(6): 599-601.
- [57] Widera, D., Mikenberg, I., Elvers, M., Kaltschmidt, C. and Kaltschmidt, B. (2006) Tumor Necrosis Factor A Triggers Proliferation of Adult Neural Stem Cells via IKK/NF- κ B Signaling. *BMC Neuroscience*, **7**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-7-64>
- [58] Xu, X., Li, J., Lin, H., Lin, Z. and Ji, G. (2025) The Role of TGF- β Superfamily in Endometriosis: A Systematic Review. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1638604. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1638604>
- [59] Feng, Y., Dong, H. and Tan, B. (2023) Endometriotic Mesenchymal Stem Cells Promote the Fibrosis Process of Endometriosis through Paracrine TGF- β 1 Mediated rasal1 Inhibition. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **50**, 467-477. <https://doi.org/10.1111/jog.15851>
- [60] Chang, C., Lin, Y., Tyan, Y., Chiu, Y., Liang, Y., Chen, C., *et al.* (2021) Interleukin-1 β -Induced Matrix Metalloproteinase-3 via ERK1/2 Pathway to Promote Mesenchymal Stem Cell Migration. *PLOS ONE*, **16**, e0252163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252163>
- [61] Shokri, M., Bozorgmehr, M., Ghanavatinejad, A., Falak, R., Aleahmad, M., Kazemnejad, S., *et al.* (2019) Human Menstrual Blood-Derived Stromal/Stem Cells Modulate Functional Features of Natural Killer Cells. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 10007. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46316-3>
- [62] Aleahmad, M., Bozorgmehr, M., Nikoo, S., Ghanavatinejad, A., Shokri, M., Montazeri, S., *et al.* (2021) Endometrial Mesenchymal Stem/Stromal Cells: The Enigma to Code Messages for Generation of Functionally Active Regulatory T Cells. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 536. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02603-3>
- [63] Park, M., Kim, Y.S. and Song, H. (2025) Macrophages: A Double-Edged Sword in Female Reproduction and Disorders. *Experimental & Molecular Medicine*, **57**, 285-297. <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01392-6>
- [64] Zhang, H., Dai, Z., Wu, W., Wang, Z., Zhang, N., Zhang, L., *et al.* (2021) Regulatory Mechanisms of Immune Checkpoints PD-L1 and CTLA-4 in Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 184. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-01987-7>