

# 子宫内膜异位症影响妊娠结局的时序性机制

黄雅诗<sup>1</sup>, 徐红兵<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学第一临床学院, 重庆

<sup>2</sup>重庆医科大学附属第一医院产科, 重庆

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(EMs)影响约10%育龄女性, 不仅导致不孕, 还与不良妊娠结局密切相关。既往研究多将EMs视为静态风险因素, 缺乏对妊娠过程动态机制的系统整合。本文基于时序性视角, 将EMs对妊娠的影响按孕早期、孕中期、孕晚期分层阐述: 孕早期, EMs通过GRB2信号下调、孕激素抵抗和免疫紊乱损害内膜容受性, 导致早期流产和反复种植失败; 孕中期, 蜕膜化缺陷、血管生成失衡和螺旋动脉重铸障碍引发胎盘形成异常, 临床表现为前置胎盘、子痫前期和胎盘植入; 孕晚期, 解剖扭曲、异常宫缩和急性事件(如妊娠期自发性血腹)增加早产、胎儿生长受限及罕见并发症风险。本文构建的时序性机制-临床对应框架, 为EMs患者个体化孕期管理提供理论依据, 并指出未来研究方向。

## 关键词

子宫内膜异位症, 不良妊娠结局, 时序性机制, 内膜容受性, 胎盘形成

# A Temporal Mechanism-Based Framework of Endometriosis Affecting Pregnancy Outcomes

Yashi Huang<sup>1</sup>, Hongbing Xu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical College, Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>Department of Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

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

## Abstract

Endometriosis (EMs) affects approximately 10% of women of reproductive age and is associated

\*通讯作者。

文章引用: 黄雅诗, 徐红兵. 子宫内膜异位症影响妊娠结局的时序性机制[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 85-94.  
DOI: 10.12677/acm.2026.1641228

with adverse pregnancy outcomes (APO). However, previous studies lack a dynamic perspective on gestational mechanisms. This review proposes a temporal framework across early (implantation), mid (placentation), and late (fetal growth) pregnancy. In early pregnancy, EMs impairs endometrial receptivity via GRB2 downregulation, progesterone resistance, and immune dysfunction, leading to miscarriage and recurrent implantation failure. In mid-pregnancy, defective decidualization, angiogenic imbalance, and impaired spiral artery remodeling cause placental abnormalities, manifesting as placenta previa, preeclampsia, and placenta accreta. In late pregnancy, anatomical distortion, abnormal contractions, and acute events like spontaneous hemoperitoneum (SHiP) increase risks of preterm birth, fetal growth restriction, and rare complications. This framework links stage-specific mechanisms to clinical outcomes, providing a basis for individualized management and future research.

## Keywords

Endometriosis, Adverse Pregnancy Outcome, Temporal Mechanism, Endometrial Receptivity, Placentation

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

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMs)是一种雌激素依赖性慢性炎症疾病,全球约 10%的育龄女性受累[1] [2]。近年来研究证实,EMs 孕妇发生不良妊娠结局(Adverse Pregnancy Outcomes, APO)风险显著升高,包括流产、早产、前置胎盘、子痫前期等[3]。然而,现有研究多将 EMs 视为“黑箱”——仅关注妊娠起点(受孕)和终点(分娩结局),缺乏对妊娠过程中病理生理动态演变的系统整合。事实上,妊娠是一个动态演进的过程,分为孕早期(围植入期)、孕中期(胎盘形成期)和孕晚期(胎儿生长期)三个阶段,各阶段的主导生理事件和病理机制各不相同。EMs 可能在不同阶段通过不同机制“接力式”影响妊娠结局。

近年来,随着分子生物学、影像学和临床流行病学的进展,关于 EMs 影响妊娠各阶段的机制证据日益丰富。Busnelli 等[4]系统评估了 EMs、子宫腺肌病及辅助生殖技术相关因素对 APO 的独立影响,发现深部浸润型子宫内膜异位症(Deep Infiltrating Endometriosis, DIE)与前置胎盘的风险比高达 14.54。Munshi 等[2]进一步揭示了不同 EMs 病变类型对妊娠结局的特异性影响:浅表型与流产相关,而 DIE 与早产和 SGA 相关。这些研究为时序性机制分析奠定了重要基础。

本文旨在突破传统综述的“静态风险描述”模式,首次按妊娠时间轴(孕早期→孕中期→孕晚期)系统整合 EMs 影响妊娠结局的病理生理机制,构建“时序性机制-临床对应”框架,并探讨其对临床分层管理和未来研究的启示。

## 2. 孕早期(围植入期): 内膜容受性受损与着床失败

孕早期是妊娠建立的“源头性”阶段,胚胎成功着床需要具备容受性的子宫内膜与发育正常的胚胎同步协调。EMs 通过慢性炎症和分子信号异常破坏内膜容受性,导致早期流产和反复种植失败。

### 2.1. GRB2 信号通路 with 内膜容受性

生长因子受体结合蛋白 2 (Growth Factor Receptor-Bound Protein 2, GRB2)是 EGFR/ERK 和 PI3K/AKT

信号通路的关键接头蛋白, 在细胞增殖、分化和存活中发挥重要作用。Tran 等[5]发现, EMs 患者在位内膜中 GRB2 表达显著降低, 小鼠模型显示 GRB2 缺失导致孕激素抵抗和 FOXA2 失调, 干扰腺体发育和蜕膜化。GRB2 是连接激素信号与内膜容受性的“分子开关”。

这一发现为理解 EMs 相关早期流产提供了全新的分子视角: GRB2 作为连接激素信号与内膜容受性的“分子开关”, 其表达下调可能是 EMs 患者在位内膜功能缺陷的核心机制之一。

## 2.2. 免疫微环境紊乱: NK 细胞与巨噬细胞功能异常

子宫内膜免疫微环境在胚胎着床中起关键作用。正常妊娠中, 子宫内膜自然杀伤细胞(uNK 细胞)在分泌期显著增加, 通过分泌 IL-6、IL-8 等促炎因子促进胚胎着床, 着床后, 局部子宫内膜迅速从促炎环境转变为抗炎环境, uNK 细胞分泌 IL-25 诱导子宫内膜基质细胞蜕膜化和血管重塑。然而, EMs 患者 uNK 细胞数量虽可能增加, 但功能异常, 其细胞毒性增强、NKp46 表达下降, 导致免疫监视与免疫耐受失衡。同时, 巨噬细胞呈现 M1 型(促炎)极化增加、M2 型(抗炎)减少的失衡状态, 吞噬功能缺陷, 与不孕和流产密切相关[6]。

Reis 等[7]聚焦于 NK 细胞受体(NKR)的变化, 发现 EMs 患者中抑制性受体过度表达, 而激活性受体和自然细胞毒性受体表达减少, 导致免疫监视向免疫抑制转变, 促使异位细胞逃逸并影响着床期免疫耐受建立。

## 2.3. 子宫内膜容受性的评估与表观遗传调控

子宫内膜容受性的准确评估对临床干预至关重要。传统组织学评估存在局限, 而 ERA、ReceptivaDx 等分子检测方法为识别容受性缺陷提供了新工具[8]。Lessey 等[9]强调炎症(尤其是 EMs)是导致容受性缺陷的主要原因, 孕激素抵抗是关键机制。Pirtea 等[10]则提出在雌二醇-孕酮周期冻融胚胎移植中, EMs 并不影响着床率, 这提示子宫内膜容受性异常可能被高估。

在表观遗传层面, Shekibi 等[11]强调 miRNA 在调节子宫内膜容受性中的作用, 发现 let-7、miR-23、miR-30、miR-200 和 miR-183 家族在 EMs 中表达异常, 可能通过调控 Wnt 信号通路影响着床。

## 2.4. 临床对应结局: 早期流产与反复种植失败

上述分子和免疫机制异常在临床层面表现为早期流产和反复种植失败风险显著升高。Munshi 等[2]明确指出, 浅表型 EMs 与流产相关( $p < 0.05$ )。Wang 等[12]Meta 分析发现 EMs 患者流产风险比为 1.31 (95% CI: 1.13~1.52)。徐红等[13]也强调, EMs 通过内分泌功能异常、降低子宫内膜容受性以及免疫因素等机制增加流产风险, 对于复发性流产患者应重视 EMs 的筛查。Tomassetti 等[14]指出 EMs 与辅助生殖后反复种植失败联系明确。

孕早期是 EMs 影响妊娠结局的“源头性”损伤阶段, GRB2 信号下调、孕激素抵抗、免疫微环境紊乱共同导致内膜容受性下降, 临床表现为早期流产和反复种植失败。

## 3. 孕中期(胎盘形成期): 胎盘形成障碍与血管重铸异常

进入孕中期, EMs 的病理影响从内膜转向胎盘。蜕膜化缺陷、螺旋动脉重铸障碍和血管生成失衡导致胎盘形成异常, 为前置胎盘、子痫前期和胎盘植入等严重并发症奠定病理基础。

### 3.1. 蜕膜化缺陷与滋养细胞侵袭异常

蜕膜化是子宫内膜基质细胞在孕激素作用下分化为蜕膜细胞的过程, 对胚胎着床和胎盘形成至关重要。Retis-Resendiz 等[15] 2025 年发表于《Cells》的综述总结 EMs 患者在位内膜中蜕膜化缺陷的分子基

础, 发现关键生物标志物如 IGFBP1 和 PRL 的表达受损、细胞形态改变以及炎症反应失调, 涉及 TGF $\beta$  信号通路受损、缝隙连接通讯受损以及组蛋白修饰酶(MLL1、PRMT5、HDAC3)的表观遗传调控失调。Unser 等[16]指出 TGF $\beta$  信号通路在子宫功能中的核心作用, 强调 BMP2、SMAD1/5 等分子对蜕膜化至关重要。

Conrad 等[17]提出的假说进一步深化这一认识: 在冻胚移植周期中, 子宫内膜准备不足可致滋养细胞“过度侵袭”和螺旋动脉重塑异常, 引发“过大胎盘-胎盘缺血-氧化应激-晚发型子痫前期”的连锁反应。该假说虽源于 ART 研究, 但为理解 EMs (尤其 DIE) 的胎盘病理提供了新视角, EMs 患者的在位内膜本身可能存在类似的准备不足状态。

细胞外囊泡(EVs)在子宫内膜-胚胎对话中的作用日益受到关注。Zhu 等[18]研究表明, 异位子宫内膜间质细胞来源的 EVs 携带 miR-25-3p, 通过靶向 PTEN 诱导在位内膜胶原蛋白 I 沉积, 损害蜕膜化。

### 3.2. 螺旋动脉重铸障碍与血管生成失衡

螺旋动脉重铸是胎盘形成的关键事件, 滋养细胞侵入动脉肌层, 将其重塑为低阻力、高流量血管, 以保障胎儿血供。Brosens 等[19]指出, EMs 和子宫腺肌病患者存在子宫肌层螺旋动脉重塑缺陷, 表现为结合带血管阻力增加、胎盘植入不良风险升高。进而提出“子宫结合带”概念, 认为该区域结构功能异常可能成为连接生殖障碍(如 EMs)与产科并发症(如子痫前期、早产)的桥梁[20]。

Sanchez 等[21]阐明, 卵巢子宫内膜异位囊肿除对卵巢的直接毒性外, 其内高浓度的自由铁、活性氧及炎症分子可能通过“毒性渗透”诱导周围组织氧化应激与血管生成失衡。在胎盘层面, 类似的氧化应激环境可能干扰螺旋动脉的正常重塑。Kunitomi 等[22]揭示内质网应激在氧化应激诱导的颗粒细胞凋亡中的作用, 此机制或也参与胎盘细胞损伤。

Kobayashi 等[23]则从表观遗传学角度指出, EMs 与子痫前期、FGR 等并发症可能共享 CDKN1C、DLX5 等印记基因的表观调控异常, 其异常表达将二者直接关联。

### 3.3. 临床对应结局: 前置胎盘、子痫前期与胎盘植入

孕中期机制异常在临床层面表现为一系列胎盘相关并发症, 其中 DIE 与前置胎盘关联最强(OR = 14.54, 95% CI: 3.67~57.67) [4]。Gruber 等[24]病例对照研究也发现, DIE 患者胎盘植入的发生率是对照组的 8 倍(OR = 8.76)。Matsuzaki 等[25]也发现 EMs 患者发生胎盘植入的风险显著增加(校正后 OR = 3.39), 辅助生殖技术进一步升高该风险。

辅助生殖技术(ART)本身是胎盘相关并发症的独立危险因素。研究显示, ART 受孕的单胎孕妇发生胎盘植入(OR = 3.39)及帆状胎盘的风险显著高于自然妊娠组[26]。EMs 与 ART 对胎盘形成存在协同负面效应, EMs 患者经 ART 受孕后, 前置胎盘风险(OR = 5.543)显著高于整体 EMs 患者(OR = 4.038) [27]。Busnelli 等[4]指出 ART 周期中的特定方案(尤其是人工周期冻胚移植)与子痫前期、早产及产后出血风险密切相关。因此, 对于 Ems (特别是深部浸润型)患者, ART 叠加特定内膜准备方案将加剧不良妊娠结局。

子痫前期方面, EMs 与子痫前期存在中度关联。Lalani 等[28]分析显示, EMs 患者子痫前期风险比为 1.18 (95% CI: 1.01~1.39), 而 Busnelli 等[4]则指出, 合并子宫腺肌病时风险更高(OR = 1.70)。

Horton 等[29]证实 EMs 增加流产、早产、剖宫产和 NICU 入住风险, 并引入 Barker 假说, 提示子宫内环境异常可能对后代健康产生编程效应。

孕中期是 EMs 影响妊娠结局的“结构性”损伤阶段, 蜕膜化缺陷、螺旋动脉重铸障碍和血管生成失衡导致胎盘形成异常, 临床表现为前置胎盘、子痫前期和胎盘植入, 其中 DIE 与前置胎盘存在极强关联。

## 4. 孕晚期(胎儿生长期): 解剖限制、异常宫缩与急性事件

孕晚期, EMs 主要通过物理性限制、功能性异常和急性事件影响胎儿生长和分娩启动。

### 4.1. 解剖结构扭曲与胎儿生长受限

重度 EMs (III~IV 期)常伴随广泛盆腔粘连, 将子宫固定于后倾后屈位, 限制妊娠中晚期的生理性增大。这种物理性制约可直接导致胎儿生长空间受限, 增加 SGA 和 FGR 风险。Munshi 等[2]指出, DIE 患者 SGA 风险显著升高( $p = .03$ )。Brunes 等[30]亦强调, 晚期 EMs 与 SGA 等并发症相关, 且 FGR 似与子宫腺肌病关联更强。Xavier 等[31]超声研究显示, EMs 患者在月经周期晚期分泌期内膜血流灌注显著高于对照组, 提示内膜血管活性增强可能促进异位种植, 同时也可能影响胎盘形成。

### 4.2. 子宫收缩异常与早产

DIE 病灶内高度活化的神经纤维及丰富的神经生长因子(NGF)表达, 可能降低子宫肌层收缩阈值, 增加早产风险。Munshi 等[2]细化此关联, 发现膀胱 DIE ( $p = 0.02$ )和直肠 DIE ( $p = 0.01$ )患者早产风险显著升高, 提示不同部位的 DIE 对早产的影响存在差异, 可能与局部神经支配有关。

Petraglia 等[32]综述指出, EMs 作为慢性炎症性疾病, 其子宫内膜受损与早产病理机制高度重叠, 激素、细胞因子、神经激素和生长因子相互作用, 调节细胞外基质和前列腺素的分泌, 激活胎盘和子宫肌层的炎症过程。这种“炎症网络的高激活”可能是 EMs 患者早产风险增加的核心机制。

Aguilar 等[33]则从分子层面阐明子宫收缩受钙信号、肌球蛋白轻链激酶(MLCK)和 RhoA/ROCK 通路调控, EMs 可能通过干扰这些通路致收缩异常。

### 4.3. 罕见但致命的急性并发症

EMs 孕妇在孕晚期还面临罕见但危及生命的急性并发症风险, 其中最具代表性的是妊娠期自发性血腹(Spontaneous Hemoperitoneum in Pregnancy, SHiP)。

Mamah 等[34]总结 SHiP 的临床特点: 发病率约 1:10,000, 多发生于孕中晚期, 表现为急性腹痛、低血容量、血红蛋白下降和胎儿窘迫, 极易误诊为胎盘早剥或子宫破裂。SHiP 的发病机制与 EMs 密切相关, 妊娠期蜕膜化的异位病灶侵蚀盆腔血管, 加之子宫增大牵拉粘连组织致血管破裂。Lier 等[35]汇总了 59 例 SHiP 病例, 其中 55.9% 与 EMs 相关。出血来源多样, 包括子宫卵巢血管破裂和 EMs 病灶出血, 中位腹腔出血量达 1600 ml, 围产期死亡率高达 26.9%。Brosens 等[36]则首次将 IVF 与 SHiP 联系起来, 提出控制性卵巢刺激联合胚胎移植(COH-ET)可能增加 SHiP 的严重程度或发生率, 出血部位病理学检查均见蜕膜化改变, 提示高孕激素水平可能加剧蜕膜化过程。Glavind 等[37]也证实 SHiP 与 EMs 的关联, 并强调早产、产前出血和剖宫产风险增加。Zilberman 等[38]强调 SHiP 的诊断和管理需要多学科团队协作, 及时手术干预是改善母婴预后的关键。

此外, EMs 还与妊娠期肠穿孔、阑尾炎穿孔等罕见并发症相关[39], 这些并发症发生率虽低, 一旦发生可危及母婴生命, 需保持高度警惕。

### 4.4. 临床对应结局: 早产、SGA 与 SHiP

孕晚期是 EMs 影响妊娠结局的“事件性”损伤阶段, 既有慢性累积效应(FGR、早产)的集中体现, 也有急性事件(SHiP)的突发风险。Kato 等[40]分析显示, EMs/腺肌病患者早产风险显著增加( $OR = 1.44$ ), 且胎盘位置异常风险更高( $OR = 3.01$ )。Lim 等[41]证实 EMs 与早产、FGR、前置胎盘、产后出血等风险增加相关。SHiP 虽罕见但病死率高, 需临床高度警惕。

## 5. 时序性机制 - 临床对应整合模型

基于上述分析, 构建 EMs 影响妊娠结局的时序性机制 - 临床对应模型(如表 1)。该模型按妊娠时间轴(孕早期、孕中期、孕晚期)分层阐述主导机制、关键分子/细胞事件、主要临床结局和高危亚群, 揭示了 EMs 相关 APO 的动态演进规律。

**Table 1.** The sequential mechanism of endometriosis affecting pregnancy outcomes-clinical correspondence

**表 1.** 子宫内异位症影响妊娠结局的时序性机制 - 临床对应关系

妊娠阶段	主导病理机制	关键分子/细胞事件	主要临床结局	高危亚群
孕早期	内膜容受性下降	GRB2 表达下调、孕激素抵抗、NK 细胞功能异常、巨噬细胞 M1 极化	早期流产、反复种植失败	浅表型 EMs
孕中期	胎盘形成障碍	蜕膜化缺陷、螺旋动脉重铸障碍、VEGF 失衡、氧化应激	前置胎盘、子痫前期、胎盘植入	DIE、III-IV 期、合并腺肌病
孕晚期	解剖限制 + 功能异常 + 急性事件	粘连限制子宫扩张、NGF 诱导异常宫缩、蜕膜化病灶侵蚀血管	早产、SGA/FGR、SHiP	DIE (尤其膀胱/直肠受累)、ART

不同 EMs 病变类型在各阶段的风险特征存在差异: 浅表型 EMs 主要影响孕早期, 表现为流产风险升高; 卵巢型 EMs 对卵巢储备的影响可能间接影响卵母细胞质量, 但对妊娠结局的直接影响相对较弱; 深部浸润型 EMs 则是孕中晚期并发症的“核心高危因素”, 与前置胎盘、早产、SGA 和 SHiP 均密切相关[2] [4] [24]。合并子宫腺肌病进一步放大各阶段风险, 尤其是在子痫前期和产后出血方面[4]。

## 6. 讨论与临床启示

### 6.1. 子宫内异位症与子宫腺肌病: 异同与协同作用

子宫内异位症(EMs)与子宫腺肌病常合并存在, 对妊娠结局产生协同负面影响[4]。在螺旋动脉重塑方面, 两者均与子宫结合带(JZ)功能障碍相关。EMs 通过炎症因子远程影响 JZ 功能, 而腺肌病则因子宫内层基底侵入肌层直接破坏 JZ 结构完整性, 导致螺旋动脉重塑障碍[42]。在子宫收缩异常方面, EMs 通过异位病灶内活化的神经纤维降低收缩阈值, 而腺肌病则通过 JZ 平滑肌细胞信号通路异常及催产素受体过表达改变宫缩节律[43]。当两者共存时, EMs 的慢性炎症环境可加剧腺肌病相关的 JZ 功能障碍, 而腺肌病造成的肌层结构异常又为 EMs 病灶侵袭提供条件, 这种协同效应显著放大子痫前期和产后出血风险[4]。因此, 临床实践中对 EMs 患者应警惕合并腺肌病可能, 其总体产科风险更高, 管理策略需更为积极[44]。

### 6.2. 临床对应结局: 早产、SGA 与 SHiP

本文构建的时序性框架为 EMs 孕妇的个体化管理提供了理论依据。根据妊娠阶段和高危因素, 建议采取以下分层管理策略:

**孕前/孕早期:** 对于有反复种植失败或早期流产史的 EMs 患者, 可考虑孕前 GnRH-a 预处理以降低局部炎症, 改善内膜容受性[45]。地诺孕素等孕激素药物可通过增加 PR-B/PR-A 比值改善孕激素抵抗[46]。对于 DIE 患者, Busnelli 等[4]强烈建议避免使用人工周期冻胚移植, 以降低子痫前期和早产风险。氧化应激标志物如总抗氧化能力(TAC)可能预测 ICSI 后的临床妊娠[47]。

**孕中期:** DIE 和 III-IV 期患者应作为前置胎盘/子痫前期的高危人群, 建议在孕 20~24 周进行详细的胎盘位置评估和子宫动脉多普勒监测。对于合并腺肌病的患者, 更应警惕子痫前期发生[4]。

孕晚期: 对有 DIE 病史的孕妇, 出现急性腹痛时应警惕 SHiP 可能, 及早启动影像学检查和多学科会诊。对于早产高风险患者, 可考虑宫颈长度监测和孕酮补充[30]。

分娩期: DIE 患者剖宫产手术难度增加, 术后腹壁内异症风险升高[24], 建议由有经验的产科 - 妇科联合团队完成手术。

### 6.3. 对现有指南的补充建议

目前 ESHRE 2022 指南虽对内异症患者的生育力保护和不孕治疗有详细建议, 但未对内异症孕妇提出特异性监测方案。基于本综述的时序性框架, 建议: ① 根据 EMs 表型(而非仅 ASRM 分期)制定个体化监测计划; ② 将 DIE 视为独立的高危因素, 在产检档案中明确标注; ③ 对 SHiP 高风险人群(DIE + ART 妊娠)进行针对性宣教。

### 6.4. 研究展望

未来研究应在以下方向深入探索:

(1) 机制层面: 需要更多研究阐明 DIE 不同病灶部位对妊娠影响的差异, 以及 EMs 如何通过细胞外囊泡远程调控胎盘功能[48]。

(2) 临床层面: 设计前瞻性队列研究, 验证时序性分层管理策略的有效性。特别是对于 SHiP 等罕见并发症, 需建立多国合作登记系统[35]。

(3) 干预层面: 探索针对特定妊娠阶段的靶向干预, 如孕早期抗炎治疗、孕中期抗氧化剂预防子痫前期、孕晚期宫缩抑制剂应用等。铁死亡抑制剂、senolytics 等新型药物在生殖领域的应用前景值得关注[49]。

### 6.5. 本综述的局限性

本文的时序性框架部分基于机制研究的推论, 尚需更多纵向临床数据验证。不同研究间存在异质性, 部分机制的临床证据等级有限。此外, EMs 与子宫腺肌病常合并存在, 本文虽尽可能区分两者影响, 但部分研究未进行独立分析, 可能影响结论的精确性。

## 7. 结论

EMs 对妊娠的影响是一个动态演进的时序性过程: 孕早期以内膜容受性下降为主导, 涉及 GRB2 信号下调、孕激素抵抗和免疫微环境紊乱, 临床表现为早期流产和反复种植失败; 孕中期以胎盘形成障碍为核心, 蜕膜化缺陷、螺旋动脉重铸障碍和血管生成失衡导致前置胎盘、子痫前期和胎盘植入; 孕晚期表现为解剖限制、异常宫缩和急性事件, 导致早产、SGA 和 SHiP 等并发症。

不同妊娠阶段的主导机制不同, 对应的临床结局和高危亚群也存在差异。这一时序性框架为临床分层管理提供了理论依据: 根据内异症表型和妊娠阶段, 制定个体化的监测和干预策略。未来研究应采用纵向设计, 验证该框架的临床价值, 并探索针对不同阶段的靶向干预措施, 最终改善 EMs 患者的妊娠结局和子代远期健康。

## 参考文献

- [1] Tsikouras, P., Oikonomou, E., Bothou, A., Chaitidou, P., Kyriakou, D., Nikolettos, K., et al. (2024) The Impact of Endometriosis on Pregnancy. *Journal of Personalized Medicine*, **14**, Article No. 126. <https://doi.org/10.3390/jpm14010126>
- [2] Munshi, H., Barada, N., Anand, S. and Gajbhiye, R.K. (2025) Pregnancy Outcomes in Women with Different Endometriosis Lesion Types: A Review of Current Evidence. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **51**, e16321. <https://doi.org/10.1111/jog.16321>

- [3] Breintoft, K., Pinnerup, R., Henriksen, T.B., Rytter, D., Uldbjerg, N., Forman, A., *et al.* (2021) Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 667. <https://doi.org/10.3390/jcm10040667>
- [4] Busnelli, A., Di Simone, N., Somigliana, E., Greppi, D., Cirillo, F., Bulfoni, A., *et al.* (2024) Untangling the Independent Effect of Endometriosis, Adenomyosis, and Art-Related Factors on Maternal, Placental, Fetal, and Neonatal Adverse Outcomes: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction Update*, **30**, 751-788. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmae024>
- [5] Tran, D.N., Hwang, Y.J., Kim, K.C., Li, R., Marquardt, R.M., Chen, C., *et al.* (2025) GRB2 Regulation of Essential Signaling Pathways in the Endometrium Is Critical for Implantation and Decidualization. *Nature Communications*, **16**, Article No. 2192. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57173-2>
- [6] Shi, J., Xu, Q., Yu, S. and Zhang, T. (2025) Perturbations of the Endometrial Immune Microenvironment in Endometriosis and Adenomyosis: Their Impact on Reproduction and Pregnancy. *Seminars in Immunopathology*, **47**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1007/s00281-025-01040-1>
- [7] Reis, J.L., Rosa, N.N., Ângelo-Dias, M., Martins, C., Borrego, L.M. and Lima, J. (2022) Natural Killer Cell Receptors and Endometriosis: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 331. <https://doi.org/10.3390/ijms24010331>
- [8] Bui, A.H., Timmons, D.B. and Young, S.L. (2022) Evaluation of Endometrial Receptivity and Implantation Failure. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, **34**, 107-113. <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000783>
- [9] Lessey, B.A. and Young, S.L. (2019) What Exactly Is Endometrial Receptivity? *Fertility and Sterility*, **111**, 611-617. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.009>
- [10] Pirtea, P., de Ziegler, D. and Ayoubi, J.M. (2023) Endometrial Receptivity in Adenomyosis And/or Endometriosis. *Fertility and Sterility*, **119**, 741-745. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.004>
- [11] Shekibi, M., Heng, S. and Nie, G. (2022) MicroRNAs in the Regulation of Endometrial Receptivity for Embryo Implantation. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 6210. <https://doi.org/10.3390/ijms23116210>
- [12] Wang, J., Zhang, J. and Qian, B. (2024) Adverse Pregnancy Outcomes for Women with Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ginekologia Polska*, **95**, 668-676. <https://doi.org/10.5603/gp.a2021.0081>
- [13] 徐红, 赵爱民. 子宫内膜异位症和子宫腺肌病与复发性流产[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1077-1081.
- [14] Tomassetti, C., Meuleman, C., Pexsters, A., Mihalyi, A., Kyama, C., Simsa, P., *et al.* (2006) Endometriosis, Recurrent Miscarriage and Implantation Failure: Is There an Immunological Link? *Reproductive BioMedicine Online*, **13**, 58-64. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)62016-0](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)62016-0)
- [15] Retis-Resendiz, A.M., Gómez-Suárez, S.K., García-Gómez, E. and Vázquez-Martínez, E.R. (2025) Molecular Basis of Impaired Decidualization in the Eutopic Endometrium of Endometriosis Patients. *Cells*, **14**, Article No. 326. <https://doi.org/10.3390/cells14050326>
- [16] Unser, A.C. and Monsivais, D. (2025) Integral Roles of the TGF  $\beta$  Signaling Pathway in Uterine Function and Disease. *Endocrinology*, **166**, bqaf032. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaf032>
- [17] Conrad, K.P., von Versen-Höynck, F. and Baker, V.L. (2024) Pathologic Maternal and Neonatal Outcomes Associated with Programmed Embryo Transfer: Potential Etiologies and Strategies for Prevention. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **41**, 843-859. <https://doi.org/10.1007/s10815-024-03042-8>
- [18] Zhu, Y., Zheng, B., Zhang, Y., Li, M., Jiang, Y., Zhou, J., *et al.* (2024) Ectopic Endometrial Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles Encapsulating microRNA-25-3p Induce Endometrial Collagen I Deposition Impairing Decidualization in Endometriosis. *Molecular Human Reproduction*, **30**, gae042. <https://doi.org/10.1093/molehr/gae042>
- [19] Brosens, I., Pijnenborg, R. and Benagiano, G. (2013) Defective Myometrial Spiral Artery Remodelling as a Cause of Major Obstetrical Syndromes in Endometriosis and Adenomyosis. *Placenta*, **34**, 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.11.017>
- [20] Brosens, I., Derwig, I., Brosens, J., Fusi, L., Benagiano, G. and Pijnenborg, R. (2010) The Enigmatic Uterine Junctional Zone: The Missing Link between Reproductive Disorders and Major Obstetrical Disorders? *Human Reproduction*, **25**, 569-574. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep474>
- [21] Sanchez, A.M., Viganò, P., Somigliana, E., Panina-Bordignon, P., Vercellini, P. and Candiani, M. (2013) The Distinguishing Cellular and Molecular Features of the Endometriotic Ovarian Cyst: From Pathophysiology to the Potential Endometrioma-Mediated Damage to the Ovary. *Human Reproduction Update*, **20**, 217-230. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt053>
- [22] Kunitomi, C., Harada, M., Takahashi, N., Azhary, J.M.K., Kusamoto, A., Nose, E., *et al.* (2019) Activation of Endoplasmic Reticulum Stress Mediates Oxidative Stress-Induced Apoptosis of Granulosa Cells in Ovaries Affected by

- Endometrioma. *Molecular Human Reproduction*, **26**, 40-52. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaz066>
- [23] Kobayashi, H., Kawahara, N., Ogawa, K. and Yoshimoto, C. (2020) Shared Molecular Features Linking Endometriosis and Obstetric Complications. *Reproductive Sciences*, **27**, 1089-1096. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00119-z>
- [24] Gruber, T.M., Ortlieb, L., Henrich, W. and Mechsner, S. (2024) Women with Endometriosis—Who Is at Risk for Complications Associated with Pregnancy and Childbirth? A Retrospective Case-Control Study. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article No. 414. <https://doi.org/10.3390/jcm13020414>
- [25] Matsuzaki, S., Ueda, Y., Nagase, Y., Matsuzaki, S., Kakuda, M., Kakuda, S., *et al.* (2022) Placenta Accreta Spectrum Disorder Complicated with Endometriosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*, **10**, Article No. 390. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020390>
- [26] 赵蓉, 卜晓萌, 侯磊, 等. 辅助生殖技术与单胎妊娠孕妇妊娠并发症及结局相关性研究[J]. 临床军医杂志, 2025, 53(7): 710-715.
- [27] Jeon, H., Min, J., Kim, D.K., Seo, H., Kim, S. and Kim, Y. (2018) Women with Endometriosis, Especially Those Who Conceived with Assisted Reproductive Technology, Have Increased Risk of Placenta Previa: Meta-Analyses. *Journal of Korean Medical Science*, **33**, e234. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e234>
- [28] Lalani, S., Choudhry, A.J., Firth, B., Bacal, V., Walker, M., Wen, S.W., *et al.* (2018) Endometriosis and Adverse Maternal, Fetal and Neonatal Outcomes, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction*, **33**, 1854-1865. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey269>
- [29] Horton, J., Sterrenburg, M., Lane, S., Maheshwari, A., Li, T.C. and Cheong, Y. (2019) Reproductive, Obstetric, and Perinatal Outcomes of Women with Adenomyosis and Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction Update*, **25**, 593-633. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz012>
- [30] Brunes, M., Wennmo-Zuk, K., Åmark, H., Nordborg, J.W., Forslund, M., Jokubkiene, L., *et al.* (2025) Pregnancy in Women with Advanced Endometriosis and Adenomyosis: Possible Complications and the Role of Surgery. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **23**, Article No. 158. <https://doi.org/10.1186/s12958-025-01492-y>
- [31] Xavier, P., Beires, J., Barros, H. and Martinez-de-Oliveira, J. (2005) Subendometrial and Intraendometrial Blood Flow during the Menstrual Cycle in Patients with Endometriosis. *Fertility and Sterility*, **84**, 52-59. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.114>
- [32] Petraglia, F., Arcuri, F., de Ziegler, D. and Chapron, C. (2012) Inflammation: A Link between Endometriosis and Preterm Birth. *Fertility and Sterility*, **98**, 36-40. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.051>
- [33] Aguilar, H.N. and Mitchell, B.F. (2010) Physiological Pathways and Molecular Mechanisms Regulating Uterine Contractility. *Human Reproduction Update*, **16**, 725-744. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq016>
- [34] Mamah, J.E., Ruth Otu, C., Okafor, C.C. and Okafor, C.G. (2024) Spontaneous Haemoperitoneum in Pregnancy in Women with Endometriosis: Diagnostic Challenges and Management Strategies. *SAGE Open Medicine*, **12**. <https://doi.org/10.1177/20503121241243245>
- [35] Lier, M.C.I., Malik, R.F., Ket, J.C.F., Lambalk, C.B., Brosens, I.A. and Mijatovic, V. (2017) Spontaneous Hemoperitoneum in Pregnancy (SHiP) and Endometriosis—A Systematic Review of the Recent Literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **219**, 57-65. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.10.012>
- [36] Brosens, I.A., Lier, M.C., Mijatovic, V., Habiba, M. and Benagiano, G. (2016) Severe Spontaneous Hemoperitoneum in Pregnancy May Be Linked to *in Vitro* Fertilization in Patients with Endometriosis: A Systematic Review. *Fertility and Sterility*, **106**, 692-703. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.025>
- [37] Glavind, M.T., Møllgaard, M.V., Iversen, M.L., Arendt, L.H. and Forman, A. (2018) Obstetrical Outcome in Women with Endometriosis Including Spontaneous Hemoperitoneum and Bowel Perforation: A Systematic Review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **51**, 41-52. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.018>
- [38] Zilberman Sharon, N., Shiber, Y., Vaknin, Z., Betsler, M., Copel, L. and Maymon, R. (2023) Spontaneous Hemoperitoneum in Pregnancy and Endometriosis: A New Challenge in a Known Disease. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **78**, 165-170. <https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000001107>
- [39] Leone Roberti Maggiore, U., Ferrero, S., Mangili, G., Bergamini, A., Inversetti, A., Giorgione, V., *et al.* (2015) A Systematic Review on Endometriosis during Pregnancy: Diagnosis, Misdiagnosis, Complications and Outcomes. *Human Reproduction Update*, **22**, 70-103. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv045>
- [40] Kato, K., Iriyama, T., Hara, K., Suzuki, K., Hashimoto, A., Sayama, S., *et al.* (2023) Increased Risk of Placenta Previa and Preterm Birth in Pregnant Women with Endometriosis/Adenomyosis: A Propensity-score Matching Analysis of a Nationwide Perinatal Database in Japan. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **50**, 351-357. <https://doi.org/10.1111/jog.15849>
- [41] Lim, H.J., Sun, J., Min, B., Song, M., Kim, T.H., Kim, B.J., *et al.* (2023) Endometriosis and Adverse Pregnancy Outcomes: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 5392. <https://doi.org/10.3390/jcm12165392>

- [42] Tanos, V., Lingwood, L. and Balami, S. (2020) The Importance of the Junctional Zone of the Endometrium in Human Reproduction. *Human Fertility*, **25**, 4-12. <https://doi.org/10.1080/14647273.2020.1720316>
- [43] Barbanti, C., Centini, G., Lazzeri, L., Habib, N., Labanca, L., Zupi, E., *et al.* (2021) Adenomyosis and Infertility: The Role of the Junctional Zone. *Gynecological Endocrinology*, **37**, 577-583. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1878131>
- [44] Vercellini, P., Viganò, P., Bandini, V., Buggio, L., Berlanda, N. and Somigliana, E. (2023) Association of Endometriosis and Adenomyosis with Pregnancy and Infertility. *Fertility and Sterility*, **119**, 727-740. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.018>
- [45] Lessey, B.A. and Kim, J.J. (2017) Endometrial Receptivity in the Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis: It Is Affected, and Let Me Show You Why. *Fertility and Sterility*, **108**, 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.031>
- [46] Hayashi, A., Tanabe, A., Kawabe, S., Hayashi, M., Yuguchi, H., Yamashita, Y., *et al.* (2012) Dienogest Increases the Progesterone Receptor Isoform B/A Ratio in Patients with Ovarian Endometriosis. *Journal of Ovarian Research*, **5**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-31>
- [47] Ferreira, E.M., Giorgi, V.S.I., Rodrigues, J.K., de Andrade, A.Z., Junior, A.A.J. and Navarro, P.A. (2019) Systemic Oxidative Stress as a Possible Mechanism Underlying the Pathogenesis of Mild Endometriosis-Related Infertility. *Reproductive BioMedicine Online*, **39**, 785-794. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.06.011>
- [48] Merino-Pérez, A., Segura-Benítez, M., Pellicer, A., Cervelló, I. and Ferrero, H. (2025) Unveiling the Role of Extracellular Vesicles in Reproductive Success and Uterine Diseases—A Systematic Review. *Reproductive BioMedicine Online*, **51**, Article ID: 104862. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2025.104862>
- [49] Ng, S., Norwitz, S.G. and Norwitz, E.R. (2019) The Impact of Iron Overload and Ferroptosis on Reproductive Disorders in Humans: Implications for Preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 3283. <https://doi.org/10.3390/ijms20133283>