

关于子宫内膜异位症发病机制的研究进展

赵蓉蓉¹, 刘少璇¹, 贺晶^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院妇科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年4月29日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月29日

摘要

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMS)是一种以子宫内膜组织异位生长为特征的复杂疾病, 其机制涉及异位内膜的存活、侵袭及免疫微环境失衡。经典理论(经血逆流、良性转移)难以解释腹膜外病灶, 而体腔化生及胚胎休止理论则从苗勒管发育异常角度提供补充。近年研究聚焦于免疫微环境失调, 中性粒细胞、巨噬细胞及NK细胞功能异常通过炎症反应、血管生成及神经敏化促进疾病进展; 干细胞理论指出子宫内膜或骨髓来源的干细胞经逆流或循环系统迁移至异位部位, 分化为病变组织, 为深部及腹膜外病灶提供新解释。内分泌失衡与表观遗传调控协同驱动异位内膜增殖。MicroRNAs通过靶向PTEN等基因调节血管生成, 而肠道菌群失调可能经免疫及雌激素轴加剧病理进程。铁死亡在清除异位细胞与诱导纤维化间呈现双向作用, 环境因素(二噁英、生活方式)亦参与调控。EMS的发病机制呈现出多因素交互的病理网络, 未来需整合分子机制与临床转化, 继续探索新型病理生理机制及治疗策略。

关键词

子宫内膜异位症, 病理生理, 发病机制, 免疫调节, 雌激素, 孕激素, 表观遗传

Progress of Research on the Pathogenesis of Endometriosis

Rongrong Zhao¹, Shaoxuan Liu¹, Jing He^{2*}

¹Medicine College, Yan'an University, Yan'an, Shannxi

²Gynecology Department, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an, Shannxi

Received: Apr. 29th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 29th, 2025

Abstract

Endometriosis (EMS) is a complex disease characterized by ectopic growth of endometrial tissue,

*通讯作者。

文章引用: 赵蓉蓉, 刘少璇, 贺晶. 关于子宫内膜异位症发病机制的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(3): 84-92.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.43319

and its mechanism involves survival, invasion and imbalance of the immune microenvironment of the ectopic endometrium. Classical theories (retrograde menstrual flow, benign metastasis) are difficult to explain the extraperitoneal foci, while somatic chemotaxis and embryonic resting theories provide complementary perspectives in terms of abnormal mullerian duct development. Recent studies have focused on dysregulation of the immune microenvironment, with abnormalities in neutrophil, macrophage, and NK cell function contributing to disease progression through inflammatory responses, angiogenesis, and neural sensitization. Stem cell theory suggests that endometrial or bone marrow-derived stem cells migrate via the retrograde flow or circulatory system to ectopic sites, where they can differentiate into diseased tissues, providing new explanations for deep and extra-peritoneal lesions. Endocrine imbalance and epigenetic regulation synergistically drive ectopic endothelial proliferation. microRNAs regulate angiogenesis by targeting genes such as PTEN, and intestinal dysbiosis may exacerbate the pathologic process via the immune and estrogenic axes. The pathogenesis of EMS is characterized by a multifactorial pathological network, and the integration of molecular mechanisms and clinical translation is needed to explore novel pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies.

Keywords

Endometriosis, Pathophysiology, Pathogenesis, Immunoregulation, Estrogen, Progesterone, Epigenetic

Copyright © 2025 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. EMS 可能的机制

1.1. 经血逆流理论

由 Sampson 于 1925 年首次提出。该理论认为月经血通过输卵管逆流进入盆腔，导致子宫内膜细胞在异常位置生长。Sampson 通过在经期进行子宫切除术，证实了月经组织有时会沿输卵管逆行，尤其在子宫发生病变时更为显著[1]。Thomas 等人回顾了许多女性和狒狒的研究数据，支持了月经逆行导致 EMS 的形成机制[2]。尽管逆行月经理论在解释盆腔内浅表性子宫内膜异位症方面得到广泛认可，但它难以充分阐释远离盆腔的异位病灶，如深部浸润性子宫内膜异位症或腹腔外病变。

1.2. 良性转移理论

Sampson 在 1927 年提出了 EMS 的良性转移理论，假设子宫内膜组织能通过淋巴或血管系统扩散至如肺部或淋巴结等远处部位。研究发现在经期切除的子宫中，子宫壁静脉和静脉窦血液内存在子宫内膜组织碎片，且这些血管中有子宫内膜组织的多发栓塞或转移样生长。进一步对经期切除的子宫进行连续切片研究，显示月经血携带的子宫内膜组织碎片可能进入静脉循环在远离原发病灶的位置发生转移性生长；同时，这些碎片也可能从任何来源逃逸至腹腔，从而导致腹膜子宫内膜异位症[3]。这一理论能解释远距离病灶的形成，但具体机制尚不完全明确，需进一步证据支持。

1.3. 免疫失调

免疫失调是 EMS 的主要机制之一，涉及细胞增殖和浸润。研究指出中性粒细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞、肥大细胞等多种免疫细胞均参与其中[4]。这一理论通过解释免疫系统在疾病中的作用，为 EMS

的治疗提供了新的视角,但具体的免疫机制需进一步深入研究。

1.3.1. 中性粒细胞

中性粒细胞作为免疫防御的第一道防线,其中人中性粒细胞肽 1-3 (HNP 1-3)属于防御素家族,在先天免疫中起重要作用,并参与各种炎症反应;而 EMS 的发生与细胞介导的免疫功能异常有关,且可能伴随自身免疫现象[5]。在 EMS 的早期,中性粒细胞和巨噬细胞的浸润可能与异位组织的存活和新生血管生成有关[6]。Masashi 等人通过建立小鼠模型检测中性粒细胞耗竭对 EMS 病变的影响,发现早期减少中性粒细胞能显著降低 EMS 病变数量和总重量,并且能够防止病变形成,表明了中性粒细胞在 EMS 初始发展阶段起至关重要[4]。

1.3.2. 巨噬细胞及肥大细胞

巨噬细胞通过向 T 细胞提呈抗原并释放细胞因子激活其他细胞从而启动炎症过程,对 EMS 病变的粘附、增殖、新生血管形成及神经支配起关键作用[7]。巨噬细胞还参与神经致敏,导致 EMS 患者疼痛; Rachel 通过小鼠模型证实,巨噬细胞存在于盆腔及 EMS 的病变中,并在中枢神经系统痛觉过敏的建立中起关键作用[8]。肥大细胞是能与感觉神经相互作用介导疼痛的一种免疫细胞;毛心齐等人综述了它通过炎症、血管生成、神经生长及外周和中枢神经敏化等途径,参与 EMS 疼痛机制[9]。

1.3.3. 自然杀伤细胞(NK 细胞)

NK 细胞与其他免疫细胞共同作用于子宫内膜异位组织, NK 细胞在 EMS 患者的外周血及腹腔液中被抑制,使其活性降低。这解释了子宫内膜组织如何在免疫系统作用下持续种植并存在于盆腹腔中,也暗示 NK 细胞功能障碍是其发病机制的一部分[10][11]。但目前大多数研究发现 NK 细胞的数量在正常女性与 EMS 患者中并无显著差异[12]。

1.4. 体腔化生

Robert 于 1924 年首次提出 EMS 可能起源于腔上皮的假设[13]。哺乳动物的雌性生殖道由起源于腔上皮苗勒管发育而来,在发育过程中苗勒管由均匀上皮和周围间充质组成的简单管子,分化为输卵管、子宫、子宫颈和阴道等几个不同器官[14]。因此,对于接受睾丸局部、完全切除术和长期高剂量雌激素治疗的老年男性前列腺癌患者发生 EMS [15]以及子宫和阴道上部先天性发育不全而没有功能子宫内膜的 Rokitansky-Kuster-Hauser 综合征患者来说,体腔化生理论提供了最合理的解释[16]。

1.5. 胚胎休止理论

该理论与化生理论相似,认为苗勒管残余的胚胎细胞在特定刺激下能分化为子宫内膜,从而引起子宫内膜异位症的发生[17]。该理论提出在青春期前处于休眠状态的胚胎细胞,但在特定刺激下会发展为子宫内膜异位症病变[18]。有学者对不同胎龄的女性胎儿进行尸检,发现 4 例胎儿的子宫内膜结构位于子宫腔外,且出现在女性子宫内膜异位症的常见部位[19]。由于 Wolffian 导管也含有胚胎细胞,因此这一胚胎休止理论同样能解释男性患者发生 EMS 的现象。例如,一位前列腺癌男性患者在接受根治手术并长期服用雌激素治疗 11 年后,被诊断为“EMS”[20]。

1.6. 子宫内膜干细胞募集理论

干细胞在胚胎发育后保持未分化状态,通过自我更新或不对称分裂产生相同的子细胞,并在细胞衰老和组织受损时起到补充和再生作用,对维持器官和组织的结构及功能至关重要[21]。子宫内膜的再生依赖于上皮再生、血管生成和基质细胞增殖。研究证实子宫内膜干细胞主要存在于基底层,并在特定激素

变化下产生祖细胞,这些祖细胞在特定微环境中可分化为上皮、间充质和血管干细胞[22]。上皮干细胞位于基底层及功能层,高增殖特性使其能再生脱落的子宫内膜细胞;间充质干细胞类似骨髓间充质干细胞,位于基底和功能血管周围,产生功能肌基质[21];血管干细胞则具有成体干细胞特性,参与组织重建[23]。这些干细胞群可通过月经逆流、淋巴和血管运输、直接迁移和侵袭或多种方式结合,导致子宫内膜异位病灶形成[17]。有研究者通过建立模型发现子宫内膜干细胞或祖细胞可月经逆行植入异位器官组织表面。并且位于功能层的干细胞或祖细胞经期后可能留在子宫腔,再次植入异位内膜[21],为子宫内膜异位症提供了额外植入机制。干细胞所致 EMS 发生的第二种机制是在女性生殖器官发育分化过程中,异常细胞迁移与 Wnt 和 Hox 基因异常表达有关[24]。子宫内膜干细胞可能在月经期被动进入血管淋巴间隙及循环系统,移动至异位组织并粘附形成病灶。这些机制既符合月经逆行理论,又能解释深部子宫内膜异位症和腹腔外异位病灶[25]。至今,已提出多种子宫内膜异位症发病机制,但无一能完全解释所有类型。对子宫内膜干细胞的研究证实了其导致病变发生的潜在可能。

1.7. 骨髓干细胞理论

骨髓作为子宫内膜细胞的外源来源[22]。Hugh 博士 2004 年的研究发现,骨髓移植患者的子宫内膜样本中含有来自骨髓供体的子宫内膜上皮和基质细胞[26]。同时在 LacZ 转基因小鼠的骨髓移植实验中进一步证明了非子宫来源的干细胞能在异位子宫移植中生成子宫内膜细胞[27]。这一发现提示异位干细胞移植可能是 EMS 的一种新发病机制,尤其能解释腹膜外子宫内膜异位症的发生,但具体作用机理尚需深入研究。

1.8. 内分泌系统失调

EMS 是一种依赖激素的慢性炎性疾病,其发病机制中内分泌系统起着关键作用。雌激素与孕激素在育龄期女性的正常子宫内膜中的信号传导机制受严格调控,以维持正常月经周期,并支持胚胎着床及妊娠发育[28]。然而,激素平衡的失控、激素所依赖的信号传导机制的破坏或异常炎症会导致雌激素依赖优势和孕激素抵抗,从而导致 EMS 的发生。

HIF-1 α 作为一种重要的调控因子,参与肿瘤细胞的生长、侵袭和转移,同时 HIF-1 α 的表达对子宫内膜细胞的增殖和迁移至关重要。因此雌激素通过抑制 HIF-1 α 的表达,增强了子宫内膜异位细胞的侵袭性和迁移能力,从而导致 EMS 的发生[29]。E₂ 通过 ESR₁ 和 ESR₂ 两种受体发挥作用,其中 ESR₂ 异常升高显著增加了 COX-2 表达、PGE₂ 合成以及巨噬细胞生成,而这些常见的炎症因子及细胞,会促进 EMS 的炎症和病变侵袭[30] [31]。

孕激素主要通过 PGR 两种配体(PR-A、PR-B)的表达调节子宫内膜的生长和功能,从而作为病变组织的植入及正常妊娠所需内膜环境的基础[32]。文献表明 PR-B 表达的减弱或缺失,使 PGR 在子宫内膜异位病变中的表达异常,而 PGR 表达异常被认为是孕激素抵抗的一个原因[33]。孕激素抵抗可能导致异位病变增殖和子宫内膜非容受性。孕激素耐药机制的明确使逆转孕激素耐药性成为热点,例如重建 PGR 表达,为 EMS 患者提供一种新角度的治疗方案。随着雌激素及孕激素对子宫内膜异位症影响的深入研究,未来对于该病的治疗可着重于两种激素的平衡,这将是一种更经济、相较于腹腔镜手术而言创伤更小的治疗方法。

1.9. 表观遗传失调

表观遗传学描述的是在 DNA 序列保持不变的情况下,可遗传基因的表达发生的变化。目前的研究集中在子宫内膜异位症相关的 DNA 甲基修饰和组蛋白乙酰化修饰等方面。

DNA 甲基化是一种重要的表观遗传修饰,能够调控基因的表达。Wu 等人研究发现 HOXA10 基因在患有 EMS 的女性的子宫内膜中表现出异常的高甲基化,高甲基化通常会抑制基因的表达,这可能导致 HOXA10 在子宫内膜中的表达下调。HOXA10 基因在子宫内膜的正常表达对于胚胎着床至关重要,而在 EMS 患者中,HOXA10 的异常表达与子宫内膜的异位病变和不孕症的发生密切相关[34]。而在 2007 年的研究中证实了 DNMT1、DNMT3A 和 DNMT3B 基因在 EMS 患者的异位子宫内膜中过度表达[35],三种基因的异常表达使得 DNA 异常甲基化发生。这两项研究均表明 EMS 是一种表观遗传失调疾病。

目前关于 EMS 中组蛋白乙酰化修饰的研究主要集中在 HDAC 方面,有研究首次证明子宫内膜异位细胞中 HDAC1 和 HDAC2 的表达水平明显高于子宫内膜基质细胞,且其表达受雌孕激素的调节;但在 EMS 患者中,这种激素调控功能缺失[36]。HNF4A 是一种能够上调 ARID1A 的表达的转录因子,而 HDAC2 通过去乙酰化作用抑制 HNF4A 的表达。ARID1A 是与肿瘤抑制相关的基因,它的表达能够抑制子宫内膜异位症的发生。当沉默 HDAC2 时,HNF4A 得以上调,进而激活 ARID1A,抑制子宫内膜异位症细胞的增殖和侵袭,促进细胞的凋亡。这一过程在小鼠模型中得到了验证,HDAC2 沉默不仅减少了子宫内膜异位症组织的面积和重量,还抑制了细胞的增殖,促进细胞凋亡,进一步减轻了 EMS 的病理表现[37]。这项研究为 EMS 的治疗提供了新的潜在靶点,并为进一步的临床应用提供了新的理论依据。

1.10. Micro-RNAs

Micro-RNAs 是一种非编码的 RNA 分子,可调节基因转录后的表达。EMS 患者的血清外泌体 miRNA 表达存在显著差异。具体而言 PTEN 作为 miRNA-26-5p 的重要靶基因通过 PI3K/AKT 信号通路发挥抗血管生成作用,由于 miRNA-26-5p 在 EMS 患者中的低表达降低了 PTEN 的表达,使得 PTEN 抗血管生成作用降低,这促进了子宫内膜异位病变的持续生长和植入[38]。此外 MiRNA-23a 及 miRNA-23b 在 EMS 患者中的低表达,导致 E₂ 合成增加,从而使子宫内膜增殖期向分泌期转变的周期延长,表现为孕激素抵抗[39];同时在研究中证实 miR-215-5p 的下调可能导致 CXCL2 趋化因子表达上升,从而引发局部炎症反应、腹腔免疫微环境变化,促进异位内膜的生长和移位。血清外泌体 miRNA 为研究 EMS 的分子机制及其潜在的临床应用提供了新的方向,尤其在早期诊断和治疗监测方面具有重要价值。

1.11. 肠道菌群

研究发现肠道菌群失调可能通过多个途径影响 EMS 的发生与发展。肠道菌群的失衡可能通过雌激素、免疫炎症等机制促进 EMS 的发生。例如,肠道菌群中的大肠埃希菌可能通过影响免疫调节作用,在逆行经血中污染导致腹腔液中的脂多糖增加,进一步通过 TLR4 信号通路引发盆腔的促炎反应,促进子宫内膜异位病灶的形成。其次,肠道菌群的变化可能影响肠道上皮细胞的抗菌反应,增加某些免疫细胞如 Th17 的比例,从而影响肠道菌群的组成和功能。此外肠道菌群失调还可能通过促进间充质干细胞的增殖和分化,为 EMS 病变提供了新的机制线索[40]。但由于当前研究的局限性目前还无法确定肠道菌群是否是 EMS 发病的促进因素或仅仅作为疾病进展的一个标志;仍缺乏明确的因果关系证据证明肠道菌群失衡在其发病机制中的核心地位,需要进一步的研究来证实肠道微生物在预测预后或评估疾病进展中的作用,以及益生菌等药物作为手术治疗的辅助治疗的潜力。

1.12. 铁死亡

EMS 常伴随局部的铁超载环境,铁超载导致活性氧(ROS)和自由基的积累,进而诱导铁死亡[41]。铁死亡是一种铁依赖性的非凋亡性细胞死亡方式,能够在 EMS 的病灶中发生,造成子宫内膜细胞的损伤。研究表明,在 EMS 的异位病灶中,局部出血和炎症反应使得该区域充满高浓度的铁和氧化应激,促进铁死亡的发生[42]。而在 Yang 等人的研究中表明铁死亡在 EMS 中的作用是双向的。一方面,铁死亡诱导

剂可以促进异位内膜间质细胞的死亡,可能成为治疗 EMS 的潜在药物。另一方面,经铁死亡的内膜间质细胞可以释放炎症细胞因子,激活下游信号通路,促进周围组织的增殖和血管生成[43]。铁在 EMS 的发病机制中扮演着复杂的角色。铁过载和铁死亡不仅伴随着 EMS 的发生发展;铁死亡诱导剂的使用也可能是治疗 EMS 的潜在方法。但是,铁死亡后激活的一系列下游炎症途径更需要进一步的关注和研究,这些途径促进了病变部位的血管生成和局部纤维化。因此,在未来研究针对 EMS 的铁死亡相关药物的过程中,需要考虑铁死亡在异位内膜组织中引起的一系列下游反应,并在未来进一步解决这些问题。

1.13. 外部环境因素

环境因素对子宫内膜异位症的发展风险有重要影响。目前在某些情况下观察到了外部因素对女性机体的重大变化,如激素失调或免疫系统异常,但还缺乏充分的科学证据来支持这种联系。

1.13.1. 生活方式

生活方式中导致机体正常功能失调的主要因素有:饮食习惯、运动锻炼的缺乏及心理情绪障碍等。

研究表明,大豆中的植物雌激素可能与内膜异位风险增加有关,而高脂饮食与子 EMS 的关键特征(氧化应激和炎症)相关。相反,鱼油中的 omega-3 脂肪酸能减少炎症性前列腺素产生,可能减轻 EMS 疼痛;抗氧化维生素 C、D 和 E 可能有助于缓解其症状;低 FODMAP 饮食可能减轻常伴子宫内膜异位症的肠易激综合症的症状[44]。Camila 在文献中指出,定期体育锻炼可增加抗炎抗氧化细胞因子的系统水平,通过降低雌激素水平发挥作用,对患 EMS 人群具保护作用,尤其对于 26 岁前开始、每周至少锻炼两小时的女性[45]。而在 Amber 博士的综述表明 EMS 患者抑郁和焦虑症状更多,且腹痛与情绪症状存在同时性和时间关系,这强调了心理社会因素在该疾病管理和治疗中的重要性。

1.13.2. 化学物质接触

二噁英和多氯联苯(PCBs)是一类持久性有机污染物,其中 2,3,7,8-四氯二苯并二噁英(TCDD)的毒性最强,被认为已知最强环境污染物之一,可致癌并与多种疾病相关,包括影响生殖功能导致不孕。研究表明,灵长类动物长期暴露于 TCDD 后子宫内膜异位症发生率增加,可能因二噁英影响表观遗传修饰、与芳香烃受体(AHR)结合干扰正常的细胞功能,包括与雌激素受体(ER)交互,从而影响内分泌系统[46]。实验证明患有深度浸润性子官内膜异位症的患者体内脂肪组织中二噁英和多氯联苯总浓度更高[13]。尽管许多研究显示二者可能联系,但流行病学调查结果仍不完全一致,仍需进一步研究。

2. 结论

EMS 作为一种慢性炎症性疾病,显著降低全球女性生活质量,其症状与情绪困扰常伴随诊断及治疗挑战。该病机制复杂,涉及免疫异常、激素失衡、基因表观调控、及干细胞迁移等多因素交互作用;同时肠道菌群失调和铁代谢异常等新兴机制进一步丰富了疾病的病理模型。但尚无单一理论能够全面解释子宫内膜异位症的所有病理特征。未来的研究需整合免疫、内分泌、遗传、干细胞及环境等多学科数据,构建系统性的病理模型。这种综合性的研究框架不仅有助于更深入地理解疾病的起源和进展,还将为开发精准诊断工具和个性化治疗方案提供理论依据,最终改善患者的预后和生活质量。

基金项目

项目名称:腹腔镜手术与超声引导穿刺硬化治疗卵巢子宫内膜异位囊肿的疗效比较。

项目编号:2023SLSFGG-051。

参考文献

- [1] Yovich, J.L., Rowlands, P.K., Lingham, S., Sillender, M. and Srinivasan, S. (2020) Pathogenesis of Endometriosis: Look No Further than John Sampson. *Reproductive BioMedicine Online*, **40**, 7-11. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.10.007>
- [2] D'Hooghe, T.M. (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>
- [3] Sampson, J.A. (1927) Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *The American Journal of Pathology*, **3**, 93-110.
- [4] Takamura, M., Koga, K., Izumi, G., Urata, Y., Nagai, M., Hasegawa, A., *et al.* (2016) Neutrophil Depletion Reduces Endometriotic Lesion Formation in Mice. *American Journal of Reproductive Immunology*, **76**, 193-198. <https://doi.org/10.1111/aji.12540>
- [5] Milewski, Ł., Dziunycz, P., Barcz, E., Radomski, D., Roszkowski, P.I., Korczak-Kowalska, G., *et al.* (2011) Increased Levels of Human Neutrophil Peptides 1, 2, and 3 in Peritoneal Fluid of Patients with Endometriosis: Association with Neutrophils, T Cells and IL-8. *Journal of Reproductive Immunology*, **91**, 64-70. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.05.008>
- [6] Berkes, E., Oehmke, F., Tinneberg, H., Preissner, K.T. and Saffarzadeh, M. (2014) Association of Neutrophil Extracellular Traps with Endometriosis-Related Chronic Inflammation. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **183**, 193-200. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.040>
- [7] Kapoor, R., Stratopoulou, C.A. and Dolmans, M. (2021) Pathogenesis of Endometriosis: New Insights into Prospective Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 11700. <https://doi.org/10.3390/ijms222111700>
- [8] Forster, R., Sarginson, A., Velichkova, A., Hogg, C., Dorning, A., Horne, A.W., *et al.* (2019) Macrophage-Derived Insulin-Like Growth Factor-1 Is a Key Neurotrophic and Nerve-Sensitizing Factor in Pain Associated with Endometriosis. *The FASEB Journal*, **33**, 11210-11222. <https://doi.org/10.1096/fj.201900797r>
- [9] 毛心齐, 张信美. 肥大细胞参与子宫内膜异位症疼痛机制的研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(9): 1089-96.
- [10] Jiang, I., Yong, P.J., Allaire, C. and Bedaiwy, M.A. (2021) Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 5644. <https://doi.org/10.3390/ijms22115644>
- [11] Matsuoka, S., Maeda, N., Izumiya, C., Yamashita, C., Nishimori, Y. and Fukaya, T. (2005) Expression of Inhibitory-Motif Killer Immunoglobulin-Like Receptor, KIR2DL1, Is Increased in Natural Killer Cells from Women with Pelvic Endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology*, **53**, 249-254. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2005.00271.x>
- [12] Thiruchelvam, U., Wingfield, M. and O'Farrelly, C. (2015) Natural Killer Cells: Key Players in Endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology*, **74**, 291-301. <https://doi.org/10.1111/aji.12408>
- [13] 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>
- [14] Kurita, T. (2011) Normal and Abnormal Epithelial Differentiation in the Female Reproductive Tract. *Differentiation*, **82**, 117-126. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2011.04.008>
- [15] Suginami, H. (1991) A Reappraisal of the Coelomic Metaplasia Theory by Reviewing, Endometriosis Occurring in Unusual Sites and Instances. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **165**, 214-218. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90254-o](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90254-o)
- [16] Konrad, L., Dietze, R., Kudipudi, P.K., Horné, F. and Meinhold-Heerlein, I. (2019) Endometriosis in MRKH Cases as a Proof for the Coelomic Metaplasia Hypothesis? *Reproduction*, **158**, R41-R47. <https://doi.org/10.1530/rep-19-0106>
- [17] Maruyama, T. (2012) Stem Cell Theory for the Pathogenesis of Endometriosis. *Frontiers in Bioscience*, **4**, 2754-2763. <https://doi.org/10.2741/e589>
- [18] Signorile, P.G., Baldi, A., Viceconte, R., Ronchi, A. and Montella, M. (2023) Pathogenesis of Endometriosis: Focus on Adenogenesis-Related Factors. *In Vivo*, **37**, 1922-1930. <https://doi.org/10.21873/invivo.13288>
- [19] Signorile, P.G., Baldi, F., Bussani, R., D'Armiento, M., De Falco, M. and Baldi, A. (2009) Ectopic Endometrium in Human Foetuses Is a Common Event and Sustains the Theory of Müllerianosis in the Pathogenesis of Endometriosis, a Disease That Predisposes to Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **28**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-28-49>
- [20] Olicker, A.J. and Harris, A.E. (1971) Endometriosis of the Bladder in a Male Patient. *Journal of Urology*, **106**, 858-859. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)61418-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)61418-6)
- [21] Maruyama, T., Masuda, H., Ono, M., Kajitani, T. and Yoshimura, Y. (2010) Human Uterine Stem/progenitor Cells: Their Possible Role in Uterine Physiology and Pathology. *Reproduction*, **140**, 11-22. <https://doi.org/10.1530/rep-09-0438>

- [22] Du, H. and Taylor, H.S. (2010) Stem Cells and Reproduction. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, **22**, 235-241. <https://doi.org/10.1097/gco.0b013e328338c152>
- [23] Gargett, C.E., Schwab, K.E. and Deane, J.A. (2015) Endometrial Stem/Progenitor Cells: The First 10 Years. *Human Reproduction Update*, **22**, dmv051. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv051>
- [24] Djokovic, D. and Calhaz-Jorge, C. (2015) Somatic Stem Cells and Their Dysfunction in Endometriosis. *Frontiers in Surgery*, **1**, Article 51. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00051>
- [25] Wang, Y., Nicholes, K. and Shih, I. (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>
- [26] Taylor, H.S. (2004) Endometrial Cells Derived from Donor Stem Cells in Bone Marrow Transplant Recipients. *Journal of the American Medical Association*, **292**, 81-85. <https://doi.org/10.1001/jama.292.1.81>
- [27] 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>
- [28] Marquardt, R.M., Kim, T.H., Shin, J. and Jeong, J. (2019) Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3822. <https://doi.org/10.3390/ijms20153822>
- [29] 卢向平, 汤小晗, 卢美松. 雌激素在子宫内膜异位症发病机制中的研究新进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(9): 44-46.
- [30] Han, S.J., Jung, S.Y., Wu, S., Hawkins, S.M., Park, M.J., Kyo, S., *et al.* (2015) Estrogen Receptor B 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>
- [31] Juhasz-Böss, I., Fischer, C., Latrich, C., Skrzypczak, M., Malik, E., Ortmann, O., *et al.* (2010) Endometrial Expression of Estrogen Receptor B 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>
- [32] Patel, B., Elguero, S., Thakore, S., Dahoud, W., Bedaiwy, M. and Mesiano, S. (2014) Role of Nuclear Progesterone Receptor Isoforms in Uterine Pathophysiology. *Human Reproduction Update*, **21**, 155-173. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu056>
- [33] Zhang, P. and Wang, G. (2023) Progesterone Resistance in Endometriosis: Current Evidence and Putative Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 6992. <https://doi.org/10.3390/ijms24086992>
- [34] Wu, Y., Halverson, G., Basir, Z., Strawn, E., Yan, P. and Guo, S. (2005) Aberrant Methylation at HOXA10 May Be Responsible for Its Aberrant Expression in the Endometrium of Patients with Endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **193**, 371-380. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.01.034>
- [35] Wu, Y., Strawn, E., Basir, Z., Halverson, G. and Guo, S. (2007) Aberrant Expression of Deoxyribonucleic Acid Methyltransferases DNMT1, DNMT3A, and DNMT3B in Women with Endometriosis. *Fertility and Sterility*, **87**, 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.077>
- [36] Colón-Díaz, M., Báez-Vega, P., García, M., Ruiz, A., Monteiro, J.B., Fourquet, J., *et al.* (2012) HDAC1 and HDAC2 Are Differentially Expressed in Endometriosis. *Reproductive Sciences*, **19**, 483-492. <https://doi.org/10.1177/1933719111432870>
- [37] Mai, H., Liao, Y., Luo, S., Wei, K., Yang, F. and Shi, H. (2021) Histone Deacetylase HDAC2 Silencing Prevents Endometriosis by Activating the HNF4A/ARID1A Axis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 9972-9982. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16835>
- [38] Wu, Y., Yuan, W., Ding, H. and Wu, X. (2021) Serum Exosomal miRNA from Endometriosis Patients Correlates with Disease Severity. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **305**, 117-127. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06227-z>
- [39] Shen, L., Yang, S., Huang, W., Xu, W., Wang, Q., Song, Y., *et al.* (2013) MicroRNA23a and MicroRNA23b Deregulation Derepresses SF-1 and Upregulates Estrogen Signaling in Ovarian Endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 1575-1582. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3010>
- [40] 王炎, 聂晓博, 刘姣, 等. 肠道菌群与子宫内膜异位症发病关系的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(10): 1885-1889.
- [41] Wyatt, J., Fernando, S.M., Powell, S.G., Hill, C.J., Arshad, I., Probert, C., *et al.* (2023) The Role of Iron in the Pathogenesis of Endometriosis: A Systematic Review. *Human Reproduction Open*, **2023**, hoad033. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad033>
- [42] 徐磊, 纪红景, 李晶, 等. 子宫内膜异位症中铁死亡作用的研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2024, 46(3): 268-273.
- [43] Li, Y., He, Y., Cheng, W., Zhou, Z., Ni, Z. and Yu, C. (2023) Double-Edged Roles of Ferroptosis in Endometriosis and Endometriosis-Related Infertility. *Cell Death Discovery*, **9**, Article No. 306.

- <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01606-8>
- [44] Habib, N., Buzzaccarini, G., Centini, G., Moawad, G., Ceccaldi, P., Gitas, G., *et al.* (2022) Impact of Lifestyle and Diet on Endometriosis: A Fresh Look to a Busy Corner. *Menopausal Review*, **21**, 124-132.
<https://doi.org/10.5114/pm.2022.116437>
- [45] Bonoche, C.M., Montenegro, M.L., Rosa e Silva, J.C., Ferriani, R.A. and Meola, J. (2014) Endometriosis and Physical Exercises: A Systematic Review. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **12**, Article No. 4.
<https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-4>
- [46] Giampaolino, P., Della Corte, L., Foreste, V., Barra, F., Ferrero, S. and Bifulco, G. (2019) Dioxin and Endometriosis: A New Possible Relation Based on Epigenetic Theory. *Gynecological Endocrinology*, **36**, 279-284.
<https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1698024>