

子宫内膜异位症中主要免疫细胞的研究进展

余红波 林凤琴 王俊杰*

(三峡大学附属仁和医院妇科, 宜昌 443001)

摘要 子宫内膜异位症的病因目前尚未完全阐明, 近年来的研究表明激素、免疫反应、免疫细胞和多种免疫因子与这一疾病的发生发展相关。异位子宫内膜的病理性生长可导致某些免疫相关细胞的功能改变, 导致子宫内膜异位病灶的进展。免疫学研究可能为发现子宫内膜异位症的创新免疫调节疗法开辟一条新途径。该文对子宫内膜异位症中巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞、T细胞和B细胞等几种主要免疫细胞的研究进展进行了综述。

关键词 子宫内膜异位症; 免疫细胞; 发病机制

Research Progress of Major Immune Cells in Endometriosis

YU Hongbo, LIN Fengqin, WANG Junjie*

(Department of Gynecology, Renhe Hospital Affiliated to China Three Gorges University, Yichang 443001, China)

Abstract The pathogenesis of endometriosis has not yet been fully elucidated. Recent studies have indicated that hormones, immune responses, immune cells, and various immune factors are associated with the occurrence and progression of this disease. The pathological growth of ectopic endometrial tissue can lead to functional alterations in certain immune-related cells, contributing to the advancement of endometriotic lesions. Immunological research may pave the way for innovative immunoregulatory therapies for endometriosis. This article reviews the research progress on several major immune cells, including macrophages, dendritic cells, natural killer cells, T cells, and B cells, in endometriosis.

Keywords endometriosis; immunity cellular; pathogenesis

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)简称内异症, 是指子宫内膜(内含腺体和间质)生长在子宫腔与子宫肌层以外部位的常见妇科疾病, 主要表现为慢性盆腔痛、月经异常和不孕等。内异症病因复杂, 目前尚未被完全阐明。随着现代分子生物学的发展, 该疾病被认为是一种以免疫系统失调为特征的炎症性疾病, 而几乎所有的免疫细胞都参与了异位病灶的发生和发展。

免疫细胞作为人体的重要防御系统, 其在EMs发病过程中的作用逐渐被揭示。免疫细胞包括先天免疫细胞[巨噬细胞(macrophages, M ϕ)、粒细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)和自然杀伤细胞(natural

killer cell, NK cell)等]和获得性免疫细胞(T细胞和B细胞)。异位与在位子宫内膜之间的微环境, 包括子宫内膜组织、免疫细胞以及激素等方面, 均存在显著差异^[1]。本文将免疫细胞与EMs发病的最新研究进展进行综述, 并探讨其可能的作用机制。

1 巨噬细胞

M ϕ 作为宿主非特异性防御的重要细胞组成部分, 不仅是保护组织免受病原体和毒物入侵的主要系统, 还是启动炎症消退和伤口愈合的主要系统。巨噬细胞在不同环境因素的作用下可转化为不同表型, 被称为巨噬细胞的极化。根据其表面标志物和功能不同可分为经典活化型(M1型)和替代活化型(M2型)。M1型巨噬细胞以促炎作用为主, 有助于巨噬细胞介导的组织损伤, M2型巨噬细胞主要维持

收稿日期: 2024-12-04

接受日期: 2025-01-13

*通信作者: Tel: 13972601939, E-mail: wangjunjie@ctgu.edu.cn

Received: December 4, 2024

Accepted: January 13, 2025

*Corresponding author. Tel: +86-13972601939, E-mail: wangjunjie@ctgu.edu.cn

体内平衡,参与免疫调节^[2]。巨噬细胞作为固有免疫的第一线,是健康女性和EMs患者腹腔液中最大的免疫细胞群。正常子宫内膜中巨噬细胞的增加主要发生在分泌后期和月经期,起到清除子宫内膜碎片和功能层再生的作用。然而,EMs患者月经期并没有出现子宫内膜巨噬细胞的增加^[3],这可能导致脱落碎片的清除受损,碎片容易分散到盆腔,随后形成异位病变。有证据表明,EMs患者的腹腔液和子宫内膜中巨噬细胞比例增加^[4-5]。TAKEBAYASHI等^[6]和COMINELLI等^[7]进一步证实了EMs患者除在位子宫内膜中巨噬细胞量明显增加以外,还发现M2型巨噬细胞比例显著降低。在EMs中,子宫内膜巨噬细胞的炎症表型更强,吞噬能力下降^[8],这可能与EMs的发病机制有关。在小鼠模型中,EMs雌性小鼠异位基质细胞的外泌体导致巨噬细胞向类似M2的表型极化,吞噬能力下降,这与EMs女性的研究结果一致^[9]。而在腹腔液中,EMs患者巨噬细胞和其产生的细胞因子水平较正常女性显著增加^[10]。在EMs患者的腹膜环境中,巨噬细胞极化为M2组织修复表型占主导地位^[11-12]。动物实验支持了这一观点,给内源性巨噬细胞群被耗尽的模型小鼠注射M2型巨噬细胞后可促进异位病灶的生长,而M1型巨噬细胞则可以预防EMs^[13]。近期一项生信分析鉴定EMs中巨噬细胞相关的免疫细胞浸润和代表性的基因,得出M2型巨噬细胞在EMs的免疫浸润微环境中起着核心作用的结论^[14]。这表明巨噬细胞与EMs发生发展关系密切,巨噬细胞的极化向M2型倾斜在EMs发生发展中起关键作用。

2 自然杀伤细胞

NK细胞与抗病毒、抗肿瘤和免疫调节有关,是先天性免疫的重要组成部分。关于NK细胞与EMs的研究较早,证实了NK细胞与EMs的发病机制密切相关。大多数研究认为,EMs患者和非EMs患者中,外周血和腹腔液中NK细胞的数量没有明显改变^[15],而另有研究则报道EMs患者外周血NK细胞的比例有所增加,尤其是晚期EMs患者(III/IV期为17.8%,I/II期为11.8%,正常对照组10.6%)^[16]。虽然关于EMs患者外周血NK细胞数量的变化有不同的结果,但一致认为外周血NK细胞具有较强的细胞毒性,然而这种作用在EMs患者中明显减弱。多项研究表明,EMs患者的局部和全身NK细胞活性显著低于健康女性^[5,17],这可能

是受到血清和腹膜液中存在的一些因素影响^[18]。越来越多的证据表明,NK细胞与EMs相关不孕有关^[19-22]。EMs患者的腹腔液明显抑制卵母细胞的受精能力和胚胎的发育潜力^[20]。子宫自然杀伤(uterine natural killer, uNK)细胞在妊娠早期起着关键作用。一项关于EMs相关不孕的研究表明,与植入失败的患者相比,植入成功的患者中,子宫内膜NK细胞标志物CD56的表达较高(81.1% vs 60.9%; $P < 0.034$)^[21],进一步提示EMs患者uNK细胞群在胚胎着床中起到了一定的作用。然而,目前对uNK细胞作用的研究较少,鉴于已知的uNK细胞在正常妊娠中的作用,研究EMs妇女异位子宫内膜中的uNK细胞是必要的。此外,NK细胞与EMs患者疼痛的发病机制有关,抑制NK细胞对子宫内膜和基质细胞的细胞毒性作用可能缓解EMs患者的疼痛^[22]。

3 树突状细胞

DC是体内功能最强的抗原递呈细胞,通过向初始T细胞提呈抗原,在激活适应性免疫中发挥重要作用^[23]。成熟DC能有效激活初始T细胞,起到调控并维持免疫应答的作用,而未成熟DC具有较强的迁移能力,但不能启动T细胞免疫应答,甚至可能诱导免疫耐受^[24]。有关DC与EMs的关系及其在疾病发生中的作用报道不多,普遍认为,DC的表型和功能改变与EMs的发病机制有关。EMs模型小鼠中腹膜DC细胞密度明显增加,给小鼠模型注射子宫内膜组织后腹膜DC细胞密度立即增加,并在14天达到最高水平^[25],并且该研究进一步发现,小鼠腹腔DC细胞中成熟性DC的比例在注射子宫内膜组织后即刻下降,至第42天时随时间延长而升高,但仍低于对照组,而未成熟DC细胞则呈相反的变化^[25]。早一些,国外学者也发现向EMs模型小鼠腹腔注射骨髓来源的DC(未成熟DC)增强了病变的形成并促进了新生血管的生成^[26]。有研究发现,使用白喉毒素消耗小鼠的DC后,小鼠体内EMs病变消失^[27]。这些研究进一步说明DC的增加促进了EMs的发生发展。然而,STANIC等^[28]得出相反的结论,作者利用条件性DC耗竭的小鼠模型和多参数流式细胞术来检查免疫细胞组成和活化状态,系统性清除DC会导致子宫内膜异位症病变的增加,推测可能是病灶中成熟性DC激活T细胞产生了抑制病灶生长的细胞因子,从而限制了病灶的增长。这项研究提示,EMs的发生发展可

能存在多种免疫细胞和因子的相互作用,很难确定一种细胞的改变与EMs的发生和发展之间的因果关系。未成熟的DC细胞在健康妇女腹腔液中不存在,而在EMs患者腹膜DC细胞中未成熟DC细胞的比例升高^[25]。近期的研究表明,促进EMs发生发展的相关影响因素能抑制腹膜液中的DC的成熟^[29]。据报道,未成熟DC将其免疫作用从呈递抗原转变为促进血管生成和EMs进展,而成熟DC细胞则抑制了这种反应^[30]。综上所述,未成熟DC可能促进了子宫内膜异位病变的发生发展,腹膜DC的成熟在EMs的发生发展中起着重要作用,促进DC成熟可能成为未来治疗EMs的新思路。

4 肥大细胞

研究发现,EMs病灶中肥大细胞(mast cell, MC)数量增加以及其活性增强。MCCALLION等^[31]观察到子宫内膜异位病变内的肥大细胞数量与同一患者的正常子宫内膜相比显著增加。动物实验也发现EMs模型大鼠肥大细胞浸润增加^[32]。既往研究发现,EMs患者腹腔液和血清中各种致炎细胞因子水平升高,肥大细胞在子宫内膜病变炎症过程中起了关键作用^[33]。同时还发现,EMs病灶中活化和脱颗粒的肥大细胞较对照组显著增加^[33],其可能会释放组胺和肿瘤坏死因子- α 等炎症介质而促进炎症改变^[34]。除了肥大细胞和活化数明显增加外,肥大细胞脱颗粒释放炎症因子可以促进EMs疼痛的发生^[35-36]。肥大细胞的密度和活性与EMs有关。然而,肥大细胞在EMs发病机制中的具体作用尚不清楚,子宫内膜细胞和肥大细胞在EMs的发生发展中可能存在相互作用。子宫内膜异位病变提供了肥大细胞募集和分化所必需的微环境,反过来,肥大细胞可能会释放促炎介质,导致慢性盆腔痛和EMs疾病的进展。这种相互作用为EMs的治疗提供了新策略,使用肥大细胞抑制剂或稳定剂可能成为治疗EMs的新方法,需要进一步的临床试验证实。

5 T淋巴细胞

5.1 细胞毒性T淋巴细胞

CD8⁺T淋巴细胞主要发挥细胞毒性杀伤作用,是T淋巴细胞的一个亚群,又被称为细胞毒性T淋巴细胞。CD8⁺T细胞是人类子宫内膜和腹膜液中的主要T细胞群。LIANG等^[37]一项回顾性研究中,通过

加权基因共表达网络分析和多种机器学习技术分析EMs的相分离相关基因,观察到正常组和疾病组之间CD8⁺T细胞比例有显著差异。近期一篇meta分析研究了EMs的CD8⁺T细胞,纳入了28篇文章,一致的观点是子宫内膜异位病变中的CD8⁺T细胞群明显增加,外周血中CD8⁺T细胞群无明显改变,而腹膜液中CD8⁺T细胞结果不一致^[38]。EMs中CD8⁺T细胞在数量上有明显改变,提示CD8⁺T细胞可能参与了EMs的发生发展。有研究观察到EMs中效应CD8⁺T细胞减少,T细胞的细胞毒性和活化降低^[39],这些结果提示,病灶清除受阻可能是导致内膜异位病变形成和发展的一个重要原因。另外,CD8⁺T细胞有可能增加了EMs妇女的不孕风险^[40],这些有待进一步的研究。

5.2 辅助性T细胞

辅助性T细胞(helper T cells, Th)依其功能不同分为不同亚群,包括Th1、Th2和Th17等。目前的研究认为,各种Th细胞亚群均参与EMs的病理生理改变,与EMs发病机制相关。在一项病例对照研究中,通过流式细胞术分析了EMs中CD4⁺T细胞亚群,发现外周血和腹腔液中Th1、Th2和Th17细胞的数量无明显改变,早期EMs患者腹腔液中Th2细胞数量较晚期EMs患者增加,晚期EMs腹腔液中Th17细胞数量增加^[41]。Th1和Th2淋巴细胞之间的比例失调是EMs发病的一个重要因素^[42],多数认为主要是Th2淋巴细胞的相对增加。一项研究EMs患者腹腔液的免疫调节活性的文献证实了这一点,EMs腹腔液使Th1/Th2细胞因子平衡向Th2反应偏移^[43]。总结来说,我们可以认为,Th1/Th2失衡可能是导致局部和全身免疫反应偏移的原因,促进了EMs免疫失调而有利于子宫内膜异位病变的生存和发展。

辅助性T细胞17(helper T cells17, Th17)是一种促炎性T细胞亚群,被认为有助于EMs病变的进展^[44]。来自Th17细胞的标志性细胞因子白介素-17(interleukin-17, IL-17)在EMs患者的腹膜液中显著升高,并通过多种机制参与EMs的发生发展^[45]。然而,Th17细胞在EMs中的调控机制仍不清楚。此外,IL-17参与巨噬细胞和中性粒细胞向EMs病变的募集,并且可能通过与子宫内膜异位病变相互作用,产生巨噬细胞激活和招募的细胞因子,间接将骨髓来源的腹膜巨噬细胞极化为致病性M2表型^[46]。

5.3 调节性T淋巴细胞

调节性T淋巴细胞(regulatory cells, Treg)在抑制

异常免疫反应和维持自身耐受方面发挥着重要作用。在EMs中,Treg细胞的功能障碍或调节失调可能会导致异位内膜细胞不受控制的增殖^[47],这表明人体维持免疫稳态的能力崩溃。EMs女性腹腔液中Treg细胞的比例增加^[48],而且有研究发现,Treg细胞的比例随着EMs的进展而增加,晚期EMs患者的腹腔液中Treg细胞的百分比显著高于早期患者^[49],这些结果表明Treg细胞在EMs的进展中起着重要的作用。体内实验数据显示,Treg细胞的消耗导致Th2细胞、Th17细胞和M2型巨噬细胞的积累减少,但Th1细胞的积累增加,显著减缓了异位病变的生长^[50]。这些发现提示Treg细胞诱发和促进了盆腔子宫内膜异位病变的发生,异位病变内微环境复杂,Treg细胞、Th细胞、巨噬细胞和子宫内膜细胞协同作用促进EMs的发生发展。

6 B淋巴细胞

大多数研究发现EMs患者的B淋巴细胞数量增加。2017年一项荟萃分析纳入了22例病例,分析B细胞在EMs中的作用,14项研究显示B细胞数量增加,7项研究未发现差异,2项研究报告B细胞数量减少^[51]。尽管对B细胞数量的观察结果相互矛盾,但人们一致认为,EMs环境中的B细胞表现出过度的活性,通过分泌自身抗体起主要作用^[52-53]。可以肯定的是,B细胞与EMs发病机制密切相关,虽然B细胞在异位灶中被激活的确切机制仍不清楚,但有几个因素被提出可以特异性地诱发B细胞反应。与健康女性相比,EMs患者血清中B淋巴细胞刺激因子(B lymphocyte stimulator, BLyS)水平显著升高^[54],而BLyS是B细胞增殖和分化所必需的,BLyS的异常表达被认为是多种疾病中自身免疫反应的关键驱动因素。因此,EMs中BLyS水平升高可能导致B细胞过度激活和自身抗体过度产生,这有利于EMs的进展。另外,EMs病变中的B细胞淋巴瘤6(B-cell lymphoma 6, BCL6)表达量显著增加^[55-56],而BCL6是体液免疫的主要调节因子,BCL6可能通过调节体液免疫参与EMs的发展。研究表明,上调的BCL6调节多种细胞活动,包括增殖、迁移和侵袭,也可能影响EMs病变中的干细胞分化^[56]。尽管已经进行了一些研究,但BCL6在EMs中发挥多种功能的详细分子机制尚未被完全阐明。一项动物实验表明,给予B细胞活化抑制剂治疗EMs模型小鼠可阻止病变的生长^[57],这也证实了

B细胞活化与EMs病变进展相关。此外,B细胞产生过多的自身抗体与EMs引起的不孕密切相关。与对照组相比,EMs患者血清抗核抗体和抗磷脂抗体浓度显著升高^[58-59]。而抗核抗体、抗磷脂抗体的过度增加与不孕相关,所以我们可以推测EMs患者中抗核抗体和抗磷脂抗体的异常影响了患者的生育能力。

7 结语

EMs患者的腹腔内环境中,免疫细胞的数量和功能发生了显著变化。其中,一些免疫细胞如巨噬细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞等,在EMs的发生和发展中起到了关键作用。这些免疫细胞能够分泌多种细胞因子和生长因子,进而调节炎症反应和血管生成,为异位内膜组织的生长提供了适宜的环境。尽管有免疫失调和子宫内膜异位症相关的证据,但很难确定免疫改变与子宫内膜异位症的发生和发展之间的因果关系。因此,免疫细胞与EMs之间的相互作用受到了广泛关注。针对免疫细胞与EMs发病的研究,为疾病的治疗提供了新的思路和方法。例如,通过调节免疫细胞的活性和数量,可以抑制异位内膜组织的生长和扩散,从而达到治疗的目的。同时,针对免疫抑制细胞的干预也为疾病的治疗提供了新的可能性。巨噬细胞靶向治疗的研究进展是有希望的,针对巨噬细胞的靶向治疗可能会阻止巨噬细胞向EMs病变的浸润,控制疾病的发展。在疾病早期,如果通过一定的靶向药物将M2型的巨噬细胞转化为M1型,可能使子宫内膜异位病灶缩小,对患者的预后起积极作用。此外,通过口服益生菌或使用白桦寄生提取物等方法,可以显著激活腹腔NK细胞活性,减少子宫内膜异位病灶的形成。针对T细胞表面的PD-1受体进行抑制,可能有助于解除NK细胞的抑制,增强其对异位内膜细胞的清除能力。卡介苗疫苗通过诱导Th1型免疫反应,可能对子宫内膜异位症有预防作用,目前开发针对EMs抗原的疫苗也在研究中。尽管免疫细胞在EMs的治疗中显示出一定的潜力,为攻克EMs带来了希望,但大部分有意义的研究结果尚处于动物实验和体外研究阶段,需要进一步评估药物的安全性和有效性,使其过渡到临床,为患者提供合理化、个体化的治疗方案。未来的研究可以集中在深入研究免疫细胞在EMs中的具体作用机制,开发特异性的免疫调节剂,以减少对

表1 子宫内膜异位症患者腹腔液、在位内膜、异位内膜中免疫细胞的数量和功能

Table 1 Number and function of immune cells in peritoneal fluid, eutopic endometrium, and ectopic endometrium in endometriosis

免疫细胞 Immune cells	腹腔液中数量 The number in peritoneal fluid	在位内膜中数量 The number in eutopic endometrium	异位内膜中数量 The number in ectopic endometrium	功能 Function
Macrophages	Increased M2 type ^[3]	The total number increases ^[3]	Increased M2 type ^[3]	M2 type promotes lesion growth ^[3,13]
NK cells	Decreased M1 type ^[3]	Decreased M2 type ^[40]	Decreased M1 type ^[3]	M1 type inhibits lesion growth ^[3,13]
	No significant changes ^[15]	Increased immature NK cells ^[19]	Not mentioned	Cytotoxic activity is reduced ^[5,17]
DC	Decreased mature DC ^[25]	Increased immature DC ^[60]	Increased immature DC ^[60]	Maturation is impaired ^[19] Endometriosis-associated infertility ^[19] Immature DC promote angiogenesis ^[26,30]
	Increased immature DC ^[25]			Mature DC inhibit angiogenesis ^[30]
CD8 ⁺ T cells	The results are inconsistent ^[38]	Increased ^[40]	Increased ^[38]	Effector CD8 ⁺ T cells is reduced, cytotoxicity and activation decreased ^[39] Increases the risk of infertility ^[40]
Th cells	No significant change ^[41]	Not mentioned	Not mentioned	Imbalance of Th1/Th2 promotes immune dysregulation ^[42]
Treg cells	Th17 cells increased in the late stage ^[41]			Th17 cells contribute to the progression ^[44]
	Increase of proportion ^[48]	Not mentioned	Increased ^[42]	Leads to uncontrolled proliferation of ectopic endometrial cells ^[47] Concert with Th2 cells, Th17 cells, and M2 macrophages, promotes the progression ^[50]
B cells	Fourteen studies have shown an increase ^[51]	Increased ^[42]	Increased ^[51]	Overactivated and secrete autoantibodies ^[52-53]
	Seven studies found no difference ^[51]		Decreased ^[42]	BCL6 influences the differentiation of stem cells in EMs lesions ^[56]
	Two studies reported a decrease ^[51]			Excessive autoantibodies may be associated with infertility caused by EMs ^[58-59]

正常免疫功能的干扰; 进行更大规模的临床试验, 以验证免疫治疗在EMs中的疗效和安全性。目前, 许多研究已经证明了免疫系统在EMs进展中的重要作用, 因此这可能成为开发新的非激素治疗策略的方向。

综上所述, 免疫细胞与EMs发病机制之间存在密切的关联。随着研究的深入, 相信未来会有更多的治疗方法和手段问世, 为EMs的治疗提供更多的选择。

参考文献 (References)

- [1] WANG Y, NICHOLAS K, SHIH I M. The origin and pathogenesis of endometriosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 71-95.
- [2] LASKIN D L, SUNIL V R, GARDNER C R, et al. Macrophages and tissue injury: agents of defense or destruction [J]? *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2011, 51: 267-88.
- [3] BERBIC M, SCHULKE L, MARKHAM R, et al. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(2): 325-32.
- [4] FORSTER R, SARGINSON A, VELICHKOVA A, et al. Macrophage-derived insulin-like growth factor-1 is a key neurotrophic and nerve-sensitizing factor in pain associated with endometriosis [J]. *FASEB J*, 2019, 33(10): 11210-22.
- [5] ZOU G, WANG J, XU X, et al. Cell subtypes and immune dysfunction in peritoneal fluid of endometriosis revealed by single-cell RNA-sequencing [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 98.
- [6] TAKEBAYASHI A, KIMURA F, KISHI Y, et al. Subpopulations of macrophages within eutopic endometrium of endometriosis patients [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2015, 73(3): 221-31.
- [7] COMINELLI A, GAIDE C H, LEMOINE P, et al. Matrix metalloproteinase-27 is expressed in CD163⁺/CD206⁺ M2 macrophages in the cycling human endometrium and in superficial endometriotic lesions [J]. *Mol Hum Reprod*, 2014, 20(8): 767-75.
- [8] VALLVE-JUANICO J, GEORGE A F, SEN S, et al. Deep immunophenotyping reveals endometriosis is marked by dysregulation

- tion of the mononuclear phagocytic system in endometrium and peripheral blood [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 158.
- [9] SUN H, LI D, YUAN M, et al. Macrophages alternatively activated by endometriosis-exosomes contribute to the development of lesions in mice [J]. *Mol Hum Reprod*, 2019, 25(1): 5-16.
 - [10] BUDRYS N M, NAIR H B, LIU Y G, et al. Increased expression of macrophage colony-stimulating factor and its receptor in patients with endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(5): 1129-35.
 - [11] GOU Y, LI X, LI P, et al. Estrogen receptor beta upregulates CCL2 via NF-kappaB signaling in endometriotic stromal cells and recruits macrophages to promote the pathogenesis of endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(4): 646-58.
 - [12] NIE M F, XIE Q, WU Y H, et al. Serum and ectopic endometrium from women with endometriosis modulate macrophage M1/M2 polarization via the Smad2/Smad3 pathway [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 6285813.
 - [13] CAPOBIANCO A, ROVERE-QUERINI P. Endometriosis, a disease of the macrophage [J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 9.
 - [14] ZHU T, DU Y, JIN B, et al. Identifying immune cell infiltration and hub genes related to M2 macrophages in endometriosis by bioinformatics analysis [J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(11): 3388-99.
 - [15] ZHANG C, MAEDA N, IZUMIYA C, et al. Killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen expression as immunodiagnostic parameters for pelvic endometriosis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2006, 55(2): 106-14.
 - [16] DIAS J J, PODGAEC S, DE OLIVEIRA R M, et al. Patients with endometriosis of the rectosigmoid have a higher percentage of natural killer cells in peripheral blood [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2012, 19(3): 317-24.
 - [17] WANG L, LI L, LI Y, et al. A history of endometriosis is associated with decreased peripheral NK cytotoxicity and increased infiltration of uterine CD68⁺ macrophages [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 711231.
 - [18] USHIWAKA T, YAMAMOTO S, YOSHII C, et al. Peritoneal natural killer cell chemotaxis is decreased in women with pelvic endometriosis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2022, 88(3): e13556.
 - [19] GIULIANI E, PARKIN K L, LESSEY B A, et al. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2014, 72(3): 262-9.
 - [20] LI S, ZHOU Y, HUANG Q, et al. Iron overload in endometriosis peritoneal fluid induces early embryo ferroptosis mediated by HMOX1 [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 355.
 - [21] GLOVER L E, CROSBY D, THIRUCHELVAM U, et al. Uterine natural killer cell progenitor populations predict successful implantation in women with endometriosis-associated infertility [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2018, 79(3): e12817.
 - [22] HE J, XU Y, YI M, et al. Involvement of natural killer cells in the pathogenesis of endometriosis in patients with pelvic pain [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(7): 300060519871407.
 - [23] GARDNER A, DE MINGO P A, RUFFELL B. Dendritic cells and their role in immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 924.
 - [24] EISENBARTH S C. Dendritic cell subsets in T cell programming: location dictates function [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(2): 89-103.
 - [25] QIAOMEI Z, PING W, YANJING Z, et al. Features of peritoneal dendritic cells in the development of endometriosis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, 21(1): 4.
 - [26] FAINARU O, ADINI A, BENNY O, et al. Dendritic cells support angiogenesis and promote lesion growth in a murine model of endometriosis [J]. *FASEB J*, 2008, 22(2): 522-9.
 - [27] PENCOVICH N, LUK J, HANTISTEANU S, et al. The development of endometriosis in a murine model is dependent on the presence of dendritic cells [J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 28(4): 515-21.
 - [28] STANIC A K, KIM M, STYER A K, et al. Dendritic cells attenuate the early establishment of endometriosis-like lesions in a murine model [J]. *Reprod Sci*, 2014, 21(10): 1228-36.
 - [29] GUO M, BAFLIGIL C, TAPMEIER T, et al. Mass cytometry analysis reveals a distinct immune environment in peritoneal fluid in endometriosis: a characterisation study [J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 3.
 - [30] LAGINHA P A, ARCOVERDE F, RICCIO L, et al. The role of dendritic cells in endometriosis: a systematic review [J]. *J Reprod Immunol*, 2022, 149: 103462.
 - [31] MCCALLION A, NASIRZADEH Y, LINGEGOWDA H, et al. Estrogen mediates inflammatory role of mast cells in endometriosis pathophysiology [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 961599.
 - [32] ARANGIA A, MARINO Y, FUSCO R, et al. Fisetin, a natural polyphenol, ameliorates endometriosis modulating mast cells derived NLRP-3 inflammasome pathway and oxidative stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5076.
 - [33] KIRCHHOFF D, KAULFUSS S, FUHRMANN U, et al. Mast cells in endometriosis: guilty or innocent bystanders [J]? *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(3): 237-41.
 - [34] ELIEH A K D, WOHL S, BIELORY L. Mast cell biology at molecular level: a comprehensive review [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 58(3): 342-65.
 - [35] BINDA M M, DONNEZ J, DOLMANS M M. Targeting mast cells: a new way to treat endometriosis [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(1): 67-75.
 - [36] XU X, WANG J, GUO X, et al. GPR30-mediated non-classic estrogen pathway in mast cells participates in endometriosis pain via the production of FGF2 [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1106771.
 - [37] LIANG Q, YANG S, MAI M, et al. Mining phase separation-related diagnostic biomarkers for endometriosis through WGCNA and multiple machine learning techniques: a retrospective and nomogram study [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2024, 41(5): 1433-47.
 - [38] KISOVAR A, BECKER C M, GRANNE I, et al. The role of CD8⁺ T cells in endometriosis: a systematic review [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1225639.
 - [39] MA J, ZHANG L, ZHAN H, et al. Single-cell transcriptomic analysis of endometriosis provides insights into fibroblast fates and immune cell heterogeneity [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 125.
 - [40] WU X G, CHEN J J, ZHOU H L, et al. Identification and validation of the signatures of infiltrating immune cells in the eutopic endometrium of women with endometriosis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 671201.
 - [41] PASHIZEH F, MANSOURI R, DAVARI-TANHA F, et al. Alterations of CD4⁺ T cell subsets in blood and peritoneal fluid in different stages of endometriosis [J]. *Int J Fertil Steril*, 2020, 14(3): 1-10.

- 201-8.
- [42] VALLVE-JUANICO J, HOUSHDARAN S, GIUDICE L C. The endometrial immune environment of women with endometriosis [J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(5): 564-91.
- [43] OLKOWSKA-TRUCHANOWICZ J, BIALOSZEWSKA A, ZWIERZCHOWSKA A, et al. Peritoneal fluid from patients with ovarian endometriosis displays immunosuppressive potential and stimulates Th2 response [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8134.
- [44] JIANG Y P, PENG Y Q, WANG L, et al. RNA-sequencing identifies differentially expressed genes in T helper 17 cells in peritoneal fluid of patients with endometriosis [J]. *J Reprod Immunol*, 2022, 149: 103453.
- [45] SHI J, ZHENG Z, CHEN M, et al. IL-17: an important pathogenic factor in endometriosis [J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(4): 769-78.
- [46] MILLER J E, AHN S H, MARKS R M, et al. IL-17A modulates peritoneal macrophage recruitment and M2 polarization in endometriosis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 108.
- [47] KNEZ J, KOVACIC B, GOROPEVSEK A. The role of regulatory T-cells in the development of endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2024: 1367-80.
- [48] HANADA T, TSUJI S, NAKAYAMA M, et al. Suppressive regulatory T cells and latent transforming growth factor-beta-expressing macrophages are altered in the peritoneal fluid of patients with endometriosis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 9.
- [49] KHAN K N, YAMAMOTO K, FUJISHITA A, et al. Differential levels of regulatory T cells and T-helper-17 cells in women with early and advanced endometriosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(10): 4715-29.
- [50] XIAO F, LIU X, GUO S W. Platelets and regulatory T cells may induce a type 2 immunity that is conducive to the progression and fibrogenesis of endometriosis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 610963.
- [51] RICCIO L, BARACAT E C, CHAPRON C, et al. The role of the B lymphocytes in endometriosis: a systematic review [J]. *J Reprod Immunol*, 2017, 123: 29-34.
- [52] CHOPYAK V V, KOVAL H D, HAVRYLYUK A M, et al. Immunopathogenesis of endometriosis - a novel look at an old problem [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2022, 47(1): 109-16.
- [53] JIANG L, YAN Y, LIU Z, et al. Inflammation and endometriosis [J]. *Front Biosci*, 2016, 21(5): 941-8.
- [54] HEVER A, ROTH R B, HEVEZI P, et al. Human endometriosis is associated with plasma cells and overexpression of B lymphocyte stimulator [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(30): 12451-6.
- [55] VARNOSFADERANI A S, KALANTARI S, RAMEZANALI F, et al. Increased gene expression of LITAF, TNF-alpha and BCL6 in endometrial tissues of women with endometriosis: a case-control study [J]. *Cell J*, 2024, 26(4): 243-9.
- [56] LOUWEN F, KREIS N N, RITTER A, et al. BCL6, a key oncogene, in the placenta, pre-eclampsia and endometriosis [J]. *Hum Reprod Update*, 2022, 28(6): 890-909.
- [57] RICCIO L, JELJELI M, SANTULLI P, et al. B lymphocytes inactivation by Ibrutinib limits endometriosis progression in mice [J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(7): 1225-34.
- [58] VILAS B L, BEZERRA S C, RAHAL D, et al. Antinuclear antibodies in patients with endometriosis: a cross-sectional study in 94 patients [J]. *Hum Immunol*, 2022, 83(1): 70-3.
- [59] BELTAGY A, TRESPIDI L, GEROSA M, et al. Anti-phospholipid antibodies and reproductive failures [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 85(4): e13258.
- [60] SCHULKE L, BERBIC M, MANCONI F, et al. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(7): 1695-703.