

论著·临床研究

流式微球技术高通量筛查中重度盆腔内异症患者细胞因子谱的变化*

俞丽娜¹, 欧阳志斌¹, 张琳², 蒋锦杏¹, 齐晖¹, 任莉莉¹, 邓春艳^{1△}

(深圳市人民医院/暨南大学第二临床医学院/南方科技大学第一附属医院:

1. 生物治疗室; 2. 妇科, 广东深圳 518020)

[摘要] **目的** 观察中重度盆腔子宫内膜异位症(内异症)患者外周血和腹腔液多种细胞因子水平的变化及相互关系,探讨细胞因子谱变化在内异症发病机制中的意义。**方法** 选取 2019 年 3 月至 2021 年 10 月该院收治的中重度盆腔内异症患者 28 例作为内异症组,选取同期健康体检者 30 例作为对照组。利用流式荧光微球高通量技术检测 2 组研究对象血浆或腹腔液 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-17A、IL-17F、IL-22、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、TNF- β 等 14 种细胞因子水平,分析比较 2 组研究对象血浆细胞因子谱的差异、血浆各细胞因子之间的相关性,以及患者腹腔液与血浆细胞因子的相关性。**结果** 与对照组比较,内异症组患者血浆 IL-1 β 、IL-2 水平均明显降低,IL-4、IL-6、IL-8、IL-17A、TNF- α 、TNF- β 水平,以及 IL-17A/IL-10、IF-17F/IL-10 比值均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);内异症患者血浆 TNF β 与 IL-1 β 、IL-4 与 IL-17A、IL-22 与 IL-17F 分别呈正相关;内异症患者腹腔液与血浆部分细胞因子具有相关性。**结论** 中重度内异症患者血浆细胞因子谱异常,并影响腹腔液局部细胞因子水平的改变,可能在疾病的发病机制中发挥着重要作用。

[关键词] 流式荧光微球; 子宫内膜异位症; 细胞因子**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.10.014 **中图法分类号:**R446.1**文章编号:**1009-5519(2023)10-1679-06**文献标识码:**A

Change of cytokine profiles in patients with moderate and severe pelvic endometriosis in high throughput screening by cytometric bead array technology*

YU Lina¹, OUYANG Zhibin¹, ZHANG Lin², JIANG Jinxing¹, QI Hui¹, REN Lili¹, DENG Chunyan^{1△}

(1. Biology Treatment Room; 2. Department of Gynecology, Shenzhen Municipal People's Hospital/Second Clinical Medical College, Jinan University/First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518020, China)

[Abstract] **Objective** To observe the changes and mutual relation of multiple cytokines in peripheral blood and peritoneal fluid of the patients with moderate and severe pelvic endometriosis, and to explore the significance of the cytokine profiles changes in the pathogenesis of endometriosis. **Methods** Twenty-eight patients with moderate and severe pelvic endometriosis treated in this hospital from March 2019 to October 2021 were selected as the endometriosis group and 30 healthy subjects undergoing physical examination at the same time were selected as the control group. The cytometric beads array technology was used to detect the levels of 14 cytokines in plasma or peritoneal fluid, including interferon (IFN)- γ , interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-17F, IL-22, tumor necrosis factor (TNF)- α and TNF β , the difference of plasma cytokine profiles was analyzed and compared between the two groups. The correlation among various cytokines and the correlation between the peritoneal fluid and plasma cytokines was also analyzed. **Results** Compared with the control group, the levels of plasma IL-1 β and IL-2 in the endometriosis group were significantly decreased, but the plasma IL-4, IL-6, IL-8, IL-17A, TNF- α and TNF- β levels and IL-17A/IL-10 and IF-17F/IL-10 ratios were significantly increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The plasma TNF β in the patients with endometriosis was positively correlated with IL-1 β , IL 4 was

* 基金项目:广东省深圳市自然科学基金面上项目(JCYJ20210324114009026)。

作者简介:俞丽娜(1982—),本科,主管技师,主要从事临床免疫学研究。△ 通信作者, E-mail: deng.chunyan@szhospital.com。

positively correlated with IL 17A and IL 22 was positively correlated with IL 17F; there was the correlation between peritoneal fluid and plasma partial cytokines in the patients with endometriosis. **Conclusion** The plasma cytokine profiles in the patients with moderate and severe endometriosis are abnormal, which affects the change of local cytokines levels in peritoneal fluid and may play an important role in the pathogenesis of the disease.

[Key words] Cytometric beads array; Endometriosis; Cytokines

子宫内膜异位症(内异症)是指子宫内膜组织出现在子宫腔以外的部位,并不断种植、生长引发的疾病,是引起育龄期妇女不孕及慢性盆腔疼痛的主要原因之一^[1]。其虽是一种良性病变,但在生物学行为上却具有增生、浸润、复发、转移等恶性特征,现有的激素和手术治疗等手段均难以解决复发率高的问题,严重影响广大女性身心健康^[2]。内异症的发病机制至今尚不明确,随着基础研究的不断深入,免疫和炎症因素在其发病中的作用越来越受到重视^[3-4]。近年来,有研究表明,由免疫细胞分泌细胞因子导致腹腔内环境改变可能是内异症发病的关键。内异症患者血清、腹腔液、局部异位病灶中各种细胞免疫成分发生了功能性改变,导致免疫监视、防御功能缺陷,机体无法清除异位的子宫内膜,复杂的炎性反应生成大量的炎性细胞因子,促进异位内膜的侵袭和增殖,以及局部增生、粘连^[5-6]。既往关于内异症中细胞因子水平的文献报道尚具有一些争议,且局限于数量较少的某些特定细胞因子,较少对外周血和腹膜液细胞因子水平的相关性进行分析。因此,本研究采用流式荧光微球高通量筛查技术,同时检查了包括 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-2、IL-4、IL-5、IL-

6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-17A、IL-17F、IL-22、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、TNF- β 等 14 种细胞因子水平在中重度内异症妇女外周血和腹腔液中的水平,观察了内异症患者循环和局部细胞因子谱的改变及各因子之间的相关性,以有助于进一步阐明内异症的免疫发病机制,旨在为疾病预防、早期诊断和治疗提供新的靶点。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 选取 2019 年 3 月至 2021 年 10 月本院妇科收治的内异症患者 28 例作为内异症组,年龄 24~48 岁,月经规律,月经周期 28~32 d,无其他内外科合并疾病,术前 3 个月内未服用激素类药物;经术中腹腔镜检查及病理检测确诊,按美国生育学会分期法^[7]为 III~IV 期盆腔内异症。选择同期在本院进行健康体检女性 30 例作为对照组,年龄 26~49 岁。2 组研究对象年龄、体重指数(BMI)等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。本研究已获本院伦理委员会审批,2 组研究对象均签署本研究知情同意书。

表 1 2 组研究对象一般资料比较

项目	内异症组($n=28$)	对照组($n=30$)	U/t	P
年龄 $[M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	29.00(26.25, 39.25)	33.50(28.75, 42.25)	328.00	0.153 6
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.37 \pm 2.70	24.02 \pm 3.57	1.97	0.053 5

1.1.2 仪器与试剂 IFN- γ 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-17A、IL-17F、IL-22、TNF α 、TNF β 流式免疫荧光发光法检测试剂均由天津旷博同生生物技术有限公司提供,流式细胞仪购自常州必达科生物科技有限公司(型号 BeamCyte-1026)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 2 组研究对象均于末次月经结束后 7 d 内留取标本。采集 2 组研究对象体检时、术前 1 d 用乙二胺四乙酸抗凝的空腹静脉血 2 mL, 3 000 r/min 离心 10 min 分离血浆, -80 °C 冰箱保存备用。内异症组患者于腹腔镜手术开始时经穿刺针或注射

器吸取子宫膀胱陷凹和直肠子宫陷凹腹腔液,置于无菌管内,以 3 000 r/min 离心 10 min 取上清液 -80 °C 保存备用,有血液污染者弃置不用。28 例内异症患者中留取腹腔原液标本 18 例。

1.2.2 细胞因子检测 采用高通量细胞因子检测实验试剂盒利用液相芯片与双抗夹心相结合的原理。采用两种不同尺寸(4、5 μ m)、14 种不同荧光强度的微球群上分别包被 IFN- γ 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-17A、IL-17F、IL-22、TNF α 、TNF β 特异性抗体(捕获微球),可与样本中相应的细胞因子特异性结合,加入生物素标记的检测抗体,形成抗体捕获微球-细胞因子-检测抗体的免疫复合物;

之后加入藻红蛋白(phycoerythrin, PE)标记的链霉亲和素,在流式细胞仪上检测相应荧光,通过免疫复合物的荧光强度得到待测样本中相应细胞因子含量,采用 FCAP Array V3 软件(美国 BD 公司)进行标准曲线绘制和分析。

1.3 统计学处理 应用 GraphPad Prism9 软件进行数据分析,经正态性检验和方差齐性检验,符合/近似符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差不齐时需 Welch's 校正,不符合正态分布计量资料以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,计数资料以率或构成比表示,采用独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验、 χ^2 检验等。采用主成分分析(PCA)对数据进行可视化处理。相关性分析采用 Spearman 相关性分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组研究对象血浆细胞因子水平比较 与对照组比较,内异症患者血浆 IL-1 β 、IL-2 水平明显降低,IL-4、IL-6、IL-8、IL-17A、TNF- α 、TNF- β 水平,以及 IL-17A/IL-10、IL-17F/IL-10 比值均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2 组研究对象血浆 IFN- γ 、IL-5、IL-10、IL-12p70、IL-17F、IL-22,以及 IFN- γ /IL-4、IL-22/IL-10 比值比较,差异均无统计学

意义($P > 0.05$)。见表 2、3。采用 PCA 方法对数据进行降维及可视化处理后可见 2 组研究对象血浆细胞因子谱清晰可分。见图 1。

2.2 内异症患者血浆细胞因子相关性 内异症患者血浆 IL-4 与 IL-17A、IL-22 与 IL-17F、TNF- β 与 IL-1 β 分别呈正相关($r = 0.623, 0.473, 0.429, P < 0.001, 0.011, 0.023$);对照组研究对象血浆 IFN- γ 与 IL-2、IL-4 分别呈正、负相关($r = 0.467, -0.416, P = 0.009, 0.022$),IL-6 与 IL-22、TNF- α 均呈正相关($r = 0.555, 0.417, P = 0.001, 0.022$),IL-17F 与 IL-12p70、IL-22、TNF- α 均呈正相关($r = 0.488, 0.600, 0.438, P = 0.006, < 0.001, 0.016$),IL-22 与 IL-12p70、IL-17F、TNF- α 均呈正相关($r = 0.447, 0.600, 0.725, P = 0.013, < 0.001, < 0.001$)。

2.3 内异症患者腹腔液细胞因子水平 腹腔液细胞因子水平见表 4。内异症患者腹腔液 IL-5 与 IL-1 β 、IL-22 均呈正相关($r = 0.478, 0.502, P = 0.045, 0.034$),IL-6 与 IFN- γ 、IL-4、IL-8 均呈正相关($r = 0.553, 0.559, 0.523, P = 0.017, 0.016, 0.026$),IL-12p70 与 IL-10 呈负相关($r = -0.507, P = 0.032$),IL-17A 与 IL-10 呈正相关($r = 0.548, P = 0.019$),IL-17F 与 IFN- γ 呈正相关($r = 0.591, P = 0.010$)。

表 2 2 组研究对象血浆细胞因子水平比较(pg/mL)

细胞因子	内异症组($n=28$)	对照组($n=30$)	t/U	P
IFN- γ ($\bar{x} \pm s$)	2.25 \pm 0.72	2.08 \pm 1.22	0.64	0.524 2
IL-1 β [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.97(0.69, 1.22)	3.45(3.04, 3.68)	10.00	<0.000 1
IL-2($\bar{x} \pm s$)	1.64 \pm 0.65	2.02 \pm 0.47	2.56	0.013 3
IL-4 [$M(P_{25}, P_{75})$]	3.21(2.51, 4.34)	2.24(2.09, 2.63)	166.00	<0.000 1
IL-5($\bar{x} \pm s$)	1.84 \pm 1.06	1.38 \pm 0.94	1.76	0.084 1
IL-6 [$M(P_{25}, P_{75})$]	14.70(11.00, 27.71)	6.43(5.24, 6.99)	54.00	<0.000 1
IL-8 [$M(P_{25}, P_{75})$]	25.23(14.08, 55.81)	4.57(3.75, 5.93)	5.00	<0.000 1
IL-10($\bar{x} \pm s$)	3.43 \pm 0.64	3.68 \pm 1.31	0.94	0.351 8
IL-12p70($\bar{x} \pm s$)	1.78 \pm 0.23	1.78 \pm 0.42	0.03	0.971 6
IL-17A($\bar{x} \pm s$)	2.85 \pm 0.76	1.42 \pm 0.67	7.59	<0.000 1
IL-17F [$M(P_{25}, P_{75})$]	2.15(1.93, 3.41)	2.13(1.83, 2.37)	326.50	0.147 7
IL-22 [$M(P_{25}, P_{75})$]	2.09(1.30, 3.53)	1.99(1.80, 2.17)	382.00	0.559 6
TNF- α [$M(P_{25}, P_{75})$]	13.06(12.17, 17.46)	3.58(3.27, 4.07)	0.00	<0.000 1
TNF- β [$M(P_{25}, P_{75})$]	2.28(1.89, 2.75)	0.63(0.23, 1.67)	119.50	<0.000 1

表 3 2 组研究对象血浆部分细胞因子比值比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

细胞因子比值	内异症组($n=28$)	对照组($n=30$)	U	P
IFN- γ /IL-4	0.63(0.46, 0.81)	0.87(0.47, 1.19)	332.50	0.175 9
IL-17A/IL-10	0.86(0.65, 1.04)	0.36(0.25, 0.68)	142.00	<0.000 1
IL-17F/IL-10	0.69(0.57, 0.96)	0.52(0.44, 0.78)	284.00	0.034 2
IL-22/IL-10	0.68(0.40, 0.89)	0.46(0.42, 0.82)	393.00	0.682 3

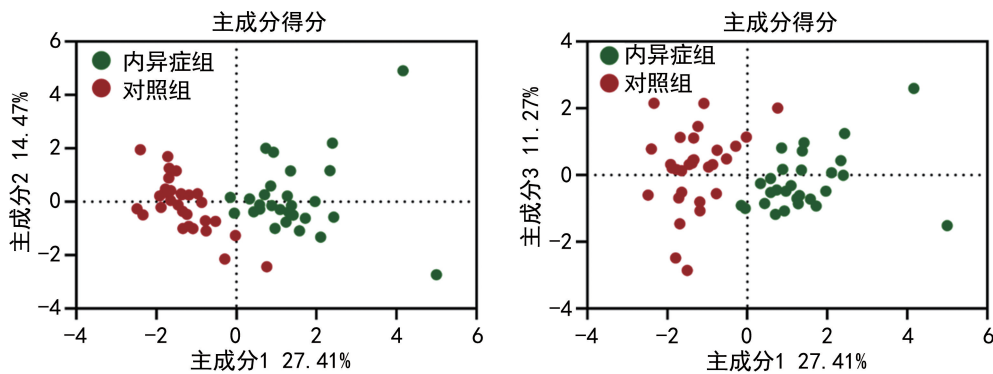


图 1 2 组研究对象血浆 14 种细胞因子 PCA 分数图

表 4 内异症患者腹腔液细胞因子水平 (pg/mL, n = 18)

细胞因子	$\bar{x} \pm s$	最小值	最大值	$M(P_{25}, P_{75})$
IFN- γ	1.64 \pm 0.58	0.39	3.00	1.72(1.37, 1.87)
IL-1 β	0.57 \pm 0.46	0.00	1.47	0.51(0.11, 1.05)
IL-2	0.99 \pm 0.63	0.19	2.07	0.85(0.40, 1.54)
IL-4	1.85 \pm 0.75	0.31	3.67	1.87(1.37, 2.14)
IL-5	0.15 \pm 0.22	0.00	0.77	0.07(0.00, 0.22)
IL-6	127.5 \pm 311.5	3.68	1359	37.81(20.30, 107.70)
IL-8	41.90 \pm 92.64	2.54	394.8	11.98(7.13, 22.98)
IL-10	5.50 \pm 1.90	2.67	10.08	5.45(3.92, 6.20)
IL-12p70	1.38 \pm 0.55	0.25	2.13	1.59(0.92, 1.72)
IL-17A	1.09 \pm 0.74	0.18	3.1	0.92(0.49, 1.47)
IL-17F	1.65 \pm 0.60	0.78	3.17	1.61(1.24, 2.08)
IL-22	1.20 \pm 0.49	0.67	2.38	1.08(0.85, 1.36)
TNF α	4.58 \pm 1.40	2.80	7.81	4.20(3.35, 5.49)
TNF β	1.96 \pm 0.66	0.98	3.26	1.87(1.49, 2.27)

2.4 内异症患者腹腔液与血浆细胞因子的相关性 腹腔液 IFN- γ 与血浆 IFN- γ 、IL-17F 均呈正相关 ($r = 0.607, 0.594, P = 0.008, 0.010$), 腹腔液 IL-8 与血浆 IL-8、TNF- α 均呈正相关 ($r = 0.820, P < 0.001$), 腹腔液 IL-10 与血浆 TNF- α 呈正相关 ($r = 0.635, P = 0.005$), 腹腔液 IL-12p70 与血浆 IFN- γ 呈正相关 ($r = 0.517, P = 0.028$), 腹腔液 IL-17A 与血浆 TNF- α 呈正相关 ($r = 0.678, P = 0.002$), 腹腔液 IL-17F 与血浆 IFN- γ 、TNF- β 均呈正相关 ($r = 0.490, 0.525, P = 0.039, 0.025$), 腹腔液 TNF- α 与血浆 TNF- α 呈正相关 ($r = 0.765, P < 0.001$), 腹腔液 TNF- β 与血浆 IL-1 β 、TNF- β 均呈正相关 ($r = 0.506, 0.725, P = 0.032, 0.001$), 腹腔液 IL-2 与血浆 IL-17A 呈负相关 ($r = -0.498, P = 0.035$)。

3 讨论

越来越多的证据表明, 在内异症的发生、发展过程中多种免疫细胞功能发生紊乱, 循环或局部相关细胞因子水平也出现异常^[8]。本研究选取健康体检女

性作为对照, 采用流式高通量检测技术同时检测中重度内异症患者血浆和腹腔液样本中 14 种细胞因子水平, 以评价细胞因子谱改变在内异症发病中的重要性。2 组研究对象年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 排除了年龄因素对体内细胞因子水平的可能影响; 2 组研究对象 BMI 比较, 差异接近统计学意义 ($P = 0.054$), 内异症组患者 BMI 显示出与既往研究^[9]一致的降低趋势。

从免疫学的观点来看, 内异症不仅是一种炎症性疾病, 而是一种促炎和抗炎状态相结合的疾病^[10]。既往研究提示, 内异症患者血清、腹膜液和异位病变中存在异常的免疫和炎症反应, 促炎性细胞因子 (IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17A 等) 和抗炎性细胞因子 (IL-10、IL-4 等) 水平均可升高^[5, 11], 但也有一些研究提示, 某些因子水平出现降低或无变化^[12-13]。本研究结果显示了细胞因子水平变化的复杂性, 患者血浆促炎性细胞因子——TNF- α 、IL-6、TNF- β 和抗炎性细胞因子——IL-4 均明显升高, 巨噬细胞相关细胞因子——IL-8 和辅助性 T 淋巴细胞 17 (Th17) 分泌的细胞因子——IL-17A 也增加, 但 IL-1 β 、IFN- γ 、IL-10 却没有增加。研究结果的不一致性和复杂性可能与疾病分期、样本量、检测方法、采样时间点等因素有一定的关系, 但更可能与细胞因子之间相互调节的反馈机制有关。细胞因子通过自分泌、旁分泌和内分泌进行近距离和远距离的通讯, 形成一个复杂的对免疫细胞的作用网络。这种相互作用网络模式提示, 对内异症患者体内循环或局部细胞因子水平进行分析时将单个细胞因子水平变化孤立分析的方法具有一定的局限性, 全面的细胞因子谱及相关性分析可能更有意义。本研究运用了 PCA 分析方法对来源于 2 组研究对象血浆的 14 种细胞因子数据进行了降维及可视化处理, 从 PCA 分数图可见, 2 组研究对象数据清晰可分, 显示了不一样的细胞因子谱。今后在扩大样本量和对照数据的基础上有望通过结合 PCA、聚类分析等统计学方法建立较好的细胞因子谱诊断模型。

本研究分别对 2 组研究对象血浆 14 种因子之间的两两相关性进行了分析,结果显示,对照组研究对象血浆多对细胞因子间出现不同程度的相关性,内异症患者只有 TNF β 与 IL-1 β 、IL-4 与 IL-17A、IL-22 与 IL-17F 之间存在一定的相关性,提示健康者细胞因子网络调控能通过相互调节更好地维持平衡,而内异症患者体内免疫平衡被打破,更进一步证实了免疫紊乱在疾病进程中的作用。

据文献报道,在内异症中包括 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 淋巴细胞(Treg)等在内的多种 T 淋巴细胞亚群均发生了数量或功能改变^[14-15]。但既往的研究数据也出现了不一致的情况。如 GOGACZ 等^[16]研究表明,内异症患者腹腔液和血液 Th17 水平均升高,并与严重程度相关;KHAN 等^[17]却发现,腹腔液 Treg 增多,腹腔液和外周血 Th17 比例相对降低;ANDREOLI 等^[18]和 TAROKH 等^[5]则认为,IL-17 水平高低与内异症无关,但内异症患者腹腔液和血清 IL-17/IL-10、IL-17/IL-23 比值均升高。相互冲突的结果提示,在寻找疾病的临床免疫学机制时单一研究某一种 T 淋巴细胞可能很难解释复杂的免疫现象,探讨 T 淋巴细胞亚群相互之间的影响和调控也许更为重要。

已有研究表明,当 Th1 和 Th2 之间的平衡被打破并出现 Th2 偏移时机体处于免疫抑制状态,可加速内异症患者病情进展^[4,19]。本研究结果显示,内异症患者血浆 IFN- γ /IL-4 比值与对照组比较,虽然没有统计学意义,但有降低的趋势,符合内异症 Th1/Th2 失衡的炎症基础。据文献报道,内异症患者腹腔液 Th17 比例增加,导致 IL-17 表达增加,促进慢性炎症^[20]。正常情况下机体 Th17 和 Treg 也存在平衡,当这一平衡被打破时可引起一系列免疫反应,引发相应疾病。目前,已有研究证实,肿瘤、自身免疫疾病、炎症、感染等均与 Th17/Treg 失衡有关^[21],对内异症的发生、发展也具有重要影响^[5,17,19]。本研究结果显示,内异症患者血清 IL-17A 水平增加,且 IL-17A/IL-10、IL-17F/IL-10 比值均较对照组升高,是 Th17 与 Treg 比例失衡的必然结果。TAROKH 等^[5]指出,在内异症患者的每个月经周期中 T 淋巴细胞亚群(Th17、Th1、Th2、Treg 等)均在增加和抑制炎症的免疫平衡调控中发挥作用。早期由于缺乏足够的防御机制,Th17 在先天免疫信号的作用下引发局部炎症反应,继而产生 Th1 反应;随后在激素发生变化后 Th2 可能成为主导细胞,并改变平衡,向激活 Treg 和组织修复方向发展。这种情况在每个月经周期中重复出现,数年后出现局部组织纤维化、严重的器官附着和内异症^[5]。

另一方面,在本研究选取的 III、IV 期病例中多个腹腔液细胞因子水平之间,以及腹腔液与血浆中某些细胞因子之间均存在一定的相关性,尤其是 IFN- γ 、IL-8、TNF- α 、TNF- β 在腹腔液与血液中的水平具有各自对应的正相关性,更进一步证实了细胞因子网络在循环和局部微环境中作用的复杂特点及这些细胞因子在疾病背景下的合作。

综上所述,通过应用流式荧光微球高通量筛查技术证实了中重度内异症患者循环和局部细胞因子谱的改变及各因子之间的相关性,将有助于从免疫应答整体的相互作用及整个细胞因子网络水平探讨内异症的免疫发病机制,为疾病预防、早期诊断和治疗提供新的依据。

参考文献

- [1] ZONDERVAN K T, BECKER C M, MISSMER S A. Endometriosis[J]. N Engl J Med, 2020, 382(13):1244-1256.
- [2] WANG Y, NICHOLE K, SHIH I M. The origin and pathogenesis of endometriosis[J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15:71-95.
- [3] RICCIO L D G C, SANTULLI P, MARCELLIN L, et al. Immunology of endometriosis[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 50:39-49.
- [4] IZUMI G, KOGA K, TAKAMURA M, et al. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(2):191-198.
- [5] TAROKH M, GHAFARI NOVIN M, POORDAST T, et al. Serum and peritoneal fluid cytokine profiles in infertile women with endometriosis[J]. Iran J Immunol, 2019, 16(2):151-162.
- [6] KRASNYI A M, SADEKOVA A A, SEFIHANOV T G, et al. The content of cytokines IL-6, IL-8, TNF- α , IL-4 and the level of expression in macrophages CD86 and CD163 in peritoneal fluid has a reverse correlation with the degree of severity of external genital endometriosis [J]. Biomed Khim, 2019, 65(5):432-436.
- [7] Anon. Revised American society for reproductive medicine classification of endometriosis: 1996[J]. Fertil Steril, 1997, 67(5):817-821.
- [8] CRISPIM P C A, JAMMAL M P, MURTA E F C, et al. Endometriosis: what is the influence of

- immune cells? [J]. *Immunol Invest*, 2021, 50(4):372-388.
- [9] SMOLARZ B, SZYŁŁO K, ROMANOWICZ H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature)[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10554.
- [10] ANDERSON G. Endometriosis pathoetiology and pathophysiology: roles of vitamin a, estrogen, immunity, adipocytes, gut microbiome and melatonergic pathway on mitochondria regulation[J]. *Biomol Concepts*, 2019, 10(1):133-149.
- [11] SAUNDERS P T K, HORNE A W. Endometriosis: etiology, pathobiology, and therapeutic prospects[J]. *Cell*, 2021, 184(11):2807-2824.
- [12] ZHOU W J, YANG H L, SHAO J, et al. Anti-inflammatory cytokines in endometriosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(11):2111-2132.
- [13] MU F, HARRIS H R, RICH-EDWARDS J W, et al. A prospective study of inflammatory markers and risk of endometriosis [J]. *Am J Epidemiol*, 2018, 187(3):515-522.
- [14] TOCZEK J, JASTRZEBSKA-STOJKO Ź, STOJKO R, et al. Endometriosis: new perspective for the diagnosis of certain cytokines in women and adolescent girls, as well as the progression of disease outgrowth; a systematic review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(9):4726.
- [15] MAKSYM R B, HOFFMANN-MŁODZIANOWSKA M, SKIBINSKA M, et al. Immunology and immunotherapy of endometriosis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(24):5879.
- [16] GOGACZ M, WINKLER I, BOJARSKA-JUNAK A, et al. Increased percentage of Th17 cells in peritoneal fluid is associated with severity of endometriosis[J]. *J Reprod Immunol*, 2016, 117:39-44.
- [17] 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):4715-4729.
- [18] ANDREOLI C G, GENRO V K, SOUZA C A, et al. T helper (Th)1, Th2, and Th17 interleukin pathways in infertile patients with minimal/mild endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(8):2477-2480.
- [19] OLKOWSKA-TRUCHANOWICZ J, BIAŁOSZEWSKA 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.
- [20] SYMONS L K, MILLER J E, KAY V R, et al. The immunopathophysiology of endometriosis [J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(9):748-762.
- [21] ZHANG W Q, LIU X, ZHU Y C, et al. Transcriptional and posttranslational regulation of Th17/Treg balance in health and disease[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(9):2137-2150.

(收稿日期:2022-09-14 修回日期:2023-01-20)

(上接第 1678 页)

- [J]. *J Manipulative Physiol Ther*, 2013, 36(7):403-411.
- [20] HUBER J, LISINSKI P, POLOWCZYK A. Re-investigation of the dysfunction in neck and shoulder girdle muscles as the reason of cervicogenic headache among office workers[J]. *Disabil Rehabil*, 2013, 35(10):793-802.
- [21] 黄强民, 张雄文, 赵永明, 等. 颈肌筋膜触发点疼痛和头部牵涉痛的诊断与治疗[J]. *中国康复医学杂志*, 2004, 19(5):363-365.
- [22] 龙佳佳, 谭树生, 谢青, 等. 针刺肌筋膜触发点联合疼痛康复治疗对脊髓损伤后中枢性疼痛的抑制作用[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(7):874-877.
- [23] 王风波, 魏晓霏, 江园, 等. 悬吊运动疗法联合替扎尼定治疗颈源性头痛的疗效[J]. *包头医学院学报*, 2018, 34(7):20-22.

(收稿日期:2022-06-04 修回日期:2023-01-11)