

子宫内膜异位症免疫方面发病机制新进展

姬佩雲 郝梦启 姚佩佩 张雅丽 *

承德医学院附属医院 河北 承德 067000

【摘要】: 子宫内膜异位症 (endometriosis, EMs, 简称内异症) 是妇科比较常见的良性疾病, 但目前其发病机制尚未完全阐明。近几年来, 由于免疫病理研究不断深入, 发现了一系列与 EMs 相关的免疫细胞和分子。虽然 EMs 的确切免疫学发病机制仍不清楚, 但已有研究发现, EMs 与巨噬细胞、NK 细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、血小板以及免疫活性分子等多种免疫活性细胞和分子有关。因此, 本文就近年来上述免疫细胞和活性分子在 EMs 中的发病机制作一综述, 以期为 EMs 的免疫学诊断与靶向治疗提供新的思路。

【关键词】: 子宫内膜异位症; 发病机制; 免疫细胞; 免疫活性分子

New progress in the pathogenesis of immunity in endometriosis

Peiyun Ji, Mengqi Hao, Peipei Yao, Yali Zhang *

Chengde Medical College Affiliated Hospital, Chengde, Hebei Province, 067000, China

Abstract: Endometriosis (EMs, referred to as endometriosis) is a relatively common benign disease in gynecology, but its pathogenesis has not yet been fully elucidated. In recent years, due to the deepening of immunopathological research, a series of immune cells and molecules related to EMs have been discovered. Although the exact immunological pathogenesis of EMT is still unclear, studies have found that EMs is related to various immune active cells and molecules such as macrophages, NK cells, lymphocytes, neutrophils, platelets, and immune active molecules. Therefore, this article summarizes the pathogenesis of EMs in the above-mentioned immune cells and active molecules in recent years, in order to provide new ideas for the immunological diagnosis and targeted therapy of EMs.

Keywords: Endometriosis; Pathogenesis; Immune cells; Immunoactive molecules

EMs 发病率很高, 但其发病机制尚未完全阐明, 目前研究发现免疫系统功能异常在其发生发展中起着重要作用。

1 免疫细胞

1.1 巨噬细胞

巨噬细胞 (macrophages, Mφ) 影响子宫内膜的着床准备和血管网络的调节, 巨噬细胞可形成一系列表型, 极端的表型被称为 M1 (促炎) 和 M2 (抗炎) 型, 其极化状态取决于免疫微环境^[3]。Quanah 等^[4] 研究表明随着 EMs 病变进展和组织重塑, 巨噬细胞表型发生渐进性改变, 与经典的 M1 巨噬细胞向 M2 极化的特征相一致, 符合炎症的组织学特征, 在 EMs 中巨噬细胞亚型的变化仅发生在 CD14⁺ 低 / CD68⁺ 低亚群, 随着疾病的进展, M2 与 Th2、Treg 的比率呈正比。但也有学者发现 M2 反常地具有促炎性表型, Mφ 的异常表型可能打破子宫内膜微环境平衡, 从而允许脱落的子宫内膜发生异位^[5]。EMT 患者的免疫微环境可募集巨噬细胞^[6], Mφ 与 EMT 患者免疫微环境之间双向调节, 共同促进病变进展。

1.2 NK 细胞

自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 是免疫监视及防御过程中的关键细胞, 其功能缺陷会导致腹腔内的活性子宫内膜细胞无法被清除, 从而驻留在腹腔。NK 细胞的杀伤作用是由其表面受体和配体所决定的, 在 EMs 患者异位内膜中, NK 细胞的抑制受体与抑制配体过度表达及激活受体与激活配体表达的减少, 有利于 EMs 的进展^[7,8]。NK 细胞受体活性受细胞因子调节, EMs 病灶中 IL-15 使 NK 细

胞的颗粒酶 B 和干扰素的产生减少, 并下调 NK 细胞激活受体的表达^[9]。研究表明 NK 细胞与 EMs 分期呈正相关, 可能是通过增加肿瘤坏死因子- α 和干扰素- γ 的产生, 以促进子宫内膜异位细胞的血管生成或相关细胞因子的升高而推动 EMs 的进展^[10]。NK 细胞的受体状态影响 EMs 患者清除异位内膜病变的能力, 抑制状态的 NK 细胞促进了异位内膜的免疫逃避, 同时其受体状态的平衡受活性因子影响。

1.3 淋巴细胞

1.3.1 Th1/Th2

正常人体的 Th1 和 Th2 分化和功能相互制约处于动态平衡, 两者失衡则会发生相应的疾病。这种 Th1 和 Th2 的平衡失调, 偏向于 Th1 或 Th2 的优势应答, 称为“Th1/Th2 漂移”。研究发现, Th1 细胞活性增强与流产及不孕相关, 而 Th2 细胞活性增强与胎儿存活相关^[11]。在 EMs 中, Th1 和 Th2 与其分期相关, 随着 EMs 病变的进展, Th2 细胞的密度急剧增加, 但 Th1 细胞的密度基本保持不变, 即呈 Th2 优势漂移的现象^[12]。近期 Olkowska-Truchanowicz 和 oltolini Velho 等^[13,14] 发现 EMs 患者的腹水 (PF) 能抑制 CD4⁺T 细胞产生 IL-2、IL-17A、IFN- γ 和 TNF 等 Th1 相关的因子, 而显著刺激 IL-4 和 IL-10 等 Th2 相关因子的产生, 表明 EMs 患者 PF 免疫环境具有将 Th1/Th2 平衡转向 Th2 应答的能力。

1.3.2 Th17/Treg

辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 和调节性 T 细胞 (Regulatory cell, Treg) 两者相互调节分化和发育以维持

体内平衡状态, 两者之间的动态平衡对于维持免疫稳态具有重要意义^[15]。Th17/Treg 之间的平衡破坏和分布紊乱会导致 EMs 发生发展, 近期研究表明晚期 EMs 患者 PF 中 Treg 细胞与其相关的细胞因子明显高于早期 EMs 患者和对照组, 而 Th17 细胞与其相关因子无论 EMs 期别均相对不变, 即 Th17/Treg 细胞比例下降^[12,16]。Le 等^[17,18]的研究结果则相反, 他们对比激素诱导前后的狒狒模型, 发现在诱导后 Treg 细胞下降, 而 Th17 细胞增加, 即 Th17/Treg 细胞比例上升, 预示着 EMs 病灶炎症的发生。因为目前 Th17/Treg 失衡与 EMs 的相关性研究尚不深入, 且不同文献的观点也不尽相同, 亟待深入探讨。

1.4 其他免疫细胞

1.4.1 中性粒细胞

在 EMs 动物模型中, 中性粒细胞在早期阶段大量浸润, 积聚于模型病变区, 提示中性粒细胞在 EMs 疾病的启动中起重要作用^[19]。Symons 等^[20]发现中性粒细胞仅在月经周期的增生期被多种活性因子招募和激活, 通过释放血管内皮生长因子启动血管生成, 在病变内早期建立血管供应。被激活的中性粒细胞可产生中性粒细胞外捕获网 (neutrophil extratrapping networks, NETs), 且呈时间依赖性增加^[20], 过量的 NETs 通过自身或增加促炎反应对周围组织造成损伤。近期研究表明卵巢 EMs 病灶的中性粒细胞浸润数量与 EMs 的分期有关, 病灶免疫微环境可诱导中性粒细胞表达程序性细胞死亡-1 (programmed cell death-1, PD-1), 从而获得抑制 CD8 T 细胞增殖和活化的能力^[21]。综上, 中性粒细胞可通过炎性细胞因子、血管内皮生长因子、NETs 及 PD-L1 等参与 EMs 发病。

1.4.2 血小板

血小板在凝血和修复中发挥着重要的作用, 然而研究表明血小板可能是免疫系统在细菌、病毒或过敏源进入血液后最先产生免疫反应的细胞^[22]。在 EMs 中, 血小板或 Treg 可能通过抑制转化生长因子- β 1/Smad3 和 PDGFR- β /PI3K/Akt 信号通路促进皮损的进展和纤维化形成, 另外血小板可以通过增加胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 和糖蛋白 A 重复序列占优势 (GARP) 的表达, 从而促进 Tregs、M2 和 Th2 等 2 型免疫细胞的聚集, 导致病变的进展和纤维化的形成^[12]。在 EMs 进展过程中, 血小板可能通过分泌免疫因子诱导 2 型免疫反应参与纤维化。

2 免疫活性分子 / 炎症介质

2.1 细胞因子

细胞因子是机体细胞内通讯的关键媒介, 对于免疫系统和内分泌系统之间的合作非常重要。EMs 患者体内细胞因子也发生着改变, IL-33 是慢性炎症和纤维化疾病的关键调节因子, Miller 等^[23]发现 IL-33 可促进 II 型固有淋巴细胞的扩增, 驱动严重的 EMs 病变。EMs 早期 IL-17 水平显著增高, 通过促进血管过度增生推动早期病灶的形成^[24], IL-17A 则可刺激内异症上皮细胞释放分泌巨噬细胞相关细胞因子和趋化因子促进内异症发生发展^[25]。TSLP 是一种来源于上皮细胞的促炎细胞因子, 在 EMs 患者血清和腹腔液中浓度升高, 在异位病灶的间质和上皮细胞中都有表达, 并且受雌激素和 IL-1 β 的调节^[26,27]。细胞因子通过诱导病变增殖和血管生成来促进异位内膜的植入和生长。

2.2 补体

补体是一类由多种细胞构成的跨膜蛋白复合体, 广泛存在于机体组织中, 参与细胞和体液免疫等多个生物学过程。体内补体系统成分的含量相对稳定, 活化失衡介导 EMs 免疫应答和炎症反应^[28]。Rekker 等^[29]发现 EMs 异位组织基质细胞补体严重失衡, C3 的募集和激活可能与周期性的出血、血小板及血红素有关。EMs 患者体内补体蛋白也存在表达异常, 促衰变因子 (decayaccelerating factor, DAF) 是一种减弱 C3 转换酶活性的调节蛋白, 在 EMs 患者分泌中期分离的样本中, DAF 的表达水平显著降低, 导致胚胎难以存活^[30]。Yu 等^[31]发现 EMs 患者补体 (C1S、C1QA、C1R 和 C3) 的上调与组织因子呈正相关, 提示补体与凝血系统相互作用在 EMs 病理生理过程中起作用。

2.3 抗体

EMs 是一种复杂的慢性炎症综合症, 与多种自身免疫性疾病如 SLE、克罗恩病、免疫性甲状腺炎等密切相关, 也可以产生自身抗体。EMs 患者血清中存在抗内膜、抗核、抗 DNA 和抗磷脂抗体, 这些抗体可诱导 EMs 向 Th2 极化^[32]。也有研究表明在 EMs 患者中存在针对子宫内膜抗原的组织特异性抗体, 自身抗体不仅与子宫内膜组织结合, 而且还与胚胎和精子结合参与 EMs 相关的不孕症^[1]。KUSAMA 等^[34]发现 EMs 患者血清中的抗粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子抗体水平显著升高, 且与疾病的严重程度有关。近些年来, 在对 EMs 的发病机理探索的过程中, 鉴定出大量的 EMs 自身抗体, 但 EMs 患者自身抗体种类繁多, 尚需进一步的基础研究和临床评估最具代表性的抗体。

3 小结与展望

综上所述, 免疫细胞及免疫活性物质相互作用共同形成的免疫调节网络在 EMs 的发生和发展中起着关键的作用, 但部分理论尚不明确且存在局限性。目前腹腔镜手术是 EMs 诊断金标准和常用的治疗方法, 但手术为有创操作且存在手术风险。进一步探讨免疫失衡引起的异位内膜的免疫逃逸机制, 可以更全面的认识 EMs 的发病机制, 为 EMs 的无创性诊断及免疫靶向治疗提供新思路。

参考文献:

- [1] GIANNELLA L, MARCONI C, DI GIUSEPPE J, et al. Malignant Transformation of Postmenopausal Endometriosis: A Systematic Review of the Literature [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(16).
- [2] ZONDERVAN K T, BECKER C M, KOGA K, et al. Endometriosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 9.
- [3] ARTEMOVA D, VISHNYAKOVA P, KHASHCHENKO E, et al. Endometriosis and Cancer: Exploring the Role of Macrophages [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10).
- [4] HUDSON Q J, ASHJAEI K, PERRICOS A, et al. Endometriosis Patients Show an Increased M2 Response in the Peritoneal CD14(+low)/CD68(+low) Macrophage Subpopulation Coupled with an Increase in the T-helper 2 and T-regulatory Cells [J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(10): 1920-31.
- [5] VALLVÉ-JUANICO J, SANTAMARIA X, VO K C,

et al. Macrophages display proinflammatory phenotypes in the eutopic endometrium of women with endometriosis with relevance to an infectious etiology of the disease [J]. *Fertil Steril*, 2019, 112(6): 1118-28.

[6] HOGG C, PANIR K, DHAMI P, et al. Macrophages inhibit and enhance endometriosis depending on their origin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(6).

[7] SAEKI S, FUKUI A, MAI C, et al. Co-expression of activating and inhibitory receptors on peritoneal fluid NK cells in women with endometriosis [J]. *J Reprod Immunol*, 2023, 155: 103765.

[8] DRURY J A, PARKIN K L, COYNE L, et al. The dynamic changes in the number of uterine natural killer cells are specific to the eutopic but not to the ectopic endometrium in women and in a baboon model of endometriosis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 67.

[9] BELLELIS P, FREDIANI BARBEIRO D, GUEUVOGHLANIAN-SILVA B Y, et al. Interleukin-15 and Interleukin-7 are the Major Cytokines to Maintain Endometriosis [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2019, 84(5): 435-44.

[10] GUEUVOGHLANIAN-SILVA B Y, BELLELIS P, BARBEIRO D F, et al. Treg and NK cells related cytokines are associated with deep rectosigmoid endometriosis and clinical symptoms related to the disease [J]. *J Reprod Immunol*, 2018, 126: 32-8.

[11] MURATA H, TANAKA S, OKADA H. Immune Tolerance of the Human Decidua [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(2).

[12] 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.

[13] O L K O W S K A - T R U C H A N O W I C Z 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).

[14] VOLTOLINI VELHO R, HALBEN N, CHEKEROV R, et al. Functional changes of immune cells: signal of immune tolerance of the ectopic lesions in endometriosis? [J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 43(2): 319-28.

[15] LE MENN G, JABŁOŃSKA A, CHEN Z. The effects of post-translational modifications on Th17/Treg cell differentiation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(6): 119223.

[16] 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.

[17] LE N X H, LORET DE MOLA J R, BREMER P, et al. Alteration of systemic and uterine endometrial immune populations in patients with endometriosis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 85(3): e13362.

[18] LE N, CREGGER M, FAZLEABAS A, et al. Effects of endometriosis on immunity and mucosal microbial community dynamics in female olive baboons [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 1590.

[19] KRÁLÍČKOVÁ M, FIALA L, LOSAN P, et al. Altered Immunity in Endometriosis: What Came First? [J]. *Immunol Invest*, 2018, 47(6): 569-82.

[20] SYMONS L K, MILLER J E, TYRYSHKIN K, et al. Neutrophil recruitment and function in endometriosis patients and a syngeneic murine model [J]. *Faseb j*, 2020, 34(1): 1558-75.

[21] XU H, ZHAO J, LU J, et al. Ovarian endometrioma infiltrating neutrophils orchestrate immunosuppressive microenvironment [J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 44.

[22] CLOUTIER N, ALLAEYS I, MARCOUX G, et al. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(7): E1550-e9.

[23] MILLER J E, LINGEGOWDA H, SYMONS L K, et al. IL-33 activates group 2 innate lymphoid cell expansion and modulates endometriosis [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(23).

[24] SHI J L, ZHENG Z M, CHEN M, et al. IL-17: an important pathogenic factor in endometriosis [J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(4): 769-78.

[25] 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.

[26] HABIBI S, RAMAZANALI F, FAVAEDI R, et al. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is a potent pro-inflammatory mediator which is epigenetically deregulated in endometriosis [J]. *J Reprod Immunol*, 2022, 151: 103515.

[27] YANG H L, CHANG K K, MEI J, et al. Estrogen restricts the apoptosis of endometrial stromal cells by promoting TSLP secretion [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(5): 4410-6.

[28] SYMONS L K, MILLER J E, KAY V R, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis [J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(9): 748-62.

[29] REKKER K, SAARE M, ERISTE E, et al. High-throughput mRNA sequencing of stromal cells from endometriomas and endometrium [J]. *Reproduction*, 2017, 154(1): 93-100.

[30] PALOMINO W A, TAYADE C, ARGANDOÑA F, et al. The endometria of women with endometriosis exhibit dysfunctional expression of complement regulatory proteins during the mid secretory phase [J]. *J Reprod Immunol*, 2018, 125: 1-7.

[31] YU L, SHEN H, REN X, et al. Multi-omics analysis reveals the interaction between the complement system and the coagulation cascade in the development of endometriosis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11926.

[32] DE BARROS I B L, MALVEZZI H,

GUEUVOGHLANIAN-SILVA B Y, et al. "What do we know about regulatory T cells and endometriosis? A systematic review" [J]. *J Reprod Immunol*, 2017, 120: 48-55.

[33]ZHANG T, DE CAROLIS C, MAN G C W, et al. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(10): 945-55.

[34] TOULLEC L, BATTEUX F, SANTULLI P, et al.

High Levels of Anti-GM-CSF Antibodies in Deep Infiltrating Endometriosis [J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(1): 211-7.

基金项目: 2022 年度承德市科技计划自筹经费项目 (202204A162)

作者简介: 姬佩云 (1995 年 5 月 -), 女, 甘肃陇南, 学士, 在读研究生, 研究方向: 子宫内膜异位症

* 通讯作者: yalizhang_xiwang@163.com