

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.15.035

不孕症患者的子宫自然杀伤细胞、浆细胞与子宫内膜异位症的相关性*

张卫霞 王 燕 闫飞艳 魏敏娟 杨 婷[△]

(西安医学院第二附属医院妇科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:探究不孕症患者的子宫自然杀伤细胞、浆细胞与子宫内膜异位症的相关性。**方法:**选择 80 例患有子宫内膜异位症的不孕症患者做为本研究的不孕症组和 80 例正常生育的健康女性做为本研究的健康组,对比分析两组患者人口学基本资料、子宫自然杀伤细胞(uNKs)、浆细胞(PC)水平、血清性激素水平、子宫内膜中血管内皮生长因子(VEGF)表达情况、免疫细胞水平。通过 Person 法分析不孕症患者的子宫自然杀伤细胞、浆细胞与子宫内膜异位症的相关性。**结果:**两组的 BMI 指数、流产史、吸烟史、饮酒史比较,差异有统计学意义($P<0.05$);不孕症组患者 uNKs、抗苗勒氏管激素(AMH)和黄体生成素(LH)水平均显著高于健康组;PC、卵泡刺激素(FSH)、雌激素(Estrogen)和性激素结合球蛋白(SHBG)、VEGF 阳性表达水平、CD4⁺、CD8⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平均显著低于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$)。另外,不孕症患者的 uNKs 与子宫内膜异位症存在显著的正相关关系($r=1.555$, $P<0.001$);PC 与子宫内膜异位症存在显著的负相关关系($r=-3.778$, $P<0.001$)。**结论:**不孕症患者的 uNKs、PC 参与不孕症的发生和发展过程,对女性子宫内膜异位症的诊断具有重要的参考意义。

关键词:不孕症;子宫自然杀伤细胞;浆细胞;子宫内膜异位症

中图分类号:R711.6;R711.71 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)15-2981-05

Association of Uterine Natural Killer Cells, Plasma Cells and Endometriosis in Infertile Patients*

ZHANG Wei-xia, WANG Yan, YAN Fei-yan, WEI Min-juan, YANG Ting[△]

(Department of Gynaecology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between endometriosis and uterine natural killer cells, plasma cells in infertile patients. **Methods:** 80 infertile patients with endometriosis were selected as the infertile group of this study and 80 healthy women with normal fertility were selected as the healthy group of this study. The basic demographic data, Natural killer cells (uNKs) and Plasma cells (Plasma cells) of the two groups were compared and analyzed. PC levels, serum sex hormone levels, expression of VEGF in endometrium, immune cell level. The correlation between endometriosis and natural killer cells, plasma cells and endometriosis in infertile patients was analyzed by Person method. **Results:** BMI index, history of abortion, history of smoking and history of drinking were different between the two groups ($P<0.05$). uNKs, AMH and LH levels in infertile group were higher than those in healthy group. The positive expression levels of PC, FSH, SHBG, VEGF and CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ were lower than those in healthy group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). In addition, there was a positive correlation between uterine uNKs and endometriosis in infertile patients ($r=1.555$, $P<0.001$). PC was negatively correlated with endometriosis ($r=-3.778$, $P<0.001$). **Conclusion:** uNKs and PC are involved in the occurrence and development of infertility, which has important reference significance for the diagnosis of female endometriosis.

Key words: Infertility; Uterine natural killer cells; Plasma cells; Endometriosis

Chinese Library Classification(CLC): R711.6; R711.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)15-2981-05

前言

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMs)作为一种常见的女性生殖系统疾病,该疾病也是导致育龄女性不孕的关键因素^[1]。数据调查结果显示^[2],育龄女性出现 EMs 的概率达到了 10%,导致不孕症的发生率则为 40%-50%。目前有关 EMs 的发病机制尚不能十分明确,但大部分的研究表明机体的免疫功能状态异常会对异位内膜的增殖以及粘附产生严重的影响,在 EMs

的发生和进展过程中发挥着重要的作用^[3]。自然杀伤细胞(Natural killer cell, NKs)作为一种功能细胞,与机体的免疫功能密切相关,并且研究发现^[4],妊娠子宫蜕膜组织中存在大量的子宫自然杀伤细胞(Uterine natural killer cells, uNKs),uNKs 的功能和特性与外周循环自然杀伤细胞的功能和特性是截然不同的。当卵母细胞成功受精后,uNKs 的数量就会增加,当妊娠时间持续到 20 周就达到了峰值。由于胎盘化也是在妊娠周期的第 20 周完成,因此 uNKs 与滋养层细胞的侵入时间是几

* 基金项目:陕西省教育厅 2020 年服务地方专项科学研究计划(20JC030)

作者简介:张卫霞(1982-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:妇科内分泌疾病,电话:13572888401,E-mail:szxwx_2021@163.com

△ 通讯作者:杨婷(1984-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:妇科肿瘤,电话:13720628496,E-mail:Yangting_1984@163.com

(收稿日期:2022-01-10 接受日期:2022-01-31)

乎完全一致的,这表明其可能与胎盘的发育以及临床的妊娠存在相关性^[9]。既往的研究也证实了,uNKs在子宫动脉、胎盘发育以及血管新生中发挥着重要的作用。浆细胞(Plasma cell, PC)又称作抗体分泌细胞,一旦成熟的B淋巴细胞在受到抗原的刺激,在辅助性T细胞等的辅助作用下就会活化成为B细胞,然后分化成为浆细胞,进一步合成并分泌各类的免疫球蛋白^[10]。基于此,我们提出如下假设:通过检测不孕症患者的uNKs和PC水平可以间接反映出EMs的情况,为了验证上述假设,本研究选取了80例患有子宫内膜异位症的不孕症患者和80例正常生育的健康女性,探究不孕症患者的子宫自然杀伤细胞、浆细胞与子宫内膜异位症的相关性,具体内容如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2018年6月至2021年6月我院收治的患有子宫内膜异位症的不孕症患者80例,平均年龄(30.98 ± 5.57)岁。同时选择80例正常生育的健康女性,平均年龄(30.54 ± 6.03)岁。另外,本研究已经医院伦理委员会的批准,孕妇及其家属均签署知情同意书,并保证其在整个研究过程中的知情权,尊重每一位患者的权利。

纳入标准:符合《子宫内膜异位症的诊治指南》中子宫内膜异位症不孕诊断标准^[11];育龄有规律的性生活1年以上但未怀孕者;患者临床资料完整准确,且无其他疾病;意识清楚,无精神障碍,语言沟通能力正常,可配合完成此次调查研究。

排除标准:合并有生殖系统或者内分泌系统等严重疾病的;伴有脏器损伤、精神异常以及临床资料不全的患者;由于各种原因无法配合本次研究的。

1.2 观察指标

1.2.1 两组人口学基本资料比较 由研究小组编制一般情况调查表并经过5名妇产科专家修改,调查表的具体内容包括:年龄、流产史、糖尿病史、家族史、婚姻状况、文化程度、吸烟饮酒情况、职业情况、月收入等。

1.2.2 两组uNKs、PC水平比较 取两组清晨空腹状态下的肘静脉血5 mL,置于抗凝管中,静置10 min后通过流式细胞仪测定uNKs,uNKs和PC所占百分比。

1.2.3 两组血清性激素水平比较 根据试剂盒相关说明书,通过化学发光法,测定两组血清抗苗勒氏管激素(Anti-mullerian hormone, AMH)、卵泡刺激素(Follicle-stimulating Hormone, FSH)、黄体生成素(Luteinizing Hormone, LH)、雌激素(Estrogen)和性激素结合球蛋白(Sex Hormone Binding Globulin, SHBG)的水平。

1.2.4 两组子宫内膜中血管内皮生长因子(VEGF)表达情况比较 采用一次性宫腔取样器取各组子宫内膜完成活检,结合免疫组化检测子宫内膜中血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达情况。判断标准如下^[12]:棕黄色颗粒代表VEGF呈阳性,计算阳性细胞的百分比, $<5\%$ 为阴性(-), $5\% \sim 25\%$ 为弱阳性(+), $25\% \sim 50\%$ 为中等阳性(++), $\geq 50\%$ 为强阳性(+++)。

1.2.5 两组免疫细胞水平比较 清晨取两组空腹状态下2 mL静脉血于抗凝管中,在温度为4℃的条件下按照2500 r/min的

速度离心处理10 min,取处理后的上清液贮存于温度为-80℃的超低温冰箱中备用。通过流式细胞仪测定两组血清样本中 CD_4^+ 、 CD_8^+ 数值,并进行分析比较。

1.2.6 不孕症患者的uNKs和PC与子宫内膜异位症的相关性 根据1.2.1-1.2.5所得数据结果,通过Person法分析不孕症患者的NK和PC与子宫内膜异位症的相关性。

1.3 统计学方法

本研究中数据均通过SPSS 20.0统计分析软件处理;计量资料按照“均数 $\pm$ 标准差”($\bar{x} \pm s$)形式表示,组间比较采取单因素方差分析;计数资料以百分率(%)的形式表示,组间比较采用 χ^2 分析,相关性分析采用Person法,其中 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组人口学基本资料比较

两组的年龄和教育程度比较无差异($P > 0.05$);两组的BMI指数、流产史、吸烟史、饮酒史比较有差异($P < 0.05$)。(表1)。

2.2 两组uNKs、PC水平比较

两组患者uNKs和PC水平比较有差异,其中不孕症组患者uNKs水平显著高于健康组,PC水平则显著低于健康组($P < 0.05$)。(表2)。

2.3 两组血清性激素水平比较

两组患者血清性激素水平比较有差异,其中不孕症组AMH和LH水平显著高于健康组,FSH、Estrogen和SHBG的水平显著低于健康组($P < 0.05$)。(表3)。

2.4 两组子宫内膜中VEGF表达情况比较

不孕症组VEGF阳性表达水平显著低于健康组($P < 0.05$)。(表4)。

2.5 两组免疫细胞水平比较

两组免疫细胞水平比较有差异。其中不孕症组 CD_4^+ 、 CD_8^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 水平均显著小于健康组($P < 0.05$) (表5)。

2.6 不孕症患者的uNKs和PC与子宫内膜异位症的相关性

不孕症患者的uNKs与子宫内膜异位症存在显著的正相关关系($r = 1.555, P < 0.001$);PC与子宫内膜异位症存在显著的负相关关系($r = -3.778, P < 0.001$)。(表6)。

3 讨论

EMs作为育龄妇女尤其是患有不孕症女性的一种常见的多发性疾病,其具有侵袭性以及容易反复发作的特点^[9]。调查结果发现^[10,11],近年来该疾病的发病率呈现出显著上升的趋势,对广大女性的生活健康造成了严重的影响,同时这也是导致不孕症的关键病因之一。越来越多的临床研究证明^[12-14],EMs的发病机制与机体的炎症反应、免疫调节功能存在显著的相关性,其中不孕症患者的uNKs和PC在EMs的发生和发展中发挥着重要的作用。

本研究结果表明,不孕症组患者uNKs、AMH和LH水平均显著高于健康组,PC、FSH、Estrogen、SHBG和VEGF阳性表达水平均显著低于健康组。该结果与Jerman LF等人^[15]的研究具有一致性。进一步分析发现:uNKs是妊娠早期子宫中最丰富的一种免疫细胞,该细胞可以有效区分恶性细胞和正常细胞,

表 1 两组人口学基本资料比较[n(%)]

Table 1 Comparison of maternal demographic data between the two groups[n(%)]

Projects	Groups	Infertility group(n=80)	Health group(n=80)
Age (years)	<25	17(21.25)	18(22.50)
	25-29	33(41.25)	35(43.75)
	30-34	27(33.75)	25(31.25)
	35	3(3.75)	2(2.50)
History of abortion*	Yes	52(65.00)	2(2.50)
	No	28(35.00)	78(97.50)
The degree of education	Junior high and below	8(10.00)	7(8.75)
	High school	20(25.00)	19(23.75)
	A college degree	45(56.25)	46(57.50)
	Postgraduate and above	7(8.75)	8(10.00)
BMI(kg/m ²)*	<18.5	17(21.25)	8(10.00)
	18.5-23.9	34(42.50)	62(77.50)
	24-27.9	16(20.00)	8(10.00)
	28	13(16.25)	2(2.50)
Smoking history*	Yes	44(55.00)	15(18.75)
	No	36(45.00)	65(81.25)
The history of drinking*	Yes	55(68.75)	9(11.25)
	No	25(31.25)	71(88.75)

Note: compared with the health group, * $P<0.05$.表 2 两组 uNKs、PC 水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of uNKs and PC levels between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	uNKs(%)	PC(%)
Infertility group(n=80)	14.70 $\pm$ 0.32*	16.23 $\pm$ 1.09*
Health group(n=80)	10.12 $\pm$ 0.43	23.72 $\pm$ 1.66

Note: compared with the health group, * $P<0.05$.表 3 两组血清性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of serum sex hormone levels between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Infertility group(n=80)	Health group(n=80)
AMH(pmol/L)	50.11 $\pm$ 7.70*	17.78 $\pm$ 4.12
FSH(mIU/mL)	4.29 $\pm$ 1.27*	6.33 $\pm$ 1.53
LH(mIU/mL)	10.77 $\pm$ 3.31*	5.08 $\pm$ 2.65
Estrogen(ng/mL)	137.58 $\pm$ 84.10*	146.41 $\pm$ 98.64
SHBG(nmol/L)	77.86 $\pm$ 6.78*	134.63 $\pm$ 10.73

Note: compared with the health group, * $P<0.05$.

表 4 两组子宫内膜中 VEGF 表达情况比较[n(%)]

Table 4 Comparison of the expression of VEGF in endometrium between the two groups[n(%)]

Groups	Negative (-)	Weak positive (+)	Moderate positive (++)	Strong positive (+++)
Infertility group(n=80)	68(85.00)*	11(13.75)*	1(1.25)*	0(0.00)*
Health group(n=80)	0(0.00)	3(3.75)	15(18.75)	62(77.50)

Note: compared with the health group, * $P<0.05$.

表 5 两组免疫细胞水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 The levels of immune cells were compared between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Projects	Infertility group(n=80)	Health group(n=80)
CD ₄ ⁺	26.12± 3.65*	42.35± 4.12
CD ₈ ⁺	20.42± 2.88*	26.22± 3.15
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	1.49± 0.53*	2.13± 0.14

Note: compared with the health group, * $P < 0.05$.

表 6 不孕症患者的 uNKs 和 PC 与子宫内膜异位症的相关性

Table 6 Association of uterine natural killer cells, plasma cells and endometriosis in infertile patients

Indicators	uNKs		PC	
	r	P	r	P
Endometriosis	1.555	<0.001	-3.778	<0.001

在子宫内环境的免疫功能中发挥着重要的作用^[16]。由于 EMs 的细胞具有较强的增殖和浸润能力,因此 uNKs 常被认为参与到 EMs 的发生和发展中。妊娠早期 uNKs 百分比升高可能是导致流产的原因,同时也是导致育龄期女性不孕的关键因素之一,但 uNKs 的水平变化并不适用于预测不孕女性或者出现复发性流产的妊娠结局^[17,18]。在正常的妊娠过程中,uNKs 的数量以及活性变化均可以反映出 uNKs 细胞水平是受激素分泌水平调控的,当 uNKs 水平异常时可提示流产或者不孕症的发生^[19]。PC 细胞在子宫内环境中具有重要作用,当患者体内 PC 细胞出现纤维化,或者浆膜层见较多的淋巴细胞及浆细胞浸润,则极大可能出现了 EMs^[20]。月经周期性的变化,进而使性激素也长长变化。但若某一环节出现功能障碍,导致激素异常,进而干扰正常排卵,出现月经不调,导致不孕^[21]。VEGF 是一种属于血小板源性生长因子的信号蛋白,其可促进胚胎形成胚胎新生血管,具有趋化,促分化作用,是 EMs 发展的关键因子,也是恶性肿瘤发展的关键因子^[22]。

本研究结果表明,两组免疫细胞水平比较有差异。其中不孕症组 CD₄⁺、CD₈⁺ 和 CD₄⁺/CD₈⁺ 水平均显著低于健康组。该结果与 Li C 等人^[23]的研究具有一致性。分析可知:当机体内成熟的 B 淋巴细胞在受到抗原刺激后,会在抗原提呈细胞以及辅助性 T 细胞的辅助下成为活化的 B 细胞,然后分化成为 PC,进一步合成并分泌各类免疫球蛋白,同时表达浆细胞抗原 -1 等浆细胞特异性标志^[24]。浆细胞可合成并贮存免疫球蛋白,而免疫球蛋白最为一种抗体会参与体液的免疫反应^[25]。近年来,妇产科领域的医学专家一致认为,机体免疫功能的紊乱是导致适龄期女性出现不孕的重要原因之一,并且这也是目前研究的热点。与生殖免疫相关的抗体水平异常就会降低精卵结合的有效率,同时还会影响精子的活性、抑制胚胎着床等,基于此导致不孕症状的出现^[26]。临床研究显示,CD₄⁺ 的作用促进 B 淋巴细胞抗体的正常分泌;CD₈⁺ 则对 B 淋巴细胞的活化起到一定程度的抑制作用,同时还能分泌抗体,起到共同维持机体发挥正常的免疫应答反应的作用^[27]。PC 分泌产生的抗体在患有 EMs 的不孕症女性中表达水平较高,这是因为出现 EMs 的子宫内膜一般都存在显著的抗原性特征,从而诱导女性机体出现抗子宫内膜的抗体。PC 会以子宫内膜为靶细胞,引发一系列的免疫反

应,从而对子宫内膜的细胞结构产生严重的影响,进而导致流产甚至不孕等异常症状的发生。

在上述基础上,本研究通过 Person 分析法发现,不孕症患者的 uNKs 与子宫内膜异位症存在显著的正相关关系($r=1.555, P < 0.001$);PC 与子宫内膜异位症存在显著的负相关关系($r=-3.778, P < 0.001$)。该结果与 Freitag N 等人^[28]的研究具有一致性。分析可知:不孕患者的 VEGF 阳性表达率显著低于健康女性的 VEGF 阳性表达水平,而这与 PC 的水平有关,这也说明 PC 水平异常是导致不孕女性出现不孕的重要原因之一。患有 EMs 的不孕症女性大多均是由于体液免疫与细胞免疫异常大致细胞因子水平增加,进一步导致 B 淋巴细胞或者 T 淋巴细胞的亚型发生变化从而产生不同种类的抗体等,最终对精子的正常功能造成损伤,即抑制受精卵的正常运行以及胚胎的顺利植入等从而出现不孕异常症状^[29,30]。然而,免疫异常的具体原因以及发病机制、机体出现的免疫损伤具体是患有 EMs 的不孕症的原因还是结果,以上这些问题均需要进一步的深入研究。

综上所述,不孕症患者的 uNKs、PC 参与不孕症的发生和发展过程,对女性子宫内膜异位症的诊断具有重要的参考意义。因而在不孕症患者和子宫内膜异位症中,应进行 uNKs、PC 细胞的检测,根据患者的实际情况选择合适的治疗方案。

参考文献(References)

- [1] Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. F1000Res, 2019, 23(8): 529
- [2] Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, et al. The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(13): 4683
- [3] Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J, et al. Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy [J]. Am J Reprod Immunol, 2021, 85(3): e13384
- [4] Ścieżyńska A, Komorowski M, Soszyńska M, et al. NK Cells as Potential Targets for Immunotherapy in Endometriosis[J]. J Clin Med, 2019, 8(9): 1468-1476
- [5] Filip L, Duică F, Prădatu A, et al. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic

- Approaches[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(9): 460-473
- [6] Sanz I, Wei C, Jenks SA, et al. Challenges and Opportunities for Consistent Classification of Human B Cell and Plasma Cell Populations[J]. *Front Immunol*, 2019, 10(1): 2458
- [7] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊治指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 15(3): 161-169
- [8] Fukui A, Mai C, Saeki S, et al. Pelvic endometriosis and natural killer cell immunity[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 85(4): e13342
- [9] Findeklee S, Radosa JC, Hamza A, et al. Treatment algorithm for women with endometriosis in a certified Endometriosis Unit [J]. *Minerva Ginecol*, 2020, 72(1): 43-49
- [10] Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Ethioopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility [J]. *JBRA Assist Reprod*, 2019, 23(3): 273-280
- [11] Filip L, Duică F, Prădatu A, et al. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(9): 460
- [12] Zhou WJ, Yang HL, Shao J, et al. Anti-inflammatory cytokines in endometriosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(11): 2111-2132
- [13] 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): 1407
- [14] Glover LE, 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): 158
- [15] Jerman LF, Anderson L, Markham R, et al. The Lymphatic System in Endometriosis: a Pilot Study of Endometrial-Like Cells and Immune Cell Populations in Lymph Nodes Associated with Deep Infiltrating Bowel Lesions[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(4): 977-987
- [16] Pourakbari R, Ahmadi H, Yousefi M, et al. Cell therapy in female infertility-related diseases: Emphasis on recurrent miscarriage and repeated implantation failure[J]. *Life Sci*, 2020, 258(2): 118181
- [17] 张慧玲, 吕艳关. 术前血清 CA125、HE4 和中性粒细胞与淋巴细胞比值联合检测在子宫内膜癌诊断中的作用 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(05): 792-795
- [18] Drury JA, Parkin KL, 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
- [19] Okşazoğlu B, Hepokur C, Misir S, et al. Determination of PD-1 expression in peripheral blood cells in patients with endometriosis[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(2): 157-161
- [20] Bahramy A, Zafari N, Izadi P, et al. The Role of miRNAs 340-5p, 92a-3p, and 381-3p in Patients with Endometriosis: A Plasma and Mesenchymal Stem-Like Cell Study[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 20(2): 529
- [21] García-Gómez E, Vázquez-Martínez ER, Reyes-Mayoral C, et al. Regulation of Inflammation Pathways and Inflammasome by Sex Steroid Hormones in Endometriosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 10(1): 935
- [22] Li WN, Hsiao KY, Wang CA, et al. Extracellular vesicle-associated VEGF-C promotes lymphangiogenesis and immune cells infiltration in endometriosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(41): 25859-25868
- [23] Li C, Lu Z, Bi K, et al. CD4⁺/CD8⁺ mucosa-associated invariant T cells foster the development of endometriosis: a pilot study[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17(1): 78
- [24] Hofmann K, Clauser AK, Manz RA. Targeting B Cells and Plasma Cells in Autoimmune Diseases[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(1): 835
- [25] La Rosa VL, Barra F, Chiofalo B, et al. An overview on the relationship between endometriosis and infertility: the impact on sexuality and psychological well-being [J]. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2020, 41(2): 93-97
- [26] Ise W, Fujii K, Shiroguchi K, et al. T Follicular Helper Cell-Germinal Center B Cell Interaction Strength Regulates Entry into Plasma Cell or Recycling Germinal Center Cell Fate [J]. *Immunity*, 2018, 48(4): 702-715
- [27] 许永海, 杨庆珣. 白细胞介素-1 β 、基质金属蛋白酶-7 和多配体蛋白聚糖-1 在子宫内膜异位症中的表达及其意义 [J]. *中国当代医药*, 2021, 28(20): 190-193
- [28] Freitag N, Pour SJ, Fehm TN, et al. Are uterine natural killer and plasma cells in infertility patients associated with endometriosis, repeated implantation failure, or recurrent pregnancy loss? [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 302(6): 1487-1494
- [29] Malvezzi H, Hernandez C, Piccinato CA, et al. Interleukin in endometriosis-associated infertility-pelvic pain: systematic review and meta-analysis[J]. *Reproduction*, 2019, 158(1): 1-12
- [30] Björk E, Vinnars MT, Nagaev I, et al. Enhanced local and systemic inflammatory cytokine mRNA expression in women with endometriosis evokes compensatory adaptive regulatory mRNA response that mediates immune suppression and impairs cytotoxicity [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2020, 84(4): e13298