

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.19.028

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220531.1631.010.html\(2022-06-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220531.1631.010.html(2022-06-01))

淋巴细胞相关免疫微环境在子宫内膜异位症中的研究进展*

杜愿¹, 转黎^{1,2}, 李云秀^{1,2} 综述, 胥琴^{1,2△} 审校(1. 昆明理工大学医学院, 昆明 650093; 2. 昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院
生殖医学科, 昆明 650034)

[摘要] 子宫内膜异位症(EMs)是育龄期女性常见的激素依赖性、炎症性、慢性疾病,表现为有功能活性的子宫内膜细胞出现在子宫腔以外的位置,其典型临床症状如慢性盆腔痛、痛经和不孕等严重影响着患者的生活质量。尽管其发病机制尚未完全清楚,但目前发现全身和局部免疫相关细胞的功能异常在其病因、病理生理学和临床表现中起着重要作用。近年来,许多研究证实子宫内膜微环境中多种免疫细胞和细胞因子的变化可能与 EMs 的发生有关。本文总结并分析 EMs 免疫微环境中淋巴细胞的分布及功能作用,进而能更好地认识 EMs 的发生、发展。

[关键词] 子宫内膜异位症;免疫微环境;淋巴细胞;子宫内膜;综述

[中图分类号] R711.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)19-3379-06

Research progress of lymphocyte-related immune environment in endometriosis*

DU Yuan¹, ZHUAN Li^{1,2}, LI Yunxiu^{1,2}, XU Qin^{1,2△}(1. School of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan
650093, China; 2. Department of Reproductive Medicine, The Affiliated Hospital of
Kunming University of Science and Technology/The First People's
Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650034, China)

[Abstract] Endometriosis (EMs) is a common hormone-dependent, inflammatory and chronic disease in women of childbearing age, manifested as the presence of functionally active endometrial cells outside the uterine cavity, and its typical clinical symptoms such as chronic pelvic pain, dysmenorrhea, and infertility seriously affect the quality of life of the patients. Although its pathogenesis is not fully understood, it has been found that functional abnormalities of systemic and local immune-related cells play an important role in the etiology, pathophysiology and clinical manifestations. In recent years, many studies have confirmed that the changes in a variety of immune cells and cytokines in the endometrial microenvironment may be related to the occurrence of EMs. This paper summarized and analyzed the distribution and functional role of lymphocytes in the immune microenvironment of EMs, so as to better understand the occurrence and development of EMs.

[Key words] endometriosis; immune microenvironment; lymphocyte; endometrium; review

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是指有功能活性的子宫内膜腺体或间质出现在子宫腔以外的部位,是一种激素依赖性、炎症性、慢性病程的异质性疾病,典型临床症状包括盆腔痛、痛经和不孕等,其在育龄期女性中的发病率约为 10%,困扰着全球约 1.9 亿女性^[1-2]。EMs 的确切病因及具体发生机制尚未明

确,国内外学者提出了多种学说和观点来解释 EMs 的发病机制,如经血逆流种植学说、在位内膜决定论、免疫紊乱因素、遗传和环境因素及生物和环境多因素共同作用等^[3-6],其中免疫系统的异常可能是引起并促进 EMs 发生、发展的重要因素之一。近年来,许多研究发现在位及异位子宫内膜免疫微环境的改变与

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760470);云南省卫生和计划生育委员会医学后备人才培养计划(H2017025);云南省卫生和计划生育委员会医学学科带头人培养计划(D-2019018、D-2017022)。 作者简介:杜愿(1995—),住院医师,在读硕士研究生,主要从事女性生殖器肿瘤、不孕症研究。 △ 通信作者, E-mail: xugin407@163.com。

EMs 的形成和发展密切相关^[7-8],而维持人体免疫系统的稳态是保证机体健康的重要环节。因此,内膜微环境的免疫功能失衡越来越多地引起人们的重视。因此,本文就 EMs 在位内膜免疫微环境中的淋巴细胞组成和功能等方面进行总结和分析。

1 EMs 与免疫微环境

EMs 是一种常见而又严重影响育龄期女性生活质量的疾病,但目前对其发病机制仍知之甚少,其中由 SAMPSON 在 1927 年提出的“经血逆流种植学说”被学界广泛接受,该学说认为有功能活性的子宫内膜腺体和间质的组织碎片通过输卵管逆行到达腹腔,进而黏附、侵入并种植到腹腔内组织表面,但该学说却不能解释出现在盆腔外的 EMs 及多数女性可发生经血逆流,而只有少数女性发生 EMs。近年来,国内专家提出了关于 EMs 的“在位内膜决定论”假说,该假说认为 EMs 患者和健康妇女的在位内膜之间,存在侵袭、黏附、血管生成等过程中相关分子在基因和分子水平的表达差异,同时该假说提出 EMs 病灶的存活、侵袭和血管形成的免疫学因素是十分重要的^[9-10]。EMs 的病灶由腺上皮、间质、内皮和免疫细胞等组成,与正常子宫内膜相比,异位及在位内膜组织均表现出免疫炎症的改变^[11],并且在基因转录组测序结果中显示,异位及在位内膜组织间存在免疫细胞招募、细胞因子与细胞因子受体相互作用、细胞黏附和凋亡相关的基因表达的差异^[12]。此外,有研究发现,EMs 病灶具有类似于肿瘤样炎症免疫微环境改变^[7]。以上表明 EMs 病变是建立在一个由炎症、内分泌和免疫系统介导的高度复杂和动态的环境里,其中内膜免疫微环境稳态失衡在子宫内膜组织移位到异常位置后的发生、发展中可能扮演重要角色。

2 EMs 免疫微环境中的淋巴细胞

2.1 T 淋巴细胞

T 淋巴细胞是适应性免疫系统中介导细胞免疫的效应细胞,占正常子宫内膜细胞总数的 1%~2%,并且在整个月经周期中的分布各不相同,在增生期占正常内膜细胞中白细胞总数的 40%~60%,而在分泌晚期其数量占比小于 10%^[13-14]。根据细胞表面标志和功能的不同,成熟 T 淋巴细胞可分为不同亚群,表达 CD8 的细胞(细胞毒性 T 淋巴细胞)、表达 CD4 的细胞(辅助性 T 淋巴细胞)和不表达 CD8 或 CD4 的细胞。CD4⁺ 细胞群包括辅助性 T 淋巴细胞 1、2(Th1、Th2)及调节性 T 淋巴细胞(Treg)等。

2.1.1 CD8⁺ T 淋巴细胞

正常子宫内膜中,CD8⁺ T 淋巴细胞分布于间质

中发挥细胞杀伤功能。与月经周期分泌期相比,CD8⁺ T 淋巴细胞数量和对细胞的杀伤活性在增殖早期增加,而在分泌期均较低^[15],说明 CD8⁺ T 淋巴细胞在增殖期的增殖和活化增加可能受雌激素调节,并且其在分泌期数量及活性下降说明孕激素可能参与对 CD8⁺ T 淋巴细胞杀伤活性的抑制,能特异性地减少对分泌期内膜组织的细胞毒性,该现象可能是为了在胚胎着床过程中将细胞毒性的影响降低^[16]。

与正常在位内膜相比,EMs 患者在位子宫内膜中 CD8⁺ T 淋巴细胞的数量和分布没有差异,但是 T 淋巴细胞数量在月经周期增殖早期达到高峰后,随着 T 淋巴细胞的绝对数量减少,在月经周期末期 CD8⁺ T 淋巴细胞相对于 CD4⁺ T 淋巴细胞数量增多^[17]。并且,CD8⁺ T 淋巴细胞活性在正常子宫内膜的分泌期与胚胎种植同样降低^[15]。

与正常在位内膜相比,异位的内膜组织中 CD8⁺ T 淋巴细胞数量更多,并且不受激素水平的影响^[18]。另外,有研究显示,健康对照组外周血中 CD8⁺ T 淋巴细胞数量出现月经周期性波动,而 EMs 患者外周血中 CD8⁺ T 淋巴细胞数量没有周期性波动^[19],这说明 EMs 患者 CD8⁺ T 淋巴细胞失去调节活性。还有体外实验发现,重组白细胞介素(IL)-2 可以恢复 T 淋巴细胞的杀伤活性,能够有效杀伤子宫内膜细胞,但不影响角质细胞,这可能成为新的药物治疗靶点^[20]。综上,虽然 EMs 患者 CD8⁺ T 淋巴细胞数量与健康女性相比没有明显差异,但是缺少探讨其活性差异的相关研究,这可能是一个新的研究方向,同时 IL-2 在 EMs 中的治疗作用需要更多的研究验证。

2.1.2 CD4⁺ T 淋巴细胞

CD4⁺ T 淋巴细胞被抗原提呈细胞激活后,通过分泌一系列细胞因子来启动特异性免疫反应。正常子宫内膜中,CD4⁺ T 淋巴细胞数量少于 CD8⁺ T 淋巴细胞^[13],CD4⁺ T 淋巴细胞在月经周期增殖期最为丰富,之后逐渐减少^[21]。

EMs 患者与健康女性在位内膜中 CD4⁺ T 淋巴细胞数量没有差异^[17]。然而,与正常子宫内膜相比,EMs 患者内膜中 CD4⁺ T 淋巴细胞比 CD8⁺ T 淋巴细胞更为丰富^[19],说明 EMs 患者子宫内膜由于 CD8⁺ T 淋巴细胞较少,其细胞毒活性低于正常水平。根据分泌细胞因子的不同将 CD4⁺ T 淋巴细胞分为 Th1、Th2 和 Treg 等。

Th1 通过分泌 IL-2、 γ 干扰素(INF- γ)和淋巴毒素作用于效应细胞来增强其他细胞免疫反应。在正常子宫内膜中,Th1 数量在增殖期最高^[22]。研究发

现, Th1 分泌的细胞因子与流产和不孕有关, 在母胎交界面 Th1 的细胞活性反应增强与流产相关, 而 Th2 的细胞活性增强则与胎儿存活相关^[23]。与异位病变相比, EMs 患者在位于子宫内膜中 Th1 的相关研究甚少。现有证据表明, Th1 可通过促进炎症环境的构建, 导致其他促炎免疫细胞的招募和异位病变的发展和生长, 在疾病严重程度中发挥作用。

Th2 主要通过分泌细胞因子发挥抗炎功能, 这些细胞因子在分泌期增加, 与孕激素周期性变化一致^[24]。Th2 发挥抗炎作用主要是通过分泌 IL-4 和 IL-10 等因子抑制 Th1 分泌促炎细胞因子, 并且 Th2 也可激活 B 淋巴细胞分泌免疫球蛋白, 以及在炎症部位募集和激活中性粒细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞而发挥体液免疫效应^[25]。另有研究发现, 在健康早孕阶段内膜中 Th2 数量增加, 并且 Th2 数量在增殖期最低, 在早孕蜕膜中最高^[26]。因此, Th2 对正常子宫内膜炎症环境的抑制作用可能是促进胚胎植入和妊娠维持的机制之一。此外, 与健康内膜组织相比, EMs 患者在位内膜组织中 T 淋巴细胞和血管内皮细胞的关键调节因子 GATA 结合蛋白 3(GATA3) 的 mRNA 和蛋白水平更高, 同时 GATA3 的表达受雌激素调节, 并激活 Th2 分泌细胞因子^[27]。以上表明, 子宫内膜中 Th2 的活化表型及分泌细胞因子的功能是进一步了解 EMs 患者不孕症、复发性流产和不良妊娠结局机制的重要方向。

Treg 是炎症免疫反应的有效抑制因子, 在预防自身免疫疾病的发生中起着重要作用, 其中研究最广泛的 Treg 特异性标记物是转录因子 Foxp3, 它仅限于 CD4⁺ T 淋巴细胞核内表达^[28]。FOXP3 调节 Treg 发生, 使其表面表达 CD4⁺ CD25⁺, 在正常子宫内膜中 Treg 在增殖期增加, 分泌期结束时减少^[29]。在健康女性中, Treg 数量在排卵前增高, 其通过分泌 IL-10 和肿瘤坏死因子-β(TGF-β) 等免疫抑制细胞因子来抑制其他免疫细胞的细胞毒性^[30], 这可能为胚胎植入前创造一个免疫耐受的环境。目前大多数研究一致认为, 在 EMs 患者和健康女性子宫内膜中 CD4⁺ Treg 增加, 并且 EMs 患者子宫内膜中活化的 Treg 百分比低于健康子宫内膜; 同时, 在合并不孕症的 EMs 患者围植入期子宫内膜中观察到较高比例的 Treg, 并且与健康生育女性相比, 合并不孕症的 EMs 患者围着床期子宫内膜中 Treg 数量较多, 且与疾病分期呈正相关^[31], 也充分说明了 Treg 与 EMs 患者胚胎着床有关, 其相关不孕症的发生、发展同 Treg 及相关分子表达显著相关, 可作为一个新的治疗靶点及 EMs 相关

不孕症新的研究方向。

2.2 B 淋巴细胞

B 淋巴细胞通过产生针对外来抗原的抗体在适应性免疫反应中发挥体液免疫功能, 通过与外来抗原相互作用, 使其细胞表面表达 CD19、CD22 和 CD20 等特异性标记物, 与早期 B 淋巴细胞激活相关的细胞表面标志物 CD40、CD80、CD86 和 CD69 表达水平升高^[32]。活化的 B 淋巴细胞可分化为分泌抗体的浆细胞, 也可分化为记忆 B 淋巴细胞, 从而对再次感染提供长期保护。B 淋巴细胞数量占正常在位于子宫内膜白细胞总数的 1%~2%, 无月经周期相关性^[33]。

1987 年发现 EMs 患者外周 B 淋巴细胞反应性增高^[34]。另有研究显示, IgG 抗体和补体在子宫内膜沉积, 血清补体减少, 说明抗原-抗体复合物消耗了补体促使自身免疫反应的发生^[35]。近年研究表明, EMs 患者在位内膜中的 B 淋巴细胞与健康对照组相比有明显差异^[36]。但也有研究认为, B 淋巴细胞数量与对照组相比无明显差异^[37]。研究结果产生差异可能是试验方案及制订标准不同导致。自从假设 EMs 可能是一种自身免疫性疾病以来, 不同研究测量了血清和子宫内膜分泌物中的自身抗体, EMs 患者血清子宫内膜细胞、卵巢细胞、卵泡膜细胞和颗粒细胞抗体滴度明显高于非 EMs 患者^[38]。CD22 为一种成熟 B 淋巴细胞的表面标记物, 其可防止免疫系统过度激活和自身免疫性疾病的发生, 有研究认为, EMs 患者在位、异位的子宫内膜与健康女性子宫内膜 CD22 表达无明显差异^[39]。所以, 需要进一步研究来区分 EMs 患者和健康女性子宫内膜中 B 淋巴细胞数量、周期依赖性和自身抗体的产生, 以确定在疾病背景下在位于子宫内膜可能存在的特异性自身免疫反应。

在 EMs 的异位病变、腹腔液和血清中发现 B 淋巴细胞产生自身抗体或抗子宫内膜表位抗体, 与对照组相比, 腹腔液和外周循环中 B 淋巴细胞数量增加^[36], 并且轻度 EMs 患者血液和腹腔液中 IgG 自身抗体水平升高, B 淋巴细胞活化增强, 说明在早期 EMs 阶段发生 B 淋巴细胞反应升高, 而晚期 EMs 表现出较低的 IgG 水平, 表明 EMs 早期比晚期具有更强的免疫活性。尽管 EMs 患者在位和异位内膜中免疫球蛋白种类和浓度与健康对照组相近, 但 EMs 患者 B 淋巴细胞中的关键转录因子, 如 B 淋巴细胞诱导成熟蛋白 1(Blimp-1) 的 mRNA 水平明显降低, 其拮抗剂 B 细胞淋巴瘤蛋白-6(B-cell lymphoma protein-6, BCL-6) 的 mRNA 水平明显升高, 而 Blimp-1 水平升高导致免疫球蛋白 G(IgG) 和免疫球蛋白 A(IgA)

水平升高^[40],表明 EMs 患者腹腔免疫反应可能与 IgG 和 IgA 水平升高及促炎细胞因子和转录因子表达改变,从而改变 B 淋巴细胞功能有关。同时,EMs 异位病变表达高水平的激活 B 淋巴细胞的细胞因子,如 B 淋巴细胞刺激因子(B lymphocyte stimulator, BLyS),该因子在自身免疫性疾病中也过度表达^[41]。因此,BLyS 可能成为治疗 B 淋巴细胞缺陷疾病的潜在靶点。但由于检测方法的多样性及方法间不同的敏感性[如免疫组织化学、免疫荧光、流式细胞仪、ELISA、实时荧光定量 PCR(RT-PCR)、亲和素-生物素免疫过氧化物酶技术等],目前存在许多相互矛盾的研究结果。尽管认为 EMs 患者的子宫内膜自身抗体产生异常,但 B 淋巴细胞在其中扮演的具体角色目前尚无共识。由于 B 淋巴细胞相关研究的矛盾性及差异性,可通过基于组织和血清自身抗体的检测等非侵入性诊断方法的开发,以及采用先进技术识别病变和在位内膜中不同表型 B 淋巴细胞,研究不同 B 淋巴细胞活化的分子(如 BLyS)并评估其诊断和治疗 EMs 的潜力。

3 小 结

EMs 患者内膜中的淋巴细胞及其相关细胞因子在内膜免疫微环境的变化和相关促进炎症表型中发挥重要作用。健康女性同 EMs 患者相比,部分淋巴细胞及细胞因子的表达更为丰富;同时,EMs 作为一种激素依赖性疾病,某些淋巴细胞亚群对孕激素反应迟钝,且在位、异位内膜中淋巴细胞和细胞因子的分泌对类固醇激素反应性不同,说明免疫系统和内分泌系统可能共同参与 EMs 的发生、进展。在位子宫内膜中,免疫细胞异常表达更多地与胚胎植入的不适宜环境有关,而且增加 EMs 患者发生不孕和不良妊娠结局的风险。此外,患病女性在位内膜免疫细胞的改变也会影响其他子宫内膜细胞群,从而促进异位病灶的形成、存活和生长。因此,EMs 患者的在位、异位子宫内膜比正常子宫内膜更容易发生炎症反应。目前可以认为,淋巴细胞的功能异常参与了 EMs 致病过程,导致胚胎植入失败、宫外病灶形成、纤维化和疼痛。通过了解在位内膜中淋巴细胞群的功能变化,能更好地理解 EMs 的发病机制,并增加对 EMs 免疫和炎症方面的了解。同时,增加 EMs 相关不同研究方法的共识,将有助于开发侵入性更小、更新的诊断方法和预后生物标志物,以及相关不孕和盆腔疼痛的治疗方法。

参考文献

[1] 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(3):161-169.

- [2] TAYLOR H S, KOTLYAR A M, FLORES V A. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations[J]. Lancet, 2021, 397(10276):839-852.
- [3] CAPOBIANCO A, COTTONE L, MONNO A, et al. The peritoneum: healing, immunity, and diseases[J]. J Pathol, 2017, 243(2):137-147.
- [4] CZYZYK A, PODFIGURNA A, SZELIGA A, et al. Update on endometriosis pathogenesis [J]. Minerva Ginecol, 2017, 69(5):447-461.
- [5] 郎景和. 以转化医学的观念促进子宫内膜异位症的研究[J]. 国际妇产科学杂志, 2011, 38(4):261-262, 270.
- [6] ZHANG T, DE CAROLIS C, MAN G, et al. The Link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update[J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(10):945-955.
- [7] SURYAWANSHI S, HUANG X, ELISHAEV E, et al. Complement pathway is frequently altered in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(23):6163-6174.
- [8] SARASWAT L, AYANSINA D T, COOPER K G, et al. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study [J]. BJOG, 2017, 124(3):444-452.
- [9] 郎景和. 对子宫内膜异位症认识的历史、现状与发展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3):193-196.
- [10] 华克勤, 丰有吉. 实用妇产科学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017:726-727.
- [11] AHN S H, KHALAJ K, YOUNG S L, et al. Immune-inflammation gene signatures in endometriosis patients[J]. Fertil Steril, 2016, 106(6):1420-1431. e7.
- [12] FENGX, QI L, XU X, et al. Analysis of differences in the transcriptomic profiles of eutopic and ectopic endometriums in women with ovarian endometriosis [J]. PeerJ, 2021, 9(2):e11045.
- [13] FLYNN L, BYRNE B, CARTON J, et al. Menstrual cycle dependent fluctuations in NK and

- T-lymphocyte subsets from non-pregnant human endometrium[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2000,43(4):209-217.
- [14] YANG X, GILMAN-SACHS A, KWAK-KIM J. Ovarian and endometrial immunity during the ovarian cycle[J]. *J Reprod Immunol*, 2019, 133:7-14.
- [15] IBANA J A, CUTAY S J, ROMERO M, et al. Parallel expression of enzyme inhibitors of CD8T cell activity in tumor microenvironments and secretory endometrium[J]. *Reprod Sci*, 2016,23(3):289-301.
- [16] SHEN Z, RODRIGUEZ-GARCIA M, PATEL M V, et al. Direct and indirect endocrine-mediated suppression of human endometrial CD8⁺ T cell cytotoxicity[J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):1773.
- [17] METTLER L, VOLKOV N, KULAKOV V I, et al. Lymphocyte subsets in the endometrium of patients with endometriosis throughout the menstrual cycle[J]. *Am J Reprod Immunol*, 1996,36(6):342-348.
- [18] 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.
- [19] WITZ C A, MONTOYA I A, DEY T D, et al. Characterization of lymphocyte subpopulations and T cell activation in endometriosis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 1994,32(3):173-179.
- [20] MELIOLI G, SEMINO C, SEMINO A, et al. Recombinant interleukin-2 corrects in vitro the immunological defect of endometriosis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 1993,30(4):218-227.
- [21] RODRIGUEZ-GARCIA M, BARR F D, CRIST S G, et al. Phenotype and susceptibility to HIV infection of CD4⁺ Th17 cells in the human female reproductive tract[J]. *Mucosal Immunol*, 2014,7(6):1375-1385.
- [22] SAITO S, TSUKAGUCHI N, HASEGAWA T, et al. Distribution of Th1, Th2, and Th0 and the Th1/Th2 cell ratios in human peripheral and endometrial T cells[J]. *Am J Reprod Immunol*, 1999,42(4):240-245.
- [23] MURATA H, TANAKA S, OKADA H. Immune tolerance of the human decidua[J]. *J Clin Med*, 2021,10(2):351.
- [24] LORENZ T K, HEIMAN J R, DEMAS G. Sexual activity modulates shifts in TH1/TH2 cytokine profile across the menstrual cycle: an observational study[J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(6):1513-1521. e1.
- [25] VALLVÉ-JUANICO J, HOUSHDARAN S, GIU DICE L C. The endometrial immune environment of women with endometriosis[J]. *Hum Reprod Update*, 2019,25(5):564-591.
- [26] KRASNOW J S, TOLLERUD D J, NAUS G, et al. Endometrial Th2 cytokine expression throughout the menstrual cycle and early pregnancy[J]. *Hum Reprod*, 1996, 11(8):1747-1754.
- [27] CHEN P, WANG D B, LIANG Y M. Evaluation of estrogen in endometriosis patients: regulation of GATA-3 in endometrial cells and effects on Th2 cytokines[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016,42(6):669-677.
- [28] MARSON A, KRETSCHMER K, FRAMPTON G M, et al. Foxp3 occupancy and regulation of key target genes during T-cell stimulation[J]. *Nature*, 2007,445(7130):931-935.
- [29] ARRUVITO L, SANZ M, BANHAM A H, et al. Expansion of CD4⁺ CD25⁺ and FOXP3⁺ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction[J]. *J Immunol*, 2007,178(4):2572-2578.
- [30] TAKAMURA M, KOGA K, IZUMI G, et al. Simultaneous detection and evaluation of four subsets of CD4⁺ T lymphocyte in lesions and peripheral blood in endometriosis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2015,74(6):480-486.
- [31] CHEN S, ZHANG J, HUANG C, et al. Expression of the T regulatory cell transcription factor FoxP3 in peri-implantation phase endometrium in infertile women with endometriosis[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2012,10:34.
- [32] HEY-CUNNINGHAM A J, RIAZ A, FROMM

- P D, et al. Circulating and endometrial regulatory T cell and related populations in endometriosis and infertility: endometriosis is associated with blunting of endometrial cyclical effects and reduced proportions in moderate-severe disease[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(1): 229-242.
- [33] KAMINSKI D A, WEI C, QIAN Y, et al. Advances in human B cell phenotypic profiling [J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 302.
- [34] BADAWEY S Z, CUENCA V, STITZEL A, et al. Immune rosettes of T and B lymphocytes in infertile women with endometriosis [J]. *J Reprod Med*, 1987, 32(3): 194-197.
- [35] SALAMONSEN L A, LATHBURY L J. Endometrial leukocytes and menstruation [J]. *Hum Reprod Update*, 2000, 6(1): 16-27.
- [36] RICCIO L G C, 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.
- [37] SCHEERER C, BAUER P, CHIANTERA V, et al. Characterization of endometriosis-associated immune cell infiltrates (EMaICI) [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 294(3): 657-664.
- [38] KLENTZERIS L D, BULMER J N, LIU D T, et al. Endometrial leukocyte subpopulations in women with endometriosis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1995, 63(1): 41-47.
- [39] 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.
- [40] YEOL S G, WON Y S, KIM Y I, et al. Decreased Bcl-6 and increased Blimp-1 in the peritoneal cavity of patients with endometriosis [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2015, 42(2): 156-160.
- [41] 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 U S A*, 2007, 104(30): 12451-12456.

(收稿日期: 2021-12-18 修回日期: 2022-07-02)

(上接第 3378 页)

- [32] UÇAR Ö, ÇELİK S. Comparison of platelet-rich plasma gel in the care of the pressure ulcers with the dressing with serum physiology in terms of healing process and dressing costs [J]. *Int Wound J*, 2020, 17(3): 831-841.
- [33] VOLAKAKIS E, PAPADAKIS M, MANIOS A, et al. Platelet-rich plasma improves healing of pressure ulcers as objectively assessed by digital planimetry [J]. *Wounds*, 2019, 31(10): 252-256.
- [34] LIU Z, YU D, XU J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve irradiation-induced skin ulcers healing of rat models [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 729-736.
- [35] 郑建锋, 罗茉莉, 宋知仁, 等. 血浆联合 VSD 在放射性溃疡修复中的疗效观察 [J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(15): 2569-2571.
- [36] NISHIMOTO S, FUKUDA K, KAWAI K, et al. Supplementation of bone marrow aspirate-derived platelet-rich plasma for treating radiation-induced ulcer after cardiac fluoroscopic procedures: a preliminary report [J]. *Indian J Plast Surg*, 2012, 45(1): 109-114.
- [37] CICLAMINI D, ANTONINI A, TOS P, et al. Treatment of chronic osteomyelitis with vascularized bone flaps in one-stage-procedure [J]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 2020, 52(2): 116-122.
- [38] CRISCI A, MAROTTA G, LICITO A, et al. Use of leukocyte platelet (L-PRF) rich fibrin in diabetic foot ulcer with osteomyelitis (three clinical cases report) [J]. *Diseases*, 2018, 6(2): 30.

(收稿日期: 2021-12-10 修回日期: 2022-06-12)