

子宫内膜异位症中的免疫细胞研究现状

刘君君¹, 刘义¹, 王琼华², 杨天兰², 黄东晖^{3*}

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院 湖北武汉

²临沧市临翔区妇幼保健院 云南临沧

³华中科技大学同济医学院生殖健康研究所 湖北武汉

【摘要】子宫内膜异位症(EMS)作为一种在育龄妇女中发病广泛、严重影响患者生育能力和生活质量的妇科疾病,其发病机制至今仍未具体阐明。大量研究表明,子宫内膜异位症患者的异位子宫内膜中存在免疫系统紊乱,免疫细胞与子宫内膜异位症发病机制密切相关已是公认的事实。本文从子宫内膜异位症中的免疫细胞出发,系统综述了近几年关于子宫内膜异位症病程中免疫细胞的研究进展,为未来研究子宫内膜异位症的发病机制及EMS的临床诊断和治疗提供思路。

【关键词】子宫内膜异位症(EMS);免疫细胞;发病机制

【基金项目】临翔区妇女生育意愿及妇幼健康保障的研究(5003519019)

【收稿日期】2023年9月17日 **【出刊日期】**2023年10月22日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20230336

The research status of immune cells in endometriosis

Junjun Liu¹, Yi Liu¹, Qionghua Wang², Tianran Yang², Donghui Huang^{3*}

¹Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei

²Linxiang District Maternal and Child Health Hospital, Lincang, Yunnan

³Institute of Reproductive Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei

【Abstract】 Endometriosis (EMS) is a gynecological disease widely occurring in women of childbearing age, which seriously affects the fertility and quality of life of patients. Its pathogenesis has not been clarified yet. A large number of studies have shown that the disorder of immune system exists in the ectopic endometrium of patients with endometriosis, and it is a recognized fact that immune cells are closely related to the pathogenesis of endometriosis. Based on the immune cells in endometriosis, this paper systematically reviewed the research progress of immune cells in the course of endometriosis in recent years, providing ideas for the future study of the pathogenesis of endometriosis and the clinical diagnosis and treatment of EMS.

【Keywords】 Endometriosis (EMS); Immune cells; Pathogenesis

子宫内膜异位症是指有活性的内膜细胞种植在子宫内以外的位置而形成的一种女性常见妇科疾病。特点是具有激素依赖性,好发于育龄女性,临床上以痛经、慢性盆腔痛、月经异常和不孕为主要症状。子宫内膜种植学说是关于EMS发病机制最被广泛接受的理论。经血逆流在90%的经期女性中普遍发生,临床上仅有10%发生EMS,提示EMS的发生还与其他因素相关。其中,免疫系统被认为参与了子宫内膜异位症的发病机制。有大量证据表明,子宫内膜异位症

患者几乎所有类型的免疫细胞均存在功能异常^[1]。本文就树突状细胞、巨噬细胞、NK细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞在EMS患者中的改变和可能发挥的作用做如下论述。

1 固有免疫中的免疫细胞

1.1 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cell, DC)是一类能够识别、摄取和加工外源性抗原,并将抗原肽提呈给初始T细胞进而诱导T细胞活化增殖的抗原提呈细胞。DC主

*通讯作者:黄东晖

要分为未成熟 DC 及成熟 DC。DCs 作为未成熟或前体细胞从骨髓迁移到外周组织中, 在外周组织中接收与炎症或病原体侵入相关的激活信号。一旦被激活, 它们就会迁移到局部淋巴结, 在局部淋巴结中成熟并吞噬抗原。

一篇近年的 meta 分析揭示了激活的树突状细胞在早期 (I-II 期) 子宫内膜异位症患者中相较于正常人多^[2]。在疾病早期, 局部浆细胞样树突状细胞分泌 IL-10 通过病理性血管生成促进子宫内膜异位症的发展^[3]。正常情况下, DC 在分泌期和月经期在子宫内膜中增加, 但在子宫内膜异位症中, 随着环境持续发炎, DC 周期性效应消失^[4]。同时, 在内异症患者的异位子宫内膜中, 未成熟 DC 较正常女性子宫内膜中数量增加, 提示子宫内膜异位症患者 DC 成熟失败, 可能导致对月经时脱落的子宫内膜碎片清除的效率低下, 促进其存活和子宫内膜异位症的发生^[5]。子宫内膜异位症组织的腹腔 DC 表达高水平的甘露糖受体 (mannose receptor, MR), 增加这些细胞吞噬子宫内膜死亡细胞的能力; 同时, 吞噬逆行月经子宫内膜死亡细胞的腹腔 DC 可能通过分泌大量 IL-6 和 IL-1 β 等细胞因子促进子宫内膜异位症的发展^[8]。

综上, 子宫内膜异位症的发生发展可能与激活的树突状细胞通过分泌细胞因子促进免疫反应有关。通过腹腔 DC 控制 MR 活性或表达可能是治疗子宫内膜异位症的一种潜在策略^[6]。

1.2 巨噬细胞

巨噬细胞 (macrophage, M ϕ) 作为固有免疫细胞中的一类组成细胞, 具有吞噬杀菌、参与炎症反应、加工提呈抗原和免疫调节等多种功能。大量研究表明巨噬细胞在子宫内膜异位症发生发展中发挥重要作用^[7]。巨噬细胞可活化为具有相反效应表型的 M ϕ 1 细胞和 M ϕ 2 细胞, M ϕ 1 细胞具有促炎效应; M ϕ 2 细胞发挥抗炎作用。

最近一项通过 GO 和 KEGG 富集分析对巨噬细胞特定亚型表达基因进行的研究发现, 内异症病灶中的巨噬细胞与血管形成和组织重塑有关^[8]。研究发现, 无论分期如何, 子宫内膜异位症异位子宫内膜中 M ϕ 1 和 M ϕ 2 巨噬细胞数量均显著增多。M ϕ 1 细胞有从 I 期到 IV 期逐步减少的趋势; 相反, M ϕ 2 巨噬细胞从 I 期逐渐增加到 IV 期, 这可能有助于疾病早期的促炎微环境建立以及增强晚期的促纤维化活性^[9]。内异症患者的 M ϕ 1 发挥促炎作用使得内异症患者的子宫内膜环境不适宜妊娠。通过对正常女性的子宫内膜和 EMS

患者的在位子宫内膜进行比较, 表明 EMS 患者的子宫内膜环境改变使得子宫内膜抗炎 M ϕ 2 表型更倾向于向 M ϕ 1 促炎表型转变, 同时 M ϕ 1 细胞也表现出更明显的促炎表型^[10]。在内异症进展过程中, M ϕ 2 细胞比例逐渐增多, 从而营造抗炎环境, 有利于异位病灶的种植和生长, 同时 M ϕ 2 细胞可能通过促进神经纤维生长从而与子宫内膜异位症患者的疼痛密切相关^[7]。因此, 子宫内膜异位症病灶的种植和生长与巨噬细胞 M ϕ 1-M ϕ 2 极化模式改变密切相关。

最新研究表明内异症患者腹膜液中主要的免疫细胞是巨噬细胞, 称腹腔巨噬细胞 (pM ϕ), 其在子宫内膜异位症病变的发展中起着至关重要的作用^[11]。pM ϕ 不仅来源于异位子宫内膜中驻留的巨噬细胞, 还由随着内异症病情发展被不断招募到腹腔的单核细胞来源的巨噬细胞构成。Hogg C 等发现子宫内膜中驻留的巨噬细胞促进子宫内膜异位症病变的生长, 而单核细胞来源的巨噬细胞则具有抗子宫内膜异位症的作用^[12]。子宫内膜异位症导致 pM ϕ 极化, 吞噬能力降低。腹腔中各种细胞因子水平的增加可能支持 pM ϕ 和其他免疫细胞失调状态的存在, 有助于维持慢性炎症环境^[13]。最近关于子宫内膜异位症治疗的一项进展表明给药来自 M ϕ 1 巨噬细胞的纳米囊泡 M1NVs 可能是治疗子宫内膜异位症的一种方法。M1NVs 可能通过将巨噬细胞从 M ϕ 2 重极化到 M ϕ 1 表型直接抑制子宫内膜异位症的发展^[14]。目前认为内异症的发病机制和疾病进展可能与不同来源的巨噬细胞的募集障碍有关, 但具体的机制还有待进一步研究。

1.3 NK 细胞

自然杀伤细胞 (natural killer, NK) 是一类固有淋巴样细胞。NK 细胞通过表达调节性受体选择性杀伤病毒感染或肿瘤等靶细胞, 还可通过产生趋化因子等招募单核/巨噬细胞, 并使巨噬细胞活化增强机体抗感染免疫作用。

研究表明, 子宫内膜异位症与 NK 细胞毒性降低^[15]和未成熟 NK 细胞数量增加有关^[16]。子宫内膜异位症患者的异位子宫内膜中未成熟 NK 细胞增多可能与促血管生成有关。NK 细胞的细胞毒性下降可能与子宫内膜异位症患者腹膜环境中存在的抑制性细胞因子有关。目前已经确定的特异性抑制性 NK 细胞受体 KIR, LILRB 和 NKG2 是消除子宫内膜异位细胞的可能位点^[17]。子宫内膜异位症病变中 NK 细胞的比例相对较低; 同时 NK 细胞在子宫内膜异位症病变、正位子宫内膜和正常子宫内膜之间还存在亚型之间的异质

性, 提示 NK 细胞清除子宫内膜异位症病灶细胞的能力受损, 导致病灶生长。TGF- β 促使 NK 细胞细胞毒性丧失和获得促血管生成特性, 血小板可能通过诱导 TGF- β 1 通路降低子宫内膜异位症中自然杀伤细胞的杀伤功能^[18]。

由此看来, 虽然目前已经明确 NK 细胞毒性降低和未成熟 NK 细胞数量增加与子宫内膜异位症发病机制相关, 但是仍需在 EMS 患者免疫微环境的改变与 NK 细胞表达自身活化和抑制相关的调节性受体之间进行综合分析。

2 适应性免疫中的免疫细胞

2.1 CD4⁺T 淋巴细胞

初始 CD4⁺T 细胞活化后分化成的效应细胞包括辅助 T 细胞 (helper T cell, Th) 以及调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)。未受抗原刺激的初始 CD4⁺T 细胞为 Th0。Th0 受不同细胞因子的调控分化为 Th1、Th2、Th17 等效应 T 细胞。

Takamura M 等通过比较 EMS 患者异位病灶和在位子宫内膜组织以及 EMS 患者和正常妇女外周血的 T 淋巴细胞, 发现 Th1 在异位病灶中少于在位组织; 而 Th17 细胞则在异位病灶中明显增多; 同时还发现了相较于正常人 Th1 的比例在内异症患者中升高^[19]。Th 亚群向 Th2 表型的分化与病灶纤维化的发生有关。

Gogacz M 等发现在子宫内膜异位症患者和对照组中, 腹膜液中的 Th17 百分比相较于外周血高。晚期 (III-IV 期) 子宫内膜异位症患者中 Th17 的百分比高于早期 (I-II 期) 子宫内膜异位症患者^[20]。Khan KN 等发现晚期内异症患者腹膜液中 Treg 增多^[21]。Pashizeh F 等通过比较有无内异症患者的外周血和腹膜液的 CD4⁺T 细胞亚群, 发现内异症早期阶段的患者腹膜液中的 Th2、Th17 和 Treg 的数量高于外周血; 内异症晚期患者 Th17 数量在腹膜液中明显增加^[22]。这些研究结果提示 Th17 和 Treg 与内异症疾病发展以及严重程度有关。

在内异症患者的腹膜液和病灶中, Treg 数量增多; 在外周血中, 内异症患者与正常人的 Treg 比例在不同研究中结果不同, 因而内异症患者外周血中 Treg 比例如何没有确切的定论^[23]。Tanaka Y 等研究了 EMS 中 Treg 的具体类型, 发现 EMS 患者的在位和异位子宫内膜相较于正常妇女的子宫内膜, 活化的 Treg 的比例显著下降。动物实验发现 Treg 消融小鼠子宫内膜异位病变的数量和重量、炎症细胞因子水平和血管生成因子均显著增加。基于这一研究结果, Tanaka Y 提出“免

疫反应失调”机制, 即活化的 Treg 比例减少刺激效应 T 细胞和巨噬细胞的免疫作用, 促进病灶炎症和血管生成, 从而促进内异症的发展^[24]。最近的一项研究表明, Treg 比例的增加可能与局部细胞因子 TGF- β 和趋化因子 CCL20 增加从而促进 Treg 激活和迁移有关^[25]。同时, 对子宫内膜异位症患者的腹膜液中的 CD4⁺T 细胞研究发现, 细胞因子也参与了 Th1/Th2 平衡向 Th2 表型转移^[26]。

因此, 在子宫内膜异位症中, Th1、Th2、Th17 和 Treg 在细胞因子的调控下紧密相关, 协同在促进 EMS 病灶黏附、种植、生长及血管生成中发挥关键作用。

2.2 CD8⁺T 淋巴细胞

CD8⁺T 淋巴细胞活化后分化为细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL), 具有细胞毒作用, 作用是特异性杀伤靶细胞。CTL 杀伤机制主要有两种: 一是分泌穿孔素、颗粒酶等物质直接杀伤靶细胞; 二是通过 Fas-FasL 途径或 TNF-TNFR 途径诱导靶细胞凋亡。

早期研究表明原始 CD8⁺T 细胞在子宫内膜异位症异位病变中比例明显增高, 而 CTL 比例降低。子宫内膜异位症患者月经血中获得的 CD8⁺T 细胞的穿孔素阳性较少, 表明 CD8⁺T 细胞毒性降低^[27]。由此可见, CTL 细胞毒性降低可能有利于子宫内膜异位症异位病灶的增殖生长, 但 CTL 是否通过其他途径参与子宫内膜异位症的疾病进展仍需更多的研究。

2.3 B 淋巴细胞

B 淋巴细胞的主要功能是产生抗体介导体液免疫, 还可提呈可溶性抗原, 产生细胞因子参与免疫调节。B1 细胞能自发分泌针对微生物脂多糖和某些自身抗原的天然抗体。B2 细胞则在抗原刺激和 Th 细胞的辅助下分化成浆细胞分泌特异性抗体, 行使体液免疫功能。此外, 初次免疫应答后部分 B2 细胞分化为记忆 B 细胞, 介导“更高更快更强”的再次免疫应答。

大多数研究表明子宫内膜异位症中 B 细胞数量以及活化增多。B 淋巴细胞通过产生抗子宫内膜特异性抗体以及自身抗体 (抗 DNA 抗体、抗磷脂和抗核抗体等) 参与子宫内膜异位症的发生发展^[28]。这种自身抗体的出现及其影响, 支持 EMS 是一种自身免疫性疾病的理论。虽然有证据表明子宫内膜异位症患者体内抗体产生异常, 但其在疾病发展中的作用尚不清楚。

3 结论

子宫内膜异位症的发病机制复杂。大量研究表明,

免疫细胞在子宫内膜异位症的发生发展中发挥重要作用。近年来, 在了解子宫内膜异位症免疫功能障碍的细胞和分子介质方面取得了较大的进展。未来仍需更多研究以科学、系统、具体地阐明子宫内膜异位症的免疫学机制, 为子宫内膜异位症的诊断和治疗提供策略。当然, 随着高通量测序、单细胞基因组学、蛋白质组学等新的科研技术的应用, 子宫内膜异位症发病机制的研究也越来越趋向于精准化、多元化。相信在不久的将来, 新的研究成果将造福更多的子宫内膜异位症患者。

参考文献

- [1] Symons LK, Miller JE, Kay VR, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med.* 2018; 24(9):748-762.
- [2] Poli-Neto OB, Meola J, Rosa-E-Silva JC, Tiezzi D. Transcriptome meta-analysis reveals differences of immune profile between eutopic endometrium from stage I-II and III-IV endometriosis independently of hormonal milieu. *Sci Rep.* 2020 Jan 15;10(1):313.
- [3] Suen JL, Chang Y, Shiu YS, Hsu CY, Sharma P, Chiu CC, Chen YJ, Hour TC, Tsai EM. IL-10 from plasmacytoid dendritic cells promotes angiogenesis in the early stage of endometriosis. *J Pathol.* 2019 Dec;249(4):485-497.
- [4] Hey-Cunningham AJ, Wong C, Hsu J, Fromm PD, Clark GJ, Kupresanin F, Miller EJ, Markham R, McGuire HM. Comprehensive analysis utilizing flow cytometry and immunohistochemistry reveals inflammatory changes in local endometrial and systemic dendritic cell populations in endometriosis. *Hum Reprod.* 2021 Jan 25;36(2):415-428.
- [5] Vallvé-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2019 Sep 11;25(5):564-591.
- [6] Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Nagai M, Urata Y, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y. Mannose receptor is highly expressed by peritoneal dendritic cells in endometriosis. *Fertil Steril.* 2017 Jan;107(1):167-173.e2.
- [7] Vallvé-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2019 Sep 11;25(5):564-591.
- [8] Ma J, Zhang L, Zhan H, Mo Y, Ren Z, Shao A, Lin J. Single-cell transcriptomic analysis of endometriosis provides insights into fibroblast fates and immune cell heterogeneity. *Cell Biosci.* 2021 Jul 7;11(1):125.
- [9] Laganà AS, Salmeri FM, Ban Frangež H, Ghezzi F, Vrtačnik-Bokal E, Granese R. Evaluation of M1 and M2 macrophages in ovarian endometriomas from women affected by endometriosis at different stages of the disease. *Gynecol Endocrinol.* 2020 May; 36(5):441-444.
- [10] Vallvé-Juanico J, Santamaria X, Vo KC, Houshdaran S, Giudice LC. Macrophages display proinflammatory phenotypes in the eutopic endometrium of women with endometriosis with relevance to an infectious etiology of the disease. *Fertil Steril.* 2019 Dec;112(6):1118-1128.
- [11] Hogg C, Horne AW, Greaves E. Endometriosis-Associated Macrophages: Origin, Phenotype, and Function. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:7. Published 2020 Jan 23.
- [12] Hogg C, Panir K, Dhami P, Rosser M, Mack M, Soong D, Pollard JW, Jenkins SJ, Horne AW, Greaves E. Macrophages inhibit and enhance endometriosis depending on their origin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Feb 9;118(6): e2013776118.
- [13] Ramírez-Pavez TN, Martínez-Esparza M, Ruiz-Alcaraz AJ, Marín-Sánchez P, Machado-Linde F, García-Peñarribia P. The Role of Peritoneal Macrophages in Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 6;22(19):10792.
- [14] Li Q, Yuan M, Jiao X, Huang Y, Li J, Li D, Ji M, Wang G. M1 Macrophage-Derived Nanovesicles Repolarize M2 Macrophages for Inhibiting the Development of Endometriosis. *Front Immunol.* 2021 Jul 20;12:707784.
- [15] Jeung I, Cheon K, Kim MR. Decreased Cytotoxicity of Peripheral and Peritoneal Natural Killer Cell in Endometriosis. *Biomed Res Int.* 2016;2016:2916070.
- [16] hiruchelvam U, Wingfield M, O'Farrelly C. Increased uNK Progenitor Cells in Women With Endometriosis and Infertility are Associated With Low Levels of Endometrial Stem Cell Factor. *Am J Reprod Immunol.* 2016 Apr;

- 75(4):493-502.
- [17] Ścieżyńska A, Komorowski M, Soszyńska M, Malejczyk J. NK Cells as Potential Targets for Immunotherapy in Endometriosis. *J Clin Med*. 2019 Sep 14;8(9):1468.
- [18] Du Y, Liu X, Guo SW. Platelets impair natural killer cell reactivity and function in endometriosis through multiple mechanisms. *Hum Reprod*. 2017 Apr 1;32(4):794-810.
- [19] Takamura M, Koga K, Izumi G, Hirata T, Harada M, Hirota Y, Hiraie O, Fujii T, Osuga Y. Simultaneous Detection and Evaluation of Four Subsets of CD4+ T Lymphocyte in Lesions and Peripheral Blood in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2015 Dec; 74(6):480-6.
- [20] Gogacz M, Winkler I, Bojarska-Junak A, Tabarkiewicz J, Semczuk A, Rechberger T, Adamiak A. Increased percentage of Th17 cells in peritoneal fluid is associated with severity of endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2016 Sep; 117:39-44.
- [21] Khan KN, Yamamoto K, Fujishita A, Muto H, Koshiba A, Kuroboshi H, Saito S, Teramukai S, Nakashima M, Kitawaki J. Differential Levels of Regulatory T Cells and T-Helper-17 Cells in Women With Early and Advanced Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10): 4715-4729.
- [22] Pashizeh F, Mansouri R, Davari-Tanha F, Hosseini R, Asgari Z, Aghaei H, Najafi Arbastan F, Rajaei S. Alterations of CD4+T Cell Subsets in Blood and Peritoneal Fluid in Different Stages of Endometriosis. *Int J Fertil Steril*. 2020 Oct;14(3):201-208.
- [23] de Barros IBL, Malvezzi H, Gueuvoghlian-Silva BY, Piccinato CA, Rizzo LV, Podgaec S. "What do we know about regulatory T cells and endometriosis? A systematic review". *J Reprod Immunol*. 2017 Apr;120:48-55.
- [24] Tanaka Y, Mori T, Ito F, Koshiba A, Takaoka O, Kataoka H, Maeda E, Okimura H, Mori T, Kitawaki J. Exacerbation of Endometriosis Due To Regulatory T-Cell Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Sep 1;102(9): 3206-3217.
- [25] Olkowska-Truchanowicz J, Sztokfisz-Ignasiak A, Zwierzchowska A, Janiuk I, Dąbrowski F, Korczak-Kowalska G, Barcz E, Bocian K, Malejczyk J. Endometriotic Peritoneal Fluid Stimulates Recruitment of CD4+CD25highFOXP3+ Treg Cells. *J Clin Med*. 2021 Aug 25;10(17):3789.
- [26] Olkowska-Truchanowicz J, Białoszewska A, Zwierzchowska A, Sztokfisz-Ignasiak A, Janiuk I, Dąbrowski F, Korczak-Kowalska G, Barcz E, Bocian K, Malejczyk J. Peritoneal Fluid from Patients with Ovarian Endometriosis Displays Immunosuppressive Potential and Stimulates Th2 Response. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 29;22(15):8134.
- [27] Schmitz T, Hoffmann V, Olliges E, Bobinger A, Popovici R, Nößner E, Meissner K. Reduced frequency of perforin-positive CD8+ T cells in menstrual effluent of endometriosis patients. *J Reprod Immunol*. 2021 Nov;148: 103424.
- [28] Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Taketani Y. Lymphocytes in endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Jan;65(1):1-10.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS