· 研究进展 ·

基于免疫微环境失衡探讨中医药治疗子宫内膜异位症的研究进展

聂夏平，王欣哲，王伟*

（南京中医药大学附属医院，江苏 南京 210029）

摘要　子宫内膜异位症（EMs）是指子宫内膜组织（腺体和间质）在子宫腔以外的部位生长、浸润、反复出血，继发慢性盆腔痛、痛经、不孕、异位包块等。近年来，众多研究发现免疫微环境失衡是 EMs 病理生理学的核心，可促进 EMs 的发生发展。改善免疫微环境是治疗 EMs 的新方向。中医药治疗 EMs 疗效显著，具有调节巨噬细胞稳态、增强 NK 细胞活性、纠正多种 T 淋巴细胞亚群比例失衡等作用，其调控机制与众多信号通路、细胞因子等密切相关。本研究归纳总结了 EMs 免疫失衡机制及中医药改善免疫失衡治疗 EMs 的相关文献，旨在为 EMs 患者的诊疗拓展新思路。

关键词　子宫内膜异位症；免疫微环境；中医药治疗

中图分类号：R271.1　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1002－2392（2025）04－0102－06

DOI：10.19664/j.cnki.1002－2392.250083

子宫内膜异位症（endometriosis，EMs）是指子宫内膜组织（腺体和间质）在子宫腔被覆内膜及子宫以外的部位出现、生长、浸润，反复出血，继而引发疼痛、不孕及结节或包块等[1]，是目前常见的妇科疾病之一，影响全球 5% ～10% 的育龄妇女[2]。分类统计发现，患病妇女中 70% ～80% 有不同程度的盆腔疼痛，30% ～50% 合并不孕，严重影响妇女的生活质量[3]。

西医学认为，EMs 是良性病变，其病因主要有经血逆流种植、体腔上皮化生、血行或淋巴播散、免疫异常、基因传播等多种学说，但至今尚未完全明晰。Sampson[4] 提出的“经血逆流种植学说”被认为是腹膜腔内形成子宫内膜异位病变的最有可能的解释，是目前认可度较高的学说，但该学说无法解释多数生育期女性存在的经血逆流，但只有 5% ～10% 的育龄女性患病。因此，生育期女性脱落的内膜组织逆流进入腹腔后如何能在其中实现侵袭、异位种植并生长，成为研究的关键。健康女性中，逆流的内膜组织进入腹腔后会被立即清除，而 EMs 患者腹腔微环境稳态失衡，使逆流的子宫内膜细胞逃避免疫监视，且增强了黏附、增殖、侵袭和血管生成等恶性生物学潜能，最终形成异位病灶。研究发现[5－6]，EMs 是一种复杂的慢性全身免疫性相关疾病，免疫微环境稳态失衡在其进展中发挥重要作用。免疫微环境组成主要包括巨噬细胞、NK 细胞、T 淋巴细胞、细胞因子等。本文将从 EMs 免疫微环境失衡角度，阐述其发病机制和中医药治疗 EMs 的机制。

1　EMs 与免疫微环境失衡

1.1　巨噬细胞稳态失衡

巨噬细胞对细胞残片及病原体有吞噬和消化作用，并进一步激活淋巴细胞和其他免疫细胞对病原体作出反应，是先天免疫和后天免疫中的关键效应细胞。研究发现[7]，氯膦酸盐脂质体消耗腹膜巨噬细胞后，可逆转 EMs 模型小鼠的疼痛，并显著减少腹腔内病变的数量，表明巨噬细胞与 EMs 相关疼痛及病变发展之间存在直接联系。

1.1.1　巨噬细胞数量及功能异常

健康女性中，巨噬细胞在子宫内膜的脱落、清除、再生等方面发挥作用。而有研究发现[8]，EMs 患者的子宫内膜巨噬细胞数量较健康女性减少，这导致子宫内膜剥落碎片的清除受损，进而使碎片易扩散到盆腔，形成异位病灶。Zhang 等[9] 研究发现，EMs 患者异位子宫内膜基质细胞中的 SIRT1/NF－κB/Akt 通路活性

收稿日期：2024－04－16　　**修回日期**：2024－10－31

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81904236）

作者简介：聂夏平（1997－），女，硕士研究生，研究方向：子宫内膜异位症、月经病、不孕症等妇科相关疾病的中医药治疗。

*通信作者：王伟（1986－），女，博士，副主任中医师，硕士研究生导师，研究方向：子宫内膜异位症、月经病、不孕症等妇科相关疾病的中医药治疗。

改变,加重巨噬细胞的炎症反应。

1.1.2 巨噬细胞 M1/M2 表型失衡

巨噬细胞是一组异质细胞,在响应环境刺激时表现出可塑性,常表现为经典激活的巨噬细胞 M1 型和替代活化的巨噬细胞 M2 型。

M1 型巨噬细胞可被干扰素 -γ(IFN -γ)、肿瘤坏死因子 -α(TNF -α)、粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子(GM - CSF)、脂多糖(LPS)等激活后分泌炎症因子,表现促炎作用,及时清除异位组织;M2 型巨噬细胞可被白介素 -4(IL -4)、白介素 -10(IL -10)、白介素 -13(IL -13)、巨噬细胞集落刺激因子(M - CSF)、转化生长因子 -β(TGF -β)等激活[10],激活后的 M2 型巨噬细胞会分泌 IL -4、IL -10、IL -13、肿瘤坏死因子 -β(TNF -β)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)等多种细胞因子[11-12],发挥抗炎作用,促进血管新生,表现免疫抑制功能。

巨噬细胞 M1/M2 失衡可能与 EMs 发病相关。研究发现[13],EMs 患者体内血清中 IL - 10 升高,提示 EMs 患者体内 M2 型巨噬细胞可能过表达。Ono 等[14]动物实验发现,$CD206^+$ 巨噬细胞(M2 型)在 EMs 模型小鼠中占主导地位。同时有研究发现[15],M2 型巨噬细胞可通过产生精氨酸酶、大量抗炎细胞因子等参与 EMs 纤维化进展。这些研究结果表明,EMs 患者体内巨噬细胞 M1/M2 表型失衡,且以 M2 型为主,这将导致 M1 型巨噬细胞不能有效清除异位碎片,即进入免疫抑制状态,最终导致疾病的发生,因此 M2 型巨噬细胞可能具有致病性。

巨噬细胞 M1/M2 失衡调节通路是复杂的。例如磷脂酰肌醇 3 - 激酶(PI3K)/Akt 是经典的细胞信号通路,其影响巨噬细胞的极化。Huang 等[16]发现,EMs 患者的异位子宫内膜组织中的 miR -301a -3p 通过磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN) - PI3K 轴,上调 PI3K 表达和下调 PTEN 表达,从而诱导巨噬细胞向 M2 型极化。

巨噬细胞 M1/M2 失衡通路研究虽尚未完全明晰,但目前研究可得出 EMs 患者体内存在巨噬细胞 M1/M2 表型失衡,且以 M2 型为主的结论。

1.2 NK 细胞活性下降

NK 细胞是先天免疫系统的重要组成部分,有抗肿瘤、抗感染、清除细胞碎片的作用[17]。

研究证明[18],EMs 患者的局部和全身 NK 细胞活性低于健康女性。NK 细胞活性由杀伤细胞抑制受体(KIR)和杀伤细胞激活受体(KAR)的相互作用决定。Reis 等[19]进行了 NK 细胞受体和 EMs 的系统评价,发现 EMs 的发病机制可能为 KIR 过表达、NK 激活受体(KAR)和天然细胞毒性受体(NCR)低表达,最终表现 NK 细胞活性下降。NK 细胞活性下降的机制是复杂的,涉及多条通路及多种活性细胞因子。目前研究认为血小板来源的TGF -β1 介导 NK 细胞表面活化性受体(NKG2D)表达下调,是导致 NK 细胞活力下降的重要原因之一[20-21]。

1.3 T 淋巴细胞稳态失衡

T 淋巴细胞是细胞免疫系统的主要效应细胞。根据其表面标志物和功能,成熟 T 细胞基本可分为 3 个子类:$CD4^+$ T 细胞、$CD8^+$ T 细胞、非 $CD4^+$ 或 $CD8^+$ 细胞。

1.3.1 $CD4^+$ 亚群 T 细胞比例失衡

$CD4^+$ 亚群 T 细胞主要包括辅助性 Th 细胞(Th1、Th2 和 Th17 细胞等)和调节性 T 细胞(Treg 细胞)[22]。Th1 细胞表现促炎特性,Th2 细胞表现抗炎特性[23]。

Th1 细胞和 Th2 细胞的功能失衡对 EMs 的发病有重要作用。研究发现[24],EMs 患者体内的 Th1 细胞向 Th2 细胞漂移,可导致局部免疫抑制,促进异位内膜的植入。

Th17 细胞作为新型 $CD4^+$ T 细胞,可以促进新血管生成、子宫内膜基质细胞增殖,也可以通过募集、激活、迁移巨噬细胞和中性粒细胞等迅速启动炎症反应[25]。Gogacz 等[26]发现,EMs 患者与健康女性相比,其腹膜液中 Th17 细胞的数量显著升高,且与疾病的严重程度成正相关。

Treg 细胞是维持机体免疫耐受的重要细胞之一,抑制 $CD8^+$ T 细胞、巨噬细胞和 NK 细胞的活化与增殖,促进 EMs 病程进展。研究发现[27],晚期 EMs 患者腹腔液中的 Treg 细胞表达水平显著高于早期及健康对照组,提示 Treg 细胞升高有利于异位子宫内膜的存活和植入。进一步研究发现[28],Treg 细胞分泌的 TGF -β、IL -1β 和 TNF -α 协同发挥作用,促进异位病灶的血管生成,加速 EMs 的进展。Treg 细胞还可以通过分泌可溶性纤维蛋白原样蛋白 2(sFGL2)来触发巨噬细胞的促修复极化,sFGL2 诱导的促修复巨噬细胞又可以促进 Treg 细胞的分化,形成正反馈回路,最终促进 EMs 发生。有报道发现 Treg 细胞的减少可以明显减缓异位病灶的生长[29]。

1.3.2 $CD8^+$ T 细胞毒性降低

$CD8^+$ T 细胞,也称为细胞毒性 T 细胞,主要通过细胞因子分泌或 FasL 诱导的细胞凋亡,来消除感染细胞和肿瘤细胞,提供持续的免疫监视以维持体内平衡。Schmitz 等[30]发现,EMs 患者月经流出物中 $CD8^+$ T 细

胞的穿孔素阳性率显著降低,提示 $CD8^+$ T 细胞毒性降低,清除能力下降。

2 中医药改善免疫微环境稳态治疗 EMs 的相关研究

子宫内膜异位症在中医学中并无专属病名,常归属于“痛经”“癥瘕”“不孕症”等范畴。《外台秘要》言:“血瘕之聚,令人腰痛不可俯仰,横胁下有积气牢如石,少腹里急苦痛,背膂疼,腰股下痛,阴里若生子风冷,子门僻,月水不时,乍来乍去。有此病者,令人无子”,指出血瘕之聚可引起腰腹痛、月经不调、不孕、癥瘕等症状,与现代子宫内膜异位症症状相似。近代中医家认为 EMs 的基本病机是离经之血聚而成瘀,常以活血化瘀为治疗大法[31]。但近年来有中医家提出,该病非纯实证,亦夹虚证。国医大师夏桂成经多年临床实践,认为本病实质为本虚标实,总结其病机为阳虚瘀结,故治疗常以补虚泻实,调整阴阳为主,自创内异止痛汤(丹参、川芎、赤芍、五灵脂、莪术、延胡索、肉桂、续断、茯苓、甘草等),疗效显著[32]。研究发现[33],中医药可调控免疫微环境中的相关通路及细胞因子,达到调节巨噬细胞稳态、增强 NK 细胞杀伤力、纠正多种 T 淋巴细胞亚群比例失衡等的治疗作用。

2.1 中医药调控免疫微环境相关通路

2.1.1 TGF-β/Smad 信号通路

胡黄连为玄参科植物,现代研究发现其有抗炎作用。胡黄连苷Ⅱ是胡黄连的有效成分之一。李君等[34]发现胡黄连苷Ⅱ可以抑制 EMs 模型大鼠 M2 型巨噬细胞标记物 CD206、CD14、CD10 的表达,抑制 IL-4、IL-10、Arginase-1 的表达,诱导 $CD206^+$ 型巨噬细胞(M2 型)数量减少,下调 VEGF、TGF-β 的表达量,抑制 TGF-β/Smad 信号通路,进而阻断模型大鼠异位灶的血管形成和纤维化。

2.1.2 PI3K/Akt 通路

杨亚玲等[35]实验发现,加味少腹逐瘀汤可使 EMs 大鼠血清 IL-6、IL-1β、TNF-α、TGF-β、表皮生长因子(EGF)、表皮生长因子受体(EGFR)含量降低,自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3B 平均荧光强度升高,EGFR、PI3K、Akt、p-PI3K、p-Akt 蛋白表达降低,EGFR、PI3K、Akt mRNA 表达降低,诱导 EGFR/PI3K/Akt 信号通路介导的异位子宫内膜组织自噬,减轻免疫炎性反应。

原人参皂苷(PPD)和原人参三醇(PPT)是人参皂苷的两种代谢产物,具有抗癌活性。Zhang 等[36]研究发现,PPD 处理后的异位子宫内膜基质细胞共培养体系中增加了天然细胞毒性受体(NKp30 和 NKp46)的表达,并降低 NK 细胞中 IL-10 的表达,表明 PPD 可增强 EMs 小鼠模型中的 NK 细胞毒性,抑制异位病变的生长,这可能与调节 PI3K/Akt 通路有关。

一项网络药理学研究发现[37],桂枝茯苓丸的活性成分主要为苦杏仁苷、芍药苷、肉桂酸、芍药酚等,这些有效成分可以通过多个靶点调控 PI3K/Akt 通路,从而缓解 EMs 相关疼痛。

2.1.3 JAK2/STAT3 信号通路

孙瑞英等[38]建立 EMs 肾虚血瘀型模型大鼠,用温经汤加味处理 1 月后,发现其内膜组织中 JAK2、STAT3、p-STAT3、TNF-α、VEGF 蛋白水平较模型组明显降低,TSP-1 蛋白水平明显升高,血清中 IL-10 含量显著升高,IL-17 含量显著降低,表明温经汤加味可通过干预 EMs 模型大鼠体内 JAK2/STAT3 信号通路的过度激活,进而调整 Th17 和 Treg 细胞平衡,从而抑制异位内膜种植、生长。

卢建军等[39]发现,萝卜硫素可抑制 EMs 大鼠在位子宫内膜增殖、抑制血管生成和 JAK2/STAT3 信号通路激活。

2.1.4 MAPK 相关信号通路

伍娟娟等[40]对失笑散活性成分(山柰酚、槲皮素)的网络药理研究发现,失笑散可通过调控以 MAPK1 和 MAPK3 为主要核心靶点的 MAPK 信号通路,治疗 EMs 相关性痛经。孙建华等[41]发现,加味当归芍药散可通过调控 MAPK 信号通路减轻炎症反应,调节局部免疫,从而改善 EMs 痛经。

王金霞等[42]发现少腹逐瘀汤中、高剂量组 EMs 大鼠子宫组织中 TNF-α、IL-6 及 IL-8 含量显著降低,细胞外信号调节激酶(ERK)、VEGF 和基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的 mRNA 表达量显著降低,NF-κB、丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)和 MAPK-ERK 激酶的蛋白表达显著下降,表明少腹逐瘀汤可能通过调节 MAPK/ERK 信号通路中关键分子,治疗 EMs。

祝洁等[43]发现乌丹丸可使 EMs 寒凝血瘀型模型大鼠血清中 TNF-α、IL-1β、IL-4、TGF-β 炎性因子表达减少,子宫内膜组织中一氧化氮合成酶(iNOS)、TNF-α、p-p38 MAPK、p-ERK 蛋白明显降低,Arg1、CD206 mRNA 及蛋白表达明显升高,表明乌丹丸可促使巨噬细胞从 M1 型向 M2 型极化,其机制可能与抑制 p38/MAPK 信号通路相关。

2.2 中医药调控免疫微环境相关细胞因子

张成鑫等[44]发现琥珀散可抑制 VEGF、TNF-α、IL-6、IL-1 表达,逆转 Th1 向 Th2 漂移,进而对 EMs 发挥治疗作用。

伍丽等[45]将 EMs 患者分为两组,对照组予西药

达那唑治疗,观察组在对照组基础上联合桃核承气汤治疗,结果发现观察组 $CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 水平显著低于对照组,$CD8^+$、NK 细胞水平显著高于对照组,表明桃核承气汤可通过调节免疫功能治疗 EMs,其机制可能与下调高迁移率簇蛋白 B1(HMGB1)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和 VEGF 有关。

现代药理学研究发现[46],白藜芦醇具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗衰老等特性。Kolahdouz - mohammadi 等[47]评估了白藜芦醇对 EMs 患者子宫内膜基质细胞中单核细胞趋化蛋白 - 1(MCP - 1)、IL - 6、IL - 8 表达的影响,发现白藜芦醇可显著降低异位子宫内膜基质细胞(EESC)中 MCP - 1、IL - 6、IL - 8 和调节正常 T 细胞表达和分泌因子(RANTES)的表达,进而抑制 EMs 的发生发展。

紫草有凉血活血,清热解毒之效。唐虹等[48]用紫草提取物治疗 EMs 模型大鼠后发现,实验组大鼠血清中 TNF - α、前列腺素 E2(PGE2)、IL - 6 及细胞凋亡抑制基因 Bcl - 2 蛋白表达量较对照组均明显降低,凋亡指数及凋亡基因 Bax 表达量均明显升高,证实紫草提取物可降低 EMs 模型大鼠异位病灶内炎性因子水平,调节子宫内膜异位细胞凋亡基因表达量。

3 中医外治法改善免疫微环境治疗 EMs 的相关研究

中医外治法是指在中医基本理论指导下,用药物、器械施于体表经络腧穴进行治疗的中医特色疗法。近 10 年来,针刺、药灸等中医外治法在 EMs 治疗中应用甚广[49]。

苗芙蕊等[50]将雌性 SD 大鼠造模后随机分为假手术组、模型组、药物组和隔药饼灸组,假手术组与模型组不予处理,药物组用孕三烯酮灌胃,隔药饼灸组予隔药饼灸灸大椎和命门,连续治疗 7 d 后发现,隔药饼灸组腹腔液中巨噬细胞数量、吞噬能力及细胞活力均增加,且较药物组更明显,表明隔药饼灸可改善巨噬细胞功能,降低 EMs 模型大鼠炎性反应。

杨雯雯等[51]发现,埋线治疗可通过作用于神经 - 内分泌 - 免疫网络系统,提高造模后大鼠子宫 PGE2 水平,降低子宫前列腺素 F2α(PGF2α)水平,从而达到镇痛效果;增加血清 IL - 2 水平,提高 NK 细胞活性以增强免疫。

4 小结及展望

免疫稳态失衡是异位子宫内膜侵袭、生长的重要原因之一。目前研究认为 EMs 早期表现为巨噬细胞数量及活力下降、NK 细胞杀伤力减低,使异位内膜没有尽早被清除,随后巨噬细胞由 M1 向 M2 表型转化、Th1 细胞向 Th2 细胞漂移、Th17/Treg 细胞比例失衡,病灶局部进入免疫抑制状态,继而分泌大量细胞活性因子,促使新生毛细血管形成的同时产生免疫耐受,最终形成有利于异位内膜种植生长的微环境。

目前免疫调节治疗已被证实可有效缓解 EMs 患者的症状,例如源自 M1 巨噬细胞的纳米囊泡(M1NVs),但疗效和安全性还有待更多临床长期观察[49],且治疗费用较高,仍未临床推广。但中医药通过巨噬细胞、NK 细胞、T 细胞等多环节调控免疫稳态的疗效和安全性已被证实。本研究亦存在以下不足。其一,EMs 免疫微环境复杂,其具体致病通路机制研究深度有限,未来应在此基础上,进一步研究其免疫失衡机制。其二,中药复方成分复杂,疗效机制研究相对匮乏,未来应重视中药单体有效成分的研究,重点挖掘中医药调控巨噬细胞、NK 细胞、T 细胞等免疫微环境的机制。

综上,本文综述了 EMs 免疫失衡的机制及目前中医药治疗的进展,以期未来以免疫失衡为落脚点发掘更多中医药疗法,丰富临床治疗方案,为 EMs 患者提供更平价、有效的治疗选择。

参考文献:

[1] 中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志,2021,56(12):812 - 824.

[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] LEE D Y,KIM S K,LEE J R,et al. Management of endometriosis - related infertility:considerations and treatment options[J]. Clin Exp Reprod Med,2020,47(1):1 - 11.

[4] SAMPSON J A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity[J]. Am J Obstet Gynecol,1927,14(4):422 - 469.

[5] FAN D,WANG X,SHI Z X,et al. Understanding endometriosis from an immunomicroenvironmental perspective[J]. Chin Med J,2023,136(16):1897 - 1909.

[6] LI W S,LIN A M,QI L,et al. Immunotherapy:a promising novel endometriosis therapy[J]. Front Immunol,2023,14:1128301.

[7] HOGG C,HORNE A W,GREAVES E. Endometriosis - associated macrophages:origin,phenotype,and function[J]. Front Endocrinol(Lausanne),2020,11:7.

[8] PENG B,ALOTAIBI F T,SEDIQI S,et al. Role of interleukin - 1β in nerve growth factor expression,neurogenesis and deep dyspareunia in endometriosis[J]. Hum Reprod,2020,35(4):901 - 912.

[9] ZHANG L,LI H H,YUAN M,et al. Exosomal miR - 22 - 3p derived from peritoneal macrophages enhances proliferation,migration,and invasion of ectopic endometrial stromal cells through regulation of the SIRT1/NF - κB signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24(2):571 - 580.

[10] 陈璐,林莉,朱小兰. 巨噬细胞极化在子宫内膜异位症中的研究进展[J]. 实用医学杂志,2022,38(21):2751 - 2754.
[11] KIM H, WANG S Y, KWAK G, et al. Exosome - guided phenotypic switch of M1 to M2 macrophages for cutaneous wound healing[J]. Adv Sci(Weinh),2019,6(20):1900513.
[12] LAN J Q, SUN L, XU F, et al. M2 macrophage - derived exosomes promote cell migration and invasion in colon cancer[J]. Cancer Res, 2019,79(1):146 - 158.
[13] 高立,李园春,李斌. IL - 10 促进子宫内膜异位症血管生成的作用机制[J]. 临床医学研究与实践,2022,7(31):16 - 19.
[14] ONO Y, YOSHINO O, HIRAOKA T, et al. CD206$^+$ macrophage is an accelerator of endometriotic - like lesion via promoting angiogenesis in the endometriosis mouse model[J]. Sci Rep,2021,11(1):853.
[15] FULTANG L, GAMBLE L D, GNEO L, et al. Macrophage - derived IL1β and TNFa regulate arginine metabolism in neuroblastoma[J]. Cancer Res,2019,79(3):611 - 624.
[16] HUANG Y, ZHU L, LI H, et al. Endometriosis derived exosomal miR - 301a - 3p mediates macrophage polarization via regulating PTEN - PI3K axis[J]. Biomed Pharmacother,2022,147:112680.
[17] 单婧,王晓秋,李大金. NK 细胞参与子宫内膜异位症及其不孕的分子机制[J]. 山东大学学报(医学版),2021,59(8):8 - 13.
[18] WANG L L, LI L F, LI Y Y, et al. A history of endometriosis is associa-ted with decreased peripheral NK cytotoxicity and increased infiltration of uterine CD68$^+$ macrophages[J]. Front Immunol,2021, 12: 711231.
[19] REIS J L, ROSA N N, ÂNGELO - DIAS M, et al. Natural killer cell receptors and endometriosis: a systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(1):331.
[20] 张丽姣,花茂方,孟茜,等. NK 细胞水平及毒性与卵巢型子宫内膜异位症病变程度相关性[J]. 现代免疫学,2023,43(5):413 - 416.
[21] XU H. Expressions of natural cytotoxicity receptor, NKG2D and NKG2D ligands in endometriosis[J]. J Reprod Immunol,2019,136:102615.
[22] VALLVÉ - JUANICO J, HOUSHDARAN S, GIUDICE L C. The endometrial immune environment of women with endometriosis[J]. Hum Reprod Update,2019,25(5):564 - 591.
[23] 魏佳慧,吴玉梅. 腹腔免疫微环境改变与子宫内膜异位症相关性研究进展[J]. 医学综述,2022,28(11):2183 - 2187.
[24] 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.
[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] 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.
[27] 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.
[28] HOU X X, WANG X Q, ZHOU W J, et al. Regulatory T cells induce polarization of pro - repair macrophages by secreting sFGL2 into the endometriotic milieu[J]. Commun Biol,2021,4(1):499.
[29] XIAO F Y, LIU X S, 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.
[30] SCHMITZ T, HOFFMANN V, OLLIGES E, et al. Reduced frequency of perforin - positive CD8$^+$ T cells in menstrual effluent of endometriosis patients[J]. J Reprod Immunol,2021,148:103424.
[31] 陈景伟,刘慧敏,马艺鸣. 子宫内膜异位症相关疼痛中医诊疗指南[J]. 中华中医药学刊,2024,42(5):250 - 258.
[32] 夏桂成. 妇科方药临证心得十五讲[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:102 - 105.
[33] 范伟森,刘姣,张英杰,等. 中医药治疗子宫内膜异位症的相关通路研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(3):233 - 243.
[34] 李君,王倩青,郜智慧,等. 胡黄连苷Ⅱ降低 M2 型巨噬细胞的表达及对子宫内膜异位症大鼠盆腔黏连和内膜细胞凋亡的调节作用[J]. 免疫学杂志,2020,36(11):994 - 1000.
[35] 杨亚玲,王婉润,张作良,等. 加味少腹逐瘀汤调控 EGFR/PI3K/AKT 信号通路诱导子宫内膜细胞自噬的作用机制[J]. 北京中医药大学学报,2024,47(9):1191 - 1202.
[36] ZHANG B, ZHOU W J, GU C J, et al. The ginsenoside PPD exert anti - endometriosis effects by suppressing estrogen receptor - mediated inhibition of endometrial stromal cell autophagy and NK cell cytotoxicity[J]. Cell Death Dis,2018,9(5):574.
[37] WANG H X, ZHOU G, ZHUANG M Y, et al. Utilizing network pharmacology and molecular docking to explore the underlying mechanism of Guizhi Fuling Wan in treating endometriosis[J]. PeerJ,2021,9: e11087.
[38] 孙瑞英,崔轶凡,曹娟,等. 温经汤加味对 EM 肾虚血瘀型大鼠 JAK2/STAT3 信号通路及其下游因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(5):41 - 51.
[39] 卢建军,戴晓怡,李响,等. 萝卜硫素对子宫内膜异位症模型大鼠在位内膜增殖、血管生成及 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 中国免疫学杂志,2021,37(11):1297 - 1301,1307.
[40] 伍娟娟,何嘉,邓海婷,等. 基于网络药理学探讨失笑散治疗子宫内膜异位症痛经的作用机制研究[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化,2019,21(11):2386 - 2395.
[41] 孙建华,张逸,陈春林,等. 基于网络药理学探讨加味当归芍药散对子宫内膜异位症痛经的作用机制及实验验证[J]. 世界中医药,2024,19(13):1930 - 1938,1945.
[42] 王金霞,崔宇红,成映霞,等. 少腹逐瘀汤对子宫内膜异位症大鼠 MAPK/ERK 信号通路的影响[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(1):181 - 187.
[43] 祝洁,薛晓鸥,贺稚平,等. 基于 p38 MAPK 通路探讨乌丹丸对子宫内膜异位症寒凝血瘀证巨噬细胞极化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(24):105 - 113.
[44] 张成鑫,郭滢,刘芳媛,等. 琥珀散治疗子宫内膜异位症研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(22):257 - 264.
[45] 伍丽,刘琳,聂春莲. 桃核承气汤加减对子宫内膜异位症患者卵巢基底动脉血流动力学、性激素、免疫功能及肿瘤标志物指标的影响[J]. 中药材,2022,45(5):1253 - 1257.
[46] 马姜嫄,李智新,王志忠,等. 白藜芦醇及其衍生物药理作用的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志,2023,42(12):787 - 792.

[47] KOLAHDOUZ - MOHAMMADI R, SHIDFAR F, KHODAVERDI S, et al. Resveratrol treatment reduces expression of MCP - 1, IL - 6, IL - 8 and RANTES in endometriotic stromal cells[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(2): 1116 - 1127

[48] 唐虹,张瑜. 不同浓度下紫草提取物对子宫内膜异位症大鼠炎性因子、凋亡基因的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(11): 1155 - 1158.

[49] 刘融阳,杨新鸣. 中医外治法治疗子宫内膜异位症的研究进展[J]. 中国中医急症,2024,33(6): 1119 - 1123.

[50] 苗芙蕊,张澎,赵彩娇. 隔药饼灸对子宫内膜异位症大鼠血管内皮生长因子及其受体的影响[J]. 针刺研究,2022,47(2): 115 - 120.

[51] 杨雯雯,陈盼碧,金灵敏,等. 近部与远部穴位埋线对原发性痛经大鼠子宫前列腺素、血清 IL - 2 及脾脏 NK 细胞的影响[J]. 针刺研究,2021,46(3): 221 - 225.

[52] 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.

Research Progress on Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Endometriosis Based on Immune Microenvironment Imbalance

NIE Xiaping, WANG Xinzhe, WANG Wei

(*Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine*, *Nanjing* 210029, *China*)

Abstract Endometriosis (EMs) refers to the growth, infiltration, and recurrent bleeding of endometrial tissue (glands and stroma) outside the uterine cavity, leading to secondary chronic pelvic pain, dysmenorrhea, infertility, and ectopic masses. Recent studies have found that an imbalance in the immune microenvironment is central to the pathophysiology of EMs. Dysregulation in immune cells such as T cells, macrophages, and NK cells can promote the development and progression of EMs. Improving the immune microenvironment is a new direction for EMs treatment. Traditional Chinese medicine (TCM) has demonstrated significant efficacy in treating EMs by regulating macrophage homeostasis, enhancing NK cell activity, and correcting imbalances in various T lymphocyte subsets. These regulatory mechanisms are closely related to multiple signaling pathways and cytokines. This study summarizes the literature on the immune imbalance mechanisms in EMs and the role of TCM in restoring immune balance for EMs treatment, aiming to provide new insights into the diagnosis and treatment of endometriosis.

Key words Endometriosis; Immune microenvironment; Traditional Chinese Medicine treatment