DOI: 10.14188/j.1671-8852.2026.1171

免疫细胞驱动子宫内膜异位症纤维化：机制与治疗意义

谭佳蓉　欧阳祝青　秦宏喆　申复进
武汉大学人民医院妇产科　湖北　武汉　430060

摘要　子宫内膜异位症（EMs）是一种以慢性炎症、异常免疫应答及进行性纤维化为主要特征的雌激素依赖性疾病。近年来研究表明，纤维化不仅是EMs病灶成熟和疾病进展的重要病理特征，也是导致盆腔粘连、慢性盆腔痛及不孕等临床结局的重要基础。已有研究证实，免疫细胞异常活化及免疫微环境失衡贯穿EMs纤维化全过程。其中，巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞及不同T细胞亚群通过分泌炎症及促纤维化因子，调控上皮-间质转化（EMT）、成纤维细胞-肌成纤维细胞转化（FMT）、细胞外基质（ECM）沉积及组织重塑等多种途径，共同促进病灶纤维化形成。随着单细胞转录组、空间转录组等新技术的发展，EMs免疫微环境及免疫细胞间相互作用机制得到进一步阐明，也为免疫调控治疗提供了新的理论基础。目前，靶向炎症因子、巨噬细胞重编程、免疫检查点及免疫耐受等策略已展现出一定的抗纤维化潜力。本文围绕EMs纤维化过程中不同免疫细胞的作用及其分子机制进行综述，并总结近年来免疫调控治疗的研究进展，以期为EMs抗纤维化治疗及精准免疫干预提供新的研究思路。

关键词　子宫内膜异位症；纤维化；免疫微环境；免疫细胞；炎症；免疫治疗
中图分类号　R711.71　　**文献标志码**　A

Immune cells driving fibrosis in endometriosis: mechanisms and therapeutic implications

TAN Jiarong, OUYANG Zhuqing, QIN Hongzhe, SHEN Fujin
Department of Obstetrics and Gynecology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Endometriosis (EMs) is an estrogen-dependent disease characterized primarily by chronic inflammation, abnormal immune responses, and progressive fibrosis. Recent studies have demonstrated that fibrosis not only serves as a critical pathological feature of lesion maturation and disease progression in EMs but also constitutes a fundamental basis for clinical outcomes such as pelvic adhesions, chronic pelvic pain, and infertility. Growing evidence suggests that abnormal activation of immune cells and dysregulation of the immune microenvironment persist throughout the entire fibrotic process of EMs. Macrophages, mast cells, neutrophils, natural killer cells, and various T-cell subsets contribute to fibrosis formation by secreting pro-inflammatory and pro-fibrotic factors, regulating multiple pathways, including epithelial-mesenchymal transition (EMT), fibroblast-myofibroblast transformation (FMT), extracellular matrix (ECM) deposition, and tissue remodeling. Advances in

课题来源：湖北省卫生健康科技面上项目（编号：WJ2025M071）；白求恩·医学进阶科研基金（编号：2023-YJ-152-J-048）。
作者简介：谭佳蓉，女，2002—，医学硕士生，主要从事子宫内膜异位症机制研究，E-mail：2966991498@qq.com。
通信作者：申复进，E-mail：sfj296@163.com。

single-cell transcriptomics and spatial transcriptomics have further elucidated the mechanisms of immune microenvironment interactions and intercellular communication within EMs, providing novel theoretical foundations for immunomodulatory therapies. Current strategies targeting inflammatory cytokines, macrophage reprogramming, immune checkpoints, and immune tolerance have shown certain anti-fibrotic potential. This review examines the roles and molecular mechanisms of various immune cells during EMs fibrosis and summarizes recent progress in immunomodulatory therapies, aiming to offer new insights for anti-fibrotic treatment and precision immunotherapy in EMs.

Key Words Endometriosis; Fibrosis; Immune Microenvironment; Immune Cells; Inflammation; Immunotherapy

子宫内膜异位症(endometriosis,EMs)是指子宫内膜组织出现在宫腔以外部位的一种慢性妇科疾病,影响约10%的育龄期女性[1]。与正常子宫内膜相似,异位内膜同样受到卵巢激素的调控,发生周期性的增殖、出血及脱落,从而引发疼痛、不孕等临床表现,严重影响女性生活质量[2-4]。尽管EMs已被研究数十年,但其确切发病机制仍未完全阐明。既往文献[5-7]表明,EMs与免疫失衡、炎症微环境异常及多种分子机制密切相关。

众所周知,纤维化是EMs病灶进展的重要病理特征之一。在反复的炎症刺激与组织损伤修复过程中,病灶局部会发生显著的纤维化改变,主要表现为细胞外基质(extracellular matrix,ECM)成分的异常沉积[8]。随着疾病的发展,持续的ECM沉积导致病灶组织逐步硬化,并形成纤维性粘连,不仅加剧患者的疼痛症状,还可能改变盆腔器官的解剖结构,进而影响其功能[9]。然而,目前关于EMs纤维化形成的分子机制仍缺乏系统性的阐述,这也成为近年来研究的重点方向。

随着对EMs病理生理机制的不断研究,免疫异常被认为是推动疾病发生发展的关键因素之一。在EMs患者的腹腔液及病灶组织中,可观察到大量免疫细胞浸润,包括巨噬细胞、T淋巴细胞、自然杀伤(natural killer,NK)细胞以及肥大细胞等[10]。这些细胞不仅参与炎症反应,还能够通过分泌多种细胞因子、趋化因子和生长因子调控异位内膜细胞的增殖、迁移及侵袭能力,从而影响疾病进展[11]。值得注意的是,越来越多的研究发现免疫细胞在组织纤维化过程中同样发挥重要调控作用。例如,M2型巨噬细胞可分泌转化生长因子-β(transforming growth factor beta,TGF-β)等促纤维化因子,从而促进成纤维细胞活化并诱导ECM沉积[12]。

尽管研究表明免疫细胞在EMs纤维化进程中具有重要作用,但当前认知仍存在局限,免疫调控作为EMs纤维化干预策略有待进一步探究。因此,系统梳理EMs免疫微环境及其在纤维化中的作用,对理解疾病发病机制具有重要意义。本研究综述了常见免疫细胞在EMs纤维化中的研究进展,总结其促进纤维化的分子机制,探讨基于免疫调控的潜在抗纤维化治疗策略,为EMs机制研究及临床治疗提供新思路。

1 免疫细胞驱动子宫内膜异位症纤维化

1.1 巨噬细胞 巨噬细胞是EMs病灶中最主要的免疫细胞之一,其在纤维化中的作用已受到广泛关注。巨噬细胞根据其激活途径被分为经典激活型(M1)和替代激活型(M2)。EMs患者腹腔液和异位病灶中以M2型巨噬细胞为主[13]。M2型巨噬细胞可分泌多种促纤维化因子,如TGF-β、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor,PDGF)和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF),这些因子促进成纤维细胞增殖并诱导其向肌成纤维细胞分化,从而增强胶原蛋白及其他ECM成分合成[14]。

证据表明,EMs腹腔微环境中的代谢异常及细胞间通讯可持续驱动巨噬细胞向M2表型极化,从而放大其促纤维化效应。YANG等[15]发现,胆固醇在EMs病灶中异常蓄积,并通过激活STAT6/PPARγ信号通路诱导巨噬细胞向M2表型极化,从而促进病灶进展。此外,EMs腹腔微环境中多种脂质代谢产物同样参与M2巨噬细胞功能调控。EMs患者腹腔液中鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate,S1P)水平显著升高,其与M2样巨噬细胞比例增加以及IL-6、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2,COX-2)表达上调密切相关,提示S1P可赋予M2样巨噬细胞促炎、促纤维化表型,进一步维持EMs病灶的慢性炎症微环境[16-17]。与此同时,EMs患者腹

膜巨噬细胞内肌酸（creatine，CR）合成及蓄积显著增加，CR可增强基质金属蛋白酶及抗炎细胞因子的表达，驱动巨噬细胞向M2表型重编程[18]。除可溶性代谢因子外，异位子宫内膜细胞释放的外泌体亦可介导巨噬细胞表型重塑。EMs来源外泌体富含左旋天冬酰胺内肽酶（legumain，LGMN）假基因（LGMNP1），巨噬细胞将其摄取后可上调LGMN的表达，诱导M2样表型极化，从而促进病灶的持续进展[19]。

单细胞测序研究提出巨噬细胞在纤维化中的作用可能更加复杂。既往研究[20]确定了两种关键的病变驻留群体：Ⅰ类似肿瘤相关巨噬细胞（以表达FOLR2、MRC1、GAS6和CCL8为特征），这些巨噬细胞促进人子宫内膜基质细胞中Ⅰ型胶原（collagen Ⅰ，COL1）和TGF-β的表达，并增加人脐静脉内皮细胞中的血管生成网；Ⅱ类似瘢痕相关巨噬细胞（以表达MMP12、CD9、SPP1、TREM2为特征），这些巨噬细胞表现出与纤维化和基质重塑相关的表型。此外，HUANG团队[21]鉴定出一种在EMs病灶中以TET3过度表达为特征的致病巨噬细胞，并通过骨髓系特异性TET3消融或使用Bobcat339（TET抑制剂）去除TET3过表达巨噬细胞，能强烈抑制小鼠子宫内膜异位症的进展，为未来治疗EMs提供了新思路。ZHONG等[22]亦通过单细胞测序发现了一个独特的$CD68^+$巨噬细胞亚群，该亚群共表达ACTA2和ECM相关基因，虽然这一现象在EMs中的证据仍然有限，但提示巨噬细胞可能在组织纤维化过程中具有多种功能。

总之，巨噬细胞是驱动EMs纤维化进展的核心免疫调控细胞。EMs微环境中的代谢异常、外泌体通讯及表观遗传重塑共同塑造了促纤维化巨噬细胞表型，持续促进成纤维细胞活化、ECM沉积及组织重塑。单细胞测序揭示了巨噬细胞亚群的高度异质性，不同亚群在炎症维持、血管生成及纤维化中的功能可能存在明显分工。因此，解析巨噬细胞亚群的功能特征及其动态重编程机制，将是深入理解EMs纤维化发生发展的关键，也为开发精准免疫治疗策略提供了重要方向。

1.2 肥大细胞 近年来研究发现，肥大细胞（mast cells，MCs）在EMs病灶中数量显著增加，且多处于活化状态，其聚集部位与纤维化区域高度重叠，提示MCs可能是驱动EMs纤维化的重要免疫细胞[23]。既往研究[24]表明，MCs的活化受雌激素微环境调控。雌激素可通过核启动的信号通路激活NLRP3炎症小体，促进MCs释放多种炎症及促纤维化介质，从而加速EMs纤维化进程，提示存在“雌激素-肥大细胞-NLRP3炎症小体”调控轴。

在MCs释放的多种效应分子中，肥大细胞胰蛋白酶（mast cell tryptase，MCT）是近年来研究最为深入的促纤维化介质。研究[25]发现，卵巢子宫内膜异位囊肿中MCT表达水平与纤维化程度呈显著正相关，其可激活蛋白酶激活受体-2（protease-activated receptor-2，PAR-2），促进成纤维细胞增殖，并上调COL1A1和纤维连接蛋白1（fibronectin 1，FN1）的表达，最终促进ECM沉积。

MCs不仅直接促进纤维化，还可通过调控免疫微环境进一步放大促纤维化效应。研究发现，MCs与M2型巨噬细胞之间存在双向调控作用。MCs分泌IL-4和IL-13诱导巨噬细胞向M2表型极化，形成促纤维化正反馈环路，持续推动EMs病灶纤维化进展[26]。值得注意的是，近年来神经免疫互作被认为是MCs促进EMs进展的重要机制。EMs病灶中形成了神经-肥大细胞单元（neuro-mast cell unit），神经末梢释放P物质（substance P，SP）和降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide，CGRP）激活MCs，而活化的MCs进一步释放组胺（Histamine）、Tryptase及神经生长因子（nerve growth factor，NGF），持续刺激神经末梢，形成“神经激活-肥大细胞脱颗粒-炎症介质释放”的正反馈环路，促进组织损伤、疼痛及纤维化进展，从而解释了EMs病灶疼痛程度与纤维化程度密切相关的现象[27]。

越来越多的证据支持肥大细胞是驱动EMs纤维化的重要免疫调控细胞。MCs不仅通过释放Tryptase等促纤维化介质直接促进ECM重塑，还整合雌激素信号、巨噬细胞极化及神经-免疫互作，形成持续放大的促纤维化网络。MCs在EMs中的作用已超越传统炎症调控范畴，其功能重塑及关键效应分子的精准干预，可能成为延缓EMs纤维化进展的重要研究方向。

1.3 T细胞 随着EMs逐渐被认为是一种“持续损伤-异常修复-渐进性纤维化”疾病，T细胞介导的慢性炎症与组织重塑之间的关系受到广泛关注。不同T细胞亚群可通过分泌促纤维化细胞因子、调控成纤维细胞活化、促进肌成纤维细胞分化以及塑造免疫抑制微环境等多种途径，共同参与EMs病灶纤维化的发生与发展[26]。目前，调节性T细胞（regulatory T cells，Treg）是与EMs纤维化关系最为明确的T细胞亚群。Treg细胞在EMs异位病灶

中显著富集,异位病灶来源的IL-33可通过IL-33/ST2信号轴激活Treg细胞,促进其分泌更多调节因子,形成"病灶-IL-33-Treg"正反馈环路,持续放大促纤维化效应[28]。

除Treg细胞外,辅助性T细胞17(T helper 17,Th17)被认为是连接慢性炎症与纤维化的重要桥梁。EMs患者腹腔液及异位病灶中Th17细胞及其特征性细胞因子IL-17A水平均明显升高。IL-17A不仅能够募集炎症细胞、放大局部炎症反应,还可促进成纤维细胞增殖,诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)表达,并刺激胶原合成,从而参与组织重塑及纤维化进程[29]。值得注意的是,已有研究证实EMs病灶存在Treg/Th17免疫失衡,两者并非简单的拮抗关系,而是在TGF-β等细胞因子的调控下共同塑造慢性炎症和促纤维化微环境。

EMs病灶同时表现出明显的Th2型免疫偏倚,这进一步强化了促纤维化微环境。Th2细胞分泌的IL-4和IL-13不仅能够抑制细胞毒性免疫反应,促进异位内膜免疫逃逸,还可直接诱导成纤维细胞活化、胶原合成及细胞外基质沉积[28]。其中,IL-13被认为是多种器官纤维化过程中经典的促纤维化细胞因子,而EMs病灶中的Treg细胞和Th2细胞均可成为IL-13的重要来源。因此,Th2/Treg主导的免疫环境被认为是推动EMs由慢性炎症向纤维化阶段转变的重要免疫学基础。

相比之下,$CD8^+$ T细胞在EMs纤维化中的作用仍有待进一步阐明。虽然$CD8^+$ T细胞在异位病灶中普遍浸润,但多数呈现耗竭或功能低下表型,其细胞毒性及免疫监视功能受损,导致异位病灶清除能力下降,为病灶进展提供了有利条件[30]。此外,部分$CD8^+$ T细胞仍可分泌炎症因子参与局部慢性炎症维持,但目前尚缺乏直接证据证明其能够像Treg或Th17细胞一样直接驱动EMs纤维化,具体作用机制仍需进一步研究。

T细胞已不仅是EMs慢性炎症的重要参与者,更是连接免疫失衡与组织纤维化的关键调控环节。不同T细胞亚群通过分泌促纤维化细胞因子、维持免疫耐受及塑造持续性的促纤维化微环境,共同作用,其中,Treg、Th17和Th2细胞构成驱动纤维化的核心免疫网络,而$CD8^+$ T细胞免疫监视功能受损则进一步促进病灶持续进展。深入解析T细胞亚群间的动态互作及其免疫调控机制,将为EMs抗纤维化免疫治疗提供新的理论基础和潜在靶点。

1.4 NK细胞 NK细胞不仅是清除异位子宫内膜细胞的重要天然免疫效应细胞,也是维持腹腔免疫稳态的重要组成部分。与巨噬细胞、T细胞等直接分泌促纤维化因子不同,目前尚无充分证据表明NK细胞可直接驱动EMs纤维化,其作用更多表现为免疫监视功能受损后抗纤维化保护作用的丧失,从而间接促进病灶进展[26]。

目前较为一致的研究发现,EMs患者腹腔液及异位病灶中NK细胞数量减少,细胞毒活性明显下降。单细胞测序进一步证实,异位病灶内NK细胞比例降低,同时伴随细胞毒相关基因表达下调和免疫抑制相关信号增强[31]。由于NK细胞是清除异位子宫内膜细胞的第一道天然免疫屏障,其功能缺陷使异位内膜细胞逃避免疫清除,为病灶长期存活及后续纤维化奠定基础。NK细胞功能失活与其受体谱改变密切相关。研究[32]发现,EMs患者NK细胞表面抑制性受体KIR2DL1、CD94/NKG2A及PD-1表达升高,而激活性受体NKG2D、NKp30和NKp46表达降低;与此同时,异位病灶高表达HLA-G、HLA-E及PD-L1等配体,进一步抑制NK细胞活化,促进局部免疫耐受形成。这种由免疫监视向免疫耐受的转变被认为是病灶持续进展的重要原因。

除免疫清除功能下降外,NK细胞还可通过调控病灶免疫微环境间接影响纤维化进程。正常情况下,NK细胞释放穿孔素、颗粒酶及IFN-γ限制异常细胞增殖,并抑制M2型巨噬细胞过度积聚;而NK细胞功能受损后,M2型巨噬细胞持续富集,进一步促进细胞外基质沉积及组织重塑[33-34]。同时,单细胞测序和空间转录组研究进一步揭示了EMs病灶存在免疫耐受生态位。随着病灶成熟及纤维化加重,NK细胞耗竭常伴随巨噬细胞、成纤维细胞等促纤维化细胞亚群扩增,提示NK细胞功能失衡可能位于EMs免疫重塑的早期阶段,并参与纤维化微环境的建立[34-35]。

总体而言,NK细胞是EMs免疫稳态的重要维持者,其在纤维化中的作用主要体现为抗纤维化保护功能的丧失,而非直接诱导纤维化。EMs病灶中NK细胞持续耗竭及免疫监视功能受损,不仅促进异位内膜细胞免疫逃逸,还通过重塑免疫微环境、增强巨噬细胞等促纤维化免疫细胞的功能,间接推动ECM沉积和组织重塑。NK细胞功能失衡可被视为连接免疫耐受与纤维化进展的重要节点,靶向恢复NK细胞毒活性及免疫监视功能,可能为EMs抗纤维化治疗提供新的免疫学策略。

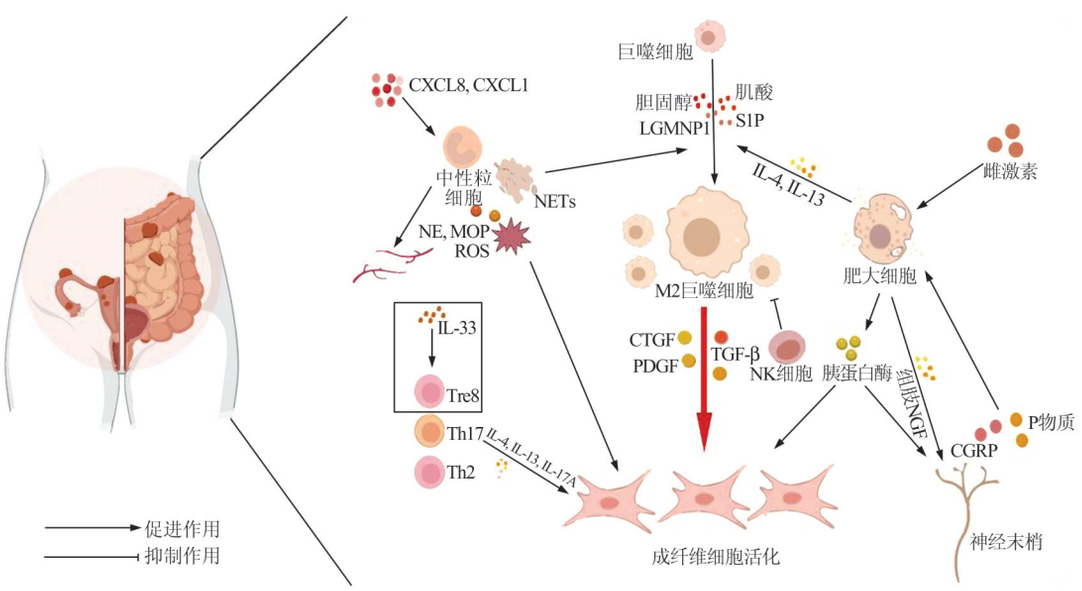
1.5　中性粒细胞　中性粒细胞不仅是EMs病灶中最早募集的先天免疫细胞之一，也是连接急性炎症与慢性纤维化的重要调节者。异位病灶可持续分泌趋化因子CXCL8（IL-8）、CXCL1等，促进中性粒细胞聚集和浸润，使局部炎症持续存在，并为后续组织重塑和纤维化奠定基础[36]。持续活化的中性粒细胞可释放活性氧（reactive oxygen species，ROS）、中性粒细胞弹性蛋白酶（neutrophil elastase，NE）及髓过氧化物酶（myeloperoxidase，MPO）等炎症介质，诱导组织损伤及异常修复[26]。长期反复的“损伤-修复”循环促进成纤维细胞活化及ECM沉积，推动病灶逐渐由炎症表型向纤维化表型转变。

TGF-β信号是中性粒细胞参与EMs纤维化的重要途径。活化的中性粒细胞可促进TGF-β1释放，并增强局部促纤维化微环境。TGF-β1进一步诱导EMT和FMT，促进Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原沉积，从而驱动病灶硬化和瘢痕形成[26]。同时，中性粒细胞释放的血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、基质金属蛋白酶-9（MMP-9）及CXCL8还能促进病灶血管生成，进一步加剧局部缺氧及炎症反应，形成“炎症-血管生成-纤维化”的持续放大环路[40]。

除直接促进纤维化外，中性粒细胞还可通过调控病灶免疫微环境进一步放大促纤维化效应。近年来，中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular traps，NETs）被认为是中性粒细胞参与EMs纤维化的关键机制。研究[39]发现，EMs患者腹腔液及异位病灶中NETs水平显著升高，其不仅能够激活Toll样受体4（TLR4）、核因子κB（NF-κB）等炎症信号通路，促进TGF-β等促纤维化因子释放，还可直接诱导成纤维细胞活化及胶原沉积。NETs及颗粒蛋白亦可诱导巨噬细胞向M2型极化，促进其持续分泌促纤维化介质[37]。

中性粒细胞已不仅是EMs病灶中急性炎症的效应细胞，更是连接炎症放大、免疫重塑与组织纤维化的重要枢纽。持续活化的中性粒细胞通过释放炎症介质、增强TGF-β信号及形成NETs，直接促进成纤维细胞活化和ECM重塑，并通过调控巨噬细胞等免疫细胞功能持续放大促纤维化微环境。因此，中性粒细胞驱动的炎症-纤维化耦联是EMs纤维化进展的重要机制。

综上所述，EMs纤维化并非由单一免疫细胞异常激活导致，而是不同免疫细胞在疾病进程中协同作用形成的动态免疫调控网络。如图1所示，不同免疫细胞在纤维化进程中存在相对明确的功能分工。



CXCL8. C-X-C基序趋化因子配体8；CXCL1. C-X-C基序趋化因子配体1；LGMNP1. legumain假基因1；S1P. 鞘氨醇-1-磷酸；NE. 中性粒细胞弹性蛋白酶；MPO. 髓过氧化物酶；ROS. 活性氧；NETs. 中性粒细胞胞外诱捕网；IL-4. 白细胞介素-4；IL-13. 白细胞介素-13；IL-33. 白细胞介素-33；IL-17A. 白细胞介素-17A；Treg. 调节性T细胞；Th17. 辅助性T细胞17；Th2. 辅助性T细胞2；CTGF. 结缔组织生长因子；PDGF. 血小板衍生生长因子；TGF-β. 转化生长因子-β；NK细胞. 自然杀伤细胞；NGF. 神经生长因子；CGRP. 降钙素基因相关肽。

图1　免疫细胞驱动子宫内膜异位症纤维化的机制模式图

中性粒细胞作为炎症应答细胞,通过释放ROS、NETs及炎症介质启动局部炎症反应,促进免疫细胞募集,为纤维化微环境建立提供初始信号;巨噬细胞是连接炎症反应与组织重塑的核心调控细胞,其向M2样促纤维化表型转化后,通过分泌TGF-β、PDGF、CTGF等因子促进成纤维细胞活化、肌成纤维细胞形成及ECM沉积,是推动纤维化持续进展的关键执行者;肥大细胞主要通过脱颗粒释放Tryptase、组胺及IL-13等效应分子促进成纤维细胞活化,还可通过神经-免疫互作进一步放大炎症和纤维化信号;T细胞亚群通过调节免疫平衡塑造促纤维化免疫微环境,其中Treg、Th2及Th17细胞分别通过维持免疫耐受、释放促纤维化因子及放大炎症参与纤维化调控;相比之下,NK细胞主要发挥免疫监视作用,其功能衰减会导致异位内膜细胞无法被有效清除,间接促进促纤维化细胞群扩增。因此,深入解析不同免疫细胞间的时空互作,以及免疫细胞与成纤维细胞、血管内皮细胞、神经成分之间的通讯网络,可为精准免疫干预提供新的理论依据。

2 免疫疗法新进展

随着对EMs免疫微环境及纤维化机制认识的不断深入,传统以激素治疗和手术切除为主的治疗模式已难以满足长期疾病管理的需求。目前临床治疗虽能缓解疼痛并控制病灶进展,但常伴随卵巢功能受损、复发率较高及生育力下降等问题,因此,靶向免疫异常和纤维化过程的非激素治疗逐渐成为研究热点[40-41]。

近年来,炎症因子靶向治疗取得了较大进展。早期研究证实,阻断肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-6及IL-17等炎症因子可减轻局部炎症反应并抑制病灶生长,但总体疗效有限[42-43]。研究重点逐渐转向趋化因子干预,其中抗IL-8单克隆抗体AMY109在非人灵长类EMs模型中可显著减少病灶体积、抑制粘连形成并减轻纤维化程度,为趋化因子靶向治疗提供了重要的转化医学证据[37]。

巨噬细胞重编程是目前免疫治疗研究最活跃的方向之一。动物实验[12]表明,清除巨噬细胞可明显减轻病灶纤维化,而M2型巨噬细胞回输则可恢复纤维化表型,进一步证实了M2型巨噬细胞在EMs纤维化中的关键作用。基于此,多种纳米递送系统被用于靶向调控巨噬细胞极化,包括负载米非司酮的BSA@Mif纳米颗粒、具有免疫刺激作用的OMV-PLGA纳米颗粒以及兼具抗氧化和抗炎作用的新型纳米复合材料等[44-46]。这些策略均可促进M2型巨噬细胞向M1型转化,从而抑制病灶生长并减轻纤维化,显示出良好的应用前景。

除调控固有免疫外,恢复适应性免疫功能也成为近年来的重要研究方向。在动物模型中,阻断PD-1/PD-L1信号能够恢复细胞毒性淋巴细胞活性,减少病灶形成并抑制血管生成,提示免疫检查点抑制剂有望成为EMs非激素治疗的重要策略[47]。CD47-SIRPα轴作为连接先天免疫与适应性免疫的重要调控通路受到广泛关注。异位子宫内膜细胞通过高表达CD47抑制巨噬细胞吞噬作用,从而促进病灶持续存活及免疫逃逸;阻断该信号可恢复巨噬细胞吞噬功能,并有望与PD-1/PD-L1抑制剂形成协同作用,为EMs精准免疫治疗提供新的思路[48]。此外,调节Treg/Th17免疫平衡以及靶向吲哚胺2,3-双加氧酶1(IDO1)、腺苷信号通路和TGF-β等免疫耐受相关分子,也被认为具有潜在治疗价值[49]。

越来越多的证据表明,EMs纤维化并非由某一种免疫细胞单独驱动,而是多种免疫细胞、基质细胞及神经血管成分共同构成的免疫微环境协同作用的结果(见表1)。因此,从单一细胞研究转向免疫细胞网络调控,可能是未来EMs抗纤维化研究的重要方向[50]。然而,目前绝大多数研究仍处于基础研究或临床前阶段,其长期安全性及临床疗效仍有待大规模临床试验进一步验证。结合单细胞组学、空间转录组及人工智能辅助药物筛选等新技术,构建靶向免疫微环境重塑与抗纤维化相结合的精准治疗策略,有望成为EMs非激素治疗的重要发展方向[8]。

3 免疫治疗新挑战

尽管近年来免疫治疗为EMs提供了新型干预方向,但现有研究大多仍停留于细胞实验与动物实验层面,真正推进至临床验证阶段的免疫治疗方案仍极为有限,其临床转化面临模型可靠性、疾病异质性及长期安全性等多维度挑战。

首先,实验动物模型与人类EMs的病理特征存在固有差异。目前EMs研究以啮齿类移植模型为主要工具,涵盖同种异体移植模型、异种移植模型及基因修饰模型,可较好模拟异位病灶形成、炎症

表 1 不同免疫细胞促进 EMs 纤维化的作用及潜在治疗靶点

免疫细胞	促纤维化机制	关键分子	潜在治疗策略	主要参考文献
M2 巨噬细胞	促进 FMT、ECM 沉积	TGF-β, PDGF, VEGF, IL-10	巨噬细胞重编程、CSF1R 抑制剂、纳米递送系统	[13-22]
肥大细胞	PAR-2 激活、ECM 沉积	Tryptase, Histamine, IL-13	肥大细胞稳定剂、PAR-2 抑制剂	[23-27]
Treg 细胞	免疫抑制、促进 FMT	TGF-β, IL-10, IL-13	恢复 Treg/Th17 平衡、IDO1 抑制剂	[28-30]
Th17 细胞	炎症-纤维化耦联	IL-17A, IL-22	IL-17 阻断剂	
Th2 细胞	促进胶原沉积	IL-4, IL-13	IL-4/IL-13 阻断	
$CD8^+$ T 细胞	免疫清除下降	PD-1, IFN-γ	免疫检查点抑制剂	
NK 细胞	免疫监视缺陷	NKG2D, PD-1, NKG2A	恢复 NK 功能、PD-1/PD-L1 阻断	[31-35]
中性粒细胞	NETs 诱导 ECM 沉积	NETs, NE, MPO, ROS	NETs 抑制剂、CXCL8 阻断	[36-40]

注：FMT. 成纤维细胞-肌成纤维细胞转化；ECM. 细胞外基质；TGF-β. 转化生长因子-β；PDGF. 血小板衍生生长因子；VEGF. 血管内皮生长因子；IL-10. 白细胞介素-10；IL-13. 白细胞介素-13；IL-17A. 白细胞介素-17A；IL-22. 白细胞介素-22；IL-4. 白细胞介素-4；CSF1R 抑制剂 . 集落刺激因子 1 受体抑制剂；PAR-2. 蛋白酶激活受体-2；Tryptase. 胰蛋白酶；Histamine. 组胺；Treg. 调节性 T 细胞；Th17. 辅助性 T 细胞 17；IDO1. 吲哚胺 2，3-双加氧酶 1；Th2. 辅助性 T 细胞 2；IFN-γ. 干扰素-γ；NK 细胞 . 自然杀伤细胞；NKG2D. 自然杀伤细胞 2 族成员 D；NKG2A. 自然杀伤细胞 2 族成员 A；PD-1/PD-L1. 程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1；NE. 中性粒细胞弹性蛋白酶；MPO. 髓过氧化物酶；ROS. 活性氧；NETs. 中性粒细胞胞外诱捕网；CXCL8. C-X-C 基序趋化因子配体 8。

应答及疼痛等病理特征[51]；但啮齿类动物为非月经周期动物，不具备人类特有的经血逆流生理过程、激素周期特征及持续性纤维化演变过程，因此无法完全重现人类 EMs 的复杂病理进程。与之相比，狒狒等非人灵长类动物可自发形成子宫内膜异位症，其解剖结构、月经周期及免疫特征均与人类更为接近，具有更高的临床转化价值，但受伦理规范、研究成本及实验周期等因素限制，该类模型目前应用仍较少。已有研究表明，自然发生子宫内膜异位症的狒狒中，月经逆行的检出率为 83%，显著高于盆腔结构正常狒狒的 51%[52]。后续研究需进一步开发患者来源类器官、人源化小鼠模型及免疫共培养体系，提升临床预测效能。

其次，EMs 异质性免疫微环境限制了单一免疫治疗策略的普适性应用。单细胞转录组与空间转录组研究结果显示，腹膜型 EMs（EcP）呈“免疫热”表型，特征为 $CCL19^+$ 周细胞富集，且免疫检查点（CTLA4、PDCD1）表达上调；而卵巢型 EMs（EcO）呈“免疫冷”表型，病灶以平滑肌分化及纤维化为核心病理改变[53]，提示同一免疫治疗方案仅对具有特定免疫表型的患者具有适用性。

此外，当前绝大多数免疫治疗研究仅关注病灶缩小与炎症指标改善等短期疗效，对长期生殖安全性的关注存在显著欠缺。具体而言，免疫检查点抑制剂（ICIs）对卵巢储备功能[54]、妊娠结局[55]及子代远期健康[56]的影响，目前仍缺乏系统性前瞻性临床证据。这一研究缺口既限制了育龄期女性患者应用免疫治疗的风险-获益评估，也凸显了开展规范前瞻性队列研究的必要性。

最后，当前 EMs 免疫治疗仍缺乏可靠的患者筛选标志物与疗效评价体系，未来需整合单细胞组学、空间多组学、人工智能与纳米递送技术，构建基于免疫微环境特征的精准治疗模式；同时，完善动物模型、人源组织模型与临床试验间的转化衔接，建立规范的生殖安全性评价体系，将是推动 EMs 免疫治疗临床转化的关键研究方向。

4 总结与展望

EMs 是一种以慢性炎症、异常免疫应答和进行性纤维化为主要特征的复杂疾病。研究表明，免疫细胞不仅参与病灶的建立和免疫逃逸，还通过炎症反应、组织修复及 ECM 重塑等过程共同驱动纤维化进展。其中，巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞、NK 细胞及不同 T 细胞亚群通过细胞因子网络和细胞间相互作用形成复杂的免疫调控网络，促进成纤维细胞活化、肌成纤维细胞分化及 ECM 沉积，最终导致病灶逐渐成熟并形成不可逆性纤维化。

尽管近年来 EMs 免疫微环境研究取得了显著进展，但其纤维化发生机制仍存在诸多亟待解决的问题。例如，不同免疫细胞亚群在病灶不同阶段的功能异质性及其时空动态变化尚未完全阐明，免疫细胞与基质细胞、神经细胞及血管内皮细胞之间的相互作用机制仍缺乏系统认识。此外，目前多数基础研究仍依赖人工诱导的动物模型，而自然发生子宫内膜异位症仅见于灵长类及少数具有月经周期的哺乳动物，因此现有模型在疾病发生机制和免疫微环境模拟方面仍存在一定局限性，其研究结果向临床转化仍需进一步验证。

随着单细胞转录组、空间转录组、多组学整合分析及空间蛋白组学等新技术的发展,EMs免疫微环境的细胞组成、谱系演化及细胞间通讯网络有望得到更加精准的解析,为揭示免疫调控与纤维化重塑的关键机制提供新的研究思路。同时,围绕免疫微环境重塑开展的精准干预策略,如调控巨噬细胞极化、恢复NK细胞免疫监视功能、重塑T细胞免疫平衡以及靶向炎症因子和免疫检查点等,已展现出一定的抗纤维化潜力。然而,尚有一些问题未解决,比如是否存在促进纤维化的核心免疫细胞,是否存在免疫细胞向肌成纤维细胞转分化,是否能够利用空间组学寻找治疗靶点。未来应深入阐明免疫细胞及免疫介质在病灶形成、持续炎症、纤维化重塑及疼痛发生中的作用机制,积极探索具有高敏感性和特异性的诊断、预后生物标志物及新型免疫治疗靶点,为EMs及其相关不孕、慢性盆腔痛等临床问题提供更加精准和有效的治疗策略。

参考文献

[1] AS-SANIE S, MACKENZIE S C, MORRISON L, et al. Endometriosis: A review[J]. JAMA, 2025, 334(1): 64-78.

[2] WANG M H, CHEN J H, QI X Y, et al. Global prevalence of adenomyosis and endometriosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2025, 23(1): 148.

[3] BULUN S E. Endometriosis and ovulatory menstruation: Beyond the Sampson principle[J]. J Clin Invest, 2025, 135(13): e188787.

[4] VANNUCCINI S, CLEMENZA S, ROSSI M, et al. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2022, 23(3): 333-355.

[5] SHIFON S, TYRINOVA T, VERETELNIKOVA T, et al. Endometriosis as an immune-mediated disease: Pathogenetic mechanisms and therapeutic strategies[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1727183.

[6] WANG Y, NICHOLES K, SHIH I M. The origin and pathogenesis of endometriosis[J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15: 71-95.

[7] GARMENDIA J V, DE SANCTIS C V, HAJDÚCH M, et al. Endometriosis: An immunologist′s perspective[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(11): 5193.

[8] VISSERS G, GIACOMOZZI M, VERDURMEN W, et al. The role of fibrosis in endometriosis: A systematic review[J]. Hum Reprod Update, 2024, 30(6): 706-750.

[9] BURNEY R O. Fibrosis as a molecular hallmark of endometriosis pathophysiology[J]. Fertil Steril, 2022, 118(1): 203-204.

[10] CHEN S, LIU Y, ZHONG Z, et al. Peritoneal immune microenvironment of endometriosis: Role and therapeutic perspectives[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1134663.

[11] ABRAMIUK M, GRYWALSKA E, MAŁKOWSKA P, et al. The role of the immune system in the development of endometriosis[J]. Cells, 2022, 11(13): 2028.

[12] DUAN J, LIU X, WANG H, et al. The M2a macrophage subset may be critically involved in the fibrogenesis of endometriosis in mice[J]. Reprod Biomed Online, 2018, 37(3): 254-268.

[13] NIE M F, XIE Q, WU Y H, et al. Serum and ectopic endometrium from women with endometriosis modulate macrophage M1/M2 polarization via the Smad2/Smad3 pathway[J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 6285813.

[14] WANG B, HU L, ZHANG Z, et al. UBE2S-mediated deubiquitination of GLUT1 via USP10 regulates glucose metabolic reprogramming and immune microenvironment to promote fibrosis in endometriosis[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 1383.

[15] YANG P, WANG T, MIAO Y, et al. SLC25A1-mediated cholesterol accumulation promotes endometriosis progression by enhancing endometrial stromal cell proliferation, invasion, and M2 macrophage polarization[J]. Int J Biol Sci, 2026, 22(1): 466-480.

[16] BERNACCHIONI C, CAPEZZUOLI T, VANNUZZI V, et al. Sphingosine 1-phosphate receptors are dysregulated in endometriosis: Possible implication in transforming growth factor β-induced fibrosis[J]. Fertil Steril, 2021, 115(2): 501-511.

[17] ONO Y, KAWAKITA T, YOSHINO O, et al. Sphingosine 1-phosphate (S1P) in the peritoneal fluid skews M2 macrophage and contributes to the development of endometriosis[J]. Biomedicines, 2021, 9(11): 1519.

[18] CHEN S M, LIU Y K, MA X Q, et al. Creatine promotes endometriosis progression by inducing M2 polarization of peritoneal macrophages[J]. Reproduction, 2025, 169(3): e240278.

[19] SUN S G, GUO J J, QU X Y, et al. The extracellular vesicular pseudogene LGMNP1 induces M2-like macrophage polarization by upregulating LGMN and serves as a novel promising predictive biomarker for ovarian endometriosis recurrence[J]. Hum Reprod, 2022, 37(3): 447-465.

[20] HENLON Y, PANIR K, MCINTYRE I, et al. Single-cell analysis identifies distinct macrophage phenotypes associated with prodisease and proresolving functions in the endometriotic niche[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(38): e2405474121.

[21] LV H, LIU B, DAI Y, et al. TET3-overexpressing macrophages promote endometriosis[J]. J Clin Invest, 2024, 134(21): e181839.
[22] ZHONG Y, HUANG X, LI Y, et al. TGFB1/SMAD3-driven macrophage-myofibroblast transition promotes fibrosis progression in endometriosis[J]. Molecular Human Reproduction, 2025, 31(4): gaaf051.
[23] MIKHALEV S, KOSTIN A, KURTSER M, et al. Spatial phenotype of the mast cell population in endometritis of various severities[J]. Cells, 2025, 15(1): 38.
[24] GUO X, XU X, LI T, et al. NLRP3 inflammasome activation of mast cells by estrogen via the nuclear-initiated signaling pathway contributes to the development of endometriosis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 749979.
[25] ATIAKSHIN D, PATSAP O, KOSTIN A, et al. Mast cell tryptase and carboxypeptidase A3 in the formation of ovarian endometrioid cysts[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6498.
[26] GARCIA GARCIA J M, VANNUZZI V, DONATI C, et al. Endometriosis: Cellular and molecular mechanisms leading to fibrosis[J]. Reprod Sci, 2023, 30(5): 1453-1461.
[27] GOLINSKA M, WOŁYNIAK M, KULESZA P, et al. Neuroinflammation is responsible for pain in endometriosis - targeting the JAK-STAT pathway and mast cell activation[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1621178.
[28] XIAO F, LIU X, GUO S W. Interleukin-33 derived from endometriotic lesions promotes fibrogenesis through inducing the production of profibrotic cytokines by regulatory T cells[J]. Biomedicines, 2022, 10(11): 2893.
[29] SIKORA J, SMYCZ-KUBAŃSKA M, MIELCZAREK-PALACZ A, et al. The involvement of multifunctional TGF-β and related cytokines in pathogenesis of endometriosis[J]. Immunol Lett, 2018, 201: 31-37.
[30] KISOVAR A, BECKER C M, GRANNE I, et al. The role of $CD8^+$ T cells in endometriosis: A systematic review[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1225639.
[31] MA J, ZHANG L, ZHAN H, et al. Single-cell transcriptomic analysis of endometriosis provides insights into fibroblast fates and immune cell heterogeneity[J]. Cell Biosci, 2021, 11(1): 125.
[32] 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.
[33] HUANG B, WEI Y, YANG R, et al. 9902 single-cell RNA sequencing reveals macrophage-fibroblast transformation mode in endometriosis[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2023, 30(11, Supplement): S92-S93.
[34] XU X, LI J, LIN H, et al. The role of TGF-β superfamily in endometriosis: a systematic review[J]. Frontiers in Immunology, 2025, 16: 1638604.
[35] TAN Y, FLYNN W F, SIVAJOTHI S, et al. Single-cell analysis of endometriosis reveals a coordinated transcriptional programme driving immunotolerance and angiogenesis across eutopic and ectopic tissues[J]. Nat Cell Biol, 2022, 24(8): 1306-1318.
[36] WILSON T R, PETERSON K R, MORRIS S A, et al. Neutrophils initiate proinflammatory immune responses in early endometriosis lesion development[J]. JCI Insight, 2025, 10(5): e186133.
[37] GIRLING J E. Harnessing the inflammatory processes in endometriosis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2024, 20(2): 69-70.
[38] ANCHAN M M, DUTTA R. Reframing endometriosis: Interplay of NETs, macrophages, and lymphocytes at the crossroads of disease progression, infertility, and malignant transformation[J]. Am J Reprod Immunol, 2025, 94(5): e70179.
[39] WU X, YANG Y. Neutrophil extracellular traps (NETs) and fibrotic diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 133: 112085.
[40] LI J L, YAO B, CHU L Y, et al. Targeting the IL-17C-M2 macrophage axis ameliorates fibrosis in endometriosis through MAPK/ERK signaling[J]. J Transl Med, 2026, 24(1): 1015.
[41] PIRIYEV E, SCHIERMEIER S, RÖMER T. Hormonal treatment of endometriosis: A narrative review [J]. Pharmaceuticals, 2025, 18(4): 588.
[42] EL-ZAYADI A A, MOHAMED S A, ARAFA M, et al. Anti-IL-6 receptor monoclonal antibody as a new treatment of endometriosis[J]. Immunol Res, 2020, 68 (6): 389-397.
[43] FALCONER H, MWENDA J M, CHAI D C, et al. Treatment with anti-TNF monoclonal antibody (c5N) reduces the extent of induced endometriosis in the baboon[J]. Hum Reprod, 2006, 21(7): 1856-1862.
[44] LIU W, SHEN J, YOU J, et al. A novel fertility-sparing nanocomposite for endometriosis treatment via oxidative stress and inflammation alleviation[J]. Mater Today Bio, 2025, 33: 102041.
[45] ZHANG M, YE Y, CHEN Z, et al. Targeting delivery of mifepristone to endometrial dysfunctional macrophages for endometriosis therapy[J]. Acta Biomater, 2024, 189: 505-518.
[46] WU N, HAN Z, LV W, et al. Reprogramming peritoneal macrophages with outer membrane vesicle-coated PLGA nanoparticles for endometriosis prevention[J]. Biomaterials, 2025, 319: 123198.
[47] REIS J L, ROSA N N, MARTINS C, et al. The role of NK and T cells in endometriosis[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(18): 10141.

[48] WANG X, WU N, XUE Q. Macrophages in endometriosis: key roles and emerging therapeutic opportunities - A narrative review[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2025, 23(1): 134.

[49] DAI Y, YE Z, LIN X, et al. Immunopathological insights into endometriosis: From research advances to future treatments[J]. Semin Immunopathol, 2025, 47(1): 31.

[50] BUTTERFIELD L H, NAJJAR Y G. Immunotherapy combination approaches: Mechanisms, biomarkers and clinical observations[J]. Nat Rev Immunol, 2024, 24(6): 399-416.

[51] BURNS K A, PETERSE D, APPLEYARD C B, et al. WERF endometriosis phenome and biobanking harmonisation project for experimental models in endometriosis research (EPHect-EM-homologous): Homologous rodent models[J]. Mol Hum Reprod, 2025, 31(3): gaaf021.

[52] VIGANÒ P, CAPRARA F, GIOLA F, et al. Is retrograde menstruation a universal, recurrent, physiological phenomenon? A systematic review of the evidence in humans and non-human primates[J]. Hum Reprod Open, 2024, 2024(3): hoae045.

[53] HE F, ZU S, LIN Y, et al. Integrated single-cell and spatial transcriptomics reveal divergent immunological and stromal programs in peritoneal versus ovarian endometriosis[J]. BMC Women's Health, 2026, 26(1): 278.

[54] AHMED M, RIAZ U, LV H, et al. Nicotinamide mononucleotide restores NAD^+ levels to alleviate LPS-induced inflammation via the TLR4/NF-κB/MAPK signaling pathway in mice granulosa cells[J]. Antioxidants, 2025, 14(1): 39.

[55] ARCE VARGAS F, FURNESS A J S, LITCHFIELD K, et al. Fc effector function contributes to the activity of human anti-CTLA-4 antibodies[J]. Cancer Cell, 2018, 33(4): 649-663. e4.

[56] BOU ZERDAN M, KFOURY B, AOUN E, et al. Pregnancy outcomes after in utero exposure to immune checkpoint inhibitors[J]. Curr Oncol, 2026, 33(6):318.

(2026-07-14 收稿)
编辑 周 煜