

• 论 著 •

亮丙瑞林联合复方口服避孕药对 EMT 患者免疫功能及血清标志物的影响^{*}

伊 婷, 杨 静, 陈海燕, 刘雁林[△]

新疆医科大学第五附属医院妇科, 新疆乌鲁木齐 830011

摘要:目的 探究亮丙瑞林联合复方口服避孕药对子宫内膜异位症(EMT)患者免疫功能及血清标志物水平的影响。方法 选择 2021 年 1 月至 2023 年 1 月在该院确诊并接受治疗的 EMT 患者 109 例,按照随机数字表法分为观察组(55 例)和对照组(54 例)。对照组给予腹腔镜手术联合孕三烯酮治疗,观察组在对照组基础上应用亮丙瑞林。比较两组患者治疗 12 周后的疗效及不良反应发生率;比较两组患者免疫功能相关指标[白细胞介素(IL)-1 β 、干扰素 γ (IFN- γ)、IL-4、IL-10、T 淋巴细胞(Th)1、Th2、Th1/Th2]、血清标志物[糖类抗原(CA)199、CA125、人附睾蛋白 4(HE4)、抗子宫内膜抗体(EMAb)]、临床疗效及不良反应发生率。结果 治疗 3 个月后,观察组患者临床效率为 96.36%,显著高于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者不良反应发生率为 9.09%,低于对照组患者,但差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 3 个月后,观察组患者外周血 Th1/Th2 显著高于对照组患者,血清 IFN- γ 、IL-4、外周血 Th1 及 Th2 显著低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 3 个月后,观察组患者血清 CA199、CA125、HE4 及 EMAb 水平均显著低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 亮丙瑞林联合复方口服避孕药辅助腹腔镜术后 EMT 患者具有较好的临床疗效及药物安全性,同时能够显著改善患者 Th1/Th2 相关免疫功能水平、降低 EMT 相关血清标志物水平。

关键词:亮丙瑞林; 子宫内膜异位症; 免疫功能; 血清标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.09.006

中图法分类号:R711.71

文章编号:1673-4130(2024)09-1054-05

文献标志码:A

Effects of leuporelin combined with oral contraceptive on immune function and serum markers in EMT patients^{*}

YI Ting, YANG Jing, CHEN Haiyan, LIU Yanlin[△]

Department of Gynecology, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China

Abstract: **Objective** To explore the effects of leuporelin combined with oral contraceptive on immune function and serum markers in patients with endometriosis (EMT). **Methods** A total of 109 patients with EMT diagnosed and treated in the hospital from January 2021 to January 2023 were divided into observation group (55 cases) and control group (54 cases) by random number table method. The control group was treated with laparoscopic surgery combined with gestrinone, and the observation group was treated with leuporelin on the basis of the control group. The efficacy and incidence of adverse reactions were compared between the two groups after 12 weeks of treatment, and the related indexes of immune function [interleukin(IL)-1 β , interferon- γ (IFN- γ), IL-4, IL-10, T lymphocytes (Th) 1, Th2, Th1/Th2], serum markers [carbohydrate antigen (CA)199, CA125, human epididymal protein 4 (HE4), anti endometrial antibody (EMAb)], clinical efficacy and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After 3 months of treatment, the clinical efficiency of patients in the observation group was 96.36%, which was higher than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 9.09%, which was lower than that in the control group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). After 3 months of treatment, the peripheral blood Th1/Th2 in the observation group was higher than that in the control group, while the levels of serum IFN- γ , IL-4, Th1 and Th2 in

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2020D01C221)。

作者简介:伊婷,女,主治医师,主要从事子宫内膜异位症、宫腔镜方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:792833176@qq.com。

the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After 3 months of treatment, the levels of serum CA199, CA125, HE4 and EMAb in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Leuporelin combined with oral contraceptive has good clinical efficacy and drug safety in patients with EMT after laparoscopic operation. At the same time, it could significantly improve the level of Th1/Th2-related immune function and reduce the level of serum markers related to EMT.

Key words: leuporelin; endometriosis; immune function; serum markers

子宫内膜异位症是一种以下腹部疼痛、盆腔占位性病变等为临床特征的疾病,在育龄期女性中发病率较高^[1]。目前研究认为子宫内膜异位症的发病机制主要与患者自身免疫功能紊乱、炎症反应异常升高、子宫内膜种植异常等相关,患者容易合并复发性流产或不孕症,严重影响患者的生育需求^[2]。目前腹腔镜手术是子宫内膜异位症患者常用的治疗方法,但研究发现术后患者复发及再住院率较高,而术后联合应用性激素等药物辅助治疗可显著改善患者预后^[3-4]。亮丙瑞林作为一种促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a),可通过作用于下丘脑-垂体-性腺轴发挥抑制排卵、促进异位内膜萎缩、坏死及吸收等作用,以往研究发现,其可在一定程度上降低子宫内膜异位症患者腹腔镜术后疾病复发率,但关于亮丙瑞林联合口服避孕药是否可改善患者免疫功能及血清学标志物水平尚未明确^[5]。基于此,本研究旨在探究亮丙瑞林联合复方口服避孕药对子宫内膜异位症患者免疫功能及血清标志物水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 1 月至 2023 年 1 月在本院确诊并接受治疗的子宫内膜异位症患者 109 例,通过随机数字表法将患者分为观察组($n=55$)和对照组($n=54$)。纳入标准:(1)符合《子宫内膜异位症的诊治指南》中子宫内膜异位症诊断标准^[6];(2)经腹腔镜或影像学检查首次确诊为子宫内膜异位症;(3)患者一般状况尚可,符合腹腔镜手术治疗指征;(4)患者对本研究知情同意且签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他部位恶性肿瘤;(2)合并严重肝、肾、心、肺等基础疾病;(3)入组前接受过腹腔镜手术或宫腔镜手术;(4)入组前接受过免疫抑制剂、激素类药物等治疗;(5)合并任何急、慢性感染性疾病;(6)孕妇或处于哺乳期的女性。本研究经本院伦理委员会研究通过。

1.2 治疗方法 所有患者待月经干净后全麻下进行腹腔镜手术切除异位内膜病灶或囊肿,术后常规应用 0.9% 生理盐水冲洗盆腔预防黏连。于术后首次月经来潮的第 2 天,对照组患者均给予屈螺酮炔雌醇片口服治疗(每粒含 20 μg 炔雌醇、3 mg 屈螺酮),每次 1

粒,每日 1 次,连续治疗 3 个月。观察组在对照组治疗方案基础上进行醋酸亮丙瑞林(3.75 毫克/支)皮下注射,3.75 毫克/次,于术后首次月经来潮时作为首次注射时间,每 4 周 1 次,共注射 3 次。

1.3 观察指标

1.3.1 免疫功能相关指标 于患者术后及治疗 12 周后抽取外周静脉血 8 mL。其中 3 mL 在室温下以 1 500 r/min、15 cm 有效半径离心 15 min 获得上层血清,通过酶联免疫吸附试验(ELISA)测定患者血清中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-10、IL-4 及干扰素 γ (IFN- γ)的表达水平,所有试剂盒均购自武汉赛培生物科技有限公司(货号为:SP10180、SP10256、SP10236、SP10249)。检测过程严格按照 ELISA 试剂盒说明书中进行,最终结果在多功能酶标仪(购自赛默飞世尔科技有限公司,型号:Multiskan SkyHigh)上检测并读取。剩余外周血样本在 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 6 h 后加入 Anti-CD4(购自艾博抗贸易有限公司,批号:ab231460)和 Anti-CD3(购自艾博抗贸易有限公司,批号:ab16669)荧光抗体,室温下避光孵育 20 min。之后向样品中加入 Fixation(购自艾博抗贸易有限公司,批号:ab185917),避光孵育 15 min 后加入 Permeabilization(购自艾博抗贸易有限公司,批号:ab185917)、Anti-IFN- γ (购自艾博抗贸易有限公司,批号:ab224197)和 Anti-IL-4(购自艾博抗贸易有限公司,批号:ab211374)荧光抗体。避光孵育 20 min 后再在流式细胞仪(购自赛多利斯科科技有限公司,型号:iQue3)中检测,其中 CD3 $^{+}$ CD4 $^{+}$ IFN- γ $^{+}$ 的 T 细胞为 Th1 细胞亚群,CD3 $^{+}$ CD4 $^{+}$ IL-4 $^{+}$ 的 T 细胞为 Th2 细胞亚群,同时计算 Th1/Th2 的比值。

1.3.2 血清标志物 于患者术后及治疗 12 周后抽取外周静脉血 5 mL,室温下以 1 500 r/min、15 cm 有效半径离心 15 min 获得上层血清。通过临床全自动化学发光免疫分析仪(购自北京瑞科中仪科技有限公司,型号:CL-900i Vet)测定患者血清中糖类抗原(CA)199、CA125 及人睾丸分泌蛋白 4(HE4)的表达水平;通过 ELISA 法测定血清中抗子宫内膜抗体(EMAb)的表达水平,商品盒购自武汉赛培生物科技有限公司(货号:SP11434)。

1.3.3 临床疗效 两组患者于术后治疗 12 周后随访并评估临床疗效:(1)治愈为经超声、核磁共振成像(MRI)等影像学检查提示盆腔包块完全消失,无残留包块或新生包块,患者月经异常、腹痛等临床症状及体征完全消失;(2)治疗有效为经超声、MRI 等影像学检查提示盆腔包较治疗前显著缩小,盆腔内无新生包块,患者月经异常、腹痛等临床症状及体征较治疗前显著缓解;(3)治疗无效为影像学提示患者盆腔包块体积较治疗前无明显缩小或盆腔内存在新生包块,患者临床症状及体征较治疗前无明显改善甚至加重。各组患者临床有效率=(治愈例数+治疗有效例数)/总例数×100%。

1.3.4 治疗相关不良事件 统计患者在术后治疗 12 周内出现的任何于治疗相关的不良事件及发生率,主要包括皮疹、发热、腹痛、阴道干涩、异常阴道出血、盗汗等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行

数据分析,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 Student-*t* 检验,同组内治疗前后采用配对样本 *t* 检验;计数资料采用例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般临床资料比较 两组患者年龄、体重指数(BMI)、修订后的美国生育协会标准(r-AFS)分期、病程、高血压患病率及糖尿病患病率对比,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者免疫功能相关指标比较 治疗前,两组患者血清 IL-1 β 、IL-4、IL-10、IFN- γ 、水平及外周血 Th1、Th2、Th1/Th2 对比,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组患者外周血 Th1/Th2 显著高于对照组患者,血清 IFN- γ 、IL-4、外周血 Th1 及 Th2 显著低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者一般临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	平均年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	r-AFS 分期		病程(年)	高血压史	糖尿病史
				I ~ II 期	III ~ IV 期			
观察组	55	41.47±5.86	23.47±2.36	25(45.45)	30(54.55)	3.45±0.94	12(21.82)	11(20.00)
对照组	54	41.33±4.18	23.30±2.24	26(48.15)	28(51.85)	3.37±1.03	11(20.37)	13(24.07)
<i>t</i> / χ^2		0.143	0.399	0.079		0.445	0.034	0.263
<i>P</i>		0.887	0.691	0.849		0.657	1.000	0.650

表 2 两组患者免疫功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-1 β (ng/mL)		IFN- γ (ng/mL)		IL-4(ng/mL)		IL-10(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	5.30±0.57	3.82±0.76*	383.64±20.27	341.27±14.99*	8.08±2.43	10.11±2.56*	2.38±0.60	4.30±1.10*
对照组	54	5.39±0.49	3.96±0.74*	378.77±21.04	354.42±18.09*	8.17±2.37	12.36±2.44*	2.31±0.59	4.32±1.37*
<i>t</i>		0.934	0.959	1.230	4.127	0.203	4.687	0.624	0.082
<i>P</i>		0.352	0.340	0.221	<0.001	0.839	<0.001	0.534	0.934

组别	<i>n</i>	Th1(%)		Th2(%)		Th1/Th2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	4.57±0.75	5.84±2.59*	0.35±0.10	0.53±0.20*	12.77±3.54	15.34±3.14*
对照组	54	4.77±0.82	7.67±2.10*	0.33±0.12	0.62±0.28*	12.12±3.52	14.08±3.15*
<i>t</i>		1.326	4.048	1.062	2.129	0.952	2.088
<i>P</i>		0.188	<0.001	0.291	0.036	0.343	0.039

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者血清标志物比较 治疗前,两组患者血清 CA199、CA125、HE4 及 EMAb 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组患者血清 CA199、CA125、HE4 及 EMAb 水平均显著低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者治疗效果比较 观察组患者治疗无效 2 例、治疗有效 30 例、治愈 23 例,总治疗有效率为 96.36%。对照组患者治疗无效 9 例、治疗有效 29 例、治愈 16 例,总治疗有效率为 83.33%。观察组患者临床疗效显著高于对照组患者,差异有统计学意义

($P<0.05$),见表 4。

表 3 两组患者血清标志物比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CA199(U/mL)		CA125(kU/mL)		HE4(pmol/L)		EMAb(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	57.55±10.46	48.23±7.62 [*]	81.97±8.99	28.34±4.06 [*]	70.46±7.04	42.23±8.72 [*]	0.54±0.14	0.25±0.07 [*]
对照组	54	61.13±10.10	51.07±4.91 [*]	82.28±10.83	33.05±4.51 [*]	72.01±8.47	50.08±7.33 [*]	0.58±0.12	0.32±0.09 [*]
<i>t</i>		1.819	2.308	0.162	5.732	1.041	5.077	1.383	3.539
<i>P</i>		0.072	0.023	0.872	<0.001	0.300	<0.001	0.170	<0.001

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。

表 4 两组患者治疗效果比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	治疗无效	治疗有效	治愈	临床疗效
观察组	55	2(3.64)	30(54.55)	23(41.82)	53(96.36)
对照组	54	9(16.67)	29(53.70)	16(29.63)	45(83.33)
<i>t/χ²</i>					5.099
<i>P</i>					0.029

2.5 两组患者不良事件发生率比较 治疗期间,观

表 5 两组患者不良事件发生率比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	皮疹	发热	腹痛	阴道干涩	异常阴道出血	盗汗	总不良反应发生率
观察组	55	1(1.82)	0(0.00)	1(1.82)	1(1.82)	1(1.82)	1(1.82)	5(9.09)
对照组	54	1(1.85)	1(1.85)	2(3.70)	2(3.70)	1(1.85)	1(1.85)	8(14.81)
<i>t/χ²</i>								0.850
<i>P</i>								0.392

3 讨 论

子宫内膜异位症好发于 30~40 岁女性,且近年来发病率呈上升趋势,大部分患者以月经失调、痛经、腹部包块等为主要临床特征,部分患者可能出现不孕^[7]。既往研究认为子宫内膜异位症的发病机制尚与免疫功能紊乱、血管异常增生、炎症反应增高等相关^[8]。目前临床对于诊断明确的子宫内膜异位症患者仍以手术治疗作为首选治疗方案,但手术治疗后往往需联合性激素类药物治疗以防止疾病复发^[9]。复方口服避孕药是常用于辅助腹腔镜术后治疗的药物,虽然能有效促使残留的异位内膜进一步萎缩,但仍无法彻底清除,患者仍有复发的风险^[10]。亮丙瑞林作为人工合成的一种 GnRH-a,可通过阻碍垂体、卵巢功能治疗多种性激素依赖性疾 病,如子宫肌瘤、子宫腺肌病、子宫内膜异位症等^[11]。本研究发现联合应用亮丙瑞林及复方口服避孕药可有效提高腹腔镜术后子宫内膜异位症患者的临床疗效,且不良事件发生率也有一定程度的降低。说明该联合治疗方案较单纯应用复方口服避孕药能更显著的提高患者预后、降低疾病复发情况。而子宫内膜异位症本身与患者免疫功能、炎症水平等密不可分,因此本文进一步对比了两组患

察组患者出现皮疹 1 例、腹痛 1 例、阴道干涩 1 例、异常阴道出血 1 例、盗汗 1 例,总不良事件发生率为 9.09%;对照组患者出现皮疹 1 例、发热 1 例、腹痛 2 例、阴道干涩 2 例、异常阴道出血 1 例、盗汗 1 例,总不良事件发生率为 14.81%。观察组患者总不良事件发生率低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

者各免疫功能相关指标及血清标志物水平的变化,以更全面的评估该联合治疗方案的有效性。

免疫功能紊乱被认为是子宫内膜异位症发生、发展的重要因素。其中不同类型的 Th 细胞在人体免疫功能平衡的维持中扮演重要角色。Th1 型细胞主要分泌肿瘤坏死因子 α、IL-2 及 IFN-γ 等促炎性细胞因子,而 Th2 型细胞主要分泌 IL-4、IL-10 及 IL-13 等具有抗炎作用或双重作用的细胞因子^[12]。正常情况下, Th1、Th2 型细胞及其分泌的不同细胞因子在体内保持动态平衡,而当这种动态平衡被打破时则可能诱导疾病的发生、发展^[13]。以往研究发现,相比于健康女性,子宫内膜异位症患者在疾病初期会出现 Th1 细胞及促炎性细胞因子水平升高,而疾病严重期则会转化为 Th2 细胞占优势^[14]。本研究发现联合应用亮丙瑞林及复方口服避孕药的患者治疗后外周血 Th1/Th2 显著高于对照组患者,血清 IFN-γ、IL-4、外周血 Th1 及 Th2 显著低于对照组患者,说明该联合治疗方案能够有效改善患者免疫功能。分析原因,由于 Th1 型细胞因子大多为促炎性细胞因子,通过创造有利于异位内膜组织生长的炎性环境促进子宫内膜异位症的早期发生、发展。然而随着疾病进展至严重阶段,患者

体内会出现 Th2 型抗炎细胞因子显著增加,一方面是因为抗炎细胞因子的分泌时相晚于促炎性细胞因子,另一方面累积的抗炎性细胞因子会引发免疫逃逸机制,进一步促进异位内膜病灶的生长,因此对于治疗后的子宫内膜异位症患者,虽然体内整体炎症水平均会显著降低,但 Th1/Th2 比例往往较治疗前可能增加,表明免疫功能由倾向 Th2 细胞转为倾向 Th1 细胞。此时患者体内可能仍存在局部、轻微的炎症反应,但其有利于免疫细胞对病灶部位的趋化、识别及清除。此外,IFN- γ 作为 Th1 类细胞的标志性炎性细胞因子,会促进子宫内膜中血管的生成及重塑,加速异位内膜病灶的生长。此外 IFN- γ 可能通过增强异位内膜细胞的抗凋亡水平、刺激细胞黏附因子分泌等异位内膜细胞的生长^[15]。因此,IFN- γ 的降低往往也提示子宫内膜异位症患者体内病灶清除率较高,恢复程度较好。

除了免疫功能可以反映患者治疗效果外,子宫内膜异位症相关的血清学标志物也具有一定临床指示意义。CA199、HE4 及 CA-125 是目前子宫内膜异位症的常见肿瘤标志物,以往研究发现在子宫内膜异位症患者血清中三者均会呈现高水平表达,且与患者病情严重程度存在显著相关性,但由于特异度较低因此无法单独用于疾病的预测及患者预后评估^[16]。此外,EMA_b 是一种以子宫内膜为抗原的特异性抗体,其对疾病的特异度远高于一般肿瘤标志物,以往研究认为其血清表达水平可反映异位内膜病灶的活跃程度^[17]。本研究显示,治疗 3 个月后观察组患者血清 CA199、CA125、HE4 及 EMA_b 水平均显著低于对照组患者,进一步表明 EMA_b、CA-125 等肿瘤标志物均可能与异位内膜病灶的活性、疾病发展进程、参与异位内膜细胞增殖、炎性细胞浸润、组织黏连等相关,但具有方法及机制仍需通过细胞学研究进行更深入的探索。

本研究存在一定的局限性。首先,由于本研究仅在单中心募集符合标准的研究对象,最终纳入研究的病例数较少。其次,对于联合治疗方案的安全性仅以治疗 12 周内的不良反应发生率作为评价指标,缺少停药后长期不良反应发生率的相关数据。尽管如此,本研究认为亮丙瑞林联合复方口服避孕药辅助腹腔镜术后子宫内膜异位症患者具有较好的临床疗效及药物安全性,同时能够显著改善患者 Th1/Th2 相关免疫功能水平、降低子宫内膜异位症相关血清标志物水平。

参考文献

[1] 付濛葦,王亚婷,于艳玲. 子宫内膜异位症的研究进展[J]. 中外医学研究,2023,21(7):162-165.
[2] 王蓉蓉,周惠芳. 子宫内膜异位症合并不孕的中西医结合研究进展[J]. 山西中医药大学学报,2023,24(2):230-236.
[3] 徐宏. 子宫内膜异位症激素治疗的研究进展[J]. 中国社

区医师,2023,39(13):8-10.
[4] 张朔. 卵巢子宫内膜异位囊肿的临床特点和手术方法的研究进展[J/CD]. 实用妇科内分泌电子杂志,2022,9(36):23-26.
[5] 孔思思,米秀芳,舒琦等. 醋酸亮丙瑞林缓释微球主要特性评价及临床应用研究进展[J]. 中国药学杂志,2022,57(15):1241-1246.
[6] 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,2015,63(3):161-169.
[7] RAJA M H R, FAROOQUI N, ZUBERI N, et al. Endometriosis, infertility and microRNA's: a review[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2021, 50(9):102157.
[8] COZZOLINO M, NASIOUDIS D, SISTI G, et al. Malignant transformation of vaginal endometriosis-a review of literature[J]. Gynecol Obstet Invest, 2017, 82(2):105-112.
[9] GREENHILL C. New treatment target for endometriosis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(11):639.
[10] GOODMAN L R, GOLDBERG J M, FLYCKT R L, et al. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(5):589.
[11] JENSEN J T, SCHLAFF W, GORDON K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence[J]. Fertil Steril, 2018, 110(1):137-152.
[12] MARTYNOVA E, RIZVANOV A, URBANOWICZ R A, et al. Inflammasome contribution to the activation of Th1, Th2, and Th17 immune responses[J]. Front Microbiol, 2022, 17(13):851835.
[13] ABEBE F. Synergy between Th1 and Th2 responses during mycobacterium tuberculosis infection: a review of current understanding[J]. Int Rev Immunol, 2019, 38(4):172-179.
[14] SZUKIEWICZ D. Epigenetic regulation and T-cell responses in endometriosis-something other than autoimmunity[J]. Front Immunol, 2022, 22(13):943839.
[15] QIU X M, LAI Z Z, HA S Y, et al. IL-2 and IL-27 synergistically promote growth and invasion of endometriotic stromal cells by maintaining the balance of IFN- γ and IL-10 in endometriosis[J]. Reproduction, 2020, 159(3):251-260.
[16] CHEN T, WEI J L, LENG T, et al. The diagnostic value of the combination of hemoglobin, CA199, CA125, and HE4 in endometriosis[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(9):e23947.
[17] PIRIYEV E, SCHIERMEIER S, RÖMER T. Coexistence of endometriomas with extraovarian endometriosis and adhesions[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 263:20-24.