

# 生殖道微生物与子宫内膜异位症发展之间的联系

张舒淇,江延姣,印丹

(浙江中医药大学第二临床医学院,浙江 杭州 310053)

**摘要:**人体内的微生物对于人体健康起着至关重要的作用。维持人体内部微生物菌群的生态平衡利于保持健康。菌群生态失调与许多疾病的发生有关,其中就包括子宫内膜异位症。对于子宫内膜异位症来说,微生物菌群生态失调可能会产生慢性炎症,从而创造有利于子宫内膜异位症发展的环境。本文重点分析生殖道微生物菌群的生态失调对子宫内膜异位症发病机制的影响,旨在通过探明该方面的影响为子宫内膜异位症的治疗提供依据。

**关键词:**子宫内膜异位症;生殖道微生物;生态失调;炎症介质;免疫状态;激素水平

中图分类号:R711.71

文献标志码:A

## Connection between reproductive tract microbes and the development of endometriosis

ZHANG Shuqi, JIANG Yanjiao, YIN Dan

(The Second School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China)

**Abstract:** Microorganisms in the human body play a crucial role in human health. Maintaining the ecological balance of the internal microbial flora in the human body to achieve a balanced immune system is conducive to maintaining health. Dysbiosis of this microbial community has been linked to the onset of various diseases, including endometriosis. In cases of endometriosis, such dysbiosis may incite chronic inflammation, thereby fostering an environment conducive to its progression. This review specifically analyzed how dysbiosis in this region influences the pathogenesis of endometriosis, aiming to provide references by elucidating these underlying mechanisms.

**Key words:** Endometriosis; Reproductive tract microorganism; Ecological imbalance; Inflammatory mediators; Immune status; Hormone levels

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的妇科疾病<sup>[1-2]</sup>。EMs是生育年龄30~40岁妇女的常见病,属于雌激素依赖性、炎症性疾病,影响患者的生活质量和幸福指数。5%~10%的西方女性和约15%的亚洲女性患有EMs<sup>[3-4]</sup>。关于子宫内膜异位组织起源的理论之一是“逆行月理论”,该理论认为月经碎片与活子宫内膜细胞一起回流到盆腔中,导致腹膜表面黏连和增殖<sup>[5]</sup>。但是目前,EMs的确切病因仍不清楚。可以明确的是局部炎症在EMs中起主要作用,引起

疼痛和不孕,并影响疾病的发展。目前尚无完全可以治愈EMs的方案,针对该疾病患病机制的深入探究有利于进一步从根源上探明EMs的产生机制并找到相应的治疗方案。

人体内的微生物菌群与人的健康息息相关,而生殖道感染显著增加了患者发生EMs的可能性,因此生殖道感染被认为是EMs的危险因素<sup>[6]</sup>。女性生殖道是一个开放的结构,容易受到各种因素的影响,沿线微生物的生态失调与女性生殖道疾病的发展有着明显的关系<sup>[7-8]</sup>。已经有研究表明,EMs的发展与生殖道微生物菌群的变化有关<sup>[9]</sup>。因此,本文综述了生殖道微生物的生态失调如何影响

EMs, 以期为该疾病的治疗提供参考。

## 1 EMs 患者生殖道微生物的变化情况

生殖道按照结构划分可以分为上生殖道和下生殖道两个部分, 见图 1。从阴道到子宫、输卵管和卵巢, 存在一个微生物群落的连续体, 表明女性生殖道内环境并非无菌, 生殖道内部含有  $10^{10} \sim 10^{11}$  个细菌<sup>[10]</sup>, 占人体内细菌总数的 9%<sup>[11]</sup>, 这些微生物共同构成了一个复杂的微生态系统, 对女性生殖健康具有重要影响<sup>[10]</sup>。健康的生殖道微生物群通过各种机制防止感染、维持局部免疫平衡, 出现生态失调会导致多种妇科疾病, 如细菌性阴道炎、霉菌性阴道炎、滴虫性阴道炎、盆腔炎等, 形成一个有利于 EMs 发展的环境<sup>[12]</sup>。

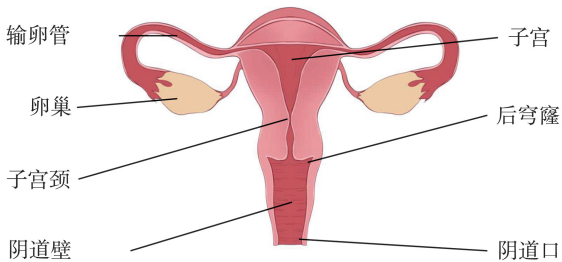


图 1 生殖道结构图

Figure 1 Structure of the reproductive tract

研究表明, EMs 患者的生殖道微生物群组成与对照组之间存在显著差异<sup>[13-15]</sup>。EMs 的发展与生殖道内微生物群落结构的变化有关<sup>[10]</sup>。比较典型的区别是在 EMs 患者体内中检测到乳酸菌属减少, 而假单胞菌、不动杆菌、迷走球菌、变形菌门、拟杆菌门、放线菌和共生菌等菌群的比例增加<sup>[16-18]</sup>。

### 1.1 下生殖道微生物的变化情况

在下生殖道中, 从阴道和子宫颈不同部位采集的样本显示占优势地位的菌群是乳酸菌<sup>[17,19]</sup>, 生殖道健康往往与乳酸菌占主导优势的阴道微生物有关<sup>[19-20]</sup>。乳酸菌创造了一个不利于入侵的病原体 and 生态失调的细菌生存的环境<sup>[21-23]</sup>, 通过维持高浓度的乳酸和过氧化氢将阴道 pH 值降低到  $\leq 4.5$ 。有研究收集并分析了患者阴道下三分之一 (caudal lower, CL)、阴道后穹窿 (posterior fornix, PF)、宫颈黏液、子宫内膜和腹膜液的样本发现, 乳酸菌在 EMs 患者下生殖道 (CL、PF) 中的比例低于对照组, 而物种多样性的差异在 EMs 患者的宫颈黏液中开始显现, 随着采样位置的上升, 物种多样性逐渐增加; 在对照组中, CL、PF 和宫颈黏液中的微生物始终以乳

酸菌属为主。对于 EMs 患者和对照组, 多项研究结果均表明, 同一个体下生殖道菌群结构相对稳定, 主要以乳酸菌为主<sup>[11,16,24-25]</sup>。

除了 EMs 患者与对照组之间阴道微生物存在差异之外, 在 EMs 的不同阶段, 阴道微生物的类别也存在差异。研究发现与 I 期和 II 期的 EMs 患者相比, III 期或 IV 期 EMs 患者获得的阴道样本中不存在孛生球菌属和奇异菌属<sup>[26]</sup>。此外, 与对照组相比, EMs 患者阴道和宫颈微生物组中出现了几个罕见的菌属类别, 如范尼赫西菌、普雷沃氏菌、链球菌、双歧杆菌、微孔菌、巨孢子菌和棒状杆菌<sup>[27]</sup>。有研究表明, I 期和 II 期的 EMs 患者与 III 期和 IV 期 EMs 患者宫颈微生物之间存在一些差异, 在不同阶段的潜在微生物标志物: I - II 期为詹氏乳杆菌、棒状杆菌属、卟啉单胞菌属和瘤胃球菌属, III - IV 期为短双歧杆菌和链球菌<sup>[28]</sup>。

### 1.2 上生殖道微生物的变化情况

与下生殖道相比, 上生殖道的细菌密度较低, 但多样性较高。EMs 患者上生殖道的乳酸菌急剧减少, 菌群类型更加多样化。由于假单胞菌属、不动杆菌属和迷走球菌属的出现甚至在数量上占有更大优势, 上生殖道群落的多样性增加<sup>[16]</sup>。EMs 患者的上生殖道微生物中, 鞘氨醇属、鞘磷脂属和假单胞菌在子宫内膜和腹膜液中显著富集。III - IV 期 EMs 患者的微生物多样性与 I - II 期 EMs 患者相比, 在腹膜液中假单胞菌、肠球菌、杜博西氏菌和克雷伯氏菌的丰富度显著更高; 在子宫液中, I - II 期 EMs 患者中脑桥杆菌、水杆菌、文肯菌属等菌属的丰度显著提高<sup>[9]</sup>。Lu 等<sup>[8]</sup>发现不动杆菌属、假单胞菌属、丛毛单胞菌属和泄殖杆菌属是子宫内膜中最常见的菌群, 假单胞菌是腹膜液中含量最高的微生物, 占 13.5%。Chen 等<sup>[10]</sup>发现假单胞菌丰度的增加是中度至重度 EMs 患者的重要标志, 可以根据这个特征作为判定中度至重度 EMs 的判据。Khan 等<sup>[29]</sup>通过对 EMs 的子宫内膜样本进行高通量测序分析, 发现 EMs 组链球菌科和莫拉塞科的检出率明显高于对照组。除了子宫内膜外, 研究者在子宫内液中检测出广泛的细菌亚临床微生物, 这些细菌以链球菌科、葡萄球菌科、肠杆菌科和莫拉氏菌科为主; 与对照组相比, EMs 患者子宫内液中链球菌科和葡萄球菌科的比例明显更高<sup>[29,30]</sup>。此外, EMs 患者中含量丰富度较高的微生物还有红螺菌、海洋杆菌、湖水杆状菌和文肯菌属, 均为革兰氏阴性菌<sup>[9]</sup>。虽然如此, 子宫内液中细菌数的乳酸菌丰富度最高, 仍然占主导地位<sup>[9,31]</sup>。无论身处月经周期的哪个阶段,

EMs 患者宫颈黏液中的大肠杆菌科和链球菌含量明显高于对照组女性<sup>[30,32]</sup>。

## 2 生殖道微生物影响 EMs 的方式

近年来,研究人员重点研究微生物如何参与 EMs 的发病机制以及研究微生物对疾病进展的影响。Khan 等<sup>[32]</sup>于 2017 年提出“细菌污染”假说,该假说认为微生物可能通过结合 Toll 受体来激活炎

症级联反应,这个反应可能会促进 EMs 的出现和发展。微生物群通过释放代谢物影响机体的健康状况<sup>[33-36]</sup>。具体可能通过增加炎症介质、改变局部免疫反应、影响激素代谢等多种方式影响 EMs<sup>[37]</sup>。局部炎症在 EMs 的病程中起到主要作用,会引起疼痛以及不孕症状,影响疾病的发展,研究者已经通过 EMs 患者子宫内膜的转录组学分析发现了 EMs 患者体内炎症介质,免疫反应以及激素水平的变化<sup>[38]</sup>。生殖道微生物影响 EMs 的机制见表 1。

表 1 生殖道微生物对 EMs 患者的影响

Table 1 The influence of reproductive tract microorganisms on patients with EMs

影响机制	影响方式
炎症反应	EMs 患者病变部位中的炎症介质含量显著增加,TLR 级联反应造成 EMs 患者体内炎症细胞因子含量明显高于对照组;细菌也会导致促炎介质升高造成 EMs 的恶化。
免疫机制	EMs 患者体内的免疫细胞的异常活化,导致炎症反应和组织损伤;免疫监视受损和免疫系统超负荷清除子宫内膜碎片,进一步促进了免疫紊乱,导致 EMs 患者免疫细胞群的失调;子宫内膜细胞群异常变化的局部免疫环境允许 EMs 的发生和进一步发展。
激素代谢	雌激素调节生殖道中的许多抗菌肽,抗菌肽数量的减少会造成炎症的加重;雌激素水平的变化会引发子宫内膜组织的炎症反应,导致或者加重 EMs;生殖道微生物可能通过产生特定的酶来参与雌激素的代谢。

### 2.1 炎症介质

炎症介质和免疫机制与 EMs 的发展密切相关<sup>[39-42]</sup>。宫颈的物理、化学和微生物屏障在一定程度上抑制了阴道细菌向子宫的上升,阴道微生物群上升到女性上生殖道可能会引起该部位的破坏性炎症,从而导致 EMs<sup>[22]</sup>。Muraoka 等<sup>[43]</sup>为 EMs 的同基因小鼠模型接种梭杆菌,发现转胶质蛋白阳性肌成纤维细胞显著增加,导致 EMs 病变的程度增加。其他研究者也证实了细菌在子宫内膜中含量的上升会导致促炎介质含量上升,导致 EMs 的程度加重<sup>[44-45]</sup>。EMs 患者常表现为慢性炎症状态,这与炎症细胞因子水平的升高有关。EMs 患者体内炎症细胞因子如白细胞介素(interleukins, IL)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )的水平通常升高,这些细胞因子在病变部位的炎症反应中起重要作用。跨膜蛋白(toll-like receptor, TLR)由跨膜结构域和胞内结构域两个结构域组成。研究表明,EMs 患者 TLR 级联反应中 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-1 $\beta$  和转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )水平会发生变化,宫颈黏液和腹膜液中的白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )的水平明显高于健康女性<sup>[46-47]</sup>。在阴道中有许多革兰氏阳性和革兰氏阴性的需氧和兼性厌氧微生物作为正常的阴道菌群,这些微生物配合 TLR 的级联反应,而 TLR 的级联反应会造成细胞结构和功能改变,从而加速 EMs 的发展。在下生殖道中,

乳酸菌通过分泌乳酸,控制下生殖道 pH 保持在 4.5 以下,但是对于 EMs 患者来说,乳酸菌的占比降低,其他微生物的占比提高,导致下生殖道 pH 发生变化,如阴道链球菌在阴道内可能会产生其他发酵终产物,这可能会造成阴道 pH 升高;以卷曲杆菌属为主的阴道微生物群更有可能首先转化为惰性乳杆菌或混合乳杆菌为主的阴道微生物群,对应 EMs 的变化就是导致 EMs 的症状逐渐加重。EMs 患者异位病变的炎症微环境激活了感觉神经末梢,并进一步增加了炎症介质的分泌,导致疼痛刺激向脊髓传递,患者出现慢性疼痛<sup>[48]</sup>,表明 EMs 患者的子宫内膜微生物的环境变化是造成 EMs 盆腔疼痛的重要原因<sup>[49]</sup>。

### 2.2 免疫状态

EMs 患者常表现出免疫系统的异常,包括免疫细胞活性的改变和炎症细胞因子水平的升高,与对照组相比,EMs 患者异位子宫内膜中的免疫群体更丰富<sup>[50]</sup>。EMs 患者的外周免疫系统和子宫内膜的免疫状态都会发生变化,并导致患病女性的组织异常<sup>[40,51]</sup>。这些免疫异常可能与生殖道微生物群的组成变化有关。EMs 患者的免疫细胞,包括巨噬细胞、树突细胞和 T 细胞,可能出现异常活化,导致炎症反应和组织损伤,进一步造成子宫内膜异位基质细胞的增殖<sup>[52]</sup>。EMs 患者的子宫内膜异位细胞分泌大量免疫介质,如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子和单核细胞趋化蛋

白-1<sup>[1]</sup>。EMs 患者的宫颈黏膜异位基质细胞定植率显著高于对照组女性,这可能是由于 EMs 患者生殖道的免疫系统受损,或者由于克服了乳酸菌的防御能力,从而使这些病原体在宫颈黏液的碱性环境中持续存在。而女性机体的子宫内膜含有多种白细胞亚群,虽然这些黏膜白细胞的核心作用之一是消除月经期间脱落的子宫内膜细胞碎片或胚胎的产物,但也可以通过产生促炎分子来用于囊胚植入和胎盘发育。基于经血逆流理论,自体细胞免疫监视受损和免疫系统超负荷清除子宫内膜碎片,进一步促进了免疫紊乱,导致 EMs 患者出现了免疫细胞群失调<sup>[53]</sup>。在未经治疗的情况下,这些细胞群可能参与子宫内膜细胞的恶性转化,进一步加重 EMs 的症状。此外,EMs 患者子宫内膜白细胞亚群的密度和比例在整个月经周期中急剧波动,整个子宫内膜白细胞的密度在排卵前较低,排卵后增加;而子宫内膜 T 细胞亚群的密度在整个月经周期中几乎是恒定的,巨噬细胞和中性粒细胞在月经中期增加。相比之下,无论月经周期如何,子宫内膜中的 B 细胞占比均很低。这种异常的局部免疫环境导致 EMs 的发生和进一步恶化。还有研究表明,T 细胞参与泌尿生殖系统微生物组的变化<sup>[54]</sup>。总体而言,EMs 女性子宫内膜中的免疫环境发生了变化,这些异常促进了 EMs 的进一步发展<sup>[51]</sup>。

### 2.3 激素代谢

激素在 EMs 的病程发展中起至关重要的作用<sup>[55-59]</sup>。临床研究发现,EMs 患者雌激素水平含量的增加影响患者体内的微生物分布情况,造成了 EMs 症状的恶化<sup>[60]</sup>。下生殖道中乳酸菌的含量,包括上生殖道中的微生物群的生态都取决于生殖道中可用的营养物质和激素;雌激素可以通过增加上皮厚度、糖原浓度、黏液分泌、促进乳酸杆菌丰度和间接产生乳酸来影响女性生殖道的微生物生态平衡。此外,在绝经期间雌激素水平的降低造成了微生物组的变化<sup>[61]</sup>。当然,微生物的生态平衡与激素水平是相互影响的关系,激素水平会影响到微生物的生态平衡,同样,微生物的变化也会影响到激素水平,微生物群的变化也会促进炎症和激素的失调来引起 EMs<sup>[62-65]</sup>。肠道微生物群通过产生特定的酶来参与雌激素的代谢,同样生殖道微生物群也可能通过类似的机制影响局部雌激素水平<sup>[66]</sup>。总体来看,雌激素水平应该维持在一个相对合理的范围,过高或者过低都会对机体产生不利的影响,在临床治疗过程中应该根据患者的实际情况来进行针对性的治疗。

## 3 总结与展望

随着大数据及人工智能的普及应用,有研究人员将人工智能与 EMs 相关的研究结合起来,如 Perrotta 等<sup>[67]</sup>使用机器学习方法建立随机森林分类模型,预测 EMs 的 R-ASRM 阶段,分析卵泡期和月经期的微生物菌群变化,结果表明,该模型可用于预测 I - II 期或 III - IV 期 EMs 患者体内的菌群变化情况。机器学习技术在微生物生态学的研究方面也已经展现出极大的潜能,在未来的微生物生态研究中一定会成为其中的一项关键技术<sup>[68]</sup>。因此,未来的研究过程可以更多的使用人工智能等新兴技术用于探索 EMs 相关的方向,重点对致病机制进行分析,以针对性地提出治疗方案。

探索生殖道微生物与 EMs 之间的联系是一个复杂且重要的研究领域。微生物的研究有助于临床医生区分个体是否患有 EMs,对生殖道微生物的研究可用于检测育龄妇女常见的许多疾病<sup>[10]</sup>。探讨二者之间的联系有助于更好地理解 EMs 的发病机制,并为开发新的治疗方法提供线索。在治疗过程中可以通过人为调节菌群数量以达到缓解的症状甚至治愈 EMs 的目的。在过去的十年中,对女性生殖道微生态的理解取得了迅速的进步,但对女性生殖道微生态与 EMs 之间的联系仍然缺乏了解。从总体来看,这一领域的研究仍处于早期阶段,需要更多的研究以及更多的研究方法来阐明生殖道微生态与 EMs 之间的复杂联系,阐明相关的菌群及其发挥作用的机制,以期在未来能够提出更为准确的治疗方案以期提高患者的生活质量。

## 参考文献:

- [1] Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, et al. Endometriosis[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(4): 1048-1079.
- [2] Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(13): 1244-1256.
- [3] Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations[J]. *Lancet*, 2021, 397(10276): 839-852.
- [4] Ruff WE, Greiling TM, Kriegel MA. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2020, 18(9): 521-538.
- [5] Zondervan KT, Becker CM, Koga K, et al. Endometriosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 9. doi:10.1038/s41572-018-0008-5

- [6] Lin WC, Chang CY, Hsu YA, et al. Increased risk of endometriosis in patients with lower genital tract infection: a nationwide cohort study[J]. *Medicine*, 2016, 95(10): e2773. doi:10.1097/MD.0000000000002773
- [7] Khan S, Imran A, Malik A, et al. Bacterial imbalance and gut pathologies: association and contribution of *E. coli* in inflammatory bowel disease[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2019, 56(1): 1-17.
- [8] Lu WT, He F, Lin Z, et al. Dysbiosis of the endometrial microbiota and its association with inflammatory cytokines in endometrial cancer[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(7): 1708-1716.
- [9] Zhu J, Chen YC, Chen H, et al. Comparison of microbial abundance and diversity in uterine and peritoneal fluid in infertile patients with or without endometriosis[J]. *BMC Womens Health*, 2024, 24(1): 148.
- [10] Chen C, Song XL, Wei WX, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 875. doi:10.1038/s41467-017-00901-0
- [11] Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(6): 684-703.
- [12] Sobstyl A, Chałupnik A, Mertowska P, et al. How do microorganisms influence the development of endometriosis? participation of genital, intestinal and oral microbiota in metabolic regulation and immunopathogenesis of endometriosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10920. doi:10.3390/ijms241310920
- [13] Uzuner C, Mak J, El-Assaad F, et al. The bidirectional relationship between endometriosis and microbiome[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1110824. doi:10.3389/fendo.2023.1110824
- [14] Walther-António MRS, Chen J, Multinu F, et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer[J]. *Genome Med*, 2016, 8(1): 122. doi:10.1186/s13073-016-0368-y
- [15] Huang LJ, Liu BD, Liu ZH, et al. Gut microbiota exceeds cervical microbiota for early diagnosis of endometriosis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 788836. doi:10.3389/fcimb.2021.788836
- [16] Wei WX, Zhang XW, Tang HR, et al. Microbiota composition and distribution along the female reproductive tract of women with endometriosis[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2020, 19(1): 15. doi:10.1186/s12941-020-00356-0
- [17] Chang CY, Chiang A, Lai M, et al. A more diverse cervical microbiome associates with better clinical outcomes in patients with endometriosis: a pilot study[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(1): 174. doi:10.3390/biomedicines10010174
- [18] Medina-Bastidas D, Camacho-Arroyo I, García-Gómez E. Current findings in endometrial microbiome: impact on uterine diseases[J]. *Reproduction*, 2022, 163(5): R81-R96.
- [19] Moosa Y, Kwon D, de Oliveira T, et al. Determinants of vaginal microbiota composition[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 467. doi:10.3389/fcimb.2020.00467
- [20] Cocomazzi G, De Stefani S, Del Pup L, et al. The impact of the female genital microbiota on the outcome of assisted reproduction treatments[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(6): 1443. doi:10.3390/microorganisms11061443
- [21] Anahar MN, Gootenberg DB, Mitchell CM, et al. Cervicovaginal microbiota and reproductive health: the virtue of simplicity[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(2): 159-168.
- [22] Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 208. doi:10.3389/fimmu.2018.00208
- [23] Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(3): 327-336.
- [24] Chao XP, Liu Y, Fan QB, et al. The role of the vaginal microbiome in distinguishing female chronic pelvic pain caused by endometriosis/adenomyosis[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(9): 771. doi:10.21037/atm-20-4586
- [25] Hernandez C, Silveira P, Rodrigues Sereia AF, et al. Microbiome profile of deep endometriosis patients: comparison of vaginal fluid, endometrium and lesion[J]. *Diagnostics*, 2020, 10(3): 163. doi:10.3390/diagnostics10030163
- [26] Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, et al. The endobiota study: comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2204. doi:10.1038/s41598-019-39700-6
- [27] Yang Q, Wang YN, Cai H, et al. Translocation of vaginal and cervical low-abundance non-Lactobacillus bacteria notably associate with endometriosis: a pilot study[J]. *Microb Pathog*, 2023, 183: 106309. doi:10.1016/j.micpath.2023.106309
- [28] Chang CY, Chiang AJ, Lai MT, et al. A more diverse cervical microbiome associates with better clinical outcomes in patients with endometriosis: a pilot study[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(1): 174. doi:10.3390/biomedicines10010174
- [29] Khan KN, Fujishita A, Masumoto H, et al. Molecular

- detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 199: 69-75. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.01.040
- [30] Akiyama K, Nishioka K, Khan KN, et al. Molecular detection of microbial colonization in cervical mucus of women with and without endometriosis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 82(2): e13147. doi:10.1111/aji.13147
- [31] Frasiak JM, Werner MD, Juneau CR, et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2016, 33(1): 129-136.
- [32] Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, et al. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis [J]. *Reprod Med Biol*, 2018, 17(2): 125-133.
- [33] Plesniarski A, Siddik AB, Su RC. The microbiome as a key regulator of female genital tract barrier function[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 790627. doi:10.3389/fcimb.2021.790627
- [34] Krautkramer KA, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-Kingdom intermediates[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(2): 77-94.
- [35] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1): 55-71.
- [36] Liao C, Rolling T, Djukovic A, et al. Oral bacteria relative abundance in faeces increases due to gut microbiota depletion and is linked with patient outcomes [J]. *Nat Microbiol*, 2024, 9(6): 1555-1565.
- [37] Jiang I, Yong PJ, Allaire C, et al. Intricate connections between the microbiota and endometriosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5644. doi:10.3390/ijms22115644
- [38] Houshdaran S, Nezhat CR, Vo KC, et al. Aberrant endometrial DNA methylome and associated gene expression in women with endometriosis [J]. *Biol Reprod*, 2016, 95(5): 93. doi:10.1095/biolreprod.116.140434
- [39] Symons LK, Miller JE, Kay VR, et al. The immunopathophysiology of endometriosis [J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(9): 748-762.
- [40] Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, et al. Pathogenesis of endometriosis: interaction between endocrine and inflammatory pathways [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018, 50: 50-60. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006
- [41] Izumi G, Koga K, Takamura M, et al. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(2): 191-198.
- [42] Guo B, Chen JH, Zhang JH, et al. Pattern-recognition receptors in endometriosis: a narrative review [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1161606. doi: 10.3389/fimmu.2023.1161606
- [43] Muraoka A, Suzuki M, Hamaguchi T, et al. Fusobacterium infection facilitates the development of endometriosis through the phenotypic transition of endometrial fibroblasts [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(700): eadd1531. doi:10.1126/scitranslmed.add1531
- [44] Ilhan ZE, Łaniewski P, Tonachio A, et al. Members of Prevotella genus distinctively modulate innate immune and barrier functions in a human three-dimensional endometrial epithelial cell model [J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(12): 2082-2092.
- [45] Łaniewski P, Gomez A, Hire G, et al. Human three-dimensional endometrial epithelial cell model to study host interactions with vaginal bacteria and Neisseria gonorrhoeae [J]. *Infect Immun*, 2017, 85(3): e01049-16. doi:10.1128/IAI.01049-16
- [46] de Azevedo BC, Mansur F, Podgaec S. A systematic review of toll-like receptors in endometriosis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 304(2): 309-316.
- [47] Bullon P, Navarro JM. Inflammasome as a key pathogenic mechanism in endometriosis [J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18(9): 997-1002.
- [48] Maddern J, Grundy L, Castro J, et al. Pain in endometriosis [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 590823. doi: 10.3389/fncel.2020.590823
- [49] 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. doi:10.1111/aji.13384
- [50] Vallvé-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. The endometrial immune environment of women with endometriosis [J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(5): 564-591.
- [51] Saraswat L, Ayansina DT, Cooper KG, et al. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study [J]. *BJOG*, 2017, 124(3): 444-452.
- [52] Gołańbek-Grenda A, Olejnik A. *In vitro* modeling of endometriosis and endometriotic microenvironment-Challenges and recent advances [J]. *Cell Signal*, 2022, 97: 110375. doi:10.1016/j.cellsig.2022.110375
- [53] Crispim PCA, Jammal MP, Murta EFC, et al. Endometriosis: what is the influence of immune cells? [J]. *Immunol Invest*, 2021, 50(4): 372-388.
- [54] Le N, Cregger M, Fazleabas A, et al. Effects of endometriosis on immunity and mucosal microbial community dynamics in female olive baboons [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 1590. doi:10.1038/s41598-022-05499-y
- [55] Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications [J]. *Maturitas*, 2017, 103: 45-53. doi: 10.

- 1016/j.maturitas.2017.06.025
- [56] Ladanyi C, Boyd S, Sticco P, et al. Postmenopausal endometriosis, where are we now? [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2019, 31(4): 267-278.
- [57] Chantalat E, Valera MC, Vaysse C, et al. Estrogen receptors and endometriosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2815. doi:10.3390/ijms21082815
- [58] Galvankar M, Singh N, Modi D. Estrogen is essential but not sufficient to induce endometriosis[J]. *J Biosci*, 2017, 42(2): 251-263.
- [59] Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome[J]. *Maturitas*, 2016, 91: 42-50. doi:10.1016/j.maturitas.2016.05.015
- [60] Muzny CA, Łaniewski P, Schwebke JR, et al. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2020, 33(1): 59-65.
- [61] Cregger MA, Lenz K, Leary E, et al. Reproductive microbiomes; using the microbiome as a novel diagnostic tool for endometriosis[J]. *Reproductive Immunol Open Acc*, 2017, 2(3). doi:10.21767/2476-1974.100036
- [62] Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The origin and pathogenesis of endometriosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 71-95. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654
- [63] Molina NM, Sola-Leyva A, Saez-Lara MJ, et al. New opportunities for endometrial health by modifying uterine microbial composition; present or future? [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(4): 593. doi:10.3390/biom10040593
- [64] Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 209: 8-13. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.07.497
- [65] Tampaki EC, Tampakis A, Kontzoglou K, et al. Commentary: somatic stem cells and their dysfunction in endometriosis[J]. *Front Surg*, 2017, 4: 37. doi: 10.3389/fsurg.2017.00037
- [66] Ervin SM, Li H, Lim L, et al. Gut microbial  $\beta$ -glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(49): 18586-18599.
- [67] Perrotta AR, Borrelli GM, Martins CO, et al. The vaginal microbiome as a tool to predict rASRM stage of disease in endometriosis; a pilot study[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(4): 1064-1073.
- [68] 林珊珊, 李哲, 杨柳, 等. 机器学习在微生物生态领域的应用文献计量分析[J]. *微生物学通报*, 2024, 51(9): 3673-3689.
- LIN Shanshan, LI Zhe, YANG Liu, et al. Bibliometric analysis of machine learning in microbial ecology[J]. *Microbiology China*, 2024, 51(9): 3673-3689.

(编辑:房红娟)