

关于子宫内膜异位症发病机制与肠道菌群关系的思考

胡小松¹, 孙宇峰¹, 李婷¹, 刘敬阁^{2*}, 刘春生^{1*}
(1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 100029; 2. 尚方堂中药有限公司, 兰州 730030)

[摘要] 子宫内膜异位症(简称内异症)作为困扰育龄期女性健康的多发性疾病,近几年来发病率逐年上升,且趋于年轻化。目前,内异症的发病机制尚不完全清楚,治愈率不高且极易复发。近年来研究表明人体是由大量微生物组成的共生体,尤其是肠道内微生物与机体健康密切相关。该文以内异症前期研究为基础,提出其发病机制可能与患者肠道微生物紊乱有关,为寻找内异症的治疗方法提供新思路与参考。

[关键词] 子宫内膜异位症; 肠道菌群失调; 细菌内毒素; 上皮-间质转化; 免疫耐受; 脂多糖; 瘢痕
[中图分类号] R22;R711.71;Q93;R24;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)06-0196-08
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20182002
[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180726.1622.005.html>
[网络出版时间] 2018-07-27 16:00

Reflections on Relationship Between Pathogenesis of Endometriosis and Intestinal Flora

HU Xiao-song¹, SUN Yu-feng¹, LI Ting¹, LIU Jing-ge^{2*}, LIU Chun-sheng^{1*}
(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
2. Shangfangtang Chinese Medicine Co. Ltd., Lanzhou 730030, China)

[Abstract] Endometriosis is a multiple disease that afflicts the health of women at childbearing age, and its incidence rate has been increasing year by year, furthermore, there has been a trend to be younger. At present, the pathogenesis of endometriosis has been not expounded completely, its cure rate is not high with high recurrence rate. In recent years, studies have shown that the human is a commensal body composed of a large number of microorganisms, and especially the microorganisms in the intestinal are closely related to the health of the body. Based on the previous studies on endometriosis, this paper proposes that its pathogenesis may be related to intestinal microbiological disorder, and aims to provide new ideas for the treatment of endometriosis.

[Key words] endometriosis; intestinal flora imbalance; bacterial endotoxin; epithelial-mesenchymal transition; immunotolerance; lipopolysaccharide; pelvic mass

研究普遍认为,子宫内膜异位症(简称内异症)是由于异位子宫内膜的侵袭和转移而形成的,在此过程中伴随着黏附、侵袭以及血管生成等的发生^[1],且其多发生于育龄期女性,严重影响患者的健康。作为一类由激素介导的免疫性疾病,目前主流药物治疗方法为激素治疗,如雌激素阻断剂类药物等^[2-3]。由于激素类药物副作用大,尤其对育龄期女性影响严重,因此内异症的治疗主要以腹腔镜

[收稿日期] 20180319(006)
[基金项目] 国家公益性行业科研专项(201507002);尚方堂中药有限公司-北京中医药大学横向课题——中药材五灵脂的菌群测定及菌群库的建立(2017110031012434)
[第一作者] 胡小松,在读硕士,从事药用植物和分子生药学研究,Tel:010-84738624,E-mail:13126837438@163.com
[通信作者] *刘春生,教授,从事药用植物和分子生药学研究,Tel:010-84738624,E-mail:max_liucs@263.net;
*刘敬阁,工程师,从事微生态中药研究,Tel:093-18254542,E-mail:ljj@shangfangtang.com

下手术切除病灶为主,药物治疗为辅。而循证医学表明术后 5 年累计复发率高达 40% 以上,仅单纯药物治疗一年后复发率 > 50%^[4]。因此,就目前来说,治疗费用高昂、治疗方式给患者造成很大痛苦,而且复发率高,这些均已成为目前内异症临床治疗所需要面对的主要难题。

内异症的病理机制尚不完全清楚,病发诱因不清楚是内异症治疗未得到突破性进展的主要原因。因此,本文在经过大量文献调研后,发现内异症与癌症的生物学特性十分相近,并且有学者也曾提出内异症是一种良性癌的观点,故笔者推测内异症与癌症在某种程度上有一定关系。在此基础上,结合当下癌症相关最新研究,即肠道菌群在很多癌症的发生与发展过程中均发挥着重要作用,提出了一个全新的假说,即肠道微生物紊乱可能是内异症病发的诱因之一,并对该假说的可能性进行了论证,以期能为内异症的研究和临床治疗提供一定的参考。

1 内异症、癌症、肠道菌群及三者的关系

内异症是指子宫内膜在宫腔以外的部位生长,同时伴有出血、周期性疼痛、不孕等临床症状的多发病和常见病,多发生在育龄期女性^[5]。目前其病理机制仍未得到完全阐明,较为经典的学说为 Sampson 提出的经血逆流理论,认为子宫内膜在女性生理期随经血逆流是导致内异症的根本原因,但是该学说仍有其不足之处,即近 90% 女性出现经血逆流现象,远远高于内异症的发病率 10% ~ 15%,说明经血逆流学说也不能完全解释内异症的发病机制。同时研究发现,内异症虽为良性病变,却有着与恶性肿瘤相似的生物学行为,如浸润、迁移、复发等^[6],因此有着良性癌之称,郎景和院士提出了“在位内膜决定论”,即根据内异症的癌性生物学行为,认为是由于子宫内膜上的某些决定性基因的突变导致内异症的发生,对经血逆流理论进行了补充^[7]。病理机制不明确、病发诱因不清楚是目前内异症临床防治的主要障碍。

内异症粘连、侵袭、复发^[6]等生物学特性是其在经手术切除病灶后不断复发的主要原因,也是相关学者将其与癌症相联系的根本原因。内异症和癌症同作为免疫性疾病,慢性炎症在两者的形成过程中具有至关重要的影响,以脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)为代表的细菌内毒素作为慢性炎症最常见的诱因,可以上调癌症患者体内 Toll 样受体 4 (TLR4) 及白细胞介素 (IL)-10, IL-27^[8]等,使其过度表达,增强癌细胞的抗凋亡能

力^[9],且 LPS 在内异症患者体内也表现出相似的作用。同时,研究发现内异症患者后期患子宫内膜样癌和透明细胞癌等卵巢恶性肿瘤的几率^[10]大大增加。由此,从内异症与癌症相似的生物学行为及两者具有的相同慢性炎症表现推测,内异症的发病诱因可能与癌症的诱因有一定程度的相关性。

肠道菌群以其庞大的种类和数量及其对人类健康的重大影响被称为人体又一“隐藏的器官”,并且被认为“携带着人体的第二基因”。最新研究表明肠道菌群紊乱在人体肿瘤尤其是肠道肿瘤的形成进展中发挥着重要作用^[11-12],由肠道微生物紊乱导致的 LPS 进入血液循环系统是致使人体慢性炎症的重要原因^[13-14]。肠道菌群紊乱诱发恶性肿瘤是因为菌群紊乱引发了机体慢性炎症,而慢性炎症又在内异症患者体内普遍存在^[15-16]。因此通过癌症与肠道菌群的关系、内异症与癌症相似的生物学行为和相同的免疫情况,推测内异症的发病机制可能也与患者肠道菌群紊乱有关。

2 肠道菌群失调与内异症疼痛相关

内异症患者的诸多临床症状中,最困扰患者的临床表现为痛经、慢性盆腔疼痛等,且研究表明内异症引发的疼痛由多种炎症因子参与,被定义为免疫炎症性疼痛。而前列腺素 (prostaglandins, PGs) 作为一类具有广泛生物活性的不饱和脂肪酸,被认为是内异症疼痛的主要致痛因子及炎症因子,其中前列腺素 E₂ (PGE₂) 生物效应最高^[17],是引发内异症疼痛的主要细胞因子。前列腺素由花生四烯酸合成,其主要限速酶为环氧化酶-2 (COX-2),临床应用的某些解热镇痛药就是通过抑制 COX-2 的活性来达到治疗效果的。在机体正常情况下,COX-2 基因表达水平很低,而当机体出现炎症反应时,COX-2 基因活化,表达量大大增加,同时导致 PGE₂ 合成量增多,参与炎症反应。那么,内异症发病过程中为何 COX-2 活化,导致 PGE₂ 大量合成进而导致患者疼痛呢? 这有待于研究证实。

由于内异症具有与肿瘤相似的恶性生物学行为,本文对肿瘤相关文献做了大量调查后发现,PGE₂ 在肿瘤的病程发展中发挥着重要作用,如对肿瘤细胞的凋亡有明显的抑制作用,可促进肿瘤的发生、发展等。在大肠癌^[18]、直肠癌^[19]及乳腺癌^[20-23]尤其是消化道癌症中 COX-2 表达量增加,PGE₂ 含量显著增加,并参与和促进肿瘤炎症反应,即 COX-2 的活化和 PGE₂ 合成量增多与肿瘤的发生与发展有紧密联系,且在消化道癌症中表现尤为明显。近年

来的肠道微生物研究将恶性肿瘤过程中促炎因子的过表达现象聚焦于肠道菌群紊乱上,发现细菌内毒素,其中以 LPS 为主,是全身性炎症反应的主要原因之一,可促进机体 PGE₂ 过表达^[24]。当人体肠道菌群失调时,革兰阴性菌在肠道内大量增值,LPS 大量释放于肠道内,同时肠壁免疫完整性^[25-31]遭到破坏,肠道有害菌群释放的 LPS 有机会大量入血,导致全身性炎症反应^[32]。肠道菌群失调释放的致炎因子除 LPS 外,还有大量外源性抗原,如 Biarc 等^[33]研究表明,菌群失调症患者肠道内牛链球菌比例显著增加,牛链球菌 *Streptococcus bovis* 释放的毒性蛋白具有促炎作用,且与 COX-2 活化及 PGE₂ 过表达显著相关。由大量文献可知,肠道菌群失调症患者肠道内有害菌群比例升高所释放的外源性细胞毒素等入血后导致 COX-2 表达量增加,进而导致致炎因子 PGE₂ 过表达。综上所述,肠道菌群失调患者机体内的细菌内毒素等致炎因子是导致体内 PGE₂ 合成量增多的一方面因素,而 PGE₂ 则是内异症最主要的致炎致痛因子,推测肠道菌群失调与内异症的疼痛具有一定的相关性。

3 肠道菌群失调与异位内膜侵袭相关

3.1 肠道菌群与内异症中异位内膜的高侵袭能力相关 上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指在某些特殊的条件下,上皮细胞向间质细胞转变的过程,表现为上皮分子标记物的改变,同时细胞运动能力增加^[34-36]。研究表明 EMT 的发生机制与内异症相契合,并证明 EMT 在异位子宫内膜的侵袭过程中起着重要作用,是异位内膜成功侵袭宫腔外部位的关键一步^[37-38]。同样,从内异症的恶性生物学行为出发,对恶性肿瘤的相关文献进行挖掘,发现 EMT 在多种肿瘤病证的发生与发展过程中也起着重要作用^[39-40]。比如,大量的直肠癌和结肠癌(下文简称直肠癌)研究发现,在肿瘤的形成及转移过程中,EMT 的异常表达扮演着不可或缺的角色。而细菌内毒素以 LPS 为代表,是促进 EMT 的一个重要因素,其以依赖 TLR4 的方式诱导 EMT 作用的发生^[41]。也就是说,LPS 通过激活 TLR4 信号传导^[42],进而促进肿瘤的发生与发展。

进一步研究发现,直肠癌患者多伴随肠道菌群失调,其中有益菌(如乳酸杆菌、双歧杆菌等)的比例下降,同时某些有害菌(如产气荚膜杆菌等)的比例上升^[43];如梭杆菌群落丰度相对于正常人来说,在直肠癌患者中的比例显著增高,且发现具核

梭杆菌 *Fusobacterium nucleatum* 在肿瘤早期发挥着关键作用,并提出具核梭杆菌可作为直肠癌诊断中一种非入侵性肿瘤标志物^[44];牛链球菌在直肠癌患者中富集并且与直肠癌发病联系密切^[45-49]。说明直肠癌患者与肠道菌群失调症的发生高度相关。同时,研究发现菌群失调会导致肠壁免疫完整性下降,通透性增加,从而肠道内革兰阴性菌释放的细菌内毒素有机会入血,进而引发机体多种炎症反应^[25-31]。由上述文献研究可知,肠道菌群失调导致的 LPS 及多种代谢物入血,引发机体炎症反应,并且通过 TLR4 依赖的方式诱导 EMT 的发生,而 EMT 是内异症中异位内膜成功植入以及病灶迁移的重要因素。因此,有理由相信肠道菌群失调可能与内异症的发生与发展有密切联系,甚至肠道菌群失调可能会导致内异症的发生。

3.2 肠道菌群失调与内异症中异位内膜免疫清除能力相关 有研究认为内异症患者可能存在免疫功能障碍,故而影响异位增生部位的清除^[6]。正常机体中异位组织的清除依赖于免疫细胞,大量研究表明内异症患者体内存在免疫耐受现象,主要表现为 T 细胞免疫耐受,其中包括辅助性 T 细胞(CD4⁺ T 细胞)或细胞毒性 T 细胞(CD8⁺ T 细胞)的免疫抑制及耗竭^[50-51]。在内异症研究中发现,虽然异位内膜组织中部分免疫细胞(如 CD4⁺, CD8⁺ 等)表达量增加,但是免疫清除能力却十分低下^[52],进一步研究发现,这些免疫细胞表面程序性死亡受体-1(PD-1)和程序性死亡配体-1(PD-L1)存在过表达现象^[53-54]。PD-1 及 PD-L1 在正常免疫细胞表面低表达,且该通路与 T 细胞免疫反应起协同作用,共同对机体正常免疫反应起重要作用^[55-56]。但是当机体在某些炎性因子的刺激下,PD-1/PD-L1 信号通路过度激活时,将会抑制炎症局部微环境中的 T 细胞活化、增殖,同时对异常细胞的杀伤作用大大下降,即出现免疫耐受,进而机体免疫能力下降,导致免疫逃逸的出现^[57-61]。

同样以内异症恶性生物学行为为连接点,将其与恶性肿瘤相联系,发现与内异症中 PD-1 及 PD-L1 存在过表达的现象^[62]且其过度激活促进了内异症的病程发展相似,在多种肿瘤发生过程中,如结肠癌、食管癌、卵巢癌等疾病中也存在 PD-1 和 PD-L1 过度激活现象^[63-65]。除此以外,研究发现在内异症中免疫因子 IL-27 通过触发辅助性 T 细胞 17(Th17)细胞产生 IL-10,并促进异位病变的增殖和植入,进而加快内异症的发展^[66],因此,在内异症

中,异位内膜在宫腔外的成功植入与转移与机体免疫耐受密切相关,尤其是 PD-1/PD-L1 及 IL-27 等过表达导致的免疫耐受。综上所述,肠道菌群紊乱导致的大量细菌内毒素的持续刺激并激活 PD-1 通路,使得 PD-1 及 PD-L1 等过表达,诱导免疫 T 细胞耗竭,由此推理,LPS 在机体内的富集可能诱导或助长内异症的发生和发展。故可从免疫调节方面将肠道菌群失调症与内异症联系起来。通过上述分析可知,以细菌内毒素为媒介,从异位内膜的异常侵袭力及免清除能力方面将内异症与肠道菌群紊乱联系起来,且推测肠道菌群紊乱而持续性释放的外源性致炎因子可能是内异症复发的原因之一。

4 内异症的传统中医溯源及治疗方法

传统中医没有内异症的概念,现代根据其临床表现,即子宫内膜在宫腔以外如盆腔等部位生长,且病灶具有迁移性等特点,可将其纳入传统中医“癥瘕”的范畴;据其临床表现的疼痛及对生育的影响,也可将其纳入“痛经”“不孕”等传统中医病证。传统中医治疗“癥瘕”“痛经”等疾病时认为血瘀为其证,活血化瘀、消癥散结为治疗之法^[67]。传统中医认为由各种原因导致胞宫的正常藏泄功能失调,进而形成瘀血,久而久之则成“癥瘕”。在此类病证的传统中医治疗方法上,有中药口服并保留灌肠的方法,且临床证明在一定程度上可以缓解临床症状、减小病灶、改善患者生化指标^[68]。传统药理学研究认为中药灌肠时有效成分可通过直肠黏膜吸收,无肝脏首过效应,提高了血药浓度,故可以达到改善盆腔血液循环、解除局部充血水肿,进而获得活血化瘀、消癥散结的作用^[69]。杜娟^[70]研究发现莪术灌肠液治疗可以显著改善内异症患者痛经等症状。刘艳巧等^[71]以三棱、莪术等保留灌肠治疗内异症,发现可显著改善患者相关生化指标。结合目前关于肠道菌群的研究,中药灌肠治疗可能不仅仅可避免肝脏首过效应,也可能会纠正患者紊乱的肠道菌群,王家华^[72]研究表明中药复方灌肠可以纠正患者肠道菌群。传统中医认为血瘀为内异症的根本病理机制,张宁等^[73]研究发现,寒凝血瘀状态下大鼠肠道菌群与正常大鼠比较有明显区别,且变化的菌群种类与血瘀程度显著相关。因此,结合传统中医对内异症的认识及治疗方法,进一步推测内异症可能与肠道菌群紊乱有关。

5 结语

内异症发病率逐年上升,研究发现内异症患者除不孕几率大大增加以外,出现早产的风险也显著

高于正常人^[74]。近年来某些工作者将目光聚焦于调节细胞凋亡方面,如 Park 等^[75]发现芹菜素所具有的抗增殖、抗炎和抗血管生成作用可诱导内异症细胞凋亡,有望成为新型治疗药物;也有部分学者试图在内异症中寻找新的致痛因子,如 Yoshino 等^[76]研究发现缓激肽也可介导内异症疼痛;Cuevas 等^[77]研究发现压力可帮助诱导内异症的发生;更多的是研究内异症发生过程中机体免疫机制的变化,如炎症因子,IL-35^[78],丝氨酸/苏氨酸激酶^[79],以及某些 miRNA^[80]的表达量与内异症发病机制的关系。尽管工作者一直在努力,内异症病理机制却始终未曾被完全揭开。

内异症作为一种常见病、多发病,困扰着越来越多的育龄期女性,其恶性生物学特征暗示其发病机制与肿瘤的发病机制可能有某种潜在联系。关于恶性肿瘤的研究,人类医学工作者一直未停止探索的脚步,现研究发现多种恶性肿瘤与人体肠道菌群失调有关,除恶性肿瘤外,肠道菌群还参与多种疾病,且肠道菌群与人体免疫关系密切。如 HAN 等^[81]研究发现某些肠道细菌与人类长寿有关;Koppel 等^[82]研究发现当人体肠道中存在产粪甾醇细菌时,其摄入的 50% 的胆固醇可被降解为粪甾醇而排出体外,意味着该种群患胆固醇相关疾病的可能性较常人低。Cervantes-Barragan 等^[83]发现肠道细菌与耐受性免疫细胞的出现有关。近年来研究人员在肠道微生物与人类健康方面取得了重大进展,发现肠道菌群与人体健康有着密不可分的联系^[84]。

基于以上文献调研,本文推测与恶性肿瘤具有相似生物学行为的内异症与人体肠道菌群紊乱有关。故从内异症最明显的临床症状——痛经开始,进而分析在内异症的恶性生物学行为如细胞浸润、迁移过程中,异位内膜细胞成功植入宫腔外并且机体出现免疫耐受的原因。通过归纳和总结,发现肠道菌群紊乱引起的细菌致炎物质大量释放入血,导致的全身弥漫性炎症,可能在促进机体释放大量致炎致痛因子从而导致痛经的同时,促进 EMT 并减弱机体免疫清除能力,从多方面促进内异症的发生,且肠道菌群紊乱所持续释放的内毒素可能与术后复发率高有密切关系。同时,为进一步论证该观点,本文对传统中医理论进行挖掘,阐述了传统中医对内异症的认识及治疗方法,发现传统中医特殊的治疗方法可能与改善和调整肠道微生物有关。综上,本文得出的结论是肠道菌群失调可能是引起内异症患者诸多疼痛的原因之一,与内异症的浸润、种植和迁移

等密切相关,菌群失调甚至可能是内异症愈后较差的原因,因此,调整内异症患者肠道菌群可能会为内异症的治疗和愈后提供新思路。基于以上推论,结合传统中医对于此类病症的治疗方法,期望在后期研究中评价活血消癥类中药对肠道菌群的影响,同时笔者认为在内异症的临床治疗过程中对患者的肠道菌群情况进行监测,有可能为内异症的治疗找到新途径。

[参考文献]

[1] Park S,Lim W,Bazer F W,et al. Apigenin induces ROS-dependent apoptosis and ER stress in human endometriosis cells[J]. J Cell Physiol,2018,233 (4) : 3055-3065.

[2] Schindler A E. Dienogest in long-term treatment of endometriosis[J]. Int J Womens Health,2011,3 (1) : 175-184.

[3] Strowitzki T,Marr J,Gerlinger C,et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis; a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial[J]. Hum Reprod,2010,25 (3) :633-641.

[4] Mcleod B S, Retzlöff M G. Epidemiology of endometriosis; an assessment of risk factors [J]. Clin Obstet Gynecol,2010,53(2) :389-396.

[5] Giudice L C, KAO L C. Endometriosis [J]. Lancet, 2004,364(9447) :1789-1799.

[6] Giudice L C. Clinical practice: endometriosis[J]. N Engl J Med,2010,362(25) :2389-2398.

[7] 郎景和. 关于子宫内膜异位症的再认识及其意义 [J]. 中国工程科学,2009,11(10) :137-142.

[8] HUANG H Y,ZHANG Z J,CAO C B,et al. The TLR4/ NF- κ B signaling pathway mediates the growth of colon cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2014,18(24) : 3834-3843.

[9] TANG X, ZHU Y. TLR4 signaling promotes immune escape of human colon cancer cells by inducing immunosuppressive cytokines and apoptosis resistance [J]. Oncol Res,2012,20(1) :15-24.

[10] Kobayashi H, Kajihara H, Yamada Y, et al. Risk of carcinoma in women with ovarian endometrioma [J]. Front Biosci,2011,3(2) :529-539.

[11] Espin J C. Gut microbiota, diet and health. (We and our gut microbes) [J]. Mol Nutr Food Res, 2017, 61 (1) :1770015.

[12] CHONG E S. A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention; review of possible mechanisms of

action [J]. World J Microbiol Biotechnol,2014,30 (2) : 351-374.

[13] WU X F, LIAN N Q, LU C F, et al. Research progress on effect of intestinal flora on chronic liver diseases [J]. Chin Pharmacol Bull,2013,29(12) :1644-1647.

[14] Sasmita A O, LING A, Voon K, et al. Madecassoside activates antineuroinflammatory mechanisms by inhibiting lipopolysaccharideinduced microglial inflammation [J]. Int J Mol Med, 2018, 41 (5) : 3033-3040.

[15] LIANG B, WU L, XU H, et al. Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis; a comparison study in mice [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2018,doi:10. 1186/s12958-018-0347-9.

[16] Miller J E,Monsanto S P,Ahn S H,et al. Interleukin-33 modulates inflammation in endometriosis[J]. Sci Rep, 2017,7(1) :17903.

[17] Nomani L, Calhoun B C, Biscotti C V, et al. Endosalpingiosis of axillary lymph nodes; a rare histopathologic pitfall with clinical relevance for breast cancer staging [J]. Case Rep Pathol, 2016, doi: 10. 1155/2016/2856358.

[18] Salim E I, Harras S F, Abdalla A G, et al. Syphacia muris infection in rats attenuates colorectal carcinogenesis through oxidative stress and gene expression alterations. Implications for modulatory effects by Bryostatin-1 [J]. Acta Parasitol, 2018, 63 (1) : 198-209.

[19] WANG D, LI Y, ZHANG C, et al. MiR-216a-3p inhibits colorectal cancer cell proliferation through direct targeting COX-2 and ALOX5[J]. J Cell Biochem,2018, 119(2) :1755-1766.

[20] Palócz O,Pásztí-Gere E,Gálfi P,et al. Chlorogenic acid combined with lactobacillus plantarum 2142 reduced LPS-induced intestinal inflammation and oxidative stress in IPEC-J2 cells [J]. PLoS One, 2016, 11 (11) :e0166642.

[21] Rossi E L,Khatib S A,Doerstling S S,et al. Resveratrol inhibits obesity-associated adipose tissue dysfunction and tumor growth in a mouse model of postmenopausal claudin-low breast cancer [J]. Mol Carcinog, 2017, 57 (3) :393-407.

[22] Srinivasan R, Chaitanyakumar A, Mageswari A, et al. Oral administration of lyophilized Dunaliella salina, a carotenoid-rich marine alga, reduces tumor progression in mammary cancer induced rats [J]. Food Funct,2017,8 (12) :4517-4527.

[23] Lim H Y, Joo H J, Choi J H, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in human gastric carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(2) :519-525.

[24] Bose S, SONG M Y, Nam J K, et al. *In vitro* and *in vivo* protective effects of fermented preparations of dietary herbs against lipopolysaccharide insult[J]. Food Chem, 2012, 134(2) :758-765.

[25] Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman D A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease [J]. Nature, 2007, 449 (7164) :811-818.

[26] Turnbaugh P J, Ley R E, Mahowald M A, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J]. Nature, 2006, 444 (7122) :1027-1031.

[27] Cani P D, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice [J]. Diabetes, 2008, 57 (6) : 1470-1481.

[28] Cani P D, Possemiers S, Wiele T V D, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability[J]. Gut, 2009, 58(8) : 1091-1103.

[29] Goodman A L, Kallstrom G, Faith J J, et al. Extensive personal human gut microbiota culture collections characterized and manipulated in gnotobiotic mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(15) :6252-6257.

[30] Cani P D, Amar J, Iglesias M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. Diabetes, 2007, 56(7) :1761-1772.

[31] Wellen K E, Hotamisligil G S. Inflammation, stress, and diabetes[J]. J Clin Invest, 2005, 115(5) :1111-1119.

[32] Yucel C, Karatoprak G S, Aktas Y. Nanoliposomal resveratrol as a novel approach to treatment of diabetes mellitus[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2018, 18(6) :3856-3864.

[33] Biarc J, Nguyen I S, Pini A, et al. Carcinogenic properties of proteins with pro-inflammatory activity from *Streptococcus infantarius* (formerly *S. bovis*) [J]. Carcinogenesis, 2004, 25(8) :1477-1484.

[34] Savagner P. Leaving the neighborhood: molecular mechanisms involved during epithelial-mesenchymal transition[J]. Bioessays, 2001, 23(10) :912-923.

[35] Lee J M, Dedhar S, Kalluri R, et al. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease [J]. J Cell Biol, 2006, 172 (7) :973-982.

[36] Chung J K, Park S A, Hwang H S, et al. Effects of exogenous recombinant human bone morphogenic protein-7 on the corneal epithelial mesenchymal transition and fibrosis [J]. Int J Ophthalmol, 2017, 10 (3) :329-335.

[37] XIONG W, ZHANG L, YU L, et al. Estradiol promotes cells invasion by activating β -catenin signaling pathway in endometriosis [J]. Reproduction, 2015, 150 (6) : 507-516.

[38] XIONG W, ZHANG L, XIONG Y, et al. Hypoxia promotes invasion of endometrial stromal cells via hypoxia-inducible factor 1 α upregulation-mediated β -catenin activation in endometriosis [J]. Reprod Sci, 2015, 23(4) :531-541.

[39] De C B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression [J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(2) :97-110.

[40] MA Y, LIU H, ZHANG H, et al. The TGF- β signaling pathway induced EMT in breast cancer [J]. APSB, 2015, 50(4) :385-392.

[41] YING J, ZHOU H Y, LIU P, et al. Aspirin inhibited the metastasis of colon cancer cells by inhibiting the expression of toll-like receptor 4[J]. Cell Biosci, 2018, doi:10. 1186/s13578-017-0198-7.

[42] de La Serre C B, Ellis C L, Lee J, et al. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010, 299(2) : G440-G448.

[43] GAO Z G, GUO B M, GAO R Y, et al. Microbiota disbiosis is associated with colorectal cancer [J]. Front Microbiol, 2015, doi:10. 3389/fmicb. 2015. 00020.

[44] ZHAO L, ZHANG X, ZUO T, et al. The composition of colonic commensal bacteria according to anatomical localization in colorectal cancer [J]. Engineering, 2017, 3(1) :90-97.

[45] Lazarovitch T, Shango M, Levine M, et al. The relationship between the new taxonomy of *Streptococcus bovis*, and its clonality to colon cancer, endocarditis, and biliary disease [J]. Infection, 2013, 41(2) :329-337.

[46] Wentling G K, Metzger P P, Dozois E J, et al. Unusual bacterial infections and colorectal carcinoma-*Streptococcus bovis* and *Clostridium septicum*; report of three cases [J]. Dis Colon Rectum, 2006, 49 (8) : 1223-1227.

[47] Gupta A, Madani R, Mukhtar H. *Streptococcus bovis* endocarditis, a silent sign for colonic tumour [J].

Colorectal Dis,2010,12(3):164-171.

[48] Mcmahon A J,Auld C D,Dale B A,et al. Streptococcus bovis septicaemia associated with uncomplicated colonic carcinoma[J]. Br J Surg,1991,78(7):883-885.

[49] Harrison S, Benziger H, Koerner R. Streptococcus bovis infections, colorectal cancer and liver dysfunction[J]. ANZ J Surg,2011,81(11):762-763.

[50] Wong Y C, Tay S S, Mccaughan G W, et al. Immune outcomes in the liver; is CD8 T cell fate determined by the environment? [J]. J Hepatol, 2015, 63 (4): 1005-1014.

[51] Horst A K, Neumann K, Diehl L, et al. Modulation of liver tolerance by conventional and nonconventional antigen-presenting cells and regulatory immune cells [J]. Cell Mol Immunol,2016,13(3):277-292.

[52] Scheerer C, Bauer P, Chiantera V, et al. Characterization of endometriosis-associated immune cell infiltrates (EMaICI) [J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 219 (3): 657-664.

[53] Wintterle S, Schreiner B, Mitsdoerffer M, et al. Expression of the B7-related molecule B7-H1 by glioma cells; a potential mechanism of immune paralysis[J]. Cancer Res,2003,63(21):7462-7467.

[54] ZHANG H,ZHAO X,LIU S,et al. 17βE2 promotes cell proliferation in endometriosis by decreasing PTEN via NFκB-dependent pathway [J]. Mol Cell Endocrinol, 2010,317(1/2):31-43.

[55] DAI S, JIA R, ZHANG X, et al. The PD-1/PD-Ls pathway and autoimmune diseases[J]. Cell Immunol, 2014,290(1):72-79.

[56] Chikuma S. Basics of PD-1 in self-tolerance, infection, and cancer immunity [J]. Int J Clin Oncol, 2016, 21 (3):448-455.

[57] Riella L V, Paterson A M, Sharpe A H, et al. Role of the PD-1 Pathway in the Immune Response [J]. Am J Transplant,2012,12(10):2575-2587.

[58] Okazaki T, Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance[J]. Trends Immunol, 2006, 27 (4):195-201.

[59] DONG H, Strome S E, Salomao D R, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis; a potential mechanism of immune evasion [J]. Nat Med, 2002, 8 (8):793-800.

[60] Francisco L M, Sage P T, Sharpe A H. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity[J]. Immunol Rev,2010, 236(1):219-242.

[61] Anderson A C, Joller N, Kuchroo V K. Lag-3, Tim-3, and TIGIT; co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation [J]. Immunity, 2016, 44 (5): 989-1004.

[62] LI M, LI H, LIU F, et al. Characterization of ovarian clear cell carcinoma using target drug-based molecular biomarkers; implications for personalized cancer therapy [J]. J Ovarian Res, 2017, doi: 10. 1186/s13048-017-0304-9.

[63] Ceeraz S, Nowak E C, Noelle R J. B7 family checkpoint regulators in immune regulation and disease[J]. Trends Immunol,2013,34(11):556-563.

[64] Gatalica Z, Snyder C, Maney T, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2014,23(12):2965-2970.

[65] Teo P Y, YANG C, Whilding L M, et al. Ovarian cancer immunotherapy using PD-L1 siRNA targeted delivery from folic acid-functionalized polyethylenimine; strategies to enhance T cell killing[J]. Adv Healthc Mater,2015, 4(8):1180-1189.

[66] CHANG K K, LIU L B, JIN L P, et al. IL-27 triggers IL-10 production in Th17 cells via a c-Maf/RORγt/Blimp-1 signal to promote the progression of endometriosis[J]. Cell Death Dis,2017,8(3):e2666.

[67] 罗颂平. 中医妇科学[M]. 北京:高等教育出版社, 2008:257-264.

[68] 林素芬. 子宫内膜异位症近 20 年中医临床文献研究[D]. 广州:广州中医药大学,2013.

[69] 孙秀丽,王建玲,李沛霖. 中药灌肠治疗子宫内膜异位症临床研究进展[J]. 山西中医,2012,28(10):56-58.

[70] 杜娟. 莪棱灌肠液保留灌肠治疗子宫内膜异位症的临床观察[D]. 广州:广州中医药大学,2007.

[71] 刘艳巧,刘润侠,狄灵. 中药保留灌肠治疗子宫内膜异位症临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2001,8(6):63.

[72] 王家华. 中药复方灌肠对肠道菌群的影响研究[J]. 医药前沿,2014(13):366-367.

[73] 张宁,李自辉,赵洪伟,等. 寒凝血瘀证大鼠的肠道菌群变化与粪便代谢特征分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(2):79-85.

[74] Pérez-López F R, Villagrasa-Boli P, Muñoz-Olarte M, et al. Association between endometriosis and preterm birth in women with spontaneous conception or using assisted reproductive technology; a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. Reprod Sci,2018,25(3):311-319.

[75] Park S, Lim W, Bazer F W, et al. Apigenin induces ROS-

dependent apoptosis and ER stress in human endometriosis cells[J]. J Cell Physiol,2018,233(4):3055-3065.

[76] Yoshino O, Yamada-Nomoto K, Kobayashi M, et al. Bradykinin system is involved in endometriosis-related pain through endothelin-1 production[J]. Eur J Pain, 2018,22(3):501-510.

[77] Cuevas M, Cruz M L, Ramirez A E, et al. Stress during development of experimental endometriosis influences nerve growth and disease progression[J]. Reprod Sci, 2018,25(3):347-357.

[78] ZHANG C, PENG Z, BAN D, et al. Upregulation of interleukin 35 in patients with endometriosis stimulates cell proliferation [J]. Reprod Sci, 2018, 25 (3): 443-451.

[79] LV X,WANG D,MA Y,et al. Analysis of the oncogene BRAF mutation and the correlation of the expression of wild-type BRAF and CREB1 in endometriosis[J]. Int J Mol Med,2018,41(3):1349-1356.

[80] Bashti O, Noruzinia M, Garshasbi M, et al. miR-31 and miR-145 as potential non-invasive regulatory biomarkers in patients with endometriosis[J]. Cell J,2018,20(1):84-89.

[81] HAN B, Sivaramakrishnan P, LIN C J, et al. Microbial Genetic Composition Tunes Host Longevity [J]. Cell, 2017,169(7):1249-1257.

[82] Koppel N, Rekdal V M, Balskus E P. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota [J]. Science, 2017, doi: 10.1126/science.aag2770.

[83] Cervantes-Barragan L, CHAI J N, Tianero M D, et al. *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4⁺ CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ T cells [J]. Science, 2017, 357 (6353): 806-812.

[84] 马祥雪,王凤云,符竣杰,等. 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(5):210-215.

[责任编辑 刘德文]