

# 巨噬细胞在子宫腺肌病内膜容受性中的调节作用及机制研究进展

仇影影<sup>1,2</sup>, 李桢理<sup>2</sup>, 黄美华<sup>2</sup>, 曹剑<sup>3</sup>, 魏鑫俊<sup>2</sup>, 马洁桦<sup>4</sup>, 桂涛<sup>2\*</sup>

基金项目:江苏省中医药管理局科技发展计划面上项目(项目编号:MS2023039);江苏省中医药管理局科技发展计划面上项目(项目编号:MS2023079);徐州医科大学附属医院发展基金项目-优秀人才基金项目(项目编号:XYFY202322)

作者单位:1. 221112 江苏 徐州,徐州医科大学附属医院徐州市立医院妇产科;2. 210028 江苏 南京,南京中医药大学附属中西医结合医院妇产科;3. 210004 江苏 南京,南京医科大学附属妇产医院(南京市妇幼保健院)妇产科;4. 200336 上海,上海交通大学附属同仁医院妇产科

作者简介:仇影影,南京中医药大学博士研究生在读,主治医师,主要研究方向为子宫腺肌病的临床与基础研究

\* 通信作者, E-mail: guitaoemail@163.com

【关键词】子宫腺肌病;不孕;子宫内膜容受性;免疫微环境;巨噬细胞

【中图分类号】R 711.74

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2024)12-036-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.12.10

子宫腺肌病(adenomyosis, AM)是好发于育龄期妇女的难治性慢性疾病,可引起月经量过多、痛经及不孕等主要临床症状<sup>[1]</sup>。近年来,AM发病率逐渐上升且呈年轻化趋势,由其引起的不孕问题日益突出<sup>[2]</sup>。AM导致不孕的机制十分复杂,包括子宫肌层结构和功能异常、子宫内膜容受性改变、激素调节失衡、氧化应激增加、子宫局部炎症和免疫功能紊乱等<sup>[3]</sup>。子宫腺肌病伴不孕症诊疗中国专家共识(2021版)明确指出,子宫内膜容受性下降是导致AM相关不孕的重要原因之一<sup>[4]</sup>。据统计,在辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)助孕人群胚胎植入失败的因素中,子宫内膜容受性因素占2/3以上,胚胎因素不足1/3<sup>[5]</sup>。因此,深入了解AM患者内膜容受性下降的机理对于提高女性生育力至关重要。

子宫内膜容受性是指子宫内膜处于一种允许囊胚定位、黏附、侵入并诱导内膜发生间质改变,从而使胚胎着床的状态<sup>[6]</sup>。子宫内膜局部免疫微环境紊乱可影响间质细胞蜕膜化、胚胎黏附、滋养细胞侵入、血管重构和免疫耐受,进而降低子宫内膜容受性<sup>[7]</sup>。巨噬细胞作为机体天然免疫系统的重要组成部分,在不同环境刺激下呈现不同的活化表型并发挥相应功能<sup>[8]</sup>。肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAMs)在肿瘤中已被广泛研究,其对血管生成、细胞外基质重塑、癌细胞增殖、转移和免疫抑制的协调以及对化疗药物和检查点阻断免疫疗法的耐药性均发挥重要作用,已成为癌症治疗的重要靶点<sup>[9]</sup>。类似于TAMs,子宫腺肌病相关巨噬细胞

(adenomyosis associated macrophages, AAMs)在AM发生发展过程中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。新近大量研究已证实AAMs在AM患者子宫内膜中富集并异常活化,可通过多种途径损害子宫内膜容受性<sup>[11]</sup>。本文将对巨噬细胞异常活化影响子宫内膜容受性的分子机制进行系统阐述,为AM相关不孕发病机制研究提供新视角,并为其临床治疗提供新思路。

## 1 AAMs在子宫内膜中的富集和异常活化

巨噬细胞作为固有免疫系统的重要组成部分,在维持体内平衡、抗感染、抗原提呈、抗肿瘤及免疫调节过程中起着不可或缺的作用。巨噬细胞可在不同的微环境信号刺激下分化为具有促炎作用的经典活化型巨噬细胞(classical activated macrophage, M1型)和具有抗炎作用的选择性活化型巨噬细胞(alternative activated macrophage, M2型)<sup>[12]</sup>。近年来,多项研究表明子宫内膜免疫微环境中巨噬细胞的富集和异常活化是导致AM患者内膜容受性下降的重要原因之一。M2型巨噬细胞在高质量胚胎反复种植失败的AM患者子宫内膜间质细胞(endometrial stromal cells, ESCs)中大量富集,导致子宫内膜局部免疫微环境紊乱,这可能是损害AM患者子宫内膜容受性的免疫学机制之一<sup>[13]</sup>。此外,在胚胎种植窗口期,AM患者子宫内膜中富集的巨噬细胞还通过异常细胞因子分泌损害子宫内膜容受性<sup>[14]</sup>。由此可见,AAMs的富集和异常活化与AM患者子宫内膜容受性下降密切相关。

## 2 AAMs 对子宫内膜容受性的调节作用及机制

AAMs 在 AM 患者子宫内膜中富集并异常活化,通过介导子宫内膜超微结构异常、细胞因子分泌异常和免疫应答紊乱、子宫内膜容受性相关基因表达失调、氧化应激损伤及激素应答失调等多种途径影响子宫内膜容受性(见图1)。

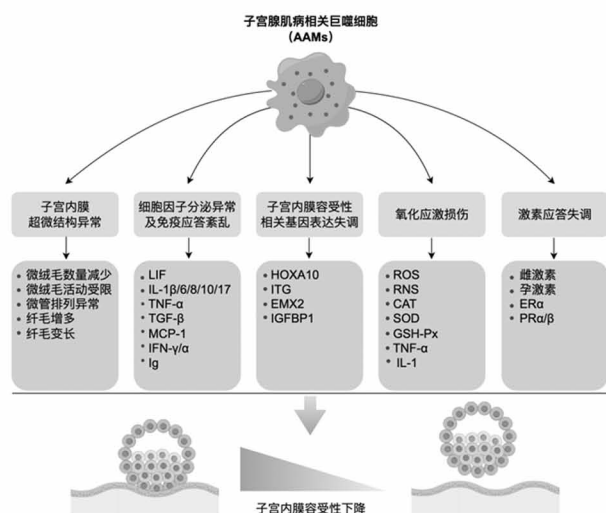


图1 巨噬细胞在子宫腺肌病内膜容受性中的调节作用及机制

### 2.1 子宫内膜超微结构异常

胚泡的正常迁移依赖于子宫内膜顶端表面微绒毛的高效运动,局部子宫内膜炎症导致的超微结构损伤或微绒毛/微管排列异常都可能影响胚泡正常植入<sup>[15]</sup>。研究发现 AM 患者异位子宫内膜上皮细胞(endometrial epithelial cells, EECs)表面微绒毛数量减少、变短,纤毛增多、变长并且排列紊乱<sup>[16]</sup>。Khan 等<sup>[17]</sup>研究进一步证实 AM 患者子宫内膜表现出以 CD68<sup>+</sup> 巨噬细胞浸润为特征的强烈炎症反应,并伴有子宫内膜顶端 EECs 表面微绒毛数量减少、活动受限和微管排列异常,且长期应用 GnRH-a 降调治疗后可显著减少巨噬细胞的富集并改善 AM 患者子宫内膜容受性<sup>[18]</sup>。这些证据表明响应子宫内膜组织炎症反应的超微结构异常与子宫内膜容受性下降有关,但目前关于 AAMs 损害子宫内膜容受性超微结构的具体机制还尚无报道,有待深入研究。

### 2.2 细胞因子分泌异常和免疫应答紊乱

正常子宫内膜在着床窗口期分泌大量细胞因子,细胞因子分泌不足或过多均可能降低子宫内膜容受性。同时,子宫内膜中还存在巨噬细胞、T 细胞及子宫自然杀伤细胞(uterine nature killer cell, uNK)等多种免疫细胞,共同参与维持免疫细胞因子平衡并形成局部免疫抑制微环境,从而保护胚胎免受母体免疫系统的攻击<sup>[19]</sup>。AM 患者子宫内膜局部免疫反应被异常激活,包括免疫细胞(T、B 及巨噬细胞)数量的增加和异常活化、细胞表面抗原或细胞因子的过度表达,以及免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)和补体(complement, C)的沉积,它

们单独或相互作用损伤子宫内膜容受性<sup>[20]</sup>。

巨噬细胞被异常激活后可直接分泌多种活性因子损害子宫内膜容受性。Nie 等<sup>[14]</sup>发现在促排卵周期的种植窗口期,AM 患者子宫内膜中的巨噬细胞数量显著多于对照组,并伴有子宫内膜容受性相关炎症细胞因子(IL-6、IFN- $\gamma$ 、MCP-1、IL-10 和 IL-17)分泌的显著改变,这些改变可能导致子宫内膜容受性下降。此外,大量证据表明 AM 患者在位子宫内膜巨噬细胞和淋巴细胞数量显著增加,介导子宫内膜中抗炎细胞因子(IL-10 和 TGF- $\beta$ )以及促炎细胞因子(IL-6、IL-1 $\beta$  和 IFN- $\alpha$ )的异常高表达,进一步影响子宫内膜容受性<sup>[10]</sup>。

白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)是调节子宫内膜容受性的另一关键细胞因子,其表达高峰与种植窗口期一致<sup>[21]</sup>。在着床窗口期,LIF 可促进绒毛发育,支持囊胚附着和侵入以及蜕膜化过程<sup>[22]</sup>。Xiao 等<sup>[23]</sup>发现 AM 合并不孕患者着床窗口期子宫内膜组织中的 LIF mRNA 和蛋白表达水平较正常子宫内膜下降,同时宫腔冲洗液中 LIF 含量也显著减少。同样,在小鼠子宫组织中特异性敲除 LIF 也能显著影响胚胎植入和下调间质细胞蜕膜化相关分子表达<sup>[24]</sup>。Nakamura 等<sup>[25]</sup>进一步证实巨噬细胞活化后可诱导 EECs 中的 IL-6/LIF 信号通路活化并调节 EECs 表面聚糖结构,作为 EECs 合成粘附分子的“局部调节器”参与调节子宫内膜容受性。

此外,巨噬细胞还可以通过与其它免疫细胞的相互作用影响子宫内膜容受性。高表达 II 类人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)的 AM 子宫内膜腺体细胞被巨噬细胞识别后可激活 T 细胞分泌 IL-6、IL-8 和 IL-10 等,这些细胞因子又进一步激活 B 细胞产生 Ig 影响胚胎着床<sup>[26]</sup>。由此可知,AAMs 的异常活化可通过与微环境中多种免疫细胞及其它细胞之间的相互串扰最终形成免疫“恶性循环”,影响 AM 患者子宫内膜容受性,但具体触发机制尚不清楚。

### 2.3 子宫内膜容受性相关基因表达失调

同源框基因 A10(homeobox gene A10, HOXA10)作为一种多效性转录因子参与胚胎种植的多个环节,其通过调控多种细胞和分子对子宫内膜增殖分化、容受性建立、胞饮突和微绒毛形成、胚胎着床和发育以及母胎免疫界面稳定等发挥作用<sup>[27]</sup>。AM 患者子宫内膜中 HOXA10 显著低表达是导致内膜容受性下降的重要原因<sup>[28-29]</sup>。近期 He 等<sup>[30]</sup>研究发现 AM 在位 EECs 内 IL-33 下调介导的 HOXA10 低表达可导致子宫内膜容受性下降。鉴于 M1 型巨噬细胞具有分泌 IL-33 的能力<sup>[31]</sup>,而 AM 在位子宫内膜中 M2 型巨噬细胞极化增多<sup>[32]</sup>,我们推测 AAMs 向 M2 型极化可能是抑制 IL-33/HOXA10 信号轴并导致子宫内膜容受性下降的潜在机制,值得进一步探索。

整合素(integrin, ITG)是调控子宫内膜容受性的另一关键基因。AM 患者在位子宫内膜中 ITG $\beta$ 1/3 显著低

表达,导致基底层黏附性和子宫内膜容受性下降<sup>[33]</sup>。而ITG的表达受到巨噬细胞或其它免疫细胞活化后分泌的IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$ 等细胞因子调控,进而影响子宫内膜局部微环境,抑制胚胎着床<sup>[34]</sup>。

空通气孔同源盒2(empty spiracles homeobox 2, EMX2)是HOXA10的下游靶基因,其表达增加可影响着床窗口期的宫内环境,干扰胚胎着床<sup>[35]</sup>。Luo等<sup>[36]</sup>发现HOXA10的减少可促进EMX2表达并抑制ITG $\beta$ 3产生,从而导致胚胎黏附下降和子宫内膜容受性受损。除此之外,HOXA10还可以与其他转录因子共同作用调控IGFBP1在ESCs中的表达,促进胚胎着床<sup>[37]</sup>。综上,AAMs的富集和异常活化可能通过直接或间接调控HOXA10及其下游靶基因ITG $\beta$ 1/3、EMX2或IGFBP1的表达降低子宫内膜容受性。

## 2.4 氧化应激损伤

子宫内膜是胚胎着床的首要靶器官,良好的子宫内膜容受性是胚胎成功植入的关键。研究发现AM患者子宫内膜中氧化与抗氧化平衡被破坏,引起局部氧化应激,导致过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等持续过度表达,损害子宫内膜容受性<sup>[38]</sup>。

巨噬细胞作为AM子宫内膜免疫微环境的重要组成部分,不仅可以通过分泌TNF $\alpha$ 、IL-1等炎症因子增加氧化反应和氧耗影响内膜容受性的建立,还可以分泌大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)破坏子宫局部微环境,对胚胎产生毒性作用<sup>[39-42]</sup>。Guan等<sup>[43]</sup>研究表明AM模型小鼠子宫内ROS水平显著升高,诱导着床窗口期子宫内膜细胞凋亡,并通过NF- $\kappa$ B途径引起局部炎症反应,从而改变子宫微环境并降低内膜容受性相关基因(如LIF、ITG $\beta$ 3及HOXA10)表达,影响胚胎着床。此外,ROS还可以启动巨噬细胞活化促进子宫内膜细胞的侵袭和生长。上述线索提示巨噬细胞和ROS之间可通过形成“正反馈循环”促使AM患者子宫内膜容受性损伤加剧<sup>[44]</sup>。因此,调节AAMs的富集和异常活化减轻局部氧化应激损伤是改善AM患者子宫内膜容受性的一种重要途径。

## 2.5 激素应答失调

除上述途径外,子宫内膜容受性的建立还受体内激素水平的严格调控。生理情况下,雌孕激素通过结合其相应受体并协同各种转录因子、细胞因子和生长因子共同调控子宫内膜间质和上皮细胞有序增殖和/或分化,促进子宫内膜容受性的建立<sup>[45]</sup>。

对于正常生育女性,雌激素受体 $\alpha$ (estrogen receptor alpha, ER $\alpha$ )在整个月经周期中表现为“先增加、后下降”的表达模式,尤其是分泌期ER $\alpha$ 的表达下降是子宫内膜容受性建立的关键条件<sup>[46]</sup>。AM作为雌激素依赖型疾病,子宫内膜局部雌激素及ER $\alpha$ 持续高表达降低了内

膜容受性,影响胚胎着床<sup>[4]</sup>。Tremellen等<sup>[47]</sup>发现AM子宫内膜中过量的雌激素作用可增加巨噬细胞密度,而应用GnRH-a降调雌激素后巨噬细胞向子宫内膜募集减少,AM患者胚胎种植率显著提高<sup>[18]</sup>。这些数据表明雌激素可能通过对巨噬细胞的调控作用间接影响患者受孕,研究显示巨噬细胞可促进AM在位ESCs中IL-6 mRNA高表达<sup>[48-49]</sup>,而IL-6已被证实可以激活乳腺癌细胞中的雌激素表达<sup>[50]</sup>。Campo等<sup>[51]</sup>认为巨噬细胞可能通过促进IL-6的分泌诱导雌激素持续高表达,从而引起AM患者子宫内膜容受性下降。但相关研究较少,还需进一步实验验证。此外,孕激素被证实是促进子宫内膜蜕膜化的关键因素之一,其通过与PR结合以时空特异性方式调节子宫内膜容受性。当孕激素及其受体表达缺失时可导致ER $\alpha$ 持续高表达、胚胎黏附失败以及蜕膜化受损,干扰子宫内膜容受性的形成。AM患者子宫内膜基底层中的PR $\alpha$ 和PR $\beta$ 表达均减少,导致着床相关基因低表达,影响胚胎种植<sup>[52]</sup>。但关于调控PR表达的分子机制还不明确。一篇关于子宫内膜异位症的报道称巨噬细胞分泌的炎症因子TNF $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 可抑制ESCs中的PR表达,进而影响子宫内膜蜕膜化和胚胎着床<sup>[53]</sup>。由此可见,AM子宫内膜雌孕激素及其受体表达失调与AAMs的富集和异常活化密切相关,它们之间相互作用不断加剧子宫内膜容受性受损。

## 3 小结

综上所述,AAMs可通过直接或间接途径介导子宫内膜容受性下降,阻断或逆转这些途径的关键节点有望为AM相关不孕治疗提供新策略。此外,AAMs作为局部子宫内膜组织微环境中的重要组成部分,可与微环境中其它多种细胞相互作用,同时受微环境中诸如激素水平、自由基及氧含量等刺激因素的影响。因此,从AAMs与其它细胞或刺激因素之间的交互作用(cross talk)角度解析AAMs富集和异常活化的机制将是该领域重要的研究和发展方向之一。

**利益冲突** 作者均声明无利益冲突。

## 【参考文献】

- [1] Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, et al. Adenomyosis: mechanisms and pathogenesis [J]. Semin Reprod Med, 2020, 38 (2-3): 129-143.
- [2] Pados G, Gordts S, Sorrentino F, et al. Adenomyosis and infertility: a literature review [J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59(9): 1551.
- [3] 陈沫, 江秀秀. 子宫腺肌病与不孕的相关性研究 [J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(6): 646-650.
- [4] 子宫腺肌病伴不孕症诊疗中国专家共识编写组. 子宫腺肌病伴不孕症诊疗中国专家共识 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(4): 287-295.
- [5] Craciunas L, Gallos I, Chu J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2019, 25(2): 202-223.
- [6] 梁杨, 杨晓葵, 张颖. 免疫功能异常在子宫内膜异位症内膜容

- 性中研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(6): 689-693.
- [7] Wang W, Feng D, Ling B. *Biologia Futura*: endometrial microbiome affects endometrial receptivity from the perspective of the endometrial immune microenvironment [J]. *Biol Futur*, 2022, 73(3): 291-300.
- [8] Park MD, Silvén A, Ginhoux F, et al. Macrophages in health and disease [J]. *Cell*, 2022, 185(23): 4259-4279.
- [9] Kloosterman DJ, Akkari L. Macrophages at the interface of the co-evolving cancer ecosystem [J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1627-1651.
- [10] Bourdon M, Santulli P, Jeljeli M, et al. Immunological changes associated with adenomyosis: a systematic review [J]. *Hum Reprod Update*, 2021, 27(1): 108-129.
- [11] Qiu Y, Cao J, Li S, et al. Macrophage polarization in adenomyosis: a review [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2024, 91(4): e13841.
- [12] Wang C, Ma C, Gong L, et al. Macrophage polarization and its role in liver disease [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 803037.
- [13] Tremellen K, Russell P. Adenomyosis is a potential cause of recurrent implantation failure during IVF treatment [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2011, 51(3): 280-283.
- [14] Nie Zh, Feng Y, Zhang P, et al. Cytokine profiling in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window after ovarian stimulation [J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(1): 124-133.
- [15] Khan KN. Association between uterine adenomyosis and infertility: role of axonemal alteration in apical endometria [J]. 2024, 67(2): 57-63.
- [16] 金海燕, 周龙书. 子宫内膜异位症异位内膜的超微病理学改变及意义 [J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(6): 1318-1320.
- [17] Khan KN, Fujishita A, Suematsu T, et al. An axonemal alteration in apical endometria of human adenomyosis [J]. *Human Reproduction*, 2021, 36(6): 1574-1589.
- [18] Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy [J]. *Human Reproduction*, 2009, 25(3): 642-653.
- [19] Szukiewicz D. Reproductive immunology and pregnancy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6485.
- [20] Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, et al. Is adenomyosis an immune disease [J]. *European Society for Human Reproduction and Embryology*, 1998, 4(4): 360-367.
- [21] Mrozikiewicz AE, Ozarowski M, Jedrzejczak P. Biomolecular markers of recurrent implantation failure-a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10082.
- [22] Zhang C, Liu J, Wang J, et al. The emerging role of leukemia inhibitory factor in cancer and therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107754.
- [23] Xiao Y, Sun X, Yang X, et al. Leukemia inhibitory factor is dysregulated in the endometrium and uterine flushing fluid of patients with adenomyosis during implantation window [J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(1): 85-89.
- [24] Schofield G, Kimber SJ. Leukocyte subpopulations in the uteri of leukemia inhibitory factor knockout mice during early pregnancy [J]. *Biol Reprod*, 2005, 72(4): 872-878.
- [25] Nakamura H, Jasper MJ, Hull ML, et al. Macrophages regulate expression of  $\alpha 1, 2$ -fucosyltransferase genes in human endometrial epithelial cells [J]. *Mol Hum Reprod*, 2012, 18(4): 204-215.
- [26] Prathomthong S, Tingthanatikul Y, Lertvikool S, et al. The effects of dienogest on macrophage and natural killer cells in adenomyosis: a randomized controlled study [J]. *Int J Fertil Steril*, 2018, 11(4): 279-286.
- [27] Lazim N, Elias MH, Sutaji Z, et al. Expression of HOXA10 gene in women with endometriosis: a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12869.
- [28] Peng Y, Jin Z, Liu H, et al. Impaired decidualization of human endometrial stromal cells from women with adenomyosis [J]. *Biol Reprod*, 2021, 104(5): 1034-1044.
- [29] Ashary N, Laheri S, Modi D. Homeobox genes in endometrium: from development to decidualization [J]. *Int J Dev Biol*, 2020, 64(1-2-3): 227-237.
- [30] He B, Teng XM, Hao F, et al. Decreased intracellular IL-33 impairs endometrial receptivity in women with adenomyosis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 928024.
- [31] Ohno T, Oboki K, Kajiura N, et al. Caspase-1, caspase-8, and calpain are dispensable for IL-33 release by macrophages [J]. *J Immunol*, 2009, 183(12): 7890-7897.
- [32] Hu Y, Yuan M, Cheng L, et al. Extracellular vesicles contribute to EMT in adenomyosis by inducing macrophage polarization [J]. *Biol Reprod*, 2023, 108(4): 584-596.
- [33] Xiao Y, Li T, Xia E, et al. Expression of integrin beta3 and osteopontin in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 170(2): 419-422.
- [34] 贾晨阳, 汪沙, 李金皎. 细胞黏附因子在子宫腺肌病发病机制中作用的研究进展 [J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(7): 545-547.
- [35] Zhu Y, Luo M, Huang H, et al. HOXA10, EMX2 and TENM1 expression in the mid-secretory endometrium of infertile women with a Mullerian duct anomaly [J]. *Reprod Biomed Online*, 2016, 32(4): 388-393.
- [36] Luo X, Yang R, Bai Y, et al. Binding of microRNA-135a (miR-135a) to homeobox protein A10 (HOXA10) mRNA in a high-progesterone environment modulates the embryonic implantation factors beta3-integrin (ITGBeta3) and empty spiracles homeobox-2 (EMX2) [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(8): 662.
- [37] Foucher I, Volovitch M, Frain M, et al. Hoxa5 overexpression correlates with IGFBP1 upregulation and postnatal dwarfism: evidence for an interaction between Hoxa5 and Forkhead box transcription factors [J]. *Development*, 2002, 129(17): 4065-4074.
- [38] Moawad G, Kheil MH, Ayoubi JM, et al. Adenomyosis and infertility [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2022, 39(5): 1027-1031.
- [39] Liu Z, Sun Z, Liu H, et al. Single-cell transcriptomic analysis of eutopic endometrium and ectopic lesions of adenomyosis [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 51.
- [40] Wang L, Tang J, Wang L, et al. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(12): 7966-7983.
- [41] Cacciottola L, Donnez J, Dolmans MM. Can endometriosis-related oxidative stress pave the way for new treatment targets? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7138.
- [42] Lee TH, Wu MY, Chen MJ, et al. Nitric oxide is associated with poor embryo quality and pregnancy outcome in in vitro fertilization cycles [J]. *Fertil Steril*, 2004, 82(1): 126-131.