

· 综述 ·

## 子宫内膜异位症纤维化相关细胞及其活化机制研究进展

王安琪, 孙佳凡, 徐 炜, 王秀丽\*

南京医科大学第一附属医院妇科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 子宫内膜异位症(endometriosis, EMS)近年来被认为是一种纤维化疾病, EMS病灶的纤维化与EMS相关的疼痛、不孕和药物耐药密切相关。肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)是EMS纤维化的关键细胞, MFB在EMS病灶中的来源多样, 活化途径也有多种, 抑制MFB活化、促进其凋亡或衰老可抑制组织纤维化。本文就EMS病灶纤维化与临床表现之间的相关性、异位内膜中MFB的来源和活化途径、靶向MFB抑制纤维化的研究进展进行综述。

**[关键词]** 子宫内膜异位症; 肌成纤维细胞; 纤维化; 转化生长因子- $\beta$

**[中图分类号]** R711.71

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2022)11-1637-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20221123

### Research progress of fibrosis-related cells and their activation mechanism in endometriosis

WANG Anqi, SUN Jiafan, XU Wei, WANG Xiuli\*

Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** Endometriosis(EMS) has been recognized as a fibrotic disease in recent years, and the fibrosis process of EMS lesions is strongly associated with EMS-related pain, infertility and drug resistance. Myofibroblast(MFB) is the key cell of EMS fibrosis, MFB has a variety of cell sources in eutopic lesions and many activation pathways. Inhibiting MFB activation, promoting apoptosis or cell senescence can inhibit tissue fibrosis. In this paper, the research progress about the correlation between fibrosis and clinical manifestations of EMS, the sources and activation pathways of MFB in EMS, and targeting MFB to inhibit fibrosis are reviewed.

**[Key words]** endometriosis; myofibroblasts; fibrosis; transforming growth factor - $\beta$

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(11): 1637-1642]

子宫内膜异位症(endometriosis, EMS)是育龄期女性的常见病, 发生率为10%~15%。EMS是指子宫内膜腺体和间质出现在子宫腔外的部位。病理检查仅可在少部分EMS病灶中找到典型的子宫内膜间质和腺体。如深部浸润型子宫内膜异位症(deep infiltrating endometriosis, DIE)病灶在镜下仅可见被纤维组织包绕的腺上皮, 缺乏典型的内膜间质结构<sup>[1]</sup>。40%的卵巢子宫内膜异位症(ovarian endometriosis, OE)在镜下找不到内膜上皮, 但囊壁内层皆被纤维化组织覆盖<sup>[1]</sup>。研究证实, 纤维化和肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)的存在是EMS固有的病

理特征和关键致病因素<sup>[2-3]</sup>, 提出EMS就是一种纤维化疾病<sup>[1]</sup>。

纤维化形成是指细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分的过度累积, 是组织器官修复的一个正常且重要的阶段。当组织受损时, 局部组织中的间质细胞被激活, 其收缩力、分泌炎性介质和合成ECM成分的能力均明显增强, 启动伤口的愈合反应。当损伤轻微或非持续时, ECM成分短暂累积并很快被清除, 有利于正常组织结构的重塑。但当损伤严重或持续时, 持续的ECM累积导致正常组织结构的破坏、器官功能障碍, 甚至器官衰竭<sup>[4]</sup>。MFB是纤维化反应的主要效应细胞<sup>[5]</sup>。本文就EMS纤维化与其临床表现的相关性、异位内膜中MFB来源、MFB的功能结构、调控MFB活化的通路及靶向MFB

**[基金项目]** 江苏省妇幼健康重点人才课题(RC201709); 江苏省卫生计生委科研课题(H2018017)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: xiuli\_2266@163.com

拮抗纤维化进行综述。

## 1 EMS纤维化与其临床表现相关

盆腔疼痛和不孕是EMS主要的临床表现。Yan等<sup>[6]</sup>发现EMS病灶的纤维化程度与病变中神经纤维密度呈正相关,并且神经纤维密度与EMS相关疼痛严重程度呈正相关。Huang等<sup>[7]</sup>指出,DIE病灶的纤维化程度明显高于OE,DIE患者的盆腔痛也比OE患者明显。Ding等<sup>[8]</sup>研究表明成人OE病变比青少年表现出更广泛的盆腔粘连与纤维化,并且EMS病灶的纤维化程度与痛经的严重程度呈正相关。

30%~50%的EMS患者合并不孕,罹患不孕症的女性中有50%存在EMS。在EMS病情发展过程中,周期性的甾体激素刺激导致病灶反复出血,引发炎症、组织损伤和纤维化。EMS病灶引起的粘连和纤维化可改变盆腔解剖结构引起不孕,OE病灶的纤维化也能通过降低卵巢功能和卵子质量引起不孕<sup>[9]</sup>。罹患EMS、多囊卵巢综合征和卵巢早衰的女性均容易出现不孕和早绝经,这些患者共同的病理特征就是卵巢组织出现了纤维化<sup>[10]</sup>。取自OE病变侧的卵巢皮质与对侧正常卵巢皮质相比,纤维化程度高、卵泡密度低,纤维化与卵泡密度呈负相关<sup>[11]</sup>。Gordts等<sup>[12]</sup>研究表明在直径<4 cm的OE中即存在卵泡储备的丧失以及卵巢皮质纤维化。Ⅲ/Ⅳ期OE病变纤维化程度明显高于Ⅰ/Ⅱ期,卵巢储备显著低于Ⅰ/Ⅱ期<sup>[13]</sup>。

EMS纤维化除了导致疼痛和不孕,还增加了手术和药物治疗的难度。纤维化和粘连严重的EMS在术中发生盆腔脏器损伤和术后发生并发症的风险均较高。纤维化的EMS病灶对激素类药物治疗具有高度耐药性<sup>[14]</sup>。EMS病灶纤维化增加和血管供应减少增加了治疗药物的研发难度<sup>[15]</sup>。纤维化是与EMS临床表现密切相关的重要病理特征。

## 2 MFB是EMS纤维化的关键细胞

自1996年首次在OE囊壁中检测到MFB增生至今,已有很多研究证实MFB是EMS纤维化的关键细胞,这其中包括腹膜型子宫内膜异位症(peritoneal endometriosis, PEM)、OE和DIE<sup>[3]</sup>。

### 2.1 EMS中MFB来源

对于EMS病灶中MFB的来源,目前研究认为存在以下几种学说:成纤维细胞-肌成纤维细胞转分化(fibroblast-myofibroblast transition, FMT)、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、内

皮-间充质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndoMT)、间皮-间充质转化(mesothelial-mesenchymal transformation, MMT)、间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)分化。

在正常子宫内膜及EMS患者在位内膜中,成纤维细胞占比相似,为53.9%~57.9%,但在EMS病变中成纤维细胞的比例明显降低<sup>[16]</sup>。缺氧条件下,前列腺素E2和凝血酶刺激诱导激活素A上调,导致异位内膜间质细胞发生FMT获得间充质表型<sup>[17]</sup>。研究证实,PEM、OE和DIE中的成纤维细胞均可分化为MFB<sup>[15,17]</sup>。且DIE中FMT以及纤维化程度均高于OE<sup>[15]</sup>。在小鼠EMS模型中也观察到,FMT是病变中MFB的主要来源,随着病变的进展,病灶纤维化程度逐渐增加<sup>[18]</sup>。

EMT是指特殊的生理或病理条件如纤维化、肿瘤转移时,上皮细胞转变为间充质细胞表型。在此过程中上皮细胞标志物E-cadherin表达减少,间充质标记物N-cadherin、vimentin表达增加,失去细胞间连接与细胞极性,获得更强的细胞迁移表型。腹膜液中活化的转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)促使EMS病灶EMT,形成MFB并上调I型胶原表达<sup>[19]</sup>。动物实验显示EMT发生于EMS并且是病灶中MFB的来源之一,DIE中EMT程度强于OE<sup>[20]</sup>。

EndoMT是内皮细胞在多种因素作用下紧密连接丢失,逐步丧失内皮特异性标志物CD31、VE-cadherin表达,获得间充质细胞表型或MFB表型的一种生物过程。在小鼠DIE模型中发现,内皮细胞通过EndoMT形成MFB参与病变发育<sup>[20]</sup>。活化的血小板释放大量的TGF- $\beta$ 1、血小板源性生长因子,为EndoMT提供了有利的环境,增强细胞增殖、侵袭、迁移、收缩及胶原蛋白生成能力<sup>[21]</sup>。OE中EndoMT多于DIE,可能因为OE中血管生成更多,而DIE的内皮细胞和血小板较少<sup>[21]</sup>。

间皮是分布在胸膜、腹膜、心包膜表面的单层扁平上皮,来源于胚胎的中胚层,在病理条件下经历MMT,可转化成MFB。与活化血小板共培养的人腹膜及胸膜间皮细胞向间充质细胞转分化,伴随增殖、迁移、侵袭、收缩性和胶原生成的增加<sup>[22]</sup>。在小鼠DIE模型中MMT也被证明是MFB的来源<sup>[20]</sup>。

MSC是结缔组织的主要祖细胞池,现有研究表明子宫内膜来源的MSC在EMS的发病机制中至关重要。子宫内膜MSC有类似骨髓来源MSC的多能分化能力,SUSD2(Sushi domain containing 2)可作为

子宫内位来源 MSC 的特异性标志物。与 EMS 或非 EMS 患者在位内位相比,异位子宫内位 MSC 高表达纤维化相关蛋白即 I 型胶原、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、纤连蛋白以及结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)<sup>[23]</sup>。EMS 患者腹膜液强烈诱导子宫内位来源的 MSC 转化为 MFB,同时伴随着 Smad2/3 的激活,并且异位子宫内位 MSC 较 EMS 在位内位及正常内位中的 MSC 更容易发生 MFB 转分化<sup>[23]</sup>。EMS 动物模型也证实 MFB 可来自子宫内位 MSC 的分化<sup>[24]</sup>。

## 2.2 MFB 介导 EMS 纤维化

MFB 呈星形或纺锤形,电镜下胞内见肌动蛋白微丝(又称为应力纤维),与典型的平滑肌细胞内肌丝结构相似,含有  $\alpha$ -SMA 应力纤维的出现是 MFB 完全成熟的标志<sup>[25]</sup>。MFB 胞质可见丰富的粗面内质网,与成纤维细胞相似。MFB 介导 EMS 纤维化的机制与其介于平滑肌细胞、成纤维细胞之间的结构有关。含有  $\alpha$ -SMA 的应力纤维增加细胞自身收缩性,通过细胞表面的粘附带及粘附斑与周围细胞、ECM 连接参与伤口收缩<sup>[26]</sup>。 $\alpha$ -SMA 是 MFB 收缩、迁移和向 ECM 施加牵引力的基础<sup>[5]</sup>。细胞收缩的机械张力可能导致周围组织微破坏,内位异位,异位内位在病变周围微环境作用下逐渐进展<sup>[27]</sup>。MFB 富含内质网,参与合成和分泌以 I 型胶原、III 型胶原为主的 ECM 蛋白,也可导致基质金属蛋白酶/基质金属蛋白酶抑制剂失衡,减少 ECM 降解。随着基质刚度的增加及 TGF- $\beta$ 1 的刺激,异位内位中基质金属蛋白酶-1、基质金属蛋白酶-14 的 mRNA 水平下降<sup>[28]</sup>。MFB 分泌 TGF- $\beta$ 1、CTGF、血管内皮生长因子、白介素-6 等,导致慢性炎症,促使血管生成,维持病变周围微环境<sup>[26]</sup>。

## 3 MFB 活化途径

TGF- $\beta$  是 MFB 活化的关键介质,EMS 病变微环境中缺氧、炎症因子、血小板或巨噬细胞聚集均可促进 TGF- $\beta$  合成和分泌,尤其是 TGF- $\beta$ 1。TGF- $\beta$ 1 基因缺失小鼠的异位内位重量降低为原来的 1/11, MFB 丰度降低了 47%<sup>[29]</sup>。TGF- $\beta$  通过经典途径(Smad 通路)和非经典途径(非 Smad 通路)激活 MFB。

### 3.1 TGF- $\beta$ 经典途径

Smad 通路是 MFB 活化的最主要途径,TGF- $\beta$  受体与 TGF- $\beta$  的结合使下游 Smad2 和/或 Smad3 磷酸化,磷酸化的 Smad2/3 与 Smad4 形成异源三聚体复

合物,该复合物易位至细胞核,调节目的基因转录,促进 MFB 活化<sup>[30]</sup>。缺氧条件下,前列腺素 E2 和凝血酶刺激诱导激活素 A 上调,导致异位内位间质细胞发生 FMT 获得间充质表型<sup>[17]</sup>。活化的血小板也可通过分泌的 TGF- $\beta$ 1,激活 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路,促使间皮细胞转化为 MFB<sup>[20]</sup>。

### 3.2 TGF- $\beta$ 非经典途径

非经典途径包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)、JAK 激酶(janus kinase, JAK)/信号转导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT) 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 等途径<sup>[30]</sup>。

MAPK 包括 3 条主要信号通路,即 p38、应激活化蛋白激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)及细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK),3 条 MAPK 通路的异常激活均可导致 EMS 的发生发展<sup>[31]</sup>。在小鼠肺纤维化模型中,TGF- $\beta$ 1 增强成纤维细胞的迁移和侵袭能力,通过 ERK 信号通路活化 MFB<sup>[32]</sup>。IL-6 促进 TGF- $\beta$ 1 诱导的腹膜间皮细胞的 MMT,加重腹膜粘连,该过程由 ERK1/2 的磷酸化介导,并且与 p-Smad2 高度相关<sup>[33]</sup>。

PI3K/AKT 信号通路是一条与增殖、分化和凋亡相关的信号通路。在位和异位子宫内位中 PI3K、p-AKT 增加,PI3K/AKT 通路在 EMS 尤其是疾病早期有着重要作用<sup>[34]</sup>。在小鼠 EMS 模型中,PI3K/AKT 通路介导了 EMS 相关疼痛<sup>[35]</sup>。在心血管疾病中,TGF- $\beta$  通过 PTEN-PI3K-AKT 通路诱导的内皮细胞损伤,导致 MFB 激活<sup>[36]</sup>。

JAK/STAT 通路参与细胞增殖、分化、迁移、凋亡,在肿瘤、免疫类疾病中起到重要作用。在心肌纤维化中,抵抗素能通过 JAK/STAT3 通路促使成纤维细胞向 MFB 转化<sup>[37]</sup>。在小鼠 EMS 模型中,JAK 抑制剂能使病灶消退并减少盆腔粘连<sup>[38]</sup>。

Wnt 是一类分泌型糖蛋白,通过自分泌或旁分泌发挥作用。经典 Wnt 信号通路中 Wnt 信号作用于跨膜受体 FZD 蛋白家族,随后通过下游蛋白激酶的磷酸化作用抑制  $\beta$ -Catenin 的降解,胞浆中稳定积累的  $\beta$ -Catenin 进入细胞核后结合 TCF/LEF 转录因子家族,启动下游靶基因的转录。在特发性肺纤维化中减弱 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号能抑制 TGF- $\beta$  介导的 MFB 分化<sup>[39]</sup>。在 EMS 中,可通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活或抑制调节 EMT<sup>[40]</sup>。子宫内位来源的 MSC

通过旁分泌产生 TGF- $\beta$ 1、Wnt1,经 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路激活 MFB,显著促进 OE 纤维化<sup>[41]</sup>。

#### 4 靶向 MFB 抑制 EMS 纤维化

既往认为纤维化是持续不可逆的,但近年来研究证明纤维化是一个高度动态变化的过程<sup>[4]</sup>,MFB 的可塑性对临床逆转纤维化具有重要意义。抑制 MFB 活化、促进凋亡和衰老均可减轻 EMS 纤维化。具体方法:第一,通过抑制 TGF- $\beta$ 信号通路而抑制 MFB 活化。如四甲基吡嗪可降低血小板活化,TGF- $\beta$ 1 生成减少,TGF- $\beta$ 1/Smad 活化减弱,进而减少 EMS 病变大小以及 EMT、FMT 和纤维化的程度<sup>[42]</sup>。阻断前列腺素 E2 和凝血酶诱导的激活素 A 信号通路,也可阻碍子宫内膜间质细胞 FMT 及 MFB 活化,降低纤维化程度<sup>[17]</sup>。MEK 抑制剂 U0126 针对 ERK1/2 信号通路,同时部分阻碍 Smad2 磷酸化,可作为减轻 EMS 患者腹膜粘连的有效干预手段<sup>[33]</sup>。3 种激活素 A 的抑制剂 SB431542、 $\alpha$ -Activin A 和卵泡抑素,均可抑制 STAT3 依赖的 Smad/CTGF 通路,从而抑制子宫内膜 MSC 向 MFB 转分化<sup>[24]</sup>。TGF/ $\beta$ -catenin 的小分子拮抗剂 PKF115-584、CGP049090 抑制异位内膜中 FMT 及 MFB 活化<sup>[43]</sup>。第二,通过降低基质硬度来抑制 MFB 活化。基质硬度是 MFB 形成的另外一大因素,基质硬度增加促使 MFB 分化和 ECM 沉积,进一步增加基质硬度,形成恶性循环,而降低基质硬度也可抑制 EMS 纤维化中 MFB 活化<sup>[7]</sup>。第三,通过促进 MFB 凋亡或衰老来抑制纤维化。如 AKT 抑制剂 MK2206 和 MEK 抑制剂 U0126 均能促进 MFB 凋亡<sup>[44]</sup>。丹参酮 II A 磺酸钠可通过激活 P53 途径促使 MFB 衰老抑制纤维化<sup>[45]</sup>。

#### 5 结 语

EMS 发病机制尚未完全明确,现有研究证明 EMS 是一种纤维化疾病。EMS 相关临床表现如疼痛、不孕及药物耐药与纤维化密切相关。MFB 是纤维化的关键细胞。EMS 中 MFB 可来自成纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞、间皮细胞、MSC。组织纤维化中 MFB 的活化通路有经典的 TGF- $\beta$ /Smad 途径和包括 MAPK、PI3K/AKT、JAK/STAT、Wnt/ $\beta$ -catenin 在内的非经典途径。抑制 MFB 活化、促进其凋亡或衰老可逆转纤维化表型,为未来针对 EMS 纤维化的应用提供了思路。

#### [参考文献]

[1] VIGANO P, CANDIANI M, MONNO A, et al. Time to re-

define endometriosis including its pro-fibrotic nature [J]. Hum Reprod, 2018, 33(3): 347-352

- [2] ANAF V, SIMON P, FAYT I, et al. Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions [J]. Hum Reprod, 2000, 15(4): 767-771
- [3] VIGANÒ P, OTTOLINA J, BARTIROMO L, et al. Cellular components contributing to fibrosis in endometriosis: a literature review [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2020, 27(2): 287-295
- [4] HENDERSON N C, RIEDER F, WYNN T A. Fibrosis: from mechanisms to medicines [J]. Nature, 2020, 587(7835): 555-566
- [5] GIBB A A, LAZAROPOULOS M P, ELROD J W. Myofibroblasts and fibrosis: mitochondrial and metabolic control of cellular differentiation [J]. Circ Res, 2020, 127(3): 427-447
- [6] YAN D M, LIU X S, GUO S W. Neuropeptides substance P and calcitonin gene related peptide accelerate the development and fibrogenesis of endometriosis [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1-22
- [7] HUANG Q, LIU X, GUO S W. Higher fibrotic content of endometriotic lesions is associated with diminished prostaglandin E2 signaling [J]. Reprod Med Biol, 2022, 21(1): e12423
- [8] DING D, WANG X, CHEN Y S, et al. Evidence in support for the progressive nature of ovarian endometriomas [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(7): 2189-2202
- [9] MCCLOSKEY C W, COOK D P, KELLY B S, et al. Metformin abrogates age-associated ovarian fibrosis [J]. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res, 2020, 26(3): 632-642
- [10] ZHOU F, SHI L B, ZHANG S Y. Ovarian fibrosis: a phenomenon of concern [J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(3): 365-371
- [11] KITAJIMA M, DEFÈRE S, DOLMANS M M, et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis [J]. Fertil Steril, 2011, 96(3): 685-691
- [12] GORDTS S, PUTTEMANS P, GORDTS S, et al. Ovarian endometrioma in the adolescent: a plea for early-stage diagnosis and full surgical treatment [J]. Gynecol Surg, 2015, 12(1): 21-30
- [13] DONG Z Z, AN J, XIE X, et al. Preoperative serum anti-Müllerian hormone level is a potential predictor of ovarian endometrioma severity and postoperative fertility [J]. Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biol, 2019, 240: 113-120
- [14] BARBARA G, BUGGIO L, FACCHIN F, et al. Medical treatment for endometriosis: tolerability, quality of life and adherence [J]. Front Glob Womens Health, 2021, 2:

- 729601
- [15] LIU X, ZHANG Q, GUO S W. Histological and immunohistochemical characterization of the similarity and difference between ovarian endometriomas and deep infiltrating endometriosis[J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(3):329-340
- [16] KONRAD L, KORTUM J, NABHAM R, et al. Composition of the stroma in the human endometrium and endometriosis[J]. *Reproductive Sci Thousand Oaks Calif*, 2018, 25(7):1106-1115
- [17] KUSAMA K, FUKUSHIMA Y, YOSHIDA K, et al. PGE2 and thrombin induce myofibroblast transdifferentiation via activin A and CTGF in endometrial stromal cells[J]. *Endocrinology*, 2021, 162(12):bqab207
- [18] ZHANG Q, LIU X S, GUO S W. Progressive development of endometriosis and its hindrance by anti-platelet treatment in mice with induced endometriosis[J]. *Reproductive Biomed Online*, 2017, 34(2):124-136
- [19] IBRAHIM M G, SILLEM M, PLENDL J, et al. Arrangement of myofibroblastic and smooth muscle-like cells in superficial peritoneal endometriosis and a possible role of transforming growth factor beta 1 (TGF $\beta$ 1) in myofibroblastic metaplasia[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299(2):489-499
- [20] YAN D, LIU X, GUO S W. The establishment of a mouse model of deep endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(2):235-247
- [21] YAN D, LIU X, XU H, et al. Platelets induce endothelial-mesenchymal transition and subsequent fibrogenesis in endometriosis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 41(3):500-517
- [22] YAN D, LIU X, XU H, et al. Mesothelial cells participate in endometriosis fibrogenesis through platelet-induced mesothelial-mesenchymal transition[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(11):550
- [23] ZHANG Z, SUO L, CHEN Y, et al. Endometriotic peritoneal fluid promotes myofibroblast differentiation of endometrial mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019:6183796
- [24] ZHANG Z, WANG J, CHEN Y, et al. Activin A promotes myofibroblast differentiation of endometrial mesenchymal stem cells via STAT3-dependent Smad/CTGF pathway[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1):45
- [25] ELSON E L, QIAN H, FEE J A, et al. A model for positive feedback control of the transformation of fibroblasts to myofibroblasts[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2019, 144:30-40
- [26] ARIF S, ATTIOGBE E, MOULIN V J. Granulation tissue myofibroblasts during normal and pathological skin healing: the interaction between their secretome and the microenvironment[J]. *Wound Repair Regen*, 2021, 29(4):563-572
- [27] IBRAHIM M G, SILLEM M, PLENDL J, et al. Myofibroblasts are evidence of chronic tissue microtrauma at the endometrial-myometrial junctional zone in uteri with adenomyosis[J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(10):1410-1418
- [28] MATSUZAKI S, CANIS M, POULY J L, et al. Soft matrices inhibit cell proliferation and inactivate the fibrotic phenotype of deep endometriotic stromal cells *in vitro*[J]. *Hum Reprod Oxf Engl*, 2016, 31(3):541-553
- [29] HULL M L, JOHAN M Z, HODGE W L, et al. Host-derived TGF $\beta$ 1 deficiency suppresses lesion development in a mouse model of endometriosis[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(3):880-887
- [30] FRANGOGIANNIS N. Transforming growth factor- $\beta$  in tissue fibrosis[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(3):e20190103
- [31] UIMARI O, RAHMIOGLU N, NYHOLT D R, et al. Genome-wide genetic analyses highlight mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling in the pathogenesis of endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(4):780-793
- [32] WU Q, HAN L, GUI W, et al. miR-503 suppresses fibroblast activation and myofibroblast differentiation by targeting VEGFA and FGFR1 in silica-induced pulmonary fibrosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(24):14339-14348
- [33] JIN X, REN S, MACARAK E, et al. Pathobiological mechanisms of peritoneal adhesions: the mesenchymal transition of rat peritoneal mesothelial cells induced by TGF- $\beta$ 1 and IL-6 requires activation of ERK1/2 and Smad2 linker region phosphorylation[J]. *Matrix Biol*, 2016, 51:55-64
- [34] MADANES D, BILOTAS M A, BASTÓN J I, et al. PI3K/AKT pathway is altered in the endometriosis patient's endometrium and presents differences according to severity stage[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(5):436-440
- [35] LIU Y, QIN X, LU X, et al. Effects of inhibiting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway on the pain of sciatic endometriosis in a rat model[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019, 97(10):963-970
- [36] HU J X, ZHENG Z Q, KANG T, et al. LncRNA LINC00961 regulates endothelial-mesenchymal transition via the PTEN-PI3K-AKT pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 26(1):246
- [37] SINGH R, KAUNDAL R K, ZHAO B, et al. Resistin induces cardiac fibroblast-myofibroblast differentiation through JAK/STAT3 and JNK/c-Jun signaling[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 167:105414
- [38] KOTLYAR A M, MAMILLAPALLI R, FLORES V A, et al. Tofacitinib alters STAT3 signaling and leads to endometriosis lesion regression[J]. *Mol Hum Reprod*, 2021, 27(4):gaab016

[39] KADOTA T, FUJITA Y, ARAYA J, et al. Human bronchial epithelial cell - derived extracellular vesicle therapy for pulmonary fibrosis via inhibition of TGF- $\beta$ -WNT crosstalk [J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(10):e12124

[40] ZHANG C, ZHANG Y, PAN H, et al. Combination of ferulic acid, ligustrazine and tetrahydropalmatine attenuates epithelial - mesenchymal transformation via Wnt/beta - catenin pathway in endometriosis[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(10):2449-2460

[41] LI J, DAI Y, ZHU H, et al. Endometriotic mesenchymal stem cells significantly promote fibrogenesis in ovarian endometrioma through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway by paracrine production of TGF- $\beta$ 1 and Wnt1 [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(6):1224-1235

[42] HUANG S, XIAO F, GUO S W, et al. Tetramethylpyrazine retards the progression and fibrogenesis of endometriosis [J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(4):1170-1187

[43] MATSUZAKI S, DARCHA C. Involvement of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in the cellular and molecular mechanisms of fibrosis in endometriosis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e76808

[44] MATSUZAKI S, DARCHA C. Co-operation between the AKT and ERK signaling pathways may support growth of deep endometriosis in a fibrotic microenvironment *in vitro* [J]. *Human reproduction (Oxford, England)*, 2015, 30(7):1606-1616

[45] SACHIKO M, CLAUDE D. Co-operation between the AKT and ERK signaling pathways may support growth of deep endometriosis in a fibrotic microenvironment *in vitro* [J]. *Hum Reprod Oxf Engl*, 2015, 30(7):1606-1616

[收稿日期] 2022-07-29  
(本文编辑:陈汐敏)

(上接第 1631 页)

[8] 蒋一方, 林钟芳. 有关 LMS 软件程序应用介绍 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2005, 13(4):363-364

[9] MA J, WANG Z, SONG Y, et al. BMI percentile curves for Chinese children aged 7-18 years, in comparison with the WHO and the US Centers for Disease Control and Prevention references [J]. *Public Health Nutr*, 2010, 13(12):1990-1996

[10] MA S, HOU D, ZHANG Y, et al. Trends in abdominal obesity among Chinese children and adolescents, 1993-2015 [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 34(2):163-169

[11] 高迪, 董彦会, 尹杨, 等. 中国 2005—2014 年中小学生身高体重变化趋势分析 [J]. *中国学校卫生*, 2018, 39(2):252-255, 259

[12] 杨漾, 吴艳强, 王向军, 等. 上海市 7~18 岁学生体质指数百分位数参考值研究 [J]. *预防医学*, 2018, 30(6):549-552, 556

[13] BU T, POPOVIC S, HUANG H, et al. Relationship between national economic development and body mass index in Chinese children and adolescents aged 5-19 from 1986 to 2019 [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9:671504

[14] 蒋一方, TIM COLE, 潘蕙琦, 等. 上海市 0~18 岁体质指数百分位曲线及超重肥胖界值点标准的研制 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2004, 12(6):461-464

[15] 李敏超, 杨智勤, 赵天旺, 等. 中国 6~18 岁儿童青少年体质量指数实测及自评影响因素 [J]. *中国学校卫生*, 2020, 41(10):1491-1494

[16] ZHANG L, CHEN J, ZHANG J, et al. Regional disparities in obesity among a heterogeneous population of Chinese children and adolescents [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(10):e2131040

[17] 师春立, 周亮, 张丽, 等. 四川省 7~18 周岁城乡中小学生身高与体重发育现状 LMS 法分析 [J]. *中国公共卫生*, 2021, 37(6):1003-1007

[18] CHEN P, WANG D, SHEN H, et al. Physical activity and health in Chinese children and adolescents: expert consensus statement (2020) [J]. *Br J Sports Med*, 2020, 54(22):1321-1331

[19] 张文婷, 刘丹, 毛琛, 等. 加强儿童营养与健康研究推动儿童期肥胖防控 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2021, 25(5):500-503

[收稿日期] 2022-04-29  
(本文编辑:陈汐敏)