

# 子宫内膜异位症患者异位内膜组织中 Ninj1、IL-1 $\beta$ 及 PGP-9.5 的表达及意义

赵丽 李玉英 王蕾 焦今文 孙琦 黄美莎 袁芳

(青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛 266003)

**[摘要]** 目的 探讨子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)患者的异位内膜组织中神经损伤诱导蛋白 1(Ninj1)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )及蛋白基因产物 9.5(PGP-9.5)的表达及与痛经的关系。方法 以 2020 年 4 月—2021 年 4 月在我院行妇科术后病理检查确诊为卵巢 EMT 患者的异位内膜组织 40 例为 A 组,并获取其中 20 例患者的在位子宫内膜组织为 B 组,收集同期 20 例子宫肌瘤患者的正常子宫内膜组织作为 C 组。根据有无痛经将 A 组分为痛经亚组与非痛经亚组,每组 20 例。采用免疫组织化学方法检测 A、B、C 组内膜组织中 Ninj1、IL-1 $\beta$  及 PGP-9.5 的表达,并分析其相关性;采用酶联免疫吸附试验检测 A 组与 C 组患者外周血中 IL-1 $\beta$  的表达水平。结果 A 组患者外周血中 IL-1 $\beta$  的表达水平显著高于 C 组( $t = -4.184, P < 0.05$ );与 C 组相比, A、B 组内膜组织中 3 种蛋白阳性表达构成比均明显升高( $\chi^2 = 4.286 \sim 19.394, P < 0.05$ ),与 B 组相比, A 组内膜组织中 3 种蛋白阳性表达构成比明显升高( $\chi^2 = 4.149 \sim 5.272, P < 0.05$ )。痛经亚组内膜组织中 Ninj1 与 PGP-9.5 蛋白阳性表达构成比明显高于非痛经亚组( $\chi^2 = 8.533, 11.905, P < 0.05$ )。A 组内膜组织中 Ninj1 与 PGP-9.5、IL-1 $\beta$  的表达呈正相关( $r = 0.733, 0.628, P < 0.05$ )。结论 Ninj1、IL-1 $\beta$  及 PGP-9.5 在异位内膜组织中阳性表达比例较高,可能参与 EMT 的发生与发展;痛经亚组内膜组织中 Ninj1 与 PGP-9.5 蛋白的阳性表达构成比高于非痛经亚组,可能与 EMT 疼痛发生机制密切相关。

**[关键词]** 子宫内膜异位症;细胞黏附分子,神经元;白细胞介素 1 $\beta$ ;神经组织蛋白质类;痛经

**[中图分类号]** RR711.71 **[文献标志码]** A

## Expression and significance of Ninj1, IL-1 $\beta$ and PGP-9.5 in ectopic endometrial tissues of patients with endometriosis

ZHAO Li, LI Yuying, WANG Lei, JIAO Jinwen, SUN qi, HUANG Meisha, YUAN Fang (Department of Gynecology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the expression levels of nerve injury-induced protein 1 (Ninj1), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), and protein gene product 9.5 (PGP-9.5) in the ectopic endometrial tissues of patients with endometriosis (EMT) and their relationship with dysmenorrhea. **Methods** Ectopic endometrial tissues from 40 patients with ovarian EMT diagnosed by post-operative gynecological pathological examination in our hospital from April 2020 to April 2021 were selected as group A. In situ endometrial tissues from 20 of these patients were obtained as group B. Normal endometrial tissues from 20 patients with uterine fibroids in the same period were collected as group C. Group A was divided into a dysmenorrhoea subgroup and a non-dysmenorrhoea subgroup according to the presence or absence of dysmenorrhoea, with 20 patients per subgroup. The expression levels of Ninj1, IL-1 $\beta$ , and PGP-9.5 in the endometrial tissues of groups A, B, and C were measured by immunohistochemistry, and their correlation was analyzed. The expression level of IL-1 $\beta$  in the peripheral blood of patients in groups A and C was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The expression level of IL-1 $\beta$  in the peripheral blood of patients in group A was significantly higher than that in group C ( $t = -4.184, P < 0.05$ ). The positive expression rates of three proteins in the endometrial tissues were significantly increased in groups A and B compared with group C ( $\chi^2 = 4.286 - 19.394, P < 0.05$ ) and in group A compared with group B ( $\chi^2 = 4.149 - 5.272, P < 0.05$ ). The positive expression rates of Ninj1 and PGP-9.5 proteins in the endometrial tissues were significantly higher in the dysmenorrhoea subgroup than in the non-dysmenorrhoea subgroup ( $\chi^2 = 8.533, 11.905, P < 0.05$ ). The expression of Ninj1 was positively correlated with the expression of PGP-9.5 and IL-1 $\beta$  in the endometrial tissues of group A ( $r = 0.733, 0.628, P < 0.05$ ). **Conclusion** Ninj1, IL-1 $\beta$ , and PGP-9.5 are highly expressed in the ectopic endometrial tissues, which may be involved in the occurrence and development of EMT. The positive expression rates of both Ninj1 and PGP-9.5 in the endometrial tissues of the dysmenorrhoea subgroup were higher than those in the non-dysmenorrhoea subgroup, which may be closely related to the mechanism of EMT pain.

**[KEY WORDS]** Endometriosis; Cell adhesion molecules, neuronal; Interleukin-1beta; Nerve tissue proteins; Dysmenorrhea

**[收稿日期]** 2024-02-23; **[修订日期]** 2024-06-17

**[基金项目]** 青岛市西海岸新区科技项目课题(2020-52);青岛大学附属医院临床医学+X 科研项目(QDFY+X202101050)

**[通讯作者]** 袁芳, Email: yuanfangdoctor@126.com

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)是一种常见的妇科疾病,其特征是子宫内膜组织在子宫腔范围以外的其他部位生长,其中可能包括卵巢、输卵

管、盆腔组织等处。EMT 发病率占育龄期女性的 10%~15%，且这一比例仍在逐年上升<sup>[1]</sup>。患者典型的疼痛症状(痛经、慢性盆腔疼痛和性交痛)在青春期和成年女性患者中高达 70%~80%，上述症状对患者的身心健康和社交生活造成不良影响。该病发病机制复杂，目前尚未明确。神经损伤诱导蛋白 1(Ninj1)在胚胎组织中广泛存在，尤其是在具有上皮起源的组织中<sup>[2]</sup>，其可调节神经系统，促进轴突生长及血管生成，介导炎症反应<sup>[3]</sup>，但目前对 Ninj1 的研究较为局限，鲜有在女性生殖系统中的研究。蛋白基因产物 9.5(PGP-9.5)是来源于神经外胚层细胞的神经内分泌系统特定组织标志物，可以用来标记神经纤维。研究发现，神经纤维的密度和 EMT 相关疼痛相关<sup>[4]</sup>，本研究通过比较 Ninj1、IL-1 $\beta$  及 PGP-9.5 在 EMT 异位组织中及在 EMT 痛经与非痛经患者内膜组织中的表达差异，探讨 Ninj1、IL-1 $\beta$  及 PGP-9.5 在 EMT 发生发展及疼痛发生机制中的作用，为寻找新的子宫内膜异位症治疗靶点及有效缓解患者疼痛提供理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料来源

选择 2020 年 4 月—2021 年 4 月间于我院接受 EMT 手术的患者 40 例，收集其异位内膜组织，设为 A 组。上述患者术后病理检查结果均证实为卵巢 EMT。在 A 组进一步选择 20 例患者的在位内膜组织设为 B 组。作为对照，选取同期 20 例子子宫肌瘤患者并获取其正常子宫内膜组织设为 C 组。A 组患者平均年龄(41.89 $\pm$ 3.74)岁，B 组患者平均年龄(41.83 $\pm$ 4.39)岁，C 组患者平均年龄(43.78 $\pm$ 3.08)岁。针对 A 组，进一步根据患者是否有痛经将其分为痛经亚组和非痛经亚组，每亚组各 20 例患者。A 组与 C 组患者年龄具有可比性。所有患者纳入标准：①手术前未曾患自身免疫性疾病或传染性疾病；②在手术前 3 个月内未接受过如免疫抑制剂、激素等抗炎药物治疗。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 免疫组织化学方法(SP 法)**检测 3 组患者子宫内膜组织中 Ninj1、IL-1 $\beta$  及 PGP-9.5 蛋白的表达情况 术中留取的 3 组患者的相应内膜组织，均置于-80℃冰箱冻存，根据术后病理，确定入组患者，制作石蜡包埋切片。对研究中样本进行两种不同的染色方法，分别是 HE 染色和 SP 法染色，以 PBS 液替代一抗作为阴性对照。综合分析每张切片中细胞

的染色强度及阳性细胞百分比，对染色强度及阳性细胞百分比进行评分，若染色强度与阳性细胞百分比的得分乘积超过 2 分，便认定其为阳性表达<sup>[5]</sup>。

**1.2.2 酶联免疫吸附实验(ELISA)**检测 A 组与 C 组患者外周血中 IL-1 $\beta$  的表达情况 手术前 1 d 采集患者外周静脉血 3~5 mL，将血液样本在 4℃下于离心机中离心 15 min，将血清分离并存储在温度为-80℃的冰箱中，以备后续实验使用。根据人 IL-1 $\beta$  ELISA 试剂盒(伊莱瑞特 E-EL-H0149c)操作手册，执行相应的步骤以测定患者血清中 IL-1 $\beta$  表达水平。

### 1.3 统计学方法

使用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示，两组间比较采用独立样本 *t* 检验；对于定性资料，组间比较采用  $\chi^2$  检验，相关性分析使用 Spearman 方法。以  $P<0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 不同内膜组织中 Ninj1、PGP-9.5 及 IL-1 $\beta$ 蛋白表达情况比较

A、B 组内膜组织中 Ninj1、PGP-9.5 及 IL-1 $\beta$  蛋白阳性表达构成比与 C 组相比均明显升高( $\chi^2=4.286\sim 19.394, P<0.05$ )；与 B 组相比，A 组内膜组织中 3 种蛋白阳性表达构成比均明显升高( $\chi^2=4.149\sim 5.272, P<0.05$ )。痛经亚组内膜组织中 Ninj1 与 PGP-9.5 蛋白表达构成比高于非痛经亚组( $\chi^2=8.533, 11.905, P<0.05$ )，IL-1 $\beta$  蛋白表达情况无显著差异( $P>0.05$ )。见表 1、图 1~3。

表 1 不同内膜组织中 Ninj1、PGP-9.5 及 IL-1 $\beta$  蛋白表达情况比较(例)

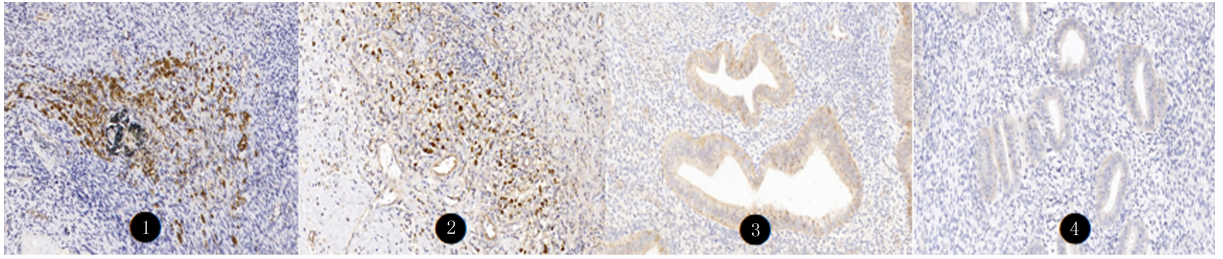
组别	n	Ninj1		PGP-9.5		IL-1 $\beta$	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
C 组	20	3	17	2	18	2	18
B 组	20	9	11	8	12	8	12
A 组	40	30	10	28	12	27	13
痛经亚组	20	19	1	19	1	9	11
非痛经亚组	20	11	9	13	7	14	6

### 2.2 A 组与 C 组患者血清中 IL-1 $\beta$ 表达水平比较

A、C 组患者血清中 IL-1 $\beta$  表达水平分别为(9.47 $\pm$ 0.62)、(8.55 $\pm$ 0.72)ng/L，两组比较差异有显著性( $t=-4.184, P<0.05$ )。

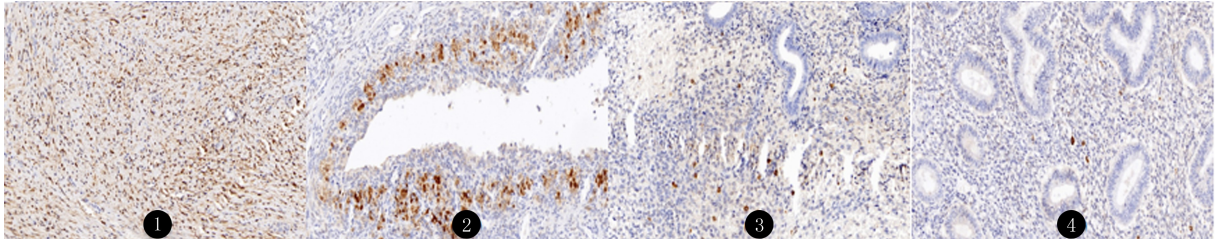
### 2.3 A 组内膜组织中 Ninj1、PGP-9.5 及 IL-1 $\beta$ 表达的相关性

A 组内膜组织中 Ninj1 与 PGP-9.5、IL-1 $\beta$  的表达呈正相关( $r=0.733, 0.628, P<0.05$ )。



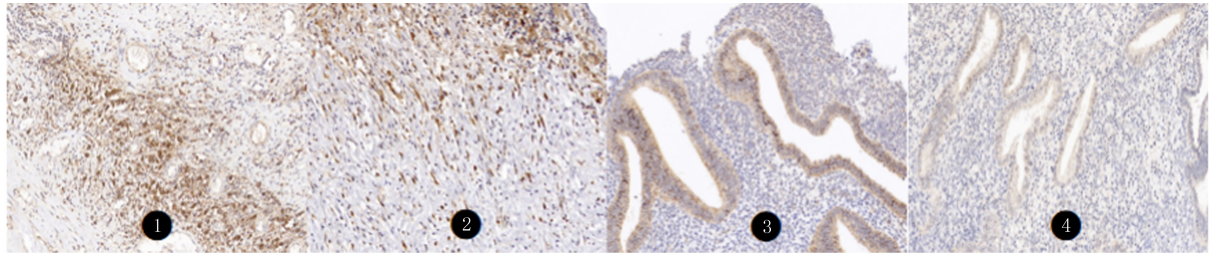
①:痛经亚组,②:非痛经亚组,③:B组,④:C组;SP法,200倍

图 1 不同内膜组织中 Ninj1 蛋白的表达情况



①:痛经亚组,②:非痛经亚组,③:B组,④:C组;SP法,200倍

图 2 不同内膜组织中 PGP-9.5 蛋白的表达情况



①:痛经亚组,②:非痛经亚组,③:B组,④:C组;SP法,200倍

图 3 不同内膜组织中 IL-1β 蛋白的表达情况

### 3 讨论

目前我们尚未完全了解 EMT 的发病机制,其涉及多方面复杂因素,包括炎症、免疫、内分泌以及遗传等<sup>[6]</sup>。痛经、慢性盆腔痛和性交痛是 EMT 患者典型的症状,目前为止,对于疼痛症状的处理包括药物治疗和手术治疗两种,无论何种方式均会产生某些有害影响,但目前对 EMT 患者疼痛发生机制的研究亦无明确的定论。

异位内膜的存在引发 EMT 激活了自身免疫系统,并使得巨噬细胞数量得到提升,这也增加了包括 IL-1β 以及肿瘤坏死因子在内的诸多炎症因子的分泌量。存在炎症环境的情况下,不仅炎症因子的表达被促进,且这些炎症因子还会反过来参与和促进 EMT 的发生发展<sup>[7]</sup>。巨噬细胞产出的 IL-1β 是关键炎症细胞因子和免疫调节分子,它不仅能激发炎症反应,也能促进异位内膜在腹腔内的植入、子宫异位内膜血管的形成以及提升其他细胞因子的浓度,最终加快异位病灶的进攻、粘连进程以及血管的再生,对 EMT 的发生和进展起到关键影响<sup>[8-9]</sup>。有

研究结果显示,新生成的血管周边总是附带神经的分布<sup>[10]</sup>。Ninj1 是一种新发现的炎症调控标志物,具有促进神经轴突生长的特性。根据本研究结果,A 组血清中 IL-1β 水平及异位内膜组织中三种蛋白的阳性表达构成比均显著高于 C 组,这提示 IL-1β 以及 Ninj1 均可能参与了 EMT 的发生和发展过程。MIYASHITA 等<sup>[11]</sup>研究发现,IL-1β 和 Ninj1 在卵巢子宫内膜异位囊肿和腹壁子宫内膜异位病灶中均表现为强阳性表达,与本研究结果一致。此外,向子宫内膜基质细胞培养液中添加 IL-1β 后,经过 3~6 h 孵育,Ninj1 mRNA 表达增加,提示 Ninj1 可能通过炎症递质在微环境中的诱导参与了 EMT 的发病过程。本研究进一步证实了 A 组组织当中 Ninj1 与 IL-1β 表达呈正相关,支持了上述结论。

PGP-9.5 又称泛素 C 末端水解酶(UCHL-1),被视为一种敏感的神经营标物,能够精确标记神经元细胞和神经纤维<sup>[4]</sup>。某些研究发现,只有在存在疼痛症状的患者群体当中,子宫内膜功能层会出现 PGP-9.5 突出显示的神经纤维,也就是说,此类神经纤维的分布密集程度和疼痛症状是正相关的。对腹

壁 EMT 患者的异位病灶、灶旁正常组织当中 PGP-9.5 阳性的神经纤维进行染色分析发现,异位组织中神经密度分布高于正常组织<sup>[12-13]</sup>。本研究结果表明,相较于 C 组,异位内膜组织中 PGP-9.5 蛋白的表达显著增强。进一步分析痛经亚组和非痛经亚组发现,痛经亚组的异位内膜组织中蛋白阳性表达构成比高于非痛经亚组。此外,痛经亚组中 Ninj1 的表达与 PGP-9.5 呈正相关,即随着 PGP-9.5 的增加,Ninj1 的表达也增加。这提示 Ninj1 可能与疼痛症状的发生存在一定关系。MIYASHITA 等<sup>[11]</sup>的研究也表明,在 EMT 组织中,Ninj1 和 PGP-9.5 蛋白的表达均较正常子宫内膜组织中显著增高。通过苏木精复染证实,PGP-9.5 在组织中的阳性表达区域与 Ninj1 的阳性表达区域一致。这提示神经生长可能是疼痛产生的一个潜在原因。因此,EMT 又被称为血管神经性疾病<sup>[14]</sup>。

炎症反应能够触发神经纤维的激活,促进组胺、5-羟色胺、神经生长因子(NGF)、Ninj1 和前列腺素等神经递质释放<sup>[15]</sup>,建立神经疼痛调控环路,导致疼痛感觉的产生。在 EMT 中,局部炎症反应可以通过刺激神经末梢,介导疼痛感觉,并随后调控促炎神经调节剂的释放,最终导致疼痛的发生<sup>[16]</sup>。多种因子能够直接诱导周围神经的敏化,从而参与形成反馈回路,导致炎症和疼痛之间的循环持续存在。此外,长期处在慢性炎症环境中,可能会使神经纤维分布不同,甚至重新分布,其中为了维持局部炎症微环境的平衡,同时增加疼痛信号<sup>[17]</sup>,可能导致局部感觉纤维的增加,而失去交感神经纤维,这可能是 EMT 患者疼痛的机制之一。

郎景和院士提出的“在位内膜决定论”明确了 EMT 发病中在位子宫内膜的关键作用,并对经血逆流种植学说进行了修正和扩充<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,EMT 在位内膜组织中 Ninj1、PGP-9.5 和 IL-1 $\beta$  表达均显著高于对照内膜组织,与在位内膜决定论的观点相一致。

总而言之,本研究验证了 EMT 患者异位内膜组织中 Ninj1、PGP-9.5 及 IL-1 $\beta$  的高表达。Ninj1 不仅在促进神经生长中发挥了作用,参与了 EMT 的发生和发展,还可能与疼痛产生机制相关。然而,Ninj1 在这些过程中的具体分子机制仍需进一步深入研究。

**伦理批准和知情同意:**本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL27072)。

受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

**作者声明:**袁芳、赵丽、李玉英、孙琦及黄美莎参与了研究设计;赵丽、袁芳、焦今文及王蕾参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

## [参考文献]

- [1] 冷金花,史精华. 子宫内膜异位症复发的高危因素及其防治策略[J]. 中华妇产科杂志, 2018,53(9):640-643.
- [2] CHOI S, WOO J K, JANG Y S, et al. Ninjurin1 plays a crucial role in pulmonary fibrosis by promoting interaction between macrophages and alveolar epithelial cells[J]. Sci Rep, 2018,8(1):17542.
- [3] LIU K, WANG Y, LI H G. The role of Ninjurin1 and its impact beyond the nervous system[J]. Dev Neurosci, 2020,42(5-6):159-169.
- [4] YADAV G, RAO M, GOTHWAL M, et al. Detection of nerve fibers in the eutopic endometrium of women with endometriosis, uterine fibroids and adenomyosis[J]. Obstet Gynecol Sci, 2021,64(5):454-461.
- [5] 杨军,康安静,苏宝山,等. 免疫组织化学检测结果判读进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014,8(20):3699-3703.
- [6] PORPORA M G, SCARAMUZZINO S, SANGIULIANO C, et al. High prevalence of autoimmune diseases in women with endometriosis: A case-control study[J]. Gynecol Endocrinol, 2020,36(4):356-359.
- [7] AN M, LI D, YUAN M, et al. Different macrophages equally induce EMT in endometria of adenomyosis and normal[J]. Reproduction, 2017,154(1):79-92.
- [8] SIKORA J, FERRERO S, MIELCZAREK-PALACZ A, et al. The delicate balance between the good and the bad IL-1 proinflammatory effects in endometriosis[J]. Curr Med Chem, 2018,25(18):2105-2121.
- [9] PENG B, ALOTAIBI F T, SEDIQI S, et al. Role of interleukin-1 $\beta$  in nerve growth factor expression, neurogenesis and deep dyspareunia in endometriosis[J]. Hum Reprod, 2020,35(4):901-912.
- [10] BARCENA DE ARELLANO M L, ARNOLD J, VERCELLINO F, et al. Overexpression of nerve growth factor in peritoneal fluid from women with endometriosis may promote neurite outgrowth in endometriotic lesions[J]. Fertil Steril, 2011,95(3):1123-1126.
- [11] MIYASHITA M, KOGA K, TAKEUCHI A, et al. Expression of nerve injury-induced Protein1 (Ninj1) in endometriosis[J]. Reprod Sci, 2019,26(8):1105-1110.
- [12] TRAN L V, TOKUSHIGE N, BERBIC M, et al. Macrophages and nerve fibres in peritoneal endometriosis[J]. Hum Reprod, 2009,24(4):835-841.
- [13] TAMBURRO S, CANIS M, ALBUISSON E, et al. Expression of transforming growth factor beta1 in nerve fibers is related to dysmenorrhea and laparoscopic appearance of endometriotic implants[J]. Fertil Steril, 2003,80(5):1131-1136.

between early anatomic response to anti-vascular endothelial growth factor therapy and long-term outcome in diabetic macular edema; An independent analysis of protocol i study data [J]. *Retina*, 2019,39(1):88-97.

[4] HE Y, REN X J, HU B J, et al. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema[J]. *BMC Ophthalmol*, 2018,18(1):121.

[5] GUIGOU S, POMMIER S, MEYER F, et al. Efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema[J]. *Ophthalmologica*, 2015,233(3-4):169-175.

[6] MATONTI F, POMMIER S, MEYER F, et al. Long-term efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of diabetic macular edema[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2016,26(5):454-459.

[7] IGLICKI M, BUSCH C, ZUR D, et al. Dexamethasone implant for diabetic macular edema in naive compared with refractory eyes: The international retina group real-life 24-month multicenter study. The irgel-dex study[J]. *Retina*, 2019,39(1):44-51.

[8] BENEDETTO U D, SACCONI R, PIERRO L, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci in early stages of diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2015,35(3):449-453.

[9] GONZALEZ V H, CAMPBELL J, HOLEKAMP N M, et al. Early and long-term responses to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema: Analysis of protocol I data[J]. *Am J Ophthalmol*, 2016,172:72-79.

[10] LAZIC R, LUKIC M, BORAS I, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant[J]. *Retina*, 2014,34(4):719-724.

[11] 沈朝兰,黄孔乾,崔凌,等.增殖性糖尿病视网膜病变患者视力预后不良的影响因素分析[J]. *国际眼科杂志*, 2020,20(4):703-706.

[12] FRAMME C, SCHWEIZER P, IMESCH M, et al. Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012,53(9):5814-5818.

[13] 胡可可,惠延年,杜红俊.地塞米松玻璃体内植入剂治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2022,22(12):1992-1996.

[14] 阿柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿中国共识专家组.阿柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿中国专家共识(2021)[J]. *中华实验眼科杂志*, 2021,39(5):369-375.

[15] GÜLER E, TOTAN Y, GÜRAGAÇ F B. Intravitreal bevacizumab and dexamethasone implant for treatment of chronic diabetic macular edema[J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2017,36(2):180-184.

[16] 邵毅,周召,葛倩敏.糖尿病视网膜病变及黄斑水肿诊疗规范:英国皇家眼科医师学会指南解读[J]. *眼科新进展*, 2021,41(7):601-607.

[17] SHEU S J, LEE Y Y, HORNG Y H, et al. Characteristics of diabetic macular edema on optical coherence tomography may change over time or after treatment[J]. *Clin Ophthalmol*, 2018,12:1887-1893.

[18] DARUICH A, MATET A, MOULIN A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018,63:20-68.

[19] BANDYOPADHYAY S, BANDYOPADHYAY S K, SAHA, et al. Study of aqueous cytokines in patients with different patterns of diabetic macular edema based on optical coherence tomography[J]. *Int Ophthalmol*, 2018,38(1):241-249.

[20] SONODA S, SAKAMOTO T, YAMASHITA T, et al. Retinal morphologic changes and concentrations of cytokines in eyes with diabetic macular edema[J]. *Retina*, 2014,34(4):741-748.

[21] NIU S J, YU C C, CHEN Q, et al. Multimodality analysis of Hyper-reflective Foci and Hard Exudates in Patients with Diabetic Retinopathy[J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):1568.

[22] SCHOLL S, KIRCHHOF J, AUGUSTIN A J. Pathophysiology of macular edema[J]. *Ophthalmologica*, 2010,224(Suppl 1):8-15.

[23] AGARWAL A. Commentary: Hyperreflective dots—An imaging biomarker of inflammation? [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019,67(11):1855-1856.

[24] 邓爱萍,田润,熊成,等.地塞米松玻璃体内植入剂早期联合康柏西普在抗血管内皮生长因子治疗反应不佳糖尿病性黄斑水肿中的应用[J]. *眼科新进展*, 2023,43(9):722-726.

[25] CERAVOLO I, OLIVERIO G W, ALIBRANDI A, et al. The application of structural retinal biomarkers to evaluate the effect of intravitreal ranibizumab and dexamethasone intravitreal implant on treatment of diabetic macular edema[J]. *Diagnostics*, 2020,10(6):413. (本文编辑 范睿心 厉建强)

(上接第 416 页)

[14] MCLAREN J, PRENTICE A, CHARNOCK-JONES D S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 1996,11(1):220-223.

[15] FAUCONNIER A, CHAPRON C. Endometriosis and pelvic pain: Epidemiological evidence of the relationship and implications[J]. *Hum Reprod Update*, 2005,11(6):595-606.

[16] MOROTTI M, VINCENT K, BECKER C M. Mechanisms of

pain in endometriosis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017,209:8-13.

[17] PONGRATZ G, STRAUB R H. Role of peripheral nerve fibres in acute and chronic inflammation in arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013,9(2):117-126.

[18] 刘莹,齐英,赵娟,等.子宫内异位症患者病灶切除术后自我管理行为与生存质量的相关性及影响因素分析[J]. *新乡医学院学报*, 2021,38(12):1147-1150.

(本文编辑 耿波)