

NLRP3 炎症小体在子宫内膜异位症中的研究进展



梁铭*

大同市第一人民医院, 性激素大同市重点实验室, 山西大同大学性激素研究所, 山西大同 037009

摘要: 子宫内膜异位症 (endometriosis, EMT) 含义是除子宫体以外, 其他部位生长子宫内膜组织 (腺体和间质), 是一种临床普遍的女性疾病。EMT 患者常出现痛经、慢性盆腔痛、不孕、盆腔包块等临床症状, 影响 6%-10% 育龄女性的生育能力、生活质量和健康状况, 对女性生殖系统健康产生负面影响。炎症是调节 EMT 患者盆腔疼痛的重要因素, 也是发展为慢性疼痛的风险因素。含氨基末端的吡喃结构域 (PYD), 中心核苷酸结合和齐聚结构域 (NOD), C 端富含亮氨酸重复序列结构域 (LRR) 各一个组成了 NLRP3, 可参与炎症小体的拼装, 组成机体固有免疫系统。最近有研究发现 NLRP3 炎症小体通过促进促炎因子的大量产生分泌, 增强异位内膜间质细胞的迁移侵袭能力, 在子宫内膜异位症中扮演着重要角色。现对 NLRP3 炎症小体在子宫内膜异位症的研究情况进行综述, 以期为子宫内膜异位症医治提供新的解法。

关键词: NLRP3; 炎症小体; 子宫内膜异位症

DOI: [10.57237/j.cmf.2024.01.004](https://doi.org/10.57237/j.cmf.2024.01.004)

Research Progress of NLRP3 Inflammasome in Endometriosis

Liang Ming*

Institute of Gonadal Hormone Shanxi Datong University, Datong Key Laboratory of Sex Hormones, The First People's Hospital of Datong, Datong 037009, China

Abstract: Endometriosis (EMT) refers to the growth of endometrial tissue (glands and stroma) in other parts of the uterus than the body of the uterus. It is a common clinical disease of women. Patients with EMT often suffer from dysmenorrhea, chronic pelvic pain, infertility, pelvic mass and other clinical symptoms, which affect the fertility, quality of life and health status of 6%-10% of women of childbearing age, and have a negative impact on the health of female reproductive system. Inflammation is an important factor in regulating pelvic pain in patients with EMT and is a risk factor for developing chronic pain. NLRP3 is composed of amino terminal pyranoid domain (PYD), central nucleotide binding and oligomerization domain (NOD), and C-terminal leucine-rich repeat domain (LRR), which can participate in the assembly of inflammatory bodies and constitute the innate immune system. Recent studies have found that the NLRP3 inflammasome plays an important role in endometriosis by promoting the production and secretion of pro-inflammatory factors and enhancing the migration and invasion ability of ectopic endometrial stromal cells. This article reviews the research of

基金项目: 大同市应用基础研究计划项目 (基金号: 2022063).

*通信作者: 梁铭, 879311431@qq.com

收稿日期: 2023-12-28; 接受日期: 2024-02-03; 在线出版日期: 2024-02-04

<http://www.clinmedfront.com>

NLRP3 inflammasome in endometriosis, in order to provide a new method for the treatment of endometriosis.

Keywords: NLRP3; Inflammasome; Endometriosis

1 引言

子宫内膜异位症 (endometriosis, EMT) 含义是除子宫体以外, 其他部位生长子宫内膜组织 (腺体和间质) [1], 是一种临床普遍的女性疾病。EMT 患者常出现痛经、慢性盆腔痛、不孕、盆腔包块等临床症状, 影响 6%-10% 育龄女性的生育能力、生活质量和健康状况, 对女性生殖系统健康产生负面影响[2]。子宫内膜异位症大大提升了患者患癌症的风险[3]。长期的心理压力严重影响育龄妇女的生活质量, 给家庭和整个社会造成沉重的经济负担[4]。EMT 被认为是遗传因素、激素因素、炎症因素、出血因素、器官依赖性疾病, 多种因素促进它的发生发展[5]。炎症是调节 EMT 患者盆腔疼痛的重要因素, 也是发展为慢性疼痛的风险因素[6]。炎症因素通过增加炎性因子的产生, 促进异位病灶的增殖、分化、侵袭[7]。子宫内膜异位症的发生与多种促炎细胞因子的激活和分泌有关, 如 IL-1 β 、IL-6 [8]。NLRP3 炎症小体在机体固有免疫中扮演重要角色, 可检测外源性和内源性危险信号, 陆续有研究报道 NLRP3 炎症小体参与 EMT 的进程。现对 NLRP3 炎症小体在 EMT 中的研究发展进行总述。

2 NLRP3 炎症小体结构

炎症反应是机体对有害刺激的一种防御机制, 本质是先天免疫系统对病原体、死亡细胞、创伤等产生生物学应答。多家族胞浆型模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 对炎症产生的识别在启动先天免疫反应中发挥关键作用。传感体可以识别病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)、危险相关分子模式 (danger-associated molecular patterns, DAMPs), PAMPs、DAMPs 激活 PRR 触发一系列级联反应, 导致胞质多聚体蛋白质复合体-炎症小体的形成, 炎症小体在炎性细胞因子的产生和分泌中发挥着复杂重要的作用[9]。

炎症小体是一个具有双重作用的胞质多蛋白复合体[10], 炎症小体的拼装需要 PRR, 比如 NOD 样受体 (nucleotide binding oligomerization domain like

receptors, NLRs) 蛋白家族、热蛋白 (Pyrin) 家族和黑色素瘤缺乏因子 2 样受体 (absent in melanoma 2-like receptors, ALRs) 家族[11]。NLRP3 属于 NLRs 家族, 作为感受器介入组装配制过程。

含氨基末端的吡喃结构域 (PYD), 中心核苷酸结合和齐聚结构域 (NOD), C 端富含亮氨酸重复序列结构域 (LRR) 各一个组成了 NLRP3。NLRP3 的 PYD 与凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 的吡喃结构域结合; NOD 结构域利用具有的 ATP 酶活性促进齐聚; LRR 结构域目前未了解清楚[12]。

NLRP3 是一种 PRR, 多种细胞均可以表达激活, 比如中性粒细胞、淋巴细胞、神经细胞[13], 其可以识别多种信号, 包括 PAMPs、DAMPs, 启动后进一步招募 ASC 以及半胱氨酸天冬蛋白酶前体 (pro-caspase1) 组成 NLRP3 炎症小体[14]。

3 NLRP3 炎症小体活化与功能

NLRP3 的激活需要两个步骤, 启动步骤和激活步骤。在启动步骤中, Toll-like 受体 (TLRs) 为主要传感器, 识别 PAMPs 或 DAMPs 的 PRRs, 通过 TLRs 介导, 激活 NF- κ B 或其他转录因子的信号通路, 进一步转录上调 NLRP3 和促炎因子 ProIL-1 β 以及 ProIL-18 基因。进行 NLRP3 的翻译后修饰, 包括泛素化、磷酸化和 SUMO 化, 也启动了 NLRP3 的激活, 同时仍然维持 NLRP3 处于自我抑制状态[15]。在激活步骤中, NLRP3 被各种微生物和无菌刺激激活, 这些刺激通常导致 K⁺ 外流或其他离子发生变化[16]、活性氧与线粒体功能障碍[17]、溶酶体损伤[18], 随后 NLRP3、Pro-caspase-1、ASC 组装形成胞内炎症复合体, NLRP3 炎症小体促进无活性前体 caspase-1 酶解, 然后成为活化 caspase-1, 进而发挥功能, 切割炎性细胞因子 IL-1 β 前体以及 IL-18 前体, 促其成熟, 进一步将成熟的 IL-1 β 及 IL-18 释放到胞外, 发挥作用[19]。

同时, 活化的 caspase-1 还可以诱发细胞焦亡[20],

这属于一种细胞程序性死亡, 具体机制是 caspase-1 切割并激活焦孔素 D (gasdermin D, GSDMD), 然后释放具有活性的氨基 (N) 末端结构域, 使细胞膜出现膜孔, 细胞发生肿胀破裂、释放出内容物从而引起剧烈的炎症反应, 与机体固有免疫反应紧密相关。

4 NLRP3 炎症小体参与子宫内膜异位症发生发展的致病机理

炎症是 EMT 的重要病理生理基础, 腹腔内炎性环境和免疫异常与异位内膜增生密切相关。

Han 等[21]发现 ER β 可与 NLRP3 炎症小体结合并促进下游信号通路促炎细胞因子的成熟和释放, 加重子宫内膜异位症症状。具体过程是小鼠 ER β 过表达后, 异位子宫内膜中活化的 caspase-1 水平以及成熟的 IL-1 β 水平与普通 EMT 造模小鼠相比, 都有明显升高的趋势。再用 NLRP3 基因敲除 (NLRP3 $^{-/-}$) 小鼠构建 EMT 模型, 实验结果表明, NLRP3 $^{-/-}$ 小鼠的病灶大小与普通小鼠相比, 有统计学差异, 表明 NLRP3 炎症小体在 EMT 疾病进展中起到重大作用。

Xinyue Guo 等[22]研究证明通过雌激素反应元件 (ERE) 介导, 雌激素可介由雌激素受体(ER)-a 促进 MCs 中 NLRP3 的表达。NLRP3 诱导钾离子外流, NLRP3 炎症体信号通路活跃, 成熟 IL-1 β 的产生增多。并且发现, 在异位子宫内膜间质中, IL1R1 过表达。此外, 体内数据表明, CY-09 降低 NLRP3 炎症小体的组装可以明显降低小鼠异位内膜病灶的发生。

Yuanyuan Hang [23]研究首次表明 TRIM24 可泛素化 NLRP3, TRIM24 缺失后, 激活 NLRP3/IL-1 β 所介导的信号通路, 促进 IL-1、IL-18 等细胞因子的生成, 从而促进 EMT 中异位内膜间质细胞的迁移侵袭能力。

Feng Zhou [24]研究显示 EM 女性的腹膜液活化巨噬细胞 (M Φ) 增多, NLRP3 表达增强。活化的 M Φ 分泌 IL-1 β , 刺激子宫内膜基质细胞 (ESC) 的迁移并促进细胞外基质的积累。NLRP3 的靶向抑制显著减少了体内病变的发展, 并抑制了体外 ESC 的迁移能力。总的来说, 这些发现表明 EMT 的发生可能与 M Φ s 和 ESCs 之间的相互作用有关。

2019 年 Zhao 等[25]在 EMT 小鼠模型研究中发现, 细胞因子信号抑制因子 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1) 被星形胶质细胞上调基因 1 (astrocyte elevated gene-1, AEG-1) 调控后表达降低,

进一步活跃 EMT 细胞中 NLRP3 炎症小体, 促进下游炎症反应。

有文献报道[26], 基于数据库和 Kaplan-Meier 绘图仪, NLRP3 炎症小体相关基因高表达水平与患者的预后相关, 这表明炎症体复合体和炎症体相关通路参与了 EAOC 的进展; 通过检索相互作用基因/蛋白 (STRING) 数据库中的蛋白-蛋白相互作用 (PPI) 分析, NLRP3 基因及其对应的蛋白是评估 EAOC 预后的潜在标记物。

靳雁[27]等研究发现伴有痛经的子宫内膜异位症患者腹腔液中 NF- κ B、NLRP3 水平明显高于没有痛经的患者, 然而腹腔液中 NF- κ B、NLRP3 水平在疼痛程度上无明显差异, 表明 NF- κ B、NLRP3 在子宫内膜异位症的疼痛方面产生影响, 但是与疼痛程度没有相关性。

黄灿灿[28]研究结果显示, 寒湿瘀结证 EMT 纤维化小鼠异位内膜组织中 NLRP3 炎性小体激活关键蛋白 NLRP3、ASC、Caspase-1 呈现高表达, 同时, NLRP3 活化的关键调节蛋白 TRAF6, 在该研究中模型小鼠异位病灶中 TRAF6 表达量增加。这进一步表明 NLRP3 炎性小体活化可能参与了寒湿瘀结证 EMT 纤维化的形成。

Minyi Zhang 团队[29]发现 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡通过 Notch1 依赖的方式影响子宫内膜异位病灶的血管生成。在人类子宫内膜异位症组织样本中, 血管生成增加并伴有 Notch1 的上调, 这导致内皮细胞 NLRP3 炎性小体激活诱导细胞焦亡。此外, 在小鼠 EMT 模型中, 发现 NLRP3 缺失抑制子宫内膜异位症的发展。在体外实验中, 抑制 NLRP3 炎性小体的激活可阻止内皮细胞小管形成。

Bruno M Fonseca [30]进行了一项横断面研究, 发现子宫内膜异位症患者的 hGCs 中, NLRP3 炎症小体在蛋白水平和 mRNA 水平均有高表达。卵巢腔内炎性小体成分的高表达可能是与子宫内膜异位症相关的过度炎症状态所致, 从而影响患者的生育能力。

5 NLRP3 炎症小体作为子宫内膜异位症治疗靶点现状

NLRP3 炎症小体参与 EMT 发生发展, 抑制炎症小体活化, 降低炎性因子分泌, 是潜在靶点治疗 EMT 的方法。

研究报道[31]给予野生小鼠腹腔注射 IL-1R1 的特

异性抗体后，发现可控制子宫内膜异位病灶生长大小，灌胃 IL-1R 相关激酶 4(IL1R-associated kinase 4, IRAK4) 的抑制剂发挥作用，也减小了病灶大小。

研究表明川皮昔 (nobiletin) 可减小 EMT 小鼠病灶大小，减缓疼痛情况。具体机制是川皮昔使 I_KB 激酶 (I_KB kinases, IKKs) 活化，进一步抑制 NF-κB 通路，从而抑制 IL-1 β 的产生分泌[32]。

Mayuko Murakami 等[33]研究发现，NLRP3 抑制剂 MCC950 可以减少卵巢型子宫内膜异位症 (OE) 病灶的发展。OE 和子宫内膜异位症患者基质细胞 (CSCs) 的 NLRP3 基因和蛋白表达水平分别高于 EM 和非子宫内膜异位症患者基质细胞 (ESCs)。MCC950 可显著降低 CSCs 的存活率，但不影响 ESCs 的存活率。此外，MCC950 处理降低了 NLRP3 和 IL-1 β 在 CSCs 中的共定位，并减少了 CSCs 上清液中 IL-1 β 的浓度。在小鼠模型中，与 PBS 处理相比，MCC950 处理减少了 OE 病灶大小。MCC950 治疗组 OE 相关上皮细胞 IL-1 β 和 Ki67 水平降低，颗粒细胞氧化应激指标降低。

Fiorella Di Nicuolo 等[34]研究表明异位内膜组织中雌激素受体(ER)- β 水平升高，ER- β 活性增强。 α -硫辛酸 (ALA) 明显降低异位子宫内膜上皮细胞系 (12Z) 和异位子宫内膜间质细胞系 (22B) 中 ER- β 、NLRP3 蛋白的表达/活性以及细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的分泌。ALA 处理通过降低黏附分子的表达和 MMPs 的活性来减少细胞的黏附和侵袭。这证明 ALA 可能抑制子宫内膜异位症的进展。

Choi J 等研究发现[35]雌激素增强了正常子宫内膜基质细胞 (NESCs) 中 NLRP3 炎症小体的活化，导致 IL-1 β 产生增加。雌激素处理 NESCs 后，孕酮降低了 NLRP3 炎性小体活性，增加了自噬诱导。黄体酮对 NLRP3 炎性体活性的抑制被自噬抑制所阻断。然而，孕酮未能改变经雌激素处理的病灶基质细胞 (ECSCs) 中的 NLRP3 炎性体活性和自噬诱导。相反，地诺孕素是一种特异性孕酮受体激动剂，通过 ECSCs 中的自噬诱导减少 NLRP3 炎症小体介导的 IL-1 β 产生。此外，子宫内膜异位组织中自噬诱导减少，NLRP3 炎性体活性增加，术前施用地诺孕素可逆转这种情况。总之，结果表明孕酮通过子宫内膜基质细胞中的自噬抑制 NLRP3 炎性体激活。然而，由于对孕酮的异常自噬反应，这种抑制作用在子宫内膜异位症基质细胞中减弱，这可能导致子宫内膜异位症的炎症反应发生改变。

陈映[36]等研究结果证实 EMT 发生发展与 NLRP3 炎症小体活化具有密切相关性，表现为 EMT 大鼠的

NLRP3、Caspase-1 基因表达量及 IL-18 的含量均有不同程度的增加。高剂量内异膏对 EMT 大鼠进行处理后，NLRP3、Caspase-1 基因表达量及 IL-18 的浓度下降，说明内异膏可能通过抑制 NLRP3 的表达及 Caspase-1 的活化，从而下调 IL-18 等下游炎性因子的释放，减缓 EMT 的发展。

张玲云[37]研究发现 miR-703 通过调节 NLRP3 炎症小体信号通路缓解子宫内膜异位组织细胞焦亡和炎症反应，进而缓解 EMT 发展。在 EMT 小鼠的异位内膜中 miR-703 的表达被减弱，miR-703 模拟物干预 EMT 小鼠后，内膜异位组织体积明显减小，NLRP3、caspase-1 表达下降，炎症因子 IL-1 β 和 IL-18、TNF- α 和 IL-6 生成量下降。

Jong Yeob Choi 等[38]研究结果表明孕酮通过自噬作用抑制子宫内膜间质细胞中 NLRP3 炎症小体的激活，减少 IL-1 β 的产生，炎症反应减弱。但是，由于对孕酮的异常自噬反应，这种抑制作用在子宫内膜异位症的间质细胞中被减弱，这导致子宫内膜异位症的炎症反应改变。

Alessia Arangia 等[39]研究发现非瑟素可能是一种新的治疗策略，可能通过靶向 MC 衍生的 Nod 样受体家族 3 (NLRP3) 的炎症体途径和氧化应激来控制子宫内膜异位症。非瑟素干预后，子宫内膜异位症大鼠异位内膜面积、直径和体积均减小，减少组织学改变、中性粒细胞浸润、细胞因子释放、巨噬细胞数量以及乳糜酶和类胰蛋白酶的表达，并减少 α 平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 和转化生长因子 β 的表达。此外，非瑟素还能减少氧化应激标志物以及硝基酪氨酸和多聚 ADP 核糖的表达，并增加子宫内膜病变中的细胞凋亡。

另有研究表明，蟾毒灵 (Bufalin) 可能通过诱导异位病灶中间质细胞的焦亡抑制 EMT 的发展，在 EMT 小鼠中，蟾毒灵升高了异位病灶间质细胞中活性 caspase-1 和 IL-1 β 的含量[40]。这与其他研究的结果不同。

中药治疗越来越获得关注，中药治疗 EMT 获得了研究进展。杭远等[41]研究结果表明，蔡氏内异方明显减少异位子宫内膜细胞的数量，并且高剂量蔡氏内异方干预后，TRIM24 的表达明显增加，进一步抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡相关蛋白的表达，减少炎性因子 IL-1 β 和 IL-18 的分泌，进而影响 EMT 的发展进程。

6 总结

EMT 其发病机制目前有如下假说[1]: 种植学说、

诱导学说(遗传因素、在位内膜决定论、免疫因素),但EMT发生发展的具体机制还不清楚。炎症反应越来越受到研究者们的关注,被发现是EMT发病机制中的重要病理生理过程,主要通过调控免疫细胞功能和增加机体促炎细胞因子水平来介导EMT异位病灶的生长。根据以上论述,NLRP3炎症小体信号通路被触发,IL-1 β 、IL-18大量成熟释放,介导异位病灶的增殖、分化以及侵袭,加剧了其发生发展。

目前,治疗子宫内膜异位症的药物有非类固醇抗炎药(NSAIDs)、口服避孕药或抗性腺激素的药物,可以有效缓解疼痛,但不能彻底解决EMT。手术治疗对减轻疼痛和子宫内膜异位症相关症状更为有效[42]。然而,经过内科或外科治疗后,子宫内膜异位症的复发率很高[43]。此外,任何一种疗法都仅限于没有怀孕需求的患者[44]。目前可用治疗方法的局限性促使我们寻求治疗EMT的新疗法,NLRP3炎症小体参与EMT的发生发展,通过精准定位抑制NLRP3炎症小体功能,减少炎性因子表达分泌,可提高治疗效果,减少不良反应。进一步研究子宫内膜异位症病理生理机制,为临床治疗EMT提供新角度,对提高现有子宫内膜异位症临床治疗方案的治疗效果至关重要。

参考文献

- [1] 谢幸,孔北华,段涛,等.妇产科学[M].人民卫生出版社(第9版),2018,261.
- [2] Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis [J]. *N Eng J Med*, 2020, 382(13): 1244-1256.
- [3] Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shigesi N, et al. Endometriosis and cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update* (2021) 27(2): 393-420.
- [4] Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, et al. The burden of endometriosis on women's lifespan: A narrative overview on quality of life and psychosocial wellbeing [J]. *Int J Environ Res Public Health* (2020) 17(13): 4683.
- [5] 郎景和.子宫内膜异位症和肿瘤[J].中华妇产科杂志,2019,54(9): 577-581.
- [6] Machairiotis N, Vasilakaki S, Thomakos N. Inflammatory mediators and pain in endometriosis: a systematic review [J]. *Biomedicines* (2021) 9(1): 54.
- [7] SYMONS L K, MILLER J E, KAY V R, et al. The immunopathophysiology of endometriosis [J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(9): 748-762.
- [8] Jiang J, Jiang Z, Xue M. Serum and peritoneal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-37 as biomarkers for endometriosis [J]. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Jul; 35(7): 571-575.
- [9] Zhou F, Li C, Zhang SY. NLRP3 inflammasome: a new therapeutic target for high-risk reproductive disorders [J]? *Chin Med J (Engl)*. 2020 Nov 4; 134(1): 20-27.
- [10] De Rivero Vaccari JP. The inflammasome in reproductive biology: a promising target for novel therapies [J]. *FRONT ENDOCRINOL*, 2020, 11.
- [11] Xue Y, Enosi Tuipulotu D, Tan WH, et al. Emerging Activators and Regulators of Inflammasomes and Pyroptosis [J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(11): 1035-1052.
- [12] Hafner-Bratkovič, I., Sušjan, P., Lainšček, et al.. NLRP3 Lacking the Leucine-Rich Repeat DomainCan Be Fully Activated via the Canonical Inflammasome Pathway [J] *Nat. Commun.* 2018, 9(1), 1-18.
- [13] Blevins HM, Xu Y, Biby S, et al. The NLRP3 Inflammasome Pathway: A Review of Mechanisms and Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases [J]. *Front Aging Neurosci*. 2022 Jun 10; 14: 879021.
- [14] Nagar, A., Rahman, T., and Harton, J. A.. The ASC Speck and NLRP3 Inflammasome Function Are Spatially and Temporally Distinct. [J] *Front. Immunol*. 2021, 12, 1-17.
- [15] Guo B, Chen JH, Zhang JH, et al. Pattern-recognition receptors in endometriosis: A narrative review [J]. *Front Immunol*. 2023 Mar 23; 14: 1161606.
- [16] Fu J, Wu H. Structural Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Assembly and Activation [J]. *Annu Rev Immunol*. 2023 Apr 26; 41: 301-316.
- [17] Leu SY, Tsang YL, Ho LC, et al. NLRP3 inflammasome activation, metabolic danger signals, and protein binding partners [J]. *J Endocrinol*. 2023 Mar 30; 257(2): e220184.
- [18] Lu R, Zhang L, Yang X. Interaction between autophagy and the NLRP3 inflammasome in Alzheimer's and Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*. 2022 Oct 3; 14: 1018848.
- [19] El-Sharkawy, L. Y., Brough, D., and Freeman, S. Inhibiting the NLRP3 Inflammasome. [J] *Molecules* 2020, 25, 5533.
- [20] Chen, M.-y., Ye, X.-j., He, X.-h., and Ouyang, D.-y. The Signaling Pathways Regulating NLRP3 Inflammasome Activation. *Inflammation* 2021, 44, 1229-1245.
- [21] Han SJ, Jung SY, Wu SP, et al. Estrogen receptor β modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis [J]. *Cell*, 2015, 163(4): 960 -974.

- [22] Xinyue Guo, Xinxin Xu, et al. NLRP3 Inflammasome activation of mast cells by estrogen via the nuclear-Initiated signaling pathway contributes to the development of endometriosis [J]. *Frontiers in immunology*, 2021, 9.
- [23] Yuanyuan Hang, Li Tan, et al. E3 ubiquitin ligase TRIM24 deficiency promotes NLRP3/caspase-1/IL-1 β -mediated pyroptosis in endometriosis [J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(7).
- [24] Feng Zhou, Fanxuan Zhao, et al. NLRP3 activated macrophages promote endometrial stromal cells migration in endometriosis. [J]. *J Reprod Immunol*, 2022, 152.
- [25] Zhao J, Ma W, Chen W, et al. AEG -1 aggravates inflammation via promoting NALP3 inflammasome formation in murine endometriosis lesions [J]. *Anim Cells Syst (Seoul)*, 2019, 23(6): 407-413.
- [26] Su KM, Wang PH, Yu MH, et al. The recent progress and therapy in endometriosis -associated ovarian cancer [J]. *J Chin Med Assoc*, 2020, 83(3): 227-232.
- [27] 靳雁, 郑华, 杨玉娥等. 腹腔液中 NF- κ B、NLRP3 的水平与子宫内膜异位症患者临床特征的相关性分析 [J]. 宁夏医学杂志, 2023, 45(06): 485-488.
- [28] 黄灿灿, 吉秀家, 张作良等. 寒湿瘀结证子宫内膜异位症纤维化小鼠腹腔微环境 NLRP3 炎性小体活化相关蛋白及 Th17/Treg 的表达特点 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(08): 2016-2021.
- [29] Zhang M, Shi Z, Peng X, et al. NLRP3 inflammasome-mediated Pyroptosis induce Notch signal activation in endometriosis angiogenesis [J]. *Mol Cell Endocrinol*. 2023 Aug 20; 574: 111952.
- [30] Fonseca BM, Pinto B, Costa L, et al. Increased expression of NLRP3 inflammasome components in granulosa cells and follicular fluid interleukin (IL)-1 β and IL-18 levels in fresh IVF/ICSI cycles in women with endometriosis [J]. *J Assist Reprod Genet*. 2023 Jan; 40(1): 191-199.
- [31] Kato T, Yasuda K, Matsushita K, et al. Interleukin-1/-33 Signaling Pathways as Therapeutic Targets for Endometriosis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2021.
- [32] Wei X, Shao X. Nobiletin alleviates endometriosis via down - regulating NF- κ B activity in endometriosis mouse model [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(3).
- [33] Mayuko Murakami, Satoko Osuka, et al. Effectiveness of NLRP3 Inhibitor as a Non-Hormonal Treatment for ovarian endometriosis. [J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2022.
- [34] Fiorella Di Nicuolo, Roberta Castellani, et al. Alpha-Lipoic Acid Plays a Role in Endometriosis: New Evidence on Inflammasome-Mediated Interleukin Production, Cellular Adhesion and Invasion. [J]. *Molecules*, 2021, 26(2): 288.
- [35] Choi J, Jo M, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome by progesterone is attenuated by abnormal autophagy induction in endometriotic cyst stromal cells: implications for endometriosis. [J]. *Mol Hum Reprod*, 2022, 28(4).
- [36] 陈映, 刘丽丽, 区绮欣等. 不同剂量内异膏对子宫内膜异位症大鼠异位子宫内膜 NLRP3 炎症小体介导的炎症信号通路的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(10): 1989-1994.
- [37] 张玲云, 何佳英, 王辰玥等. microRNA-703 调控 NLRP3 介导的焦亡和炎症反应抑制小鼠子宫内膜异位症研究 [J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(01): 15-18.
- [38] Choi J, Jo M, Lee E, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome by progesterone is attenuated by abnormal autophagy induction in endometriotic cyst stromal cells: implications for endometriosis [J]. *Mol Hum Reprod*. 2022 Apr 1; 28(4): gaac007.
- [39] Arangia A, Marino Y, Fusco R, et al. Fisetin, a Natural Polyphenol, Ameliorates Endometriosis Modulating Mast Cells Derived NLRP-3 Inflammasome Pathway and Oxidative Stress [J]. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 7; 24(6): 5076.
- [40] Cho YJ, Lee JE, Park MJ, et al. Bufalin suppresses endometriosis progression by inducing pyroptosis and apoptosis [J]. *J Endocrinol*, 2018, 237(3): 255-269.
- [41] 杭远远, 谭丽, 曹阳等. 蔡氏内异方调控 TRIM24/NLRP3 炎症小体介导大鼠异位子宫内膜细胞焦亡的机制研究 [J]. 上海中医药志, 2021, 55(09): 74-80.
- [42] Singh SS, Suen MW. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertil Steril*. (2017) 107: 549–54. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.001.
- [43] Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. [J]. *Hum Reprod Update*. (2009) 15: 441–61.
- [44] Nowak-Psiorz I, Ciecwierz SM, Brodowska A, Starczewski A. Treatment of ovarian endometrial cysts in the context of recurrence and fertility. [J] *Adv ClinExp Med*. (2019) 28: 407–13.