

本文引文格式:唐燕燕,童鑫.炎症调节因子对子宫内膜异位症风险的影响:一项孟德尔随机化研究[J].右江民族医学院学报,2025,47(2):306-312.

【论著与临床报道】

炎症调节因子对子宫内膜异位症风险的影响: 一项孟德尔随机化研究

唐燕燕¹,童鑫²

(1. 江苏省中医院药学部,江苏 南京 210029;

2. 南京医科大学附属妇产医院,江苏省南京市妇幼保健院药学部,江苏 南京 210004)

摘要:目的 基于大规模人群的全基因组关联研究(GWAS),应用孟德尔随机化(MR)方法分析探讨炎症调节因子与子宫内膜异位症是否存在因果关系。方法 采用GWAS作为双样本孟德尔随机化的基础,以测试41种炎症调节因子与子宫内膜异位症的因果关系。采用逆方差加权(IVW)、MR-Egger、加权中位数(WM)、简单模型和加权模型进行MR分析。以优势比(OR)评估因果关联,采用留一法鉴定单核苷酸多态性(SNPs)、MR-Egger截距测试和MR-PRESSO全局检验来检测水平多效性、MR-Steiger检测方向性、Cochran Q检测异质性。利用GEO数据库查询与疾病相关的数据集,进行加权基因共表达网络分析(WGCNA)进行验证。结果 课题组对FinnGen数据库中41种炎症调节因子进行的双样本MR分析表明,基因预测的IL-9与子宫内膜异位症的风险呈正因果关系(IVW: OR = 1.15, 95% CI: 1.01~1.30, P = 0.03),基因预测的MCSF与子宫内膜异位症的风险呈负因果关系(IVW: OR = 0.92, 95% CI: 0.85~0.99, P = 0.024)。此外,留一法敏感性分析结果稳定,MR-Egger截距测试和MR-PRESSO全局检验无水平多效性,MR-Steiger检测无反向性,Cochran Q检验不存在异质性。通过对GSE141549数据集中的模块与临床性状关联性分析发现,MCSF基因在Brown模块与患者子宫内膜样本呈负相关关系,IL-8基因在Purple模块与肠道子宫内膜异位症呈正相关关系,此结果与孟德尔随机化研究结果一致。结论 IL-9、MCSF等因子与子宫内膜异位症之间存在因果关系,这些炎症调节因子可能是子宫内膜异位症重要的治疗靶点。

关键词:孟德尔随机化分析;子宫内膜异位症;炎症因子;GWAS数据库

中图分类号:R711.71

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2025)02-0306-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.02.018

The impact of inflammatory regulators on the risk of endometriosis: a Mendelian randomization study

TANG Yanyan¹, TONG Xin²

(1. Department of Pharmacy, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China; 2. Department of Pharmacy, Women's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Women and Children's Healthcare Hospital, Nanjing 210004, Jiangsu, China)

Abstract: **Objective** To investigate whether there is a causal relationship between inflammatory regulators and endometriosis using Mendelian randomization (MR) methods based on genome-wide association studies (GWAS) of large-scale populations. **Methods** GWAS was used as the basis for two-sample Mendelian randomization to test the causal relationship between 41 inflammatory regulators and endometriosis. MR analy-

基金项目:南京药学会—常州四药医院药学科研基金(2023YX020)

第一作者:唐燕燕,主管中药师,研究方向:中药化学研究,E-mail:13951679396@139.com

通讯作者:童鑫,硕士,副主任中药师,研究方向:中药化学研究,E-mail:toxin1984@139.com

sis was performed using inverse variance weighted (IVW), MR-Egger, weighted median (WM), simple model, and weighted model. Causal associations were assessed using odds ratios (OR). Leave-one-out method was used to identify single nucleotide polymorphisms (SNPs), MR-Egger intercept test and MR-PRESSO global test were used to detect horizontal pleiotropy, MR-Steiger test was used for directionality detection, and Cochran Q test was used for heterogeneity detection. The GEO database was used to query disease-related datasets, and weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) was performed for verification. **Results** The two-sample MR analysis of 41 inflammatory regulators from the FinnGen database showed a positive causal relationship between genetically predicted IL-9 and the risk of endometriosis (IVW: $OR = 1.15$, 95% $CI : 1.01$ to 1.30 , $P = 0.03$), and a negative causal relationship between genetically predicted MCSF and the risk of endometriosis (IVW: $OR = 0.92$, 95% $CI : 0.85$ to 0.99 , $P = 0.024$). Additionally, leave-one-out sensitivity analysis results were stable, and there was no horizontal pleiotropy detected by MR-Egger intercept tests and MR-PRESSO global tests, no reverse directionality was detected by MR-Steiger, and no heterogeneity was detected by Cochran Q tests. Analysis of module-clinical trait associations in the GSE141549 dataset revealed that the MCSF gene was negatively correlated with endometrial samples in the Brown module, and the IL-8 gene was positively correlated with intestinal endometriosis in the Purple module, consistent with the results of the Mendelian randomization study. **Conclusion** There is a causal relationship between factors such as IL-9 and MCSF and endometriosis, and these inflammatory regulators may be important therapeutic targets for endometriosis.

Key words: Mendelian randomization analysis; endometriosis; inflammatory factors; GWAS database

流行病学数据显示,子宫内膜异位症在全球育龄女性中的患病数已达 2 亿^[1]。子宫内膜异位症患者常有痛经、性交困难和心理健康问题,对该人群的生活质量产生了负面影响^[2]。据统计,子宫内膜异位症发病率,亚洲人群高于欧洲人群,占有女性的 15%^[3-4]。本病病因复杂、发病机制不明,诊断滞后。因此,探讨子宫内膜异位症的病因尤为重要^[5]。目前主流观点认为子宫内膜异位症是一种炎症性疾病,而异位的子宫内膜碎片可能是致病原因。有证据支持正是慢性炎症促进了子宫内膜异位症的发展^[6]。多种生长因子、前列腺素、趋化因子和炎症调节因子在子宫内膜异位症的启动、维持和进展中发挥关键作用^[7-8]。炎症调节因子作为控制炎症的小分子蛋白,可能是治疗女性生殖相关疾病的关键靶点^[9]。为了推断暴露和结果之间的因果关系,孟德尔随机化(MR)是一种有效的策略,它使用与暴露密切相关的遗传变异作为工具变量(IVs)。鉴于其强有力的证据基础,MR 可以看作是自然的随机对照试验(RCT)^[10]。因此,MR 已成为解决人类生物学和流行病学相关问题的有效方法之一。在本研究中,MR 分析利用了来自芬兰数据库(FinnGen 联盟)的 GWAS 总结级数据来调查炎症调节因子和子宫内膜异位症之间的潜在因果关系。

1 材料和方法

1.1 孟德尔随机化的研究设计 通过两样本 MR 方法探究炎症调节因子与子宫内膜异位症间的因果关系,暴露因素为炎症调节因子,工具变量为单核苷酸多

态性(SNP),结局变量为子宫内膜异位症。与实验研究相比,MR 分析的主要优点是避免了反向因果关系,减少了其他混杂因素的影响。MR 分析中,为了得到有效的结果,必须满足 3 个核心假设^[11]:①遗传变异与暴露密切相关;②遗传变异与暴露和结局的混杂因素无关;③遗传变异不会通过暴露以外的途径影响结果(见图 1)。首先,课题组在本研究中评估了 41 个炎症调节因子作为可能的暴露因素^[12],使用与这些调节因子密切相关的 SNPs 作为工具变量。与此同时,将子宫内膜异位症作为本研究中的因变量,进行 MR 分析。通过敏感性分析,评估异质性和多效性,以确保本研究发现的稳健性(见图 2)。由于 GWAS 的炎症调节因子和子宫内膜异位症的汇总数据均来源已发表的研究,因此不需要进一步的伦理批准。可以通过 GWAS 目录服务(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>)访问完整的 GWAS 摘要统计信息。

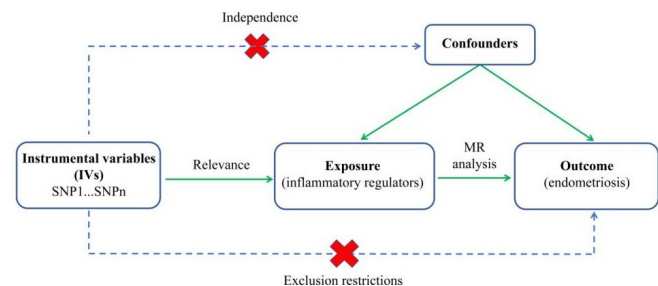


图 1 孟德尔研究的 3 个假设

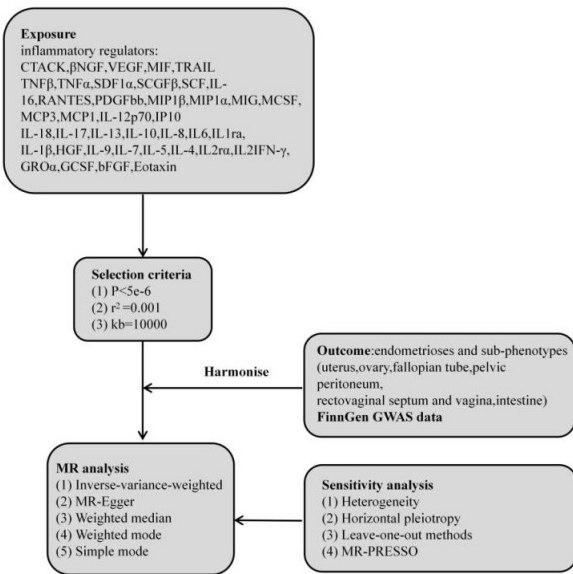


图 2 孟德尔分析流程图

1.2 数据来源 细胞因子包括生长因子、免疫调节因子、趋化因子、凋亡因子和炎症调节因子,已知炎症调节因子与自身免疫和代谢紊乱有关,而且是炎症疾病的关键中间表型^[13]。课题组首先从 8 293 个个体中收集循环细胞因子的数据,总共包括 41 个炎症调节因子:CTACK、βNGF、VEGF、MIF、TRAIL、TNFβ、TNFα、SDF1α、SCGFβ、SCF、IL-16、RANTES、PDGFbb、MIP1β、MIP1α、MIG、MCSF、MCP3、MCP1、IL-12p70、IP10、IL-18、IL-17、IL-13、IL-10、IL-8、IL-6、IL1ra、IL-1β、HGF、IL-9、IL-7、IL-5、IL-4、IL2ra、IL-2、IFN-γ、GROα、GCSF、bFGF、Eotaxin^[12]。基于 GWAS 的汇总数据,课题组选择每个炎症调节因子作为工具因子。与此同时,为了评估炎症调节因子和子宫内膜异位症之间的因果关系,课题组进行了两样本 MR 分析。FinnGen 是芬兰一个大规模的公私合作计划,旨在促进人口健康和识别各种疾病病因^[14]。FinnGen 数据集拥有高质量的表型和基因型数据,为本研究提供了坚实的基础。课题组建立了几种子宫内膜异位症亚表型与风险之间的因果关系,包括卵巢、肠道、盆腔腹膜、输卵管、子宫、直肠阴道间隔和阴道。课题组使用 R 4.3.1 中的 TwoSampleMR 包(v0.5.6)系统地分析了来自 FinnGen 队列(<https://MRcieu.github.io/TwoSampleMR/index.html>)的子宫内膜异位症 GWAS 汇总水平数据^[15]。GWAS 的 ID 为“fnn-b-N14_ENDOMETRIOSIS”,均来自国际基因组学研究所(IEU)OpenGWAS 数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)^[16]。在 FinnGen GWAS 汇总统计中,有 8 288 例子宫内膜异位症和 68 969 例对照。此外,从 FinnGen 队列中获取了各种子宫内膜异位症亚表型(68 969 例对照)的总结水平 GWAS 数据,包括:

子宫(2 372 例)、卵巢(3 231 例)、输卵管(116 例)、盆腔腹膜(2 953 例)、直肠阴道间隔和阴道(1 360 例)和肠(177 例)。

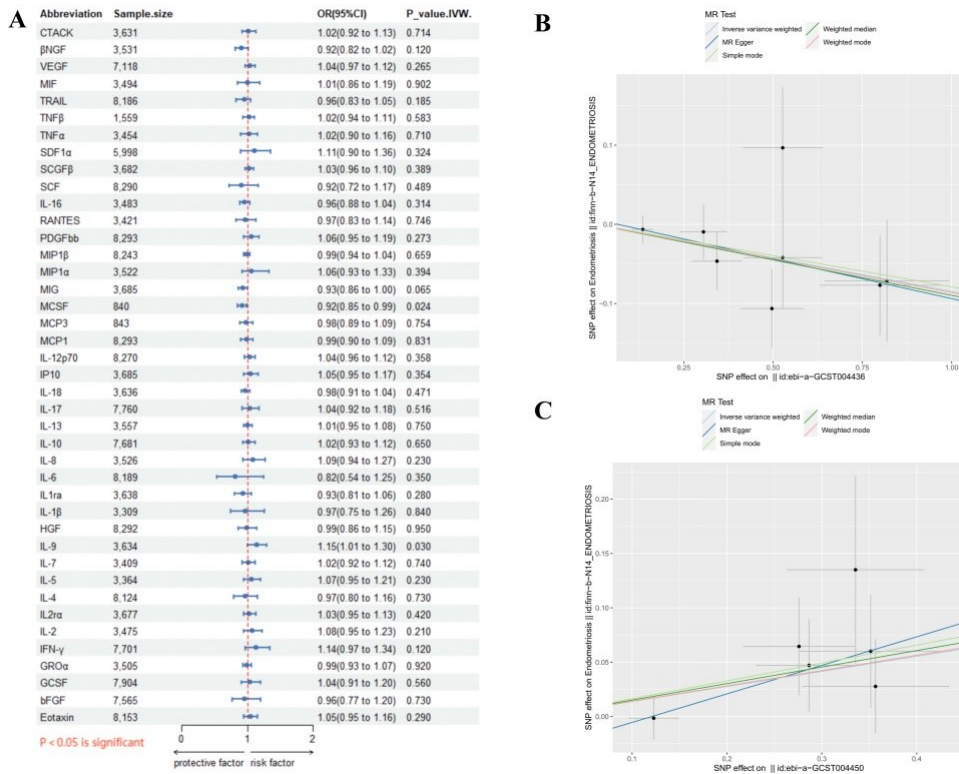
1.3 工具变量(IVs)的选择 课题组采用以下标准选择 SNPs 作为有效的工具变量:①选择与系统性炎症调节因子($P < 5e-06$)相关的 SNPs,确保它们在 10 000 kb 的总距离($r^2 < 0.001$)内是独立的;②与子宫内膜异位症密切相关的 SNPs($P < 5e-06$)被排除在分析之外;③从暴露和结果数据集中删除回文 SNPs,以防止等位基因影响炎症调节因子和子宫内膜异位症之间的关联;④MR-PRESSO 检验确定为潜在异常值或发挥水平多效性的 SNPs 被排除,并估计矫正后的结果,以确保分析的稳定性。

1.4 统计学分析 分析采用逆方差加权(IVW)方法来估计每个 SNP 的累积因果效应, $P < 0.05$ 则确定其差异有统计学意义。同时,采用 MR-Egger 检验、加权中位数检验、简单模式和加权模式作为补充方法^[17]。此外,课题组进行了留一分析,并使用 MR-PRESSO 分析作为失真检验,以确定 MR 分析中潜在的异常值^[18],使用 MR-Steiger 方向性检验排除反向因果关系。

1.5 加权基因共表达网络验证分析 本研究以 GEO (Gene Expression Omnibus) 数据库为基础,以“endometriosis”和“Homo sapiens”为关键词进行检索,下载与子宫内膜异位症相关的表达矩阵。根据如下标准:①子宫内膜异位症和正常对照的人群样本;②数据集类型为 gene 类型;③样本含量 ≥ 15 ,对相关矩阵进行筛选最终获得 GSE141549 数据集。利用 R 软件读取原始的基因表达数据,并进行基因探针转换、数据归一化等预处理。利用 R 软件的 WGCNA 程序包对 DEGs 和 GSE141549 数据集分别构建不同样本的重要基因模块,并筛选出与子宫内膜异位症各种亚型关联最大的基因模块作为靶标进行后续分析。

2 结果

2.1 炎症调节因子对子宫内膜异位症的因果影响 结果表明,基因预测的巨噬细胞集落刺激因子(MCSF)与子宫内膜异位症的风险呈负相关的因果关系(IVW: $OR = 0.92$, 95% $CI : 0.85 \sim 0.99$, $P = 0.024$)。此外,研究结果显示,基因预测的白细胞介素-9(IL-9)与子宫内膜异位症的风险之间存在正相关的因果关系(IVW: $OR = 1.15$, 95% $CI : 1.01 \sim 1.30$, $P = 0.030$)。在初步分析中,Cochran Q 检验或 MR-Egger 截距分析均未检测到异质性或水平多效性($P > 0.05$),见图 3。



注:A 为炎症调节因子与子宫内膜异位症关系的森林图;B 为 MCSF 与子宫内膜异位症的因果关系散点图;C 为 IL-9 与子宫内膜异位症的因果关系散点图。

图 3 炎症调节因子与子宫内膜异位症因果关系的森林图与散点图

2.2 炎症调节因子对子宫内膜异位症不同亚表型的因果效应 结果显示了几种炎症调节因子与基因预测的子宫内膜异位症亚表型之间的联系: ① MIF、SDF1α、IL-12p70 和 IL-8 与肠道子宫内膜异位症的风险呈正相关 (IVW: OR = 2.18, 95% CI : 1.08~4.39, P = 0.02; IVW: OR = 3.97, 95% CI : 1.32~11.89, P = 0.01; IVW: OR = 1.65, 95% CI : 1.02~2.64, P = 0.03; IVW: OR = 2.75, 95% CI : 1.00~7.58, P = 0.04); GCSF 与肠道子宫内膜异位症的风险呈负相

关 (IVW: OR = 0.30, 95% CI : 0.11~0.83, P = 0.02)。② IL-9 与盆腔腹膜子宫内膜异位症的风险呈正相关 (IVW: OR = 1.22, 95% CI : 1.00~1.48, P = 0.04)。③ SDF1α 与直肠阴道隔子宫内膜异位症的风险呈正相关 (IVW: OR = 1.71, 95% CI : 1.04~2.81, P = 0.03); MIG 与直肠阴道隔子宫内膜异位症的风险呈负相关 (IVW: OR = 0.80, 95% CI : 0.68~0.95, P = 0.01)。见图 4。

Exposure	OR (95%CI)	P-value(IVW)
Endometriosis of intestine		
MIF	2.18 (1.08-4.39)	0.02
SDF1α	3.97 (1.32-11.89)	0.01
IL-12p70	1.65 (1.02-2.64)	0.03
IL-8	2.75 (1.00-7.58)	0.04
GCSF	0.30 (0.11-0.83)	0.02
Endometriosis of pelvic peritoneum		
IL-9	1.22 (1.00-1.48)	0.04
Endometriosis of rectovaginal septum and vagina		
SDF1α	1.71 (1.04-2.81)	0.03
MIG	0.80 (0.68-0.95)	0.01

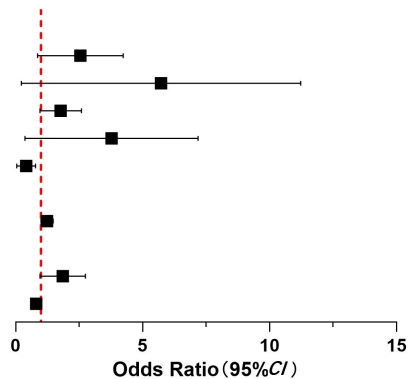


图 4 炎症调节因子与子宫内膜异位症亚表型关系的森林图

2.3 敏感度分析 Cochran Q 检验结果显示 SNP 之间没有显著的异质性。MR-Egger 截距试验表明,水

平多效性并不影响 MR 分析的结果。MR-PRESSO 的分析结果可以加强阳性结果的稳健性;MR-Steiger 方

向性检验表明,本研究不存在反向性。此外,留一敏感性分析没有发现任何驱动因果关联信号的单一 SNP。

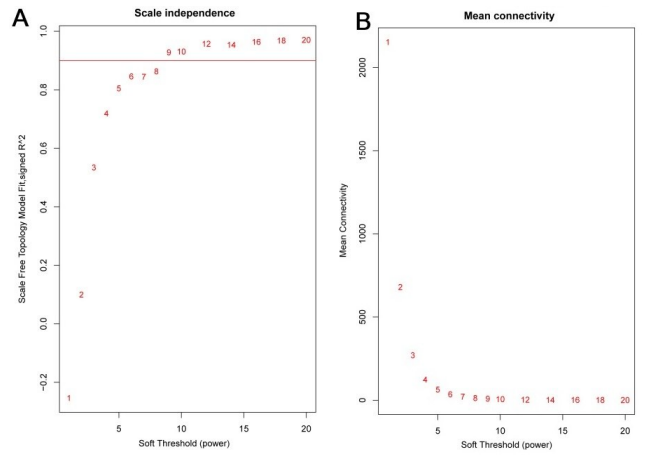
2.4 加权基因共表达网络验证分析

2.4.1 样本聚类分析 基于 WGCNA 方法,对 GSE141549 数据集中 331 个 DEGs 进行共表达网络构建,并基于 R 语言中的 hclust 函数对数据集分别进行聚类分析,未发现存在离群样本。

2.4.2 确定软阈值 对纳入研究的 331 个 DEGs 进行每对基因之间的 Pearson 相关系数计算,设置拟合指数 $R^2=0.90$,选择合适的软阈值 β ,使构建的网络满足无尺度分布假设。结果显示当 β 为 8 时, $R^2=0.90$ 达到水平,见图 5。

2.4.3 网络构建与模块划分 对 GSE141549 数据集中 331 个 DEGs 进行网络模块构建,以 8 为软阈值 β ,通过计算模块间的差异,构建基因模块树状图,最终得到 27 个模块。模块树状图中不同颜色矩形代表不同的基因模块,树状图的每一条分支对应于各个基因模块,每一片叶子代表一个基因,见图 6A。

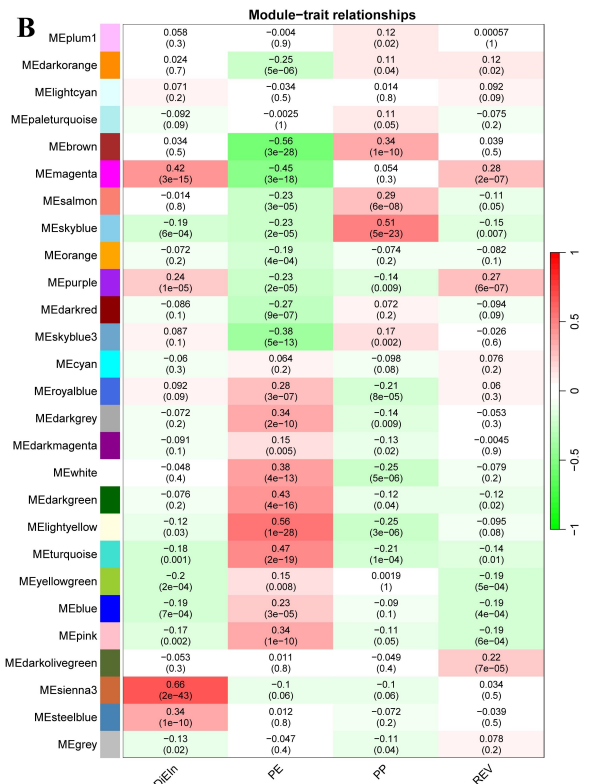
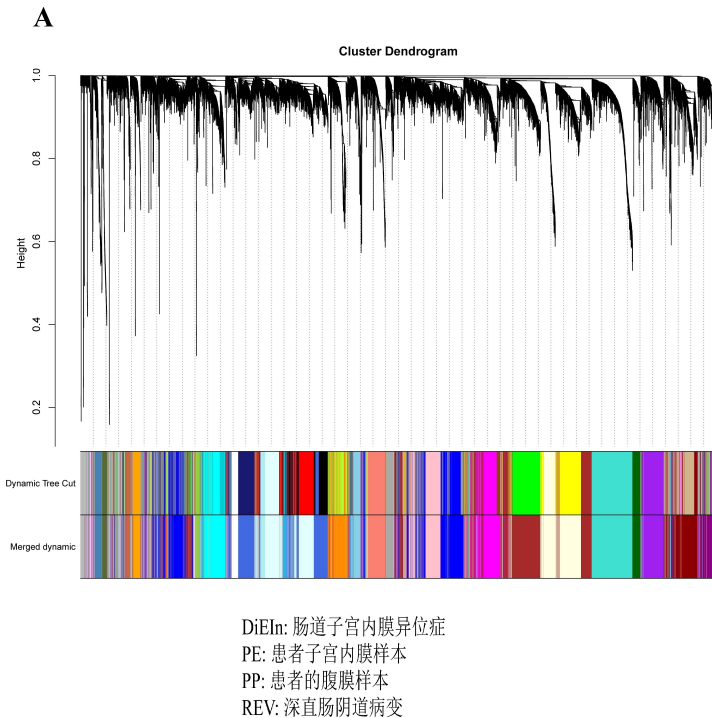
2.4.4 识别与临床性状相关的关键模块 对数据集 GSE141549 进行模块与表型性状关联分析,计算模块



注:A 为 Scale independence;B 为 Mean connectivity。

图 5 不同软阈值下的网络拓扑结构

特征值与某一性状的相关系数,筛选与性状关联度最高的模块。本研究中最关注的临床性状为子宫内膜异位症,通过对 GSE141549 数据集中的模块与临床性状关联性分析可以得到图 6B,其中 MCSF 基因在 Brown 模块与患者子宫内膜样本呈负相关关系,IL-8 基因在 Purple 模块与肠道子宫内膜异位症 (DiEn) 呈正相关关系,此结果与孟德尔随机化研究结果一致。



注:A 为模块树状图;B 为模块与性状关联性分析。

图 6 模块树图与关联图

3 讨论

子宫内膜异位症是一种病因不明的复杂疾病,关

于该病的致病原因有几种理论。根据植入理论,月经期间子宫内膜组织通过输卵管进入腹腔植入^[19]。正

常月经涉及子宫内膜细胞、中性粒细胞和巨噬细胞之间的炎症过程^[20]。因此,子宫内膜异位症很可能与局部免疫和炎症过程的变化有关^[21-23]。根据课题组的研究结果,基因预测的 IL-9 与子宫内膜异位症的风险呈正因果关系,可见监测诊断为盆腔腹膜子宫内膜异位症的患者 IL-9 血浆水平很有必要。然而,子宫内膜异位症的风险与基因预测的 MCSF 呈负因果关系。此外,MR 研究还证实了炎症调节因子与几种子宫内膜异位症亚表型之间的因果关系:肠道子宫内膜异位症的风险与 MIF、SDF1 α 、IL-12p70 和 IL-8 之间存在正因果关系;GCSF 与阴道和直肠阴道隔子宫内膜异位症的风险呈正相关;GCSF 与肠道子宫内膜异位症的风险呈负因果关系;MIG 与阴道和直肠阴道隔子宫内膜异位症的风险呈负因果关系。然而,还有许多炎症调节因子显示与子宫内膜异位症的风险没有显著的因果关系。例如,NGF、VEGF、TNF、IL-6 和 IL-10 的 IVW 值均未达到显著性水平。这些结果表明,这些因素可能在子宫内膜异位症的发生和发展中没有发挥主要作用,或者它们的作用可能通过其他复杂的途径和机制来实现。

有研究发现妊娠患者中干细胞相关的促炎免疫介质和生长因子(如 GCSF、IL-6、IL-9、MCP-1、MCSF、MIG 和 SDF-1 α)的表达轻度增加。这一观察结果并不一定表明有活动性炎症,而是提示了一种以增殖活性增强为特征的促炎表型,这些因素在评估子宫内膜参数中具有重要作用^[24-25]。IL-9、MCSF 和 GCSF 是血液生长因子。IL-9 由辅助型 T 细胞 2 产生,在各种过敏反应和炎症过程中发挥作用,它们促进 b 细胞产生 IgE,并有助于肥大细胞的增殖和成熟。IL-8 是一种众所周知的循环和介导全身炎症反应的炎症调节因子^[26]。IL-8 在各种组织中释放以响应损伤和炎症,吸引中性粒细胞,并促进血管生成。大量研究表明,子宫内膜异位症与腹膜内的炎症改变有关^[27-28]。

MCSF 是主要的巨噬细胞生长因子,造血干细胞被 MCSF 刺激发展成巨噬细胞。研究结果表明,MCSF 直接影响子宫内膜细胞的增殖及其与腹膜间皮细胞的附着^[29-30]。虽然 MCSF 浓度升高与子宫内膜异位症之间的确切关系尚未确定,但研究结果表明,这两者之间存在密切关系。细胞因子 GCSF 和 MCSF 可能促进子宫内膜的生长和成熟,这也是受精卵成功着床的必要条件^[30-32]。尽管确定了子宫内膜异位症的几个危险因素,但该病的病理生理学原因至今尚不明确。因此,子宫内膜异位症的治疗选择仍然存在争议^[33-34]。即使采用了 FinnGen 队列,也需要独立确认这些因果关系。本研究也存在一些局限:①由于亚洲人群数据较少,该研究最终只选用芬兰数据开展分析,

欧洲人群与亚洲人群存在一定差异,无法将结论推广至其他种族人群;②本研究虽然确定了多种炎症调节因子与子宫内膜异位症以及亚型之间存在因果关联,然而考虑到这种疾病的潜在病理生理学原因,还需要进一步开展相关实验进行验证,以更深入地了解这些炎症调节因子在子宫内膜异位症发病机制中的分子过程和功能。

参考文献:

- [1] ELLIS K, MUNRO D, CLARKE J. Endometriosis is undervalued; a call to action [J]. *Front Glob Womens Health*, 2022, 3:902371.
- [2] GIUDICE L C. Endometriosis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362:2389-2398.
- [3] KVASKOFF M, MU F, TERRY K L, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? [J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(4):500-516.
- [4] YAMAMOTO A, JOHNSTONE E B, BLOOM M S, et al. A higher prevalence of endometriosis among Asian women does not contribute to poorer IVF outcomes [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 34(6):765-774.
- [5] PARAZZINI F, ESOSTIO G, TOZZI L, et al. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 209:3-7.
- [6] PROTIC O, TOTI P, ISLAM M S, et al. Possible involvement of inflammatory/repairative processes in the development of uterine fibroids [J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 364(2):415-427.
- [7] JING X X, LI C, SUN J T, et al. Systemic inflammatory response markers associated with infertility and endometrioma or uterine leiomyoma in endometriosis [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020, 16:403-412.
- [8] MCKINNON B D, BERTSCHI D, BERSINGER N A, et al. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(1):1-10.
- [9] FOLKERSEN L, GUSTAFSSON S, WANG Q, et al. Genomic and drug target evaluation of 90 cardiovascular proteins in 30,931 individuals [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(10):1135-1148.
- [10] LIANG Y, ZENG W H, HOU T, et al. Gut microbiome and reproductive endocrine diseases: a Mendelian randomization study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1164186.
- [11] DAVIES N M, HOLMES M V, DAVEY SMITH G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians [J]. *BMJ*, 2018, 362:k601.
- [12] AHOLA-OLLI A V, WÜRTZ P, HAVULINNA A S, et al. Genome-wide association study identifies 27 loci influencing concentrations of circulating cytokines and growth

- factors[J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100(1): 40-50.
- [13] AKDIS M, BURGLER S, CRAMERI R, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(3): 701-721. e1-70.
- [14] SUN B B, KURKI M I, FOLEY C N, et al. Genetic associations of protein-coding variants in human disease[J]. *Nature*, 2022, 603(7899): 95-102.
- [15] SKRIVANKOVA V W, RICHMOND R C, WOOLF B A R, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomisation (STROBE-MR): explanation and elaboration[J]. *BMJ*, 2021, 375: n2233.
- [16] ELSWORTH B, LYON M, ALEXANDER T, et al. The MRC IEU OpenGWAS data infrastructure[J]. Cold Spring Harbor Laboratory, 2020. DOI: 10. 1101/2020. 08. 10. 244293.
- [17] LARSSON S C, SCOTT R A, TRAYLOR M, et al. Type 2 diabetes, glucose, insulin, BMI, and ischemic stroke subtypes: mendelian randomization study[J]. *Neurology*, 2017, 89(5): 454-460.
- [18] HEMANI G, TILLING K, DAVEY SMITH G. Orienting the causal relationship between imprecisely measured traits using GWAS summary data[J]. *PLoS Genet*, 2017, 13(11): e1007081.
- [19] VINATIER D, ORAZI G, COSSON M, et al. Theories of endometriosis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001, 96(1): 21-34.
- [20] EVANS J, SALAMONSEN L A. Inflammation, leukocytes and menstruation[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2012, 13(4): 277-288.
- [21] BEDAIWY MA, FALCONE T. Peritoneal fluid environment in endometriosis. clinicopathological implications[J]. *Minerva Ginecol*, 2003, 55(4): 333-345.
- [22] GAZVANI R, TEMPLETON A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis[J]. *Reproduction*, 2002, 123(2): 217-226.
- [23] WITZ C A. Pathogenesis of endometriosis[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2002, 53(Suppl 1): 52-62.
- [24] GRANOT I, GNAINSKY Y, DEKEL N. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome[J]. *Reproduction*, 2012, 144(6): 661-668.
- [25] JIN X H, LI Y, LI D. Intrauterine interventions for women with two or more implantation failures: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2022, 13: 959121.
- [26] ZHOU J X, TONG J, RU X, et al. Placental inflammatory cytokines mRNA expression and preschool children's cognitive performance: a birth cohort study in China[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 449.
- [27] HSIAO K Y, CHANG N, LIN S C, et al. Inhibition of dual specificity phosphatase-2 by hypoxia promotes interleukin-8-mediated angiogenesis in endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(12): 2747-2755.
- [28] KASHANIAN M, SARIRI E, VAHDAT M, et al. A comparison between serum levels of interleukin-6 and CA125 in patients with endometriosis and normal women[J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2015, 29: 280.
- [29] ALIGETI S, KIRMA N B, BINKLEY P A, et al. Colony-stimulating factor-1 exert direct effects on the proliferation and invasiveness of endometrial epithelial cells[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(8): 2464-2466.
- [30] BUDRYS N M, NAIR H B, LIU Y G, et al. Increased expression of macrophage colony-stimulating factor and its receptor in patients with endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(5): 1129-1135. e1.
- [31] ROCHA M N C, FLORÊNCIO R S, ALVES R R F. The role played by granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) on women submitted to in vitro fertilization associated with thin endometrium: systematic review[J]. *JBRA Assist Reprod*, 2020, 24(3): 278-282.
- [32] JINDAL P C, SINGH R, SINGH M. O-026 RCT of INTRA-Uterine administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) before embryo-transfer in resistant thin endometrium in IVF-ICSI cycles[J]. *Hum Reprod*, 2022, 37(Supplement-1): deac104. 026.
- [33] WANG Y, NICHÓLES K, SHIH I M. The origin and pathogenesis of endometriosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 71-95.
- [34] SAUNDERS P T K, HORNE A W. Endometriosis: etiology, pathobiology, and therapeutic prospects[J]. *Cell*, 2021, 184(11): 2807-2824.

收稿日期: 2024-09-18; 修回日期: 2024-12-27

(本文编辑 钟琳)