

论著·临床研究

宫腔粘连患者子宫内膜组织 ArhGAP29、LOXL 2 及 TGF-β1 的表达及临床意义*

徐 力, 彭 娟, 张荣华

(成都市新都区人民医院妇产科, 四川成都 610500)

摘 要:**目的** 探讨宫腔粘连患者子宫内膜组织中 RhoGTP 酶激活蛋白 29(ArhGAP29)、赖氨酰氧化酶样蛋白-2(LOXL2)及转化生长因子-β1(TGF-β1)的表达情况,并分析 3 个指标在宫腔粘连发病中的作用机制。**方法** 选取 2016 年 3 月到 2017 年 10 月该院收集的 76 例宫腔粘连患者粘连周围的子宫内膜组织作为观察组标本,另选取该院同期收集的 30 例输卵管性不孕患者的正常子宫内膜组织标本作为对照组标本。采用免疫组化法检测子宫内膜组织中 ArhGAP29、LOXL2 及 TGF-β1 的表达,并分析 3 个指标的表达与宫腔粘连患者临床病理特征的关系以及 3 个指标之间的相关性。**结果** 观察组患者子宫内膜组织中 ArhGAP29 的免疫组化反应评分(IRS)低于对照组,LOXL2 及 TGF-β1 的 IRS 得分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);宫腔粘连患者子宫内膜组织 ArhGAP29 表达与美国生育学会(AFS)分级、闭经有关($P<0.05$);TGF-β1 表达与 AFS 分级有关($P<0.05$);LOXL2 表达与刮宫次数有关($P<0.05$)。ArhGAP29 表达分别与 LOXL2、TGF-β1 表达呈负相关($P<0.05$),LOXL2 表达与 TGF-β1 表达呈正相关($P<0.05$)。**结论** 宫腔粘连患者子宫内膜组织中的 ArhGAP29 呈低表达,LOXL2 及 TGF-β1 呈高表达,三者之间存在相关性,其均可能是通过影响子宫内纤维化进程来影响宫腔粘连的进展。

关键词:宫腔粘连; 子宫内膜; RhoGTP 酶激活蛋白 29; 赖氨酰氧化酶样蛋白-2; 转化生长因子-β1
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.22.011 **中图法分类号:**R711
文章编号:1673-4130(2018)22-2762-05 **文献标识码:**A

The expression and clinical significance of ArhGAP29, LOXL2 and TGF-β1 in endometrium tissue of patient with intrauterine adhesions*

XU Li, PENG Juan, ZHANG Ronghua

(Department of Gynaecology and Obstetrics, Chengdu Xindu District People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610500, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of RhoGTP enzyme activator protein 29 (ArhGAP29), lysyl oxidase like protein-2 (LOXL2) and transforming growth factor-β1 (TGF-β1) in endometrium tissue of patient with intrauterine adhesions, and to analyze the mechanism of the three indexes in the pathogenesis of intrauterine adhesion. **Methods** The endometrium tissue surrounding the adhesion which was collected from 76 patients with intrauterine adhesion in the hospital from March 2016 to October 2017 was selected as specimen of the observation group, the normal endometrium tissue which was collected from 30 patients with tubal infertility in the hospital during the same period was selected as specimens of the control group. Immunohistochemical method was used to detect the expression of ArhGAP29, LOXL2 and TGF-β1 in the endometrium tissue. The relationship between the expression of the three indexes and the clinicopathological features of the patients with intrauterine adhesions and the correlation between the three indexes were analyzed. **Results** The immuno histochemical reaction score (IRS) of ArhGAP29 in the endometrium tissue of the observation group was significantly lower than that of the control group, the IRS score of LOXL2 and TGF-β1 was significantly higher than that of the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression of ArhGAP29 in endometrium tissue in patients with intrauterine adhesions was related to the American Fertility Society (AFS) grading and amenorrhea ($P<0.05$). The expression of TGF-β1 was related to AFS

* 基金项目:四川省医学科研青年创新课题资助项目(Q15067)。
作者简介:徐力,女,主治医师,主要从事妇产科方面的研究。
本文引用格式:徐力,彭娟,张荣华. 宫腔粘连患者子宫内膜组织 ArhGAP29、LOXL 2 及 TGF-β1 的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(22): 2762-2766.

grading ($P < 0.05$). The expression of LOXL2 was related to curettage times ($P < 0.05$). The expression of ArhGAP29 was negatively correlated with the expression of LOXL2 and TGF- β 1 ($P < 0.05$), and the expression of LOXL2 was positively correlated with the expression of TGF- β 1 ($P < 0.05$). **Conclusion** ArhGAP29 in endometrium tissue of patients with intrauterine adhesions is low expressed, and LOXL2 and TGF- β 1 are highly expressed. There are correlations between the three indexes, which may affect the progress of endometrium adhesion by affecting the process of endometrial fibrosis.

Key words: intrauterine adhesions; endometrium; RhoGTP enzyme activator protein 29; lysyl oxidase like protein-2; transforming growth factor- β 1

宫腔粘连是指宫腔肌壁和(或)颈管相互粘连,通常是由宫腔或颈管基底层内膜损伤所导致,目前宫腔粘连的具体发病机制尚未阐明,但临床上 90% 以上的病例均是由宫腔操作对子宫内膜造成损伤所致^[1-3]。子宫内膜是一个复杂的组织,在形态学上可分为基底层和功能层,其中功能层在激素的作用下重复的增殖、脱落,而基底层具有修复子宫内膜创面的作用^[4]。相关研究显示,当子宫内膜修复功能正常时不会发生宫腔粘连,而在子宫内膜受损出现修复障碍时则可能会出现宫腔粘连,因此子宫内膜修复障碍与宫腔粘连的发生密切相关^[5]。子宫内膜纤维化可导致上皮和基质细胞的再生障碍,从而影响子宫内膜的修复能力。RhoGTP 酶激活蛋白 29 (ArhGAP29) 是一种三磷酸鸟苷 (GTP) 酶活化蛋白,可调节 RhoGTP 酶的活性,进而影响子宫内膜纤维化的进程^[6]。赖氨酰氧化酶样蛋白-2 (LOXL2) 隶属赖氨酰氧化酶家族,与细胞外基质的形成及其稳定性密切相关,在多种器官纤维化疾病中起到重要的促进作用。转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 是一种常见的纤维化相关因子,可促进子宫内膜纤维化^[7]。本研究旨在探讨宫腔粘连子宫内膜组织 ArhGAP29、LOXL2 及 TGF- β 1 的表达及临床意义,以期为临床上诊治宫腔粘连提供参考,现将研究结果整理报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月到 2017 年 10 月在本院接受治疗的宫腔粘连患者 76 例,并收集其粘连周围的子宫内膜组织作为观察组标本。纳入标准:(1)参考 2015 年中华医学会妇产科学分会制定的《宫腔粘连临床诊疗中国专家共识》关于宫腔粘连的诊断标准^[8],患者均通过宫腔镜检查确诊为宫腔粘连;(2)均为中、重度宫腔粘连患者;(3)临床资料齐全;(4)患者及其家属对本研究知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并有恶性肿瘤者;(2)心、脑、肾等重大脏器严重病变者;(3)合并有明显的肝、肾、肺纤维化者;(4)不配合本研究者。

观察组患者年龄 22~41 岁,平均 (30.24 $\pm$ 3.67) 岁;美国生育学会 (AFS) 分级:中度宫腔粘连 40 例,重度宫腔粘连 36 例;内膜分期:增殖期 39 例,分泌期 37 例;子宫发育情况:正常 54 例,异常 22 例;刮宫次

数:>2 次 31 例, $\leq$ 2 次 45 例;闭经 20 例,未闭经 56 例;粘连性质:膜性 18 例,纤维性 48 例,肌性 10 例;疾病类型:混合型 50 例,周边型 26 例。另选取同期在本院接受治疗的输卵管性不孕患者 30 例,以手术时收集其正常子宫内膜标本作为对照组标本,患者年龄 20~38 岁,平均 (29.45 $\pm$ 3.43) 岁,内膜分期:增殖期 16 例,分泌期 14 例。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),有可比性。本研究已获得本院伦理委员会的批准。

1.2 材料和仪器 ArhGAP29、LOXL2、TGF- β 1 多克隆抗体 (美国 Abcam 公司),二抗 (美国 Abcam 公司),DAB 显色试剂盒 (武汉博士德生物工程有限公司),切片机 (德国 Leica 公司, RM2235),低温高速离心机 (德国 Sigma 公司, 3-18K),光学显微镜 (日本 Olympus 公司, BX51)。

1.3 方法 组织标本离体后在 30 min 内送至检验室处理,采用中性福尔马林固定,行常规石蜡包埋,切成 5 μ m 厚的切片,采用免疫组化法检测组织标本中 ArhGAP29、LOXL2 及 TGF- β 1 的表达。

脱蜡和水化:取适量切片,置于 60 $^{\circ}$ C 烘箱内融化石蜡,于二甲苯 I、II 溶液中各浸泡 10 min,在 100%、95%、80%、70% 的乙醇中各浸泡 2 min,蒸馏水冲洗 2 次,各 5 min, PBS 缓冲液冲洗 2 次,各 3 min。

抗原修复:置入 EDTA (pH=9.0) 缓冲液中,采用高压锅加热,待喷气后继续加热 2 min 后,停止加热,凉水冲洗,降压后打开锅盖,自然冷却。

免疫组化染色:加入 3% H_2O_2 ,于室温下避光孵育 10 min, PBS 缓冲液冲洗 2 次,各 3 min。甩干,置入山羊血清封闭液中 15 min。用滤纸吸去血清,滴加一抗,在 4 $^{\circ}$ C 的环境下过夜处理, PBS 缓冲液冲洗 2 次,各 5 min。滴加二抗,室温下孵育 30 min, PBS 缓冲液冲洗 2 次,各 5 min。采用 DAB 显色试剂盒进行显色处理,镜下观察,适时采用自来水冲洗终止反应。苏木素复染,自来水返蓝,在 80%、95%、100%、100% 的乙醇中各浸泡 2 min,二甲苯 I、II 溶液中各浸泡 3 min,中性树胶封片。

1.4 判读标准 每张切片均选取 10 个视野进行观察,观察切片的染色情况和阳性细胞占比。其中 ArhGAP29 以细胞核周围呈棕黄色即为阳性细胞染色,

LOXL2 和 TGF-β1 均以细胞质呈棕黄色即为阳性细胞染色。判读标准:(1)阳性细胞占比得分判定规则:若无阳性细胞,则得 0 分;若阳性细胞占比为 0%~10%,则得 1 分;若阳性细胞占比为 11%~30%,则得 2 分;若阳性细胞占比为 31%~70%,则得 3 分;若阳性细胞占比为 71%~100%,则得 4 分。(2)染色强度得分判定规则:若无阳性染色,则得 0 分;淡黄色染色,得 1 分;黄色染色,得 2 分;棕黄色染色,得 3 分。(3)免疫组化反应评分(IRS):IRS=阳性细胞占比得分×染色强度得分。

1.5 统计学处理 所有数据均用 SPSS22.0 软件进行统计分析。计数资料以率(%)的形式表示,采用χ²检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 的形式表示,多组间比较采用F检验,两两比较采用LSD-*t*检验。采用 Pearson 相关系数进行相关性分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

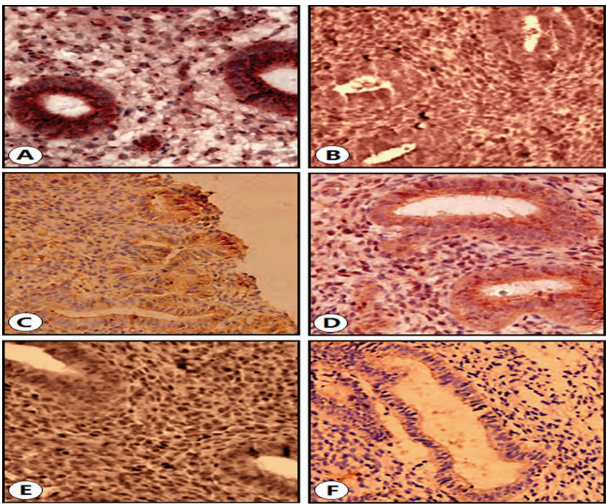
2 结 果

2.1 子宫内膜组织中 ArhGAP29、LOXL2 及 TGF-β1 的 IRS 得分比较 观察组患者子宫内膜组织中 ArhGAP29 的 IRS 得分低于对照组,LOXL2 及 TGF-β1 的 IRS 得分高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。两组患者子宫内膜组织的典型切片参见图 1。

表 1 子宫内膜组织中 ArhGAP29、LOXL2 及 TGF-β1 的 IRS 得分比较($\bar{x}\pm s$,分)				
组别	<i>n</i>	ArhGAP29	LOXL2	TGF-β1
对照组	30	6.22±2.09	6.17±2.14	5.87±1.86
观察组	76	2.79±1.68	9.42±2.33	8.98±2.11
<i>t</i>		8.819	6.615	7.059
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 宫腔粘连患者子宫内膜组织 ArhGAP29、LOXL2 及 TGF-β1 的表达与临床病理特征的关系 宫腔粘连患者子宫内膜组织 ArhGAP29 表达与 AFS

分级、闭经有关,AFS 分级为中度、闭经的宫腔粘连患者子宫内膜组织 ArhGAP29 表达高于 AFS 分级为重度、未闭经的宫腔粘连患者,差异有统计学意义(*P*<0.05),ArhGAP29 表达与年龄、内膜分期、子宫发育、刮宫次数、粘连性质、疾病类型无关(*P*>0.05);LOXL2 表达与刮宫次数有关,刮宫次数>2 次的宫腔粘连患者子宫内膜组织 LOXL2 表达高于刮宫次数≤2 次的宫腔粘连患者,差异有统计学意义(*P*<0.05),LOXL2 表达与年龄、AFS 分级、内膜分期、子宫发育、闭经、粘连性质、疾病类型无关(*P*>0.05);TGF-β1 表达与 AFS 分级有关,AFS 分级为重度的宫腔粘连患者子宫内膜组织 TGF-β1 表达高于 AFS 分级为中度的宫腔粘连患者,差异有统计学意义(*P*<0.05),TGF-β1 表达与年龄、内膜分期、子宫发育、刮宫次数、闭经、粘连性质、疾病类型无关(*P*>0.05)。具体如表 2 所示。



注: A 为正常子宫内膜 ArhGAP29 表达;B 为正常子宫内膜 LOXL2 表达; C 为正常子宫内膜 TGF-β1 表达; D 为宫腔粘连中 ArhGAP29 表达; E 为宫腔粘连中 LOXL2 表达; F 为宫腔粘连中 TGF-β1 表达

图 1 两组患者子宫内膜组织的典型切片(×400)

表 2 宫腔粘连患者子宫内膜组织 ArhGAP29、LOXL2 及 TGF-β1 的表达与临床病理特征的关系

病理特征		<i>n</i>	ArhGAP29	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	LOXL2	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	TGF-β1	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	>30	40	2.74±1.58	0.295	0.769	9.48±2.33	0.853	0.397	9.12±2.21	0.568	0.572
	≤30	36	2.85±1.67			9.39±2.26			8.84±2.07		
AFS 分级	中度	40	3.21±1.86	3.864	0.000	9.39±2.28	0.132	0.895	8.63±2.13	2.909	0.005
	重度	36	1.83±1.12			9.46±2.34			9.98±1.89		
内膜分期	增殖期	39	2.97±1.78	0.877	0.384	9.40±2.26	0.029	0.977	8.96±2.15	0.451	0.902
	分泌期	37	2.63±1.59			9.45±2.31			9.02±2.08		
子宫发育	正常	54	2.89±1.69	1.894	0.062	9.36±2.14	0.396	0.693	8.92±2.17	0.426	0.671
	异常	22	2.24±1.24			9.58±2.33			9.15±2.04		
刮宫次数(次)	>2	31	2.63±1.61	0.535	0.594	10.26±1.01	2.975	0.004	9.10±2.11	0.315	0.753
	≤2	45	2.84±1.73			9.03±2.14			8.85±2.15		

续表 2 宫腔粘连患者子宫内膜组织 ArhGAP29、LOXL2 及 TGF-β1 的表达与临床病理特征的关系

病理特征		<i>n</i>	ArhGAP29	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	LOXL2	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	TGF-β1	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
闭经	是	20	2.99±1.79	3.467	0.001	9.38±2.12	0.818	0.857	8.92±2.10	0.756	0.868
	否	56	1.70±1.28			9.48±2.09			9.06±2.11		
粘连性质	膜性	18	3.06±1.69	0.884	0.417	9.11±2.12	1.264	0.093	8.87±2.12	1.369	0.081
	纤维性	48	2.54±1.41			9.51±2.08			9.10±2.01		
	肌性	10	2.49±1.39			9.48±2.17			9.07±2.04		
疾病类型	混合型	50	2.62±1.53	1.181	0.242	9.53±2.14	0.936	0.632	9.10±1.98	0.947	0.610
	周边型	26	3.08±1.76			9.33±2.21			8.89±2.04		

2.3 宫腔粘连患者子宫内膜组织 ArhGAP29、LOXL2 及 TGF-β1 的相关性 经 Pearson 相关系数分析显示, ArhGAP29 表达与 LOXL2 表达($r = -0.512, P = 0.000$)及 TGF-β1 表达($r = -0.503, P = 0.000$)呈负相关, LOXL2 表达与 TGF-β1 表达呈正相关($r = 0.545, P = 0.000$)。

3 讨 论

宫腔粘连是常见的妇科疾病,在进行人工流产、刮宫类手术、子宫肌瘤剔除术、子宫内膜切除术等时易对子宫内膜造成损伤,进而引发宫腔粘连^[9]。近年来,随着宫腔操作手术的增加,宫腔粘连的发病率呈逐年递增的趋势,患者主要临床表现为月经过少、闭经、下腹压痛等症状,并可引起继发不孕、早产、胎盘粘连、前置胎盘等,严重影响患者的身体健康和生活质量^[10]。目前,对重度宫腔粘连的治疗难以有效恢复患者的正常月经生理和生育功能,相关研究报道,宫腔镜宫腔粘连分离术后疾病复发的概率高达 62.5%,且患者的妊娠率也很低,仅在 22.5%~33.3%之间^[11],因此探究宫腔粘连发病的相关因素,进而服务于临床诊疗具有重要的临床价值。子宫内膜修复障碍与宫腔粘连的发生有直接的关系,而子宫内膜纤维化是降低子宫内膜修复功能的重要因素,因此本研究选取子宫内膜纤维化相关因子 ArhGAP29、LOXL2 及 TGF-β1 进行探讨,分析其在宫腔粘连发病中可能的作用机制。

本研究结果显示,观察组患者子宫内膜组织中 ArhGAP29 的 IRS 得分显著低于对照组($P < 0.05$),这说明 ArhGAP29 在宫腔粘连患者的子宫内膜组织中呈异常低表达,且宫腔粘连患者子宫内膜组织 ArhGAP29 表达与 AFS 分级、闭经有关($P < 0.05$)。ArhGAP29 是 RhoGTP 酶激活蛋白家族的一员,可激活 RhoGTP 酶, RhoGTP 酶可调节肌球蛋白轻链磷酸化,并可与细胞内辅助因子或靶蛋白结合后诱发肌球蛋白细胞骨架重排,影响细胞分裂^[12]。相关研究显示, ArhGAP29 与 RhoGTP 酶中的 RhoA 有很强的亲和力和,是调节 RhoA 活性的关键因子^[13-14]。推测可能

是 ArhGAP29 诱发肌球蛋白细胞骨架重排,进而导致子宫内膜纤维化的发生。

观察组患者子宫内膜组织中 LOXL2 的 IRS 得分显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这说明 LOXL2 在宫腔粘连患者的子宫内膜组织中呈异常高表达,且 LOXL2 表达与刮宫次数有关($P < 0.05$); LOXL2 是一种细胞外基质修饰酶,参与了弹性纤维和胶原纤维共价交联的形成过程,目前关于 LOXL2 与子宫内膜纤维化的相关报道较少,但有研究证实, LOXL2 与肺纤维化、心肌纤维化密切相关^[15]。分析原因为 LOXL2 主要通过催化胞外的赖氨酸诱导的纤维化胶原蛋白交联,同时其可促进纤维化关键因子 TGF-β1 的表达,进而促进纤维化的形成。

观察组患者子宫内膜组织中 TGF-β1 的 IRS 得分显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这说明 TGF-β1 在宫腔粘连患者的子宫内膜组织中呈异常高表达,且 TGF-β1 表达与 AFS 分级有关($P < 0.05$)。TGF-β1 是子宫内膜纤维化最关键的细胞因子, TGF-β1 在与其受体结合后,可催化 Smad 发生丝氨酸磷酸化。Smad 是一类重要的信号分子,磷酸化后形成同源寡聚体进入细胞核,调节细胞外基质的基因表达,导致细胞外基质大量生成,最终形成沉淀,导致子宫内膜纤维化的发生^[16]。本研究结果还显示, ArhGAP29 表达分别与 LOXL 2、TGF-β1 表达呈负相关($P < 0.05$), LOXL 2 与 TGF-β1 呈正相关($P < 0.05$),这说明 3 种指标均存在相关性,可能共同影响疾病的发生、发展。

4 结 论

宫腔粘连患者子宫内膜组织中的 ArhGAP29 呈低表达, LOXL2 及 TGF-β1 呈高表达, 3 种指标存在相关性,其均可能是通过影响子宫内膜纤维化进程来影响宫腔粘连的进展。

参考文献

[1] 张玉婷,陈江,曹杰,等. 宫腔镜下手术治疗宫腔粘连的疗效及宫腔粘连的危险因素分析[J]. 现代生物医学进展,

2016,16(11):2120-2122.

[2] 吴琼蔚,谢晖亮,马成斌,等. 宫腔粘连 767 例临床分析[J]. 实用妇产科杂志,2014,30(5):354-357.

[3] CHEN Y,LIU L,LUO Y,et al. Prevalence and impact of chronic endometritis in patients with intrauterine adhesions;a prospective cohort study[J]. J Minim Invasive Gynecol,2017,24(1):74-79.

[4] 邓谋,朱兰. 子宫内膜的再生及宫腔粘连干细胞修复的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科,2016,8(3):6-8.

[5] 戚亚琴,王素敏. 宫腔粘连发病机制的研究进展[J]. 医学综述,2016,22(5):932-935.

[6] POST A,PANNEKOEK W J,PONSIOEN B,et al. Rap1 spatially controls ArhGAP29 to inhibit Rho signaling during endothelial barrier regulation[J]. Mol Cell Biol,2015,35(14):2495-2502.

[7] 何英新,唐彩霞,刘珏,等. 人工周期对宫腔粘连患者子宫内膜中 MMP-9 和 TGF- β 1 表达的影响[J]. 重庆医学,2014,43(2):167-169.

[8] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志,2015,50(12):881-887.

[9] NOEL N L,ISAACSON K B. Review of outcomes of patients treated for intrauterine adhesions with office hysteroscopy and hormone replacement therapy[J]. J Minim Invasive Gynecol,2015,22(6S):S184-185.

[10] 周曼萍,何援利,乔琳,等. 转化生长因子- β 1 及 Smad2/3

在宫腔粘连患者子宫内膜组织中的表达及意义[J]. 广东医学,2014,35(12):1844-1846.

[11] PAPADOPOULOU M,PAPADAKI H,ZOLOTA V,et al. Immunohistochemical profiles of LOXL-1, FBN1, TGF- β 1 and COX-2 in pseudoexfoliation syndrome[J]. Curr Eye Res,2017,42(6):880-889.

[12] 茹晓莉,段华,王永军,等. 宫腔粘连发生和预后的相关因素研究[J]. 现代生物医学进展,2014,14(29):5712-5715.

[13] PAUL B J,PALMER K,SHARP J C,et al. ARHGAP29 mutation is associated with abnormal oral epithelial adhesions[J]. J Dent Res,2017,96(11,SI):1298-1305.

[14] XU Q,DUAN H,GAN L,et al. MicroRNA-1291 promotes endometrial fibrosis by regulating the ArhGAP29-RhoA/ROCK1 signaling pathway in a murine model[J]. Mol Med Rep,2017,16(4):4501-4510.

[15] 白羽,郑毅. 赖氨酰氧化酶样蛋白-2 在肺纤维化小鼠中的表达及意义[J]. 中华风湿病学杂志,2015,19(9):606-610.

[16] LI J,DU S,SHENG X,et al. MicroRNA-29b inhibits endometrial fibrosis by regulating the Sp1-TGF-beta 1/Smad-CTGF axis in a rat model[J]. Reprod Sci,2016,23(3):386-394.

(收稿日期:2018-04-16 修回日期:2018-07-06)

(上接第 2761 页)

参考文献

[1] 段丽娟,李超,杨如玉. 多发性骨髓瘤患者血清 β 2-微球蛋白、TNF- α 、CRP 及 IL-6 水平检测[J]. 中国实验血液学杂志,2015,23(5):1362-1365.

[2] 张莉,张萍,陈江华. 多发性骨髓瘤血液透析患者的临床特点及预后分析[J]. 中华医学杂志,2017,97(8):592-597.

[3] 刘文华,马艳萍. 多发性骨髓瘤细胞中胰岛素样生长因子结合蛋白 7 的基因表达及甲基化调控[J]. 中国实验血液学杂志,2017,25(3):813-817.

[4] ERRICO M C,JIN K,SUKUMAR S,et al. The widening sphere of influence of HOXB7 in solid tumors[J]. Cancer Res,2016,76(10):2857-2862.

[5] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:232-234.

[6] RAJKUMAR S V. Multiple myeloma;2016 update on diagnosis,risk-stratification,and management[J]. Am J Hematol,2016,91(7):719-734.

[7] 夏祖耀,杨惠娟,陈宝安. 多发性骨髓瘤骨病治疗研究进展[J]. 中国实验血液学杂志,2016,24(1):275-278.

[8] KIS O,KAEDBEY R,CHOW S,et al. Circulating tumour DNA sequence analysis as an alternative to multiple myeloma bone marrow aspirates[J]. Nat Commun,2017(8):

15086.

[9] MITCHELL J S,LI N,WEINHOLD N,et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for multiple myeloma [J]. Nat Commun,2016(7):12050.

[10] 李燕. 转录因子 HOXB7 对多发性骨髓瘤发生,发展的影响及其机制的研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2017.

[11] NGUYEN KOVOCHICH A,ARENSMAN M,LAY A R,et al. HOXB7 promotes invasion and predicts survival in pancreatic adenocarcinoma[J]. Cancer,2013,119(3):529-539.

[12] LIU S,JIN K,HUI Y,et al. HOXB7 promotes malignant progression by activating the TGF β signaling pathway [J]. Cancer Res,2015,75(4):709-719.

[13] 彭晶,袁瑞丽,王晓琴,等. 多发性骨髓瘤患者外周血清中 microRNA-181a 和 microRNA-20a 表达水平的检测及其临床意义[J]. 吉林大学学报(医学版),2015,41(3):625-630.

[14] STORTI P,DONOFRIO G,COLLA S,et al. HOXB7 expression by myeloma cells regulates their pro-angiogenic properties in multiple myeloma patients [J]. Leukemia,2011,25(3):527-537.

(收稿日期:2018-04-12 修回日期:2018-07-02)