

• 论 著 •

宫腔粘连子宫内膜组织中 E-cadherin、MMP-9 及 PDGF-AA 的表达水平及临床意义*

伍雯莹¹, 丁丽君², 谢 环^{3△}

1. 湖北省黄石市妇幼保健院妇女保健科, 湖北黄石 435000; 2. 湖北省黄石市妇幼保健院产科, 湖北黄石 435000; 3. 湖北省宜昌市第二人民医院/三峡大学第二人民医院妇产科, 湖北宜昌 443000

摘 要:目的 探讨宫腔粘连子宫内膜组织中 E-钙黏蛋白(E-cadherin)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血小板源性生长因子-AA(PDGF-AA)的表达特点,分析其与宫腔粘连患者临床特征、疗效和预后的关系。**方法** 选择 2015 年 6 月至 2018 年 7 月湖北省黄石市妇幼保健院妇女保健科收治的 86 例宫腔粘连患者(宫腔粘连组)和 51 例输卵管性不孕患者(对照组)。免疫组化检测所有患者子宫内膜组织中 E-cadherin、MMP-9 及 PDGF-AA 表达情况,追踪宫腔粘连患者术后 2 年妊娠情况。分析 E-cadherin、MMP-9 及 PDGF-AA 表达与宫腔粘连患者临床特征、疗效和预后的关系。**结果** 宫腔粘连组患者子宫内膜组织中 MMP-9、PDGF-AA 阳性表达率高于对照组($P<0.05$),E-cadherin 阳性表达率低于对照组($P<0.05$)。Nasr 分级中重度、输卵管开口不可见、闭经、治疗无效的宫腔粘连患者的 MMP-9、PDGF-AA 阳性表达率均高于 Nasr 分级轻度、输卵管开口单侧或双侧可见、无闭经、治疗有效的宫腔粘连患者($P<0.05$),E-cadherin 阳性表达率低于 Nasr 分级轻度、输卵管开口单侧或双侧可见、无闭经、治疗有效的宫腔粘连患者($P<0.05$)。膜性宫腔粘连患者的 E-cadherin 阳性表达率高于纤维性和肌性粘连患者($P<0.05$)。MMP-9、PDGF-AA 表达与 Nasr 分级呈正相关($r=0.623$ 、 0.513 , $P<0.05$),E-cadherin 表达与 Nasr 分级呈负相关($r=-0.569$, $P<0.05$)。MMP-9、PDGF-AA 阳性表达者妊娠率低于 MMP-9、PDGF-AA 阴性表达者($P<0.05$),E-cadherin 阳性表达者妊娠率高于 E-cadherin 阴性表达者($P<0.05$)。**结论** 宫腔粘连子宫内膜组织中 MMP-9、PDGF-AA 阳性表达增高,E-cadherin 阳性表达降低,E-cadherin、MMP-9、PDGF-AA 表达与宫腔粘连病情严重程度、疗效及预后均有关,可作为宫腔粘连预后评估的潜在生物学指标。

关键词:宫腔粘连; 子宫内膜; E-钙黏蛋白; 基质金属蛋白酶-9; 血小板源性生长因子-AA

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.21.001 **中图法分类号:**R711.74

文章编号:1673-4130(2021)21-2561-06 **文献标志码:**A

Expression level and clinical significance of E-cadherin, MMP-9 and PDGF-AA in endometrial tissue of intrauterine adhesions*

WU Wenying¹, DING Lijun², XIE Huan^{3△}

1. Department of Women's Health Care, Huangshi Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Huangshi, Hubei 435000, China; 2. Department of Obstetrics, Huangshi Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Huangshi, Hubei 435000, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Yichang Municipal Second People's Hospital/ Second People's Hospital of Three Gorge University, Yichang, Hubei 443000, China

Abstract: Objective To investigate the expression characteristics of E-cadherin, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and platelet derived growth factors-AA (PDGF-AA) in endometrial tissue of intrauterine adhesions, and to analyze their relationship with clinical characteristics, efficacy and prognosis. **Methods** Eighty-six patients with intrauterine adhesions (intrauterine adhesions group) and 51 patients with tubal infertility (control group) treated in the Huangshi Municipal Maternal and Child Health Care Hospital from June 2015 to July 2018 were selected. The immunohistochemistry was used to detect the expression of E-cadherin, MMP-

* 基金项目:湖北省卫生健康委联合基金项目(WJ2019H524)。

作者简介:伍雯莹,女,主治医师,主要从事妇产科临床方面的研究。△ 通信作者,E-mail:236767817@qq.com。

本文引用格式:伍雯莹,丁丽君,谢环.宫腔粘连子宫内膜组织中 E-cadherin、MMP-9 及 PDGF-AA 的表达水平及临床意义[J].国际检验医学杂志,2021,42(21):2561-2566.

9 and PDGF-AA in endometrial tissues, and the pregnancy status of the patients with intrauterine adhesions was tracked during postoperative 2 years. The relationship between E-cadherin, MMP-9 and PDGF-AA expression with the clinical characteristics, efficacy and prognosis of the patients with intrauterine adhesions was analyzed. **Results** The expression positive rates of MMP-9 and PDGF-AA in endometrial tissues of the intrauterine adhesion group were higher than those of the control group ($P < 0.05$) and the positive expression rate of E-cadherin was lower than that of the control group ($P < 0.05$). The positive expression rates of MMP-9 and PDGF-AA in the patients with moderate to severe Nasr grade, tubal openings invisible, amenorrhea and treatment failure patients were higher than those in the patients with mild Nasr grade, unilateral or bilateral tubal opening visible, no amenorrhea and treatment effect patients ($P < 0.05$), and the E-cadherin positive expression rate were lower than that in the patients with mild Nasr grade, unilateral or bilateral tubal openings visible, without amenorrhea and treatment effect patients ($P < 0.05$). The positive expression rate of E-cadherin in the patients with membranous intrauterine adhesions was higher than that in the patients with fibrotic and muscular adhesions ($P < 0.05$). The expressions of MMP-9 and PDGF-AA were positively correlated with the Nasr grade ($r = 0.623, 0.513, P < 0.05$), while E-cadherin was negatively correlated with the Nasr grade ($r = -0.569, P < 0.05$). The pregnancy rate of the patients with positive expression of MMP-9 and PDGF-AA was lower than that of the patients with negative expression of MMP-9 and PDGF-AA ($P < 0.05$), and the pregnancy rate of the patients with positive expression of E-cadherin was higher than that of the patients with negative expression of E-cadherin ($P < 0.05$). **Conclusion** The positive expressions of MMP-9 and PDGF-AA in endometrial tissue of intrauterine adhesions are increased, while the positive expression of E-cadherin is decreased. The expressions of E-cadherin, MMP-9 and PDGF-AA are related to the severity, treatment efficacy and prognosis of intrauterine adhesions, and can serve as the potential biological indicators of prognosis evaluation in intrauterine adhesions.

Key words: intrauterine adhesion; endometrium; E-cadherin; matrix metalloproteinase-9; platelet derived growth factors-AA

近年来随着人工流产、刮宫等宫腔操作增加, 宫腔粘连发生率呈增高趋势。宫腔粘连的形成可导致月经紊乱和继发不孕, 即使宫腔镜宫腔粘连切除手术水平不断提高, 但是术后仍有较高的复发风险, 妊娠率仍较低^[1]。目前宫腔粘连发病机制尚不十分明确, 现有研究认为上皮-间质转化(EMT)在宫腔粘连发病机制中占有重要地位^[2]。E-钙黏蛋白(E-cadherin)是细胞黏附连接的关键成分, 在细胞黏附和维持上皮细胞表型中起着重要作用^[3]。基质金属蛋白酶 9(MMP-9)是基质金属蛋白酶家族成员, 通过分解基底膜纤维连接蛋白、粘连蛋白降解细胞外基质, 参与 EMT 过程^[4]。血小板源性生长因子-AA(PDGF-AA)是促进成纤维细胞分裂、趋化的细胞因子, 在细胞外基质合成、降解中均扮演关键角色^[5]。目前 E-cadherin、MMP-9、PDGF-AA 在宫腔粘连中均有报道, 但较少关注 E-cadherin、MMP-9、PDGF-AA 与宫腔粘连患者疗效和预后的关系。鉴于此, 本研究通过监测宫腔粘连患者子宫内膜组织中 E-cadherin、MMP-9、PDGF-AA 的表达, 追踪临床疗效和妊娠结局, 探讨 E-cadherin、MMP-9、PDGF-AA 与宫腔粘连患者临床特征、疗效和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 6 月至 2018 年 7 月湖北省黄石市妇幼保健院妇女保健科收治的 86 例宫腔粘连患者作为宫腔粘连组。纳入标准: (1) 典型月经异常、周期性腹痛, 经宫腔镜诊断为宫腔粘连; (2) 行宫腔镜手术治疗, 术中取组织病理检查, 结果完整; (3) 有妊娠需求。排除标准: (1) 子宫先天畸形; (2) 合并生殖器官恶性肿瘤、子宫内膜异位症; (3) 病理标本不合格、配偶不育、随访失联者。宫腔粘连组患者年龄 27~39 岁, 平均(34.21±3.26)岁; 病因: 有刮宫史 35 例, 有子宫内膜息肉切除史 22 例, 子宫内膜感染 16 例, 雌激素水平降低 10 例; 类型: 混合型 49 例、周边型 37 例; Nasr 宫腔粘连分级^[6]: 从峡部粘连(“是”计 2 分, “否”计 0 分)、膜状粘连(“少”计 1 分, “广泛”计 2 分)、致密粘连(“单发”计 2 分, “多发”计 4 分)、输卵管开口(“可见”计 0 分, “单侧可见”计 2 分, “均不可见”计 4 分)、管状宫腔(“是”计 10 分, “否”计 0 分)、月经类型(“正常”计 0 分, “少”计 4 分, “闭经”计 8 分)、孕产史(“无不良孕产史”计 0 分, “复发性流产”计 2 分, “不孕”计 4 分)等方面进行评分, 轻度(0~4 分)41 例, 中度(5~10 分)25 例, 重度(11~22 分)20

例;粘连性质:膜性 29 例,纤维性 37 例,肌性 20 例;内膜分期:增殖期 39 例,分泌期 47 例;子宫发育:正常 62 例,异常 24 例,闭经 30 例。另选择同期收治的 51 例输卵管性不孕患者为对照组,均经宫腔镜排除宫腔粘连,年龄 26~41 岁,平均(35.02±3.53)岁;内膜分期:增殖期 26 例,分泌期 25 例。两组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已经获得湖北省黄石市妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 宫腔粘连的临床治疗 宫腔粘连组所有患者均行宫腔镜宫腔粘连分离术,取膀胱截石位,硬腰联合麻醉,扩阴器扩开阴道,扩宫棒扩张宫颈,置入宫腔镜,了解子宫、附件粘连情况,针状电极分离粘连组织,直至宫腔恢复正常大小和形态,双侧输卵管开口可见为止,术中应轻柔操作,减少宫腔内膜损伤。术中酌情配合腹腔镜监视,根据粘连部位不同放置“T”或“O”形宫内节育器预防粘连。术后使用抗生素预防感染,雌激素和孕激素人工周期综合治疗,2~3 个月后复查宫腔镜,恢复正常后取出宫内节育器。

1.2.2 免疫组织化学方法检测 E-cadherin、MMP-9、PDGF-AA 表达 取 86 例宫腔粘连患者手术切除的子宫内膜组织和 51 例输卵管性不孕患者诊刮获取的子宫内膜组织标本,经 3.7%中性甲醛溶液固定,石蜡包埋,制作 4 μ m 切片,二甲苯中脱蜡,乙醇梯度水化,蒸馏水洗涤,在 108 $^{\circ}$ C 高压 2 min,3%过氧化氢/甲醇溶液室温下阻断内源性过氧化物酶活性 15 min,1%稀释正常马血清(北京太阳红科技有限公司)37 $^{\circ}$ C 下孵育 30 min,阻断非特异性抗体结合,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗后加入 PDGF-AA 多克隆抗体、鼠抗人 MMP-9 单克隆抗体、E-cadherin 兔单克隆抗体(均购自 Abcam 公司),37 $^{\circ}$ C 孵育 60 min,4 $^{\circ}$ C 冰箱孵育过夜。PBS 冲洗 3 次加二抗,37 $^{\circ}$ C 孵育 17 min,PBS 冲洗 3 次,链霉抗生物素蛋白-过氧化物酶(SP)(购于福建迈新生物技术开发公司)显色 3~5 min,37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min,二氨基联苯胺(DAB)(购于福建迈新生物技术开发公司)显色 3~5 min。再经苏木素复染、脱水、

透明封固,光学显微镜随机选取 5 个高倍视野进行观察,放大倍数为 400 倍。以 PBS 代替一抗为阴性对照。结果判读:由湖北省黄石市妇幼保健院病理科 2 名具有副主任职称的病理医师在双盲条件下独立采用半定量法进行等级评定^[7],胞质和(或)细胞核中有淡黄色至棕色颗粒被定义为阳性。随机从各组选择 3 张切片,每张切片随机选取 5 个高倍视野观察,先进性染色强度评分(无染色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分),再进行阳性细胞百分比评分(阴性为 0 分,<25%为 1 分,25%~50%为 2 分,>50%~75%为 3 分,>75%为 4 分),染色强度评分与阳性细胞百分比评分相乘的积为免疫反应评分(IRS)。IRS 判断标准:0 分为阴性(-),1~4 分为弱阳性(+),5~8 分为中度阳性(++),9~12 分为强阳性(+++)。

1.2.3 宫腔粘连的疗效判断 疗效判断标准:宫腔形态、月经恢复正常为痊愈,宫腔形态、月经基本恢复为显效,宫腔形态、月经未改善或加重为无效。痊愈、显效均统计为治疗有效^[8]。

1.2.4 预后随访 宫腔粘连患者均定期电话随访 2 年,每 3 个月 1 次,了解随访期间成功妊娠、分娩情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 进行数据分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。Spearman 秩相关分析 E-cadherin、MMP-9 及 PDGF-AA 表达与 Nasr 分级之间的相关性;Kaplan-Meier 生存曲线分析 E-cadherin、MMP-9、PDGF-AA 表达阴性、阳性的宫腔粘连患者妊娠、成功分娩差异,比较用 Log-Rank χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 宫腔粘连组、对照组患者子宫内膜组织中 E-cadherin、MMP-9 及 PDGF-AA 的阳性表达率比较 宫腔粘连组患者子宫内膜组织中 MMP-9、PDGF-AA 阳性表达率均高于对照组($P<0.05$),E-cadherin 阳性表达率低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 宫腔粘连组、对照组患者子宫内膜组织中 E-cadherin、MMP-9 及 PDGF-AA 阳性表达率比较[n(%)]

组别	n	E-cadherin		MMP-9		PDGF-AA	
		阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
宫腔粘连组	86	54(62.79)	32(37.21)	30(34.88)	56(65.12)	31(36.05)	55(63.95)
对照组	51	15(29.41)	36(70.59)	38(74.51)	13(25.49)	34(66.67)	17(33.33)
χ^2		14.268		20.109		12.038	
P		0.008		<0.001		<0.001	

2.2 E-cadherin、MMP-9 及 PDGF-AA 表达与宫腔粘连患者临床特征、疗效的关系 Nasr 分级中重度、输卵管开口不可见、闭经、治疗无效的宫腔粘连患者的 MMP-9、PDGF-AA 阳性表达率高于 Nasr 分级轻度、输卵管开口单侧或双侧可见、无闭经、治疗有效的宫腔粘连患者($P<0.05$),E-cadherin 阳性表达率低于 Nasr 分级轻度、输卵管开口单侧或双侧可见、无闭经、治疗有效的宫腔粘连患者($P<0.05$)。膜性宫腔

粘连患者的 E-cadherin 阳性表达率高于纤维性和肌性粘连患者($P<0.05$),纤维性粘连患者和肌性粘连患者之间的 E-cadherin 阳性表达率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 E-cadherin、MMP-9 及 PDGF-AA 表达与 Nasr 分级的相关性 MMP-9、PDGF-AA 表达与 Nasr 分级呈正相关($r=0.623,0.513,P<0.05$),E-cadherin 表达与 Nasr 分级呈负相关($r=-0.569,P<0.05$)。

表 2 不同宫腔粘连项目和疗效的患者 E-cadherin、MMP-9 及 PDGF-AA 阳性表达率比较[n(%)]

项目	n	E-cadherin			MMP-9			PDGF-AA		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
年龄										
>30 岁	48	19(39.58)	0.262	0.609	31(64.58)	0.014	0.907	29(60.42)	0.590	0.443
≤30 岁	38	13(34.21)			25(65.79)			26(68.42)		
疾病类型										
混合型	49	17(34.69)	0.308	0.579	33(67.35)	0.250	0.617	32(65.31)	0.090	0.764
周边型	37	15(40.54)			23(62.16)			23(62.16)		
Nasr 分级										
轻度	41	23(56.10)	11.965	0.001	17(41.46)	19.299	<0.001	19(46.34)	10.543	0.001
中重度	45	9(20.00)			39(86.67)			36(80.00)		
粘连性质										
膜性	29	21(72.41)	23.639	<0.001	18(62.07)	0.782	0.676	17(58.62)	0.577	0.749
纤维性	37	6(16.22)			26(70.27)			25(67.57)		
肌性	20	5(25.00)			12(60.00)			13(65.00)		
内膜分期										
增殖期	39	18(46.15)	2.444	0.118	27(69.23)	0.532	0.466	25(64.10)	0.001	0.979
分泌期	47	14(29.79)			29(61.70)			30(63.83)		
子宫发育										
正常	62	20(32.26)	2.331	0.127	37(59.68)	2.893	0.089	39(62.90)	0.106	0.744
异常	24	12(50.00)			19(79.17)			16(66.67)		
输卵管开口										
不可见	32	6(18.75)	7.433	0.006	29(90.63)	14.599	<0.001	26(81.25)	6.614	0.010
单侧或双侧可见	54	26(48.15)			27(50.00)			29(53.70)		
闭经										
是	30	5(16.67)	8.639	0.003	27(90.00)	13.558	<0.001	25(83.33)	7.506	0.006
否	56	27(48.21)			29(51.79)			30(53.57)		
疗效										
有效	71	31(43.66)	7.254	0.007	41(57.75)	9.733	0.002	41(57.75)	6.803	0.009
无效	15	1(6.67)			15(100.00)			14(93.33)		

2.4 E-cadherin、MMP-9 及 PDGF-AA 与宫腔粘连患者预后的关系 随访期间宫腔粘连患者妊娠 32 例,成功分娩 22 例,均存活。MMP-9、PDGF-AA 阳性表达者妊娠率分别为 25.00%、27.27%,MMP-9、PDGF-AA 阴性表达者妊娠率分别为 60.00%、

54.84%,MMP-9、PDGF-AA 阳性表达者妊娠率低于 MMP-9、PDGF-AA 阴性表达者,差异有统计学意义($P<0.05$);E-cadherin 阳性表达者妊娠率(56.25%)高于 E-cadherin 阴性表达者(25.93%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。E-cadherin、MMP-9、

PDGF-AA 表达阴性、阳性患者分娩率比较(25.93% vs. 25.00%; 20.00% vs. 35.48%; 16.36% vs. 41.94%),差异均无统计学意义(Log-Rank $\chi^2=0.006, 2.303, 3.194, P=0.941, 0.129, 0.074$),见图 2。

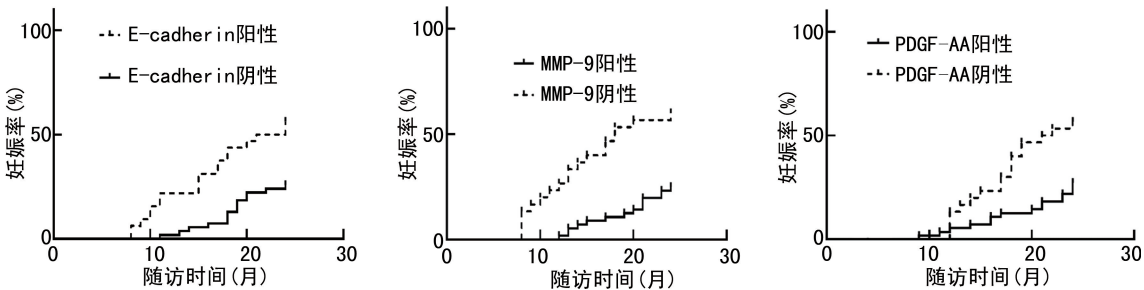


图 1 不同 E-cadherin、MMP-9、PDGF-AA 表达宫腔粘连患者妊娠曲线图

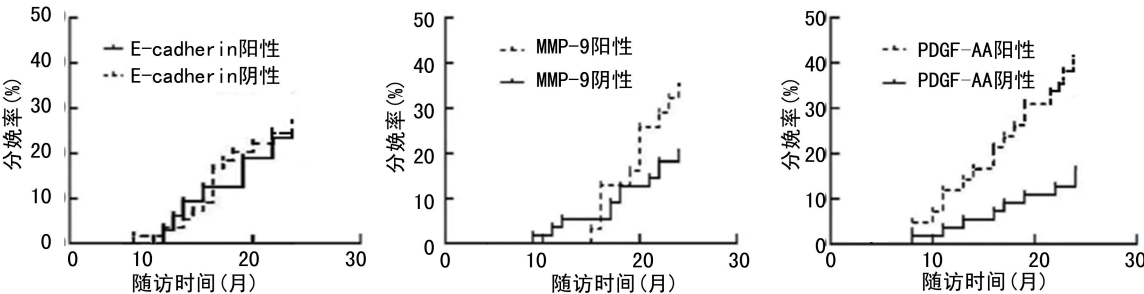


图 2 不同 E-cadherin、MMP-9、PDGF-AA 表达宫腔粘连患者分娩曲线图

3 讨 论

宫腔粘连是子宫内膜损伤后修复障碍最严重的并发症之一。各种原因引起的子宫内膜基底层损伤,可引起内膜上皮细胞再生障碍,并向间质细胞表型转化和迁移,最终导致细胞外基质过度沉积,成纤维细胞增生,造成宫腔粘连^[9]。EMT、细胞外基质沉积是宫腔粘连发病机制的关键环节,探讨与其相关的分子生物学机制有助于临床诊断,为治疗提供新的思路和靶点,并对预后预测可能起到一定辅助作用。

E-cadherin 是钙黏蛋白家族的一员,在调节钙依赖细胞黏附和细胞连接形成中发挥不可或缺的作用,E-cadherin 细胞质尾部可与各种细胞骨架连接,并介导 Wnt、转化生长因子-β(TGF-β)、核转录因子-κB(NF-κB)等多种下游信号转导,参与调控上皮细胞发育、组织器官形成,维持机体稳态,形成黏附性连接等过程,对维持细胞间隙、细胞相互作用稳态至关重要^[10-11]。E-cadherin 表达可抑制 EMT,促进上皮细胞增殖、分化和迁移,E-cadherin 表达缺乏可引起细胞表皮结构异常和 EMT 进程^[12]。MMP-9 是调节蛋白水解活动、降解细胞外基质的关键酶,参与胚胎发育、血管生成、骨骼发育、伤口愈合、细胞迁移等多种生理过程,MMP-9 过表达可诱导 EMT 过程,促使纤维化疾病进展^[13-14]。PDGF-AA 是具有多生物学效应的生长因子,属于血小板源性生长因子 14 受体家族,具有促使纤维细胞分化增殖、调控间充质干细胞表型转化

等作用^[15]。PDGF-AA 过表达可导致巨噬细胞、上皮细胞和成纤维细胞之间相互作用,诱导 EMT 和胶原沉积^[16-17]。

本研究结果表明 E-cadherin 在宫腔粘连患者子宫内膜组织中阳性表达率低于对照组,MMP-9、PDGF-AA 阳性表达率高于对照组,且 E-cadherin、MMP-9、PDGF-AA 表达与 Nasr 分级、输卵管开口是否可见、是否闭经均有关,说明 E-cadherin、MMP-9、PDGF-AA 参与宫腔粘连的发生和进展。动物宫腔粘连大兔模型子宫内膜组织中 E-cadherin mRNA 表达降低,给予骨髓间充质干细胞外泌体修复子宫内膜 24 h 后 E-cadherin mRNA 表达显著升高^[18]。体外研究显示重度宫腔粘连患者子宫内膜组织中 MMP-9 蛋白表达高于非宫腔粘连患者^[19]。纪意如等^[20]指出 PDGF-AA 参与宫腔粘连进程。E-cadherin、MMP-9、PDGF-AA 与宫腔粘连临床疗效和预后的关系尚不清楚,目前报道十分少见。本研究通过追踪临床治疗效果和术后 2 年内妊娠结局发现 E-cadherin、MMP-9、PDGF-AA 表达与疗效和预后均存在关联,表现为 E-cadherin 阴性表达、MMP-9 和 PDGF-AA 阳性表达宫腔粘连患者疗效差,妊娠率低,说明 E-cadherin、MMP-9、PDGF-AA 表达与宫腔粘连患者预后存在密切关系,可作为预后评估的参考指标。分析其原因为 E-cadherin 表达缺失,MMP-9、PDGF-AA 过表达可加剧细胞外基质降解、上皮细胞表型转化和 EMT 过

程,为宫腔内膜组织广泛粘连、纤维化提供良好条件,即便在宫腔粘连分解术后仍能复发和导致较低的妊娠率。

综上所述,MMP-9、PDGF-AA 在宫腔粘连患者子宫内膜组织中阳性表达增高,E-cadherin 阳性表达降低。MMP-9、PDGF-AA 阳性表达及 E-cadherin 阴性表达与宫腔粘连加重、疗效差有关,可作为宫腔粘连患者预后评估的潜在生物学指标。

参考文献

- [1] BOSTEELS J, WEYERS S, D'HOOGHE T M, et al. Anti-adhesion therapy following operative hysteroscopy for treatment of female subfertility [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 11(11): CD011110.
- [2] GUO L P, CHEN L M, CHEN F, et al. Smad signaling coincides with epithelial-mesenchymal transition in a rat model of intrauterine adhesion [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8): 4726-4737.
- [3] KANETA Y, SATO T, HIKIBA Y, et al. Loss of pancreatic E-cadherin causes pancreatitis-like changes and contributes to carcinogenesis [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 9(1): 105-119.
- [4] WU L, LUO Z, ZHENG J, et al. IL-33 can promote the process of pulmonary fibrosis by inducing the imbalance between MMP-9 and TIMP-1 [J]. *Inflammation*, 2018, 41(3): 878-885.
- [5] GUO S, WANG T, ZHANG S, et al. Adipose-derived stem cell-conditioned medium protects fibroblasts at different senescent degrees from UVB irradiation damages [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 463(1/2): 67-78.
- [6] NASR A L, AL-INANY H G, THABET S M, et al. A clinicohysteroscopic scoring system of intrauterine adhesions [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2000, 50(3): 178-181.
- [7] WANG C J, ZHOU Z G, HOLMQVIST A, et al. Survivin expression quantified by image pro-plus compared with visual assessment [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2009, 17(6): 530-535.
- [8] 孙冬华, 何援利, 张冬梅, 等. 不同宫腔粘连评分标准对宫腔粘连疾病预后的预测作用分析 [J]. *解放军医学杂志*, 2017, 42(5): 439-444.
- [9] YAO Y, CHEN R, WANG G, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells reverse EMT via TGF- β 1/Smad pathway and promote repair of damaged endometrium [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 225-228.
- [10] DAULAGALA A C, BRIDGES M C, KOURTIDIS A. E-cadherin beyond structure: a signaling hub in colon homeostasis and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2756-2759.
- [11] SCHUMANN-GILLET A, MARK A E, DEPLAZES E, et al. A potential new, stable state of the E-cadherin strand-swapped dimer in solution [J]. *Eur Biophys J*, 2018, 47(1): 59-67.
- [12] TAN Q, LIANG X J, LIN S M, et al. Engagement of Robo1 by Slit2 induces formation of a trimeric complex consisting of Src-Robo1-E-cadherin for E-cadherin phosphorylation and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(3): 757-762.
- [13] HUANG H. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: recent advances [J]. *Sensors (Basel)*, 2018, 18(10): 3249-3252.
- [14] GONG L, JIANG L, QIN Y, et al. Protective effect of retinoic acid receptor α on hypoxia-induced epithelial to mesenchymal transition of renal tubular epithelial cells associated with TGF- β /MMP-9 pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(8): 1050-1059.
- [15] SALHA S, GEHMERT S, BRÉBANT V, et al. PDGF regulated migration of mesenchymal stem cells towards malignancy acts via the PI3K signaling pathway [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2018, 70(4): 543-551.
- [16] WANG X, SUN B, LIU S, et al. Structure activity relationships of engineered nanomaterials in inducing NLRP3 inflammasome activation and chronic lung fibrosis [J]. *NanoImpact*, 2017, 6: 99-108.
- [17] KISELEVA A A, NIKONOVA A S, GOLEMIS E A. Patterns of ciliation and ciliary signaling in cancer [J/OL]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, (2020-08-07) [2020-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32761455/>.
- [18] YAO Y, CHEN R, WANG G, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells reverse EMT via TGF- β 1/Smad pathway and promote repair of damaged endometrium [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 225-231.
- [19] 吴玺玺, 周勤, 胡建国, 等. TGF- β 1 和 MMP-9 在宫腔粘连子宫内膜组织中表达上调 [J]. *重庆医科大学学报*, 2017, 42(4): 394-400.
- [20] 纪意如, 王玲玲, 陈惠芳, 等. PDGF-AA 在宫腔粘连患者子宫内膜组织中的表达及意义 [J]. *国际医药卫生导报*, 2018, 24(3): 313-316.

(收稿日期: 2020-12-06 修回日期: 2021-08-23)