基础研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.001228

宫腔粘连和子宫纵隔的宫腔镜手术预后与 TGF-β1 的关系

赵　刚，谢秀英，薛　翔
（西安交通大学第二附属医院妇产科，西安　610102）

【摘　要】目的：探讨转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）在宫腔粘连和子宫纵隔患者宫腔镜术后子宫内膜中的不同表达与预后之间的关系。方法：选取 2014 年 6 月至 2015 年 5 月在西安交通大学第二附属医院行宫腔镜手术的患者 96 例，其中宫腔粘连、子宫纵隔患者各 48 例，用免疫组化 SP 法检测 TGF-β1 在患者术后 3 周子宫内膜中的表达情况，术后 3个月按 NASR 评分将宫腔粘连和子宫纵隔患者分为预后良好组、预后一般组和预后不良组，用方差分析及卡方检验分析各组数据之间的差异。结果：宫腔镜术后 3 个月，子宫纵隔手术预后优于宫腔粘连，差异有统计学意义（χ^2=13.714，P=0.000）；免疫组化染色结果显示，在宫腔粘连患者中，TGF-β1 在预后不良组中的表达水平（n=16，2.94±0.70）明显高于预后一般组（n=20，1.65±0.76）和预后良好组（n=12，1.08±0.79），差异有统计学意义（F=0.000，P=0.000），在预后一般组中的表达高于预后良好组，差异有统计学意义（F=0.045）；在子宫纵隔患者中，TGF-β1 在预后不良组中的表达水平（n=6，2.58±0.97）明显高于预后一般组（n=12，1.25±0.54）和预后良好组（n=30，0.78±0.55），差异有统计学意义（F=0.000，P=0.000），在预后一般组中的表达高于预后良好组，差异有统计学意义（F=0.030）。结论：宫腔粘连和子宫纵隔宫腔镜手术预后差异可能与 TGF-β1 在子宫内膜中的异常表达有关，其预后不良可能与 TGF-β1 在子宫内膜中的过度表达有关。

【关键词】转化生长因子-β1；子宫内膜组织；宫腔粘连；子宫纵隔；宫腔镜检查；预后
【中图分类号】R711.6　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-11-20

Relationship between TGF-β1 expression and the prognostic of intrauterine adhesion and uterine septum after hysteroscopic surgery

Zhao Gang，Xie Xiuying，Xue Xiang
（*Department of Gynaecology and Obstetrics，the Second Affiliated Hospital，Xi'an Jiaotong University Medical School*）

【Abstract】***Objective***：To investigate the relationship between transforming growth factor-β1（TGF-β1）expression in endometrium tissue of patients and the prognostic of intrauterine adhesions（IUA）and uterine septum after hysteroscopic surgery. ***Methods***：Totally 96 cases of IUA and uterine septum diagnosed by hysteroscopy in the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from June 2014 to May 2015，including 48 cases of intrauterine adhesion and 48 cases of uterine septum. Data on the expression of TGF-β1 in the endometrium tissue three weeks after hysteroscopic surgery were detected by SP immunohischemistry staining. Those cases were divided into the good prognosis group，the acceptable prognosis group and the poor prognosis group depending on NASR score three month after hysteroscopic surgery. Relationship between the expression of TGF-β1 in the different groups were analyzed by chi-square test and ANOVA. ***Results***：The prognosis of uterine septum surgery was superior to that of intrauterine adhesion three month after hysteroscopic surgery，with significant differences（χ^2=13.714，P=0.000）. For IUA，the expression of TGF-β1 in poor prognosis group（n=16，2.94±0.70）was much higher than that of acceptable prognosis group（n=20，1.65±0.76）and good prognosis group（n=12，1.08±0.79），with significant differences（F=0.000，P=0.000）. The expression of TGF-β1 in acceptable prognosis group was higher than that of good prognosis group，with significant differences（F=0.045）. For uterine septum，the expression of TGF-β1 in poor prognosis group（n=6，2.58±0.97）was much higher than that of acceptable prognosis group（n=12，1.25±0.54）and good prognosis group（n=30，0.78±0.55），with significant differences（F=0.000，P=0.000）. The expression of TGF-β1 in acceptable prognosis group was higher than that of good prognosis group，with significant differences（F=0.030）. ***Conclusion***：Aberrant expression of TGF-β1 in the endometrium tissue may have relationship with the different prognosis in IUA and uterine septum after hysteroscopic surgery，and over-expression of TGF-β1 in the endometrium tissue after hysteroscopic surgery may have relationship with its poor prognosis.

【Key words】transforming growth factor-β1；endometrium tissue；intrauterine adhesions；uterine septum；hysteroscopy；prognosis

作者介绍：赵　刚，Email：464018789@qq.com，
研究方向：宫腔粘连和子宫纵隔的宫腔镜诊治。
通信作者：薛　翔，Email：xgxue@263.net。
基金项目：社会发展科技攻关资助项目（编号：2016SF-030）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170426.1121.010.html（2017-04-26）

宫腔粘连（intrauterine adhesions，IUA）是指因宫腔手术、刮宫及诸如放射线、结核、感染等因素导致的子宫内膜基底层破坏，从而引起宫颈管和（或）子宫腔壁之间的粘连形成，而子宫纵隔是由双侧副中肾管融合后再吸收障碍引起的一种先天性疾病。两种疾病均是导致孕龄妇女不良孕产史的重要原因。随着妇科微创技术的普及和发展，宫腔镜手术已成为治疗宫腔粘连和子宫纵隔的首选手术方式。然而据术后随访显示，中、重度宫腔粘连术后复发率仍高达 20.0%~62.5%[1]，而子宫纵隔术后相对较少发生粘连[2]。宫腔粘连和子宫纵隔手术治疗方式相似，为宫腔镜下行粘连或纵隔组织电切术，且术后均需宫腔放置金属节育器及口服人工周期来预防粘连，然而子宫纵隔患者术后其内膜生长情况、月经量、妊娠及活产率均优于宫腔粘连患者[1,3-5]。是什么原因造成 2 种手术不同的预后呢？目前，已有研究表明转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）的异常表达可能与宫腔粘连的发生和发展有关[6-7]，但以往实验所取组织均为宫腔粘连患者术前或术中的子宫内膜，此时宫腔纤维化修复已经完成而宫腔粘连业已形成，与手术预后的关系不甚紧密。本研究从宫腔镜术后 3 周取材，此时在补充外源性雌激素的情况下，子宫内膜仍处于增生修复期，此时取材，用免疫组化染色半定量的方法检测 TGF-β1 在子宫内膜组织中的表达，并结合其预后评分来探究 TGF-β1 在宫腔镜术后内膜修复中的作用，为临床预防宫腔镜术后粘连提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 实验对象

选取 2014 年 6 月至 2015 年 5 月在西安交通大学第二附属医院因宫腔粘连和子宫纵隔行宫腔镜检查及宫腔镜手术的病人 96 例，其中宫腔粘连、子宫纵隔患者各 48 例。

1.1.1 实验分组 所有患者均在宫腔镜术后 3 个月于我院门诊行宫腔镜检查，按 NASR 评分[8]分组：子宫峡部有纤维化的评 2 分，无评 0 分；宫颈内口正常的评 0 分，一侧粘连的评 2 分，双侧粘连的评 4 分，宫腔呈管状的（指套样改变）评 10 分；膜性粘连较少的评 1 分，广泛的（占宫腔面积大于 1/2）评 2 分；单一粗大粘连带的评 2 分，多发粗大粘连带的评 4 分；月经量正常的评 0 分，月经稀少的评 4 分，闭经的评 8 分；既往生育正常的评 0 分，反复流产的评 2 分，不育的评 4 分。所有评分相加即为总分，在 0~4 分者归为预后良好组，5~10 分者归为预后一般组，11~22 分者归为预后不良组。48 例宫腔粘连患者中，预后良好组 12 例，预后一般组 20 例，预后不良组 16 例；48 例子宫纵隔患者中，预后良好组 30 例，预后一般组 12 例，预后不良组 6 例。

1.1.2 纳入排除标准 术前以月经量减少、闭经、不孕、流产、早产等为主诉，经我院门诊宫腔镜检查证实为宫腔粘连或子宫纵隔（包括完全纵隔及不全纵隔），并且在我院行宫腔镜手术。所有研究对象均于术后 3 周及术后 3 个月于我院门诊行宫腔镜检查，并在术后 3 周时取材。检查前患者的体温、血常规、尿常规、凝血功能、肝功全套、肾功 3 项、白带常规、宫颈刮片、心电图、胸片等均正常，一般情况良好，无子宫内膜原发或继发性恶性疾病，无结核、肿瘤、内分泌疾病、免疫系统等疾病，无严重过敏史及过敏体质。检查前体温、血压正常，无阴道急性炎症及异常出血。

检查前都已签署知情同意书，并取得实验伦理委员会的同意。

1.2 主要材料

所用子宫内膜均为术后 3 周宫腔镜下取材；兔抗人 TGF-β1 抗体（工作浓度 1:100），SP 免疫试剂盒购自北京博奥森生物技术公司；二甲苯、乙醇、无水甲醇、蒸馏水或去离子水、30% H_2O_2、PBS 液（pH=7.4）、苏木素染液、封片胶、载玻片等，均购自西安交通大学医学院实验耗材中心。

1.3 方法

1.3.1 标本的取材与制备 所有实验对象均在宫腔镜术后 3 周行宫腔镜检查，并在检查时取少量子宫内膜组织，以上获取的标本立即用 4%多聚甲醛溶液固定，量以标本 20 倍左右体积为宜。

1.3.2 石蜡切片制备及 HE 染色 所取标本进行水洗、梯度酒精脱水、透明、石蜡包埋、切片、制片；再行脱蜡、透明、脱水、苏木素染色、酒精分化、氨水返蓝、伊红染色、脱水、透明、封片、显微镜下镜检。

1.3.3 免疫组化染色 将制备好的切片浸入二甲苯溶液中进行 5 min 脱蜡处理，水化，将切片放入加入枸橼酸工作液的抗原修复盒内，在微波炉内高火、中火、低火各 5 min 进行抗原修复，取出后自然冷却，PBS 浸泡玻片 10 min（注意：此步开始勿使切片干燥）。取 3%H_2O_2-甲醇液中适量浸泡切片 10 min，PBS 液冲洗 3 次；在切片上滴加一滴 A 试剂，使其完全覆盖待检组织，湿盒孵育 10 min，吸水纸吸干组织周围液体；滴加适量一抗，以完全覆盖组织为宜，湿盒内室温孵育 30~60 min 或 4 ℃过夜。PBS 液洗 3 次，将 B 试剂滴加在组织切片上，湿盒孵育 10 min，用 PBS 液洗 3 次；将 C 试剂滴加在组织切片上，湿盒孵育 10 min，用 PBS 液洗 3 次；将 DAB 显色液滴加在每张组织切片上，室温染色 2~5 min，可在镜下掌握染色程度；自来水下冲洗 2~3 min；苏木素复染；如有必要，可用 0.1%HCl 分化，自来水冲洗，PBS 返蓝；切片经梯度酒精脱水干燥，二甲苯液透明处理，中性树胶封片。阴性对照

的设置：PBS 代替一抗进行反应。结果判断：显微镜下如观察到背景中有边界清楚的棕黄色或棕褐色颗粒即为免疫组化的阳性结果，请 2 位病理科医生双盲阅片后进行评分[9]。

1.4 统计学处理分析

采用 SPSS 18.0 统计软件对实验所得资料进行统计学分析，计数资料以率表示，采用卡方检验，计量资料用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两组以上采用单因素方差分析，组间两两比较采用 LSD-t 法，不满足正态性方差齐性的用秩和检验。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 HE 染色

HE 染色均证实为增殖期子宫内膜，见图 1。

2.2 免疫组化 SP 法染色

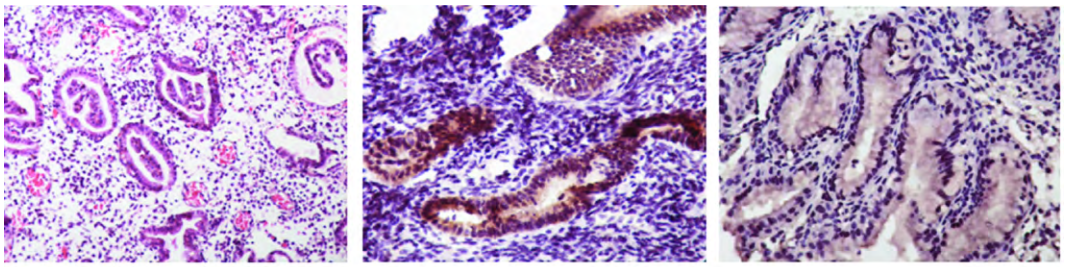
阳性表达主要集中在子宫内膜腺上皮胞浆中，子宫内膜间质中亦可见少量表达，见图 1。

2.3 各组数据分析

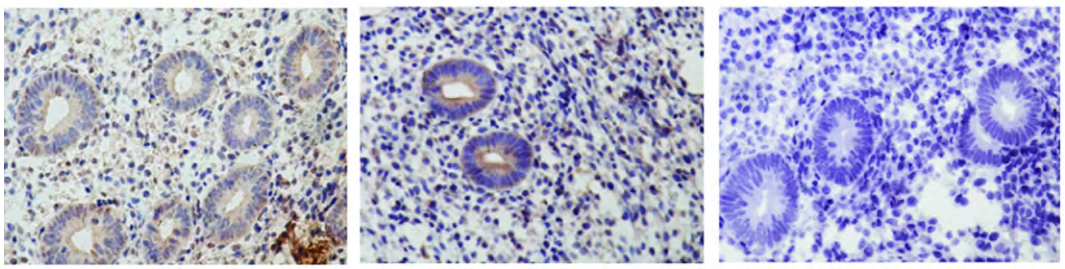
在 42 例预后良好患者中，子宫纵隔占 71.4%（30/42），32 例预后一般患者中，子宫纵隔患者占 37.5%（12/32），22 例预后不良患者中，子宫纵隔患者占 31.8%（6/22），各组间比较显示，预后良好组中，子宫纵隔病例数量明显多于宫腔粘连，差异有统计学意义（χ^2=13.714，P=0.000），而预后不良组中，子宫纵隔病例数量少于宫腔粘连，差异有统计学意义（χ^2=5.897，P=0.015）。见表 1。

宫腔粘连患者手术预后与患者年龄、BMI、孕次、清宫次数无关（P=0.787，P=0.162，P=0.653，P=0.586），而与 TGF-β1 在子宫内膜中的不同表达有关（P<0.000）。组间比较显示，TGF-β1 在预后不良组中的表达明显高于预后一般组和预后良好组，差异均有统计学意义（P=0.000），在预后一般组中的表达高于预后良好组，差异有统计学意义（P=0.045）。见表 2。

子宫纵隔患者手术预后与患者年龄、BMI、孕次、清宫次数无关（P=0.0893，P=0.202，P=0.093，P=0.170），而与 TGF-β1 在子宫内膜中的不同表达有关（P=0.000）。组间比较显示，TGF-β1 在预后不良组中的表达明显高于预后一般组和预后良好组，差异均有统计学意义（P=0.000），在预后一般组中的表达高于预后良好组，差异有统计学意义（P=0.030）。见表 3。



A. 子宫内膜组织的 HE 染色　B. TGF-β1 在预后不良组 IUA 子宫内膜中的表达　C. TGF-β1 在预后一般组 IUA 子宫内膜中的表达



D. TGF-β1 在预后良好组 IUA 子宫内膜中的表达　E. TGF-β1 在预后良好组子宫纵隔中的表达　F. TGF-β1 在阴性对照组中的表达

图 1 光镜下子宫内膜的 HE 和免疫组化 SP 染色(400×)

Fig.1 HE and immunohistochemical SP staining of endometrium under light microscope(400×)

表 1 3 组中宫腔粘连和子宫纵隔病例的构成与比较

Tab.1 Composition and comparison of intrauterine adhesions and uterine septum in the three groups

类别	子宫纵隔（n=48）		宫腔粘连（n=48）		χ^2 值	P 值
	例数	百分率（%）	例数	百分率（%）		
预后良好	30	62.5	12	25.0	13.714	0.000
预后一般	12	25.0	20	42.0	3.000	0.083
预后不良	6	12.5	16	33.0	5.897	0.015

表 2 宫腔粘连患者中各项指标的比较

Tab.2 Comparison of indexes in patients with intrauterine adhesions.

类别	宫腔粘连（n=48）			F 值	P 值
	预后良好（n=12）	预后一般（n=20）	预后不良（n=16）		
孕次	2.38±0.78	2.05±0.89	2.19±0.83	0.430	0.653
年龄	26.83±4.49	28.00±5.09	27.69±4.11	0.241	0.787
清宫次数	1.92±0.67	1.90±0.50	2.19±1.05	0.541	0.586
BMI	22.06±2.88	22.36±2.65	23.42±2.70	1.421	0.162
TGF-β1	1.08±0.79	1.65±0.76	2.94±0.70	23.383	0.000

表 3 子宫纵隔患者中各项指标的比较

Tab.3 Comparison of indexes in patients with uterine septum

类别	子宫纵隔（n=48）			F 值	P 值
	预后良好（n=30）	预后一般（n=12）	预后不良（n=6）		
孕次	1.67±0.71	2.00±0.85	2.33±0.52	2.500	0.093
年龄	26.67±3.48	27.25±4.83	26.50±4.23	1.113	0.893
清宫次数	1.27±0.74	1.50±0.67	1.83±0.41	1.845	0.170
BMI	23.15±2.43	22.68±2.35	23.02±2.35	1.632	0.202
TGF-β1	0.78±0.55	1.25±0.54	2.58±0.97	22.031	0.000

3 讨 论

近年来，由于宫腔镜设备的广泛应用和其技术的极大普及，使宫腔粘连和子宫纵隔的诊治得到极大提高[10]，而且此类患者经宫腔镜手术后，大部分都能改善月经情况及妊娠结局。然而，仍有部分患者术后由于子宫内膜修复不良而复粘[1]，因此对该类宫腔镜手术后子宫内膜修复的研究显得尤为重要。Evans-Hoeker 等发现[11]，子宫内膜修复不良的特征为子宫内膜纤维化，形成纤维瘢痕组织，这是导致宫腔粘连发生的重要原因。

目前，TGF-β 被公认为是致纤维化最强的因子，与宫腔粘连的发生、发展密切相关[6,12]。TGF-β 家族在哺乳动物细胞内有 TGF-β1、TGF-β2 及 TGF-β3 三种亚型，三者具有相似的生物活性和极高的同源性，其中 TGF-β1 在体细胞系中约占 90%，且活性最强，它的过量表达与持续高浓度状态是创伤愈合过程中形成纤维瘢痕的主要原因，尤其是瘢痕形成的早期[13]。已有多个研究证实，TGF-β1 可通过诱导成纤维细胞分化促进组织或器官纤维化形成，如肝纤维化[14]、肺纤维化[15]和皮肤瘢痕[16]等的形成。TGF-β1 在体内具有以下生物学作用：①当机体损伤后，巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等炎性细胞会合成释放 TGF-β1，TGF-β1 被激活后能刺激成纤维细胞的 DNA 合成和胶原蛋白的基因表达，从而诱导Ⅰ、Ⅱ型胶原生成，促进胶原蛋白及纤维连接蛋白的合成与分泌[17]，使成纤维细胞增殖分化从而形成肉芽组织[18]；②TGF-β1 过度表达时，通过抑制基质金属蛋白酶-9（matrix metalloproteinase-9，MMP-9）、促进基质金属蛋白酶抑制剂-1（matrix metalloproteinase inhibitor -1，TIMP-1），降低蛋白水解酶活性，使已形成的细胞外基质大量堆积，同时导致成纤维细胞向肌成纤维细胞转化，从而使创面收缩，最终形成瘢痕修复[19]；③TGF-β1 对创面和纤维瘢痕中的新生血管具有重要作用，它能刺激巨噬细胞分泌血管生长因子，使内皮细胞增殖，并向无血管或少血管的部位迁移趋化，促进血管内皮细胞的生长，加速血管的形成，为创面提供充足的血供[20]。

已有研究[12]发现 IUA 患者子宫内膜中，纤维化标记物 TGF-β 的表达明显增高，认为 TGF-β 的过度表达可能导致 IUA 的形成。本实验研究也观察到：无论在宫腔粘连还是子宫纵隔患者中，TGF-β1 在预后不良组中的表达均较预后良好和预后一般组更强（P=0.000）。由此可推测，TGF-β1 的高表达可能参与了宫腔镜术后宫腔粘连的形成：当子宫内膜在宫腔镜术后发生炎症反应时，多种炎性细胞合成释放 TGF-β1，使细胞外基质在组织中大量沉积。当细胞外基质过度增生而降解不足时，大量结缔组织沉积于宫腔，使正常子宫内膜生长受到抑制，逐渐

使子宫内膜纤维化，最终导致宫腔粘连。Garry 等[7]对子宫内膜组织修复进行了深入研究，发现子宫内膜受损后是否能够正常修复与细胞外基质有密切关系，而 TGF-β1 的异常表达与细胞外基质的堆积和降解有关。进一步研究发现，宫腔粘连和子宫纵隔患者中，预后良好组子宫内膜中 TGF-β1 的表达水平较低，且随着预后评分的升高，TGF-β1 的表达愈强，提示 TGF-β1 的过度表达可能与宫腔镜术后的不良预后有关。此外，适当的炎症反应可以促进创面愈合，对预后良好组来说，TGF-β1 的表达处于一种适当的水平，该水平下，TGF-β1 能够促进创伤愈合，而又不至于促进瘢痕组织增生。

综上所述可以推测，子宫内膜在宫腔镜术后修复时，炎症反应产生 TGF-β1，当其表达不超过某一水平时，可促进创伤的正常愈合，若 TGF-β1 过度表达，则对愈合不利，此时会抑制子宫内膜生长，使子宫内膜纤维化，最终形成瘢痕组织。例如本实验病例中，TGF-β1 在术后 3 周子宫内膜中的高表达可能提示该患者预后不良。因此在临床工作中，对宫腔粘连和子宫纵隔患者来说，术后如何减轻炎症反应就显得尤为重要，已有荟萃分析表明[21]，宫腔镜术中减少电器械的使用（如用微型剪刀）和术后使用抗炎凝胶（如透明质酸凝胶）等措施，对预防宫腔再次粘连有显著效果，但目前仍缺乏高质量的临床随机对照试验来证实该结论，还需临床工作者们继续探究。

参 考 文 献

[1] Yu D，Wong YM，Cheong Y，et al. Asherman syndrome--one century later[J]. Fertil Steril，2008，89（4）：759-779.

[2] Nawroth F，Schmidt T，Freise C，et al. Is it possible to recommend an optimal postoperative management after hysteroscopic metroplasty?A retrospective study with 52 infertile patients showing a septate uterus [J]. Acta Obstet Gynecol Scand，2002，81（1）：55-57.

[3] 段 华，赵 艳，于 丹，等. 子宫中隔及宫腔镜子宫中隔切除术对妊娠及其结局的影响[J]. 中华妇产科杂志，2005，40（1）：735-738.

[4] Roy KK，Singla S，Baruah J，et al. Reproductive outcome following hysteroscopic septal resection in patients with infertility and recurrent abortions[J]. Arch Gynecol Obstet，2011，283（2）：273-279.

[5] Mollo A，Franciscis PD，Colacurci N，et al. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility：a prospective controlled trial[J]. Fertil Steril，2009，91（6）：2628-2631.

[6] 成九梅，靳 琳，夏恩兰，等. 雌孕激素受体及转化生长因子 β1 在宫腔粘连发病机制中的作用[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2006，21（9）：539-541.

[7] Garry R，Hart R，Karthigasu K，et al. Structural changes in endometrial basal glands during menstruation[J]. BJOG，2010，117（10）：1175-1185.

[8] Nasr A，Al-Inany H，Thabet S，et al. A clinicohysteroscopic scoring system of intrauterine adhesions[J]. Gynecol Obstet Invest，2000，50（3）：178-181.

[9] 何 华. 如何正确地对免疫组化结果进行半定量评分[J]. 中外健康文摘·临床医师，2008，5（7）：162.

[10] Hooker A，Fraenk D，Brölmann H，et al. Prevalence of intrauterine adhesions after termination of pregnancy：a systematic review[J]. E J Contracept Reprod Health Care，2016，21（4）：329-335.

[11] Evans-Hoeker EA，Young SL. Endometrial receptivity and intrauterine adhesive disease[J]. Semin Reprod Med，2014，32（6）：392-401.

[12] Hu J，Zeng B，Jiang XW，et al. The expression of marker for endometrial stem cell and fibrosis was increased in intrauterine adhesious [J]. Int J Clin Exp Pathol，2015，8（2）：1525-1534.

[13] Kim CW，Suh SI，Sung SH，et al. A transcriptional factor decoy against AP-1 suppresses TGF-β1-induced type I collagen gene expression in cultured keloid fibroblasts[J]. J Dermatol Sci，2005，37（1）：49-51.

[14] Chen SR，Chen XP，Lu JJ，et al. Potent natural products and herbal medicines for treating liver fibrosis[J]. Chin Med，2015，10：7.

[15] Sun X，Chen E，Dong R，et al. Nuclear factor（NF）-κB p65 regulates differentiation of human and mouse lung fibroblasts mediated by TGF-β[J]. Life Sci，2015，122：8-14.

[16] He T，Quan T，Shao Y，et al. Oxidative exposure impairs TGF-β pathway via reduction of type II receptor and SMAD3 in human skin fibroblasts[J]. Age（Dordr），2014，36（6）：9623.

[17] Hasegawa T，Nakao A，Sumiyoshi K，et al. IFN-γ fails to antagonize fibrotic effect of TGF-β on keloid-derived dermal fibroblasts[J]. J Dermatol Sci，2003，32（1）：19-24.

[18] Falanga V，Grinnel F，Gilchrest B，et al. Experimental approaches to chronic wounds[J]. Wound Repair Regen，1995，3（2）：132-140.

[19] Ishida W，Mori Y，Lakos G，et al. Intracellular TGF-beta receptor blockade abrogates Smad-dependent fibroblast activation in vitro and in vivo[J]. J Invest Dermatol，2006，126（8）：1733-1744.

[20] Chen Y，Chang Y，Yao S. Role of angiogenesis in endometrial repair of patients with severe intrauterine adhesion[J]. Int J Clin Exp Pathol，2013，6（7）：1343-1350.

[21] Di Spiezio Sardo A，Calagna G，Scognamiglio M，et al. Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy.A systematic review[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol，2016，203：182-192.

责任编辑：方 济）