综　述

DOI :10.13406/j.cnki.cyxb.001237

宫腔粘连发病机制的研究进展

蔡慧华，何援利

南方医科大学珠江医院妇产科，广州　510280）

【摘　要】宫腔粘连（Intrauterine adhesions，IUA）作为一种子宫内膜损伤性疾病是临床亟待解决的难题。既往对其研究主要集中在诊断和治疗方面，然而 IUA 尤其是重度病例的疗效并不理想，因此针对其发病机制的靶向治疗显得非常必要。近些年来随着科学和实验技术的不断发展，对 IUA 发病机制的研究又有许多新进展。本文就 IUA 发病机制的研究进展进行简要介绍。

【关键词】宫腔粘连；发病机制；进展

【中图分类号】R711.4　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-10-28

Progress in the pathogenesis of intrauterine adhesions

Cai Huihua，He Yuanli

（*Department of Obstetrics and Gynecology，Zhujiang Hospital，Southern Medical University*）

【Abstract】Intrauterine adhesions（IUA），a disease of endometrial injury，remains an urgent problem to be resolved in clinics. Most prior research has focused mainly on the diagnosis and treatment of IUA，but the results of patients with IUA，especially severe cases，appears unsatisfactory. Therefore，therapy targeting of pathogenesis may become the necessary treatment in IUA. In recent years，with the development of science and experimental technology，there is much new progress in the pathogenesis of IUA. In this paper，the research progress on the pathogenesis of IUA are summarized.

【Key words】intrauterine adhesions；pathogenesis；research progress

宫腔粘连（Intrauterine adhesions，IUA）亦称阿谢曼综合征（Asherman syndrome），于 1894 年由 Fritsch 首次报道[1]，1948 年 Asherman 首次命名，并明确定义其为子宫内膜基底层损伤后修复障碍导致宫腔部分或全部粘连闭塞，常伴发月经异常、周期性腹痛、不孕及反复流产等临床表现[2]。目前，尽管宫腔镜下宫腔粘连分离术及术后众多的辅助方案能改善 IUA 患者的宫腔形态，甚至增加或恢复部分患者的月经量，但术后粘连复发和后续的不孕问题使得 IUA 的治疗仍面临巨大的挑战。因此，积极寻求有效的 IUA 治疗方法，尤其是针对其发病机制的靶向治疗，已成为临床上亟待解决的难题。然而，IUA 的确切发病机制尚不清楚。任何引起子宫内膜损伤的事件都可以导致 IUA 形成，其中宫腔操作尤其是妊娠子宫刮宫被认为是其主要病因，但是并非所有具有宫腔操作史的患者都会发生 IUA。少数无宫腔操作史的患者也可能发生 IUA，说明除了宫腔操作以外还有其他因素参与 IUA 形成的发病机制，提示这些因素可能通过某些共同分子效应促进 IUA 形成。本文将从以下几方面简要介绍近几年国内外学者对 IUA 发病机制的研究进展。

作者介绍：蔡慧华，Email：chh2004@126.com，
研究方向：女性不孕症、女性内分泌、宫腔粘连、卵巢早衰。
通信作者：何援利，Email：heyuanli310@163.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81270658）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170426.1133.028.html（2017-04-26）

1　纤维细胞增生活跃学说

Yaffe 等[3]于 1978 年发现，与正常宫腔相比，IUA 的组织病理学表现为子宫纤维组织异常增多。子宫内膜功能层和基底层分界消失，功能层由对性激素刺激无反应的单层上皮细胞所替代，宫腔内形成纤维性粘连，粘连局部处于低氧缺血的微环境[4]。之后陆续有研究证实 IUA 发病与纤维化相关因子的异常表达密切相关，认为纤维细胞增生活跃可能是 IUA 形成的主要机制。任何事件致子宫内膜基底层损伤造成的上皮细胞及间质细胞再生受阻、血管新生障碍、成纤维细胞增生，以及细胞外基质（extracellular matrix，ECM）合成与降解失衡等，均可引起纤维结缔组织增殖。目前意见较为一致的是几个纤维化相关因子包括 ECM 合成相关的转化生长因子-β1（transforming growth factor-1，TGF-β1）、结缔组织生长因子（connective tissue growth factor，CTGF）和血小板源性生长因子（platelet derived growth factor，PDGF），ECM 降解相关的基质金属蛋白酶 9（matrix Metalloproteinases 9，MMP-9）和金

属蛋白酶组织抑制物-1（tissue inhibitor of metalloproteinase，TIMP-1），纤溶相关的纤溶酶原激活剂（plasmminogen activate，PA）/纤溶酶原激活物抑制剂-1（plasminogen activator inhibitor-1，PAI-1），血管生成相关的血管内皮生长因子（ascular endothelial growth factor，VEGF）。

1.1 ECM 合成相关的 TGF-β1、CTGF 和 PDGF

1.1.1 TGF-β1 TGF-β1 是迄今为止的经典致纤维化因子，在病理条件下对成纤维细胞和炎细胞具有趋化作用，不仅可以刺激胶原蛋白和纤连蛋白的合成增加从而促进 ECM 合成，还可以促进 PAI-1 和 TIMPs 合成，干扰 MMPs 活性从而抑制 ECM 降解[5]，对各种脏器纤维化的形成具有重要的起始促进作用。众多研究证实，IUA 患者子宫内膜[6-9]、血清[10]或粘连分离术后创面渗出液[11]中 TGF-β1 的表达水平明显高于对照组，而且 TGF-β1 还与粘连严重程度密切相关，在重度 IUA 患者中的表达明显高于轻、中度患者。TGF-β1 发挥致纤维化效应是通过与特异性受体结合后，激活 Smad、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinase，MAPK）、磷脂酰肌醇-3 羟激酶（phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，PKB）、肿瘤坏死因子受体相关因子-4（umor necrosis factor receptor-associated factor 4，TRAF4）等多条信号传导通路[12]，其中 TGF-β1/Smad 信号通路的作用最为显著。在此通路中，TGF-β1 与细胞膜上特异性受体结合并激活受体后，诱导 Smad2 和 Smad3 磷酸化，再与 Smad4 结合构成复合物进入胞核，调控胶原蛋白和纤连蛋白等 ECM 成分的基因转录，最终导致纤维化形成[13]。有研究表明，在 IUA 动物模型中通过特异性抑制或阻滞 TGF-β1/Smad 信号通路，可以明显减轻子宫内膜纤维化形成[9,14]。

1.1.2 CTGF CTGF 主要由成纤维细胞和内皮细胞等间质细胞合成和分泌，可以促进 ECM 合成，且这种生物学行为受 TGF-β1 直接调控；而 CTGF 自身具有明显的丝裂原性和趋化性，又可以反向趋化和刺激成纤维细胞增殖，呈负反馈效应和叠加效应，导致 ECM 过度沉积，加速纤维化形成[15]。刘琳琳等[16]报道在 IUA 患者子宫内膜中 CTGF 表达明显高于对照组，且与 TGF-β1 表达呈正相关。

1.1.3 PDGF PDGF 是血管内皮生长因子家族成员之一，主要由血小板、巨噬细胞、成纤维细胞、活化的单核细胞等分泌，与其受体结合后，通过 PI3K、Ras/MAPK、磷脂酶 C-γ（phospholipase C-γ，PLC-γ）或 JAK 激酶（anus kinase，JAK）/信号转导及转录活化因子（ignal and activators of transcription，STAT）途径介导成纤维细胞的增殖，促进 ECM 合成，参与心、肝、肺、肾等器官纤维化的发生发展[17-18]。类似的，PDGF 在 IUA 患者子宫内膜[19]和粘连分离术后创面渗出液[11]中均呈高表达，参与 IUA 发生及分离术后再粘连的过程，并且 PDGF 也与粘连严重程度密切相关，在重度 IUA 患者中的表达高于轻、中度患者[19]。

1.2 ECM 降解相关的 MMP-9 和 TIMP-1

MMPs 是迄今调节 ECM 动态平衡的最主要酶系，可以广泛降解 ECM 各种成分。MMPs 是一类结构和功能相似的以 Zn^{2+} 为辅助因子的肽链内切酶，目前人们已发现 20 多种 MMPs。其中，MMP-9 亦称明胶酶 B 或 IV 型胶原酶，是已知的 MMPs 家族中分子量最大、区域结构和活性调控最复杂的酶。MMP-9 不但能广泛降解除多糖以外的多种 ECM 成分如各种胶原蛋白、明胶、弹性蛋白和粘结蛋白等，还可激活其他 MMPs，形成瀑布效应[20]。目前已有研究证实，MMP-9 表达下调和（或）酶活性受到抑制，致 ECM 降解不足，可以形成许多以 ECM 堆积为表型的疾病如器官纤维化[21]、动脉粥样硬化[22]等。在子宫内膜纤维化中，MMP-9 在 IUA 患者子宫内膜中呈低表达，且该表达水平与粘连严重程度呈负相关[6-7]。

在体内，MMP-9 的蛋白水解活性受 TIMPs 的特异性抑制。TIMPs 广泛分布于组织和体液中，其中 TIMP-1 活性最强，几乎可以结合所有 MMPs，主要是通过与 MMPs 的 Zn^{2+} 结合覆盖在其活性中心部位，使底物不能与活性中心结合，从而抑制 MMP-9 的活性[23]。刘秀玲等[19]研究表明，IUA 患者子宫内膜中 TIMP-1 呈高表达，该表达水平随疾病程度加重而升高，抑制 ECM 降解，使得 ECM 过度沉积，纤维结缔组织逐渐替代子宫内膜组织，最终导致纤维化形成。

1.3 纤溶相关的 PA/PAI-1

ECM 的降解过程极其复杂，除 MMPs 广泛降解 ECM，纤溶酶原激活物/纤溶酶系统也是调节 ECM 代谢的关键。纤溶酶原激活物分为尿激酶型纤溶酶原激活剂（rokinase-type plasminogen activator，uPA）和组织型纤溶酶原激活剂（issue plasminogen activator，tPA），均能激活纤溶酶原，使其转变为具有活性的纤溶酶后溶解多种 ECM 成分，同时也能激活基质金属酶原，从而参与 ECM 降解。PAI-1 是 PA 特异的生理性抑制剂，通过抑制 PA 的活性以防止纤溶系统过度激活。因此，PA 和 PAI 的表达水平和相互作用反映了纤维蛋白沉积和降解之间的平衡[24-25]。

在子宫内膜纤维化中，李刚和申爱荣[26]研究表明 IUA 患者子宫内膜中 tPA 呈低表达和 PAI-1 呈高表达；类似的，孙聪聪等[27]研究发现 IUA 患者子宫内膜中 uPA 呈低表达和 PAI-1 呈高表达，并且两者均与粘连严重程度密切相关，认为子宫内膜基底层损伤后有大量纤维蛋白原渗出，同时纤溶酶原被巨噬细胞、中性粒细胞、内皮细胞等多种细胞分泌的 PA 所激活，而 PAI-1 表达下调，使得纤溶系统活性下降，纤维蛋白沉积，纤维结缔组织不断增殖，最终取代子宫内膜组织，形成 IUA。

1.4 血管生成相关的 VEGF

血管新生是组织创伤后愈合的重要过程。VEGF 作为血管内皮细胞特异性的有丝分裂原，被认为是同时具备增强血管通透性及促进血管增生的重要血管生长因子，在组织修复特别是在修复早期形成肉芽组织阶段，具有重要的调控作用[28-29]。Vanheule 等[30]在小鼠肝硬化模型中发现微血管富集于肝纤维化区域，可能与 VEGF 高表达有关。Li 等[31]在小鼠肾小球内皮细胞实验中检测到高表达的 VEGF 可以在基因水平上调 TGF-β1，促进细胞纤维化。另有研究发现，在视网膜下基质胶脉络膜新生血管化鼠模型中，应用 VEGF 阻断剂

可以有效阻止纤维化形成[32]。而在人类正常月经周期中，VEGF 主要定位于子宫内膜腺上皮细胞质，且其表达水平与子宫内膜修复密切相关[33-34]。目前较多证据表明，与正常子宫内膜相比，IUA 患者子宫内膜中 VEGF 呈高表达[35-36]，且在重度 IUA 患者的表达水平明显高于轻、中度患者[37]，认为子宫内膜损伤后局部组织缺血、缺氧，一定程度刺激 VEGF 表达，同时宫腔操作可引起炎症反应或无菌性炎症，释放大量炎症因子促进 VEGF 表达增加，高表达的 VEGF 诱导血管新生，增加血管通透性，血管中纤维蛋白原渗出引起纤维蛋白沉积，促进子宫内膜纤维化形成。

然而，Chen 等[36]观察到，IUA 患者子宫内膜中 VEGF 的表达确实较正常子宫内膜明显增加，但 IUA 患者粘连分离术后子宫内膜中 VEGF 的表达较术前也明显增加，而且，对治疗敏感者 VEGF 的表达明显高于对治疗不敏感者。因此，VEGF 是否在纤维化疾病的不同发展阶段可能具有不同的生物学效应呢。已有研究发现在大鼠肾纤维化早期，肾小管周围的炎细胞浸润区域中 VEGF 和 TGF-β1 呈高表达，随着疾病进展，TGF-β1 持续高表达，而 VEGF 表达呈下降趋势[38]。VEGF 在子宫内膜纤维化的发展过程中究竟是如何发挥作用的值得深入研究。

2 子宫内膜干细胞增殖分化异常

近年来，有学者认为子宫内膜的再生修复源自基底层的干细胞，因此 IUA 发生可能与子宫内膜干细胞的损伤和（或）缺失密切相关。当子宫内膜基底层受损时，定植于此处的干细胞出现数量减少甚至缺失和（或）功能受损，不足以很好地支持子宫内膜腺上皮的完全再生修复，使得内膜瘢痕化，最终形成 IUA[39]。2004 年 Chan 等[40]首次报道人子宫内膜中 0.22%的上皮细胞和 1.25%的间质细胞具有形成克隆集落、高度增殖的能力，为子宫内膜上皮和间质干细胞的存在提供了依据。随后许多研究证实了在子宫内膜中存在着干细胞或祖细胞，这些细胞具备自我更新、高度增殖以及多向分化的潜能[39,41-42]。另有研究首次应用 W5C5 鉴定出子宫内膜间质的血管周围中存在间充质干细胞[43]。也有研究检测出约 2%的子宫内膜细胞具有侧群细胞表型，在体内和体外均具有分化为腺体、间质、上皮和平滑肌细胞的能力[44]。那么，子宫内膜各种干细胞数量或分化异常均可能引起内膜修复不良，因此推测干细胞数量减少甚至缺失和（或）功能受损很可能是 IUA 发生的重要原因。近年来陆续有个案或病例报道将自体子宫内膜[45]或骨髓[46-47]来源的干细胞移植应用于重度 IUA 患者，子宫内膜生长和妊娠均得到了改善。

3 雌激素受体表达异常

子宫内膜包括基底层和功能层，其中前者不受卵巢激素周期性变化的影响，而后者是由前者再生而来，且受卵巢激素的影响而发生周期性变化。期间，雌激素在子宫内膜增殖过程中至关重要，主要是通过与子宫内膜雌激素受体（estrogen receptor，ER）结合发挥生物学效应的。目前，较多研究发现，IUA 患者子宫内膜腺上皮细胞核中 ER 的表达明显高于对照组[48-50]。但其他研究则观察到 ER 在 IUA 患者子宫内膜中呈低表达[51-52]，且 ER 在正常子宫内膜、粘连组织周围子宫内膜、粘连组织中的表达依次降低[52]。上述研究结果均证实 IUA 患者子宫内膜中 ER 表达异常，但结果不完全一致，可能与各研究中不同的研究人群、标本采集方法等有关。对于结果为 ER 在 IUA 患者中高表达的 3 个研究，其中有 2 个研究的对照组人群选取了因其他病因（子宫内膜息肉、子宫粘膜下肌瘤、子宫纵隔、节育器嵌顿等）行宫腔镜手术的非 IUA 患者[48,50]，另 1 个研究则是选取 IUA 患者宫腔内正常的子宫内膜部位作为对照组[49]。在 IUA 患者标本采集方面，成九梅等[48]是在粘连分离术中采集适量粘连组织表面子宫内膜，任娟等[50]是钳取尚残存的正常子宫内膜组织。而对于结果为 ER 在 IUA 患者中低表达的 2 个研究，对照组人群均选取了因不孕症行宫腔镜检查且未发现异常的患者[51-52]。在 IUA 患者标本采集方面，徐洁等[51]在同一患者中分别采集了粘连组织和粘连组织周围子宫内膜进行检测，杜艳芳等[52]首选粘连组织旁的子宫内膜组织，对于无明显子宫内膜的重度患者则采集粘连组织。后 2 个研究中对照组人群的选取更为合理，且实验组标本的采集方法更为统一。因此，倾向于认为，当子宫内膜基底层受损时，ER 表达下调，雌激素应答不足，导致子宫内膜修复不良，最终促进 IUA 形成。

4 感　染

对于感染导致的 IUA，其具体机制尚有一些争议[53]。最初于 19 世纪 60~70 年代有些学者就提出 IUA 的主要病因是感染，尤其是亚急性或慢性子宫内膜炎，典型的如结核性子宫内膜炎均可以导致重度 IUA，出现宫腔完全闭塞和子宫内膜严重受损[54-55]。需要强调的是，感染结核杆菌所致 IUA 的发生率毕竟不高，Schenker 等[56]回顾性分析了 1 856 例 IUA 病例，发现其中 74 例（4%）罹患生殖道结核。随后有学者[57]基于 Jeason 等[58]和 Polishuk 等[59]两项研究认为，子宫内膜炎不太可能是 IUA 的病因。Jeason 等[58]报道 IUA 患者子宫内膜中炎症细胞浸润的程度较对照组并没有明显增加。Polishuk 等[59]研究发现在 171 例剖宫产妇女中，有 28 例发生明显的子宫内膜炎，但子宫输卵管造影结果显示子宫内膜炎组与对照组（无感染组）发生 IUA 的概率无明显差异。随着研究的不断深入，更多学者倾向于认为感染自身的影响可能是有限的，但感染后引起的炎症过程可能可以作为协同因素加重子宫内膜创伤。有研究表明，IUA 患者子宫内膜中促炎症细胞因子肿瘤坏死因子 α（tumour necrosis factor-alpha，TNF-α）、白细胞介素-18（interleukin-18，IL-18）[34,36]和脂多糖的天然受体 Toll 样受体-4（Toll-like receptor-4，TLR-4）[60]的表达水平较

对照组均明显增高，且随着粘连严重程度增加而增高。本课题组在动物实验中亦发现，机械损伤+脂多糖感染双重损伤法较单纯机械损伤方法更易于建立稳定的 IUA 动物模型[61]。

5 神经反射

1948 年 Asherman[2]曾提出神经反射学说，认为子宫颈内口作为一处特殊的神经分布区域，存在大量的神经节及高度分化的感觉小体，宫腔手术或搔刮可引起子宫颈内口反射性痉挛。若这种痉挛持续存在，可能引起宫颈管和（或）宫腔无完整上皮的裸露部分形成粘连，出现宫腔积血、闭经、月经过少等临床表现；同时还可能使子宫内膜失去对卵巢激素的反应。之后鲜有文献报道该学说的相关验证，不排除当时实验条件的限制使之不能开展，也可能存在阴性结果未曾发表的原因。

总之，IUA 的发病机制不是单一的，而是涉及上述诸多因素共同作用的结果。目前国内外的研究为我们理解认识 IUA 的发病机制奠定了一定的基础，但是这些还只是冰山一角，尚有许多问题有待明确及深入研究。纤维细胞增生活跃学说在 IUA 发病中起主导地位，但这仅代表发病过程中的组织细胞学改变，并不能说明发病的始动因素，究竟哪些转录因子可以直接调控这些纤维化相关因子，抑或这些纤维化相关因子是否通过调控某些转录因子及其下游分子参与 IUA 发病？在 IUA 的发生发展过程中，VEGF 是否发挥着不同的生物学效应？感染又究竟在 IUA 发生中扮演什么角色？时下的微生物热潮是否提示，生殖道微生态失调引发的炎症反应也可能参与 IUA 发病？另外，针对临床上并非所有具有宫腔操作史的患者都会发生 IUA 的现象，是否说明 IUA 的发生存在易感因素，等等。相信随着对 IUA 发病机制的进一步揭示，用药物或基因治疗来靶向干扰 IUA 的进程将可能成为现实。

参 考 文 献

[1] Fritsh H. Ein Fall von volligen Schwund der Gebaumutterhohle nach Auskratzung[J]. Zentralbl Gynaekol，1894，18：1337-1342.

[2] Asherman JG. Amenorrhoea traumatica (atretica)[J]. J Obstet Gynaecol Br Emp，1948，55（）：23-30.

[3] Yaffe H，Ron M，Polishuk WZ. Amenorrhea，hypomenorrhea，and uterine fibrosis[J]. Am J Obstet Gynecol，1978，130（5）：599-601.

[4] Foix A，Bruno RO，Davison T，et al. The pathology of postcurettage intrauterine adhesions[J]. Am J Obstet Gynecol，1966，96（7）：1027-1033.

[5] Dudás J，Kovalszky I，Gallai M，et al. Expression of decorin，transforming growth factor-beta1，tissue inhibitor metalloproteinase 1 and 2，and type IV collagenases in chronic hepatitis[J]. Am J Clin Pathol，2001，115（5）：725-735.

[6] 成九梅，段 华，夏恩兰. 宫腔粘连患者子宫内膜基质金属蛋白酶-9（MMP-9）表达的研究[J]. 中国妇幼保健，2007，22（8）：2574-2575.

[7] 高红艳，刘 芳，谢 军，等. TGF-β1 及 MMP-9 在宫腔粘连内膜组织中的表达与意义[J]. 中国妇幼保健，2014，29（14）：3971-3974.

[8] 周曼萍，何援利，刘 芳. miR-29a、TGF-β1、Smad2 及 Smad3 在宫腔粘连中的表达及意义[J].实用医学杂志，2014，30（8）：1231-1234.

[9] Salma U，Xue M，Ali Sheikh MS，et al. Role of transforming growth factor-β1 and smads signaling pathway in intrauterine adhesion[J]. Mediators Inflamm，2016，2016：4158287.

[10] 罗小雨，彭菊兰，吴璇华. TGF-β 和 TIMP-1 在宫腔粘连患者血清中的表达[J]. 宁夏医科大学学报，2013，35（0）：1143-1145.

[11] 陶 址，段 华. 宫腔镜粘连分离术后创面渗出液中粘连相关细胞因子浓度的动态分析[J]. 中华妇产科杂志，2012，47（0）：734-737.

[12] Akhurst RJ，Hata A.Targeting the TGF-β signalling pathway in disease[J].Nat Rev Drug Discov，2012，11（0）：790-811.

[13] Shi Y，Massagué J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus[J]. Cell，2003，113（6）：685-700.

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

[15] Shi-Wen X，Leask A，Abraham D. Regulation and function of connective tissue growth factor/CCN2 in tissue repair，scarring and fibrosis[J]. Cytokine Growth Factor Rev，2008，19（2）：133-144.

[16] 刘琳琳，彭雪冰，刘玉环，等. CTGF 和 TGF-β1 的表达与宫腔粘连形成的相关性[J]. 山东医药，2012，52（2）：17-19.

[17] Andrae J，Gallini R，Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine[J]. Genes Dev，2008，22（0）：1276-1312.

[18] Stendorf T，Boor P，van Roeyen CR，et al. Platelet-derived growth factors (PDGFs) in glomerular and tubulointerstitial fibrosis[J]. Kidney Int Suppl，2014，4（）：65-69.

[19] 刘秀玲，申爱荣. 宫腔粘连患者子宫内膜组织中 PDGF、TGF-β、TIMP-1 的表达变化及意义[J]. 山东医药，2010，50（46）：66-67.

[20] Vandooren J，Van den Steen PE，Opdenakker G.Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9（MMP-9）：the next decade[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol，2013，48（3）：222-272.

[21] Tsai JP，Liou JH，Kao WT，et al. Increased expression of intranuclear matrix metalloproteinase 9 in atrophic renal tubules is associated with renal fibrosis[J]. PLoS One，2012，7（0）：e48164.

[22] Rao VH，Kansal V，Stoupa S，et al. MMP-1 and MMP-9 regulate epidermal growth factor-dependent collagen loss in human carotid plaque smooth muscle cells[J]. Physiol Rep，2014，2（2）：e00224.

[23] Arpino V，Brock M，Gill SE. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis[J]. Matrix Biol，2015，44-46：247-254.

[24] Huber K.Plasminogen activator inhibitor type-1（part one）：basic mechanisms，regulation，and role for thromboembolic disease[J]. J Thromb Thrombolysis，2001，11（3）：183-193.

[25] Chu DI，Lim R，Heydrick S，et al. N-acetyl-l-cysteine decreases intra-abdominal adhesion formation through the upregulation of peri-

toneal fibrinolytic activity and antioxidant defenses[J]. Surgery,2011,149(6):801-812.

[26] 李 刚,申爱荣. 宫腔粘连子宫内膜中 tPA PAI-1 变化的研究[J]. 医药论坛杂志,2008,29(6):1-2.

[27] 孙聪聪,王 佳,明 雪,等. 宫腔粘连患者子宫内膜组织中 uPA、PAI-1、TGF-β1 的表达及其相关性研究[J]. 重庆医科大学学报,2016,41(6):690-693.

[28] Kroll J,Waltenberger J. Regulation of the endothelial function and angiogenesis by vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A)[J]. Z Kardiol,2000,89(6):206-218.

[29] Chaparro M,Sanz-Cameno P,Trapero-Marugan M,et al. Mechanisms of angiogenesis in chronic inflammatory liver disease[J]. Ann Hepatol,2007,6(4):208-213.

[30] Vanheule E,Geerts AM,Van Huysse J,et al. An intravital microscopic study of the hepatic microcirculation in cirrhotic mice models: relationship between fibrosis and angiogenesis[J]. Int J Exp Pathol,2008,89(6):419-432.

[31] Li Z,Bork JP,Krueger B,et al. VEGF induces proliferation,migration,and TGF-β1 expression in mouse glomerular endothelial cells via mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase[J]. Biochem Biophys Res Commun,2005,334(4):1049-1060.

[32] Cao J,Zhao L,Li Y,et al. A subretinal matrigel rat choroidal neovascularization (CNV) model and inhibition of CNV and associated inflammation and fibrosis by VEGF trap[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2010,51(1):6009-6017.

[33] Smith SK. Regulation of angiogenesis in the endometrium[J]. Trends Endocrinol Metab,2001,12(4):147-151.

[34] 王海燕,陈贵安. 血管内皮生长因子在子宫内膜的表达及调控[J]. 生殖医学杂志,2002,11(6):367-371.

[35] 韩义娜,任琛琛,申爱荣,等. VEGF 在宫腔粘连患者子宫内膜中的表达及与 IL-18、TNF-α 的关系[J]. 中国妇幼保健,2011,26(19):4497-4499.

[36] 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.

[37] 张 莉,吴乃文,杨永华. IL-18、TNF-α、VEGF 在宫腔粘连患者子宫内膜中的表达及临床意义[J]. 中国医药科学,2015,5(6):208-210.

[38] 王会玲,张金元. 马兜铃酸肾病大鼠肾损害及纤维化进展与相关因子表达的关系[J]. 解放军医学杂志,2006,31(2):1141-1145.

[39] Gargett CE,Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells[J]. Fertil Steril,2012,98(1):11-20.

[40] Chan RW,Schwab KE,Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells[J]. Biol Reprod,2004,70(6):1738-1750.

[41] Gargett CE,Masuda H. Adult stem cells in the endometrium[J]. Mol Hum Reprod,2010,16(1):818-834.

[42] Maruyama T,Masuda H,Ono M,et al. Human uterine stem/progenitor cells: their possible role in uterine physiology and pathology[J]. Reproduction,2010,140(1):11-22.

[43] Masuda H,Anwar SS,Bühring H,et al. A novel marker of human endometrial mesenchymal stem-like cells[J]. Cell Transplantat,2012,21(10):2201-2214.

[44] Masuda H,Matsuzaki Y,Hiratsu E,et al. Stem cell-like properties of the endometrial side population: implication in endometrial regeneration[J]. PLoS One,2010,5(4):e10387.

[45] Tan J,Li P,Wang Q,et al. Autologous menstrual blood-derived stromal cells transplantation for severe Asherman's syndrome[J]. Hum Reprod,2016,31(2):2723-2729.

[46] Nagori CB,Panchal SY,Patel H. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome[J]. J Hum Reprod Sci,2011,4(1):43-48.

[47] Santamaria X,Cabanillas S,Cervelló I,et al. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study[J]. Hum Reprod,2016,31(5):1087-1096.

[48] 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,2005,21(9):539-541.

[49] 欧小凤. 宫腔粘连与子宫内膜雌激素受体和孕激素受体的表达特点及意义分析[J]. 中国实用医药,2014,9(12):91-93.

[50] 任 娟,宋恩学,王文艳,等. 子宫腔粘连患者子宫内膜组织中 ER、PR 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2015,31(4):380-384.

[51] 徐 洁,刘 艳,郭遂群. 雌激素受体及基质金属蛋白酶-9 在宫腔粘连组织中的表达及意义[J]. 广东医学,2015,36(8):1222-1225.

[52] 杜艳芳,孙 燕. ER、PR 和 NF-κB 在宫腔粘连子宫内膜组织中的表达及意义[J]. 广西医科大学学报,2016,33(4):580-583.

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

[54] Rabau E,David A. Intrauterine adhesions: etiology,prevention,and treatment[J]. Obstet Gynecol,1963,22:626-629.

[55] Czernobilsky B. Endometritis and infertility[J]. Fertil Steril,1978,30(2):119-130.

[56] Schenker JG,Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal[J]. Fertil Steril,1982,37(5):593-610.

[57] Shaffer W. Role of uterine adhesions in the cause of multiple pregnancy losses[J]. Clin Obstet Gynecol,1986,29(4):912-924.

[58] Jensen PA,Stromme WB. Amenorrhea secondary to puerperal cyrettage (Asherman's syndrome) [J]. Am J Obstet Gynecol,1972,113(2):150-157.

[59] Polishuk WZ,Anteby SO,Weinstein D. Puerperal endometritis and intrauterine adhesions[J]. Int Surg,1975,60(8):418-420.

[60] 李艳娟,徐大宝. Toll 样受体 4 在宫腔粘连患者子宫内膜中的表达[J]. 现代妇产科进展,2012,21(5):373-375.

[61] Liu F,Zhu Z,Li P,et al. Creation of a female rabbit model for intrauterine adhesions using mechanical and infectious injury[J]. J Surg Res,2013,183(1):296-303.

责任编辑:方 济)