

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.16.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230720.1006.006\(2023-07-20\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230720.1006.006(2023-07-20))

宫腔粘连发病机制的研究进展*

刘昫华,朱宏涛 综述,胡建国[△]审校
(重庆医科大学附属第二医院妇产科,重庆 400072)

[摘要] 宫腔粘连(IUA)是多种因素导致子宫内膜损伤从而使子宫内膜纤维化的一种疾病,其容易导致女性闭经、不孕,严重危害女性的生殖功能和生理健康。子宫腔操作史是 IUA 的主要病因,目前研究主要集中于 IUA 的临床病因和组织病因,其分子学发病机制仍有待研究。现有治疗方式对中重度 IUA 疗效有限,复发率较高,因此探索发病机制,进而制订靶向治疗方案是一种可行方向。本文参考国内外文献,对 IUA 发病机制的最新研究进展做一定的阐述,以为为宫腔粘连的治疗提供新思路。

[关键词] 宫腔粘连;纤维化;转化生长因子- β ;自噬;信号通路;综述

[中图分类号] R711.74 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)16-2535-05

Research progress on the pathogenesis of intrauterine adhesions*

LIU Yunhua, ZHU Hongtao, HU Jianguo[△]

(Department of Gynaecology and Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400072, China)

[Abstract] Intrauterine adhesion (IUA) is a condition in which multiple factors contribute to damage and thus progression to fibrosis of the endometrium. This condition can result in amenorrhea and infertility in women, posing a significant threat to their reproductive function and overall physical well-being. The history of uterine cavity operations is the main cause of IUA. Current researches primarily focus on the clinical and tissue etiology of IUA, while the molecular pathogenesis of this condition still requires further study. Existing treatment methods have a limited curative effect on moderate to severe IUA, and the recurrence rate is high. Therefore, it is feasible to explore the pathogenesis and develop a targeted treatment plan. In this paper, the latest research progress on the pathogenesis of IUA was described, with reference to domestic and foreign literatures, in order to provide new ideas for the treatment of IUA.

[Key words] intrauterine adhesion; fibrosis; transforming growth factor- β ; autophagy; signaling pathway; review

宫腔粘连(intrauterine adhesion, IUA)又称 Asherman 综合征,是一种常见的妇科疾病,1894 年 FRITSH^[1]最先报道了 1 例清宫术后继发闭经的病例,首次定义了 IUA。之后 ASHERMAN^[2]于 1948 年明确了结构性创伤和 IUA 之间的关系,于 1950 年提出了“创伤性 IUA”的概念。IUA 多由子宫内膜基层损伤导致的宫腔部分或全部闭塞引起,其临床表现通常为月经减少、闭经、盆腔疼痛、不孕或反复流产等。近年来,IUA 的病因、诊断、治疗等研究取得一定的进展。本文参考国内外文献,对 IUA 发病机制的最新研究进展进行一定阐述。

1 临床病因学

子宫腔操作史可能是 IUA 形成的主要因素,研究证明 94.3% 的 IUA 患者均有相关病史^[3]。除此之

外,年龄、种族、遗传、子宫疾病、阴道菌群等因素均会影响 IUA 的发生。研究显示,在微生物水平上,IUA 患者克雷伯菌属、希瓦菌属、乳酸杆菌的检出率均高于非 IUA 者^[4],不动杆菌检出率明显低于非 IUA 患者,提示子宫内膜微生物群变异可能是 IUA 的发病原因之一。

2 组织学病因

子宫内膜的修复机制目前有 3 种假说,分别是残存内膜上皮分裂增生、子宫内膜干细胞分化和间质-上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET),这 3 种机制共同维持着内膜的正常形态和功能。子宫内膜包括功能层和基底层,正常月经时只有功能层受卵巢激素影响而发生剥脱,孕激素撤退导致的炎症反应与炎症激活的修复作用同时进行,最终达到平衡。而

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82103250)。

作者简介:刘昫华(1998-),在读硕士研究生,主要从事妇产科研究。

[△] 通信作者,E-mail:angeljianguo@hospital.cqmu.edu.cn。

宫腔操作导致的医源性损伤通常伤口深达基底层,正常的内膜组织残留过少,细胞数量减少、功能受损,局部缺血缺氧导致活性氧增加^[5],同时I型胶原蛋白过度沉积,炎症反应与修复作用的平衡被打破,最终导致IUA发生。

3 分子学病因

3.1 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路

目前研究认为,纤维细胞增生异常活跃是IUA的主要发病机制,其中TGF- β 是经典的促纤维化因子,与IUA的发生密切相关^[6]。TGF- β 超家族是一个结构相关的蛋白家族,Smad蛋白是TGF- β 超家族下游最重要的细胞内信号转导蛋白之一。在纤维化过程中,TGF- β 超家族的二聚配体与细胞膜表面的I型和II型受体结合成为异四聚体并使受体磷酸化,活化的受体激活Smad2和Smad3,这些效应子与Smad4结合转移至细胞核参与调节靶基因的转录^[7],这种机制主要发生于活化的成纤维细胞和肌成纤维细胞内^[8]。在各种器官的动物实验中,抑制TGF- β 均可以达到明显的抗纤维化效果^[9-10]。目前针对TGF- β 相关通路的靶向治疗主要包括抑制五羟色胺^[11]、干扰TGF- β 受体^[12]、核受体^[13-14]等。TGF- β 通路已经是公认的纤维化核心通路,针对TGF- β 通路多个下游靶点的联合治疗将是未来方向之一。

维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)是核受体超家族中的一员,其配体1,25-二羟维生素D₃[1,25-(OH)₂D₃]是一种来源于维生素D₃的代谢活性激素。VDR可以与磷酸化的Smad3结合,减少Smad靶基因转录,从而抑制TGF-Smad通路^[15],这与纤维化的发病息息相关。1,25-(OH)₂D₃可以通过抑制人肺泡上皮中的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)来减弱TGF- β 诱导的促纤维化作用^[16],反之,缺乏维生素D也会诱导纤维化疾病发生^[17]。值得注意的是,补充维生素D时需要监测体内1,25-(OH)₂D₃前体即25羟维生素D[25(OH)D]的含量,有研究证实过量25(OH)D会加重间质细胞纤维化程度^[18]。

微RNA(microRNA, miR)是一种是长约22个核苷酸的非编码RNA,广泛存在于各种生物中。LI等^[19]用miR-29b模拟物分别转染经TGF- β 1刺激前后的胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)并观察细胞内纤维化相关因子 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、I型胶原 α 1链(collagen type 1 α 1, COL1A1)及磷酸化Smad2/3(p-Smad2/3)的表达水平,实验结果证实miR-29b可以从mRNA和蛋白水平抑制纤维化相关因子的表达,同时抑制ESC向肌成纤维细胞的转化,减缓纤维化进程。NING等^[20]分析比较了正常子宫内膜组织和IUA患者内膜组织的miR表达谱和纤维化相关因子表达水平,结果显示IUA患者子宫内膜组织中miR-326下调,miR-326水

平与TGF- β 1、 α -SMA和COL1A1表达水平呈负相关;而miR-326的过表达可以通过抑制IUA患者ESCs中TGF- β 1的表达来阻断TGF- β 1/Smad3信号通路的激活。以上结果显示,miR可能成为IUA治疗的潜在靶点。

自噬在细胞内普遍存在,正常情况下能够清除细胞的代谢废物和老旧细胞器,此过程能够为细胞提供部分能量并更新细胞器。ZHOU等^[21]比较了IUA患者和正常子宫内膜周期者的转录谱,发现IUA患者子宫内膜上皮细胞和基质细胞的自噬水平均明显降低,其中上皮细胞的自噬受损更为明显,且自噬水平与EMT进程呈负相关。自噬可以被(extracellular matrix, ECM)中胶原的沉积激活,通过降解和重吸收作用促进胶原分解及成熟TGF- β 1的降解,最终延缓纤维化进展^[22]。然而,TGF- β 1的过度抑制也可能导致全身性的炎症和免疫性疾病,自噬作用过强也会导致正常细胞器的损伤,如何平衡TGF- β 和自噬的关系,以及如何将药物作用范围限制在损伤部位仍是需要攻克的难题。

3.2 Wnt信号通路

Wnt信号通路参与细胞正常发育,肿瘤发生、发展等多项生理活动,包括经典通路、非经典细胞极性通路和非经典钙信号通路3种不同的Wnt信号通路^[23]。其中经典通路为Wnt/ β -连环素(β -catenin)信号通路,它参与细胞生长凋亡与肿瘤发生、发展,与心、肾、肝、肺等多种器官的纤维化有关^[24]。有研究显示,四氯化碳(CCl₄)诱导的肝纤维化小鼠中Polo激酶1(PLK1)升高,抑制PLK1可以减少肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化并促进其凋亡,而PLK1介导的HSC活化则必须有Wnt/ β -catenin信号通路参与^[25]。Wnt/ β catenin通路与RAS/TGF- β /Smad通路间的互相干扰在组织纤维化中起重要作用,通过调节Wnt/ β -catenin通路和ECM形成,可以有效抑制TGF- β 对人ESC的促纤维化作用^[26]。

3.3 Sonic hedgehog(SHH)通路

Hedgehog(HH)通路最初在果蝇中被发现,它是一种进化上高度保守的通路^[27]。一般脊椎动物中存在3种HH同源基因:SHH、desert hedgehog(DHH)和Indian hedgehog(IHH),这3种基因分别编码3种配体。其中,SHH被认为和多种器官纤维化进程相关^[28-30]。当SHH与细胞表面受体Patched(Ptc)结合时,经典的SHH通路被激活,导致Ptc抑制的G蛋白偶联受体Smoothed(SMO)释放。随后SMO诱导Gli转录因子在核内积累,触发大量影响细胞周期进程、EMT的靶基因激活^[31]。CHUNG等^[32]培养了在肝内稳定表达SHH配体的小鼠,实验结果显示:SHH肝脏I型胶原、 α -SMA、EMT标志物、TGF- β 1表达明显增加,肝纤维化相关基因如基质金属蛋白酶组织抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)和基质金属蛋白酶-9(matrix

metalloproteinase-9, MMP-9)也在 SHH 肝脏中上调,提示 SHH 表达导致了 ECM 的积累和纤维化信号的激活。

SHH 通路还存在非经典途径,即 Gli 可以绕过经典的 HH 配体和受体被激活。LIANG 等^[33]用 Gli 抑制剂、SMO 抑制剂处理肺纤维化小鼠,并制造选择性耗尽 Gli2 的成纤维细胞,以此分析 Gli2 与 TGF- β 信号转导的关系,结果显示:TGF- β 可以通过 Smad3 上调 Gli2 并诱导 Gli2 的核积累,Gli2 成纤维细胞特异性敲除可以保护小鼠免受纤维化诱导。这项研究结果提示,Gli2 可以整合 SHH 途径和 TGF- β 途径的信号并促进组织纤维化。LIN 等^[34]实验验证了激活的 Gli2 可促进子宫内膜纤维化的假设。以上表明,Gli2 是 SHH 非经典通路中促进纤维化进程的主要激活因子,可能成为未来治疗的主要靶点。

3.4 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)信号通路

mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,也是重要的自噬调节剂。mTOR 通常以 mTOR 复合体(mTORC)的形式存在,mTORC 包括 mTORC1 和 mTORC2,其中 mTORC1 负责调控细胞周期和蛋白质的合成,与自噬相关。生理状态下,mTORC1 处于激活态,抑制自噬表达;细胞受损时 mTORC1 被抑制,自噬活性增强^[35]。正向调控 mTOR 的通路包括磷脂酰肌醇 3-激酶(P13K)/蛋白激酶 B(AKT)/mTOR 通路、钙离子信号通路、环腺苷酸(cAMP)/蛋白激酶 A(PKA)信号通路等,负向调控 mTOR 的通路有 AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)/结节性硬化复合物 1/2(TSC1/2)/mTOR 通路、内质网应激(ER stress)通路、缺氧-低氧诱导因子(hypoxia-HIF)通路等,p53 根据其所处位置可以发挥双向调控作用。

AMPK 主要作用是维持细胞代谢的能量平衡。AMPK 和 mTORC1 通过感知细胞内的三磷酸腺苷(ATP)和营养(葡萄糖和氨基酸)水平,在平衡细胞能量动态平衡中发挥重要作用^[36],它们也是触发自噬的关键上游调节因子。ZHANG 等^[37]在体内实验中创建了特异性 mTOR 敲除骨关节炎小鼠作为实验组,并建立对照组进行比较,结果显示实验组小鼠的滑膜纤维化程度明显减轻,提示 mTOR 消失导致自噬增加有利于减缓纤维化进程;在体外实验中用雷帕霉素处理了人骨关节软骨细胞并监测自噬相关蛋白,体内外结果均显示 mTOR 抑制或缺失导致了骨关节炎滑膜细胞中 AMPK1 和 UNC-51 样激酶 1(ULK1)的上调,自噬通量升高,提示 mTOR 抑制自噬的能力可能通过 ULK1/AMPK1 途径实现。

mTORC1 通路可以接受多个方向的细胞刺激信号来调控能量物质的合成和自噬,这个优点使其成为极有研究价值的药理学靶点。WEI 等^[38]在体外实验中发现于子宫内膜基质细胞系(T-HESC)中,SHH 通路通过磷酸化 AKT(pAKT)-mTORC1 轴对自噬

的启动起负性调节作用,而自噬也可以通过介导 I 型胶原蛋白降解调节 SHH 通路介导的子宫内膜纤维化;体内实验部分印证了这项结论,诱导自噬可以减轻 IUA 模型中的纤维化,但是纤维化并不能被短期治疗完全缓解。另一项实验结果发现,碘甲状腺原氨酸脱碘酶 2(type 2 iodothyronine deiodinase,DIO2)及甲状腺素三碘甲腺原氨酸(triiodothyronine,T3)可以通过抑制丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶(MAPK/ERK)-mTOR 通路维持自噬活性,减轻子宫内膜纤维化;与体外结果不同,用氯喹抑制小鼠模型的自噬仅导致轻度 EMT^[21]。以上表明,自噬状态的确能够影响子宫内膜纤维化进程,然而仅通过自噬消除纤维化并不完整,自噬作用于纤维化的具体机制仍有待研究。

3.5 其他途径

研究表明,与 IUA 相关的通路还包括 Hippo 信号通路、Rho/Rho 激酶(Rho/ROCK)信号通路、核因子 κ B(NF- κ B)信号通路等。子宫内膜纤维化的重要特征是上皮/成纤维细胞-成纤维细胞转化,Hippo 信号是该转化过程的关键调节因子,也是雌激素作用于干细胞的增殖分化必经通路之一^[39]。此外,XUE 等^[40]研究发现,与正常子宫内膜相比,IUA 子宫内膜组织中 NF- κ B 通路活性明显增强并与 TGF- β 表达呈正相关,提示 TGF- β 可能通过激活 NF- κ B 通路而发挥作用。以上各种信号通路并非完全独立,而是互相影响共同作用于 IUA 的发展,且各信号通路互相作用的机制并未完全阐明,尚需更多研究。

4 小 结

IUA 是一种普遍存在,且严重影响女性生育功能和生活质量的疾病。有创宫腔操作是 IUA 最常见的病因,创伤形成后炎症因子过度激活导致胶原蛋白沉积形成纤维化是其基本发病机制。然而 IUA 的发病机制错综复杂,各种纤维化相关因子对病程影响的研究也只是开启了冰山一角,目前自噬相关的纤维化在肝、肾、肺等器官的研究已日趋完善,但相关靶点在子宫内膜纤维化的治疗中是否适用还有待研究。在诊疗中,影响 IUA 预后的因素仍未十分明确,尚需更多临床研究。目前干细胞治疗还面临着取材方式、感染风险等诸多问题,移植方式、剂量也并无统一标准,但就已有研究来看,干细胞拥有广阔的应用前景。相信随着研究的发展,能够从根本上逆转纤维化进程、缩短患者病程、减轻患者痛苦的靶向治疗将逐渐成为主要治疗手段。

参考文献

- [1] FRITSCH H. A case of complete loss of the birth cavity after scratching [J]. Zentralbl Gynaekol,1894,18:1337-1342.
- [2] ASHERMAN J G. Amenorrhoea traumatica (atreti-

- ca[J]. *J Obstet Gynaecol Br Emp*, 1948, 55(1):23-30.
- [3] 许阡, 王祎祎, 臧春逸. 宫腔粘连临床病因学及诊疗研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2021, 48(2):224-229.
- [4] QIU T, LIU L, ZHOU H, et al. Analysis of endometrial microbiota in intrauterine adhesion by high-throughput sequencing[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(3):195.
- [5] HAM J, KIM J, BAZER F W, et al. Silibinin-induced endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction suppress growth of endometriotic lesions[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4):4327-4341.
- [6] ABUDUKEYOUMU A, LI M Q, XIE F. Transforming growth factor- β 1 in intrauterine adhesion[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2020, 84(2):e13262.
- [7] DERYNCK R, BUDI E H. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling[J]. *Sci Signal*, 2019, 12(570):eaav5183.
- [8] BUDI E H, SCHAUB J R, DECARIS M, et al. TGF- β as a driver of fibrosis: physiological roles and therapeutic opportunities [J]. *J Pathol*, 2021, 254(4):358-373.
- [9] ZHAO J, CHAN Y C, HE B, et al. A patent herbal drug Yi-Shen-Hua-Shi granule ameliorates C-BSA-induced chronic glomerulonephritis and inhabits TGF β signaling in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 236:258-262.
- [10] LAFYATIS R. Transforming growth factor β : at the centre of systemic sclerosis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(12):706-719.
- [11] SNIDER J C, RILEY L A, MALLORY N T, et al. Targeting 5-HT_{2B} receptor signaling prevents border zone expansion and improves microstructural remodeling after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2021, 143(13):1317-1330.
- [12] WANG J, LAI X, YAO S, et al. Nestin promotes pulmonary fibrosis via facilitating recycling of TGF- β receptor I[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(5):2003721.
- [13] AGARWAL R, KOLKHOF P, BAKRIS G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(2):152-161.
- [14] ZHANG Z, GUO M, LI Y, et al. RNA-binding protein ZFP36/TTP protects against ferroptosis by regulating autophagy signaling pathway in hepatic stellate cells[J]. *Autophagy*, 2020, 16(8):1482-1505.
- [15] LU W, LI X, LIU N, et al. Vitamin D alleviates liver fibrosis by inhibiting histidine-rich calcium binding protein (HRC)[J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 334:109355.
- [16] JIANG F, YANG Y, XUE L, et al. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ attenuates TGF- β -induced pro-fibrotic effects in human lung epithelial cells through inhibition of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Nutrients*, 2017, 9(9):980.
- [17] ZERR P, VOLLATH S, PALUMBO-ZERR K, et al. Vitamin D receptor regulates TGF- β signalling in systemic sclerosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(3):e20.
- [18] KUSUNOKI Y, MATSUI I, HAMANO T, et al. Excess 25-hydroxyvitamin D₃ exacerbates tubulointerstitial injury in mice by modulating macrophage phenotype[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(5):1013-1029.
- [19] LI J, DU S, SHENG X, et al. MicroRNA-29b inhibits endometrial fibrosis by regulating the Sp1-TGF- β 1/Smad-CTGF axis in a rat model [J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(3):386-394.
- [20] NING J, ZHANG H, YANG H. MicroRNA-326 inhibits endometrial fibrosis by regulating TGF- β 1/Smad3 pathway in intrauterine adhesions[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2):2286-2292.
- [21] ZHOU Z, WANG H, ZHANG X, et al. Defective autophagy contributes to endometrial epithelial-mesenchymal transition in intrauterine adhesions[J]. *Autophagy*, 2022, 18(10):2427-2442.
- [22] LIU N, FENG J, LU X, et al. Isorhamnetin inhibits liver fibrosis by reducing autophagy and inhibiting extracellular matrix formation via the TGF- β 1/Smad3 and TGF- β 1/p38 MAPK pathways[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019:6175091.
- [23] ABOU ZIKI M D, MANI A. The interplay of canonical and noncanonical Wnt signaling in metabolic syndrome[J]. *Nutr Res*, 2019, 70:18-25.
- [24] HU H H, CAO G, WU X Q, et al. Wnt signaling pathway in aging-related tissue fibrosis and therapies[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 60:101063.
- [25] CHEN Y, CHEN X, JI Y R, et al. PLK1 regulates hepatic stellate cell activation and liver fibrosis through Wnt/ β -catenin signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(13):7405-

- 7416.
- [26] LIU L, CHEN G, CHEN T, et al. si-SNHG5-FOXF2 inhibits TGF- β 1-induced fibrosis in human primary endometrial stromal cells by the Wnt/ β -catenin signalling pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):479.
- [27] NÜSSLEIN-VOLHARD C, WIESCHAUS E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*[J]. *Nature*, 1980, 287(5785):795-801.
- [28] LIU M W, SU M X, TANG D Y, et al. Ligustrazin increases lung cell autophagy and ameliorates paraquat-induced pulmonary fibrosis by inhibiting PI3K/Akt/mTOR and hedgehog signalling via increasing miR-193a expression[J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1):35.
- [29] ZHANG Q, WANG L, WANG S, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):78.
- [30] ZHOU X, WANG P, MA Z, et al. Novel interplay between sonic hedgehog and transforming growth factor- β 1 in human nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2020, 28(2):154-160.
- [31] 王奕翔, 武露明, 王一青, 等. 音猬因子信号通路在宫腔粘连纤维化中的研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2021, 40(3):247-251.
- [32] CHUNG S I, MOON H, JU H L, et al. Hepatic expression of Sonic Hedgehog induces liver fibrosis and promotes hepatocarcinogenesis in a transgenic mouse model[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(3):618-627.
- [33] LIANG R, ŠUMOVÁ B, CORDAZZO C, et al. The transcription factor GLI2 as a downstream mediator of transforming growth factor- β -induced fibroblast activation in SSc [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(4):756-764.
- [34] LIN X, ZHANG Y, PAN Y, et al. Endometrial stem cell-derived granulocyte-colony stimulating factor attenuates endometrial fibrosis via sonic hedgehog transcriptional activator Gli2 [J]. *Biol Reprod*, 2018, 98(4):480-490.
- [35] 李建省, 王英明, 闫燕顺, 等. 自噬在肾间质纤维化中的作用及中药干预研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(19):274-282.
- [36] CHUN Y, KIM J. AMPK-mTOR signaling and cellular adaptations in hypoxia [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):9765.
- [37] ZHANG Y, VASHEGHANI F, LI Y H, et al. Cartilage-specific deletion of mTOR upregulates autophagy and protects mice from osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7):1432-1440.
- [38] WEI C, PAN Y, ZHANG Y, et al. Overactivated sonic hedgehog signaling aggravates intrauterine adhesion via inhibiting autophagy in endometrial stromal cells [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9):755.
- [39] ZHANG S, LI P, YUAN Z, et al. Platelet-rich plasma improves therapeutic effects of menstrual blood-derived stromal cells in rat model of intrauterine adhesion [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):61.
- [40] XUE X, CHEN Q, ZHAO G, et al. The overexpression of TGF- β and CCN2 in intrauterine adhesions involves the NF- κ B signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12):e0146159.

(收稿日期:2022-12-30 修回日期:2023-04-22)

(编辑:冯甜)

(上接第 2534 页)

- [64] WANG A, YANG Q, LI Q, et al. Ginkgo Biloba L. extract reduces H₂O₂-induced bone marrow mesenchymal stem cells cytotoxicity by regulating mitogen-activated protein kinase(MAPK) signaling pathways and oxidative stress [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:3159.
- [65] ZHANG F, PENG W, ZHANG J, et al. PARK7 enhances antioxidative-stress processes of BM-SCs via the ERK1/2 pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2021, 122(2):222-234.
- [66] WONG S K, CHIN K Y, IMA-NIRWANA S. Quercetin as an agent for protecting the bone: a review of the current evidence [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17):6448.

(收稿日期:2022-12-01 修回日期:2023-04-15)

(编辑:张芃捷)