

宫腔粘连大鼠模型研究进展

黄少凤¹, 林 忠², 朱雪红², 刘姝岑¹, 宾 力²

(1. 广西中医药大学, 南宁 530200; 2. 广西壮族自治区生殖医院, 南宁 530218)

[摘要] 完整的内膜及适当的内膜厚度是子宫生殖功能正常的必要条件。宫腔粘连 (intrauterine adhesion, IUA) 可致患者反复流产及不孕等, 严重影响患者的正常生育功能。目前, 对于IUA的治疗方式有手术消除、使用雌激素等, 但存在治疗效率较低、易复发、妊娠率仍然较低等问题。IUA发生、发展的具体机制及子宫内膜受损后的修复机制尚不明晰, 建立合适的动物模型有助于开展人类IUA各方面的研究。本文介绍了近些年IUA大鼠模型的造模方法, 包括物理机械损伤法、化学法、生物损伤法、联合损伤法, 然后从模型成模率、稳定性、IUA发病机制等方面阐述其适用情况, 并探讨评价建模成功与否的观察指标, 以期为从事相关领域研究的专业人员选择合适的造模方法提供有益的参考。总的来说, 妊娠大鼠的反复内膜受损与感染联合模型或许能更贴合临床多次流产、刮宫术后合并感染引起的IUA。

[关键词] 宫腔粘连; 动物模型; 大鼠

[中图分类号] Q95-33; R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2022)06-0560-06

Research Progress in Rat Models of Intrauterine Adhesion

HUANG Shaofeng¹, LIN Zhong², ZHU Xuehong², LIU Shuchen¹, BIN Li²

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. The Reproductive Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530218, China)

Correspondence to: LIN Zhong (ORCID: 0000-0002-4661-306X), E-mail: uters@126.com

[ABSTRACT] Intact endometrium and proper endometrial thickness are the necessary conditions for normal uterine reproductive function. Intrauterine adhesion (IUA) can cause recurrent abortion and infertility, which seriously affects the normal reproductive function of patients. At present, the treatment methods for IUA include surgery elimination and use of estrogen, but there are problems such as poor effectiveness, high rate of recurrence, and still with low pregnancy rate. The specific pathogenesis and developmental mechanism of IUA and the repair mechanism of damaged endometrium are still unclear. Establishing an appropriate animal model is conducive to the research of human IUA in all aspects. Here, we introduced the common rat models of IUA in recent years, including physical and mechanical damage method, chemical damage method, biological damage method and combined damage method, and described its application from the aspects of modeling rate, stability, and pathogenesis of IUA, and discussed the observation indexes to evaluate the success of modeling, in order to provide useful reference for selecting appropriate modeling methods. Generally, the combined model of repeated endometrial damage and infection of pregnant rats may be more suitable for the clinical IUA caused by multiple abortions and infections after curettage.

[Key words] Intrauterine adhesion; Animal model; Rat

[基金项目] 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题“自体月经血来源子宫内膜干细胞宫腔内移植治疗中重度宫腔粘连的研究”(Z20190031); 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目“HA-Gel对中度IUA术后子宫内膜厚度、动脉血流、ER、PR、CD38、CD138表达的影响”(S2021033)

[第一作者] 黄少凤(1994—), 女, 硕士研究生, 主要研究领域为妇产科学(生殖医学)。E-mail: 1049376121@qq.com

[通信作者] 林 忠(1968—), 女, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 妇科微创诊疗及生殖整复诊疗。E-mail: uters@126.com。ORCID: 0000-0002-4661-306X

宫腔粘连 (intrauterine adhesion, IUA), 又称 Asherman 综合征, 是由于刮宫术、宫腔手术等引起子宫内膜基底层受损, 发生纤维化, 最终导致宫腔或(和)宫颈部分甚至全部闭塞, 其临床表现主要为月经过少、闭经、不孕、流产、周期性腹痛和体外受精后植入不良等, 严重损害女性生殖健康^[1-2]。针对 IUA 患者, 临床上以手术治疗和雌激素药物治疗为主, 但治疗效果并不理想, 且缺乏有效的防治手段。因此, 需要对 IUA 的病理机制及其干预靶点等进行深入研究。然而目前还缺乏国际标准的动物模型建立方案^[3]。大鼠由于繁殖能力强、遗传背景明确、经济、个体差异小等原因, 常用于 IUA 造模^[4]。现有的 IUA 动物模型主要是通过物理方法机械损伤动物子宫内膜组织建立,

但由于实验目的不同以及对模型的长期稳定性研究较少, 还需学者斟酌使用造模方法。本文对各种 IUA 大鼠模型建立方法及其适用情况进行综述, 以供同行参考。

1 动物的选择

现用 IUA 模型的实验动物主要是非人灵长类、小鼠、大鼠、新西兰白兔、犬类等^[5]。其中, 猿猴等非人灵长类的基因谱、雌性生殖周期与人类最为接近, 但资金和时间成本较高, 难以普及。小鼠、大鼠及新西兰白兔等来源明确, 基因型稳定, 是目前 IUA 造模最常用的实验动物 (表 1)。

表 1 不同实验动物在宫腔粘连模型中应用的特点
Table 1 Characteristics of different experimental animals used in intrauterine adhesion models

动物种类 Animal species	繁殖能力 Fertility	生殖周期 Reproductive cycle	价格 Price	遗传背景 Genetic background	操作难度 Operation difficulty	试验周期 Test cycle
小鼠 Mouse	生育力强, 多产	妊娠期及经期短	低廉	来源明确, 基因型稳定	易操作	短
大鼠 Rat	生育力强, 多产	妊娠期及经期短	低廉	来源明确, 基因型稳定	易操作	短
新西兰白兔 New Zealand white rabbit	生育力强, 多产	妊娠期长短不定 (32 ~ 36 d)	一般	来源明确, 基因型稳定	易操作	短
比格犬 Beagle	季节性繁殖, 每窝产仔数 相对较少	妊娠期约 55 ~ 65 d, 经期 约 7 ~ 14 d	较高	有近亲繁殖因素存在, 组织 学背景资料不足	难操作	中等
非人灵长类 Non-human primate	每胎产仔数相对很少	妊娠期及经期与人类相 近	昂贵	组织学背景资料不足	难操作	长

2 IUA 大鼠模型的造模方法

2.1 术前处理

使实验动物处于统一的动情周期, 常用的方法是直接给予外源性雌激素 (灌胃或肌肉注射己烯雌酚、戊酸雌二醇、苯甲酸雌二醇等) 或予以孕马血清促性腺激素 (pregnant mare serum gonadotropin, PMSG) 注射, 并采用连续阴道涂片法确认。但这一方法的实际操作难度大, 且易增加试验损耗。李玲等^[6]在大鼠非动情期造模亦取得了成功, 但目前尚缺乏比较大鼠动情期与非动情期 IUA 造模效果的文献报告。

2.2 造模方法

IUA 动物模型的建立方法主要包括物理损伤法 (机械损伤、热水损伤、短时断卵巢动脉等)、化学损伤法 (宫腔注射 95% 乙醇、苯酚胶浆、三氯乙酸等)、

生物损伤法, 以及以上方法的联合使用。

2.2.1 物理机械损伤法

物理机械损伤法一般用于模拟 IUA 病因中的子宫内膜创伤, 包括妊娠相关的内膜创伤或者子宫内手术操作导致的内膜创伤。该方法成模时间大约为 7 d, 成模率受手术操作者经验、手术器械和实验条件的限制, 一致性和可重复性较差。

陈醒等^[7]发现, 用刀片刮除双侧子宫内的大鼠, 术后 7 d 可观察到重新长出的子宫内膜; 而刮除双侧子宫内膜和间质层处理的大鼠, 术后 28 d 仍表型稳定。因此, 在采用此法造模时应注意刮宫深度及实验时长。Guo 等^[8]使用剪刀破坏大鼠的子宫内膜, 成功建立了 IUA 模型, 验证了此法具有一定的可行性, 但仍不适合模拟临床 IUA 发病机制。Feng 等^[9]将妊娠 13 ~ 15 d 大鼠的胚胎完整取出, 用刮匙搔刮一侧宫腔,

另一侧宫腔不做处理（作为对照），建立了可模拟流产与刮宫所致IUA的大鼠模型。该模型贴近临床孕妇产后子宫壁薄且软，以及流产后卵巢功能未恢复的特点，包括子宫内膜变薄，腺体数量逐渐减少，转化生长因子 β （transforming growth factor- β , TGF- β ）表达增强，纤维化面积比率显著增加，部分宫腔甚至可见肌性粘连。张斯文^[10]也得到了相似的研究结果。除了机械搔刮内膜，Xu等^[11]用电动手术刀对新西兰白兔一侧子宫角进行电凝损伤处理，从而建模，可模拟目前宫腔手术中电热损伤造成的子宫内膜及血管受损情况；但目前尚无报告用此方法对大鼠造模。以上实验操作对子宫浆膜、子宫肌层及子宫内膜均有破坏，若要模拟单纯的刮宫术，需用微创手术方法进行操作。

2.2.2 化学损伤法

化学损伤法是通过化学试剂灌注宫腔，进而破坏子宫内膜，其严重程度较机械损伤法易于控制，一般用于模拟中重度IUA，其模型具有较好的一致性和可重复性。该方法成模时间约7~10 d。该建模方法是：做好术前相关操作后，打开大鼠腹腔，缓慢挑出“Y”型子宫，动脉夹夹闭每侧子宫上下两端，从子宫最下端进针注射0.3 mL 95%乙醇溶液，停留4 min后，吸出乙醇，并用生理盐水冲洗，完成后关腹并进行后续处理^[12]。

韩华等^[13]通过注射95%乙醇溶液成功建立IUA大鼠模型，并观察到子宫内膜腺体形成和整合素 $\beta 3$ 表达均受到明显抑制，降低子宫内膜的容受性。南楠等^[14]发现，用95%乙醇溶液处理15~30 s，对子宫内膜的损伤可能更贴近临床刮宫的损伤程度。此外，也有学者报告：可将苯酚胶浆剂注射到大鼠双侧宫角，但对子宫内膜产生不可逆损伤，也不完全符合人类IUA的病因及发展过程^[15]。

2.2.3 生物损伤法

利用异物遗留动物体内引起炎症反应的方法构建IUA动物模型，可用于探索IUA发病机制中的炎症相关标志物或治疗方法。但单纯感染损伤的子宫内膜细胞可短时间内再生，该模型稳定性欠佳，成模率较低。单纯宫腔留置脂多糖损伤法较少使用。该造模方法是：将外科棉线浸泡于6 mg/L脂多糖24 h，随后通过子宫切口将脂多糖手术缝合线插入子宫腔48 h，其尾端穿过腹壁放置，肌肉层保留在皮肤表面。异物遗留于大鼠体内可激发其免疫系统发生炎症反应，分泌白细胞介素、溶酶体、组胺等炎症介质及大量细胞外介质，最终引起子宫内膜纤维化及粘连^[16]。

蔡慧华等^[17]报告，利用该法所建立的大鼠IUA模型，在手术缝线拆除7 d后，子宫内膜上皮细胞覆于宫腔表面，仍可见较多腺体，部分间质暴露，并伴有炎症改变，纤维化面积较小，其模型炎症改变及纤维化程度明显不及机械损伤+脂多糖感染双重损伤法建立的IUA模型。

2.2.4 联合损伤法

可建立联合多种发病机制的IUA模型，理论上其稳定性及成模率较单一机制形成的模型更佳，最常使用机械损伤联合不同感染方法建模，可用于探索各种治疗方法的长期疗效。该造模方法是：用刮匙搔刮大鼠中上2/3子宫内膜直至感到宫壁粗糙，并用浸有10 mg/L脂多糖的棉线置于宫腔48 h，其中一端置于一侧宫角，另一端固定于皮肤^[18]。有研究者指出：机械损伤联合缺血再灌注损伤感染的纤维化面积比率的变异系数（coefficient of variation, Cv）值明显小于机械损伤联合单纯感染及单纯机械损伤，稳定性更佳，且可避免再次开腹，应用性更佳^[19-20]。同时，刘丹等^[21]指出：宫腔损伤+切除双侧卵巢的低雌激素状态、宫腔损伤+感染+低雌激素状态亦可获得比宫腔损伤+感染更稳定的IUA模型。

2.3 各种造模方法的适用情况比较

IUA动物模型对研究其发病机制、子宫内膜修复方式、预防与治疗手段均有重大意义，其造模方法逐渐实现了由单一到联合的发展进化。尽管如此，现有的造模方法仍然都有各自的不足之处。因此，以实验目的和可行性作为选择条件，综合权衡各种模型方法的利弊，才能充分发挥不同造模方法的优势（表2）。

3 模型评价

3.1 判断模型建立成功与否的标准

目前，国际上无统一的IUA模型建立成功标准，多数报告建模是否成功主要取决于子宫内膜纤维化程度及腺体数量。

3.2 观察指标及方法

3.2.1 大体观察

肉眼观察大鼠的精神状态、毛色质量、饮食情况、活动变化及生育能力。处死后解剖观察大鼠子宫柔软度、弹性、宫壁是否光滑、有无宫腔积液、血块、宫腔闭塞情况等。Xu等^[22]建立IUA模型后可观察不同时间段宫腔粘连引起的变化情况，以此评估模型稳定性。另外，进行实验时，可将IUA模型大鼠、无处理雌性大鼠与生殖能力正常的雄性大鼠交配，对比不同

表2 建立宫腔粘连动物模型不同方法的适用情况

Table 2 Comparison of the application of different methods to establish animal models of intrauterine adhesion

造模方法	适用情况
Modeling methods	Application
机械损伤法	模拟子宫内膜创伤(包括妊娠相关的内膜创伤或者子宫内手术操作导致的内膜创伤)导致的IUA,用于IUA发病机制、子宫内膜修复方式、预防和治疗方法的探索
Mechanical damage method	
化学损伤法	大多用于模拟中重度IUA,用于探索不同治疗手段对中重度IUA动物的疗效
Chemical damage method	
生物损伤法	可模拟感染引起的IUA,用于探索IUA发病机制中的炎症相关标志物或治疗方法
Biological damage method	
联合损伤法	可模拟多样化病因的IUA,其中物理机械损伤法+感染模型更切合IUA临床常见病因,且稳定性佳,可用于探索IUA的发病机制、子宫内膜修复方式及各种治疗手段的疗效及长期预后
Combined damage method	

组别大鼠进入妊娠状态所需时间及胚胎植入情况。

3.2.2 组织学观察

HE染色可见大鼠子宫内膜变薄,结构松散,内膜层坏死,单位面积腺体数减少,腔上皮和腺上皮细胞结构不完整,间质减少,宫腔不同程度粘连^[23]。Cheng等^[24]采用Masson染色法检测子宫组织纤维化的程度,染色结果显示,造模后纤维化面积比率升高,而单独使用富血小板血浆或联合体外冲击波的治疗方法可抑制IUA大鼠纤维化程度及炎症标志物。CK18免疫组织化学结果显示,造模成功后只有腺体上皮表达CK18。

3.2.3 荧光染色法观察

使用DAPI染料染色细胞核(蓝光),FITC(绿光)标记染色转化生长因子β1(transforming growth factor β1, TGF-β1)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases 9, MMP-9)的二抗,DAB(黄光)标记核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)抑制蛋白α(inhibitor α of NF-κB, IκB-α)和核转录因子P65,显示TGF-β1、IκB-α和P65的表达升高,刮宫后MMP-9的表达下降。Liu等^[25]研究发现准硅肺梭菌感染组的子宫内膜和阴道样本中胶原蛋白-1、Smad2和TGF-β1表达水平均显著降低,提示准硅肺梭菌对IUA大鼠具有保护作用。TGF-β1可激活Smad信号通路,促进细胞外基质增生、子宫内膜增殖及转化,进而引起受损子宫内膜愈合及瘢痕形成^[26-27]。MMP-9可促进细胞外基质降解及滋养细胞侵袭,有利于胚胎植入子宫蜕膜区^[28]。此外,MMP-9也可通过增加血管内皮生长因子生成与释放,促进血管生成^[29]。有研究猜测,由于多种炎性因子触发导致NF-κB通路被激活后,κB抑制因子激酶(inhibitor of kappa B kinase, IKK)活化,IκB-α磷酸化,NF-κB/IκB-α复合物中的NF-κB

被释放,而且由于P-IκB-α不断降解,NF-κB表达上调,反馈性促进IκB-α表达增加,当IκB-α表达增加超过一定阈值后自发发生磷酸化降解,激活NF-κB,促进P65的表达^[30-31]。

4 问题与展望

IUA动物造模方法丰富多样,但其稳定性、可重复性及与临床病因的相关性等仍有待改进,研究者需斟酌选用合适的造模方法。目前常用及推荐的造模方法为物理机械法联合脂多糖感染法、95%乙醇损伤法。造模动物大多是非妊娠状态动物,且均为一次性宫腔内膜损伤。笔者猜想,妊娠动物的反复内膜受损与感染联合模型或许能更贴合多次流产、刮宫术后合并感染引起的IUA。建立稳定的IUA大鼠模型有助于明确其发病机制,探索各种治疗手段(干细胞移植、电生理治疗、药物及酸性成纤维细胞生长因子1丝胶水凝胶材料、基质衍生因子-1α/E7修饰的胶原支架等生物材料)的疗效及预后评价,为临床应用提供动物实验证据,也有利于探索宫腔微环境对子宫内膜再生的影响,进一步完善治疗策略,减少IUA发病率及复发率,恢复生育力。但由于大鼠生殖系统生理与人类有很多差异,故选用灵长类等大型动物仍是必要的。

[作者贡献 Author Contribution]

黄少凤参与论文研究设计、收集资料 and 文稿写作;林忠指导论文研究设计,是基金获取者,并审核文稿;朱雪红和刘姝岑收集资料,并参与基金获取;宾力收集资料。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

[1] XIN L, ZHENG X, CHEN J, et al. An acellular scaffold

- facilitates endometrial regeneration and fertility restoration via recruiting endogenous mesenchymal stem cells[J]. *Adv Healthc Mater*, 2022: e2201680. DOI:10.1002/adhm.202201680.
- [2] ZHANG H H, ZHANG Q, ZHANG J, et al. Urinary bladder matrix scaffolds improve endometrial regeneration in a rat model of intrauterine adhesions[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(3): 988-996. DOI:10.1039/C9BM00651F.
- [3] GAN L, DUAN H, XU Q, et al. Human amniotic mesenchymal stromal cell transplantation improves endometrial regeneration in rodent models of intrauterine adhesions[J]. *Cytotherapy*, 2017, 19(5): 603-616. DOI: 10.1016/j.jcyt. 2017. 02.003.
- [4] PHD H C, MD H L, MD Y H. Interceed and estrogen reduce uterine adhesions and fibrosis and improve endometrial receptivity in a rabbit model of intrauterine adhesions[J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(9): 1208-1216. DOI: 10.1177/1933719116632923.
- [5] 许鑫鑫. 子宫性不孕相关兔宫腔粘连模型及人离体子宫灌注研究[D]. 济南: 山东大学, 2017.
- XU X X. A study on establishment of the rabbit intrauterine adhesions model related to uterine factor infertility and cold extracorporeal perfusion of human uterus[D]. Jinan: Shandong University, 2017.
- [6] 李玲, 单铁英, 刘聿谨, 等. 人经血干细胞移植对宫腔粘连组织中 α -SMA、TGF- β 1及钙粘蛋白E含量的影响[J]. *河北医药*, 2022, 44(15):2268-2271.
- LI L, SHAN T Y, LIU W J, et al. Effects of human menstrual blood stem cell transplantation on the levels of α -SMA, TGF- β 1 and E-cadherin in intrauterine adhesion tissues[J]. *Hebei Medical Journal*, 2022, 44(15):2268-2271.
- [7] 陈醒, 毛乐乐, 刁璐, 等. 大鼠子宫腔粘连模型的构建与改进[J]. *解剖学报*, 2019, 50(1):123-127. DOI:10.16098/j.issn.0529-1356.2019.01.021.
- CHEN X, MAO L L, DIAO H, et al. A rat model of intrauterine adhesion established by endometrial scraping[J]. *Acta Anat Sin*, 2019, 50(1): 123-127. DOI: 10.16098/j.issn. 0529-1356.2019. 01.021.
- [8] 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.
- [9] FENG Q, GAO B, ZHAO X, et al. Establishment of an animal model of intrauterine adhesions after surgical abortion and curettage in pregnant rats[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(4):56. DOI:10.21037/atm.2020.01.134.
- [10] 张斯文. 机械损伤法建立大鼠宫腔粘连模型[C]//2017年第五次世界中西医结合大会论文摘要集(下册). 广州, 2017: 366. DOI: 10.26914/c.cnkihy.2017.003732.
- ZHANG S W. Establishment of rat model of intrauterine adhesions by mechanical injury [C]//Abstracts of the 5th World Congress of Integrated Traditional and Western Medicine in 2017 (Volume II). Guangzhou, 2017: 366. DOI: 10. 26914/c.cnkihy.2017.003732.
- [11] XU X X, CAO L B, WANG Z, et al. Creation of a rabbit model for intrauterine adhesions using electrothermal injury[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2018, 19(5): 383-389. DOI: 10.1631/jzus. b1700086.
- [12] 郑嘉华, 赵双丹, 仝文博, 等. 两种宫腔粘连大鼠模型稳定性的比较[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(12): 1115-1123. DOI: 10. 3760/cma.j.cn101441-20200506-00261.
- ZHENG J H, ZHAO S D, QI W B, et al. Exploration of the stability of two rat models of uterine adhesion[J]. *Chin J Reprod Contracep*, 2021, 41(12): 1115-1123. DOI: 10.3760/cma.j. cn101441-20200506-00261.
- [13] 韩华, 薛改, 李洁, 等. 宫腔粘连模型大鼠子宫内腺体发育和整合素 β 3表达[J]. *现代妇产科进展*, 2017, 26(5):345-348. DOI:10. 13283/j.cnki.xdfckjz.2017.05.007.
- HAN H, XUE G, LI J, et al. The development of pinopodes and expression of integrin β 3 in the endometrium of rat model of intrauterine adhesion[J]. *Prog Obstet Gynecol*, 2017, 26(5):345-348. DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2017.05.007.
- [14] 南楠, 梁敏, 刘婷婷, 等. 乙醇作用时间对大鼠子宫内膜损伤的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28(1):66-70. DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2019.01.013.
- NAN N, LIANG M, LIU T T, et al. Study on the effect of different treating time of ethanol on the endometrial injury in rat[J]. *J Reprod Med*, 2019, 28(1): 66-70. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-3845.2019.01.013.
- [15] 孔德胜. 脂肪间充质干细胞治疗大鼠宫腔粘连的疗效评价及机制探讨[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- KONG D S. Evaluation of therapeutic effect of adipose derived mesenchymal stem cells on intrauterine adhesions in rats and its mechanism[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2017.
- [16] SANTAMARIA X, ISAACSON K, SIMÓN C. Asherman's Syndrome: it may not be all our fault[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33 (8):1374-1380. DOI:10.1093/humrep/dey232.
- [17] 蔡慧华, 何援利, 李慧娟, 等. 宫腔粘连大鼠模型的建立及其与白细胞介素21的相关性分析[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(4):346-349. DOI:10.16571/j.cnki.1008-8199.2015.04.007.
- CAI H L, HE Y L, LI H J, et al. Correlation between interleukin-21 and formation of intrauterine adhesions in rats[J]. *J Med Postgra*, 2015, 28(4): 346-349. DOI: 10.16571/j. cnki. 1008-8199. 2015.04.007.
- [18] KONG D, ZHANG L, XU X, et al. Small intestine submucosa is a potential material for intrauterine adhesions treatment in a rat model[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2018, 83(5):499-507. DOI: 10.1159/000479086.
- [19] 郭意欣, 关婷. 机械损伤联合不同感染方法建立大鼠宫腔粘连模型的对比研究[J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(9):693-695. DOI:10. 13283/j.cnki.xdfckjz.2018.09.014.
- GUO Y X, GUAN T. Comparative study on mechanical injury combined with different infection methods to establish rat intrauterine adhesion model[J]. *Prog Obstet Gynecol*, 2018, 27 (9):693-695. DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2018.09.014.
- [20] 张永裕, 谭国胜, 罗灿桥, 等. 多重损伤法建立大鼠宫腔粘连模型及其对子宫内LIF及整合素 α v β 3的影响[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2016, 37(1):15-22. DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.

- univ(med.sci).2016.0003.
- ZHANG Y Y, TAN G S, LUO C Q, et al. Establishment of rat intrauterine adhesions model by multiple injury and its effect on expression levels of endometrial LIF and integrin $\alpha v \beta 3$ [J]. J Sun Yat Sen Univ Med Sci, 2016, 37(1):15-22. DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2016.0003.
- [21] 刘丹, 帅汝臻, 李娟, 等. 基于病因学的多重损伤法宫腔粘连大鼠模型的建立和评价[J]. 宁夏医科大学学报, 2019, 41(4):373-378. DOI:10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2019.04.010.
- LIU D, SHUAI R Z, LI J, et al. Establishment and evaluation of the intrauterine adhesion rat model fabricated with etiological multi-injury factors[J]. J Ningxia Med Univ, 2019, 41(4): 373-378. DOI:10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2019.04.010.
- [22] XU C, BAO M, FAN X, et al. EndMT: New findings on the origin of myofibroblasts in endometrial fibrosis of intrauterine adhesions[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2022, 20(1): 9. DOI: 10.1186/s12958-022-00887-5.
- [23] XUE X, LI X, YAO J, et al. Transient and prolonged activation of Wnt signaling contribute oppositely to the pathogenesis of asherman's syndrome[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15):8808. DOI: 10.3390/ijms23158808.
- [24] CHENG Y H, TSAI N C, CHEN Y J, et al. Extracorporeal shock wave therapy combined with platelet-rich plasma during preventive and therapeutic stages of intrauterine adhesion in a rat model[J]. Biomedicines, 2022, 10(2):476. DOI:10.3390/biomedicines10020476.
- [25] LIU N N, ZHAO X, TAN J C, et al. Mycobiome dysbiosis in women with intrauterine adhesions[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(4): e0132422. DOI:10.1128/spectrum.01324-22.
- [26] CAO J, LIU D, ZHAO S, et al. Estrogen attenuates TGF- β 1-induced EMT in intrauterine adhesion by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Braz J Med Biol Res, 2020, 53(8): e9794. DOI:10.1590/1414-431x20209794.
- [27] CHEN J X, YI X J, GU P L, et al. The role of KDR in intrauterine adhesions may involve the TGF- β 1/Smads signaling pathway [J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(10): e8324. DOI:10.1590/1414-431x20198324.
- [28] CHEN Q, NI Y, HAN M, et al. Integrin-linked kinase improves uterine receptivity formation by activating Wnt/ β -catenin signaling and up-regulating MMP-3/9 expression[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(6):3011-3022.
- [29] HAMUTOĞLU R, BULUT H E, KALOĞLU C, et al. The regulation of trophoblast invasion and decidual reaction by matrix metalloproteinase-2, metalloproteinase-7, and metalloproteinase-9 expressions in the rat endometrium[J]. Reprod Med Biol, 2020, 19(4):385-397. DOI:10.1002/rmb2.12342.
- [30] 刘晓丽, 王晶, 陈春林. Smad2、Erk2 及 NF- κ B 在宫腔粘连组织中表达的临床研究[J]. 妇产与遗传(电子版), 2017, 7(4):16-20. DOI: 10.3868/j.issn.2095-1558.2017.04.005.
- LIU X L, WANG J, CHEN C L. The expression of Smad2, Erk2, and NF- κ B in endometrium of patient with intrauterine adhesion[J]. Obstet Gynecol Genet (Electronic Edition), 2017, 7(4):16-20. DOI: 10.3868/j.issn.2095-1558.2017.04.005.
- [31] 勾亚婷, 张文文, 李长江, 等. NF- κ B 信号通路在人羊膜间充质干细胞治疗宫腔粘连中的作用[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(11): 1101-1108. DOI:10.16016/j.1000-5404.202003065.
- GOU Y T, ZHANG W W, LI C J, et al. Role of NF- κ B signaling pathway in treatment of intrauterine adhesions by human amniotic mesenchymal stem cells[J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(11):1101-1108. DOI:10.16016/j.1000-5404.202003065.
- (收稿日期:2022-03-04 修回日期:2022-10-21)
(本文编辑:张俊彦, 丁宇菁, 富群华)

《实验动物与比较医学》“前沿文献述评” ——青年编委专栏邀请函

2022年1月,《实验动物与比较医学》在第七届编委会改选之际新成立了青年编委会。本刊青年编委会由44位年龄在45周岁以下、职称在副高以上(或博士学位以上)的青年专家组成,任期2年。为鼓励青年编委在自身能力提升的基础上,增强参与国内外学术交流及期刊建设的积极性和使命感,本刊特开辟针对实验动物与比较医学研究前沿的文献述评专栏。

本专栏来稿的第一作者一般是本刊青年编委。文章要求针对某一重点、热点或新兴研究领域的突破性进展,以国内外最新(3个月内)发表的1~3篇优秀文献为基础,进行方法学介绍、结果点评或类比研究展望。文章内容必须是作者感兴趣的或与所在团队的研究相关,鼓励作者结合本团队的相关研究提出自己的观点和思考,鼓励采用方法学流程图或简略醒目的图片展示结果及作者观点,以便读者学习,字数一般控制在8000字以内。

本专栏的宗旨是普及与提高,并助力青年科研团队建设。因此,也欢迎本刊资深编委专家或国内外高水平研究学者(具有高级职称)积极参与本专栏的撰写工作,也可提供热点资讯或推荐优质青年作者,为我国实验动物与比较医学的科技、人才培养及学术交流平台建设做出积极贡献。

本专栏来稿一律走绿色通道,快审、快编校、快数字出版。发表周期一般控制在2个月。

投稿要求同常规论文,咨询电话:021-50793657。

联系邮箱:bjb50793657@163.com。

投稿地址: <http://www.slarc.org.cn/dwyx>。

《实验动物与比较医学》编辑部