

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.15.001

文章编号: 1005-8982(2020)15-0001-06

基础研究·论著

## Rho/ROCK 激酶信号通路在大鼠 宫腔粘连中的作用

黄博, 李隽, 董兰, 钟亚娟, 程静, 黄志欣

(武汉大学人民医院 妇产科, 湖北 武汉 430060)

**摘要:** **目的** 复制宫腔粘连大鼠模型, 探讨 Rho/ROCK 信号通路相关蛋白的表达及其在宫腔粘连中的作用机制。**方法** SD 大鼠宫腔注入 0.5 ml 95% 乙醇, 复制宫腔粘连模型; 对照组注入等量生理盐水。术后 15 d 观察两组子宫内膜形态学变化, 免疫组织化学法检测子宫内膜角蛋白、波形蛋白、Rho (RhoA、RhoB、RhoC)、Rho 激酶 (ROCKI、ROCKII) 及 TGF- $\beta_1$  表达。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠子宫内膜厚度变薄 ( $P < 0.05$ ); 两组腺体数目比较, 模型组腺体数目减少 ( $P < 0.05$ ); 两组角蛋白比较, 模型组表达下降 ( $P < 0.05$ ); 两组波形蛋白比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组大鼠子宫内膜 RhoA、RhoB、RhoC、ROCKI、ROCKII 的表达比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 模型组均高于对照组; 模型组大鼠子宫内膜 TGF- $\beta_1$  的表达高于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 注射无水乙醇可复制稳定的大鼠宫腔粘连动物模型, 其 Rho/ROCK 信号通路处于激活状态, TGF- $\beta_1$  通过激活 Rho/ROCK 信号通路促使子宫内膜损伤后组织纤维化, 参与宫腔粘连的发生、发展。

**关键词:** 宫腔粘连; Rho/ROCK 信号通路; 发病机制

**中图分类号:** R711.32

**文献标识码:** A

## Role of Rho/ROCK kinase signaling pathway in uterine adhesion in rats

Bo Huang, Jun Li, Lan Dong, Ya-juan Zhong, Jing Cheng, Zhi-xin Huang

(Department of Gynecology and Obstetrics, Renmin Hospital of Wuhan University,  
Wuhan, Hubei 430060, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the expression of Rho/ROCK signaling pathway related proteins and explore its mechanism of action in intrauterine adhesion. **Methods** Rats were injected with anhydrous ethanol into uterine cavity to establish the model of uterine cavity adhesion. The control group was injected with the same amount of normal saline. Morphological changes of endometrium in the two groups were observed two weeks after surgery. The expression of keratin, vimentin, Rho (RhoA, RhoB, RhoC), Rho kinase (ROCKI, ROCKII) and TGF-beta 1 in the endometrium were detected by immunohistochemistry. **Results** Compared with the control group, the endometrium of the model group was thinner ( $P < 0.05$ ); the glands were decreased ( $P < 0.05$ ); the keratin expression was decreased ( $P < 0.05$ ); and there was no significant difference in vimentin ( $P > 0.05$ ). In the model group, the expression of RhoA, RhoB, RhoC, ROCKI, ROCKII and TGF-beta 1 in endometrium of rats were higher than those in the control group with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Injection of anhydrous ethanol can establish a stable animal model of intrauterine adhesion in rats. The Rho/ROCK signal pathway is activated.

收稿日期: 2020-02-12

[通信作者] 黄志欣, E-mail: 935713881@qq.com

By activating the Rho/ROCK signal pathway, TGF- $\beta$  1 promotes tissue fibrosis after endometrial injury and participates in the occurrence and development of intrauterine adhesion.

**Keywords:** intrauterine adhesion; Rho/ROCK kinase signaling pathway; pathogenesis

宫腔粘连又称 Asherman 综合征,是由多种病因导致子宫内膜基底层脱落或受损后出现的子宫内膜纤维化并形成粘连带,导致宫腔部分或全部闭锁。其主要临床表现为月经异常(可为经量减少或继发性闭经),周期性下腹痛,继发不孕及异常妊娠(包括复发性流产、胎死宫内及胎盘异常)等<sup>[1-2]</sup>,严重影响育龄女性的身体健康和生活质量。近年来,宫腔粘连的发病率越来越高,其发病机制及防治方法仍是妇科生殖领域研究的难题。针对宫腔粘连的治疗主要是宫腔镜直视下分离粘连并术后放置宫内节育器、球囊支架等,可以辅以防粘连材料<sup>[3-5]</sup>及雌激素治疗。宫腔粘连最重要的治疗策略就是抑制子宫内膜纤维化,促进子宫内膜的再生和功能恢复,目前对其作用机制研究较少,故治疗上一直无突破。因此,探索宫腔粘连的发病机制,并寻求有效的靶点阻断子宫内膜纤维化,促进子宫内膜的再生修复是临床工作者共同面临的一大挑战。

相关研究已证实<sup>[6-9]</sup>,Rho/ROCK 信号通路能够调控细胞增殖,参与组织损伤修复和再生,如肝纤维化、原发性高血压肾纤维化、肺纤维化等,提示该信号通路在组织纤维化进程中具有重要作用。Rho 蛋白为 Ras 蛋白超家族成员之一,包括 RhoA、RhoB 和 RhoC 3 种分子,Rho 通过与鸟苷三磷酸(GTP)结合,触发下游激酶级联反应而发挥多种生物学功能<sup>[10]</sup>。ROCK 又称 Rho 激酶,是目前功能研究最为详细的 Rho 下游靶效应分子<sup>[11]</sup>,有 ROCKI 与 ROCKII 2 种亚型,ROCK 接受 Rho 传导的活化信号,使多个氨基酸位点被磷酸化而激活,从而介导下游的一系列磷酸化/脱磷酸反应<sup>[12]</sup>。Rho/ROCK 信号通路活化可使肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)上的肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)亚单位磷酸化,MLCP 活性降低,从而阻碍 MLC 脱磷酸化,提高成纤维细胞内 MLC 磷酸化水平,增加肌球蛋白和肌动蛋白交联<sup>[13]</sup>,进而诱导细胞骨架重组、细胞迁移和应力纤维形成,参与组织纤维化病变。本研究采用宫腔注射 95% 无水乙醇复制大鼠宫腔粘连模型<sup>[14]</sup>,并分析宫腔粘连大鼠模型子宫内膜组织中 Rho/ROCK 信号通路相关蛋白的表达与宫腔粘连及 TGF- $\beta$ <sub>1</sub> 表达的关系,探讨其可能的作用机制,为预防宫腔粘连及术后复发提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂及仪器

苏木精-伊红染液(HE)(珠海贝索公司),二抗试剂盒(北京中杉金桥公司),Vimentin、Keratin、TGF- $\beta$ <sub>1</sub>、RhoA、RhoC、ROCKI、ROCKII 抗体(英国 Abcam 公司),RhoB(北京博奥森公司)。光学显微镜(日本 Olympus 公司,IX73 型),明美显微数码测量分析系统(广州明美光电技术有限公司)。

### 1.2 实验动物

健康 SD 清洁级雌性大鼠 32 只(国家实验动物种子中心上海分中心暨上海斯莱克实验动物有限责任公司),体重 250 ~ 270 g,9 周龄左右。实验中对动物的处置符合医学伦理学标准。

### 1.3 方法

**1.3.1 大鼠宫腔粘连模型的复制** 随机将大鼠分为模型组 and 对照组,每组 16 只。两组大鼠均正常饮水及进食。模型组大鼠按 350 mg/kg 10% 水合氯醛麻醉,光照维持体温(37.0 ± 0.5)℃。无菌手术切开腹壁,打开腹腔,缓慢挑出“Y”型子宫,动脉夹夹闭每侧子宫上下两端,在子宫最下端入针,注射 0.5 ml 95% 乙醇,3 min 后吸出乙醇,生理盐水冲洗 2 遍,切口创面覆盖湿纱布。恢复正常子宫解剖位置,再用生理盐水冲洗腹腔后逐层关腹。术后 3 d 肌内注射青霉素预防感染。对照组大鼠阴道插管,宫腔灌注等量生理盐水。每天观察大鼠进食、排便及精神状况。

**1.3.2 大鼠子宫解剖形态的观察** 模型复制后第 15 天,两组大鼠体重无明显差异,恢复良好。处死所有大鼠,手术取两组大鼠子宫,经 10% 甲醛固定,石蜡切片,HE 染色,观察子宫形态学变化。采用明美显微数码测量分析系统测量子宫内膜厚度,每张图片选取 3 个位置量取,取平均值,不同样本选取的位置尽量一致;同时在光学显微镜下,每组随机选取 5 个切片,每个切片随机选取 6 个视野进行腺体计数,取平均值。

**1.3.3 免疫组织化学 SP 法检测大鼠子宫内膜组织中角蛋白、波形蛋白、Rho/ROCK 信号通路相关蛋白及 TGF- $\beta$ <sub>1</sub> 的表达** 以上石蜡切片标本脱蜡水化,3% 过氧化氢 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 阻断内源性过氧化物酶,进行抗原修

复, 室温下非免疫羊血清封闭 20 min, 吸去多余血清, 滴加适当稀释的第一抗体, 4℃过夜。加二抗, 37℃温箱中培育 0.5 h。滴加链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶溶液, 37℃温箱中培育 0.5 h。以上各步骤结束后均用磷酸盐缓冲液 (PBS) 冲洗 3 次, 5 min/次。滴加新鲜配制的 DAB 溶液, 自来水冲洗, 苏木精复染、脱水、封片。用已知阳性片作阳性对照, 用 PBS 代替第一抗体作阴性对照。

**1.3.4 结果判断** 子宫内膜上皮细胞中有黄色或棕黄色颗粒为阳性细胞, 先低倍镜后高倍镜, 每张切片选取 5 个阳性视野, 采用 Image-Pro-Plus 软件分析累积光密度 (IOD) 值和平均光密度 (AOD) 值, 计算 TGF-β<sub>1</sub> 及 Rho/ROCK 信号通路相关蛋白表达水平。

**1.4 统计学方法**

数据分析采用 GraphPad Prism 8.0 软件统计, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 大鼠的子宫形态**

复制模型后第 15 天, 模型组大鼠“Y”形子宫变得粗细不均, 不顺滑, 韧性变差; 对照组大鼠子宫腔形态规则, 结构完整, 分为内膜层、肌层和外膜层, 子宫内膜呈单层柱状上皮结构, 覆盖宫腔表面, 子宫内膜腺体丰富, 呈椭圆形或圆形, 主要位于黏膜下层和基底层 (见图 1)。模型组子宫腔变小, 子宫内膜变薄, 子宫内膜厚度为 (211.283 ± 47.059) μm, 与对照组 (455.979 ± 58.824) μm 比较, 差异有统计学意义 (*t* = 15.567, *P* = 0.003); 模型组子宫内膜结构松散甚至坏死, 未见明显波浪形, 部分上皮内膜缺失, 连续性中断, 组织开始纤维化粘连, 子宫内膜腺体萎缩, 腺体数目为 (1.333 ± 0.308) 个, 与对照组 (5.667 ± 1.385) 个比较, 差异有统计学意义 (*t* = 11.256, *P* = 0.003), 模型组腺体数目减少 (见图 2)。

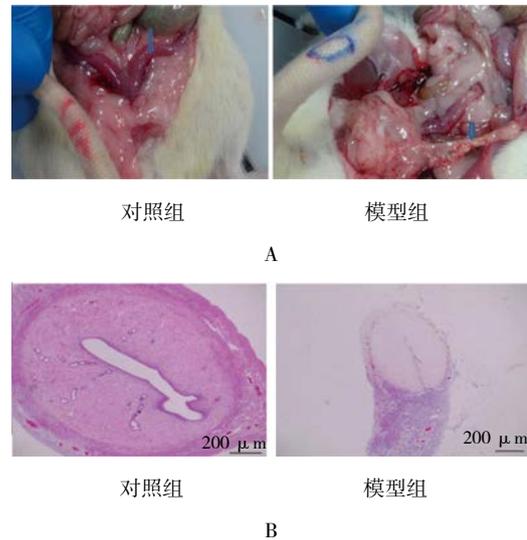
**2.2 大鼠子宫内膜组织角蛋白及波形蛋白的表达**

对照组子宫内膜的柱状上皮细胞呈棕黄色颗粒, 可见分布均匀的角蛋白, 而模型组阳性着色很少; 对照组角蛋白表达量为 (0.033 ± 0.003), 模型组角蛋白表达量为 (0.004 ± 0.001), 两组比较, 采用 *t* 检验, 差异有统计学意义 (*t* = 71.155, *P* = 0.000), 模型组中角蛋白表达下降。波形蛋白呈棕黄色颗粒, 沉积于子宫内膜间质的基质细胞和内皮细胞中, 对照组表达量为

(0.040 ± 0.012), 模型组表达量为 (0.029 ± 0.003), 两组比较, 差异无统计学意义 (*t* = 1.167, *P* = 0.071)。见图 3。

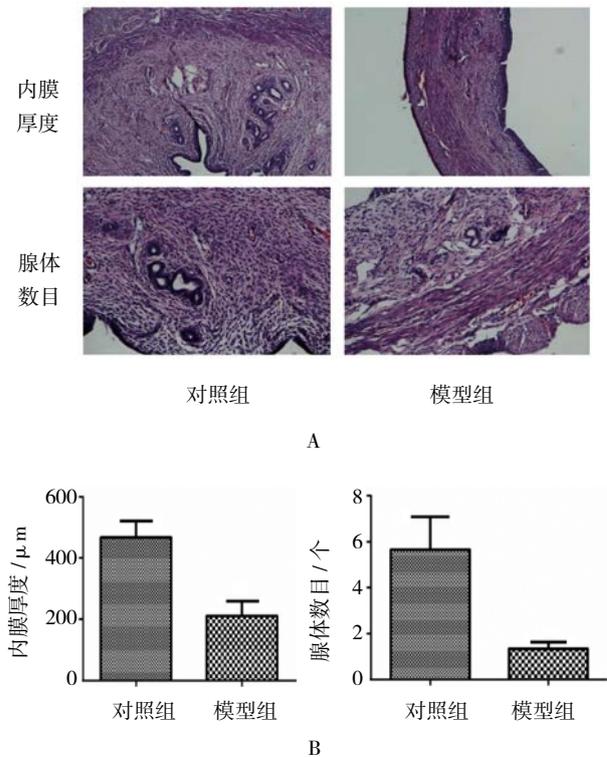
**2.3 大鼠子宫内膜组织中 TGF-β<sub>1</sub> 的表达**

对照组和模型组 TGF-β<sub>1</sub> 蛋白的表达量分别为



A: 两组大鼠的子宫形态; B: 两组大鼠子宫内膜组织病理图 (HE 染色 × 40)

**图 1 两组大鼠子宫的形态学和组织学变化**



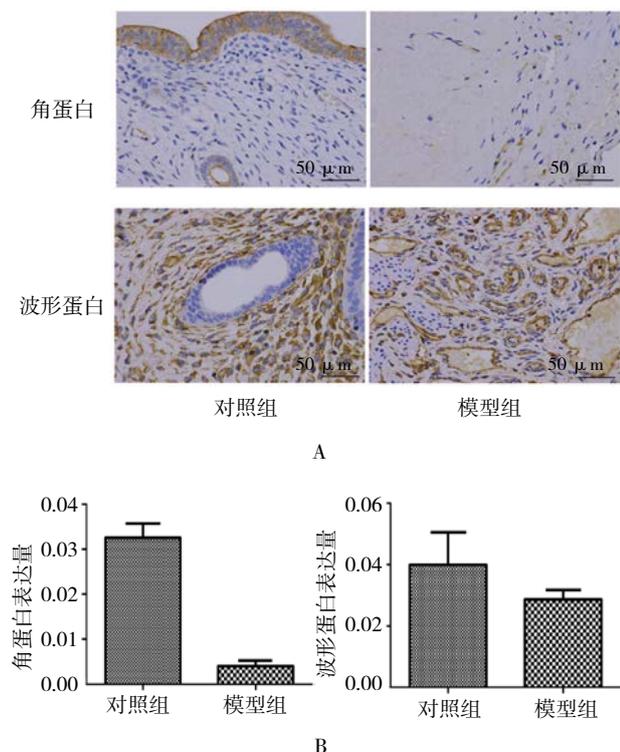
A: 两组大鼠子宫内膜和腺体形态 (HE 染色 × 200); B: 两组大鼠子宫内膜厚度和腺体数目的变化。

**图 2 两组大鼠子宫内膜和腺体的变化**

( $0.003 \pm 0.000$ ) 和 ( $0.013 \pm 0.001$ ), 两组比较, 差异有统计学意义 ( $t=59.450, P=0.000$ ), 模型组  $TGF-\beta_1$  表达升高。见图 4。

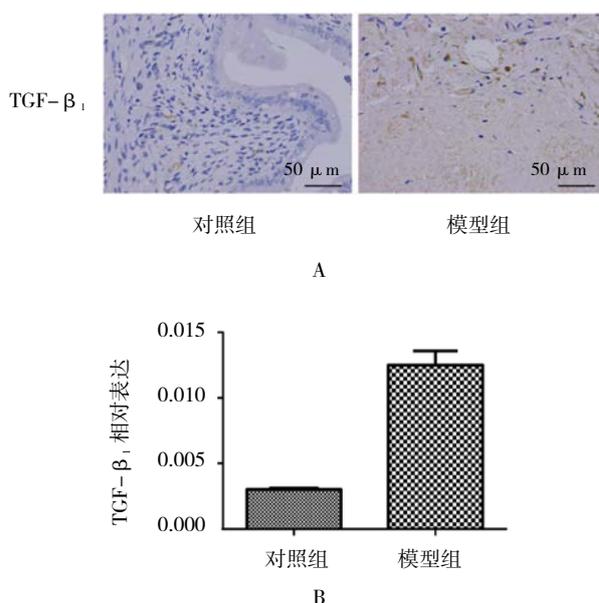
### 2.4 大鼠子宫内膜组织中 Rho/ROCK 信号通路相关蛋白的表达

两组大鼠子宫内膜的 RhoA、RhoB、RhoC、ROCKI、ROCKII 表达量比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 模型组子宫内膜 RhoA、RhoB、RhoC、ROCKI、ROCKII 的表达均升高。见表 1 和图 5 ~ 9。



A: 两组角蛋白及波形蛋白的表达 (免疫组织化学染色  $\times 400$ ) ; B: 两组角蛋白及波形蛋白表达量的比较。

图 3 两组大鼠子宫内膜组织角蛋白及波形蛋白的表达



A: 两组  $TGF-\beta_1$  蛋白的表达 (免疫组织化学染色  $\times 400$ ) ; B: 两组  $TGF-\beta_1$  蛋白比较。

图 4 两组大鼠子宫内膜组织  $TGF-\beta_1$  的表达

表 1 两组大鼠 RhoA、RhoB、RhoC、ROCKI、ROCKII 表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	RhoA	RhoB	RhoC	ROCKI	ROCKII
模型组	$0.014 \pm 0.001$	$0.018 \pm 0.001$	$0.028 \pm 0.006$	$0.026 \pm 0.003$	$0.003 \pm 0.001$
对照组	$0.023 \pm 0.002$	$0.004 \pm 0.002$	$0.012 \pm 0.001$	$0.013 \pm 0.002$	$0.001 \pm 0.000$
t 值	43.368	63.570	58.958	28.452	69.093
P 值	0.001	0.000	0.000	0.002	0.000

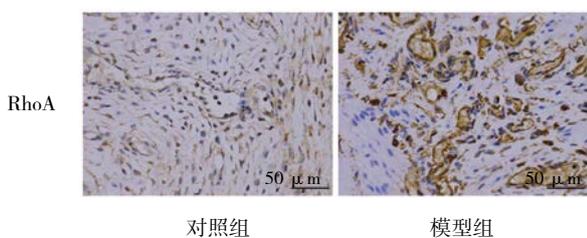


图 5 大鼠子宫内膜组织 RhoA 的表达 (免疫组织化学染色  $\times 400$ )

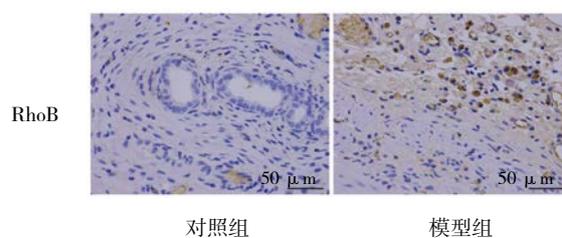


图 6 大鼠子宫内膜组织 RhoB 的表达 (免疫组织化学染色  $\times 400$ )

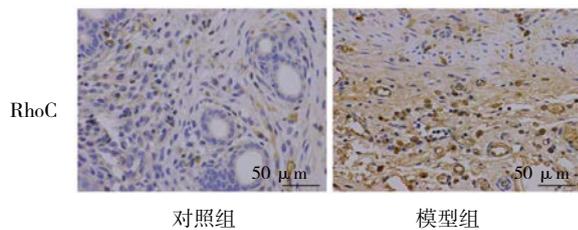


图 7 大鼠子宫内膜组织 RhoC 的表达  
(免疫组织化学染色 × 400)

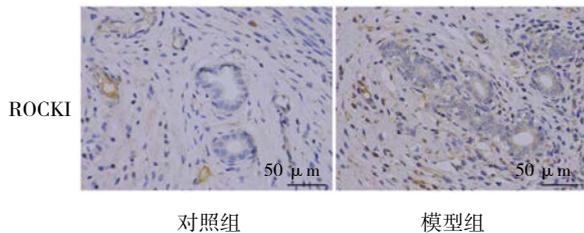


图 8 大鼠子宫内膜组织 ROCK1 的表达  
(免疫组织化学染色 × 400)

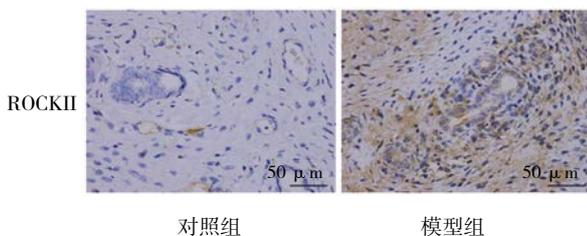


图 9 大鼠子宫内膜组织 ROCK2 的表达  
(免疫组织化学染色 × 400)

### 3 讨论

子宫内膜纤维化和子宫内膜再生障碍是宫腔粘连形成的关键<sup>[15]</sup>。有效的子宫内膜损伤动物模型是研究该类疾病发生、发展和治疗反应等不可或缺的支撑条件<sup>[16]</sup>。本研究大鼠模型复制成功后, 模型组大鼠子宫变得粗细不均, 不顺滑, 韧性变差; 子宫腔变小, 子宫内膜明显变薄; 腺体萎缩、数目减少。故注射无水乙醇可复制稳定的大鼠宫腔粘连动物模型。角蛋白作为子宫内膜上皮细胞标志物, 会随组织膜纤维化程度的增加而减少<sup>[17]</sup>, 本研究结果也显示, 宫腔粘连模型组中角蛋白表达下降。波形蛋白作为间质细胞标志物, 在子宫内膜受损初期, 基质细胞明显减少时表达下降, 随着损伤的修复, 子宫内膜上皮发生间充质转化, 波形蛋白表达逐渐增加, 表明波形蛋白可能参与了组织修复及纤维化, 本实验中, 两组波形蛋白的表达无差异, 考虑与子宫内膜腺上皮损伤修复及纤维化程度有关。

研究认为<sup>[18-19]</sup>, 上皮-间质转化是宫腔粘连的可

能发病机制之一, 子宫内膜基底层损伤后, 上皮细胞再生障碍, 其向间质细胞转化并获得迁移能力, 导致成纤维细胞不断增殖及细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 过度沉积, 同时子宫内膜增生受到抑制, 内膜组织逐渐被纤维结缔组织取代, 出现内膜纤维化, 进而导致宫腔组织粘连。TGF- $\beta_1$  蛋白主要表达于子宫内膜腺上皮细胞和间质细胞的细胞质中, 是最主要的促纤维形成细胞因子, 通过结合成纤维细胞膜上特异性受体而发挥作用。在正常的生理条件下, 成纤维细胞释放的纤维蛋白原和纤维蛋白溶解处于动态平衡, 但在病理条件下, TGF- $\beta_1$  通过刺激 ECM 的合成, 从而诱导合成纤溶酶原活化因子抑制 (PAI-1) 和金属蛋白酶组织抑制因子 (TIMP), 进而抑制基质金属蛋白酶 (MMPs) 的表达和活性, 进一步导致 ECM 合成和降解紊乱, 使 ECM 沉积。ECM 大量堆积在子宫内膜中, 内膜中结缔组织逐渐生成, 最终导致纤维化, 形成宫腔粘连<sup>[20]</sup>。国内外研究结果显示, TGF- $\beta_1$  子宫内膜的高表达与宫腔粘连的发生、发展关系密切, 并随宫腔粘连疾病严重程度的加重而升高<sup>[21-22]</sup>。本研究也显示, 模型组大鼠子宫内膜中 TGF- $\beta_1$  表达高于对照组, TGF- $\beta_1$  参与大鼠宫腔粘连的形成。

近年来, Rho/ROCK1 信号通路在组织器官纤维化发生发展过程中的作用已受到广泛关注。已有研究表明, TGF- $\beta_1$  通过激活 RhoA 诱导腹膜纤维化病变<sup>[23]</sup>; TGF- $\beta_1$  能够直接在转录水平上诱导 RhoB<sup>[24]</sup> 及 RhoC<sup>[25]</sup> 的表达。TGF- $\beta_1$  也可通过激活 ROCK 导致组织纤维化病变<sup>[26-27]</sup>。TGF- $\beta_1$  通过激活 Rho/ROCK 信号通路诱导晶状体上皮细胞的上皮-间质转化<sup>[28]</sup>, 诱导尿道瘢痕成纤维细胞纤维化<sup>[29]</sup> 病变及心房重构<sup>[30]</sup>。有文献报道, 激活 ROCK1 可促进子宫内膜纤维化<sup>[31]</sup>。上述一系列研究表明, Rho/ROCK 是 TGF- $\beta_1$  重要的下游信号通路, 也是其促组织纤维化的重要分子机制。但 TGF- $\beta_1$  和 Rho/ROCK1 信号通路在子宫内膜纤维化进程中的作用尚未见报道。本研究显示, 模型组大鼠子宫内膜的 Rho (RhoA、RhoB、RhoC)、Rho 激酶 (ROCK1、ROCK2) 及 TGF- $\beta_1$  的表达高于对照组, 推测 TGF- $\beta_1$  可能通过激活 Rho/ROCK 信号通路促使子宫内膜损伤后组织纤维化, 导致宫腔粘连。Rho/ROCK 信号通路很有可能成为新的、有前景的治疗靶点, 也为临床治疗宫腔粘连提供合理有效的方法。

#### 参考文献:

- [1] XUE X, CHEN Q, ZHAO G, et al. The overexpression of TGF- $\beta$

- and CCN2 in intrauterine adhesions involves the NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0146159.
- [2] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(12): 881-887.
- [3] SARDO A D S, 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(5): 182-192.
- [4] CAO Y, SUN H X, ZHU H, et al. Allogeneic cell therapy using umbilical cord MSCs on collagen scaffolds for patients with recurrent uterine adhesion: a phase I clinical trial[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):192-195.
- [5] 黄志欣, 杨菁, 董兰, 等. 聚乳酸防粘连膜联合人工周期疗法在预防宫腔镜下宫腔粘连分离术后再粘连中的应用价值 [J]. *医学临床研究*, 2018, 35(1): 121-123.
- [6] ZHOU H, FANG C X, ZHANG L H, et al. Fasudil hydrochloride hydrate, a Rho-kinase inhibitor, ameliorates hepatic fibrosis in rats with type 2 diabetes[J]. *Chin Med J ( Engl)*, 2014, 127(2): 225-231.
- [7] SHIMIZU Y, DOBASHI K, SANO T, et al. Rock activation in lung of idiopathic pulmonary fibrosis with oxidative stress[J]. *Int J Immunopathology and Pharmacology*, 2014, 27(1): 37-44.
- [8] FENG Y, LOGRASSO P V. Rho kinase inhibitors: a patent review (2012-2013) [J]. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2014, 24(3): 295-307.
- [9] WU J, LIU J B, DING Y Q, et al. MiR-455-3p suppresses renal fibrosis through repression of ROCK2 expression in diabetic nephropathy[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 503(2): 977-983.
- [10] HEASMAN S J, RIDLEY A J. Mammalian Rho GTPases: new insights into their functions from in vivo studies[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(9): 690-701.
- [11] JI H, TANG H Y, LIN H L, et al. Rho/Rock cross-talks with transforming growth factor- $\beta$ /Smad pathway participates in lung fibroblast-myofibroblast differentiation[J]. *Biomed Rep*, 2014, 2(6): 787-792.
- [12] DAVID M, PETIT D, BERTOGLIO J. Cell cycle regulation of Rho signaling pathways[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(16): 3003-3010.
- [13] BROWN J H, del RE D P, SUSSMAN M A. The Rac and Rho hall of fame: a decade of hypertrophic signaling hits[J]. *Cric Res*, 2006, 98(6): 730-742.
- [14] ZHAO J, TIAN T, ZHANG Q, et al. Use of granulocyte colony stimulating factor for the treatment of thin endometrium in experimental rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82375.
- [15] ZHU H Y, GE T X, PAN Y B, et al. Advanced role of hippo signaling in endometrial fibrosis: implications for intrauterine adhesion[J]. *Chin Med J ( Engl)*, 2017, 130(22): 2732-2737.
- [16] 张璐, 李莹, 吕晓丹, 等. 大鼠子宫宫腔粘连模型的建立及评价指标 [J]. *动物学杂志*, 2017, 52(1): 115-121.
- [17] ZHOU Q, WU X X, HU J G, et al. Abnormal expression of fibrosis markers, estrogen receptor  $\alpha$  and stromal derived factor-1/chemokine (C-X-C motif) receptor-4 axis in intrauterine adhesions[J]. *Int J of Mol Med*, 2018, 42(1): 81-90.
- [18] LI J X, DU S H, SHENG X J, et al. MicroRNA-29b inhibits endometrial fibrosis by regulating the Sp1-TGF- $\beta$ /Smad-CTGF axis in a rat model[J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(3): 386-394.
- [19] LIU X, DUAN H, ZHANG H H, et al. Integrated data set of microRNAs and mRNAs involved in severe intrauterine adhesion[J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(10): 1340-1347.
- [20] KRAMANN R, DIROCCO D P, MAAROUF O H, et al. Matrix producing cells in chronic kidney disease: origin, regulation, and activation[J]. *Current Pathobiology Report*, 2013, 1(4): 301-304.
- [21] 蒋沫怡, 段华, 甘露, 等. 赖氨酰氧化酶、赖氨酰氧化酶样蛋白 -2 与转化生长因子  $\beta_1$  在宫腔粘连子宫内中的表达及其相关性分析 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2017, 9(8): 42-46.
- [22] 张杨, 洪莉. 宫腔粘连患者子宫内组织跨膜前列腺雄激素诱导蛋白 1 和转化生长因子  $\beta_1$  的表达情况 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2018, 10(8): 22-25.
- [23] WANG Q L, YANG X W, XU Y, et al. RhoA/Rho-kinase triggers epithelial-mesenchymal transition in mesothelial cells and contributes to the pathogenesis of dialysis-related peritoneal fibrosis[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(18): 14397-14412.
- [24] 刁飞. 糖皮质激素和 TGF- $\beta$ 1 对人成骨肉瘤细胞 RhoB 的诱导作用、机制及生物学意义 [D]. 上海: 第二军医大学, 2010: 1-75.
- [25] 郭红兰. RhoC 对 TGF- $\beta$  诱导肺腺癌细胞上皮间质转化影响的研究 [D]. 长沙: 湘雅医学院, 2012: 1-62.
- [26] FENG Z H, ZHANG X H, ZHAO J Q, et al. Involvement of Rho-associated coiled-coil kinase signaling inhibition in TGF- $\beta$ /Smad2, 3 signal transduction in vitro[J]. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10(12): 1805-1811.
- [27] SHAIPTA Y, CHARLES E M, IRECHUKWU N, et al. Transforming growth factor -  $\beta$  enhances Rho - kinase activity and contraction in airway smooth muscle via the nucleotide exchange factor ARHGEF1[J]. *J Physiol*, 2018, 596(1): 47-66.
- [28] KOROL A, TAIYAB A, WEST-MAYS J A. RhoA/ROCK signaling regulates TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells through MRTF-A[J]. *Mol Med*, 2016, 22(9): 713-723.
- [29] 姜大朋, 杨墨文, 张玉波, 等. TGF- $\beta_1$  经 Rho/ROCK 信号途径诱导尿道瘢痕成纤维细胞表型转化及细胞外基质合成 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2012, 33(15): 759-762.
- [30] LIU L J, YAO F J, LU G H, et al. The role of the Rho/ROCK pathway in Ang II and TGF- $\beta$ -Induced atrial remodeling[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0161625.
- [31] XU Q, DUAN H, GAN L, et al. MicroRNA-1291 promotes endometrial fibrosis by regulating the ArhGAP29-RhoA/ROCK1 signaling pathway in a murine model[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4501-4510.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 黄博, 李隽, 董兰, 等. Rho/ROCK 激酶信号通路在大鼠宫腔粘连中的作用 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(15): 1-6.