

阿托伐他汀对慢性子宫内膜炎大鼠的治疗作用及其机制研究

谢 昕, 王嘉伟, 赵蕴肖, 秦蓉燕, 覃韦丽, 李艳慧, 邓 荣, 覃爱平

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81960280)

作者单位: 530021 南宁,广西医科大学第一附属医院生殖中心
作者简介: 谢 昕,在读硕士研究生,研究方向:生殖内分泌及生育力保护。E-mail:2934465362@qq.com
通信作者: 覃爱平,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:辅助生殖、生殖内分泌及生育力保护。E-mail:qinaiping@gxmu.edu.cn

[摘要] **目的** 探讨阿托伐他汀对慢性子宫内膜炎(CE)大鼠的治疗作用及相关机制。**方法** 选择无特定病原体(SPF)级雌性 SD 大鼠 32 只,随机将其分为假手术组、模型组、阿托伐他汀低剂量组(10 mg/kg)和阿托伐他汀高剂量组(20 mg/kg),每组 8 只。采用子宫内注射苯酚胶浆剂建立 CE 大鼠模型。连续灌胃给药干预 14 d 后取大鼠子宫组织,经 HE 染色观察大鼠子宫组织病理学改变。应用实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)法检测大鼠子宫组织白细胞介素-1 β (IL-1 β)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)mRNA 的表达水平。应用免疫组化法检测大鼠子宫组织 IL-1 β 和 MMP-9 蛋白的表达水平。**结果** 与模型组比较,阿托伐他汀高剂量组大鼠子宫内膜上皮细胞增生、变性坏死、炎细胞浸润情况得到显著改善。阿托伐他汀低剂量组、阿托伐他汀高剂量组大鼠子宫组织 IL-1 β 和 MMP-9 mRNA 表达水平和蛋白阳性表达率低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 阿托伐他汀可以改善 CE 大鼠的炎症反应,其机制可能与下调 IL-1 β 和 MMP-9 的表达有关。

[关键词] 慢性子宫内膜炎; 大鼠; 阿托伐他汀; 白细胞介素-1 β ; 基质金属蛋白酶-9

[中图分类号] R 711.32 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)03-0213-05
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.03.06

A study on the therapeutic effect of atorvastatin on chronic endometritis in rats and its mechanisms XIE Xin, WANG Jia-wei, ZHAO Yun-xiao, et al. Reproductive Center, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the therapeutic effect of atorvastatin on chronic endometritis(CE) in rats and its related mechanisms. **Methods** Thirty-two specific pathogen free(SPF) female Sprague-Dawley(SD) rats were selected and randomly divided into sham operation group, model group, low-dose atorvastatin group(10 mg/kg) and high-dose atorvastatin group(20 mg/kg), with 8 rats in each group. The CE rat model was established by intrauterine injection of phenol mucilage. After 14 days of continuous intragastric administration, the rat uterine tissues were collected, and the histopathological changes of the rat uteruses were observed by hematoxylin and eosin(HE) staining. The expression levels of interleukin-1 β (IL-1 β) and matrix metalloproteinase-9(MMP-9) mRNA in the rat uterine tissues were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction(RT-qPCR). The expression levels of IL-1 β and MMP-9 in the rat uterine tissues were detected by immunohistochemical method. **Results** Compared with those in the model group, the endometrial epithelial cell proliferation, degeneration and necrosis, and inflammatory cell infiltration of the rats in the high-dose atorvastatin group were significantly improved. The mRNA levels and protein positive expression rates of IL-1 β and MMP-9 in the rat uterine tissues in the low-dose atorvastatin group and high-dose atorvastatin group were lower than those in the model group, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** Atorvastatin can improve the inflammatory response in the CE rats and its mechanisms may be related to down-regulating the expressions of IL-1 β and MMP-9.

[Key words] Chronic endometritis(CE); Rat; Atorvastatin; Interleukin-1 β (IL-1 β); Matrix metalloproteinase-9(MMP-9)

慢性子宫内膜炎(chronic endometritis, CE)是发生于子宫内膜的一种持续性炎性疾病,多数患者临床症状轻微,部分患者可表现为盆腔疼痛、异常子宫出血、白带增多等症状,容易被医师忽视^[1]。近年来,许多研究发现 CE 与异常子宫出血、子宫内膜增生、宫腔粘连等疾病的发生、发展相关^[2-4]。目前,CE 的主要治疗方法是口服抗生素,但由于其病程较长,长时间使用抗生素会增加患者发生耐药性的风险,引起病情反复发作^[5]。阿托伐他汀是羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,是降低血清胆固醇水平和预防心血管疾病的常用药物之一^[6]。近年来有研究证实阿托伐他汀还具有抗炎、抗氧化应激等功能^[7]。但关于阿托伐他汀对 CE 的治疗效果的研究尚少见报道,本研究旨在探讨阿托伐他汀对 CE 的治疗作用以及其可能机制,为 CE 治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物和分组 选择无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级雌性 Sprague-Dawley (SD)大鼠 32 只,体质量 180 ~ 220 g,均购自广西医科大学实验动物中心。将其随机分为假手术组、模型组、阿托伐他汀低剂量组(10 mg/kg)和阿托伐他汀高剂量组(20 mg/kg),每组 8 只。本研究获得广西医科大学实验动物伦理委员会批准(编号:202107002)。

1.2 药物和试剂 阿托伐他汀钙片购自辉瑞制药有限公司。免疫组化试剂盒、二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色试剂盒购自北京中衫金桥公司。Trizol 购自北京索莱宝公司。逆转录试剂盒购自 Monad 公司。白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)抗体购自英国 Abcam 公司。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)抗体购自正能生物公司。

1.3 大鼠 CE 模型建造方法^[8-9] 大鼠适应性喂养 1 周后进行造模。予 3% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉大鼠,作长约 1 cm 的腹部正中切口,开腹后暴露双侧子宫,选用 4 号针头于子宫分叉处进入宫腔内,朝卵巢方向缓慢推注 0.05 ml 苯酚胶浆(液化苯酚 5 ml,西黄耆胶 1 g,甘油 4 ml,加蒸馏水配至 20 ml),针头停留 10 s 再缓慢拔出,以防止苯酚胶浆渗漏。模型组、阿托伐他汀低剂量组和高剂量组均按上述方法建造 CE 模型。假手术组仅行开腹手术及子宫暴露,不注射苯酚胶浆造模。

1.4 药物干预 完成造模后所有大鼠正常喂养 1 周,第 8 天开始灌胃给药:阿托伐他汀低剂量组予 10 mg/kg 阿托伐他汀,阿托伐他汀高剂量组予 20 mg/kg 阿托伐他汀,模型组和假手术组予等体积生理盐水灌胃。

大鼠灌胃给药容积均为 1 ml/100 g,1 次/d,连续干预 14 d。

1.5 大鼠子宫病理学检测 连续给药 14 d 后,以过量麻醉法(3% 戊巴比妥钠,90 mg/kg)处死大鼠。取大鼠子宫组织,4% 多聚甲醛固定液固定 24 h,脱水后包埋于石蜡中。切片厚度为 5 μ m,经 HE 染色后于显微镜下观察。观察内容包括^[9]:(1)子宫内膜上皮细胞增生情况;(2)上皮细胞变性、坏死情况;(3)子宫内膜炎症细胞浸润情况;(4)子宫内膜充血、水肿情况。并按照病变发生的严重程度分为正常、轻度、中度和重度,分别以 0、1、2、3 分进行评分^[9]。

1.6 IL-1 β 和 MMP-9 mRNA 表达水平的检测 采用实时荧光定量聚合酶链式反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)法检测子宫组织 IL-1 β 和 MMP-9 mRNA 表达水平。按照 Trizol 使用说明书提取组织总 RNA,应用逆转录试剂盒将其逆转录为 cDNA 后进行 RT-qPCR,操作严格按照试剂盒说明书进行。引物由生工生物公司合成,序列见表 1。以 β -actin 为内参,根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目标基因的相对表达量。

表 1 引物序列

引物名称	序列
β -actin	正向:CGTAAAGACCTCTATGCCAACA
	反向:TAGGAGCCAGGGCAGTAATC
IL-1 β	正向:CCTATGTCTTGCCCGTGGAG
	反向:CACACACTAGCAGGTCGTCA
MMP-9	正向:CTCTACACGAGCATGGCAA
	反向:CACCAGCGATAACCATCCGA

1.7 IL-1 β 和 MMP-9 蛋白表达水平检测 采用免疫组化法检测子宫组织 IL-1 β 和 MMP-9 蛋白的表达水平。将切片置入 60 $^{\circ}$ C 烤箱中,烤片 1 h,脱蜡、水化后浸入柠檬酸钠缓冲液经高压加热修复抗原,冷却后以磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer saline, PBS)进行冲洗。滴加 3% H_2O_2 孵育 15 min, PBS 洗片。在距离组织 3 mm 处,使用免疫组化笔画圈,滴加正常山羊血清室温封闭 15 min。甩干封闭液,滴加一抗液,将玻片置于湿盒中以防止干片,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。复温后用 PBS 冲洗,滴加生物素标记的二抗液,湿盒室温孵育 15 min 后以 PBS 进行冲洗。滴加辣根过氧化物酶标记的链霉素卵白素,湿盒内室温孵育 15 min。PBS 洗片,滴加 DAB 显色液孵育 2 min,自来水冲洗,苏木精复染,中性树胶封片后在显微镜下观察。以细胞染色强度、阳性细胞百分比作为半定

量评分标准进行结果判读^[10]。细胞染色强度评分:无明显着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。阳性细胞百分比评分:<5% 为 0 分,5%~25% 为 1 分,26%~50% 为 2 分,>50% 为 3 分。将两项评分相加得出最终评分结果,0~2 分记为阴性;≥3 分记为阳性。

1.8 统计学方法 应用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以例数(百分率)[*n*(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。等级资料的组间比较采用秩和检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组大鼠子宫组织病理改变情况比较 与假

表 2 四组大鼠子宫组织病理改变情况比较(*n*)

组 别	只数	上皮细胞增生				上皮细胞变性、坏死				炎细胞浸润				内膜充血、水肿			
		正常	轻度	中度	重度	正常	轻度	中度	重度	正常	轻度	中度	重度	正常	轻度	中度	重度
假手术组	8	5	3	0	0	6	2	0	0	2	6	0	0	5	3	0	0
模型组	8	0	5	3	0	0	5	3	0	0	0	7	1	0	5	3	0
阿托伐他汀低剂量组	8	1	7	0	0	4	4	0	0	0	5	3	0	3	5	0	0
阿托伐他汀高剂量组	8	4	4	0	0	5	3	0	0	1	7	0	0	4	4	0	0
<i>H</i>	—	12.677				13.316				21.584				11.097			
<i>P</i>	—	0.005				0.004				0.000				0.011			

2.2 四组大鼠子宫组织 IL-1β 和 MMP-9 mRNA 表达水平比较 与假手术组相比,模型组大鼠子宫组织 IL-1β 和 MMP-9 mRNA 表达水平显著升高(*P*<0.05)。与模型组比较,阿托伐他汀低剂量组和阿托伐他汀高剂量组大鼠子宫组织 IL-1β 和 MMP-9 mRNA 表达水平显著降低(*P*<0.05),但阿托伐他汀高剂量组与阿托伐他汀低剂量组比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。

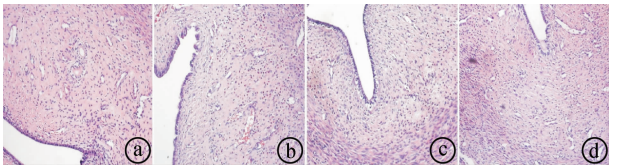
表 3 四组大鼠子宫组织 IL-1β 和 MMP-9 mRNA 表达水平比较[($\bar{x} \pm s$),相对表达量]

组 别	只数	IL-1β	MMP-9
假手术组	8	1.02±0.25	1.02±0.24
模型组	8	2.92±0.53 ^a	3.66±0.66 ^a
阿托伐他汀低剂量组	8	1.99±0.27 ^{ab}	2.26±0.42 ^{ab}
阿托伐他汀高剂量组	8	1.72±0.24 ^{ab}	1.98±0.32 ^{ab}
<i>F</i>	—	40.436	48.152
<i>P</i>	—	0.000	0.000

注:与假手术组比较,^a*P*<0.05;与模型组比较,^b*P*<0.05

2.3 四组大鼠子宫组织 IL-1β 和 MMP-9 蛋白阳性表

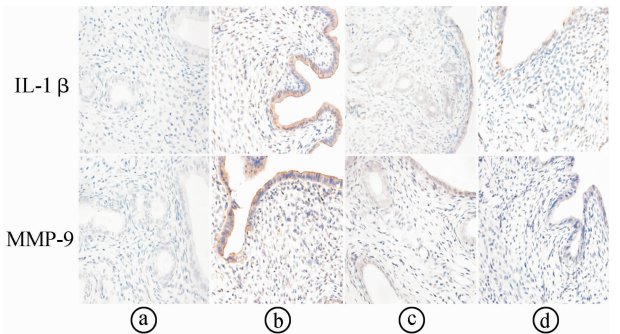
手术组相比,模型组大鼠子宫内膜上皮细胞出现增生、变性、坏死改变,且内膜有不同程度的水肿和充血病变,并伴有中性粒细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞不同程度的浸润,提示 CE 模型制备成功。与模型组比较,阿托伐他汀高剂量组大鼠子宫内膜上皮细胞增生、变性坏死、炎细胞浸润情况得到显著改善。见图 1,表 2。



①假手术组;②模型组;③阿托伐他汀低剂量组;④阿托伐他汀高剂量组

图 1 四组大鼠子宫组织 HE 染色切片所见(×200)

达情况比较 IL-1β 和 MMP-9 主要表达于子宫内膜组织中腔上皮及腺上皮细胞的细胞质和细胞膜。与假手术组比较,模型组大鼠子宫组织的 IL-1β 和 MMP-9 蛋白的阳性表达率更高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。与模型组比较,阿托伐他汀低剂量组、阿托伐他汀高剂量组大鼠子宫组织 IL-1β 和 MMP-9 蛋白阳性表达率降低,差异有统计学意义(*P*<0.05),但阿托伐他汀高剂量组与阿托伐他汀低剂量组比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见图 2,表 4。



①假手术组;②模型组;③阿托伐他汀低剂量组;④阿托伐他汀高剂量组

图 2 四组大鼠子宫内膜组织免疫组化染色切片所见(×400)

表4 四组大鼠子宫组织 IL-1β 和 MMP-9 蛋白
阳性表达情况比较[n(%)]

组 别	只数	IL-1β 阳性表达	MMP-9 阳性表达
假手术组	8	0(0.00)	1(12.50)
模型组	8	8(100.00) ^a	8(100.00) ^a
阿托伐他汀低剂量组	8	3(37.50) ^b	3(37.50) ^b
阿托伐他汀高剂量组	8	1(12.50) ^b	2(25.00) ^b
χ ²	—	20.267	14.730
P	—	0.000	0.002

注:与假手术组比较,^aP<0.01;与模型组比较,^bP<0.05

3 讨论

3.1 CE 属于盆腔炎性疾病的一种,易反复发作,严重影响女性生活质量。有研究显示,2.8%~46.0%的不孕患者遭受 CE 的困扰^[11-14]。未经治疗的 CE 患者,自然受孕和人工授精的成功率低,甚至可能导致产科并发症^[15]。目前认为,CE 的致病原因主要为微生物感染,内膜组织病原体培养可明确 CE 病原体,治疗首选的抗生素为多西环素,若使用后症状未改善时可使用甲硝唑联合环丙沙星治疗^[16]。有研究报道,25%的 CE 患者在接受抗生素治疗后症状并未得到好转^[17]。且长期服用抗生素容易产生耐药性,因此亟需寻找新的 CE 治疗方案。

3.2 他汀类药物是治疗高胆固醇血症的临床一线药物,通过抑制胆固醇合成限速酶减少胆固醇的合成,可显著降低低密度脂蛋白胆固醇和血清甘油三酯水平^[18]。阿托伐他汀是全合成他汀类药物,具有毒性低、安全性较好的优点。Satoh 等^[19]发现阿托伐他汀可以通过减少炎症因子 IL-1β 和白细胞介素-18(interleukin-18,IL-18)的分泌,在冠状动脉病变(coronary artery disease,CAD)患者中发挥抗炎作用。Malekinejad 等^[20]研究发现阿托伐他汀可以降低肺炎模型小鼠肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)和白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)的表达,并且能够减轻肺损伤程度和巨噬细胞渗出。Simsek 等^[21]发现在子宫内膜异位症大鼠模型中,阿托伐他汀可通过其抗炎作用减轻子宫内膜异位症症状。而 Takebayashi 等^[22]发现子宫内膜异位症患者 CE 的发生率显著高于非子宫内膜异位症患者,表明子宫内膜异位症与 CE 的发生、发展具有关联性。但关于阿托伐他汀对 CE 治疗的效果研究,国内外尚鲜见报道。本研究 HE 染色结果显示,给予高剂量阿托伐他汀治疗后,CE 大鼠的子宫上皮细胞增生、变性坏死、炎细胞浸润的病理

情况均获改善,表明阿托伐他汀可有效治疗 CE。

3.3 有研究显示,与正常女性比较,IL-1β 和 MMP-9 在 CE 患者中的表达显著升高,提示这两种细胞因子在 CE 疾病进展中起重要作用^[23-26]。IL-1β 作为主要的促炎细胞因子,由单核细胞、巨噬细胞等产生,参与调节宿主的天然免疫反应^[27]。当发生 CE 时,IL-1β 分泌异常增加,与 I 型白细胞介素 1 受体结合后,诱发一系列炎症介质和相关趋化因子的释放,可引起子宫内膜异常免疫反应、炎症细胞外渗和迁移^[28-29]。基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases,MMPs)能影响细胞外基质的重塑和细胞迁移,在组织修复、炎症反应和肿瘤转移等过程中发挥重要作用,基质金属蛋白酶的组织特异性抑制物(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases,TIMPs)能特异性地抑制 MMPs^[30]。在众多 MMPs 中,MMP-9 被认为是调节白细胞和巨噬细胞迁移的主要细胞因子之一,是炎症反应的重要调节剂^[31]。研究发现在子宫内膜炎小鼠模型中,干扰素-τ(interferon-tau,IFN-τ)通过抑制核转录因子-κB(nuclear transcription factor kappa-B,NF-κB)信号通路和 MMP-9 的表达发挥抗炎作用^[32]。Inagaki 等^[33]发现,与可育女性相比,反复种植失败的女性患者 MMP-9、IL-1β 水平显著升高,导致子宫内膜环境变化,影响胚胎着床。且 Yoshii 等^[34]在一项回顾性研究中证明,在反复种植失败女性患者中可以通过降低 MMPs 表达水平而改善子宫炎症环境,从而提高临床妊娠率。本研究结果显示,阿托伐他汀低、高剂量组大鼠子宫组织中 IL-1β 和 MMP-9 mRNA 和蛋白表达水平显著低于 CE 模型组,表明阿托伐他汀可以降低 CE 大鼠 IL-1β 和 MMP-9 的表达。

综上所述,阿托伐他汀对 CE 大鼠具有治疗作用,其机制可能与下调子宫组织 IL-1β 和 MMP-9 表达水平、减轻子宫内膜慢性炎症有关。

参考文献

[1] Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review[J]. J Assist Reprod Genet, 2020, 37(12):2897-2911.

[2] Kannar V, Lingaiah HK, Sunita V. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding[J]. J Lab Physicians, 2012,4(2):69-73.

[3] Song D, Feng X, Zhang Q, et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure[J]. Reprod Biomed Online, 2018,36(1):78-83.

[4] Chen Y, Liu L, Luo Y, et al. Prevalence and impact of chronic endometritis in patients with intrauterine adhesions: a prospective cohort

- study[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2017,24(1):74-79.
- [5] Duarte R, Fuhrich D, Ross JD. A review of antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015,46(3):272-277.
- [6] Chen M, Li H, Wang G, et al. Atorvastatin prevents advanced glycation end products (AGEs)-induced cardiac fibrosis via activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) [J]. Metabolism, 2016,65(4):441-453.
- [7] Liping Z, Xiufang L, Tao Y, et al. Efficacy comparison of rosuvastatin and atorvastatin in the treatment of atherosclerosis and drug safety analysis[J]. Pak J Pharm Sci, 2018,31(5 Special):2203-2208.
- [8] 王玲玲,崔亚茹,陈兰英,等. 白头翁皂苷 B4 对慢性子宫内膜炎大鼠的治疗作用及其相关因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(15):54-60.
- [9] 黄 谱,周 筠,崔 刚,等. 妇炎舒胶囊对慢性子宫内膜炎大鼠的治疗作用及其机制[J]. 西安交通大学学报(医学版),2015,36(3):404-407,413.
- [10] Liu SQ, Xu CY, Wu WH, et al. Sphingosine kinase 1 promotes the metastasis of colorectal cancer by inducing the epithelial-mesenchymal transition mediated by the FAK/AKT/MMPs axis[J]. Int J Oncol, 2019,54(1):41-52.
- [11] Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, et al. Review: chronic endometritis and its effect on reproduction[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019,45(5):951-960.
- [12] Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, et al. Endometritis: new time, new concepts[J]. Fertil Steril, 2018,110(3):344-350.
- [13] Liu Y, Chen X, Huang J, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure[J]. Fertil Steril, 2018,109(5):832-839.
- [14] Wu D, Kimura F, Zheng L, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2017,15(1):16.
- [15] Chen YQ, Fang RL, Luo YN, et al. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study[J]. BMC Womens Health, 2016,16(1):60.
- [16] 叶海花,陆丽美,戴郁菁,等. 慢性子宫内膜炎的诊治进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2019,38(6):514-518.
- [17] Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy[J]. Hum Reprod, 2015,30(2):323-330.
- [18] 陈 焱,李 清. 他汀类药物诱导的肌毒性与临床合理用药[J]. 中国临床新医学,2021,14(10):964-969.
- [19] Satoh M, Tabuchi T, Itoh T, et al. NLRP3 inflammasome activation in coronary artery disease: results from prospective and randomized study of treatment with atorvastatin or rosuvastatin[J]. Clin Sci (Lond), 2014,126(3):233-241.
- [20] Malekinejad H, Khoramjouy M, Hobbenaghi R, et al. Atorvastatin attenuates the paraquat-induced pulmonary inflammation via PPAR γ receptors: a new indication for atorvastatin[J]. Pestic Biochem Physiol, 2014,114:79-89.
- [21] Simsek Y, Gul M, Yilmaz E, et al. Atorvastatin exerts anti-nociceptive activity and decreases serum levels of high-sensitivity C-reactive protein and tumor necrosis factor- α in a rat endometriosis model[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014,290(5):999-1006.
- [22] Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, et al. The association between endometriosis and chronic endometritis[J]. PLoS One, 2014,9(2):e88354.
- [23] Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, et al. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis[J]. Fertil Steril, 2014,101(1):242-247.
- [24] Akopians AL, Pisarska MD, Wang ET. The role of inflammatory pathways in implantation failure: chronic endometritis and hydrosalpinges [J]. Semin Reprod Med, 2015,33(4):298-304.
- [25] 薄乃秀,周秀敏,戴 琪. 基质金属蛋白酶-7、-9 及其抑制剂-2 与置 IUD 后慢性子宫内膜炎的关系[J]. 河北医药,2012,34(6):826-828.
- [26] 周 洁. 慢性子宫内膜炎患者血清 IL-4 及子宫内膜上皮细胞基质金属蛋白酶-9 的水平变化及临床意义[J]. 吉林医学,2013,34(6):1026.
- [27] Mendiola AS, Cardona AE. The IL-1 β phenomena in neuroinflammatory diseases[J]. J Neural Transm (Vienna), 2018,125(5):781-795.
- [28] Lee SK, Kim CJ, Kim DJ, et al. Immune cells in the female reproductive tract[J]. Immune Netw, 2015,15(1):16-26.
- [29] Ge Y, Huang M, Yao YM. Recent advances in the biology of IL-1 family cytokines and their potential roles in development of sepsis[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2019,45:24-34.
- [30] Pitsos M, Kanakas N. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of endometriosis[J]. Reprod Sci, 2009,16(8):717-726.
- [31] Gong Y, Hart E, Shchurin A, et al. Inflammatory macrophage migration requires MMP-9 activation by plasminogen in mice[J]. J Clin Invest, 2008,118(9):3012-3024.
- [32] Jiang K, Chen X, Zhao G, et al. IFN- τ plays an anti-inflammatory role in Staphylococcus aureus-induced endometritis in mice through the suppression of NF- κ B pathway and MMP9 expression[J]. J Interferon Cytokine Res, 2017,37(2):81-89.
- [33] Inagaki N, Stern C, McBain J, et al. Analysis of intra-uterine cytokine concentration and matrix-metalloproteinase activity in women with recurrent failed embryo transfer[J]. Hum Reprod, 2003,18(3):608-615.
- [34] Yoshii N, Hamatani T, Inagaki N, et al. Successful implantation after reducing matrix metalloproteinase activity in the uterine cavity[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2013,11:37.
- [收稿日期 2021-12-08][本文编辑 余 军 吕文娟]

本文引用格式

谢 昕,王嘉伟,赵蕴肖,等. 阿托伐他汀对慢性子宫内膜炎大鼠的治疗作用及其机制研究[J]. 中国临床新医学,2022,15(3):213-217.