

慢性盆腔炎模型大鼠中 miR-29 及炎症信号通路分子的表达水平及其作用机制研究

马慧敏, 杨丽红, 金瑞林, 王娟娟 (解放军陆军第 81 集团军医院妇产科, 河北张家口 075000)

摘要: 目的 探究微小核糖核酸 (micro RNA, miR)-29 对大鼠慢性盆腔炎模型的作用并探究其作用机制。方法 将 80 只 SPF 级 SD 大鼠随机分为四组, 分别为对照组 ($n=20$)、模型组 ($n=20$)、阴性对照组 ($n=20$) 和试验组 ($n=20$)。模型组、阴性对照组和试验组通过机械损伤及接种混合菌构建大鼠慢性盆腔炎模型, 阴性对照组和试验组造模后通过尾静脉注射 5nmol 阴性对照 (negative control, NC) antagomiR 和 miR-29 antagomiR。HE 染色检测大鼠子宫组织病理特性; 酶联免疫吸附测定 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测各组大鼠外周血炎症相关指标: 白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β , 白细胞介素 (IL)-6, 白细胞介素 (IL)-8 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 水平; 实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qPCR) 检测子宫组织 miR-29, Toll 样受体 4 (Toll-like receptors, TLR) 4, 核因子 κ B (nuclear factor, NF- κ B) 及 NK- κ B 抑制蛋白 α (I κ B α) 表达水平; WesternBlot 检测子宫组织 TLR4, NF- κ B 和 I κ B α 蛋白表达水平。**结果** HE 染色结果表明, 与对照组相比, 模型组、阴性对照组和试验组大鼠出现明显慢性盆腔炎症状, 试验组子宫组织损伤显著缓解; ELISA 结果表明: 模型组大鼠外周血 IL-1 β , IL-6, IL-8 和 TNF- α 水平显著高于对照组, 与模型组和阴性对照组相比, 试验组炎症因子 IL-1 β , IL-6, IL-8 和 TNF- α 释放显著降低, 差异有统计学意义 ($t=3.021 \sim 6.878$, 均 $P < 0.05$); qPCR 结果表明, 与对照组相比, 模型组 miR-29, TLR4, NF- κ B 和 I κ B α 的 mRNA 表达显著上升, 与模型组和阴性对照组相比, 试验组 miR-29, TLR4, NF- κ B 和 I κ B α 的 mRNA 表达显著降低, 差异有统计学意义 ($t=3.917 \sim 8.095$, 均 $P < 0.05$)。Western Blot 结果表明: 与对照组相比, 模型组 TLR4, NF- κ B 和 I κ B α 蛋白表达显著上升, 与模型组和阴性对照组相比, 试验组 TLR4, NF- κ B 和 I κ B α 蛋白表达显著降低, 差异有统计学意义 ($t=2.987 \sim 8.045$, 均 $P < 0.05$)。**结论** 慢性盆腔炎模型大鼠子宫组织中 miR-29 显著高表达, 下调 miR-29 具有对大鼠子宫的保护作用, 其机制可能与抑制炎症因子释放及 TLR4/NF- κ B 信号通路的调控相关。

关键词: 微小核糖核酸-29; 慢性盆腔炎; 炎症因子; Toll 样受体 4/核因子 κ B

中图分类号: R-332; R711.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 06-014-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.003

Study on the Expression Level and Mechanism of miR-29 and Inflammatory Signal Pathway Molecules in Chronic Pelvic Inflammatory Disease Model Rats

MA Hui-min, YANG Li-hong, JIN Rui-lin, WANG Juan-juan (Department of Obstetrics and Gynecology, the Hospital of the 81st Group Army of the PLA, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

Abstract: Objective To explore the effect of miR-29 on chronic pelvic inflammatory disease model in rats and its mechanism. **Methods** 80 SPF SD rats were randomly divided into 4 groups: control group ($n=20$), model group ($n=20$), NC group ($n=20$) and experimental group ($n=20$). The model group, NC group and experimental group were established with mechanical injury and inoculation of mixed bacteria. After modeling, the NC group and experimental group were injected with 5 nmol NC antagomiR and miR-29 antagomiR through caudal vein. HE staining was used to detect the case characteristics of rat uterine tissue, and ELISA was used to detect the peripheral blood inflammation related index interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor α (TNF- α). The levels of miR-29, Toll like receptor 4 (TLR4) and nuclear factor were detected by qPCR nuclear factor κ B (NF- κ B) and NK- κ B inhibitor protein α (I κ B α). The expression levels of TLR4 and NF- κ B and I κ B α protein expression level in uterine tissues were detected by Western blot. **Results** The results of HE staining showed that compared with the control group, the rats in the model group, NC group and

基金项目: 河北省医学科学研究课题 (20201609)。

作者简介: 马慧敏 (1981-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 妇产科学。

通讯作者: 金瑞林 (1971-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 妇产科学, E-mail: dpdwionmvahzrdv1@21cn.com。

experimental group had obvious symptoms of chronic pelvic inflammatory disease, and the uterine tissue injury in the experimental group was significantly relieved. The results of ELISA showed that the peripheral blood IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α in the model group was significantly reduced. Compared with the model group and NC group, the level of inflammatory factor IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α in the experimental group was significantly higher than that in the control group. The release of miR-29, TLR4, NF- κ B and I κ B α in the model group was significantly lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($t = 3.021 \sim 6.878$, all $P < 0.05$). The mRNA expression of miR-29, TLR4, NF- κ B and I κ B α in the experimental group increased significantly compared with the model group and NC group. The mRNA expression of TLR4 and NF- κ B and I κ B α in the model group was significantly lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($t = 3.917 \sim 8.095$, all $P < 0.05$). The expression of TLR4, NF- κ B and I κ B α in the experimental group increased significantly compared with the model group and NC group. The protein expression decreased significantly, the differences were statistically significant ($t = 2.987 \sim 8.045$, all $P < 0.05$). **Conclusion** MiR-29 was significantly overexpressed in the uterus of Rats with chronic pelvic inflammatory disease. Down regulation of miR-29 had a protective effect on the uterus of rats, and its mechanism may be related to the inhibition of inflammatory factor release and TLR4/NF- κ B, the regulation of signaling pathway is related.

Keywords: miR-29; chronic pelvic inflammatory disease; inflammatory factors; TLR4/NF- κ B

慢性盆腔炎是女性内生殖器及其周围结缔组织、盆腔腹膜的慢性炎症。常为急性盆腔炎未彻底治疗,或急性盆腔炎的病程迁延及反复发作,造成慢性盆腔炎^[1-2]。微小核糖核酸(micro RNA, miR)在真核生物中表达具有组织特异性和时序性,决定组织和细胞的功能特异性,在细胞生长和机体发育过程的调节过程中起多种作用,并参与了炎症相关的多种疾病发生发展^[3-4]。miR-29参与了胰岛素刺激的糖代谢并且是脂质氧化的重要调节因子,与人体生理和2型糖尿病有关,又可以作为一种肿瘤抑制因子抑制肿瘤的发生发展,在机体中发挥着多种重要生理调控功能,但miR-29在慢性盆腔炎中的作用研究较少并且机制尚有待解析^[5-6]。本研究先用机械损伤及接种混合菌的方法构建大鼠慢性盆腔炎模型,并观察大鼠盆腔炎中miR-29表达的改变,再通过下调大鼠盆腔炎中miR-29表达,进一步观察慢性盆腔炎大鼠中炎症因子释放水平及Toll样受体4/核因子 κ B(TLR4/NF- κ B)途径的变化,为miR-29在慢性盆腔炎的靶向治疗应用提供理论基础和分子机制。

1 材料与方法

1.1 动物来源 80只8~10周龄雌性SPF级SD大鼠,220 \pm 20g,由北京科兴生物制品有限公司提供[SYXK(京)2019-0053]。大鼠饲养于SPF级鼠房,室温调节在25 \pm 2 $^{\circ}$ C,相对湿度40%~65%,12/12h昼夜交替照明,自由摄取食物和饮用水。适应性饲养一周后,随机分为四组,每组20只。

1.2 仪器与试剂 混合菌液(无锡赛维科技公司);苏木精(H9627),伊红(861006)(美国sigma公司);Rat IL-6(interleukin-6)ELISA kit(H007),Rat IL-8(interleukin-8)ELISA kit(H008),Rat IL-1 β (interleukin-1 β)(H002)

ELISA kit检测试剂盒(南京建成生物工程研究所);Rat TNF- α (tumor necrosis factor α)ELISA kit(RAB0479)(美国Sigma公司);逆转录试剂盒(6110A)(日本Takara公司);荧光定量PCR试剂盒(RT0411-01)(美国Biomiga公司);引物由上海生工合成;Anti-TLR4(Toll like receptor)antibody(ab22048),Anti-NF- κ B(Nuclear factor activated B cells κ -Light chain reinforcement)p65 antibody(ab16502),Anti-I κ B α (Inhibitory Subunit of NF Kappa B Alpha)antibody(ab32518),Anti-GAPDH antibody(ab9485)和二抗(ab150113)抗体(美国ABCAM公司)。MD pectraMax190酶标仪(美国);-80 $^{\circ}$ C超低温保存箱(美国Thermo公司),4 $^{\circ}$ C冰箱(合肥美菱股份有限公司),SC-3610低速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司),一次性使用微量采血管(泰州市宇杰医疗器械有限公司),DM-BA400-B显微镜(美国Motic公司),Applied Biosystems 7500fastqPCR仪(美国Thermo公司),Western blot电泳仪(美国BIO-RAD公司),Multiskan SkyHigh全波长酶标仪(美国Thermo公司)。

1.3 方法

1.3.1 大鼠慢性盆腔炎模型的建立:大鼠称重采用5g/dl戊巴比妥钠腹腔注射麻醉。菌液配置:金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、乙型溶血型链球菌,按照1:2:1混合,用NaCl配制终浓度为 2×10^9 /ml菌液混合液。用水合氯醛麻醉大鼠后,将大鼠固定,无菌条件下腹部中央切1cm切口,固定并暴露大鼠双侧子宫,机械损伤子宫内膜组织,并分别向双侧子宫腔注入0.1ml混合菌液,建立慢性盆腔炎模型^[7],试验组造模后尾静脉注射5nmol miR-29 antagomiR,NC组尾静脉注射5nmol NC

antagomiR, 模型组和对照组注射等体积生理盐水, 每3天1次, 连续注射4次。建模后14天各组大鼠眼眶取血后, 处死大鼠, 取子宫进行实验, HE染色见大鼠子宫组织中淋巴细胞浸润并可见腺体增生, 纤维结缔组织增生, 提示造模成功。

1.3.2 大鼠子宫组织 HE 染色: 对各组大鼠子宫进行固定包埋后切片, 脱蜡覆水, 苏木精染色 5 min, 5g/dl 乙酸 1 min, 伊红染色 1min, 脱水: 70g/dl, 80g/dl, 90g/dl, 100g/dl 酒精各 10s, 二甲苯 1 min, 通风橱自然晾干再封片, 于显微镜 100× 下进行拍照^[8]。

1.3.3 采血方式及 ELISA 检测: 毛细管眼眶采血, 每只大鼠 1ml, 4℃ 3 000r/min 10 min 分离血清后, 严格按照 ELISA 试剂盒说明, 分别加入到标记抗体 (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α) 的酶标板中, 37℃, 30 min, 加入底物液, 每孔 100 μ l, 置 37℃ 避光放置 5 min, 加入终止液显色, 每孔加入反应终止液 50 μ l 终止反应, 于 20min 内测定实验结果, 酶联检测仪测定吸光度 (A) 值, 每组实验设置 3 个复孔^[9]。

1.3.4 qPCR 检测大鼠子宫组织 mRNA 的表达: 大鼠子宫组织总 mRNA 采用 Trizol 法提取, miRNA 逆转录和扩增使用 cDNA Synthesis Kit 试剂盒和 SYBR Green PCR Master Mix Kit, 分别使用 GAPDH 和 U6 作为内参, 所有操作在冰上进行并避免 RNA 酶污染。反转录进行 qPCR, 扩增条件: 95℃ 预变性 10 min, 95℃ 变性 10 s, 60℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 20 s, 共 40 个循环。所有操作在冰上进行并避免 RNA 酶污染, 以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miR-146a, TLR4, NF- κ B 和 I κ B α 相对表达量, 引物序列见表 1^[10]。

1.3.5 Western blot 检测大鼠子宫组织蛋白的表达: 液氮研磨组织后提取子宫组织总蛋白后使用 BCA 法测定蛋白浓度。加入 5× SDS 的蛋白上样缓冲液煮沸后冻于 -80℃ 备用。SDS-PAGE 电泳 80v15min, 120v 2h, PVDF 膜转模 120v 2.5h,

TBST 漂洗 3 次, 每次 10min, 使用 5g/dl 脱脂奶粉封闭, TBST 漂洗 3 次, 每次 10min, 加入 TLR4, NF- κ B, I κ B α 和 GAPDH 一抗、二抗室温孵育后, TBST 漂洗 3 次, 每次 10min, ECL 显色, 发光仪曝光、拍照^[11]。

表 1 引物序列

引物名称	引物顺序
miR29 F	5'-CGTAGCACCATTGAAATCACTGTT-3'
R	5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'
TLR4 F	5'-TGATCATGGCATTGTCCTT-3'
R	5'-TGATCCATGCATTGGTAGGT-3'
NF- κ B F	5'-TGATCCATGCATTGGTAGGT-3'
R	5'-TCCTCTCTGTTTCGGTTGCT-3'
I κ B α F	5'-TTGCTCAGTGAAGGGAGAC-3'
R	5'-GGATCACAGCCAGCTTTCAG-3'
U6 F	5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'
R	5'-AACGCTTCACGAATTTGCCGT-3''
GAPDH F	5'-AGGCTACCTCCCTCGAA AG-3'
R	5'-CAGACAGCCAGATAGACGGAC-3'

1.4 统计学分析 采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析, 实验独立重复三次, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 符合正态分布并且满足方差齐性数据采用双尾独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 慢性盆腔炎大鼠子宫动物模型构建 见图 1。对照组子宫组织细胞整齐排列, 各层无充血血管, 炎症细胞无浸润, 模型组和 NC 组组织结构不清晰, 各层分界不明显, 细胞变形, 可见大量炎性细胞浸润, 出现典型的慢性盆腔炎表征。试验组细胞排列较阴性对照组和模型组整齐, 无充血血管, 有少量炎症细胞浸润, 分界相对明显, 慢性盆腔炎表征有显著缓解。

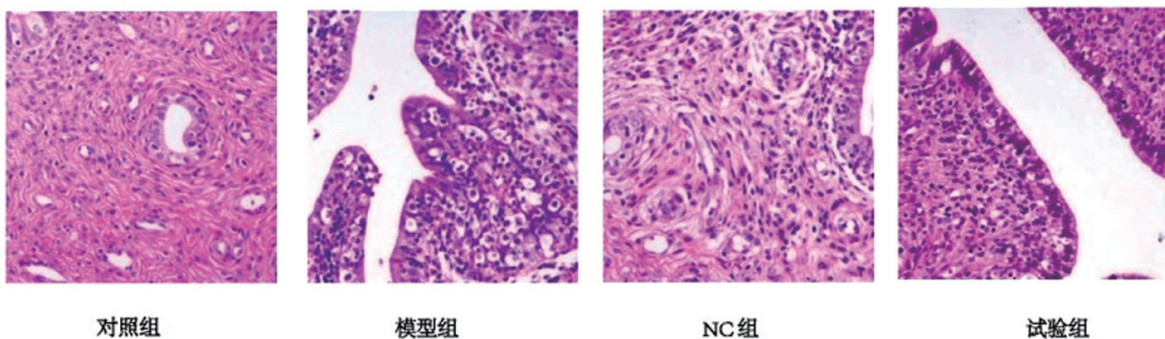


图 1 各组大鼠子宫组织 HE 染色比较 (100×)

2.2 各组大鼠外周血的炎症因子水平变化 见表2。与对照组相比,模型组、NC组外周血IL-1 β , IL-6, IL-8和TNF- α 水平均显著升高,试验组稍增高,但差异无统计学意义。试验组外周

血炎症因子IL-1 β , IL-6, IL-8和TNF- α 水平较模型组、NC降低,差异具有统计学意义($F=23.021 \sim 35.947$, 均 $P < 0.01$)。

表2 各组大鼠血浆炎症因子分析

项目	对照组	模型组	NC组	试验组	F	P
IL-1 β (pg/ml)	20.87 \pm 1.61	45.81 \pm 2.10*	44.41 \pm 2.41	24.11 \pm 2.26	24.055	< 0.01
IL-6 (pg/ml)	128.41 \pm 15.12	197.11 \pm 15.10	194.18 \pm 16.21	133.18 \pm 16.39	23.021	< 0.01
IL-8 (pg/ml)	19.26 \pm 1.82	48.98 \pm 2.76	49.81 \pm 2.26	21.48 \pm 2.01	35.947	< 0.01
TNF- α (ng/L)	104.41 \pm 10.81	220.10 \pm 15.11	219.11 \pm 14.81	141.11 \pm 16.34	26.878	< 0.01

2.3 各组大鼠子宫组织miR-29表达 对照组、模型组、NC组、试验组的大鼠子宫组织miR-29表达水平分别为0.76 \pm 0.026, 1.68 \pm 0.031, 1.72 \pm 0.024和0.41 \pm 0.014,与对照组相比,模型组和NC组子宫组织miR-29水平上升,试验组子宫组织miR-29表达稍有降低,差异无统计学意义。与模型组和NC组相比,试验组子宫组织miR-29表达水平降低,差异具有统计学意义($t=5.015, 7.678$, 均 $P < 0.01$)。

2.4 各组大鼠子宫组织TLR4/NF- κ B炎症通路表达 见表3、表4。qPCR及Westernblot结果表明与对照组相比,模型组和NC组炎症相关分子TLR4, F- κ B和I κ B α mRNA及蛋白表达水平升高;与模型组和NC组相比,试验组mRNA及蛋白表达水平降低,差异具有统计学意义($F=18.045 \sim 27.081$, 均 $P < 0.01$)。

表3 各组大鼠子宫组织TLR4/NF- κ B mRNA分析

项目	对照组	模型组	NC组	试验组	F	P
TLR4	1.82 \pm 0.061	6.41 \pm 0.042	6.76 \pm 0.052	3.31 \pm 0.041	18.095	< 0.01
NF- κ B	1.31 \pm 0.030	3.51 \pm 0.019	3.28 \pm 0.060	1.81 \pm 0.041	27.081	< 0.01
I κ B α	1.41 \pm 0.026	4.18 \pm 0.039	4.18 \pm 0.041	2.21 \pm 0.042	25.457	< 0.01

表4 各组大鼠子宫组织TLR4/NF- κ B蛋白分析

项目	对照组	模型组	NC组	试验组	F	P
TLR4	0.82 \pm 0.072	1.53 \pm 0.062a	1.76 \pm 0.071	0.98 \pm 0.068	18.045	< 0.01
NF- κ B	0.91 \pm 0.045	1.11 \pm 0.029a	1.28 \pm 0.030	0.73 \pm 0.042	25.051	< 0.01
I κ B α	0.85 \pm 0.031	1.28 \pm 0.034a	1.25 \pm 0.047	0.96 \pm 0.072	24.951	< 0.01

3 讨论

慢性盆腔炎是一种上生殖道感染,沙眼衣原体和淋病奈瑟菌是常见的病原体,未经治疗的盆腔炎可导致慢性盆腔疼痛、不孕、异位妊娠和腹腔内感染^[12]。慢性盆腔炎性疾病在初潮前、无性生活和绝经后妇女很少发生,即使发生也多为邻近器官炎症的扩散,而在性活跃期、有月经的妇女中盆腔炎性疾病高发,慢性盆腔炎性疾病若未能得到及时、彻底治疗,可导致输卵管妊娠,炎性反复发作,甚至不孕,严重影响妇女的生殖健康,西医、中医等多种临床诊断疗法在中国已被广泛应用于慢性盆腔炎^[13]的治疗。因此本研究拟探究慢性盆腔炎过程中子宫组织的损伤及病理变化,探究炎症因子及炎性细胞在此过程中发挥的作用。本研究通过机械损伤及接种混合菌成功构建大鼠慢性盆腔炎模型,发现造模后大鼠子宫形态异常,质地变硬,输卵管出

现充血、增粗、阻塞或积水,盆腔脏器与周围结缔组织出现增生、黏连,由此提示造模成功。同时本研究发现在大鼠慢性盆腔炎过程中,子宫组织出现出血、黏连等恶性病变,腺体明显减少,子宫平滑肌纤维组织增生、黏连,上皮细胞变性、脱落、坏死,宫内膜缺失等现象,并伴有炎性细胞浸润,出现典型组织损伤,提示炎症损伤是慢性盆腔炎进展的重要因素,炎性细胞浸润和炎症因子的表达可能是子宫组织损伤的重要原因。

非编码RNA(non-coding RNA)是指不编码蛋白质的RNA,文献表明miR-29参与多种生物学过程,miR-29b能通过正向调节缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)的相对表达量来提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性,降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量,从而促进细胞自噬,发挥对缺血损伤心肌细胞的保护作用

用^[14]。同时 miR-29 可通过下调 YY1 和 TGF- β 途径蛋白改善骨骼肌萎缩和减轻肾纤维化^[15]，也有研究发现 HCC 患者血浆中 miR-29a 含量和 AFP 浓度具有显著相关性，可能成为 HCC 诊断的参考指标^[12]，由此可见 miR-29 可以在多种疾病中发挥关键的诊断作用，但 miR-29 在盆腔炎中的作用少有描述。因此本研究探究了 miR-29 在慢性盆腔炎发病过程中是否发生表达水平的改变。结果表明大鼠慢性盆腔炎过程中伴随着 miR-29 的高表达，通过下调 miR-29 的表达，发现 miR-29 可参与 IL-1 β ，IL-6，IL-8 和 TNF- α 等炎症因子的调控，这与当前研究表明的慢性盆腔炎患者外周血 IL-6 等炎症因子会显著增加，组织损伤加剧相一致^[16]。因此我们推测 miR-29 具有参与炎症反应发生发展的作用，可以抑制多种炎症因子释放、降低炎性细胞浸润。

TLR4/NF- κ B 信号通路是免疫应答和炎症的关键调节通路^[17]，研究表明 TLR4/NF- κ B 信号传导改善 LPS 诱导的子宫内膜炎^[18]。也有研究证实了盆腔炎患者 TLR 变异具有种族差异^[19]，由此可见 TLR4/NF- κ B 在盆腔炎等女性疾病中发挥着重要调控作用。本研究通过 qPCR 和 Western blot 分别检测了 TLR4 信号通路关键分子的 mRNA 和蛋白表达水平，结果表明，miR-29 参与了 TLR4，NF- κ B 和 I κ B α 通路的调控，下调 miR-29 可以显著抑制 TLR4，NF- κ B 和 I κ B α 的表达。由此推测 miR-29 在慢性盆腔炎中的作用是通过 TLR4/NF- κ B 信号通路的调控来实现的。

综上，本研究表明慢性盆腔炎模型大鼠子宫组织中 miR-29 发生显著表达，下调 miR-29 可以发挥抗炎症的作用及子宫保护的作用，此过程的机制与 TLR4/NF- κ B 引发的炎症信号通路相关，本研究也具有一定的局限性，仅通过大鼠实验进行了分析，本研究可以进一步从人类组织样本中分析 miR-29 的表达水平及 TLR4 信号通路的表达情况，或通过 GEO 等数据库组学数据筛选 miR-29 的靶基因，并通过体外细胞实验和分子学验证 miR 的精准靶向基因，为 miR-29 对慢性盆腔炎的作用机制提供准确的通路互作关系。

参考文献：

- [1] RAVEL J, MORENO I, SIMÓN C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2021, 224(3): 251-257.
- [2] CURRY A, WILLIAMS T, PENNY M L. Pelvic inflammatory disease: diagnosis, management, and prevention[J]. *American Family Physician*, 2019, 100(6): 357-364.
- [3] WU Xiaoyan, PAIS E M A, LI Lan, et al. MicroRNA-155: a novel armamentarium against inflammatory diseases[J]. *Inflammation*, 2017, 40(2): 708-716.
- [4] ZHAO Zhuo, SUN Wei, GUO Ziyuan, et al. Mechanisms of lncRNA/microRNA interactions in angiogenesis[J]. *Life Sciences*, 2020, 254: 116900.
- [5] KWON J J, FACTORAT D, DEY S, et al. A systematic review of miR-29 in cancer[J]. *Molecular Therapy Oncolytics*, 2019, 12: 173-194.
- [6] SUN Yi, ZHOU Yuncai, SHI Ying, et al. Expression of miRNA-29 in pancreatic β cells promotes inflammation and diabetes via TRAF3[J]. *Cell Reports*, 2021, 34(1): 108576.
- [7] 杨成成, 季晓黎, 文怡, 等. 清热祛瘀汤对慢性盆腔炎性疾病模型大鼠的影响 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(2): 259-262.
YANG Chengcheng, JI Xiaoli, WEN Yi, et al. Experimental study on Qingre Quyu decoction on inflammatory cytokines and adhesion-associated immune molecules in rats with chronic pelvic inflammatory disease [J]. *World Chinese Medicine*. 2021,16(2): 259-262.
- [8] 陈书程, 陈炯, 郇特军, 等. 洋甘菊提取物对多囊卵巢综合征大鼠子宫内膜组织、胰岛素抵抗、瘦素和血脂水平的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2021, 24(5): 400-404.
CHEN Shucheng, CHEN Jiong, LI Tejun, et al. Effects of chamomile extract on endometrial tissue, insulin resistance, leptin and blood lipid levels in rats with polycystic ovary syndrome [J]. *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*, 2021, 24(5): 400-404.
- [9] 陈柯贝, 黄小妹, 莫桂梅, 等. 复方小钻方 3 种颗粒剂对慢性盆腔炎大鼠的影响 [J]. *陕西科技大学学报*, 2021, 39(4): 61-65.
CHEN Kebei, HUANG Xiaomei, MO Guimei, et al. Effects of three types of Xiaozuan Granules on chronic pelvic inflammation rats [J]. *Journal of Shaanxi University of Science & Technology*. 2021,39(4): 61-65.
- [10] 卢曼晨, 庞静雯. 艾灸对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织 TLR4/NF- κ B 信号通路影响 [J]. *上海针灸杂志*, 2021, 40(4): 491-497.
LU Manchen, PANG Jingwen. Effect of moxibustion on TLR4/NF- κ B signaling pathway in synovial tissues of adjuvant arthritis rats[J]. *Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion*. 2021,40(4): 491-497.
- [11] 杨堃, 邓卉, 王彩霞, 等. 当归芍药散对慢性盆腔炎大鼠子宫组织 NF- κ B 信号通路蛋白的影响 [J]. *中医药导报*, 2020, 26(9): 7-11.
YANG Kun, DENG Hui, WANG Caixia, et al. Effect of Danggui Shaoyao Powder (当归芍药散) on NF- κ B signaling pathway protein in uterine tissue of rats with chronic pelvic inflammation [J]. *Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2020,26(9): 7-11.

- [7] VERNUCCIO F, GODFREY D, MEYER M, et al. Local tumor control and patient outcome using stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: iRECIST as a potential substitute for traditional criteria[J]. *American Journal of Roentgenology*, 2019, 213(6): 1232-1239.
- [8] ROHR I, ALAVI S, RICHTER R, et al. Expectations and preferences of patients with primary and relapsed ovarian cancer to maintenance therapy: A NOGGO/ENGOT-ov22 and GCIG survey (Expression IV)[J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2020, 30(4): 509-514.
- [9] STEFFEN T, HÄLLER L, BIJELIC L, et al. Decision-making analysis for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a survey by the executive committee of the peritoneal surface oncology group international (PSOGI)[J]. *Oncology*, 2021, 99(1): 41-48.
- [10] ECKSTEIN M, SAILER V, NIELSEN B S, et al. Co-staining of microRNAs and their target proteins by miRNA in situ hybridization and immunohistofluorescence on prostate cancer tissue microarrays[J]. *Laboratory Investigation*, 2019, 99(10): 1527-1534.
- [11] PISHKARI S, PARYAN M, HASHEMI M, et al. The role of microRNAs in different types of thyroid carcinoma: a comprehensive analysis to find new miRNA supplementary therapies[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2018, 41(3): 269-283.
- [12] 侯娟, 蒋树立, 滕长财. 基于TCGA数据库卵巢癌患者的miR-301b表达量与生存状况生物信息学分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(4): 37-40.
HOU Juan, JIANG Shuli, TENG Changcai. Bioinformatics analysis of miR-301b expression and survival status of patients with ovarian cancer based on TCGA database [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(4): 37-40.
- [13] TONG Deyong, ZOU Erwen, BAI Li, et al. IRF-1 mediated long non-coding RNA PVT1-214 promotes oxaliplatin resistance of colorectal cancer via miR-128 inhibition[J]. *Journal of B.U.ON*, 2020, 25(5): 2205-2214.
- [14] CAO Danxia, ZHU Han, ZHAO Qian, et al. MiR-128 suppresses metastatic capacity by targeting metadherin in breast cancer cells[J]. *Biological Research*, 2020, 53(1): 43.
- [15] 何哲炜, 郭文坚. 外泌体源性微小RNA在急性髓细胞白血病中的研究现状[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2020, 43(1): 23-24.
HE Zhewei, GUO Wenjian. Research status of exosome-derived microRNA in acute myeloid leukemia [J]. *International Journal of Blood Transfusion and Hematology*, 2020, 43(1): 23-26.
- [16] LIU Tong, ZHANG Xin, DU Lutao, et al. Exosome-transmitted miR-128-3p increase chemosensitivity of oxaliplatin-resistant colorectal cancer[J]. *Molecular Cancer*, 2019, 18(1): 43.
- [17] ZENG Juan, LI Yukun, QUAN Feifei, et al. Propofol-induced miR-125a-5p inhibits the proliferation and metastasis of ovarian cancer by suppressing LIN28B[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2020, 22(2): 1507-1517.
- [18] WANG Junrong, HU Yubo, YE Cong, et al. miR-1224-5p inhibits the proliferation and invasion of ovarian cancer via targeting SND1[J]. *Human Cell*, 2020, 33(3): 780-789.
- [19] ZHANG R R, WANG L M, SHEN J J. Over expression of miR-32 inhibits the proliferation and metastasis of ovarian cancer cells by targeting BTLA[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020, 24(9): 4671-4678.
- [20] CHEN Xiuhui, MANGALA L S, MOOBERRY L, et al. Identifying and targeting angiogenesis-related microRNAs in ovarian cancer[J]. *Oncogene*, 2019, 38(33): 6095-6108.

收稿日期: 2021-12-22
修回日期: 2022-09-02

(上接第18页)

- [12] JACQUES R, INMACULADA M, CARLOS S. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(3): 251-257.
- [13] CHENG Ying, YUAN Youcai, JIN Yuhao, et al. Acupuncture for chronic pelvic inflammatory disease: A systematic review protocol[J]. *Medicine*, 2018, 97(13): e0225.
- [14] 张蕾, 王诚. miR-29b对缺血损伤心肌细胞模型的自噬影响及分子机制研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(6): 135-138, 178.
ZHANG Lei, WANG Cheng. Effects of miR-29b on autophagy in ischemic myocardial cells models and its molecular mechanism [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(6): 135-138, 178.
- [15] WANG Haidong, WANG Bin, ZHANG Aiqing, et al. Exosome-Mediated miR-29 transfer reduces muscle atrophy and kidney fibrosis in mice[J]. *Molecular Therapy*, 2019, 27(3): 571-583.
- [16] 池泉. 妇科千金片联合甲硝唑治疗慢性盆腔炎患者疗效及其对患者血清炎症因子hs-CRP, IL-6, IL-10的影响[J]. *中国误诊学杂志*, 2021, 16(03): 248-251.
CHI Quan. Efficacy of Fuke Qianjin Tablets combined with metronidazole for patients with chronic pelvic inflammatory and its effect on patient's serum inflammatory factors hs-CRP, IL-6, IL-10[J]. *Chinese Journal of Misdiagnostics*, 2021, 16(3): 248-251.
- [17] ZOU Wei, GONG Linna, ZHOU Fenghua, et al. Anti-inflammatory effect of traditional Chinese medicine preparation Penyanling on pelvic inflammatory disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113405.
- [18] ZHANG Hua, WU Zhimin, YANG Yaping, et al. Catalpol ameliorates LPS-induced endometritis by inhibiting inflammation and TLR4/NF- κ B signaling[J]. *Journal of Zhejiang University-Science B*, 2019, 20(10): 816-827.
- [19] SU Qiang, LI Lang, SUN Yuhan, et al. Effects of the TLR4/Myd88/NF- κ B signaling pathway on NLRP3 inflammasome in coronary Microembolization-induced myocardial injury[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, 47(4): 1497-1508.

收稿日期: 2021-09-10
修回日期: 2022-07-21