

• 论 著 •

剖宫产术后子宫瘢痕妊娠患者蜕膜组织中 TGF- β 1、CTGF 和 VEGF 表达的研究*

钟晓玲¹, 杨琳^{2△}, 徐梅²

1. 贵州医科大学临床医学院, 贵州贵阳 550000; 2. 贵州医科大学附属医院急诊妇产科, 贵州贵阳 550000

摘要:目的 通过检测剖宫产术后子宫瘢痕妊娠(CSP)的瘢痕蜕膜组织、宫腔蜕膜组织和剖宫产后正常妊娠的瘢痕蜕膜组织、宫腔蜕膜组织中的转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、血管内皮生长因子(VEGF)、结缔组织生长因子(CTGF)的表达,探索 CSP 的发病机制。方法 选取于贵州医科大学附属医院妇产科早孕行人工流产术后的 CSP 组蜕膜组织 120 例,同期行剖宫产的正常妊娠组蜕膜组织 120 例,用免疫组织化学法观察比较两组蜕膜组织中 TGF- β 1、CTGF 和 VEGF 相对表达量。结果 CSP 组剖宫产瘢痕蜕膜组织 TGF- β 1、CTGF 相对表达量比 CSP 组宫腔蜕膜组织和正常妊娠组剖宫产瘢痕蜕膜组织更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CSP 组剖宫产瘢痕蜕膜组织 VEGF 相对表达量与 CSP 组宫腔蜕膜组织和正常妊娠组剖宫产瘢痕蜕膜组织比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。蜕膜组织 TGF- β 1 与 CTGF 呈正相关($r = 0.910, P < 0.05$),TGF- β 1 与 VEGF 无相关性($r = -0.032, P > 0.05$)。结论 TGF- β 1、CTGF 在 CSP 瘢痕部位蜕膜组织中的高表达可能是 CSP 发生的高危因素,采取措施抑制瘢痕部位 TGF- β 1、CTGF 的产生,为预防 CSP 的发生开辟新的途径。

关键词:剖宫产术后子宫瘢痕妊娠; 蜕膜组织; 转化生长因子 β 1; 结缔组织生长因子; 血管内皮生长因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.10.010

中图法分类号:R714.22

文章编号:1673-4130(2024)10-1198-05

文献标志码:A

Study on TGF- β 1, CTGF and VEGF expression in decidual tissue of pregnant patients with uterine scar pregnancy after cesarean section*

ZHONG Xiaoling¹, YANG Lin^{2△}, XU Mei²

1. Clinical Medicine School, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550000, China; 2. Department of Emergency Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550000, China

Abstract: **Objective** To explore the pathogenesis of cesarean scar pregnancy (CSP) by detecting the expression of transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), vascular endothelial growth factor (VEGF), and connective tissue growth factor (CTGF) the decidua tissue of cesarean scar and the decidua tissue of uterine cavity of CSP, and the decidua tissue of cesarean scar and the decidua tissue of uterine cavity of normal pregnancy after cesarean section. **Methods** Decidual tissues of totally 120 cases of CSP group and 120 cases of normal pregnancy group after induced abortion at the Department of Obstetrics and Gynecology in Guizhou Medical University Affiliated Hospital were collected. The expression of TGF- β 1, CTGF, and TGF and VEGF in decidual tissue was detected using immunohistochemistry. **Results** The expression of TGF- β 1 and CTGF in the decidual tissue of cesarean scar in the CSP group was higher than that in the decidual tissue of uterine cavity in the CSP group and the decidua tissue of cesarean scar in the normal pregnancy group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression of VEGF the decidua tissue of cesarean scar in the CSP group was not significantly different from that in the decidual tissue of uterine cavity in the CSP group and the decidua tissue of cesarean scar in the normal pregnancy group ($P > 0.05$). TGF- β 1 in the decidual tissue was positively correlated with CTGF ($r = 0.910, P < 0.05$), and TGF- β 1 and VEGF had no correlation ($r = -0.032, P > 0.05$). **Conclusion** The high expression of TGF- β 1 and CTGF in decidual tissue of cesarean scar of CSP may be a high risk factor for CSP, and measures should be taken to inhibit the production of TGF- β 1 and CTGF in cesarean scar, so as to open up a new way to prevent the occurrence of CSP.

Key words: uterine scar pregnancy after cesarean section; decidua tissue; transforming growth factor

* 基金项目:2022 年贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwbj2022-149)。

作者简介:钟晓玲,女,在读硕士研究生,主要从事妇产科方面的研究。△ 通信作者,E-mail:yanglinlin@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240424.1700.009.html>(2024-04-28)

$\beta 1$; connective tissue growth factor; vascular endothelial growth factor

剖宫产术后子宫瘢痕妊娠(CSP)属于异位妊娠的一种。随着我国生育政策的放开,剖宫产率上升,CSP的发病率逐年递增。数据显示,CSP 发病率在 $1/1\ 800 \sim 1/2\ 200^{[1]}$ 。临床上 CSP 患者可能发生流产、大量出血、子宫破裂,甚至危及生命。虽然我国对 CSP 的诊治有统一的专家共识,但其发病机制至今尚未完全阐明,因此如何防止 CSP 的发生成为一个热门课题。近年来,有研究指出剖宫产术后子宫瘢痕部位组织愈合不良是导致出现 CSP 的主要原因,瘢痕与子宫内膜间隙之间存在微小窦道及裂隙,囊胚在瘢痕包裹位置处着床,此时子宫肌层会受到滋养细胞的侵入,还有可能出现穿透的情况^[2]。术后愈合极为复杂,为了保持子宫结构完整,需对切口部位进行填充。瘢痕的形成是新生的肉芽组织向纤维结缔组织转化的一个过程,同时伴随着成纤维细胞的增殖和迁移等。在这个过程中,细胞和生长因子交互作用,参与其中的主要生长因子,包括血管内皮生长因子(VEGF)、结缔组织生长因子(GTGF)、转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、碱性成纤维细胞生长因子等。TGF- $\beta 1$ 作为 TGF- β 亚型中活性最强的一种亚型,它是瘢痕形成的主要调节因子,在调节子宫内膜容受性和胚胎着床中也具有关键作用^[3]。CTGF 在组织修复和再生中发挥着重要作用。VEGF 是一种有效的血管生成刺激因子。TGF- $\beta 1$ 在促进 CTGF 的同时,相应的也会促进 VEGF 的分泌以促进组织修复中新血管的生成,而 CTGF 与 VEGF 也会相互作用影响血管形成,这三者在组织修复中彼此依赖形成正反馈调节。尽管已有研究证明 TGF- $\beta 1$ 、CTGF 和 VEGF 在伤口愈合、胚胎发育及孕囊着床等方面具有重要意义,但三者相互作用导致 CSP 的发生却鲜有报道。本文通过检测蜕膜组织中 TGF- $\beta 1$ 、CTGF 和 VEGF 的表达,探讨 CSP 的发病机制,为 CSP 的临床预防提供一定的基础理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 1 月至 2021 年 12 月于贵州医科大学附属医院妇产科(下称本院)收治的 CSP 患者和同期相近孕周就诊于本院计划生育门诊行人工流产术的剖宫产后正常妊娠者,分为 CSP 组(30 例)和剖宫产后正常妊娠组(30 例),两组受试者都包含剖宫产瘢痕和宫腔两个位置的蜕膜组织,两组受试者均为早孕(≤ 12 周)。本研究已获得本院伦理委员会的批准,伦理审批号:2020 伦审第(347)号。所有受试者均提供了书面知情同意书。

排除标准:(1)先兆流产、难免流产、不全流产;(2)宫颈妊娠;(3)遗传、内分泌和免疫紊乱;(4)癌症;(5)生殖器解剖异常和长期用药史;(6)滋养细胞疾

病、内分泌治疗、化疗和放疗等;(7)有严重的心脏、肾脏、肝脏和血液系统疾病等。

1.2 方法 取材收集的蜕膜组织装入甲醛水溶液标本袋,石蜡包埋后切片。采用 Envision 免疫组织化学方法检测每个病例不同部位的蜕膜组织中 TGF- $\beta 1$ 、CTGF 和 VEGF 的表达。TGF- $\beta 1$ 和 VEGF 以细胞质出现棕黄色、棕褐色颗粒为阳性标志,CTGF 以细胞质和细胞核出现棕黄色、棕褐色颗粒为阳性标志。着色强度及阳性细胞数表明结果。蛋白免疫印迹法(Western blot)检测蜕膜组织中 TGF- $\beta 1$ 、CTGF 和 VEGF 的表达。采用化学发光试剂盒(ECL)进行显色,X 胶片进行曝光显影。将各组胶片扫描所得灰度值与内参 tubulin 比较即得 TGF- $\beta 1$ 、CTGF 和 VEGF 的蛋白相对表达量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;呈非正态分布时,以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;采用 Pearson 相关分析 TGF- $\beta 1$ 、CTGF 和 VEGF 表达的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线参数比较 两组年龄、流产次数、孕周、剖宫产次数及末次剖宫产距离本次妊娠间隔时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组研究对象不同部位的蜕膜组织间比较 TGF- $\beta 1$ 在两组中的剖宫产瘢痕蜕膜组织和宫腔蜕膜组织中均有表达,阳性细胞中可看到棕褐色、棕黄色颗粒,呈沉淀状态。CSP 组剖宫产瘢痕蜕膜组织 TGF- $\beta 1$ 相对表达量相较于正常妊娠组剖宫产瘢痕蜕膜组织和 CSP 组宫腔蜕膜组织更高,差异有统计学意义($P < 0.05$);正常妊娠组剖宫产瘢痕蜕膜组织 TGF- $\beta 1$ 相对表达量与宫腔蜕膜组织相对表达量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);正常妊娠组和 CSP 组宫腔蜕膜组织 TGF- $\beta 1$ 相对表达量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2,图 1。

CTGF 在两组研究对象的剖宫产瘢痕蜕膜组织和宫腔蜕膜组织中均有表达,阳性细胞中可看到棕褐色、棕黄色颗粒,呈沉淀状态,见图 2。CSP 组剖宫产瘢痕蜕膜组织 CTGF 相对表达量高于 CSP 组宫腔蜕膜组织和正常妊娠组剖宫产瘢痕蜕膜组织,差异有统计学意义($P < 0.05$);正常妊娠组剖宫产瘢痕蜕膜组织 CTGF 相对表达量与宫腔蜕膜组织相对表达量相比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);CSP 组宫腔蜕膜组织 CTGF 相对表达量与正常妊娠组宫腔蜕膜组织相对表达量相比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

VEGF 在两组剖宫产瘢痕蜕膜组织和宫腔蜕膜

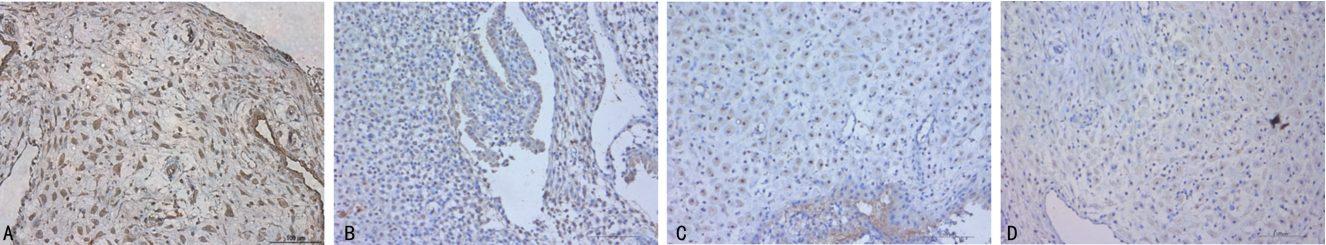
组织中均有表达,阳性细胞中可看到棕褐色、棕黄色颗粒,呈沉淀状态,见图 3。CSP 组剖宫产瘢痕蜕膜组织 VEGF 相对表达量与 CSP 组宫腔蜕膜组织和正常妊娠组剖宫产瘢痕蜕膜组织比较,差异无统计学意义($P>0.05$);正常妊娠组剖宫产瘢痕蜕膜组织 VEGF

相对表达量与宫腔蜕膜组织表达量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);CSP 组宫腔蜕膜组织 VEGF 相对表达量与正常妊娠组宫腔蜕膜组织相对表达量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 患者特征和人口统计[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}\sim P_{75})$]				
因素	对照组($n=120$)	实验组($n=120$)	t/Z	P
年龄(岁)	32.40±4.45	32.57±4.45	-0.145	0.885
流产次数	1.00(0.00~2.00)	1.00(0.00~2.00)	-0.330	0.741
孕周(d)	52.57±6.54	51.90±7.87	0.357	0.723
剖宫产次数	1.30±0.466	1.50±0.63	-1.398	0.167
末次剖宫产距离本次妊娠间隔时间(年)	3.50(2.00~6.25)	4.00(2.00~7.00)	-1.088	0.277

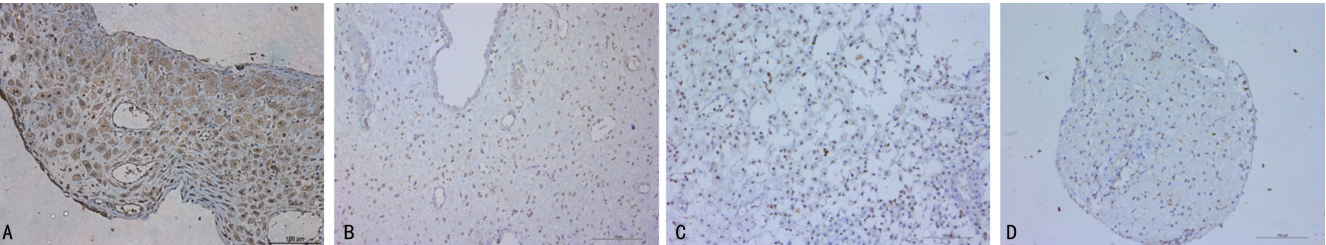
表 2 两组研究对象不同部位的蜕膜组织组间比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	n	CTGF	TGF- β 1	VEGF
CSP 组宫腔蜕膜组织	60	0.064±0.140	0.024±0.009	0.017±0.008
CSP 组剖宫产瘢痕蜕膜组织	60	0.304±0.209*	0.161±0.042*	0.148±0.042
正常妊娠组宫腔蜕膜组织	60	0.004±0.008	0.008±0.007	0.003±0.003
正常妊娠组剖宫产瘢痕蜕膜组织	60	0.001±0.000	0.054±0.067	0.001±0.001

注: * 与 CPS 组宫腔蜕膜组织和正常妊娠组剖宫产瘢痕蜕膜组织比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。



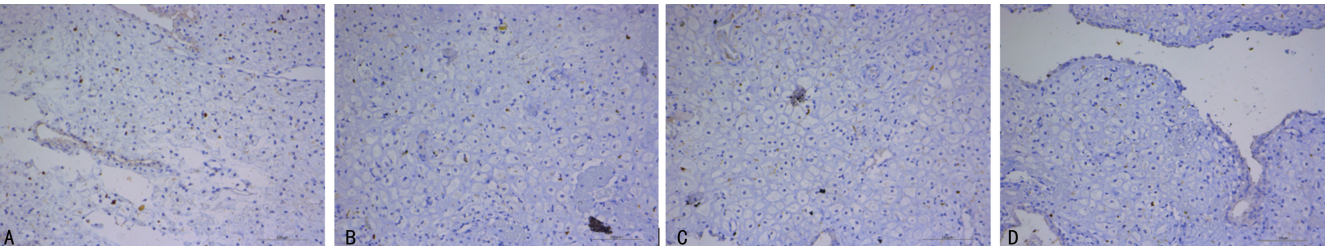
注:A 为 CSP 组剖宫产瘢痕蜕膜;B 为 CSP 组宫腔蜕膜;C 为正常妊娠组剖宫产瘢痕蜕膜;D 为正常妊娠组宫腔蜕膜。

图 1 免疫组织化学染色两组不同部位蜕膜组织中 TGF- β 1 相对表达量($\times 200$)



注:A 为 CSP 组剖宫产瘢痕蜕膜;B 为 CSP 组宫腔蜕膜;C 为正常妊娠组剖宫产瘢痕蜕膜;D 为正常妊娠组宫腔蜕膜。

图 2 免疫组织化学染色两组不同部位蜕膜组织中 CTGF 相对表达量($\times 200$)



注:A 为 CSP 组剖宫产瘢痕蜕膜;B 为 CSP 组宫腔蜕膜;C 为正常妊娠组剖宫产瘢痕蜕膜;D 为正常妊娠组宫腔蜕膜。

图 3 免疫组织化学染色两组不同部位蜕膜组织中 VEGF 相对表达量($\times 200$)

2.3 蜕膜组织表达 TGF- β 1 和 CTGF、TGF- β 1 和 VEGF 相关性 所有蜕膜组织中 TGF- β 1 和 CTGF 表达呈正相关($r = 0.910, P = 0.001$), TGF- β 1 和 VEGF 表达无相关性($r = -0.032, P = 0.624$)。

3 讨论

CSP 作为一种严重的并发症,目前比较认可的发病机制有以下 3 种:(1)窦道与壁龛假说,剖宫产术后瘢痕的愈合欠佳会造成窦道或微小裂隙的形成,从而使受精卵在该处着床,滋养细胞侵入子宫肌层,严重者穿透子宫全层^[2];(2)滋养细胞行为生物学假说,胚胎完成定位、黏附、侵入等着床过程,需要子宫内膜具有良好的容受性,在剖宫产瘢痕妊娠中,由于子宫内膜出现损伤致其尚未准备完善,局部子宫内膜容受性也会由于瘢痕处出现变化而受到影响,因此孕囊会在生物分子、组织结构和其他对胚胎着床有利的微环境的影响下在子宫下段瘢痕处延迟着床^[4];(3)损伤与炎症反应假说,子宫内膜能自动改善内膜厚度,为受精卵提供着床条件,但子宫内膜受损后能分泌多种促炎症因子,而炎性细胞常聚集在此,促进受精卵着床在瘢痕部位促使瘢痕妊娠形成^[5]。

TGF- β 主要来源于血小板、巨噬细胞及各类免疫细胞等,因参与多种生物过程的调节,被认为是一种多功能生长因子。TGF- β 1 是 TGF- β 亚型中活性最强,最丰富的亚型。TGF- β 1 不仅参与募集炎症细胞、激活新生血管生成,还参与成纤维细胞激活、细胞外基质沉积,从而促进伤口愈合^[6]。TGF- β 1 通过经典信号 Smad 将细胞膜上的信号转导到细胞核中的目标基因。Smad 是众所周知的成纤维细胞分化的主要诱导剂,是伤口愈合的重要因素,研究也证实了其参与胚胎发育、植入和蜕膜化^[7]。TGF- β 1 以无活性的结构存在于哺乳动物组织中,激活后磷酸化 Smads 激活,启动信号传导。TGF- β 1 还可通过其他的非 Smad 信号通路,引起凋亡、迁移、增殖和分化等多种细胞反应^[8]。胚胎着床发生在着床期,子宫内膜中的 TGF- β 1 信号在着床期绝对活跃,可促进子宫内膜增生,为囊胚的植入提供良好的微环境^[9]。此外, TGF- β 1 在调节滋养层细胞增殖、分化、黏附和侵袭迁移中也起着至关重要的作用^[10]。TGF- β 1 还可能通过上调母胎界面免疫耐受因子的表达而参与免疫耐受,使胎儿作为一种同种的半异体抗原能够在母体内存活、生长和发育而不被排斥^[11]。TGF- β 1 缺乏可导致流产或胎儿死亡^[12]。本研究发现, CSP 组剖宫产瘢痕蜕膜组织 TGF- β 1 相对表达量高于正常妊娠组剖宫产瘢痕蜕膜组织,差异有统计学意义($P < 0.05$),同时高于自身宫腔蜕膜组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究结果表明 TGF- β 1 相对表达量升高可能会影响 CSP,这与万红丽^[13]的研究结果相一致,提示 TGF- β 1 在剖宫产子宫瘢痕蜕膜组织中的表达增加会导致子

宫内膜容受性改变,从而促进了胚胎着床的微环境出现,使孕囊在剖宫产瘢痕处着床。

CTGF 又称 CCN2,是 CCN 蛋白家族的第二个成员,它在人体多种组织中均有表达,CTGF 能和多种细胞结合,进而介导多种生理作用,主要包括促胚胎发育,刺激成纤维细胞增殖,诱导细胞外基质(ECM)产生和沉积,刺激新生血管生成、促进组织纤维化、加速肉芽组织形成等作用^[14]。CTGF 启动子序列中的核苷酸位点之间存在 TGF- β 1 的调控元件,CTGF 为下游信号^[15]。CTGF 启动子序列的核苷酸位点之间存在一个功能性 Smad 结合位点,这是 TGF- β 1 诱导 CTGF 所必需的^[16]。CTGF 转录活性由 TGF- β 1 经由 Smad 信号通路进行调节。在本研究中 CSP 组剖宫产瘢痕蜕膜组织中 CTGF 相对表达量高于自身宫腔蜕膜组织和正常妊娠组剖宫产瘢痕蜕膜组织,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 CTGF 的相对表达量升高可能与 CSP 的发生有关。从而得知剖宫产瘢痕蜕膜组织 CTGF 的表达增多,可引起子宫内膜容受性变化,促使胚胎着床的微环境产生,使孕囊在剖宫产瘢痕处着床。本次结果与申佳伟^[17]的研究结果存在差异,他们发现 CSP 瘢痕蜕膜组织中 CTGF 的表达与其他对照组蜕膜组织中的表达无明显差异,其原因可能与两个研究所采用的研究方法和研究过程不同有关。

VEGF 是一种分泌性糖蛋白,由上皮细胞和基质细胞分泌,与内皮细胞上的受体结合,以刺激不同的血管生成^[18]。研究结果显示,VEGF 参与滋养细胞的增殖和侵袭,在植入前调节子宫内膜血管内皮细胞的增殖,刺激新生血管生成,对胚胎着床发挥有利作用^[19]。多次流产女性子宫内膜样本中 VEGF 表达水平下降^[20]。VEGF 启动子区鉴定出一些 Smad 结合位点,所以 TGF- β 1 能够通过 Smad 信号通路介导 VEGF 的分泌从而诱导血管再生和瘢痕愈合,且 VEGF 的相对表达量与 TGF- β 1 呈正相关,说明 VEGF 和 TGF- β 1 可能起着共同促进瘢痕形成的作用^[21]。本研究中两组研究对象的两个不同位置的蜕膜组织 VEGF 相对表达量之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本实验结果与笔者之前的推测存在一定的差异,国内外也鲜见相关研究报道。分析原因可能是, Smad 信号通路的相关因子与其他通路有关联并相互作用,除了经典 Smad 信号通路,还可以通过非 Smad 通路介导 VEGF 表达。

TGF- β 1 促进 CTGF 的同时,也会相应促进 VEGF 的分泌以促进组织修复中的血管生成。DE-ISSLER 等^[22]研究表明 VEGF 可以增加牛视网膜血管内皮细胞 CTGF 的表达,随着 CTGF 表达的增加, VEGF 的基因和蛋白质水平也相应增加,从而促进血管生成^[23]。多数研究者认为 TGF- β 1 和 CTGF、

TGF-β1 和 VEGF 存在相关性,但是在本实验中 TGF-β1 和 CTGF 有相关性,TGF-β1 和 VEGF 无相关性。虽然 TGF-β1 通过 Smad 信号通路介导 VEGF 表达,但胚胎着床同时受到胚胎和子宫内膜的影响,参与因素较多,具体机制也不完全清楚。

综上所述,通过本研究得出初步结论,TGF-β1、CTGF 在剖宫产瘢痕妊娠瘢痕部位蜕膜组织中的高表达可能是 CSP 发生的高危因素。TGF-β1 和 CTGF 表达升高可能导致 CSP 的发生,临床工作中可以采取措施抑制瘢痕部位 TGF-β1、CTGF 的产生,从而改变胚胎着床微环境,干预胚胎着床于瘢痕部位,使既往有剖宫产史的患者再次妊娠时能减少 CSP 的发生,为 CSP 的预防提供新的方法。

参考文献

[1] HANÁČEK J, HERMAN H, KREPELKA P, et al. Cesarean scar pregnancy[J]. Ceska Gynekol, 2022, 87(3): 193-197.

[2] MALVASI A, CAVALLOTTI C, GUSTAPANE S, et al. Neurotransmitters and neuropeptides expression in the uterine scar after cesarean section[J]. Curr Protein Pept Sci, 2017, 18(2): 175-180.

[3] LATIFI Z, NEJABATI H R, ABROON S, et al. Dual role of TGF-β in early pregnancy: clues from tumor progression[J]. Biol Reprod, 2019, 100(6): 1417-1430.

[4] 安瑞, 李长东. 剖宫产瘢痕妊娠发病机制及影响因素. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(7): 643-646.

[5] 谢秋群. 剖宫产瘢痕妊娠发病机制的研究进展[J]. 系统医学, 2023, 8(12): 195-198.

[6] BAUM J, DUFFY H S. Fibroblasts and myofibroblasts: what are we talking about[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2011, 57(4): 376-379.

[7] MONSIVAIS D, CLEMENTI C, PENG J, et al. BMP7 induces uterine receptivity and blastocyst attachment[J]. Endocrinology, 2017, 158(4): 979-992.

[8] MU Y, GUDEY SK, LANDSTRÖM M. Non-Smad signaling pathways[J]. Cell Tissue Res, 2012, 347(1): 11-20.

[9] ZHANG Y S, XIONG G F, PENG J P. Effects of TGF beta-1 on mouse embryo implantation and expression of H2-D1 and H2-DM[J]. Front Biosci (Elite Ed), 2010, 2(1): 351-360.

[10] ADU-GYAMFI E A, DING Y B, WANG Y X. Regulation of placentation by the transforming growth factor beta superfamily⁺[J]. Biol Reprod, 2020, 102(1): 18-26.

[11] LIU W, HUANG Y, HUANG G, et al. Relationship of

SOCS3 and TGF-β with IDO expression in early pregnancy chorionic villi and decidua[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(5): 4817-4824.

[12] ROBERTSON S A, GREEN E S, CARE A S, et al. Therapeutic potential of regulatory T Cells in preeclampsia: opportunities and challenges[J]. Front Immunol, 2019, 10(21): 478.

[13] 万红丽. 剖宫产瘢痕妊娠患者子宫蜕膜组织 TGF-β1 和 CTGF 的变化[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.

[14] AUGUSTINE R, ZAHID A A, HASAN A, et al. CTGF loaded electrospun dual porous core-shell membrane for diabetic wound healing[J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14(1): 8573-8588.

[15] 梅昭, 郑铁骑, 牟丽云, 等. 细胞外基质的调控与肾间质纤维化的研究进展[J]. 广东医学, 2020, 41(4): 430-433.

[16] 王翻, 平毅. TGFBR2、TGF-β1 及 CTGF 在盆腔器官脱垂患者子宫韧带组织中的表达及意义[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(8): 1154-1160.

[17] 申佳伟. 剖宫产瘢痕部位妊娠患者子宫蜕膜组织 TGF-β1 及其受体和 CTGF 的表达量变化[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.

[18] PARK J Y, CHAE B, KIM M R. The potential of transforming growth factor-beta inhibitor and vascular endothelial growth factor inhibitor as therapeutic agents for uterine leiomyoma[J]. Int J Med Sci, 2022, 19(12): 1779-1786.

[19] LIN N, LI X, SONG T, et al. The effect of collagen-binding vascular endothelial growth factor on the remodeling of scarred rat uterus following full-thickness injury[J]. Biomaterials, 2012, 33(6): 1801-1807.

[20] 于娜. Notch 通路 with 早期自然流产的关系及其对滋养细胞生存和血管生成的作用的研究[D]. 济南: 山东大学, 2018.

[21] KIM M K, KIM S G, LEE S K. 4-Hexylresorcinol-induced angiogenesis potential in human endothelial cells[J]. Maxillofac Plast Reconstr Surg, 2020, 42(1): 23.

[22] DEISSLER HL, REHAK M, WOLF A. Impairment of the retinal endothelial cell barrier induced by long-term treatment with VEGF-A165 No longer depends on the growth factor's presence[J]. Biomolecules, 2022, 12(5): 734.

[23] CHAI K X, CHEN YQ, FAN PL, et al. STROBE: The correlation of Cyr61, CTGF, and VEGF with polymyositis/dermatomyositis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(34): e11775.