

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.18.025

低频电脉冲通过 RhoA/Rho 激酶信号通路在流产模型子宫内的影响*

王玉贞¹,米美玲²,王素音³,白静³,许新⁴,张平⁵,尹玮⁶

河北省沧州市妇幼保健院:1. 妇产科;2. 生殖科实验室;3. 计划生育科;4. 功能科;5. 妇女保健科,河北沧州 061001;6. 沧州医学高等专科学校生物教研室,河北沧州 061001

摘要:目的 探讨低频电脉冲通过 RhoA/Rho 激酶信号通路在流产模型子宫内的影响。方法 选取在河北省实验动物中心购入的 30 只雌性大鼠和 15 只雄性大鼠进行交配,将未怀孕的雌性大鼠分为正常组,怀孕的雌性大鼠随机分为模型组和低频电脉冲组,正常组的大鼠在处死前未接受任何治疗,模型组用于构建人工流产模型,低频电脉冲组采用电针疗法治疗。检测并比较 3 组宫内膜厚度、腺体数、纤维化面积比例、E-cadherin、 β -catenin、CLDN1 蛋白及 Rho GTP 酶激活蛋白(ArhGAP1)信使 RNA(mRNA)、RhoA mRNA、ROCK1 mRNA 表达水平,以及 RhoA、ROCK1、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)蛋白表达水平。**结果** 正常组、模型组、低频电脉冲组的大鼠各有 10 只。低频电脉冲组宫内膜厚度高于模型组,子宫内腺体数多于模型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。正常组宫内膜厚度高于模型组,子宫内腺体数多于模型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。正常组和低频电脉冲组宫内膜纤维化面积比例低于模型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。模型组 E-cadherin 蛋白、 β -catenin、CLDN1 蛋白表达水平高于正常组,低频电脉冲组 E-cadherin 蛋白、 β -catenin 蛋白表达水平低于模型组,CLDN1 蛋白表达水平高于模型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。模型组 ArhGAP1 mRNA 表达水平低于正常组,RhoA mRNA 和 ROCK1 mRNA 表达水平高于正常组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。低频电脉冲组 ArhGAP1 mRNA 表达水平高于模型组,RhoA mRNA 和 ROCK1 mRNA 表达水平低于模型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。模型组 RhoA 蛋白、ROCK1 蛋白、IL-6 蛋白、TNF- α 蛋白表达水平高于正常组和低频电脉冲组($P < 0.05$)。**结论** 人工流产后大鼠给予低频电脉冲可以抑制 RhoA/Rho 激酶信号,减少炎症反应和子宫内纤维化。

关键词: 低频电脉冲; RhoA/Rho 激酶信号; 子宫内组织; 纤维化; 炎症

中图分类号: R714.1;R714.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)18-2741-06

Effects of low-frequency electrical pulses via the RhoA/Rho kinase signaling pathway in utero in an abortive model*

WANG Yuzhen¹, MI Meiling², WANG Suyin³, BAI Jing³, XU Xin⁴, ZHANG Ping⁵, YIN Wei⁶

1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Reproductive Laboratory; 3. Department of Family Planning Department; 4. Functional Department; 5. Department of Women's Health, Cangzhou Maternal and Child Health Hospital, Cangzhou, Hebei 061001, China; 6. Department of Biology, Cangzhou Medical College, Cangzhou, Hebei 061001, China

Abstract: Objective To investigate the effects of low frequency electrical pulses on the uterus of an abortive model through RhoA/Rho kinase signaling pathway. **Methods** A total of 30 female rats and 15 male rats purchased from Hebei Experimental Animal Center were selected for mating. The non-pregnant female rats were divided into normal group, and the pregnant female rats were randomly divided into model group and low frequency electric pulse group. The rats in the normal group were not given any treatment before death, and the model group was used to construct the induced abortion model. The low frequency electric pulse group was treated with electroacupuncture therapy. Endometrium thickness, number of uterine glands, endometrial fibrosis area ratio, E-cadherin, β -catenin, CLDN1 protein, Rho Gtpase activating protein (ArhGAP1) messenger RNA(mRNA), RhoA mRNA and ROCK1 mRNA and RhoA, ROCK1, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis

* 基金项目:河北省中医药类科学研究课题计划项目(2024500)。

作者简介:王玉贞,女,副主任医师,主要从事人工流产术后子宫复旧方向的研究。

factor- α (TNF- α) protein expression levels were detected and compared among the 3 groups. **Results** There were 10 rats in normal group, model group and low frequency electric pulse group. The endometrial thickness and the number of uterine glands in the low frequency electric pulse group were higher than those in the model group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The endometrial thickness and number of uterine glands in normal group were higher than those in model group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The proportion of endometrial fibrosis area ratio in normal group and low frequency electric pulse group was lower than that in model group, with statistical significance ($P < 0.05$). The expression levels of E-cadherin protein, β -catenin protein and CLDN1 protein in model group were higher than those in normal group, the expression levels of E-cadherin protein and β -catenin protein in low frequency electric pulse group were lower than those in model group, and the expression levels of CLDN1 protein in low frequency electric pulse group were higher than those in model group, with statistical significance ($P < 0.05$). The expression level of ArhGAP1 mRNA in model group was lower than that in normal group, and the expression levels of RhoA mRNA and ROCK1 mRNA in model group were higher than those in normal group, with statistical significance ($P < 0.05$). The expression levels of ArhGAP1 mRNA in low frequency electric pulse group were higher than those in model group, while the expression levels of RhoA mRNA, ROCK1 mRNA in low frequency electric pulse group were lower than those in model group, with statistical significance ($P < 0.05$). The expression levels of RhoA protein, ROCK1 protein, IL-6 protein and TNF- α protein in model group were higher than those in normal group and low frequency electric pulse group ($P < 0.05$). **Conclusion** Low frequency electric pulse can inhibit RhoA/Rho kinase signal and reduce inflammation and endometrial fibrosis in rats after induced abortion.

Key words: low frequency electric pulse; RhoA/Rho kinase signal; endometrial tissue; fibrosis; inflammation

堕胎流产术是妇产科的常见手术,约 25% 的妇女进行过堕胎^[1]。临床上可以通过药物或手术方式使孕妇终止妊娠,药物流产可导致不全流产,需要进行清宫,易导致出血、感染和子宫内膜变薄,手术流产直接在子宫内进行,这可能导致穿孔和宫内粘连。

RhoA 是一种小的 GTP 酶蛋白,属于 Rho GTPase 家族的成员之一。Rho GTPase 家族包含 7 个亚族,包括 Rho、Rac、Cdc42、Rnd、RhoD、RhoBTB 和 RhoH。在 Rho 蛋白中,小单体 GTP 酶 RhoA 是与肌动蛋白细胞骨架及平滑肌张力调节等细胞过程相关的调节因子^[2]。RhoA / Rho 激酶信号通路涉及多种疾病,如心血管疾病、恶性肿瘤和神经系统疾病^[3]。Rho GTP 酶激活蛋白(ArhGAP)29 是一种特定类型的 RhoGTP 酶活化蛋白,可抑制 Rho 信号通路^[3]。有研究调查了 ArhGAP29 与 Rho 蛋白之间的关联发现,ArhGAP29 的耗竭会影响内皮屏障的功能活性,导致内皮通透性增加,而 Rho 蛋白的耗竭可能产生相反的效果^[3]。

低频电脉冲技术是近年来应用广泛的产后康复干预技术,它能够通过物理治疗的方式加速患者的盆底血液循环,促进子宫韧带运动。人工流产后使用低频电脉冲电流通过促进血液循环,进而促进子宫恢复,减轻疼痛,改善术后子宫恢复效果和恢复卵巢功能,

且费用低、安全性强^[4]。基于此,本研究建立了人工流产的大鼠模型,分析了低频电脉冲通过 RhoA/Rho 激酶信号通路在流产模型子宫内的影响。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 在河北省实验动物中心[许可证号:SCXK(冀)2022-001]购买 45 只八周龄的 Sprague-Dawley(SD)大鼠,其中雌性 30 只,雄性 15 只;平均体质量(225 ± 20)g。向大鼠提供标准的啮齿动物饮食和水。所有实验均按照《国家卫生研究院实验动物护理和使用指南(NIH 出版物第 80-23 号)》进行,符合动物实验伦理学标准且得到河北省沧州市妇幼保健院伦理委员会批准(SCXK20210309002)。

1.2 方法

1.2.1 分组 采用阴道涂片法确定大鼠发情期的不同阶段,选择发情期 4 d 左右正常性周期且第 1 次怀孕的雌性大鼠,于第 1 天 19:00 按照雌雄比例为 2:1 的比例进行合笼,第 2 天 7:00 检查阴道发现精子则定为妊娠第 1 天。将未怀孕的雌性大鼠分为正常组,怀孕的雌性大鼠随机分为模型组和低频电脉冲组,正常组的大鼠在处死前未接受任何治疗,模型组和低频电脉冲组的大鼠用于构建人工流产模型。

1.2.2 人工流产的大鼠模型构建 为模拟宫内手术

流产,在模型组大鼠妊娠第 7 天使用米非司酮(16.6 mg/kg)联合米索前列醇(100 μ g/kg),妊娠第 8 天在大鼠腹膜内注射 2.5% 巴比妥钠(200 μ L/100 μ g)进行麻醉,切开腹部,在子宫远端(靠近卵巢侧)做 1 个最大径为 0.2 cm 的小切口。根据大鼠子宫大小,选择相应类型的自制刮刀进行刮痧,逐层闭合腹腔。将大鼠置于保温毯上,待大鼠醒后送回实验室。

1.2.3 电针疗法 根据国家针灸学会制订的实验动物针灸图谱,选用 0.30 mm \times 13.00 mm 不锈钢毫针对关元穴和足三里穴位对低频电脉冲组大鼠进行电针治疗,针灸深度为 3.00~5.00 mm,7 d 为 1 个疗程,共 2 个疗程,中间隔 1 d(共 15 d),其他小组大鼠仅固定,未采用电针治疗。低频电脉冲组:分别以 2 Hz 交替的分散-密集波形式进行电刺激,强度为 1 mA,持续 20 min,电针治疗仪额定输入功率为 8 VA。

1.2.4 标本采集及处理 电针治疗结束后,将所有大鼠在异氟烷麻醉下分离颈椎实施安乐死。采集子宫组织,将每组一半大鼠的子宫置于 4.0% 多聚甲醛中固定,另一半大鼠的子宫置于-80 $^{\circ}$ C 下环境下保存备用,后续进行蛋白质印迹和实时荧光定量反转录聚合酶链反应(RT-qPCR)。

1.2.5 苏木精和伊红(HE)染色 将大鼠子宫内组织用 4.0% 多聚甲醛固定 24 h,在脱水和透明化后包埋到石蜡块中,将石蜡包埋的组织切成 5.00 mm 的切片,组织切片用 HE 染色,观察子宫内膜形态的变化。

1.2.6 Masson 染色 采用 Masson 染色试剂盒对石蜡包埋的子宫切片进行染色。切片依次用 Masson A, Masson B 和 Masson C 混合溶液,Masson D, Masson E 和 Masson F 混合溶液处理。所有切片均在 1.0% 乙酸中分化。根据每张载玻片上的 5 个随机视野评估子宫内膜纤维化,并使用 Image-Pro Plus6.0 软件评估子宫内膜纤维化面积比例。

1.2.7 蛋白质印迹 用放射免疫沉淀裂解缓冲液在瓷砂浆中浸渍制备子宫内膜组织,用于蛋白质检测。使用 BCA 蛋白质测定试剂盒测定蛋白质水平,并在变性条件下在 30.0% SDS-PAGE 凝胶上加载等量的蛋白质(每个泳道 10 μ g)并分离。将蛋白质转移到聚偏二氟乙烯膜,在室温下在 5.0% 脱脂牛奶中封闭 30 min,并与特异性一抗在 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,通过甘油醛-3-磷酸脱氢酶染色验证等效的蛋白质上标本量和转印效率。在室温下与适当的辣根过氧化物酶偶联的二级免疫球蛋白 G 抗体。使用增强型化学发光检测系统,ChemiDoc XRS+ 系统采集图像,随后使用 Image J1.8.0 软件进行分析。

1.2.8 RT-qPCR 将子宫内膜组织浸渍在瓷质研钵中,并从 6 mL 乙二胺四乙酸处理的血液中制备血浆。使用 NanoDrop 2000 分光光度计确认 RNA 质量。使用 FastQuant RT 互补 DNA(cDNA)合成试剂盒进行放疗,使用 miRcute 微小 RNA(miRNA)cDNA 合成试剂盒和 miRNA qPCR 入门试剂盒构建子宫内膜组织表达的 miRNA 的 cDNA 文库。聚合酶链反应的信使 RNA(mRNA)循环参数如下:95 $^{\circ}$ C 变性 15 min,40 $^{\circ}$ C 变性 10 s,55 $^{\circ}$ C 退火 20 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 32 s,共 95 个循环。PCR 的 miRNA 循环参数如下:94 $^{\circ}$ C 变性 2 min,40 $^{\circ}$ C 退火 20 s,60 $^{\circ}$ C 延伸 34 s,共 94 个循环。以 GAPDH 作为内源性对照检查相对基因表达,U6 小核 RNA 用作内源性对照标准化数据,每个数据重复 3 次。RT-qPCR 的引物序列,ArhGAP29 正向引物序列:5'-CATCCCTTGCCAACAGTTTACAGT-3',反向引物序列:5'-TCAGCAGGTTTCATAGCCAGATG-3';RhoA 正向引物序列:5'-CTGC-CATCAGGAAGAAAC-3',反向引物序列:5'-ATC-CACCTCGATATCCGC-3';Rho 正向引物序列:5'-TGAGGCATAAATCCACTAG-3',反向引物序列:5'-AAGGACTATTGGCAAACG-3';GAPDH 正向引物序列:5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3',反向引物序列:5'-GGCTGTTGTCATACTTCT-CATGG-3';U6 正向引物序列:5'-CTCGCTTCG-GCAGCACAA3',反向引物序列:5'-AACGCT-TCACGAATTTGCGT-3'。

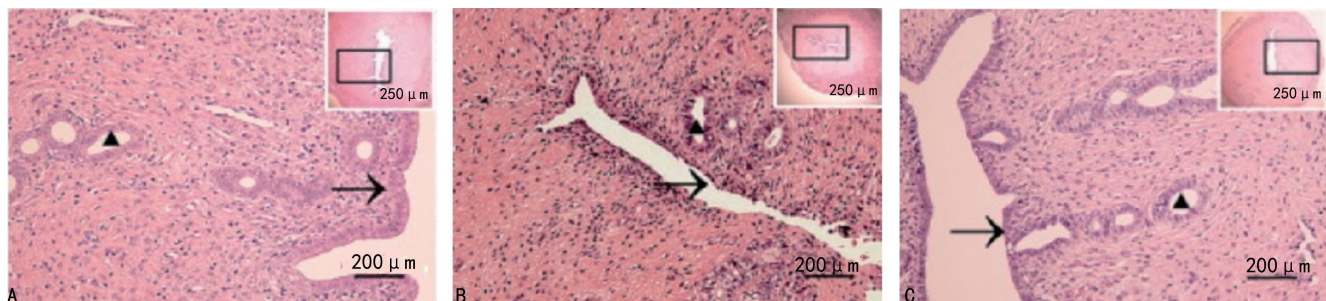
1.3 统计学处理 采用 GraphPad v7.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组子宫内膜厚度和腺体数比较 正常组、模型组、低频电脉冲组的大鼠各有 10 只。HE 染色结果显示,正常组子宫内膜结构完整,厚度高,子宫内膜腺体多,模型组子宫内膜在诱导流产后完全紊乱且充满炎症细胞,低频电脉冲组子宫内膜结构与正常组相似,见图 1。低频电脉冲组子宫内膜厚度高于模型组,子宫内腺体数多于模型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。正常组子宫内膜厚度高于模型组,子宫内膜腺体数多于模型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

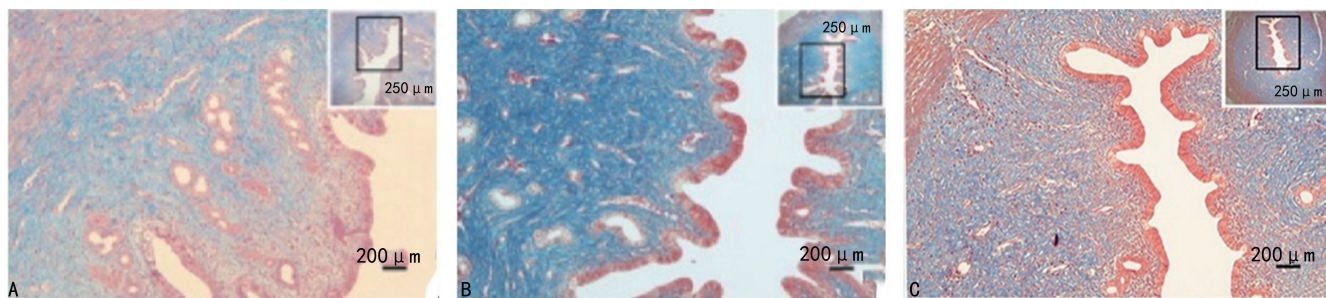
2.2 3 组子宫内膜纤维化面积比例比较 Masson 染色结果显示,正常组子宫内膜形态完整,子宫内膜胶原纤维呈蓝色且排列整齐,而黏膜、黏膜下层、肌肉和血管呈红色,见图 2。3 组子宫内膜纤维化面积比例比较,差异有统计学意义($F = 228.00, P = 0.001$)。

正常组 $[(39.13 \pm 0.96)\%]$ 和低频电脉冲组子宫内膜纤维化面积比例 $[(42.51 \pm 1.84)\%]$ 低于模型组 $[(58.35 \pm 1.59)\%]$,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。



注:→表示子宫内膜结构;▲表示子宫内膜腺;A为正常组;B为模型组;C为低频电脉冲组。

图1 大鼠子宫内膜形态变化($\times 200$)



注:A为正常组;B为模型组;C为低频电脉冲组。

图2 大鼠子宫内膜 Masson 染色结果($\times 200$)

表1 3组子宫内膜厚度和腺体数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	子宫内膜厚度(mm)	子宫内膜腺体数(个/mm ²)
正常组	10	6.01 ± 0.28	5.78 ± 0.23
模型组	10	4.49 ± 0.47*	3.96 ± 0.42*
低频电脉冲组	10	7.53 ± 0.67 [#]	6.15 ± 0.63 [#]
F		27.79	19.75
P		0.001	0.002

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 3组子宫内膜 E-cadherin 蛋白、β-catenin 蛋白、CLDN1 蛋白表达水平比较 模型组 E-cadherin 蛋白、β-catenin 蛋白、CLDN1 蛋白表达水平高于正常组,低频电脉冲组 E-cadherin 蛋白、β-catenin 蛋白表达水平低于模型组,CLDN1 蛋白表达水平高于模型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图3、表2。

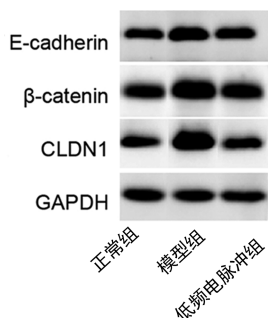


图3 大鼠子宫内膜 E-cadherin、β-catenin、CLDN1 蛋白表达

表2 3组子宫内膜 E-cadherin 蛋白、β-catenin 蛋白、CLDN1 蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	E-cadherin	β-catenin	CLDN1
正常组	10	1.00 ± 0.10	1.00 ± 0.11	1.00 ± 0.05
模型组	10	1.75 ± 0.18*	2.53 ± 0.31*	1.42 ± 0.27*
低频电脉冲组	10	1.41 ± 0.21 [#]	1.48 ± 0.15 [#]	1.54 ± 0.23 [#]
F		14.67	41.36	36.40
P		0.004	<0.001	0.001

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.4 3组 ArhGAP1 mRNA、RhoA mRNA、ROCK1 mRNA 表达水平比较 模型组 ArhGAP1 mRNA 表达水平低于正常组,RhoA mRNA 和 ROCK1 mRNA 表达水平高于正常组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。低频电脉冲组 ArhGAP1 mRNA 表达水平高于模型组,RhoA mRNA、和 ROCK1 mRNA 表达水平低于模型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 3组 ArhGAP1 mRNA、RhoA mRNA、ROCK1 mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ArhGAP1 mRNA	RhoA mRNA	ROCK1 mRNA
正常组	10	1.000 ± 0.029	1.000 ± 0.069	1.000 ± 0.017
模型组	10	0.465 ± 0.048*	1.701 ± 0.069*	1.398 ± 0.082*

续表 3 3 组 ArhGAP1 mRNA、RhoA mRNA、ROCK1 mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ArhGAP1 mRNA	RhoA mRNA	ROCK1 mRNA
低频电脉冲组	10	1.016±0.024 [#]	1.036±0.061 [#]	1.016±0.036 [#]
F		17.01	108.30	90.71
P		0.003	<0.001	<0.001

注:与正常组比较,*P<0.05;与模型组比较,#P<0.05。

2.5 3 组 RhoA、ROCK1、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)蛋白表达水平比较 模型组 RhoA 蛋白、ROCK1 蛋白、IL-6 蛋白、TNF-α 蛋白表达水平

表 4 3 组 RhoA 蛋白、ROCK1 蛋白、IL-6 蛋白、TNF-α 蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	RhoA 蛋白	ROCK1 蛋白	IL-6 蛋白	TNF-α 蛋白
正常组	10	1.000±0.018 [#]	1.000±0.056 [#]	1.000±0.037 [#]	1.000±0.006 [#]
模型组	10	1.981±0.264	2.027±0.074	1.999±0.104	1.989±0.128
低频电脉冲组	10	1.469±0.121 [#]	1.469±0.078 [#]	1.605±0.067 [#]	1.401±0.108 [#]
F		17.01	108.30	90.71	52.82
P		0.003	<0.001	<0.001	<0.001

注:与模型组比较,#P<0.05。

3 讨 论

流产分为自然流产和人工流产,全球多达 26% 的妊娠以自然流产告终,此外,80% 流产发生在妊娠早期^[5]。全世界每年超过 4 300 万例孕妇选择人工流产,但人工流产可能导致一些潜在的短期和长期风险,包括器质性疾病、行为问题和后代疾病。本研究结果显示,低频电脉冲组子宫内膜厚度高于模型组,子宫内膜腺体数多于模型组,差异均有统计学意义(P<0.05)。正常组子宫内膜厚度高于模型组,子宫内膜腺体数多于模型组,差异均有统计学意义(P<0.05),提示人工流产严重损害了大鼠子宫内膜形态,而人工流产后给予低频电脉冲显著促进了大鼠子宫内膜修复,表明低频电脉冲治疗有可能作为一种新型治疗技术,促进流产后妇女子宫内膜恢复。本研究结果显示,正常组和低频电脉冲组子宫内膜纤维化面积比例低于模型组,差异均有统计学意义(P<0.05),说明人工流产可能引起子宫内膜纤维化,人工流产后对大鼠给予低频电脉冲可以减轻子宫内膜纤维化。

E-cadherin、β-catenin 和 CLDN1 作为黏附分子与子宫内膜上皮细胞黏附密切相关,使上皮细胞分离和囊胚侵袭,在胚胎移植中至关重要^[6]。本研究结果显示,模型组 E-cadherin 蛋白、β-catenin 蛋白、CLDN1 蛋白表达水平高于正常组,低频电脉冲组 E-cadherin 蛋白、β-catenin 蛋白表达水平低于模型组,CLDN1 蛋白表达水平高于模型组,差异均有统计学

高于正常组和低频电脉冲组,差异均有统计学意义(P<0.05),见图 4、表 4。

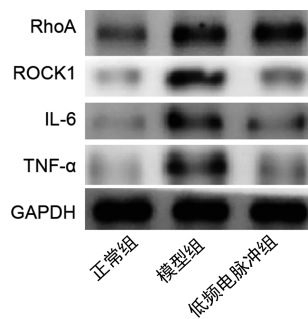


图 4 大鼠子宫内膜 RhoA 蛋白、ROCK1 蛋白、IL-6 蛋白、TNF-α 蛋白表达

意义(P<0.05)这与 YOU 等^[7]研究结果相符,提示电针可以解离上皮细胞,提高囊胚移植能力和子宫内膜容受能力。

ArhGAP29 是一种 RhoGAP,通过改变 RhoGTP 酶活性在一系列细胞途径中具有功能作用。通过调节细胞间黏附和肌动蛋白细胞骨架的各种成分,RhoGAP 可以改变上皮细胞极性的稳定性,从而影响上皮细胞-间充质转化(EMT)相关疾病的发展过程^[8]。有研究表明,ArhGAP29 在调节细胞骨架和肌动蛋白重排中起着至关重要的作用^[9]。然而,到目前为止,ArhGAP29 在流产模型子宫内膜中的功能的研究较少。ArhGAP29 是 RhoA 活性的关键调节因子。因此,本研究假设低频电脉冲治疗通过抑制 ArhGAP1 来调节 RhoA /Rho 激酶信号通路,使用 RT-qPCR 测定正常组、模型组、低频电脉冲组中 ArhGAP1、RhoA 和 ROCK1 表达水平,结果显示,模型组 ArhGAP1 mRNA 表达水平低于正常组(P<0.05),提示 RhoA/ROCK 激酶信号通路调节肌动蛋白细胞骨架,促进肌动蛋白球蛋白收缩,进而调节细胞功能。子宫收缩正常取决于细胞元件子宫肌细胞的个体收缩活性^[10]。

本研究结果显示,模型组 RhoA 蛋白、ROCK1 蛋白、IL-6 蛋白、TNF-α 蛋白表达水平高于正常组和低频电脉冲组(P<0.05),这表明人工流产可能引起子宫内膜 RhoA/Rho 激酶信号通路被激活,引发炎症反

应,人工流产后大鼠给予低频电脉冲可以抑制 RhoA/Rho 激酶信号通路,减少炎症反应,与 WANG 等^[11] 研究结果相符,以上说明 ArhGAP29 的失活可以有效地激活 RhoA^[12]。既往研究表明,RhoA 及其效应物 ROCK 与几种纤维化疾病有关,包括肺、肾、心血管组织和肝脏^[13-16]。ROCK1 是一种多功能激酶,在广泛的病理和生理过程中具有关键作用,包括细胞凋亡、增殖。因此,RhoA/ROCK1 信号通路的选择性抑制剂可以减少纤维化发育和炎症反应。据此初步推断低频电脉冲治疗可能会通过 ArhGAP29 阻断 RhoA-ROCK1 途径,从而降低纤维化程度及炎症反应,具体机制还有待后续研究。

综上所述,低频电脉冲治疗在抑制流产模型子宫内膜组织纤维化和炎症作用被确定。低频电脉冲治疗可以作用于 ArhGAP29,ArhGAP29 负调节 RhoA/Rho 激酶信号通路。因此,通过低频电脉冲治疗减少流产模型子宫内膜组织纤维化及炎症反应。

参考文献

- [1] LI M M, NING N, LIU Y, et al. The potential of Zishen Yutai pills to facilitate endometrial recovery and restore fertility after induced abortion in rats[J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1):1505-1516.
- [2] NUNES K P, WEBB R C. New insights into RhoA/Rho-kinase signaling: a key regulator of vascular contraction [J]. *Small GTPases*, 2021, 12(5/6):458-469.
- [3] WU X B, XU X M. RhoA/Rho kinase in spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(1):23-27.
- [4] SEDRATI A, ALONSO L, CARUGNO J. Honeycomb decidual pattern of the endometrium in a patient with cesarean section scar ectopic pregnancy: an unusual presentation of a physiologic process [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2021, 28(2):158-159.
- [5] KANMAZ A G, INAN A H, BEYAN E, et al. The effects of threatened abortions on pregnancy outcomes [J]. *Ginekol Pol*, 2019, 90(4):195-200.
- [6] BELLATI F, COSTANZI F, DE M M, et al. Low endometrial beta-catenin and cadherins expression patterns are predictive for primary infertility and recurrent pregnancy loss[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(8):727-731.
- [7] YOU F, DU X, ZHANG T W, et al. High-frequency electroacupuncture improves endometrial receptivity via regulating cell adhesion molecules and leukemia inhibitory factor/signal transducer and activator of transcription signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2):10470-10479.
- [8] 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.
- [9] CHEN B, LI Q J, LI Y C, et al. CrcTMEM181 upregulates ARHGAP29 to inhibit hepatocellular carcinoma migration and invasion by sponging miR-519a-5p [J]. *Hepatol Res*, 2023, 53(4):334-343.
- [10] YANG L F, TANG L, DAI F, et al. Raf-1/CK2 and RhoA/ROCK signaling promote TNF- α -mediated endothelial apoptosis via regulating vimentin cytoskeleton [J]. *Toxicology*, 2017, 389:74-84.
- [11] WANG S, DUAN H, ZHANG Y, et al. Abnormal activation of RhoA/ROCK-I signaling in junctional zone smooth muscle cells of patients with adenomyosis[J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(3):333-341.
- [12] ROGG M, JI M E, HELMSTÄDTER M, et al. A YAP/TAZ-ARHGAP29-RhoA signaling axis regulates podocyte protrusions and integrin adhesions[J]. *Cells*, 2023, 12(13):1795.
- [13] YANG Q, SHI W. Rho/ROCK-MYOCD in regulating airway smooth muscle growth and remodeling[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2021, 321(1):L1-L5.
- [14] CHEN Y, HUANG C, DUAN Z B, et al. LncRNA NEAT1 accelerates renal fibrosis progression via targeting miR-31 and modulating RhoA/ROCK signal pathway[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324(2):C292-C306.
- [15] LU W Z, CHEN Z W, WEN J Y. The role of RhoA/ROCK pathway in the ischemic stroke-induced neuroinflammation[J]. *Bio Pharma*, 2023, 165:115141.
- [16] HUANG Z S, KHALIFA M O, GU W L, et al. Hydrostatic pressure induces profibrotic properties in hepatic stellate cells via the RhoA/ROCK signaling pathway[J]. *FEBS Open Bio*, 2022, 12(6):1230-1240.

(收稿日期:2024-01-19 修回日期:2024-05-11)