

论著·基础研究

# 道地通管汤对输卵管炎大鼠转化生长因子- $\beta$ II 型受体和 Smad2 的 mRNA 表达的影响<sup>▲</sup>

潘小敏<sup>1</sup> 吴媛媛<sup>2</sup> 罗志娟<sup>2</sup> 李芳艳<sup>1</sup> 韦欣宏<sup>1</sup> 钟琳<sup>4</sup> 谢智光<sup>3</sup>

(1 广西中医药大学, 南宁市 530011, E-mail: autum19890303@163.com;

2 广西中医药大学附属瑞康医院妇科, 3 检验科, 南宁市 530022;

4 广西中医药大学附属第一医院仁爱分院妇科, 南宁市 530023)

**【摘要】** 目的 观察道地通管汤对输卵管炎大鼠输卵管组织中转化生长因子- $\beta$  II 型受体(TGF- $\beta$ R II) mRNA 和 Smad2 mRNA 的影响。方法 68 只雌性 SD 大鼠, 随机抽取 12 只作为正常组, 剩余大鼠采用混合菌制成输卵管炎模型, 建模成功的 48 只大鼠分为模型组和道地通管汤低、中、高剂量组, 各 12 只。正常组与模型组给予生理盐水灌肠, 道地通管汤低、中、高剂量组分别给予不同浓度的道地通管汤灌肠 [0.35 g/(100 g·d)、0.7 g/(100 g·d)、1.4 g/(100 g·d)], 并于给药第 15 天、30 天随机抽取每组 6 只大鼠检测其输卵管组织中 TGF- $\beta$ R II 和 Smad2 mRNA 的相对表达量情况。结果 (1) 与正常组比, 模型组给药第 15、30 天时 TGF- $\beta$ R II 和 Smad2 mRNA 的表达量均增高 ( $P < 0.05$ ); 道地通管汤各剂量组给药第 30 天时, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。 (2) 与模型组比, 给药第 15、30 天时道地通管汤中、高剂量组 TGF- $\beta$ R II 和 Smad2 mRNA 的表达量均降低 ( $P < 0.05$ ), 给药第 15 天时道地通管汤低剂量组 TGF- $\beta$ R II 的表达量也降低 ( $P < 0.05$ )。 (3) 道地通管汤各剂量组中 TGF- $\beta$ R II 和 Smad2 mRNA 的表达量呈低剂量组 > 中剂量组 > 高剂量组, 给药第 30 天时道地通管汤低剂量组与道地通管汤高剂量组的 TGF- $\beta$ R II 表达量比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其余组间比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。 (4) 道地通管汤各剂量组中, 给药第 30 天时 TGF- $\beta$ R II 和 Smad2 mRNA 的表达量均低于给药第 15 天, 其中道地通管汤各剂量组中 Smad2 mRNA 的表达量组内比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 道地通管汤能抑制输卵管炎性大鼠输卵管组织中 TGF- $\beta$ R II 和 Smad2 的 mRNA 表达; 道地通管汤给药 30 d 作用效果较好, 且道地通管汤中剂量与高剂量作用效果相近。

**【关键词】** 输卵管炎; 道地通管汤; 转化生长因子- $\beta$  II 型受体; Smad2; 信使 RNA; 大鼠**【中图分类号】** R 285.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2016)09-1189-04

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2016.09.01

## Effect of Daodi Tongguan decoction on expressions of transforming growth factor- $\beta$ receptor II and Smad2 mRNAs in rats with salpingitis

PAN Xiao-min<sup>1</sup>, WU Yuan-yuan<sup>2</sup>, LUO Zhi-juan<sup>2</sup>, LI Fang-yan<sup>1</sup>, WEI Xin-hong<sup>1</sup>, ZHONG Lin<sup>4</sup>, XIE Zhi-guang<sup>3</sup>

(1 Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China; 2 Department of Gynaecology,

3 Department of Clinical Laboratory, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530022, China;

4 Department of Gynaecology, Ren'ai Division, the First Affiliated Hospital to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of Daodi Tongguan decoction on the expressions of transforming growth factor- $\beta$  receptor II (TGF- $\beta$ R II) mRNA and Smad2 mRNA in fallopian tube tissues of rats with salpingitis. **Methods** Twelve of 68 female SD rats were selected randomly as the normal group, and salpingitis models were established using mixed bacteria in the rest rats. The 48 successful rat models were divided into model group, low-, medium- and high-dose Daodi Tongguan decoction groups, with 12 rats in each group. The rats in the normal group and model group were given normal saline by enema, while the rats in the low-, medium- and high-Daodi Tongguan decoction groups were given Daodi Tongguan decoction with the concentrations of 0.35 g/(100 g·d), 0.7 g/(100 g·d) and 1.4 g/(100 g·d) by enema respectively. On the 15th and 30th day after administration, six rats were randomly selected from each group to detect the relative expressions of TGF- $\beta$ R II and Smad2 mRNAs in their fallopian tube tissues. **Results** ① Compared to the normal group, the expression quantities of TGF- $\beta$ R II and Smad2 mRNAs in the model group increased on the 15th and 30th day after administration ( $P < 0.05$ ); on the 30th day after administration, no significant differences in the expression quantities of TGF- $\beta$ R II and Smad2 mRNAs were found among all

<sup>▲</sup>基金项目: 国家自然科学基金(81360594)

作者简介: 潘小敏(1989~), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 不孕不育与生殖内分泌。

通信作者: 罗志娟(1960~), 女, 本科, 教授, 研究方向: 不孕不育与生殖内分泌、妇科炎症, E-mail: lzj60123@163.com。

Daodi Tongguan decoction groups ( $P > 0.05$ ). ② Compared to the model group, the expression quantities of TGF- $\beta$ R II and Smad2 mRNAs in the medium- and high-dose Daodi Tongguan decoction groups decreased on the 15th and 30th day after administration ( $P < 0.05$ ), and the expression quantity of TGF- $\beta$ R II in the low-dose Daodi Tongguan decoction group also decreased on the 15th day after administration ( $P < 0.05$ ). ③ Among all Daodi Tongguan decoction groups, the expression quantities of TGF- $\beta$ R II and Smad2 mRNAs decreased in the order of low-, medium- and high-dose Daodi Tongguan decoction groups. There was significant difference in the expression quantity of TGF- $\beta$ R II between the low- and high-dose Daodi Tongguan decoction groups ( $P < 0.05$ ), and no statistical difference was observed among other Daodi Tongguan decoction groups ( $P > 0.05$ ). ④ Among the Daodi Tongguan decoction groups, the expression quantities of TGF- $\beta$ R II and Smad2 mRNAs on the 30th day after administration were lower than those on the 15th day, and the statistical difference was found in the expression quantity of Smad2 mRNA among the Daodi Tongguan decoction groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Daodi Tongguan decoction can inhibit the expressions of TGF- $\beta$ R II and Smad2 mRNAs in fallopian tube tissues of rats with salpingitis. The efficacy is better on the 30th day after administration, and the medium-dose Daodi Tongguan decoction obtains a similar efficacy as the high-dose Daodi Tongguan decoction.

**【Key words】** Salpingitis, Daodi Tongguan decoction, Transforming growth factor- $\beta$ receptor II, Smad2, Message RNA, Rat

输卵管炎性疾病可导致异位妊娠、不孕,严重影响患者的身心健康<sup>[1]</sup>。道地通管汤是罗志娟教授治疗盆腔炎性疾病及输卵管炎性堵塞不孕的经验方,临床疗效显著<sup>[2]</sup>。实验研究结果显示道地通管汤能改善输卵管炎模型动物血液“黏、稠、滞”的状态<sup>[3]</sup>,降低血浆C反应蛋白、白介素6的含量<sup>[4]</sup>,具有抗炎、抗粘连作用,但其具体机制不明确。相关研究显示,转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)/Smads 信号转导通路对炎症的发生和发展有重要的影响<sup>[5-6]</sup>,而道地通管汤是否可通过作用于 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号转导通路相关分子而起抗炎、抗粘连的作用? 本实验采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测道地通管汤灌肠后输卵管炎症大鼠输卵管组织中转化生长因子- $\beta$  II 型受体 (transforming growth factor- $\beta$  receptor II, TGF- $\beta$ R II) 和 Smad2 的 mRNA 含量变化情况,探讨道地通管汤的作用机制。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物 无特定病原体级雌性 SD 大鼠 68 只, 体重 (220  $\pm$  20) g, 8 ~ 10 周龄, 购自广西医科大学实验动物中心, 许可证号: SCXK(桂) 2014-0002, 饲养于广西中医药大学实验动物中心。

### 1.2 材料

1.2.1 药物: 道地通管汤水煎浓缩至生药含量为 1.75 g/ml、3.5 g/ml、7.0 g/ml 的溶液。

1.2.2 混合菌: 将金黄色葡萄球菌、乙型溶血性链球菌、大肠杆菌按 1:1:2 比例用无菌生理盐水配成  $3 \times 10^8$  /ml 的混合液。

1.2.3 主要试剂: Trizol-A<sup>+</sup> Reagent 总 RNA 提取试剂盒 (北京天根公司, 批号: DP421), FastQuant cDNA 第一链合成试剂 (北京天根公司, 批号: KR106), SYBR<sup>®</sup> Premix Ex Taq<sup>™</sup> II (大连宝生物公司, 批号: AK6503), 引

物由上海生物工程技术有限公司合成。

1.2.4 主要仪器: 紫外可见分光光度计 (美国 Thermo 公司, 型号: NanoDrop2000), 大容量冷冻高速离心机 (德国 Eppendorf 公司, 型号: Eppendorf 5810R), ABI 实时荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司, 型号: StepOnePlus) 等。

1.3 造模方法 68 只雌性 SD 大鼠, 采用随机数字表法抽取 12 只作正常组, 对其余 56 只大鼠进行造模。采用混合菌造模法<sup>[7]</sup>, 选择动情后期雌性大鼠, 用 10% 水合氯醛溶液 0.3 ml/100 g 腹腔注射后, 仰卧固定、剃毛、消毒、铺布, 行纵形切口, 打开腹腔, 找到 Y 形子宫, 分别在子宫角近输卵管处注射细菌混悬液 0.05 ml, 缓慢注射, 每侧注射混合菌液 0.05 ml, 然后将输卵管纳回腹腔, 用 1 号丝线先缝合腹壁再缝合皮肤, 75% 酒精消毒手术伤口, 正常组不做任何处理。术后将大鼠侧卧位放于鼠笼内, 每只大鼠单独放于一个笼, 待其自然苏醒, 再观察术后大鼠的情况, 造模术后所有大鼠自由饮食, 使用普通饲料喂养, 不使用抗生素治疗。使用随机数字表法分别于术后第 5、10、15 天选取 1 只大鼠及术后第 20 天选取 2 只大鼠, 剖腹观察记录其输卵管盆腔变化情况, 截取输卵管组织使用苏木精-伊红染色, 检测其病理形态学变化, 以确定输卵管炎模型造模成功。

1.4 给药方法 56 只进行造模的大鼠中 3 只急性感染死亡, 5 只用于确定造模成功, 剩余 48 只采用随机数字表法分为模型组、道地通管汤低剂量组、道地通管汤中剂量组、道地通管汤高剂量组, 每组 12 只。造模术后第 21 天开始灌肠, 正常组与模型组给予生理盐水 0.2 ml/(100 g·d), 道地通管汤低、中、高剂量组分别给予不同浓度的水煎浓缩液 [0.35 g/(100 g·d)、0.7 g/(100 g·d)、1.4 g/(100 g·d), 分别等效于人临床常规量的 1/2 和 1、2 倍] 灌肠。

1.5 标本的采集与制备 给药第 15、30 天, 采用随机数字表法分别抽取每组 6 只大鼠, 打开腹腔截取输卵管组织迅速放于冻存管投入液氮过夜后保存于 -80℃ 冰箱, 采用 qRT-PCR 进行检测。

1.6 TGF- $\beta$ R II 和 Smad2 mRNA 表达情况 按 Trizol 法

提取大鼠输卵管组织的总 RNA; 按反转录试剂盒操作步骤合成 cDNA; 采用 SYBR<sup>®</sup> Premix Ex Taq<sup>™</sup> II 试剂盒以 cDNA 为模板进行 qRT-PCR 扩增, 反应条件: 95℃ 30 s, 1 个循环; 95℃ 5 s 60℃ 34 s 40 个循环。PCR 实验数据分析采用相对定量方法, 计算方法选择 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法。引物见表 1。

表 1 β-actin、TGF-βR II、Smad2 引物序列与产物长度

指标	引物序列	产物长度
β-actin	上游引物 5'-CCCTGAAGTACCCATTGAAC-3'	166 bp
	下游引物 5'-TGGCTCATCTTTTCACGGT-3'	
TGF-βR II	上游引物 5'-GCACGTTCCAAGTCGGTTA-3'	100 bp
	下游引物 5'-GGACAGTGTACGTCGCAAA-3'	
Smad2	上游引物 5'-CCATCTTGCCATTCCTCCG-3'	176 bp
	下游引物 5'-AAGCTCATCTAATCGTCTG-3'	

注: β-actin 为 β-肌动蛋白。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 22 软件进行统计学分析。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组均数的比较采用单因素方差分析; 道地通管汤各组组内用药 15 d 与 30 d 的比较采用配对资料 *t* 检验或符号秩检验; 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组 TGF-βR II mRNA 相对表达量比较 与正常组比, 给药第 15、30 天模型组 TGF-βR II mRNA 表达量增高 (*P* < 0.05), 道地通管汤各组表达量有不同程度增高, 其中与给药第 15 天时道地通管汤低、中剂量组的差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 与模型组比, 道地通管汤各组表达量有不同程度降低, 除给药第 15 天时的道地通管汤低剂量组差异无统计学意义 (*P* > 0.05) 外, 其余各组差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。道地通管汤各剂量组中, TGF-βR II mRNA 表达量呈低剂量组 > 中剂量组 > 高剂量组, 但仅给药第 30 天时, 道地通管汤低剂量组与道地通管汤高剂量组比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。道地通管汤各剂量组中, 给药第 30 天 TGF-βR II mRNA 表达量均低于给药第 15 天, 但差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

表 2 给药后各组大鼠输卵管组织中 TGF-βR II mRNA 相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	给药第 15 天	给药第 30 天	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
正常组	6	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	-	-
模型组	6	2.39 ± 0.63*	2.42 ± 0.59*	-0.079	0.940
道地通管汤低剂量组	6	1.78 ± 0.57*	1.35 ± 0.60#	1.682	0.153
道地通管汤中剂量组	6	1.66 ± 0.60*#	1.31 ± 0.37#	0.376	0.971
道地通管汤高剂量组	6	1.48 ± 0.43#	1.29 ± 0.59#	1.103	0.320
<i>F</i> 值		5.187	16.549		
<i>P</i> 值		0.002	< 0.001		

注: 与正常组比较: \* *P* < 0.01; 与模型组比较: #*P* < 0.05。

2.2 各组 Smad2 mRNA 相对表达量比较 (1) 与正常组比较, 模型组 Smad2 mRNA 表达量增多 (*P* < 0.05), 道地通管汤各剂量组表达量不同程度增高, 但差异均无统计学意义 (*P* > 0.05); 与模型组比, 道地通管汤各组 Smad2 mRNA 表达量有不同程度降低, 其中与给药第 15、30 天时道地通管汤中、高剂量组的差异均有统计学意义 (*P* < 0.05); 道地通管汤各剂量组 Smad2 mRNA 呈低剂量组 > 中剂量组 > 高剂量组, 但组间比较, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。(2) 道地通管汤各剂量组中, 给药第 30 天 Smad2 mRNA 均低于给药第 15 天, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 给药后各组大鼠输卵管组织中 Smad2 mRNA 相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	给药第 15 天	给药第 30 天	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
正常组	6	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	-	-
模型组	6	2.61 ± 0.75*	2.65 ± 0.74*	-0.524	0.600
道地通管汤低剂量组	6	1.65 ± 0.55	1.30 ± 0.34	-1.992	0.046
道地通管汤中剂量组	6	1.14 ± 0.34#	1.05 ± 0.25#	-2.032	0.042
道地通管汤高剂量组	6	1.01 ± 0.10#	0.96 ± 0.10#	-2.207	0.027
<i>F</i> 值		14.178	20.881		
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001		

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

## 3 讨论

大量研究表明 TGF-β1/Smads 信号转导通路是炎症发挥作用的主要途径<sup>[5-6]</sup>。在炎症刺激下, TGF-β1 通过血纤维蛋白溶酶、活性氧、血小板-1 和酸的作用从结合蛋白中水解分裂出来<sup>[8-9]</sup>, 激活的 TGF-β1 结合其受体, 通过分泌的方式发挥生物学作用<sup>[6]</sup>。TGF-β1 最先结合 TGF-βR II, 从而激活 TGF-βR I 激酶, 使受体调节型 Smad2、Smad3 磷酸化, 继而联合 Smad4 成为一个 Smad 复合体; Smad 复合体进入细胞核内发挥促使成纤维细胞增生的相关生物学效应, 使胶原蛋白趋化为单核细胞、成纤维细胞等, 使细胞外基质沉淀, 最终导致 TGF-β1/Smads 信号通路反复被激活, 进而使细胞内钙离子增多, 导致白介素 6、肿瘤坏死因子大量释放, 由此产生的炎症因子又存在正反馈的效应, 而加强炎症反应; 其中当炎症发生时, TGF-β1/Smads 信号转导通路的 TGF-βR II 和 Smad2 表达增多, 而炎症好转时, TGF-βR II 和 Smad2 表达减少<sup>[10-12]</sup>。

本课题组的前期实验已证实道地通管汤具有抗炎、抗粘连的作用<sup>[3-4]</sup>。本实验结果显示, 模型组大鼠输卵管组织 TGF-βR II 与 Smad2 mRNA 的表达量均高于正常

(下转第 1196 页)

- [3] Nadeau JO, Phillips S, Shi HS, et al. Intracerebral hemorrhage: outcomes and eligibility for factor VIIa treatment in a National Stroke Registry [J]. *Cerebrovasc Dis* 2006 22(4): 271-275.
- [4] 汤 劼, 李 健, 李京生, 等. 人创伤性脑内血肿周边皮层微环境超微结构的研究 [J]. *首都医科大学学报* 2006, 27(4): 524-526.
- [5] Horner PJ, Gage FH. Regenerating the damaged central nervous system [J]. *Nature* 2000 407(6 807): 963-970.
- [6] Borlongan CV, Skinner SJ, Geaney M, et al. CNS grafts of rat choroid plexus protect against cerebral ischemia in adult rats [J]. *Neuroreport* 2004 15(10): 1 543-1 547.
- [7] Ide C, Kitada M, Chakraborty S, et al. Grafting of choroid plexus ependymal cells promotes the growth of regenerating axons in the dorsal funiculus of rat spinal cord: a preliminary report [J]. *Exp Neurol* 2001 167(2): 242-251.
- [8] Chodobski A, Wojcik BE, Loh YP, et al. Vasopressin gene expression in rat choroid plexus [J]. *Adv Exp Med Biol* 1998, 449(2-3): 59-65.
- [9] Borlongan CV, Skinner SJ, Geaney M, et al. Intracerebral transplantation of porcine choroid plexus provides structural and functional neuroprotection in a rodent model of stroke [J]. *Stroke* 2004 35(9): 2 206-2 210.
- [10] Borlongan CV, Skinner SJ, Geaney M, et al. Neuroprotection by encapsulated choroid plexus in a rodent model of Huntington's disease [J]. *Neuroreport* 2004 15(16): 2 521-2 525.
- [11] Blass-Kampmann S, Kindler-Röhrborn A, Deissler H, et al. In vitro differentiation of neural progenitor cells from prenatal rat brain: common cell surface glycoprotein on three glial cell subsets [J]. *J Neurosci Res* 1997 48(2): 95-111.
- [12] Falk A, Frisén J. Amphiregulin is a mitogen for adult neural stem cells [J]. *J Neurosci Res* 2002 69(6): 757-762.
- [13] Kotani M, Osanai T, Tajima Y, et al. Identification of neuronal cell lineage-specific molecules in the neuronal differentiation of P19 EC cells and mouse central nervous system [J]. *J Neurosci Res* 2002 67(5): 595-606.
- [14] Lazaridis I, Charalampopoulos I, Alexaki VI, et al. Neurosteroid dehydroepiandrosterone interacts with nerve growth factor(NGF) receptors, preventing neuronal apoptosis [J]. *PLoS Biol* 2011 9(4): e1 001 051.
- [15] Jadhao CS, Bhatwadekar AD, Jiang Y, et al. Nerve growth factor promotes endothelial progenitor cell-mediated angiogenic responses [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 53(4): 2 030-2 037.

(收稿日期: 2016-03-06 修回日期: 2016-05-20)

(上接第 1191 页)

组( $P < 0.05$ ) ; 且与模型组比, 给药第 15、30 天时道地通管汤中、高剂量组 TGF- $\beta$ R II 和 Smad2 mRNA 的表达量均降低( $P < 0.05$ ) 给药第 30 天时道地通管汤低剂量组 TGF- $\beta$ R II 的表达量也降低( $P < 0.05$ )。这提示道地通管汤可能通过抑制 TGF- $\beta$ R II 与 Smad2 的 mRNA 的表达, 从而起到抗炎、抗粘连的作用。

本实验结果还显示, 给药 30 d 时, 道地通管汤各剂量组 TGF- $\beta$ R II 和 Smad2 mRNA 的表达量与正常组比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ) , 且中、高剂量组 TGF- $\beta$ R II 和 Smad2 mRNA 的表达量接近正常组; 而道地通管汤中剂量组与高剂量组 TGF- $\beta$ R II 和 Smad2 mRNA 的表达量比较, 差异也均无统计学意义( $P > 0.05$ )。这提示道地通管汤给药 30 d 作用效果较好, 且道地通管汤中剂量与高剂量作用效果相近。对于道地通管汤各剂量组两两比较以及组内比较部分无统计学差异, 这可能与本研究样本量少有关。

### 参 考 文 献

- [1] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社 2013: 258-259.
- [2] 罗志娟, 马钰婷, 吴媛媛, 等. 腹腔镜术后联合道地通管汤治疗输卵管阻塞性不孕 80 例临床观察 [J]. *广西医学* 2010 32(8): 922-923.
- [3] 马钰婷, 罗志娟, 吴媛媛, 等. 通管汤对输卵管炎性不孕家兔血流变学的影响 [J]. *医学信息* 2011, 1(24): 301-302.
- [4] 罗志娟, 马钰婷, 吴媛媛, 等. 道地通管汤对输卵管炎性不孕家兔 PGF2、PGF2a、CRP、IL-6 的影响 [J]. *广西医学* 2012 34(11): 1 509-1 511.
- [5] Massagué J, Wotton D. Transcriptional control by the TGF-beta/Smad signaling system [J]. *EMBO J* 2000 19(8): 1 745-1 754.
- [6] Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling [J]. *Nature* 2003, 425(6 958): 577-584.
- [7] 赵广兴, 王春田, 马宝璋, 等. 大鼠输卵管炎性不孕症模型的建立 [J]. *中国比较医学杂志* 2004 14(1): 23-26.
- [8] Wang W, Koka V, Lan HY. Transforming growth factor-beta and Smad signalling in kidney diseases [J]. *Nephrology(Carlton)* 2005 10(1): 48-56.
- [9] Roberts AB. Molecular and cell biology of TGF-beta [J]. *Miner Electrolyte Metab* 1998 24(2-3): 111-119.
- [10] Zhao B, Chen YG. Regulation of TGF- $\beta$  signal transduction [J]. *Scientifica(Cairo)* 2014 2014: 874 065.
- [11] Rosenbloom J, Castro SV, Jimenez SA. Narrative review: fibrotic diseases: cellular and molecular mechanisms and novel therapies [J]. *Ann Intern Med* 2010 152(3): 159-166.
- [12] Hoyles RK, Derrett-Smith EC, Khan K, et al. An essential role for resident fibroblasts in experimental lung fibrosis is defined by lineage-specific deletion of high-affinity type II transforming growth factor  $\beta$  receptor [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 183(2): 249-261.

(收稿日期: 2016-04-14 修回日期: 2016-06-20)