·基础研究·

NF-κB 与 TNF-α 在子宫内膜息肉组织中的表达及其临床意义 *

杨珊珊 王 慧 刘 燕 户燕姣 马德花△

（青岛大学附属医院妇科 山东 青岛 266000）

摘要 目的：探讨核因子 κB（NF-κB）与肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）在子宫内膜息肉组织、息肉旁内膜及正常子宫内膜中的表达差异，分析其与子宫内膜局部炎症反应的相关性，为阐明子宫内膜息肉发病机制提供依据。**方法：**纳入 2023 年 9 月至 2024 年 12 月青岛大学附属医院经宫腔镜确诊的子宫内膜息肉患者 36 例，术中采集息肉组织及距息肉 0.5 cm-1 cm 处内膜组织（息肉旁组）；另选同期因子宫肌瘤行子宫切除、术后病理证实良性内膜的 26 例患者作为对照（正常组）。采用免疫组化检测 NF-κB 与 TNF-α 蛋白的表达情况，RT-qPCR 检测 NF-κB 及 TNF-α mRNA 表达水平，Western blot 检测其蛋白表达，比较三组间差异。**结果：**免疫组化结果显示：NF-κB p65 主要定位于细胞质和 / 或细胞核；TNF-α 阳性表达主要位于细胞胞浆和 / 或细胞膜，表现为棕黄色至棕褐色颗粒。NF-κB 蛋白阳性表达率在子宫内膜息肉组织中显著高于息肉旁子宫内膜组织及正常子宫内膜组织（$P<0.05$），但息肉旁组织与正常内膜组织间差异无统计学意义（$P>0.05$）。TNF-α 蛋白阳性表达率呈梯度变化：子宫内膜息肉组织 > 息肉旁子宫内膜组织 > 正常子宫内膜组织（各组间比较 P 均 <0.05）。实时荧光定量 PCR 检测显示，NF-κB 与 TNF-α mRNA 在子宫内膜息肉组织中的表达呈显著梯度趋势：NF-κB mRNA：息肉组（7.15± 3.15）> 息肉旁组（4.38± 2.01）> 正常组（1.03± 0.30），组间差异均显著（均 $P<0.05$）；TNF-α mRNA：息肉组织（17.66± 9.25）> 息肉旁组织（9.35± 5.75）> 正常内膜（1.16± 0.58），组间差异均具统计学意义（$P<0.05$）。Western blot 蛋白定量分析进一步验证该趋势：NF-κB 蛋白：息肉组（0.87± 0.11）表达量为正常组（0.39± 0.02）的 2.23 倍（$P=0.0007$），息肉旁组（0.59± 0.07）较正常组升高 51 %（$P=0.0435$）；TNF-α 蛋白：息肉组（1.13± 0.21）较息肉旁组（0.58± 0.03）升高 94.8 %（$P=0.0036$），较正常组（0.19± 0.03）升高 494.7 %（$P=0.0002$），单因素方差分析显示组间差异显著（$F=43.56$，$P<0.05$）。**结论：**TNF-α 介导的 NF-κB 信号通路在子宫内膜息肉中异常激活，且在息肉发生部位表达最高，提示局部慢性炎症微环境可能通过持续刺激 NF-κB 通路促进息肉形成，靶向调控该通路为预防息肉复发提供新策略。

关键词：子宫内膜息肉；NF-κB；TNF-α；炎症反应；信号通路

中图分类号：R322.65；R361.2；R711.3 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2025）18-2881-09

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2025.18.001

* 基金项目：卫生健康发展促进项目（肿瘤科研专项）（BJHA- CRP-001）

作者简介：杨珊珊（1998-），女，硕士研究生在读，主要研究方向：妇产科学，E-mail: yangshanshan2203@163.com

△ 通讯作者：马德花（1980-），女，博士，副主任医师，主要研究方向：妇科疾病，E-mail: mll_1981@163.com

作者贡献：杨珊珊负责主要实验实施及文章撰写；王慧、刘燕负责文献检索及数据整理分析；户燕姣负责部分实验实施及实验指导；马德花负责课题设计及写作指导。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突 伦理批号：QYFYWZLL30126 知情同意：已披露

引用本文：杨珊珊, 王慧, 刘燕, 等. NF-κB 与 TNF-α 在子宫内膜息肉组织中的表达及其临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2025, 25(18): 2881-2889.

（收稿日期：2025-05-21）

Expression of NF-κB and TNF-α in Endometrial Polyps and Their Clinical Significance*

YANG Shan-shan, WANG Hui, LIU Yan, HU Yan-jiao, MA De-hua△

(Department of Gynecology, West Coast Campus, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the differential expression of Nuclear Factor Kappa B (NF-κB) and Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-α) in endometrial polyp tissues, polyp-adjacent endometrium, and normal endometrium, and to analyze their correlation with local inflammatory responses, thereby elucidating the pathogenesis of endometrial polyps. **Methods:** Thirty-six patients with hysteroscopically confirmed endometrial polyps at Qingdao University Affiliated Hospital (September 2023-December 2024) were enrolled. Polyp tissues and adjacent endometrial tissues (0.5 cm - 1 cm from polyps) were collected during surgery. Twenty-six patients undergoing hysterectomy for uterine fibroids, with pathologically confirmed normal endometrium, served as controls. The expression of NF-κB and TNF-α proteins was assessed using immunohistochemistry (IHC). Real-time quantitative PCR (RT-qPCR) was employed to detect the mRNA expression levels of NF-κB and TNF-α, and Western blot analysis was used to measure their protein expression. Differences among the three groups were compared. **Results:** Immunohistochemical analysis demonstrated: NF-κB p65 was predominantly localized to the cytoplasm and/or nucleus; TNF-α-positive expression was principally observed in the cytoplasmic compartment and/or cell membrane, manifesting as brown-yellow to brownish granules. The positive expression rate of NF-κB protein was significantly elevated in endometrial polyp tissues compared to both adjacent endometrial tissues and normal endometrial tissues (P<0.05), whereas no statistically significant difference was observed between adjacent and normal endometrial tissues (P>0.05). TNF-α protein expression exhibited a gradient pattern: Endometrial polyp tissues > Adjacent endometrial tissues > Normal endometrial tissues(with all inter-group comparisons demonstrating statistically significant differences, P<0.05). Real-time quantitative PCR analysis revealed a significant gradient trend in the mRNA expression of NF-κB and TNF-α in endometrial polyp tissues: NF-κB mRNA: Polyp group (7.15± 3.15) > parapolyp group (4.38± 2.01) > normal group (1.03± 0.30), with significant intergroup differences (all P<0.05). TNF-α mRNA: Polyp tissue (17.66± 9.25) > parapolyp tissue (9.35± 5.75) > normal endometrium (1.16± 0.58), with statistically significant differences among all groups (all P<0.05). Western blot quantification further confirmed this trend: NF-κB protein: Expression in the polyp group (0.87± 0.11) was 2.23-fold higher than in the normal group (0.39± 0.02) (P=0.0007), while the parapolyp group (0.59± 0.07) showed a 51 % increase compared to the normal group (P=0.0435). TNF-α protein: Expression in the polyp group (1.13± 0.21) was elevated by 94.8 % versus the parapolyp group (0.58± 0.03, P=0.0036) and by 494.7 % versus the normal group (0.19± 0.03, P=0.0002). One-way ANOVA indicated significant intergroup differences (F=43.56, P<0.05). **Conclusion:** The TNF-α-mediated NF-κB signaling pathway is abnormally activated in endometrial polyps, exhibiting its highest expression at the polyp site. This suggests that the localized chronic inflammatory microenvironment may promote polyp formation through persistent stimulation of the NF-κB pathway. Targeted regulation of this pathway offers a novel strategy for preventing polyp recurrence.

Key words: Endometrial polyp; NF-κB; TNF-α; Inflammatory response; Signaling pathway

前言

子宫内膜息肉(Endometrial Polyp, EP)是一种常见的妇科疾病,临床表现为异常子宫出血(发生率70 %-90 %)、不孕(占不孕女性19 %-38 %)及复发性流产,发病率在育龄期女性中高达10 %-40 %[1],严重影响女性健康及生育能力。目前EP病因尚不明确,EP多采用宫腔镜手术治疗,但是机械性切除仅能去除肉眼可见的息肉组织,宫腔内膜环境不变,术后复发率高达15 %-30 %[2],且复发病例常伴随更严重的临床症状和生育力损伤。因此,进一步探究EP发病机制,降低EP的发生率及复发率尤为重要。近年研究发现,慢性炎症微环境是EP发生发展的核心驱动因素[3]。肿瘤坏死因子-α(Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α)作为关键促炎因子,在EP组织中显著高表达[4]。TNF-α通过激活血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)通路促进局部血管异常增生,并通过上调基质金属蛋白酶破坏细胞外基质平衡,导致腺体和间质的病理性重构[5]。核因子κB(Nuclear Factor κB, NF-κB)作为TNF-α下游的关键核转录因子,在炎症级联反应中起核心调控作用。NF-κB因子已被发现在慢性鼻窦炎伴息肉形成及炎症性肠病和肠息肉发病中起重要作用[6,7]。本研究通过检测NF-κB、TNF-α在子宫内膜息肉中的表达,解析NF-κB/TNF-α通路在EP发生中的调控网络,对抑制息肉发生及复发的靶向干预策略具有重要转化意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年9月至2024年12月在青岛大学附属医院行宫腔镜子宫内膜息肉切除术且均有病理证实患者36例,分别取其息肉组织及息肉旁0.5 cm-1.0 cm处内膜组织作为实验组1及实验组2。选取同期因子宫肌瘤行子宫切除术,术后病理为良性内膜且无息肉存在的患者26例,取其子宫内膜组织作为对照组。术中无菌条件下切取标本0.5 cm大小,标明患者资料,冰下迅速转运至-80℃液氮保存。本研究已通过青岛大学附属医院伦理委员会审批(伦理号:QYFYWZLL 30126)。

纳入标准:符合《子宫内膜息肉诊治中国专家共识》(2022年版)中子宫内膜息肉的诊断标准,均有术后病理证实者。因子宫肌瘤行子宫切除术患者,术后病理为良性内膜,无息肉存在者。患者均签署知情同意书。排除标准:3天内有性生活、阴道上药;有宫颈病变;30天内使用抗生素及激素类药物;长期服用他莫昔芬等内分泌治疗者;合并急性生殖道感染、子宫内膜异位症或生殖道肿瘤者。

1.2 实验方法

1.2.1 **主要试剂** RNA提取试剂(RNAiso Plus TaKaRa);逆转录试剂(Vazyme);RIPA裂解液(Solarbio;12.5 %PAGE凝胶快速制备试剂盒(雅酶);预染蛋白MarKer(雅酶);SDS-PAGE loading buffer5×(Solarbio);BCA试剂盒(biosharp);超敏化学发光(ECL)底物液(Elabsciennce);TNF-α抗体(三鹰);核因子κB p65亚基(Nuclear Factor Kappa B Subunit p65, NF-κB p65)一抗(Abcam公司);TNF-α一抗(Santa Cruz Biotechnology公司);SP免疫组织化学试剂盒及DAB染色剂(北京中杉金桥生物技术有限公司);NF-κB p65抗体(novus);NF-κB引物(F:5'-ACAAATGGGCTACACCGAAGC-3';R:5'-CGGAGCTCGTCTATTTGCTGC-3');TNF-α引物(F:5'-AGCCCATGTTGTAGCAAACCC-3';R:5'- CATTGGCCAGGAGGGCATTGG-3')。

1.2.2 **免疫组化染色** 免疫组化检测严格按照试剂盒说明书逐步操作。各组组织标本固定、石蜡包埋处理后切片,层厚5 μm,组织切片常规脱蜡,逐渐乙醇入水,采用SP法检测NF-κB p65与TNF-α蛋白在组织中的表达。

结果判定:采用双盲法判定免疫组化检查结果。根据镜下阳性细胞染色占比与染色强度进行半定量分析。半定量分级标准如下:1)阳性细胞染色占比评分标准:0分:<5%;1分:5 %-25 %;2分:26 %-50 %;3分:51 %-75 %;4分:>75 %。2)染色强度评分标准:0分:无着色;1分:淡黄色;2分:棕黄色;3分:棕褐色。将上述两项评分结果相乘作为最终得分:0-1分为阴性;≥2分为阳性。

1.2.3 **RT-qPCR检测** 逆转录反应条件:37℃ 15 min,85℃ 5 s。PCR反应条件:预变性95℃ 30 s,循环反应95℃ 10 s 60℃ 30 s共40个循环,溶解曲线95℃ 15 s 60℃ 60 s 95℃ 15 s。读取样本Ct值,使用Δ Δ Ct方法计算目标基因相对于参考基因的表达量,计算2-Δ Δ C值表示检测样本相对对照组的相对表达量。

1.2.4 **Western Blot** 取各组样本采用裂解组织提

取蛋白 - 计算蛋白浓度 - 制备样本 - 制胶 - 电泳 - 转膜 - 一抗孵育 - 二抗孵育 - 显影的常规 Western Blot 实验方法，检测各组息肉组织中 NF-κBp65、TNF-α 的蛋白表达水平。采用 ImageJ 软件分析各条带灰度值并计算蛋白相对表达量。

1.3 统计学分析

应用 SPSS22.0 统计软件分析，计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实符合正态分布者以“均数± 标准差”表示，各组之间的差别采用随机区组设计资料方差分析，配对样本比较采用配对 t 检验，计数资料 n（%）表示，采用 x^2 检验，等级资料采用 Spearman 等级相关分析，多组之间采用单因素 ANOVA 检验，认为 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 实验结果

2.1 一般资料比较

息肉组与对照组患者在体重指数、孕次、产次、合并症（糖尿病、高血压）、月经时期分布（增殖期 vs 分泌期）之间均无明显差异（$P>0.05$），对照组患者年龄大于息肉组（$P<0.05$），表 1。

表 1 一般资料比较

Table 1 Baseline Characteristics

	例数(n)	年龄(岁)	BMI (kg/m²)	孕次 / 次	月经时期 (增殖期, 例, %)	合并糖尿病 (例)	合并高血压 (例)
息肉组	36	38± 12.31	22.05± 5.15	1.84± 0.45	36(100%)	7	6
对照组	26	45± 5.62	22.16± 5.01	2.12± 0.67	25(96.2%)	5	4
t/x^2		-3.01	-0.08	-1.85	Fisher 精确检验	0.001	0.021
P		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 免疫组化检测不同组织中 NF-κB 及 TNF-α 的表达

免疫组化结果显示，NF-κB p65 主要定位于细胞质和 / 或细胞核，呈棕黄色至棕褐色颗粒。经统计学分析发现，NF-κB p65 蛋白在子宫内膜息肉组织中的阳性表达率（97.2%）明显高于其在子宫内膜息肉旁组织中的阳性表达（41.7%）及正常子宫内膜组织中的阳性表达（19.2%），差别均有统计学意义，OR=45.67/147.00，P 均 <0.001；NF-κB p65 蛋白在子宫内膜息肉旁组织中的阳性表达率与正常子宫内膜中的阳性率表达之间的差异无明显统计学意义，OR=3.00，$P>0.05$，表 2，图 1。

TNF-α 阳性表达主要位于细胞胞浆和（或）细胞膜，呈棕黄色至棕褐色颗粒。34 例（94.4%）子宫内膜息肉组显示弥漫性强胞浆阳性，间质可见密集阳性炎症细胞浸润。20 例（55.6%）息肉旁组织呈局灶中等胞浆阳性，炎症细胞稀少。3 例（11.5%）正常内膜组织呈极弱或阴性表达。统计学分析发现，TNF-α 蛋白的阳性表达率在子宫内膜息肉组织中、息肉旁组织及正常子宫内膜组织中的差异有明显统计学意义，$x^2=59.83$，$P<0.001$。TNF-α 蛋白在子宫内膜息肉中高于息肉旁组织（OR=14.45），但是其在息肉旁组织中的阳性表达高于其在正常子宫内膜组织中的阳性表达，差异无明显统计学意义，OR=8.76，$P<0.05$，表 2，图 1。

Spearman 相关分析显示，在所有样本（n=98）中：NF-κB 核阳性评分与 TNF-α H-Score 呈显著正相关（r =0.68，$P<0.001$）。在 EP 组内（n=36），二者相关性进一步增强（r=0.79，$P<0.001$）。

表 2 NF-κB 及 TNF-α 在不同组织中的阳性表达率

Table 2 Positive Expression Rates of NF-κB and TNF-α in Different Tissues

组别	例数(n)	NF-κB p65 阳性率	TNF-α 阳性率
子宫内膜息肉(EP)	36	35(97.2%)	34(94.4%)
息肉旁内膜(PPE)	36	15(41.7%)	20(55.6%)
正常内膜(NE)	26	5(19.2%)	3(11.5%)

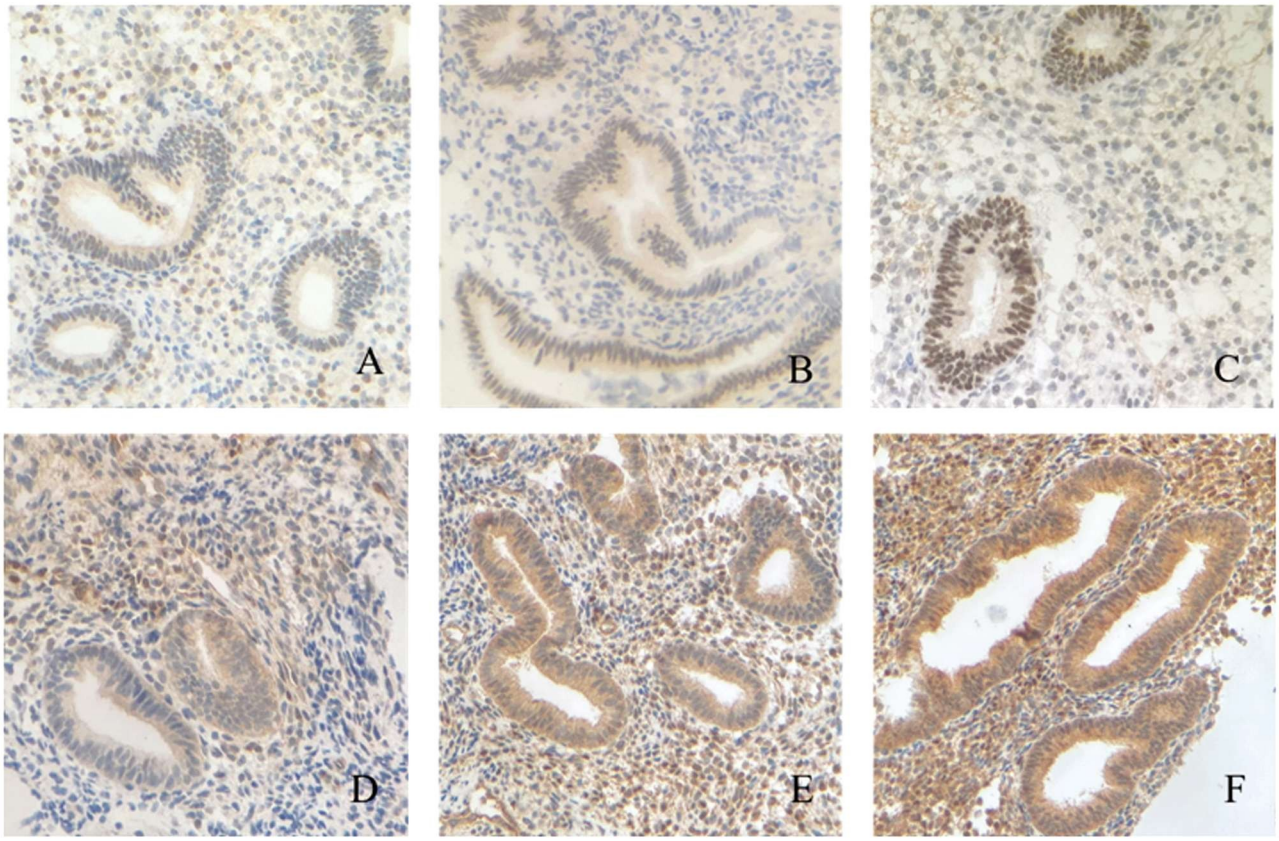

图 1 正常子宫内膜组织、息肉旁子宫内膜组织、子宫内膜息肉组织中 NF-κB 及 TNF-α 的定位表达(SP,200×)

注:A.正常子宫内膜组织 NF-κB 的表达;B.息肉旁子宫内膜组织 NF-κB 的表达;C.子宫内膜息肉组织 NF-κB 的表达;D.正常子宫内膜组织 TNF-α 的表达;E.息肉旁子宫内膜组织 TNF-α 的表达;F.子宫内膜息肉组织 TNF-α 的表达。

Fig.1 Localized Expression of NF-κB and TNF-α in Normal Endometrial Tissue, Endometrial Tissue Adjacent to Polyps, and Endometrial Polyp Tissue (SP, 200×)

Note: A. Expression of NF-κB in normal endometrial tissue; B. Expression of NF-κB in endometrial tissue adjacent to polyps; C. Expression of NF-κB in endometrial polyp tissue; D. Expression of TNF-α in normal endometrial tissue; E. Expression of TNF-α in endometrial tissue adjacent to polyps; F. Expression of TNF-α in endometrial polyp tissue.

2.3 NF-κB 及 TNF-α 在 mRNA 水平的表达

实时荧光定量 PCR 检测结果显示,NF-κB 与 TNF-α mRNA 在子宫内膜息肉组织中的表达呈现显著梯度差异。NF-κB mRNA 表达:息肉组织(7.15± 3.15)显著高于息肉旁组织(4.38± 2.01,P<0.05),而息肉旁组织又显著高于正常内膜(1.03± 0.30,P<0.05);TNF-α mRNA 表达:呈现相同趋势,息肉组织(17.66± 9.25)> 息肉旁组织(9.35± 5.75)> 正常内膜(1.16± 0.58),组间差异均具统计学意义(P<0.05)。

2.4 不同组织中 NF-κB 蛋白水平的表达

Western Blot 结果显示,NF-κB 的蛋白表达在子宫内膜息肉组织、息肉旁内膜组织、正常子宫内膜组织中不同,差别有统计学意义(F=28.80,P<0.05)见图 2。NF-κB 蛋白在子宫内膜息肉组织的表达量明显高于息肉旁内膜组织(P=0.0111);NF-κB 蛋白息肉旁内膜组织中的表达量明显高于正常内膜组织中的表达(P=0.0435);息肉组织 NF-κB 蛋白表达量明显高于正常内膜组织 NF-κB 蛋白表达量(P=0.0007)。见表3。

2.5 不同组织中 TNF-α 蛋白水平的表达

Western Blot 结果显示,TNF-α 蛋白在子宫内膜息肉组织中的表达均呈现梯度升高趋势(息肉组织 > 息肉旁组织 > 正常内膜),单因素方差分析显示组间差异具有统计学意义(F=43.56,P<0.05)见图 3。定量分析两两比较发现,息肉组织(1.13± 0.21)较息肉旁组织(0.58± 0.03)升高 94.8 %(P=0.0036),息肉旁组织较正常内膜(0.19± 0.03)升高 205.3 %(P=0.022);息肉组织较正常内膜升高 494.7 %(P=0.0002)。见表3。

表 3 NF-κB 及 TNF-α 因子蛋白水平的表达

Table 3 The protein expression levels of NF-κB and TNF-α factors

组别	NF-κB 蛋白	TNF-α 蛋白
正常内膜	0.39± 0.02	0.19± 0.03
息肉旁组织	0.59± 0.07	0.58± 0.03
息肉组织	0.87± 0.11	1.13± 0.21

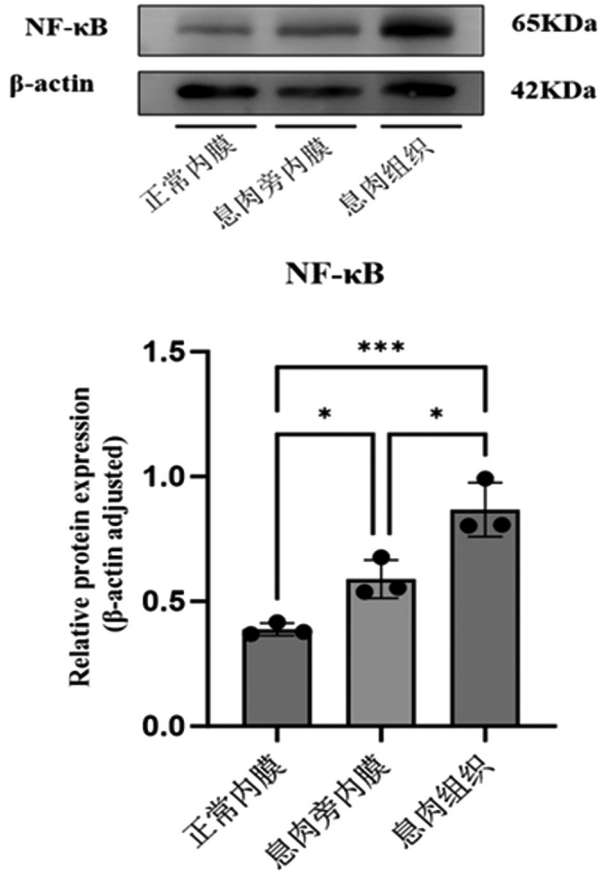

图 2 NF-κB 在三组组织中的 Western Blot 实验及其灰度值分析(*:P<0.05;***:P<0.001)

Fig.2 NF-κB expression in three tissue groups by Western blot and grayscale analysis(*: P<0.05; ***: P<0.001)

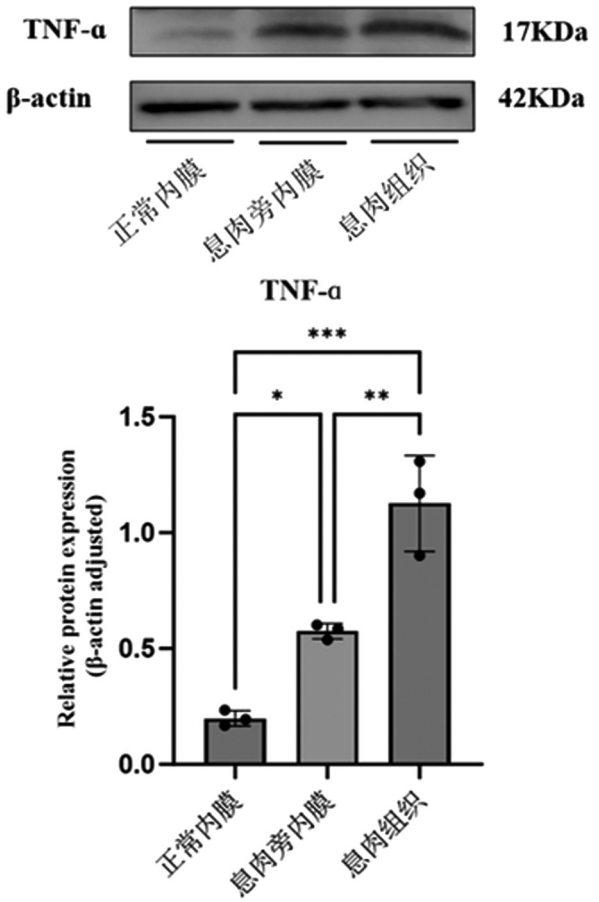

图 3 TNF-α 在三组组织中的 Western Blot 实验及其灰度值分析(*:P<0.05;**:P<0.01;***:P<0.001)

Fig.3 TNF-α expression in three tissue groups by Western blot and grayscale analysis(*: P<0.05; **: P<0.01; ***: P<0.001)

3 讨论

子宫内膜息肉发病机制目前尚未准确阐明,从发病机制方面进一步深入研究,对于预防子宫内膜息肉发生及手术后的复发具有重要意义。目前研究表明,子宫内膜在长期炎症刺激下会引起宫内膜细胞增殖,新生血管形成,基质中浆细胞浸润,慢性子宫内膜炎(Chronic Endometritis, CE)与 EP 的形成及术后复发可能具有一定的相关性[8,9]。

TNF-α 作为关键的促炎因子,在多种炎症反应的发生发展中扮演核心角色。本研究证实,子宫内膜息肉组织中的 TNF-α 表达水平显著高于正常内膜组织,强烈提示局部慢性炎症微环境在 EP 的病理进程中具有重要作用。尤为值得注意的是,我们发现距息肉 0.5 cm-1 cm 范围内的息肉旁内膜组织,其 TNF-α 水平虽低于息肉核心组织,但仍显著高于正常内膜。这一梯度式的升高现象具有多重潜在意义:(1)炎症微环境的区域化扩散:息肉组织可能作为炎症因子(如 TNF-α)的释放源,通过旁分泌机制作用于邻近内膜,诱导形成一种支持病变发展的“炎症预备区”。

(2)息肉复发的早期预警信号:息肉旁内膜中持续升高的 TNF-α 水平,可能标志着该区域存在早期分子异常,或可作为预测 EP 复发的潜在生物标志物。(3)炎症反应的广谱性与渐进性:TNF-α 介导的炎症反应不仅局限于息肉本身,在形态学"看似正常"的息肉旁内膜中即已存在异常激活,但其强度弱于息肉核心。这表明局部微环境的炎症状态可能在息肉形成之前或伴随其形成过程就已启动,并在息肉内部达到炎症反应的峰值。TNF-α 在驱动和维持这一慢性炎症状态中发挥着核心作用,其高表达可募集巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞浸润,并刺激其持续释放白细胞介素-6、白细胞介素 -8 等次级细胞因子,形成正反馈炎症环路,导致局部微环境稳态失衡[10]。作为炎症级联反应的核心介质,TNF-α 不仅直接诱导炎症相关基因表达,还能通过促进细胞死亡、激活免疫反应及介导疾病进展等途径间接加剧炎症。其生物学效应主要通过结合其受体,激活下游关键信号通路,如 NF-κB、丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)来实现[11]。这种持续性的炎症状态可能造成子宫内膜上皮屏障功能损伤, 并激活基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMPs),破坏细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)稳态。此外,TNF-α 可通过上调环氧合酶 -2(Cyclooxygenase-2, COX-2)促进前列腺素合成,进一步加剧局部组织水肿和血管通透性。这一机制在其他炎症模型中也得到佐证, 例如 Liang Xiang 等在大鼠肩袖撕裂模型中发现, 抑制 TNF-α 可有效降低白细胞介素 -1β 和 COX-2 的表达,进而减轻细胞凋亡和氧化应激,显著改善炎症水平和行为反应[12,13]。

本研究发现的 TNF-α 升高及其所反映的慢性炎症背景, 与慢性子宫内膜炎在 EP 发病中的作用高度吻合。以往研究表明免疫组化检测 CD138 阳性浆细胞浸润是诊断 CE 的重要病理学依据。Cicinelli E 等[14]报道 EP 患者中 CD138 阳性率高达 76.67%,提示 CE 与 EP 形成密切相关。Guo Li-ya 等[15]的研究进一步指出,在育龄女性中,多发 EP 与 CE 呈显著正相关。这些发现均与本研究的炎症微环境理论相一致。CE 临床表现常隐匿且诊断困难,导致其在一般人群中的真实患病率难以评估。然而,其对生殖健康的负面影响已得到广泛关注。Zhang Hong 等[16]发现,合并 CE 的 EP 患者其生殖道菌群(阴道、宫颈、宫腔)的物种组成和相对丰度较正常对照组发生显著改变。更重要的是,CE 已被证实会降低自然妊娠和辅助生殖技术的成功率,并增加母胎炎症相关并发症的风险[17]。在不明原因的反复流产或反复植入失败的女性中,CE 的检出率分别高达 60%和 66%[18]。值得注意的是,抗生素治疗成功治愈 CE 后, 患者妊娠结局可得到显著改善[19]。

NF-κB 作为关键的核转录因子,在介导炎症反应中扮演核心角色,其表达升高已被广泛证实与炎症性肠病、关节炎、败血症等多种炎症性疾病相关[20]。此外,NF-κB 信号通路的异常激活也参与多种人类疾病(包括癌症、自身免疫性疾病、心血管疾病、代谢疾病及神经系统疾病)的发病过程[21]。本研究在 mRNA 及蛋白水平均证实,子宫内膜息肉(EP)组织中 NF-κB 及 TNF-α 的表达呈现梯度性升高:EP 组织 > 息肉旁内膜组织 > 正常子宫内膜组织。这一发现与既往研究结果一致[22,23],强烈提示 EP 组织中存在细胞增殖调控的失调。

TNF-α 作为重要的早期炎症因子,在本研究中被证实与 NF-κB 通路协同升高。其病理作用可能体现在:(1)激活 NF-κB 通路:TNF-α 与其受体结合后,可有效激活 NF-κB 信号, 进而促进子宫内膜腺体及间质的异常增生;(2)促进血管生成与重塑:TNF-α 可能诱导局部新生血管形成,为快速生长的息肉组织提供营养支持,同时增加血管通透性,加剧局部水肿及纤维化进程。

尤其值得注意的是, 本研究揭示了 NF-κB 与 TNF-α 之间形成的关键性正反馈环路:NF-κB 通路的激活促进 TNF-α 等促炎因子的转录生成; 而新产生的 TNF-α 又可再次刺激 TNFR, 进一步激活 NF-κB 通路。这种自我增强与维持机制导致炎症级联反应的持续放大[24],使 NF-κB 通路成为连接上游刺激(如感染、缺氧、氧化应激、细胞因子)与下游炎症效应(如细胞因子释放、白细胞浸润、组织损伤、血管功能障碍)的核心信号枢纽[25,26]。我们推测,这种正反馈环路在子宫内膜微环境中持续运作,是驱动宫腔内慢性炎症发生发展及维持的重要机制, 为 EP 的形成和复发提供了持续的炎症动力。上述炎症机制与 EP 的临床影响密切相关。在不孕症女性中,EP 的发病率显著升高(可达 32%)[27]。宫腔内的慢性炎症状态(由 NF-κB/TNF-α 轴驱动)以及 EP 本身的物理存在,均

可损害子宫内膜容受性，干扰胚胎着床，进而影响育龄期女性的受孕能力。支持这一观点的证据来自Bozkurt 等[28]的研究：切除不孕妇女宫腔内的 EP 后，内膜组织中核因子 κB1（Nuclear Factor Kappa B Subunit 1, NF-κB1）和 NF-κB p65 的表达显著降低，提示息肉切除不仅移除了物理障碍，也减轻了局部的炎症负荷。NF-κB 激活的下游效应进一步加剧了炎症损伤。例如，TNF-α 诱导的 NF-κB 活化可上调细胞间粘附分子 -1（Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1）、血管细胞粘附分子 -1（Vascular Cell Adhesion Molecule-1, VCAM-1）和 E- 选择素（Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule-1, ELAM-1）等分子的表达，促进白细胞在血管壁的黏附和浸润，放大炎症反应。实验证据表明，阻断 NF-κB 通路可有效削弱此类炎症反应[29]。

鉴于 NF-κB 通路在包括 EP 在内的多种炎症性疾病中的核心作用，针对该通路的药物研发已成为生物医学热点。策略包括抑制上游激活信号、靶向核因子 κB 抑制蛋白激酶复合物（IKK 复合物）、阻断 NF-κB 的 DNA 结合与转录活性、或稳定 / 抑制核因子 κB 抑制蛋白（Inhibitor of Nuclear Factor Kappa-B, IκB）降解等。目前，部分核因子 κB 抑制蛋白激酶 β 亚基（Inhibitor of Nuclear Factor Kappa-B Kinase Subunit Beta, IKKβ）抑制剂已作为候选药物进入临床阶段，用于评估其在控制炎症性疾病中的潜力[30,31]。这为未来探索靶向干预子宫内膜局部炎症以预防或治疗 EP 及其相关不孕症提供了潜在的理论基础和研究方向。

总之，本研究在蛋白及 mRNA 水平均证实，NF-κB 与 TNF-α 在正常子宫内膜组织、息肉旁组织及子宫内膜息肉组织中呈现梯度性升高表达。这一发现强烈提示：EP 的形成与子宫内膜局部慢性炎症状态及 NF-κB、TNF-α 的过表达显著相关。局部微环境的炎症激活可能早于或伴随息肉形成，并在息肉核心区域达到峰值。本研究揭示了 NF-κB 与 TNF-α 之间形成的致病性正反馈环路是驱动和维持这一慢性炎症状态的核心机制。因此，靶向干预 TNF-α/NF-κB 信号轴（例如通过双重抑制策略）以阻断该正反馈环路，有望重塑子宫内膜微环境稳态。为未来开发预防 EP 发生、降低术后复发风险的新型临床干预策略提供了重要的理论依据和潜在方向，尤其对于合并不孕等生殖障碍的患者可能具有重要价值。

参 考 文 献（References）

[1] American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps [J]. Minim Invasive Gynecol, 2012, 19(1): 3-10.

[2] Pavone ME. Predicting the recurrence of endometrial polyps:a commentary[J]. Fertil Steril, 2018, 109(3): 445.

[3] Jiang Rufang, Yang Yihua, Huang Qiuyan, et al. Immunohistochemical expression of estrogen receptor α, Bcl-2 and NF-κB P65 in the polyps of patients with and without endometriosis [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020, 46 (9): 1819-1826.

[4] Noboru Inagaki, Linh Ung, Tetsuo Otani, et al. Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2003, 111(2): 197-203.

[5] Njume Peter Nijkang, Lyndal Anderson, Robert Markham, et al. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment [J]. SAGE Open Med, 2019, 7: 2050312119848247.

[6] Du Jianbin, Lv Haijun, Dou Xin, et al. Nuclear Factor κB/MicroRNA-155 Upregulates the Expression Pattern of Cytokines in Regulating the Relapse of Chronic Sinusitis with Nasal Polyps and the Underlying Mechanism of Glucocorticoid[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e923618.

[7] Berkovich L, Gerber M, Katzav A, et al. NF-kappa B expression in resected specimen of colonic cancer is higher compared to its expression in inflammatory bowel diseases and polyps[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 16645.

[8] Hosseini Sedigheh, Abbasi Hajar, Salehpour Saghar, et al. Prevalence of chronic endometritis in infertile women undergoing hysteroscopy and its association with intrauterine abnormalities: A Cross-Sectional study [J]. JBRA Assisted Reproduction, 2024, 28(3): 430-434.

[9] Zhu Yi, Du Min, Yi Lin, et al. CD4 (+) T cell imbalance is associated with recurrent endometrial polyps [J]. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2018, 45: 507-513.

[10] Jabłońska A, Zagrapan B, Neumayer C, et al. Polymorphisms in the IL-6 and TNF-α gene are associated with an increased risk of abdominal aortic aneurysm [J]. Int J Cardiol, 2021, 329: 192-197.

[11] Geert van Loo, Mathieu J M Bertrand. Death by TNF: a road to inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(5): 289-303.

[12] Ma Xiangke, Zhang Lei, Gao Fujun, et al. Salvia miltiorrhiza and Tanshinone IIA reduce endothelial inflammation and atherosclerotic plaque formation through inhibiting COX-2 [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 167: 115501.

[13] Xiang Liang, Deng Hailin, Zhou Shuping. Effects of TNF-α on Behaviour and Inflammation in Rats with Rotator Cuff Injury through NGF [J]. Discov Med, 2024, 36 (185): 1241-1249.

[14] Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, et al. Chronic endometritis, a common disease hidden behind endometri al polyps in premenopausal women: first evidence from a case-control study[J]. JMinim Invasive Gynecol, 2019, 26(7): 1346-1350.

[15] Guo Liya, Gu Fei, Tan Jiafen, et al. Multiple endometrial polyps is associated with higher risk of chronic endometritis in reproductive-aged women [J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2021, 47(1): 389-396.

[16] Zhang Hong, Zou Heng, Zhang Chanyu, et al. Chronic endometritis and the endometrial microbiota: implications for reproductive success in patients with recurrent implantation failure[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2024, 23(1): 49.

[17] Nijkang NP, Anderson L, Markham R, et al. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment[J]. SAGE Open Med, 2019, 7: 2050312119848247.

[18] 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.

[19] Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception [J]. Am J Reprod Immunol, 2018, 79(1): e12782.

[20] Liu T, Zhang L, Joo D, et al. NF-κB signaling in inflammation[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2017, 2: 17023.

[21] Guo Q, Jin Y, Chen X, et al. NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J]. Signal transduction and targeted therapy, 2024, 9(1): 53.

[22] Zhou Min, Yi Yiping, Hong Ling. Oridonin ameliorates lipopolysaccharide induced endometritis in mice via inhibition of the TLR-4/NF-κB pathway [J]. Inflammation, 2019, 42: 81-90.

[23] 王意, 李子珊, 何春银, 等. 子宫内膜息肉组织中TLR4/NF-κB通路功能改变的研究[J].中国优生与遗传杂志, 2024, 32(5): 917-920.

[24] Van Quickelberghe E., De Sutter D., van Loo G, et al. A protein-protein interaction map of the TNF-induced NF-κB signal transduction pathway[J]. Sci Data, 2018, 5: 180289.

[25] Ilchovska DD, Barrow DM. An Overview of the NF-kB mechanism of pathophysiology in rheumatoid arthritis, investigation of the NF-kB ligand RANKL and related nutritional interventions [J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(2): 102741.

[26] Kannan G, Paul BM, Thangaraj P. Stimulation, regulation, and inflammaging interventions of natural compounds on nuclear factor kappa B (NF-kB) pathway: a comprehensive review[J]. Inflammopharmacology, 2025, 33(1): 145-162.

[27] Song D, Li T C, Zhang Y, et al. Correlation betweenhysteroscopy findings and chronicendometritis [J]. Fer til Steril, 2019, 111(4): 772-779.

[28] Bozkurt M, Şahin L, Ulaş M. Hysteroscopic polypectomy decreases NF-κB1 expression in the mid-secretory endometrium of women with endometrial polyp [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 189: 96-100.

[29] Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, et al. Cell Type-Specific Roles of NF-κB Linking Inflammation and Thrombosis[J]. Front Immunol, 2019, 10: 85.

[30] Freitas RHCN, Fraga CAM. NF-κB-IKKβ Pathway as a Target for Drug Development: Realities, Challenges and Perspectives[J]. Curr Drug Targets, 2018, 19(16): 1933-1942.

[31] Gao Qi, Yang Yunlong, Feng Yongzhi, et al. Effects of the NF-κB Signaling Pathway Inhibitor BAY11-7082 in the Replication of ASFV[J]. Viruses, 2022, 14(2): 297.