doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.47.013 [http://www.crter.org]
谭国胜，郭文波，向贤宏，张冰，陈伟，杨建勇. 三丙烯微球栓塞子宫动脉对子宫内膜血管的影响[J].中国组织工程研究，2013，17(47):8222-8227.

三丙烯微球栓塞子宫动脉对子宫内膜血管的影响*☆

谭国胜，郭文波，向贤宏，张 冰，陈 伟，杨建勇(中山大学附属第一医院介入科，广东省广州市 510080)

文章亮点：

1 文章的特点在于说明了随着三丙烯微球栓塞后时间的推延，豚鼠子宫新生微血管数量显著增加，基底层微血管密度有逐渐恢复的趋势。

2 文章创新性提出子宫动脉栓塞后子宫内膜微血管密度的变化及新生血管的形成可能对内膜容受性造成一定的影响。

关键词：
生物材料；生物材料与药物控释；药物控释材料；子宫动脉；栓塞；子宫内膜；微血管密度；三丙烯微球；CD34；CD105；容受性；国家自然科学基金

主题词：
微球体；子宫内膜；子宫动脉栓塞术；微血管；生物相容性材料

基金资助：
国家自然科学基金面上项目(81171442/H1816)*

谭国胜☆，男，1976年生，广东省新会县人，汉族，2010年中山大学毕业，博士，主治医师，主要从事介入放射诊断与治疗研究。
tgs1976@163.com

通讯作者：杨建勇，博士，教授，中山大学附属第一医院介入科，广东省广州市 510080
crj.yangjianyong@vip.163.com

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:2095-4344(2013)47-08222-06

修回日期：2013-08-30
(201305056/YJ·W)

摘要

背景：子宫动脉栓塞已广泛应用于临床治疗多种妇产科疾病，但对于子宫动脉栓塞后子宫内膜微血管密度的有何变化及新生血管的形成至今少有文献报道。

目的：观察子宫动脉栓塞对子宫内膜微血管密度及新生血管形成的影响。

方法：60只雌性豚鼠随机分为对照组(*n*=15)及子宫动脉栓塞组(*n*=45)，子宫动脉栓塞组动物应用三丙烯微球行双侧子宫动脉栓塞。子宫动脉栓塞组再随机分为E1，E2及E3三个亚组(*n*=15)，分别于子宫动脉栓塞后7–15 d，16–30 d及31–45 d内获取子宫标本。

结果与结论：常规病理染色显示豚鼠子宫动脉一级分支、浆膜下动脉支及子宫肌层微小动脉血管内均可见大小不等栓塞微球分布。子宫动脉栓塞豚鼠子宫内膜基底层微血管密度CD34在子宫动脉栓塞后降低，而后随时间的延长而增加($P < 0.05$)；而子宫动脉栓塞豚鼠子宫内膜基底层微血管密度CD105在子宫动脉栓塞后增加，而后随时间的延长而降低($P < 0.05$)。提示随着栓塞后时间推延，新生微血管数量显著增加，基底层微血管密度有逐渐恢复趋势。

Microvessel density and neovascularization of endometrium after uterine artery embolization with trisacryl gelatin microspheres

Tan Guo-sheng, Guo Wen-bo, Xiang Xian-hong, Zhang Bing, Chen Wei, Yang Jian-yong (Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Uterine arterial embolization is a minimally invasive technique and widely used for the treatment of several obstetrics and genecology diseases. However, reports about the influence of uterine arterial embolization on the pathophysiological microvessel density and angiogenesis changes in the endometrium have been very limited.

OBJECTIVE: To investigate the influence of uterine artery embolization on endometrial microvessel density and neovascularization.

METHODS: Sixty female guinea pigs were randomly divided into control group (*n*=15) and uterine artery embolization group (*n*=45). In the uterine artery embolization group, trisacryl gelatin microspheres (Embosphere) was used to perform uterine artery embolization and animals were further divided into three subgroups including E1, E2, and E3 (*n*=15 in each subgroup). Uterine specimens were collected at 7–15 days, 16–30 days, and 31–45 days after uterine artery embolization respectively in the three subgroups.

RESULTS AND CONCLUSION: Microspheres were visible in the lumen of primary branch of uterine artery, subserosal arteriole and intramuscular arteriole. Statistical analysis demonstrated that CD34-positive microvessel density of the endometrial basal layer significantly decreased after uterine artery embolization, and reverted to the normal level ($P < 0.05$). Increase of neovascularization with CD105-postive microvessel density presented after uterine artery embolization, and then returned to the normal ($P < 0.05$). These findings indicate that uterine artery embolization may lead to a temporal decrease of microvessel density in the endometrium which will recover over

Tan Guo-sheng☆, M.D., Attending physician, Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China
tgs1976@163.com

Corresponding author: Yang Jian-yong, M.D., Professor, Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China
crj.yangjianyong@vip.163.com

Accepted: 2013-08-30

time as a result of the increase of CD105-postive neovascularization.

Subject headings: microspheres; endometrium; uterine artery embolization; microvessels; biocompatible materials
Funding: the Natural Science Foundation of China, No. 81171442/H1816*

Tan GS, Guo WB, Xiang XH, Zhang B, Chen W, Yang JY. Microvessel density and neovascularization of endometrium after uterine artery embolization with trisacryl gelatin microspheres. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2013; 17(47): 8222-8227.

0 引言 Introduction

1995年，法国Ravina等[1]首先将子宫动脉栓塞应用于治疗子宫肌瘤。近年有学者对子宫动脉栓塞与子宫肌瘤切除进行较详尽的对比研究，发现二者在控制症状及提高患者生活质量等方面疗效接近[2]。众多国内外的临床研究均表明，子宫动脉栓塞是治疗子宫肌瘤、子宫腺肌症及部分妇产科出血急症等妇产科疾病的一种有效和相对安全的方法，具有创伤小、并发症少、患者恢复快、临床症状缓解明显等优点，同时能为育龄期的子宫肌瘤患者保留子宫创造条件[3-6]。

目前子宫动脉栓塞已广泛应用于临床治疗多种妇产科疾病，疗效令人满意[3-6]。但迄今为止，对于子宫动脉栓塞后子宫内膜有何病理生理变化仍缺乏较深入的研究报道，且近年有学者提出子宫动脉栓塞可能对生育功能存在负面影响的观点[7]。

目前，子宫内膜容受性与生育功能密切相关的观点已被临床普遍接受[8-9]，而内膜的血流灌注状态对其容受性至关重要[10-11]。Chien等[10]前瞻性研究了623例胚胎移植患者的内膜及内膜下血流与妊娠率和种植率的关系，结果显示内膜血流、内膜下血流均存在时，妊娠和植入成功率明显高于内膜或内膜下血流稀疏或缺乏的患者，由此认为内膜的血流弥散程度越高预示其容受性相对越好。Lilic等[11]也发现内膜和内膜下血流灌注状态与妊娠结局关系密切，并指出通过评价子宫内膜及内膜下血管化程度可预测子宫内膜的容受性，成为评价子宫内膜容受性的新客观指标。

目前，对于子宫动脉栓塞后子宫内膜微血管密度的变化及新生血管的形成及与子宫内膜容受性的关系尚鲜见文献报道。

实验旨在探讨子宫动脉栓塞后子宫内膜微血管密度的变化及新生血管的形成，从血流灌注状况的角度初步了解子宫动脉栓塞对内膜容受性可能造成的影响。

1 材料和方法 Materials and methods

设计：随机对照动物实验。

时间及地点：实验于2011年8月至2012年4月在中山大学附属第一医院介入手术室、中山大学动物实验中心及中山大学附属第一医院病理科完成。

材料：

实验动物：清洁级实验用雌性豚鼠60只，鼠龄约6个月，体质量(419.7±47.6) g，由中山大学动物实验中心提供，动物许可证号：0044717。饲养环境：25 ℃，75%湿度及昼夜节律光照。实验过程中对动物处置符合2006年科学技术部发布的《关于善待实验动物的指导性意见》[12]。

植入材料：医用三丙烯微球Embosphere，亲水性均匀圆球状，规格：40-120 μm及100-300 μm，购自法国Biosphere Medical公司。

三丙烯微球栓塞子宫动脉使用的主要试剂及仪器：

试剂及仪器	来源
兔抗鼠 CD34 多克隆抗体	美国 Santa Cruz 公司
兔抗鼠 CD105 单克隆抗体	英国 Abcam 公司
即用型二步法免疫组化检测试剂盒，DAB 显色试剂盒	北京中杉金桥生物技术有限公司
显微手术器械	宁波市成和显微器械厂
26G 留置穿刺细针	比利时 Terumo 公司
光学显微镜及数字图像采集系统	日本 Olympus 公司
超薄病理切片机	德国 Leica 公司
平板数字减影血管造影机	Philips 公司

实验方法：

分组：采用随机数字法将雌鼠分为对照组(*n*=15)及子宫动脉栓塞组(*n*=45)；子宫动脉栓塞组内再划分成3个亚组：E1，E2，E3组，各15只。

子宫动脉栓塞模型建立：子宫动脉栓塞组动物应用三丙烯微球行双侧子宫动脉栓塞。体积分数10%水合氯醛溶液麻醉雌鼠，开腹于宫颈旁游离出一侧髂内动脉，26 G留置细针穿刺髂内动脉，使针管前端抵子宫动脉开口位置并丝线结扎固定。栓塞前用显微血管夹夹闭子宫动脉远端近卵巢处。数字减影血管造影透视下以40-120 μm及100-300 μm Embosphere微球稀释液按2∶1比例先后经针管缓慢注入栓塞子宫动脉主干及其分支，其剂量分别为(0.042±0.007) mL及(0.014±0.004) mL。明胶海绵敷盖穿刺点止血。同法栓塞对侧子宫动脉[13]。庆大霉素2×10^4 U冲洗腹腔，缝合关腹。对照组不进行手术。

子宫标本的收集：阴道细胞涂片法判断雌鼠的排卵期[14]，所有动物均于排卵期处死并获取子宫标本。其中

子宫动脉栓塞组的E1，E2及E3组分别于子宫动脉栓塞后7-15 d、16-30 d及31-45 d内获取子宫标本。体积分数10%甲醛溶液固定24 h，每个标本于双侧宫角各随机取材一处(约0.5 cm^3)，为保证能取到子宫内膜组织，取材时垂直于宫角长轴切取约2 mm厚度的组织。石蜡包埋后切4 μm厚的石蜡切片备用。

常规苏木精-伊红染色观察子宫动脉内微球的分布：常温下采用苏木精-伊红染色法对病理切片进行常规染色后，光学显微镜下观察子宫动脉各级分支血管腔内栓塞微球的分布情况。

以CD105及CD34为标记物检测内膜基底层微血管密度：一抗分别使用兔抗鼠CD105单克隆抗体(应用稀释度1∶50)及兔抗鼠CD34多克隆抗体(应用稀释度1∶100)，二抗为辣根酶标记抗兔IgG多聚体，使用时严格按照试剂盒说明操作。参照Weidner[15]的微血管密度计数标准，在低倍镜下(100倍)观察整张切片，寻找子宫内膜基底层组织中富含血管的“热点”区域，即棕黄染色密度较高的区域；再于高倍镜下(200倍)计算血管数量。凡呈现单个或聚集的数个被染为棕黄色或棕褐色的内皮细胞团簇，只要与邻近的微血管、间质细胞或其他结缔组织分开，就将其作为一个微血管计数，只要结构不相连，其分支结构也视为一个独立微血管计算。是否形成明显管腔结构或腔内有无红细胞存在不作为判断标准，但管腔大于8个红细胞直径或管壁有肌层的较大血管则不作为微血管计数。每个动物标本取2张切片，由2名病理科医师采用双盲法分别对同一切片计数，每张切片随机选择3个不同高倍视野观察，取2者计数的均值作为该切片的微血管密度值。按此方法计算各组标本分别以CD105及CD34为标记物的微血管密度数值。

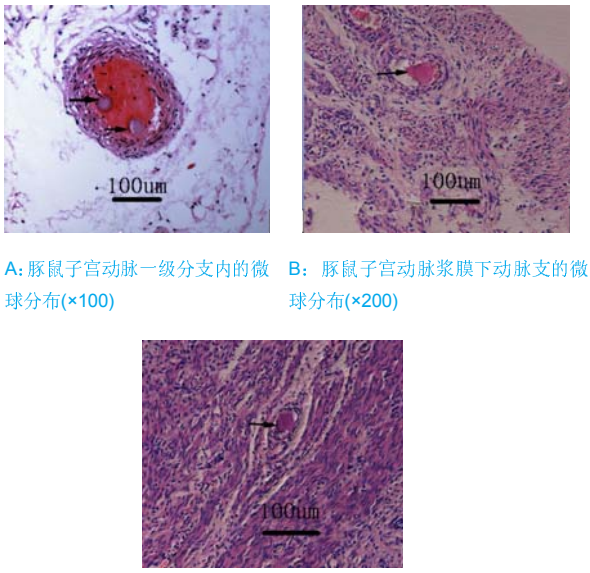
主要观察指标：①显微镜下观察子宫动脉各级分支血管腔内栓塞微球的分布。②免疫组化检测微血管密度CD105及微血管密度CD34，运用Weidner的标准微血管密度计数。

统计学分析：采用SPSS 12.0软件(美国SPSS公司)进行分析，所有数据以$\bar{x}\pm s$表示，多组均数间的比较采用单因素方差分析及SNK检验。$P < 0.05$为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 子宫动脉栓塞组45只豚鼠成功行双侧子宫动脉栓塞，子宫动脉栓塞后动物生存状态均正常，无死亡。所有动物均进入结果分析，无脱失。

2.2 栓塞微球在豚鼠子宫血管内的分布 苏木精-伊红染色显示，各组豚鼠子宫动脉一级分支、浆膜下动脉支及子宫肌层微小动脉血管内均可见大小不等栓塞微球分布，呈较均匀圆形或椭圆形，微球周边可见淋巴细胞聚集，见图1。各组豚鼠栓塞微球在子宫血管内的分布无明显差异。



A：豚鼠子宫动脉一级分支内的微球分布(×100)　B：豚鼠子宫动脉浆膜下动脉支的微球分布(×200)

C：豚鼠子宫肌层微小动脉支的微球分布(×200)

黑色箭头显示血管内的微球。

注：栓塞微球呈圆形或椭圆形，微球周边可见淋巴细胞聚集。

图1 子宫动脉栓塞豚鼠栓塞微球于血管内的分布(苏木精-伊红染色)

Figure 1 Embosphere distribution in vessels after uterine artery embolization (Hematoxylin-eosin staining)

2.3 三丙烯微球栓塞双侧子宫动脉后豚鼠子宫内膜基底层微血管密度的变化

2.3.1 以CD105为标记物的微血管密度检测结果 CD105阳性细胞的着色部位主要在血管内皮细胞的细胞膜上，胞浆亦可轻微着色，均匀黄染。CD105阳性细胞主要位于子宫内膜基底层的间质组织中，多为单个细胞或数个细胞聚集成团，排列成条索状或团状；部分有不规则的管腔形成，多呈窦隙状。仅少数视野可见到有较明显的管腔形成，但管壁由疏松单层内皮细胞构成，无平滑肌成分。

子宫动脉栓塞豚鼠子宫内膜基底层微血管密度CD105在子宫动脉栓塞后增加，而后随时间的延长而降低($P < 0.05$)，见表1，图2。

2.3.2 以CD34为标记物的微血管密度检测结果 CD34阳性细胞的着色部位亦在血管内皮细胞的胞膜上。CD34阳性细胞主要分布于子宫内膜基底层的间质组织，多数细胞排列成条索状、窦隙状或团状并可见有大小不等管腔形成，多数管壁仅由单层内皮细胞构成，无平滑肌成分，同时少量管壁较厚的大腔血管内皮细胞也存在CD34阳性细胞。子宫动脉栓塞豚鼠子宫内膜基

底层微血管密度CD34在子宫动脉栓塞后降低，而后随时间的延长而增加($P < 0.05$)，见表1，图3。

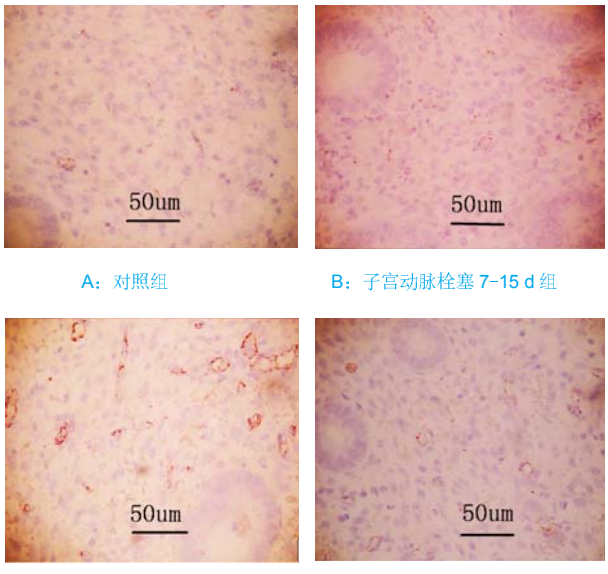
表 1 三丙烯微球栓塞双侧子宫动脉后豚鼠子宫内膜基底层微管密度的变化

Table 1 Microvessel density values in the basal layer of endometrium ($\bar{x}\pm s$, n=15, vessels/400-fold visual)

项目	对照组	子宫动脉栓塞组		
		7-15 d (E1)组	16-30 d (E2)组	31-45 d (E3) 组
CD105 为标记物的微血管密度	7.22±1.57[a]	9.33±2.37[a]	11.28±1.49	7.47±1.97[a]
CD34 为标记物的微血管密度	18.83±2.52[a]	10.81±2.74[a]	15.25±3.12	17.97±2.65[a]

多组均数间比较采用单因素方差分析及 SNK 检验。，与 E2 组比，[a]$P < 0.05$。

注：以 CD105 为标记计算各组豚鼠子宫内膜基底层微血管密度。E1，E2 组微血管密度高于对照组，E2 组微血管密度高于 E1 组，而 E2 组微血管密度亦高于 E3 组，但对照组与 E3 组的微血管密度接近。以 CD34 为标记计算各组豚鼠子宫内膜基底层微血管密度。E1，E2 组微血管密度低于对照组，E2 组微血管密度高于 E1 组，而 E2 组微血管密度低于 E3 组，但对照组与 E3 组的微血管密度接近。



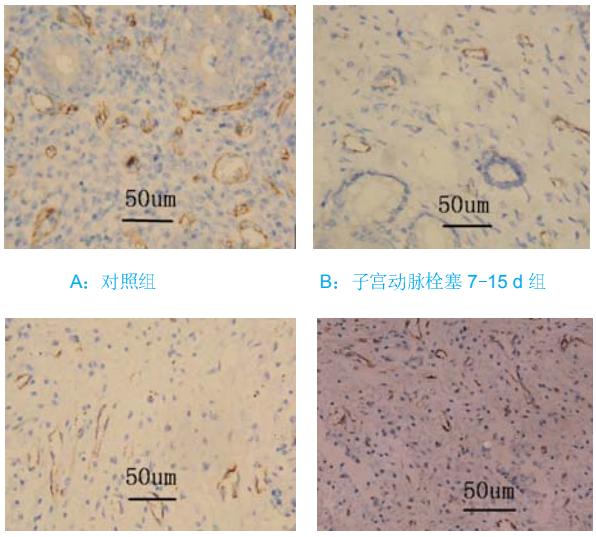
A：对照组　B：子宫动脉栓塞 7-15 d 组

C：子宫动脉栓塞 16-30 d 组　D：子宫动脉栓塞 31-45 d 组

注：CD105 阳性细胞细胞膜、胞浆呈黄染，细胞多为单个细胞或数个细胞聚集成团，排列成条索状或团状；部分有不规则的管腔形成，多呈窦隙状。子宫动脉栓塞 16-30 d 组的微血管密度 CD105 值高于子宫动脉栓塞 7-15 d 组，而子宫动脉栓塞 16-30 d 组的微血管密度 CD105 值亦高于子宫动脉栓塞 31-45 d 组。

图 2 豚鼠子宫内膜基底层的 CD105 阳性细胞(免疫组化染色，×400)

Figure 2 Positive expression of CD105 in the basal layer of endometrium (Immunohistochemical staining, ×400)



A：对照组　B：子宫动脉栓塞 7-15 d 组

C：子宫动脉栓塞 16-30 d 组　D：子宫动脉栓塞 31-45 d 组

注：CD34 阳性细胞多数排列成条索状、窦隙状或团状并可见有大小不等管腔形成，仅由单层内皮细胞构成，无平滑肌成分。子宫动脉栓塞 7-15 d、子宫动脉栓塞 16-30 d 组的微血管密度 CD34 值均低于对照组；而子宫动脉栓塞 16-30 d 组高于子宫动脉栓塞 7-15 d 组，子宫动脉栓塞 31-45 d 组高于子宫动脉栓塞 16-30 d 组。

图 3 豚鼠子宫内膜基底层的 CD34 阳性细胞(免疫组化染色，×400)

Figure 3 Positive expression of CD34 in the basal layer of endometrium (Immunohistochemical staining, ×400)

3 讨论 Discussion

临床实践已证实子宫内膜容受性与生育功能密切相关，而内膜的血流灌注状况对内膜的容受性状态有重要影响这一观点已逐步被临床认识和接受。研究表明，子宫内膜尤其是内膜下的血流灌注状态与妊娠结局关系密切[10]。有学者认为内膜的血流弥散程度越高预示其容受性相对越好，并提出通过评价子宫内膜及内膜下血管化程度可预测内膜的容受性[7]。

子宫动脉栓塞已广泛应用于治疗多种妇产科疾病，但对于子宫动脉栓塞是否会对患者子宫内膜的血流产生影响，其变化过程及新血管生成发生何种变化等问题，至今鲜有研究报道。子宫内膜按其结构和功能特点，可分为浅层的功能层和深层的基底层[16]。考虑到内膜基底层的微血管密度基本能反映内膜及内膜下微血管的血流灌注量及弥散程度，且基底层在整个性周期中无脱落现象并可产生新的内膜功能层[16]，因而基底层的微血管密度随性周期变化的波动程度明显小于功能层，故更能准确反映内膜的血流灌注及机能代谢状态。因此实验

主要检测子宫动脉栓塞后子宫内膜基底层的微血管密度变化情况及其过程。有研究认为，排卵前后至黄体早期内膜下微血管的血流状况能更好地预测子宫内膜容受性[17]。因为此时期内膜需为胚泡在种植窗期的植入提供充足的血流储备。故实验通过阴道涂片法判断动物的排卵期，并在排卵期获取标本检测内膜微血管密度。

CD34被认为是血管内皮特异的标记物之一[18]。研究表明，CD34标记的微血管密度可代表组织器官某一区域较为成熟的、具有真正功能的微血管的数量，从而间接反映其血流灌注状态[19-20]。因此在实验中，微血管密度CD34可视为代表内膜基底层具备血流灌注及物质交换功能的有效微血管的总数量。实验结果表明，实验组E1组的微血管密度较对照组明显减少，表明在子宫动脉栓塞后的一段较短时期内，内膜基底层的微血管密度CD34的数量有较显著的下降。随着子宫动脉栓塞后时间的推延，内膜微血管密度CD34的数量逐渐增加，E2组(子宫动脉栓塞后第2个性周期，豚鼠性周期约为15 d[14])与E1组相比，前者微血管密度有所增加，提示内膜血流灌注状态已较前有所改善。至栓塞后第3个性周期，E3组的微血管密度CD34值已基本恢复至对照组水平。以上实验结果表明，子宫动脉栓塞确实可在一段时期内引起内膜总的微血管密度发生变化，从而可能令内膜的微循环和血流灌注状态受到一定程度影响；而E1-E3组的微血管密度CD34值变化符合一个从减少到逐渐恢复的过程，表明子宫动脉栓塞后内膜微血管的减少并非呈持续性和不可逆性，随着栓塞后时间延长，微血管密度的数量有逐步恢复的趋势。

CD105是一种细胞表面跨膜糖蛋白，仅在处于增殖状态的血管内皮细胞即新生血管内皮细胞上呈强表达，而在正常成熟组织的血管内皮细胞上无表达或弱表达[21]。近年研究表明，CD105已被视为公认的新生血管标记物之一[22-24]。这次实验以CD105为标记物，子宫动脉栓塞后子宫内膜基底层的微血管密度CD105与对照组相比明显升高，并在子宫动脉栓塞后第3个性周期达到峰值；其后随着内膜总微血管密度(微血管密度CD34)的恢复于子宫动脉栓塞后第3个性周期微血管密度CD105已回复至正常对照组水平。有研究表明，人正常子宫内膜中CD105阳性的微血管密度明显低于CD34染色阳性的微血管密度值，且在月经周期的不同阶段中保持相对稳定[25]。这些CD105阳性的新生微血管的作用很可能是平衡内膜性周期中新老血管的交替。实验结果表明子宫动脉栓塞后一段时期，内膜基底层新生微血管数量持续增加，同时微血管密度CD34数量亦逐渐上升；当微血管密度CD34恢复至接近栓塞前水平时，微血管密度CD105也随之回落至正常生理状态水平。此现象提示，子宫动脉栓塞后总微血管密度从减少到逐渐恢复的过程是由于术后内膜新生微血管数量明显增加，从而上调栓塞后下降的微血管密度的结果，且这一生理过程受到机体的调控。笔者认为最可能的调节途径为：子宫动脉栓塞后内膜局部缺氧诱导因子1含量上升，使其下游调控物质血管内皮生长因子表达显著增加，血管内皮生长因子可促进新生微血管形成，从而使内膜微血管密度逐步恢复至接近正常生理水平，改善组织的相对缺血缺氧状态[26-27]。这一推测有待后续研究进一步验证。

目前临床上子宫动脉栓塞操作一般采用500-900 μm的微球[28]；而实验采用40-120 μm及100-300 μm微球行动物实验。其原因为豚鼠子宫动脉直径仅为人子宫动脉的1/6-1/8，故作者认为采用该大小的微球行子宫动脉栓塞可基本模拟临床治疗的栓塞过程和栓塞效果，使结果具有临床可比性。作者前期的实验研究结果也证实该观点[13]。

鉴于子宫内膜尤其是内膜下的血流灌注状况对内膜容受性状态有不可忽视的作用，实验结果表明子宫内膜基底层总微血管密度数量在子宫动脉栓塞后一段时期内有所下降，微血管密度的减少有可能导致内膜微循环灌注量不足，微环境发生相应改变，并由此影响内膜一系列与容受性建立的功能物质的合成及细胞的生理代谢，因而可能对其正常容受性造成一定程度的影响，降低胚泡植入和正常着床的概率。

实验结果也提示栓塞后内膜基底层微血管密度的减少并非呈持续性。随着栓塞后时间的延长，内膜新生微血管数量明显增加，微血管密度的数量有逐步恢复的趋势。

从理论上而言，内膜区微循环灌注的逐渐改善可使由于微血管密度下降对内膜容受性造成的负面影响得以缓和并可能最终恢复，但其长期的病理生理变化过程及是否会对生育力和正常妊娠造成实质性的影响仍有待进一步观察研究。

作者贡献：谭国胜、杨建勇为本研究的构思和设计者，谭国胜为文章撰写者，杨建勇为基金负责人及文章审定者，张冰为数据分析及统计学处理者，向贤宏、郭文波及陈伟提供技术或资料支持

利益冲突：课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求：实验过程中对动物的处置应符合2009年《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例。

学术术语：子宫内膜容受—是指子宫内膜处于一种允许囊胚定位、黏附、侵入并使内膜间质发生改变从而导致胚胎着床的状态，子宫内膜接受胚胎的能力即为子宫内膜容受性。

作者声明：文章为原创作品，数据准确，内容不涉及泄密，无一稿两投，无抄袭，无内容剽窃，无作者署名争议，无与他人课题以及专利技术的争执，内容真实，文责自负。

4 参考文献 References

[1] Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. Lancet. 1995;346 (8976):671-672.

[2] Goodwin SC, Bradley LD, Lipman JC, et al. Uterine artery embolization versus myomectomy: a multicenter comparative study. Fertil Steril. 2006;85(1):14-21.

[3] Narayan A, Lee AS, Kuo GP, et al. Uterine artery embolization versus abdominal myomectomy: a long-term clinical outcome comparison. J Vasc Interv Radiol. 2010;21(7):1011-1017.

[4] Bratby MJ, Walker WJ. Uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis--mid-term results. Eur J Radiol. 2009;70(1):128-132.

[5] Kahn V, Pelage JP, Marret H. Uterine artery embolization for myomas treatment. Presse Med. 2013;42(7-8):1127-1132.

[6] Zhang B, Jiang ZB, Huang MS, et al. Uterine artery embolization combined with methotrexate in the treatment of cesarean scar pregnancy: results of a case series and review of the literature. J Vasc Interv Radiol. 2012;23(12):1582-1588.

[7] Mohan PP, Hamblin MH, Vogelzang RL. Uterine artery embolization and its effect on fertility. J Vasc Interv Radiol. 2013;24(7):925-930.

[8] Lessey BA. The role of the endometrium during embryo implantation. Hum Reprod. 2000;15 Suppl 6:39-50.

[9] Critchley HO, Saunders PT. Hormone receptor dynamics in a receptive human endometrium. Reprod Sci. 2009;16(2): 191-199.

[10] Chien LW, Au HK, Chen PL, et al. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril. 2002;78(2):245-251.

[11] Lilić V, Tubić-Pavlović A, Radović-Janosević D, et al. Assessment of endometrial receptivity by color Doppler and ultrasound imaging. Med Pregl. 2007;60(5-6):237-240.

[12] 中华人民共和国科学技术部. 关于善待实验动物的指导性意见. 2006-09-30.

[13] 谭国胜,杨建勇,郭文波,等. 应用三丙烯微球对豚鼠子宫肌瘤模型行子宫动脉栓塞的实验[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010,14(8):1377-1381.

[14] 何秋明,肖尚杰,夏慧敏.大鼠阴道涂片的观察[J].广州医学院学报, 2007,35(4):54-56.

[15] Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. Am J Pathol. 1995;147(1):9-19.

[16] 高英茂.组织学与胚胎学[M].北京:人民卫生出版社,2001: 296-298.

[17] Mercé LT, Barco MJ, Bau S, et al. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? Fertil Steril. 2008;89(1):111-117.

[18] Matsuda Y, Hagio M, Ishiwata T. Nestin: a novel angiogenesis marker and possible target for tumor angiogenesis. World J Gastroenterol. 2013;19(1):42-48.

[19] da Silva BB, Lopes-Costa PV, dos Santos AR, et al. Comparison of three vascular endothelial markers in the evaluation of microvessel density in breast cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2009;30(3):285-288.

[20] Reiner CS, Roessle M, Thiesler T, et al. Computed tomography perfusion imaging of renal cell carcinoma: systematic comparison with histopathological angiogenic and prognostic markers. Invest Radiol. 2013;48(4):183-191.

[21] Kopczyńska E, Makarewicz R. Endoglin - a marker of vascular endothelial cell proliferation in cancer. Contemp Oncol (Pozn). 2012;16(1):68-71.

[22] Dallas NA, Samuel S, Xia L, et al. Endoglin (CD105): a marker of tumor vasculature and potential target for therapy. Clin Cancer Res. 2008;14(7):1931-1937.

[23] Ziebarth AJ, Nowsheen S, Steg AD, et al. Endoglin (CD105) contributes to platinum resistance and is a target for tumor-specific therapy in epithelial ovarian cancer. Clin Cancer Res. 2013;19(1):170-182.

[24] Lee NY, Golzio C, Gatza CE, et al. Endoglin regulates PI3-kinase/Akt trafficking and signaling to alter endothelial capillary stability during angiogenesis. Mol Biol Cell. 2012; 23(13):2412-2423.

[25] 于建宪,常宏,纪萍.CD105、CD34及Ⅷ因子在不同生理状态下子宫内膜中的表达[J].齐鲁医学杂志,2005,20(3):189-194.

[26] Fan X, Heijnen CJ, van der Kooij MA, et al. The role and regulation of hypoxia-inducible factor-1alpha expression in brain development and neonatal hypoxic-ischemic brain injury. Brain Res Rev. 2009;62(1):99-108.

[27] Schipani E, Maes C, Carmeliet G, et al. Regulation of osteogenesis-angiogenesis coupling by HIFs and VEGF. J Bone Miner Res. 2009;24(8):1347-1353.

[28] Worthington-Kirsch RL, Siskin GP, Hegener P, et al. Comparison of the efficacy of the embolic agents acrylamido polyvinyl alcohol microspheres and tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas: a prospective randomized controlled trial. Cardiovasc Intervent Radiol. 2011;34(3):493-501.