

## NF- $\kappa$ B 信号通路通过影响子宫 trNK 细胞募集致小鼠子代生长受限

马蓉, 陈书强, 金妮, 王晓红

空军军医大学唐都医院妇产科生殖医学中心, 陕西西安 710038

**摘要:**背景 核因子  $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)通路参与调节趋化因子、炎症性细胞因子和基质金属蛋白酶的表达, 并且在蜕膜化和胚胎植入阶段发挥重要作用。目的 探讨NF- $\kappa$ B活性对小鼠子代生长的影响及可能机制。方法 32只ICR小鼠随机分为两组, 均自然妊娠; 实验组于妊娠5.5~7.5 d给予腹腔注射溶于PBS的NF- $\kappa$ B抑制剂, 对照组同期给予腹腔注射相同体积PBS; 两组于妊娠8.5 d各选10只取孕囊称重, 于妊娠14.5 d每组取6只胎鼠及胎盘称重并计算胎盘效率(胎鼠重量/胎盘重量)。采用免疫组化技术检测NF- $\kappa$ B抑制剂对小鼠子宫trNK细胞数量的影响, 采用Real time PCR技术检测蜕膜中与NK细胞募集和分化相关的趋化因子、细胞因子的表达。结果 实验组小鼠妊娠8.5 d孕囊重量低于对照组( $P<0.001$ ), 妊娠14.5 d胎鼠( $P<0.001$ )及胎盘重量( $P<0.05$ )、胎盘效率( $P<0.01$ )均低于对照组。实验组小鼠妊娠8.5 d子宫trNK细胞密度(阳性细胞数占总细胞数的比例)低于对照组( $P<0.001$ )。实验组小鼠蜕膜趋化因子、细胞因子表达水平也低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 抑制NF- $\kappa$ B活性可以降低小鼠蜕膜中趋化因子、细胞因子的表达, 进而影响子宫trNK细胞的募集与分化, 导致子代生长受限。

**关键词:** NF- $\kappa$ B活性; 子宫trNK细胞; 细胞因子; 趋化因子; 生长

中图分类号: R321; R714.5; R516.6

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)10-0954-06

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.24082002

引用本文: 马蓉, 陈书强, 金妮, 等. NF- $\kappa$ B信号通路通过影响子宫trNK细胞募集致小鼠子代生长受限 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (10): 954-959.

## NF- $\kappa$ B signaling pathway impairs fetal growth in mice by regulating recruitment of uterine trNK cells

MA Rong, CHEN Shuqiang, JIN Ni, WANG Xiaohong

Department of Obstetrics and Gynecology, Tangdu Hospital, the Air Force Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

Corresponding author: WANG Xiaohong. Email: wangxh919@fmmu.edu.cn

**Abstract: Background** The nuclear factor kappa-B (NF- $\kappa$ B) pathway is involved in regulating the expression of chemokines, inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases, and plays an important role in decidualization and embryo implantation. **Objective** To investigate the effects of NF- $\kappa$ B activity on the growth of mouse and its possible mechanism. **Methods** Thirty-two ICR mice were randomly divided into two groups, all of which underwent natural pregnancy. The experimental group received intraperitoneal injections of NF- $\kappa$ B inhibitor dissolved in PBS from gestational days 5.5 to 7.5, while the control group received intraperitoneal injections of the same volume of PBS during the same period. The conceptuses of the two groups were weighed at 8.5 days of gestation ( $n=10$ ). On day 14.5 ( $n=6$ ), the weight of offspring and placentas were weighed and placental efficiency (placenta weight/fetal weight) was calculated. Immunohistochemistry was used to detect the effect of NF- $\kappa$ B inhibitor on the number of trNK cells in the uterus of mice. Real time PCR was used to detect the expression of chemokines and cytokines related to NK cell recruitment and differentiation in the decidua. **Results** NF- $\kappa$ B inhibitor administration significantly reduced the weights of implantation sites at gestation day 8.5 ( $P<0.001$ ), as well as fetal weight ( $P<0.001$ ), placental weight ( $P<0.05$ ), and placental efficiency ( $P<0.01$ ) at gestation day 14.5. At gestation day 8.5, APDC-treated mice exhibited a significantly reduced density of uterine trNK cells (proportion of immunopositive cells;  $P<0.001$ ). Furthermore, APDC treatment significantly decreased the expression levels of decidual chemokines and cytokines ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Inhibition of NF- $\kappa$ B activity can reduce the expression of chemokines and cytokines in the decidua of mice, and then affect the recruitment and differentiation of uterine trNK cells, resulting in growth restriction of offspring.

收稿日期: 2024-08-20

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82271734; 82071717)

第一作者: 马蓉, 硕士, 医师. Email: mr312719512@163.com

通信作者: 王晓红, 博士, 主任医师. Email: wangxh919@fmmu.edu.cn

**Keywords:** NF- $\kappa$ B activity; uterine trNK cells; cytokines; chemokine; growth

**Cited as:** Ma R, Chen SHQ, Jin N, et al. NF- $\kappa$ B signaling pathway impairs fetal growth in mice by regulating recruitment of uterine trNK cells[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(10): 954-959.

1986年,美国科学家David Baltimore和Ranjan Sen领导的团队在研究中发现核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)转录因子。最初, NF- $\kappa$ B被认为是B细胞中一种特异性的核转录因子,能够识别编码免疫球蛋白- $\kappa$ 轻链基因中的增强子。在哺乳动物中, NF- $\kappa$ B既可以正向调节也可以负向调节基因转录,是5个相关蛋白质p65(由Rela编码), RelB(Relb), c-Rel(c-Rel), p105(Nfkb1)和p100(Nfkb2)结合形成的二聚体家族。作为一种具有多效性的转录因子, NF- $\kappa$ B控制数百个生物学上重要基因的表达,积极参与许多生物学过程,包括细胞增殖、分化、胚胎发育、先天免疫细胞募集、炎症和肿瘤的转化和进展<sup>[1]</sup>。NF- $\kappa$ B通路在免疫应答、炎症反应等过程中发挥重要作用,并且参与调节趋化因子、炎症性细胞因子和基质金属蛋白酶的表达。

研究表明,子宫组织驻留NK(tissue-resident NK, trNK)细胞可能通过协调滋养层细胞向母体深部动脉的侵袭和重塑,在胎盘的正确形成中发挥关键作用<sup>[2]</sup>。子宫trNK通过分泌促血管生成因子促进子宫螺旋动脉重塑,确保胎盘和胎儿的生长发育<sup>[3]</sup>。动物模型研究中发现,妊娠大鼠子宫trNK细胞的缺失会导致滋养细胞异常增殖分化和迁移,影响子宫螺旋动脉重塑,最终导致异常的胎盘发生。因此,妊娠后子宫trNK细胞的正常募集和分化对胎盘和胎儿的生长发育至关重要。

在蜕膜化和胚胎植入阶段,子宫内膜组织会发生NF- $\kappa$ B通路介导的炎症反应<sup>[4-7]</sup>。这种炎症反应,对子宫内膜基质细胞(endometrial stromal cells, ESCs)蜕膜化和胚胎植入的调控十分重要。激活蜕膜基质细胞(decidual stromal cells, DSCs)的NF- $\kappa$ B通路,可显著增加趋化因子CXCL10和CXCL11的表达,且能显著提高外周血NK细胞的迁移能力。子宫内膜或绒毛外滋养细胞(extravillous cytotrophoblasts, EVT)产生的趋化因子可诱导外周血NK细胞趋化反应,促进蜕膜内皮细胞和基质细胞表达CCL2、CXCL8、CXCL10、CX3CL1和CXCL12。并且研究发现CXCL10、CXCL12和CX3CL1诱导外周血NK细胞在原代培养的蜕膜内皮细胞和基质细胞之间迁移。妊娠基底蜕膜中存在大量具有外周血传统NK细胞(conventional NK,

cNK)表型的子宫trNK细胞,这些细胞很可能是在蜕膜免疫微环境的调控下从外周迁移到妊娠子宫中的。虽然目前还不清楚各种趋化因子是如何以及何时参与NK细胞在子宫中募集的,但已有研究表明子宫trNK细胞和外周血cNK细胞之间具有不同的趋化因子受体谱,妊娠期从外周血募集的白细胞表型特征可能受到蜕膜微环境的影响而发生改变<sup>[8]</sup>。

在蜕膜化和胚胎植入阶段, NF- $\kappa$ B激活后是否可以调控子宫trNK细胞的募集和分化,目前尚无报道。本研究通过小鼠体内注射NF- $\kappa$ B抑制剂以抑制NF- $\kappa$ B活性,对子宫trNK细胞的募集和分化进行分析比较,以明确抑制NF- $\kappa$ B信号通路对其下游趋化因子、细胞因子表达的影响,对子宫trNK细胞募集和分化及子代生长的影响,为深入理解母胎免疫平衡与子代正常发育的分子机制提供参考。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

SPF级8~10周龄健康雌性ICR小鼠32只,体重28~32g;8~10周龄雄性小鼠20只,体重34~40g,购于北京华阜康生物科技公司。

### 1.2 主要试剂与仪器

NF- $\kappa$ B抑制剂(MCE),溶于PBS缓冲液;4%多聚甲醛溶液(索莱宝);pH值6.0柠檬酸钠缓冲液(索莱宝);无碳封闭液(Vectorlabs);双花扁豆(DBA)凝集素(Sigma);兔SP试剂盒(中杉金桥);DAB显色试剂盒(中杉金桥),苏木素染色液(索莱宝);反转录试剂盒(Taraka),荧光定量试剂盒(Taraka);八连管(Bio-rad);荧光定量PCR仪(Bio-rad)。

### 1.3 抑制NF- $\kappa$ B活性小鼠动物模型的建立

取16只8周龄正常发情雌性小鼠,与正常雄性小鼠1:1合笼,次日上午8:00检查雌鼠,见阴道栓者记为假孕0.5d。实验组于妊娠5.5~7.5d给予腹腔注射溶于PBS的NF- $\kappa$ B抑制剂(250mg/kg/d)<sup>[9]</sup>,对照组给予相同体积PBS。

### 1.4 样本收集

**1.4.1 孕囊及蜕膜样本收集** 于妊娠8.5d脱颈处死母鼠,剪开腹部皮肤取出子宫,在显微镜下小心撕开子宫,注意保证孕囊完整性,对分离出的

孕囊样本进行称重记录, 每只母鼠取3个孕囊固定于4%多聚甲醛中, 随后将胎鼠和胎盘剔除后的蜕膜组织冻存于EP管中, 液氮速冻后转移至-80°C冰箱冷冻保存。

**1.4.2 胎鼠及胎盘样本收集** 于妊娠14.5 d脱颈处死母鼠, 剪开腹部皮肤取出子宫, 小心剪开子宫, 分离出胎鼠和胎盘称重记录并计算胎盘效率(胎鼠重量/胎盘重量)。

### 1.5 免疫组织化学染色检测小鼠子宫 trNK 细胞的募集和分化

常规4%多聚甲醛固定, 石蜡包埋切片, 石蜡切片脱蜡、水化及抗原修复。内源性过氧化物酶阻断剂阻断内源性过氧化物酶, 无碳封闭液封闭减少非特异性结合, 滴加DBA凝集素(1:1200)室温孵育60 min, 辣根酶标记链霉卵白素工作液室温孵育15 min, DAB显色液显色, 自来水中止显色。置于蒸馏水中。氧化剂孵育8 min, 流动自来水冲洗10 min, 苏木素染核, 酸分化液分化后自来水冲洗返蓝, 切片按照常规程序脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片。

### 1.6 Real time PCR 检测子宫 trNK 细胞募集相关趋化因子和胎盘生长相关细胞因子的 mRNA 表达

取妊娠8.5 d蜕膜组织, 采用Trizol法提取两组蜕膜样本中的总RNA, 用takara反转录试剂盒(Cat#RR820, Lot#AKE1145A)进行扩增, 按照产品说明书进行操作。扩增程序: 37°C, 15 min; 85°C, 5 s; 4°C, ∞。Real Time反应体系: 2×TB Green Premix: 12.5 μL, 上游引物(10 μmol/L): 1 μL, 下游引物(10 μmol/L): 1 μL, 模板: 2 μL, 加入灭菌蒸馏水至25 μL。反应体系以GAPDH为内参, 引物序列见表1。

### 1.7 统计学方法

采用Prism 8.0统计分析软件对数据进行录入及分析。计量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 $t$ 检验;  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NF-κB 通路对胎鼠和胎盘发育的调控作用

通过对小鼠妊娠8.5 d孕囊, 妊娠14.5 d胎鼠及胎盘重量进行称重, 并计算胎盘效率。结果显示, 与PBS组相比, APDC组小鼠妊娠8.5 d时孕囊重量降低, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。见表2。与PBS组相比, APDC组小鼠妊娠14.5 d时胎

表1 Real-time PCR 引物

Tab. 1 Primers used for real-time PCR

引物	序列
CXCL10	Up:5'-CAACTGCATCCATATCGATGAC-3'
	Down:5'-GATTCCGGATTGACATCTCT-3'
CXCL11	Up:5'-GTAACGGCTGCGACAAAGTTGAAG-3'
	Down:5'-GAGGCGAGCTTGCTTGGATCTG-3'
CXCL12	Up:5'-TGCATCAGTGACGGTAAACCA-3'
	Down:5'-TTCTTCAGCCGTGCAACAATC-3'
CXCL14	Up:5'-GAAGATGGTTATCGTACCACC-3'
	Down:5'-CGTTCCAGGCATTGTACCAC-3'
CX3CL1	Up:5'-ACGAAATGCGAAATCATGTGC-3'
	Down:5'-CTGTGTCGTCTCCAGGACAA-3'
CCL2	Up:5'-TTAAAAACCTGGATCGGAACCAA-3'
	Down:5'-GCATTAGCTTCAGATTACGGGT-3'
IL-15	Up:5'-ACATCCATCTCGTCTACTTGT-3'
	Down:5'-GCCTCTGTTTTAGGGAGACCT-3'
IL-24	Up:5'-GAGCCTGCCAACTTTTTGTG-3'
	Down:5'-TGTGTTGAAGAAAGGGCCAGT-3'
PLGF	Up:5'-TCTGCTGGGAACAACCAACA-3'
	Down:5'-GTGAGACACCTCATCAGGGTAT-3'
TGF-β	Up:5'-CTCCCGTGGCTTCTAGTGC-3'
	Down:5'-GCCTTAGTTGGACAGGATCTG-3'
GAPDH	Up:5'-GGTGAAGGTCGGTGTGAACG-3'
	Down:5'-CTCGCTCTGGAAGATGGTG-3'

鼠重量、胎盘重量和胎盘效率降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表2 两组小鼠孕囊重量的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of conceptus weights of the mice between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PBS (n=10)	APDC (n=10)	$t$ 值	$P$ 值
窝仔数	14.00 ± 2.00	14.00 ± 1.67	0.000	1.000
孕囊重量	272.83 ± 10.03	223.47 ± 10.03	4.763	<0.001

表3 两组胎鼠重量、胎盘重量、胎盘效率的比较( $\bar{x} \pm s$ )

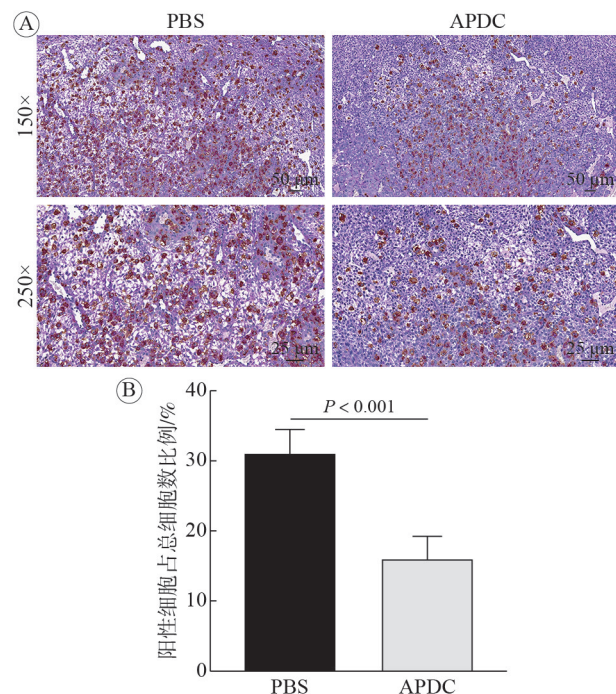
Tab. 3 Comparison of fetal weight, placental weight and placental efficiency of the mice between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PBS (n=6)	APDC (n=6)	$t$ 值	$P$ 值
窝仔数	12.50 ± 1.89	13.83 ± 1.95	1.097	0.298
胎鼠重量(mg)	272.83 ± 10.03	223.47 ± 10.03	5.101	0.001
胎盘重量(mg)	100.10 ± 5.57	94.07 ± 1.97	2.284	0.046
胎盘效率(%)	2.73 ± 0.19	2.37 ± 0.08	3.922	0.003

### 2.2 抑制 NF-κB 活性对子宫 trNK 细胞的影响

通过PAS染色和DBA凝集素免疫组织化学技术, 分析了使用NF-κB抑制剂(APDC)后小鼠妊娠8.5 d基底蜕膜中子宫trNK细胞的密度(阳性细胞数占总细胞数的比例)。结果表明, 与PBS组相比, APDC组小鼠在妊娠8.5 d基底蜕膜中的密度降低,

差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。见图1。



A: PBS组、APDC组与放大两组后小鼠蜕膜trNK细胞免疫组化(PAS阳性:紫色;DBA阳性:棕色;切片使用SlideViewer软件扫描并分析);B:阳性细胞占总细胞数比例的结果统计分析。

图1 妊娠8.5天子宫trNK细胞密度比较

Fig. 1 Comparison of the density of uterine trNK cells at 8.5 days of pregnancy

### 2.3 抑制NF-κB活性对子宫trNK细胞分泌功能的影响

采用Real time PCR技术对小鼠蜕膜组织中趋化因子和细胞因子的mRNA表达水平进行检测,结果显示,与PBS组相比,APDC组小鼠蜕膜组织趋化因子CXCL11、CXCL12、CXCL14、CX3CL1、CCL2表达水平降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与PBS组相比,APDC组小鼠蜕膜细胞因子表达水平IL-15、IL-24、PLGF和TGF-β的表达水平降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

## 3 讨论

胚胎成功植入依赖于子宫内膜精确调控的炎症反应,而NF-κB是这一过程的核心调控因子。既往研究证实,抑制NF-κB会延迟小鼠胚胎着床,表明其对妊娠建立至关重要<sup>[10-14]</sup>。然而,NF-κB在着床后,对胎儿及胎盘生长发育产生影响,其分子机制尚不明确。本研究不仅再次验证了NF-κB对胚胎早期存活的重要性,更重要的是,首次揭

表4 两组小鼠蜕膜趋化因子、细胞因子表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of chemokine and cytokine levels of the mice between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

目的基因	PBS	APDC	t值	P值
CXCL10	1.15 ± 0.26	0.74 ± 0.23	2.037	0.088
CXCL11	1.28 ± 0.29	0.67 ± 0.30	2.554	0.043
CXCL12	1.36 ± 0.09	0.87 ± 0.02	9.865	0.000
CXCL14	1.07 ± 0.04	0.87 ± 0.12	2.888	0.028
CX3CL1	1.24 ± 0.23	0.57 ± 0.05	4.943	0.003
CCL2	1.58 ± 0.45	0.80 ± 0.21	2.729	0.034
IL-15	2.10 ± 0.22	1.06 ± 0.17	6.549	0.001
IL-24	1.12 ± 0.29	0.65 ± 0.09	2.705	0.035
PLGF	1.01 ± 0.16	0.55 ± 0.02	4.976	0.003
TGF-β	1.31 ± 0.31	0.86 ± 0.06	2.491	0.047

示了NF-κB通路通过影响子宫trNK细胞的密度,来调控后续胎盘与胎鼠的生长发育。这一发现将母胎界面免疫微环境(trNK细胞)与胎儿生长发育结局直接联系起来,为理解妊娠维持机制提供了新的视角和实验依据。

既往研究已证实,NF-κB在炎症、病毒感染及肿瘤等病理过程中,对外周血cNK细胞的募集与分化具有关键调控作用。例如,病毒感染可通过激活NF-κB通路诱导趋化因子CCL2的产生,从而促进cNK细胞的浸润<sup>[15]</sup>。树突状细胞的活化亦可通过该通路分泌IL-12,进而激活cNK细胞<sup>[16]</sup>。在生殖领域,已知子宫内膜在蜕膜化及胚胎植入阶段会发生NF-κB介导的炎症反应,该通路对ESCs的蜕膜化及胚胎植入至关重要。研究表明,抑制NF-κB活性不仅会阻碍ESCs的蜕膜化进程<sup>[17]</sup>,也会导致胚胎植入失败<sup>[18]</sup>。此外,有体外实验发现,激活DSCs的NF-κB信号可显著上调CXCL10与CXCL11等趋化因子的表达,并增强其对外周血cNK细胞的趋化能力<sup>[19]</sup>。因此,我们抑制NF-κB活性后,对其下游与NK细胞募集和分化相关的趋化因子和细胞因子的表达水平进行了检测,结果显示抑制NF-κB活性后,其下游与NK细胞募集和分化相关的趋化因子和细胞因子的表达水平受到显著影响。然而,上述研究多集中于着床初期或体外环境,NF-κB在着床后阶段对trNK细胞的调控作用尚不明确。为此,本研究在抑制NF-κB活性后,对其下游与NK细胞募集及分化相关的关键趋化因子与细胞因子进行了检测。结果显示,该通路被抑制后,这些因子的表达水平发生显著改变,提示NF-κB在着床后阶段通过调控局部免疫

微环境,影响子宫 trNK 细胞,这可能是其参与妊娠维持的新机制。

子宫 trNK 细胞是妊娠早期子宫中的主要白细胞,参与了妊娠的基本生理过程。人类子宫 trNK 细胞在表型和功能上与外周血 cNK 细胞不同,95%以上的人类子宫 trNK 细胞表型为 CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>dim</sup>,低细胞毒性,被认为是具有免疫调节特性的有效细胞因子生产者。但在蜕膜化和胚胎植入阶段,NF- $\kappa$ B 激活后是否可以调控子宫 trNK 细胞的募集和分化,目前尚未见报道。本研究中,我们利用 NF- $\kappa$ B 抑制剂,在小鼠胚胎植入阶段抑制蜕膜组织的 NF- $\kappa$ B 活性,发现小鼠妊娠 8.5 天孕囊重量显著降低,妊娠 14.5 d 胎鼠重量、胎盘重量及胎盘效率显著降低,这表明,NF- $\kappa$ B 活性参与了胎鼠及胎盘的发育。当抑制 NF- $\kappa$ B 活性后,我们发现小鼠子宫 trNK 细胞数量显著降低,首次揭示了 NF- $\kappa$ B 信号通路可调控子宫 trNK 细胞。接下来的实验结果显示,当使用 NF- $\kappa$ B 抑制剂后,NF- $\kappa$ B 下游趋化因子和细胞因子的 mRNA 表达水平受到了明显的影响。因此,推测 NF- $\kappa$ B 活性的降低,进一步影响其下游细胞因子的产生,是导致子宫 trNK 细胞募集和分化异常的重要原因,这进一步导致了胎盘异常,最终致子代生长发育受限。

然而,本研究也有一定的局限性,我们仅对子宫 trNK 细胞的数量进行了分析,未能对 NF- $\kappa$ B 活性抑制后子宫 trNK 细胞的功能进行研究。另外,研究中缺少更直接的功能性实验,以验证蜕膜中 trNK 细胞密度下降与胎盘效率降低之间的因果关系是否存在,有待于后续的实验进行补充。

综上,本研究利用小鼠模型,揭示了 NF- $\kappa$ B 信号通路在胚胎发育中的关键作用:其活性缺失会导致子宫 trNK 数量减少及相关趋化因子表达下调,进而损害胎盘功能,最终引发子代生长受限。这一发现不仅阐明了母胎界面免疫微环境调控的核心机制,也为理解不明原因复发性流产、胎儿生长受限等人类不良妊娠的病因提供了新视角。靶向调控 NF- $\kappa$ B 通路以改善子宫局部免疫状态,未来可能成为干预相关生殖障碍的潜在策略。进一步的研究将在人类样本中验证该通路的功能,推动这一机制从基础认知向临床应用的转化,最终为不良妊娠结局的免疫干预提供新思路。

**作者贡献** 马蓉:论文撰写;陈书强:审读和修订,监督指导;金妮:结果分析;王晓红:审读和修订。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突。

**数据共享声明** 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取,Email: mr312719512@163.com。

#### 参考文献

- 1 Yu H, Lin LB, Zhang ZQ, et al. Targeting NF- $\kappa$ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5 (1): 209.
- 2 Li LM, Feng T, Zhou WJ, et al. miRNAs in decidual NK cells: regulators worthy of attention during pregnancy [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19 (1): 150.
- 3 Yang XH, Yang YH, Yuan YR, et al. The roles of uterine natural killer (NK) cells and KIR/HLA-C combination in the development of preeclampsia: a systematic review [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2020/4808072>.
- 4 Zhang LY, Zhang TP, Yang Z, et al. Expression of nuclear factor kappa B in ovine maternal inguinal lymph nodes during early pregnancy [J]. *BMC Vet Res*, 2022, 18 (1): 266.
- 5 Poma PL. NF- $\kappa$ B and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (23): 9181.
- 6 Zhang Q, Tian P, Xu H. MicroRNA-155-5p regulates survival of human decidua stromal cells through NF- $\kappa$ B in recurrent miscarriage [J]. *Reprod Biol*, 2021, 21 (3): 100510.
- 7 Zhu DM, Zou HJ, Liu JX, et al. Inhibition of HMGB1 ameliorates the maternal-fetal interface destruction in unexplained recurrent spontaneous abortion by suppressing pyroptosis activation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 782792.
- 8 Castriconi R, Carrega P, Dondero A, et al. Molecular mechanisms directing migration and retention of natural killer cells in human tissues [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2324.
- 9 Li YF, Xu XB, Chen XH, et al. The nuclear factor- $\kappa$ B pathway is involved in matrix metalloproteinase-9 expression in RU486-induced endometrium breakdown in mice [J]. *Hum Reprod*, 2012, 27 (7): 2096-2106.
- 10 Griffith OW, Chavan AR, Protopapas S, et al. Embryo implantation evolved from an ancestral inflammatory attachment reaction [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114 (32): E6566-E6575.
- 11 Sakowicz A. The role of NF $\kappa$ B in the three stages of pregnancy - implantation, maintenance, and labour: a review article [J]. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*, 2018, 125 (11): 1379-1387.
- 12 Socha MW, Malinowski B, Puk O, et al. The role of NF- $\kappa$ B in uterine spiral arteries remodeling, insight into the cornerstone of preeclampsia [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (2): 704.
- 13 Bansal A, Kooi C, Kalyanaraman K, et al. Synergy between interleukin-1 $\beta$ , interferon- $\gamma$ , and glucocorticoids to induce TLR2 expression involves NF- $\kappa$ B, STAT1, and the glucocorticoid receptor [J]. *Mol Pharmacol*, 2024, 105 (1): 23-38.
- 14 Li JY, Chen JP, Qian YL, et al. Follicular fluid progesterone downregulated HPGD and COX2 in granulosa cells via suppressing NF- $\kappa$ B in endometriosis [J]. *Biol Reprod*, 2023, 108 (5): 791-801.
- 15 Shou QY, Fu HY, Huang XP, et al. PARP-1 controls NK cell recruitment to the site of viral infection [J]. *JCI Insight*, 2019, 4 (12): e121291.
- 16 Bosch NC, Martin LM, Voskens CJ, et al. A chimeric IL-15/IL-15R $\alpha$  molecule expressed on NF $\kappa$ B-activated dendritic cells supports their capability to activate natural killer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (19): 10227.
- 17 Shukla V, Kaushal JB, Sankhwar P, et al. Inhibition of

- TPP3 attenuates  $\beta$ -catenin/NF- $\kappa$ B/COX-2 signaling in endometrial stromal cells and impairs decidualization [J]. *J Endocrinol*, 2019, 240 (3): 417-429.
- 18 Nakamura H, Kimura T, Ogita K, et al. Alteration of the timing of implantation by in vivo gene transfer: delay of implantation by suppression of nuclear factor kappaB activity and partial rescue by leukemia inhibitory factor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 321 (4): 886-892.
- 19 Lockwood CJ, Huang SJ, Chen CP, et al. Decidual cell regulation of natural killer cell - recruiting chemokines [J]. *Am J Pathol*, 2013, 183 (3): 841-856.

(责任编辑:迟素敏)

(上接第948页)

- 16 Davydova E, Perenkov A, Vedunova M. Building minimized epigenetic clock by iPlex MassARRAY platform [J]. *Genes*, 2024, 15 (4): 425.
- 17 闫安, 赵丹琪, 王淑梅. 急性淋巴细胞白血病患者 ABC2 基因多态性与甲氨蝶呤血清浓度和化疗毒性的相关性研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40 (5): 645-648.
- 18 Zhao F, Zhao X, Zhang HF, et al. Multiplex PCR-mass spectrometry mini-sequencing technology detected antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* to six antibiotics [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26 (4): 1632.
- 19 张阳东, 宋秀军, 高峥, 等. 核酸质谱仪检测单核苷酸多态性的临床应用 [J]. *医疗卫生装备*, 2023, 44 (1): 87-92.
- 20 Lai C, Yang QL, Zhang YN, et al. Adrenal pheochromocytoma impacts three main pathways: cysteine-methionine, pyrimidine, and tyrosine metabolism [J]. *J Zhejiang Univ SCIENCE B*, 2024, 25 (5): 410-421.
- 21 Yang MK, Li J, Zhao CY, et al. LC-Q-TOF-MS/MS detection of food flavonoids: principle, methodology, and applications [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63 (19): 3750-3770.
- 22 田振华, 马祯, 池冰清, 等. 基于亲和超滤-液质联用技术的柴胡中神经氨酸酶抑制剂筛选 [J]. *中草药*, 2025, 56 (3): 779-784.
- 23 Bello KE, Mat Jusoh TNA, Irekeola AA, et al. A recent prevalence of hepatitis B virus (HBV) genotypes and subtypes in Asia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11 (7): 1011.
- 24 do Amaral Mello FC, Fernandes CA, de Andrade Gomes S. Antiviral therapy against chronic hepatitis B in Brazil: high rates of lamivudine resistance mutations and correlation with HBV genotypes [J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2012, 107 (3): 317-325.
- 25 木朝宇, 张晓梅, 范德胜, 等. 安徽淮北市 CHB 患者 HBV 基因型、耐药类别分布与耐药突变位点的分析 [J]. *徐州医科大学学报*, 2023, 43 (2): 117-121.
- 26 张小曼, 徐涛, 许正锯. 闽南地区核苷(酸)类药物经治的乙型肝炎患者乙型肝炎病毒基因型与逆转录酶区耐药突变特点 [J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2019, 13 (4): 293-299.
- 27 He CL, Wu XL, You ZL, et al. Evaluation of genotype characteristics and drug resistance mutations in patients with chronic hepatitis B [J]. *Sci Rep*, 2024, 14 (1): 27575.

(责任编辑:施晓亚,潘越)

(上接第953页)

- 14 胡金霞, 沈宝藩. 国医大师沈宝藩应用养心汤治疗失眠临床经验分享 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44 (5): 724-728.
- 15 罗希, 葛立君. 养血安神汤治疗心脾两虚型失眠症临床研究 [J]. *河南中医*, 2023, 43 (2): 253-256.
- 16 张闻一. 枣仁地黄胶囊治疗阴虚火旺证失眠患者的临床疗效观察 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
- 17 Shi R, Han Y, Yan Y, et al. Loganin exerts sedative and hypnotic effects via modulation of the serotonergic system and GABAergic neurons [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 409.
- 18 Kim H, Park I, Park K, et al. The positive effects of *Poria cocos* extract on quality of sleep in insomnia rat models [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19 (11): 6629.
- 19 Singhuber J, Baburin I, Kählig H, et al. GABA (A) receptor modulators from Chinese herbal medicines traditionally applied against insomnia and anxiety [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19 (3/4): 334-340.
- 20 Ren XJ, Wang GY, Zhang XP, et al. Sedative and hypnotic effects and transcriptome analysis of *Polygala tenuifolia* in aged insomnia rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26 (6): 434-441.
- 21 Cao Q, Jiang Y, Cui SY, et al. Tenuifolin, a saponin derived from *Radix Polygalae*, exhibits sleep-enhancing effects in mice [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23 (14): 1797-1805.
- 22 Zhao Q, Chen XY, Martin C. *Scutellaria baicalensis*, the golden herb from the garden of Chinese medicinal plants [J]. *Sci Bull*, 2016, 61 (18): 1391-1398.

(责任编辑:施晓亚,潘越)