

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.01.012
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221024.2019.029.html(2022-10-25)

JAK2/STAT3/TWIST 信号通路在子宫腺肌病 上皮间质转化中的作用研究*

钱进^{1,2}, 郑艳莉^{2△}

(1. 南通大学附属如皋人民医院妇产科, 江苏南通 226500; 2. 南通大学第二附属医院/
南通市第一人民医院妇产科, 江苏南通 226000)

[摘要] **目的** 探讨 JAK2/STAT3/TWIST 信号通路在子宫腺肌病(ADS)上皮间质转化(EMT)中的作用。**方法** 选取 2020 年 3 月至 2021 年 3 月在南通大学附属如皋人民医院就诊的 35~55 岁患者。因 ADS 行全子宫切除术且术后病理证实为 ADS 病例 50 例为试验组, 所有患者均留取在位内膜及异位内膜组织, 因子宫肌瘤行全子宫切除术且术后病理证实无子宫内膜病变病例 50 例为对照组, 取正常子宫内膜组织。HE 染色观察 ADS 病理结构变化, 免疫组织化学和 Western blot 检测 EMT 相关标志物(E-cadherin、N-cadherin)、JAK2、STAT3、TWIST 表达, qRT-PCR 检测 JAK2、STAT3、TWIST mRNA 表达。**结果** ADS 在位内膜组织内膜腺体和间质与肌层分界清晰, 内膜未入侵肌层; ADS 异位内膜组织细胞排列紊乱, 细胞核和细胞质均着色较浅, 子宫内膜腺上皮与间质细胞侵入子宫肌层且形成增生。E-cadherin、N-cadherin 均特异性表达于细胞膜上, 在位内膜和异位内膜中 E-cadherin 表达较正常内膜明显降低, 且异位内膜表达弱于在位内膜。在位内膜和异位内膜中 N-cadherin 表达较正常内膜明显升高, 且异位内膜表达强于在位内膜。与正常内膜比较, 在位内膜、异位内膜中 E-cadherin 表达降低、N-cadherin 升高($P<0.01$), 异位内膜变化更明显($P<0.01$)。与正常内膜比较, 在位内膜、异位内膜中 JAK2、STAT3、TWIST mRNA 和蛋白表达升高($P<0.01$), 异位内膜变化更明显($P<0.01$)。JAK2、STAT3、TWIST 主要特异性表达于细胞质中, 在位内膜和异位内膜中 JAK2、STAT3、TWIST 表达较正常内膜明显升高, 且异位内膜表达强于在位内膜, 在异位内膜中染色呈棕黄色, 为强阳性表达。**结论** EMT 可能参与了 ADS 的发生, JAK2/STAT3/TWIST 信号通路的激活与 ADS 的发生密切相关, 且可能促进了 ADS 中 EMT 的发生。

[关键词] 子宫腺肌病; 上皮间质转化; JAK2; STAT3; TWIST
[中图分类号] R711.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)01-0054-07

Study on role of JAK2/STAT3/TWIST signal pathway in epithelial- mesenchymal transition of adenomyosis*

QIAN Jin^{1,2}, ZHENG Yanli^{2△}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Rugao People's Hospital, Nantong University, Nantong, Jiangsu 226500, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital of Nantong University/Nantong Municipal First People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the role of JAK2/STAT3/TWIST signaling pathway in the epithelial-mesenchymal transition of adenomyosis (ADS). **Methods** The patients aged 35—55 years old visiting in the Affiliated Rugao People's Hospital of Nantong University from March 2020 to March 2021 were selected. Fifty patients with panhysterectomy due to ADS verified by postoperative pathology served as the experiment group. The eutopic endometrial and ectopic endometrial tissues were taken in these cases. Other 50 patients with panhysterectomy due to ADS, but without endometrial lesion verified by postoperative pathology served as the control group. The normal endometrial tissue was taken. The pathological structure change of ADS was observed by HE staining. The expression levels of epithelial-mesenchymal transition (EMT) related markers (E-cadherin, N-cadherin), JAK2, STAT3 and TWIST were detected by immunohistochemistry and Western blot. The expression levels of JAK2, STAT3 and TWIST mRNA were detected by qRT-PCR. **Results** The

* 基金项目: 江苏省妇幼健康项目(FS201836)。 作者简介: 钱进(1986—), 主治医师, 学士, 主要从事妇科疾病研究。 △ 通信作者, E-mail: gaoshan1189@sina.com。

boundaries between the endometrial glands and mesenchyma with the muscle layer in the in situ endometrial tissue of ADS were clear. The endometrium did not invade into the muscular layer; the ADS ectopic endometrial tissue showed the disordered cell arrangement, light staining of nucleus and substance, and endometrial glandular epithelial and stromal cells invaded myometrium and formed hyperplasia. E-cadherin and N-cadherin were specifically expressed on the cell membrane. The expression of E-cadherin in the eutopic and ectopic endometrium was significantly lower than that in the normal endometrium, moreover the expression of the ectopic endometrium was weaker than that of the eutopic endometrium. The expression levels of N-cadherin in the eutopic and ectopic endometrium was significantly decreased compared with that in the normal endometrium, moreover the expression of the ectopic endometrium was weaker than that of the eutopic endometrium. The expression level of E-cadherin in the eutopic and ectopic endometrium was significantly increased compared with the normal endometrium, moreover the expression in the ectopic endometrium was stronger than that in the eutopic endometrium ($P < 0.01$). Compared with the normal endometrium, the expression of E-cadherin in the eutopic and ectopic endometrium was reduced, the expression of N-cadherin was increased ($P < 0.01$), and the change in the ectopic endometrium was more significant ($P < 0.01$). Compared with the normal endometrium, the expression levels of JAK2, STAT3 and TWIST mRNA and proteins in the eutopic endometrium and ectopic endometrium were also increased ($P < 0.01$), and the change in the ectopic endometrium was more significant ($P < 0.01$). JAK2, STAT3 and TWIST were mainly expressed specifically in the cytoplasm. The expression levels of JAK2, STAT3 and TWIST in the eutopic and ectopic endometrium were significantly increased compared with that in the normal endometrium, moreover the expression in the ectopic endometrium was stronger than that in the eutopic endometrium. The staining in the ectopic endometrium showed brownish yellow, which was the strongly positive expression. **Conclusion** EMT may be involved in the occurrence of ADS. The activation of JAK2/STAT3/TWIST signaling pathway is closely related to the occurrence of ADS, moreover which may promote the occurrence of EMT in ADS.

[Key words] adenomyosis; epithelial-mesenchymal transition; JAK2; STAT3; TWIST

子宫腺肌病 (adenomyosis, ADS) 是指子宫内膜腺体和间质侵入子宫肌层^[1-2], 且周围肌细胞伴有代偿性增生和肥大的特征, 是一种具有恶性肿瘤特点的良性妇科疾病, 也是现代妇科常见疾病之一, 发病率高达 21.5%。想要阐明 ADS 的发病机制, 需要明确子宫内膜上皮细胞是如何向肌层发生迁移和侵袭的, 这也是近年来的研究热点和难点, 现有大量研究发现上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 与上皮细胞如何向间质细胞发生功能转变^[3], 继而获得迁移侵袭能力息息相关。

EMT 是一个复杂的多步骤过程^[4], 是多种细胞外信号与细胞内的 EMT 下游信号通路及参与该过程的转录因子共同组成的复杂的信号网络, 包括多条信号通路。在不同的细胞内, 这些信号通路的重要性各有不同。其中 JAK/STAT3/TWIST 信号通路是近年来研究发现的一条由细胞因子激活的信号传导通路, 主要参与细胞的增殖、凋亡及免疫调节。JAK/STAT3/TWIST 信号通路的激活, 在慢性炎症和免疫抑制过程中起关键作用。研究发现, 在多种细胞系中可以通过激活 JAK/STAT3/TWIST 信号通路, 提高间质细胞标志性蛋白 N-cadherin 和 Vimentin 表达, 而 E-cadherin 表达下调, 从而促进了 EMT 的形成, 可以说 JAK/STAT3/TWIST 信号通路是 EMT 形成过程中被激活的关键信号传导通路^[5-6]。本研究探讨 JAK2/

STAT3/TWIST 信号通路在 ADS EMT 中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 3 月至 2021 年 3 月南通大学附属如皋人民医院就诊的 35~55 岁患者。因 ADS 行全子宫切除术且术后病理证实为 ADS 病例 50 例为试验组, 所有患者均留取在位内膜及异位内膜组织, 一部分组织福尔马林固定待后续病理和免疫组织化学实验, 另一部分组织-80℃冻存待后续分子实验。因子宫肌层行全子宫切除术且术后病理证实无子宫内膜病变病例 50 例为对照组, 取正常子宫内膜组织。排除标准: 有生殖器官恶性肿瘤疾病; 近半年服用激素类药物; 产后哺乳期; 合并各种内外科严重疾病。本研究经南通大学附属如皋人民医院批准 (LW2110), 患者知情同意。

1.2 主要试剂

一抗 E-cadherin 抗体 (英国 Abcam 公司, ab40772)、N-cadherin 抗体 (美国 Proteintech 公司, 66219-1-Ig)、JAK2 抗体 (美国 Proteintech 公司, 17670-1-AP)、STAT3 抗体 (美国 Proteintech 公司, 60199-1-Ig)、TWIST2 抗体 (美国 Proteintech 公司, 66544-1-Ig), 二抗 Rabbit anti-β-actin 抗体 (上海碧云天生物技术有限公司, AF0003), DAB 显色试剂盒 (武汉博士德生物工程有限公司, AR1022), 聚合 HRP 标

记抗小鼠 IgG(武汉博士德生物工程有限公司,SV0001),聚合 HRP 标记抗兔 IgG(武汉博士德生物工程有限公司,SV0002),逆转录试剂盒(南京诺唯赞生物科技股份有限公司,R223-01),SYBR-Green Master PCR Mix(南京诺唯赞生物科技股份有限公司,Q711-02/03)

1.3 方法

1.3.1 石蜡切片

新鲜组织福尔马林固定 48 h。乙醇梯度脱水,二甲苯透明后浸蜡。制作组织石蜡块,石蜡切片厚度 4 μm,65℃烤片 1 h。

1.3.2 HE 染色观察病理变化

二甲苯 3 次各 10 min,乙醇梯度脱蜡各 5 min,蒸馏水 5 min。苏木素染色 2 min,1%盐酸乙醇分色 1 s,水洗蓝化 20 min。50%乙醇 5 min,70%乙醇 5 min,80%乙醇 5 min,伊红染色 2 s。乙醇梯度脱水,二甲苯透明,封片。

1.3.3 免疫组织化学染色观察 E-cadherin、N-cadherin、JAK2、STAT3、TWIST 的定位

切片脱蜡至水。H₂O₂ 孵育 10 min,PBS 洗 5 min×3 次。枸橼酸盐抗原热修复,PBS 洗 5 min。5% BSA 37℃孵育 30 min。滴加一抗(E-cadherin、N-cadherin 抗体 1:250 稀释,JAK2 抗体 1:50 稀释,STAT3 抗体 1:50 稀释,TWIST 抗体 1:250 稀释)。4℃孵育过夜。PBS 洗 5 min×3 次,二抗 37℃孵育 30 min。PBS 洗 5 min×3 次,DAB 显色,蒸馏水终止显色。苏木素复染 2 min。梯度脱水和透明,封片,隔天拍照。先低倍镜观察,选择目标区域高倍镜下,随机观察 5 个视野,阳性表达呈棕黄色。

1.3.4 Western blot 检测 E-cadherin、N-cadherin、JAK2、STAT3、TWIST 蛋白表达

常规方法提取蛋白。配制分离胶及浓缩胶。蛋白上样量为 200 μg。电泳先 80 V 再 120 V。300 mA 90 min 转膜。室温封闭 2 h。一抗(E-cadherin、N-

cadherin 抗体 1:2 000 稀释,JAK2 抗体 1:500 稀释,STAT3 抗体 1:1 000 稀释,TWIST 抗体 1:2 000 稀释)4℃过夜,PBST 洗 10 min×3 次。二抗(1:2 000 稀释)室温 90 min,PBST 洗 20 min×3 次。ECL 显色。

1.3.5 qRT-PCR 检测 JAK2、STAT3、TWIST mRNA 表达

Trizol 法提取总 RNA。根据试剂盒说明书行逆转录反应和 QRT-PCR。JAK2:上游引物 5'-TCG CTG CCG AGG GAT GTG AG-3',下游引物 5'-TCT TGT TCC TGT TGC CTG CTT CTG-3';STAT3:上游引物 5'-GAG GCA GGA GAA TCG CTT GAA CC-3'下游引物 5'-TCT CAG ACT GTC GCC CAG GAT G-3';TWIST:上游引物 5'-CCA TCC TCA CAC CTC TGC ATT CTG-3',下游引物 5'-GGC TGA TTG GCA CGA CCT CTT G-3';GAPDH:上游引物 5'-ACC CAG AAG ACT GTG GAT GG-3',下游引物 5'-AGG GGT CTA CAT GGC AAC TG-3'。反应体系:2×SYBR mix 10 μL,正向引物 1 μL,反向引物 1 μL,cDNA 1 μL,ddH₂O 7 μL。反应条件:95℃ 5 min 预变性;95℃ 15 s,60℃ 20 s,72℃ 30 s,共 45 个循环;溶解曲线分析:95℃ 15 s,60℃ 1 min,95℃ 15 s。使用 2^{-ΔΔCT} 法进行相对定量分析。

1.4 统计学处理

采用 SPSS16.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验和单因素方差分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HE 染色观察 ADS 病理结构

正常内膜组织无明显异常;在位内膜组织内膜腺体和间质与肌层分界清晰,内膜未入侵肌层;异位内膜组织细胞排列紊乱,细胞核和细胞质均着色较浅,子宫内膜腺上皮与间质细胞侵入子宫肌层且形成增生见图 1。

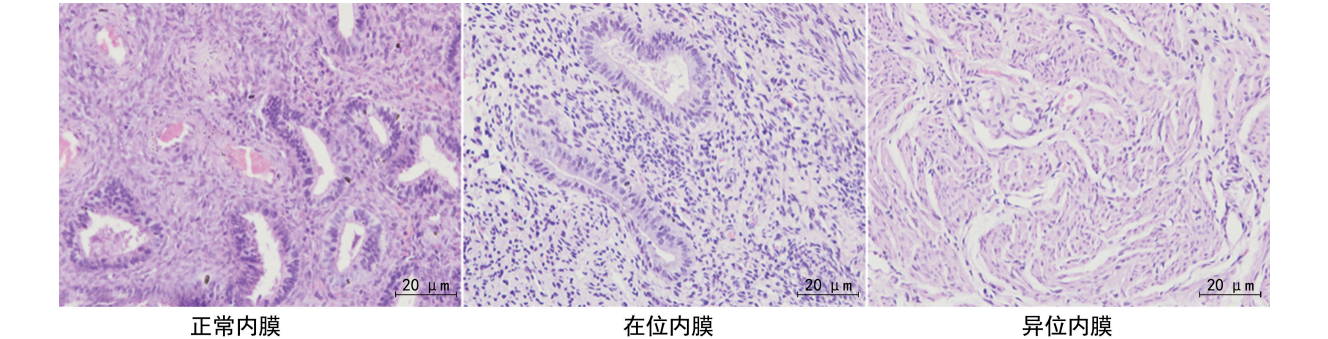


图 1 HE 染色观察 ADS 病理结构

2.2 免疫组织化学染色观察 EMT 相关标志物 E-cadherin、N-cadherin 的定位

E-cadherin、N-cadherin 均特异性表达于子宫内 膜上皮细胞的细胞膜上,见图 2。在位内膜和异位内

膜中 E-cadherin 表达较正常内膜明显降低,且异位内 膜表达弱于在位内膜,E-cadherin 在异位内膜中染色 呈淡黄色,为弱阳性表达。在位内膜和异位内膜中 N-cadherin 表达较正常内膜明显升高,且异位内膜表达

强于在位内膜,N-cadherin 在异位内膜中染色呈棕黄色,为强阳性表达。

2.3 Western blot 检测 EMT 相关标志物 E-cadherin、N-cadherin 蛋白表达

与正常内膜比较,在位内膜、异位内膜中 E-cadherin 蛋白表达降低($P<0.01$),在异位内膜中下降更明显($P<0.01$);在位内膜、异位内膜中 N-cadherin

蛋白表达升高($P<0.01$),在异位内膜中升高更明显($P<0.01$),见图 3。

2.4 qRT-PCR 检测 JAK2、STAT3、TWIST mRNA 表达

与正常内膜比较,在位内膜、异位内膜中 JAK2/STAT3/TWIST mRNA 表达升高($P<0.01$),在异位内膜中升高更明显($P<0.01$),见图 4。

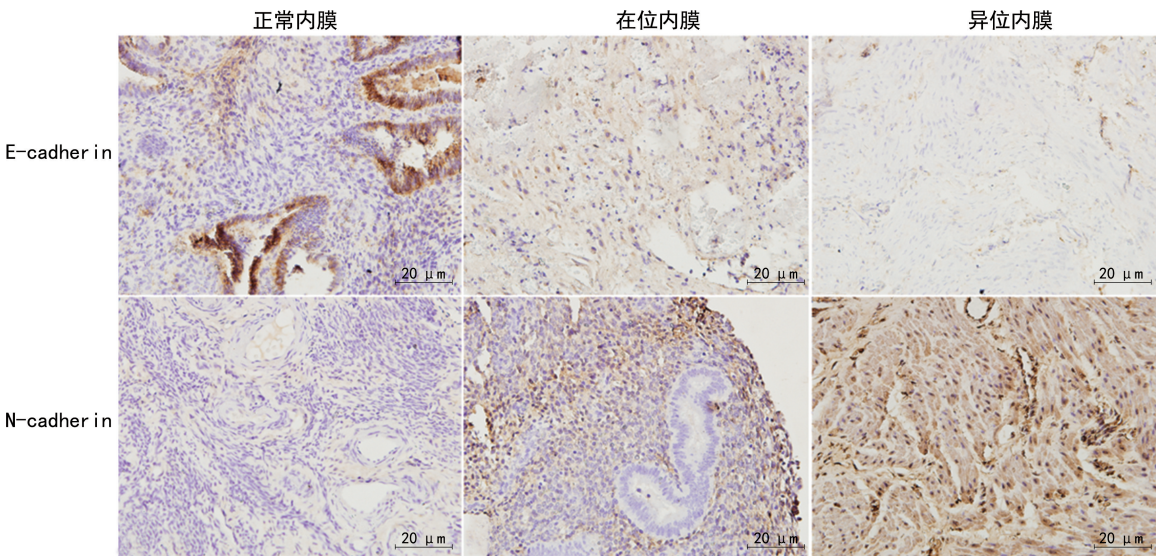
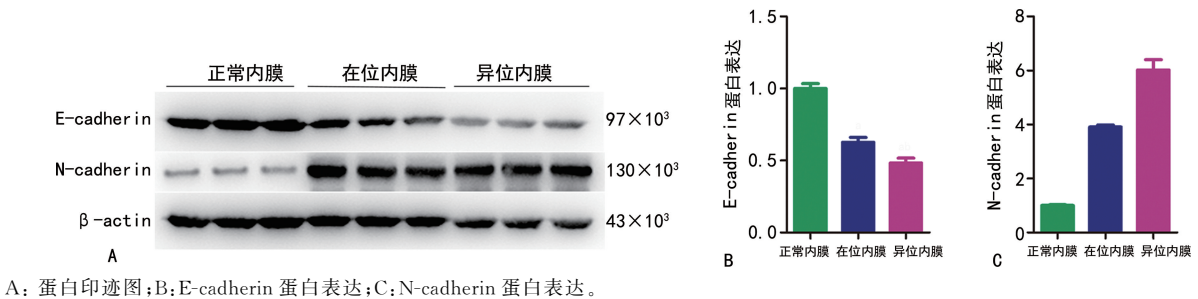
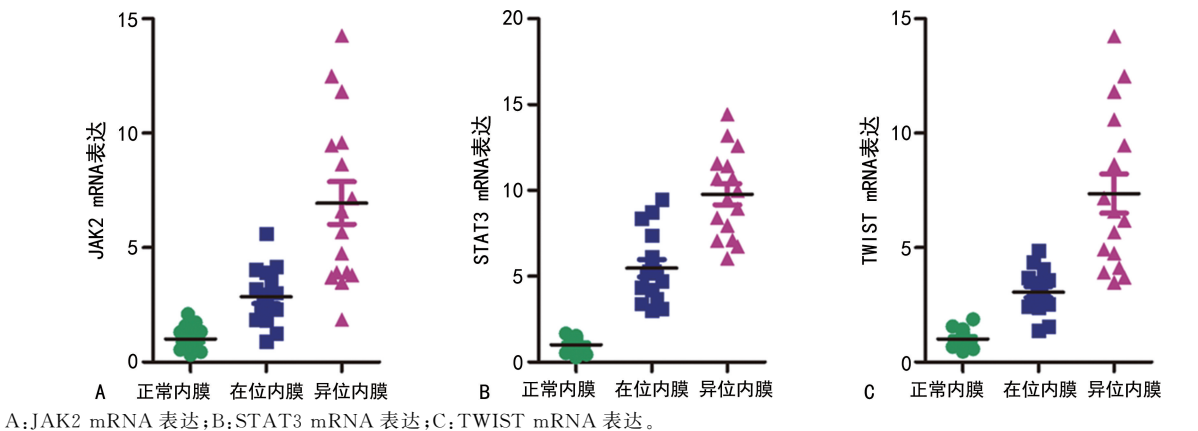


图 2 E-cadherin、N-cadherin 在正常内膜、在位内膜和异位内膜中的表达分布



A: 蛋白印迹图; B: E-cadherin 蛋白表达; C: N-cadherin 蛋白表达。

图 3 Western blot 检测 E-cadherin、N-cadherin 蛋白表达



A: JAK2 mRNA 表达; B: STAT3 mRNA 表达; C: TWIST mRNA 表达。

图 4 qRT-PCR 检测 JAK2、STAT3、TWIST mRNA 表达

2.5 Western blot 检测 JAK2、STAT3、TWIST 的蛋白表达

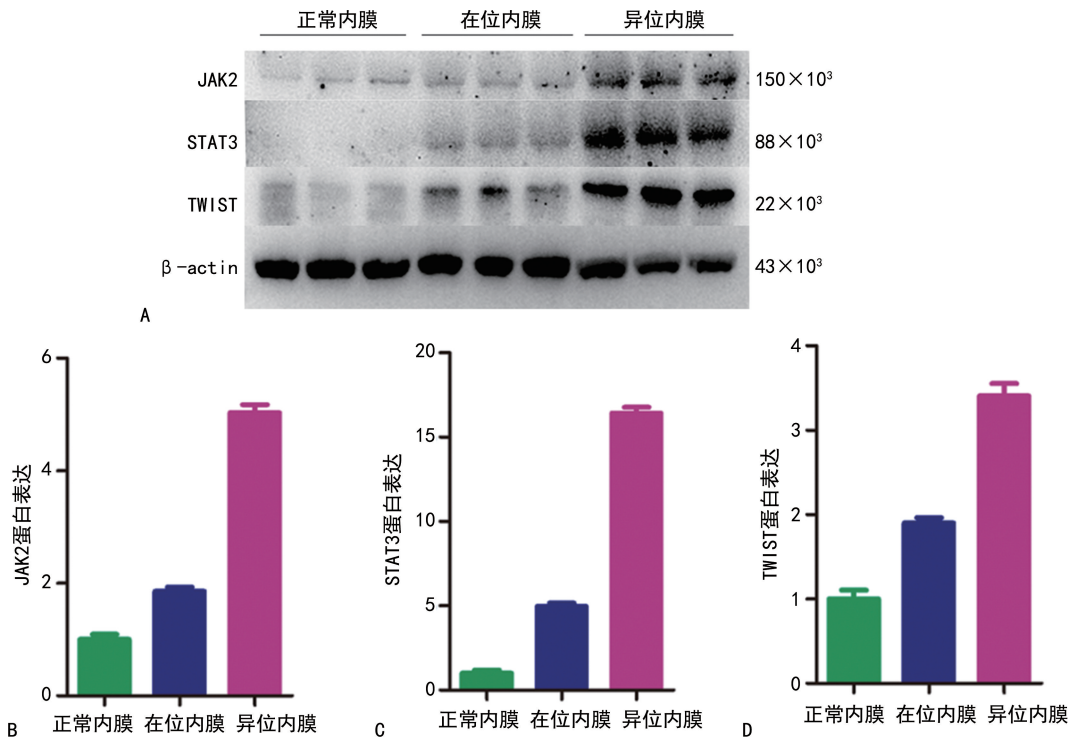
与正常内膜比较,在位内膜、异位内膜中 JAK2、STAT3、TWIST 蛋白表达升高($P<0.01$),在异位内

膜中升高更明显($P<0.01$),见图 5。

2.6 免疫组织化学染色观察 JAK2、STAT3、TWIST 定位

JAK2、STAT3、TWIST 主要特异性表达于细胞

质中,见图 6。在位内膜和异位内膜中 JAK2、STAT3、TWIST 表达较正常内膜明显升高,异位内膜表达强于在位内膜,JAK2、STAT3、TWIST 在异位内膜中染色呈棕黄色,为强阳性表达。



A: 蛋白印迹图; B: JAK2 蛋白表达; C: STAT3 蛋白表达; D: TWIST 蛋白表达。
图 5 Western blot 检测 JAK2、STAT3、TWIST 蛋白表达

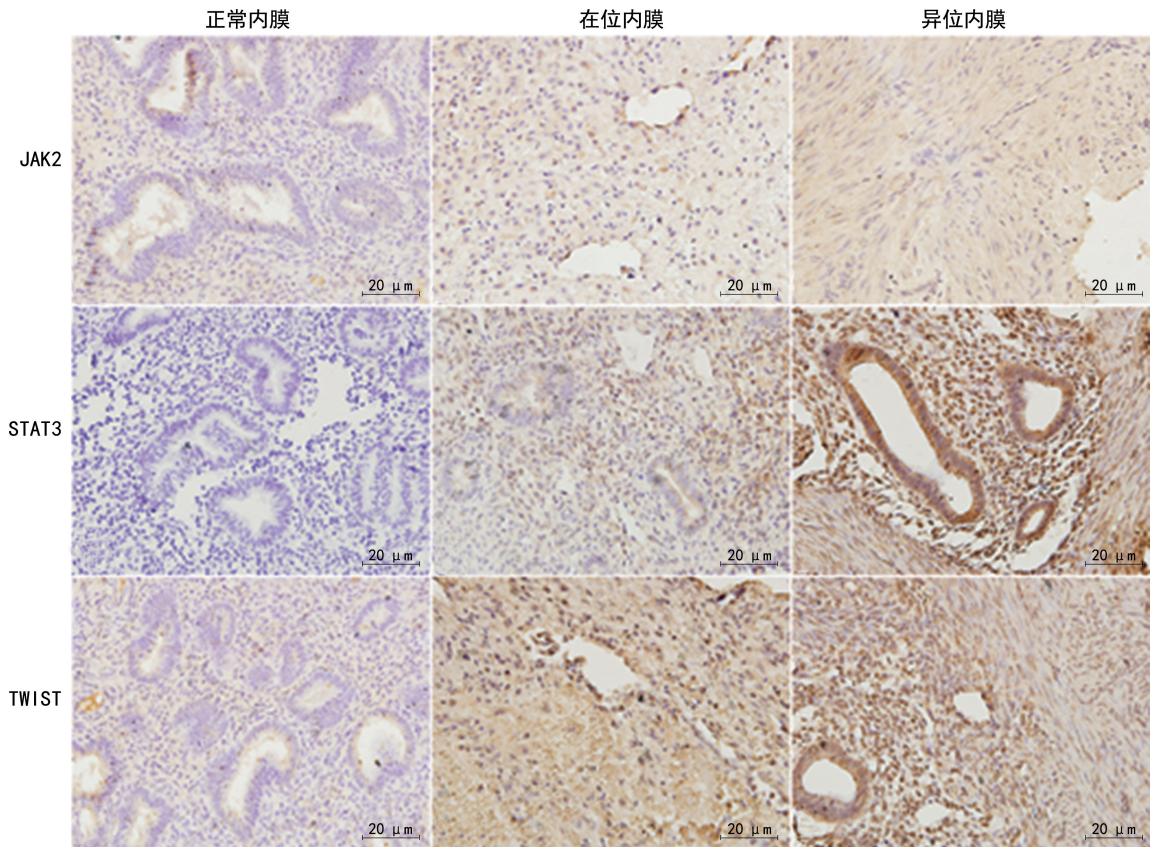


图 6 JAK2、STAT3、TWIST 在正常内膜、在位内膜和异位内膜中的表达分布

3 讨 论

ADS 是现代妇科常见的良性疾

病,也是常见的不孕原因之一^[7]。ADS 虽然是良性疾病,但其生物学特性具有恶性肿瘤的特质,即可以迁移和侵袭,且极易

复发^[8]。

正常子宫内膜组织中的细胞主要是上皮细胞,其具有极性,特征是细胞与细胞之间存在相对紧密的连接,这对维持组织结构完整性和协调细胞功能有重要意义。而间质细胞是间质及结缔组织的主要组成成分,其结构松散,相对没有极性,移动性较高。这两类细胞不仅形态上,蛋白表达和功能更是有所差异。ADS 正是上皮细胞的减少,间质细胞的异常增多。ADS 子宫内膜特性的改变与 EMT 过程密切相关^[9-10],包括细胞外基质降解、细胞运动、细胞黏附和血管生成等因素,提示 EMT 可能参与 ADS 的发生和发展。在形态学方面,正常子宫内膜上皮细胞具有规则且较大的细胞核,并且细胞和细胞之间排列规整和连续,而 ADS 子宫内膜上皮细胞间的排列中断^[11]。ADS 上皮细胞由椭圆形转变为长梭形,呈成纤维细胞样。子宫内膜上皮细胞形态的改变使细胞间接触不稳定,形成更易迁移和侵入的间质表型。在分子表达方面,CAI 等^[12]报道,在 ADS 异位病灶中,EMT 标志物 E-cadherin 表达降低且 Vimentin 表达升高,而 E-cadherin 转录抑制因子 Snail 表达升高,促进 ADS 的发生和发展。在生物学功能方面,ADS 是子宫内膜细胞侵袭性增强的结果,由于在子宫内膜和子宫肌层之间没有基底膜,组织应激损伤或局部组织炎症引发 EMT 过程^[13]。随着 ADS 持续的过度活动和慢性损伤,内膜细胞持续增殖和慢性炎症进一步延缓了愈合过程,并导致病灶数目增加^[14]。

本研究为了明确 ADS 中是否确实存在 EMT 现象,收集 ADS 患者在位和异位内膜组织,且术后病理证实无其他病症,并选取同期子宫肌瘤患者且病理证实无病变的子宫内膜组织作为对照。本研究结果发现 E-cadherin 和 N-cadherin 均特异性表达于细胞膜上。与正常内膜比较,在位内膜、异位内膜中 E-cadherin 表达降低、N-cadherin 表达升高,异位内膜变化更明显。这正是 EMT 发生的分子表达特征,说明 EMT 可能参与了 ADS 的发病过程。

JAK/STAT 信号通路最初是在研究干扰素对细胞的作用机制时被发现的^[15],JAK 属于非受体酪氨酸激酶,STAT 则是信号转导和转录激活因子的统称。人体内几乎所有的细胞都有表达 JAK^[16],在正常个体的胚胎发育进程中必不可少,并在各类细胞中广泛表达,催化多种细胞因子诱导的免疫反应。细胞因子的水平、细胞膜上不同受体的表达差异,使得 JAK2/STAT3 活化后对免疫反应和炎症的双向调节作用,既可增强免疫反应又可抑制免疫反应,维持正常的免疫稳定状态。STAT3 的下游因子 TWIST 是碱性螺旋-环-螺旋转录因子家族成员之一^[17],其在胚

胎发育过程中起着调节细胞迁移的作用,它可以使上皮细胞转化为间充质细胞,使细胞具有迁移转移的能力^[18]。大量研究表明,TWIST 是诱导 EMT 发生的关键性调控因子和始动因素^[19]。TWIST 作为 EMT 的主要转录因子,通过诱导 EMT,使上皮细胞间连接桥梁 E-cadherin 的表达减少,从而增强了肿瘤细胞的侵袭性和转移力,是 EMT 过程中的正性调节因子。TWIST 还可以作为凋亡抑制蛋白参与 EMT 过程,促进细胞迁移、侵袭、抗凋亡等,TWIST 可通过抑制 E-cadherin 表达和诱导 N-cadherin 表达来调节 EMT 过程。还有研究发现,TWIST 在子宫内膜异位症(EMs)的发病机制中也扮演了重要角色^[20],在 EMs 中 TWIST 的表达明显上调,可能是通过诱导 EMT 引发的 EMs。

本实验通过 qRT-PCR、Western blot、免疫组织化学从基因表达、蛋白表达、定位检测 JAK2、STAT3、TWIST 在正常内膜、在位内膜、异位内膜中的表达,发现无论是基因表达还是蛋白表达,其表达趋势一致,均特异性表达于细胞质中,且与正常内膜比较,在位内膜、异位内膜中 JAK2、STAT3、TWIST 表达升高,异位内膜变化更明显。可见 JAK2/STAT3/TWIST 信号通路的激活与 ADS 的发生密切相关,且可能促进了 ADS 中 EMT 的发生。但 JAK2/STAT3/TWIST 信号通路又是如何促进 ADS 中 EMT 的发生,它们之间又是如何协调的,其机制还有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] YANG B X, GU N H, SHI S I, et al. Mmunoreactivity of plasminogen activator inhibitor 1 and its correlation with dysmenorrhea and lesional fibrosis in adenomyosis[J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(8): 2378-2386.
- [2] BOURDON M, SANTULLI P, MARCELLIN L, et al. Adenomyosis: an update regarding its diagnosis and clinical features[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(10): 102228.
- [3] CHEN D Y, QIAO H, WANG Y T, et al. Adenomyosis-derived extracellular vesicles endow endometrial epithelial cells with an invasive phenotype through epithelial-mesenchymal transition[J]. *Genes Dis*, 2020, 7(4): 636-648.
- [4] YAZAKI K, MATSUNO Y, YOSHIDA K, et al. ROS-Nrf2 pathway mediates the development of TGF-beta1-induced epithelial-mesenchymal transi-

- tion through the activation of Notch signaling[J]. *Eur J Cell Biol*, 2021, 100(7/8):151181.
- [5] 高业博. 基于 IL-6 介导的 JAK2/STAT 3/TWIST 通路探讨鳖甲煎丸化裁方抑制肝癌上皮间质转化的作用机制[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
 - [6] GAO Y, LI W, LIU R, et al. Norcantharidin inhibits IL-6-induced epithelial mesenchymal transition via the JAK2/STAT3/TWIST signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2):1224-1232.
 - [7] BULUN S E, YILDIZ S, ADLI M, et al. Adenomyosis pathogenesis: insights from next-generation sequencing [J]. *Hum Reprod Update*, 2021, 27(6):1086-1097.
 - [8] INOUE S, HIROTA Y, UENO T, et al. Uterine adenomyosis is an oligoclonal disorder associated with KRAS mutations [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):5785.
 - [9] HU R, PENG G Q, BAN D Y, et al. High-expression of neuropilin 1 correlates to estrogen-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial cells in adenomyosis [J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(1):395-403.
 - [10] KAY N, HUANG C Y, SHIU L Y, et al. The effects of anti-TGF- β 1 on epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of adenomyosis [J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(9):1698-1706.
 - [11] BILYK O, COATHAM M, JEWER M, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition in the female reproductive tract: from normal functioning to disease pathology [J]. *Front Oncol*, 2017, 7:145.
 - [12] CAI X, SHEN M, LIU X, et al. The possible role of eukaryotic translation initiation factor 3 subunit e (eIF3e) in the epithelial-mesenchymal transition in adenomyosis [J]. *Reprod Sci*, 2019, 26(3):377-385.
 - [13] BOURDON M, SANTULLI P, DORIDOT L, et al. Immune cells and Notch1 signaling appear to drive the epithelial to mesenchymal transition in the development of adenomyosis in mice [J]. *Mol Hum Reprod*, 2021, 27(10):gaab053.
 - [14] GARCÍA-SOLARES J, DONNEZ J, DONNEZ O, et al. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia [J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(3):371-379.
 - [15] DARNELL J E J R, KERR I M, STARK G R. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins [J]. *Science*, 1994, 264(5164):1415-1421.
 - [16] BHARADWAJ U, KASEMBELI M M, ROB-INSON P, et al. Targeting janus kinases and signal transducer and activator of transcription 3 to treat inflammation, fibrosis, and cancer: rationale, progress, and caution [J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(2):486-526.
 - [17] WANG W S, HOU Y Y, HOU J Q, et al. The expression and significance of p-STAT3, Twist, and E-cadherin in ovarian epithelial carcinoma [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2019, 40(6):1019-1023.
 - [18] CUI J, REN P, LI Y, et al. ESRP1 as a prognostic factor of non-small-cell lung cancer is related to the EMT transcription factor of Twist [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(18):2449-2457.
 - [19] ZHENG H, KANG Y. Multilayer control of the EMT master regulators [J]. *Oncogene*, 2013, 33(14):1755-1763.
 - [20] KONRAD L, DIETZE R, RIAZ M A, et al. Epithelial-mesenchymal transition in endometriosis-when does it happen [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6):1915.

(收稿日期:2022-03-10 修回日期:2022-10-10)