

EMT在子宫稳态维持与疾病发生的作用

唐洪菊¹, 徐翰婷², 陈雪梅¹

¹重庆医科大学公共卫生学院卫生毒理教研室, 重庆

²重庆医科大学基础医学院组织胚胎学教研室, 重庆

收稿日期: 2026年2月4日; 录用日期: 2026年2月25日; 发布日期: 2026年3月10日

摘要

上皮-间充质转化(EMT)是子宫生理稳态维持与疾病发生中的核心动态过程。在生理状态下, EMT以高度可控、时空特异的方式参与关键生殖事件, 如胚胎着床过程中滋养层细胞的侵袭、子宫内膜周期性再生与修复, 以及蜕膜化过程中的细胞重塑。此类EMT通常可逆且受严格调控。然而, EMT的失调直接驱动多种子宫疾病的发生与发展。如在子宫内膜异位症中, EMT赋予异位上皮迁移与侵袭能力, 驱动病灶形成与纤维化; 在宫腔粘连中, 异常EMT直接导致内膜纤维化及再生障碍; 在子宫内膜癌中, EMT则增强肿瘤细胞的转移、干细胞特性及治疗抵抗。因此, EMT在子宫中扮演“双刃剑”角色, 其精密调控是维持生殖功能与组织稳态的基础, 而其失控则成为疾病演进的关键枢纽。本综述总结了EMT在子宫生理状态和病理状态下的双重作用。

关键词

上皮-间充质转化, 子宫内膜重塑, 着床, 子宫内膜异位症, 宫腔粘连, 子宫内膜癌

The Role of EMT in Uterine Homeostasis Maintenance and Disease Development

Hongju Tang¹, Hanting Xu², Xuemei Chen²

¹Department of Healthy Toxicology, College of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Histology and Embryology, School of Basic Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 4, 2026; accepted: February 25, 2026; published: March 10, 2026

Abstract

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a core dynamic process in maintaining uterine physiological homeostasis and driving disease development. Under physiological conditions, EMT participates in key reproductive events in a highly controlled, spatiotemporally specific manner, such as

trophoblast invasion during embryo implantation, cyclic endometrial regeneration and repair, and cellular remodeling during decidualization. Such EMT is typically reversible and tightly regulated. However, dysregulation of EMT directly drives the onset and progression of various uterine diseases. For instance, in endometriosis, EMT endows ectopic epithelial cells with migratory and invasive capabilities, promoting lesion formation and fibrosis; in Asherman syndrome, aberrant EMT directly leads to endometrial fibrosis and regenerative dysfunction; in endometrial cancer, EMT enhances tumor cell metastasis, stem cell-like properties, and treatment resistance. Thus, EMT plays a “double-edged sword” role in the uterus: its precise regulation is fundamental for maintaining reproductive function and tissue homeostasis, while its dysregulation serves as a pivotal hub in disease progression. This review summarizes the dual roles of EMT in both physiological and pathological states of the uterus.

Keywords

Epithelial-Mesenchymal Transition, Endometrial Remodeling, Implantation, Endometriosis, Intrauterine Adhesions, Endometrial Carcinoma

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

上皮-间充质转化(EMT)是细胞失去上皮极性、细胞间连接,获得间质细胞迁移、侵袭、增殖性和ECM合成能力的生物学过程。在分娩、月经,或者在某些因素导致的子宫损伤过程中,人类子宫内膜会经历快速且反复的重塑和再生。子宫内膜进行周期性再生和分化的能力对于成功的人类繁殖至关重要。子宫内膜的多项关键生理功能要求该组织的细胞在间充质与上皮表型之间转换,这一过程称为间充质-上皮转化(MET)和上皮-间充质转化(EMT)。这种独特的动态特性使得EMT及其逆过程MET成为子宫生物学的基础。近年来,多项研究日益揭示,EMT的失衡是连接多种子宫疾病病理生理的“共同通路”。本文旨在整合现有研究,全面审视EMT在子宫稳态维持与疾病发生中的双重角色。

2. EMT 概述

在胚胎发育过程中,细胞可以以高度可塑性和动态的方式在上皮状态和间充质状态之间转换[1]。向间充质状态的转变,称为上皮-间充质转化(EMT)。该过程可分解为几个关键的功能步骤:(1)上皮细胞丧失基底极性,具体表现为细胞骨架重构、紧密连接破坏以及核体结构改变;(2)细胞间粘附减弱,导致细胞彼此分离并个体化;(3)细胞获得迁移运动能力;(4)细胞获得侵袭特性,能够穿透上皮下方的基底膜[2]。在此过程中细胞失去上皮极性、细胞间连接,获得间质细胞迁移、侵袭能力的生物学过程。这一过程的反向——间充质-上皮转化(MET)逆转了EMT诱导的表型,使间充质样细胞获得顶端-基底极性,重组细胞骨架,表现出细胞间粘附增强,形成有序的上皮[3]。EMT在一系列生物学过程中发挥作用,除了参与胚胎发育中形态发生与细胞分化,也是多种疾病的发病机制,此外还参与恶性肿瘤的发生与转移,同时也与伤口愈合、组织再生和器官纤维化有关[4]。

EMT过程中发生的一系列复杂的细胞变化需要大量分子因素的协同作用。定义EMT状态的主要标准应是细胞性质的变化以及一组分子标志物,而非仅依赖分子标志物[2]。例如,部分研究将E-钙黏蛋白(E-cadherin)的部分缺失视为EMT发生的标志,而另一些观点则认为细胞角蛋白(cytokeratins)等上皮标志

物表达水平的维持意味着细胞未经历完全 EMT。所有 EMT 启动共有的一个核心特征是：上皮表型均会发生不同程度的初始性衰减或解构[5]。在 EMT 早期阶段，顶端 - 基底极性的丧失通常是最先观察到的事件[5]，可能导致粘附复合体不稳定，如黏附连接蛋白(如 E-cadherin)的细胞质重新定位[6]。EMT 的核心功能在于赋予原本相对固定的上皮细胞以侵袭性迁移的能力。因此，在 EMT 过程中，上皮细胞常需突破基底膜以迁移离开其上皮起源地[7]。这表明，这些严格调控的上皮结构的破坏、运动能力的提升以及 EMT 期间 ECM 降解能力，都是 EMT 关键的、动态的、功能性的结果，不能仅通过检测少数几个被认为具有代表性的分子来“代表”或“判断”EMT 是否发生。

3. EMT/MET 在子宫正常生理过程中的调控作用

3.1. 子宫内膜的周期性再生与修复

在整个人类生命周期内，子宫展现出显著的再生能力。子宫内膜在怀孕前、中、后经历大规模重塑，并在每个月经周期内进行程序性脱落和修复。因此，子宫内膜在生殖生命周期内必须再生约 400 次，以恢复组织完整性并促进未来妊娠[8]。子宫内膜功能障碍会导致不孕以及许多尚未充分了解的健康状况，包括子宫内膜癌、子宫内膜异位症和异常子宫出血[8]。

子宫内膜的功能包括为着床做准备，在发生着床时维持妊娠，以及在未怀孕情况下发生月经。子宫功能的维持依赖于其精密的结构体系，该结构在每次月经周期或妊娠后均需完成重建。从组织学结构看，子宫内膜由一个简单的柱状上皮被覆于基质之上构成。基质内含有成纤维细胞样的间质细胞等多种结缔组织细胞成分，并分布着多个与宫腔表面相连的管状腺体、螺旋动脉以及循环募集的先天免疫细胞[9]。人体子宫内膜是反复发生“损伤与修复”(月经)的生理组织部位。在月经周期中，受循环卵巢类固醇影响，子宫内膜周期分为增殖期和分泌期两个阶段。月经期子宫内膜功能层的脱落，在宫腔内形成一个广泛的组织创面，该事件由孕酮撤退和一系列协调的促炎事件触发[10]。随后，在卵巢分泌的雌激素水平上升驱动下，子宫内膜进入增殖期，启动了一个高效且精准的再生修复过程[11]，这一阶段需要快速协调的再上皮化、基质细胞重塑和内皮细胞增殖，以及血管和子宫内膜组织广泛的增生。传统组织学将子宫内膜上皮简化为腔上皮与腺上皮两类，其周期性再生被认为由位于基底层的“候选干细胞”驱动[12]。而近期 Garcia-Alonso 等通过单细胞测序研究发现人类子宫内膜上皮被重新划分为 SOX9 + 腔上皮、LGR5 + 腺体基底部干细胞样群、以及表达催产素受体(OXTR)的分化腺上皮等多个亚群[13]。有研究通过建立诱导月经模型发现在孕酮撤退 24 小时后，基底区室内有部分基质细胞通过迁移/增殖为上皮细胞补充并恢复完整上皮层[14]。Huang 等人研究了分娩后子宫再生和重塑，发现部分基质细胞分化并被纳入腔上皮和腺体上皮[15]。再上皮化是子宫内膜修复中的关键过程，发生速度极快。而有研究通过整合 20 例健康子宫样本的细胞图谱共识研究将上皮细胞划分为 1 个纤毛上皮亚群及 8 个非纤毛上皮亚群，并通过 RNA velocity 预测了潜在的多能间质祖细胞群体，其同时表达间质、内皮与上皮谱系特征，提示子宫内膜再生的细胞起源可能较传统模型更为复杂。值得注意的是，上述祖细胞身份仍为计算预测，功能验证亟待开展[16]。

有研究显示，月经期组织脱落形成的损伤微环境(富含 TGF- β 、炎症因子)与上升的雌激素协同，激活残存于基底层的上皮细胞或祖细胞中 SNAIL/SLUG 等核心转录因子，诱导其发生部分性 EMT，这使得细胞 E-钙黏蛋白表达下调、获得间质表型和迁移能力，从而快速覆盖创面、实现无疤痕修复[17]。一旦上皮层重建完成，微环境改变，细胞可能通过间充质 - 上皮转化(MET)恢复上皮特性，终止迁移并重建组织完整性[17]。这种有限、可逆的生理性 EMT 是子宫内膜实现高效周期性再生的核心细胞机制之一。这些证据都表明，上皮细胞迁移和间充质 - 上皮转化有助于月经期间子宫组织完整性的快速恢复。

3.2. EMT/MET 在胚胎着床中的作用

胚胎着床是胚胎与子宫内膜进行密切的物理和生理接触的过程。着床过程分为三个阶段：胚胎定位、胚胎黏附以及胚胎植入[18]。在着床窗口期，子宫内膜腔上皮细胞会发生 MET 样分化，表现为细胞极性重组、微绒毛减少及特征性胞饮突的形成。这一过程使上皮细胞从“屏障”转变为“粘附与信号接收平台”。通过分化，子宫内膜上皮获得接受胚胎粘附并启动下游信号传导的能力，是子宫内膜容受性建立的核心上皮事件[19]。成功粘附后，胚胎细胞滋养层细胞(Cytotrophoblasts, CTBs)通过 EMT 快速启动分化为绒毛外滋养层细胞(Extravillous Trophoblasts, EVT) [20]。CTBs 转变为 EVT 是 EMT 的一种独特的形式[21]。在 EMT 样分化过程中，EVTs 部分失去其有序的上皮表型，转变为迁移性且侵入性的间充质表型。这种分化的关键特征包括细胞极性和粘附的变化[22]。通过这些变化，滋养层细胞转化为具有侵袭能力的侵入性滋养层巨细胞，能够侵入子宫内膜间质，并重塑母体螺旋动脉，而子宫螺旋动脉重铸的顺利进行是正常胎盘形成的关键[23]。随着滋养层细胞穿过腔上皮基底膜侵入蜕膜基质，可以观察到 E-cadherin 在滋养层细胞及初级蜕膜区的基质细胞中均有表达。基质细胞表达 E-cadherin 这一典型上皮标志物，表明其获得了一定的上皮样表型。因此，在着床初期，初级蜕膜区发生的细胞重塑很可能涉及 MET 样过程[24]。

滋养细胞的适度侵袭是子宫螺旋动脉重铸与正常胎盘形成的必要。当滋养层 EMT 与侵袭不足时，会导致螺旋动脉重铸失败，引起胚胎着床失败，子痫前期或宫内生长受限。当其过度侵袭时，会引起胎盘植入的情况[25]。有研究发现 EMT 的主要调控因子之一 ZEB2 (锌指 E 盒结合蛋白 2)的过度表达会导致上皮-间充质发生变化，使滋养层细胞的侵袭能力显著增加[25]。总的来说，EMT 在胚胎着床与胎盘形成过程中发挥着核心作用。

4. EMT/MET 在子宫疾病发生发展中的作用

4.1. 子宫内膜异位症

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMS)是一种良性、慢性、炎症性疾病，是一种常见于生育年龄女性的雌激素依赖性妇科疾病，其特征是子宫外存在腺体和间质组织，常伴有慢性盆腔疼痛和不孕[26]。据估计，子宫内膜异位症影响 10%的育龄妇女[27]。子宫内膜异位症病变分为三种类型：腹膜、卵巢子宫内膜异位症和直肠阴道病变，根据病灶位置不同分类，可能具有不同的发病机制[28]。虽然其发病机制尚不清楚，但遗传和环境是关键驱动因素，最普遍接受的子宫内膜异位症起源理论由桑普森(1928 年)提出，认为月经期时，子宫内膜细胞和组织碎片会通过输卵管反流，附着并侵入盆腔[29]。

有研究表明 EMT 样和 MET 样过程可能参与盆腔子宫内膜异位症的发病机制[30]。慢性损伤及随之而来的炎症可通过释放某些细胞因子(如 TGF- β 、PDGF、EGF 和 FGF-2)触发 EMT。TGF- β 是发育、纤维化和癌症等 EMT 的主要诱导因子之一。激活后，它促进 SMAD2/3 的磷酸化，SMAD2/3 与 SMAD4 复合并易位至细胞核，诱导如 SNAIL、ZEB1 和 TWIST 等促 EMT 转录因子的表达。多项研究显示，与健康女性相比，子宫内膜异位症女性腹膜积液和血清中的 TGF- β 水平有所增加[31]。近几年，大量的研究已经证实 microRNA (miR-)在异位与在位内膜组织中表达有差异。miR-145 通过作用于一些干细胞核心转录因子而改变异位内膜干细胞的表型，促进异位内膜细胞无限增殖[32]。miR-142-3p 可调节内膜间质细胞的运动性[33]。有研究发现 miR-200 家族作用于 E-cadherin 的转录抑制因子 ZEB1 和 ZEB2，从而参与上皮间充质转化的反馈调节[34]。内异症患者子宫内膜中 ZEB1/ZEB2 等 EMT 核心转录因子上调，激活上皮-间充质转化程序，从而导致细胞获得更强的侵袭与转移能力[35]。此外，通过体外上调 miR-200b 可抑制 ZEB1、ZEB2，上调 E-cadherin，使细胞的侵袭性和迁移性降低[35]。

上皮间充质转化过程受多条信号通路的调节。如内异症患者腹腔巨噬细胞在雌激素刺激下分泌大量 TNF- α 和 IL-6, 可诱导 TGF- β 1/Smad 信号通路推动 EMT [36], 同时, TNF- α 和 IL-6 也可激活 NF- κ B 信号通路诱发 EMT 过程从而参与内异症的发生、发展[37]。综上所述, EMT 在内异症的发生、发展过程中扮演重要角色。

4.2. 宫腔粘连/子宫内膜纤维化

宫腔粘连(Intrauterine Adhesions, IUA), 又称 Asherman 综合征。该综合征主要是由于子宫内膜基底层受损后, 功能层再生修复障碍, 组织纤维化导致宫腔部分或完全封闭, 临床主要表现为月经量减少、闭经、不孕及复发性流产[38]。最常见于医源性子宫内膜损伤, 是子宫腔手术(如流产)常见的并发症[39]。其主要组织病理病变为子宫内膜纤维化, 伴有子宫内膜肥大及细胞外基质(ECM)过多积累。在大多数生理性子宫内膜破坏后会发生极大的再生, 但许多情况下子宫内膜的正常再生修复程序被异常的、过度的纤维瘢痕组织沉积所取代, 这一过程本质上是子宫内膜对损伤的“错误修复”或“修复失调”, 已成为女性不孕的第二大原因[8]。大量研究已证实部分 EMT 和上皮稳态丧失在子宫内膜纤维化的发展中起着关键作用。子宫内膜上皮的完整性和稳定性对女性生殖健康至关重要, 确保了屏障维护、胚胎着床支持和免疫稳态等生理功能。多项体外和体内研究报告称, EMT 是纤维发生过程中的关键机制。

EMT 程序通过多种信号通路以及多种表观遗传和翻译后修饰激活。大量证据表明, EMT 与 MET 之间微妙平衡背后的主要表观遗传修饰表达发生了改变[40]。表观遗传修饰包括 DNA 启动子区域和组蛋白尾部的修饰。DNA 甲基化是一种研究充分的表观遗传事件, 与转录沉默相关, 源于基因启动子与其对应 TF 之间的结合亲和力被破坏, 由 DNA 甲基转移酶(DNMTs)催化[41]。此外, 甲基标记的添加和去除是一个动态过程。CDH1 基因可以编码由上皮细胞表达的 E-cadherin, CDH1 的高甲基化导致多种纤维化疾病中 E-cadherin 蛋白表达降低, 已知 E-cadherin 表达的下调是 EMT 过程演化的基础, 与 EMT 密切相关。此外, 有研究发现 DNA 甲基化通常与器官纤维化共存, 通过特定抑制剂抑制 DNA 甲基化可以逆转了砷诱发肾纤维化中的 EMT [42], DNMT 介导的细胞因子信号 3 抑制因子(SOCS3)可以通过激活 STAT3, 激活 EMT 从而诱导心脏成纤维细胞激活和胶原蛋白沉积[43]。DNA 甲基化与慢性阻塞性肺病和肺纤维化的进展相关, 减弱 DNA 甲基化可以抑制肝纤维化[44]。同时 CDH1 的启动子高甲基化与乳腺癌细胞系中的 EMT 呈正相关[45]。总之, 这些研究都表明 DNA 甲基化与 EMT 密切相关。

组蛋白的修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化和泛素化, 其通过重塑附近染色质的解剖结构改变基因表达, 从而改变转录机制访问该区域基因的能力[46]。组蛋白乙酰化和去乙酰化分别由组蛋白乙酰转移酶(HATs)和组蛋白去乙酰化酶(HDACs)催化。乙酰化会诱导并增强基因表达, 去乙酰化会抑制基因表达。P300 是组蛋白乙酰化酶, 可以通过诱导组蛋白乙酰化, 以促进纤维发生, 其通过与胶原蛋白基因启动子上的 TGF- β 激活的 Smad3 相互作用, 促进胶原蛋白的合成。组蛋白去乙酰化是前述 SNAIL 抑制 E-cadherin 表达的一种机制。HDACs 可以通过成纤维细胞增生、衰老和 ECM 生成来调控纤维化。HDAC1 会抑制上皮基因如 CDH1 和 ZO-1, HDAC4、HDAC5 和 HDAC7 的招募促进去乙酰化。它们通过抑制 thy-1, 并通过下调 IPF 中过氧化物酶体促进增殖激活受体 γ 共激活因子-1 (PGC-1)促进成纤维细胞的激活, 它们还可以通过下调 Fas 信号来抑制成纤维细胞凋亡, 并通过抑制肝纤维化中 MMP9 的表达来抑制 ECM 降解[44]。以上研究表明组蛋白修饰在 EMT 的发生以及组织纤维化中起着重要作用。

基质硬度是纤维化和癌症进展的一个促成因素, 疾病进展过程中基质刚性显著增加, 基质刚性增强促进整合素激活和细胞侵入性。基质刚性被发现介导了在肺泡 II 型上皮细胞中 TGF- β 1 诱导 EMT 的启动, O'Connor 等发现刚性基质调控转化生长因子 TGF- β 1 诱导的 EMT, 而软基质则阻断这些变化, 即使撤除 TGF- β 1 刺激, EMT 表型仍持续维持, 细胞无法自主恢复上皮状态[47]。在成纤维细胞中, ECM 刚

性基质激活 YAP/TAZ(Yes 结合蛋白(YAP)和带有 PDZ 结合基序的转录共激活因子(TAZ)),与 TGF- β /Smad 通路协同激活纤维化,促进 ECM 沉积,并参与上皮-间充质转变(EMT) [48]。

Δ Np63 α 是上皮细胞中 p63 的主要形式,且 p63 在维持上皮组织稳态中发挥作用,可能与纤维化病变相关[49]。有研究发现在 IUA 的病理环境中, Δ Np63 α 的异位表达可以诱导子宫内膜上皮细胞发生 EMT,破坏上皮稳态并促进子宫内膜纤维化的发生与发展,最终导致 IUA 的临床表现(粘连、不孕等) [50]。TGF- β 1 是一种被证实为 EMT 调控子宫内膜癌蛋白,有研究发现 TGF- β 1/Smad3/smud7 是调节 IUA 的重要通路[51]。VEGFR-2,也称为激酶插入结构域受体(KDR),是血管内皮生长因子受体(VEGFRs)的成员之一,有研究发现 KDR 在 IUA 中高表达,且其表达水平与病情严重程度相关,沉默 KDR 可通过抑制 TGF- β 1/Smads 信号通路阻止 IUA 的发生和发展[52]。Apelin (APJ 内源性配体)是一种神经肽分子,其作为内皮细胞 G 蛋白偶联受体(GPCR)-APJ 的配体而发挥作用,其与多种亚型(包括 Apelin-36、Apelin-17 和 Apelin-13)相互作用,其中 Apelin-13 是表达最广泛的形式[53]。Apelin-13 已被证明能减轻纤维化。有研究指出 Apelin-13 可以通过抑制子宫内膜上皮细胞的 EMT 并促进血管生成,缓解子宫内粘连[54]。总之,这些研究表明 EMT 在宫腔粘连的发展中起着核心作用。

4.3. 子宫内膜癌

子宫内膜癌(Endometrial Carcinoma, EC)是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率呈上升趋势。EC 传统上被分为两大类: I 型和 II 型[55]。I 型癌(典型子宫内膜样癌)发生于围绝经期或早期绝经后女性,通常是低级别、早期肿瘤,发生在非典型增生的背景下,且对激素受体(雌激素和孕激素受体)呈阳性。II 型癌(典型浆液型)发生于绝经后老年女性,通常是高分化的晚期肿瘤,起源于萎缩性子宫内膜,且激素受体为阴性。EMT 是已知在正常人类发育以及癌症转移中起关键作用的过程[56],通过赋予与增大侵袭性和转移潜力相关的间充质表型,促进肿瘤进展。现已被阐明为 EC 进展的关键机制。在子宫内膜癌细胞中,微小 RNA(miRNA)可通过靶向 PTEN-PI3K-AKT-mTOR 轴,及其他 EMT 相关基因(如 Twist1、ZEB1)激活或减弱 EMT。通过恢复或抑制 miRNA 功能,有望成为抑制子宫内膜癌 EMT 的潜在治疗方法。此外,孕酮受体(PR)可以抑制子宫内膜癌中上皮向间充质的转变[57],促进侵袭性子宫内膜癌的发展[58]。先前研究已证明 TGF 参与 EMT 的调控,导致持续的肿瘤发生。以上结果表明 EMT 参与了 EC 的发生与发展,在子宫内膜癌的发展和治疗中起关键作用。

最新研究表明,EMT 并非作为上皮和间充质状态之间的二元切换,而是作为一系列中间细胞表型(通常称为 Hybrid EMT/pEMT 状态)出现,其中细胞同时表达上皮和间充质性状。这些亚稳过渡态具有独特的特征,并共同促成肿瘤的复杂异质性及其整体转移行为。多项研究表明,部分 EMT 状态的癌细胞表现出增强的侵袭性和转移潜力,其肿瘤生长速度快于单纯上皮或间充质细胞状态[59]。在功能上,这些杂交态与集体入侵及耐受性细胞群体的播种有关,因此它们有助于肿瘤细胞产生多重耐药性,从而不利于患者的生存和生活质量。在肿瘤学中,pEMT 是侵袭、转移性播种和治疗耐受的基础。在部分 EMT 期间,肿瘤细胞通过上调免疫检查点分子(如 PD-L1)和下调抗原呈递分子如 MHC-I 来规避免疫监测。这增强了免疫逃避和肿瘤的进展[60]。接受部分 EMT 的肿瘤细胞仍表现出类似干细胞特性,增强了其在增殖和分化中的可塑性。这种可塑性导致对传统疗法产生耐药性,使得化疗和免疫疗法等治疗效果较弱。如研究发现部分 EMT 相关蛋白(如 Slug 和 VIM)的上调会增加对顺铂的耐药性[61]。ZEB1 是部分 EMT 的关键调控因子,通过抑制 E-cadherin 表达促进耐药性,多西他赛治疗后肿瘤样本中其水平显著升高[62]。总之,部分 EMT 通过增强肿瘤细胞的存活率和适应性,在治疗耐药性中发挥着核心作用。对驱动部分 EMT 的分子机制更深入的理解,将为更有效的治疗策略铺平道路,克服药物耐药性,最终提升癌症治疗的疗效。这些发现表明,pEMT 有可能在未来成为 EC 转移和耐药的治疗靶点之一。

5. 总结

上皮-间质转化(EMT)在子宫生物学中扮演着“双刃剑”的核心角色。因此,深入理解子宫组织特异性 EMT 的调控网络,不仅揭示了从生理平衡到病理失衡的转化枢纽,也为一系列子宫疾病的诊断与治疗提供了新的视角。未来研究应致力于解析 EMT 在不同疾病背景下的特异性分子开关,开发靶向并逆转病理性 EMT 以及 pEMT 或促进其逆过程 MET 的精准干预策略,从而为恢复子宫内膜健康、阻断癌症转移及改善生殖预后开辟新的治疗作用。

参考文献

- [1] Thiery, J.P., Acloque, H., Huang, R.Y.J. and Nieto, M.A. (2009) Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease. *Cell*, **139**, 871-890. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.007>
- [2] Savagner, P. (2015) Epithelial-Mesenchymal Transitions: From Cell Plasticity to Concept Elasticity. In: *Current Topics in Developmental Biology*, Elsevier, 273-300. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2014.11.021>
- [3] Zhang, N., Ng, A.S., Cai, S., Li, Q., Yang, L. and Kerr, D. (2021) Novel Therapeutic Strategies: Targeting Epithelial-Mesenchymal Transition in Colorectal Cancer. *The Lancet Oncology*, **22**, e358-e368. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00343-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00343-0)
- [4] Kalluri, R. and Weinberg, R.A. (2009) The Basics of Epithelial-Mesenchymal Transition. *Journal of Clinical Investigation*, **119**, 1420-1428. <https://doi.org/10.1172/jci39104>
- [5] Barrios-Rodiles, M., Brown, K.R., Ozdamar, B., Bose, R., Liu, Z., Donovan, R.S., et al. (2005) High-Throughput Mapping of a Dynamic Signaling Network in Mammalian Cells. *Science*, **307**, 1621-1625. <https://doi.org/10.1126/science.1105776>
- [6] Janda, E., Nevolo, M., Lehmann, K., Downward, J., Beug, H. and Grieco, M. (2006) Raf Plus TGF β -Dependent EMT Is Initiated by Endocytosis and Lysosomal Degradation of E-Cadherin. *Oncogene*, **25**, 7117-7130. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209701>
- [7] Nakaya, Y., Sukowati, E.W., Wu, Y. and Sheng, G. (2008) Rhoa and Microtubule Dynamics Control Cell-Basement Membrane Interaction in EMT during Gastrulation. *Nature Cell Biology*, **10**, 765-775. <https://doi.org/10.1038/ncb1739>
- [8] Ang, C.J., Skokan, T.D. and McKinley, K.L. (2023) Mechanisms of Regeneration and Fibrosis in the Endometrium. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **39**, 197-221. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-011723-021442>
- [9] Noyes, R.W., Hertig, A.T. and Rock, J. (2019) Reprint of: Dating the Endometrial Biopsy. *Fertility and Sterility*, **112**, e93-e115. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.079>
- [10] Conneely, O.M., Mulac-Jericevic, B., Lydon, J.P. and De Mayo, F.J. (2001) Reproductive Functions of the Progesterone Receptor Isoforms: Lessons from Knock-Out Mice. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **179**, 97-103. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(01\)00465-8](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(01)00465-8)
- [11] Csapo, A.I. and Pulkkinen, M. (1978) Indispensability of the Human Corpus Luteum in the Maintenance of Early Pregnancy Luteectomy Evidence. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **33**, 69-81. <https://doi.org/10.1097/00006254-197802000-00001>
- [12] Gargett, C.E. and Masuda, H. (2010) Adult Stem Cells in the Endometrium. *Molecular Human Reproduction*, **16**, 818-834. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaq061>
- [13] Garcia-Alonso, L., Handfield, L., Roberts, K., Nikolakopoulou, K., Fernando, R.C., Gardner, L., et al. (2022) Author Correction: Mapping the Temporal and Spatial Dynamics of the Human Endometrium *in Vivo* and *in Vitro*. *Nature Genetics*, **55**, 165-165. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01287-6>
- [14] Cousins, F.L., Murray, A., Esnal, A., Gibson, D.A., Critchley, H.O.D. and Saunders, P.T.K. (2014) Evidence from a Mouse Model That Epithelial Cell Migration and Mesenchymal-Epithelial Transition Contribute to Rapid Restoration of Uterine Tissue Integrity during Menstruation. *PLOS ONE*, **9**, e86378. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086378>
- [15] Huang, C., Orvis, G.D., Wang, Y. and Behringer, R.R. (2012) Stromal-to-Epithelial Transition during Postpartum Endometrial Regeneration. *PLOS ONE*, **7**, e44285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044285>
- [16] Ulrich, N.D., Vargo, A., Ma, Q., Shen, Y., Bazzano, D., Hannum, D.F., et al. (2024) Cellular Heterogeneity and Dynamics of the Human Uterus in Healthy Premenopausal Women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **121**, e2404775121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2404775121>
- [17] Critchley, H.O.D., Maybin, J.A., Armstrong, G.M. and Williams, A.R.W. (2020) Physiology of the Endometrium and

- Regulation of Menstruation. *Physiological Reviews*, **100**, 1149-1179. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2019>
- [18] Wang, H. and Dey, S.K. (2006) Roadmap to Embryo Implantation: Clues from Mouse Models. *Nature Reviews Genetics*, **7**, 185-199. <https://doi.org/10.1038/nrg1808>
- [19] Dey, S.K., Lim, H., Das, S.K., Reese, J., Paria, B.C., Daikoku, T., *et al.* (2004) Molecular Cues to Implantation. *Endocrine Reviews*, **25**, 341-373. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0020>
- [20] Vićovac, L. and Aplin, J.D. (1996) Epithelial-Mesenchymal Transition during Trophoblast Differentiation. *Cells Tissues Organs*, **156**, 202-216. <https://doi.org/10.1159/000147847>
- [21] DaSilva-Arnold, S., James, J.L., Al-Khan, A., Zamudio, S. and Illsley, N.P. (2015) Differentiation of First Trimester Cytotrophoblast to Extravillous Trophoblast Involves an Epithelial-Mesenchymal Transition. *Placenta*, **36**, 1412-1418. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.10.013>
- [22] Kokkinos, M.I., Murthi, P., Wafai, R., Thompson, E.W. and Newgreen, D.F. (2010) Cadherins in the Human Placenta—Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) and Placental Development. *Placenta*, **31**, 747-755. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.06.017>
- [23] DaSilva-Arnold, S.C., Zamudio, S., Al-Khan, A., Alvarez-Perez, J., Mannion, C., Koenig, C., *et al.* (2018) Human Trophoblast Epithelial-Mesenchymal Transition in Abnormally Invasive Placenta. *Biology of Reproduction*, **99**, 409-421. <https://doi.org/10.1093/biolre/i0y042>
- [24] Lucas, E.S., Vrljicak, P., Muter, J., Diniz-da-Costa, M.M., Brighton, P.J., Kong, C., *et al.* (2020) Recurrent Pregnancy Loss Is Associated with a Pro-Senescent Decidual Response during the Peri-Implantation Window. *Communications Biology*, **3**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0763-1>
- [25] Illsley, N.P., DaSilva-Arnold, S.C., Zamudio, S., Alvarez, M. and Al-Khan, A. (2020) Trophoblast Invasion: Lessons from Abnormally Invasive Placenta (Placenta Accreta). *Placenta*, **102**, 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.01.004>
- [26] Leone Roberti Maggiore, U., Chiappa, V., Ceccaroni, M., Roviglione, G., Savelli, L., Ferrero, S., *et al.* (2024) Epidemiology of Infertility in Women with Endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **92**, Article 102454. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102454>
- [27] Baranov, V., Malysheva, O. and Yarmolinskaya, M. (2018) Pathogenomics of Endometriosis Development. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1852. <https://doi.org/10.3390/ijms19071852>
- [28] Nisolle, M. and Donnez, J. (1997) Peritoneal Endometriosis, Ovarian Endometriosis, and Adenomyotic Nodules of the Rectovaginal Septum Are Three Different Entities. *Fertility and Sterility*, **68**, 585-596. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)00191-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)00191-x)
- [29] Horne, A.W. and Missmer, S.A. (2022) Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Endometriosis. *BMJ*, **379**, e070750. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070750>
- [30] Matsuzaki, S. and Darcha, C. (2012) Epithelial to Mesenchymal Transition-Like and Mesenchymal to Epithelial Transition-Like Processes Might Be Involved in the Pathogenesis of Pelvic Endometriosis. *Human Reproduction*, **27**, 712-721. <https://doi.org/10.1093/humrep/der442>
- [31] Young, V.J., Brown, J.K., Saunders, P.T.K., Duncan, W.C. and Horne, A.W. (2014) The Peritoneum Is Both a Source and Target of TGF- β in Women with Endometriosis. *PLOS ONE*, **9**, e106773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106773>
- [32] Adammek, M., Greve, B., Kässens, N., Schneider, C., Brüggemann, K., Schüring, A.N., *et al.* (2013) MicroRNA Mir-145 Inhibits Proliferation, Invasiveness, and Stem Cell Phenotype of an *in Vitro* Endometriosis Model by Targeting Multiple Cytoskeletal Elements and Pluripotency Factors. *Fertility and Sterility*, **99**, 1346-1355.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.055>
- [33] Kästingschäfer, C.S., Schäfer, S.D., Kiesel, L. and Götte, M. (2015) miR-142-3p Is a Novel Regulator of Cell Viability and Proinflammatory Signalling in Endometrial Stroma Cells. *Reproductive BioMedicine Online*, **30**, 553-556. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.01.002>
- [34] Park, S., Gaur, A.B., Lengyel, E. and Peter, M.E. (2008) The Mir-200 Family Determines the Epithelial Phenotype of Cancer Cells by Targeting the E-Cadherin Repressors ZEB1 and Zeb2. *Genes & Development*, **22**, 894-907. <https://doi.org/10.1101/gad.1640608>
- [35] Eggers, J.C., Martino, V., Reinbold, R., Schäfer, S.D., Kiesel, L., Starzinski-Powitz, A., *et al.* (2016) microRNA Mir-200b Affects Proliferation, Invasiveness and Stemness of Endometriotic Cells by Targeting ZEB1, ZEB2 and Klf4. *Reproductive BioMedicine Online*, **32**, 434-445. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.12.013>
- [36] Landskron, G., De la Fuente, M., Thuwajit, P., Thuwajit, C. and Hermoso, M.A. (2014) Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumor Microenvironment. *Journal of Immunology Research*, **2014**, Article ID: 149185. <https://doi.org/10.1155/2014/149185>

- [37] Laird, S.M. (2000) Expression of Nuclear Factor Kappa B in Human Endometrium; Role in the Control of Interleukin 6 and Leukaemia Inhibitory Factor Production. *Molecular Human Reproduction*, **6**, 34-40. <https://doi.org/10.1093/molehr/6.1.34>
- [38] Yu, D., Wong, Y., Cheong, Y., Xia, E. and Li, T. (2008) Asherman Syndrome—One Century Later. *Fertility and Sterility*, **89**, 759-779. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.096>
- [39] March, C.M. (1995) Intrauterine Adhesions. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, **22**, 491-505. [https://doi.org/10.1016/s0889-8545\(21\)00199-6](https://doi.org/10.1016/s0889-8545(21)00199-6)
- [40] Sisto, M. and Lisi, S. (2024) Epigenetic Regulation of EMP/EMT-Dependent Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 2775.
- [41] Cedar, H. and Bergman, Y. (2009) Linking DNA Methylation and Histone Modification: Patterns and Paradigms. *Nature Reviews Genetics*, **10**, 295-304. <https://doi.org/10.1038/nrg2540>
- [42] Chang, Y. and Singh, K.P. (2019) Arsenic Induces Fibrogenic Changes in Human Kidney Epithelial Cells Potentially through Epigenetic Alterations in DNA Methylation. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 4713-4725. <https://doi.org/10.1002/jcp.27244>
- [43] Tao, H., Shi, P., Zhao, X., Xuan, H., Gong, W. and Ding, X. (2020) DNMT1 Deregulation of SOCS3 Axis Drives Cardiac Fibroblast Activation in Diabetic Cardiac Fibrosis. *Journal of Cellular Physiology*, **236**, 3481-3494. <https://doi.org/10.1002/jcp.30078>
- [44] Liu, Y., Wen, D., Ho, C., Yu, L., Zheng, D., O'Reilly, S., et al. (2023) Epigenetics as a Versatile Regulator of Fibrosis. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 164. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04018-5>
- [45] Oft, M., Peli, J., Rudaz, C., Schwarz, H., Beug, H. and Reichmann, E. (1996) TGF-Beta1 and Ha-Ras Collaborate in Modulating the Phenotypic Plasticity and Invasiveness of Epithelial Tumor Cells. *Genes & Development*, **10**, 2462-2477. <https://doi.org/10.1101/gad.10.19.2462>
- [46] Serrano-Gomez, S.J., Maziveyi, M. and Alahari, S.K. (2016) Regulation of Epithelial-Mesenchymal Transition through Epigenetic and Post-Translational Modifications. *Molecular Cancer*, **15**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0502-x>
- [47] O'Connor, J.W., Riley, P.N., Nalluri, S.M., Ashar, P.K. and Gomez, E.W. (2015) Matrix Rigidity Mediates TGF β 1-Induced Epithelial-Myofibroblast Transition by Controlling Cytoskeletal Organization and MRTF-A Localization. *Journal of Cellular Physiology*, **230**, 1829-1839. <https://doi.org/10.1002/jcp.24895>
- [48] Noguchi, S., Saito, A. and Nagase, T. (2018) YAP/TAZ Signaling as a Molecular Link between Fibrosis and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 3674. <https://doi.org/10.3390/ijms19113674>
- [49] Vanbokhoven, H., Melino, G., Candi, E. and Declercq, W. (2011) P63, a Story of Mice and Men. *Journal of Investigative Dermatology*, **131**, 1196-1207. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.84>
- [50] Zhao, G., Li, R., Cao, Y., Song, M., Jiang, P., Wu, Q., et al. (2020) Δ Np63 α -Induced DUSP4/GSK3 β /SNAIL Pathway in Epithelial Cells Drives Endometrial Fibrosis. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 449. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2666-y>
- [51] Salma, U., Xue, M., Ali Sheikh, M.S., Guan, X., Xu, B., Zhang, A., et al. (2016) Role of Transforming Growth Factor- β 1 and Smads Signaling Pathway in Intrauterine Adhesion. *Mediators of Inflammation*, **2016**, Article ID: 4158287. <https://doi.org/10.1155/2016/4158287>
- [52] Chen, J.X., Yi, X.J., Gu, P.L. and Gao, S.X. (2019) The Role of KDR in Intrauterine Adhesions May Involve the TGF- β 1/Smads Signaling Pathway. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **52**, e8324. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20198324>
- [53] Yan, J., Wang, A., Cao, J. and Chen, L. (2020) Apelin/APJ System: An Emerging Therapeutic Target for Respiratory Diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **77**, 2919-2930. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03461-7>
- [54] Zhao, Q., Li, Y., Zhao, X., Zhou, J., Zheng, Y. and Li, Z. (2024) Apelin-13 Alleviates Intrauterine Adhesion by Inhibiting Epithelial-Mesenchymal Transition of Endometrial Epithelial Cells and Promoting Angiogenesis. *Human Cell*, **37**, 1613-1623. <https://doi.org/10.1007/s13577-024-01117-3>
- [55] Bokhman, J.V. (1983) Two Pathogenetic Types of Endometrial Carcinoma. *Gynecologic Oncology*, **15**, 10-17. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(83\)90111-7](https://doi.org/10.1016/0090-8258(83)90111-7)
- [56] Debnath, P., Huiem, R.S., Dutta, P. and Palchaudhuri, S. (2021) Epithelial-Mesenchymal Transition and Its Transcription Factors. *Bioscience Reports*, **42**, BSR20211754. <https://doi.org/10.1042/bsr20211754>
- [57] van der Horst, P.H., Wang, Y., Vandenput, I., Kühne, L.C., Ewing, P.C., van IJcken, W.F.J., et al. (2012) Progesterone Inhibits Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Endometrial Cancer. *PLOS ONE*, **7**, e30840. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030840>
- [58] Hanekamp, E.E., Gielen, S.C., Smid-Koopman, E., Kühne, L.C., De Ruiter, P.E., Chadha-Ajwani, S., Brinkmann, A.O.,

-
- Grootegeod, J.A., Burger, C.W., Huikeshoven, F.J. and Blok, L.J. (2003) Consequences of Loss of Progesterone Receptor Expression in Development of Invasive Endometrial Cancer. *Clinical Cancer Research*, **9**, 4190-4199.
- [59] Brown, M.S., Abdollahi, B., Wilkins, O.M., Lu, H., Chakraborty, P., Ognjenovic, N.B., *et al.* (2022) Phenotypic Heterogeneity Driven by Plasticity of the Intermediate EMT State Governs Disease Progression and Metastasis in Breast Cancer. *Science Advances*, **8**, eabj8002. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj8002>
- [60] Wang, C., Sarubo, M., Chen, S. and Kudo, Y. (2026) Partial-EMT in Oral Squamous Cell Carcinoma: Molecular Circuitry and Clinical Translation. *International Journal of Oral Science*, **18**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1038/s41368-025-00417-0>
- [61] Biddle, A., Gammon, L., Liang, X., Costea, D.E. and Mackenzie, I.C. (2016) Phenotypic Plasticity Determines Cancer Stem Cell Therapeutic Resistance in Oral Squamous Cell Carcinoma. *EBioMedicine*, **4**, 138-145. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.01.007>
- [62] Horny, K., Sproll, C., Peiffer, L., Furtmann, F., Gerhardt, P., Gravemeyer, J., *et al.* (2023) Mesenchymal-Epithelial Transition in Lymph Node Metastases of Oral Squamous Cell Carcinoma Is Accompanied by ZEB1 Expression. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 267. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04102-w>