中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856,CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：两种手术方法构建子宫内膜异位症大鼠模型的比较与评价研究
作者：施恭宁，王雨桐，徐陈琳，付欣慧，冯晓雨，焦坤，白发平，童黄锦
收稿日期：2026-04-08
网络首发日期：2026-11-05
引用格式：施恭宁，王雨桐，徐陈琳，付欣慧，冯晓雨，焦坤，白发平，童黄锦. 两种手术方法构建子宫内膜异位症大鼠模型的比较与评价研究[J/OL]. 中国比较医学杂志. https://link.cnki.net/urlid/11.4822.r.20261104.1901.002

网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

两种手术方法构建子宫内膜异位症大鼠模型的比较与评价研究

施恭宁[1,2]，王雨桐[3]，徐陈琳[1,2]，付欣慧[1,2]，冯晓雨[1,2]，焦 坤[4]，白发平[5]✉，童黄锦[1,2]✉

（1.南京中医药大学附属中西医结合医院，南京 210028；2.中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室，南京中医药大学，南京 210023；3.四川大学华西医院呼吸与危重症医学科，呼吸健康研究所，靶向示踪剂研发实验室，四川大学疾病分子网络前沿科学中心，成都 610041；4.阜阳市食品药品检验检测中心，安徽 阜阳 236000；5.南京上元堂沉香生物科技有限公司，南京 210000）

*通信作者 白发平（1982—），男，硕士，副主任中药师，硕士生导师，研究方向：中药饮片精细化生产及质量标准研究。E-mail：fpbai.1982@126.com 童黄锦（1983—），女，博士，主任药师，硕士生导师，研究方向：中药质量控制及中药临床药学。E-mail：tonghj@jsatcm.com

摘要 目的 本研究旨在比较腹膜内侧缝合法与腹膜外侧放置法两种常用的大鼠子宫内膜异位症（EM）模型构建方法，评价两种模型在病理特征、手术操作等差异。方法 将 21 只 SPF 级雌性 SD 大鼠，随机分为实验组 A（腹膜内侧缝合法）、实验组 B（腹膜外侧放置法）和空白组（n=7）。采用腹膜内侧缝合法与腹膜外侧放置法构建 EM 大鼠模型，通过对比分析两组大鼠异位病灶体积、粘连程度及造模成功率，结合 HE 染色验证异位病灶病理结构，ELISA 检测大鼠血清雌二醇（E2）和炎症因子（IL-6、IL-1β、TNF-α）水平以及 Western blot 检测实验组 A、B 异位内膜与上皮-间质转化（EMT）相关指标 E-cadherin、N-cadherin 及 Vimentin 的蛋白表达，系统评价两种造模方法的差异。结果 实验组 A 造模成功率为 57.14%，实验组 B 造模成功率达 71.43%；HE 染色结果表明，两种方法均能成功构建具有典型子宫内膜组织结构的异位病灶；与实验组 A 相比，实验组 B 大鼠异位病灶体积相对较大、粘连程度较低，差异存在统计学意义（P<0.05）；ELISA 结果表明，与空白组相比，实验组 A、B 大鼠血清 E2 和炎症 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平均显著升高（P<0.05，P<0.01，P<0.001）；实验组 A 与实验组 B 相比差异无统计学意义（P>0.05）;Western blot 结果显示，实验组 B 与实验组 A 相比，N-cadherin 和 Vimentin 表达显著上升（P<0.05，P<0.01），E-cadherin 表达显著下降（P<0.05）。结论 两种造模方法均可成功建立 EM 大鼠模型，并在一定程度上模拟 EM 相关的病理形态改变、高雌激素状态及炎症微环境；与腹膜内侧缝合法相比，腹膜外侧放置法在本研究条件下表现出一定优势，可作为 EM 大鼠造模的优选方法之一。

关键词 子宫内膜异位症；动物模型；异位病灶；大鼠；比较研究

中图分类号 R711.71；R-332；Q95-33 文献标志码 A

Comparison and evaluation of two surgical methods for establishing a rat model of endometriosis

SHI Gongning[1,2], WANG Yutong[3], XU Chenlin[1,2], FU Xinhui[1,2], FENG Xiaoyu[1,2], JIAO Kun[4], BAI Faping[5]✉, TONG Huangjin[1,2]✉

（1. Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjin g, 210028, China;2. State Key Laboratory on Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023;3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Targeted Tracer Research and Development Laboratory, Institute of Respiratory Healthand, Department of Frontiers Science Center for Disease-related Molecular Network, Core Facilities, West China

收稿日期：2026-04-08

基金项目：国家自然科学基金（82305010）；江苏省研究生科研实践创新计划（26CXJH3841）；江苏省高层次人才培养计划（333 工程）培养对象（苏人才（2024）2 号）；2025 年阜阳市重点研究与开发计划项目（FK20253301）；中药制药过程控制与智能制造技术重点实验室开放基金课题（SKL2024Z0109）。

作者简介：施恭宁（2001—），女，在读硕士研究生，研究方向：中药质量控制及中药临床药学。E-mail：sgning@njucm.edu.cn

网络首发时间：2026-11-05 16:47:54 网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.4822.r.20261104.1901.002

Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041;4. Fuyang Food and Drug Inspection and Testing Center, Fuyang 236000;5. Nanjing Inzen Incense Biotechnology Co., Ltd., Nanjing, 210000)

Abstract Objective This study aimed to compare the intra-abdominal wall suture implantation (medial peritoneal suture) method and the extra-abdominal wall non-suture implantation (lateral peritoneal placement) method for establishing rat models of endometriosis (EM), and to evaluate the differences between these two commonly used models in pathological characteristics, surgical procedures, and other relevant aspects. Methods A total of 21 specific pathogen-free female Sprague–Dawley rats were randomly divided into three groups: the suture group, the non-suture group, and a blank control group (n=7 rats/group). EM was established in the suture and non-suture groups using the medial peritoneal suture and lateral peritoneal placement methods, respectively. The differences between the two methods were systematically evaluated by comparing the volumes of ectopic lesions, degrees of adhesions, and modeling success rates. In addition, hematoxylin and eosin (HE) staining was performed to evaluate the histological characteristics of ectopic lesions. Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) were used to measure the serum levels of estradiol (E2) and the inflammatory cytokines interleukin (IL)-6, IL-1β, and tumor necrosis factor (TNF)-α. Western blotting was used to measure the protein expression of the epithelial–mesenchymal transition (EMT)-related markers E-cadherin, N-cadherin, and vimentin in the ectopic endometrium of the suture and non-suture groups. Results The modeling success rate was 57.14% in the suture group and 71.43% in the non-suture group. HE staining showed that both methods induced ectopic lesions with typical histological structures of endometrial tissue. Compared with the suture group, rats in the non-suture group had larger ectopic lesions and a lower degree of adhesion, with statistically significant differences in ectopic lesion volume and adhesion grade between the two model groups (P<0.05). ELISA results showed that, compared with the blank control group, the serum levels of E2 and the inflammatory cytokines IL-6, IL-1β, and TNF-α in both the suture and non-suture groups were significantly elevated (P<0.05, P<0.01, P<0.001, respectively), whereas no statistically significant differences were observed between the model groups (P>0.05). Western blotting results showed that, compared with the suture group, the protein expression levels of N-cadherin and vimentin were significantly higher in the non-suture group (P<0.05, P<0.01), whereas the expression level of E-cadherin was significantly lower (P<0.05). Conclusion Both methods successfully established EM models in rats, partially recapitulating the pathomorphological features, hyperestrogenic state, and inflammatory microenvironment of EM. Compared with the suture method, the non-suture method had certain advantages under the experimental conditions of the study and may be considered a preferred method for establishing rat models of EM.

Key words endometriosis; animal model; ectopic lesion; rat; comparative study

子宫内膜异位症（endometriosis, EM）是影响育龄期女性身心健康的慢性疾病，病理特征为宫腔内子宫内膜组织异位生长于子宫腔及子宫肌层以外部位[1]。数据显示，5%~10% 的育龄女性受 EM 困扰[2]，其中约 60%患者治疗后仍伴随经期疼痛、性交疼痛、慢性盆腔疼痛及不孕等症状，严重影响生活质量及生育功能[3]。此外，异位内膜可诱发局部炎症，导致盆腔粘连、囊肿形成，进一步加重疼痛并增加治疗难度[4]。在众多假说中，桑普森（Sampson）提出的经血逆流种植学说是当前最被广泛接受的一种理论[5]，即在月经期间，部分子宫内膜组织碎片可能通过输卵管逆流进入腹腔，并在卵巢、盆腔腹膜等异位部位种植、存活并继续生长，最终发展成为 EM 病变[6]。EM 发病机制复杂，涉及炎症反应、激素依赖及上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）等多种生物学过程[7,8]。EMT 是具有黏附特性的上皮细胞转化为具有侵袭、迁移能力的间质细胞的过程，该过程的发生伴随着黏附性蛋白（如 E-cadherin）的表达下调和促侵袭、迁移与转移蛋白（如 N-cadherin、Vimentin）的表达上调，表现出恶性生物学行为[9]。

稳定、可重复的动物模型是阐明 EM 发病机制、研发新型治疗策略的核心基础。常用造模方法包括同源移植[10]、异种移植[11,12]、基因编辑[13]等，其中，大鼠因繁殖率高、饲养操作便捷、生理遗传特征与人类相似度较高，成为模型构建的首选实验动物[14]。同源移植模型是将动物子宫内膜组织通过腹腔注射或组织碎片移植方式植入同种受体，根据供体来源差异可分为同源异体移植与同源自体移植[15]。同源自体移植法可有效规避异体移植的免疫排斥反应，单只动物即可完成取材与造模操作，兼具造模简便、经济高效的优势，是目前 EM 基础研究中最主流的造模方案。

腹膜内侧缝合法与腹膜外侧放置法是大鼠 EM 自体移植模型最常用的两种构建方式，通过将大鼠自身的子宫内膜组织转移至其腹膜内侧或腹膜外侧与皮下之间，从而模拟异位子宫内膜的病理状态[16,17]。目前尚无研究在统一的实验体系下，对两种方法的手术操作特征、造模成功率、病灶病理特征、粘连程度及分子水平进行系统性比较。基于此，本研究旨在通过同一实验条件下的平行对照，系统比较腹膜内侧缝合法与腹膜外侧放置法构建 EM 大鼠模型的差异，评估其在手术操作的便利性、模

型的稳定性和病理特征的准确性等指标上的差异，为 EM 基础研究提供可重复的实验模型工具与方法学参考。

1　材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 SD 雌性大鼠 21 只，7~9 周龄，体质量 200~220 g，购自江苏省南通大学[SCXK（苏）2022-0009]。所有实验大鼠饲养于南京中医药大学附属中西医结合医院的屏障环境大鼠笼内[SYXK（苏）2021-0025]，期间自由获取食物和水。屏障环境中室温（22±2）℃，相对湿度 40%~60%，12 h/12 h 光/暗循环。本实验已获得南京中医药大学附属中西医结合医院伦理委员会审查批准（AEWC-20240415-399），实验全过程遵循 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

异氟烷（R510-22，山东安特牧业有限公司）；硫酸庆大霉素注射液（H20045446，上海现代哈森（商丘）药业有限公司）；雌二醇（estradiol，E2）注射液（120032511，合肥新科信动物药业有限公司）；马绒毛膜促性腺激素（equine chorionic gonadotropin，eCG，P9970，北京索莱宝科技有限公司）；氯化钠注射液（H34022483，安徽丰原药业股份有限公司）；10%中性福尔马林溶液（YJ0013，广州永津生物科技有限公司）；碘伏消毒液（KR-DFXD-002，科荣生物科技（上海）有限公司）；灭菌注射用水（H20123337，四川科伦药业股份有限公司）；98%氨基甲酸乙酯（U299635，上海阿拉丁生化科技股份有限公司）；BCA 蛋白浓度测定试剂盒（P0012，上海碧云天生物技术有限公司）；大鼠白细胞介素（interleukin，IL）-6、IL-1β、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor-α，TNF-α）和 E2 ELISA 检测试剂盒（YM-1731A1、YM-1588A1、YM-1721A1、YM-2116A1，南京有梦生物科技有限公司）；E-cadherin、N-cadherin、Vimentin 多克隆抗体（A20798、A3045、A11952SP，武汉爱博泰克生物科技有限公司）；山羊抗兔二抗（G1213，武汉塞维尔生物科技有限公司）。

小动物呼吸麻醉机（美国 Matrx 公司，VMR-Matrx VIP3000）；半自动石蜡切片机（艾普迪实验器材制造（上海）有限公司，HM 340E）；高通量染色机（徕卡显微系统（上海）贸易有限公司，HistoCore SPECTRA ST）；倒置相差显微镜（日本 Olympus 公司，CKX41-A32PH）。

1.3 实验方法

1.3.1 大鼠同步发情的诱导

21 只 SD 雌性大鼠适应性饲养一周后，随机分为实验组 A（腹膜内侧缝合法）、实验组 B（腹膜外侧放置法）以及空白组，每组 7 只。所有大鼠均肌肉注射 20 IU eCG，以诱导大鼠快速发情，使不同个体之间达到相似的雌激素水平。

1.3.2 EM 大鼠模型的构建

注射 eCG 41 h 后，各组大鼠子宫碎片的取材操作一致：开腹，用钝镊分离大鼠的右侧子宫，在靠近上端卵巢及下端子宫体的位置分别结扎。剪下被套扎的右侧子宫角，放入含有 0.9%氯化钠溶液的培养皿中，纵向展开，裁剪为 5 mm×5 mm 的组织碎片。

实验组 A 采用腹膜内侧缝合法实施子宫内膜植入手术。大鼠经诱导麻醉后，备皮并消毒，在其下腹部沿正中线作一 3 cm 切口，使皮下和肌肉层分离。将一 5 mm×5 mm 子宫组织碎片置于腹膜内侧血管丰富处，缝合固定碎片的 4 个顶角，使组织碎片与腹膜紧密贴合，缝合大鼠腹壁与皮肤。实验组 B 采用腹膜外侧放置法实施子宫内膜植入手术。大鼠经诱导麻醉后，备皮并消毒，于下腹部正中线作一 3.0 cm 切口，于腹肌与皮下筋膜层之间，向左侧腹壁方向钝性分离形成皮下隧道，将一 5 mm×5 mm 子宫组织碎片平整置入隧道远端，使内膜面紧贴腹肌，逐层缝合腹壁与皮肤。空白组大鼠行假手术处理，仅开腹完成与实验组一致的子宫角结扎、截取操作，不进行子宫内膜组织的异位种植。

手术过程中，腹腔以无菌 0.9%氯化钠溶液保持湿润，手术均在 20 min 内完成。术后当日起，各组大鼠均肌肉注射硫酸庆大霉素注射液（0.5 mL/d），连续 3 d，伤口每天以碘伏消毒。其中，实验组

A、B 大鼠另肌肉注射 E2 注射液（0.1 mg/kg），连续 7 d，空白组大鼠肌肉注射等量 0.9%氯化钠溶液作为对照。

1.3.3 样本采集

子宫碎片自体移植后第 14 天，取各实验组与空白组大鼠进行腹部取材手术。麻醉后，大鼠腹部备皮，开腹观察，记录各实验组病灶生长情况，完全切除异位内膜组织；部分组织经 10%中性福尔马林固定，剩余组织置于冻存管；随后腹主动脉采血，血液室温静置 1 h 后离心，3500 r/min 离心 15 min，重复 2 次。冻存管内病灶组织与分装后的血清样本迅速置于液氮速冻，之后转移至−80 ℃冰箱保存。

实验组 A、B 分别获得成模大鼠 4 只和 5 只。血清 ELISA 检测时，实验组 B 中 1 只大鼠血清采集量不足，无法完成全部 4 项指标的同步检测，故两组血清 ELISA 实际纳入样本量均为 4；Western blot 检测时，因部分大鼠异位病灶体积过小、总蛋白提取量过少，每组最终纳入 3 只大鼠进行检测。

1.3.4 大鼠异位病灶体积测量

用游标卡尺测量取材病灶的长径、短径与高度，并计算病灶体积，计算公式：$V=\frac{1}{2}a\,b^2$（V：体积，a：病灶长径，b：病灶短径，c：病灶高度），$V\geq 20\ mm^3$ 为入选标准。

1.3.5 大鼠异位病灶粘连评分

腹腔内粘连根据 Blauer 评分系统进行分级。0 分，无粘连；1 分，薄粘连；2 分，一个区域粘附较厚；3 分，广泛粘连；4 分，内脏粘附在腹壁上。

1.3.6 成模标准判定

通过 HE 染色对取材异位内膜组织进行病理学检验，若可观察到子宫内膜腺体、腺上皮细胞、间质细胞及新生血管形成，则提示造模成功。计算公式：成模率=异位病灶例数/造模例数×100%。

1.3.7 HE 染色

将病灶样本进行脱水、石蜡包埋，切片展平并置于载玻片上，将烘干后含有组织切片的载玻片置于高通量染色机中进行 HE 染色，使用倒置相差显微镜观察组织结构。

1.3.8 ELISA 检测血清 E2 及炎症因子水平

按照 ELISA 试剂盒说明书检测各组大鼠血清中 E2 及炎症因子 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 的表达水平，以评价两种造模方法对模型大鼠的影响。

1.3.9 Western blot

取部分异位内膜组织研磨后提取总蛋白，采用 BCA 法测定蛋白浓度。通过 SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白，分离后的目的蛋白转膜并在室温下进行封闭处理，封闭后分别加入 E-cadherin、N-cadherin、Vimentin 兔源性一抗（1∶1000），4 ℃孵育过夜。次日，回收一抗洗涤后加入羊抗兔二抗(1∶3000)，室温孵育 1 h。以 GAPDH 作为内参蛋白，采用 Image J 2.0.2 软件对条带的灰度值进行量化分析。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 27.0 软件与 Origin 2019 软件对数据进行统计处理，计量资料采用平均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，进行单因素方差分析。不同组别异位病灶体积与粘连程度比较采用 Student's t 检验，以 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 EM 大鼠成模率统计

实验组 A 进行 EM 造模的大鼠共 7 只，因感染等原因死亡的大鼠 0 只，术后第 14 天形成典型异位病灶的大鼠 4 只，造模成功率为 57.14%。实验组 B 进行 EM 造模的大鼠共 7 只，因感染等原因死亡的大鼠 0 只，术后第 14 天形成典型异位病灶的大鼠 5 只，造模成功率 71.43%。

2.2 造模后大鼠一般情况

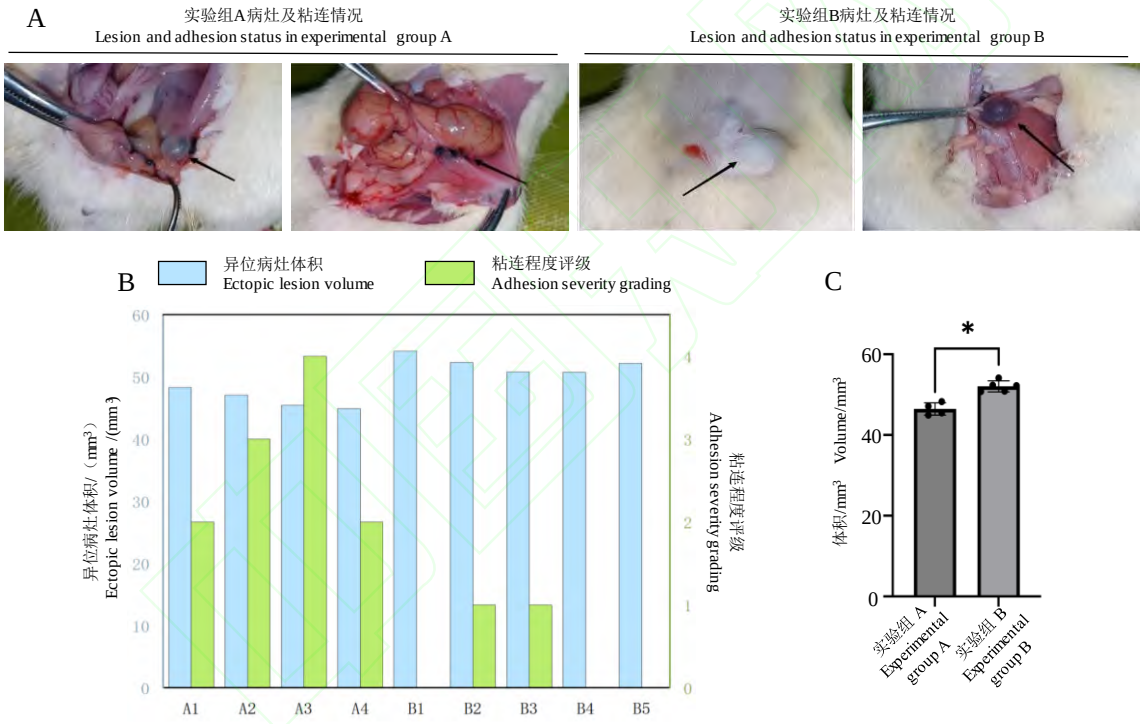
在完整的实验周期内，实验组 A、实验组 B 及空白组大鼠生长状况良好，状态活跃，进食、饮水

及排泄情况正常。整个实验过程中，未出现任何大鼠感染或死亡等异常情况。

2.2.1 各组大鼠异位病灶观察及体积比较

子宫碎片自体移植后第 14 天，实验组 A 与空白组大鼠腹部表面平整，未见异常。实验组 B 部分大鼠腹部出现了明显突起，触摸可感受到球囊状异物。开腹观察，实验组 A 中 3 只大鼠未见明显异位病灶形成，其余 4 只大鼠分别记为 A1、A2、A3、A4，均观察到大小不等的异位病灶，4 只大鼠的异位病灶附着于腹壁内侧肌层处；实验组 B 中 2 只大鼠未见明显异位病灶形成，其余 5 只大鼠分别记为 B1、B2、B3、B4、B5，均观察到大小不等的异位病灶，5 只大鼠的异位病灶附着于腹壁外侧皮下肌层处。实验组 A、B 生成的异位病灶均有显著外观特征，表现为球形或卵圆形囊状结构，实验组 A 相较于实验组 B 颜色更为透明清亮；表面光滑、有弹性，囊内有液体积聚，病灶表面均可观察到新生毛细血管（图 1）。

通过游标卡尺对各组大鼠异位病灶进行测量，结果显示，实验组 A、B 异位病灶体积分别为（46.451±1.332）mm^3 和（52.061±1.230）mm^3，经独立样本 *t* 检验，实验组 B 异位病灶体积显著高于实验组 A（$P<0.05$）。



注：A：大鼠异位病灶及粘连情况（黑色箭头）；B：两组大鼠异位病灶体积及粘连程度评级个体数据分布；C：两组大鼠异位病灶体积比较。与实验组 A 相比，$^*P<0.05$

图 1 两种造模方法大鼠的异位病灶及粘连情况

Note. A, Ectopic lesions and adhesions in rats (black arrow). B, Distribution of individual data points for ectopic lesion volume and adhesion score in rats of each group. C, Comparison of ectopic lesion volume between the two groups. Compared with experimental group A, $^*P<0.05$.

Figure 1 Ectopic lesions and adhesions in rats under two modeling methods

2.2.2 各组大鼠异位病灶粘连情况比较

实验组 A 中，4 只成模大鼠病灶缝合处均与子宫角结扎末端或肠壁发生中度至重度粘连；实验组 B 中，5 只成模大鼠病灶缝合处与周围组织无明显粘连或发生轻度粘连（图 1）；空白组中，7 只大鼠均未见异位病灶形成，腹腔内正常无明显粘连。实验组 B 异位病灶体积略高于实验组 A，两组异位病灶体积与粘连程度评级均具有显著差异（$P<0.05$，表 1）。

表1 各组异位病灶体积与粘连程度比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 1 Comparison of ectopic lesion volume and adhesion degree in each group（$\bar{x} \pm s$）

组别 Groups	异位病灶形态及血管生成 Ectopic lesion morphology and angiogenesis	异位病灶体积 /mm³ Ectopic lesion volume/mm³	粘连程度 Adhesion degree	粘连程度评级 Adhesion degree grading
实验组 A Experimental group A	透明清亮的球形或卵圆形囊状结构，有弹性，囊内有液体积聚；血管丰富 Transparent, clear spherical or oval cystic structures with elasticity and fluid accumulation inside; rich in blood vessels.	46.451±1.332	与子宫角结扎末端或肠壁发生中度至重度粘连 Moderate to severe adhesion to the ligated end of the uterine horn or the intestinal wall	2.750±0.829
实验组 B Experimental group B	颜色较浑浊的球形或卵圆形囊状结构，有弹性，囊内有液体积聚；血管较丰富 Cloudy spherical or oval cystic structures with elasticity and fluid accumulation inside; relatively rich in blood vessels.	52.061±1.230*	与周围组织无明显粘连或发生轻度粘连 No obvious adhesion or mild adhesion to surrounding tissues.	0.400±0.490*

注：与实验组 A 相比，*P<0.05。

Note. Compared with experimental group A, * P<0.05.

2.3 模型大鼠异位病灶病理结构

两组大鼠取材时均可见球形或卵圆形囊状突起病灶；低倍镜下可见典型异位病灶结构；高倍镜下病灶内腺体周围伴有丰富的间质细胞，胞质丰富、腺腔大且完整，并可见明显新生血管形成，提示异位内膜生长状况良好（图 2）。

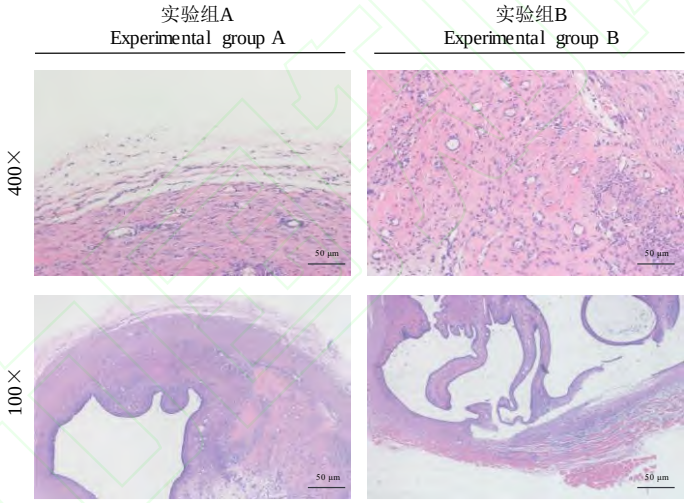
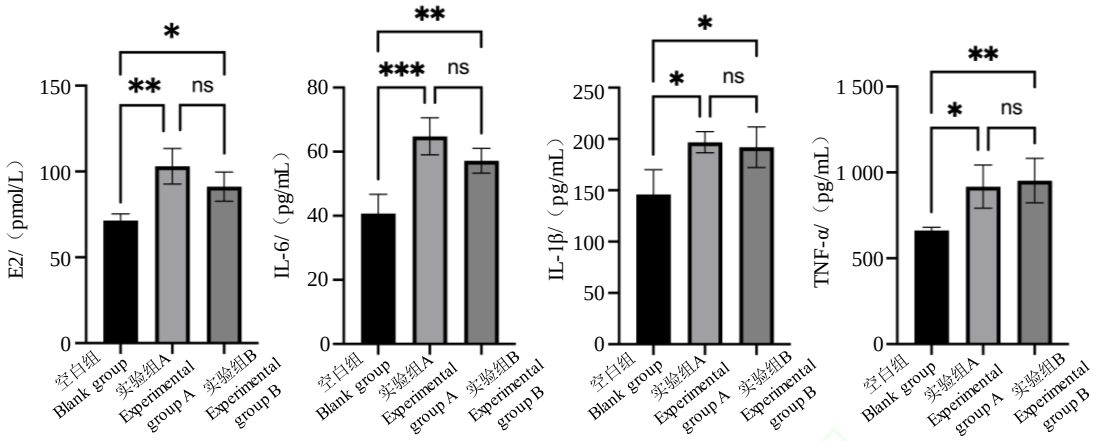


图 2 实验组 A、B 大鼠的异位内膜病理学特征

Figure 2 Pathological characteristics of ectopic endometrium in rats from experimental group A and B

2.4 两种造模方法对模型大鼠血清中 E2 及炎症因子水平的影响

ELISA 检测结果显示，与空白组相比，实验组 A 和实验组 B 大鼠血清中 E2、IL-6、IL-1β 及 TNF-α 水平均显著升高（P<0.05，P<0.01，P<0.001）；实验组 B 与实验组 A 相比，上述指标差异均无统计学意义（P>0.05）。



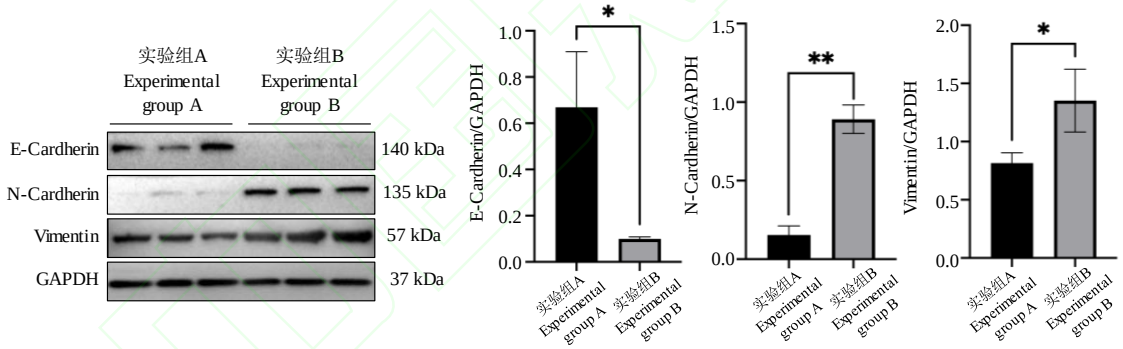
注：与空白组相比，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。

图 3 各组大鼠血清中 E2 及炎症因子（IL-6、IL-1β、TNF-α）水平比较（$\bar{x} \pm s$，n=4）
Note. Compared with the blank group, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$.

Figure 3 Comparison of serum levels of E2 and inflammatory factors (IL-6, IL-1β, TNF-α) in each group of rats（$\bar{x} \pm s$，n=4）

2.5 两种造模方法对模型大鼠 EMT 蛋白表达的影响

Western blot 检测结果显示，实验组 B 与实验组 A 相比，N-cadherin 和 Vimentin 表达显著上升（$P<0.05$，$P<0.01$），E-cadherin 表达显著下降（$P<0.05$，图 4）。



注：与实验组 A 相比，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$。

图 4 实验组 A、B 大鼠的异位内膜 E-cadherin、N-cadherin、Vimentin 蛋白表达比较（$\bar{x} \pm s$，n=3）
Note. Compared with experimental group A, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$.

Figure 4 Comparison of E-cadherin, N-cadherin and Vimentin protein expressions in ectopic endometrium between experimental group A and B rats（$\bar{x} \pm s$，n=3）

3 讨论

本研究围绕大鼠 EM 自体移植模型的两种构建方法——腹膜内侧缝合法与腹膜外侧放置法，展开多维度对比，结果显示两种方法均可成功构建具备典型病理特征的 EM 模型。在造模成功率方面，腹膜外侧放置法组的成功率为 71.43%，略高于腹膜内侧缝合法组的 57.14%。虽然两组在成模率上未显示出明显的统计学优势，但从实际操作角度看，腹膜外侧放置法不需要进行腹腔内缝合，手术步骤相对简化，更有利于提高模型构建效率。相比之下，腹膜内侧缝合法需在腹腔内完成缝合固定，操作过程相对复杂，对术者技术要求更高，也更容易受到腹腔暴露、出血及组织牵拉等因素影响。

HE 染色结果表明，两组病灶均可见完整子宫内膜腺体、间质细胞与新生血管，符合内异症病灶病理标准，提示两种方法均能有效模拟人类 EM 的组织学特征。从粘连程度上比较，腹膜外侧放置法组病灶体积相对更大、粘连程度更轻，提示该方法在维持移植组织活性及减少术后腹腔干扰方面具有一定优势；而腹膜内侧缝合法由于病灶直接位于腹腔内，易与周围脏器、腹壁或子宫角残端发生接触，从而增加粘连形成风险，进而影响病灶生长与后续评估。

EMT 是 EM 发生发展过程中重要的生物学过程之一，表现为上皮细胞失去其上皮黏附特性，并获得间充质细胞的迁移、侵袭能力[18]，在肿瘤细胞增殖、转移和耐药性中具有重要作用[19]。临床研究表明，EM 患者异位组织伴随 EMT 相关标志物的异常表达[20]，故常有学者也将其称为“良性癌”[21]。EMT 发生时，表现为上皮标志物 E-cadherin 的表达下调，以及间质标志物 N-cadherin 和 Vimentin 的表达上调。Western blot 结果进一步显示，相较于腹膜内侧缝合法，腹膜外侧放置法的 N-cadherin 和 Vimentin 表达显著上升，E-cadherin 表达下降，提示该方法所构建的大鼠模型 EMT 特征更为明显。结合病灶外观及粘连情况推测，腹膜外侧放置法由于异位碎片不与腹内脏器直接接触，粘连风险相对较低，更有利于异位病灶的存活和表型稳定；而腹膜内侧缝合法由于在腹腔内进行缝合，异位病灶易与子宫角结扎末端或肠壁发生粘连，在一定程度上影响异位病灶的生长及表型表现。

此外，EM 是一种典型的雌激素依赖性慢性炎症性疾病。基于此，本研究进一步检测了模型大鼠血清 E2 及炎症因子水平。与空白组相比，两种造模方法建立的模型大鼠血清炎症因子水平显著升高，同时，在末次外源性 E2 给药 1 周后仍维持较高血清 E2 水平，提示两种模型均可诱导与 EM 相符的高雌激素及炎症反应状态。同时，实验组 A 与实验组 B 在血清 E2 及炎症因子水平方面差异无统计学意义，提示两种造模方法均能在一定程度上模拟 EM 的雌激素分泌异常和炎症微环境特征，且具有较好的一致性。

综上所述，两种造模方法均可成功构建大鼠 EM 模型，且可在一定程度上模拟 EM 相关的病理形态变化、高雌激素状态及炎症微环境。与腹膜内侧缝合法相比，腹膜外侧放置法表现出更高的成模稳定性、更大的病灶体积及更明显的 EMT 相关蛋白变化，可作为 EM 大鼠造模的优选方法之一。此外，腹膜外侧放置法可在不开腹情况下，从体表观察病灶突起，具备阶段性动态观察的潜力，可根据特定研究需求选择性使用。但本研究仍存在一定局限：一是病灶负荷评价目前主要基于游标卡尺测量的病灶体积，尚未同步记录异位内膜组织湿重；二是未纳入扭体反应等疼痛行为学评价；三是样本量相对有限。未来可在统一实验体系下增加湿重测量与疼痛行为学评价，结合病灶负荷、病理形态及分子标志物开展多维度相关性分析，并通过疾病模拟真实性、操作可行性、病理一致性及实验成本效益等方面的综合评估，为 EM 相关基础研究提供更完善的模型选择依据。

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

参考文献：

[1] Liu J, Han W, Tang J, et al. Senescence-driven remodeling defines an aggressive and immunomodulatory subtype of endometriosis [J]. Aging Cell, 2026, 25(4): e70463.

[2] Blanco L P, Salmeri N, Temkin S M, et al. Endometriosis and autoimmunity [J]. Autoimmun Rev, 2025, 24(4): 103752.

[3] Becker C M, Gattrell W T, Gude K, et al. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review [J]. Fertil Steril, 2017, 108(1): 125-136.

[4] Cofini V, Muselli M, Petrucci E, et al. Factors associated with chronic pelvic pain in women with endometriosis: a national study on clinical and sociodemographic characteristics, lifestyles, quality of life, and perceptions of quality of care, during the COVID-19 pandemic [J]. Womens Health (Lond), 2024, 20: 17455057241227361.

[5] Sampson J A. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation [J]. Am J Pathol, 1927, 3(2): 93-110.43.

[6] Hung S W, Gaetani M, Li Y, et al. Distinct molecular targets of ProEGCG from EGCG and superior inhibition of angiogenesis signaling pathways for treatment of endometriosis [J]. J Pharm Anal, 2024, 14(1): 100-114.

[7] 刘妍， 杨振耀， 王浩贤， 等． 自噬调控子宫内膜异位症作用机制及中药干预研究进展 [J/OL]． 中成药， 2025-12-25． https：//link．cnki．net/urlid/31．1368．R．20251224．1640．004．
Liu Y, Yang Z Y, Wang H X, et al. Research progress on the mechanism of autophagy regulating endometriosis and the intervention of traditional Chinese medicine [J/OL]. Chin Tradit Pat Med, 2025-12-25. https://link.cnki.net/urlid/31.1368.R.20251224.1640.004.

[8] 齐嘉泽， 杨新宇， 张丽美， 等． 补肾温阳化瘀方调节 Notch1/Twist1 介导的上皮-间质转化治疗子宫内膜异位症的机制研究 [J]． 中国比较医学杂志， 2026， 36（1）： 1-11．
Qi J Z, Yang X Y, Zhang L M, et al. Mechanism of Bushen Wenyang Huayu formula in regulating Notch1/Twist1 mediated epithelial-mesenchymal transition in the treatment of endometriosis [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(1): 1-11.

[9] 薛源， 林雪艳， 徐歌， 等． 低氧诱导因子-1α 在子宫内膜异位症患者血清中的表达和对在位子宫内膜间质细胞上皮-间质转化的

影响 [J]. 山东大学学报（医学版）， 2021， 59（2）： 41-47.
Xue Y, Lin X Y, Xu G, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1α in the serum of patients with endometriosis and its effect on epithelial mesenchymal transition of eutopic endometrial stromal cells [J]. J Shandong Univ Health Sci, 2021, 59(2): 41-47.
[10] 唐俐， 张翼， 吴璐璐， 等. HIF-1α/HO-1 信号通路介导的桂枝茯苓丸抑制子宫内膜异位症铁死亡的分子机制 [J]. 中国实验方剂学杂志， 2025， 31（16）： 1-11.
Tang L, Zhang Y, Wu L L, et al. Molecular mechanism mediated by HIF-1α/HO-1 signaling pathway of Guizhi fulingwan in suppressing ferroptosis in endometriosis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2025, 31(16): 1-11.
[11] 熊诗思， 续俊杰， 赵绍杰， 等. 子宫内膜异位症啮齿类动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报， 2025， 33（12）： 1847-1855.
Xiong S S, Xu J J, Zhao S J, et al. Research progress on rodent animal models for endometriosis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(12): 1847-1855.
[12] Tejada M Á, Santos-Llamas A I, Fernández-Ramírez M J, et al. A reassessment of the therapeutic potential of a dopamine receptor 2 agonist (D2-AG) in endometriosis by comparison against a standardized antiangiogenic treatment [J]. Biomedicines, 2021, 9(3): 269.
[13] Wilson M R, Holladay J, Chandler R L. A mouse model of endometriosis mimicking the natural spread of invasive endometrium [J]. Hum Reprod, 2020, 35(1): 58-69.
[14] Yang H, Du M, Chyn G M, et al. Endometrial diseases: a summary of small experimental animal model [J]. Biol Reprod, 2025, 113(2): 237-256.
[15] Cao Y, Ye Q, Zhuang M, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits angiogenesis in a rat model of endometriosis through the VEGFR-2-mediated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0186520.
[16] 祝洁， 薛晓鸥， 贺稚平， 等. 基于 p38 MAPK 通路探讨乌丹丸对子宫内膜异位症寒凝血瘀证巨噬细胞极化的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志， 2022， 28（24）： 105-113.
Zhu J, Xue X O, He Z P, et al. Effect of Wudan pill on polarization of macrophages in endometriosis with cold congeal and blood stasis syndrome based on p38 MAPK pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(24): 105-113.
[17] 秦翠梅， 聂晓博， 王炎， 等. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨三棱莪术及配伍干预大鼠子宫内膜异位症的配伍研究 [J]. 中药药理与临床， 2022， 38（1）： 134-139.
Qin C M, Nie X B, Wang Y, et al. Compatibility Analysis of sparganii rhizoma and curcumae rhizoma on Endometriosis in Rats Based on JAK2/STAT3 Signaling Pathway [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Medica, 2022, 38(1): 134-139.
[18] Zhang K, Dong Y, Li M, et al. *Clostridium butyricum* inhibits epithelial-mesenchymal transition of intestinal carcinogenesis through downregulating METTL3 [J]. Cancer Sci, 2023, 114(8): 3114-3127.
[19] Zhang N, Ng A S, Cai S, et al. Novel therapeutic strategies: targeting epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(8): e358-e368.
[20] 张翼， 吴璐璐， 唐俐， 等. 基于炎症-上皮间质转化相关血清标志物探讨桂枝茯苓丸联合地诺孕素治疗子宫内膜异位症的临床疗效研究 [J]. 海军军医大学学报， 2026， 47（4）： 538-545.
Zhang Y, Wu L L, Tang L, et al. Clinical efficacy of Guizhi Fuling pill combined with dienogest in treating endometriosis: focusing on mechanism of inflammation-epithelial-mesenchymal transition-related serum markers [J]. Acad J Nav Med Univ, 2026, 47(4): 538-545.
[21] 陈丹妮， 丁志玲， 梁松平， 等. 子宫内膜异位症的中医研究进展 [J]. 世界中医药， 2025， 20（8）： 1424-1428.
Chen D N, Ding Z L, Liang S P, et al. Research progress on traditional Chinese medicine in endometriosis [J]. World Chin Med, 2025, 20(8): 1424-1428.