

大麻素受体在子宫腺肌病在位内膜中的表达^{*}

汪 沙 段 华^{**} 沈 雪

(首都医科大学附属北京妇产医院妇科微创中心, 北京 100006)

【摘要】 目的 研究大麻素受体 CB1 和 CB2 在子宫腺肌病患者在位内膜及非腺肌病患者子宫内膜组织中表达的差异。**方法** 选择 2017 年 7 月 ~ 2018 年 12 月因弥漫型子宫腺肌病行全子宫切除术的 45 例为腺肌病组 (增殖期 23 例, 分泌期 22 例), 同期因宫颈疾病切除子宫的 34 例非子宫腺肌病患者 (宫颈上皮内瘤变 III 级 16 例, 宫颈癌 I A 期 18 例) 作为对照组 (增殖期 22 例, 分泌期 12 例), 通过免疫组化二步法和实时荧光定量 PCR 技术检测 2 组子宫内膜 CB1、CB2 蛋白及 mRNA 的表达水平。**结果** ①CB1 蛋白在腺肌病组增殖期、分泌期在位内膜中表达量均低于对照组 (均 $P = 0.000$)。腺肌病组 CB1 蛋白在增殖期与分泌期的表达差异无统计学意义 ($P = 0.101$), 而对照组增殖期低于分泌期 ($P = 0.009$)。②CB2 蛋白在腺肌病组增殖期、分泌期在位内膜中表达量均低于对照组 ($P = 0.011, 0.000$)。2 组 CB2 蛋白的表达均在增殖期低于分泌期 (均 $P = 0.000$)。③CB1 mRNA 在腺肌病组增殖期、分泌期在位内膜中的表达量均低于对照组 (均 $P = 0.000$)。腺肌病组 CB1 mRNA 在增殖期与分泌期的表达差异无统计学意义 ($P = 0.238$), 而对照组增殖期低于分泌期 ($P = 0.000$)。④CB2 mRNA 在腺肌病组增殖期、分泌期在位内膜中的表达量均低于对照组 (均 $P = 0.000$)。2 组 CB2 mRNA 的表达均在增殖期低于分泌期 (均 $P = 0.000$)。**结论** 腺肌病子宫在位内膜中大麻素受体 CB1 和 CB2 的表达均下调且 CB1 的表达失去周期性变化, 提示大麻素受体可能参与腺肌病的发生发展。

【关键词】 子宫腺肌病; 大麻素受体; CB1; CB2; 子宫内膜

文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2021)09-0817-05

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2021.09.011

Expression of Cannabinoid Receptors in the Eutopic Endometrium in Patients With Adenomyosis Wang Sha, Duan Hua, Shen Xue. Department of Minimally Invasive Gynecology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China

Corresponding author: Duan Hua, E-mail: duanhua@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To observe the differences of expression of cannabinoid receptors CB1 and CB2 in endometrial samples derived from adenomyosis patients and non-adenomyosis patients. **Methods** From July 2017 to December 2018, 45 cases of diffuse adenomyosis undergoing hysterectomy were enrolled as the adenomyosis group (23 cases in the proliferative phase and 22 cases in the secretory phase). Another 34 cases of non-adenomyosis (16 cases of cervical intraepithelial neoplasia grade III and 18 cases of cervical carcinoma stage I A) in the same period were enrolled as the control group (22 cases in the proliferative phase and 12 cases in the secretory phase). The expression levels of protein and mRNA of CB1 and CB2 in the endometrium of the two groups were detected by immunohistochemistry and real-time PCR. **Results** ①The expression levels of CB1 protein in the eutopic endometrium during the proliferation and secretory phases of the adenomyosis group were lower than those of the control group (both $P = 0.000$). The expression of CB1 protein in the endometrium of the adenomyosis group was not significantly different between proliferation and secretion phase ($P = 0.101$). In the control group, the expression of CB1 protein in the endometrium during the proliferation phase was lower than during the secretion phase ($P = 0.009$). ②The expression levels of CB2 protein in the eutopic endometrium during the proliferation and secretory phases of the adenomyosis group were lower than those of the control group ($P = 0.011$ and 0.000). The

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金 (81571412); 首都医科大学附属北京妇产医院中青年学科骨干培养专项 (FCYY201920); 首都医科大学临床医学高精尖学科建设项目 (1192070309)

^{**} 通讯作者, E-mail: duanhua@ccmu.edu.cn

expression levels of CB2 protein in both groups were significantly lower in the proliferation phase of endometrium than in the secretory phase (both $P = 0.000$). ③The expression levels of CB1 mRNA in the eutopic endometrium during the proliferation and secretory phases of the adenomyosis group were lower than those of the control group (both $P = 0.000$). The expression of CB1 mRNA in the adenomyosis group was not significantly different between the proliferation and secretory phases ($P = 0.238$), while in the control group, that during the proliferation phase was lower than the secretory phase ($P = 0.000$). ④The expression levels of CB2 mRNA in the proliferation and secretory phases endometrium of the adenomyosis group were lower than those of the control group (both $P = 0.000$). The expression levels of CB2 mRNA in both groups were lower in the proliferative phase than in the secretory phase (both $P = 0.000$).

Conclusion The expressions of CB1 and CB2 decrease in the eutopic endometrium and the CB1 loses its cyclic variation in the eutopic endometrium in adenomyosispatients, suggesting that cannabinoid receptors may participate in the pathogenesis of adenomyosis.

【Key Words】 Adenomyosis; Cannabinoid receptor; CB1; CB2; Endometrium

子宫腺肌病是指具有生物活性的子宫内膜腺体和间质侵入子宫肌层所致的局灶性或弥漫性病变^[1],是妇科常见的难治性疾病,主要表现为痛经、月经异常和不孕。子宫腺肌病的病因机制尚不明确,虽然基底内膜腺体内陷学说指出子宫内膜基层可能因妊娠或外力机械等因素受损,为子宫内膜进入肌层生长提供条件,但是在位内膜侵入肌层并生长的方式目前还不甚清楚^[2]。

内源性大麻素系统(endocannabinoid system, ECS)由一系列内源性生物活性脂质(也称为内源性大麻素)、特异性内源性大麻素受体和负责内源性大麻素合成、转运和降解的酶组成^[3,4]。大麻素受体是存在于细胞膜或细胞质内的可与内源性大麻素结合促其在体内发挥生物学作用的一类特殊蛋白质,现公认的主要包括 1 型大麻素受体(cannabinoid receptor 1, CB1)和 2 型大麻素受体(cannabinoid receptor 2, CB2)两种类型,均属于非特异性 G 蛋白耦联受体家族^[4]。

已有研究报道 ECS 参与子宫内膜异位症细胞增殖凋亡的调节、细胞侵袭和迁移、免疫炎症状态、病灶神经支配和疼痛的感知等^[5,6]。此外,还被证实可影响多种肿瘤的血管生成过程和纤维化疾病的纤维化进程^[7,8]。然而,关于 ECS 在子宫腺肌病发生发展中的作用鲜有报道。为此,本研究初步通过检测 ECS 的主要成分 CB1 和 CB2 受体在子宫腺肌病患者在位内膜中的表达情况,并与正常子宫内膜组织中大麻素受体的表达水平进行对比,以探讨大麻素受体对腺肌病发生的潜在作用。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本研究经我院医学伦理委员会批准(2016 - KY - 012 - 01),患者信息采集及标本收集均于

术前获得患者充分知情同意并签署知情同意书。

选择 2017 年 7 月 ~ 2018 年 12 月 45 例因弥漫型子宫腺肌病于我院妇科微创中心行全子宫切除术的子宫内膜标本为腺肌病组,组织病理诊断弥漫型子宫腺肌病,无子宫内膜病变;同期 34 例因宫颈疾病(宫颈上皮内瘤变Ⅲ级 16 例,宫颈癌 I A 期 18 例)切除子宫的子宫内膜标本作为对照,组织病理诊断宫颈疾病,无子宫腺肌病,无子宫内膜病变。2 组均排除盆腔炎、生殖系统发育异常等疾病,排除合并内分泌、免疫代谢性疾病,排除术前 3 个月内曾使用性激素类药物治疗或宫内节育器。

子宫腺肌病组 45 例,对照组 34 例。2 组年龄分别为(46.0 ± 3.8)岁(37 ~ 53 岁)和(44.2 ± 5.0)岁(32 ~ 53 岁)($t = 1.820, P = 0.078$)。子宫腺肌病组中子宫内膜处于增殖期 23 例,分泌期 22 例,对照组增殖期 22 例,分泌期 12 例($\chi^2 = 1.460, P = 0.227$)。2 组子宫体积分别为(255.5 ± 205.3)mm³和(83.9 ± 44.2)mm³($t = 7.922, P = 0.000$)。

1.2 方法

1.2.1 组织取材 2 组子宫切除后立即由专人进行组织取材,于无菌条件下自子宫前壁“Y”形剖开,两侧直达宫角,留取宫腔在位内膜 $1.0 \text{ cm} \times 1.0 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm}$,用生理盐水冲洗去掉血液后分为两份,一份置于 10% 中性福尔马林溶液中 24 小时用于制备石蜡切片,另一份置入液氮中迅速转移至 $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存用于提取 RNA。

1.2.2 免疫组化二步法染色检测 CB1 和 CB2 蛋白表达 组织标本常规固定脱水、石蜡包埋,连续 $4 \text{ }\mu\text{m}$ 切片制片。切片于 $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 烤片 2 h,二甲苯及梯度乙醇常规脱蜡,乙二胺四乙酸(EDTA)高压修复抗原,3% H₂O₂ 去离子水阻断内源性过氧化物酶,3% 山羊血清封闭,轻轻甩掉封闭液,在切片上滴加

磷酸缓冲盐溶液 (PBS) 按一定比例配好的一抗 (CB1 稀释比例 1:300;CB2 稀释比例 1:100),4 ℃ 孵育过夜。滴加即用型免疫组化试剂盒中的多聚酶结合物和放大剂,室温孵育,二氨基联苯胺 (DAB) 避光显色,镜下观察染色情况;苏木素复染,常规脱水、透明、中性树胶封片。阴性对照以磷酸盐缓冲液代替一抗进行孵育。由 2 位观察者对染色结果进行盲式阅片,苏木素染细胞核为蓝色,DAB 显出的阳性表达为棕黄色。通过 Image pro plus 6.0 图像分析软件对免疫组化结果进行分析,在 400 倍视野下检测内膜组织阳性染色部位的平均光密度值 (mean optical density,MOD) 进行定量分析。

1.2.3 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测 CB1 和 CB2 mRNA 表达 应用 RNA 提取试剂盒 (日本 Takara 公司) 提取细胞总 RNA,以 10 μl 体系反转录合成 cDNA,并进行 PCR 反应扩增。CB1 和 CB2 及内参照磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH) 基因序列通过 Gene Bank 获得。引物设计和合成由上海生工生物科技有限公司完成,引物序列见表 1。qRT-PCR 反应采用 7500 Real Time PCR 仪 (美国 ABI 公司),扩增反应采用三复孔。PCR 扩增参数:95 ℃、10 min,1 个循环;94 ℃、30 s,55 ℃、60 s,72 ℃、30 s,共 40 个循环。生成定量标准曲线图,计算机软件分析循环阈值 (Ct 值),通过 $2^{-\Delta Ct}$ 相对定量法^[9],计算目的基因 mRNA 的相对表达量, $\Delta Ct = Ct$ (目的基

因) - Ct (内参基因)。每个样品重复 3 次,取 3 次平均值。

表 1 qRT-PCR 技术检测 CB1 和 CB2 的引物序列	
基因	引物序列 (5' - 3')
CB1	上游引物 5' - CCTAGATGGCCTTGCAGATACC - 3'
	下游引物 5' - GAATGTCATTTGAGCCCCACGTA - 3'
CB2	上游引物 5' - CAGGTCAAGAAGGCCTTTGC - 3'
	下游引物 5' - GCATAGATGACAGGGTTGACCAT - 3'
β-actin	上游引物 5' - TGCCGACAGGATGCAGAAG - 3'
	下游引物 5' - CTCAGGAGGAGCAATGATCTTGA - 3'

1.2.4 统计学方法 采用 GraphPad Prism 8.3.0 软件进行统计分析。计量资料采用 Shapiro-Wilk 检验,均符合正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 子宫内膜中 CB1 和 CB2 蛋白的分布 不论是腺肌病组还是对照组,CB1 蛋白除了子宫内膜腺上皮细胞外,还表达于间质细胞,但在子宫内膜腺上皮的表达强于间质。分布主要在细胞浆,呈棕黄色颗粒 (图 1)。与 CB1 蛋白类似,CB2 蛋白亦广泛表达于 2 组子宫内膜组织中,以子宫内膜腺上皮的表达为最强,主要分布在细胞浆,呈棕黄色颗粒 (图 2)。

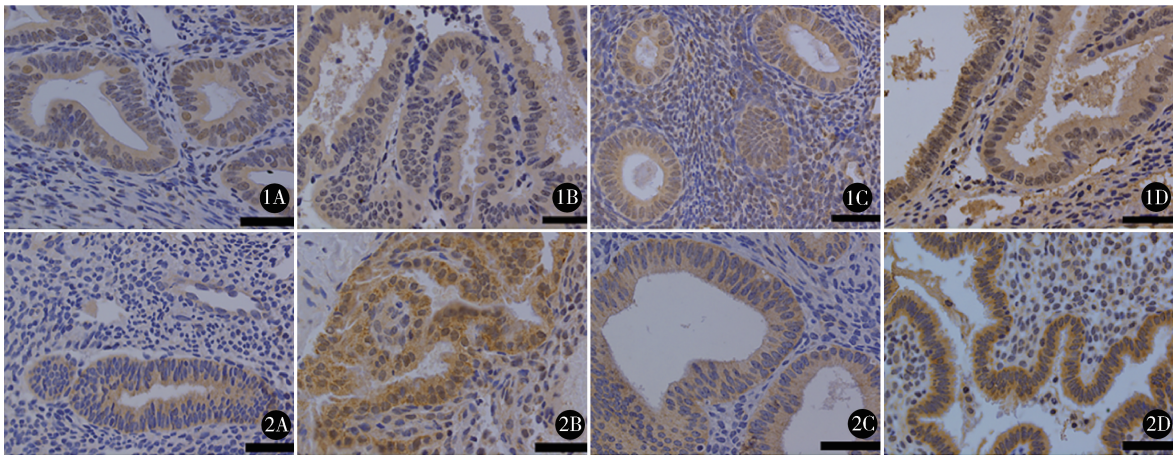


图 1 CB1 蛋白的免疫组化染色:A、B 分别为增殖期和分泌期的腺肌病组在位内膜,C、D 分别为增殖期和分泌期的对照组正常内膜,棕黄色颗粒为阳性染色 (×400,标尺 5 μm) 图 2 CB2 蛋白的免疫组化染色:A、B 分别为增殖期和分泌期的腺肌病组在位内膜,C、D 分别为增殖期和分泌期的对照组正常内膜,棕黄色颗粒为阳性染色 (×400,标尺 5 μm)

2.2 2 组 CB1 和 CB2 蛋白表达的比较 2 组 CB1、CB2 蛋白表达的比较见表 2。CB1 蛋

白在腺肌病组增殖期、分泌期在位内膜中表达量 (MOD 值) 均低于对照组;腺肌病组 CB1 蛋白在增

殖期与分泌期的表达差异无统计学意义,而对照组增殖期低于分泌期。CB2 蛋白在腺肌病组增殖期、分泌期在位内膜中表达量均低于对照组;2 组 CB2 蛋白的表达增殖期均低于分泌期。

表 2 2 组 CB1 蛋白、CB2 蛋白表达量 (MOD 值) 的比较

组别	CB1 蛋白 MOD 值				CB2 蛋白 MOD 值			
	增殖期	分泌期	t 值	P 值	增殖期	分泌期	t 值	P 值
腺肌病组	0.13 ± 0.01 (n = 23)	0.14 ± 0.02 (n = 22)	1.677	0.101	0.14 ± 0.02 (n = 23)	0.18 ± 0.02 (n = 22)	6.707	0.000
对照组	0.15 ± 0.02 (n = 22)	0.17 ± 0.02 (n = 12)	2.787	0.009	0.16 ± 0.03 (n = 22)	0.25 ± 0.04 (n = 12)	7.426	0.000
t 值	4.271	4.180			2.642	6.843		
P 值	0.000	0.000			0.011	0.000		

2.3 2 组 CB1 和 CB2 mRNA 表达的比较

2 组 CB1、CB2 mRNA 相对表达水平的比较见表 3。CB1 mRNA 在腺肌病组增殖期、分泌期在位内膜中的表达量均低于对照组;腺肌病组 CB1 mRNA 在增殖期与分泌期的表达差异无统计学意义,而在对照组中增殖期低于分泌期。CB2 mRNA 在腺肌病组增殖期、分泌期在位内膜中的表达量均低于对照组;2 组 CB2 mRNA 的表达增殖期均低于分泌期。

表 3 2 组 CB1、CB2 mRNA 相对表达水平的比较

组别	CB1 mRNA				CB2 mRNA			
	增殖期	分泌期	t 值	P 值	增殖期	分泌期	t 值	P 值
腺肌病组	0.07 ± 0.02 (n = 23)	0.13 ± 0.04 (n = 22)	1.196	0.238	0.04 ± 0.01 (n = 23)	0.15 ± 0.03 (n = 22)	15.760	0.000
对照组	0.15 ± 0.03 (n = 22)	0.24 ± 0.04 (n = 12)	7.975	0.000	0.18 ± 0.03 (n = 22)	0.31 ± 0.05 (n = 12)	9.650	0.000
t 值	11.740	8.152			25.500	11.360		
P 值	0.000	0.000			0.000	0.000		

3 讨论

3.1 CB1 和 CB2 与腺肌病发生发展的关系

目前有关 ECS 在子宫腺肌病中的研究有限。本研究结果显示,与正常子宫内膜相比,不论是增殖期还是分泌期,大麻素受体 CB1 和 CB2 在子宫腺肌病患者的在位内膜中的表达均下降,提示 ECS 可能参与腺肌病的发生发展。Resuehr 等^[10]的研究也显示 CB1 的表达在对照组的分泌期最高,不论在增殖期还是分泌期,CB1 的表达在子宫内膜异位症的内膜组织中最低。

有关 ECS 在生殖领域中的研究表明,ECS 可能受性激素的影响^[11,12]。Di Blasio 等^[13]通过文献综述了影响大麻素活性的脂肪酸酰胺水解酶 (FAAH)、N 酰基磷脂酰乙醇胺 - 磷脂酶 D (NAPE-PLD) 以及大麻素受体 CB1 和 CB2 在女性生殖系统中的表达水平都随着性激素而变化。这些报道与我们观察到的正常内膜中 CB1 和 CB2 的表达呈月经周期性差异一致。ECS 的这种周期性改变对正常生育功能的维持至关重要^[14]。

3.2 CB1 和 CB2 参与腺肌病发生发展的过程和临床意义

子宫腺肌病通常被认为是一种雌激素依赖性疾

病,主要病理特征为炎性、纤维化、神经血管生成和子宫收缩异常^[15]。多项研究证实大麻素受体在炎症调节中起着重要作用^[16,17]。Iuvone 等^[18]的研究显示,大麻素受体存在于炎性子宫内膜组织中,且 CB2 的选择性活化与子宫内膜炎症中的一氧化氮释放过程有关。ECS 和免疫系统之间的相互作用可能会影响胚胎植入过程中有关生物进程的调节^[19,20]。ECS 可通过调节细胞因子、趋化功能和增殖能力参与多种免疫细胞系的调节,而这些免疫细胞对于维持正常的妊娠非常重要^[21]。基于上述证据和我们观察到的结果,我们推测在子宫腺肌病的子宫内膜组织中 CB1 和 CB2 的表达降低可能与免疫炎症状态改变及腺肌病相关性不孕有关。

此外,动物研究已经证实 CB1 和 CB2 的上调可以选择性地抑制子宫肌层的自发性收缩,如果在人的子宫中存在类似的机制,那么子宫腺肌病患者中存在的异常子宫收缩亦可以通过激活这 2 种受体来缓解^[22]。至于前面提到的子宫腺肌病的其他病理特征,亦有研究证实针对大麻素受体 CB1 或 CB2 的靶向治疗,可以在多种纤维化疾病中发挥抗纤维化的作用^[23]。大麻素受体也被证实参与肿瘤的血管生成和侵袭进程^[7]。此外,有研究显示 CB1 受体在子宫内膜异位症的动物模型中可以促进子宫内膜异

位神经支配和异位病灶的生长^[24]。

本研究中我们还观察到大麻素受体 CB1 和 CB2 在子宫腺肌病的表达并不完全一致, CB2 在腺肌病组和对照组都存在孕激素依赖性, 表达量在分泌期高于增殖期, 而 CB1 的表达在子宫腺肌病的内膜组织中失去月经周期性改变。这一点与 Resuehr 等^[10]的报道一致, 他们认为内膜 CB1 的表达呈孕激素依赖性, 而在子宫内膜异位症病人中该月经周期性差异被打断。通过与 CB2 的对比, 我们所观察到的子宫腺肌病内膜中 CB1 丧失了月经周期性改变可能表明它在腺肌病的发病机制中比 CB2 发挥着更为重要的作用。本研究为进一步明确子宫腺肌病的病理机制提供理论依据, 同时也为延缓子宫腺肌病发生发展提供潜在治疗靶点。

本研究也存在一些局限性: 首先, 这只是一项初步的观察性研究, 尚需更多功能性研究来验证 CB1 在子宫腺肌病发病机制中的作用; 其次, 样本量的不足可能会掩盖一些潜在的差异。因此, 更大样本量的功能性研究有助于进一步阐明这一问题。

参考文献

- 1 董千靖, 段 华, 郑德璇, 等. 子宫腺肌病患者子宫肌层纤维化程度与痛经的相关性. 中华妇产科杂志, 2018, 53(10): 689–693.
- 2 汪 沙, 段 华, 张 颖, 等. 17 β -雌二醇对子宫腺肌病患者子宫内层-肌层交界区平滑肌细胞钙通路调节的研究. 中华妇产科杂志, 2015, 48(5): 876–878.
- 3 Balsevich G, Petrie GN, Hill MN. Endocannabinoids: effectors of glucocorticoid signaling. Front Neuroendocrinol, 2017, 47: 86–108.
- 4 Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. Biol Psychiatry, 2016, 79(7): 516–525.
- 5 Han H, Liang X, Wang J, et al. Cannabinoid receptor 1 contributes to sprouted innervation in endometrial ectopic growth through mitogen-activated protein kinase activation. Brain Res, 2017, 1663: 132–140.
- 6 Sanchez AM, Vigano P, Mugione A, et al. The molecular connections between the cannabinoid system and endometriosis. Mol Hum Reprod, 2012, 18(12): 563–571.
- 7 Navarrete C, Garcia-Martin A, DeMesa J, et al. Cannabinoids in metabolic syndrome and cardiac fibrosis. Curr Hypertens Rep, 2020, 22(12): 98.
- 8 Fraguas-Sánchez AI, Martín-Sabroso C, Torres-Suárez AI. Insights into the effects of the endocannabinoid system in cancer: a review. Br J Pharmacol, 2018, 175(13): 2566–2580.
- 9 Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method. Nat Protoc, 2008, 3(6): 1101–1108.
- 10 Resuehr D, Glore DR, Taylor HS, et al. Progesterone-dependent regulation of endometrial cannabinoid receptor type 1 (CB1-R)

- expression is disrupted in women with endometriosis and in isolated stromal cells exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). Fertil Steril, 2012, 98(4): 948–956. e1.
- 11 Maia J, Almada M, Silva A, et al. The endocannabinoid system expression in the female reproductive tract is modulated by estrogen. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017, 174: 40–47.
 - 12 Schander JA, Correa F, Bariani MV, et al. A role for the endocannabinoid system in premature luteal regression and progesterone withdrawal in lipopolysaccharide-induced early pregnancy loss model. Mol Hum Reprod, 2016, 22(11): 800–808.
 - 13 Di Blasio AM, Vignali M, Gentilini D. The endocannabinoid pathway and the female reproductive organs. J Mol Endocrinol, 2013, 50(1): R1–9.
 - 14 Correa F, Wolfson ML, Valchi P, et al. Endocannabinoid system and pregnancy. Reproduction, 2016, 152(6): R191–R200.
 - 15 Hao M, Liu X, Guo SW. Adenomyosis in mice resulting from mechanically or thermally induced endometrial-myometrial interface disruption and its possible prevention. Reprod Biomed Online, 2020, 41(5): 925–942.
 - 16 Elliott DM, Singh N, Nagarkatti M, et al. Cannabidiol attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis through induction of myeloid-derived suppressor cells. Front Immunol, 2018, 9: 1782.
 - 17 Oláh A, Szekanecz Z, Bíró T. Targeting cannabinoid signaling in the immune system: “high”-ly exciting questions, possibilities, and challenges. Front Immunol, 2017, 8: 1487.
 - 18 Iuvone T, De Filippis D, Di Spiezio Sardo A, et al. Selective CB2 up-regulation in women affected by endometrial inflammation. J Cell Mol Med, 2008, 12(2): 661–670.
 - 19 Sen A, Kushnir VA, Barad DH, et al. Endocrine autoimmune diseases and female infertility. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10(1): 37–50.
 - 20 Cui N, Wang C, Zhao Z, et al. The roles of anandamide, fatty acid amide hydrolase, and leukemia inhibitory factor on the endometrium during the implantation window. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 8: 268.
 - 21 Bambang KN, Lambert DG, Lam PMW, et al. Immunity and early pregnancy events: are endocannabinoids the missing link? J Reprod Immunol, 2012, 96(1–2): 8–18.
 - 22 Pagano E, Orlando P, Finizio S, et al. Role of the endocannabinoid system in the control of mouse myometrium contractility during the menstrual cycle. Biochem Pharmacol, 2017, 124: 83–93.
 - 23 Zhou L, Zhou S, Yang P, et al. Targeted inhibition of the type 2 cannabinoid receptor is a novel approach to reduce renal fibrosis. Kidney Int, 2018, 94(4): 756–772.
 - 24 Sanchez AM, Quattrone F, Pannese M, et al. The cannabinoid receptor CB1 contributes to the development of ectopic lesions in a mouse model of endometriosis. Hum Reprod, 2017, 32(1): 175–184.

(收稿日期: 2021–03–31)

(修回日期: 2021–07–26)

(责任编辑: 王惠群)