

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.23.008

复方醋酸棉酚片联合独一味胶囊对大鼠无排卵型功能失调性 子宫出血的改善作用及其作用机制*

赵璟文¹ 邵迎春² 范可辽^{1Δ} 石晓琳¹ 刘振国¹

(1 西北妇女儿童医院药剂科 陕西 西安 710003; 2 陕西省中医药大学附属医院产科 陕西 咸阳 712000)

摘要 目的:探讨复方醋酸棉酚片联合独一味胶囊对大鼠无排卵型功能失调性子宫出血的改善作用及其作用机制。**方法:**将 40 只雌性 SD 大鼠随机均分成两组(空白组和模型组),采用给大鼠连续 21 d 灌胃戊酸雌二醇的方法制备无排卵型功能失调性子宫大鼠模型。模型大鼠制备成功后,按随机法再均分成模型组、阳性组和治疗组,其中阳性组和治疗组分别灌胃给予相应的药物,空白组和模型组灌胃等体积的生理盐水,各组均连续灌胃 7 d。计算各组大鼠的子宫系数,采用酶联免疫吸附法测定大鼠血清中雌二醇(estradiol, E₂)和孕酮(progesterone, P)水平,采用免疫组化法测定大鼠子宫内膜组织中两个蛋白(matrix metalloproteinases-9, MMP-9 和 vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达量。**结果:**模型组大鼠血清中的 P 水平比空白组显著性减少($P<0.05$),子宫内膜组织中的 MMP-9 和 VEGF 表达量比空白组均显著性升高($P<0.05$)。给药后,治疗组和阳性组大鼠血清中的 P 水平均显著高于模型组($P<0.05$),大鼠子宫内膜组织中的 MMP-9 和 VEGF 表达量均显著低于模型组($P<0.05$),治疗组与阳性组之间无显著性差异($P>0.05$)。**结论:**复方醋酸棉酚片联合独一味胶囊对无排卵型功能失调性子宫出血具有明显的改善作用,其机制可能与调控子宫内膜 MMP-9 和 VEGF 的表达量有关。

关键词:复方醋酸棉酚片联合独一味胶囊;戊酸雌二醇;无排卵型功能失调性子宫出血;子宫内膜增生;MPP-9;VEGF

中图分类号:R-33;R711.52;R271.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)23-4436-05

Improvement of Compound Gossyl Acetate Tablets Combined with Duiyiwei Capsules on Anovulatory Dysfunctional Uterine Bleeding Induced by Estradiol Valerate in Rats*

ZHAO Jing-wen¹, TAI Ying-chun², FAN Ke-liao^{1Δ}, SHI Xiao-lin¹, LIU Zhen-guo¹

(1 Department of Pharmacy, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710003, China;

2 Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, 712000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the improvement and mechanism of Compound gossyl acetate tablets combined with Duiyiwei capsules on anovulatory dysfunctional uterine bleeding induced by estradiol valerate in rats. **Methods:** A total of 40 female SD rats were randomly divided into two groups (blank group and model group). The anovulatory dysfunctional uterine model was prepared by giving rats estradiol valerate by gavage for 21 consecutive days. After the model rats were successfully prepared, they were divided into model group, positive group and treatment group according to the random method, in which the positive group and treatment group were given corresponding drugs by gavage respectively, and the blank group and model group were given the same volume of normal saline by gavage, and each group was given continuous gavage for 7 days. The uterine coefficients of each group were calculated. The serum estradiol (E₂) and progesterone (P) levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the expression levels of matrix Metalloproteinases-9 (MMP-9) and vascular growth factor (VEGF) in the endometrial tissues were measured by immunohistochemistry. **Results:** The serum Level of P in the model group was significantly lower than that in the blank group ($P<0.05$), and the expression levels of MMP-9 and VEGF in the endometrial tissues were significantly higher than that in the blank group ($P<0.05$). After administration, the serum P level of rats in both the treatment group and the positive group was significantly higher than that in the model group ($P<0.05$), and the expression levels of MMP-9 and VEGF in the endometrial tissues of rats were significantly lower than that in the model group ($P<0.05$). There was no significant difference between the treatment group and the positive group ($P>0.05$). **Conclusion:** Compound gossypin acetate tablet combined with Duiyiwei capsule can significantly improve anovulatory dysfunction uterine bleeding, and the mechanism may be related to the regulation of the expression levels of MMP-9 and VEGF in endometrium.

Key words: Compound gossyl acetate tablets combined with Duiyiwei capsules; Estradiol valerate; Anovulatory dysfunctional uterine bleeding; Endometrial hyperplasia; MMP-9; VEGF

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2019SF-219)

作者简介:赵璟文(1982-),女,本科,主管药师,研究方向:合理用药,电话:13891885902, E-mail:happytiger2021@163.com

Δ 通讯作者:范可辽(1980-),女,本科,主管药师,研究方向:合理用药,电话:15319484296, E-mail:109973612@qq.com

(收稿日期:2021-01-07 接受日期:2021-01-27)

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R711.52; R271.1 Document code: A

Article ID:1673-6273(2021)23-4436-05

前言

复方醋酸棉酚片是由醋酸棉酚、氯化钾、维生素 B1、维生素 B6 组成的复方制剂,临床用于治疗子宫功能性出血、子宫肌瘤并月经过多和子宫内膜异位症,抑制激素生物作用效果迅速^[1]。独一味胶囊是一种含有多组分的中成药,具有止血止痛、增强机体细胞免疫力的作用^[2]。

无排卵型功能失调子宫出血是功能失调子宫出血疾病的一类,具有高发生率、高复发率的特征,其临床表现为功能失调性子宫内膜脱落、性激素水平失调和子宫内膜增生^[3]。目前,该病的发病机制尚未明确,治疗方法多种多样,中医常采用中成药进行治疗,西医常采取激素治疗、子宫内膜消融术以及子宫切除进行治疗^[4]。无排卵型子宫出血阶段发生在青春期、生育期和绝经过渡期三个阶段,这三个阶段的治疗方式也不尽相同,但均先予进行止血,随后进行调经的方式。对于青春期无排卵型子宫出血,首先采用孕激素撤退法短效复方口服避孕药联合中医辨证出血的方法进行止血,随后用中医、固本复旧、联合孕激素撤退法、短效复方口服避孕药和雌孕激素序贯疗法进行调经。对于生育期的无排卵型子宫出血,首先采用孕激素撤退法、短效复方口服避孕药联合中医辨证出血的方法或者高效合成孕激素联合中医辨证补虚止血的方法止血,随后采用促排卵联合中医调经或者中医联合左炔诺酮宫内缓释系统、短效复方口服避孕药的方法调经。对于绝经过渡期的无排卵型子宫出血,首先采用孕激素撤退法联合中医辨证或者高效合成孕激素联合中医辨证补虚止血的方法止血,随后采用中医固本复旧、联合孕激素撤退法、短效复方口服避孕药、雌孕激素序贯疗法、左炔诺酮宫内缓释系统进行调经。

本研究将西药复方醋酸棉酚片与中成药独一味胶囊进行结合,治疗无排卵型功能失调性子宫出血的大鼠,探讨复方醋酸棉酚片联合独一味胶囊对大鼠无排卵型功能失调性子宫出血的改善作用及其作用机制。

1 仪器与材料

1.1 仪器

高速微量离心机(山东博科科学仪器有限公司);Mk3 酶标仪(上海艾研生物科技有限公司);显微摄像系统(浙江赛德仪器设备有限公司);病理组织漂烘仪(上海精密仪器仪表有限公司);图像分析系统软件(基恩士有限公司)。

1.2 药物

复方醋酸棉酚片(西安北方药业有限公司,批号:国药准字 H61022557);肾上腺色腺片(福州海王福药制药有限公司,批号:国药准字 H35020222);戊酸雌二醇片(拜耳医药保健有限公司广州分公司,批号:国药准字 J20171038);大鼠 E₂ 和 P 试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司);大鼠 MMP-9 和 VEGF 抗体试剂盒及大鼠 MMP-9 和 VEGF 引物(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)。

1.3 实验动物

实验所用大鼠(北京维通利华实验动物技术有限公司提供)共 40 只,体质量为(220±20)g,动物许可证为:SCXK(京)2018-0025。

1.4 方法

1.4.1 分组和造模 按随机法将大鼠分成空白组(10 只)和模型组(30 只),模型组再分为模型组、阳性组和治疗组。造模方法为给模型组大鼠灌胃戊酸雌二醇 2.8 mg/(kg·d)^[5],持续 21 d,空白组按相同时间灌胃生理盐水(与戊酸雌二醇容积相同)。

1.4.2 动物给药 阳性组大鼠每天 1 次灌胃给药 1.25 mg/kg 肾上腺色腺片,治疗组大鼠每天一次灌胃给药 0.02 mg/kg 独一味胶囊溶液和 10.5 mg/kg 复方醋酸棉酚片,空白组和模型组大鼠灌胃等体积的生理盐水,各组分别连续灌胃一周。

1.4.3 计算子宫系数 计算公式为:子宫系数(mg/kg)=子宫质量/大鼠体质量。

1.4.4 E₂ 和 P 在血清中的含量测定 采用化学发光免疫法测定大鼠血清中 E₂ 和 P 的含量。

1.4.5 子宫内膜组织病理学观察 将子宫分别进行固定、脱水、包埋、染色、切片和镜检等步骤,其中固定所用溶液为 10% 甲醛,镜检方法参照已有研究的方法^[6],主要观察子宫内膜中一系列异常病变现象,将有病变的分成三个等级,轻度病变记为一个+,中度病变记为两个+,重度病变记为三个+,无病变的记为一。

1.4.6 MMP-9 和 VEGF 在子宫内膜组织中的表达量 取出处死 SD 大鼠的子宫内膜组织,将其固定、包埋、切片、染色、脱蜡水化、四次孵育、脱水、封胶、分析、观察、读取并记录数据。其中固定所用溶液为 10% 多聚甲醛,包埋所用材料为石蜡,第一次孵育所加溶液为 MMP-9 和 VEGF 一抗,条件为 4℃,过夜;第二次孵育所加溶液为 IgG 生物素标记液,条件为 37℃,0.5 h;第三次孵育所加溶液为 ABC 复合物,条件为 37℃,20 min;第四次孵育所加溶液为 DAB 显色液,条件为 37℃,10 min。

1.5 统计学处理

各组大鼠的两个血清激素水平检测数据和两个蛋白表达量的检测数据用 SPSS 20.0 进行统计分析,不同组数据的对比采用独立样本 t 检验法进行,分析后的数据计量以($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$ 视为具有显著性差异。

2 结果

2.1 复方醋酸棉酚片联合独一味胶囊对大鼠子宫系数的影响

计算所得的各组大鼠子宫系数如表 1 所示,从表中可知,模型组大鼠的子宫系数比空白组大鼠的子宫系数显著性降低($P < 0.05$),阳性组、治疗组大鼠的子宫系数比模型组大鼠的子宫系数均显著性升高($P < 0.05$)。

2.2 复方醋酸棉酚片联合独一味胶囊对大鼠血清雌激素和孕激素水平的影响

各组大鼠血清中 E₂ 和 P 的含量检测结果见表 2,可知模型组大鼠血清中 E₂ 水平与空白组之间无显著性差异($P > 0.05$),模型组大鼠血清中的 E₂ 水平与空白组大鼠血清中的 E₂ 水平

表 1 各组大鼠的子宫系数($\bar{x}\pm s$, n=10)

Table 1 Uterine coefficient of rats in each group ($\bar{x}\pm s$, n=10)

Groups	Uterine coefficient/($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)
Blank group	2.88 ± 0.21
Model group	$1.99\pm 0.53^*$
Positive group	$2.55\pm 0.32^\#$
Treatment group	$2.67\pm 0.22^\#$

Note: $^*P<0.05$ vs blank group; $^\#P<0.05$ vs model group.

也无显著性差异($P>0.05$),但模型组大鼠血清中 P 水平比空白组大鼠血清中 P 水平显著降低($P<0.05$),且阳性组和药物联合治疗组大鼠血清中的 P 水平比模型组大鼠血清中的 P 水平显著升高($P<0.05$)。

2.3 复方醋酸棉酚片联合独一味胶囊对大鼠子宫组织病理学的影响

各组大鼠子宫组织病理图如图 1 所示,可以看出:空白组大鼠的子宫内膜无异常性病变,而模型大鼠的子宫内膜组织出现了一系列的异常病变,如可见明显的水肿,以及坏死的细胞。大鼠给予阳性药和联合药物后,大鼠的子宫内膜一系列异常病变均显著减轻($P<0.05$)。

2.4 复方醋酸棉酚片联合独一味胶囊对大鼠子宫内膜组织中 MMP-9 及 VEGF 表达的影响

如表 4 所示,MMP-9 的表达量在模型大鼠子宫内膜组织中的表达量显著多于空白大鼠子宫内膜组织中的表达量($P<0.05$),同时 VEGF 在模型和空白大鼠子宫内膜组织的表达情况与 MMP-9 相同。模型大鼠灌胃给予阳性药和联合药物后,MMP-9 在给药后两组大鼠子宫内膜组织中的表达量显著少于模型组大鼠子宫内膜组织中的表达量($P<0.05$),同时 VEGF 在模型和空白大鼠子宫内膜组织的表达情况与 MMP-9 相同。

表 2 各组大鼠血清中 E_2 和 P 的含量($\bar{x}\pm s$, n=10)

Table 2 Serum E_2 and P levels of each group ($\bar{x}\pm s$, n=10)

Groups	$E_2(\text{ng/mL})$	P(ng/mL)
Blank group	166.55 ± 16.75	5.22 ± 0.22
Model group	156.55 ± 20.75	$1.99\pm 0.55^*$
Positive group	169.53 ± 14.75	$4.98\pm 0.43^\#$
Treatment group	162.78 ± 13.75	$4.71\pm 0.33^\#$

Note: $^*P<0.05$ vs blank group; $^\#P<0.05$ vs model group.

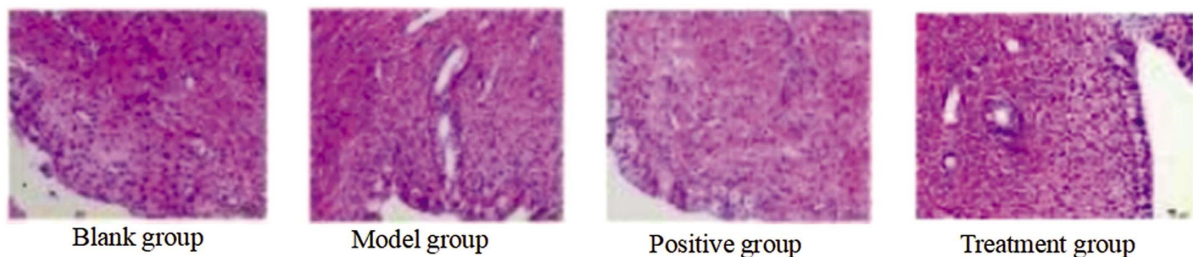


图 1 各组大鼠子宫组织病理图

Fig. 1 Histopathological figure of rat uterus of each group

表 3 各组大鼠子宫组织的子宫系数($\bar{x}\pm s$, n=10)

Table 3 Uterine coefficient of uterine tissues of rats in each group ($\bar{x}\pm s$, n=10)

Groups	Uterine coefficient(mg/g)				P
	-	+	++	+++	
Blank group	11	0	0	0	-
Model group	1	6	4	1	0.00016 *
Positive group	7	3	1	0	0.01886 $^\#$
Treatment group	8	2	1	0	0.01022 $^\#$

Note: $^*P<0.05$ vs blank group; $^\#P<0.05$ vs model group.

3 讨论

子宫内膜是对雌性激素最敏感的效应组织,雌性激素的分泌量与子宫内膜相关的疾病具有相关性,分泌量减少则会引起一系列的子宫内膜组织相关疾病,诸如子宫内膜增生疾病,以

及会诱发子宫脏器系数下降^[7]。本研究中,将戊酸雌二醇灌胃给 SD 大鼠后,出现了与文献报道一致的结果,即子宫内膜出现增生现象,计算所得的子宫系数也随之降低。

无排卵型功能失调子宫出血是功能失调子宫出血的最多见的一种,目前机制还未确切,关于对无排卵型子宫出血机制

表 4 MMP-9 和 VEGF 在各组大鼠子宫组织中的表达量 ($\bar{x} \pm s$, n=10)Table 4 Expression levels of MMP-9 and VEGF in uterine tissues of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, n=10)

Groups	MMP-9(ng/mL)	VEGF(ng/mL)
Blank group	39.56 ± 4.45	45.44 ± 1.45
Model group	66.78 ± 3.22*	77.56 ± 0.33*
Positive group	43.76 ± 7.45 [#]	42.56 ± 0.11 [#]
Treatment group	44.45 ± 6.35 [#]	42.33 ± 0.22 [#]

Note: * $P < 0.05$ vs blank group; [#] $P < 0.05$ vs model group.

的研究有不同的结论,总结可归纳为 7 种,简单来讲是 "三失调,两异常,一因素和一改变"。"三失调"指的是下丘脑-垂体-卵巢轴功能、性激素分泌功能和营养失调,"两异常"指的是子宫内膜螺旋小动脉和血清泌乳素的异常,"一因素"指的是人的心理因素,"一改变"指的是子宫局部微环境的改变。"三失调"的第一种失调,即下丘脑-垂体-卵巢轴功能的失调导致导致无排卵型子宫出血疾病的发生,当下丘脑-垂体-卵巢轴没有具备稳定的周期和反馈机制时,就会导致卵巢中仅有卵泡生成却无足够的雌激素产生的情况,导致黄体难以刺激排卵,进而致使卵泡的生理功能发生退变,引起子宫出血。"三失调"的第二种失调,即性激素分泌功能失调,当单一的雌激素长期分泌过度并持续刺激子宫时,会导致 P 的拮抗作用减弱,一方面会导致子宫内膜不断的增生,甚至会发展成为子宫内膜癌,一方面会导致血管中的酸性酸性多糖不断聚集,产生黏附作用,影响物质之间的交换,造成血管通透性降低和子宫内膜组织坏死,引起子宫出血。"三失调"的第三种失调,即营养失调,当机体的重量过轻时,会导致雌激素分泌缺乏,引起无排卵功能型子宫出血,但当机体过于肥胖时,会导致胰岛素增多,也会引起无排卵型子宫出血。此外,机体缺乏铁蛋白酶时,细胞的活性会变低,子宫内膜的修复功能会变弱,进而引起出血时间过长。"两异常"中的一种异常是子宫内膜螺旋小动脉异常,之所以其异常会导致功能型子宫出血,是因为其异常会干扰子宫内膜微循环功能,从而影响子宫内膜的血管上皮修复功能,同时血管的收缩、舒张、凝血及纤溶功能也会异常,引起子宫出血。"两异常"中的另一种异常是血清泌乳素的异常,由于卵泡滤泡的功能和颗粒细胞产生 P 的功能都离不开血清泌乳素,但多出的血清泌乳素却不利于卵泡的滤过功能和颗粒细胞生成 P 的功能,因此血清中泌乳素水平过高,会引起中枢神经系统对垂体的调控作用失控,从而引起垂体分泌功能紊乱,导致无排卵功能型子宫出血。一因素指的是心理因素与无排卵型子宫出血有关,由于无排卵型子宫出血会给女性带来很大的心理压力,产生精神过度紧张、睡眠质量差、代谢紊乱等不良状态,这种状态下会干扰下丘脑-垂体-卵巢轴功能,使其失去神经调节机制,也可影响脑内神经递质的正常水平,长时间如此会导致机体出现无排卵型子宫出血症状。一改变指的是子宫局部微环境会引起无排卵型子宫出血,子宫微环境的改变涵盖了子宫中生长因子的改变、血管活性物质的改变、MMP-9 的改变以及性激素受体的改变,因为它们参与了无排卵型子宫内膜出血的全过程。相关研究表明,血管破裂与 MMP-9 紧密相关,血管生成的特异性调控因子是 VEGF,因此推测,这两个成分可能与无

排卵型功能失调子宫出血有一定的关联性。MMP-9 是一种基质金属促炎蛋白酶,能降解细胞外基质的胶原和明胶及毛细血管的基底膜、增强细胞之间的粘附性和血脑屏障的通透性^[8-15]。MMP-9 的分泌与机体的 P 水平有关,当机体缺乏 P 时,就会促进 MMP-9 过度分泌,从而降解血管的基底膜,进而发生炎症反应,最后导致异常出血^[16-18]。

VEGR 是血管生成的特异性调控因子,能增强血管通透性、促进血管内皮细胞分裂和迁移,进而刺激血管过度生成,导致异常出血^[19-23]。研究发现,子宫异常出血的程度与 VEGF 的表达程度具有正相关性,子宫出血疾病越严重,VEGF 的表达程度就会越强^[24,25]。此外,VEGR 与 MMP-9 具有表达正相关性,VEGF 表达越强,MMP-9 的活性就越高,表达也越强^[26-28]。而当二者的表达都降低时,血管的渗透性就随着降低,血管的止血作用就随之增强,血管生成的量也随之减少^[29,30]。

本研究结果中,模型组大鼠血清中的 P 水平比空白组大鼠血清中的 P 水平显著降低,而阳性组和药物联合治疗组大鼠血清中的 P 水平比模型组大鼠血清中的 P 水平显著升高。说明复方醋酸棉酚片联合独一味胶囊能提升无排卵型功能失调性子宫出血大鼠体内的 P 水平。目前复方醋酸棉酚片联合独一味胶囊对无排卵型功能失调性子宫出血大鼠的研究还没有报道,郑琪雯^[31]的临床研究与本研究不同,对比分析去氧孕烯炔雌醇片和炔诺酮片治疗无排卵性功能失调性子宫出血的止血效果和不良反应的发生情况,治疗前,两组患者 E₂、P、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)及子宫内膜厚度比较无差异,治疗后,观察组血清性激素水平显著低于对照组,子宫内膜厚度显著高于对照组。

此外,模型组大鼠组织中的 MMP-9 和 VEGF 表达量均显著高于空白组大鼠组织中的 MMP-9 和 VEGF 表达量,给予药物干预后,治疗组和阳性组大鼠组织中的 MMP-9 和 VEGF 表达量均显著低于模型组大鼠组织中的 MMP-9 和 VEGF 表达量,说明复方醋酸棉酚片联合独一味胶囊能降低无排卵型功能失调性子宫出血大鼠体内的 MMP-9 和 VEGF 的蛋白表达量。说明复方醋酸棉酚片联合独一味胶囊在改善子宫内膜增生方面效果显著,进而有效治疗子宫功能型出血疾病,该效果的发挥与子宫中的 MMP-9 和 VEGF 表达量紧密相关。本研究创新性的探究了复方醋酸棉酚片联合独一味胶囊对无排卵型功能失调性子宫出血大鼠的研究机制,推测其机制可能与调控子宫内膜 MMP-9 和 VEGF 的表达量有关,该结论为无排卵型功能失调性子宫出血的治疗提供了药理学基础。本研究也存在一定的不足,结果可能也存在一定的偏倚,没有将复方醋酸棉酚片

联合独一味胶囊应用于临床治疗无排卵型功能失调性子宫出血,后续研究需要将复方醋酸棉酚片联合独一味胶囊用药用于临床,探究其治疗效果和不良反应。

综上,复方醋酸棉酚片联合独一味胶囊对无排卵型功能失调性子宫出血具有明显的改善作用,其机制可能与调控子宫内膜 MMP-9 和 VEGF 的表达量有关。

参考文献(References)

- [1] 高丽娜. 甲硝唑、雌激素联合治疗萎缩性阴道炎的临床疗效[J]. 黑龙江医药科学, 2017, 40(5): 108-109
- [2] 黄翔, 郑燕丹, 钟晓慧, 等. 独一味胶囊联合聚维酮碘治疗牙龈炎的疗效和对炎症反应递质及牙龈的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(7): 1613-1616
- [3] 朱燕华, 杨一新, 孙琰, 等. 妈富隆和米非司酮对围绝经期功能失调性子宫出血患者的临床疗效对比及对性激素的影响[J]. 中国性科学, 2018, 27(4): 70-72
- [4] 杜慧兰. 排卵障碍性异常子宫出血中西医结合诊疗指南[J]. 中西医结合杂志, 2020, 22(4): 391-400
- [5] 陈忠兰, 梁小洁. 宫血宁胶囊联合醋酸甲羟孕酮和戊酸雌二醇治疗青春期功能失调性子宫出血的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(7): 1063-1066
- [6] 三七有效部位对雌激素干预下大鼠子宫内膜止血、修复机制的研究[D]. 长沙, 湖南中医药大学, 2012
- [7] 薛露, 王海丽, 肖林焱, 等. 茜草炭抗雌二醇致大鼠出血倾向的活性部位研究[J]. 中国现代中药, 2016, 18(9): 1114-1119
- [8] Bergers G, Brekken R, McMahon G, et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis [J]. Nature cell biology, 2000, 2(10): 737-744
- [9] Estrada-Gutierrez G, Cappello RE, Mishra N, et al. Increased Expression of Matrix Metalloproteinase-1 in Systemic Vessels of Preeclamptic Women: A Critical Mediator of Vascular Dysfunction [J]. The American Journal of Pathology, 2011, 178(1): 451-460
- [10] Liu H, Wang J, Wang H, et al. Correlation between matrix metalloproteinase-9 and endometriosis [J]. International journal of clinical and experimental pathology, 2015, 8(10): 13399-13404
- [11] Giebel SJ, Menicucci G, McGuire P G, et al. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood-retinal barrier [J]. Lab Invest, 2005, 85 (5): 597-607
- [12] Zheng H, Takahashi H, Murai Y, et al. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma[J]. Anticancer Research, 2006, 26(5 A): 3579-3583
- [13] Rocca A, Tafuri D, Paccone M, et al. Cell Based Therapeutic Approach in Vascular Surgery: Application and Review [J]. Open Med (Wars), 2017, 12: 308-322
- [14] Kowluru RA, Zhong Q, Santos JM. Matrix metalloproteinases in diabetic retinopathy: potential role of MMP-9 [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2012, 21(6): 797-805
- [15] Vaquero J, Zurita M, Cincu R. Vascular Endothelial Growth-Permeability Factor in Granulation Tissue of Chronic Subdural Haematomas[J]. Acta Neurochirurgica, 2002, 144(4): 343-347
- [16] Deligeorgoglou E, Karountzos V. Dysfunctional uterine bleeding as an early sign of polycystic ovary syndrome during adoecoroglou E, Karountzos V. Dysfunctional uterine bleeding as an early sign of polycystic ovary syndrome during ado
- [17] Patel V, Wilkinson EJ, Chamala S, et al. Endometrial thick-ness as measured by transvaginal ultrasound and the corre-sponding histopathologic diagnosis in women with postmeno-pausal bleeding [J]. Int J Gynecol Pathol, 2017, 36(4): 348-355
- [18] 刘少霞. 妈富隆联合小剂量抗孕酮对围绝经期功能失调性子宫出血患者相关细胞因子和激素水平的影响[J]. 医学与哲学, 2017, 38 (10B): 28-30
- [19] 赵娟, 于晓硕, 于晓宇, 等. 血清 MMP-2、MMP-9 及 NT-proBNP 在慢性心力衰竭患者中的表达及相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(35): 73-77
- [20] Mohamed ML, El Behery MM, Mansour SA. Comparative study between VEGF-A and CA-125 in diagnosis and follow-up of advanced endometriosis after conservative laparoscopic surgery [J]. Archives of gynecology and obstetrics, 2013, 287(1): 77-82
- [21] Shi FP, Wang XH, Zhang HX, et al. MiR-103 regulates the angiogenesis of ischemic stroke rats by targeting vascular endothelial growth factor (VEGF)[J]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2018, 21(3): 318-324
- [22] 郭路路, 王伟, 郝敏. VEGF-A 在子宫内膜异位症中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(1): 111-114
- [23] 曹瑾琼. 益气活血汤联合小剂量雌激素治疗围绝经期功能性子宫出血疗效观察及对血清性激素水平的影响[J]. 新中医, 2019, 51(6): 207-209
- [24] Cho S, Choi YS, Jeon YE, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor-1 in endometriosis[J]. Microvascular research, 2012, 83(2): 237-242
- [25] Harris HR, Chavarro JE, Susan M, et al. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study [J]. American Journal of Epidemiology, 2013, 177(5): 420-430
- [26] Zhengde T, Lefeng Z, Yanjun L, et al. Circulating Galectin-3 is Associated With Left Atrial Appendage Remodelling and Thrombus Formation in Patients With Atrial Fibrillation [J]. Heart Lung & Circulation, 2018, 28(6): 923-931
- [27] 黄丽霞, 马利国, 蔡如玉, 等. 子宫内膜异位症患者在位内膜的 MMP-9 和 VEGF 的表达[J]. 海南医学, 2015, 26(23): 3478-3480
- [28] Boroujerdi A, Welser-Alves JV, Milner R. Matrix metalloproteinase-9 mediates post-hypoxic vascular pruning of cerebral blood vessels by degrading laminin and claudin-5 [J]. Angiogenesis, 2015, 18 (3): 255-264
- [29] Andreuzzi E, Colladel R, Pellicani R, et al. The angiostatic molecule Multimerin 2 is processed by MMP-9 to allow sprouting angiogenesis [J]. Matrix Biology, 2017, 64: 40-53
- [30] Martel J, Wu C Y, Peng H H, et al. Mineralo-organic nanoparticles in health and disease: an overview of recent findings [J]. Nanomedicine, 2018, 13(14): 1787-1793
- [31] 郑琪雯, 施英. 去氧孕烯炔雌醇片和炔诺酮片治疗无排卵性功能失调性子宫出血的效果比较 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(21): 5369-5371