

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.17.002

寿胎丸提高子宫树突状细胞的表达改善超促排卵大鼠 子宫内膜容受性*

朱争艳¹ 郭静秋¹ 陈雪梅¹ 刘和宇¹ 宋玉¹ 雷磊^{2Δ}

(1 武汉大学附属同仁医院光谷院区光谷妇科 湖北 武汉 430074; 2 湖南中医药大学中西医结合妇产科教研室 湖南 长沙 410208)

摘要 目的:探究寿胎丸提高子宫树突状细胞的表达改善超促排卵(controlled ovary hyperstimulation, COH)大鼠子宫内膜容受性。**方法:**将大鼠随机分为对照组、模型组、寿胎丸(低、中、高剂量)组,用促性激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a)、尿促性腺激素(human menopausal gonadotropin, HMG)和人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)构建 COH 大鼠模型,寿胎丸低、中、高剂量组采用 2.5、5 和 10 g/kg/d 寿胎丸灌胃。流式检测子宫内膜树突状细胞(Uterine dendritic cell, uDC)表面特异性标记蛋白 OX-62。Western blot 检测 CD34 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白表达。**结果:**与对照组比较,模型组 OX-62 阳性表达率降低,CD34 和 VEGF 表达明显降低($P<0.05$)。与模型组比较,寿胎丸低、中、高剂量组 OX-62 阳性表达率上升,CD34 和 VEGF 表达明显升高,呈剂量依赖性($P<0.05$)。**结论:**寿胎丸提高子宫树突状细胞的表达改善超促排卵大鼠子宫内膜容受性。

关键词:寿胎丸;子宫内膜容受性;辅助生殖技术;子宫树突状细胞;蛋白 OX-62

中图分类号:R-33;R711.6;R242 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)17-3207-05

Shou Tai Wan Improved Endometrial Receptivity in Rats with Controlled Ovarian Hyperstimulation by Increasing Expression of uDC*

ZHU Zheng-yan¹, GUO Jing-qiu¹, CHEN Xue-mei¹, LIU He-yu¹, SONG Yu¹, LEI Lei^{2Δ}

(1 Department of Gynecology, Optics Valley, Tongren Hospital, Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430074, China;

2 Department of Obstetrics and Gynecology, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan, 410208, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of Shou Tai Wan in improvement of endometrial receptivity in rats with controlled ovarian hyperstimulation by increasing the expression of uDC. **Methods:** Rats were randomly divided into control, model, and low, medium and high dose of Shou Tai Wan groups. The intervention groups were treated with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a), urogonadotropin (HMG) and human chorionic gonadotropin (HCG) to establish COH rat model. Low, medium and high dose of Shou Tai Wan groups were treated with Shou Tai Wan 2.5, 5, 10 g/kg/d, respectively. Flow cytometry was used to detect the specific marker protein OX-62 on the surface of uterine dendritic cells(uDC). Western blot was used to detect the proteins expression of CD34 and vascular endothelial growth factor (VEGF). **Results:** Compared with the control group, in the model group, the positive expression rate of OX-62 was decreased, while the expression of CD34 and VEGF were significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the model group, the positive expression rate of OX-62 and the expression of CD34 and VEGF were significantly increased in the low, medium and high dose group of Shou Tai Wan ($P<0.05$). **Conclusion:** Shou Tai Wan improved endometrial receptivity in rats with controlled ovarian hyperstimulation by increasing the expression of uDC.

Key words: Shou Tai Wan; Endometrial receptivity; Artificial reproductive technology; Uterine dendritic cell; OX-62

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R711.6; R242 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)17-3207-05

前言

随着不孕症的发病率上升以及适孕人群生殖能力下降,不孕症已发展为全球性的社会学问题之一^[1,2]。辅助生殖技术(Artificial reproductive technology, ART)作为不孕症的重要治

疗手段之一,也随之得到了较好的发展与应用^[3]。子宫是一种受激素调控的器官,在人类月经周期的大部分时间里,子宫内膜是不允许胚胎粘附的。控制性超促排卵(Controlled ovarian hyperstimulation, COH)作为辅助生殖的重要步骤,是应用药物手段在可控制的范围内诱发多个卵泡发育成熟、受精获得多个可

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(30973771);武汉市卫生和计划生育委员会科研项目(WZ18Q04)

作者简介:朱争艳(1981-),女,硕士,主治医师,研究方向:妇科生殖内分泌,电话:13618601816, E-mail: zzyjulieyan@163.com

Δ 通讯作者:雷磊(1963-),男,博士,教授,研究方向:妇科内分泌,电话:13874804056, E-mail: zzyjulieyan@163.com

(收稿日期:2021-04-02 接受日期:2021-04-25)

供选择的优质胚胎供移植。但是临床研究发现,促排卵药物虽然可以获得较理想的排卵率,但容易降低子宫内膜容受性,阻碍胚胎着床,影响妊娠率,形成高排低孕的情况,导致 ART 的受精率和妊娠成功率徘徊于 30%~40%,显示子宫内膜容受性(Endometrial receptivity, ER)是辅助生殖技术成功与否的关键条件^[4,5]。ER 是指在激素有限的时期内,子宫内膜获得短暂性的卵巢类固醇依赖性状态,允许胚胎侵入与粘附,从而开始妊娠,良好的子宫内膜容受性是胚胎顺利植入的保障^[6]。ER 是 ART 成功与否的关键条件之一,近年来,改善子宫内膜容受性、提高妊娠率已成为生殖医学领域研究的热点^[7]。近年来,通过中药改善子宫内膜容受性的众多研究,均取得了较好的临床疗效和。寿胎丸源自清代名医张锡纯《医学衷中参西录》,由菟丝子、桑寄生、续断和阿胶组成^[8]。已有研究显示寿胎丸可提高 COH 小鼠 ER^[9,10],但其作用机制有待进一步阐述明确。

子宫树突状细胞(Uterine dendritic cell, uDC)在妊娠中具有重要地位, Pollard JW^[11]的研究表明,在移植成功的大鼠中子宫树突状细胞的表达明显增高。Dekel 等人^[12]通过子宫内膜活检使子宫内膜处于轻微炎症状态,提高大鼠子宫树突状细胞的表达从而提高大鼠的子宫内膜容受性。蛋白 OX-62 是子宫树突状子宫表面特异性标记蛋白,可以通过检测蛋白 OX-62 水平来判断子宫树突状细胞的表达水平。本研究通过构建 COH 大鼠模型,探究寿胎提高子宫树突状细胞的表达改善 COH 大鼠子宫内膜容受性,为改善子宫内膜容受性提供参考,现报道如下。

1 试验材料

1.1 试验动物

选择 20 只健康未孕 SPF 级成熟雌性大鼠, 8~10 周龄, 体重 220~250 g; 10 只健康 SPF 级成熟雄性大鼠, 10~12 周龄, 体重 250~300 g, 均由华中农业大学实验动物中心提供。室温(20±2)℃, 动物自由摄食、饮水, 普通饲料喂养。

1.2 试验药物

寿胎丸制备:将颗粒剂菟丝子 160 g、桑寄生 80 g、续断 80 g 及阿胶 80 g(购自北京康仁堂药业有限公司)利用 0.5%羧甲基纤维素加热溶解,搅拌均匀,浓缩后的药液浓度(含生药量)为 1 g/mL 的混悬液, 4℃冰箱保存。

1.3 试验试剂

GnRH-a、HMG 和 HCG 购于马鞍山丰原制药有限公司; OX-62 FITC 购于美国 eBioscience; 甲醛、二甲苯、无水乙醇均购于国药集团化学试剂有限公司。

1.4 研究方法

1.4.1 COH 大鼠模型构建及分组 将 20 只雌性大鼠适应性喂养 3 d 后,按照《动物实验方法学》指导,每日进行大鼠阴道分泌物涂片观察,将连续 2 个动情周期均正常的 20 只大鼠纳入实验。造模前 10 h,禁食,自由饮水。将雌鼠随机分为 5 组:对照组、模型组、寿胎丸低、中、高剂量组,每组 4 只。除对照组外,其他 4 组大鼠于动情周期第 3 d 开始,每日上午 9 时腹腔注射 GnRH-a 13.5 μg/kg, 每天一次,连续注射 9 d。第 9 d 腹腔注射 GnRH-a 同时,注射 HMG 50 IU/kg, 1 次。48 h 后腹腔注射 HCG 900 IU/kg, 1 次。当大鼠阴道分泌物增多,且显微镜下观察

分泌物涂片上有大量的无核角化细胞时,则视为 COH 模型构建成功^[9]。

1.4.2 药物干预 在造模的同时对各组大鼠给予药物干预:寿胎丸低、中、高剂量组大鼠分别进行 2.5、5 和 10 g/kg/d 寿胎丸灌胃(剂量根据成人 70 kg 临床用药剂量换算),动物灌胃容积均为 0.4 mL/20 g, 对照组和模型组大鼠给予等体积蒸馏水, 1 次/d,连续灌胃给药 14 d。造模用药干预结束后,将 20 只雌性大鼠与 10 只雄性大鼠按照 2:1 比例于下午 5 时进行合笼,次日凌晨 8 时检测大鼠阴道分泌物涂片,发现精子或阴栓即认为妊娠第 1 d。未妊娠的雌鼠于晚上 8 时继续按照 2:1 比例与雄鼠合笼。

1.4.3 标本采集 于妊娠第 5 d 时,颈椎脱臼处死大鼠,剖腹取出子宫。分离剥取子宫内膜后,用预冷 PBS 冲洗干净制备子宫内膜细胞悬液。1/3 组织迅速置于 -80℃保存用于 Western blot 检测。剩余 2/3 子宫内膜组织用于制备子宫内膜细胞悬液。

1.4.4 流式检测 子宫内膜组织经过 PBS 漂洗后,剪碎,加入胰蛋白酶进行消化。100 目细胞筛网过滤后,收集子宫内膜细胞悬液。取 100 μL 各组子宫内膜细胞悬液,每管加入 2 μL OX-62 FITC, 4℃避光孵育 45 min。PBS 清洗 3 次,加入 400 μL 流式专用 Buffer 重悬细胞, 4℃避光保存,流式细胞仪上机检测。

1.4.5 Western blot 检测 将内膜组织剪成小碎片后,加入 RIPA 组织裂解液进行裂解,提取组织总蛋白。BCA 法进行蛋白定量,经过 SDS-PAGE 分离后,将蛋白转印至 PVDF 膜上,室温封闭 2 h。加入一抗稀释液(CD34 和 VEGF 稀释比均为 1:1000),室温孵育 1 h, PBST 洗涤 3 次。加入经辣根过氧化物酶标记过的二抗稀释液(稀释比 1:10000),室温孵育 1 h, PBST 清洗 3 次。加入化学发光试剂显色,于全自动化学发光分析仪中进行检测。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件, GraphPad Prism 5 进行数据量化作图,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,均数间两两比较采用 SNK 检验。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 COH 大鼠 uDC 表面标志物 OX-62 表达检测结果

与对照组比较,模型组 OX-62 阳性表达率降低,而经过低、中、高剂量的寿胎丸干预后, OX-62 阳性表达率升高,见图 1。

2.2 COH 大鼠子宫内膜中 CD34 表达检测结果

模型组大鼠子宫内膜组织中 CD34 表达明显低于对照组($P < 0.05$),寿胎丸从低剂量到高剂量干预后, CD34 表达逐渐升高,呈剂量依赖性($P < 0.05$),见图 2。

2.3 COH 大鼠子宫内膜中 VEGF 表达检测结果

模型组大鼠子宫内膜组织中 VEGF 表达明显低于对照组($P < 0.05$),寿胎丸从低剂量到高剂量干预后, VEGF 表达逐渐升高,呈剂量依赖性($P < 0.05$),见图 3。

3 讨论

随着人类辅助生殖技术的发展, COH 的应用越来越广泛。COH 普遍应用于 ART 手术中,可获得理想数目且更加成熟的卵泡^[13],使可供移植的胚胎数目增加。但是体内过高的雌激素

水平降低了子宫内膜的容受性^[14]。本研究中对照组大鼠未经 COH 处理, 子宫树突状细胞的表达明显高于模型组。子宫内膜容受性具有妊娠具有重要意义, 甚至有研究认为在 ART 中子

宫内膜容受性在妊娠中作用占 2/3^[15]。因此, 在 ART 中, 提高子宫内膜的容受性对于提高妊娠率具有重要的意义。

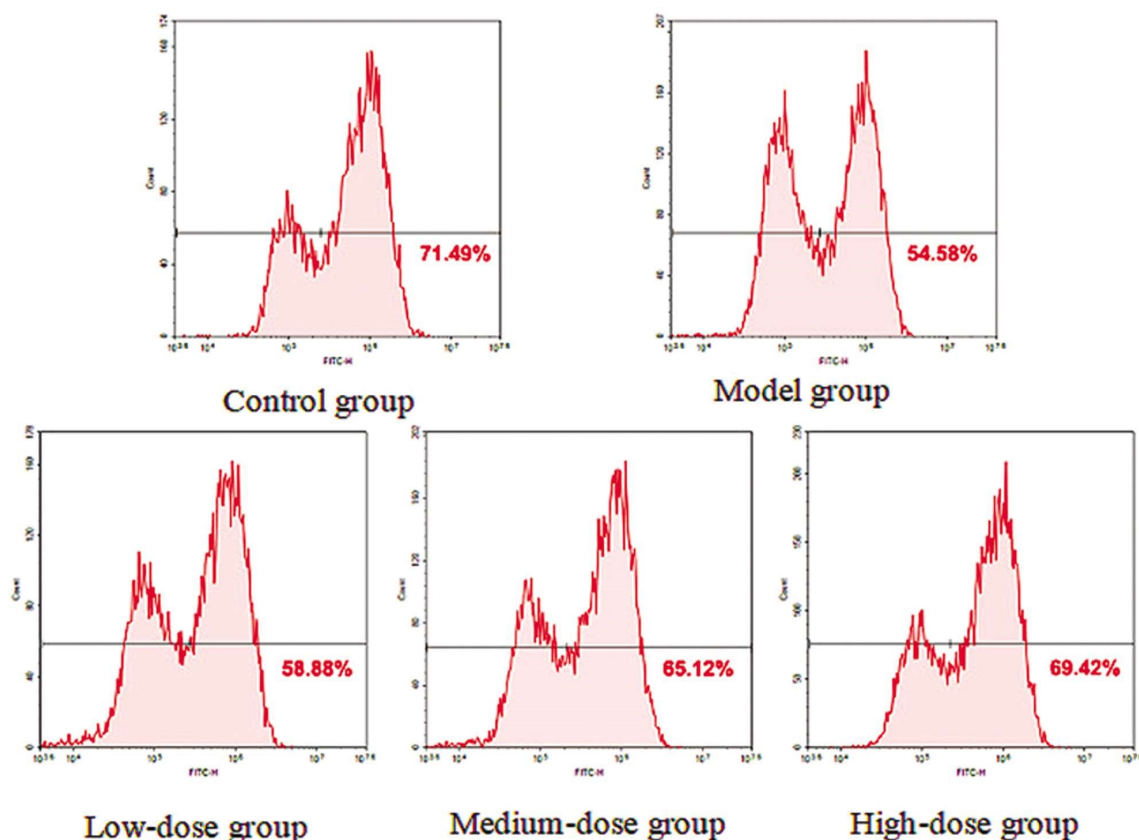


图1 流式检测 uDC 表面特异性标记物 OX-62

Fig.1 Surface specific marker OX-62 of uDC was detected by flow cytometry

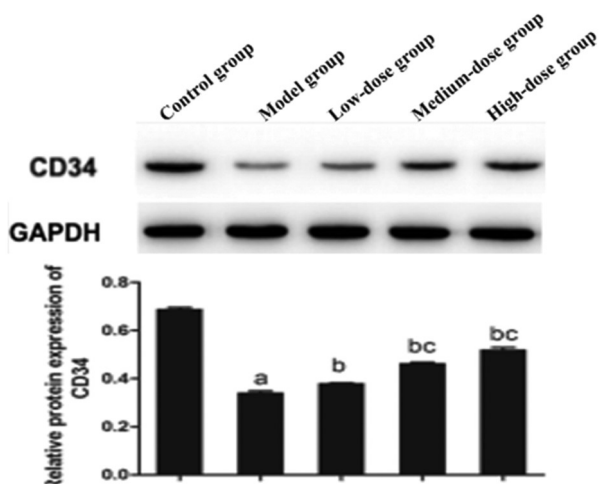


图2 Western blot 检测 CD34 表达水平

Fig.2 Expression of CD34 was detected by Western blot

Note: Compared with the control group, ^a $P < 0.05$; compared with the model group, ^b $P < 0.05$; compared with the low-dose group, ^c $P < 0.05$.

已有的临床及实验研究表明, 中药可以减轻患者的痛苦、最大限度地减少不良反应、改善卵细胞质量和增强子宫内膜的容受能力^[16,17]。近年来关于寿胎丸的研究及应用十分广泛, 其在妇科疾病治疗方面有着广泛的影响, 除流产、月经不调、多囊卵巢综合征等方面外, 也包含了辅助生殖技术^[9,10]。寿胎丸作为补

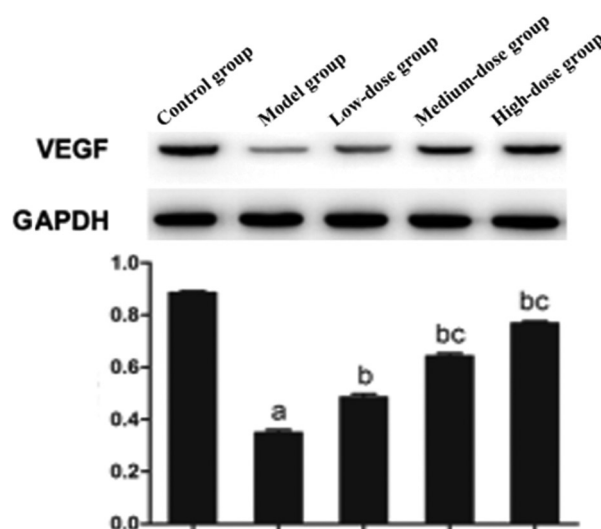


图3 Western blot 检测 VEGF 表达水平

Fig.3 Expression of VEGF was detected by Western blot

肾安胎的基础方, 由颗粒剂菟丝子、桑寄生、续断及阿胶四味药物组成, 能补肾, 固冲, 安胎。方中以菟丝子为君药, 具有平补肾气的功效; 川续断和桑寄生共为臣药, 具有补肝益肾、强筋健骨、强健胎气的功用; 真阿胶为辅药, 乃血肉有情之珍品, 补血益肾, 安胎固冲; 故寿胎丸中四药互相配伍, 补肾固精, 滋阴养

血,相得益彰,顾护胎元,避免胎体滑坠之患。诸药合用,共奏养肾补血、健脾强筋、固本培元、益气安胎之效,终"必无流产之弊"^[18,19]。

子宫树突状细胞在妊娠中具有重要地位。Gnainsky 等研究^[20]通过子宫内膜活检可以显著提高子宫树突状细胞的表达,从而提高子宫内膜的容受性。Mansouri-Attia N^[21]等人研究表明,可以通过上调子宫树突状细胞的表达调节哺乳动物的免疫耐受,从而促进胚胎的发育。徐士儒^[22]等人研究表明,在复发性流产患者的子宫内膜中树突状细胞的表达出现显著的下降。uDC 表面特异性标记蛋白 OX-62 处于高表达状态,研究表明,检测不同发育时期 uDC 的 OX-62 蛋白,可反映 uDC 的发育与活化水平^[23,24]。本研究结果显示与对照组比较,模型组 OX-62 阳性表达率降低,而经过低、中、高剂量的寿胎丸干预后,OX-62 阳性表达率升高。目前国内外对 uDC 表面特异性标记蛋白 OX-62 的研究甚少,因此本研究创新性的纳入 uDC 表面特异性标记蛋白 OX-62 作为观察指标,发现经过寿胎丸干预后,其阳性表达率升高,说明寿胎丸能够提供子宫树突状细胞的表达,增加子宫内膜的容受性,且随着剂量的增加呈依赖性。但是关于寿胎丸剂量的依赖性,已有很多类似的研究,陈丽^[25]的研究观察寿胎丸对控制性促排卵大鼠胚胎着床及雌激素、孕激素的影响,造模后将妊娠大鼠随机分为模型组,寿胎丸低剂量组,寿胎丸中剂量组,寿胎丸高剂量组和黄体酮组,正常组为不给药而自然合笼后妊娠者,结果与正常组比较,模型组的胚泡着床点数,雌二醇(estradiol,E2),孕酮(progesterone,P),雌激素受体(estrogen receptor,ER)及孕激素受体(progesterone receptor,PR)表达均降低;与模型组相比,寿胎丸中、高剂量组及黄体酮组大鼠胚泡着床点数,E2,P,ER,PR 表达均提高,而寿胎丸低剂量组 E2,ER 表达虽提高,但与模型组相比差异无统计学意义。结论显示高剂量寿胎丸能提高促排卵大鼠的胚泡着床点数,其机制可能是提高雌激素、孕激素及其受体的水平,协调子宫内膜的容受性。但不同的是本研究没有对寿胎丸对控制性促排卵大鼠雌激素、孕激素的影响进行探究,后续需要加入此指标进行探究。

VEGF 是一种血管内皮细胞特异而强烈的有丝分裂原,能促进血管内皮细胞分裂、增殖、迁移及促进血管生成的作用^[26]。Meduri^[27]发现 VEGF 及其受体在增殖早期表达较高,而在增殖晚期和分泌早期表达减弱,到分泌中期表达增强,说明 VEGF 及其受体在子宫内膜呈规律性表达,黄体中期 VEGF 及其受体在子宫内膜的高表达可能会增加内膜微血管密度和提高血管通透性,增加子宫内膜对胚胎的容受性。CD34 是血管内皮细胞特异的标记物之一,可作为代表子宫内膜中具备血流灌注及物质交换功能的有效微血管^[28]。本研究结果显示模型组大鼠子宫内膜组织中 CD34、VEGF 表达明显低于对照组,寿胎丸从低剂量到高剂量干预后,CD34、VEGF 表达逐渐升高,呈剂量依赖性。与 Yin Qiaozhi^[29]的研究类似,该学者讨寿胎丸提高控制性超排卵小鼠子宫内膜容受性的作用机制,建立制性超排卵小鼠模型,将其分为模型组,寿胎丸高、中、低剂量组,阿司匹林对照组,同时设正常对照组,与正常对照组比较,模型组,寿胎丸高、中、低剂量组,阿司匹林对照组子宫内膜厚度无明显变化,模型组子宫血管数,内膜 VEGF、VEGFR-1 明显减少。与模型组比

较,寿胎丸高、中、低剂量组,阿司匹林对照组子宫血管数,内膜 VEGF 明显增多,寿胎丸高剂量组,阿司匹林对照组子宫内膜 VEGFR-1 明显增多。结合本研究结果说明寿胎丸使子宫树突状细胞数目增加,从而分泌更多的 CD34 和 VEGF,进而促进子宫内膜的血运^[29]。胚胎植入早期,子宫内膜血管新生活跃,血管新生相关因子表达上调(包括 VEGF),为胚胎的发育和妊娠的维持提供支持^[30]。有临床研究表明^[31,32],在不明原因不孕女性中,子宫内膜 VEGF 水平明显降低。本研究也存在一定的不足,没有深入探究寿胎丸在提高大鼠子宫树突状细胞的表达,从而提高大鼠子宫内膜容受性的具体机制。而且没有做寿胎丸剂量的梯度分析,对剂量的分组没有清晰的界定,后续研究需要对寿胎丸剂量进行梯度研究,寻找最佳的浓度。也没有观察妊娠率及大鼠着床期子宫内膜形态、厚度。这都是后续要深入探究的方向。

本次研究显示,寿胎丸可显著提高大鼠子宫树突状细胞的表达,从而提高大鼠子宫内膜容受性。

参考文献(References)

- [1] Justin S, Brandt, Mayra A, et al. Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: A review of the literature [J]. *Prenat diagn*, 2019, 39(2): 81-87
- [2] Harrison RF, Louvois JD, Blades M, et al. Doxycycline treatment and human infertility [J]. *Lancet* (London, England), 2019, 1 (7907): 605-607
- [3] Ma Qianhong. New progress in assisted reproductive technology [J]. *China Family Planning and Obstetrics and Gynecology*, 2017, 9(1): 4-7
- [4] Xiao ZN, Peng JL, Yang J, et al. Flexible GnRH Antagonist Protocol versus Progesterin-primed Ovarian Stimulation (PPOS) Protocol in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: Comparison of Clinical Outcomes and Ovarian Response [J]. *Contemporary Medical Sciences*, 2019, 39(3): 431-436
- [5] Duan L, Bao S, Li K, et al. Comparing the long-acting and short-acting forms of gonadotropin-releasing hormone agonists in the long protocol of IVF/ICSI Cycles: A retrospective study [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(6): 1037-1042
- [6] Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? [J]. *Fertil Steril*, 2019, 111(4): 611-617
- [7] Eftekhari M, Tabibnejad N, Tabatabaie AA. The thin endometrium in assisted reproductive technology: An ongoing challenge [J]. *Middle East Fertility Society Journal*, 2018, 23(1): 1-7
- [8] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 郑州, 河南人民出版社, 1974
- [9] Yin Qiaozhi, Li Limin, Ning Nan, et al. The effect of Shoutaiwan on endometrial receptivity in mice under controlled ovarian stimulation [J]. *Chinese Journal of Family Planning*, 2016, 24(2): 85-89
- [10] 谭福红, 李楠, 张辉, 等. 寿胎丸对 GnRHa 控制性超促排卵着床期小鼠子宫内膜形态及妊娠结局的影响[J]. *实用妇科内分泌杂志(电子版)*, 2019, 6(6): 70-71+79
- [11] Pollard JW. Uterine DCs are essential for pregnancy [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(12): 3832-3835
- [12] Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, et al. The role of inflammation for a successful implantation [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2014, 72 (2): 141-147

- [13] Ding J, Tan X, Song K, et al. Effect of Controlled Ovarian Hyperstimulation on Puberty and Estrus in Mice Offspring [J]. *Reproduction*, 2017, 154(4): 433-444
- [14] Simón C, Cano F, Valbuena D, et al. Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum oestradiol concentrations in high and normal responder patients[J]. *Hum Reprod*, 1995, 10(9): 2432-2437
- [15] Craciunas L, Gallos I, Chu J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(2): 202-223
- [16] 刘换霞, 陈梅, 谭福红. 中医补肾法在改善子宫内膜容受性中的研究概况[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(01): 233-237
- [17] 耿丹丹, 杜惠兰, 魏学聪, 等. 补肾助孕方, 逍遥丸对超促排卵小鼠围产期妊娠结局和子宫内膜容受性的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(9): 72-79
- [18] 周薇. 寿胎丸治疗体外授精-胚胎移植肾虚证的临床疗效评价及作用机制研究[D]湖南中医药大学, 2017
- [19] Li Nan, Wang Lijun, Zhang Hui. Effect of Shoutaiwan in clomiphene ovulation induction cycle on the endometrium and its receptivity during the implantation window of mice and pregnancy outcome [J]. *Guangxi Medicine*, 2019, 41(11): 55-59+63
- [20] Gnainsky Y, Granot I, Aldo P, et al. Biopsy-induced inflammatory conditions improve endometrial receptivity: the mechanism of action [J]. *Reproduction*, 2015, 149(1): 75-85
- [21] Mansouri-Attia N, Oliveira LJ, Forde N, et al. Pivotal role for monocytes/macrophages and dendritic cells in maternal immune response to the developing embryo in cattle[J]. *Biol Reprod*, 2012, 87(5): e123
- [22] Xu Shiru, Liu Su, Li Yuye, et al. Analysis of the number of endometrial dendritic cells in secretory period in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Chinese Journal of Reproduction and Contraception*, 2018, 2: 89-95
- [23] Eskandarian M, Moazzeni SM. Uterine Dendritic Cells Modulation by Mesenchymal Stem Cells Provides A Protective Microenvironment at The Feto-Maternal Interface: Improved Pregnancy Outcome in Abortion-Prone Mice [J]. *Cell Journal (Yakhteh)*, 2019, 21 (3): 274-280
- [24] Zhou Yijun, Gao Juan, Yang Huamei, et al. Study on the morphology of intestinal mucosa and the development and activation of dendritic cells in rats at different developmental stages[J]. *The Journal of Clinical Pediatrics*, 2008, 26(8): 708-711
- [25] 陈丽, 张娟, 郑翠红, 等. 不同剂量寿胎丸对促排卵大鼠胚胎着床的影响及机制[J]. *华南国防医学杂志*, 2017, 31(1): 1-4
- [26] Lee JH, Parveen A, Do MH, et al. Molecular mechanisms of methylglyoxal-induced aortic endothelial dysfunction in human vascular endothelial cells[J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(5): e1038
- [27] Meduri G, Bausero P, Applanat M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in the human endometrium: modulation during menstrual cycle[J]. *Biology Reprod*, 2000, 62(2): 439-447
- [28] Takashi I, Ueda Y, Wrsdrfer P, et al. Resident CD34-positive cells contribute to peri-endothelial cells and vascular morphogenesis in salivary gland after irradiation [J]. *Journal of Neural Transmission*, 2020
- [29] Dong HX, Zhong ZY, Chen W, et al. Effect of Acupuncture on Endometrial Angiogenesis and Uterus Dendritic Cells in COH Rats during Peri-Implantation Period [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: e3647080
- [30] Wang Jianing, Zhou Ying, Xia Fei. Research progress on endometrial angiogenesis during embryo periimplantation [J]. *Chinese Journal of Reproduction and Contraception*, 2017, 37(3): 240-244
- [31] Selman MO, Al-Hassani WR, Al-Wasiti E, et al. Role of IGF 1, VEGF, Vit. D3 and Vit. B12 in high AMH level in Iraqi Infertile women as criteria to prepare them for IVF[J]. *Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2019, 7(7): 237-240
- [32] Wang L, Lv S, Mao W, et al. Assessment of endometrial receptivity during implantation window in women with unexplained infertility[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(10): 917-921

(上接第 3221 页)

- [25] Singh B, Ronghe AM, Chatterjee A, et al. MicroRNA-93 regulates NRF2 expression and is associated with breast carcinogenesis [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(5): 1165-1172
- [26] Narasimhan M, Patel D, Vedpathak D, et al. Identification of novel microRNAs in post-transcriptional control of Nrf2 expression and redox homeostasis in neuronal, SHSY5Y cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (12): e51111
- [27] Chen L, Li K, Liu Q, et al. Protective effects of raspberry on the oxidative damage in HepG2 cells through Keap1/Nrf2-dependent signaling pathway[J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 133: e110781
- [28] 魏峰, 张锦, 张逸群, 等. miR-599 表达变化对卵巢癌细胞增殖侵袭能力的影响[J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(8): 1220-1224
- [29] 何晶晶, 朱凯. miR-125a-5p 对卵巢癌细胞的增殖迁移和侵袭能力的影响[J]. *安徽医学*, 2019, 40(9): 961-965
- [30] Yang S, Yang R, Lin R, et al. MicroRNA-375 inhibits the growth, drug sensitivity and metastasis of human ovarian cancer cells by targeting PAX2[J]. *J BUON*, 2019, 24(6): 2341-2346