

· 专题笔谈 ·

子宫内膜容受性与胚胎植入及其
中医药治疗的研究进展王 凌^{1,2}

母体与胚胎之间产生的关系是自然界中极为强大的一种联络方式。精卵结合而成的受精卵,在经过一系列细胞分子事件后形成囊胚,并在生物分子网络的严密调控下完成对母体的植入。然而,这一看似顺理成章发生的过程更像是胚胎与母体之间的一场无声“战争”^[1]。母体迫使胚胎证明其是否足以生存于宫内复杂环境,而胚胎也在另一方面“驯导”母体对其产生耐受以保证自身生存。一名正常育龄妇女在一次月经周期中的自然妊娠率不足 30%,即使在辅助生殖技术广泛开展的今天,这一比例仍未能有大幅度提高^[2]。成功的妊娠主要由母胎双方共同决定,即有植入能力的胚胎和具有一定容受性的子宫。本文旨在探讨与子宫内膜容受性相关的激素、评价标志物及中医药的治疗措施。

1 子宫内膜及子宫内膜容受性

子宫内膜是哺乳动物胚胎发育生长的至关键解剖要素,在下丘脑—垂体—卵巢轴及其相关激素调控下,内膜发生动态性的规律变化,包括细胞增生,分化,直至凋亡,并进行组织的迭代更新。内膜组织这一系列复杂变化过程实则是为成功妊娠而准备,而妊娠的重要环节包括胚胎的定位、黏附、侵入以及胎盘的形

成等。子宫内膜容受性及植入窗口期(window of implantation, WOI)的概念首先由 Hertig AT 和 Rock J 在 1956 年提出^[3]。在 20 世纪 90 年代,临床意义上的 WOI 概念随着赠卵模型的使用而被提出,即胚胎必须在一定有限的时间窗内移植入具有良好容受性的子宫内膜^[4]。其后在 1999 年, Wilcox AJ

等^[5]进一步认为,人类的胚胎植入往往出现在排卵后的 8~10 天内。目前我们已经知道,子宫内膜容受性是指子宫内膜接受、容纳胚胎,并成功妊娠的能力。而 WOI 多发生在排卵后分泌期,即月经周期的第 20~24 天,或排卵后大约第 6~10 天,WOI 通常仅持续 4~5 天。根据子宫对胚胎的不同容受性,可将 WOI 进一步分为 3 期:容受前期,容受期,及非容受期。在容受前期,子宫内膜有利于胚胎的发育但尚不具备胚胎植入的条件;而在容受期阶段,子宫内膜可接受具有植入能力的胚胎并介导植入过程;在非容受期,具有植入能力的胚胎无法完成植入过程,且子宫亦不利于胚胎的生存^[6-8]。在人类,容受前期为排卵后 1~7 天,排卵后大约 7~10 天被认为是利于胚胎植入的容受期,其后则为非容受期^[9]。而在小鼠,妊娠第 4 天前(见阴栓为第 1 天)为容受前期,妊娠第 4 天起为容受期,而子宫从妊娠第 4 天下午起进入非容受期^[9]。

2 激素分泌与子宫内膜容受性

子宫内膜对胚胎植入呈容受状态主要是由卵巢分泌的雌孕激素所调控^[10]。有研究已证实,几乎所有哺乳动物的胚胎植入均需要孕激素的参与,而雌激素对于子宫内膜容受性的建立存在种属差异性。目前已知,大鼠和小鼠的胚胎植入依赖雌孕激素的共同调控,而金黄地鼠、仓鼠、豚鼠、兔、猪等动物则不需要雌激素的介导,这可能是由于其胚胎可自行合成分泌雌激素从而启动胚胎植入过程^[11,12]。但对于人类在内的灵长类动物而言,尚无足够证据说明胚胎植入前雌激素是否必须存在^[13]。

雌孕激素的分泌模式在不同物种中亦有所差别。在人类,雌孕激素在月经期黄体萎缩后降至最低水平,其后雌激素在增生期不断分泌增加。随着卵泡逐渐发育,雌激素分泌在排卵期达到第一个峰值并持续 48 h,其后下降。排卵后黄体形成并发育成熟,其同时分泌雌孕两种激素,使子宫内膜发生分泌期变化。排卵后 7~8 天孕激素达到高峰,而雌激素达到第二个高峰。两者在分泌期末随着黄体的萎缩而逐渐分泌减

基金项目:上海市“科技创新行动计划”自然科学基金项目(No. 20ZR1409100);上海市医学引导类项目(No. 18401902200)

作者单位:1. 复旦大学附属妇产科医院暨妇产科研究所,上海市女性生殖内分泌相关疾病重点实验室(上海 200011); 2. 复旦大学中西医结合研究院(上海 200040)

通讯作者:王 凌, Tel: 021-63455050 转 8271, E-mail: dr.wangling@fudan.edu.cn

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210126. 136

少,直至下一周期的重新开始^[14]。而在小鼠,其排卵前的动情前期几乎不分泌孕激素,但存在一个排卵前雌激素高峰;在排卵(即小鼠交配)后的第1~2天,雌孕激素均维持在较低水平;其后随着黄体的形成,孕激素的分泌迅速增加(第3~4天),雌激素也在妊娠第4天出现第二个高峰,即黄体期雌激素峰^[8,15]。研究者已通过小鼠的延迟植入模型进一步验证雌孕激素对于建立子宫内膜容受性的重要作用。如果在妊娠第4天早上雌激素峰到来之前将妊娠小鼠的卵巢摘除并给予外源性孕激素,则小鼠不能完成正常的胚胎植入,子宫与胚胎均维持休眠状态;假若此后继续给予孕激素,则这一休眠状态可持续数日;假如同时给予少量雌激素,则胚胎可重新发生植入反应^[15-17]。

3 中医药治疗改善子宫内膜容受性低下

子宫内膜容受性的评价主要涉及超声形态学、组织形态学、分子生物学、基因组学等多个方面。组织形态学上常用的评价标志物为胞饮突,在分子生物学方面则主要为一些细胞因子及生长因子如白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)、IL-1、肝素结合性表皮生长因子(heparin-binding epidermal growth factor, HBEGF)、集落刺激因子-1(colony stimulating factor, CSF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白1(insulin-like growth factor binding protein-1, IGFBP-1)、角质化细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)等,以及细胞黏附分子如整合素 $\alpha v \beta 3$ 、粘蛋白1(mucin-1, MUC-1),还有激素及其受体。在基因组学方面的评价标志物则包括同源异型基因(homeobox, HOX)、miRNA等。

中医学认为,肾为先天之本,藏精气而主生殖,女子生殖生理的全过程主要是以“肾”为中心,子宫内膜容受性低下的主要病机在于肾气不足,胞脉不畅。临床上多采用补肾活血法、补肾健脾法、温肾暖宫法、疏肝解郁法等,但“肾主生殖”,补肾始终是治疗主则。以下将就近年来常用的改善子宫内膜容受性的中医药治疗方法结合经典的评价标志物做一概述。

3.1 中医药治疗对胞饮突的作用

胞饮突是子宫内膜腔上皮细胞顶端的胞质突起,其仅在子宫内膜容受期出现并可于电镜下观察到^[18,19]。大鼠的胞饮突数量在妊娠第4天起开始增加,并在第5天达到峰值,而在植入后期其数量急剧减少^[20]。胞饮突的这一动态变化呈孕激素依赖性,并且高剂量的雌激素可以拮抗这一作用^[21,22],提示胞饮突的形成与子宫内膜容受性的获得具有相似的激素调节模式。因而胞饮突是反映子宫内膜容受性较合

适的组织形态学指标。

陈美佳^[23]采用补肾化痰法观察其对PCOS大鼠胞饮突发育及子宫内膜容受性的作用,结果发现与模型对照组比较,中药高剂量组胞饮突处于成熟期,中剂量组胞饮突处于发育晚期,表现为大量发育快成熟的胞饮突,低剂量组胞饮突处于发育初期,数量多;提示补肾化痰法通过促进胞饮突发育建立良好的子宫内环境,发挥改善子宫内膜容受性的效应。耿丹丹等^[24]研究补肾助孕方、逍遥丸对超促排卵小鼠妊娠结局和子宫内膜容受性的影响。结果显示,补肾组、疏肝组小鼠胞饮突发育接近正常组,妊娠数及胚胎着床数较模型组增加,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)蛋白及其mRNA表达,子宫组织匀浆内一氧化氮含量均升高,说明补肾助孕方、逍遥丸通过上述途径改善小鼠妊娠结局及内膜容受性。李秀然^[25]的研究表明,助孕增膜方对肾虚胚胎着床障碍小鼠着床窗口期子宫内膜胞饮突的发育有改善作用,子宫内膜在妊娠第4、5天表达大量发育中或发育完全的胞饮突。

3.2 中医药治疗对LIF的作用

LIF是在雌激素刺激下子宫内膜腺上皮分泌的一种旁分泌因子^[26]。LIF属于白介素-6家族成员,它在胚胎植入的黏附和侵入阶段均有着重要作用^[27]。LIF mRNA的表达随女性月经周期而变化,其在增生期表达较低,进入分泌中期后转录表达明显上升,到分泌中晚期时LIF mRNA含量达到峰值,且这一变化与WOI较吻合^[28]。LIF对于子宫内膜容受性的建立是不可或缺的,LIF基因缺陷小鼠可受孕,但其囊胚无法完成植入和发育,而将囊胚移植入正常假孕小鼠则可顺利发育直至出生^[26,29,30]。

姜北等^[31]研究痛愈舒颗粒对寒凝血瘀型子宫内膜异位症大鼠窗口期LIF表达的影响,免疫组化结果显示,与模型组比较,各治疗组窗口期子宫内膜LIF染色明显加深,染色面积增大,积分高密度值明显升高,说明痛愈舒颗粒可有效改善子宫内膜中LIF的表达,从而提高子宫内膜容受性,提高受孕率。杨斌等^[32]通过羟基豚灌胃建立肾虚合并着床障碍型子宫内膜大鼠模型,观察补肾助孕方对肾虚薄型大鼠子宫内膜容受性的影响。结果提示,中药组子宫内膜厚度增加,腺体增多,间质疏松呈蜕膜样改变,LIF、雌激素、孕激素表达水平提高,从而改善子宫内膜容受性。

3.3 中医药治疗对整合素 $\alpha v \beta 3$ 的作用

整合素家族属于细胞黏附分子,是介导细胞之间

黏附和信号转导的一类细胞外基质受体。整合素由 α 和 β 两个亚单位构成, 每个亚单位具有独特的结合特异性和信号转导特性。人类子宫内膜腔上皮和腺上皮表达大量的整合素, 而这其中仅 $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 3$ 具有周期特异性的表达模式, 且与子宫内膜的 WOI 相吻合^[33]。研究表明, 整合素 $\alpha v\beta 3$ 于月经周期第 20 天开始表达, 同 WOI 的开启时间较为一致, 并可在妊娠期持续表达, 是较其他整合素更能反映子宫内膜容受性的标志分子^[34,35]。

王瑞霞等^[36]发现促排卵可导致小鼠着床期子宫内膜整合素 $\alpha v\beta 3$ 蛋白表达下降, 基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) 及金属蛋白酶组织抑制因子 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP1) mRNA 表达下降, 而调经助孕胶囊可增加促排卵周期着床期小鼠子宫内膜上述指标的表达, 改善子宫内膜容受性, 利于胚胎植入。石玥等^[37]证明骨碎补可能通过调节胚泡着床期子宫内膜整合素 $\alpha v\beta 3$ 、LIF 的表达, 有利于胚泡对子宫内膜的黏附, 从而改善胚泡着床障碍模型小鼠的子宫内膜容受性。穆国华^[38]探究二补助育汤减味方(去补骨脂方)及原方对胚泡着床障碍模型小鼠子宫内膜胞饮突、雌孕激素受体以及 $\alpha v\beta 3$ 表达的影响。实验结果表明, 中药可上调内膜雌孕激素受体、 $\alpha v\beta 3$ 的表达, 较西药组的内膜细胞表面有更多的微绒毛及明显突起的胞饮突, 且二补助育汤减味方明显优于原方。

3.4 中医药治疗对 HOX 基因的作用

HOX 基因是一种转录调节基因, 在哺乳动物分为 4 个基因群集, 其中 HOXA10 和 HOXA11 基因与胚胎着床关系较为紧密。这两种基因的表达随着月经周期呈现明显的规律变化, 并在分泌期表达显著升高^[39-41], 提示其表达可能与子宫内膜容受性相关。在人类, 子宫内膜异位症及不明原因不孕患者存在 HOXA10 基因表达异常的情况^[42,43]。而在小鼠, HOXA10 基因缺陷将导致胚胎植入失败, 子宫基质细胞因增生障碍引起蜕膜化受阻^[44-46]; HOXA11 基因缺陷小鼠亦有如上的类似妊娠现象^[39]。另外也有研究证实整合素亚单位 $\beta 3$ 的表达受到 HOXA10 的直接调控^[47]。

马丹凤^[48]观察促孕安怡方对初老雌性大鼠卵巢储备功能及子宫内膜容受性的影响, 其研究表明该方能提高模型大鼠 HOXA10、LIF mRNA 表达, 改善子宫内膜显微结构并增加胞饮突数量, 改善其卵巢储备功能和子宫内膜容受性, 增强生育力。石洁^[49]探讨补肾活血汤是否主要通过影响 HOXA10 的 SUMO1

修饰从而改善子宫内膜异位症内膜容受性, 其研究发现补肾活血汤可明显上调内异症模型小鼠在位内膜 HOXA10 蛋白表达, 亦可下调 SUMO1 蛋白表达, 且可降低 HOXA10 与 SUMO1 蛋白的结合量, 推测该方可能通过抑制 HOXA10 的 SUMO1 修饰从而改善内异症内膜容受性。冯利^[50]通过建立慢性应激大鼠模型, 采用解郁育胞方进行干预治疗, 发现该方可提高慢性应激大鼠 HOXA10 蛋白的表达水平, 进一步验证了其改善慢性应激大鼠子宫内膜容受性的作用。

4 总结与展望

随着在人类和小鼠中研究的逐步开展, 子宫内膜容受性与胚胎植入的相关生物学机制已被进一步揭示。然而由于人体与动物模型之间的种属差异, 以及部分人体研究的伦理限制, 这其中一些已在模式动物中得到验证的现象在人体中尚无定论。因而未来需要更多基础临床相结合的创新性研究方法, 如人类组织替代物等, 以期对相关研究提供更直接的证据。

同时, 尽管子宫内膜容受性的提出为临床常见的各种妊娠失败事件指明了诊治方向, 但目前对于子宫内膜容受性的判断尚不成熟, 尚无统一规范的临床评价体系, 因而需要进一步明确机体中较为可靠、稳定的容受性标志物, 以实现对于子宫内膜容受性的准确判断。目前, 在改善子宫内膜容受性低下方面中医药已显现初步的临床效果, 但其具体的作用机制及中药复方中各单药的相互作用仍不十分明确, 未来仍需要进一步探索中医药在改善子宫内膜容受性低下的分子机制并规范其治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Ashary N, Tiwari A, Modi D. Embryo implantation: War in times of love[J]. Endocrinology, 2018, 159(2): 1188-1198.
- [2] Macklon NS, Geraedts JPM, Fauser BCJM. Conception to ongoing pregnancy: The 'black box' of early pregnancy loss [J]. Hum Reprod Update, 2002, 8(4): 333-343.
- [3] Hertig AT, Rock J, Adams EC. A description of 34 human ova within the 1st 17 days of development[J]. Am J Anat, 1956, 98(3): 435-493.
- [4] Navot D, Veeck LL, Scott RT, et al. The window of embryo transfer and the efficiency of human conception *in vitro* [J]. Fertil Steril, 1991, 55(1): 114-118.
- [5] Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of

- implantation of the conceptus and loss of pregnancy [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340 (23): 1796–1799.
- [6] Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy[J]. *Nature Medicine*, 2012, 18 (12): 1754–1767.
- [7] Tu Z, Ran H, Zhang S, et al. Molecular determinants of uterine receptivity[J]. *Int J Dev Biol*, 2014, 58 (2–4): 147–154.
- [8] Wang HB, Dey SK. Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models[J]. *Nat Rev Genet*, 2006, 7 (3): 185–199.
- [9] Lim HJ, Wang H. Uterine disorders and pregnancy complications: insights from mouse models[J]. *J Clin Investig*, 2010, 120 (4): 1004–1015.
- [10] Dey SK, Lim H, Das SK, et al. Molecular cues to implantation[J]. *Endocr Rev*, 2004, 25 (3): 341–373.
- [11] Reese J, Wang H, Ding T, et al. The hamster as a model for embryo implantation: Insights into a multifaceted process[J]. *Semin Cell Develop Biol*, 2008, 19 (2): 194–203.
- [12] Wang XH, Wang HB, Matsumoto H, et al. Dual source and target of heparin-binding EGF-like growth factor during the onset of implantation in the hamster[J]. *Development*, 2002, 129 (17): 4125–4134.
- [13] Paria BC, Song H, Dey SK. Implantation: molecular basis of embryo-uterine dialogue [J]. *Int J Develop Biol*, 2001, 45 (3): 597–605.
- [14] 谢幸, 苟文丽, 段涛主编. 妇产科学. 第 9 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 28.
- [15] Finn CA, Martin L. Control of implantation[J]. *J Reprod Fertil*, 1974, 39 (1): 195–206.
- [16] Paria BC, Huethudson YM, Dey SK. Blastocysts state of activity determines the window of implantation in the receptive mouse uterus[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1993, 90 (21): 10159–10162.
- [17] Paria BC, Jones KL, Flanders KC, et al. Localization and binding of transforming growth factor-beta isoforms in mouse preimplantation embryos and in delayed and activated blastocysts[J]. *Develop Biol*, 1992, 151 (1): 91–104.
- [18] Nikas G, Aghajanova L. Endometrial pinopodes: some more understanding on human implantation?[J]. *Reprod Biomed Online*, 2002, 4: 18–23.
- [19] Nilsson O. Ultrastructure of mouse uterine surface epithelium under different estrogenic influences .4. uterine secretion[J]. *J Ultrastr Res*, 1959, 2 (3): 331–341.
- [20] Psychoyos A, Mandon P. Study of the surface of the uterine epithelium by scanning electron microscope. Observations in the rat at the 4th and 5th day of pregnancy[J]. *C R Acad Hebd Seances Acad Sci D*, 1971, 272 (21): 2723–2725.
- [21] Martel D, Monier MN, Roche D, et al. Hormonal dependence of pinopode formation at the uterine luminal surface[J]. *Hum Reprod*, 1991, 6 (4): 597–603.
- [22] Simón C, Cano F, Valbuena D, et al. Implantation: 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.
- [23] 陈美佳. 补肾化痰法促进胞饮突发育及调控子宫内膜容受性相关分子改善肥胖 PCOS 雌性大鼠子宫内膜容受性的效应机制 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [24] 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床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): 1095–1102.
- [25] 李秀然. 助孕增膜方对肾虚胚胎着床障碍小鼠子宫内膜容受性及相关因子时序表达的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2018, 35 (6): 1058–1065.
- [26] Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, et al. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukemia inhibitory factor[J]. *Nature*, 1992, 359 (6390): 76.
- [27] Dimitriadis E, Nie G, Hannan NJ, et al. Local regulation of implantation at the human fetal-maternal interface[J]. *Int J Develop Biol*, 2010, 54 (2-3): 313–322.
- [28] Hasegawa E, Ito H, Hasegawa F, et al. Expression of leukemia inhibitory factor in the endometrium in abnormal uterine cavities during the implantation window[J]. *Fertil Steril*, 2012, 97 (4): 953–958.
- [29] Chen J, Cheng JG, Shatzer T, et al. Leukemia inhibitory factor can substitute for nidatory estrogen and is essential to inducing a receptive uterus for implantation but is not essential for subsequent embryogenesis[J]. *Endocrinology*, 2000, 141 (12):

- 4365-4372.
- [30] Song H, Lim H, Das SK, et al. Dysregulation of EGF family of growth factors and COX-2 in the uterus during the preattachment and attachment reactions of the blastocyst with the luminal epithelium correlates with implantation failure in LIF-deficient mice[J]. *Molec Endocrinol*, 2000, 14 (8): 1147-1161.
- [31] 姜北, 丛慧芳, 马遇春, 等. 痛愈舒颗粒对寒凝血瘀型 EMs 大鼠子宫内膜窗口期胞饮小泡及 LIF 的影响[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47 (2): 115-119.
- [32] 杨斌, 周文清, 陈莎, 等. 补肾助孕方对肾虚薄型子宫内膜大鼠内膜容受性的影响及机制研究[J]. *世界中医药*, 2020, 15 (17): 2565-2569.
- [33] Lessey BA. Adhesion molecules and implantation[J]. *J Reprod Immunol*, 2002, 55 (1-2): 101-112.
- [34] Coughlan C, Sinagra M, Ledger W, et al. Endometrial integrin expression in women with recurrent implantation failure after *in vitro* fertilization and its relationship to pregnancy outcome[J]. *Fertil Steril*, 2013, 100 (3): 825-830.
- [35] Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy[J]. *Am J Obstetr Gynecol*, 1975, 122 (2): 262-263.
- [36] 王瑞霞, 张晋峰, 张淑芬. 调经助孕胶囊对促排卵周期小鼠子宫内膜 $\alpha v \beta 3$ 、MMP9 及 TIMP1 表达的影响[J]. *山西中医学院学报*, 2019, 20 (2): 86-89.
- [37] 石玥, 刘雁峰, 穆国华, 等. 骨碎补及其主要成分对小鼠子宫内膜同源盒基因 10 mRNA、白血病抑制因子和整合素 $\alpha v \beta 3$ 的影响[J]. *世界中医药*, 2020, 15 (24): 3767-3772.
- [38] 穆国华. 二补助育减味方对反复 IVF-ET 失败患者子宫内膜 PROK1 mRNA 的影响及药效学探索[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [39] Gendron RL, Paradis H, Hsieh-Li HM, et al. Abnormal uterine stromal and glandular function associated with maternal reproductive defects in Hoxa-11 null mice[J]. *Biol Reprod*, 1997, 56 (5): 1097-1105.
- [40] Taylor HS, VandenHeuvel GB, Igarashi P. A conserved Hox axis in the mouse and human female reproductive system: Late establishment and persistent adult expression of the Hoxa cluster genes[J]. *Biol Reprod*, 1997, 57 (6): 1338-1345.
- [41] Kim JJ, Fazleabas AT. Uterine receptivity and implantation: the regulation and action of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), HOXA10 and forkhead transcription factor-1 (FOXO-1) in the baboon endometrium[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2004, 2: 34.
- [42] Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, et al. HOXA-10 expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility[J]. *Hum Reprod*, 2009, 24 (12): 3180-3187.
- [43] Zanatta A, Rocha AM, Carvalho FM, et al. The role of the Hoxa10/HOXA10 gene in the etiology of endometriosis and its related infertility: a review[J]. *J Assisted Reprod Genetics*, 2010, 27 (12): 701-710.
- [44] Benson GV, Lim HJ, Paria BC, et al. Mechanisms of reduced fertility in Hoxa-10 mutant mice: Uterine homeosis and loss of maternal Hoxa-10 expression[J]. *Development*, 1996, 122 (9): 2687-2696.
- [45] Lim HJ, Ma L, Ma WG, et al. Hoxa-10 regulates uterine stromal cell responsiveness to progesterone during implantation and decidualization in the mouse[J]. *Mol Endocrinol*, 1999, 13 (6): 1005-1017.
- [46] Satokata I, Benson G, Maas R. Sexually dimorphic sterility phenotypes in Hoxa10-deficient mice[J]. *Nature*, 1995, 374 (6521): 460.
- [47] Daftary GS, Troy PJ, Bagot CN, et al. Direct regulation of beta (3)-integrin subunit gene expression by HOXA10 in endometrial cells[J]. *Mol Endocrinol*, 2002, 16 (3): 571-579.
- [48] 马丹凤. 促孕安怡方对初老雌性大鼠卵巢储备功能及子宫内膜容受性影响的实验研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [49] 石洁. 基于 HOXA10 和 SUMO 化修饰探讨补肾活血汤改善子宫内膜异位症内膜容受性的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [50] 冯利. 解郁育胞方对慢性应激大鼠围床期 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.

(收稿: 2021-01-20 在线: 2021-02-04)

责任编辑: 段碧芳

英文责任: 张晶晶