

· 基础研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.01.009

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250911.1301.004\(2025-09-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250911.1301.004(2025-09-11))

种子育麟散对控制性超促排卵模型大鼠子宫内膜 LIF、MMP-9 及 TIMP-1 表达水平的影响*

许浩 傅华洲

(西湖大学附属杭州市第一人民医院中医科,杭州 310006)

[摘要] **目的** 探讨种子育麟散对控制性超促排卵大鼠的子宫内膜白血病抑制因子(LIF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和基质金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)表达水平的影响,分析种子育麟散治疗不孕症的可能研究机制。**方法** 选用 40 只雌性 SD 大鼠,随机分成空白对照组、模型组、阿司匹林对照组、中药组,每组 10 只。制备控制性超促排卵大鼠模型:腹腔内注射丙氨瑞林、尿促性腺激素及注射用绒毛膜促性腺激素。中药组给予种子育麟散 $7.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃,阿司匹林组予 $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 阿司匹林溶液灌胃,同时予空白对照组、模型组 0.9% 氯化钠溶液灌胃。于孕 5 d,采用免疫组化法、Western blot 分别检测大鼠子宫 LIF、MMP-9、TIMP-1 蛋白表达水平,RT-qPCR 法检测 LIF、MMP-9、TIMP-1 mRNA 表达水平。**结果** 与空白对照组比较,模型组子宫内膜 LIF、MMP-9、TIMP-1 蛋白和 mRNA 的表达水平明显降低($P < 0.05$);与模型组比较,阿司匹林组、中药组子宫内膜 LIF、MMP-9、TIMP-1 蛋白和 mRNA 的表达水平明显升高($P < 0.05$)。**结论** 种子育麟散可能通过调节子宫内膜 LIF、MMP-9、TIMP-1 表达水平来改善子宫内膜容受性,可为不孕症的治疗提供依据。

[关键词] 不孕症;种子育麟散;控制性超促排卵;子宫内膜容受性;白血病抑制因子;基质金属蛋白酶-9;基质金属蛋白酶抑制因子-1

[中图法分类号] R243

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2026)01-0052-05

Impact of Zhongziyulin Powder on expression levels of LIF, MMP-9 and TIMP-1 in endometrium of controlled super promoting ovulation model rats*

XU Hao, FU Huazhou

(Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hangzhou Municipal First People's Hospital, Westlake University, Hangzhou, Zhejiang 310006, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the impact of Zhongziyulin Powder (ZZYP) on endometrial leukemia inhibitory factor (LIF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in endometrium of controlled super promoting ovulation rats. **Methods** Forty female Sprague-Dawley (SD) rats were selected and randomly divided into the blank control group, model group, aspirin control group and Chinese medicine group, 10 cases in each group. The controlled ovarian hyperstimulation (COH) rat model was established: intraperitoneal injections of alarelin, urinary gonadotropin and chorionic gonadotropin for injection. The Chinese medicine group was given ZZYP $7.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ by gavage. The aspirin group was given $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ aspirin solution by gavage, meanwhile the blank control group and model group were given 0.9% sodium chloride solution by gavage. On 5 d of gestation, the immunohistochemical method and Western blot were used to respectively detect the expression of LIF, MMP-9 and TIMP-1 proteins expressions in the rat endometrium, while the mRNA expressions of LIF, MMP-9 and TIMP-1 were measured by RT-qPCR. **Results** Compared with the blank control group, the LIF, MMP-9 and TIMP-1 protein and mRNA expression levels in the model group were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the LIF, MMP-9 and TIMP-1 protein and mRNA expression levels in the endometrium of the aspirin group and ZZYP group were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** ZZYP may improve the endometrial receptivity by regulating the expressions of LIF, MMP-9 and TIMP-1 protein and mRNA, which could provide the basis for treating infertility.

* 基金项目:第七批全国老中医药专家学术经验继承项目(国中医药人教教育便函[2023]127号)。

[Key words] infertility; Zhongziyulin Powder; controlled super promoting ovulation; endometrium receptivity; leukemia inhibitory factor; matrix metalloproteinase-9; tissue inhibitor of metalloproteinase-1

不孕不育的发生率逐年上升对人类生殖健康构成了严峻挑战。与此同时,体外受精(in vitro fertilization, IVF)-胚胎移植等辅助生殖技术日益成熟,已成为治疗不孕不育的主要手段之一。然而,该类技术仍存在一定局限,突出表现为临床妊娠率偏低、流产率相对较高等问题。控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)是进行 IVF 的先决条件,植入成功的关键是胚胎的质量及子宫内膜的容受性。前期课题研究显示,种子育麟散对子宫内膜容受性有改善作用,可能改善妊娠结局^[1]。有研究证实,白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)和基质金属蛋白酶抑制因子-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)表达降低,导致子宫内膜容受性降低,进而造成着床障碍、不孕不育^[2-5]。本文将进一步观察种子育麟散对 COH 模型大鼠子宫内膜 LIF、MMP-9、TIMP-1 蛋白和 mRNA 表达的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雌性清洁级 SD 大鼠 40 只、雄性清洁级 SD 大鼠 20 只,体质量 200~220 g,许可证号:SCXK(沪)2015-0016,饲养于浙江中医药大学动物实验中心,购自上海斯莱克实验动物有限公司。本研究已通过浙江中医药大学实验动物管理与伦理委员会的批准。

1.2 药物

种子育麟散的组成:党参 15 g、黄芪 15 g、白术 10 g、白芍 10 g、当归 10 g、熟地黄 10 g、菟丝子 15 g、杜仲 10 g、桑寄生 15 g、川断 15 g、阿胶 10 g 等,本院制剂室制备,含生药 0.6 g/mL;阿司匹林肠溶片由拜耳医药保健有限公司生产(批号:国药准字 J20080078);注射用丙氨瑞林(gonadotrophin releasing hormone analogue, GnRHa,批号:1005265)由马鞍山丰原制药有限公司生产;注射用绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG,批号:1006137)及注射用尿促性腺激素(human menotrophin gonadotropin, HMG,批号:1007234)由中国丽珠集团丽宝生物化学制药有限公司生产。

1.3 试剂与仪器

美国 Affbiotech 公司生产的 LIF 抗体(批号:153691);美国 Invitrogen 公司生产的 Trizol 试剂盒(批号:123801);由普利莱基因技术有限公司提供的 RIPA 裂解液(批号:C1053)、二辛可酸(bicinchoninic acid, BCA)蛋白定量试剂盒(批号:P1511)、电致化学发光(electrochemiluminescence, ECL)试剂盒(批号:P1030);北京中杉金桥公司生产的兔 SP 检测试剂盒(批号:SP-9001)、二氨基联苯胺(diaminobenzidine,

DAB)试剂盒(批号:ZLI9018);日本 Takara 公司生产的 RR047A 试剂盒(批号:AK3702)、RR420A 试剂盒(批号:AKA3301)。

美国 Media Cybernetics 公司生产的多功能真彩色细胞图像分析管理系统 Image-Pro Plus,美国应用生物系统公司生产的 Step one plus PCR 仪,日本 SANYO 公司生产的 MDF-C8V(N)低温冰箱,美国 Bio-Rad 公司生产的 Mini-PROTEAN4 电泳仪,美国 Protein Simple 公司生产的 Fluor Chem HD2 化学发光凝胶成像系统,美国 Bio-Tek 公司生产的 Bio-Tek ELX800 全自动酶标仪。

1.4 方法

1.4.1 动物模型制备、分组及给药模型制备

参考文献[6],在大鼠动情后期连续 9 d,每天上午 9:00 腹腔内注射 GnRHa 2.7 $\mu\text{g}/200\text{ g}$,1 次/d,同时于第 9 天注射 HMG 4.1 U/200 g,48 h 后注射 HCG 180 U/200 g。观察予 GnRHa 连续注射 9 d 后,大鼠阴道脱落细胞涂片可见周期变化消失,注射 HMG、HCG 后发现阴道分泌物明显增多,并且阴道脱落细胞涂片可见大量无核角化细胞。选择 40 只体重在 200~220 g 的清洁级雌性 SD 大鼠,其中 10 只做空白对照组,其余 30 只按上述方法进行模型构建。采用随机数字表法将大鼠分为模型组、阿司匹林组、中药组,每组 10 只。阿司匹林组按 0.2 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃,中药组予种子育麟散 7.2 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃,给药剂量按成人体表面积 70 kg 折算^[7]。空白对照组和模型组予 0.9%氯化钠,均为 1 次/d,每次 2 mL,连续给药 9 d。雌雄按 2:1 合笼,次日阴道涂片出现阴栓或者精子定为孕 1 d。

1.4.2 观察指标和方法

参考文献[6],处死孕 5 d 大鼠,随机在子宫体部取两份组织,一份保存在液氮中,以备蛋白质的提取;一份固定在 4%多聚甲醛。

1.4.3 免疫组化检测 LIF 蛋白表达

对石蜡切片进行常规的脱蜡和水化处理,之后进行抗原消化处理。将标本置于含有 0.3% H_2O_2 -甲醇中,于室温孵育 30 min,以去除内源性过氧化物酶。将 LIF 抗体(按照 1:100 的比例稀释)滴加至标本中,并在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育 18 h。阴性对照则使用 0.01 mol/L PBS 缓冲液替代一抗进行孵育。链霉亲和素-生物素-过氧化物酶复合物在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下处理 1 h,随后在室温下用 DAB- H_2O_2 显色。在阴性对照未显示特异性着色时,出现棕黄色颗粒则被判定为阳性。LIF 蛋白以细胞核黄染为阳性,或呈黄至棕黑色颗粒;无染色(-),淡黄色(+),黄色(++),深棕色(+++)。运用多功能真彩色细胞图像分析管理系统 Image-

ProPlus 进行 LIF 半定量分析,每切片测定 10 个区域阳性细胞的积分光密度(integrated optical density, IOD),即为 LIF 蛋白的表达量,每切片均以 LIF 蛋白的表达量为基准,对 10 个区域进行阳性细胞测定。

1.4.4 Western blot 检测 MMP-9、TIMP-1 蛋白表达

通过 BCA 方法对 MMP-9 和 TIMP-1 蛋白进行常规抽提蛋白并定量。取 45 μ g 蛋白样品,溶解于 4 \times 12%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳的加样缓冲液中。最后在硝酸纤维膜上转移蛋白条带。羊抗鼠 MMP-9、TIMP-1 多克隆抗体浓度为 1:150,单克隆羊抗鼠 β -actin 为 1:500,与蛋白带 4 $^{\circ}$ C 孵育一夜。兔抗羊二抗,室温下孵育 1 h 后,用辣根标记的兔抗羊二抗通过氧化物酶稀释 1:5 000。最后加入显色底物,在暗室暴露显影后,在膜表面覆盖 1~2 min。FluorChemHD2 化学发光凝胶成像系统分析灰度数值。蛋白的相对表达量 $_{MMP-9/TIMP-1} = \text{灰度值}_{MMP-9/TIMP-1} / \text{灰度值}_{\beta\text{-actin}}$ 。

1.4.5 RT-qPCR 法检测 LIF、MMP-9、TIMP-1 mRNA 表达

取子宫组织约 100 mg 于冰浴匀浆器中,迅速将其磨成匀浆液,加入 1 mL Trizol 剧烈震荡,常温放置 5 min,加入 0.2 mL 氯仿,覆盖后旋涡剧烈震荡 15 s。室温放置 2~3 min,4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 15 min。离心后分成 3 层,将上层水相转移到另一支干净的 EP 管中,加入等量异丙醇,静置 30 min,温度为 -20 $^{\circ}$ C。然后 4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 15 min,去除上清液,加入 75%乙醇 1 mL,洗涤 RNA 沉淀,振荡器混合,4 $^{\circ}$ C、7 500 r/min 离心 5 min,去除上清液,置于真空或空气中 5~10 min,干燥 RNA 沉淀。后续步骤按沉淀加入适量焦碳酸二乙酯水溶解 RNA。引物序列如下:(1)大鼠 LIF,正向 5'-CAG CAC CAC TGA ATC ACA GAT C-3',反向 5'-AGT ATG AAA CAT CCC CAG GG-3',预扩增片段长度 527 bp;(2)大鼠 MMP-9,正向 5'-CGG AGC ACG GGG ACG GGT ATC-3',反向 5'-AAG ACG AAG GGG AAG ACG CAC ATC-3',预扩增片段长度 541 bp;(3)大鼠 TIMP-1,正向 5'-AAC GGC CCG CGA TGA GAA ACT CCC-3',下游引物 5'-CTG CAA CTC GGA CCT GGT TAT AAG G-3',预扩增片段为 229 bp;(4) β -actin 为内参照,正向 5'-CAT TTG CGG TGC ACG ATG GAG-3',反向 5'-GCC ATC CTG CGT CTG GAC CTG-3',预扩增片段长度 599 bp。反应过程及条件:预变性步骤于 94 $^{\circ}$ C 持续 3 min;RT-qPCR 扩增阶段:变性在 94 $^{\circ}$ C 下进行 30 s;退火温度为 56.6 $^{\circ}$ C,持续 30 s。进行 72 $^{\circ}$ C 延伸,持续 1~10 min,共进行 35 个循环,最后以 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min,然后在 4 $^{\circ}$ C 下保存。RT-qPCR 产物在反应结束后,以 1%的琼脂糖凝胶电泳,并以 Steponeplus PCR

仪器进行凝胶扫描分析,以假设扩增效率相同的条件下,取 RNA 表达量平均值,以目的基因电泳条带灰度扫描数值与 β -actin 灰度扫描数值之比,作为此基因所表达的相对值,用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示。

1.5 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠子宫内膜 LIF 蛋白表达水平的比较

空白对照组、阿司匹林组、中药组大鼠子宫内膜 LIF 表达呈阳性,主要表现为(++),模型组的表达明显弱于前 3 组,主要表现为(+)。与空白对照组比较,LIF 蛋白在模型组中的表达水平明显降低($P < 0.05$);与模型组比较,阿司匹林组、中药组 LIF 蛋白表达水平明显升高($P < 0.05$)。中药组、阿司匹林组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 各组大鼠子宫内膜 LIF 蛋白表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s, IOD$)

组别	<i>n</i>	LIF
空白对照组	10	0.701 \pm 0.037 ^a
模型组	10	0.439 \pm 0.039 ^a
阿司匹林组	10	0.612 \pm 0.038 ^a
中药组	10	0.676 \pm 0.038 ^a

^a: $P < 0.05$,与模型组比较。

2.2 各组大鼠子宫内膜 MMP-9、TIMP-1 蛋白表达水平的比较

与空白对照组比较,模型组大鼠子宫内膜 MMP-9、TIMP-1 蛋白表达水平明显降低($P < 0.05$);与模型组比较,阿司匹林组、中药组子宫内膜 MMP-9、TIMP-1 蛋白表达水平明显升高($P < 0.05$)。中药组、阿司匹林组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 各组大鼠子宫内膜 MMP-9、TIMP-1 蛋白表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MMP-9	TIMP-1
空白对照组	10	1.098 \pm 0.037 ^a	1.084 \pm 0.039 ^a
模型组	10	0.755 \pm 0.037	0.723 \pm 0.038
阿司匹林组	10	0.912 \pm 0.037 ^a	0.904 \pm 0.038 ^a
中药组	10	0.926 \pm 0.039 ^a	0.915 \pm 0.038 ^a

^a: $P < 0.05$,与模型组比较。

2.3 各组大鼠子宫内膜 LIF、MMP-9、TIMP-1 mRNA 表达水平的比较

与空白对照组比较,模型组子宫内膜 LIF、MMP-9、TIMP-1 mRNA 表达水平明显降低($P < 0.05$);与模型组比较,子宫内膜 LIF、MMP-9、TIMP-1 mRNA

表达水平在阿司匹林组、中药组中明显升高 ($P < 0.05$)。中药组、阿司匹林组之间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 3。

表 3 LIF、MMP-9、TIMP-1 mRNA 表达水平在各组大鼠子宫内腔中的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LIF mRNA	MMP-9 mRNA	TIMP-1 mRNA
空白对照组	10	1.275±0.037 ^a	1.305±0.038 ^a	1.287±0.039 ^a
模型组	10	0.853±0.038	0.894±0.038	0.865±0.038
阿司匹林组	10	1.034±0.037 ^a	1.114±0.038 ^a	1.089±0.039 ^a
中药组	10	1.124±0.038 ^a	1.157±0.038 ^a	1.149±0.039 ^a

^a: $P < 0.05$, 与模型组比较。

3 讨 论

《傅青主女科》：“妇人肾旺是以摄精”“肾水足而胎安”^[8]。可见不孕以肾虚为本，肾精充盈、气血充足，封藏功能正常，胎孕乃成。补肾中药已经被很多研究证实可以改善子宫内膜容受性。马娟^[9]研究发现补肾活血方可有效改善血栓前状态致复发性流产患者的子宫内膜容受性，从而改善妊娠结局。赵嘉梅等^[10]研究发现疏肝补肾方可能通过子宫内膜 LIF、同源框-10 蛋白及 mRNA 表达的上调来提高子宫内膜的容受性。廖燕凤等^[11]研究孙氏补肾化痰方发现，对肾虚血瘀-薄型子宫内膜容受性具有有效的改善作用。薛惠等^[12]研究发现调经促孕方通过促进子宫内膜腺体及其血管的发育，增加胞饮突的数量，从而改善不孕小鼠的子宫内膜容受性。本文作者所在团队前期研究发现补肾中药复方能够提高子宫内膜分子、基因的表达，改善子宫内膜容受性^[1]。因此，造成子宫内膜容受性低下与肾虚密切相关。种子育麟散方中菟丝子补肾益精，固任安胎，既能补肾阳，又能益肾阴；熟地黄补肝肾，安胎；杜仲调冲任，固肾安胎；桑寄生固冲任、安胎；川断通调血脉，安胎；阿胶滋阴养血，止血安胎；党参补气健脾，止血安胎；黄芪补肺健脾，益气安胎；白术健脾益气，安胎；当归养血活血，安胎。纵观全方，以菟丝子、熟地黄、杜仲、桑寄生、川断为君药，共奏补肝益肾、健脾益气、调理冲任气血、安胎之效。

LIF 是子宫内膜容受性标志物之一，是 IL-6 家族中最具多效性的细胞分子^[13-15]，表达过低会引起胚胎植入反复失败。研究表明，LIF 的锚定功能在胚胎黏附和入侵过程中起着举足轻重的作用^[16]。郭婷婷等^[17]采用寿胎丸加味方降低了多囊卵巢综合征高雄激素-胰岛素抵抗流产模型的大鼠流产率，其机制可能与上调孕鼠 LIF 表达有关，并可改善子宫内膜的容受性。张亚萍等^[18]采用当归芍药散提升子宫组织中 LIF mRNA 表达水平，从而改善子宫内膜容受性，提高了妊娠率。SAVARIS 等^[19]研究发现多囊卵巢综合征患者的 LIF 基因表达明显下降，可能对其子宫内膜容受性的表达造成影响。罗佩等^[2]研究发现多囊

卵巢综合征大鼠的 LIF 主要表达于子宫内腔上皮、腺上皮细胞中，中药组表达较高，模型组表达较低，提示中药可能通过提高 LIF 表达来改善子宫内膜容受性。石玥等^[3]对二补助育改良方在胚泡着床期子宫内膜 LIF 的表达水平进行研究发现，子宫内膜容受性可能与 LIF 表达水平的改变相关。

MMPs 是一组依靠锌离子和钙离子，在人体多个器官和组织内表达的蛋白质分解酶家族。有研究表明，子宫内膜中分泌的 MMPs 与胚胎植入存在关联，同时也有特异性抑制因子 TIMPs 存在。这两者以 1 : 1 的比例同步表达，并结合形成复合体，以此来抑制 MMPs 的活性。MMP-9 是基质金属蛋白酶中最重要的蛋白水解酶，而 TIMP-1 则是 MMP-9 的特异性抑制因子^[20]。盛敏等^[4]对拟行体外受精和单精子卵细胞质内注射患者前 1 周期黄体中期子宫内膜组织进行采集和对比，结果显示，非妊娠组子宫内膜 MMP-9、TIMP-1 水平与妊娠组比较明显降低，提示胚胎在着床过程中 MMP-9、TIMP-1 发挥重要作用。王芳等^[5]研究发现，反复体外受精失败患者子宫内膜黄体中期 MMP-9 表达水平降低，可能会对胚胎着床造成影响，导致试管婴儿失败。王丽君等^[21]研究发现寿胎丸可通过 miR-320a/缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 调控内膜血管生成，提高 MMP-9 的表达水平，改善小鼠子宫内膜容受性。谭新沙^[22]通过对不孕症患者和健康女性种植窗期子宫内膜 MMP-9、TIMP-1 表达水平进行比较后发现，多囊卵巢综合征组、输卵管性不孕组种植窗期表达均低于正常组，因此，评估子宫内膜容受性，可以用 MMPs、TIMPs 来作为标志物。孟艳岑等^[23]通过观察中药对超促排卵小鼠子宫内膜 MMP-9 及其抑制因子 TIMP-1 的研究发现，中药不仅提高了 MMP-9 的表达，其抑制因子 TIMP-1 也伴随升高，使得植入后期的表达逐渐接近正常组水平。王瑞杰^[24]研究调经助孕胶囊对着床障碍模型小鼠子宫内膜 MMP-9、TIMP-1 的表达水平发现，中药低、高剂量组 MMP-9、TIMP-1 蛋白水平表达较模型组均明显升高，可能提高了着床障碍小鼠子宫内膜容受性。

本研究通过对 COH 大鼠子宫内膜 LIF、MMP-9、TIMP-1 蛋白和 mRNA 表达水平进行研究，观察种子育麟散对子宫内膜容受性的影响。尹巧芝等^[25]的研究表明，阿司匹林具备舒张血管和抗凝效果，能够改善卵巢和子宫内膜的血流灌注，或许能够提升子宫内膜的容受性。因此，本研究将阿司匹林作为阳性对照。研究结果显示，模型组大鼠子宫内膜 LIF、MMP-9、TIMP-1 蛋白及 mRNA 表达水平均较空白对照组明显降低，提示子宫内膜容受性下降，可能导致胚胎着床失败，而种子育麟散可使子宫内膜 LIF、MMP-9、TIMP-1 蛋白和 mRNA 表达水平有明显提高，使子宫内膜的容受性得到改善，可为不孕症的治疗提供

依据。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 许浩,丁渊. 种子育麟散对超促排卵模型大鼠子宫内膜整合素 $\alpha v\beta 3$ 、HOXA10 表达的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(20):1774-1777.
- [2] 罗佩,侯丽莹,邓丽玲,等. 补肾化瘀方对 PCOS 大鼠子宫内膜整合素 $\alpha v\beta 3$ 及 LIF 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(3): 254-258.
- [3] 石玥,穆国华,吴丽婷,等. 二补助育改良方对小鼠子宫内膜胞饮突、LIF、ER 和 PR 表达的影响[J]. 环球中医药, 2017, 10(4): 425-429.
- [4] 盛敏,任春娥,韩海艳,等. 种植窗口期子宫内膜中 MMP-9、TIMP-1 及 ICAM-1 的表达与体外受精-胚胎移植妊娠结局的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(8): 1827-1830.
- [5] 王芳,鲜红,滕文顶. 基质金属蛋白酶-9 和基质金属蛋白酶组织抑制物-3 在反复体外受精-胚胎移植助孕失败患者子宫内膜中的表达[J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(7): 767-769.
- [6] 肖彭莹. 护卵汤对 GnRHa 超促排卵大鼠子宫内膜容受性的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012: 39-41.
- [7] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 1535.
- [8] 傅山. 傅青主女科[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 72.
- [9] 马娟. 补肾活血方对血栓前状态致复发性流产患者子宫内膜容受性及炎症因子的影响[J]. 贵州医药, 2025, 49(6): 931-933.
- [10] 赵嘉梅,高翠霞. 疏肝补肾方对慢性应激肝郁模型小鼠子宫内膜白血病抑制因子和 HOXA10 表达的影响[J]. 医药论坛杂志, 2025, 46(9): 918-924.
- [11] 廖燕凤,张红青,卢丽芬,等. 孙氏补肾化瘀方对肾虚血瘀型薄型子宫内膜容受性的影响[J]. 光明中医, 2025, 40(8): 1543-1545.
- [12] 薛惠,董莉,杨佩诗,等. 调经促孕方对胚胎着床障碍性不孕症小鼠子宫内膜容受性及 AREG/EGFR/HIF-1 α 信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(10): 74-80.
- [13] NICOLA N A, BABON J J. Leukemia inhibitory factor (LIF) [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2015, 26(5): 533-544.
- [14] 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.
- [15] 武梦雪. 子宫内膜容受性分子标志物的筛选研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
- [16] SCHMALTZ-PANNEAU B, CORDOVA A, DHORNE-POLLET S, et al. Early bovine embryos regulate oviduct epithelial cell gene expression during in vitro co-culture [J]. Anim Reprod Sci, 2014, 149(3/4): 103-116.
- [17] 郭婷婷,蒋蒙,杨怀影,等. 寿胎丸加味方对多囊卵巢综合征高雄激素-胰岛素抵抗流产模型大鼠炎症反应和子宫内膜容受性相关因子表达的影响[J]. 中医杂志, 2025, 66(3): 275-282.
- [18] 张亚萍,游琛,张静,等. 当归芍药散对卵巢储备功能下降模型大鼠子宫内膜容受性影响研究[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(5): 1036-1040.
- [19] SAVARIS R F, GROLL J M, YOUNG S L, et al. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(6): 1737-1746.
- [20] LUO J, QIAO F, YIN X. Hypoxia induces FGF2 production by vascular endothelial cells and alters MMP9 and TIMP1 expression in extravillous trophoblasts and their invasiveness in a cocultured model [J]. J Reprod Dev, 2011, 57(1): 84-91.
- [21] 王丽君,李楠,李倩,等. 寿胎丸通过 miR-320a/HIF-1 α 调控血管生成改善子宫内膜容受性的机制研究[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(10): 1830-1837.
- [22] 谭新沙. 不孕症患者子宫内膜 MMP-9 和 TIMP-1 表达水平的研究[D]. 宜昌: 三峡大学, 2011.
- [23] 孟艳岑,张明敏,崔丹丹. 补肾、活血对超促排卵小鼠着床期间子宫内膜 MMP-2、MMP-9、TIMP-3 表达的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2013, 42(6): 627-632.
- [24] 王瑞杰. 调经助孕胶囊对着床障碍模型小鼠子宫内膜容受性的影响及其机制研究[J]. 中国药房, 2016, 27(25): 3484-3487.
- [25] 尹巧芝,李利民,宁楠,等. 寿胎丸对控制性卵巢刺激下小鼠子宫内膜容受性的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(2): 85-89.

(收稿日期: 2025-06-22 修回日期: 2025-09-20)

(编辑: 管佩钰)