

[药 理]

内异康复片调控 GPER-Ras-STAT3 通路治疗子宫腺肌病的机制

冯婷婷， 王 烨， 屈丽媛， 范小雪， 曾美玲， 魏绍斌*

(1. 成都中医药大学，四川 成都 610075；2. 成都中医药大学附属医院妇科，四川 成都 610072)

摘要：目的 探究内异康复片（鳖甲、牡蛎、大黄，等）对子宫腺肌病的治疗作用及其可能作用机制。方法 通过异体垂体移植手术建立小鼠子宫腺肌病模型，采用不同剂量的内异康复片、丹莪妇康煎膏（丹参、莪术、赤芍，等）和孕三烯酮分别给药治疗，灌胃治疗3个月 after 取样，应用 Western blot、real-time PCR、免疫组化 SP 法检测在位和异位内膜上的 GPER-Ras-STAT3 通路的表达。**结果** 高剂量的内异康复片可以显著下调 GPER 蛋白（G 蛋白偶联雌激素受体蛋白）和基因的表达，下调 Ras 和 STAT3（信号转导和转录激活因子3）的蛋白表达，降低异位病灶严重程度的组织形态学评分，且其疗效优于丹莪妇康煎膏和孕三烯酮。**结论** 内异康复片可能通过抑制 GPER-Ras-STAT3 通路活性，弱化雌激素的生成，从而控制异位病灶的发展。

关键词：子宫腺肌病；内异康复片；GPER-Ras-STAT3 通路；作用机制

中图分类号：R285.5 文献标志码：A 文章编号：1001-1528(2017)04-0665-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.04.001

Mechanism of Neiyi Kangfu Tablets in treatment of adenomyosis through regulating GPER-Ras-STAT3 signal pathway

FENG Ting-ting, WANG Ye, QU Li-Yuan, FAN Xiao-xue, ZENG Mei-ling, WEI Shao-bin *

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 2. Department of Gynecology, Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT: **AIM** To study the therapeutic effects of Neiyi Kangfu Tablets (*Trionycis Carapax*, *Ostreae concha*, *Rhei Radix et Rhizoma*, etc.) on adenomyosis and its possible mechanism of action. **METHODS** The mouse model for adenomyosis was set up by the pituitary allograft, and received the gavage of Neiyi Kangfu Tablets, Dan'e Fukang Decoction (*Salviae miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, *Curcumae Rhizoma*, *Paeoniae Radix rubra*, etc.) and gestrinone, respectively, for three months. Western blot, real-time PCR, IHC were used to measure the expression of GPER-Ras-STAT3 in ectopic endometrium and entopic endometrium. **RESULTS** High doses of Neiyi Kangfu Tablets could significantly lower GPER protein and gene expression; down-regulate the Ras and STAT3 protein expression; reduce the lesion severity score of ectopic tissue morphology. Its curative effect was better than Dan'e Fukang Decoction and gestrinone. **CONCLUSION** Neiyi Kangfu Tablets may control the development of ectopic lesions by inhibiting the GPER-Ras-STAT3 pathway activity and weakening the production of estrogen.

KEY WORDS: adenomyosis; Neiyi Kangfu Tablets; GPER-Ras-STAT3 pathway; mechanism

子宫腺肌病（adenomyosis，AM），是指子宫
内膜腺体及间质侵入子宫肌层，进而引起的局灶性
或弥漫性病变，临床可表现为痛经的进行性加重、

月经量多、经期延长、不孕等，为妇科常见疑难疾
病^[1]。其好发于 30 ~ 50 岁育龄期妇女，其发病率
在不同人群中存在差异，最新流行病学统计总体发

收稿日期：2016-08-25

基金项目：国家自然科学基金项目（81273796）

作者简介：冯婷婷（1987—），女，博士生，从事中医药防治盆腔疼痛病症的研究。Tel：13488972452，E-mail：232521259@qq.com

* 通信作者：魏绍斌（1957—），女，主任医师，博士生导师，从事中医药防治盆腔疼痛病症的研究。

病率为 8% ~ 62%^[2]，且逐年上升，且日渐趋于年轻化，西医对于本病的治疗以手术及激素类药物为主^[3]，切除生殖器官部分患者难以接受，年轻有生育要求者更显不妥。激素类药物治疗有引起低雌激素症状、骨质疏松、肝功损害等副作用，停药后仍有较高的复发率^[4]。临床表明，中医药治疗可明显缓解痛经，减少经量，并有一定消癥散结的作用，还可有效改善生殖健康和生活质量，患者接受性好^[5]。

内异康复片是本课题组魏绍斌教授根据多年临床经验总结的治疗子宫腺肌病的经验方，经临床验证其清湿化瘀、止痛、止血疗效确切^[6-8]，本研究以 GPER-Ras-STAT3 通路为靶点，从不同时间和空间的变化来探讨内异康复片对 AM 的作用机理。

1 实验材料

1.1 实验动物 选取 SPF 级、8 周龄雌性健康 ICR 小鼠及同龄雄性 ICR 小鼠，均为性成熟未交配，体质量约 (28 ± 3.0) g，由成都达硕动物实验中心提供，合格证号：SCXK (川 2013-24)。

1.2 实验药物 内异康复片 (成都中医药大学附属医院院内制剂) 由鳖甲、牡蛎、大黄、桃仁、土鳖虫、水蛭、三棱、莪术、红藤、败酱草、紫花地丁等药物组成，具有解毒除湿，化瘀止痛，消癥散结之效，实验中由制剂室提供浸膏，按比例稀释后使用。

丹莪妇康煎膏 (昆明滇虹药业有限公司生产，国药准字 Z20025253，产品批号 140915) 由紫丹参、莪术、竹叶柴胡、赤芍、当归、三棱等药物组成，具有活血化瘀，疏肝理气，调经止痛之功，为临床治疗子宫内膜异位症和子宫腺肌病的常见中成药。

孕三烯酮胶囊 (北京紫竹药业有限公司生产，国药准字 H19980020，产品批号 53150402) 是一种 19-去甲睾酮甾体类药物，可拮抗孕激素与雌激素，能增加游离睾酮含量，减少性激素结合球蛋白水平，抑制促卵泡激素 (FSH)、黄体生成素 (LH) 峰值并减少 LH 均值，使体内的雌激素水平下降，异位内膜萎缩、吸收，是当今西医临床的常用药。

1.3 实验仪器 icaEMUC7 型徕卡室温超薄切片机 (德国徕卡 [Leica] 仪器有限公司)；Leica TP1020 型徕卡全自动真空组织脱水机 (德国徕卡 [Leica] 仪器有限公司)；PHY-III 型病理组织漂烘仪 (常州市中威医疗仪器有限公司)；Olympus CKX41 型倒置相差显微镜 (奥林巴斯株式会社)；Image-Pro

Plus 6.0 图像分析系统 (美国 Media Cybernetics 公司)；组织剪、眼科镊、眼科剪、止血钳、注射器、医用胶布、帽子、手套、口罩、托盘、玻璃器皿、小针刀等由成都中医药大学附属医院实验室提供。

1.4 实验试剂 固定试剂：多聚甲醛 (AR 级) (批号 20141116，规格 500 g/瓶，上海凌峰化学试剂有限公司)；氢氧化钠 (AR 级) (批号 1409291，规格 500 g/瓶，西陇化工股份有限公司)；PBS 磷酸盐缓冲液 (0.01 mol/L，pH 7.2 ~ 7.4，批号 150720，规格 500 mL/瓶，南京凯基生物科技发展有限公司)；脱水试剂 (无水乙醇 [AR 级]，批号 P1076986，规格 500 mL/瓶，Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.)；透明试剂 (二甲苯 [AR 级]，批号 150728495E，规格 500 mL/瓶，南京化学试剂有限公司)；封片试剂 (中性树胶，批号 20151019，规格 100 mL/瓶，南京凯基生物科技发展有限公司)；柠檬酸盐缓冲液 (0.01 mol/L，pH 6.0，批号 150918，规格 1 000 mL/袋，上海榕柏生物技术有限公司)；苏木素 (批号 150716，规格 250 mL/瓶，武汉谷歌生物科技有限公司)。免疫组化 (S-P 法) 试剂：一抗，G 蛋白偶联受体抗体 (GPR30)，鼠抗，单克隆抗体 (批号 GR27460-9，Abcam 公司)；蛋白激酶 B (Akt)，鼠抗，单克隆抗体 (批号 09/2015，Cell Signaling Technology)；磷酸化蛋白激酶 B 抗体 (p-Akt)，鼠抗，单克隆抗体 (批号 11/2015，Cell Signaling Technology)。显色剂：DAB 显色试剂盒 (批号 1509100031，福州迈新生物技术开发有限公司)。

2 实验方法

2.1 实验设计 运用同种异体垂体移植方法^[9]建立子宫腺肌病动物模型。随后将造模小鼠随机分为 6 月模型组 (6 months)，内异康复片 (NYKFP) 高、中、低剂量组，丹莪妇康煎膏组 (DEFKJG，中药对照组)，孕三烯酮组 (GES，西药对照组)。另设假手术组。每组均为 24 只小鼠。常规饲养 3 个月确定造模成功后，连续灌胃相应不同浓度的药物 3 个月，分别在动情期与间情期处死。采用 Western blot、real-time PCR 及 IHC (免疫组化) 技术检测小鼠子宫 GPER (7 次跨膜 G 蛋白偶联雌激素膜受体) 的 mRNA 及蛋白的表达情况，采用免疫组化技术检测小鼠子宫 Ras 和 STAT3 的蛋白表达。

2.2 造模方法 手术步骤为根据体质量 (30 ~

35 mg/kg), 腹腔注射 3% 戊巴比妥钠麻醉, 常规消毒腹部开腹, 分离右侧子宫, 在距两子宫连接 0.5 cm 处剪一小口。另取同周龄 ICR 雄鼠, 引颈处死, 立即开颅取出脑垂体, 将垂体从小切口放入右侧子宫内, 用眼科镊将垂体轻推向卵巢侧子宫末端。最后将子宫放回腹腔原处, 常规关腹^[9]。

2.3 小鼠动情周期的判断 末次给药 24 h 后, 于每日 9:00 和 16:00 分别 2 次取小鼠阴道分泌物均匀涂抹于载玻片上, 用 95% 乙醇固定, 采用巴氏法染色, 并于显微镜下观察小鼠的动情周期。动情期镜下见大片无核角化鳞状细胞, 细胞大而扁平, 边缘不整齐, 视野中看不到或很少白细胞; 间情期镜下几乎全是白细胞。

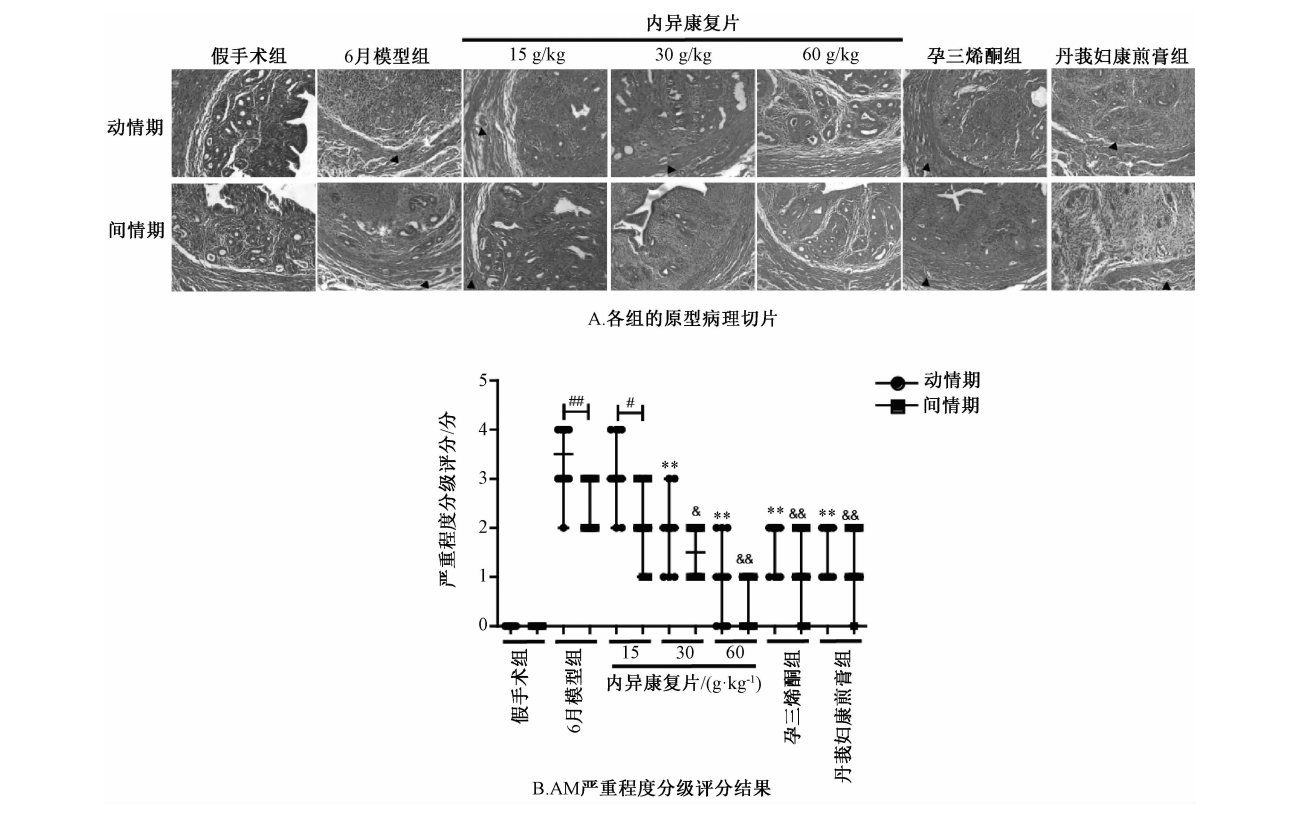
2.4 组织病理学检查 取小鼠子宫固定于 10% 的福尔马林中, 5% 甲酸脱钙后常规石蜡包埋, 切片, 苏木素-伊红染色, 倒置相差显微镜下观察小鼠子宫病理学变化, 并进行组织学评分。子宫腺肌病中原正常子宫内膜位置的内膜称为在位内膜, 子宫内膜侵及、浸润到非正常子宫内膜的位置的内膜称为异位内膜。异位内膜评分标准^[10]如下: 正常子宫

为 0 级; 内膜间质细胞浸润肌肉内层为 1 级; 内膜间质与腺体浸润肌肉内层为 2 级; 内膜间质与腺体浸润内外肌层交界处为 3 级; 内膜腺体囊性增生且浆膜层下出现结节为 4 级。

2.5 统计方法 子宫腺肌病 HE 病理学分级评分数据采用中位数表示, 其余数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 子宫腺肌病分级评分数据组间统计学差异采用 Kruskal-Wallis 检验和 Mann-Whitney U 检验, 其余数据组间统计学差异采用 GraphPad Prism v. 5.0 软件中 one-way ANOVA 和 Tukey-Kramer HSD post test 检验, $P < 0.05$ 认为有显著性差异。

3 结果

3.1 内异康复片对组织形态学评分的影响 如图 1 所示, 与动情期和间情期的假手术组相比, 6 月模型组同期评分显著升高 ($P < 0.01$), 提示模型造模成功。与动情期和间情期的 6 月模型组相比, 各治疗组同期 AM 严重程度均下降, 其中内异康复片高、中剂量组, 丹莪妇康煎膏组和孕三烯酮组评分显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。AM 严重程度分级评分方式按上述实验方法中所述。

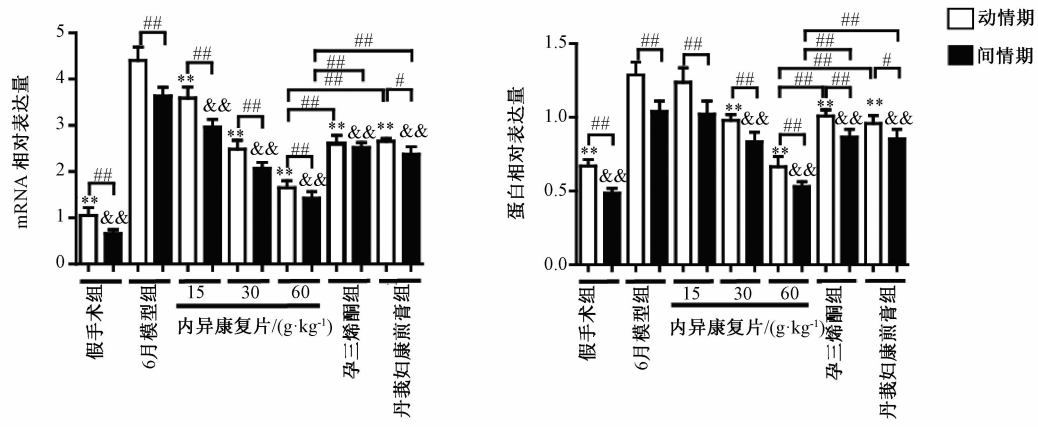


注: ▲表示异位的组织或腺体; 各组动情期和间情期比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与 6 月模型组动情期比较, ** $P < 0.01$; 与 6 月模型组间情期比较, && $P < 0.01$

图 1 药物影响下典型病理切片和 AM 严重程度分级评分统计结果 (中位数, 100 ×)
Fig. 1 Typical pathological section and score of disease (median, 100 ×)

3.2 GPER 的 Western blot、real-time PCR、免疫组化 SP 法检测结果 如图 2 所示, GPER mRNA 和蛋白在假手术组小鼠、6 月模型组小鼠以及各给药组小鼠子宫内膜均有表达, GPER mRNA 和蛋白在造模后显著升高 ($P<0.01$), GPER mRNA 和蛋白的表达在各组动情期显著高于间情期 ($P<0.05$, $P<0.01$)。相比同期 6 月模型组, 内异康复片高、

中剂量组, 丹莪妇康煎膏组和孕三烯酮组显著低于 6 月模型组 ($P<0.01$)。各用药组间相比, 内异康复片高剂量组显著低于丹莪妇康煎膏组和孕三烯酮组 ($P<0.01$)。提示内异康复片可能通过下调 GPER 对子宫腺肌病进行干预治疗, 且其治疗效果优于阳性对照丹莪妇康煎膏。



注: 各组动情期和间情期比较及不同组间同期比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$; 与 6 月模型组动情期比较, ** $P<0.01$; 与 6 月模型组间情期比较, && $P<0.01$

图 2 Western blot 和 real-time PCR 检测 GPER 的结果 ($\bar{x} \pm s$)
Fig. 2 Detection of GPER by Western blot and real-time PCR ($\bar{x} \pm s$)

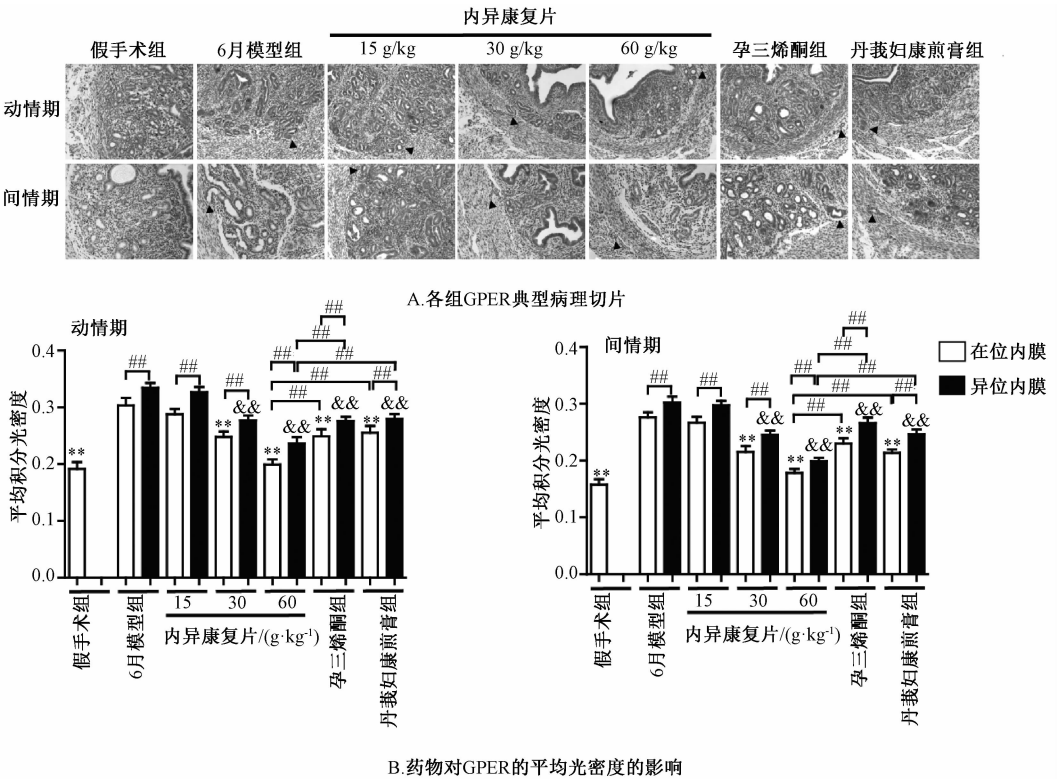
如图 3 所示, 在动情期在位和异位内膜的 GPER 表达各组在造模后均升高, 且 6 月模型组异位内膜显著高于在位内膜 ($P<0.01$); 各组间比较, 内异康复片高、中剂量组, 丹莪妇康煎膏组和孕三烯酮组在位、异位内膜显著低于 6 月模型组在位、异位内膜 ($P<0.01$), 且内异康复片高剂量组显著低于丹莪妇康煎膏组和孕三烯酮组 ($P<0.01$)。间情期在位和异位内膜的 GPER 表达与动情期相同。

3.3 Ras、p-STAT3 的免疫组化 SP 法检测结果 如图 4~5 所示, 在动情期在位和异位内膜的 Ras 和 p-STAT3 蛋白的表达各组在造模后均升高, 且 6 月模型组异位内膜显著高于在位内膜 ($P<0.01$); 各组间比较, 内异康复片高、中剂量组, 丹莪妇康煎膏组和孕三烯酮组在位、异位内膜显著低于 6 月模型组在位、异位内膜 ($P<0.01$), 且内异康复片高剂量组显著低于丹莪妇康煎膏组和孕三烯酮组 ($P<0.01$)。间情期在位和异位内膜的 Ras 和 p-STAT3 表达与动情期相同。

4 讨论

GPER 参与信号转导的途径主要有磷脂酰肌

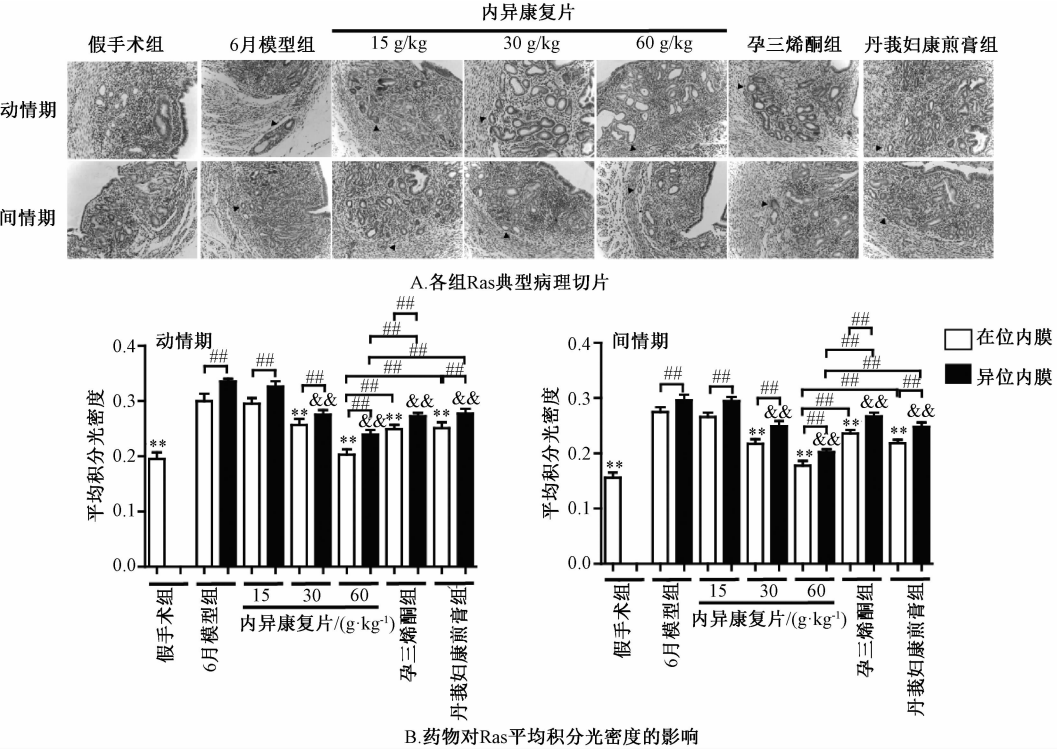
醇-3 激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 途径和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径^[10], 其中 MAPK 信号通路是 GPER 介导的一条重要的信号通路。Ras 基因是一类在生物进化过程中较为保守的原癌基因, 在多种细胞生命活动中起到包括细胞的增殖、分化和细胞骨架的构建等重要作用^[11]。Ras 可以通过 Ras/Raf 信号通路来调节 MAPK 通路, 如相关研究^[12], 芍药甘草汤通过对 Ras 通路的抑制, 阻断由雌激素受体 (ER) 介导的 MAPK 通路的信号传导, 弱化 ER 效应, 抑制子宫腺肌病的发生发展。STAT3 为信号转导与转录激活因子 (signal transducers and activators of transcription, STAT) 蛋白家族的成员, 在维持胚胎干细胞的全能性及调节免疫中发挥重要作用^[13]。子宫腺肌病组织中癌基因 STAT3 高表达, 抑癌基因 SOCS3 低表达可能与子宫腺肌病的发生发展密切相关^[14]。相关研究表明^[15], Ras 可以通过 MAPK 通路对 STAT3 起到正向调节作用。基于它们对子宫腺肌病的发病机制的相关性, 本研究探索在子宫腺肌病发病过程中它们的内在联系及内异康复片对其的干预作用。



注：各组在位内膜与异位比较及不同组之间比较，^{###}*P* < 0.01；与6月模型组在位内膜比较，^{**}*P* < 0.01；与6月模型组异位内膜比较，^{&&}*P* < 0.01

图 3 免疫组化检测的 GPER 结果 ($\bar{x} \pm s$, 200 ×)

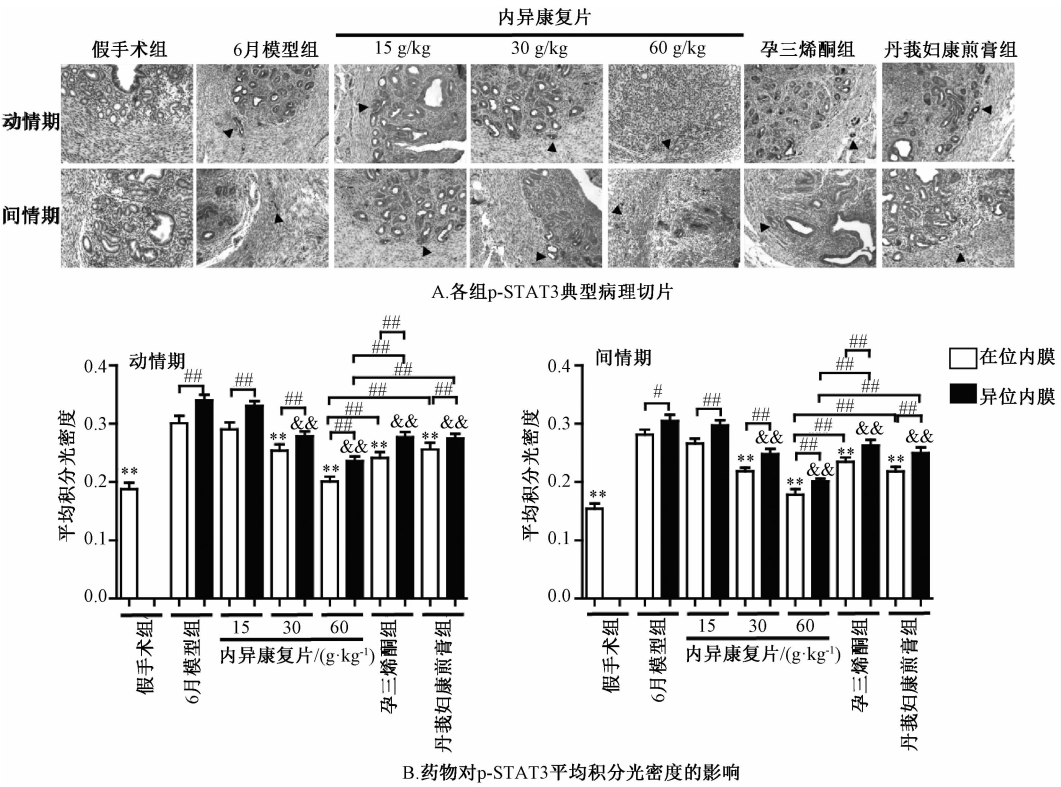
Fig. 3 Typical pathological section and the influence of drugs on the GPER average integral optical density ($\bar{x} \pm s$, 200 ×)



注：各组在位内膜与异位比较及不同组之间比较，^{###}*P* < 0.01；与6月模型组在位内膜比较，^{***}*P* < 0.01；与6月模型组异位内膜比较，^{&&}*P* < 0.01

图 4 典型病理切片和药物对 Ras 平均积分光密度的影响 ($\bar{x} \pm s$, 200 ×)

Fig. 4 Typical pathological section and the influence of drugs on the Ras average integral optical density ($\bar{x} \pm s$, 200 ×)



注：各组在位内膜与异位比较及不同组之间比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ ；与6月模型组在位内膜比较，** $P < 0.01$ ；与6月模型组异位内膜比较，&& $P < 0.01$

图5 典型病理切片药物对 p-STAT3 平均积分光密度的影响 ($\bar{x} \pm s$, $200 \times$)
Fig. 5 Typical pathological section and the influence of drugs on the p-STAT3 average integral optical density ($\bar{x} \pm s$, $200 \times$)

内异康复片的前期研究显示，内异康复栓（与内异康复片组成相似，为直肠栓剂）可能通过升高子宫内膜异位症（EMT）大鼠异位内膜细胞色素 C（cytochrome C, CytC）的水平并降低生存素（Survivin）的表达，达到诱导异位内膜细胞凋亡的目的^[16]；亦可能通过调控异位内膜细胞内雌、孕激素受体 ER、PR 的合成而起到治疗 EMT 的作用^[17]。随后研究发现内异康复片可抑制在位内膜组织血管的生成，抑制异位病灶^[18]。徐晓娟等研究证实内异康复片可降低 EMT 大鼠异位内膜细胞分泌的 ARO（芳香化酶）、COX-2（环氧化物水解酶）、 E_2 （雌二醇）的水平^[19]。本实验的近期实验发现内异康复片可能通过降低雌激素效应相关因子 P450（香化酶细胞色素 P450）、COX-2、 PGE_2 （前列腺素 E_2 ）在 AM 在位和异位内膜的表达，阻断 COX-2- PGE_2 -P450arom 这条雌激素生成的正反馈通路^[20]，同时，内异康复片还能够通过下调在位及异位内膜雌激素代谢相关酶 17β -HSD I（ 17β -羟类固醇脱氢酶 I）、 17β -HSD II（ 17β -羟类固醇

脱氢酶 II）^[21] 以及子宫局部雌激素受体 $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ 、GPER 的表达^[22]，抑制局部雌激素的活性，从而改善异常的雌激素效应，最终达到治疗 AM 的目的。本研究以雌激素效应为靶点，从不同时间和空间的变化来探讨内异康复片对 AM 的作用机理。本实验中，通过内异康复片的治疗可以一致性下调 GPER、Ras 和 STAT3 的蛋白或 mRNA 表达水平，可能通过抑制 GPER 蛋白和 mRNA 表达，从而抑制 Ras 蛋白表达，进而抑制 STAT3 的蛋白表达，即可能通过抑制信号通路 GPER-Ras-STAT3 的传导来阻止子宫腺肌病的发生和发展。综上所述，本研究利用异体垂体移植诱导的小鼠模型很好的模拟了人体体内子宫腺肌病的发病过程，由 Western blot、real-time PCR、免疫组化的结果可知，内异康复片可抑制 Ras-STAT3 信号通路的活性，弱化雌激素的生成，从而起到治疗子宫腺肌病的目的，内异康复片对治疗本病具有独特的优势和较好的临床应用前景。GPER-Ras-STAT3 通路可能是其作用靶点，本课题可能为临床药物研究提供

实验依据。

参考文献：

[1] Yazbeck C, Falcone S, Ballout A, *et al.* An update on adenomyosis and implantation[J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2015, 43(10): 665-669.

[2] Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrellos D, *et al.* How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic[J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(12): 3432-3439.

[3] Tsui K H, Lee W L, Chen C Y, *et al.* Medical treatment for adenomyosis and/or adenomyoma[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2014, 53(4): 459-465.

[4] Kim S Y, Chang C H, Lee J S, *et al.* Comparison of the efficacy of dexmedetomidine plus fentanyl patient-controlled analgesia with fentanyl patient-controlled analgesia for pain control in uterine artery embolization for symptomatic fibroid tumors or adenomyosis: a prospective, randomized study[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 201, 24(6): 779-786.

[5] 成 臣, 桂 涛, 黄美华, 等. 补肾活血散瘀汤治疗肾虚血瘀型子宫腺肌症的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2014 , 34(11): 1302-1305.

[6] 曾美玲, 叶美秀, 李俐历, 等. 魏绍斌运用清湿化痰法治疗子宫腺肌病经验[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(11): 1049-1050.

[7] 冯婷婷, 魏绍斌, 张宝成, 等. 魏绍斌教授治疗子宫腺肌病（湿热瘀结型）的经验介绍[J]. 四川中医, 2012, 34(11): 4-5.

[8] 袁亚敏, 丁春桃. 魏绍斌主任医师治疗子宫腺肌病经验[J]. 四川中医, 2007, 25(6): 4-5.

[9] Zhou Y F, Mori T, Nagasawa H , *et al.* Probucol, a hypocholesterolemic agent, prevents the development of uterine adenomyosis induced by pituitary grafting in mice[J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(4): 2209-2212.

[10] Yun B H, Jeon Y E, Chon S J, *et al.* The prognostic value of individual adhesion scores from the revised american fertility society classification system for recurrent endometriosis[J]. *Yonsei Med J*, 2015, 56(4): 1079-1086

[11] 谭运年, 金亚平. MCP-1 通过 P38 和 ERK/MAPK 途径在人单核细胞中诱导 Stat3 丝氨酸磷酸化[J]. 中国生物化学和分子生物学报, 2009, 25(5): 448-453.

[12] 关永格, 何昱雯, 李坤寅, 等. 芍药甘草汤对子宫腺肌病细胞 Ras、Raf、MEK-2 的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(7): 1530-1531.

[13] Guan Y G, Liao J B, Li K Y, *et al.* Potential mechanisms of an antiadenomyosis chinese herbal formula shaoyao-gancao decoction in primary cell culture model[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 982913.

[14] 季巾君, 潘洁莉, 谢冠群, 等. Stat3 的功能多样性[J]. 生命科学, 2014, 26(7): 717-722.

[15] 李浩德. STAT3 与 SOCS3 在子宫腺肌病组织中的表达及临床意义[D]. 太原: 山西医科大学, 2009.

[16] Saitoh M, Endo K, Furuya S, *et al.* STAT3 integrates cooperative Ras and TGF- β signals that induce Snail expression[J]. *Oncogene* , 2016, 35(8): 1049-1057.

[17] 魏绍斌, 曹亚芳. 内异康复栓对子宫内膜异位症大鼠异位和在位内膜细胞色素 C 和生存素表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(2): 139-141.

[18] 魏绍斌, 曹亚芳, 王 毅, 等. 内异康复栓对子宫内膜异位症大鼠异位和在位内膜雌、孕激素受体的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(11): 25-27.

[19] 徐晓娟, 秦旭华, 王婧婧, 等. 内异康复片对 EM 大鼠血清及异位内膜细胞中 ARO、COX-2、E₂ 水平的影[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 14(11): 596-598.

[20] 冯婷婷, 王宇慧, 解 娟, 等. 清湿化痰法对子宫腺肌病小鼠雌激素效应相关因子 P450arom、COX-2、PGE2 的时空变化影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(5): 1262-1265

[21] 张翠玲, 王树鹤. 17 β -羟类固醇脱氢酶家族与雌激素相关疾病的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(1): 118-119.

[22] 曹亚芳. 内异康复栓对子宫内膜异位症模型大鼠异位和在位内膜的不同作用及机理研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.