

- [22] 郝瑞, 张莉莉, 顾成娟, 等. 薏苡仁、莲子、芡实治疗脾虚泄泻经验——全小林三味小方撮萃[J]. 吉林中医药, 2020, 40(8): 992-994.
- [23] 陈莉娟, 李彦龙, 杨维建, 等. 基于 NLRP3/Caspase-1 通路探讨薏苡仁多糖对溃疡性结肠炎体外炎症模型的干预作用及机制[J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(11): 1323-1330.
- [24] 孙贝贝, 孙海英, 朱伟豪, 等. 薏苡仁麸炒前后治疗脾虚水湿不化谱效关系研究[J]. 中成药, 2022, 44(2): 475-481.
- [25] Huang J, Wang M, Jiang X, et al. *Bletilla striata* carbon dots with alleviating effect of DSS-induced ulcerative colitis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 695: 149358.
- [26] 胡付豪, 刘玉晖, 梁新丽, 等. 基于肠道菌群和炎症因子探讨牛至油对溃疡性结肠炎小鼠的作用[J]. 中成药, 2023, 45(4): 1294-1300.
- [27] Li M X, Li M Y, Lei J X, et al. Huangqin decoction ameliorates DSS-induced ulcerative colitis: Role of gut microbiota and amino acid metabolism, mTOR pathway and intestinal epithelial barrier[J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154052.

## 基于 HIF2 $\alpha$ 介导途径探讨补肾调经方对控制性超排卵小鼠子宫内腔腔上皮脱离和胚胎植入的影响

张鑫铭<sup>1</sup>, 郝延芝<sup>1,2</sup>, 杨海军<sup>1</sup>, 潘威<sup>3</sup>, 刘章铭<sup>1</sup>, 徐华洲<sup>1</sup>, 杜惠兰<sup>1,4</sup>, 马惠荣<sup>1,4\*</sup>, 宋翠森<sup>1\*</sup>

(1. 河北中医药大学中西医结合学院, 河北 石家庄 050200; 2. 邯郸市中医院, 河北 邯郸 056000; 3. 河北中医药大学第一附属医院, 河北 石家庄 050200; 4. 河北省中西医结合生殖疾病协同创新中心, 河北 石家庄 050091)

**摘要:** **目的** 探讨补肾调经方对控制性超排卵 (COH) 小鼠子宫内腔腔上皮脱离和胚胎植入的影响。**方法** 将雌性小鼠随机分为正常组、模型组和补肾组, 模型组和补肾组小鼠采用促性腺激素释放激素激动剂/人绝经期促性腺激素/人绒毛膜促性腺激素 (GnRH-a/HMG/hCG) 方案进行造模, 补肾组小鼠注射 GnRH-a、HMG 同时灌胃给予补肾调经方至注射 hCG 日, 正常组为自然排卵小鼠。注射 hCG 日将 3 组雌鼠与雄鼠合笼, 观察各组小鼠孕 5、6 d 胚胎植入、子宫内腔腔上皮排列和基底膜情况; 孕 5 d 免疫荧光、Western blot、免疫组化和 RT-qPCR 法检测子宫内膜 HIF2 $\alpha$  及下游分子 RAB27B、MMP-9、LOX、MT2-MMP 蛋白及 mRNA 表达。**结果** 与正常组比较, 模型组小鼠胚胎着床数减少, 妊娠率降低 ( $P < 0.01$ ), 子宫内腔腔上皮排列整齐, 基底膜连续, 阻断胚胎和基质的接触, HIF2 $\alpha$ 、RAB27B、MMP-9、LOX、MT2-MMP 蛋白及 mRNA 表达降低 ( $P < 0.01$ )。与模型组比较, 补肾组小鼠胚胎着床数增加, 妊娠率升高 ( $P < 0.01$ ), 子宫内腔腔上皮脱离, 基底膜破坏, 滋养细胞入侵基质, HIF2 $\alpha$ 、RAB27B、MMP-9、LOX、MT2-MMP 蛋白及 mRNA 表达升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。**结论** 补肾调经方可能通过 HIF2 $\alpha$  介导途径调控 COH 小鼠子宫内腔腔上皮脱离, 促进胚胎植入。

**关键词:** 补肾调经方; 控制性超排卵; HIF2 $\alpha$  介导途径; 子宫内腔腔上皮脱离; 胚胎植入

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2025)09-3079-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.040

**收稿日期:** 2025-03-03

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目 (82174419); 河北省自然科学基金项目 (H2020423077); 河北省中医药管理局重点项目 (Z2022001)

**作者简介:** 张鑫铭 (1996—), 女, 硕士生, 研究方向为生殖障碍疾病的中医药防治及机制研究。Tel: 15736764559, E-mail: 3495118093@qq.com

\* **通信作者:** 马惠荣 (1970—), 女, 博士, 教授, 研究方向为中医药治疗生殖内分泌相关疾病。Tel: (0311) 89926228, E-mail: mahuirong@126.com

宋翠森 (1967—), 女, 硕士, 教授, 研究方向为生殖障碍疾病的中医药防治及机制研究。Tel: (0311) 89926228, E-mail: songcuimiao@hebcm.edu.cn

不孕症在我国育龄妇女中的发病率可达7%~10%<sup>[1]</sup>。体外受精-胚胎移植(IVF-ET)作为治疗不孕症的重要手段,其应用逐年增加<sup>[2]</sup>。控制性超排卵(COH)是IVF-ET过程中的重要组成部分。胚胎植入失败已成为制约IVF-ET成功的关键<sup>[3]</sup>。来自子宫内膜的信号促进滋养层细胞的增殖、分化、迁移和侵袭,参与子宫内膜细胞外基质的降解,对调控胚胎植入、提高辅助生殖技术妊娠成功率具有重要意义<sup>[4-5]</sup>。

子宫内膜在胚胎植入期间处于低氧状态<sup>[6-7]</sup>,子宫内膜基质低氧诱导因子2 $\alpha$ (HIF2 $\alpha$ )介导途径使胚胎植入部位腔上皮脱离,允许滋养层细胞与基质接触,有利于滋养层细胞的入侵<sup>[8]</sup>,是研究胚胎植入很好的切入点。中医理论认为,肾藏精,主生殖。前期研究证实,补肾调经方可改善IVF-ET患者妊娠结局<sup>[9]</sup>,提高COH小鼠胚胎着床数<sup>[10]</sup>,增加子宫内膜HIF2 $\alpha$ 的表达。目前,难以获取人类标本对胚胎植入过程中的分子机制进行深入研究,本实验通过探讨补肾调经方对COH小鼠胚胎植入、腔上皮脱离及子宫内膜HIF2 $\alpha$ 介导途径的影响,阐明其促进胚胎植入的作用及机制,以期探索中医药改善辅助生殖技术妊娠结局提供科学依据。

## 1 材料

1.1 动物 成年雌性小鼠150只,8~10周龄,体质量25~30 g,同品系成年雄性小鼠75只,均购自辽宁实验动物技术有限公司[实验动物生产许可证号SCXK(辽)2020-0001],饲养于河北中医药大学SPF级动物房[实验动物使用许可证号SYXK(冀)2017-005],环境温度(23 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C,相对湿度(40 $\pm$ 5)% ,自由饮水、饮食。本实验经河北中医药大学伦理委员会审批通过(伦理号DWLL2020032)。

1.2 药物与试剂 补肾调经方组方药材熟地黄20 g、山萸肉15 g、枸杞子12 g、女贞子9 g、菟丝子12 g、覆盆子10 g、淫羊藿10 g、紫河车10 g、丹参10 g、当归9 g等,均购自石家庄市乐仁堂。按组方量称取药材,加清水浸泡30 min,依次煎煮、过滤、浓缩,最终制成灌胃汤剂,每1 mL相当于1.5 g生药。促性腺激素释放激素激动剂醋酸丙氨瑞林[GnRH-a,批号A6890,吉尔生化(上海)有限公司];人绝经期促性腺激素(HMG,批号210408,丽珠集团丽珠制药厂);人绒毛膜促性腺激素[hCG,20121101,杭动药业(杭州)有限公司];HIF-2 $\alpha$ /EPAS1抗体(货号NB100-122,美国Novusbio公司);RAB27B抗体(批号13412-1-AP,美国Proteintech公司);MMP-9抗体(货号AF5228,美国Affinity公司);LOX、MT2-MMP、猴抗羊IgG H&L二抗(货号ab174316、ab15475、ab150177,英国Abcam公司)。

1.3 仪器 病理切片机(德国徕卡公司);超声波细胞破碎仪(宁波新芝生物科技股份有限公司);垂直电泳仪(武汉赛维尔生物科技股份有限公司)。

## 2 方法

2.1 分组、造模与给药 参考文献[10-12]方法。150只雌性小鼠,每天9:00进行小鼠阴道脱落细胞检查,10 d后择动情周期正常的小鼠随机分为正常组、模型组和补肾组,每组50只。模型组小鼠按照临床IVF-ET过程控制性超促排卵方案(GnRH-a/HMG/hCG)构建COH模型,第1~9天9:00腹腔注射GnRH-a(0.4 mg/kg),第9天在注射GnRH-a的同时加注HMG(400 IU/kg),48 h后注射hCG(1 000 IU/kg)。连续注射GnRH-a 5 d后,阴道脱落细胞涂片见周期变化不明显,出现动情间期的表现,镜下可见大量白细胞。注射HMG和hCG后阴道分泌物明显增多,且阴道脱落细胞涂片见有大量的无核角化细胞,即为造模成功<sup>[13]</sup>。补肾组小鼠注射GnRH-a的同时灌胃给予补肾调经方(25.6 g/kg)至注射hCG日(共11 d)。小鼠灌胃药物量按照《药理学实验》中人与动物的体表面积折算法计算。正常组小鼠自由饮水、饮食。注射hCG日16:30将3组雌鼠与雄鼠(雌:雄=2:1)分别合笼,第2天发现阴栓记为孕1 d。

2.2 样本采集 每组选取30只孕鼠(见阴栓)分为孕5 d和孕6 d 2个亚组,每个亚组15只,分别于孕5、6 d颈椎脱臼法处死小鼠,暴露子宫,观察胚胎植入情况,记录胚胎着床数并计算妊娠率。取小鼠胚胎着床部位子宫,左侧部分放入4%多聚甲醛中固定,右侧部分用生理盐水洗去宫腔的黏液和胚胎,于-80 $^{\circ}$ C冰箱保存。

2.3 六胺银(PASM)染色法观察子宫内膜腔上皮排列及基底膜 取于4%多聚甲醛固定的小鼠胚胎着床部位子宫,进行组织切片,脱蜡至水,PASM染液染色,组织酸化,孵育,复染,脱水封片后,于显微镜下观察。

2.4 免疫荧光法检测子宫内膜HIF2 $\alpha$ 、RAB27B蛋白表达 取于4%多聚甲醛固定的小鼠胚胎着床部位子宫,进行组织切片,抗原修复,10%山羊血清封闭,一抗孵育过夜,孵育二抗,DAPI染核,封片,于显微镜下采集图像并分析。

2.5 Western blot法检测子宫内膜MMP-9蛋白表达 取于-80 $^{\circ}$ C冰箱保存的小鼠胚胎着床部位子宫,进行组织裂解,破碎,离心,收集上清,经凝胶电泳分离,转移至PVDF膜上,脱脂牛奶封闭,一抗孵育过夜,次日与辣根过氧化物酶偶联的二抗室温下孵育,采用化学发光仪检测成像。

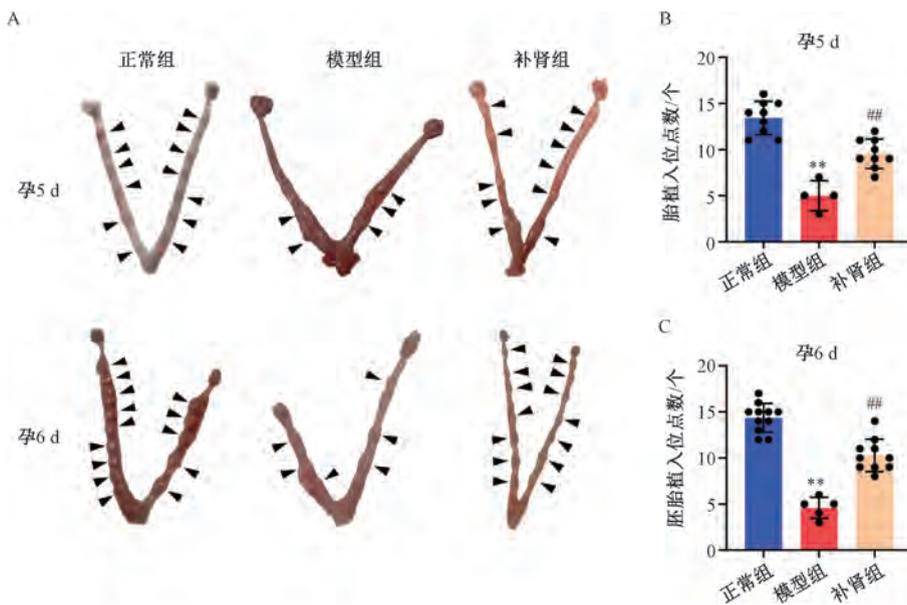
2.6 免疫组化法检测子宫内膜LOX、MT2-MMP蛋白表达 取于4%多聚甲醛固定的小鼠胚胎着床部位子宫,进行组织切片,脱蜡浸水,PBS清洗,修复,血清封闭,一抗孵育过夜;二抗37 $^{\circ}$ C孵育,脱水,二甲苯透明,封片,于显微镜下观察,棕色为阳性表达,采用Image J软件进行定量分析。

2.7 RT-qPCR法检测子宫内膜HIF2 $\alpha$ 、RAB27B、MMP-9、LOX和MT2-MMP mRNA表达 取于-80 $^{\circ}$ C冰箱保存的小鼠胚胎着床部位子宫,按照试剂盒说明书进行组织匀浆、裂解,提取总RNA,分光光度计测量浓度,逆转录为cDNA

并扩增，以β-actin为内参基因，采用2<sup>-ΔΔCT</sup>法计算目的基因相对表达量。引物序列见表1。

表1 引物序列

基因	序列(5'→3')	长度/bp
HIF2α	正向 ACTCCACAGCGCTGACTAA	84
	反向 ACACCGCTGCCATATCACAA	
RAB27B	正向 ACTCAGGAGTCGGGAAGACA	133
	反向 GCTCCATCTGCTCCTTGTGT	
MMP-9	正向 AAACCTCCAACCTCACGGAC	122
	反向 CTGAAGCATCAGCAAAGCCG	
LOX	正向 GCCCAGATTAAGTCGAGTGTGT	128
	反向 AGCGGAGAAGGGACAAAGC	
MT2-MMP	正向 CAGACATCCCTATGACCGC	112
	反向 CCATGCTGTCTCTCTCGTT	
β-actin	正向 TTCGCGGGCGACGAT	85
	反向 GACCCATTCCCACCATCACAC	



注：箭头表示胚胎。与正常组比较，\*\* $P < 0.01$ ，与模型组比较，### $P < 0.01$ 。

图1 各组小鼠孕5、6 d胚胎植入比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

3.2 补肾调经方对COH小鼠胚胎植入部位子宫内膜上皮排列和基底膜的影响 小鼠孕5、6 d胚胎植入部位，正常组小鼠子宫内膜上皮脱离，基底膜消失，滋养层细胞穿过基底膜入侵基质。与正常组比较，模型组小鼠子宫内膜上皮排列较完整，基底膜连续，阻碍滋养层细胞与子宫基质细胞的接触；与模型组比较，补肾组小鼠子宫内膜上皮排列紊乱，部分脱离，基底膜大部分消失，且滋养层细胞侵入的基质区域较大，见图2。

3.3 补肾调经方对COH小鼠孕5 d胚胎植入部位子宫内膜HIF2α及其下游分子RAB27B、MMP-9蛋白及mRNA表达的影响 与正常组比较，模型组小鼠胚胎植入部位子宫内膜HIF2α、RAB27B蛋白及HIF2α、RAB27B、MMP-9 mRNA表达降低 ( $P < 0.01$ )；与模型组比较，补肾组小鼠胚胎植入部位子宫内膜HIF2α、RAB27B、MMP-9蛋白及mRNA表达升高 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )，见图3。

2.8 统计学分析 使用IBM SPSS 26.0软件进行处理，符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示，多组均数比较采用单因素方差分析。方差齐，组间比较采用Tukey检验；方差不齐，采用Dunnnett's T3检验， $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。计数资料以百分率表示，采用卡方检验，多组间两两比较采用Bonferroni校正方法， $P < 0.0167$ 表示差异具有统计学意义。

### 3 结果

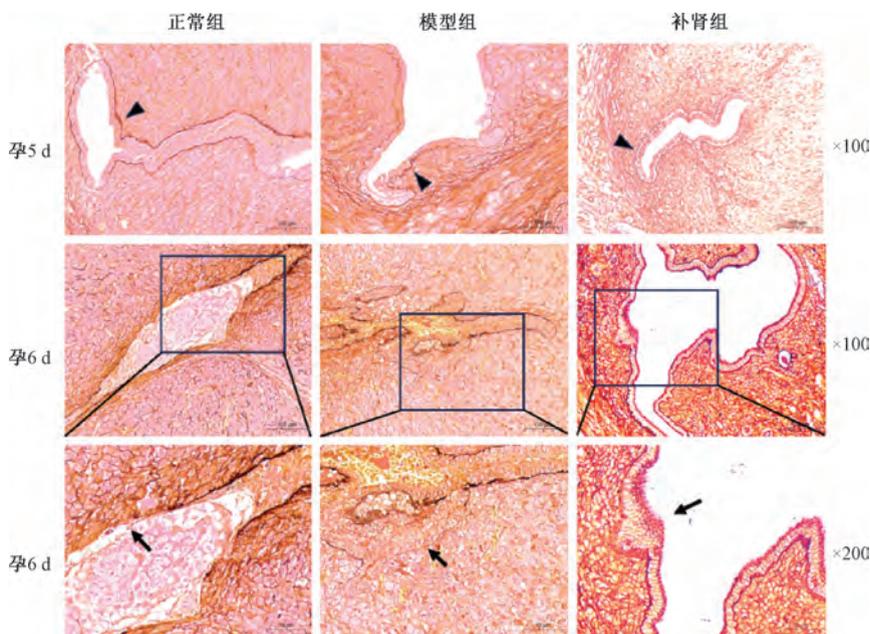
3.1 补肾调经方对COH小鼠胚胎植入的影响 小鼠孕5、6 d，正常组小鼠胚胎发育均匀，呈串珠分布。与正常组比较，模型组小鼠胚胎较小，分布不均，胚胎着床数减少 ( $P < 0.01$ )；与模型组比较，补肾组小鼠胚胎较大，但分布不均，胚胎着床数增加 ( $P < 0.01$ )，见图1。正常组、模型组和补肾组小鼠妊娠率分别为66.67%、30.00%、63.33%，三组两两比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

3.4 补肾调经方对COH小鼠孕5 d胚胎植入部位子宫内膜LOX、MT2-MMP蛋白及mRNA表达的影响 与正常组比较，模型组小鼠胚胎植入部位子宫内膜LOX、MT2-MMP蛋白及mRNA表达降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )；与模型组比较，补肾组小鼠胚胎植入部位子宫内膜LOX、MT2-MMP蛋白及mRNA表达升高 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )，见图4。

### 4 讨论

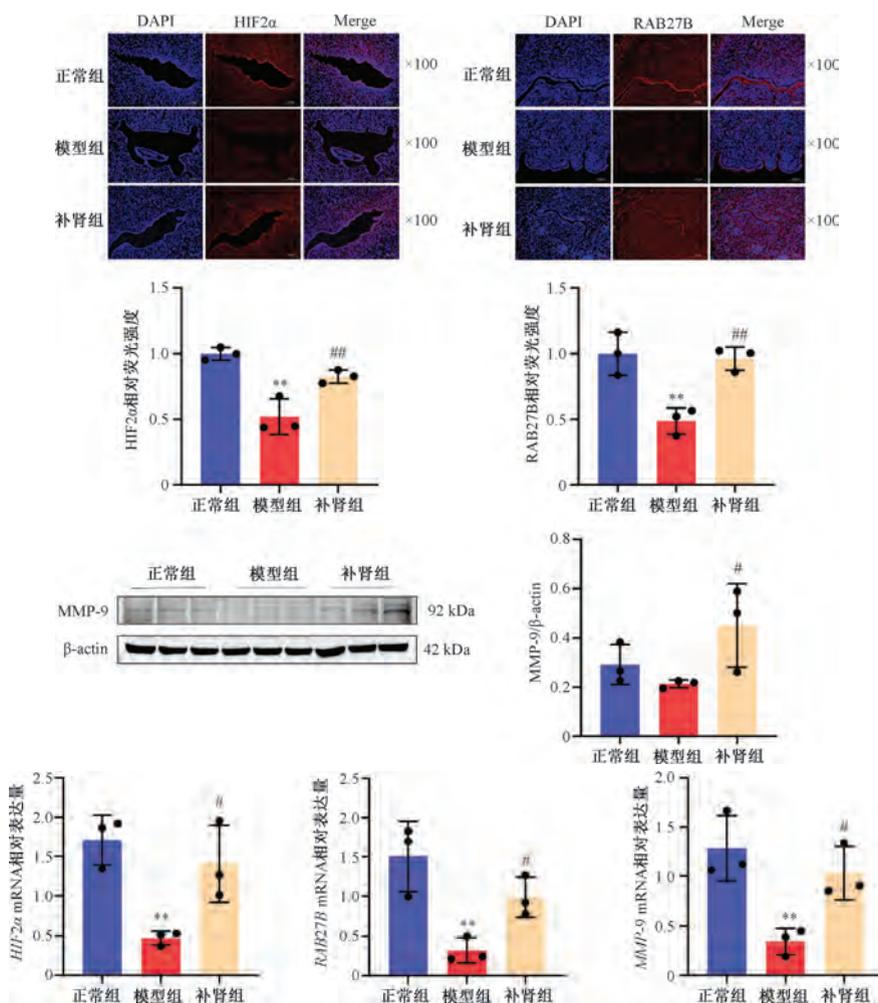
COH是IVF-ET过程中的关键环节，其通过外源性激素刺激卵泡发育和卵母细胞成熟，获取更多数量的卵子<sup>[14]</sup>。尽管选取了高质量胚胎，IVF-ET患者仍会面临胚胎植入失败，这是制约提高IVF-ET成功率的关键<sup>[3]</sup>。其中，子宫内膜功能状态是决定胚胎是否成功植入的关键因素<sup>[3,15]</sup>。

肾藏精，主生殖，对女子胞宫蓄经、育胎至关重要。经前期，子宫内膜精血充足、阴平阳秘，利于摄精受孕；



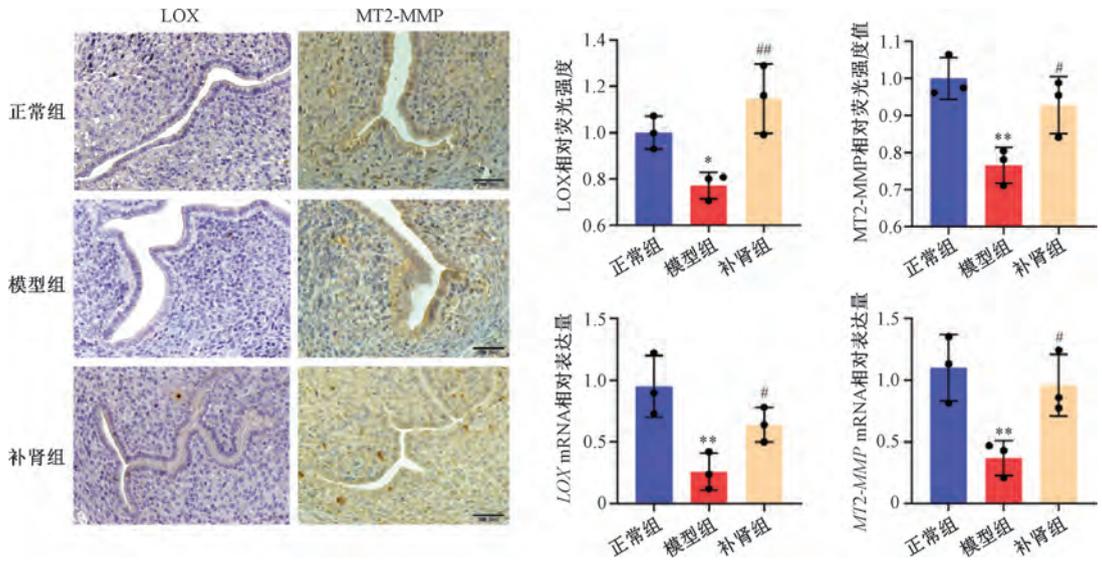
注：黑色三角指示基底膜，箭头指示胚胎着床部位腔上皮排列和基底膜。

图2 各组小鼠孕5、6 d 胚胎植入部位子宫内腔上皮排列和基底膜比较 (PASM 染色)



注：与正常组比较，\*\* $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

图3 各组小鼠孕5 d 胚胎植入部位子宫内膜 *HIF2α*、*RAB27B*、*MMP-9* mRNA 及蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 3$ )



注：与正常组比较，\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

图4 各组小鼠孕5 d 胚胎植入部位子宫内膜 LOX、MT2-MMP 蛋白及 mRNA 表达比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

受孕后精血下聚胞宫，利于安胎。补肾调经方由养精种玉汤和五子衍宗丸化裁而成，方中熟地黄为君药，滋阴补血、填精益髓；山萸肉、枸杞子、女贞子补肾中之阴以养精血，菟丝子、覆盆子、淫羊藿、紫河车助熟地黄补助肾阳，共为臣药；佐以丹参、当归，活血调经，全方以肾为本，气血阴阳同补，共奏填精养血、任通冲盛、种嗣衍宗之功。本研究结果表明，COH 小鼠灌服补肾调经方后胚胎着床数增加，妊娠率提高，表明补肾调经方对于促进胚胎植入有一定作用。

胚胎植入是指具有植入能力的胚胎在处于接受态的子宫内壁上定位、粘附、入侵的过程<sup>[16]</sup>。从小鼠孕5 d 开始，植入部位的子宫内膜腔上皮脱离；孕5 d 至孕6 d，滋养层细胞透过腔上皮下基底膜入侵基质<sup>[8]</sup>。胚胎植入期间，子宫内膜处于低氧状态<sup>[6-7]</sup>，孕5 d 胚胎附着后，HIF2 $\alpha$  在子宫内膜基质中强烈表达<sup>[17]</sup>。基质 HIF2 $\alpha$  缺失的小鼠因腔上皮排列完整，阻碍胚胎入侵基质，导致胚胎植入失败<sup>[8]</sup>。由此可知，子宫基质 HIF2 $\alpha$  在胚胎植入过程中具有重要作用。

子宫基质 HIF2 $\alpha$  介导途径使子宫内膜腔上皮脱离，以允许基质和滋养层之间接触并建立直接联系。子宫基质 HIF2 $\alpha$  调节 RAB27B 的表达，RAB27B 控制基质细胞分泌基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的运输与释放<sup>[5]</sup>。MMP-9 能降解细胞外基质 (ECM)，破坏基底膜，使腔上皮脱离<sup>[18]</sup>。此外，子宫基质 HIF2 $\alpha$  还调节赖氨酰氧化酶 (LOX) 和 2 型金属蛋白酶 (MT2-MMP) 的表达<sup>[8]</sup>。细胞表面需要 E-cadherin 来维持上皮细胞连接的完整性<sup>[19]</sup>。LOX 通过抑制 E-cadherin 和改变 ECM 构象破坏上皮细胞连接和基底膜<sup>[8]</sup>；而 MT2-MMP 能够激活 MMP-2，降解 E-cadherin 和 ECM，破坏上皮细胞连接<sup>[20-21]</sup>，使腔上皮丧失完整性并脱离基质，为滋养层入侵清除障碍，以利于胚胎着床。

本研究结果表明，补肾调经方上调 COH 小鼠孕5 d 胚

胎植入部位子宫内膜 HIF2 $\alpha$  及其下游分子 RAB27B、MMP-9、LOX、MT2-MMP 蛋白及 mRNA 表达，促进腔上皮细胞连接破坏和 ECM 尤其基底膜降解，利于腔上皮脱离，允许基质和滋养层之间接触，以支持胚胎植入，增加胚胎着床数，提高妊娠率。现代药理学亦证明，补肾调经方中的当归、丹参能够上调子宫内膜 MMP-9 表达，增加血管内皮生长因子 a (VEGFa) 表达<sup>[22-24]</sup>。MMP-9 促进 ECM 降解以利于腔上皮脱离，VEGFa 使血管平滑肌细胞增殖，增加血管生成和通透性，以营养并支持胚胎的生长，为补肾调经方促进胚胎植入提供科学依据。

综上所述，补肾调经方可能通过 HIF2 $\alpha$  介导途径调控腔上皮脱离，使滋养层细胞和基质接触，便于滋养层细胞的侵袭，以促进胚胎的植入。本研究揭示了补肾调经方影响 COH 小鼠胚胎植入的部分机制，为探索中医药提高 IVF-ET 妊娠成功率提供一定实验基础。

#### 参考文献:

- [1] 杜惠兰. 中西医结合妇产科学 (全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [2] Chambers G M, Dyer S, Zegers-Hoehschild F, et al. International committee for monitoring assisted reproductive technologies world report: assisted reproductive technology[J]. *Hum Reprod*, 2021, 36(11): 2921-2934.
- [3] Fukui Y, Hirota Y, Matsuo M, et al. Uterine receptivity, embryo attachment, and embryo invasion: Multistep processes in embryo implantation[J]. *Reprod Med Biol*, 2019, 18(3): 234-240.
- [4] Massimiani M, Lalconi V, La Civita F, et al. Molecular signaling regulating endometrium-blastocyst crosstalk[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 23.
- [5] Bhurke A, Kannan A, Neff A, et al. A hypoxia-induced Rab

- pathway regulates embryo implantation by controlled trafficking of secretory granules[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(25): 14532-14542.
- [ 6 ] Rosario G X, Konno T, Soares M J. Maternal hypoxia activates endovascular trophoblast cell invasion[J]. *DevBiol*, 2008, 314(2): 362-375.
- [ 7 ] 麻雨萌, 孙昭辉, 毛海婷. 妊娠早期低氧环境对滋养细胞的影响[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2024, 45(4): 226-231.
- [ 8 ] Matsumoto L, Hirota Y, Saito-Fujita T, et al. HIF2 $\alpha$  in the uterine stroma permits embryo invasion and luminal epithelium detachment[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(7): 3186-3197.
- [ 9 ] 常秀峰, 杜惠兰, 高 星, 等. 补肾调经方对输卵管性不孕症患者体外受精—胚胎移植超排卵周期 GDF-9 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(6): 780-783.
- [ 10 ] 段彦苍, 李志丽, 刘 蔚, 等. 补肾调经方在种植窗期经 STAT3 信号通路改善超促排卵小鼠胚胎着床的作用及机制[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(8): 648-654.
- [ 11 ] Cao C, Zhou Y L, Zhang Y, et al. GCN5 participates in KLF4-VEGFA feedback to promote endometrial angiogenesis[J]. *iScience*, 2022, 25(7): 104509.
- [ 12 ] 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着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.
- [ 13 ] 高 星, 杜惠兰, 田茜华, 等. 补肾法、疏肝法对超促排卵大鼠子宫内膜组织形态及血管生成的影响[J]. 中医杂志, 2015, 56(9): 782-787.
- [ 14 ] Maher J Y, Christianson M S. Controlled ovarian stimulation and triggers in *in vitro* fertilization: protocol personalization key to optimize outcomes[J]. *Minerva Endocrinol*, 2018, 43(1): 37-49.
- [ 15 ] Fritz R, Jain C, Armant D R. Cell signaling in trophoblast-uterine communication[J]. *Int J Dev Biol*, 2014, 58(2-4): 261-271.
- [ 16 ] Tabibzadeh S, Babaknia A. The signals and molecular pathways involved in implantation, a symbiotic interaction between blastocyst and endometrium involving adhesion and tissue invasion[J]. *Hum Reprod*, 1995, 10(6): 1579-1602.
- [ 17 ] Daikoku T, Matsumoto H, Gupta R A, et al. Expression of hypoxia-inducible factors in the peri-implantation mouse uterus is regulated in a cell-specific and ovarian steroid hormone-dependent manner. Evidence for differential function of HIFs during early pregnancy[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(9): 7683-7691.
- [ 18 ] Swetha R, Gayen C, Kumar D, et al. Biomolecular basis of matrix metallo proteinase-9 activity[J]. *Future Med Chem*, 2018, 10(9): 1093-1112.
- [ 19 ] Niño C A, Sala S, Polo S. When ubiquitin meets E-cadherin: Plasticity of the epithelial cellular barrier[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 93: 136-144.
- [ 20 ] Morrison C J, Overall C M. TIMP independence of matrix metalloproteinase (MMP) -2 activation by membrane type 2 (MT2) -MMP is determined by contributions of both the MT2-MMP catalytic and hemopexin C domains[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(36): 26528-26539.
- [ 21 ] Gómez-Escudero J, Moreno V, Martín-Alonso M, et al. E-cadherin cleavage by MT2-MMP regulates apical junctional signaling and epithelial homeostasis in the intestine[J]. *J Cell Sci*, 2017, 130(23): 4013-4027.
- [ 22 ] 李 雯, 蒋虎刚, 王新强, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨当归黄芪超滤物治疗放射性心肌纤维化的作用机制[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(6): 601-611.
- [ 23 ] 王 虹, 高秀梅, 张伯礼, 等. 丹参不同组分对大鼠血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. 天津中医药, 2004, 21(3): 231-233.
- [ 24 ] 连若纯. 丹参注射液宫腔灌注治疗肾虚血瘀型薄型子宫内膜疗效和机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2023.