

临床研究

复方二至天葵颗粒对 IVF 准备周期子宫内膜 Galectin-3 的影响研究

张君探¹ 连方² 赵地³

(1 枣庄市妇幼保健院生殖医学中心, 枣庄, 277000; 2 山东中医药大学附属医院, 济南, 250011; 3 山东中医药大学, 济南, 250011)

摘要 目的:观察复方二至天葵颗粒对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)准备周期子宫内膜半乳糖凝集素-3(Galectin-3)表达的影响,从而改善子宫内膜容受性,提高妊娠率的可能机制。方法:按随机数字表法将进入体外受精-胚胎移植(IVF-ET)准备周期的不孕患者分为2组,治疗组31例,对照组31例,分别予复方二至天葵颗粒、复方六味地黄颗粒预处理2个周期,并在第二周期月经第21天,吸取内膜组织少许,检测 Galectin-3;同时分别对2组患者肾气阴两虚证候积分变化、临床妊娠率进行评定。结果:2组患者肾虚症候均有改善,治疗组改善更加明显($P < 0.05$);2组子宫内膜 Galectin-3 表达比较,治疗组大于对照组($P < 0.05$);临床妊娠率比较,治疗组大于对照组($P < 0.05$)。结论:复方二至天葵颗粒提高 IVF 周期患者临床妊娠率,可能与提高 Galectin-3 在子宫内膜中的表达,抑制子宫内膜免疫及改善其容受性有关。

关键词 Galectin-3;补肾;复方二至天葵颗粒;子宫内膜容受性;免疫

Effect of Erzhi Tiangui Granules on the IVF Cycle Endometrial Galectin-3

Zhang Juntan¹, Lian Fang², Zhao Di³

(1 Reproductive Medicine Center of ZaoZhuang Maternal and Child Health Hospital, Zaohzhuang 27700, China;

2 Shandong Chinese Medicine University Affiliated Hospital, Jinan 250011, China)

Abstract Objective: Observe the effect of Erzhi Tiangui granule on IVF-ET (IVF-ET) in preparing the endometrium period galectin-3 (Galectin-3), and its mechanism in improving the endometrial receptivity and increasing the possibility of pregnancy. **Methods:** Patients in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) preparation cycle were randomly divided into two groups, with 31 cases in the treatment group and 31 patients in the control group. The control group was given Liuwei Dihuang pills for cycles, and the treatment group was given Erzhi Tiangui granules for the same period. On the second cycle of menstruation, the 21 st day, extract a small amount of endometrial for detection of Galectin-3. At the same time, evaluate the kidney qi deficiency score and conceive rate of the two groups. **Results:** Kidney deficiency in both groups of patients were improved and treatment group more significantly ($P < 0.05$). Galectin-3 expression in the treatment group also improved more obvious than that of the control group ($P < 0.05$). As to clinical pregnancy rate, the treatment group performed better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Erzhi TianGui granules can improve patient's clinical pregnancy rate in IVF cycle. This may relate to its enhancement of the expression of Galectin-3 in the endometrium and endometrial immune suppression.

Key Words Galectin-3; Nourish kidney; Erzhi Tiangui granules; Endometrial receptivity; Immune

中图分类号:R242;Q132.1+1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.10.008

近年来,随着体外受精—胚胎移植的发展,及其妊娠率的不断提高,临床上发现许多不孕患者,即使移植胚胎质量好的胚胎,仍不能怀孕。因此,胚胎着床也逐渐被人们所重视,近年来成为临床研究的热点,其中子宫内膜的接受性是胚胎着床过程中一个关键性因素。其中使用抑制性消减杂交技术^[1]测序

筛选出的半乳糖凝集素-3(Galectin-3)是子宫内膜容受性相关基因。连方以“调经种子、补肾调周”之立法论治,拟定复方二至天葵颗粒,以补肾气阴为主,辅以补肾阳畅气血。本研究以子宫内膜中的 Galectin-3 为靶点切入研究,切入研究复方二至天葵颗粒治疗 IVF 降调周期肾气阴两虚、改善子宫内膜 Ga-

基金项目:国家自然科学基金项目——基于体外受精-胚胎移植卵巢颗粒细胞基因组学的肾主生殖理论研究(编号:81273790);国家自然科学基金项目——基于蛋白质组学的肾主生殖理论研究(编号:81072836);国家自然科学基金项目——基于关键基因表达调控网络的肾主生殖理论研究(编号:81473720)

作者简介:张君探(1986.01—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:中西医结合生殖方向,E-mail:zhangjuntan0202@163.com

lectin-3 失衡的治疗优势,提高临床妊娠率,进一步解析胞宫为“藏而不泄”“肾主生殖”“肾主免疫”的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 临床资料全部病例均选自2012年3月至2012年10月于山东中医药大学第一附属医院中西医结合生殖与遗传中心行IVF-ET治疗并符合诊断标准的患者,同时均采用随机双盲数字表法对符合诊断标准的患者进行分组。2组患者的年龄及病程等一般资料之间的差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.1.1 诊断标准 现代医学诊断标准:不孕症诊断标准^[2]:夫妇同居,性生活正常,同居2年未避孕未受孕者,其中从未有妊娠史者,称原发不孕,有过妊娠史,称为继发不孕;中医辨证标准:不孕症肾气阴两虚证型辨证^[3-4]:以下主症必须具备,兼症具备1~2项即可以诊断,主症:腰膝酸软;兼症:1)五心烦热,潮热盗汗,或骨蒸发热;2)神疲乏力;3)口燥咽干,形体消瘦,齿松发脱;4)阴中干涩;5)头晕耳鸣甚至耳聋;6)性欲减退;7)失眠健忘;8)舌质红、少津,少苔甚或无苔;9)尺脉细数沉弱。中医症状积分标准^[5]:参考中华人民共和国国家标准中医临床诊疗术语证候部分。

1.1.2 纳入与排除标准 纳入标准:1)符合本研究中医肾气阴两虚辨证标准及现代医学诊断标准;2)年龄在25~40岁;3)已婚妇女,夫妇双方同意并自愿签署知情同意书;4)男方行精液常规示大致正常。

排除标准:1)患有严重的身心疾病暂时不宜妊娠者;2)近期接触有毒、有害及放射性物质不宜妊娠者;3)患有不宜生育的遗传性疾病等患者;4)夫妇双方不同意接受者。

1.1.3 IVF-ET周期前患者准备 首先了解患者基本情况,完善夫妇双方常规身体情况体格及实验室检查等,及生殖相关辅助检查等,选择符合纳入病例标准的患者,排除不符合标准的患者,建立详细的患者档案,并做必要的准备工作。夫妇双方知情并愿意接受IVF-ET助孕治疗,并签署相关知情同意书,同时同意并自愿加入此次研究并签署知情同意书,所有治疗患者均采用双盲法。

1.2 研究方法

1.2.1 临床分组 本研究对符合标准的患者采用双盲随机数字表的方法进行分组,治疗组对照组各33例。在治疗过程因个人原因中途放弃治疗及卵巢反应差等原因而放弃周期的脱落病例共4例,对

照组与治疗组分别2例,统计最终病例数分别为治疗组31例,对照组31例。

1.2.2 临床药物 复方二至天葵颗粒与复方六味地黄颗粒,规格均为:3g/袋,12袋/盒,均由山东中医药大学附属医院制剂室提供,为连方经验方。复方二至天葵颗粒由菟丝子、墨旱莲、枸杞子、女贞子、制香附、川芎、熟地黄、白芍、当归、炙甘草组成,批号:[01]FZ032-03。复方六味地黄颗粒,由泽泻、牡丹皮、茯苓、山药、山茱萸、熟地黄组成,批号:Z37020693。

1.2.3 研究步骤 治疗组31例,在月经的第3天(IVF前2个周期)始给予复方二至天葵颗粒,3次/d,1袋/次,口服,服至注射绒毛膜促性腺激素(HCG)日停用。在预处理第二周期月经的第21天左右(即着床期),并且本周期均不用避孕药预处理,以取内膜管(由Wallace公司生产,型号为REFEND026)吸取少许内膜组织,应用免疫组化方法进行检测Galectin-3:所有患者均采用控制性超排卵方案:促排卵周期的前1周期的黄体中期(即排卵后1周左右)肌注达菲林(法国IP-SEN公司,3.75mg/支,产品批号:U056)1.1mg,肌注后第14天开始,据患者卵泡发育及血性激素情况情况肌肉注射果纳芬,结合血激素情况,当主导卵泡 ≥ 1.8 cm时停用果纳芬。当日根据患者血激素及卵泡数量情况,肌肉注射促卵泡成熟剂HcG6000-10000Iu。注射HCG36h后,用穿刺取卵针在经阴道超声引导下依次取出直径 ≥ 1.4 cm卵泡,当日男方采集精液,精卵取出成功后行精卵体外受精、胚胎培养。依据患者年龄和胚胎质量情况,宫腔内移植2~3枚可用胚胎,取卵当日根据患者血激素水平及获卵情况,常规予黄体酮类药物黄体支持至孕3个月,胚胎移植术后口服常规参芪寿胎丸方。对照组31例,中药改为复方六味地黄颗粒,余方案同前。

1.2.4 随访 患者ET后14d常规就诊于医院行血清 β -HCG检查,阴性者诊断为未孕,同时停用保胎药物,阳性者诊断为生化妊娠,期间腹痛及阴道流血等不适者,随时就诊,ET后5周就诊于医院行阴道超声检查,宫内见胎囊、胎芽反射及胎心者诊断为临床妊娠,胚胎着床于子宫腔以外者诊断为异位妊娠。

1.2.5 观察指标 1)2组患者中医肾气阴两虚证候评分;2)2组患者子宫内膜中Galectin-3表达;3)2组患者临床妊娠率。

1.2.6 免疫组织化学结果判断标准 以细胞内出

现棕黄色颗粒为阳性结果,具体免疫组织化学结果判断标准参考第四军医大学赵彤等采用的方法^[6]。

1.2.7 统计学方法 本研究应用 SPSS 17.0 进行统计学处理。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示采用 t 检验;等级资料采用 Wilcoxon Mann-Whitney 法进行两样本的秩和检验分析。

2 结果

2.1 2 组患者肾气阴两虚症状 治疗组比对照组疗效显著,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1、表 2、表 3。2 组患者用药前肾气阴两虚证候积分比较,可以明显看出差异无统计学意义 ($P > 0.05$),2 组患者治疗后肾气阴两虚证候积分较治疗前下降明显,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组患者肾气阴两虚症状改善程度明显优于对照组。

表 1 2 组患者 HCG 日肾气阴两虚证候积分的比较

组别	例数	证候积分	t	P
治疗组	31	8.00 \pm 0.856	4.316	0.02
对照组	31	9.65 \pm 1.942		

表 2 治疗组患者治疗前后肾气阴两虚证候积分的比较

时间	例数	证候积分	t	P
治疗前	31	15.26 \pm 2.016	16.880	0.00
治疗后	31	8.00 \pm 0.85		

表 3 对照组患者治疗前后肾气阴两虚证候积分的比较

时间	例数	证候积分	t	P
治疗前	31	14.71 \pm 1.901	11.092	0.00
治疗后	31	9.65 \pm 1.942		

表 4 2 组患者临床妊娠率的比较

组别	例数	妊娠人数	妊娠率
治疗组	31	18	0.581
对照组	31	10	0.323
χ^2			4.168
P			0.037

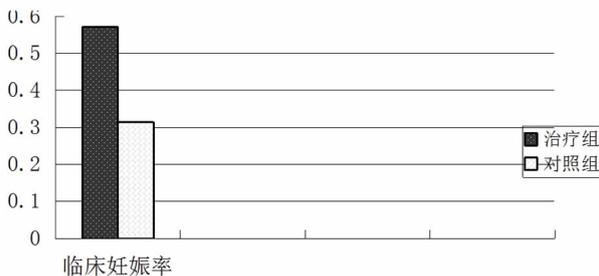


图 1 2 组患者临床妊娠率比较

2.2 2 组患者临床妊娠率比较 治疗组临床妊娠

率明显优于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

2.3 2 组患者胚胎着床期 Galectin-3 比较 2 组子宫内膜中 Galectin-3 均有表达,但治疗组表达明显增强于对照组,两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5、图 2。

表 5 2 组患者胚胎着床期 Galectin-3 的比较

项目	组别	(-)	(+)	(++)	(+++)	Z	P ($\alpha = 0.05$)
Galectin-3	治疗组	5	6	8	12	2.349	0.019
	对照组	7	14	6	4		

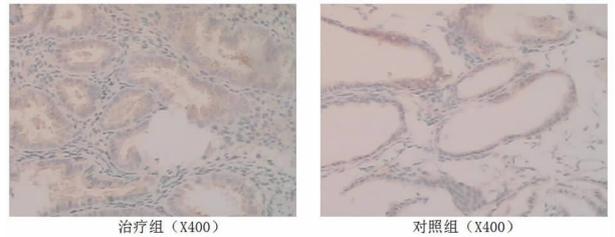


图 2 Galectin-3 的免疫组化染色

注:棕黄色颗粒为阳性细胞。

由表 5、图 2 可知,治疗组与对照组患者胚胎着床期 Galectin-3 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗组患者子宫内膜中 Galectin-3 的表达明显高于对照组。

3 讨论

降调节 (Down Regulation) 是 IVF-ET 控制性超排卵方案中重要环节,可明显提高 IVF-ET 的成功率,同时也降低子宫内膜容受性^[7],是现代辅助生育技术带来的产物。连方、张建伟、刘卉等^[8-10]研究发现 IVF-ET 周期中子宫内膜容受性低下的主要病机是肾气不足,肾阴亏虚。垂体降调节后,药物促使多个卵细胞发育成优势卵泡甚至成熟卵泡,引起人体肝血及肾精的相对不足,进而使机体处于特殊病理阶段。肾精肾气不足,阴精失于濡养、阳气难以化生,导致肾阴阳失衡、肾气的衰弱加剧,天癸日渐衰竭,进而损伤冲任二脉的通调,最终导致生殖功能衰退,甚至子宫内膜容受性的下降^[11-12]。

Galectin-3 是一个 29 Kd 到 35 Kd 的蛋白,是半乳糖凝集素家族中的一员^[13],子宫内膜容受性及妊娠均受其影响,其具有多种生物学功能:1) 影响细胞黏附;2) 调节多种细胞生长;3) 与双阴性胸腺细胞结合,介导 T 细胞和胸腺细胞凋亡;4) 参与新生血管的形成。Galectin-3 出现在人子宫和胎盘中,对子宫内膜细胞的增殖及黏附过程起着重要的增强作用,在胚胎着床、胚胎发生和胎盘形成过程中也有着重

要作用,促进胚胎的种植与生长发育过程中新生血管的形成,从而保证胚胎顺利着床和发育。这同时也与其在子宫内膜着床窗口期表达高,介导胸腺细胞和 T 细胞的凋亡,抑制子宫内膜免疫密切相关^[14-15]。其表达缺失和下降,可影响子宫内膜的黏附力,导致子宫内膜容受性降低,进而影响胚胎在内膜上的粘着及侵入,最终导致胚胎着床障碍或流产。妊娠早期 Galectin-3 表达下降可导致绒毛、蜕膜发育异常,母胎免疫失衡,绒毛与子宫内膜间作用异常,胚胎发育异常,甚至凋亡,最终导致不孕、不育^[16]。

肾主生殖,同时为免疫之本,可以有效调节免疫系统,肾的平衡与调节在机体的免疫中起着重要作用。肾虚可导致下丘脑—垂体—肾上腺—胸腺 (HPAT)轴功能低下及免疫防御和免疫调节功能障碍,其是神经内分泌免疫网络中的重要组成部分,肾阳虚的则其减退,肾阴虚则其增强,导致生殖免疫异常,甚至不孕、不育。子宫内膜中存在大量免疫物质,例如若子宫内膜中 T 淋巴细胞异常升高,则不利于胚胎着床,进而影响子宫内膜的容受性^[17]。研究发现正常增生期子宫内膜中 T 淋巴细胞占 45%,分泌期及妊娠早期由于 NK 细胞数量的增加 T 细胞的含量相对减少,仅占 5%~10%,子宫内膜对这个胚胎才不会表现出排斥现象,表现良好的接受状态,胚胎才可顺利着床。着床窗口期子宫内膜的这种接受状态被称为子宫内膜容受性,是胚胎顺利完成黏附及植入的必备条件^[18-19]。子宫内膜容受性这一概念在中医学中虽没有明确提出,但古代医家也早已探索出受孕的生殖规律。胞宫气血满盈,开启着床窗,及表现良好的接受状态,即子宫、胞脉阴精阳气充盈,肾阴、肾阳相互作用,阴阳交媾则胎成。有研究证明,补肾中药可抑制 HPAT 轴,其通过所产生细胞因子来影响抑制系统^[20-21]。

复方二至天葵颗粒不仅可有效改善治疗肾气阴虚病症,近年来其中部分中药成分改善免疫功能得到越来越多的认证^[22],其中女贞子^[23]有对小鼠的“阴虚”症状有良好的免疫调节作用。墨旱莲^[24]亦对小鼠外周血中 T 淋巴细胞百分率有显著提高作用。菟丝子^[25]在不孕症的治疗中广为大量应用,有免疫调节、抗衰老、抗氧化、改善生殖内分泌等作用。枸杞子可干预神经内分泌免疫调节网络,有效调节体液免疫、细胞免疫功能。当归有双相调节作用,增强机体免疫功能,保护肝脏和肾脏等作用^[26-27],上述诸药合用可以有效的调整生殖免疫功能。

本实验研究发现均 2 组中药均可有效改善 IVF-

ET 患者肾气阴两虚的症状,治疗组明显优于对照组,临床妊娠率亦高于对照组,具有统计学意义,说明复方二至天葵颗粒比复方六味地黄颗粒能更有效的改善 IVF 降调周期肾气阴两虚的症状。经免疫组化法分析结果显示在治疗组和对照组中均有 Galectin-3 表达,在治疗组中表达明显弱于对照组,即复方二至天葵颗粒能增强子宫内膜中 Galectin-3 表达。

本实验研究发现复方二至天葵颗粒增强子宫内膜中 Galectin-3 表达,提高 IVF 周期中患者的临床妊娠率,这可能与 Galectin-3 调节子宫内膜的免疫活性细胞,引起子宫内膜免疫抑制的作用有关,本研究通过分子水平检测子宫内膜中 Galectin-3 表达,进一步阐释补肾中药复方二至天葵颗粒在改善子宫内膜容受性作用中的优势,从 Galectin-3 的角度进一步解析胞宫为“藏而不泄”“肾主生殖”“肾主免疫”的机制。

参考文献

- [1] 杜国平,张炜,王丽,等.着床窗口期子宫内膜差异表达基因的研究[J].中华妇产科杂志,2007,42(3):187-191.
- [2] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会第三届学术会议.子宫内膜异位症、妊娠高血压综合征及女性不孕症的中西医结合诊疗标准[J].中西医结合杂志,1991,11(6):376-378.
- [3] 张玉珍.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2002:323-324.
- [4] 沈白尹.中医虚证辨证参考标准[S].中西医结合杂志,1986,6(10):598.
- [5] 国家技术监督局.中华人民共和国国家标准.中医临床诊疗术语证候部分[S].北京:中国标准出版社,1997.
- [6] 赵彤,朱梅刚,黄宗义,等.肺癌癌基因蛋白产物同步检测的对比分析[J].癌症,1995,14(1):13-15.
- [7] 李娜.中医辅助 IVF-ET 对子宫内膜容受性影响的研究进展[J].长治医学院学报,2011,42(2),159-161.
- [8] 连方,辛明蔚.体外授精-胚胎移植患者降调后肾虚本质探讨[J].山东中医药大学学报,2008,32(2),109-110.
- [9] 张建伟.体外受精-胚胎移植降调后中医辨证思路与方法[J].中医药通报,2007,6(3),36-37.
- [10] 刘卉.体外受精-胚胎移植降调后的中医证候特点及与子宫内膜容受性的相关性研究[D].济南:山东中医药大学,2007.
- [11] 张君探.二至天葵颗粒对 IVF 准备周期子宫内膜 Galectin-3 和 T 淋巴细胞的干预[D].济南:山东中医药大学,2013.
- [12] 谭桂云,杨俊雯.IVF-ET 术后中药辅助治疗的临床观察[J].世界中西医结合杂志,2012,7(9):797-799.
- [13] Dumic J, Dabelic S, Flogel M. Galectin-3: an open-ended story [J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1760(4):616-635.
- [14] Rappl G, Abken H, M uche JM, et al. CD4 + CD7-leukemic T cells from patients with Sezary syndrome are protected from galectin-3 triggered T cell death [J]. Leukemia, 2002, 16(5):840-845.

(下接第 1977 页)

0.05),起到了增效减毒的作用,提高了患者的依从性,充分表现了养心氏片辨证、全面、作用缓和以及重在调理的中医思想。

综上所述,养心氏片联合西药治疗冠心病心绞痛伴焦虑症能够显著的改善临床症状,心电图以及生化指标,安全性好,且能够减少不良反应的发生率。笔者认为,养心氏片治疗“双心疾病”的主要机制为:通络活血、化瘀止痛和除烦解郁安心神。这充分体现了中医辨证与整体,以及病症与病因相结合的治疗原则,具有较好的临床疗效,适合患者长期服用。

参考文献

[1] Dillinger JG, Maher V, Vitale C, et al. Impact of Ivabradine on Central Aortic Blood Pressure and Myocardial Perfusion in Patients With Stable Coronary Artery Disease [J]. *Hypertension*, 2015, 66(6): 1138-1144.

[2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[S]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(3): 195-206.

[3] Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, et al. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis [J]. *Am Heart J*, 2015, 170(6): 1105-1115.

[4] 中国康复医学会心脏康复专业委员会. 稳定性冠心病心脏康复药物处方管理专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(1): 7-11.

[5] 徐博洋, 王萍. 冠心病稳定型心绞痛的中西医研究概况[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(25): 53-56.

[6] 中华人民共和国卫生部药政局. 新药(西药)临床研究指导原则汇编[S]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 46-48.

[7] Cammarano C, Silva M, Comee M, et al. Meta-analysis of Ivabradine in Patients With Stable Coronary Artery Disease With and Without Left Ventricular Dysfunction [J]. *Clin Ther*, 2016, 38(2): 387-395.

[8] Piccolo R, Giustino G, Mehran R, et al. Stable coronary artery disease: revascularisation and invasive strategies [J]. *Lancet*, 2015, 386(9994): 702-713.

[9] Scott KM. Depression, anxiety and incident cardiometabolic diseases [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2014, 27(4): 289-293.

[10] Seldenrijk A, Vogelzangs N, Batelaan NM, et al. Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease [J]. *J Psychosom Res*, 2015, 78(2): 123-129.

[11] 中华医学会心血管病学分会. 中国心血管病预防指南[S]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(1): 3-22.

[12] Van der Leeuw J, Oemrawsingh RM, van der Graaf Y, et al. Prediction of absolute risk reduction of cardiovascular events with perindopril for individual patients with stable coronary artery disease-results from EUROPA [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 182: 194-199.

[13] Ren Y, Zeng RX, Li JJ, et al. Relation of C-reactive protein and new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 190: 268-270.

[14] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98-122.

(2016-09-07 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 1973 页)

[15] Rab inovich GA, M odest iNM, C astagna LF, et al. Sp ecific inh ib ition of lym pho-cyte p roliferat ion and induct ion of apop tosis by CLL1, a-galactos ide-b ind ing lectin [J]. *J Biochem*, 1997, 122(2): 365-73.

[16] 赵世彬. IVF 失败者子宫内膜表达及其容受性评估[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.

[17] 方志红, 刘华. T 淋巴细胞亚群、NK 细胞及 Th1/Th2 细胞因子与先兆流产发病的关系[J]. *江苏医药*, 2014, 40(9): 1070-1072.

[18] 杨欢. 二至天葵颗粒对 IVF-ET 患者卵泡液颗粒细胞 TG-Fβ1mRNA 表达的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.

[19] 连方, 刘卓. 二至天葵颗粒增强子宫内膜 CTmRNA 表达的临床研究[A]. 中华中学学术交流会、全国中西医结合妇产科及辅助生殖技术新进展暨山东省第五次中西医结合妇产科学术年会 [C]. 2012: 439-441.

[20] 张争, 张学红, 何天有. 疏肝补肾法辅助治疗对卵巢储备功能不良患者 IVF-ET 周期低反应的研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(10): 1170-1174.

[21] 沈竹阳, 方祝元. 中医药从标本兼治角度治疗高血压肾损害概况[J]. *世界中西医结合杂志*, 2014, 12(6): 664-666.

[22] 姚丹霓, 陈文裕, 肖莹. 中西药联合治疗免疫性不孕的规律探析 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(3): 317-319.

[23] 阮红, 吕志良. 女贞子多糖免疫调节作用研究[J]. *中国中药杂志*, 1999, 24(11): 691-693.

[24] 胡慧娟, 杭秉茜, 刘勇. 早莲草对免疫系统的影响[J]. *中国药科大学学报*, 1992, 23(1): 55-57.

[25] 秦达念, 余白蓉, 余运初. 菟丝子黄酮对实验动物及人绒毛组织生殖功能的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2000, 11(6): 349-351.

[26] 夏泉, 张平, 李绍平, 等. 当归的药理作用研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2004, 15(3): 164-166.

[27] 王骞, 龚学忠. 急性肾损伤早期生物标志物研究及诊治进展 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2014, 9(1): 105-108.

(2015-11-07 收稿 责任编辑: 徐颖)