

引用本文:刘利英,高晓.黄芪总皂苷对薄型子宫内膜的修复作用及机制探究[J].安徽医药,2023,27(10):1933-1936.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.10.006.

◇ 药学研究 ◇



黄芪总皂苷对薄型子宫内膜的修复作用及机制探究

刘利英^a,高晓^b

作者单位:陕西省核工业二一五医院,^a妇科,^b病理科,陕西 咸阳 712000

通信作者:高晓,女,副主任医师,研究方向为临床病理,Email:616848915@qq.com

基金项目:陕西省医学科学研究课题计划(2019JM0917)

摘要: **目的** 探讨黄芪总皂苷(total saponins of astragalus, TSA)对薄型子宫内膜的修复作用及相关机制。**方法** 2022年1—4月,将36只雌性小鼠分为三组($n=12$):假手术组(Sham组)、模型组(Model组)、治疗组(Model+TSA组)。宫腔灌注无水乙醇进行造模,治疗组小鼠腹腔注射TSA溶液($45\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),共3周。苏木精-伊红(HE)染色观察小鼠子宫内膜厚度及形态;扫描电子显微镜观察子宫内膜胞饮突;蛋白质印迹法检测各组小鼠子宫内膜容受性因子血管性血友病因子(vWF)、血管内皮生长因子(vEGF)、同源异型盒A10(HoxA10)、白血病抑制因子(LIF);观察小鼠妊娠胚胎数以评估生育力。**结果** 与Sham组 $[(410.56\pm 21.47)\mu\text{m}, (7.58\pm 4.87)\text{个}, 100.00\pm 13.32, 100.00\pm 8.43, 100.00\pm 5.91, 100.00\pm 11.97, (10.98\pm 1.24)\text{个}]$ 相比,Model组小鼠子宫内膜厚度 $[(169.10\pm 34.33)\mu\text{m}]$ 、腺体数量 $[(1.00\pm 0.86)\text{个}]$ 、内膜容受性相关因子vWF(31.29 ± 10.17)、vEGF(22.17 ± 3.92)、HoxA10(30.26 ± 6.37)、LIF(51.83 ± 6.01),以及妊娠胚胎数 $[(2.42\pm 1.37)\text{个}]$ 明显降低($P<0.05$);与Model组 $[(169.10\pm 34.33)\mu\text{m}, 1.00\pm 0.86, 31.29\pm 10.17, 22.17\pm 3.92, 30.26\pm 6.37, 51.83\pm 6.01, (2.42\pm 1.37)\text{个}]$ 相比,Model+TSA组小鼠子宫内膜厚度 $[(337.89\pm 32.18)\mu\text{m}]$ 、腺体数量 $[(5.47\pm 1.02)\text{个}]$ 、vWF(69.18 ± 5.88)、vEGF(49.40 ± 11.37)、HoxA10(61.28 ± 6.22)、LIF(90.29 ± 12.77),以及妊娠胚胎数 $[(7.23\pm 1.57)\text{个}]$ 明显增加($P<0.05$);Sham组小鼠子宫内膜可见成熟胞饮突表达;Model组小鼠子宫内膜未见明显成熟胞饮突,仅见少量小胞饮突表达;而Model+TSA组小鼠子宫内膜可见发育成熟的胞饮突。**结论** TSA可通过提高内膜容受性发挥对薄型子宫内膜的修复作用。

关键词: 黄芪; 黄芪总皂苷; 薄型子宫内膜; 胞饮突; 子宫内膜容受性; 小鼠,近交C57BL

Repair effect of total saponins of astragalus on thin endometrium and its mechanism

LIU Liying^a,GAO Xiao^b

Author Affiliation:^aDepartment of Gynecology, ^bDepartment of Pathology, Shaanxi Nuclear Industry No.215 Hospital, Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: **Objective** To investigate the repair effect of total saponins of astragalus (TSA) on thin endometrium and its related mechanism.**Methods** January to April 2022, thirty-six female mice were divided into three groups ($n=12$): Sham group (Sham group), Model group (Model group) and treatment group (Model+TSA group). Mice in the treatment group were intraperitoneally injected with TSA solution ($45\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) for 3 weeks. Endometrial thickness and morphology were observed by HE staining. The endometrial pinocytosis process was observed by scanning electron microscope. Endometrial receptivity factors von Willebrand factor (vWF), vascular endothelial growth factor (vEGF), hemeobox A10 (HoxA10), and leukemia inhibitory factor (LIF) were detected by Western blotting. The number of pregnant embryos in mice was observed to evaluate their fertility.**Results** The endometrial thickness $[(169.10\pm 34.33)\mu\text{m}]$, number of glands $[(1.00\pm 0.86)]$, endometrial receptivity related factors vWF (31.29 ± 10.17), vEGF (22.17 ± 3.92), HoxA10 (30.26 ± 6.37), LIF (51.83 ± 6.01), and the number of pregnant embryos $[(2.42\pm 1.37)]$ in the Model group were significantly decreased compared with Sham group $[(410.56\pm 21.47)\mu\text{m}, (7.58\pm 4.87), 100.00\pm 13.32, 100.00\pm 8.43, 100.00\pm 5.91, 100.00\pm 11.97, (10.98\pm 1.24)]$ ($P<0.05$); Compared with Model group $[(169.10\pm 34.33)\mu\text{m}, 1.00\pm 0.86, 31.29\pm 10.17, 22.17\pm 3.92, 30.26\pm 6.37, 51.83\pm 6.01, (2.42\pm 1.37)]$, endometrial thickness $[(337.89\pm 32.18)\mu\text{m}]$, number of glands $[(5.47\pm 1.02)]$, vWF (69.18 ± 5.88), vEGF (49.40 ± 11.37), HoxA10 (61.28 ± 6.22), LIF (90.29 ± 12.77) and the number of pregnant embryos $[(7.23\pm 1.57)]$ was significantly increased in Model+TSA group ($P<0.05$); mature pinocytosis expression was observed in the endometrium of mice in Sham group; no obvious mature pinocytosis expression was observed in the endometrium of mice in Model group, only a few small pinocytosis expression was observed. The endometrium of Model+TSA group showed mature pinocytosis.**Conclusion** TSA can repair thin endometrium by increasing endometrial receptivity.**Key words:** Astragalus membranaceus; Total saponins of astragalus; Thin endometrium; Pinocytosis; Endometrial receptivity; Mice, inbred C57BL

据统计,子宫内膜损伤是目前常见的导致不孕的重要因素之一,即使通过辅助生殖技术助孕,妊娠成功率也会受到极大影响,其主要是由于宫腔内操作、宫腔感染、药物、放射线等原因引起^[1-2]。子宫内膜受损后炎症及氧化应激过度激活^[3],主要表现为子宫内膜变薄、子宫内膜纤维化、内膜血管生成不良等^[4-5],子宫内膜容受性下降,当出现子宫内膜变薄时称为薄型子宫内膜。对于薄型子宫内膜尚无明确定义,目前临床一般认为黄体期子宫内膜厚度小于7 mm^[6]。目前关于薄型子宫内膜的治疗仍无确切疗效或存在潜在风险,如物理治疗^[7]、干细胞疗法^[8]、宫腔内药物灌注^[9]等。

伴随近些年中医中药的蓬勃发展,其安全性及有效性已得到广泛证实。黄芪总皂苷(TSA)属于三萜皂苷类化合物,是黄芪中主要的有效成分^[10]。现代药理学研究表明,TSA具有抗炎^[11]、抗纤维化^[12]、抗肿瘤^[13]、抗氧化^[14]等作用,但目前关于TSA对薄型子宫内膜的修复作用尚无明确报道,但基于以上关于TSA疗效的相关报道,我们猜想其可能对薄型子宫内膜可能具有一定的改善作用。鉴于此,2022年1—4月进行本研究,拟通过构建薄型子宫内膜小鼠模型,观察TSA对薄型子宫内膜的修复作用及相关机制。

1 材料与方法

1.1 材料 TSA(纯度≥98%)(上海麦克林公司,批号A833186);95%乙醇(上海阿拉丁公司,批号A112728);BCA蛋白质测定试剂盒(批号23227)及RIPA缓冲液(批号890021)购自美国Thermo Fisher公司;抗血管性血友病因子(vWF)抗体(批号A986580)、抗血管内皮生长因子(vEGF)抗体(批号4532435)、抗同源异型盒A10(HoxA10)抗体(批号A133542)、抗白血病抑制因子(LIF)抗体(批号4654221)及甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体(批号A456576)均购自美国Abcam公司,IX51光学显微镜购自日本Olympus公司;FIB扫描电子显微镜购自德国Zeiss公司。

1.2 实验动物造模与分组 8周龄成熟且未交配C57BL/6J雌性小鼠36只及8周龄C57BL/6J雄性小鼠18只均购自北京维通利华实验动物有限公司,许可证号SYXK(京)2022-0052。本研究符合一般动物实验伦理学原则。36只雌性小鼠随机平均分为三组($n=12$):假手术组(Sham组)、模型组(Model组)以及治疗组(Model+TSA组)。本研究利用宫腔内灌注95%乙醇进行薄型子宫内膜小鼠造模^[15]:小鼠麻醉后,于尿道口上端1 cm处纵行剪开皮肤,切口程度约为1 cm,用无齿镊将子宫拉出体外,然后将子宫近输卵管端及近子宫颈端分别用血管夹夹住,从近宫颈口处插入1 mL注射器,缓慢注射95%乙醇至

子宫充盈(假手术组注射生理盐水,余操作相同),2 min后吸走乙醇,用生理盐水反复冲洗宫腔3次,对侧子宫重复相同操作。造模结束后治疗组小鼠腹腔注射TSA溶液($45\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)(TSA溶液利用DMSO配制成母液,用无菌生理盐水进一步配制成终浓度为0.5%TSA的DMSO),共3周;假手术组及模型组腹腔注射等体积分数的生理盐水,共3周。

1.3 子宫HE染色 治疗结束后于动情期当日取各组小鼠子宫(每组随机取6只小鼠子宫),对子宫组织进行固定、脱水、透明、石蜡包埋等操作,最后将组织块切成4 μm 厚的切片,进行HE染色。光学显微镜下观察子宫内膜形态并对腺体数量进行计算,然后利用IMS图像分析系统测量子宫内膜厚度。

1.4 扫描电子显微镜观察子宫内膜胞饮突 子宫组织在2.5%戊二醛中浸泡24 h。然后用PBS洗涤三次后,用梯度乙醇溶液进行脱水,然后进行干燥、喷金。最后于扫描电子显微镜下观察子宫内膜结构以及胞饮突形态数量。

1.5 蛋白质印迹法检测各组小鼠子宫内膜容受性 利用RIPA缓冲液提取各组小鼠子宫内膜中的总蛋白。蛋白质浓度使用BCA蛋白质测定试剂盒测定。然后将等量蛋白质(10 mg)进行SDS-PAGE,然后转移到PVDF膜上,随后进行封闭2 h。加入抗vWF抗体(1:2 000)、抗vEGF抗体(1:2 000)、抗HoxA10抗体(1:1 000)、抗LIF抗体(1:1 500)及GAPDH(1:3 000),室温下孵育1.5 h,然后加入二抗后孵育1 h,通过ECL蛋白质印迹法检测试剂显色。

1.6 生育力评估 每组选取剩余6只小鼠进行生育力评估。于动情期的每日16:00与雄性小鼠以雌雄1:1的比例进行合笼交配。次日8:00观察小鼠阴栓,以确定是否成功交配。若交配成功,即对雌性小鼠进行标记,并将雌、雄小鼠分开饲养。若交配不成功,则继续合笼,但合笼1周后,停止合笼。见栓后16 d,颈椎脱臼处死小鼠以明确妊娠情况。取出子宫,观察各组小鼠子宫内妊娠胚胎数量。

1.7 统计学方法 采用SPSS 21.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组之间的比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠子宫内膜组织HE染色 本研究对各组小鼠的子宫横切面进行HE染色,结果显示与Sham组相比,Model组小鼠子宫内膜厚度及内膜腺体数量明显降低($P<0.001$);与Model组相比,Model+TSA组小鼠子宫内膜厚度及内膜腺体数量明显增加($P<0.01$)。说明TSA对薄型子宫内膜具有一定的修复作用。见图1,表1。

表1 各组小鼠子宫内膜厚度及腺体的数量

组别	鼠数	子宫内膜厚度/ μm	腺体数量/(个/HPF)
Sham组	6	410.56 $\pm$ 21.47	7.58 $\pm$ 4.87
Model组	6	169.10 $\pm$ 34.33	1.00 $\pm$ 0.86
Model+TSA组	6	337.89 $\pm$ 32.18	5.47 $\pm$ 1.02
$t, P_{\text{Model-Sham}}$ 值		14.61, <0.001	3.26, 0.009
$t, P_{\text{Model-Model+TSA}}$ 值		8.79, 0.007	8.21, <0.001

注:Sham为假手术,Model为模型,TSA为黄芪总皂苷。

2.2 扫描电子显微镜下观察各组小鼠子宫内膜形态及胞饮突 为进一步验证TSA对薄型子宫内膜的治疗改善作用,本研究对各组小鼠内膜组织进行电子显微镜下观察。扫描电子显微镜下显示,Sham组小鼠子宫内膜表面光滑,被覆均匀的微绒毛,并且可清晰看到成熟胞饮突表达;Model组小鼠子宫内膜表面被覆绒毛稀疏并且呈现损伤状态,未见明显成熟胞饮突表达,仅见少量小胞饮突表达;而Model+TSA组小鼠子宫内膜表面较为光滑,绒毛结构较Model组也得到明显改善,并且可见发育成熟的胞饮突。以上结果初步说明TSA治疗可改善薄型子宫内膜的内膜容受性。见图2。

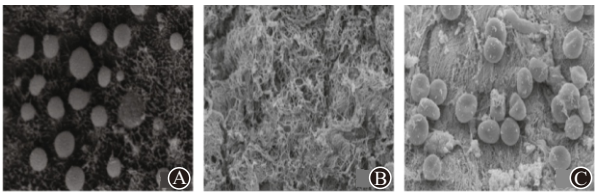
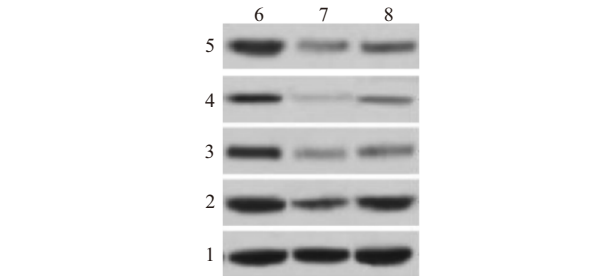


图2 各组薄型子宫内膜小鼠子宫内膜扫描电子显微镜下代表性图像($\times 1\,000$):A为假手术(Sham)组;B为模型(Model)组;C为黄芪总皂苷(TSA)组

2.3 各组小鼠子宫内膜容受性改变 为进一步评估TSA治疗对薄形子宫内膜小鼠子宫内膜容受性的改善作用,本研究对各组小鼠子宫内膜容受性因子的表达水平进行蛋白质印迹法分析。实验结果显示,与Sham组相比,Model组小鼠子宫内膜中容受性标记蛋白vWF、vEGF、HoxA10及LIF的表达水平均明显下降($P<0.01$);而与Model组相比,Model+TSA组小鼠子宫内膜中上述内膜容受性标记蛋白的表达水平均明显增加($P<0.05$)。上述结果可以进一步验证TSA可通过增加子宫内膜容受性进而发挥对薄型子宫内膜的改善作用。见图3,表2。

2.4 评估各组小鼠生育力 本研究通过对各组小鼠子宫内妊娠胚胎数进行比较以评估TSA治疗对薄形子宫内膜小鼠生育力的改善作用。如下图所示:与Sham组(10.98 ± 1.24)相比,Model组(2.42 ± 1.37)小鼠妊娠胚胎数显著下降($t=11.35, P<0.01$);而与Model组(2.42 ± 1.37)相比,Model+TSA组($7.23\pm$



注:1—甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH);2—白血病抑制因子(LIF);3—同源异型盒A10(HoxA10);4—血管内皮生长因子(vEGF);5—血管性血友病因子(vWF);6—假手术(Sham)组;7—模型(Model)组;8—Model+黄芪总皂苷(TSA)组。

图3 各组薄型子宫内膜小鼠子宫内膜容受性因子蛋白质印迹法检测代表性图像

表2 各组小鼠子宫内膜容受性因子的表达水平

组别	鼠数	vWF	vEGF	HoxA10	LIF
Sham组	6	100.00 $\pm$ 13.32	100.00 $\pm$ 8.43	100.00 $\pm$ 5.91	100.00 $\pm$ 11.97
Model组	6	31.29 $\pm$ 10.17	22.17 $\pm$ 3.92	30.26 $\pm$ 6.37	51.83 $\pm$ 6.01
Model+TSA组	6	69.18 $\pm$ 5.88	49.40 $\pm$ 11.37	61.28 $\pm$ 6.22	90.29 $\pm$ 12.77
$t, P_{\text{Model-Sham}}$ 值		10.04, <0.001	20.51, <0.001	19.66, <0.001	8.81, <0.001
$t, P_{\text{Model+TSA-Model}}$ 值		7.90, <0.001	5.55, <0.001	8.53, <0.001	6.68, <0.001

注:vWF为血管性血友病因子,vEGF为血管内皮生长因子,HoxA10为同源异型盒10,LIF为白血病抑制因子,Sham为假手术,Model为模型,TSA为黄芪总皂苷。

1.57)小鼠妊娠胚胎数显著增加($t=5.65, P<0.01$)。以上结果可较为确切地证明TSA对薄型子宫内膜小鼠模型具有治疗及改善作用。见图4。

3 讨论

在胚胎着床及发育的过程中,良好的子宫内膜具有十分重要的作用。大量临床实践证据证明,子宫内膜的厚度与妊娠成功率、早期流产率以及活产率之间存在明显的相关性^[16-17]。近年来,国内外学者尝试应用各种方案以试图改善薄型子宫内膜的厚度及容受性,以增加成功妊娠的机会,但现有治疗方式的确切疗效及所存在的潜在风险性仍有待考究^[7-9]。随着近些年中医中药的蓬勃发展,中药的有效性及安全性已得到广泛研究证实,但在祖国医学中尚无“薄型子宫内膜”这一疾病名称的记载,通常其可表现为月经过少、不孕,中医认为子宫内膜过薄与气血虚弱、血行不畅等相关^[18]。黄芪具有补气养血、益气固表等药理作用^[19],TSA作为黄芪的主要有效成分之一,其作用也受到广泛关注。本研究主要探讨小鼠腹腔注射TSA对薄型子宫内膜的修复作用。本研究通过利用95%乙醇宫腔内灌注构

建薄型子宫内膜小鼠模型,表明TSA对薄型子宫内膜具有明显的修复作用,表现为子宫内膜厚度的增加、妊娠胚胎数也明显增加。

目前有关薄型子宫内膜的发病机制尚未明确,也无相关的统一标准^[4]。但目前研究表明子宫内膜受损后内膜腺体数量明显减少,且子宫内膜的容受性明显下降是影响胚胎成功种植的关键因素。子宫内膜容受性是指在特定时期内子宫内膜处于接受胚胎的状态,这个时期称为“着床期”或“植入窗口期”^[20]。有研究^[21]表明通过改善薄型子宫内膜大鼠子宫内膜的容受性,如角蛋白、波形蛋白和vEGF的表达,可增加其妊娠率。此外大量研究显示内膜组织表面出现成熟胞饮突是子宫内膜容受性的金标准^[22],在本研究中,通过对各组小鼠动情日的子宫内膜进行观察,假手术组小鼠子宫内膜表现与既往研究结果一致,子宫内膜表面光滑,被覆微绒毛,可见明显的成熟胞饮突表达;而Model组小鼠子宫内膜表面未见明显成熟胞饮突,仅见少量小胞饮突表达,并且微绒毛结构明显受损;经过TSA治疗后小鼠子宫内膜可见一定数量发育成熟的胞饮突。另外本研究进一步对各组小鼠子宫内膜容受性相关因子进行检测,结果同样显示TSA治疗后薄型子宫内膜小鼠子宫内膜容受性得到明显改善。另外经TSA治疗后薄型子宫内膜小鼠内膜中的VEGF表达也得到明显改善,说明TSA还可改善薄型子宫内膜的血流,从而对其起到修复作用。

综上所述,TSA可通过提高内膜容受性发挥对薄型子宫内膜的修复作用,表现为子宫内膜增厚、内膜形态改善、妊娠胚胎数增加。本研究结果对薄型子宫内膜的临床治疗具有可靠的指导意义,但具体作用机制尚需进一步研究加以明确和完善。

(本文图1,4见插图10-2)

参考文献

- [1] VARTANYAN E, TSATUROVA K, DEVIYATOVA E. Thin endometrium problem in IVF programs [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(sup1):24-27.
- [2] KUDESIA R, KUOKKANEN S. Thin endometrium after radiation therapy as an unresolved treatment challenge: a case report [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(9):701-703.
- [3] MAEKAWA R, TAKETANI T, MIHARA Y, et al. Thin endometrium transcriptome analysis reveals a potential mechanism of implantation failure [J]. *Reprod Med Biol*, 2017, 16(2):206-227.
- [4] MIWA I, TAMURA H, TAKASAKI A, et al. Pathophysiologic features of "thin" endometrium [J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(4):998-1004.
- [5] ALFER J, HAPPEL L, DITTRICH R, et al. Insufficient angiogenesis: cause of abnormally thin endometrium in subfertile patients? [J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2017, 77(7):756-764.
- [6] ROCHA MNC, FLORÊNCIO RS, ALVES RRF. The role played by granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) on women submitted to in vitro fertilization associated with thin endometrium: systematic review [J]. *JBRA Assist Reprod*, 2020, 24(3):278-282.
- [7] BODOMBOSSOU-DJOBO MM, ZHENG C, CHEN S, et al. Neuromuscular electrical stimulation and biofeedback therapy may improve endometrial growth for patients with thin endometrium during frozen-thawed embryo transfer: a preliminary report [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9(8):122.
- [8] ZHAO M, CHI F, ZHANG T, et al. Human menstrual blood-derived mesenchymal stem cells regulation of the EGF/Ras p21 pathway as a potential therapeutic target for thin endometrium [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(18):1476.
- [9] LI W, CAO Z, YU X, et al. Effect of growth hormone on thin endometrium via intrauterine infusion [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(16):1325.
- [10] 邵杰敏,连玉菲,阎乐浩,等.不同产地黄芪中的黄芪总皂苷含量对比分析 [J]. *陕西中医*, 2018, 39(2):268-270.
- [11] XIAO Y, LIU T, LIU X, et al. Total *Astragalus* saponins attenuates CVB3-induced viral myocarditis through inhibiting expression of tumor necrosis factor α and Fas ligand [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2019, 9(4):337-345.
- [12] ZHOU Y, TONG X, REN S, et al. Synergistic anti-liver fibrosis actions of total astragalus saponins and glycyrrhizic acid via TGF- β 1/Smads signaling pathway modulation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 190(1):83-90.
- [13] ZHANG XP, LI YD, LUO LL, et al. Astragalus saponins and liposome constitute an efficacious adjuvant formulation for cancer vaccines [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2018, 33(1):25-31.
- [14] 马园园,王静,罗琼,等.黄芪总皂苷药理作用研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(7):153-157.
- [15] 张引红,王春芳,陈朝阳,等.薄型子宫内膜小鼠模型的建立及初步鉴定 [J]. *山西医科大学学报*, 2017, 48(5):432-435.
- [16] MARTEL RA, BLAKEMORE JK, GRIFO JA. The effect of endometrial thickness on live birth outcomes in women undergoing hormone-replaced frozen embryo transfer [J]. *F S Rep*, 2021, 2(2):150-155.
- [17] ZHANG Q, LI Z, WANG Y, et al. The relationship and optimal threshold of endometrial thickness with early clinical pregnancy in frozen embryo transfer cycles [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2022, 156(1):55-63.
- [18] 张璐.滋阴养血法改善薄型子宫内膜患者子宫内膜容受性的临床研究 [D]. 济南:山东中医药大学, 2018.
- [19] 朱云峰,覃艳,曹萌,等.黄芪多糖对脂肪组织巨噬细胞活化的影响及作用机制 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(12):2350-2354.
- [20] DVOŘAN M, VODIČKA J, DOSTÁL J, et al. Implantation and diagnostics of endometrial receptivity. Implantace a diagnostika receptivity endometria [J]. *Ceska Gynekol*, 2018, 83(4):291-298.
- [21] 胡玉姣,夏良君,姚兵,等.麦粒灸对大鼠薄型子宫内膜的修复作用 [J]. *中国针灸*, 2019, 39(9):963-969.
- [22] ZHANG QI, HAO J, WANG YG, et al. Clinical validation of pinopode as a marker of endometrial receptivity: a randomized controlled trial [J/OL]. *Fertil Steril*, 2017, 108(3):513-517. e2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.07.006.

(收稿日期:2022-05-16,修回日期:2022-07-05)