

分子水平标志物于子宫内膜周期性表达的 中西医研究进展

张建伟¹, 尉春晓²

(1. 山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心, 山东 济南, 250011;

2. 山东中医药大学 2014 级硕士研究生, 山东 济南, 250014)

[关键词] 分子水平标志物; 子宫内膜; 周期性表达; 综述; 学术性

[中图分类号] R271.9 [文献标识码] A DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.11.081

月经周期中, 子宫内膜在雌、孕激素的作用下发生着特征性的周期变化, 增生期以腺上皮细胞和间质细胞的有丝分裂为主, 分泌期以腺体的分泌及间质细胞的分化为主。近年来研究发现, 子宫不仅是受性激素作用的靶器官, 同时也是功能复杂的内分泌器官, 子宫内膜分泌的许多因子皆能在局部以自分泌或旁分泌的方式发挥着重要的调节作用, 并且其表达伴随子宫内膜周期的变化而变化。Sherwin JR 等^[1]试图建立正常妇女月经周期的基因表达库, 并认为内膜基因的表达应与月经周期的不同阶段有关。为深入探讨正常妇女月经周期子宫内膜临床分期的转化机制, 本文从蛋白分子角度出发, 对近年来关于伴随月经周期变化而表达变化的标志分子进行总结研究, 现综述如下。

1 周期性表达的分子标志物

1.1 血管内皮生长因子 血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 又称血管通透因子 (Vascular Permeability Factor, VPF), 与血管新生密切相关。现已证实, VEGF 是对血管形成具有唯一特异性表达的蛋白因子^[2], 在生殖系统参与子宫内膜血管网的构建。VEGF 在子宫内膜上的表达具有“时空特异性”、月经周期依赖性, 在不同的子宫内膜周期, VEGF 在间质细胞、腺上皮细胞的表达皆不同, 呈规律性的增减节律变化, 使子宫内膜发生周期性改变。

Charnock-Jones DS 等^[3]首次提出了子宫内膜上存在 VEGF mRNA, 认为 VEGF 主要在增殖期的子宫内膜间质及分泌期的子宫内膜腺体上进行表达, 但之后有研究认为,

参考文献

- [1] Maclean J, Russell D. Pruitus ani [J]. Australian Family Physician, 2010, 39(6): 366-370.
- [2] 曹娟, 沈明. 从风论治痒疹性皮肤病 [J]. 四川中医, 2010, 25(6): 30.
- [3] 吴文江, 范小华, 于林冲. 肛门瘙痒症的临床研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2013(6): 60-62.
- [4] 谢雪丽, 伍冠一, 梁坚强, 等. 广西止痒中药用药规律与生物学特性 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2017, 26(8): 1-4.
- [5] 高学敏. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003.
- [6] 段冲, 郑瑞. 皮肤性痒疹相关机制的研究进展 [J]. 中国医学创新, 2017, 14(11): 136-140.
- [7] 李春雨. 肛肠病学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2013.
- [8] 李华南, 江涛. 药浴疗法的方法学思考 [J]. 中医外治杂志, 1999(1): 6.
- [9] 夏超锋, 鞠应东, 鞠丽娟, 等. 复方黄柏液治疗肛门瘙痒症的临床疗效观察 [J]. 泰山医学院学报, 2014(2): 131-132.
- [10] 张学军, 王东叶, 何亮. 苦参汤治疗肛门瘙痒症 50 例临床观察 [J]. 中医临床研究, 2013, 5(19): 74-75.
- [11] 冯丽鹏, 陈寅莹, 李国栋. 李国栋治疗肛门瘙痒症临证经验 [J]. 中华中医药杂志, 2016(9): 3604-3606.
- [12] 段亚芬. 中医药治疗肛门瘙痒症 [J]. 湖北中医杂志, 2015(3): 56-57.
- [13] 廖振华, 彭利敏, 简弄根. 自拟中药方坐浴熏洗治疗肛门瘙痒 24 例 [J]. 中医外治杂志, 2016(3): 33.
- [14] 张军. 皮损点状切除联合中药熏洗治疗肛门瘙痒症 43 例 [J]. 中医研究, 2013(9): 29-30.
- [15] 潘金娥, 陈欢, 姬偃修. 亚甲蓝局部封闭联合中药熏洗治疗肛门瘙痒症的疗效观察 [J]. 世界中医药, 2013(8): 893-895.
- [16] 郭海燕, 郑文郁. 止痒洗剂联合红光理疗对肛门瘙痒症的疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2016(29): 121-122.
- [17] 龙凤强. 中西医结合治疗肛门瘙痒症临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2014(5): 432.
- [18] Yan NN, Shi H, Yu G, et al. Osthole inhibits histamine-dependent itch via modulating TRPV1 activity [J]. Scientific reports, 2016(6): 25657.
- [19] 高学敏. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 1.
- [20] 张强. 中西医结合治疗肛肠术后肛门瘙痒症 130 例临床疗效观察 [J]. 中国民族民间医药, 2014, 23(2): 34.
- [21] 张学军. 皮肤性病学 (6 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 100.

(收稿日期: 2017-11-13)

VEGF 在增殖期和分泌期的腺体上都有表达,并呈周期性变化,于分泌晚期达到高峰。原位杂交显示,子宫内膜上的 VEGF mRNA 随着月经周期的变化而改变,在增殖期,VEGF 在子宫内膜间质呈强点状分布,可证明此与内膜修复有关;在分泌期,VEGF 在子宫内膜间质的强表达消失,而腺上皮细胞的杂交信号增强,此与子宫内膜分泌期的转化相关。Charnock - Jones DS 等^[3]又提出分泌期 VEGF 在子宫内膜间质受到的表达抑制可能与孕激素有关。月经期,子宫内膜腺上皮细胞及间质细胞的杂交信号表达增强,认为是经期子宫内膜缺氧所诱导^[4],此外,经期在子宫内膜坏死区域浸润的巨噬细胞中有高水平的 VEGF 信号表达^[5],缺氧导致子宫内膜坏死脱落,VEGF 的高表达一方面利于坏死内膜细胞的吞噬分离,一方面又利于新生内膜细胞的增殖。Moller B 等^[6]通过免疫组织化学研究发现,在增殖早期,VEGF 在腺上皮细胞为强阳性,间质细胞染色局限;增殖中、晚期,染色于间质细胞最强;增殖晚期,腺上皮细胞及间质细胞均染色呈强阳性,可证明此与内膜增殖有关。

现研究发现,VEGF 的受体大多分布于子宫内膜间质细胞及腺上皮细胞,在子宫内膜 VEGF 原位杂交中显示^[7],间质细胞在月经期、增殖期杂交信号增强,分泌期减弱,而腺体细胞于分泌期信号增强,这提示 VEGF 有不同的细胞受体表达机制,且 VEGF 表达不只通过浓度的改变,也通过受体的变化来完成在子宫内膜表达的周期性。Jee BC 等^[8]在关于血管内皮细胞生长因子(VEGF - A)和黄体期子宫内膜受体(VEGFR - 1)在时间和空间上的表达关系时研究认为,VEGF - A 在黄体中期子宫内膜的上皮细胞、间质细胞和内皮细胞往往为低表达,而 VEGFR - 1 在黄体中期子宫内膜的上皮细胞为高表达,但在整个黄体期,基质、内皮细胞和微血管密度的 VEGFR - 1 持续下降。总之,在分泌期,随着未有胚胎着床,黄体萎缩,VEGF 在子宫内膜上的表达呈持续性降低。

1.2 白血病抑制因子 白血病抑制因子(Leukaemia Inhibitory Factor, LIF)为白介素家族中的一员,是一种分泌性糖蛋白,与 LIF 受体结合后启动一系列信号分子从而完成信息传递,调节细胞的增殖、分化和表型,发挥生物学活性,诱导子宫内膜容受性的建立,使子宫内膜对胚胎由非接受态转为接受态。目前 LIF 被认为是介导哺乳动物胚泡着床的最关键细胞因子之一,并认为是胚胎免疫逃逸机制的主要因素。LIF 的表达位于子宫内膜腔上皮和腺上皮细胞,并在黄体中晚期出现显著的时空表达特性,即黄体中晚期短暂的、瞬间性的高表达,与子宫内膜种植期吻合,且定位于胚泡植入位点附近^[9]。Vogiagis D 等^[10]选取月经周期正常的妇女子宫内膜,检测得出 LIF mRNA 只在月经周期 20d 后的分泌中晚期表达,LIF 蛋白在间质细胞中一直有中度到高度的表达,但在不同月经周期没有改变;腔上皮细胞及腺上皮细胞亦在整个月经周期中都有表达,但在增生期稍弱,而中晚分泌

期最强,呈爆发性增高。Tsai HD 等^[11]发现子宫内膜腔上皮细胞上的 LIF 表达高于腺上皮;黄体期表达高于排卵期;并且能正常妊娠女性的 LIF 浓度高于不孕妇女。Chen JR 等^[12]在研究离体子宫内膜时提出,腺上皮细胞黄体中期分泌 LIF 显著高于卵泡早期及黄体晚期。

1.3 胰岛素样生长因子 胰岛素样生长因子(Insulin - like Growth Factors, IGF)是一类既有胰岛素样合成代谢作用、又有生长促进作用的多肽,是细胞增殖的调控因子,在细胞的分化增殖中具有重要的促进作用。人类子宫存在着完整的 IGF 系统,包括 2 种低分子多肽(IGF - I、IGF - II)、2 类特异性受体及 6 种结合蛋白,通过自分泌和旁分泌直接或间接的调节正常子宫内膜的周期性变化,与子宫内膜的增生分化、胚胎的种植发育密切相关。子宫内膜 IGF 在整个月经中均有表达。IGF - I 表达增生晚期高于增生早期,并与血清中雌激素浓度密切相关,IGF - II 则相反^[13]。Sbracia M 等^[14]发现免疫组化法下 IGF - I 增生期多于分泌期、IGF - II 分泌期多于增生期,提出 IGF - I 作用于子宫内膜增生,IGF - II 作用于蜕膜化。此外,Roy RN 等^[15]运用 RT - PCR 测定子宫内膜 IGF mRNA,发现 IGF - II 在月经期相对表达提高,提出这可能与月经有关。

1.4 整合素 整合素是一类细胞表面黏附分子,在子宫内膜表面随着月经周期的变化而变化,为子宫内膜容受性的标志分子。在整合素中, $\alpha 1 \beta 1$ 、 $\alpha 4 \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$ 的表达与植入窗期吻合,并且 3 种同时表达才能建立子宫容受性:月经周期第 14 天(围排卵期)在子宫内膜可检测到 $\alpha 1 \beta 1$ 、 $\alpha 4 \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$ 于第 20 天(种植窗)首次出现,并且特异性的出现于胞饮突^[16],此时子宫开始建立容受状态。

1.5 骨桥蛋白 骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)是分泌型糖基化磷酸蛋白,裂解后能结合抗原和非特异性地抑制淋巴细胞。OPN 广泛分布于乳汁、血液、子宫、胎盘等。现已证实,OPN 主要作用于信号转导和免疫调节等过程。有研究证实^[17-18]子宫内膜分泌期和蜕膜中有 OPN 表达。马彩虹等^[19]研究发现,OPN 分泌中、晚期表达最强,主要在腺上皮和腔上皮细胞,增殖期最弱,月经期主要分布在腺腔。

2 分子水平标志物于子宫内膜周期性表达的中医研究

月经是肾 - 天癸 - 冲任 - 胞宫轴进行的阴阳翻新如环无端的圆运动,4 个周期循环往复、周而复始,形成了月经周期性变化。中医周期理论,即以阴阳消长为核心,分期分时调整女性生殖节律的辨证论治体系,认为月经的发生是一场阴阳消长转化的月节律运动,通过阴阳互根互用及阴阳消长转化达到女子胞宫藏泻有时的周期改变,产生月经及孕育,负阴抱阳,天人合一。而现代医学研究发现,VEGF 等生物因子在生殖系统、尤其在子宫内膜上的表达亦呈伴随着月经周期的增减节律性变化,二者相吻合。申维玺^[20]认为,中医的本质是基因表达调控异常引起细胞因子网络紊乱的结果。因此,在月经周期中,伴随子宫内膜分子标志物

的周期性表达,相关中医因素也发生着节律性变化。

2.1 肾主生殖 中医学认为,“肾藏精,主生殖”“胞脉者,系于肾”“精满则子宫易于摄精,血足则子宫易于容物”,在人类生殖方面,首先强调的是肾的作用。精、血、气皆受肾气所影响,肾气旺盛,肾精充足,气血充盛,脉络丰富,精气血由脉络输注胞宫,则化生精血濡养胞宫,最终形成经血或易于孕育的土壤。因此,子宫的各种生理变化离不开肾的支配调节,肾的盛衰变化通过天癸、冲任、胞络主导着子宫藏泻周期变化。于妍妍等^[21]认为,补肾养血法可以改善子宫内微环境,调节子宫内膜分子标志物的时相表达。张树成等^[22]认为,补肾中药通过分子机制促进组织血管的周期性生成,并提出“补肾生脉”的理论。高星等^[23]实验研究印证了补肾可以提高一定时期中 VEGF 表达,从而增加周期性子宫内膜血管的生成。

2.2 天癸 《中医大辞典》谓天癸为“促进人体生长、发育和生殖功能,维持妇女月经和胎孕所必须的物质”,天癸是推动月经来潮的物质基础,充盛任脉,调充冲脉,聚脏腑之血,依时由满而溢于子宫,实现胞宫的周期变化。邓琳雯等^[24]提出,在先后天精气的滋养下,天癸能调控生殖功能,其周期性变化与人体细胞因子的周期性表达相关。叶一萍^[25]认为,天癸是肾中精气蓄极,促进人体生长发育和生殖的功能,相当于西医学的蛋白质分子。王波等^[26]认为,天癸周期性节律性的物质属性、精小细致的微量特性及其对生殖生长发育的功能意义都与分子水平的细胞因子极为相似。这些研究都印证了西医分子水平标志物与中医学中胞宫周期性变化的一致性及相关性。

2.3 阴阳转化 随着人类基因组学、蛋白质组学的飞速发展,人们发现基因的结构与功能、调控与表达等方面存在相互拮抗现象,细胞因子在子宫内膜上的表达也处于这种相互制约、此消彼长的动态平衡中,最终达到子宫内膜的周期性变化。传统观念认为,阴阳,代表一切事物的最基本对立关系,万事万物皆有阴阳,万事万物亦皆可分为阴阳,中医周期理论中,在肾-天癸-冲任-胞宫轴的调节下,胞宫发生循环往复的阴阳变化。胡佐鸿^[27]应用中医学的阴阳学说对在显微镜下观察到的子宫内膜组织周期性改变特征进行分析,发现增生期腺体增多且越来越弯曲表现出阳的属性;而分泌期子宫内膜组织蜕膜样细胞的肥大表现出阴的属性;西医学认为,子宫内膜的形态变化与雌孕激素及相关细胞因子表达有关,从中医阴阳角度阐述了子宫内膜分子水平的周期变化。胥方元等^[28]将中医学及分子生物学相结合,用阴阳理论阐述微观分子及其运动变化,认为阴阳要维持相对稳定状态,总在相互作用的变化中进行,并循环往复,正如分子标志物于子宫内膜上的周期性表达。

2.4 藏泻有时 《本草纲目》载:“女子,阴类也,以血为主。其血上应太阴,下应海潮。月有盈亏,潮有朝夕,月事一月一行,与之相符,故谓之月水、月信、月经。经者常也,有常

轨也。”女子胞为奇恒之腑,但由于其功能不同于一般脏腑,能藏能泻,藏泻有序,故中医学认为胞宫的作用主要体现在藏泻 2 个方面,胞宫的藏泻是生殖轴阴阳消长、气血盈亏变化的体现,亦呈周期性变化。月经期胞宫排出经血,大量旧秽之物随经血下泄,以利于新周期的开始,即“应泄之经血排,当彻底干净,留得一分瘀,影响一分新生,旧周期遗留之物须荡涤,新周期所生的一切须扶植”,中药可以调整子宫内膜分子水平的表达,治疗月经过少^[29]。经后期血海空虚,胞宫主藏,待进入“氤氲之候……顺而施之则成胎矣”,胞宫主藏,准备接受胚胎。连方等^[30]认为,补肾中药可以提高胞宫蓄藏之功,增加子宫内膜厚度和血运,提高子宫内膜细胞因子的表达,调整机体潜在的平衡系统。

2.5 孙络-微血管学说 女性子宫内膜随激素水平变化而周而复始的修复脱落,内膜生理变化依赖于微血管的再生能力,微血管是血管系统的终末端,包括最细小动静脉及毛细血管,位于子宫内膜的微血管受多种因素的调控而发生周期性变化,多种细胞因子可以对子宫内膜微血管系统进行调控,并随周期发生表达变化,例如 VEGF。孙络是络脉分出的最细小分支,能输布气血,营养全身,孙络-微血管学说认为,经络为全身气血运行的通道,而孙络为人体营养代谢的最小单位,孙络在结构、分布及生理病理上都与微血管系统具有相似性,机体通过生殖轴调节胞宫的孙络,产生月经期不同时刻的不同变化,从而维护独特的女性生殖功能-月经及孕育。

3 小结与展望

分子标志物在子宫内膜时效性的增减表达、西医子宫内膜的周期性变化、中医周期理论中胞宫阴阳藏泻的节律性消长,三者具有一致性,在月经周期的四期变化中处于统一。子宫作为内分泌器官,其分泌的生物分子通过自分泌和/或旁分泌作用于子宫内膜,细胞因子时空特异性的表达使内膜发生周期性变化,而在中医周期理论中,时藏时泻,胞宫也伴随着同步的变化,中医周期疗法可通过调理阴阳藏泻调控子宫内膜的新生与平衡,但由于现阶段医学对生物科学的探究还处于局限水平,未可及其详细的分型特点及表达方式,在研究中仍有盲区。虽然分子水平标志物与子宫内膜的研究取得较大的进展,但仍存在许多待解决的问题。(1)特异性的生物分子对女性生殖系统中独特的子宫内膜周期的形成起着关键作用,可成为子宫内膜分期的理想标记物,在分子方面揭示人类生殖周期的秘密;(2)通过测定周期性表达的生物分子的含量以辅助确定中医月经分期,亦可利用中药周期疗法来调节其动态平衡,以维护生理的生殖周期,达到中西医的结合统一;(3)多数生物分子具有黄体期爆发性增强的表达,对子宫内膜容受性的建立起重要作用,可研发相关生物制剂,服务于临床上反复种植失败的人群,同样,亦可服务于未来简单安全的子宫内膜避孕方式。

参考文献

- [1] Sherwin JR, Sharkey AM, Cameo P, et al. Identification of novel genes regulated by chorionic gonadotropin baboon endometrium during the window of implantation[J]. The Journal of Endocrinology, 2007, 148(2): 618–626.
- [2] Wu Ming, Yih Ho, Hong Nerng. The role of cytokines in endometriosis[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2015, 49(5): 285–296.
- [3] Charnock – Jones DS, Sharkey AM, Rajput – Williams J, et al. Identification and localization of alternately spliced mRNAs for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines[J]. Biology of Reproduction, 1993, 48(5): 1120–1128.
- [4] Sharkey AM, Day K, Mcpherson A, et al. Vascular endothelial growth factor expression in human endometriosis is regulated by hypoxi [J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2000(85): 402–409.
- [5] Yang Y, Degranpre P, Kharfi A, et al. Identification of macrophage migration inhibitory factor as a potent endothelial cell growth promoting agent released by ectopic endometrial cells[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(12): 4721–4727.
- [6] Moller B, Rasmussen C, Lindblom B, et al. Expression of the angiogenic growth factors VEGF, VGF – 2, EGF and their receptors in normal human endometrium during the menstrual cycle[J]. Mol Hum Reprod, 2001, 7(1): 65–72.
- [7] MeduriG, BauseroP, Perrot – ApplantM, et al. Expression of Vascular endothelial growth factor receptors in the human endometrium during the menstrual cycle[J]. Biol Report, 2000, 62(2): 439–447.
- [8] Jee BC, Suh CS, Kim KC, et al. Expression of vascular endothelial growth factor – A and its receptor – 1 in a luteal endometrium in patients with repeated in vitro fertilization failure[J]. Fertil Steril, 2009, 91(2): 528–534.
- [9] 宋恩学, 张炜, 王丽. 白血病抑制因子调节胚胎着床机理的研究[J]. 国外医学·妇幼保健分册, 2004, 15(6): 344–346.
- [10] Vogiagis D, Marsh MM, Fry RC, et al. Leukaemia inhibitory factor in human endometrium throughout the menstrual cycle[J]. The Journal of Endocrinology, 1996, 148(1): 95–102.
- [11] Tsai HD, Chang CC, Hsieh YY, et al. Leukemia inhibitory factor expression in different endometrial locations between fertile and infertile women throughout different menstrual phases[J]. J Assist Reprod Genet, 2000, 17(8): 415–418.
- [12] Chen JR, Cheng JG, Shatzter T, et al. Leukemia inhibitory factor can substitute for nidatory estrogen and is essential to inducing a receptive uterus for implantation but is not essential for subsequent embryogenesis[J]. The Journal of Endocrinology, 2000, 10(4): 911–918.
- [13] Wang HS, Chard T. IGFs and IGF – binding proteins in the regulation of human ovarian and endometrial function[J]. The Journal of Endocrinology, 1999, 161(1): 1–13.
- [14] Sbracia M, Zupi E, Alo P, et al. Differential expression of IGF – I and IGF – II in eutopic and ectopic endometria of women with endometriosis and in women without endometriosis [J]. American Journal of Reproductive Immunology, 1997, 37(4): 326–329.
- [15] Roy RN, Gerulath AH, Cecutti A, et al. Discordant expression of insulin – like growth factors and their receptor messenger ribonucleic acids in endometrial carcinomas relative to normal endometrium[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 1999, 153(2): 19–27.
- [16] Apparao KBC, Murray MJ, Fritz MA, et al. Osteopontin and its receptor $\alpha v \beta 3$ integrin are coexpressed in the human endometrium during the menstrual cycle but regulated differentially [J]. The Journal of Clinical Endocrinology, 2001, 86(10): 4991–5000.
- [17] Young MF, Kerr JM, T ermine JD, et al. cDNA cloning mRNA distribution and heterogeneity, chromosomal location, and RFLP analysis of human osteopontin (OPN) [J]. Genomics, 1990, 7(10): 491–502.
- [18] Apparao KB, Murray MJ, Fritz MA, et al. Osteopontin and its receptor $\alpha v \beta 3$ integrin are coexpressed in the human endometrium during the menstrual cycle but regulated differentially[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(10): 4991–5000.
- [19] 马彩虹, 陈贵安, 韩劲松, 等. 骨桥蛋白在人正常月经周期子宫内膜的表达[J]. 生殖医学杂志, 2006, 15(1): 1–3.
- [20] 申维玺. 论中医“证本质”的科学内涵[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(6): 10–12.
- [21] 于妍妍, 贡欣, 金哲, 等. 补肾养血法对超促排卵未孕大鼠子宫内膜微环境的影响[J]. 北京中医药, 2015, 34(4): 276–278.
- [22] 张树成, 吴志奎, 蔡连香, 等. 由补肾中药促进组织血管生成实验论提出“补肾生脉”的理论意义[J]. 中医药学刊, 2005, 23(6): 1078–1080.
- [23] 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): 782–783.
- [24] 邓琳雯, 魏国华, 裴红鸽, 等. 从基因组视角探讨天葵”对遗传过程的调控机制—从分子遗传学入手研究中医遗传学理论[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(5): 390–391.
- [25] 叶一萍. 天葵论[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(9): 1808–1809.
- [26] 王波, 闫巍, 侯丽辉, 等. 多囊卵巢综合征生殖障碍表现为天葵失序[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(11): 1018–1020.
- [27] 胡佐鸿. 子宫内膜周期性变化的阴阳属性[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(6): 532–534.
- [28] 胥方元, 王米渠, 吴斌, 等. 阴阳变易与微观分子变化的规律初探[J]. 中国医药学报, 2004, 19(1): 5–7.
- [29] 赵力. 夏桂成“调理月经周期法”体悟[J]. 安徽中医学院学报, 2009, 28(4): 40.
- [30] 连方, 贺瑞燕, 李婷婷. 二至天葵颗粒对黄体功能不健性不孕症患者子宫内膜容受性的影响[J]. 中医杂志, 2009, 50(11): 988–900.