妇科断红饮胶囊改善大鼠功能失调性子宫出血的作用机制研究Δ

何　璎[1*]，凌勇根[2]，赵洪庆[1]，吴梦瑶[2]，白　璐[2]，陈　倩[1]，周昊涵[1]，王宇红[1#]（1.湖南中医药大学科技创新中心，长沙　410208；2.株洲千金药业股份有限公司，湖南 株洲　412000）

中图分类号　R966　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）23-2840-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.23.05

摘　要　目的　研究妇科断红饮胶囊改善大鼠功能失调性子宫出血（DUB）的作用机制。**方法**　按照随机数字表法将SD孕鼠随机分为空白对照组（蒸馏水）、模型对照组（蒸馏水）和妇科断红饮胶囊组（1.296 g/kg），每组6只。除空白对照组外，其余组大鼠均构建DUB模型。造模成功后，大鼠灌胃相应药液/蒸馏水，灌胃体积均为10 mL/kg，每天1次，连续14 d。灌胃结束后，检测大鼠子宫指数、卵巢指数和血液流变学指标（全血高切相对指数、全血低切相对指数、红细胞聚集指数、卡松黏度），观察大鼠子宫和卵巢组织病理形态变化并检测子宫组织中表皮生长因子（EGF）、低氧诱导因子1α（HIF-1α）、表皮生长因子受体（EGFR）、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1（AKT1）mRNA相对表达水平和EGF、EGFR蛋白相对表达水平。**结果**　与模型对照组比较，妇科断红饮胶囊组大鼠子宫指数、卵巢指数、红细胞聚集指数均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$），全血高切相对指数及子宫组织中EGF、HIF-1α、EGFR mRNA相对表达水平和EGF、EGFR蛋白相对表达水平均显著升高（$P<0.05$或$P<0.01$）；大鼠卵巢组织和子宫组织的病理变化得到改善。**结论**　妇科断红饮胶囊改善大鼠DUB的作用机制可能与激活EGF-EGFR信号通路有关。

关键词　妇科断红饮胶囊；功能失调性子宫出血；表皮生长因子；表皮生长因子受体

Study on mechanism of action of Fuke duanhongyin capsule on the improvement of dysfunctional uterine bleeding in rats

HE Ying[1], LING Yonggen[2], ZHAO Hongqing[1], WU Mengyao[2], BAI Lu[2], CHEN Qian[1], ZHOU Haohan[1], WANG Yuhong[1]（1. Science and Technology Innovation Center, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. Zhuzhou Qianjin Pharmaceutical Co., Ltd., Hunan Zhuzhou 412000, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the mechanism of Fuke duanhongyin capsule in improving dysfunctional uterine bleeding (DUB) in rats. **METHODS** Pregnant SD rats were randomly divided into blank control group (distilled water), model control group (distilled water) and Fuke duanghongyin capsule group (1.296 g/kg), with 6 rats in each group. Except for blank control group, DUB model was established in other groups. After modeling, they were given relevant medicine/distilled water 10 mL/kg intragastrically, once a day, for consecutive 14 d. After medication, uterine index, ovary index and hemorheology indexes (whole blood high shear relative index, whole blood low shear relative index, erythrocyte aggregation index, Carson viscosity) of rats were all determined. The pathological changes of uterus and ovary tissues were observed; mRNA relative expression levels of epidermal growth factor (EGF), hypoxia-inducible factor 1α (HIF-1α), epidermal growth factor receptor (EGFR) and serine/threonine-protein kinase 1 (AKT1), and protein relative expression levels of EGF and EGFR in uterine tissue were all measured. **RESULTS** Compared with model control group, the uterine index, ovary index, erythrocyte aggregation index were all decreased significantly in Fuke duanghongyin capsule group ($P<0.05$ or $P<0.01$); whole blood high shear relative indexes, mRNA relative expression levels of EGF, HIF-1α and EGFR and protein relative expression levels of EGF and EGFR in uterine tissue were all increased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). The pathological changes of ovary and uterus were improved. **CONCLUSIONS** Fuke duanhongyin capsule can improve DUB in rat, the mechanism of which may be related to the activation of EGF-EGFR signaling pathway.

KEYWORDS　Fuke duanghongyin capsule; dysfunctional uterine bleeding; epidermal growth factor; epidermal growth factor receptor

功能失调性子宫出血（dysfunctional uterine bleeding，DUB）是一种常见的妇科疾病，症状表现为周期不规律的月经出血[1]，患者身心健康和生活质量受到严重影响[2]。临床上，DUB患者的主要治疗手段为手术治疗和药物治疗，但手术治疗会对患者的生殖能力造成一定影响[3-4]，化学药治疗也有可能会出现头痛、贫血和呕吐等不良反应[5]。目前，使用中药和传统药物也是治疗DUB的方法之一，这些药物毒副作用小，安全性普遍高于化学药[1]。

妇科断红饮胶囊由赤芍、益母草、三七、仙鹤草、地榆炭、蒲黄炭6味中药材组成，该方在凉血止血、化瘀调经方面均有较好作用。方中赤芍清热凉血，活血祛瘀；

Δ **基金项目**　国家自然科学基金资助项目（No.81874464）；妇科断红饮胶囊止血机制研究（No.2020430102003701）

＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：中药神经药理。E-mail：hy19991818ling@163.com

\# **通信作者**　研究员，博士生导师，博士。研究方向：中药神经药理。E-mail：wyh107@126.com

益母草“行血养血，行血而不伤新血，养血而不滞疯血，诚为血家之圣药也”，其功在活血调经；三七为“止血之神药”；仙鹤草能收敛止血；地榆炭、蒲黄炭凉血止血[6]。该产品在临床上用于治疗血热内扰证DUB安全有效[6]，但关于其作用机制的科学研究报道仍较为匮乏。表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）在子宫内膜修复、诱导血管生成和止血中发挥着重要作用，其通过与细胞膜上的表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）结合而发挥作用[7]。本研究拟通过建立大鼠DUB模型，探讨妇科断红饮胶囊通过EGF-EGFR信号通路治疗DUB的作用机制，为进一步明确其作用机制、推广其临床应用提供理论依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有：K960型梯度PCR仪（杭州晶格科学仪器有限公司），BioDrop μlite+/BioDrop DUO+型超微量核酸蛋白浓度检测仪（英国BioDrop公司），T10BS25型全自动匀浆仪（德国IKA公司），ECO型PCR扩增仪（美国Illumina公司），Universal Hood 11型Chemi Doc XRS+Imager化学发光系统（美国Bio-Rad公司），Axioimage A2型正置显微镜（德国Zeiss公司），TGL-16G型普通台式离心机（湖南湘仪实验室仪器开发有限公司），ZL9100C型全自动凝血分析仪（北京众驰伟业科技有限公司）。

1.2 主要药品与试剂

妇科断红饮胶囊（批号20200401，规格0.4 g）由株洲千金药业股份有限公司生产；醋酸氢化可的松片（批号019200302，规格200 mg）购自上海上药信谊药厂有限公司；羟基脲片（批号112038LC，规格0.5 g）购自齐鲁制药有限公司；米非司酮片（批号140801，规格25 mg）、米索前列醇片（批号142816，规格50 mg）均购自浙江仙琚制药股份有限公司；超纯总RNA提取试剂盒（批号20211153）购自杭州新景生物试剂开发有限公司；反转录试剂盒（批号05250410）、RT-qPCR试剂盒（批号05238502）、鼠源β-肌动蛋白（β-actin）一抗（批号YM3028）购自安诺伦（北京）生物科技有限公司；兔源EGF一抗（批号PAB31668）、兔源EGFR一抗（批号PAB30732）均购自武汉华联科生物技术有限公司；辣根过氧化物酶（HRP）标记的山羊抗鼠IgG二抗（批号S00020）购自美国Affinity公司；HRP标记的山羊抗兔IgG二抗（批号BS13278）购自南京巴傲得生物科技有限公司；PCR实验中EGF、EGFR、低氧诱导因子1（hypoxia-inducible factor 1α，HIF-1α）、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1（serine/threonine-protein kinase，AKT1）、甘油醛-3磷酸脱氢酶（GAPDH）引物由生工生物工程（上海）股份有限公司合成。

1.3 动物

本研究所用动物为SPF级SD大鼠，雌性30只（体质量250～300 g），雄性15只（体质量350～400 g），均购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司，实验动物生产许可证号为SCXK（湘）2019-0004，质量合格证号为430727211100716136。购入后，将大鼠饲养于湖南中医药大学实验动物中心，使用许可证号为SYXK（湘）2019-0009。本实验经湖南中医药大学实验动物伦理委员会审查通过，伦理审查号为LLBH-202104080001。

2 方法

2.1 动物分组、造模与给药

将SD大鼠按照雄雌数量1∶2的比例合笼4 d，检查雌性大鼠阴栓与阴道涂片，有精子时记为大鼠妊娠第1天[8]。选取妊娠大鼠18只，采用随机数字表法将其分为空白对照组、模型对照组和妇科断红饮胶囊组，每组6只。除空白对照组外，其余各组大鼠从妊娠第1天起，每天8∶00灌胃羟基脲片（450 mg/kg），并皮下注射氢化可的松（3.7 mg/kg），持续7 d；妊娠第8天，每天8∶00和18∶00分别灌胃米非司酮片（8.5 mg/kg）和米索前列醇片（0.1 mg/kg），次日用棉签检测阴道出血情况，棉签上有血迹说明DUB造模成功[9]。造模成功后第1天，妇科断红饮胶囊组大鼠灌胃妇科断红饮胶囊1.296 g/kg（临床等效剂量的4倍剂量），空白对照组和模型对照组大鼠灌胃蒸馏水，灌胃体积均为10 mL/kg，每天1次，连续14 d。

2.2 一般状态和脏器指数检测

造模及给药期间观察各组大鼠行为状态、毛发、二便、饮水饮食、出血等情况，称定大鼠体质量。末次灌胃1 h后，麻醉大鼠，腹主动脉采血，置于含肝素钠的血液采集管中，然后分离子宫和卵巢组织，称质量。将部分组织置于多聚甲醛中保存用于病理分析，另一部分组织置于液氮中保存备用。计算大鼠卵巢指数和子宫指数：卵巢指数（mg/g）＝卵巢质量（mg）/体质量（g），子宫指数（mg/g）＝子宫质量（mg）/体质量（g）。

2.3 血液流变学指标检测

取“2.2”项下血液，使用全自动凝血分析仪检测全血高切相对指数、全血低切相对指数、红细胞聚集指数、卡松黏度等血液流变学指标。

2.4 大鼠子宫和卵巢组织病理检测

取充分固定的大鼠子宫和卵巢组织，石蜡包埋，以5 μm厚度连续切片，梯度乙醇脱水、浸蜡、水化、冲洗，采用苏木精-伊红（HE）进行染色，完成后将切片固定于载玻片上，中性树脂封片，采用显微镜进行图像采集，观察各组大鼠子宫内膜及卵巢组织病理形态并拍照分析。

2.5 大鼠子宫组织中EGF-EGFR信号通路相关基因mRNA表达检测

采用RT-qPCR法进行检测。称取1 g冻存的子宫组织，加入RNA提取液，冰上匀浆，提取组织中总RNA，检测其纯度。根据反转录试剂盒说明书步骤将RNA反转录成cDNA，然后以cDNA为模板进行PCR扩增。具体扩增条件为：95 ℃预变性10 min；95 ℃变性15 s，60 ℃退火/延伸30 s，共40个循环。以GAPDH为内参，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法分析EGF、HIF-1α、EGFR、AKT1 mRNA的相对表达水平。引物序列及扩增产物大小见表1。

表1　引物序列及扩增产物大小

引物名称	引物序列(5′→3′)	扩增产物大小/bp
EGF	上游引物 AGGGCTGAACTATGAAGATGACTG	330
	下游引物 TTGTAGCCTCCCTCCGTGTT	
HIF-1α	上游引物 ACCGTGCCCCTACTATGTCG	197
	下游引物 GCCTTGTATGGGAGCATTAACTT	
EGFR	上游引物 AGAACAACACCCTGGTCTGGAA	180
	下游引物 CCACCACTACTATGAAGAGGAGGC	
AKT	上游引物 CTGGAGGACAACGACTATGGC	215
	下游引物 AGCCTCTGTGTAGGGTCCTTCTT	
GAPDH	上游引物 CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG	138
	下游引物 GGTGGAAGAATGGGAGTTGCT	

2.6　大鼠子宫组织中EGF、EGFR蛋白表达检测

采用Western blot法进行检测。取冻存的子宫组织适量，提取组织中总蛋白，采用BCA试剂盒检测总蛋白含量。将蛋白高温变性后上样12%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（电压75 V，时间130 min），然后将蛋白转移（恒流300 mA）至PVDF膜上，以5%脱脂奶粉在室温下封闭2 h，加入相应一抗[β-actin（稀释度为1∶5 000）、EGF（稀释度为1∶1 000）、EGFR（稀释度为1∶2 000）]，4 ℃孵育过夜。次日用TBST液洗涤条带4次，每次10 min，加入二抗（稀释度为1∶5 000），室温孵育4 h；TBST液洗4次，每次10 min，化学发光法显影。应用Image J 1.51软件分析条带灰度值，根据目标蛋白和内参蛋白条带灰度值的比值计算目标蛋白的相对表达水平。

2.7　统计学方法

采用SPSS 21.0和Graphpad Prism 8软件进行统计分析。实验数据以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，方差齐时使用LSD-*t*法进行组间两两比较，方差不齐时使用Tamhane's *T*2法进行组间两两比较。检验水准$\alpha=0.05$。

3　结果

3.1　妇科断红饮胶囊对模型大鼠一般状态和脏器指数的影响

实验过程中各组大鼠的饮食情况均较好。空白对照组大鼠行为活动正常，垫料较干净，阴道口无血迹；模型对照组大鼠状态萎靡，阴道口有血迹，部分大鼠垫料上也有明显血迹；妇科断红饮胶囊组大鼠行为活动较正常，出血量少，垫料上血迹少。与空白对照组比较，模型对照组大鼠子宫指数和卵巢指数均显著升高（$P<0.01$）；与模型对照组比较，妇科断红饮胶囊组大鼠子宫指数和卵巢指数均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$）。结果见表2。

表2　各组大鼠子宫指数和卵巢指数测定结果（$\bar{x}\pm s$，$n=6$，mg/g）

组别	子宫指数	卵巢指数
空白对照组	1.78±0.24	0.63±0.04
模型对照组	2.24±0.15[a]	0.91±0.20[a]
妇科断红饮胶囊组	1.57±0.20[c]	0.70±0.07[b]

a：与空白对照组比较，$P<0.01$；b：与模型对照组比较，$P<0.05$；c：与模型对照组比较，$P<0.01$

3.2　妇科断红饮胶囊对模型大鼠血液流变学指标的影响

与空白对照组比较，模型对照组大鼠全血高切相对指数、全血低切相对指数均显著降低（$P<0.05$），红细胞聚集指数显著升高（$P<0.01$）。与模型对照组比较，妇科断红饮胶囊组大鼠全血高切相对指数显著升高（$P<0.05$），红细胞聚集指数显著降低（$P<0.05$）。结果见表3。

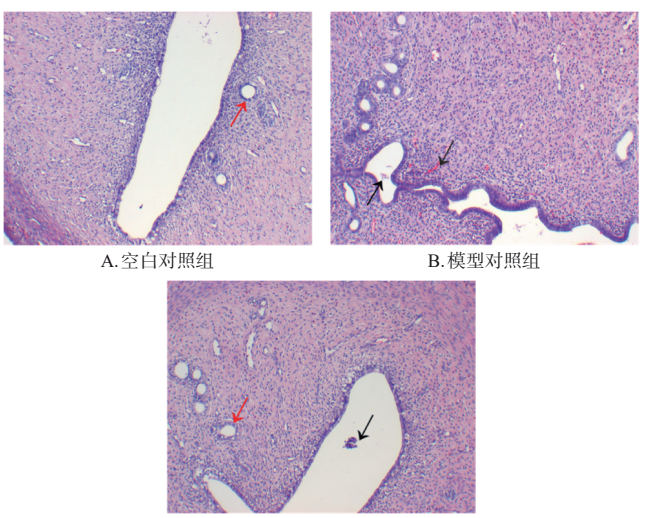
表3　各组大鼠血液流变学指标检测结果（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	全血高切相对指数	全血低切相对指数	红细胞聚集指数	卡松黏度
空白对照组	6.94±1.39	88.77±32.41	9.42±2.02	4.59±0.65
模型对照组	5.42±0.61[a]	66.91±3.93[a]	13.90±0.89[b]	4.76±0.34
妇科断红饮胶囊组	6.64±1.01[c]	80.80±5.97	11.50±1.32[c]	3.96±0.88

a：与空白对照组比较，$P<0.05$；b：与空白对照组比较，$P<0.01$；c：与模型对照组比较，$P<0.05$

3.3　妇科断红饮胶囊对模型大鼠子宫和卵巢组织病理形态的影响

3.3.1　子宫HE染色结果　空白对照组大鼠子宫内膜上皮完整，间质内各结构清楚、形态正常；模型对照组大鼠子宫内膜上皮完整，间质内有大量淋巴细胞及嗜酸性粒细胞浸润；妇科断红饮胶囊组大鼠子宫内膜上皮完整，间质内有少量嗜酸性粒细胞浸润。结果见图1。



A.空白对照组　B.模型对照组　C.妇科断红饮胶囊组

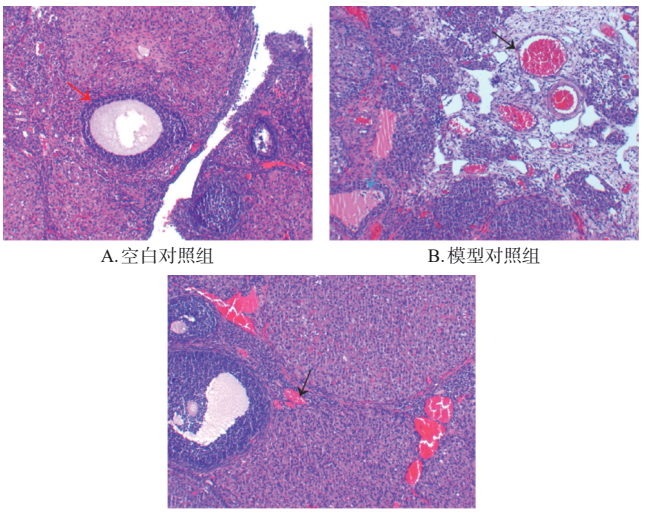
注：红色箭头所指表示子宫内膜上皮完整；黑色箭头所指表示淋巴细胞及嗜酸性粒细胞浸润

图1　各组大鼠子宫组织形态观察结果（HE染色，×100）

3.3.2　卵巢HE染色结果　空白对照组大鼠卵巢组织结构清楚、形态正常，实质内可见各卵泡及黄体发育正常；模型对照组大鼠卵巢组织实质内可见各卵泡及黄体发育正常，静脉增多并大量淤血，卵巢门部可见炎症细胞浸润；妇科断红饮胶囊组大鼠卵巢组织结构清楚、形态正常，实质内可见各卵泡及黄体发育正常，仅有少量静脉扩张及淤血。结果见图2。

3.4　妇科断红饮胶囊对模型大鼠EGF-EGFR信号通路相关基因mRNA表达的影响

与空白对照组比较，模型对照组大鼠子宫组织中EGF、HIF-1α、AKT1、EGFR mRNA相对表达水平均显著降低（$P<0.05$）。与模型对照组比较，妇科断红饮胶囊组大鼠子宫组织中EGF、HIF-1α、EGFR mRNA相对表达水平均显著升高（$P<0.05$或$P<0.01$）；AKT1 mRNA相对表达水平有所上升，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表4。



A.空白对照组　　B.模型对照组

C.妇科断红饮胶囊组

注：红色箭头所指表示卵泡及黄体发育正常；黑色箭头所指表示静脉淤血；蓝色箭头所指表示炎症细胞浸润

图2　各组大鼠卵巢组织形态观察结果（HE染色，×100）

表4　各组大鼠子宫组织EGF-EGFR通路相关基因mRNA相对表达水平检测结果（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	EGF mRNA	HIF-1α mRNA	AKT1 mRNA	EGFR mRNA
空白对照组	1.01±0.71	1.30±0.46	1.03±0.29	1.14±0.54
模型对照组	0.71±0.06[a]	0.49±0.25[a]	0.74±0.08[a]	0.70±0.15[a]
妇科断红饮胶囊组	1.08±0.31[b]	4.24±0.87[c]	0.83±0.11	1.20±0.08[c]

a：与空白对照组比较，$P<0.05$；b：与模型对照组比较，$P<0.05$；c：与模型对照组比较，$P<0.01$

3.5　妇科断红饮胶囊对模型大鼠EGF、EGFR蛋白表达的影响

与空白对照组比较，模型对照组大鼠子宫组织中EGF、EGFR蛋白相对表达水平均显著降低（$P<0.01$）。与模型对照组比较，妇科断红饮胶囊组大鼠子宫组织中EGF、EGFR蛋白相对表达水平均显著升高（$P<0.01$）。结果见图3、表5。

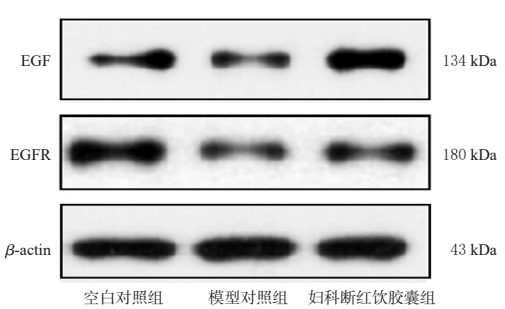


图3　各组大鼠子宫组织中EGF、EGFR蛋白相对表达检测的电泳图

表5　各组大鼠子宫组织中EGF、EGFR蛋白相对表达水平检测结果（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	EGF/β-actin	EGFR/β-actin
空白对照组	0.45±0.01	0.66±0.19
模型对照组	0.30±0.08[a]	0.23±0.14[a]
妇科断红饮胶囊组	0.63±0.11[b]	0.53±0.03[b]

a：与空白对照组比较，$P<0.01$；b：与模型对照组比较，$P<0.01$

4　讨论

大量研究表明，子宫和卵巢功能紊乱与DUB密切相关[10]。有研究证明，更年期女性卵巢功能不稳定，因此在更年期DUB的发病率更高，而通过促进子宫内膜萎缩变薄，可减少子宫出血，改善更年期女性的DUB[11]。有研究指出，EGF-EGFR信号通路及其相关靶点磷脂酰肌醇-3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase，PI3K）、AKT、HIF-1α与DUB的发病机制密切相关[12]。EGF与子宫内膜的微环境之间有着密切联系，对子宫内膜血管的再生有促进作用，同时其可促进子宫创面修复，起到止血的作用[13]。HIF-1α是EGF的上游靶点，HIF-1α和EGF的表达水平呈正相关[14]。EGF对EGFR的表达具有一定的调节作用，EGF与EGFR结合后，可以有效地抑制卵巢组织中卵泡细胞凋亡，促进颗粒细胞增殖[15]。EGFR可激活PI3K，进一步促进AKT磷酸化，从而促进子宫内膜细胞增殖及抑制子宫出血[16]。

本研究发现，妇科断红饮胶囊可以调控DUB模型大鼠异常的血液流变学指标，改善其子宫和卵巢肿大，降低其子宫指数和卵巢指数，减轻其子宫中大量淋巴细胞、嗜酸性粒细胞浸润及卵巢静脉增多等病理变化。RT-qPCR检测结果显示，模型对照组大鼠子宫组织中EGF、EGFR、HIF-1α、AKT1 mRNA的表达较空白对照组显著下调，妇科断红饮胶囊组大鼠EGF、EGFR、HIF-1α、AKT1 mRNA的表达较模型对照组均不同程度上调。根据Western blot检测结果可知，模型对照组大鼠子宫组织中EGF、EGFR蛋白表达较空白对照组显著下调，妇科断红饮胶囊组大鼠子宫组织中EGF、EGFR蛋白表达较模型对照组显著上调。研究结果提示，妇科断红饮胶囊给药后激活了EGF-EGFR信号通路。

综上所述，妇科断红饮胶囊对DUB模型大鼠具有一定的改善作用，其机制可能与激活EGF-EGFR信号通路有关，但其更多的作用机制还需进一步研究。

参考文献

[1] HAN J，WANG X H，LV W，et al. Comparison between direct use and PLGA nanocapsules containing drug of traditional Chinese medicine，Tiaojing Zhixue，in treatment of dysfunctional uterine bleeding[J]. Cell Mol Biol，2021，67（3）：138-142.

[2] EL-HEMAIDI I，GHARAIBEH A，SHEHATA H. Menorrhagia and bleeding disorders[J]. Curr Opin Obstet Gynecol，2007，19（6）：513-520.

[3] BONGERS M Y，MOL B W J，BRÖLMANN H A M. Current treatment of dysfunctional uterine bleeding[J]. Maturitas，2004，47（3）：159-174.

[4] 曹一鸣，王悦竹，史亚婷，等. 基于网络药理学探讨固本止崩汤对功能失调性子宫出血的机制研究[J]. 世界中医药，2022，17（7）：947-952.

[5] CREININ M D，WESTHOFF C L，BOUCHARD C，et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive：North American phase 3 efficacy and safety results[J]. Contraception，2021，104（3）：222-228.

[6] 刘建武，陶莉莉，邱如卿，等.妇科断红饮胶囊治疗血热内扰证功能失调性子宫出血324例临床研究[J].中医药临床杂志，2011，23(7)：628-630.
[7] SMITH S K. Angiogenesis，vascular endothelial growth factor and the endometrium[J]. Hum Reprod Update，1998，4(5)：509-519.
[8] 李宗国，任春艳，苏希东，等.自拟妇血安汤治疗功能失调性子宫出血的实验研究[J].河北医学，2020，26(7)：1225-1228.
[9] 候春凤，魏自然.功能失调性子宫出血的诊断与治疗[J].世界最新医学信息文摘，2017，17(42)：71-72.
[10] DELIGEOROGLOU E，KAROUNTZOS V. Dysfunctional uterine bleeding as an early sign of polycystic ovary syndrome during adolescence：an update[J]. Minerva Ginecol，2017，69(1)：68-74.
[11] JETLEY S，RANA S，JAIRAJPURI Z S. Morphological spectrum of endometrial pathology in middle-aged women with atypical uterine bleeding：a study of 219 cases[J]. J Midlife Health，2013，4(4)：216-220.
[12] 韦玥吟，蒋怡萱，黄盼玲，等.基于网络药理学预测妇血康有机酸治疗功能失调性子宫出血的机制[J].中成药，2022，44(1)：250-254.
[13] 周艳荣.血管生成因子在子宫内膜异位症组织中的表达及相关研究[J].贵州医药，2014，38(11)：980-982.
[14] 张译夫，潘阳阳，温泽星，等.表皮生长因子对牦牛卵丘细胞低氧诱导因子-1α表达的影响及与凋亡的关联性分析[J].畜牧兽医学报，2016，47(6)：1154-1161.
[15] 罗玉茹.EGF和EGFR在牛发情周期卵巢组织的定位和表达研究[D].咸阳：西北农林科技大学，2019.
[16] 王春雪，牛凯迪，于月新.低分子肝素通过EGFR/PI3K/Akt信号通路对胚泡植入障碍小鼠子宫内膜容受性的影响[J].中国实验动物学报，2020，28(5)：659-667.
（收稿日期：2022-07-01　修回日期：2022-10-21）
（编辑：林　静）

（上接第2834页）

参考文献

[1] WHO. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005：WHO Global Database on Anaemia[M]. Geneva：World Health Organization，2008：9-12.
[2] 刘建欣，刘桂玲，李燕燕，等.中国2000—2020年0～14岁儿童缺铁性贫血患病率的Meta分析[J].中国学校卫生，2020，41(12)：1876-1881.
[3] RUSSO G，GUARDABASSO V，ROMANO F，et al. Monitoring oral iron therapy in children with iron deficiency anemia：an observational，prospective，multicenter study of AIEOP patients（Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica）[J]. Ann Hematol，2020，99(3)：413-420.
[4] 旷满华，熊文婧，谢新鑫，等.不同口服铁剂治疗儿童缺铁性贫血安全性的网络Meta分析[J].中华疾病控制杂志，2016，20(10)：1047-1052.
[5] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组.铁缺乏症和缺铁性贫血诊治和预防多学科专家共识[J].中华医学杂志，2018，98(28)：2233-2237.
[6] MATTIELLO V，SCHMUGGE M，HENGARTNER H，et al. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia：consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group [J]. Eur J Pediatr，2020，179(4)：527-545.
[7] 《中华儿科杂志》编辑委员会，中华医学会儿科学分会血液学组，中华医学会儿科分会儿童保健学组.儿童缺铁和缺铁性贫血防治建议[J].中国儿童保健杂志，2010，18(8)：724-726.
[8] MOGIRE R M，MURIUKI J M，MOROVAT A，et al. Vitamin D deficiency and its association with iron deficiency in African children[J]. Nutrients，2022，14(7)：1372.
[9] CHOWDHURY R，TANEJA S，BHANDARI N，et al. Vitamin D deficiency and mild to moderate anemia in young North Indian children：a secondary data analysis[J]. Nutrition，2019，57：63-68.
[10] BAHATI Y L，DELANGHE J，BALALUKA G B，et al. Exploration of the relationship between anemia and iron and zinc deficiencies in children under 5 years of age living in the malaria endemic area of South Kivu/Democratic Republic of Congo[J]. Ann Hematol，2022，101(6)：1181-1189.
[11] HASCHKA D，HOFFMANN A，WEISS G. Iron in immune cell function and host defense[J]. Semin Cell Dev Biol，2021，115：27-36.
[12] 高晓，颜艳，向仕婷，等.婴儿缺铁性贫血影响因素的病例对照研究[J].中南大学学报(医学版)，2017，42(2)：202-207.
[13] MCLOUGHLIN G. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in adolescent and adult menstruating women[J]. Int J Evid Based Healthc，2020，18(2)：274-275.
[14] 黎剑云，李丽，刘俊，等.儿童轻度缺铁性贫血间歇补铁疗法的有效性研究[J].中国当代儿科杂志，2022，24(2)：182-185.
[15] 中华医学会儿科学分会免疫学组，中华医学会儿科学分会儿童保健学组，中华医学会儿科学分会消化学组，等.中国婴幼儿牛奶蛋白过敏诊治循证建议[J].中华儿科杂志，2013，51(3)：183-186.
[16] CHOUDHRY V P. Thalassemia minor and major：current management[J]. Indian J Pediatr，2017，84(8)：607-611.
[17] 蔡栩栩，尚云晓.特发性肺含铁血黄素沉着症诊断和治疗进展[J].实用儿科临床杂志，2011，26(16)：1231-1234.
（收稿日期：2022-06-08　修回日期：2022-10-21）
（编辑：林　静）