

林蛙油的雌激素样作用研究

康岚, 李娜, 姜大成

(长春中医药大学, 吉林长春 130117)

摘要: 本文探讨了林蛙油对生长、激素水平及性腺激素受体表达的影响。采用雌性昆明小鼠 24 只, 随机分为高剂量组、低剂量组和空白组。给药组灌胃林蛙油, 空白组灌胃生理盐水。给药结束后, 取各组小鼠的卵巢、子宫及肾上腺称湿重, 并对其组织切片进行了病理形态学观察, 取血清测激素水平。利用 Western Blot 方法检测小鼠子宫、卵巢及肾上腺蛋白组织中 FSHR、T β R I 及 T β R II 的表达。林蛙油对雌性小鼠体重、子宫湿重、卵巢湿重及肾上腺湿重均无显著影响, 血清内 E₂ 及 P 的含量显著增加 ($p < 0.05$), FSH 的含量显著增加 ($p < 0.01$), T 的含量显著增加 ($p < 0.001$), PRL 和 LH 的含量变化无显著差异。林蛙油高剂量给药组肾上腺蛋白组织 FSHR 的表达水平升高 ($p < 0.05$), 其他组变化不显著。表明长时间大剂量服用林蛙油, 在一定程度上会引起机体内的 E₂、T、FSH 和 P 激素水平的变化及 FSHR 蛋白表达的增高, 具有一定的雌激素样作用。

关键词: 林蛙油; 激素水平; FSHR; T β R I; T β R II

文章编号: 1673-9078(2015)8-25-30

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2015.8.005

Estrogen-like Effects of Oviductus Ranae

KANG Lan, LI Na, JIANG Da-cheng

(Changchun University of Traditional Medicine, Changchun 130117, China)

Abstract: The effects of long-term, high-dose oviductus ranae on growth, sexual organs, and hormones levels of mice were investigated. A total of 24, female Kunming mice were randomly assigned to the high-dose, low-dose, and control groups. Test groups received intragastric administration of oviductus ranae, and the control received intragastric administration of saline solution. After treatment, wet weight of the ovaries, uterus, and adrenal glands were measured and processed for histopathology. Hormone levels in the serum were measured by chemiluminescent immunoassay (CLIA), whereas protein expression of follicle-stimulating hormone receptor (FSHR), Type I Transform growth factor β receptor T β R I, and T β R II in the uterus, ovary, and adrenal tissue were measured using the western blot. Oviductus ranae did not have a significant effect on the weight of female mice or wet weights of the uterus, ovary, and adrenal glands; while serum E₂ and P ($p < 0.05$), FSH ($p < 0.01$), and T ($p < 0.001$) content increased significantly. Oviductus ranae did not have a significant effect on prolactin (PRL) and luteinizing hormone (LH) content. High doses of oviductus ranae led to an increase in the adrenal tissue protein, FSHR ($p < 0.05$), but did not show a significant effect in other groups. The results show that long-term, high-dose oviductus ranae alters serum E₂, T, FSH, and P as well as increases FSHR protein expression. Thus, oviductus ranae exhibits estrogen-like effects, which may lead to the occurrence of reproductive tumors.

Key words: oviductus ranae; hormone levels; follicle-stimulating hormone receptor; Type I Transform growth factor β receptor (T β R I); T β R II

林蛙油为中国林蛙 (*Rana temporaria chensinensis* David) 雌蛙的输卵管。林蛙油中含有甾体类激素, 王春林等^[1]、林纪娴等^[2]报道, 林蛙油中含雌二醇 52.3 \pm 5.89 (pg/100 mg), 孕酮 187.9 \pm 19.4 (pg/100 mg)。雌激素在极低的浓度下就可起作用, 它对肌体的代谢、

收稿日期: 2014-10-11

基金项目: 吉林省教育厅“十二五”科学技术研究项目(吉教科合字 2013 第 81 号)

作者简介: 康岚(1989-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药质量控制与标准化研究

通讯作者: 姜大成(1959-), 男, 教授, 研究方向: 中药资源与鉴定

生长、发育、繁殖、性欲和性活动等起重要的调节作用^[3]。研究表明, 雌激素水平低下是更年期综合征的始发原因。性激素六项检查是妇女在临床检查中的常规基础检查, 即通过测定卵泡生成激素(FSH)黄体生成激素(LH)、雌二醇(E₂)、孕酮(P)、睾酮(T)、催乳激素(PRL)六项指标来了解女性内分泌功能和诊断与内分泌失调等相关疾病。本实验采用最大给药剂量对正常雌性小鼠生长、性器官、性激素水平及 FSHR、T β R I 及 T β R II 蛋白表达变化进行考察, 进而探讨林蛙油的雌激素样作用。很多文献研究表明植物性激素如黄豆、葛根等, 对机体没有致肿瘤的作用, 非植物性激

素对人体致肿瘤作用机制研究尚不明确, 现代医学治疗主要采用雌激素替代疗法(HRT), 虽然临床疗效受到肯定, 但易导致子宫内膜癌、乳腺癌等潜在的危险。FSHR (Follicle-stimulating hormone receptor) 为卵泡刺激素受体, 在女性体内, FSHR 可影响卵巢颗粒细胞生长并产生雌激素, 调节性腺生长和分泌, 促使选择优势的卵泡及退还非优势的卵泡^[4]。FSHR 突变可使女性腺体封闭, 影响卵巢的发育, 造成内分泌功能的紊乱^[5]。T β R I (Type I Transform growth factor β receptor) 为转化生长因子 TGF- β I 的受体, T β R II (Type II Transform growth factor β receptor) 为转化生长因子 TGF- β II 的受体, 其可存在于子宫内膜细胞组织中。本实验通过对小鼠子宫、卵巢及肾上腺蛋白组织 FSHR、T β R I 和 T β R II 蛋白表达水平的变化, 进而了解林蛙油对机体的致肿瘤作用, 可为临床研究提供重要的理论意义。

1 材料与方 法

1.1 实验材料

1.1.1 动物

昆明小鼠 24 只, 雌性, 6~7 周龄未孕, 体重为 (22 \pm 2)g, 由长春高薪医学动物实验研究中心提供, 合格证为: SCXK(吉)2003-0004。

1.1.2 试药与仪器

林蛙油, 购于吉林省桦甸市, 经长春中医药大学中药资源与鉴定教研室姜大成教授鉴定为正品; BCA 蛋白浓度定量试剂盒, 北京康为世纪生物科技有限公司; 兔抗人 FSHR 抗体, 美国 BD 有限公司; 鼠抗人 β -actin 抗体, 美国 BD 有限公司; 鼠抗人 T β R I 抗体, 美国 BD 有限公司; 鼠抗人 T β R II 抗体, 美国 BD 有限公司; 蛋白标品 marker (14 kD~120 kD), 上海江莱生物科技有限公司; 雌二醇、孕酮、催乳素、卵泡刺激素、睾酮及促黄体生成素测定试剂盒 (直接化学发光法), 均购自西门子医学诊断产品上海有限公司。

Advia Centaur/XP 型西门子全自动化学发光免疫分析仪, 德国西门子(拜耳)有限公司; XTZ03 型生物显微镜, 上海越磁电子科技有限公司; JJ300 型电子天平, 常熟市双杰测试仪器厂; HH-4 数显恒温水浴锅, 江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司; 全自动雪花制冰机, 上海比朗仪器有限公司; RM-220 实验室专用超纯水机, 四川沃尔特科技发展有限公司; TS-8 水平摇床, 海门市其林贝尔仪器有限公司; GXZ-9140MBE 数显鼓风干燥箱, 上海博迅事业有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 林蛙油灌胃溶液的制备

将林蛙油研磨粉碎后过 10 目筛, 由于林蛙油的膨胀度大于 55, 为保证灌胃溶液的稀释程度, 因此精密称取林蛙油粉末 0.32 g, 分别加入 288 mL 和 72 mL 蒸馏水, 在 35 $^{\circ}$ C 烘箱内温水发泡 3 h, 制备成混悬液, 给药剂量分别为 0.05 g (生药)/kg 和 0.20 g (生药)/kg, 置于 4 $^{\circ}$ C 保存, 备用。

1.2.2 动物分组及给药

取昆明小鼠 24 只, 雌性, 6~7 周龄未孕, 给予自由摄食和饮水, 体重为(22 \pm 2) g。适应性饲养 3 d 后随机分为 3 组, 即空白组、低剂量组和高剂量组。低剂量组和高剂量组小鼠分别给予 0.05 g (生药)/kg 和 0.20 g (生药)/kg 林蛙油灌胃溶液, 给药剂量为 20 mL/(kg d), 每天给药 2 次, 空白组给等量的蒸馏水, 给药 37 d。

1.2.3 体重的变化

各组小鼠每 3 d 称重 1 次, 记录。

1.2.4 子宫、卵巢及肾上腺的湿重及脏器指数

于末次给药 2 h 后, 采用断颈法处死小鼠, 立即取出小鼠的子宫、卵巢及肾上腺, 用生理盐水洗涤, 滤纸吸干表面残留的生理盐水, 立即称湿重, 按下式计算脏器指数:

$$\text{脏器指数} = \text{脏器重量(mg)} / \text{体重量(g)}。$$

1.2.5 性激素水平的检测

于末次灌胃 2 h 后摘除眼球取血 1.5 mL, 至离心机中 3500 r/min 离心 15 min, 取上层血清用雌二醇、孕酮、催乳素、卵泡刺激素、睾酮及促黄体生成素测定试剂盒 (直接化学发光法), 按试剂盒说明书操作, 通过 Advia Centaur/XP 型西门子全自动化学发光免疫分析仪测定雌二醇、孕酮、催乳素、卵泡刺激素、睾酮及促黄体生成素的含量。

1.2.6 肾上腺、卵巢和子宫组织切片的病理形态学观察

取小鼠新鲜的肾上腺、卵巢和子宫组织制作冷冻切片, 做 HE 染色, 生物显微镜 10 \times 10 下进行大体形态学观察。

1.2.7 子宫、卵巢及肾上腺组织 FSHR、T β R I 和 T β R II 的蛋白表达

采用 Western Blot 方法检测到高剂量组和空白组小鼠子宫、卵巢及肾上腺蛋白组织中 FSHR、T β R I 及 T β R II 蛋白表达水平, 经过凝胶成像, 在 TDF-2000 数字医学图像分析系统半定量比较平均灰度值, 与空白组小鼠蛋白组织比较。

1.2.8 数据统计学处理

所有数据用 SPSS 数据分析系统进行处理, 结果用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验比较组间差异。

2 结果与讨论

2.1 体重的变化趋势

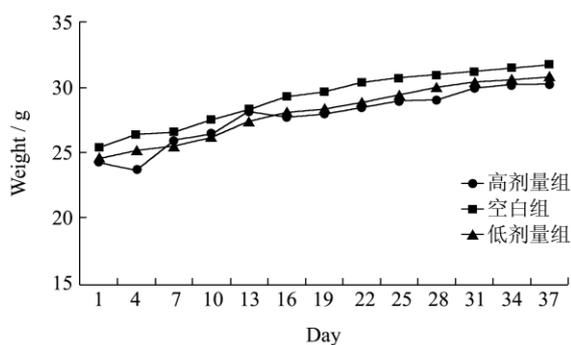


图 1 各组小鼠体重变化

Fig.1 Changes in body weight of mice in each group

2.2 子宫、卵巢及肾上腺的湿重及脏器指数

表 2 各组小鼠子宫、卵巢、肾上腺湿重及脏器指数的比较 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	子宫 /mg	卵巢 /mg	肾上腺 /mg	子宫指数 /(mg/g)	卵巢指数 /(mg/g)	肾上腺指数 /(mg/g)
空白组	181.50±54.85	15.50±2.33	14.0±7.11	5.94±1.53	0.51±0.15	0.45±0.19
低剂量组	169.67±53.28	15.39±3.71	12.64±3.19	5.69±1.58	0.51±0.10	0.38±0.095
高剂量组	152.56±57.10	15.67±5.15	9.67±1.66	5.0±1.74	0.51±0.075	0.32±0.047

2.3 血清 FSH、LH、E₂、P、T 及 PRL 的含量

表 3 小鼠的性激素水平 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

测定指标	空白组	低剂量组	高剂量组
E ₂ (p/g/mL)	15.26±2.61	18.36±3.68	23.12±7.78*
FSH/(mLU/mL)	0.050±0.38	0.15±0.25	0.42±0.28**
T/(ng/dl)	29.47±5.89	36.26±5.67*	57.41±5.88***
PRL/(ng/mL)	0.23±0.40	0.063±0.05	0.025±0.020
P/(ng/mL)	3.65±2.64	5.81±4.32	15.93±13.78*
LH/(mLU/mL)	0.053±0.030	0.059±0.013	0.061±0.046

人体内具有雌性激素活性的物质有多种, 一般认为 E₂ 是卵巢的卵泡分泌的真正激素, 主要功能是促使子宫内膜转变为增殖期和促进女性第二性征的发育, 血清 E₂ 测定对评价各种月经异常是非常重要的指标, 如女孩青春期提前或延迟, 原发性或继发性闭经、卵巢早衰等^[7]。FSH 和 LH 是由垂体前叶嗜碱性细胞分泌的一种糖蛋白激素, 其中 FSH 的主要功能是促进卵

巢的卵泡发育和成熟, 高见于卵巢早衰、卵巢不敏感综合征、原发性闭经等, 而 LH 的主要功能是促使排卵, 在 FSH 的协同作用下, 形成黄体并分泌孕激素^[8]。女性体内 T 的来源主要由外周雄烯二酮转化而来, 主要功能是促进阴蒂、阴唇和阴阜的发育, T 值升高, 可引起不孕及多囊卵巢综合征。P 由卵巢的黄体分泌, 主要功能是促使子宫内膜从增殖期转变为分泌期, 排卵后 P 值降低, 一般见于黄体功能不全、排卵型功能失调性子宫出血等^[9]。由表 3 所示, 林蛙油给药组小鼠血清中 E₂、FSH、T、P 及 LH 的含量均由升高, 只有 PRL 的含量降低了。表明给药林蛙油后低剂量组雌性小鼠血清内 T 的含量显著性增加 (p<0.05), 其他激素含量和空白组比较变化不明显。高剂量组雌性小鼠血清内 E₂ 及 P 的含量显著增加 (p<0.05), FSH 的含量显著性增加 (p<0.01), T 的含量显著性增加 (p<0.001), PRL 和 LH 的含量变化无显著差异。

表 1 各组小鼠体重的比较 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 1 Changes in body weight of mice in different groups

组别	给药剂量(g/kg)	$\bar{x} \pm s$
空白组	0	29.31±2.18
低剂量组	0.05	28.39±2.15
高剂量组	0.20	27.86±2.14

注: 均与空白组比较, *为 p<0.05, **为 p<0.01, ***为 p<0.001, 下同。

由表 2 所示, 林蛙油给药组的小鼠子宫及肾上腺湿重低于空白组, 只有林蛙油高剂量组的卵巢湿重略高于空白组。林蛙油给药组的小鼠子宫、卵巢及肾上腺指数均略低于空白组。表明林蛙油对正常雌性小鼠子宫、卵巢及肾上腺的湿重无显著差异, 林蛙油给药组小鼠的子宫、卵巢及肾上腺的脏器指数与空白组比较变化不明显。

巢的卵泡发育和成熟, 高见于卵巢早衰、卵巢不敏感综合征、原发性闭经等, 而 LH 的主要功能是促使排卵, 在 FSH 的协同作用下, 形成黄体并分泌孕激素^[8]。女性体内 T 的来源主要由外周雄烯二酮转化而来, 主要功能是促进阴蒂、阴唇和阴阜的发育, T 值升高, 可引起不孕及多囊卵巢综合征。P 由卵巢的黄体分泌, 主要功能是促使子宫内膜从增殖期转变为分泌期, 排卵后 P 值降低, 一般见于黄体功能不全、排卵型功能失调性子宫出血等^[9]。由表 3 所示, 林蛙油给药组小鼠血清中 E₂、FSH、T、P 及 LH 的含量均由升高, 只有 PRL 的含量降低了。表明给药林蛙油后低剂量组雌性小鼠血清内 T 的含量显著性增加 (p<0.05), 其他激素含量和空白组比较变化不明显。高剂量组雌性小鼠血清内 E₂ 及 P 的含量显著增加 (p<0.05), FSH 的含量显著性增加 (p<0.01), T 的含量显著性增加 (p<0.001), PRL 和 LH 的含量变化无显著差异。

2.4 肾上腺、卵巢和子宫组织病理形态学观察

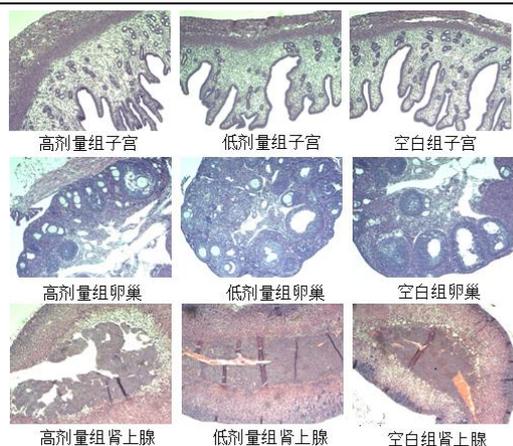


图2 小鼠的子宫、卵巢及肾上腺组织病理切片观察 (HE, 10 ×10)

Fig.2 Uterus, ovary and adrenal tissue in mice (HE, 10×10)

如图2所示,林蛙油高剂量给药组小鼠的子宫壁较空白组和低剂量组的子宫壁厚。林蛙油给药组小鼠卵巢组织和空白组卵巢中卵泡数目均较多,但高剂量给药组小鼠卵巢组织中闭锁卵泡的数目大于空白组及低剂量组。高剂量给药组小鼠肾上腺组织的中间髓区较空白组及低剂量组的肾上腺髓区明显缩小,且高剂量给药组小鼠肾上腺组织中网状带比例明显大于空白组及低剂量组。因此长时间大剂量给药林蛙油可能会促进机体激素水平的改变,进而刺激子宫组织,使子宫壁厚度增加,导致痛经甚至是子宫不规则出血,而子宫内膜增厚就是癌前病变,虽然子宫内膜增厚是可逆性的,但是其增加了患子宫内膜癌的风险。大剂量使用林蛙油可使机体卵巢组织中闭锁卵泡的数量增加,女性从胎儿时期至出生后并持续于整个生殖期,绝大多数的卵泡不能发育成熟,它们在发育的各个阶段停止生长并退化,闭锁卵泡即是退化的卵泡^[10]。肾上腺组织中的网状带主要分泌性激素,主要有雌二醇及雄激素等^[11],长时间大剂量给药林蛙油使机体肾上腺组织的中间髓区减小且网状带比例增大,使得体内性激素分泌增多。

2.5 采用 Western Blot 方法检测子宫、卵巢及肾上腺组织 FSHR、TβR I 和 TβR II 的蛋白表达

在欧洲很多国家,如比利时、希腊等,都报道了 FSHR 基因的异常使得促性腺激素水平的变化^[12], FSHR 的缺陷会导致受体结合 FSH 以及信号传导的异

常,这就很可能导致卵巢功能不全,因此 FSHR 是卵巢早衰的候选基因,在很大程度上可能导致卵巢的早衰^[13-14],从而影响生殖功能。转化生长因子β作为一类重要的生长抑制因子,可以调节细胞分化、生长的功能,在国内外肿瘤发病机制的研究中引起很大的重视^[15]。其中 TβR II 被认为是一种新的抑癌基因,可以抑制肿瘤细胞逃逸 TGF-β I 的生长,减弱恶性肿瘤的增殖能力^[16]。相关报道表明, TGF-β I 与 TβR II 的阳性表达在正常子宫内膜中明显低于在内膜癌性子宫内膜组织。正常子宫内膜、增生子宫内膜、子宫内膜癌组织均有 TGF-β I 与 TβR II 阳性表达,两者都显著升高,呈现一致性,且 TGF-β I 必须与 TβR II 结合才能发挥相应的生物学效应^[17]。TβR II 与子宫内膜癌病程进展成负相关, TβR II 表达率下降,子宫内膜癌越到晚期^[18]。因此 TβR I 及 TβR II 受体表达的改变可能与子宫内膜癌的发生有关,研究其对子宫内膜癌病程进展程度的影响有一定的评价价值。由图3及图4所示,林蛙油高剂量给药组肾上腺及卵巢蛋白组织 FSHR 的表达与空白组比较明显增高,其 FSHR 表达的灰度值也有显著增加 (p<0.05)。林蛙油高剂量给药组子宫蛋白组织 FSHR 的表达水平与空白组比较变化不显著,其灰度值的变化也不显著。林蛙油高剂量给药组子宫、卵巢及肾上腺蛋白组织 TβR I 和 TβR II 的表达与空白组比较变化不明显,其灰度值的变化也不明显。

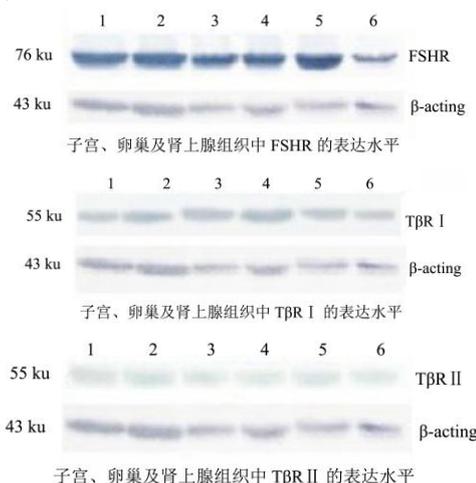


图3 小鼠子宫、卵巢及肾上腺组织中 FSHR、TβR I 和 TβR II 的蛋白表达

Fig.3 Uterus, ovary, and adrenal tissue levels of FSHR, TβRI and TβRII protein expression in mice

注: 1:高剂量组子宫蛋白组织; 2: 空白组子宫蛋白组织; 3: 高剂量组卵巢蛋白组织; 4 空白组卵巢蛋白组织; 5: 高剂量组肾上腺蛋白组织; 6: 空白组肾上腺蛋白组织。

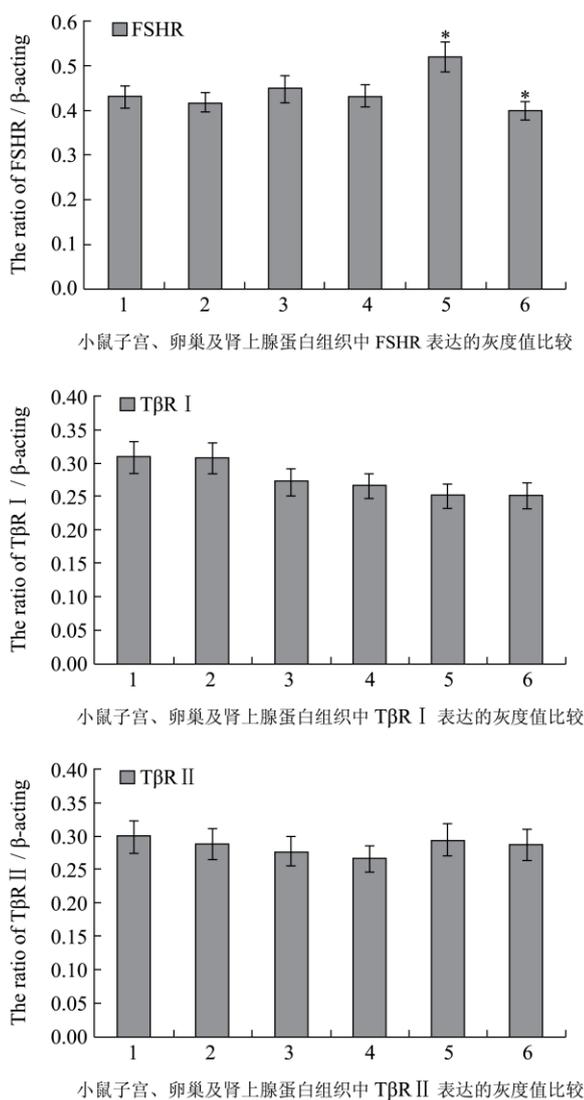


图4 小鼠子宫、卵巢及肾上腺蛋白组织中 FSHR、TβR I 及 TβR II 表达的灰度值

Fig.4 Uterus, ovary, and adrenal tissue levels of FSHR, TβRI, and TβRII gray value in mice

注: 1: 高剂量组子宫蛋白组织; 2: 空白组子宫蛋白组织; 3: 高剂量组卵巢蛋白组织; 4: 空白组卵巢蛋白组织; 5: 高剂量组肾上腺蛋白组织; 6: 空白组肾上腺蛋白组织。

3 结论

妇科肿瘤的致病风险因素有很多, 其中包括基因易感性、外环境、生殖因素、饮食、心情及内外源激素等等, 相对比西方发达国家, 我国妇科肿瘤的发病率还是比较低的, 但是近年来发病率有增高的趋势^[19]。国外大量试验表明, 植物性雌激素不存在引起妇科生殖肿瘤的潜在风险, 而动物性雌激素对妇科肿瘤的致病风险尚不明确^[20-21]。本试验旨在探究长时间大剂量给药林蛙油对小鼠激素体重、性器官湿重及激素水平的影响, 结果表明长时间大剂量服用林蛙油,

对小鼠体重及性器官湿重影响不显著, 可在一定程度上提高机体内的 E₂、T、FSH 和 P 激素水平, 改善下丘脑-垂体-性腺轴激素水平, 提高机体的生殖能力。一个健康的成年女性, 自身都有分泌雌激素的功能, 并保持着微妙的平衡。雌激素的安全性, 一直是备受争议的话题。很多科学家发现, 雌激素可以增加妇科肿瘤的发病率, 但是也有一些科学家认为长期服用雌激素, 不能引发妇科肿瘤。但是美国政府的 FDA 公告称^[22], 长期服用合成雌激素, 妇科肿瘤发病率提高 20%, 所以服用雌激素还是要科学选用的。通过本试验表明长期大量服用林蛙油的小鼠卵巢中 FSHR 蛋白表达水平增高的变化有显著影响, 可能在一定程度上会导致机体增加卵巢早衰甚至卵巢肿瘤的发病率, 而对小鼠子宫、卵巢及肾上腺中 TβR I 及 TβR II 蛋白表达水平的变化没有显著变化, 因此表明林蛙油对增加机体子宫内膜癌的风险作用不大。

参考文献

- [1] 王春霖, 王丽兰, 姜言功. 哈士蟆油甾体性激素定量分析及药理作用[J]. 中药通报, 1985, 10(2): 44
WANG Chun-lin, WANG Li-lan, JIANG Yan-gong. Analysis and pharmacological effects of steroid hormone quantitative in oviductus ranae [J]. Chinese Traditional Medicine Bulletin, 1985, 10(2): 44
- [2] 林纪娴, 于中泽, 廖静华, 等. 中国林蛙与中华大蟾蜍输卵管几种脂溶性维生素的比较分析[J]. 中药材, 1991, 14(12): 11-12
LIN Ji-xian, YU Zhong-ze, LIAO Jing-hua, et al. Rana and bufo gargarizans tubal comparison and analysis of several kinds of fat soluble vitamins [J]. Chinese Herbal Medicine, 1991, 14(12): 11-12
- [3] Yusuf S, Anand S. Hormone replacement therapy: a time for pause [J]. Can. Med. Assoc. J., 2002, 167(4): 329
- [4] Dimitris Loutradis, EP Vassilis Minas, et al. FSH receptor genepolymorphisms have a role for different ovarian response to stimulation in patients entering IVF/ICSI-ET programs [J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2006, 23(4): 177-184
- [5] Victoria Sundblad, VAC Maria Eugenia Escobar, et al. Screening of FSH receptor gene in argentine women with premature ovarian failure (POF) [J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2004, 222: 53-59
- [6] 周立花, 李汶, 卢光琇. FSHR、LHR 基因突变与多态对女性生殖的影响[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(1): 186-187

- ZHOU Li-hua, LI Wen, LU Guan-g-xiu. FSHR, LHR gene mutation and polymorphism on female reproductive effects [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 10(1): 186-187
- [7] 林守清,林萍,姜玉新,等.绝经后卵巢和子宫萎缩及雌激素降低的观察[J].中华妇产科杂志,1997,32(9): 524-527
- LIN Shou-qing, LIN Ping, JIANG Yu-xin, et al. Observation of ovarian and uterine atrophy and blood estradiol decreased after menopause [J]. The Department of Obstetrics and Gynecology impurities, 1997, 32(9): 524-527
- [8] 蔡德培,张炜.补肾中药对下丘脑 GnRH、垂体 FSH、LH 及成骨细胞 BGP 基因表达的调节作用[J].中医杂志, 2002, 43(3):221-223
- CAI De-pei, ZHANG Wei. Kidney tonifying herbs on hypothalamic pituitary GnRH, FSH, LH and expression of BGP gene of bone cells [J]. Chinese Medicine Impurity, 2002, 43(3): 221-223
- [9] 余晓星,吴群英,黄俊,等.电针对老年雌性大鼠血清睾酮、雌二醇和孕酮浓度的影响[J].上海针灸杂志,2005, 24(9):37-39
- YU Xiao-xing, WU Qun-ying, HUANG Jun, et al. Effect of Electroacupuncture on aged female rats serum testosterone, estradiol and progesterone concentration [J]. Shanghai Acupuncture Impurities, 2005, 24(9):37-39
- [10] 尤劲松,胡随瑜.卵泡闭锁与颗粒细胞凋亡[J].外国医学(生理、病理科学与临床分册),2000,20(6):487-490
- YOU Jing-song, HU Sui-yu. Follicular atresia and granulosa cell apoptosis [J]. Foreign Medical (Physiology, Pathology And Clinical Medicine Fascicule), 2000, 20(6): 487-490
- [11] 归绥琪,俞瑾,魏美娟,等.补肾中药对雄激素致不孕大鼠垂体及肾上腺作用的实验研究[J].中国中西医结合杂志,1997,17(12):735-738
- GUI Sui-qi, YU Jin, WEI Mei-juan, et al. Experimental study on bushen Chinese medicine infertility caused by rat pituitary and adrenal androgen effect on [J]. The Combination of Traditional Chinese and Western Medicine China Impurities, 1997, 17(12): 735-738
- [12] Kenji Takakura KT, Hua-Qin Wang, et al. Follicle-stimulating hormone receptor gene mutations are rare in Japanese women with premature ovarian failure and polycystic ovary syndrome [J]. Fertility and Sterility, 2001, 75(1): 207-209
- [13] Maria Beatriz da Fonte Kohek MCB, Alan J Russell, et al. No evidence of the inactivating mutation (C566T) in the follicle-stimulating hormone receptor gene in Brazilian women with premature ovarian failure [J]. Fertility and Sterility, 1998, 70(3): 565-567
- [14] Piestrzeniewicz-Ulanska D, Brys M, Semczuk A, et al. TGF-beta signaling is disrupted in endometrioid-type endometrial carcinomas[J]. Gynecol Oncol, 2004, 95(1): 173-180
- [15] Parekh T V, Gama P, Wen X, et al. Transforming growth factor beta signaling is disabled early in human endometrial carcinogenesis concomitant with loss of growth inhibition [J]. Cancer Res., 2002, 62(10): 2778-2790
- [16] 刘贵鹏,张淑兰,舒红,等.TGF- β 1 和 T β R II 在子宫内膜癌与癌前病变中的表达及其临床意义[J].中国现代医学杂志,2005,15(11):1647-1650
- LIU Gui-peng, ZHANG Shu-lan, SHU Hong, et al. The expression of tgf- β 1 and beta of t β rii in endometrial carcinoma and precancerous lesion and its clinical significance [J]. China Journal of Modern Medicine, 2005, 15(11): 1647-1650
- [17] 赵昕,马淑芬,王惠兰,等.转化生长因子 β 1 及其受体与子宫内膜癌发生及临床病理参数关系的探讨[J].现代妇产科进展,2001,10(2):111-113
- ZHAO Xin, MA Shu-fen, WANG Hui-lan, et al. To investigate the occurrence and clinical pathological parameters between transforming growth factor β 1 and its receptor in endometrial carcinoma [J]. Advances in Modern Obstetrics and Gynecology, 2001, 10(2): 111-113
- [18] Wang J, Sun L, Myeraff L L, et al. Demonstration that mutation of the type II TGF- β receptor error-positive colon carcinoma cells [J]. J. Biol. Chem., 1995, 270(37): 22044-22049
- [19] Keen J, Davidson N. The biology of breast carcinoma [J]. Cancer, 2003, 97: 825-833
- [20] Russo I, Russo J. Role of hormones in mammary cancer initiation and progression [J]. J. Mammary Gland Biol. Neoplasia, 1998, 3: 49-61
- [21] Missmer S, Eliassen A, Barbieri R, et al. Endogenous estrogen, androgen and progesterone concentrations and breast-cancer risk among postmenopausal women [J]. J. Natl. Cancer Inst., 2004, 96: 1856-1865
- [22] JERossouw, Anderson G, Prentice R, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy

postmenopausal women: principal results From the
Women's Health Initiative randomized controlled trial [J].

J. A. M. A., 2002, 288(3): 321-333

现代食品科技