

# 基于子宫发育不良临床病证特点的动物模型分析

李艳<sup>1,2</sup>, 郭晖<sup>2</sup>, 宋亚刚<sup>2</sup>, 姜权<sup>2</sup>, 苗明三<sup>2\*</sup>

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 河南中医药大学, 郑州 450046)

**[摘要]** 子宫发育不良即幼稚子宫,主要是指女子青春期以后甚至进入到生育期子宫体积明显比正常小的一种病理状态。是妇科常见疾病,多因发育过程相关激素低下导致,主要表现为经迟、月经稀少、痛经、甚至发展为闭经,婚后常表现为不孕等。本文基于子宫发育不良的中医、西医临床病证特点,总结归纳目前现有的子宫发育不良的动物模型。根据子宫发育不良的病因病机、中西医诊断标准,分析动物模型的优缺点及模型与子宫发育不良中西医临床病证特点的吻合情况,提出相应动物模型评价指标体系及现有子宫发育不良动物模型的完善思路及改进方法。而目前子宫发育不良建模方法不多,现子宫发育不良模型为病理性模型,以西医指标为主。已有模型从一些方面反映了子宫发育不良的临床情况,但缺少子宫发育不良模型的评价指标体系,缺少体现中医病因的动物模型。通过与现有的单因素动物模型相结合,建立与临床病证相结合的、更接近人类子宫发育不良典型症状的复合动物模型,复制出能更加吻合临床病证特点的动物模型。同时完善子宫发育不良动物模型评价指标体系,建立具有中医证型的子宫发育不良病证结合模型是未来研究重点。

**[关键词]** 子宫发育不良; 病证; 动物模型

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)08-0158-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190429

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181101.1315.011.html>

**[网络出版时间]** 2018-11-05 13:56

## Analysis of Animal Model with Clinical Disease Characteristics of Uterine Dysplasia

LI Yan<sup>1,2</sup>, GUO Hui<sup>2</sup>, SONG Ya-gang<sup>2</sup>, JIANG Quan<sup>2</sup>, MIAO Ming-san<sup>2\*</sup>

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**[Abstract]** Uterine dysplasia or naive uterus mainly refers to a pathological state in which the uterus volume is significantly smaller than normal after adolescence. It is a common gynecological disease, which is caused by low levels of hormones during development process. The main symptoms are delayed menstruation, scanty menstruation, dysmenorrhea and even amenorrhea, and often manifested as infertility after marriage. The article summarizes existing animal models of uterine dysplasia based on clinical symptom characteristics of uterine dysplasia according to clinical diagnostic standard of traditional Chinese medicine (TCM) and western medicine. According to etiology and pathogenesis of uterine dysplasia and diagnostic criteria of TCM and Western medicine, advantages and disadvantages and coincidence of animal models with characteristics of uterine dysplasia and clinical symptoms of uterine dysplasia were proposed. The corresponding animal model evaluation index system and existing uterine dysplasia animal models were proposed to improve ideas and methods. At present, there are not many methods for establishing uterus dysplasia models. The existing models of uterine dysplasia are pathological models based on western medicine indexes. The existing models reflect clinical situations of uterine dysplasia in some

**[收稿日期]** 20180706(011)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09301071);中原学者项目(162101510003);国家国际合作基地项目[国科外函(2016)65号];河南省国际合作项目(162102310181);河南省产学研项目(172107000012)

**[第一作者]** 李艳,在读博士,从事中药药理研究,Tel:0371-65962546,E-mail:liyan01286@163.com

**[通信作者]** \*苗明三,博士,教授,从事中药药理教学与研究,Tel:0371-65962546,E-mail:miaomingsan@163.com

aspects, but there is no evaluation index system of uterine dysplasia model and animal model reflecting cause of TCM. Based on existing single-factor animal models, a composite animal model with clinical conditions and similar typical symptoms of human uterine dysplasia is established, which is more consistent with characteristics of clinical symptoms. At same time, it is focus of future researches to improve evaluation index system of uterine animal models and establish a combination model of dysplasia of uterus with TCM syndromes.

[Key words] uterine dysplasia; disease; animal model

子宫发育不良即幼稚子宫,主要是指女子青春期以后甚至进入到生育期子宫体积明显比正常小的一种病理状态<sup>[1]</sup>。系妇科临床疾病发病率较高的一种病证,以女子 16~18 周岁时月经尚未来潮,且有原发闭经或者婚后不孕而去进行治疗者居多,同时临床表现还有无排卵<sup>[2]</sup>、月经量少、痛经、先兆流产、习惯性流产等证,为常见妇产科疾病<sup>[3]</sup>。近年发现子宫发育不良也是致不孕的一个重要因素,可占到整个不孕症的 20% 左右<sup>[4-5]</sup>。现代医学认为大多是由于性腺功能低下,卵巢功能失调,进而体内激素出现水平波动,则出现了机体内分泌失调,自主神经功能的紊乱,免疫功能的低下。中医认为其病机是肾虚,经血不足,充血失调,治当温肾填精养血,调理冲任<sup>[6]</sup>。随着社会的压力和生活、工作节律的加快以及不孕不育症的越来越多,加之临床对妇女疾病的重视,子宫发育不良受到了很大的关注。

临床上常见的子宫发育不良有 2 种类型,其中一种比较多见,即青春型子宫,另一种是幼儿型,其子宫腔-宫颈管约为 1:1,1:2,幼儿型也常会伴有卵巢的发育不良<sup>[7]</sup>。现代医学治疗子宫发育不良的方法主要为激素替代疗法<sup>[8]</sup>和雌激素直接作用靶器官联合扩宫术<sup>[9]</sup>,虽然有一定的疗效,但可能会出现一些不良反应,如阴道出血、乳房胀痛等,使其在临床推广应用和长期使用中受到一定的限制。补肾阳中药可调整下丘脑-垂体-卵巢-子宫轴的各环节<sup>[10-11]</sup>,免疫调节<sup>[12]</sup>,提高雌二醇(E<sub>2</sub>),孕激素(P)水平及增强 E<sub>2</sub>,雌激素受体(ER)的亲合力,促进卵泡生长以达排卵<sup>[13]</sup>,增强子宫内血液灌注量,调整肾上腺激素的分泌<sup>[14]</sup>及补充微量元素<sup>[15]</sup>等功效是单纯替代疗法的雌激素作用所不能比拟的。

本实验室曾通过鹿角胶对子宫发育不良模型小鼠、大鼠及其对正常低龄小鼠、大鼠子宫发育的药效研究<sup>[16]</sup>,一方面探究补肾阳中药(鹿角胶)对子宫发育不良的作用;鉴于子宫发育不良的建模方法较少,另一方面通过小、大鼠全切除、未全切除卵巢,来比较两者的建模方法,丰富了河南中医药大学苗明三教授提出的“反治调平衡”学说。本文根据子宫

发育不良临床病证特点,分析现有子宫发育不良症动物模型与临床病证特征的吻合情况,对评价其动物模型,提出新的标准,以进一步完善模型。

## 1 子宫发育不良的病因病机

**1.1 西医病因病机** 子宫发育不良多由卵巢机能衰退而引起下丘脑-垂体-卵巢轴功能失调,雌、孕激素分泌不足,子宫失去雌、孕激素的支持,从而影响其生长发育,致子宫发育不良。雌激素<sup>[17]</sup>可促使子宫内膜发育,肌肉变厚,血运增加,并使子宫收缩力增强,也可使子宫内膜增生变厚而导致子宫增重,涉及到卵泡刺激素、促黄体生成素,ER 及促黄体激素(LH)的分泌;孕激素可进一步使子宫内膜、腺体血管增生,腺体分泌,为胚泡的着床做准备<sup>[18]</sup>;并使子宫和输卵管平滑肌活动减弱,以利于着床和安胎。

**1.2 中医病因病机** 中医学古籍中并无“子宫发育不良”之病名,可根据其临床表现总结散见于经迟、月经量少、痛经、闭经、不孕、胎漏、胎萎不长、滑胎等病证中。其病机为肾虚,从而影响肾-天葵-冲任-胞宫生殖轴<sup>[19]</sup>,继而出现月经不潮,迟潮,月经量过少,头发稀少,不排卵等。肾主藏五脏六腑之精气而不泄,肾中精气是机体生命活动之本<sup>[20]</sup>。肾藏精气,乃生殖之本,胞宫是生殖轴中不可缺少的一部分,胞宫的形态、功能正常是女子正常发育、成功受孕的关键<sup>[21]</sup>。女子子宫发育不良大多因为其素体阳虚或久病伤肾,此时肾阳虚弱,命门火衰,气血失于调和,脉流失畅,冲任脉温煦不足,最终胞脉胞宫失于温养<sup>[22-23]</sup>。月经是血海满而溢,其是由于各脏腑、肾、天葵、气血、冲任共同相互协调作用于胞宫而产生的<sup>[24-25]</sup>,因此其中任何一个环节发生功能失调都可导致血海不能满溢。

## 2 子宫发育不良的临床特点

**2.1 子宫发育不良的西医诊断标准及临床表现** 系妊娠晚期或胎儿出生后到青春期以前的任何时期,受到内在或外在各种因素致使子宫停止发育而出现不同程度的幼稚子宫<sup>[26]</sup>。子宫发育不良临床症状主要表现为无排卵、月经不调、月经稀少及闭经等<sup>[27]</sup>,直接影响患者的孕育功能。

西医诊断标准参考《妇产科学》<sup>[28]</sup>7 版和《不孕与不育》<sup>[29]</sup>2 版诊断。子宫发育不良的西医诊断标准及临床表现见表 1。除了表中所述的临床表现和妇科检查外,子宫发育不良还可借助子宫输卵管 X 射线造影<sup>[30]</sup>、实时三维彩超<sup>[31]</sup>、超声检查、腹腔镜检查、磁共振成像等仪器的检查来诊断,还可了解其他内分泌系统(如脑垂体、下丘脑、卵巢等)是否正常,生化指标还有血 P<sup>[32]</sup>和进行其他脏器功能检查等,对子宫发育不良做出诊断。

**2.2 子宫发育不良的中医诊断标准及临床表现**  
依据《中医妇科学》<sup>[36]</sup>《中医诊断学》<sup>[37]</sup>《中医病证诊断疗效标准》<sup>[38]</sup>《妇产科疾病诊断与治疗》<sup>[39]</sup>等的有关内容,子宫发育不良可分为 6 个证型。子宫

表 1 子宫发育不良的西医诊断标准及临床表现

Table 1 Western diagnostic criteria and clinical manifestations of uterine dysplasia

指标	表现
临床症状	①年龄 20 ~ 35 岁;②婚后夫妇同居,若性生活正常,不采用任何避孕措施,婚后 2 年内未受孕;③B 超测量子宫体纵、横和前后径分别小于正常范围低值,即 < 5, 4, 3 cm <sup>[33-35]</sup> ;④宫颈较长,多呈锥形,而宫体比正常小,且常因前壁或后壁发育不全而呈过度前屈或后屈,宫颈-宫体 1:1 或 2:1 <sup>[32]</sup> ;⑤月经稀少、月经不规律、原发或继发性闭经、痛经、不孕、流产、无排卵
生物指标	①血清 E <sub>2</sub> ;②促卵泡激素(FSH)

注:在判断与临床症状符合度时,符合 1 项为 20%。

发育不良的中医辨证分型,见表 2。

表 2 子宫发育不良的中医的辨证分型

Table 2 Syndrome differentiation of traditional Chinese medicine for uterine dysplasia

辨证	分型	主证	次证	舌脉
实证	肝郁	①月经先期或后期;②心烦易怒;③少腹胀痛;④乳房胀痛	①胁胀;②经行色黯或/和夹有血块	舌紫黯;苔薄白;脉弦
	痰湿	①月经后期;②形体肥胖;③口腻痰多	①胸闷;②头晕	舌淡;苔白腻;脉滑
	血瘀	①月经后期;②经量多少不一;③色紫有块	少腹疼痛拒按,临经尤甚	舌暗有瘀点;脉弦或涩
虚证	肾阳虚证	①月经后期;②神疲肢倦;③畏寒肢冷;④腰酸;⑤带下清稀	①月经量少;②经期延长;③色淡质稀;④小腹隐痛,喜温喜按;⑤夜尿多或/和小便清长;⑥性欲淡漠	舌淡;苔白;脉细或沉弱
	肾阴虚证	①月经先期;②五心烦热;③腰酸	①月经量少或量多;②心烦易怒;③心悸少寐;④带下甚少;⑤口干或(和)脘行干结;⑥头晕眼花	舌红;苔少或无苔;脉细或细数
	肾气虚证	①婚久不孕;②疲倦无力;③腰酸酸痛;④性欲减退;⑤足软跟痛	①健忘少寐;②眩晕耳鸣;③齿摇发枯发脱;④少腹冷坠、发凉	舌淡;苔白;脉细弱,月经后期量少、色淡或闭经

### 3 现有子宫发育不良动物模型

**3.1 选择模型动物** 中医药动物模型的复制应具备的特点:重复性、可控性、相似性、应用性、经济性、特殊性、标准化、客观化、量化、模型化等<sup>[40]</sup>,另要与人体结构、功能、代谢及疾病特征相似的动物。同时观测的指标具有客观性和直观性。可用于复制子宫发育不良模型动物主要是雌性鼠类(大鼠、小鼠)及雌性非人灵长类动物。灵长类动物与人类最为类似,是最佳的选择,但由于数量少、价格高,限制了应用。大小鼠是目前建立子宫发育不良模型应用较多的动物类型。虽然啮齿类动物是没有月经的,但其具有规律性的发情周期,这和人类的月经周期相似,可作为研究子宫发育不良的模型动物<sup>[41]</sup>。

**3.2 动物模型与临床特点的吻合度** 现代子宫发育不良模型的复制方法大都采用切除卵巢,造成分泌的雌激素减少,不能促进子宫的发育,进而复制子宫发育不良的动物模型<sup>[42]</sup>。目前现有的子宫发育不良动物模型复制方法比较少,基于上述学说研究已有的动物模型见表 3。

**3.3 观察指标** 子宫发育不良的动物模型观察的指标通常有以下几类,①行为学表现,如形态发育、进食量、大小便、毛发及活动情况等。②生化指标 E<sub>2</sub>, P, FSH, LH 等;ER 及孕激素受体(PR)的含量,因性激素要发挥生理活性作用需要受到相应性激素受体的介导,即雌、孕激素的生物学效应取决于 ER, PR 的含量,一般 ER 与 PR 是存在于激素的靶器官

细胞如子宫、宫颈、阴道及乳腺等的表面,其能特异性结合相应激素进而产生特异性的生理或病理效应<sup>[43]</sup>。雌激素可以刺激 ER, PR 合成,而孕激素则有抑制 ER 合成,并有间接抑制 PR 合成的作用<sup>[44]</sup>。测子宫组织中 ER, PR 可反映子宫的敏感程度。③病理学指标,组织形态指标有子宫、卵巢等的病

理变化,这些指标在一定程度上反映了子宫发育不良的临床特点。④子宫指数,可说明子宫发育情况,子宫发育不良最重要的是观察子宫的变化,子宫比正常小,且质量减轻,解剖时,用肉眼就可直接观察到,是最直观的指标,可直接反映模型复制成功与否。见表 3。

表 3 子宫发育不良动物模型与相应临床病证特点吻合情况

Table 3 Animal model of uterine dysplasia coincides with characteristics of corresponding clinical symptoms

模型分类	动物模型	应用及特点	与中西医结合临床症状的吻合度
病理型	切除卵巢 <sup>[45]</sup>	完全切除动物双侧的卵巢。其成功率高,模型稳定,方法简单,排除了自身激素的影响。但动物体内雌激素水平是突然下降,与人类子宫发育不良有差异	符合西医临床标准①③④⑤,吻合度≥80%。符合中医肾阳虚型证,主证②③④,吻合度≥60%;符合中医肾气虚型证,主证②③④,吻合度≥60%
	切除部分卵巢 <sup>[16,46]</sup>	切除双侧部分卵巢,如双侧都切除 70%。与人类子宫发育不良生理特征接近,成功率较高。操作相对复杂	符合西医临床标准①③④⑤,吻合度≥80%。符合中医肾阳虚型证,主证②③④,吻合度≥60%;符合中医肾气虚型证,主证②③④,吻合度≥60%
	肌注地塞米松复合双侧卵巢切除术造模法 <sup>[41]</sup>	具备肾阳虚特征,在性成熟前摘除双侧卵巢致使性腺丧失,导致动物子宫发育不良,是病证结合模型。检测指标 E <sub>2</sub> , FSH, LH, 下丘脑 β-内啡肽(β-EP) <sup>[47]</sup> , 白细胞介素(IL)-2, 干扰素(INF), 自然杀伤细胞(NKC) <sup>[48]</sup> , 下丘脑多巴胺(DA), 子宫指数, 脾脏淋巴细胞数等	符合西医临床标准①③④⑤,吻合度≥80%。符合中医肾阳虚型证,主证②③④,吻合度≥60%
病因型	自然子宫发育不良	人类子宫发育不良特征相似。但费用高、造模周期长,限制了应用。检测指标 E <sub>2</sub> , LH, FSH, IL-2 和下丘脑, 垂体, 卵巢的 ER 及子宫, 卵巢, 胸腺等器官的质量和形态变化	符合西医临床标准①③④⑤,吻合度≥90%。符合中医肾阳型主证①②③④⑤,次证①②③④,吻合度≥75%

注:高吻合度,西医>80%,中医>90%;一般吻合度,60%<西医≤80%,70%<中医≤90%;低吻合度,西医≤60%,中医≤70%。

#### 4 讨论

现代临床治疗多选用补肾阳中药及复方和联合雌激素进行治疗之,还有选择激素替代疗法和雌激素直接作用靶器官联合扩宫术。但雌激素替代疗法存在诸多的临床禁忌症而且具有潜在的致癌风险。而中药药理研究显示,具有促进性腺功能的中药大多为补肾、益精、助阳的中药,特别是补肾阳中药。子宫发育不良虽临床常见,但相关的动物模型及相应的研究并不多见,现有子宫发育不良动物模型中,卵巢切除(部分切除)是应用较多的模型复制方法,一定程度上能反映子宫发育不良的临床特点,但切除卵巢与子宫发育不良的原有的卵巢功能衰竭有明显的不同,机体所处的状态也不同。自发性子宫发育不良动物模型的内环境与人类子宫发育不良相似,但周期长、费用高。虽然大小鼠没有月经生理周期,但其有规律性的发情周期,一般成熟大小鼠是在下丘脑-垂体-卵巢轴的调节下发生规律性的性周期变化,可分为动情前期(卵泡期)、动情期(排卵期)、动情后期(黄体形成期)、动情间期(黄体退化

期)<sup>[41]</sup>,和人类的月经周期相类似,是目前应用最多的动物。考虑到子宫发育不良的造模方法少,卵巢分泌的激素,作用于子宫内膜受体,可使子宫内膜出现周期性的变化,这样便可促进子宫体的发育<sup>[49]</sup>,能否破坏子宫内膜的受体,使卵巢分泌的激素无法与受体相结合,子宫可能就会发育不良;或者腹腔或皮下注射一定比例的雌雄激素能否引起子宫发育不良,可为未来模型改进研究提供借鉴。

现有子宫发育不良动物模型的建立模型的方法单一,且判定子宫发育不良多是一些主观指标。可将成功的单因素动物模型,结合中医证型的造模因素,建立病证结合型子宫发育不良模型。子宫发育不良模型的评价指标体系中,可增加小动物光声(超声)或 CT 在体测定小动物子宫大小,可通过测定模型动物子宫指数来判断子宫的大小、病变等,建立子宫指数的对照表。判定卵巢分泌激素变化的灵敏指标,一般观察子宫内膜上皮细胞微绒毛,通常通过电镜观察子宫内膜表面上皮微绒毛的粗细、增生状况,以及细胞内线粒体和核糖体的体积、数目,进

而判断卵巢发育的情况。可将大小鼠四诊的工作站的指标用于动物模型的评价<sup>[41]</sup>。对于生化指标,可以增加下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH),睾酮(T)等。同时还要加强子宫发育不良模型行为指标如毛发、活动量、死亡率、饮食量、饮水量、体温等量化评价,建立积分标准<sup>[50]</sup>。使动物模型与行为学指标、生化指标、病理指标等之间的关联公式,复制出更加真实、准确、全面的动物模型。

下一步应更加深入对子宫发育不良的研究,在药效基础上,可进一步从通路、靶点等机制方面研究,利用网络药理学、蛋白组学、基因组学、代谢组学等各种手段,从整体上明确中药及其有效成分对子宫发育不良作用的通路及靶点。

#### [参考文献]

[1] 石菜叶. 加味归肾汤治疗肾虚型子宫发育不良 26 例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(9): 50.

[2] 刘玉辉, 杜娇娇, 邢彦娟. 中西医结合治疗不孕不育的临床价值研究[J]. 河北中医用药指南, 2013, 25(30): 2236-2237.

[3] 李建平, 马玉涛, 袁自会, 等. 中西医结合治疗子宫发育不良型不孕症的临床观察[J]. 湖北中西医结合杂志, 2014, 26(20): 1156-1157.

[4] 唐华龙. 补肾调冲法拟方治疗子宫发育不良所致不孕症 62 例体会[J]. 中医药临床杂志, 2010, 22(1): 61.

[5] 王冰, 刘维娜, 吕延冬, 等. 谢萍治疗子宫发育不良性不孕症经验[J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(3): 206-207.

[6] 张建玲. 中西医结合治疗子宫发育不良型不孕症的疗效分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(8): 99-100.

[7] 齐绍霞, 张华, 孙卫国, 等. 子宫发育不良之不孕症的中西医结合治疗[J]. 四川中医, 2007, 25(5): 80-81.

[8] 杜建层, 周秀芹. 中西医结合治疗子宫发育不良 30 例疗效观察[J]. 四川中医, 2005, 23(1): 74-75.

[9] 刘金华. 雌激素直接作用靶器官联合扩宫术治疗子宫发育不良的临床应用[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(19): 4512.

[10] 夏天. 补肾方药对下丘脑-垂体-卵巢轴作用的研究概述[J]. 北京中医, 2004, 23(6): 374-376.

[11] 葛翠莲, 王希浩, 刘方洲, 等. 补肾健脾方对下丘脑-垂体-卵巢轴功能的影响[J]. 中医研究, 2010, 23(1): 28-29.

[12] 陈梅, 杨鉴冰, 贺丰杰, 等. 子宫发育不良与免疫低下关系探微[J]. 陕西中医学院学报, 2006, 29(3): 7-9.

[13] 罗克燕, 杨丹莉, 徐敏. 菟丝子总黄酮对大鼠排卵障

碍的治疗作用及其机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(20): 2184-2186, 2188.

[14] 吴瑕, 杨薇, 张磊, 等. 下丘脑-垂体-性腺轴阻断对淫羊藿促性激素作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 161-164.

[15] 常小丽. 补肾药治疗子宫发育不良的实验研究概况[J]. 陕西中医学院学报, 2002, 25(4): 66-68.

[16] 李艳. 鹿角胶治疗子宫发育不良的药效机制研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2017.

[17] 秦彩霞. 中西医结合诊治子宫发育不良引起不孕症的临床观察[J]. 社区医学杂志, 2006, 4(6): 47-48.

[18] 胡颖, 罗俊, 黄能慧. 妇科再造丸对雌孕激素负荷大鼠子宫病理形态学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23): 140-144.

[19] 刘元军. 苁蓉菟丝子丸治疗子宫发育不良不孕症 30 余例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(13): 131-132.

[20] 杨晓海. 从肾论治子宫发育不良 32 例[J]. 陕西中医, 2008, 29(7): 803-804.

[21] 崔雅婷, 丁彩飞. 紫河车复方改善子宫发育及子宫内膜容受性研究概述[J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(10): 772-773.

[22] 马洪艳. 加味归肾汤治疗肾虚型子宫发育不良的临床分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(15): 136-137.

[23] 吴可心, 齐军. 补肾药治疗子宫发育不良的研究概况[J]. 陕西中医学院学报, 2003, 26(6): 1-4.

[24] 邱丽, 骆世存, 黄剑美. 益肾调冲中药对卵泡发育不良肾虚型不孕症患者的卵泡发育及子宫内膜容受性影响的观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(9): 761-763.

[25] 吴可心, 付正英. 针药结合治疗子宫发育不良个案分析[J]. 哈尔滨医药, 2016, 36(5): 582-583.

[26] 陈梅, 杨鉴冰, 贺丰杰, 等. 子宫发育不良与免疫低下关系探微[J]. 陕西中医学院学报, 2006, 29(3): 7-9.

[27] 翟凤霞, 张爱芳, 苗明三. 助宫胶囊促进子宫发育的药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(5): 47-48, 64.

[28] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 69.

[29] 罗丽兰. 不孕与不育[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 238-241.

[30] 靳松, 杨业洲. 子宫疾病对女性生育力的影响及其检查方法[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(1): 9-12.

[31] 郭玲, 郭社珂. 实时三维彩超对幼稚子宫临床诊断的价值分析[J]. 中国医学工程, 2012, 20(12): 53, 55.

[32] 孙昉, 陈亚琼, 侯海燕, 等. 中药治疗子宫内膜发育不良疗效的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15

- (2):215-222.
- [33] 何启会,文斌.中西医结合治疗子宫发育不良性不孕症的临床观察[J].湖北中医杂志,2007,29(8):25.
- [34] Miller E S, Sakowicz A, Grobman W A. The association between cervical dysplasia, a short cervix, and preterm birth[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 213(4):543-551,554.
- [35] 陈梅,刘霞.杨鉴冰教授治疗子宫发育不良用药规律探析[J].辽宁中医药大学学报,2010,12(6):239-240.
- [36] 张玉珍.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2002:9-10.
- [37] 邓铁涛.中医诊断学[M].上海:上海科学技术出版社,2000:72.
- [38] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].北京:中国医药科技出版社,2012:244-245.
- [39] 曹小燕.妇产科疾病诊断与治疗[M].西安:西安交通大学出版社,2014:345-382.
- [40] 马程功,马跃荣.中医药证候动物模型的研究进展[J].成都中医药大学学报,2018,41(1):119-123.
- [41] 杨鉴冰,崔晓萍,王宗柱.肾虚型大鼠子宫发育不良动物模型的建立[J].中国中医基础医学杂志,2002,8(9):17-19.
- [42] 苗明三.介绍一种大鼠子宫发育不良模型[J].光明中医,2002,17(6):20.
- [43] 孙昉,陈亚琼,侯海燕,等.中药治疗子宫内膜发育不良疗效的系统评价[J].中国循证医学杂志,2015,15(2):215-222.
- [44] 刘金华.雌激素直接作用靶器官联合扩宫术治疗子宫发育不良的临床应用[J].现代诊断与治疗,2013,24(19):4512.
- [45] 苗明三,朱飞鹏.常用医药研究动物模型[M].北京:人民卫生出版社,2007:293.
- [46] 苗明三,李艳,方晓艳,等.子宫发育不良动物模型制备规范(草案)[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(19):1-5.
- [47] 杨鉴冰,崔晓萍,王宗柱,等.毓宫胶囊对子宫发育不良大鼠下丘脑 $\beta$ -内啡肽含量影响的实验研究[J].陕西中医学院学报,2005,28(2):52-54.
- [48] 杨鉴冰,陈梅,崔晓萍,等.毓宫胶囊对肾虚型子宫发育不良大鼠IL-2-IFN-NKC免疫调节网影响的研究[J].天津中医药,2006,23(1):58-60.
- [49] 方肇勤,潘志强,卢文丽,等.大鼠/小鼠是证候研究的主要模式生物[J].中国中医基础医学杂志,2009,15(5):352-353.
- [50] 李艳,宋亚刚,苗明三,等.基于高脂血症临床病症特点的动物模型分析[J].中华中医药杂志,2018,33(8):3557-3561.

[责任编辑 张丰丰]