

乌鸡白凤软胶囊对雄激素致无排卵月经不调模型大鼠的药效研究

张 娴^{1,2,3}, 上官世萌^{4#}, 化忠伟^{1,2,3}, 曾万溪⁴, 李 新^{1,2,3}, 关艳贞⁴, 韩彦琪^{1,2,3*}, 许 浚^{1,2,3}, 张铁军^{1,2,3*}

1. 天津药物研究院有限公司 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津 300301
2. 天津药物研究院有限公司 天津市中药质量标志物重点实验室, 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室, 天津 300301
3. 和光中药科技(天津)有限公司, 天津 300301
4. 金鸿药业股份有限公司, 广东 珠海 519041

摘 要: **目的** 通过 sc 丙酸睾酮诱导无排卵型月经不调大鼠模型, 考察乌鸡白凤软胶囊(WJBFSC)调经作用。**方法** 取同批出生 9 日龄雌性大鼠, 随机取 10 只颈背部 sc 无菌色拉油作为对照组, 其余大鼠颈背部 sc 丙酸睾酮每只 1.25 mg, 常规饲养。22 日龄断奶, 待 73 日龄阴道开口, 连续阴道上皮细胞涂片 2 个性周期, 选取阴道上皮无周期性变化大鼠作为无排卵月经不调大鼠模型。将筛选出的模型大鼠按体重分为 6 组: 模型组、氯米芬(阳性对照, 5.2 mg·kg⁻¹, 临床等效剂量)组、定坤丹组(1.4 g·kg⁻¹, 临床等效剂量)和 WJBFSC 低、中、高剂量组(0.3、0.6、1.2 g·kg⁻¹, 0.6 g·kg⁻¹ 为临床等效剂量), 每组 10 只。83 d 龄时各给药组开始按剂量 ig 给药, 每天 1 次, 连续给药 6 周, 对照组和模型组给予等体积的 0.1% CMC-Na。每周检测体温、体质量变化, 停药前 10 d 阴道涂片观察性周期, 计算子宫及卵巢指数, ELISA 法检测血清孕酮(Pg)、促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E₂)、促黄体生成素(LH)、催乳素(PRL)、睾酮(T)、促性腺激素释放激素(GnRH)含量, 子宫、卵巢、阴道组织苏木素-伊红(HE)染色后病理检测。**结果** 对照组大鼠阴道上皮细胞涂片呈周期性变化, 周期在 4~5 d, 发情周期变化规律; 模型组大鼠发情周期明显紊乱, 表现为发情周期顺序紊乱或后期及间期持续时间延长。与模型组比较, WJBFSC 对模型大鼠的性周期紊乱有一定的改善作用; 低、高剂量组大鼠体质量均显著降低($P<0.01$ 、 0.001), 中剂量组有降低趋势; 低、中、高剂量组大鼠体温均显著升高($P<0.01$ 、 0.001); 高剂量组子宫指数和卵巢指数显著升高($P<0.05$); 低剂量组 FSH、PRL 含量显著降低($P<0.05$ 、 0.01), E₂、Pg 含量显著升高($P<0.05$ 、 0.01), 中剂量组 LH、PRL 含量显著降低($P<0.05$ 、 0.01), Pg 含量显著升高($P<0.001$), 高剂量组 LH、PRL、T 含量显著降低($P<0.05$ 、 0.001), Pg 含量显著升高($P<0.01$); 各给药组卵巢各级卵泡数目增多($P<0.05$ 、 0.001), 部分可见较成熟卵泡和黄体; 子宫腺体功能较活跃, 间质较疏松, 可见较多白细胞浸润; 宫颈及阴道角质层部分增厚, 并可见细胞脱落, 生理周期功能较模型组有所改善。**结论** WJBFSC 可以改善无排卵型月经不调大鼠体质量、体温异常变化, 升高卵巢、子宫指数, 有效改善血清性激素水平及子宫、卵巢、阴道组织病变, 对该模型有较好的药效作用。

关键词: 乌鸡白凤软胶囊; 月经不调; 性激素; 下丘脑-垂体-卵巢轴; 无排卵

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)10-3556-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.10.013

Pharmacodynamic study of Wuji Baifeng Soft Capsules on rats with androgen-induced anovulatory irregular menstruation

ZHANG Xian^{1,2,3}, SHANGGUAN Shimeng⁴, HUA Zhongwei^{1,2,3}, ZENG Wanxi⁴, LI Xin^{1,2,3}, GUAN Yanzhen⁴, HAN Yanqi^{1,2,3}, XU Jun^{1,2,3}, ZHANG Tiejun^{1,2,3}

1. State Key Laboratory of Druggability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300301, China
2. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, National & Local United Engineering Laboratory of

收稿日期: 2026-06-05

基金项目: 国家科技重大专项——“四大慢病重大专项”(2025ZD0549700)

作者简介: 张 娴, 研究实习生, 从事中药药理研究。E-mail: zhangxian@tipr.com.cn

#共同第一作者: 上官世萌, 从事药效物质基础和中药大品种二次开发研究。E-mail: 13928002928@126.com

*通信作者: 韩彦琪, 副研究员, 从事中药药理研究。E-mail: hanyq@tipr.com.cn

张铁军, 研究员, 从事中药新药研发及中药大品种二次开发。E-mail: zhangtj@tipr.com.cn

Modern Preparation and Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300301, China

3. Heguang TCM Technology (Tianjin) Co., Ltd, Tianjin 300301, China

4. Kinhoo Pharmaceutical Co., Ltd., Zhuhai 519041, China

Abstract Objective To investigate the regulatory effect of Wuji Baifeng Soft Capsule (WJBFSC) on anovulatory menstrual irregularity in a rat model induced by subcutaneous injection of testosterone propionate. **Methods** Female rats of the same batch at 9 days of age were randomly divided into two groups: 10 rats received subcutaneous injection of sterile salad oil at the nape as the control group, while the remaining rats received subcutaneous injection of testosterone propionate (1.25 mg) at the nape and were maintained under conventional feeding conditions. After weaning at 22 days of age, vaginal opening was observed at 73 days of age. Rats exhibiting acyclic vaginal epithelial changes over two consecutive estrous cycles were selected as the anovulatory menstrual irregularity model. The screened model rats were stratified by body weight into six groups ($n = 10$): The selected model rats were divided into six groups based on body weight: model group, clomiphene citrate (positive control, $5.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, clinically equivalent dose) group, Dingkun Dan group ($1.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, clinically equivalent dose), and WJBFSC low, medium, and high dose groups ($0.3, 0.6, 1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, with $0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ being the clinically equivalent dose), with 10 rats in each group. At the age of 83 days, each treatment group began to receive ig administration according to the dose, once daily, for six consecutive weeks. The control group and model group were given equal volumes of 0.1% CMC-Na. Uterine and ovarian coefficients were calculated. Serum sex hormone levels, including progesterone (Pg) and follicle-stimulating hormone (FSH), were determined by ELISA. Histopathological examination of uterine, ovarian, and vaginal tissues was performed using HE staining. **Results** Rats in the control group exhibited regular cyclical changes in vaginal epithelial cells with estrous cycles of 4-5 days, demonstrating normal estrous periodicity. In contrast, model group rats showed markedly disrupted estrous cycles, characterized by disordered cycle sequence or prolonged diestrus and estrus phases. Compared with the model group, WJBFSC demonstrated a certain ameliorative effect on estrous cycle disturbances in model rats. Both low- and high-dose groups exhibited significant reductions in body weight ($P < 0.01, 0.001$), with a decreasing trend observed in the medium-dose group. Significant elevations in body temperature were observed in the low-, medium-, and high-dose groups ($P < 0.01, 0.001$). The high-dose group showed significant increases in both uterine and ovarian coefficients ($P < 0.05$). In the low-dose group, FSH and prolactin (PRL) levels were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$), while estradiol (E_2) and Pg levels were significantly elevated ($P < 0.05, 0.01$). The medium-dose group exhibited significant reductions in luteinizing hormone (LH) and PRL levels ($P < 0.05, 0.01$) and a significant increase in Pg level ($P < 0.001$). The high-dose group demonstrated significant decreases in LH, PRL, and testosterone (T) levels ($P < 0.05, 0.001$) and a significant increase in Pg level ($P < 0.01$). In all treatment groups, the number of ovarian follicles at various developmental stages increased, with some mature follicles and corpora lutea observable. Uterine glands appeared functionally active with relatively loose stroma and increased leukocyte infiltration. Partial thickening of the keratinized layer in the cervix and vagina was observed, with visible cell desquamation. Physiological cyclical function improved compared with the model group. **Conclusion** WJBFSC can ameliorate abnormal body weight and temperature changes, increase ovarian and uterine coefficients, effectively improve serum sex hormone profiles, and attenuate histopathological lesions in uterine, ovarian, and vaginal tissues in the anovulatory menstrual irregularity rat model, demonstrating significant pharmacological efficacy in this model.

Key words: Wuji Baifeng Soft Capsules; irregular menstruation; sex hormones; hypothalamic-pituitary-ovarian axis

无排卵性月经不调是临床妇科常见的内分泌紊乱性疾病,以月经周期紊乱、排卵障碍、性激素分泌失衡为核心特征,多发于育龄期女性,也是引发不孕、多囊卵巢综合征、子宫内膜异常增生等并发症的重要因素,严重危害女性生殖健康与身心健康^[1]。现代医学研究表明,该病核心发病机制为下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴功能紊乱,雄激素异常升高引发内分泌紊乱,导致卵泡发育障碍、排卵停滞、子宫卵巢发育异常,进而形成持续性无排卵、月经

周期紊乱的病理状态^[2]。目前临床多采用促排卵、调节激素等化学药干预,虽起效较快,但存在不良反应明显、复发率高、无法整体调理机体状态等短板,临床应用存在一定局限性^[3]。

中医将无排卵性月经不调归属于“月经先后无定期”“闭经”“不孕”等范畴,核心病机以气血亏虚、肝肾不足、冲任失调为主,肾精亏虚、气血虚弱则冲任失养,卵泡无以充盈、经血无以如期而至,最终引发排卵异常、周期紊乱^[4-5]。乌鸡白凤软胶囊

(WJBFSC)是金鸿药业依据《国家中成药标准汇编》记载的“乌鸡白凤丸”改变剂型而制成的制剂,起效迅速,由乌鸡、丹参、地黄、香附、人参、白芍、牡蛎、鹿角霜、银柴胡、甘草、黄芪、鳖甲等组成,具有补气养血、调经止带的功效,多用于气血两虚、身体瘦弱、腰膝酸软、月经不调、崩漏带下^[6-7]。临床使用乌鸡白凤软胶囊联合黄体酮软胶囊和戊酸雌二醇片治疗肾虚型月经过少,疗效显著,可改善临床症状,提高血清性激素水平^[8]。

本研究采用雄激素致无排卵月经不调大鼠模型,从宏观体征、性周期节律、生殖脏器形态、血清性激素水平、子宫卵巢阴道组织病理多维度,考察 WJBFSC 对无排卵月经不调的干预作用,明确其调经促排卵、调控内分泌紊乱的药效作用,为该制剂的临床应用及机制研究提供参考。

1 材料

1.1 药品与主要试剂

WJBFSC,金鸿药业股份有限公司,规格每 0.6 g,批号 C240410;定坤丹,山西广誉远国药有限公司,规格每瓶 7 g,批号 3302401001;丙酸睾酮,杭东药业(杭州)有限公司,规格 25 mg·mL⁻¹,批号 240501;枸橼酸氯米芬片,每片 50 mg,高特制药有限公司,批号 R1211;QuicKey Pro Rat 孕酮(Pg,批号 WV13Z0P20739)、Rat 促卵泡激素(FSH,批号 WV11PX448862)、QuicKey Pro Rat 雌二醇(E₂,批号 WV146T2B3866)、Rat 促黄体生成素(LH,批号 WV1064H62923)、QuicKey Pro Rat 睾酮(T,批号 WV094RZ80734)、促性腺激素释放激素(GnRH,批号 WV150LN25586)、Rat 催乳素(PRL,批号 WV054LP40945) ELISA 试剂盒,武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;大鼠饲料,由北京科澳协力饲料有限公司。

1.2 实验仪器

SpectraMaxM5 酶标仪,美国 MolecularDevices 公司;Sorvall ST 8R 高速冷冻离心机,美国 Thermo Fisher Scientific 公司;WD-2103B 自动洗板机,北京六一生物技术有限公司;正置光学显微镜,OLYMPUS 公司;病理数字扫描仪,3DHISTECH 公司;KFRO-400GPD 型纯水机,北京凯弗隆北方水处理设备有限公司。

1.3 实验动物

雌性 SD 大鼠,9 日龄,体质量 13~18 g,由北京斯贝福生物技术有限公司提供,实验动物生产

许可证号 SCXK(京)2024-0001,饲养在天津天诚新药评价有限公司实验动物屏障系统,实验动物使用许可证号 SYXK(津滨)2021-0008,温度、湿度、换气次数由中央系统自动控制,温度维持在 20~26 ℃,相对湿度维持在 40%~70%,通风次数为每小时 10~15 次全新风,光照为 12 h/12 h 明暗交替。自由摄食饮水。动物实验经天津天诚新药评价有限公司实验动物伦理委员会批准,伦理批准编号 2024071103。

2 方法

2.1 对照药及供试品配制

(1) 枸橼酸氯米芬片:取枸橼酸氯米芬片 1 片(50 mg),加入少量 0.1% CMC-Na 研磨均匀,转移至量筒中,最后加入 0.1% CMC-Na 使得总体积为 96 mL,配制成质量浓度为 0.52 mg·mL⁻¹ 枸橼酸氯米芬药液。2~8 ℃ 保存 2 d。

(2) 定坤丹:称取定坤丹 5.600 g 于研钵中,少量多次加入适量液氮研磨,至颗粒细腻且均匀,然后少量多次加入 0.1% CMC-Na 研磨均匀,转移至量筒中,最后加入 0.1% CMC-Na 使得总体积为 40 mL,配制成 0.14 g·mL⁻¹ 的药液。现用现配。

(3) WJBFSC:分别称取 WJBFSC 1.200、2.400、4.800 g 于研钵中,少量多次加入 0.1% CMC-Na 研磨均匀,转移至量筒中,最后加入 0.1% CMC-Na 使得总体积为 40 mL,分别配制成 0.03、0.06、0.12 g·mL⁻¹ 的药液。现用现配。

2.2 模型制备

取同批出生 9 日龄 SPF 级雌性 SD 大鼠 90 只,随机取 10 只颈背部 sc 无菌色拉油(溶剂)0.05 mL 作为对照组,其余大鼠颈背部 sc 丙酸睾酮 1.25 mg(0.05 mL),常规饲养。第 22 日龄断奶,73 日龄阴道开口,连续阴道上皮细胞涂片 2 个性周期(每个周期 5 d),阴道上皮无周期性变化,呈持续角质化,提示雄激素致无排卵月经不调大鼠动物模型制备成功^[8-9]。雌性大鼠正常性周期表现为发情前期、发情期、发情后期及发情间期。

2.3 分组及给药

将筛选出的模型大鼠按体质量随机分为 6 组:模型组、氯米芬(阳性对照,5.2 mg·kg⁻¹,临床等效剂量)组、定坤丹组(1.4 g·kg⁻¹,临床等效剂量)和 WJBFSC 低、中、高剂量组(0.3、0.6、1.2 g·kg⁻¹,0.6 g·kg⁻¹ 为临床等效剂量),每组 10 只。83 日龄时各给药组开始按剂量 ig 给药,每天 1 次,连续给药

6 周,对照组和模型组给予等体积的 0.1% CMC-Na。

2.4 观察及检测指标

2.4.1 体质量、体温变化 观察、记录各组大鼠体质量、体温变化,每周 1 次。

2.4.2 阴道角化上皮细胞的周期变化情况 停药前 10 d 开始行阴道涂片 2 个周期,观察给药后阴道角化上皮细胞的周期变化。用湿润的棉签插入大鼠阴道 0.5~1.0 cm 轻转 1~2 圈,涂在干净载玻片上,制成阴道涂片。之后用 95%乙醇喷洒固定,干燥后用自来水冲洗掉玻片内杂质,进行姬姆萨染液染色 20~30 min,染色后用超纯水冲洗,镜下观察。发情期阴道涂片视野中可见大量无核角化细胞,间有少量有核上皮细胞。

2.4.3 子宫、卵巢脏器指数 腹主动脉采血后,取子宫、卵巢组织,称质量,记录组织质量,计算子

宫及卵巢指数。

子宫(卵巢)指数=子宫(卵巢)质量/体质量

2.4.4 血清 GnRH、FSH、LH、PRL、E₂、Pg、T 含量检测 末次给药后 1 h,麻醉,腹主动脉取血于促凝管中,室温静置 30 min,3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,分离血清,保存于-80 ℃。取冻存血清,根据 ELISA 试剂盒说明书测定 GnRH、FSH、LH、PRL、E₂、Pg、T 含量。

2.4.5 卵巢、子宫、阴道的组织病理检测 将大鼠卵巢、子宫、阴道置于 4%多聚甲醛固定液中固定,脱水脱蜡透明、包埋切片烘片,HE 染色。染色结束后,于镜下观察卵巢中卵泡及黄体数量与形态,子宫肌层及腺体结构是否完整,阴道及宫腔结构是否完整以及炎症细胞浸润情况等病理变化。子宫病理学评分标准参照文献报道,评分见表 1^[9]。

表 1 子宫 HE 染色病理评分标准

Table 1 Scoring criteria for uterine HE staining histopathology

评分	墙壁结构病变	上皮细胞变性坏死	慢性炎症细胞浸润	内膜充血水肿
0	各层结构正常	单柱状上皮	无慢性炎症细胞浸润	无内膜充血水肿
1	黏膜固有层腺体结构消失	上皮细胞扁平或脱落<1/3	少数散在或灶性且仅在黏膜固有层内	固有膜轻微充血水肿
2	肌层与黏膜层分界不清	上皮细胞扁平或脱落 1/3~2/3 病变	散在或灶性但深入肌层	明显充血水肿
3	分层结构不清	全层上皮细胞变性坏死	多数散在或层状浸润并累及全层	全层充血水肿

2.5 统计方法

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异性采用 GraphPad Prism 9.4.1 统计学软件进行分析,经 Levene 检验方差齐后,采用单因素方差分析(One-way ANOVA),组间两两比较采用 Tukey 法进行多重比较校正。

3 结果

3.1 对大鼠体质量、体温的影响

如表 2、3 所示,给药前,所有组大鼠的体质量

未见显著差异($P>0.05$)。与对照组比较,模型组大鼠在给药第 34、41 天体质量显著升高($P<0.01$ 、 0.001);与模型组比较,WJBFSC 高剂量组大鼠在给药第 34、41 天体质量显著降低($P<0.01$ 、 0.001),WJBFSC 低剂量组大鼠体质量在给药第 27 天开始有降低趋势,给药第 41 天显著降低($P<0.01$),WJBFSC 中剂量组大鼠体质量给药第 27 天开始有降低趋势,但无统计学差异。

给药前,所有组大鼠的体温未见显著差异($P>$

表 2 WJBFSC 对大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 2 Effect of WJBFSC on body weight in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	体质量/g						
		给药前	给药 6 d	给药 13 d	给药 20 d	给药 27 d	给药 34 d	给药 41 d
对照	—	266.70±14.23	271.21±14.80	281.69±11.98	286.99±10.39	290.76±10.83	296.96±12.24	302.88±14.87
模型	—	273.38±13.58	281.36±16.73	287.69±19.45	298.83±19.28	314.90±43.62	331.46±16.76 ^{###}	343.22±16.64 ^{###}
氯米芬	0.005 2	276.04±14.11	281.29±14.58	284.67±14.89	286.41±17.07	292.46±16.58	295.84±17.43 ^{**}	299.77±18.87 ^{***}
定坤丹	1.4	276.19±20.91	282.69±21.44	285.94±28.22	292.43±26.22	299.12±21.98	307.92±19.64	311.73±21.30 [*]
WJBFSC	0.3	269.86±25.61	277.11±26.59	284.44±25.38	291.43±30.90	289.25±36.52	305.41±25.04	305.28±23.21 ^{**}
	0.6	274.45±29.33	287.69±27.48	293.69±29.12	299.79±25.25	304.19±18.12	313.42±18.12	319.26±18.49
	1.2	271.24±16.00	275.68±15.46	281.77±15.14	288.59±15.13	292.77±14.71	297.98±18.73 ^{**}	300.96±22.58 ^{***}

与对照组比较: ^{##} $P<0.01$ ^{###} $P<0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$ 。

^{##} $P<0.01$ ^{###} $P<0.001$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$ vs model group.

表 3 WJBFSC 对大鼠体温的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)
Table 3 Effect of WJBFSC on body temperature in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	体温/°C						
		给药前	给药 6 d	给药 13 d	给药 20 d	给药 27 d	给药 34 d	给药 41 d
对照	—	38.08±0.48	38.68±0.36	38.39±0.47	38.21±0.83	38.78±0.36	38.65±0.58	38.55±0.41
模型	—	37.28±0.56	37.20±0.57 ^{###}	36.98±0.69 ^{###}	36.92±0.45 ^{###}	37.10±0.47 ^{###}	37.14±0.72 ^{###}	37.25±0.63 ^{###}
氯米芬	0.005 2	37.39±0.24	36.90±0.79	37.60±0.49 [*]	37.38±0.63	37.32±0.92	37.89±0.74	38.39±0.71 ^{***}
定坤丹	1.4	37.00±0.54	36.70±0.39	37.99±0.66 ^{**}	38.16±0.47 ^{***}	37.97±0.53 ^{***}	38.29±0.48 ^{***}	38.29±0.50 ^{**}
WJBFSC	0.3	37.32±0.25	37.23±0.83	37.41±0.67 [*]	38.50±0.91 ^{***}	38.25±0.58 ^{***}	38.33±0.62 ^{***}	38.45±0.45 ^{***}
	0.6	36.94±0.43	37.59±0.55	37.59±0.80	37.66±1.04	38.00±0.81 [*]	38.48±0.54 ^{***}	38.23±0.85 ^{**}
	1.2	37.41±0.33	38.11±0.77 ^{**}	38.16±0.96 ^{***}	38.53±0.46 ^{***}	38.13±0.49 ^{**}	38.40±0.54 ^{***}	38.68±0.47 ^{**}

与对照组比较: ^{###} $P<0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$ 。

^{###} $P<0.001$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$ vs model group.

0.05)。与对照组比较,模型组大鼠体温在给药第 6 天显著降低 ($P<0.001$);与模型组比较,WJBFSC 低剂量组大鼠体温在给药后第 13 天开始体温显著升高 ($P<0.05$ 、0.001),中剂量组在给药第 27 天开始显著升高 ($P<0.05$ 、0.01、0.001),高剂量在组给药第 6 天开始显著升高 ($P<0.01$ 、0.001)。

3.2 对大鼠阴道角化上皮细胞的周期的影响

通过停药前 10 d 对各组大鼠行 2 个性周期阴道涂片发现,对照组大鼠阴道上皮细胞涂片呈周期性变化,周期在 4~5 d,发情周期变化规律,在发情前期,阴道涂片以圆形有核上皮细胞为主,少量角化上皮细胞;在发情期,以鳞片状的无核角化上皮细胞为主并聚集在一起形成堆状,少量

有核上皮细胞;在发情后期,可见有核上皮细胞、角化上皮细胞及白细胞;在发期间期,可见大量白细胞及少量黏液。而模型组大鼠发情周期明显紊乱,表现为发情周期顺序紊乱或后期及间期持续时间延长。WJBFSC 组对模型大鼠的性周期紊乱有一定的改善作用。对照组大鼠各时期代表性阴道涂片结果见图 1,各组大鼠周期变化规律见图 2、3。

各组大鼠动情期变化如图 3 所示,对照组大鼠性周期规律,10 d 内大部分大鼠均有 2 个完整的性周期;模型组大鼠性周期明显紊乱;WJBFSC 各剂量组完整发情周期数均明显回升,且呈一定的剂量相关性。结果表明,WJBFSC 可改善雄激素诱导的大鼠发情周期紊乱。

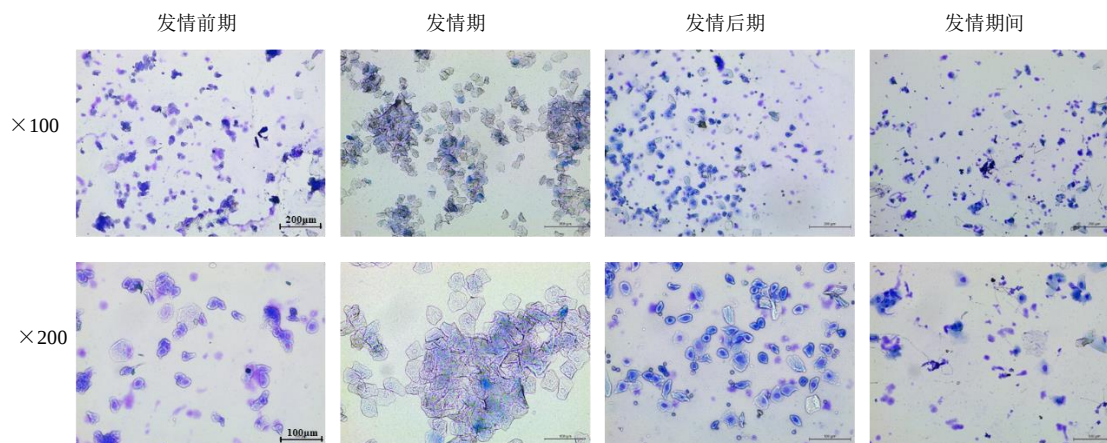


图 1 对照组性周期代表性涂片

Fig. 1 Representative smear of sexual cycle in control group

3.3 对大鼠子宫、卵巢脏器指数的影响

如表 4 所示,与对照组比较,模型组大鼠子宫指数和卵巢指数均显著降低 ($P<0.05$)。与模型组

比较,WJBFSC 高剂量组子宫及卵巢指数均显著升高 ($P<0.05$),中剂量组均有升高趋势 ($P>0.05$),低剂量组子宫指数有升高趋势 ($P>0.05$),定坤丹

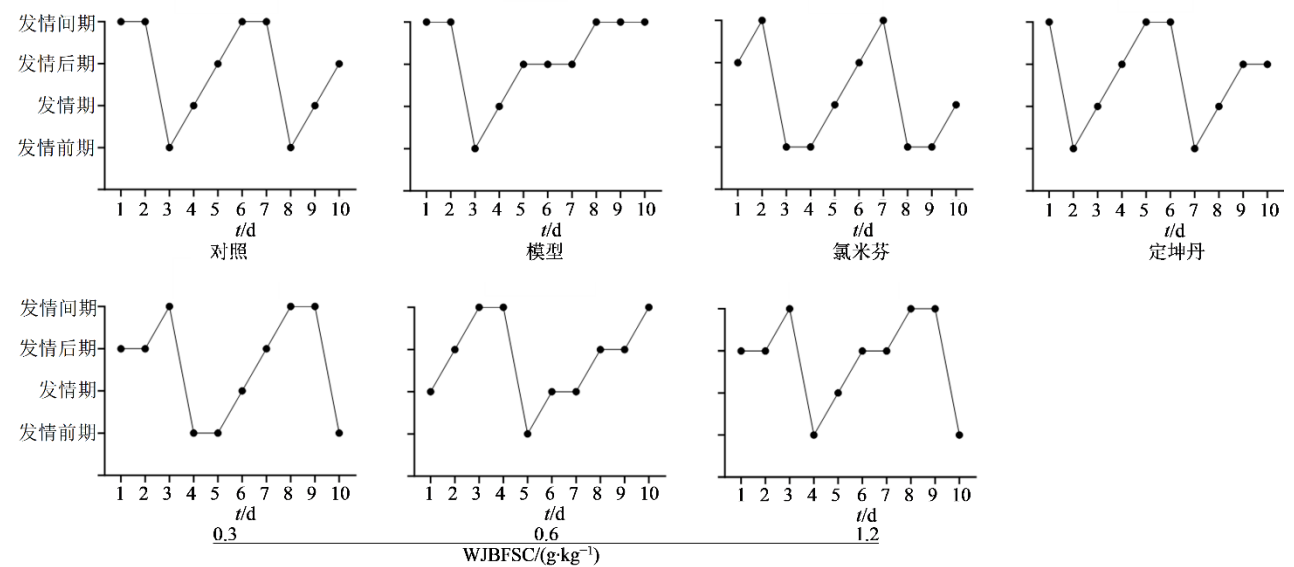


图 2 各组大鼠周期规律
Fig. 2 Periodic patterns of rats in each group

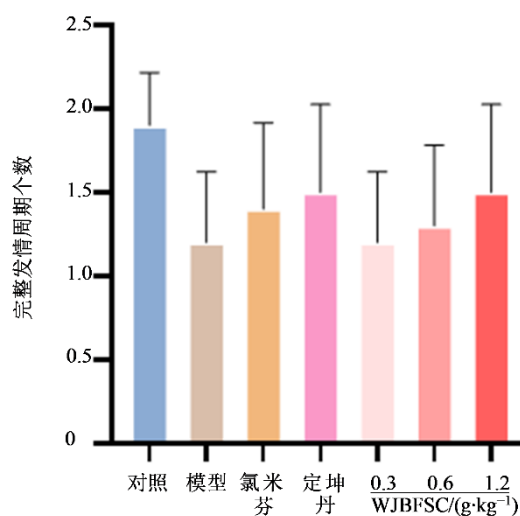


图 3 WJBFSC 对大鼠完整性周期数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)
Fig. 3 Effect of WJBFSC on number of complete estrous cycles in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组子宫及卵巢指数均有升高趋势 ($P>0.05$)。

3.4 对大鼠血清 GnRH、FSH、LH、PRL、E₂、Pg、T 含量的影响

如图 4 所示,与对照组比较,模型组大鼠血清 GnRH、FSH、LH、PRL、T 含量显著升高 ($P<0.05$ 、0.01、0.001),E₂、Pg 含量显著降低 ($P<0.05$ 、0.001);与模型组比较,WJBFSC 低剂量组 FSH、PRL 含量显著降低 ($P<0.05$ 、0.01),E₂、Pg 含量显著升高 ($P<0.05$ 、0.01),中剂量组 LH、PRL 含量显著降低 ($P<0.05$ 、0.01),Pg 含量显著升高 ($P<0.001$),高剂量组 LH、PRL、T 含量显著降低 ($P<0.05$ 、0.001),Pg 含量显著升高 ($P<0.01$),GnRH 含量有降低的趋势 ($P>0.05$)。

3.5 对大鼠卵巢、子宫、阴道的影响

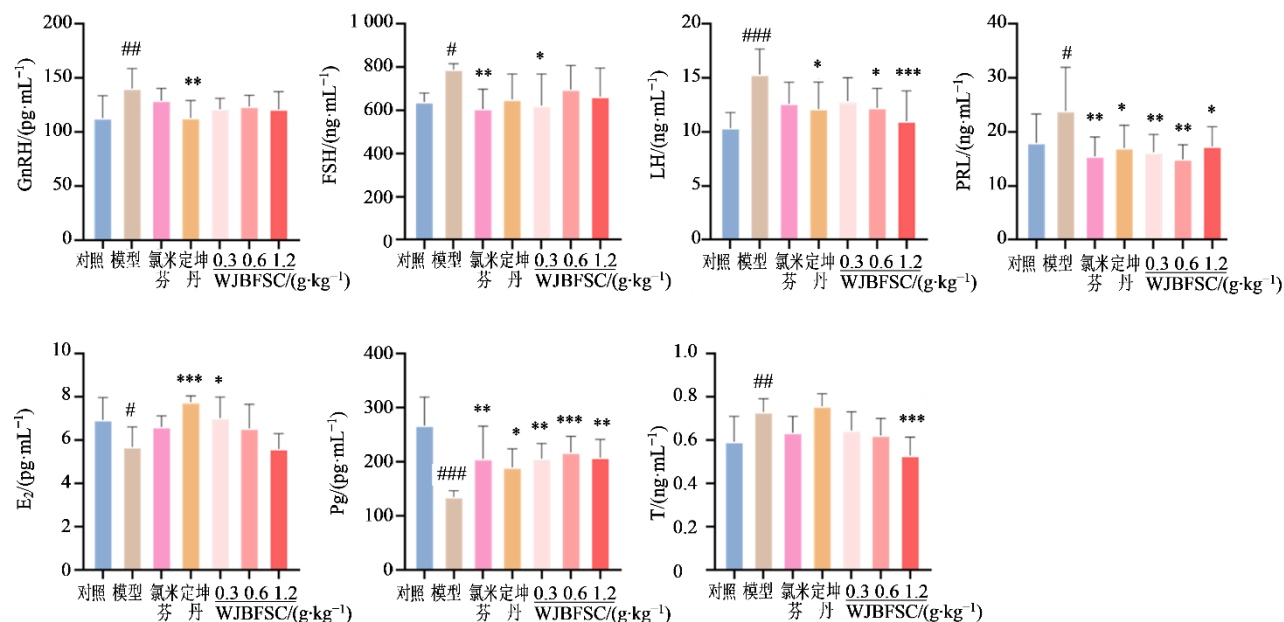
3.5.1 对大鼠卵巢的影响 如图 5 所示,对照组大鼠卵巢皮髓质结构完整,卵巢皮质可见各级发育卵

表 4 WJBFSC 对大鼠子宫、卵巢脏器指数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 4 Effect of WJBFSC on organ coefficients of uterus and ovary ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	子宫指数/%	卵巢指数/%
对照	—	0.193±0.026	0.033±0.003
模型	—	0.161±0.031 [#]	0.028±0.001 [#]
氯米芬	0.005 2	0.167±0.008	0.027±0.004
定坤丹	1.4	0.178±0.023	0.030±0.004
WJBFSC	0.3	0.180±0.028	0.026±0.004
	0.6	0.188±0.011	0.030±0.003
	1.2	0.193±0.011 [*]	0.033±0.002 [*]

与对照组比较: [#] $P<0.05$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ 。
[#] $P<0.05$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ vs model group.



与对照组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ 。
[#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group.

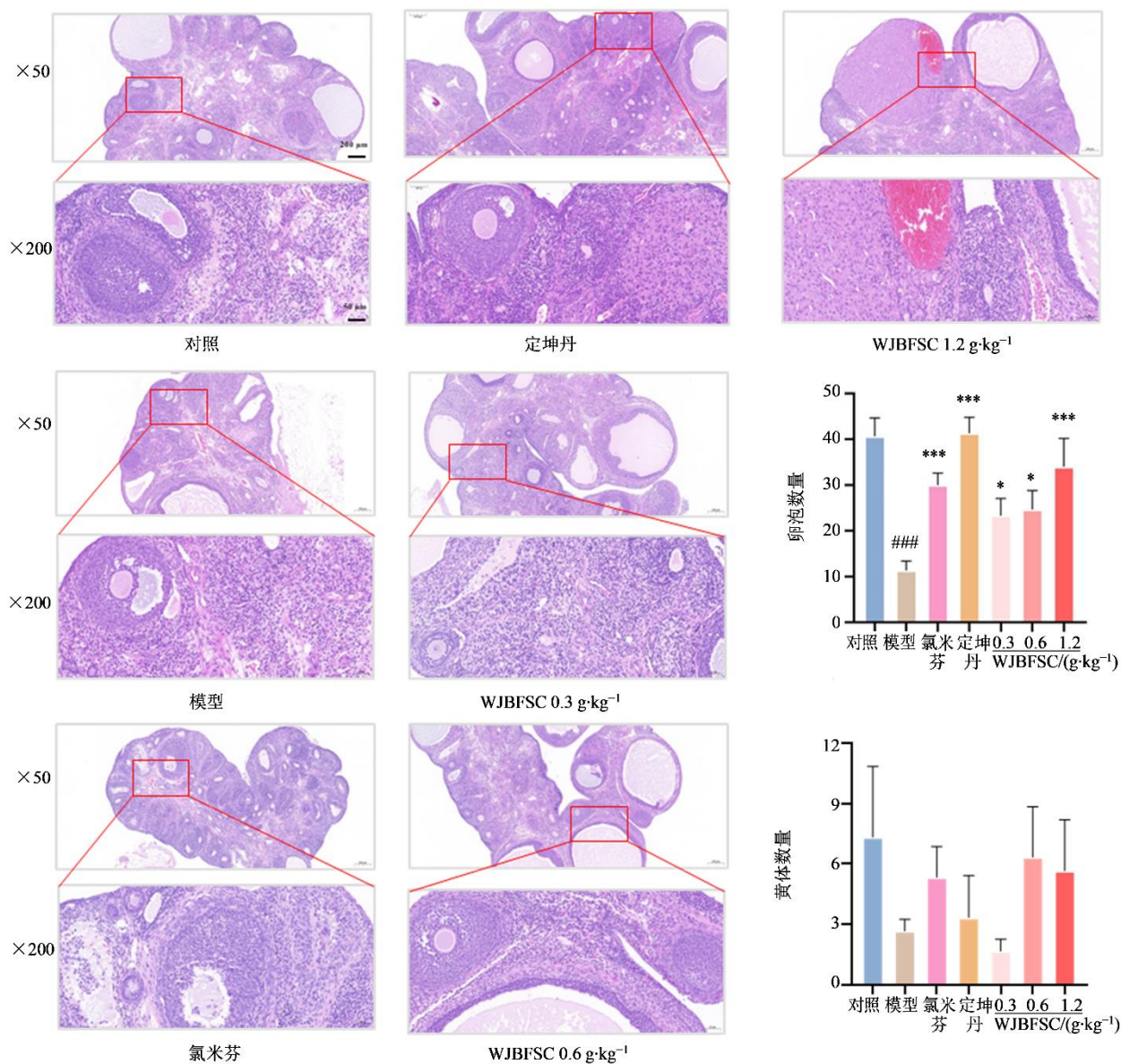
图 4 WJBFSC 对大鼠血清 GnRH、FSH、LH、PRL、E₂、Pg、T 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Fig. 4 Effect of WJBFSC on serum levels of GnRH, FSH, LH, PRL, E₂, Pg, and T in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

泡,成熟卵泡饱满、卵泡液充盈并隆起凸向卵巢表面,卵泡颗粒层形态规整;卵巢内黄体数量多,黄体体积较大,黄体细胞胞质呈弱嗜碱性,部分黄体中央可见液性空腔;卵巢组织无卵泡囊肿,间质无异常纤维增生。模型组卵巢生长卵泡数量明显减少,闭锁卵泡占比升高,无成熟优势卵泡凸出于卵巢表面,镜下可见黄体数量有所降低。给予不同剂量 WJBFSC 干预后,各组卵巢各级卵泡数量较模型组明显回升,可见充盈卵泡液的成熟卵泡向卵巢表面隆起;卵巢内可见黄体结构,黄体数量与模型组相比有所增多,黄体体积偏小,黄体细胞胞质弱嗜碱性,未见卵泡囊肿,卵巢间质无明显纤维增生。定量统计结果显示:与对照组相比,模型组单侧卵巢卵泡显著降低 ($P < 0.001$)、黄体数量有所降低;与模型组相比,WJBFSC 低、中、高剂量组卵泡数量均显著回升 ($P < 0.05$ 、 0.001)。

3.5.2 对大鼠子宫的影响 如图 6 所示,子宫组织病理学半定量评分结果显示:与对照组相比,模型组、氯米芬组、定坤丹组及 WJBFSC 各剂量组子宫病理学评分无显著统计学差异 ($P > 0.05$)。镜下病理形态观察可见:对照组子宫分层结构完整,内膜、肌层、外膜界限清晰,宫腔形态窄小;黏膜上皮与

子宫腺上皮呈高柱状立方形,仅少量上皮细胞存在空泡变性;内膜间质疏松、血管分布丰富,可见少量活跃白细胞浸润,子宫内膜无显著增生或萎缩改变,肌层平滑肌、外膜结缔组织未见病理性损伤。模型组子宫整体分层结构完好,仅部分黏膜及腺上皮轻度变为低柱状,腺体分泌活跃度下降;内膜间质较对照组略致密,间质内仅见零星白细胞浸润,其余组织形态、上皮变性、血管分布等特征与对照组无明显差异。给予氯米芬、定坤丹及不同剂量 WJBFSC 干预后,各组子宫分层结构均保持完整,内膜、肌层、外膜分界清晰,宫腔形态正常;部分子宫黏膜与腺上皮呈低柱状,少量上皮细胞存在空泡变性,偶见小片内膜上皮脱落入宫腔;内膜间质疏松、血管丰富,仅少数区域出现轻度充血,间质内可见少量白细胞浸润,全组子宫内膜无明显增生、萎缩病变,平滑肌及外膜结缔组织未见损伤性改变。综合半定量病理评分统计,所有组别子宫病理损伤评分组间比较均无统计学差异,而子宫内膜厚度定量检测结果显示:与对照组比较,模型组子宫内膜厚度显著降低 ($P < 0.01$);与模型组比较,WJBFSC 低、中、高剂量组子宫内膜厚度成增加趋势,但无显著差异 ($P > 0.05$)。



与对照组比较: ### $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ *** $P < 0.001$ 。

$P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ *** $P < 0.001$ vs model group.

图 5 WJBFSC 对大鼠卵巢组织病理的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

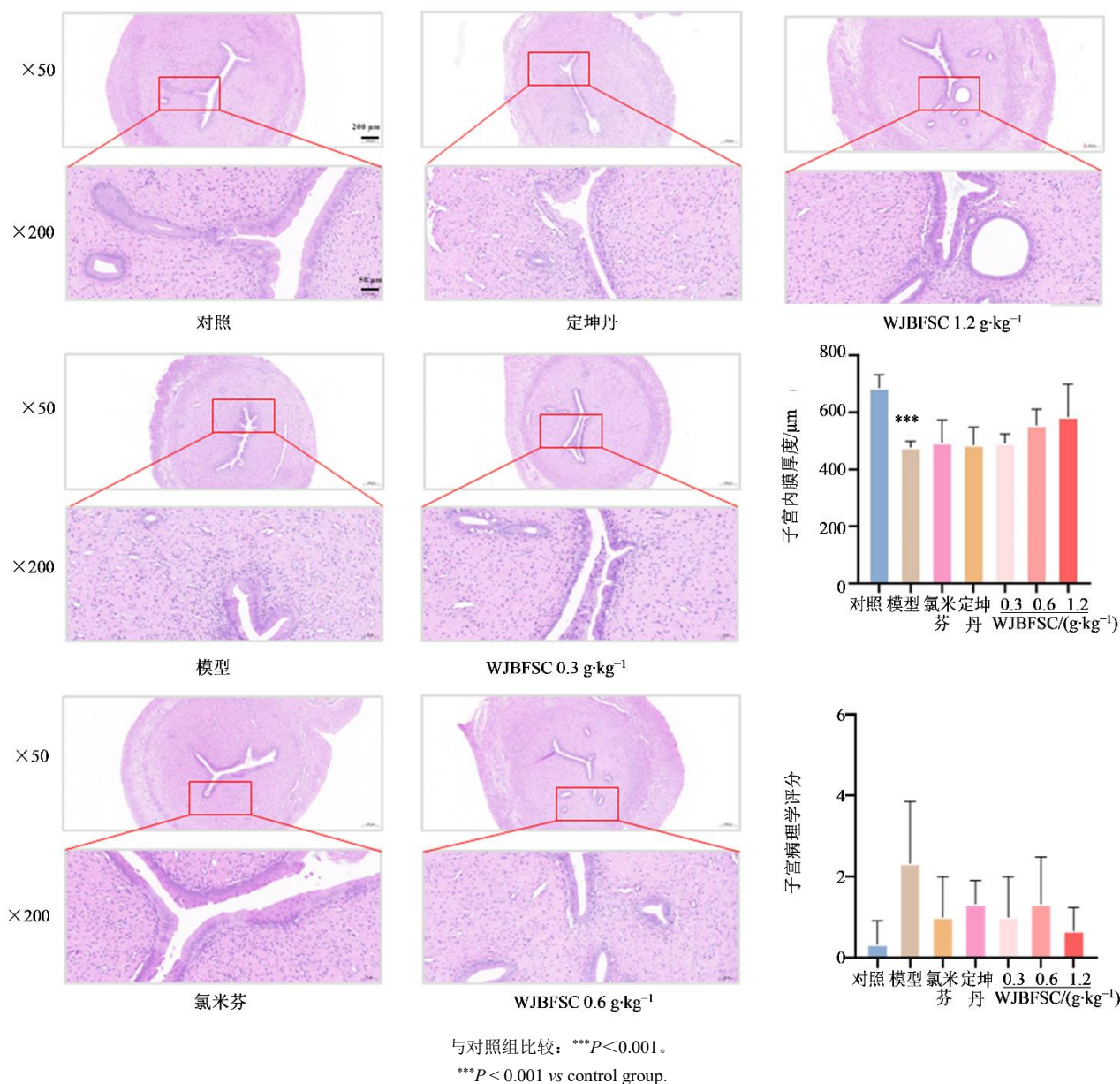
Fig. 5 Effect of WJBFSC on ovarian histopathology in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

3.5.3 对大鼠阴道的影响 如图 7 所示, 对照组大鼠阴道及宫颈结构完整, 黏膜层、肌层和外膜层清晰可见, 黏膜上皮为复层扁平上皮, 阴道可见较薄的角质层, 部分宫颈角质层较厚, 并可见腔内脱落; 黏膜固有层可见较明显的白细胞浸润, 未见明显水肿、变性、坏死; 肌层及外膜无明显增厚及炎症反应。模型组大部分未见, 仅少数宫颈可见较薄的角质层, 余与对照组比差异不明显。WJBFSC 低、中、高剂量组阴道结构完整, 黏膜层、肌层和外膜层清晰可见, 黏膜上皮为复层扁平上皮, 可见较薄的角

质层, 部分动物局部角质层较厚, 少数宫颈内可见细胞脱落, 余与模型组比差异不明显。

4 讨论

从现代医学看, 月经不调可见于多种器质性和非器质性疾病, 在排除器质性病变前提下, 本病的发生主要与下 HPO 轴内分泌功能失调有关。下丘脑分泌下丘脑 GnRH, 通过调节垂体促性腺激素的分泌, 调控卵巢功能; 卵巢分泌的性激素对下丘脑-垂体又有反馈调节作用; 下丘脑、垂体与卵巢之间相互调节、相互影响, 形成一个完整而协调的

图 6 WJBFSC 对大鼠子宫组织病理的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)Fig. 6 Effect of WJBFSC on uterine histopathology in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

神经内分泌系统,即下 HPO 轴^[10-11]。本研究采用文献中方法构建雄激素致无排卵型月经不调大鼠模型。该模型是因大鼠幼年时给予大量雄激素破坏了下 HPO 轴,导致内分泌系统紊乱,使其调节卵泡发育的功能失常最终导致无排卵,模拟了临床因 HPO 轴破坏,使卵泡不能发育或卵巢功能减退所致无排卵引起的月经不调^[12-13]。

WJBFSC 方中乌鸡为君,补肝肾、益精血,具抗氧化、抗疲劳及调节内分泌功能,可促进卵泡发育^[14-15];鹿角霜、鳖甲共为臣药,一温一凉、调

和阴阳,改善卵巢微循环、促进优势卵泡成熟与排卵^[16-18];人参、黄芪补气健脾,其活性成分人参皂苷 Rg₁、黄芪甲苷可通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 通路改善胰岛素敏感性,调节能量代谢^[19-20];香附疏肝理气、调经止痛,其挥发油可调控 GnRH 脉冲分泌,恢复排卵节律;地黄、白芍、丹参养血和营、活血通络,改善子宫卵巢血流灌注及子宫内膜容受性^[21-22];牡蛎软坚散结,辅助鳖甲消散癥结^[23];银柴胡清虚热、凉血,制约温燥;甘草补脾益气、调和诸药。

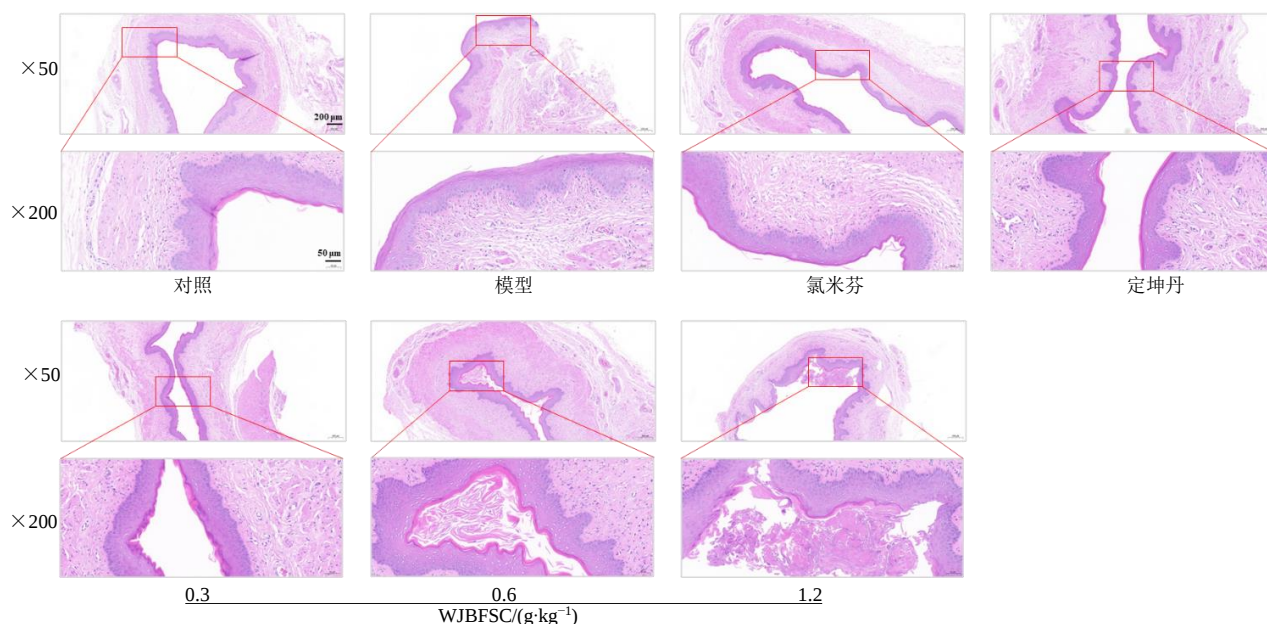


图 7 WJBFSC 对大鼠阴道组织病理的影响

Fig. 7 Effect of WJBFSC on vaginal histopathology in rats

本研究发现,与对照组子宫、卵巢、阴道组织形态比较,模型大鼠卵巢成熟卵泡较少,没有明显黄体,子宫腺体不活跃,间质较致密,宫颈及阴道角质层较薄。WJBFSC 给药后,可显著改善子宫及卵巢脏器指数,卵巢各级卵泡数目增多,部分可见较成熟卵泡和黄体;宫颈及阴道角质层部分增厚,并可见细胞脱落。表明 WJBFSC 可改善子宫、卵巢、阴道组织形态及功能,进而发挥调经作用。

下丘脑内含有神经细胞及腺垂体促性腺激素细胞等, GnRH 由神经细胞分泌,是 HPO 轴的启动激素; FSH 与 LH 由腺垂体促性腺激素细胞分泌, E₂ 由 FSH 刺激卵泡分泌, FSH 还能促进卵泡生长发育及调节优势卵泡的选择作用; 雄激素 T 由 LH 刺激卵泡细胞合成, LH 还能对 E₂ 合成提供底物、促使排卵及维持黄体功能; 雌激素和孕激素 Pg 由卵巢分泌, 雌激素能够促进子宫内膜腺体增生, 促进卵泡发育, 孕激素能使子宫内膜由增生期转化为分泌期^[2,11,24]。黄体的形成和排卵的完成主要由下丘脑在排卵前后分泌的 GnRH 的反馈调节所诱导。 LH 的异常升高可刺激卵巢内雄激素的过量分泌, 导致 T 偏高, 从而抑制卵泡的发育成熟, 甚至闭锁, 以致无成熟卵泡排出; 过高的 LH 还会抑制 FSH 的功能, 抑制原始卵泡的募集, 形成恶性循环^[13,25-26]。血清 PRL 异常升高时, 会同时降低 GnRH 脉冲的分泌频率、脉冲幅度, 进而使垂体 LH、FSH 脉冲

分泌同步减弱, HPO 轴整体受抑^[27]。本研究结果显示, 在调节性激素水平方面, WJBFSC 对雄激素所致无排卵月经失调大鼠血清性激素水平具有较显著的改善作用, 可降低 FSH、LH、PRL、T 水平, 提高 E₂、Pg 血清水平, 促进卵巢功能的恢复。

此外, 与对照组比较, 模型组大鼠体质量较重, 体温下降。研究发现^[28-29], 雌激素水平与肥胖密切相关, 缺乏雌激素会导致大鼠体质量及内脏脂肪含量增加。经 WJBFSC 干预后, 模型大鼠体质量减轻, 体温逐渐恢复正常。

WJBFSC 可通过调控 FSH、LH、PRL、E₂、Pg、T 等性激素水平, 进而调节 HPO 轴内分泌功能; 通过改善子宫、卵巢形态结构和功能, 增加子宫及卵巢指数, 调节性周期, 进而发挥对雄激素致无排卵月经失调模型大鼠的治疗作用。但本研究仅从动物整体水平考察了 WJBFSC 对月经失调的药效作用, 尚未明确其具体有效成分及分子作用靶点, 后续团队会针对以上缺陷开展系列研究, 为其临床精准用药提供实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Attia G M, Alharbi O A, Aljohani R M. The impact of irregular menstruation on health: A review of the literature [J]. Cureus, 2023, 15(11): e49146.
- [2] 吴志明, 史晓东, 郭健, 等. 补肾调经方基于下丘脑-

- 垂体-卵巢轴防治雷公藤多苷所致月经不调机制研究 [J]. 江西医药, 2020, 55(5): 520-525.
- Wu Z M, Shi X D, Guo J, et al. Study on the mechanism of Tonifying kidney and regulating menstruation caused by *Tripterygium wilfordii* polyglycosides based on hypothalamic-pituitary-ovarian axis [J]. Jiangxi Med J, 2020, 55(5): 520-525.
- [3] 冯芷萱. 中西医治疗月经不调的研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(23): 187-189.
- Feng Z X. Research progress of traditional Chinese and western medicine in the treatment of menstrual disorders [J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2024, 22(23): 187-189.
- [4] 魏婷, 倪小红. 中医药治疗多囊卵巢综合征月经不调研究进展 [J]. 广西中医药大学学报, 2023, 26(6): 58-61.
- Wei T, Ni X H. Research progress on treatment of irregular menstruation in polycystic ovary syndrome with traditional Chinese medicine [J]. J Guangxi Univ Chin Med, 2023, 26(6): 58-61.
- [5] 高维芬. 基于 Citespace 的我国中医治疗月经不调研究可视化图谱分析 [J]. 现代医学, 2025, 53(S1): 179-184.
- Gao W F. Visual atlas analysis of Chinese traditional medicine treatment of irregular menstruation based on citespace [J]. Mod Med J, 2025, 53(S1): 179-184.
- [6] 李莎, 张娴, 化忠伟, 等. 乌鸡白凤软胶囊对原发性痛经模型大鼠的药效作用研究 [J]. 药物评价研究, 2026, 49(5): 1497-1507.
- Li S, Zhang X, Hua Z W, et al. Effect of Wuji Baifeng Soft Capsule on primary dysmenorrhea model rats [J]. Drug Eval Res, 2026, 49(5): 1497-1507.
- [7] 洪艳, 化忠伟, 韩梁, 等. 乌鸡白凤软胶囊补气养血及固涩药效作用研究 [J]. 药物评价研究, 2026, 49(2): 438-448.
- Hong Y, Hua Z W, Han L, et al. Study on effects of Wuji Baifeng Soft Capsule in tonifying Qi, nourishing blood and fixing astringency [J]. Drug Eval Res, 2026, 49(2): 438-448.
- [8] 刘娜, 郭佳易. 乌鸡白凤软胶囊联合黄体酮和戊酸雌二醇治疗肾虚型月经过少的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(9): 2321-2325.
- Liu N, Guo J Y. Clinical study of Wuji Baifeng Soft Capsules combined with progesterone and estradiol valerate in treatment of renal deficiency type hypomenorrhea [J]. Drugs Clin, 2025, 40(9): 2321-2325.
- [9] 张嘉晔, 陈敏红, 陈颐, 等. 基于 miRNA-155 探讨盆腔炎清胶囊对盆腔炎性疾病后遗症大鼠 TLR4/NF- κ B、NLRP3/Caspase-1 信号通路的影响 [J]. 中成药, 2025, 47(4): 1336-1340.
- Zhang J Y, Chen M H, Chen Y, et al. Based on miRNA-155, the effects of Penyanqing Capsule on TLR4/NF- κ B and NLRP3/Caspase-1 signaling pathways in rats with pelvic inflammatory disease sequelae were discussed [J]. Chin Tradit Pat Med, 2025, 47(4): 1336-1340.
- [10] Huang G C, Tsai Y Z, Lee C J, et al. Elucidation of the effects of Si-wu Tang on menstrual disorder patterns through activation of aromatase and antioxidation [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 4761651.
- [11] 孙建辉, 霍海如, 李小芹, 等. 还少胶囊治疗月经不调的药效学评价及分子机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1373-1383.
- Sun J H, Huo H R, Li X Q, et al. Pharmacodynamic evaluation and molecular mechanism research of Huanshao capsule on irregular menstruation [J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(7): 1373-1383.
- [12] 谢晓芳. 补经胶囊补肾养血调经的生物学效应研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- Xie X F. Study on the Biological Effects of Bujing Capsules in Tonifying Kidney, Nourishing Blood, and Regulating Menstruation [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2009
- [13] 谢晓芳, 彭成. 补经胶囊对 ASR 大鼠性激素的影响 [A] // 中华中医药学会中药基础理论分会. 2008 临床中药学学术研讨会论文集 [C]. 成都中医药大学, 2008: 4.
- Xie X F, Peng C. The effect of Bujing Capsules on sex hormones in ASR rats [A] // Basic Theory Branch of Chinese Medicine, China Association of Traditional Chinese Medicine. Proceedings of the 2008 Clinical Chinese Medicine Academic Symposium [C]. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2008: 4
- [14] 周一鸣, 刘姣, 彭光文, 等. 泰和乌鸡化学成分及药理作用研究进展概述 [J]. 畜牧产业, 2023(12): 65-70.
- Zhou Y M, Liu J, Peng G W, et al. Overview of research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Taihe black-bone chicken [J]. Anim Agric, 2023(12): 65-70.
- [15] Liu J, Wang Y, Zhao J, et al. Preparation, identification and antioxidant properties of black-bone silky fowl iron (II)-oligopeptide chelate[J]. Journal of Food Science, 2016, 81(5): C1101-C1109.
- [16] 于睿. 常用对药及角药经验集萃 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- Yu R. Collection of Experience on Commonly Used Pair Prescriptions and Antagonistic Prescriptions [M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2021.
- [17] 陈少东, 王玉杰. 浅谈介壳类药对在妇科中的应用 [J]. 中医药导报, 2020, 26(8): 45-48.

- Chen S D, Wang Y J. A brief discussion on the application of shell-forming drugs in gynecology [J]. J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 26(8): 45-48.
- [18] 中华本草编委会. 中华本草: 第 9 册 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 333-337.
Editorial Committee of Chinese Materia Medica. *Chinese Materia Medica: Volume 9* [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1999: 333-337.
- [19] 韩胜强, 谢元, 李甫, 等. 人参皂苷 F₂ 通过 PI3K/Akt 途径改善 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗 [J]. 现代食品科技, 2022, 38(5): 8-15.
Han S Q, Xie Y, Li F, et al. Ginsenoside F₂ improves insulin resistant in 3T3-L1 adipocytes via the PI3K/Akt signaling pathway [J]. Mod Food Sci Technol, 2022, 38(5): 8-15.
- [20] 王艺晴, 李佳睿, 李嘉懿, 等. 黄芪及其制剂治疗糖尿病的药理及机制研究新进展 [J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 381-388.
Wang Y Q, Li J R, Li J Y, et al. New advances in pharmacological and mechanistic studies on the treatment of diabetes with *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. and its preparations [J]. Adv Clin Med, 2025, 15(11): 381-388.
- [21] 宋翠淼, 李志丽, 杨江霞, 等. 补肾调经方对控制性超促排卵小鼠卵巢组织形态学、白血病抑制因子表达的影响 [J]. 中成药, 2018, 40(8): 1815-1818.
Song C M, Li Z L, Yang J X, et al. Effects of Bushen Tiao Jing Recipe on ovarian histomorphology and leukemia inhibitory factor expression in controlled ovarian hyperstimulation mice [J]. Chin Tradit Pat Med, 2018, 40(8): 1815-1818.
- [22] Zhou L, Bai H L, Wang L J, et al. *Salvia miltiorrhiza* extract ameliorated ovarian damage induced by cyclophosphamide in mice by multidimensional mechanisms [J]. J Ovarian Res, 2025, 18: 149.
- [23] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 185.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2025: 185.
- [24] Espinós J J, Checa M A, Villegas-Arbelaiz E, et al. Luteinizing hormone activity in ovarian stimulation: Comparative efficacy and safety of gonadotropins versus recombinant follicle-stimulating hormone-a systematic review and meta-analysis [J]. Front Endocrinol, 2026, 17: 1792900.
- [25] Li L Z, Huang N, Qi Y Y, et al. Effect of wenshentiaojing decoction on hormone level and follicular number in patients with menstrual disorder of polycystic ovary syndrome [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 4975867.
- [26] 郑琦, 苏荀, 杨静, 等. 促黄体生成素水平对卵巢储备功能正常不孕症患者体外受精-胚胎移植结局的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2026, 61(5): 888-893.
Zheng Q, Su X, Yang J, et al. Effect of luteinising hormone levels on the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in an infertile population with normal ovarian reserve [J]. Acta Univ Med Anhui, 2026, 61(5): 888-893.
- [27] Hoskova K, Kayton Bryant N, Chen M E, et al. Kisspeptin overcomes GnRH neuronal suppression secondary to hyperprolactinemia in humans [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(8): e3515-e3525.
- [28] 张媛媛, 张日华, 薛一, 等. 肥胖与雌激素的相互关系及其对子宫的作用研究 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 33(8): 1060-1065.
Zhang Y Y, Zhang R H, Xue Y, et al. The relationship of obesity and estrogen and their impact on uterus [J]. Acta Univ Med Nanjing Nat Sci, 2013, 33(8): 1060-1065.
- [29] Ko K M, Han K, Chung Y J, et al. Association between body weight changes and menstrual irregularity: The Korea national health and nutrition examination survey 2010 to 2012 [J]. Endocrinol Metab, 2017, 32(2): 248-256.

[责任编辑 兰新新]