

中图分类号: R932; R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)11-0053-04

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.11.012



固本安神方对围绝经期综合征模型大鼠性激素水平及卵巢雌激素受体蛋白表达水平的影响*

郭珊珊¹, 周晓辉¹, 刁丽¹, 邱博², 彭军¹

(1. 河北省沧州市人民医院, 河北 沧州 061000; 2. 河北省人民医院, 河北 石家庄 050000)

摘要:目的 探讨固本安神方对围绝经期综合征(PMS)模型大鼠性激素水平及卵巢雌激素受体蛋白表达水平的影响。方法 选取动情周期规则的雌性SD大鼠60只,腹腔注射160 mg/kg去氧乙烯基环己烯(VCD),以复制PMS大鼠模型。造模成功后,将雌性SD大鼠随机分为模型组(B组,等体积生理盐水),中药组[C组,0.56 g/(kg·d)更年安片],西药组[D组,0.1 mg/(kg·d)戊酸雌二醇片],固本安神方高、中、低剂量组[E₁组、E₂组、E₃组,18.0, 9.0, 4.5 g/(kg·d)],各10只。另取雌性SD大鼠10只为正常组(A组,等体积生理盐水)。各组大鼠分别灌胃给药4周后,摘取其子宫、双侧卵巢,称定湿重,计算子宫指数、卵巢指数;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血清中卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)的水平;采用免疫印记(Western blot)法测定卵巢组织中雌激素受体α(ERα)、雌激素受体β(ERβ)、G蛋白偶联雌激素受体1(GPER1)蛋白表达水平。结果 与B组比较,C组、D组、E₁组大鼠的子宫指数、卵巢指数均显著升高($P < 0.01$);C组、D组、E₁组大鼠血清中FSH和LH水平均显著降低($P < 0.01$),E₂水平均显著升高($P < 0.01$);C组、D组、E₁组大鼠卵巢组织中ERα、ERβ、GPER1蛋白表达水平均显著升高($P < 0.01$),E₂组、E₃组大鼠卵巢组织中ERα蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$),E₂组大鼠卵巢组织中GPER1蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$)。结论 固本安神方治疗PMS模型大鼠的作用机制可能与影响性激素分泌及提高卵巢雌激素受体的蛋白表达水平有关。

关键词: 固本安神方; 围绝经期综合征; 大鼠模型; 性激素; 雌激素受体

Effect of Guben Anshen Formula on Sex Hormone Levels and Ovarian Estrogen Receptor Protein Expression Levels in Perimenopausal Syndrome Model Rats

GUO Shanshan¹, ZHOU Xiaohui¹, DIAO Li¹, QIU Bo², PENG Jun¹

(1. Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China 061000; 2. Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050000)

Abstract: Objective To investigate the effect of Guben Anshen Formula on sex hormone levels and ovarian estrogen receptor protein expression levels in perimenopausal syndrome (PMS) model rats. **Methods** A total of 60 female SD rats with regular estrous cycles were selected and intraperitoneally injected with 160 mg/kg deoxyethylcyclohexene (VCD) to replicate the PMS model in rats. After successful modeling, 60 female rats were randomly divided into the model group (group B, equal volume of normal saline), traditional Chinese medicine group [group C, 0.56 g/(kg·d) of Gengnian'an Tablets], Western medicine group [group D, 0.1 mg/(kg·d) of Estradiol Valerate Tablets], and Guben Anshen Formula high-, medium-, and low-dose groups (groups E₁, E₂, E₃, 18.0, 9.0, 4.5 g/(kg·d)), with 10 rats in each group. Another 10 female rats were selected as the normal group (group A, equal volume of normal saline). After four weeks of gavage administration, the uterus and bilateral ovaries of rats in each group were removed and weighed with wet weight to calculate the uterine and ovarian indexes. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the levels of serum follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and estradiol (E₂). Western blot was used to detect the expression levels of estrogen receptor α (ERα), ERβ and G-protein coupled estrogen receptor 1 (GPER1) proteins in ovarian tissues. **Results** Compared with those in group B, the uterine and ovarian indexes in groups C, D, and E₁ were significantly higher ($P < 0.01$); the levels of serum FSH and LH were significantly lower ($P < 0.01$), while the level of E₂ was significantly higher in groups C, D, and E₁ ($P < 0.01$); the expression levels of ERα, ERβ, and GPER1 proteins in the ovarian tissues in groups C, D, and E₁ were significantly higher ($P < 0.01$), the expression levels of ERα protein in the ovarian tissues in groups E₂ and E₃ were significantly higher ($P < 0.05$), and the expression levels of GPER1 protein in the ovarian tissues in group E₂ were significantly higher ($P < 0.05$). **Conclusion** The mechanism of Guben Anshen Formula in the treatment of PMS model rats may be related to its influence on sex hormone secretion and the increase of expression levels of ovarian estrogen receptor proteins.

Key words: Guben Anshen Formula; perimenopausal syndrome; rat model; sex hormones; estrogen receptor

*基金项目: 河北省中医药管理局2021年度中医药类科研指令性计划课题[2021288]。

第一作者: 郭珊珊, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药理学与药学, (电子信箱)guoss274401519@126.com。

围绝经期综合征(PMS)表现为卵巢功能日渐退化,性激素水平分泌异常,下丘脑-垂体-卵巢轴(HPO)功能紊乱,继而引起围绝经期妇女出现头晕、出汗、烦躁、易怒、失眠、健忘、腰膝酸软等症状,好发于45岁以上的女性^[1]。目前,我国约有1.3亿女性处于围绝经期,其中90%以上为PMS患者^[2]。PMS患者及其动物模型均表现出雌激素水平低,卵泡刺激素(FSH)和促黄体生成素(LH)水平高的现象^[3-4]。西医多采用激素替代疗法治疗PMS,临床疗效显著,但有致癌风险,临床应用受限^[4]。中医辨证施治的毒副作用小,疗效明显。中医学认为,PMS是肾气逐渐衰弱,女性天癸将尽,人体阴阳失衡所致,故常采用补肾治疗,效果显著^[5-6]。固本安神方以二仙汤为基础方,临床用于治疗肾阴阳俱虚证。河北省沧州市人民医院拟将其开发为新药,用于治疗肾阴阳俱虚的PMS。本研究中探讨了固本安神方对PMS模型大鼠性激素水平及卵巢雌激素受体蛋白表达水平的影响,为临床治疗PMS提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 仪器、试剂与动物

仪器:移液器(20~200 μ L,芬兰Finnpipette公司);TGL16M型高速冷冻台式离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司);PH-140型恒温培养箱(武汉一恒苏净科学仪器有限公司);Tianshi-988型洗板机(北京天石天力医疗器械技术开发中心);JD1000-2G型电子天平(沈阳龙腾电子有限公司,精度为万分之一);DYY-7C型电泳仪、DYCZ-40D型转移槽(北京六一仪器厂);GENIUS 5K型电动组织匀浆器(美国Fluka公司)。

试剂:淫羊藿、巴戟天、仙茅、知母、牡丹皮、葛根、黄芩、五味子、生地黄、首乌藤、酸枣仁、远志均购自河北省沧州市人民医院中药房;更年安片(江西南昌桑海制药有限责任公司,批号为190387);戊酸雌二醇片(拜耳医药保健有限公司广州分公司,批号为491A);去氧乙基环己烷(VCD,美国Sigma公司,批号为BCBT2645);芝麻油(中粮集团有限公司,批号为20210830);LH酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(货号为MM-0624R1),FSH ELISA试剂盒(货号为MM-0566R1),雌二醇(E_2) ELISA试剂盒(货号为MM-0575R1),均购自江苏酶免实业有限公司;雌激素受体 α (ER α)抗体(货号为orb1160737),雌激素受体 β (ER β)抗体(货号为orb1158546),G蛋白偶联雌激素受体1(GPER1)抗体(货号为orb390054),均购自武汉博欧特生物科技有限公司; β -肌动蛋白(β -actin)抗体(沈阳万类生物科技有限公司,货号为WL01372)。

动物:3月龄雌性SD大鼠70只,健康清洁级,体质

量(220 ± 20)g,购于辽宁长生生物技术股份有限公司(动物生产许可证号为SCXK<辽>2020-0001)。本研究方案经医院医学伦理委员会审查批准(批件号为2020KY038)。饲养于温度22 $^{\circ}$ C,相对湿度60%,自然光源的环境中,标准饲养,自由饮水7 d。

1.2 方法

样品制备:按处方工艺称取适量淫羊藿、巴戟天、仙茅、知母、牡丹皮、葛根、黄芩、五味子、生地黄、首乌藤、酸枣仁、远志,加10倍量水浸泡0.5 h,回流提取2次,第1次煎煮90 min,第2次煎煮60 min,合并煎液,浓缩成质量浓度为1.8 g/mL的药液(以生药量计),即得固本安神方。

造模:将大鼠适应性喂养1周,每天9:00进行阴道脱落上皮细胞学检查,取10只动情周期规则的雌性SD大鼠为正常组(A组)。参考预实验及文献[7-8]方法。除A组外,其余SD雌性大鼠腹腔注射160 mg/kg VCD溶液(取VCD溶于芝麻油中,每5 mL VCD溶液含VCD 0.15 mL和芝麻油4.85 mL,即2.5 mL/kg VCD溶液),每日1次,连续注射15 d。A组大鼠腹腔注射等体积生理盐水,每日1次,连续注射15 d。每天9:00进行阴道脱落上皮细胞学检查,光镜下连续观察大鼠的动情周期变化。大鼠阴道涂片显示大鼠动情周期延长、动情周期紊乱,提示造模成功。

分组与给药:造模成功后,将60只大鼠随机分为模型组(B组),中药组(C组),西药组(D组),固本安神方高、中、低剂量组(E_1 组、 E_2 组、 E_3 组),各10只。A组、B组大鼠按每100 g体质量灌胃1 mL生理盐水;其余各组大鼠灌胃相应药物,根据体表面积比计算大鼠给药量。 E_1 组、 E_2 组、 E_3 组大鼠分别灌胃18.0、9.0、4.5 g/(kg·d)固本安神方,C组大鼠予0.56 g/(kg·d)更年安片,D组大鼠予0.1 mg/(kg·d)戊酸雌二醇片。7组大鼠均给药4周。

子宫、卵巢指数检测:最后1次给药后,大鼠禁食不禁饮12 h,根据大鼠体质量,腹腔注射1%戊巴比妥钠溶液以麻醉大鼠,取子宫和双侧卵巢,称定湿重,计算子宫指数和卵巢指数。子宫指数(%) = 子宫湿重/大鼠体质量 $\times 100\%$;卵巢指数(%) = 卵巢湿重/大鼠体质量 $\times 100\%$ 。

ELISA法测定血清中FSH,LH, E_2 水平:采集大鼠腹主动脉血5 mL,离心(转速为3 000 r/min)15 min,提取血清,严格按试剂盒说明书操作,采用ELISA法检测血清中FSH,LH, E_2 的水平。

免疫印迹(Western blot)法检测卵巢组织中ER α ,ER β ,GPER1蛋白表达水平:取大鼠卵巢组织20 mg,提取总蛋白,采用BCA法检测蛋白浓度后,进行十二烷基

硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜。使用5%脱脂奶粉,室温封闭1 h,加ER α (稀释度为1:3 000)、ER β (稀释度为1:2 000)、GPER1(稀释度为1:1 000)、 β -actin(稀释度为1:400)一抗,4℃孵育过夜;TBST洗膜4次,每次5 min;加入二抗(稀释度均为1:6 000),室温孵育2 h;TBST洗膜6次,每次5 min。待电致化学发光(ECL)显色、曝光定影后,使用凝胶成像定量分析软件ToTalLab Quant分析灰度值。以 β -actin为内参,计算目的蛋白与 β -actin灰度值的比值。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 子宫指数与卵巢指数

与A组比较,B组大鼠的子宫指数、卵巢指数均显著降低($P < 0.01$);与B组比较,C组、D组、E₁组大鼠的子宫指数、卵巢指数均显著升高($P < 0.01$)。详见表1。

表1 各组大鼠子宫指数与卵巢指数比较($\bar{X} \pm s, n = 10$)

Tab. 1 Comparison of uterine and ovarian indexes of rats in each group ($\bar{X} \pm s, n = 10$)			
组别	剂量	子宫指数	卵巢指数
A组		2.13 $\pm$ 0.14	0.37 $\pm$ 0.03
B组		0.91 $\pm$ 0.20 $\Delta\Delta$	0.18 $\pm$ 0.02 $\Delta\Delta$
C组	0.56 g/(kg·d)	1.61 $\pm$ 0.24**	0.28 $\pm$ 0.03**
D组	1 $\times$ 10 ⁻⁴ g/(kg·d)	1.51 $\pm$ 0.26**	0.25 $\pm$ 0.04**
E ₁ 组	18.0 g/(kg·d)	1.38 $\pm$ 0.29**	0.25 $\pm$ 0.02**
E ₂ 组	9.0 g/(kg·d)	1.08 $\pm$ 0.38	0.20 $\pm$ 0.06
E ₃ 组	4.5 g/(kg·d)	1.06 $\pm$ 0.34	0.19 $\pm$ 0.04

注:与A组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与B组比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ 。表2和表3同。

Note: Compared with those in group A, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; Compared with those in group B, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ (for Tab. 1 - 3).

2.2 血清中FSH、LH、E₂水平

与A组比较,B组大鼠血清FSH和LH水平均显著升高($P < 0.01$),E₂水平显著降低($P < 0.01$);与B组比较,C组、D组、E₁组大鼠血清FSH和LH水平均显著降低($P < 0.05$),E₂水平显著升高($P < 0.01$)。详见表2。

2.3 卵巢组织中ER α 、ER β 、GPER1蛋白表达水平

与A组比较,B组大鼠卵巢组织中ER α 、ER β 、GPER1蛋白表达水平均显著降低($P < 0.01$);与B组比较,C组、D组、E₁组大鼠卵巢组织中ER α 、ER β 、GPER1蛋白表达水平均显著升高($P < 0.01$),E₂组、E₃组大鼠卵巢组织中ER α 蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$),E₂组大鼠卵巢组织中GPER1蛋白表达水显著升高($P < 0.05$)。

表2 各组中大鼠血清中FSH、LH、E₂水平比较($\bar{X} \pm s, n = 10$)

Tab. 2 Comparison of serum FSH, LH and E₂ levels of rats in each group ($\bar{X} \pm s, n = 10$)

组别	剂量	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	E ₂ (pg/mL)
A组		4.56 $\pm$ 0.73	6.53 $\pm$ 0.70	63.77 $\pm$ 3.80
B组		6.67 $\pm$ 0.85 $\Delta\Delta$	9.11 $\pm$ 0.84 $\Delta\Delta$	32.74 $\pm$ 4.49 $\Delta\Delta$
C组	0.56 g/(kg·d)	5.45 $\pm$ 0.89*	6.38 $\pm$ 0.74**	57.22 $\pm$ 5.25**
D组	1 $\times$ 10 ⁻⁴ g/(kg·d)	5.16 $\pm$ 0.58**	6.36 $\pm$ 0.53**	60.88 $\pm$ 4.49**
E ₁ 组	18.0 g/(kg·d)	5.10 $\pm$ 0.54**	6.30 $\pm$ 0.69**	58.61 $\pm$ 5.62**
E ₂ 组	9.0 g/(kg·d)	6.30 $\pm$ 0.70	8.40 $\pm$ 0.87	37.92 $\pm$ 5.49
E ₃ 组	4.5 g/(kg·d)	6.44 $\pm$ 0.96	8.98 $\pm$ 0.92	37.34 $\pm$ 6.53

详见图1和表3。

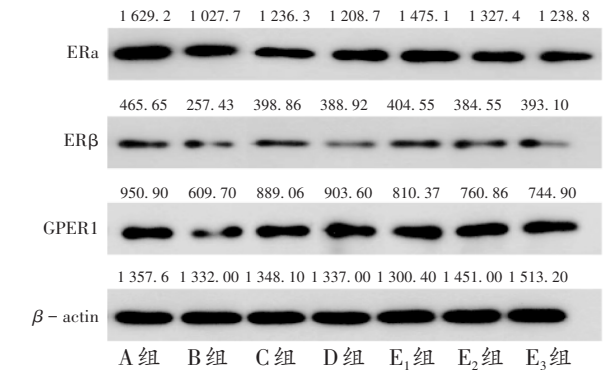


图1 固本安神方对大鼠卵巢组织中ER α 、ER β 、GPER1蛋白表达水平的影响($n = 10$)

Fig. 1 Comparison of expression levels of ER α , ER β , and GPER1 proteins in ovarian tissues of rats in each group ($n = 10$)

表3 各组大鼠卵巢组织中ER α 、ER β 、GPER1蛋白表达水平比较($\bar{X} \pm s, n = 10$)

Tab. 3 Comparison of expression levels of ER α , ER β and GPER1 proteins in ovarian tissues of rats in each group ($\bar{X} \pm s, n = 10$)

组别	剂量	ER α / β -actin	ER β / β -actin	GPER1/ β -actin
A组		1.20 $\pm$ 0.09	0.33 $\pm$ 0.05	0.74 $\pm$ 0.06
B组		0.73 $\pm$ 0.07 $\Delta\Delta$	0.18 $\pm$ 0.04 $\Delta\Delta$	0.45 $\pm$ 0.07 $\Delta\Delta$
C组	0.56 g/(kg·d)	0.95 $\pm$ 0.12**	0.31 $\pm$ 0.06**	0.64 $\pm$ 0.07**
D组	1 $\times$ 10 ⁻⁴ g/(kg·d)	0.95 $\pm$ 0.14**	0.27 $\pm$ 0.04**	0.63 $\pm$ 0.07**
E ₁ 组	18.0 g/(kg·d)	1.07 $\pm$ 0.19**	0.29 $\pm$ 0.03**	0.61 $\pm$ 0.05**
E ₂ 组	9.0 g/(kg·d)	0.87 $\pm$ 0.12**	0.22 $\pm$ 0.05	0.52 $\pm$ 0.03*
E ₃ 组	4.5 g/(kg·d)	0.85 $\pm$ 0.12*	0.21 $\pm$ 0.03	0.48 $\pm$ 0.06

3 讨论

PMS在中医学属“脏躁”“百合病”范畴。《黄帝内经》中记载,女子为“七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”^[9]七七之年,肾气日趋减少,无以化生肾中精气,天癸则无以化生,生殖功能逐渐衰退,故出现月经不调甚至闭经。固本安神方中,淫羊藿与仙茅均可温肾阳、补肾精,助命门而调冲任,共为君药;巴戟天温肾阳柔而不燥,生地黄养阴生津,五味子益气生津,知母滋肾阴而泻虚火,共为臣药;黄

芩、牡丹皮、葛根清热泻火,缓解君药的辛热猛烈之性,共为佐药;酸枣仁、远志、首乌藤补心安神,交通心肾,共为使药。诸药合用,共奏滋阴补阳、交通心肾之效,适用于治疗围绝经期肾阴阳俱虚证。

围绝经期女性的卵巢功能日渐衰弱,雌激素水平明显降低,引起HPO轴功能紊乱,相关神经递质、激素、细胞因子等代谢发生改变,进而出现围绝经期相关症状^[10-11]。本研究腹腔注射VCD诱导大鼠卵巢功能降低,复制PMS模型大鼠。结果显示,经VCD腹腔注射后,大鼠阴道涂片示大鼠动情周期延长、动情周期紊乱,后期实验中,其子宫指数和卵巢指数均显著降低,血清E₂水平降低,表明大鼠PMS模型复制成功。

HPO轴是调节女性生理现象的神经内分泌系统,主要通过下丘脑弓状核和室旁核脉冲式分泌促性腺激素并释放激素,再经门脉系统的微血管传递至垂体前叶,刺激下丘脑腺垂体分泌FSH和LH,二者协同作用,刺激卵巢分泌成熟卵泡,产生E₂,从而调节卵巢功能^[12]。在PMS的生理病理过程中,E₂能调节性腺、神经内分泌、骨骼、心血管和其他组织的功能^[13]。但雌激素需与其受体结合才可激活下游激素受体,从而传递给HPO轴。ER是维持卵巢颗粒细胞分化,以及卵泡和卵母细胞生长发育和排卵功能的关键受体,主要包括ER α , ER β , GPER1。作为雌激素结合的靶点ER α 和ER β ,在生物学特性上有许多差异,在调节HPO轴中发挥重要作用^[14-15]。GPER1为雌激素的新型受体,与经典的ER α 和ER β 不同,主要参与调节雌激素激活的快速非基因信号通路^[16]。雌激素通过激活GPER1调节细胞内信号分子的活性,促进细胞生长和抵抗细胞凋亡^[17]。本研究结果显示,与A组比较,B组大鼠血清中FSH和LH水平均显著升高,E₂水平显著降低,卵巢组织中ER α , ER β , GPER1蛋白表达水平均显著降低。与B组比较,E₁组大鼠血清中FSH和LH水平均显著降低,E₂水平显著升高,大鼠卵巢组织中ER α , ER β , GPER1蛋白表达水平均显著升高。表明固本安神方通过调节大鼠的性激素及卵巢雌激素受体而改善PMS模型大鼠的症状。

综上所述,固本安神方可改善PMS模型大鼠的围绝经期症状,对性激素水平及卵巢雌激素受体蛋白表达水平的影响与更年安、戊酸雌二醇均表现出相同的作用趋势,其作用机制可能与影响性激素分泌及上调卵巢雌激素受体的蛋白表达有关。但尚需进一步深入研究,为开发新药奠定实验基础。

参考文献

- [1] 蒋希荣,任路,李春日. 电针对围绝经期抑郁症大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴的影响[J]. 针刺研究,2017,42(1):45-49.
- [2] 高仙维,高铭璟,傅逸君,等. 调更汤加味联合耳穴贴压治疗更年期综合征的临床观察[J]. 中华中医药杂志,2021,36(10):6245-6249.
- [3] 林丹燕. 低剂量雌激素替代疗法对围绝经期症状及激素水平的影响价值分析[J]. 中国医药科学,2018,8(24):101-103.
- [4] TIT DM, BUNGAU S, IOVAN C, et al. Effects of the hormone replacement therapy and of soy isoflavones on bone resorption in postmenopause[J]. J Clin Med, 2018, 7(10):297.
- [5] 吴敏,林雪娟,李灿东,等. 中医药治疗围绝经期综合征疗效评价方法述评[J]. 中华中医药杂志,2017,32(8):3354-3357.
- [6] 石峻力,王旭. 中医药治疗围绝经期综合征的研究进展[J]. 内蒙古中医药,2021,40(1):151-153.
- [7] 王吉菊,刘建,黄旭春,等. 养阴舒肝颗粒对VCD诱导卵巢功能下降大鼠Bcl-2, Bax及Caspase-3蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(20):159-163.
- [8] 詹均毅,马娟,傅萍. 围绝经期综合征中医疗法的动物实验及临床研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志,2022,32(12):1168-1171.
- [9] 潘志强. 从全生命周期解析天葵的相关物质基础[J]. 上海中医药大学学报,2022,36(2):83-88.
- [10] 秦尔奇,鲁凌云,贾必燕,等. 针刺治疗围绝经期综合征现代分子机制研究综述[J]. 中华中医药杂志,2016,31(3):951-953.
- [11] BABER RJ. East is east and West is west: perspectives on the menopause in Asia and West[J]. Climacteric, 2014, 17(1):23-28.
- [12] 李国彰. 生理学(第2版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:411.
- [13] EHRLICH S, WILLIAMS PL, HAUSER R, et al. Urinary bisphenol A concentrations and cytochrome P450 19A1 (Cyp19) gene expression in ovarian granulosa cells an *in vivo* human study[J]. Reprod Toxicol, 2013, 42:18-23.
- [14] 徐晨曦,袁伟,陈欣怡,等. 电针敏化点对双酚A暴露所致多囊卵巢综合征小鼠情绪及雌激素受体 α 的影响[J]. 针刺研究,2021,47(5):377-385.
- [15] WOODS NF, CRAY LA, MITCHELL ES, et al. Polymorphisms in estrogen synthesis genes and symptom clusters during the menopausal transition and early postmenopause observations from the seattle midlife women's health study[J]. Biol Res Nurs, 2018, 20(2):153-160.
- [16] 王道,陈建林. G蛋白偶联雌激素受体1的理化性质及其分子结构的分析[J]. 激光生物学报,2022,31(5):417-426.
- [17] 马雪云,沈吟,邢怡桥. 新型雌激素受体GPER1作用通路的研究进展[J]. 武汉大学学报(医学版),2018,39(4):683-688.

(收稿日期:2023-07-25;修回日期:2024-01-03)