



上海交通大学医学院
Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE 学者介绍



徐步芳 博士

XU Bu-fang M.D., Ph.D

主任医师、硕士生导师



Chief Physician, Master's Supervisor

ORCID ID: 0000-0002-1386-7119



徐步芳 (1977—), 上海交通大学医学院附属瑞金医院生殖医学中心主任医师、硕士生导师。2009 年获上海交通大学医学院生殖医学专业博士学位。现任中国医药教育协会生殖健康专业委员会委员、上海市医学会中西医结合学会生殖医学专科分会委员、上海市性教育协会理事、上海市科学技术专家库成员。

长期从事人类辅助生殖技术的医教研工作, 在多囊卵巢综合征、体外受精反复着床失败、子宫内膜容受性低下等辅助领域研究深入, 对于疑难杂症具有丰富的临床经验。先后主持国家自然科学基金 3 项, 上海市科学技术委员会及上海市卫生和计划生育委员会研究项目 2 项, 中华医学会临床医学专科课题 1 项, 上海交通大学科研课题 2 项。近年来, 以通信作者和第一作者发表 SCI 收录论文 13 篇。2018 年入选上海市教育委员会高峰高原学科建设计划。

XU Bu-fang (1977—), chief physician and master's supervisor of the Department of Reproductive Medicine Center of Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. She got her M.D and Ph.D in Reproductive Medicine from Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. At present, she is a member of Reproductive Health Committee of China Medicine Education Association, a member of Reproductive Medicine Branch of Integrated Chinese and Western Medicine Society of Shanghai Medical Association, a member of the council of Shanghai Sex Education Association and a member of Shanghai Science and Technology Expert Database.

Prof. XU mainly engaged in medical care, teaching and scientific researches of human assisted reproductive technology for many years, specializing particularly in the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome, repeated implantation failure of *in vitro* fertilization and low endometrial receptivity, and gaining rich clinical experience in difficult miscellaneous diseases. She has undertaken 3 projects of National Natural Science Foundation of China, 2 research projects of Shanghai Science and Technology Commission and Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, 1 clinical specialist project of Chinese Medical Association and 2 scientific projects of Shanghai Jiao Tong University. She has published 13 SCI-indexed articles as the first author and corresponding author. She was enrolled into Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support in 2018.



论著·基础研究

促性腺激素释放激素拮抗剂上调小鼠种植窗期子宫自然杀伤细胞比例并增强其毒性

周文洁, 徐步芳

上海交通大学医学院附属瑞金医院生殖医学中心 / 妇产科, 上海 200025

[摘要] **目的**·探讨促性腺激素释放激素拮抗剂 (gonadotropin-releasing hormone-antagonist, GnRH-ant) 对小鼠种植窗期子宫自然杀伤细胞 (uterine natural killer cell, uNK 细胞) 的比例及毒性的影响。**方法**·将 16 只 C57BL/6 小鼠随机分为 GnRH-ant 组和对照组, 每组 8 只。自动情期第 3 日起, 每日向 GnRH-ant 组腹腔注射 GnRH-ant (1.5 μ g/100 g, 连续 7 d), 对照组于相同时间点注射等体积生理盐水。第 7 日, 2 组小鼠均注射人绝经期促性腺激素 (40 U/100 g), 次日注射人绒毛膜促性腺激素 (100 U/100 g) 并于 48 h 后处死小鼠, 取出子宫组织进行原代消化获取单细胞悬液。采用流式细胞术分析 uNK 细胞的比例, 及毒性分子穿孔素 (perforin, Pf) 和颗粒酶 B (granzyme B, Gz-B) 的表达水平。**结果**·与对照组相比, GnRH-ant 组小鼠种植窗期 uNK 细胞的比例增加 ($P=0.000$)、增殖水平升高 ($P=0.000$)、凋亡水平降低 ($P=0.004$), 且该组小鼠的 uNK 细胞毒性分子 Pf ($P=0.000$) 和 Gz-B ($P=0.034$) 的表达均上调。

结论·GnRH-ant 可上调小鼠种植窗期 uNK 细胞的比例并增强其毒性。

[关键词] 体外受精-胚胎移植; 促性腺激素释放激素拮抗剂; 子宫自然杀伤细胞

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.09.002 **[中图分类号]** R711.6 **[文献标志码]** A

Gonadotropin-releasing hormone-antagonist up-regulate the proportion of uterine natural killer cells and enhance their toxicity during the implantation window period of mice

ZHOU Wen-jie, XU Bu-fang

Reproductive Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the effects of gonadotropin-releasing hormone-antagonist (GnRH-ant) on the proportion and toxicity of mice uterine natural killer (uNK) cells during implantation window. **Methods**·Sixteen C57BL/6 mice were randomly divided into GnRH-ant group and control group, with 8 mice in each group. From the 3rd day of the estrous cycle, GnRH-ant (1.5 μ g/100 g) was injected intraperitoneally into the mice of the GnRH-ant group for 7 days continuously, and the control group was injected with the same volume of normal saline at the same time point. On the 7th day, the mice of the two groups were injected with human menopausal gonadotropin (40 U/100 g). The next day, they were injected with human chorionic gonadotropin (100 U/100 g) and sacrificed after 48 h. The uterus tissues were taken out for primary digestion to obtain single-cell suspension. Flow cytometry was used to analyze the proportion of uNK cells and the expression levels of toxicity molecules perforin (Pf) and granzyme B (Gz-B). **Results**·Compared with the control group, the proportion of uNK cells in GnRH-ant group increased ($P=0.000$), the proliferation level increased ($P=0.000$), the apoptosis level decreased ($P=0.004$), and the expression of toxicity molecules Pf ($P=0.000$) and Gz-B ($P=0.034$) were up-regulated. **Conclusion**·GnRH-ant may up-regulate the proportion of uNK cells and enhance their toxicity in the implantation window period of mice.

[Key words] *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET); gonadotropin-releasing hormone-antagonist (GnRH-ant); uterine natural killer cell (uNK cell)

近年来, 在体外受精-胚胎移植 (*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 技术的控制性促排卵方案中, 促性腺激素释放激素拮抗剂 (gonadotropin-releasing hormone-antagonist, GnRH-ant) 方案的使用呈逐年上

升趋势。大量临床研究^[1]证明, 与传统黄体期长方案相比, GnRH-ant 方案不仅可以减少促性腺激素使用天数及总用量, 降低囊肿及卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 等严重并发症的发生

[基金项目] 国家自然科学基金 (81771656, 81901563); 上海市教育委员会高峰高原学科建设项目 (20181803); 上海市青年科技英才扬帆计划 (19YF1438500)。

[作者简介] 周文洁 (1990—), 女, 住院医师, 博士; 电子信箱: zhouwenjie329@163.com。

[通信作者] 徐步芳, 电子信箱: bufangxu@163.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81771656, 81901563); Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (20181803); Shanghai Sailing Program (19YF1438500)。

[Corresponding Author] XU Bu-fang, E-mail: bufangxu@163.com。



率,还具有较低的周期取消率。然而亦有多项研究^[2-4]发现,该方案的胚胎植入率、临床妊娠率均低于长方案,从而限制了其在临床上的广泛应用。同时,既往针对 GnRH-ant 方案的研究^[5-6]显示,该方案所获胚胎质量并未降低,而其中所使用的 GnRH-ant 导致子宫内膜容受性低下是影响胚胎着床的主要原因。我们前期研究^[7]发现,在 GnRH-ant 组与自然周期组患者取卵后第 7 日(着床期)的子宫内膜芯片差异表达基因中,有部分基因与自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell, NK 细胞)介导的细胞毒性途径相关;同时,还发现 GnRH-ant 组子宫自然杀伤细胞(uterine NK cell, uNK cell, uNK 细胞)的数量增加,其毒性分子穿孔素(perforin, Pf)的表达亦增加,继而提示 GnRH-ant 可能通过介导 uNK 细胞的免疫功能影响子宫内膜容受性,进而导致胚胎着床率下降。迄今,临床上尚无改善由 GnRH-ant 方案所致的子宫内膜容受性低下状态的有效药物。基于前期研究,我们进一步利用 GnRH-ant 方案小鼠模型深入分析 GnRH-ant 对于母-胎界面免疫及子宫内膜容受性的调控作用机制,以期探寻提高拮抗剂方案内膜容受性的药物治疗效果提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 实验动物、主要试剂及仪器

7~8 周龄雌性健康未孕 C57BL/6 小鼠 16 只[购自上海南方模式生物科技股份有限公司,动物生产许可证:SCXK(沪)2014-0002],体质量 20~30 g。该实验小鼠饲养于上海交通大学医学院实验动物科学部 SPF 级动物房的标准笼中,动物使用许可证:SYXK(沪)2018-0027。于 12 h 昼夜节律、25℃ 恒温恒湿条件下,小鼠自由饮水、饮食。所有实验动物相关操作均获得上海交通大学医学院实验动物使用和管理委员会批准。

注射用醋酸西曲瑞克(GnRH-ant, Merck, 德国),人绝经期尿促性腺激素(human menopausal gonadotropin, HMG, 丽珠医药集团股份有限公司),人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG, 丽珠医药集团股份有限公司)。胞内染色试剂盒(BioLegend, 美国),Annexin V 染色试剂盒[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]。5-溴脱氧尿嘧啶核苷(5-bromodexyuridine, BrdU, Sigma, 美国),IV 型胶原酶(Sigma, 美国)。摇床(海门市其林贝尔仪器制造有限公司),低温离心机(Eppendorf, 德国),流式细胞仪(BD, 美国)。流式细胞实验中所用抗体,具体信息见表 1。

表 1 流式细胞实验所用抗体
Tab 1 Antibodies for flow cytometry

Target	Conjugate	Clone	Company (Country)
CD3	PE/Cy7	17A2	BioLegend (USA)
NK1.1	PE	PK136	BioLegend (USA)
CD45	APC	30-F11	BioLegend (USA)
Pf	BV421	S16009B	BioLegend (USA)
Gz-B	FITC	GB11	BioLegend (USA)

Note: Gz-B—granzyme B.

1.2 实验方法

1.2.1 分组及小鼠模型建立 连续观察 2 个动情周期均正常后,将 16 只小鼠随机分为对照组和 GnRH-ant 组,每组 8 只。行小鼠阴道分泌物涂片确定其动情周期,经亚甲蓝染色后,显微镜下观察为动情周期第 3 日开始,每日向 GnRH-ant 组小鼠腹腔注射 GnRH-ant (1.5 μg/100 g,连续 7 d);对照组小鼠则于相同时间点注射等体积生理盐水^[8]。第 7 日,2 组小鼠需再注射 HMG (40 U/100 g);次日,注射 HCG (100 U/100 g) 48 h 后为小鼠子宫种植窗期,即造模成功。于此时用颈椎脱臼法处死小鼠,迅速剖腹取出子宫以备后用。

1.2.2 小鼠子宫原代细胞分离 使用眼科剪将收集的小鼠子宫组织剪碎至约 1 mm³ 碎块,经 IV 型胶原酶消化后加入含 5% 胎牛血清培养液终止消化。后经 300 目筛网过滤,1 000×g 离心 5 min 获得细胞沉淀,并利用磷酸盐缓冲液洗涤 2 次,待用。

1.2.3 小鼠 uNK 细胞比例及其胞内毒性因子检测 将上述分离的子宫原代细胞用流式染色缓冲液稀释为 1×10⁶ 个/mL 的细胞悬液。向每个检测管中加入 100 μL 细胞悬液,再分别向其中加入 2 μg/mL 的抗 CD45、抗 CD3 和抗 NK1.1 的单克隆抗体进行 uNK 细胞表面染色,用以标记 uNK 细胞,并于 4℃ 避光孵育 30 min;采用染色缓冲液洗涤 2 次,加入固定破膜剂,4℃ 固定、打孔 30 min;采用透膜缓冲液洗涤 2 次,加入抗 Pf 和抗 Gz-B 抗体,4℃ 避光孵育 30 min;而后,再次用染色缓冲液洗涤 2 次,于流式细胞仪上机检测。

1.2.4 uNK 细胞增殖检测 于小鼠处死前 3 日,每日向每只小鼠腹腔注射 BrdU 1 mg,连续注射 3 d。颈椎脱臼处死小鼠后,分离子宫原代细胞,配置为 100 μL 细胞悬液,并进行 uNK 细胞表面染色,经固定、破膜(方法同前)后,加入荧光素标记的抗 BrdU 单克隆抗体,并于 4℃ 避光孵育 30 min,最终于流式细胞仪上进行检测。

1.2.5 uNK 细胞凋亡检测 uNK 细胞表面染色方法同

1.2.3 中所述。随后, 采用细胞凋亡检测试剂盒对 uNK 细胞的凋亡进行检测, 具体操作参照说明书进行, 最终于流式细胞仪上进行分析。

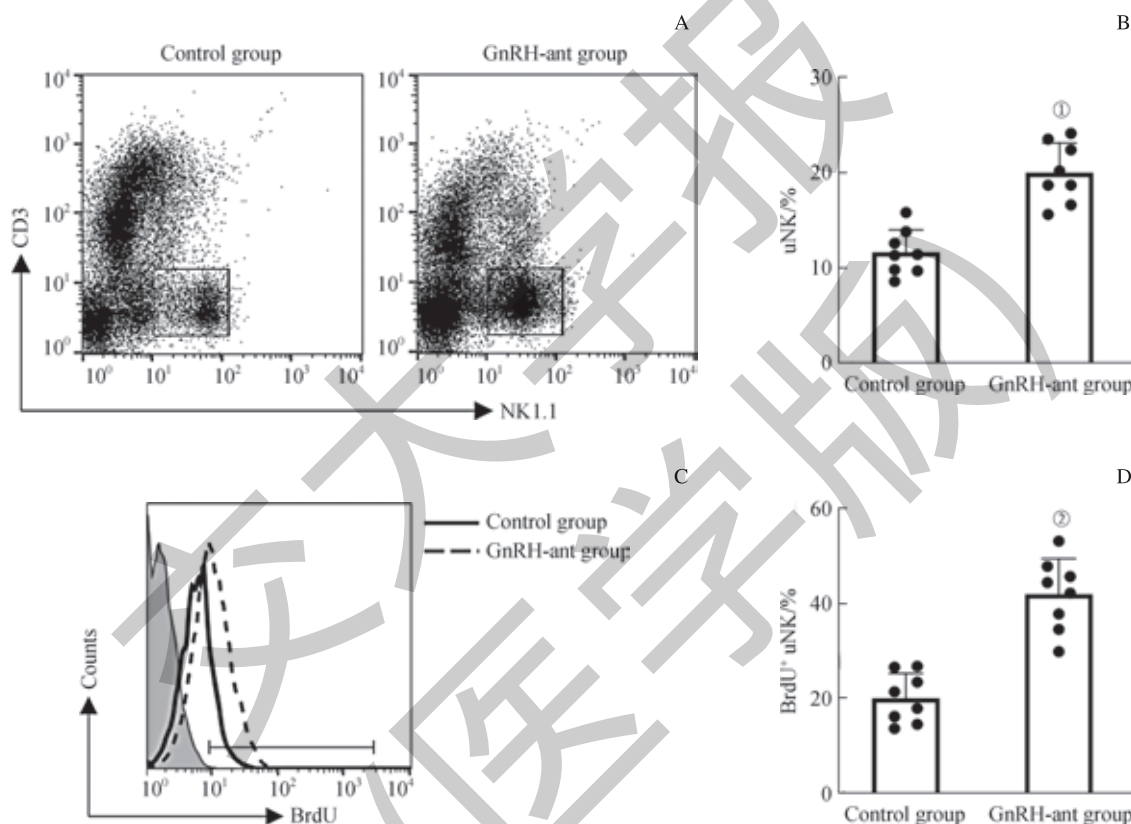
1.3 统计学分析

采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行作图, 采用 SPSS 21.0 软件对研究数据进行统计分析。采用双尾 Student's *t* 检验进行比较, 且实验均重复 3 次及以上。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠 uNK 细胞比例和增殖水平检测

以 CD45、CD3 和 NK1.1 标记小鼠 uNK 细胞后, 采用流式细胞术对 2 组小鼠的 uNK 细胞进行分析; 结果 (图 1A、B) 显示, 与对照组相比, GnRH-ant 组小鼠 uNK 细胞比例升高 ($P=0.000$)。采用 BrdU 体内掺入法检测 GnRH-ant 对 uNK 细胞增殖的影响, 结果 (图 1C、D) 显示, 与对照组相比, GnRH-ant 组小鼠 uNK 细胞的增殖水平上调 ($P=0.000$)。



Note: A. Detection of the proportion of uNK cells. B. Statistical analysis of the proportion of uNK cells. ^① $P=0.000$, compared with the control group. C. Detection of the proportion of BrdU⁺ uNK cells by flow cytometry. D. Statistical analysis of the proportion of BrdU⁺ uNK cells. ^② $P=0.000$, compared with the control group.

图 1 流式细胞术检测 2 组小鼠 uNK 细胞比例和增殖水平

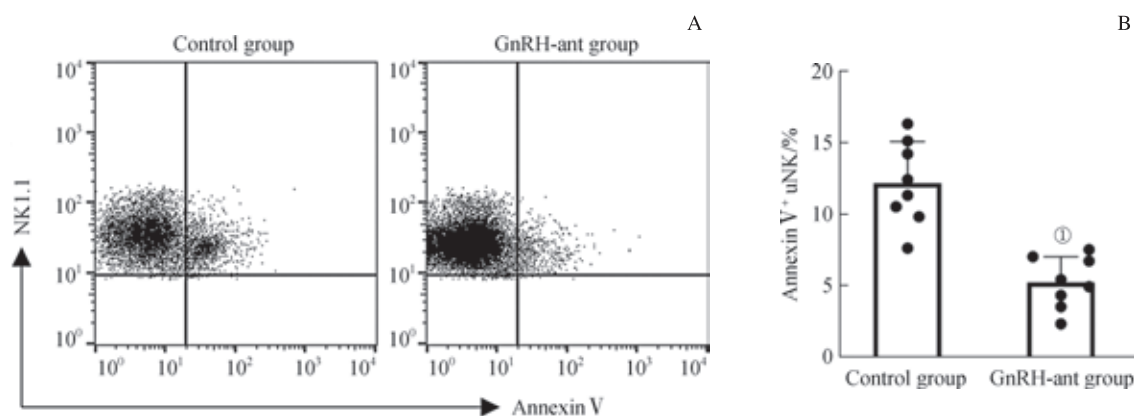
Fig 1 Detection of the proportion and proliferation of mouse uNK cells in the two groups by flow cytometry

2.2 小鼠 uNK 细胞凋亡检测

以 CD45、CD3 和 NK1.1 标记小鼠 uNK 细胞后, 采用荧光标记的磷脂结合蛋白 Annexin V 染色, 并用流式细胞术检测 GnRH-ant 对 uNK 细胞凋亡的影响。结果 (图 2) 显示, 与对照组相比, GnRH-ant 组小鼠 uNK 细胞凋亡水平下降 ($P=0.004$)。

2.3 小鼠 Pf 及 Gz-B 的表达水平检测

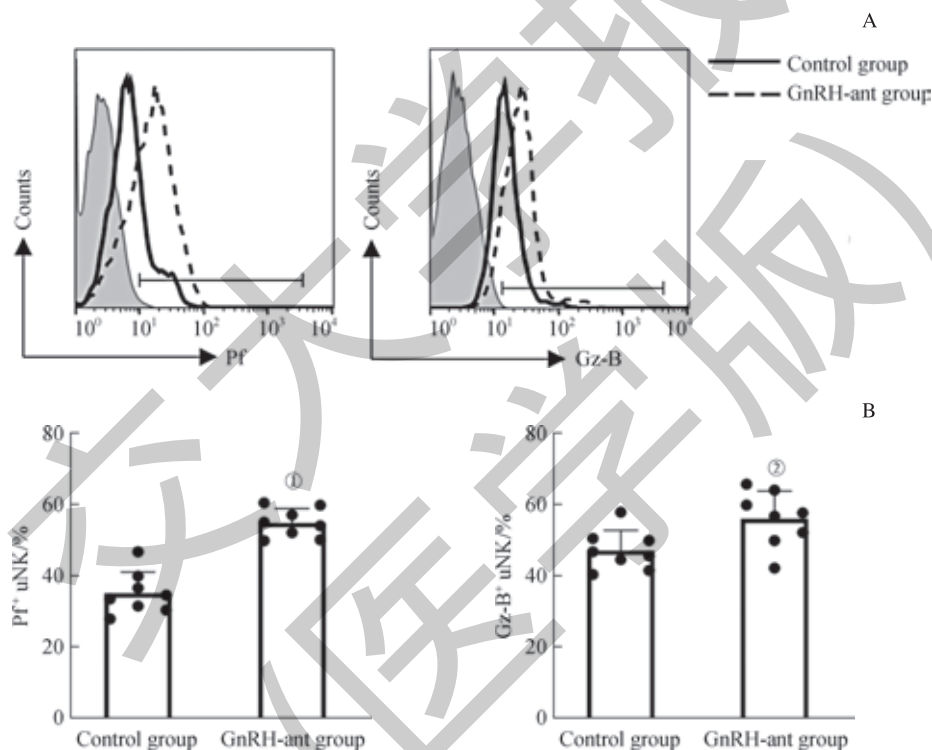
Pf 和 Gz-B 是 NK 细胞发挥毒性作用的主要细胞因子, 本研究对小鼠 uNK 细胞内的这 2 个因子的表达水平进行分析, 结果 (图 3) 显示, 与对照组相比, GnRH-ant 组小鼠 uNK 细胞内 Pf ($P=0.000$) 和 Gz-B ($P=0.034$) 的表达水平均较高。



Note: A. Detection of the proportion of Annexin V⁺ uNK cells. B. Statistical analysis of the proportion of Annexin V⁺ uNK cells. ^① $P=0.004$, compared with the control group.

图2 流式细胞术检测2组小鼠uNK细胞凋亡

Fig 2 Detection of the apoptosis of mouse uNK cells in the two groups by flow cytometry



Note: A. Detection of the expression levels of Pf and Gz-B in uNK cells. B. Statistical analysis of the expression levels of Pf and Gz-B in uNK cells. ^① $P=0.000$, ^② $P=0.034$, compared with the control group.

图3 流式细胞术检测2组小鼠uNK细胞中Pf及Gz-B的表达水平

Fig 3 Detection of the expression levels of Pf and Gz-B of mouse uNK cells in the two groups by flow cytometry

3 讨论

近年来, GnRH-ant 方案凭借其简便、灵活、安全、有效等优势在辅助生殖领域得到了广泛应用, 但 GnRH-ant 对内膜容受性的不利影响使得该方案的胚胎种植率及临床妊娠率偏低^[2-6]。Macklon 等^[9]研究发现, 与自然周期方案组相比, GnRH-ant 方案组子宫内膜中多种与细胞黏附、信号转导及 T 细胞受体信号通路相关的基因表达发生了显著

变化。另外, Ruan 等^[10]研究发现, 注射 GnRH-ant 的小鼠种植窗期子宫内膜白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 和整合素 $\beta 3$ (integrin $\beta 3$) 的表达均有下调, 继而推测 GnRH-ant 方案可能通过作用免疫功能影响子宫内内膜容受性, 但其相关机制尚需进一步探索。

我们通过临床研究^[11]证实, 针对卵巢储备功能正常的患者, 灵活降低拮抗剂方案中 GnRH-ant 的用量可增加临床妊娠率, 从而提示, GnRH-ant 对于子宫内内膜容受性

的不利影响与剂量相关。另外, 我们的前期研究^[7]还发现, 相比于长方案组及自然周期组, GnRH-ant 组患者在着床期的 uNK 细胞数量有所增加, Pf 表达上调, 且其两者均与 GnRH-ant 剂量呈正相关; 继而表明, GnRH-ant 可增加子宫内膜 uNK 细胞的数量并发挥毒性作用。uNK 细胞是母-胎界面免疫细胞中占比最高的淋巴细胞, 在正常妊娠过程中该细胞毒性较低, 可通过表面受体识别滋养细胞, 分泌干扰素 (interferon, IFN)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、LIF 等有利于滋养细胞的侵袭、血管重塑, 在调节子宫内膜容受性及维持正常妊娠中发挥重要作用^[12-13]。在正常月经周期和妊娠期间, uNK 细胞在免疫细胞中的比例将发生变化, 即月经周期中分泌期 uNK 细胞的比例较增生期显著增加, 妊娠期间早孕期蜕膜 NK 细胞比例也随孕周的增加明显上升。除比例改变外, uNK 细胞还可通过细胞毒性分子如 Pf、Gz-B 等介导的颗粒胞吐途径发挥细胞毒性作用^[12-13]。当母体出现异常炎症反应或免疫增强时, 可激活 uNK 细胞发生细胞毒性作用, 继而诱发胚胎着床失败、流产甚至早产、子痫前期等病理妊娠结局^[12-13]。相关研究^[14]已证实, 部分不孕症和复发性自然流产患者的 uNK 细胞数量明显

较高。

本研究结果表明, 与对照组相比, GnRH-ant 组小鼠着床期 uNK 细胞增殖水平提升, 凋亡水平下降, 导致该细胞比例明显高于对照组, 同时该组小鼠 uNK 细胞内 Pf 及 Gz-B 的表达水平也明显升高, 继而提示 GnRH-ant 组小鼠 uNK 细胞毒力较强。该结果与接受拮抗剂方案促排患者的子宫内膜表现相符, 从而说明接受拮抗剂促排小鼠或可作为研究 GnRH-ant 影响母-胎界面免疫功能及子宫内膜容受性的较好模型。未来, 我们将在此小鼠模型的基础上, 进一步深入分析 GnRH-ant 影响 uNK 细胞比例及毒性的调控机制。例如既往研究^[15]报道 GnRH-ant 可抑制患者内膜同源盒基因 A10 (*HOXA-10*) 表达; *HOXA-10* 可作为子宫内膜容受性的标志性分子及重要功能分子, 对 uNK 细胞功能分化具有一定的调控作用^[7, 12, 15]; 另有研究^[16]发现敲除 *HOXA-10* 能通过促进 T 细胞增殖诱导免疫失衡等。同时, 我们还将后续研究中借助动物模型进一步阐明 GnRH-ant 通过下调 *HOXA-10* 等途径影响子宫免疫细胞包括 uNK 细胞的比例及毒性作用的相关机制, 并在此基础上进一步探索改善 IVF 拮抗剂方案患者子宫内膜容受性的临床药物治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016; 4: CD001750.
- [2] Luna M, Vela G, McDonald CA, et al. Results with GnRH antagonist protocols are equivalent to GnRH agonist protocols in comparable patient populations[J]. J Reprod Med, 2012, 57(3/4): 123-128.
- [3] Kara M, Aydin T, Aran T, et al. Comparison of GnRH agonist and antagonist protocols in normoresponder patients who had IVF-ICSI[J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288(6): 1413-1416.
- [4] Meng Y, Guo YS, Qian Y, et al. Effects of GnRH antagonist on endometrial protein profiles in the window of implantation[J]. Proteomics, 2014, 14(20): 2350-2359.
- [5] Rackow BW, Kliman HJ, Taylor HS. GnRH antagonists may affect endometrial receptivity[J]. Fertil Steril, 2008, 89(5): 1234-1239.
- [6] Prapas N, Tavaniotou A, Panagiotidis Y, et al. GnRH antagonists and endometrial receptivity in oocyte recipients: a prospective randomized trial[J]. Reprod Biomed Online, 2009, 18(2): 276-281.
- [7] Xu BF, Wang JW, Xia L, et al. Increased uterine NK cell numbers and perforin expression during the implantation phase in IVF cycles with GnRH antagonist protocol[J]. Sci Rep, 2017, 7: 39912.
- [8] Xiong M, Zhang HW, Jin L, et al. Association of controlled ovarian hyperstimulation treatment with down-regulation of key regulators involved in embryonic implantation in mice[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2011, 31(4): 535.
- [9] Macklon NS, van der Gaast MH, Hamilton A, et al. The impact of ovarian stimulation with recombinant FSH in combination with GnRH antagonist on the endometrial transcriptome in the window of implantation[J]. Reprod Sci, 2008, 15(4): 357-365.
- [10] Ruan HC, Zhu XM, Luo Q, et al. Ovarian stimulation with GnRH agonist, but not GnRH antagonist, partially restores the expression of endometrial integrin $\beta 3$ and leukemia-inhibitory factor and improves uterine receptivity in mice[J]. Hum Reprod, 2006, 21(10): 2521-2529.
- [11] Zhang D, Xia L, Xu HH, et al. Flexible low-dose GnRH antagonist protocol is effective in patients with sufficient ovarian reserve in IVF[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 767.
- [12] Doins JM, Balmas E, Boulenouar S, et al. Composition, development, and function of uterine innate lymphoid cells[J]. J Immunol, 2015, 195(8): 3937-3945.
- [13] Fu BQ, Wei HM. Decidual natural killer cells and the immune microenvironment at the maternal-fetal interface[J]. Sci China Life Sci, 2016, 59(12): 1224-1231.
- [14] Triggianese P, Perricone C, Perricone R, et al. Prolactin and natural killer cells: evaluating the neuroendocrine-immune axis in women with primary infertility and recurrent spontaneous abortion[J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 73(1): 56-65.
- [15] Rahman MA, Li ML, Li P, et al. Hoxa-10 deficiency alters region-specific gene expression and perturbs differentiation of natural killer cells during decidualization[J]. Dev Biol, 2006, 290(1): 105-117.
- [16] Yao MW, Lim H, Schust DJ, et al. Gene expression profiling reveals progesterone-mediated cell cycle and immunoregulatory roles of Hoxa-10 in the preimplantation uterus[J]. Mol Endocrinol, 2003, 17(4): 610-627.

[收稿日期] 2020-03-18

[本文编辑] 邢宇洋

