

黄体酮在妇科肿瘤中的作用机制研究进展[△]

伊帕尔古丽·阿皮孜*,李喆喆,刘诗慧,王 梅[#](新疆医科大学药学院,乌鲁木齐 830017)

中图分类号 R965;R73 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)10-1277-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.10.20

摘要 目的:了解黄体酮对常见妇科肿瘤的作用机制,为促进其进一步研究和临床应用提供参考。方法:查阅相关文献,就黄体酮在妇科肿瘤的启动、发展与治疗等方面的作用机制进行综述。结果与结论:黄体酮对子宫内膜癌、乳腺癌和子宫肌瘤等妇科肿瘤具有不同的作用。近年来研究发现,黄体酮可以通过多个基因、多条信号通路和多个分子靶点,如 *CACNA2D3* 基因、Wnt/ β -联蛋白、长链非编码RNA核富集转录体1/微RNA-146b-5p、转化生长因子 β /Smads、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B等影响子宫内膜癌、乳腺癌和子宫肌瘤等妇科肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移,从而发挥抗肿瘤或促肿瘤作用。然而,黄体酮的不良反应和低溶解度限制了其临床应用。可通过作用机制研究发现这些肿瘤细胞特有的靶标分子,并通过黄体酮结构修饰或者探索更多的递送药物系统,以达到增效减毒的目的。
关键词 黄体酮;子宫内膜癌;乳腺癌;子宫肌瘤;作用机制

黄体酮(Progesterone)又称助孕素、保孕素、孕酮或黄体素,化学名为孕甾-4-烯-3,20-二酮,属内源性激素类药物。内源性黄体酮在妊娠期由胎盘合成和分泌,在非妊娠期由卵巢产生。黄体酮的分泌能促使子宫内膜由增殖期改为分泌期,为孕卵着床提供有利条件;在受精卵着床、胎盘形成后,其可通过抑制子宫肌层收缩来维持妊娠状态;此外,其还可促进女性乳房发育,为哺乳做准备^[1-2]。可见,黄体酮在胚胎植入、妊娠维持和乳腺组织发育中均有着非常重要的作用。在临床上,黄体酮药物有着广泛的应用,除主要用于治疗先兆流产、习惯性流产、经前期紧张综合征、无排卵型功血和无排卵型闭经等症,还可以与雌激素联合使用以治疗更年期综合征^[3-7];此外,其在骨科疾病、脑损伤、性激素依赖性妇科肿瘤以及心血管疾病等相关领域也具有潜在价值^[8-11]。

黄体酮作为主要的孕激素,与雌激素具有协同作用。子宫和乳腺的正常发育及病变过程均与这两种激素高度相关,而孕激素与雌激素分泌失调可能导致子宫肌瘤(LM)、子宫内膜癌(EC)和乳腺癌的发生^[12-13]。近期发表的研究结果表明,黄体酮具有对抗雌激素致子宫内膜生长的作用,女性体内缺乏黄体酮或者黄体酮作用不足都会显著增加其罹患EC的风险;另一方面,黄体酮可以通过促进细胞增殖和细胞外基质沉积等作用而促进LM的生长,还对乳腺肿瘤细胞具有促增殖的作用^[14]。鉴于此,笔者查阅了2000年10月—2020年11月

发表的相关文献,就黄体酮这一临床常用药物在妇科肿瘤的启动、发展与治疗等方面的作用机制进行综述,为促进黄体酮在这些妇科肿瘤中的进一步研究和临床应用提供参考。

1 黄体酮对EC的作用

EC是女性常见的恶性肿瘤之一,原发于子宫内膜,又称子宫内膜腺癌、子宫内膜样腺癌或子宫体癌,50~60岁的女性患病率高,且每年全球有约7万多名妇女因该病死亡^[15]。EC按照发生过程是否依赖雌激素可以分为雌激素依赖型(I型)和非雌激素依赖型(II型)。在I型EC患者中,常表现为雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)阳性^[16]。目前,临床常用于治疗I型EC的药物主要为激素类药物,其通过选择性结合ER和/或PR来发挥抗雌激素或选择性降解ER的作用。其中,研究最为深入的类固醇激素为黄体酮,其常用于需要保留生育能力且处于早期或分化良好的复发或晚期EC患者的保守治疗^[17]。黄体酮抗EC的具体作用机制包括诱导肿瘤细胞的凋亡、抑制肿瘤细胞的增殖以及抑制肿瘤细胞的生长等。

1.1 *CACNA2D3*基因

相关研究表明,钙通道调节家族成员电压依赖型钙离子通道蛋白编码基因 *CACNA2D3* 对鼻咽癌、食管鳞癌和胶质瘤等多种肿瘤细胞具有抑制作用^[18-19]。然而, *CACNA2D3* 基因在EC组织和细胞中呈现出低表达, Kong等^[20]采用LV-*CACNA2D3*-GFP慢病毒颗粒感染人EC Ishikawa细胞建立 *CACNA2D3* 基因过表达裸鼠肿瘤模型,每7天测量1次肿瘤体积,并于30天后取肿瘤组织进行相关指标检测。结果显示,模型组裸鼠肿瘤组织显著小于空白对照组($P<0.01$);经黄体酮处理的移植瘤裸鼠体内的电压依赖型钙离子通道亚基 $\alpha 2\delta$ (CAC-

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81760637);新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No.2017D01C207);新疆维吾尔自治区“十三五”重点学科建设基金资助项目(No.新教研[2016]6号)

* 硕士研究生。研究方向:药物新剂型及药物传输系统。E-mail: ipargull@qq.com

[#] 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:药物新剂型及药物传输系统。E-mail:wm630@163.com

NA2D3)蛋白表达水平显著高于未经黄体酮处理的空白对照组($P<0.01$),且黄体酮组的Ishikawa细胞凋亡率显著高于对照组($P<0.01$)。

1.2 Wnt/ β -联蛋白信号通路

Wnt/ β -联蛋白(β -catenin)信号通路具有调节肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移分化等多种功能,阻滞Wnt/ β -catenin信号通路可以作为肿瘤治疗的潜在靶点^[21]。有研究表明, β -catenin表达明显上调能够反映肿瘤细胞的生物学行为和临床特征,可作为EC患者预后评价的辅助指标^[22]。Huang等^[23]的研究结果表明,与人正常子宫内膜间质细胞hESC相比,人EC Ishikawa细胞系Wnt/ β -catenin通路中的LncRNA NEAT1、LEF1、*c-Myc*、MMP9等一些与其相关的关键基因的表达水平均显著上调($P<0.01$),而微RNA-146b-5p(miRNA-146b-5p)的表达水平显著下调($P<0.01$);用20 $\mu\text{mol/L}$ 黄体酮处理并培养Ishikawa细胞72 h后,细胞中LncRNA NEAT1、LEF1、*c-Myc*、MMP9基因的表达均显著降低($P<0.05$),而miRNA-146b-5p的表达则显著增强($P<0.05$)。通过细胞集落形成实验进一步验证,黄体酮可明显抑制Ishikawa细胞的增殖。流式细胞术分析Ishikawa细胞的增殖周期,结果表明,加入黄体酮后,被阻滞在G₀/G₁期的细胞百分比显著高于空白对照组($P<0.01$);同样地,长链非编码RNA核富集转录体1(LncRNA)NEAT1低表达或miRNA-146b-5p高表达均会使G₀/G₁期的Ishikawa细胞百分比高于空白对照组($P<0.01$)。这表明,黄体酮可能通过调控LncRNA NEAT1/miRNA-146b-5p介导的Wnt/ β -catenin信号通路来抑制EC的进一步恶化。

1.3 转化生长因子 β /Smads通路

转化生长因子 β (TGF- β)是一种多功能的细胞因子,能够调控肿瘤细胞的增殖与迁移^[24]。TGF- β 在癌变的早期阶段具有抑制肿瘤细胞活力的作用;而在癌变的后期阶段,其起着肿瘤启动子的作用^[25]。为了确定黄体酮是否能调节EC细胞系TGF- β 及其受体的表达,有学者将HEC-1B、Ishikawa和RL-95等EC细胞系用黄体酮处理24、72、120 h后发现,作用72 h后,除HEC-1B细胞中的TGF- β_2 和Ishikawa细胞中的TGF- β_3 外,其他TGF- β 亚型的表达均显著降低($P<0.05$);在RL-95细胞中,3种TGF- β 亚型的表达均显著降低($P<0.05$)。此外,黄体酮还可通过抑制TGF- β /Smads信号通路抑制TGF- β 下游信号传导,抑制EC的发展^[26]。

1.4 磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B通路

程序性细胞死亡因子4(PDCD4)已被确定作为一种肿瘤抑制因子,其可抑制肿瘤转化、肿瘤进展和相关蛋白质的翻译^[27]。Wang等^[28]在探讨雌激素和黄体酮对Ishikawa和HEC-1-A这两种EC细胞系中PDCD4蛋白表达的影响时发现,用10 $\mu\text{mol/L}$ 黄体酮处理6 h后,Ishikawa

细胞的PDCD4蛋白表达水平显著低于处理前($P<0.01$),HEC-1-A细胞则是在作用12 h后出现显著下调($P<0.05$);进一步用磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)抑制剂和蛋白激酶B(Akt)抑制剂预处理这两种细胞2 h,再用黄体酮处理4 h后,两种细胞系中的PDCD4蛋白表达均较未经预处理的黄体酮对照组显著上调($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。这表明,黄体酮可能通过PI3K/Akt通路下调PDCD4蛋白表达,这可能是黄体酮治疗EC疗效受限的原因之一。

2 黄体酮对乳腺癌的作用

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,根据国际癌症研究机构公布的统计数据,乳腺癌的发病率在世界大部分地区呈逐年上升的趋势^[29]。激素治疗是乳腺癌一线治疗的重要组成部分,乳腺癌患者对激素治疗的反应主要受PR状态的影响^[30]。有研究表明,对于乳腺癌早期患者,黄体酮虽然能使肿瘤体积缩小,但持续给予黄体酮,则可能会促进乳腺肿瘤的异质性,从而导致乳腺癌细胞迁移能力增强^[31]。

乳腺干细胞(MASCs)是一种在乳腺内处于静止状态且具有自我更新能力的细胞群,其位于乳腺组织基底上皮细胞的特殊位置上,可在青春期和妊娠期时被激活。有研究指出,乳腺癌的预防一部分是通过抑制MASCs的功能来实现的,揭示了MASCs可能是导致乳腺细胞癌变的靶点^[32-33]。有学者分别采用0.1%乙醇(对照组)和100 $\mu\text{mol/mL}$ 黄体酮(实验组)处理PR阳性乳腺癌细胞株MCF-7和T-47D发现,作用48 h后,实验组细胞的增殖率均显著高于对照组($P<0.05$);通过划痕愈合实验观察到,MCF-7和T-47D细胞实验组的细胞迁移率分别为 $(65.8 \pm 1.2)\%$ 和 $(31.0 \pm 0.7)\%$,均显著高于对照组的 $(24.6 \pm 1.7)\%$ 和 $(14.9 \pm 1.1)\%$ ($P<0.05$)^[34]。可见,黄体酮能够促进乳腺癌细胞的增殖和迁移。

3 黄体酮对LM的作用

LM是起源于子宫肌层的良性平滑肌肿瘤,在育龄期妇女中最常见,也称为平滑肌瘤或肌瘤^[35]。LM常与女性经期大出血、腹部不适、可育性与生活质量的降低有关。在肌瘤组织内PR和ER的表达量均比周围正常肌组织高^[36]。黄体酮一般被认为是LM生长的主要促进剂,可通过与受体结合来诱导PR的表达,进而发挥促进LM生长的作用^[37-39]。此外,其还可以诱导PR上调凋亡蛋白胱天蛋白酶3(Caspase-3)、下调*Bcl-2*基因的表达,从而抑制原代培养的LM细胞凋亡,促进LM细胞增殖^[40]。

在LM组织中,分泌型卷曲蛋白4(SFRP4)呈现出过表达的特征,SFRP4可以促进子宫平滑肌细胞的增殖,SFRP4基因敲除可抑制原代培养的子宫肌层和平滑肌瘤细胞的增殖和凋亡^[41]。另外,Ishikawa等^[42]手术切除

同一患者的LM组织和正常子宫肌层组织,移植到成年雌性非肥胖糖尿病模型小鼠的对侧肾脏上,建立LM异种移植模型,按照无激素(对照组)、雌二醇(E,治疗组)、黄体酮(P,治疗组)、E+P(治疗组)处理8周后结果发现,E+P组异种平滑肌移植瘤体积较E+P组与对照组显著增大($P<0.05$);各药物组处理2周后停用黄体酮或者雌二醇,子宫肌瘤异种移植瘤的体积较对照组和E+P治疗组显著减小($P<0.05$)。但是,单独使用雌二醇或者黄体酮对LM细胞的生长没有明显影响($P>0.05$)。其可能原因是,雌二醇虽然本身不能促进细胞有丝分裂,但其可以促进黄体酮的表达并增强黄体酮对异种肌瘤移植瘤的促进作用。

4 结语

通过总结若干国内外文献发现,黄体酮可以通过多条信号通路和多个分子靶点,如 *CACNA2D3* 基因、Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt、LncRNA NEAT1/miR-146b-5p、PDCD4、TGF- β /Smads等,影响EC、乳腺癌和LM等妇科肿瘤的细胞增殖、凋亡、侵袭和转移,从而发挥抗肿瘤或促肿瘤作用。

对于EC而言,正常子宫内膜是一种富含不同间质细胞和孕激素受体的黏膜,黄体酮可通过影响上皮细胞的增殖和分化来拮抗雌激素驱动的子宫内膜生长,从而对子宫内膜起保护作用,如果黄体酮分泌不足则会显著增加EC的发生风险。而在乳腺癌和LM中,黄体酮的主要靶细胞是乳腺上皮细胞和平滑肌瘤细胞,这些细胞缺乏高表达孕激素受体的间质成分,因此在乳腺癌和子宫肌瘤中,黄体酮是促增殖和致癌的。

黄体酮作为天然孕激素,PR活性以及相关的信号转导系统是其发挥作用的关键因素。目前,对黄体酮的研究从分子水平发展到基因水平,让临床对黄体酮/PR与肿瘤相关的分子靶点和信号途径有了越来越准确的认识。另外,根据生物药剂学分类系统,黄体酮属于生物药剂学分类系统Ⅱ类药物,溶解度低、渗透性高,溶出程度是其生物利用度高低的^[43]。而且,黄体酮口服制剂不良反应涉及全身多个系统,长期应用可引起子宫内膜萎缩、月经量减少、肝功能异常,长期阴道给药易诱发阴道真菌感染,注射给药则易引起给药部位疼痛、硬结、皮下脂肪坏死等不良反应,且对生殖系统也有一定的不良影响^[44]。因此,通过研究黄体酮应用于各种肿瘤细胞的分子生物学特征,可助于发现更多疾病特有的靶标分子,还可利用这些靶点通过黄体酮结构修饰或者设计更多的药物递送系统,以达到增效减毒的目的,进而为开发更安全有效的治疗方法和新剂型提供重要的研究方向。

参考文献

[1] SUNDSTRÖM P I, COMASCO E, SUMNER R, et al. Pro-

gesterone-friend or foe? [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2020, 59:100856.

[2] 应明华,徐从轩,张自强,等.黄体酮临床研究进展[J].*药学与临床研究*,2018,26(5):361-364.

[3] 解颖,袁雪青.黄体酮联合地屈孕酮对高龄先兆流产患者血清人绒毛膜促性腺激素、孕酮水平及妊娠结局的影响[J].*中国临床药理学杂志*,2020,29(6):414-418.

[4] 罗庚秋.中西医结合治疗习惯性流产的疗效观察[J].*临床合理用药杂志*,2013,6(3):78-79.

[5] 商敏,蔺莉.无排卵型功能失调性子宫出血的诊治[J].*中国妇产科临床杂志*,2009,10(3):239-240.

[6] 刘桂英.黄体酮胶囊治疗闭经和无排卵性功能失调性子宫出血的临床探究[J].*中国现代药物应用*,2014,8(10):96-97.

[7] 付桂芹.激素替代疗法治疗妇女更年期综合症的疗效观察[J].*实用妇科内分泌杂志*,2015,2(11):89-92.

[8] 郑新,秦小莲,王缉义,等.黄体酮在妇产科外领域的研究及临床应用进展[J].*中国药房*,2016,27(16):2292-2295.

[9] WITT-ENDERBY P A, SLATER J P, JOHNSON N A, et al. Effects on bone by the light/dark cycle and chronic treatment with melatonin and/or hormone replacement therapy in intact female mice[J]. *J Pineal Res*, 53(4):374-384.

[10] SHAKKOUR Z, HABASHY K J, BERRO M, et al. Drug repurposing in neurological disorders; implications for neurotherapy in traumatic brain injury[J]. *Neuroscientist*, 2020. (2020-10-22) [2020-11-05]. https://www.researchgate.net/publication/344452245_Drug_Repurposing_in_Neurological_Disorders_Implications_for_Neurotherapy_in_Traumatic_Brain_Injury. DOI: 10.1177/1073858420-961078.

[11] FAULKNER J L, KENNARD S, HUBY A C, et al. Progesterone predisposes females to obesity-associated leptin-mediated endothelial dysfunction via upregulating endothelial MR (mineralocorticoid receptor) expression[J]. *Hypertension*, 2019, 74(3):678-686.

[12] LUKANOVA A, SURCEL H M, LUNDIN E, et al. Circulating estrogens and progesterone during primiparous pregnancies and risk of maternal breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(4):910-920.

[13] PATEL B, ELGUERO S, THAKORE S, et al. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology[J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(2):155-173.

[14] KIM J J, KURITA T, BULUN S E. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer[J]. *Endocr Rev*, 2013, 34(1):130-162.

[15] MARY E U, DAPHNE W B. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(22):510-521.

[16] RAGLAN O, KALLIALA I, MARKOZANNES G, et al. Risk factors for endometrial cancer: an umbrella review of

- the literature[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(7):1719-1730.
- [17] JIANG YANWEN, CHEN L U, TAYLOR ROBERT N, et al. Physiological and pathological implications of retinoid action in the endometrium[J]. *J Endocrinol*, 2018, 236(3):R169-R188.
- [18] WONG A M, KONG K L, CHEN L, et al. Characterization of CACNA2D3 as a putative tumor suppressor gene in the development and progression of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(10):2284-2295.
- [19] NIE C, QIN X, LI X, et al. CACNA2D3 enhances the chemosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma to cisplatin via inducing Ca^{2+} -mediated apoptosis and suppressing PI3K/Akt pathways[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:185.
- [20] KONG X, LI M, SHAO K, et al. Progesterone induces cell apoptosis via the CACNA2D3/ Ca^{2+} /p38 MAPK pathway in endometrial cancer[J]. *Oncology Reports*, 2019, 43(1):121-132.
- [21] SINGH V, SINGH A, SHARMA I, et al. Epigenetic deregulations of Wnt/ β -catenin and transforming growth factor beta-Smad pathways in esophageal cancer: outcome of DNA methylation[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 15(1):192-203.
- [22] 管泱, 赵静, 李晗. 子宫内膜癌组织中 HIF-1 α 、Bcl-2、 β -catenin 的表达与临床生物学行为和预后的关系探讨[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(5):477-479.
- [23] HUANG X, ZHONG R, HE X, et al. Investigations on the mechanism of progesterone in inhibiting endometrial cancer cell cycle and viability via regulation of long noncoding RNA NEAT1/microRNA-146b-5p mediated Wnt/ β -catenin signaling[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(2):223-234.
- [24] 李文娜, 李庆伟, 王浩. TGF- β 对肿瘤微环境中免疫监视及细胞外基质的调控作用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36(3):267-274.
- [25] BATLLE E, MASSAGUÉ J. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer[J]. *Immunity*, 2019, 50(4):924-940.
- [26] BOKHARI A A, LEE L R, RABOTEAU D, et al. Progesterone inhibits endometrial cancer invasiveness by inhibiting the TGF- β pathway[J]. *Cancer Prev Res(Phila)*, 2014, 7(10):1045-1055.
- [27] MATSUHASHI S, MANIRUJJAMAN M, HAMAJIMA H, et al. Control mechanisms of the tumor suppressor PDCD4: expression and functions[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9):2304.
- [28] WANG X, LI Y, WAN L, et al. Downregulation of PDCD4 induced by progesterone is mediated by the PI3K/Akt signaling pathway in human endometrial cancer cells[J]. *Oncology Reports*, 2019, 42(2):849-856.
- [29] BRITT K L, CUZICK J, PHILLIPS K A. Key steps for effective breast cancer prevention[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(8):417-436.
- [30] JACQUET E, LARDY-CLÉAUD A, PISTILLI B, et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 95:93-101.
- [31] SATHYAMOORTHY N, LANGE C A. Progesterone and breast cancer: an NCI workshop report[J]. *Horm Cancer*, 2020, 11(1):1-12.
- [32] ASSELIN-LABAT M, PAL B, SIMPSON E R, et al. Control of mammary stem cell function by steroid hormone signalling[J]. *Nature (London)*, 2010, 465(7299):798-802.
- [33] JOSHI P A, JACKSON H W, BERISTAIN A G, et al. Progesterone induces adult mammary stem cell expansion[J]. *Nature*, 2010, 465(7299):803-807.
- [34] 赵嘉佳, 王辛, 霍中军, 等. 黄体酮促进培养乳腺癌细胞的增殖和迁移[J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(3):443-446.
- [35] 钟毅征, 黄嘉华, 潘美均, 等. 宫瘤清胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤有效性的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2020, 31(2):221-226.
- [36] MANYONDA I, BELL I A, LUMSDEN M, et al. Uterine-artery embolization or myomectomy for uterine fibroids[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(5):440-451.
- [37] DONNEZ J, DOLMANS M M. Uterine fibroid management: from the present to the future[J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22(6):665-686.
- [38] BULUN S E, MORAVEK M B, YIN P, et al. Uterine leiomyoma stem cells: linking progesterone to growth[J]. *Semin Reprod Med*, 2015, 33:357-365.
- [39] PATEL B, ELGUERO S, THAKORE S, et al. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology[J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(2):155-173.
- [40] LIAO S, MI H N, CHAI L Y, et al. Effects of progesterone receptor on proliferation of uterine leiomyoma cells[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(6):1685-1693.
- [41] DELANEY M A, WAN Y, KIM G, et al. A role for progesterone-regulated sFRP4 expression in uterine leiomyomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(9):3316-3326.
- [42] ISHIKAWA H, ISHI K, SERNA V A, et al. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma[J]. *Endocrinology (Philadelphia)*, 2010, 151(6):2433-2442.
- [43] 王梅, 高晓黎. 黄体酮及其前体脂质体制剂的 Caco-2 细胞转运研究[J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(7):529-533.
- [44] 刘小清, 刘婕, 龙凯欣, 等. 黄体酮制剂的不良反应与临床合理用药[J]. *医学理论与实践*, 2015, 28(20):2836-2838.

(收稿日期:2020-12-05 修回日期:2021-05-11)
(编辑:孙 冰)