

黄体酮在妇产科外领域的研究及临床应用进展

郑新^{1*}, 秦小莲², 王缉义¹, 刘福¹, 卢安妮¹ (1. 玉林市妇幼保健院药剂科, 广西玉林 537000; 2. 玉林市妇幼保健院医务科, 广西玉林 537000)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)16-2292-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.16.39

摘要 目的: 为黄体酮在妇产科外领域的临床应用提供参考。方法: 以“黄体酮”“神经”“呼吸”“消化”“心血管”“泌尿”“男性生殖”“Progesterone”“Nerve”“Respiration”“Gastrointestinal”“Cardiovascular”“Urinary”“Male reproduction”为关键词, 组合检索2000年1月—2015年9月在PubMed、中国知网、万方等数据库中的相关文献, 按不同的治疗领域, 对黄体酮在妇产科以外领域的研究及临床应用进行综述。结果: 共检索到中文文献491篇、英文文献674篇, 最终有效参考文献共34篇。黄体酮治疗肾绞痛和尿路结石被临床广泛应用; 对神经保护作用的研究进入临床Ⅲ期试验; 对呼吸、消化、心血管、泌尿及男性生殖等系统的积极作用在动物或体外模型研究中得到发展。黄体酮作用于孕酮受体(PR), 通过多种分子生物学机制共同发挥多效神经保护和促进再生的作用; 通过抑制血管细胞间黏附分子1(VCAM-1)的表达、减少血栓素的释放和增加一氧化氮(NO)的合成, 对心血管起保护作用。黄体酮具有β受体激动药活性, 能松弛气道及输尿管平滑肌, 改善呼吸障碍及治疗肾绞痛; 具有拮抗醛固酮及溶质性利尿作用, 有利于腹水或结石的排出。黄体酮是哺乳动物精子生理性激动药, 能促进Ca²⁺内流, 增强精子活力。此外, 黄体酮还在尿路造影、留置导尿管等局部应用。结论: 国内外在“中枢神经系统和男性生殖”方面均较为重视黄体酮应用, 国内还侧重于“泌尿系统”的应用, 而国外则在“心血管系统”方面研究取得进展。目前黄体酮在妇产科外领域的研究, 除治疗肾绞痛和尿路结石得到了临床广泛应用, 以及围绕神经保护作用进行临床Ⅲ期试验外, 其他作用仍处于动物或体外模型阶段。

关键词 黄体酮; 孕酮受体; 神经; 呼吸; 心血管; 消化; 泌尿; 男性生殖

黄体酮是女性卵巢黄体分泌的一种天然内源性孕激素, 1934年由妊烯醇酮氧化人工合成, 对女性经期及孕期起重要作用, 故上市至今主要用于妇产科的临床应用, 如月经失调、黄体功能不足、流产、经前期紧张综合征、更年期综合征和预防子宫内膜增生症^[1]。近年来, 随着分子生物学的发展, 国内外其他领域的研究表明, 黄体酮在上述适应证外仍有较大的研究和临床应用价值。笔者以“黄体酮”“神经”“呼吸”“消化”“心血管”“泌尿”“男性生殖”“Progesterone”“Nerve”“Respiration”“Gastrointestinal”“Cardiovascular”“Urinary”“Male reproduction”为关键词, 组合检索2000年1月—2015年9月在PubMed、中国知网、万方等数据库中相关文献。结果, 共检索到中文文献491篇、英文文献674篇, 最终有效参考文献共34篇。现按不同的治疗领域, 对黄体酮在妇产科以外的研究及临床应用进行综述, 以期对黄体酮在妇产科外的临床应用提供参考。

1 在神经系统的研究及应用

- 毒性“量-时-毒”关系研究[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(7): 397.
- [21] Wang CC, Li L, Tang LY, *et al.* Safety evaluation of commonly used Chinese herbal medicines during pregnancy in mice[J]. *Human Reproduction*, 2012, 27(8): 2 448.
- [22] 刘红杰, 白杨, 洪燕龙, 等. 不同提取方法制备的艾叶挥发油化学成分分析与急性肝毒性比较[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(11): 1 439.
- [23] 万军梅, 郭群, 付杰. 艾叶油雾化吸入对大鼠的长期毒性研究[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(5): 15.
- [24] 兰美兵, 李啸红, 江惠彩, 等. 艾叶油对小鼠胚胎骨骼发育

1.1 对颅脑损伤神经的保护作用

黄体酮不仅是由卵巢、肾上腺皮质激素、胎盘产生的常见的类固醇激素, 还是一种能在大脑和脊髓自身合成、有自身受体的神经活性甾体。黄体酮在妊娠时可保护胎儿中枢神经免受损害, 促进中枢神经系统的增殖和发育。这种神经保护作用同样也出现在成年人神经系统损伤修复过程中, 男性、女性大脑产生的黄体酮水平大致相当, 并且在前脑、边缘系统、下丘脑等部位均有孕酮受体(PR)^[2]。黄体酮具有脂溶性, 易透过血脑屏障, 通过PR介导, 对由脊髓损伤、创伤性脑水肿、脑梗死、蛛网膜下腔出血等神经系统疾病导致的脑神经损伤细胞起营养和保护作用^[3], 是近年来国内外研究的热点。目前从黄体酮在脑损伤动物模型实验和临床Ⅱ期试验中得到证实, 黄体酮通过多种分子生物学机制共同发挥神经保护和促进再生的作用^[4-9]: ①抑制缺血脑组织中紧密连接蛋白的表达下调, 稳定血脑屏障, 从而减轻脑水肿; ②保护线粒体功能, 减少神经元凋亡; ③促进神经营养因子和生长因子进行修复; ④可上调

- 毒性影响的研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(3): 628.
- [25] 刘茂生, 李啸红, 兰美兵, 等. 艾叶油对小鼠的遗传毒理学研究[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(2): 85.
- [26] 蒋涵, 侯安继, 项志学, 等. 蕲艾挥发油的毒理学研究[J]. 中药药理与临床, 2004, 20(5): 43.
- [27] 杨朝令, 汪宏良, 喻昕, 等. 艾叶多糖预防对乙酰氨基酚肝中毒机理的研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(10): 2 540.
- [28] 董金和. 艾中毒死亡1例[J]. 刑事技术, 1988(2): 42.
- [29] 刘江玲, 卢慕舜. 1例服艾叶、辣蓼草、枫球子汤剂中毒的报告[J]. 江西中医药, 1992, 23(8): 37.

* 主管药师。研究方向: 医院药学及临床药学。电话: 0775-2306215。E-mail: achircheng@sina.com

(收稿日期: 2016-02-15 修回日期: 2016-04-11)
(编辑: 余庆华)

抗氧化酶超氧化物歧化酶,抑制脂质过氧化反应;⑤其代谢产物四氢孕酮作用于 γ -氨基丁酸A型(GABAA)受体,可抑制谷氨酸盐的兴奋性毒性;⑥抑制核转录因子 κ B(NF- κ B)的活化,降低血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 等炎症细胞因子含量,从而抑制损伤后炎症反应等。由此可见,黄体酮可能成为较理想的多效神经保护剂。然而,也有一部分人提出质疑,认为内源性 γ -氨基丁酸A型受体与外源性黄体酮存在较大差异,且目前颅脑损伤仍以手术为主,不能仅仅依靠药物干预。因此,围绕黄体酮对脑损伤神经保护作用的全球多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床Ⅲ期试验仍在进行,以期获得更多的循证医学证据。

此外,在周围神经系统如坐骨神经、面神经、视神经内,也可以合成一定量的黄体酮,在感觉神经元和雪旺细胞内也有PR表达。这为周围神经损伤后的修复提供了新的思路,目前处于动物实验研究阶段。

1.2 对认知功能与阿尔茨海默病的积极作用

海马是大脑学习记忆的关键部位,被视为学习和记忆的神经基础。海马病变所致的记忆缺损是该类疾病最早的临床表现,尤其是背侧海马病变。Orr PT等^[10]给小鼠物体识别训练后,2 h内背侧海马注射黄体酮,发现小鼠空间认知功能显著提高。海马CA1区和CA3区中的细胞外信号调节激酶(ERK)以磷酸化形式在脑内分布,对学习记忆有积极作用。汪自欣等^[11]给予痴呆模型大鼠背侧海马注射黄体酮后发现,黄体酮能较大幅度增强ERK的磷酸化水平,从而显著改善大鼠学习记忆能力。需要指出的是,不同浓度的黄体酮可能对认知及神经功能影响结局不同,副作用也存在差异,而激素补充治疗开始时间及维持时间也都未确定,但这并不影响该研究结果为治疗该类疾病提供积极的研究方向。

1.3 对多发性硬化症的治疗作用

多发性硬化症是一种典型的、自身免疫性的中枢神经系统脱髓鞘疾病,虽然至今病因和发病机制尚不明确。女性是主要易患人群,但在疾病严重程度方面比男性轻,激素可能起了重要作用。余洪俊^[12]采用黄体酮治疗实验性变态反应脑脊髓炎,结果显示,黄体酮可明显促进自身免疫性脑脊髓炎(EAE)大鼠脑组织的髓鞘再生,有望成为治疗中枢神经系统的脱髓鞘疾病的有效药。其机制可能在于:①减少髓鞘碎片生成,减少其对髓鞘再生的抑制作用;②稳定髓鞘膜结构;③促进少突胶质前体细胞分化,重新形成致密的髓鞘结构;④促进少突胶质细胞转录因子1(Olig1)蛋白从细胞浆向细胞核移位,促进髓鞘再生。

1.4 对周期性精神病的辅助作用

该病女性较多,但发病率很低,国内外关注的学者很少,因此发病机制尚未阐明。目前认为其临床症状均由下丘脑和间脑所控制,大部分该类患者雌二醇/孕酮(E₂/P)的比例失调,而催乳素和睾酮水平上升。内分泌制剂仍以雌激素和孕激素治疗效果显著,其中黄体酮能抑制垂体分泌,维持内分泌平衡。于月经前10天开始肌肉注射黄体酮,每天1次,10 mg,10 d为1个疗程;也有月经前2周开始使用,直至月经停止^[13]。男性患者则在其他药治疗无效或不耐受情况下选用。

2 在呼吸系统的研究及应用

2.1 治疗呼吸衰竭

余健民等^[14]将106例肺源性心脏病呼吸衰竭患者分成3组:第一组39例患者,给予黄体酮,其中11例给予黄体酮和“肺脑合剂”(PCM);第二组34例患者,给予PCM;第三组33例

患者,既未给黄体酮,又未给PCM,只给予抗菌药和对症药。另随机选择也给予黄体酮的14例肺源性心脏病且无呼吸衰竭的患者作为对照组。商云逸等^[15]将96例煤工尘肺肺源性心脏病患者随机分成3组:合并呼吸衰竭黄体酮治疗组35例、合并呼吸衰竭未用黄体酮的基础治疗组29例和不合并呼吸衰竭黄体酮治疗组32例。庞义新等^[16]选择60例慢性阻塞性肺疾病(COPD)高凝状态并Ⅱ型呼吸衰竭患者,随机均分为2组:对照组给予基本对症治疗;治疗组在对照组基础上给予黄体酮注射及低分子肝素钠。以上研究结果均显示,黄体酮对慢性肺源性心脏病合并呼吸衰竭、COPD合并呼吸衰竭有一定的临床治疗价值,可纠正患者高碳酸血症和低氧血症,改善血液黏滞度。由于黄体酮对气管平滑肌有激动作用,能增强通气功能,故其作为呼吸中枢兴奋药被试用于临床。其作用机制主要是能使动脉血二氧化碳分压下降,肺泡换气量增加,缺氧症状和肺小动脉痉挛得到改善。但目前围绕呼吸衰竭的研究病例数仍不多,黄体酮治疗呼吸衰竭安全性和预后情况仍需要更多随机对照试验予以证实。

2.2 治疗其他呼吸系统疾病

由于黄体酮能加强呼吸,改善肺泡功能,有报道称可试用于中老年妇女睡眠呼吸暂停综合征的治疗,一般每日口服10 mg^[17]。郭新宁等^[18]所做的临床分析是将黄体酮作为月经性哮喘的生理周期综合治疗的组成部分,认为黄体酮可直接解除支气管痉挛、增强 β_2 受体激动药的活性从而增强平喘作用、减轻黏膜水肿而改善通气障碍,结果认为疗效满意。

3 在消化系统的研究及应用

3.1 联合利尿药治疗顽固性肝硬化腹水

刘显华^[19]报道,16例顽固性肝硬化腹水患者,经常规利尿药治疗无效,改用大剂量黄体酮(50~100 mg,每日或隔日1次)肌肉注射,并服用常规剂量氢氯噻嗪,多数患者即在第2天尿量明显增加;连续使用5~7 d后改为间断使用,总疗程1~2个月,使用黄体酮总量为500~800 mg,结果达到临床治疗效果。曹伟^[20]报道,42例顽固性肝硬化腹水患者,在常规利尿法无效后,使用右旋糖酐、多巴胺、呋塞米静脉滴注,再加用黄体酮(40~60 mg,每日1次,1~2周)肌肉注射,结果平均24 h尿量增加、腹围缩小,腹水消失程度有明显改善。醛固酮增多是引起肝硬化腹水及水钠潴留的重要机制之一,而黄体酮作为甾体激素,具有拮抗醛固酮的作用,产生排钠的溶质性利尿作用,其利尿强度比一般利尿药强,也较传统醛固酮拮抗药安体舒通作用强^[19]。但黄体酮治疗该疾病是否还存在着其他作用机制或药理效应因素,有待进一步研究。

3.2 保护肠道黏膜

浦江等^[21]以腹部开放伤合并海水浸泡的大鼠为模型,将30只雄性Wistar大鼠随机分为3组:A组腹部开放伤+灭菌注射用水;B组腹部开放伤+海水浸泡+灭菌注射用水;C组腹部开放伤+海水浸泡+黄体酮治疗。结果,小肠组织TNF- α 和IL-6的浓度、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(Caspase-3)的表达、凋亡细胞百分比C组均明显低于B组($P < 0.01$),表明黄体酮能有效抑制腹部开放伤合并海水浸泡大鼠的肠道黏膜炎症反应,保护肠道黏膜上皮组织结构,减少肠道黏膜细胞凋亡。

3.3 治疗胆道结石

黄体酮具有松弛胆道平滑肌、扩张胆道的作用。蔡云生^[22]报道,对78例胆囊泥沙样结石患者进行非手术治疗干预,口服抗菌药物抗感染,加用黄体酮(40 mg,间隔2 d给药)肌肉注射。结果有效率达到96.15%,避免了手术风险,且保留了胆囊。

4 在心血管系统的研究及应用

早期分子生物学证据表明,血管内皮细胞存在PR^[23]。目前借助于体外人脐静脉内皮细胞(HUVEC)模型,发现黄体酮具有预防动脉粥样硬化(AS)、扩张血管等心血管保护作用。

4.1 抑制血管细胞间黏附分子1(VCAM-1)的表达

VCAM-1的表达出现在AS的最初过程,能介导血管内皮细胞与白细胞的黏附。免疫细胞化学分析研究显示,该黏附分子可能是孕酮对血管壁作用的目标分子,黄体酮能抑制VCAM-1在内皮细胞的表达,有助于保护动脉避免发生AS^[24];而目前激素替代治疗中使用较多的甲羟孕酮却没有这种作用。

4.2 减少血栓素的释放

前列腺素类物质是血管活性化合物,包括血栓素A₂(TXA₂,一种血管收缩药)和前列环素(PGI₂,一种血管扩张药)。Oviedo PJ等^[25]同时观察黄体酮与甲羟孕酮对内皮细胞TXA₂和PGI₂生成的影响,结果显示,通过PR的介导,黄体酮与甲羟孕酮均能在24 h后降低血管内皮细胞TXA₂释放,但不改变血栓素合成酶或增强前列环素合成酶的基因和蛋白表达。

4.3 增加一氧化氮(NO)的合成

NO是一种信使分子,在血管收缩、扩张中起信号作用。Pang Y等^[26]研究发现,黄体酮与内皮细胞膜上的膜孕酮受体(mPRs)具有特异性高亲和力,通过mPRs- α 介导能显著增加内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的活性和eNOS的磷酸化,从而增加NO的合成,促进血管扩张。

此外,黄体酮能作用于 β 受体,在一定程度上能松弛血管平滑肌;化学结构决定其具有醛固酮拮抗药作用,能促进尿钠排泄。因此理论上在应用黄体酮时,不可忽略其协同降压的作用,但目前没有证据证明是否该效应与剂量呈正相关。

5 在泌尿系统的研究及应用

5.1 治疗肾绞痛和尿路结石

黄体酮治疗肾绞痛和尿路结石被临床广泛应用。临床已有将黄体酮分别与山莨菪碱、非甾体抗炎药、阿片类止痛药等药物联合治疗肾绞痛,查询文献共有4 200多例肾绞痛患者经治疗后均取得了满意的止痛效果;与“祛瘀利排方”中西医结合,查询文献共有1 500多例尿路结石患者经治疗后取得良好的排石效果。在黄体酮单用治疗效果方面,杨丽报道^[27],临床治疗时观察到黄体酮具有显著的持久止痛作用,一般用药后30 min大多数肾绞痛缓解,继续用药能预防肾绞痛发作,或明显减轻疼痛。李莉莉等^[28]报道,40例输尿管结石患者单用黄体酮(每次20 mg,肌肉注射,每天2次,5 d为1个疗程,1~3个疗程)治疗总有效率达95%。王平等^[29]报道,黄体酮治疗输尿管结石的总有效率为91.43%,高于传统使用山莨菪碱治疗者(80%)($P<0.01$)。黄体酮在治疗肾绞痛及尿路结石的作用机制主要有:一方面,作用于 β 受体,使输尿管平滑肌松弛,对抗前列腺素,从而解痉止痛;另一方面,对交感神经活动有抑制作用,减少肾、输尿管交感传入纤维的痛觉冲动而发挥镇痛作用。其具有的双重作用使其镇痛强度更大、作用时间更加持久。此外,黄体酮有溶质性利尿作用,使尿量增加、尿流量加大,有利于结石排出。因此,笔者认为在治疗肾绞痛或输尿管结石中,黄体酮具有镇痛和排石的双重效果,可以作为首选方案,既能防止掩盖急腹症症状,又能避免出现诸如山莨菪碱的口干、脸红及视物模糊,非甾体抗炎药导致的胃肠道溃疡以及阿片类止痛药的成瘾性等常见不良反应。

5.2 泌尿系统操作的辅助作用

张勇^[30]报道,山莨菪碱、硝苯地平、黄体酮等治疗肾绞痛的

低张药物能松弛输尿管平滑肌,减缓造影剂的排泄,可以缩短静脉尿路造影显影的自然进程,缩短检查时间。笔者认为黄体酮的口服剂型可使患者的依从性良好,可以避免山莨菪碱常见的口干、脸红症状以及舌下含服硝苯地平可能出现的快速低血压情况。朱悦萍等^[31]将526例手术患者随机分为观察组272例(黄体酮注射液润滑导尿管)与对照组254例(无菌液状石蜡棉球润滑导尿管),结果显示,与液状石蜡比较,黄体酮注射液作为导尿管润滑剂,导尿舒适度更高,尿道损伤明显减少($P<0.05$)。黄体酮注射液具有无菌特点,能减少各种污染几率;溶剂是精制茶油,润滑性强,在空气中稳定;尿道黏膜几乎没有吸收黄体酮的功能。

6 在男性生殖系统的研究及应用

6.1 增强精子活力

黄体酮是一种哺乳动物精子生理性激动药,卵子周围细胞释放的黄体酮在输卵管内刺激精子细胞,能调节其鞭毛的运动,并显著诱导精子发生顶体反应(AR)^[32-33]。精子内存在着Ca²⁺、Na⁺、K⁺等诸多离子,与精子的各种生理活动密切相关,其中Ca²⁺的内流和细胞内Ca²⁺浓度变化在精子发生、成熟、获能等过程中发挥着重要作用。杨明等^[34]将28例健康男性志愿者随机分成4组:空白组(磷酸盐缓冲液)6例、黄芪注射液组7例、丹参注射液组7例、黄体酮注射液组8例,取适量精液与上述各组等量的高、中、低3种浓度溶液分别混匀,箱浴30 min后经过特殊试剂处理,应用流式细胞仪及激光共聚焦测定精子内Ca²⁺浓度。结果显示,黄体酮注射液组20、10、5 mg/ml 3种浓度混合液中,精子内Ca²⁺的荧光强度均明显强于空白组($P<0.05$),说明黄体酮能促进Ca²⁺内流,并能使细胞内Ca²⁺浓度增加。其机制在于:鞭毛上的一种名为“精子超活化结构蛋白(CatSper)”的通道能介导黄体酮诱导的Ca²⁺进入人类精子中^[35]。然而,该研究目前仅限于体外,应用于体内治疗还存在给药时间、剂量、疗程、抗雄性激素及个体差异等问题,需要进一步研究及论证。

6.2 治疗前列腺增生症

黄体酮是抗雄性激素药,通过负反馈抑制睾丸的功能,减少双氢睾酮的生成,使前列腺体积缩小^[36]。但由于停药后尿路症状易复发,目前已基本不单用。笔者认为,黄体酮仅针对前列腺体积增大一个诱因,并没有解除前列腺包膜和腺体内平滑肌纤维张力所导致动力性梗阻。因此,除了培养良好的生活习惯和必要时抗感染治疗外,应联合高选择性 α 受体阻滞药(如坦洛新、萘哌地尔)作用于尿道、膀胱颈和前列腺平滑肌的 α_1 受体,从而降低尿道内压,改善排尿困难症状。

7 结语

综上所述,从药物化学结构及PR分子生物学机制出发,黄体酮在女性经期及孕期疾病之外的广阔医学领域得到了重新定位,有着独特的临床效果和良好的研究前景。国内外在“中枢神经系统和男性生殖”方面均较为重视,国内还侧重于“泌尿系统”的应用,而国外则在“心血管系统”方面的研究取得进展。目前黄体酮在妇产科外的研究,除治疗肾绞痛和尿路结石得到了临床广泛应用,以及围绕神经保护作用进行临床Ⅲ期试验外,其他作用仍处于动物或体外模型的研究阶段。相信随着医学技术的快速发展,黄体酮在妇产科外的临床应用所要获得的治疗期望与可能出现的不良反应之间的权衡、剂量与疗程的选择等问题都将逐步得到充分评价和解决,或能从更深层次的基因组学上寻求新的突破。

参考文献

- [1] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南[M]. 2版. 重庆: 重庆出版社, 2014: 1 147.
- [2] Barha CK, Ishrat T, Epp JR, *et al.* Progesterone treatment normalizes the levels of cell proliferation and cell death in the dentate gyrus of the hippocampus after traumatic brain injury[J]. *Exp Neurol*, 2011, 231(1): 72.
- [3] Guennoun R, Labombarda F, Deniselle MCG, *et al.* Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: response to injury and implication for neuroprotection[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.09.001.
- [4] Zhao YZ, Zhang M, Liu HF, *et al.* Progesterone is neuroprotective by inhibiting cerebral edema after ischemia[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(7): 1 076.
- [5] 肖国民, 危静, 吴正虎, 等. 孕酮治疗急性重型颅脑损伤疗效和作用机制的临床研究[J]. 中华外科杂志, 2007, 45(2): 106.
- [6] 陆林其, 盛罗平, 李季林, 等. 黄体酮对重度颅脑损伤患者血清 TNF- α 、IL-1 β 和预后的影响[J]. 创伤外科杂志, 2012, 14(2): 157.
- [7] Singh M, Su C. Progesterone, BDNF and neuroprotection[J]. *Neuroscience*, 2013, doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.056.
- [8] Robertson CL, Fidan E, Stanley RM, *et al.* Progesterone for neuroprotection in pediatric traumatic brain injury[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015, 16(3): 236.
- [9] 刘鹏鸥. 脑梗死 29 例患者神经血管单元的损伤及黄体酮的干预研究[J]. 医药论坛杂志, 2015, 36(1): 94.
- [10] Orr PT, Lewis MC, Frick KM. Dorsal hippocampal progesterone infusions enhance object recognition in young female mice[J]. *Pharmacology Biochem Behav*, 2009, 93(2): 177.
- [11] 汪自欣, 宋兴荣. 背侧海马注射 Etonogestrel、Progesterone 对痴呆大鼠学习记忆能力的影响和机制[C]//2012 中国长江医学论坛: 麻醉学与医学发展暨江苏省第十七次麻醉学学术会议、2012 年全国小儿麻醉学术年会论文集汇编. 南京: 江苏省医学会, 2012: 458.
- [12] 余洪俊. 黄体酮对多发性硬化的治疗作用及相关机制的初步研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2008: 13.
- [13] 刘萍萍. 周期性精神病[J]. 中国医药指南, 2011, 9(21): 55.
- [14] 余健民, 卜秀玉, 吴平凡. 黄体酮治疗肺心病呼吸衰竭疗效的初步观察[J]. 医学研究通讯, 2003, 32(9): 25.
- [15] 商云逸, 胡海波, 王秀. 黄体酮治疗煤矿尘肺肺心病的临床研究[J]. 中国医学创新, 2011, 8(21): 3.
- [16] 庞义新, 李伟, 夏文波. 黄体酮联合低分子肝素钠治疗 COPD 高凝状态并 II 型呼吸衰竭的临床研究[J]. 中国医学创新, 2013, 10(20): 51.
- [17] 庄淑娴, 吴佳滨. 黄体酮在妇科领域外的应用[J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(24): 98.
- [18] 郭新宁, 杨丽萍. 综合疗法治疗月经性哮喘 22 例临床分析[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(23): 80.
- [19] 刘显华. 黄体酮治疗顽固性肝硬化腹水 16 例[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2009, 21(2): 118.
- [20] 曹伟. 黄体酮、多巴胺与速尿联合治疗肝硬化顽固性腹水 42 例[J]. 中国实用医药, 2011, 6(33): 175.
- [21] 浦江, 崔立红, 刘超群, 等. 黄体酮对腹部开放伤海水浸泡大鼠肠道黏膜的保护作用研究[J]. 中国急救医学, 2012, 32(7): 635.
- [22] 蔡云生. 胆囊泥沙样结石的临床非手术治疗分析[J]. 当代医学, 2011, 17(12): 82.
- [23] 罗宏志, 王弘毅, 刘伟, 等. 内皮细胞表达孕酮受体的分子生物学证据[J]. 生殖医学杂志, 1997, 6(1): 29.
- [24] Otsuki M, Saito H, Xu X, *et al.* Progesterone, but not medroxyprogesterone, inhibits vascular cell adhesion molecule-1 expression in human vascular endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(2): 243.
- [25] Oviedo PJ, Sobrino A, Novella S, *et al.* Progestogens reduce thromboxane production by cultured human endothelial cells[J]. *Climacteric*, 2011, 14(1): 41.
- [26] Pang Y, Dong J, Thomas P. Progesterone increases nitric oxide synthesis in human vascular endothelial cells through activation of membrane progesterone receptor- α [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308(10): 899.
- [27] 杨丽. 黄体酮治疗肾绞痛的临床应用[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(6): 68.
- [28] 李莉莉, 江伟, 王水勇. 黄体酮治疗尿路结石的临床观察[J]. 中外医学研究, 2011, 9(26): 23.
- [29] 王平, 肖昌录, 陈荟旭, 等. 黄体酮与消旋山莨菪碱治疗输尿管结石的疗效比较[J]. 中国药房, 2011, 22(12): 1 094.
- [30] 张勇. 低张药物在静脉尿路造影诊断输尿管结石的应用价值[J]. 吉林医学, 2012, 33(35): 7 726.
- [31] 朱悦萍, 姜文美, 吴金华, 等. 黄体酮注射液作为润滑剂在留置导尿管中的临床应用价值[J]. 现代实用医学, 2011, 23(2): 221.
- [32] Servin-Vences MR, Tatsu Y, Ando H, *et al.* A caged progesterone analog alters intracellular Ca²⁺ and flagellar bending in human sperm[J]. *Reproduction*, 2012, 144(1): 101.
- [33] Jiang T, Qin Y, Ye T, *et al.* Correlation analysis of the progesterone-induced sperm acrosome reaction rate and the fertilisation rate in vitro[J]. *Andrologia*, 2015, 47(8): 945.
- [34] 杨明, 朱首伦, 陈经宝, 等. 不同浓度黄芩、丹参、黄体酮注射液对精子内 Ca²⁺ 作用研究[J]. 中国男科学杂志, 2011, 25(3): 13.
- [35] Strünker T, Goodwin N, Brenker C, *et al.* The CatSper channel mediates progesterone-induced Ca²⁺ influx in human sperm[J]. *Nature*, 2011, doi: 10.1038/nature09769.
- [36] 梅祥, 陈金书. 黄体酮治疗慢性前列腺增生症 15 例[J]. 苏州医学院学报, 2000, 20(8): 729.

(收稿日期: 2015-09-23 修回日期: 2016-01-19)

(编辑: 余庆华)