

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.21.020

参茸保胎丸联合烯丙雌醇治疗先兆流产临床研究*

王月兰,刘旭静

(河北省第七人民医院·河北中医学院第二附属医院,河北 定州 073000)

摘要:目的 探讨参茸保胎丸联合烯丙雌醇治疗先兆流产的临床疗效,以及对患者子宫血流动力学和血清生殖激素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。方法 选取医院2019年6月至2021年6月收治的先兆流产患者120例,按随机数字表法分为观察组与对照组,各60例。对照组口服烯丙雌醇片治疗,观察组在此基础上口服参茸保胎丸治疗,连续治疗2周。结果 观察组保胎有效率为95.00%,显著高于对照组的83.33%($P < 0.05$)。治疗后,两组患者阴道出血(包括时间、量和色质)、小腹疼痛或坠胀、腰酸胀痛症状评分均显著低于治疗前($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者子宫螺旋动脉血流动力学参数[阻力指数(RI)、搏动指数(PI)和收缩期峰值流速与舒张末期流速比值(S/D)]均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清生殖激素[人绒毛膜促性腺激素 β 亚基(β -HCG)、孕酮(P)]水平均显著升高($P < 0.05$),且观察组显著高于对照组($P < 0.05$);血清TNF- α ,IL-6,VEGF水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(5.00%比3.33%, $P > 0.05$)。结论 参茸保胎丸联合烯丙雌醇治疗先兆流产保胎效果显著,能安全有效地缓解症状,显著改善子宫螺旋动脉血流动力学参数、升高体内生殖激素水平及下调血清中TNF- α ,IL-6,VEGF的表达。

关键词:先兆流产;参茸保胎丸;烯丙雌醇;子宫螺旋动脉;血流动力学;炎症因子;血管内皮生长因子

中图分类号:R969.4;R2-031

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)21-0085-04

Clinical Study of Shenrong Baotai Pills Combined with Allylestrenol in the Treatment of Threatened Abortion

WANG Yuelan, LIU Xujing

(The Seventh People's Hospital of Hebei Province · The Second Affiliated Hospital of Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Dingzhou, Hebei, China 073000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Shenrong Baotai Pills combined with allylestrenol in the treatment of threatened abortion, and its effect on the uterine hemodynamics and levels of serum reproductive hormone, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and vascular endothelial growth factor (VEGF) of patients. **Methods** A total of 120 patients with threatened abortion admitted to the hospital from June 2019 to June 2021 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 60 cases in each group. The patients in the control group were treated with Allylestrenol Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group were treated with Shenrong Baotai Pills orally. Both groups were treated continuously for two weeks. **Results** The effective rate of prevent miscarriage in the observation group was 95.00%, which was significantly higher than 83.33% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of symptoms such as vaginal bleeding (including time, amount and color), pain or swelling of lower abdomen, soreness and swelling of waist in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the hemodynamic parameters of uterine spiral artery such as resistance index (RI), pulsatility index (PI) and the ratio of peak systolic velocity to end-diastolic velocity (S/D) in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum reproductive hormones such as β subunit of human chorionic gonadotropin (β -HCG) and progesterone (P) in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum TNF- α , IL-6 and VEGF in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (5.00% vs. 3.33%, $P > 0.05$). **Conclusion** Shenrong Baotai Pills combined with allylestrenol is effective and safe in the treatment of threatened abortion, which can relieve symptoms, improve the hemodynamic parameters of uterine spiral artery, increase the reproductive hormone levels *in vivo* and downregulate the expression levels of TNF- α , IL-6 and VEGF in serum.

Key words: threatened abortion; Shenrong Baotai Pills; allylestrenol; uterine spiral artery; hemodynamics; inflammatory factor; vascular endothelial growth factor

先兆流产典型临床表现为少量阴道流血、小腹疼痛或坠胀、腰酸胀痛等^[1]。其特点是子宫大小与停经周数相符、宫口未开、胎膜未破及无妊娠物排出,妊娠有望继续。因此,选择恰当的治疗方式对于改善妊娠结局

*基金项目:河北省中医药类科研计划项目[2021212]。

第一作者:王月兰,女,大学本科,副主任医师,研究方向为妇产科学,(电子信箱)zxm1230727@163.com。

有重要意义。目前,孕激素是临床治疗先兆流产的首选方法,烯丙雌醇是常用保胎药^[2]。由于先兆流产的发病机制复杂,单纯孕激素补充治疗的疗效仍有较大提升空间。先兆流产属中医学“胎动不安”“胎漏”等范畴,其发生与母体肝肾不足、气血亏虚等病因病机密切相关。参茸保胎丸为纯中药制剂,有滋养肝肾、补血安胎功效,主治肝肾不足、气血亏虚型先兆流产^[3]。既往研究显示,先兆流产的发生、发展与子宫血流动力学及血清生殖激素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达水平有关^[4-6]。本研究中探讨了参茸保胎丸联合烯丙雌醇治疗先兆流产的临床疗效及安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合先兆流产诊断标准^[7];首次妊娠且为单胎;年龄20~35岁,孕周5~8周;男方精液常规检查正常;入组前无保胎治疗史;本研究经我院医学伦理委员会同意,患者自愿签署知情同意书。

排除标准:合并子宫器质性病变或子宫发育异常;伴有重要脏器(心、肺、肝、肾等)功能不全;夫妻双方染色体异常;近期有感染或外伤史;患有精神疾病、内分泌疾病或自身免疫性疾病等其他疾病;对参茸保胎丸或烯丙雌醇中任何成分过敏;生殖道畸形。

病例选择与分组:选取我院2019年6月至2021年6月收治的先兆流产患者120例,按随机数字表法分为观察组与对照组,各60例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s, n = 60$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 60$)

组别	年龄(岁)		孕周(周)		阴道出血时间(d)	
	范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$
观察组	21~35	28.64 \pm 4.53	5~8	6.68 \pm 1.87	1~7	4.21 \pm 1.02
对照组	22~34	28.09 \pm 4.04	5~8	6.34 \pm 1.62	1~7	4.48 \pm 1.08
<i>t</i> 值	0.702		1.064		1.408	
<i>P</i> 值	0.484		0.289		0.162	

1.2 方法

两组患者均予相同的基础干预,包括心理疏导、补充叶酸、避免劳累及剧烈运动、卧床休息、饮食调整、禁止性生活。对照组患者口服烯丙雌醇片(常州四药制药有限公司,国药准字H20113293,批号分别为20190403,20200507,规格为每片5mg),每日1片,每日3次。在对照组治疗基础上,观察组患者口服参茸保胎丸(广东宏兴集团股份有限公司宏兴制药厂,国药准字Z44022592,批号分别为B190306,B200607,规格为每瓶60g),每次15g,每日2次。两组均连续治疗2周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)主要症状量化标准^[8]。采取4级评分法评价患者的主要症状,即阴道出血(包括时间、量和色质)、小腹疼痛或坠胀、腰酸胀痛,分级量化。2)采用iU22型彩色多普勒超声诊断仪(荷兰Philips公司)及其配套探头(频率为5.0MHz)探查患者子宫肌层内深入胎盘基底部的子宫螺旋动脉,记录血流动力学参数,包括阻力指数(RI)、搏动指数(PI)及收缩期峰值流速与舒张末期流速比值(S/D),取3次平均值,以上操作均由同一位技术熟练的医师完成。3)用真空采血管抽取患者的肘静脉血5mL,室温下静置1h后离心(转速为3000r/min,半径为15cm)10min,分离血清,立即分装,-20℃冻存待检;采用ARCHITECT-i2000SR型全自动免疫分析仪(美国雅培公司)及其配套试剂测定血清人绒毛膜促性腺激素 β 亚基(β -HCG);采用MAGLIMI-X8型全自动化学发光免疫分析仪(深圳市新产业生物医学工程股份有限公司)及其配套试剂(化学发光法)检测孕酮(P)和IL-6水平;采用ST-360型酶标仪(上海科华生物股份有限公司)检测血清TNF- α 和VEGF水平,试剂盒(酶联免疫吸附法)均购自上海臻科生物;操作均按说明书进行。4)记录药品不良反应发生情况,包括恶心和头痛。

疗效判定:有效,治疗后阴道出血停止,腰酸胀痛、小腹疼痛或坠胀等症状有所减轻,B超提示胚胎存活且发育基本正常;无效,治疗后阴道出血未止或增多,腰酸胀痛、小腹疼痛或坠胀等症状无减轻或有加重,甚至排出妊娠物,B超提示胚胎发育不良或停止发育。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组内和组间两两相比分别行配对与独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。观察组保胎有效率为95.00%,显著高于对照组的83.33%($\chi^2 = 4.227, P = 0.040$)。对照组出现头痛、恶心各1例,不良反应发生率为3.33%(2/60);观察组出现头痛1例,恶心2例,不良反应发生率为5.00%(3/60)。组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者均未发生其他严重不良事件。

3 讨论

现代医学认为,先兆流产的发生与内分泌因素、母体因素、免疫因素、环境因素、遗传相关因素(基因突变、染色体异常)等密切相关。孕激素补充是临床防治先兆流产的常用手段。一项Meta分析显示,先兆流产患者使用孕激素可降低流产率[RR = 0.73,95%CI(0.59, 0.92)]^[9],且口服孕激素在降低流产风险与提高胚胎存

表2 两组患者主要症状评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 60$)

Tab. 2 Comparison of main symptom scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 60$)

组别	时间	阴道出血			小腹疼痛 或坠胀	腰酸胀痛
		时间	量	色质		
观察组	治疗前	1.54 ± 0.40	2.02 ± 0.51	1.84 ± 0.45	2.15 ± 0.54	1.93 ± 0.47
	治疗后	0.25 ± 0.06 [#]	0.34 ± 0.07 [#]	0.29 ± 0.06 [#]	0.35 ± 0.09 [#]	0.38 ± 0.08 [#]
	t值	22.552	23.077	24.142	23.249	22.989
	P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组	治疗前	1.63 ± 0.48	2.15 ± 0.62	1.95 ± 0.53	2.23 ± 0.59	2.03 ± 0.55
	治疗后	0.46 ± 0.10	0.58 ± 0.13	0.64 ± 0.16	0.71 ± 0.18	0.56 ± 0.14
	t值	16.873	17.525	16.732	17.424	18.315
	P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$ 。表3和表4同。

Note: Compared with those in the control group after treatment, [#] $P < 0.05$ (for Tab. 2 - 4).

表3 两组患者子宫螺旋动脉血流动力学参数比较($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

Tab. 3 Comparison of hemodynamic parameters of uterine spiral artery between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

组别	时间	RI	PI	S/D
观察组	治疗前	0.67 ± 0.15	1.49 ± 0.18	5.48 ± 1.29
	治疗后	0.49 ± 0.10 [#]	1.27 ± 0.11 [#]	4.36 ± 1.10 [#]
	t值	7.060	7.374	4.671
	P值	0.000	0.000	0.000
对照组	治疗前	0.69 ± 0.16	1.53 ± 0.20	5.63 ± 1.37
	治疗后	0.55 ± 0.13	1.38 ± 0.15	4.97 ± 1.21
	t值	4.802	4.243	2.553
	P值	0.000	0.000	0.012

表4 两组患者血清生殖激素和炎性因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

Tab. 4 Comparison of levels of reproductive hormones and inflammatory factors in serum between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 60$)

组别	时间	β -HCG(U/L)	P(nmol/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	VEGF(ng/L)
观察组	治疗前	10 263.90 ± 2 150.12	50.45 ± 9.28	154.07 ± 27.44	23.58 ± 5.39	194.42 ± 45.38
	治疗后	19 548.40 ± 3 487.13 [#]	86.35 ± 10.64 [#]	61.31 ± 15.69 [#]	16.84 ± 3.27 [#]	54.36 ± 12.74 [#]
	t值	16.025	17.980	20.751	7.560	21.012
	P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组	治疗前	9 985.77 ± 2 216.42	51.52 ± 8.87	148.39 ± 25.98	24.76 ± 6.10	188.29 ± 48.27
	治疗后	15 276.13 ± 3 634.70	65.68 ± 12.29	75.68 ± 19.73	20.35 ± 4.18	75.62 ± 17.58
	t值	8.787	6.606	15.760	4.217	15.508
	P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

活率方面更具优势,故口服孕激素是先兆流产患者的优先选择。烯丙雌醇是常用口服孕激素,可通过增强绒毛膜活性,促进内源性P及HCG的分泌,促进功能不佳的胎盘正常化、增强胎盘内分泌功能、拮抗前列腺素所致的子宫收缩和降低母体血中催产素水平等途径维持妊娠。同时,烯丙雌醇的生理作用是天然孕激素P的数倍,且无雌、雄激素样作用,对肾上腺和性腺亦无抑制

作用^[10]。可见,烯丙雌醇是先兆流产患者孕激素补充治疗时较理想的药物。但单用烯丙雌醇的保胎作用仍较有限,故有必要继续探寻在保胎方面更具优势的安全可行的临床治疗方案。

中医认为,先兆流产的主要病机是冲任损伤、胎元不固,常见病因是肾虚、血热及气血虚弱,治疗应以补肾安胎为大法,辅以清热凉血、益气养血和滋阴固冲之法。参茸保胎丸为复方中成药,主要是由党参、菟丝子、茯苓、黄芩、阿胶、续断、杜仲等23味药材经现代制药工艺精制而成,能起到补益肝肾、滋阴清热、养血安胎、止血安胎及固冲安胎等功效,正中病机。现代药理学研究显示,续断-菟丝子药对可通过抑制子宫收缩、改善子宫内腔容受性与子宫血流、调控母体辅助性T细胞1型/2型(Th₁/Th₂)免疫平衡、抗氧化、维持内环境稳态等发挥维持妊娠的作用^[11];茯苓多糖可通过调节复发性流产模型小鼠子宫组织辅助性T细胞17型(Th17)/调节性T细胞(Treg)免疫平衡,降低胚胎丢失率^[12];杜仲可通过提高母胎免疫耐受、抗氧化、改善血管内皮功能、补充微量元素、抑制子宫自主收缩等多靶点的作用,达到保胎效果^[13]。既往研究显示,先兆流产患者在常规西药治疗基础上加用参茸保胎丸治疗的疗效确切,有利于提高孕期体内生殖激素水平,且副作用轻微^[14]。本研究结果显示,观察组保胎有效率显著高于对照组,治疗后的主要症状积分较同期对照组均显著更低,且两组药物副反应均少而轻微。提示参茸保胎丸联合烯丙雌醇治疗先兆流产安全、可行、有效。

妊娠早期子宫动脉血流灌注变化直接影响胚胎的发育,若灌注不足,可导致胚胎停止发育等不良妊娠结局^[15]。子宫螺旋动脉作为子宫动脉的终末分支,是供给胚胎生长发育所需营养的重要血管。正常情况下,随着妊娠的进行,子宫螺旋动脉的RI,PI,S/D均呈降低趋势,当发生先兆流产时,患者上述指标水平均显著高于正常妊娠者,血流呈现高阻型,直接减少母体对胎儿的血流、氧气和营养物质的供应,不利于妊娠的维持,严重时引发流产。同时,妊娠的维持也依赖于体内生殖激素水平,其中 β -HCG是一种由胚胎滋养细胞分泌的糖蛋白激素,能促使月经黄体生长成为妊娠黄体、抑制淋巴细胞的免疫活性、增加甾体激素的分泌,从而参与正常妊娠的建立与维持;P作为甾体激素,具有为孕卵提供营养、促进子宫内膜发育及拮抗早期胚胎着床后的子宫平滑肌收缩等作用,是保证正常妊娠得以维持的重要原因^[16]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的子宫螺旋动脉RI,PI,S/D的降低作用及血清 β -HCG和P水平的升高作用均较对照组更显著,说明参茸保胎丸联合烯丙雌醇对先兆流产患者子宫螺旋动脉血流动力学状态和体内生殖激素水平的改善效果比单用烯丙雌

醇更显著。阿胶具有改善子宫动脉血供及子宫内膜容受性等作用,利于保胎、养胎^[17]。菟丝子中黄酮可能通过促进绒毛组织分泌HCG、刺激体内孕激素分泌、改善螺旋动脉内皮损伤和抑制螺旋动脉血栓形成等方式维持正常妊娠^[18]。进一步改善子宫螺旋动脉血流动力学参数及体内生殖激素水平可能是在烯丙雌醇治疗基础上加用参茸保胎丸治疗先兆流产实现增效的重要原因。

TNF- α , IL-6, VEGF可能参与了先兆流产的发生、发展^[19-20]。TNF- α 可能通过促进趋化因子IL-8的合成和分泌、诱导中性粒细胞和巨噬细胞向胎盘组织定向迁移和集聚等方式,干扰胚胎和胎盘的生长发育,进而导致流产。IL-6作为体内复杂细胞因子网络中的关键因子,可能通过促进前列腺素(PG)的合成,放大由TNF- α 所致的PG的分泌,来增加流产风险;还可通过诱导B细胞分化并促进抗体分泌,增强自然杀伤细胞对蜕膜细胞的杀伤活性和降低滋养细胞侵袭能力,造成胎盘形成异常;可通过刺激羊膜及蜕膜细胞分泌PG,诱发宫缩,引起流产。VEGF在受精卵着床、胚胎发育及正常妊娠维持方面具有重要作用,在正常妊娠情况下母体血中VEGF的表达水平较低,但在低氧或缺氧环境下,绒毛膜滋养细胞和纤维细胞会大量分泌VEGF,血中VEGF水平可作为临床预测先兆流产发生和结局的敏感指标。本研究结果显示,观察组对血清TNF- α , IL-6, VEGF水平的降低作用较对照组更显著,提示参茸保胎丸联合烯丙雌醇能进一步抑制先兆流产患者体内的炎症反应,有利于保胎成功。动物实验发现,黄芩苷可能通过抑制子宫内膜巨噬细胞浸润、调控Toll样受体4/核因子- κ B信号通路的活性,降低母胎界面的免疫炎症反应,从而防止流产发生^[21]。进一步下调血中TNF- α 和IL-6的表达水平可能是参茸保胎丸联合烯丙雌醇治疗先兆流产、提高保胎有效率的另一关键原因。

综上所述,参茸保胎丸联合烯丙雌醇治疗先兆流产疗效确切,能安全、有效缓解症状,提高保胎效果,进一步改善子宫螺旋动脉血流动力学参数,升高体内生殖激素水平,下调血清中TNF- α , IL-6, VEGF的表达。

参考文献

[1] KARADAG C, YOLDEMIR T, DEMIRCAN S, et al. The effects of progesterone treatment on nuchal translucency in women with threatened miscarriage [J]. J Obstet Gynaecol, 2021, 41(4): 601-604.

[2] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 孕激素维持妊娠与黄体支持临床实践指南[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(2): 95-105.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1227.

[4] OKU NT, GURBUZ T. The effect of uterine and spiral artery Doppler velocimetry in predicting miscarriage in threatened

miscarriage patients[J]. J Surg Med, 2021, 5(4): 376-379.

[5] KADAM VK, AGRAWAL S, SAXENA P, et al. Predictive value of single serum progesterone level for viability in threatened miscarriage[J]. J Obstet Gyn India, 2019, 69(345): 1-5.

[6] MADUKA IC, UZOH CT. Serum levels of pro and anti-inflammatory cytokines in threatened miscarriage in pregnant women within Owerri metropolis, Nigeria[J]. World J Adv Res Rev, 2020, 7(2): 17-24.

[7] 曹泽毅. 中华妇产科学(上册)[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 462-463.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 253-258.

[9] LI L, ZHANG Y, TAN H, et al. Effect of progestogen for women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis[J]. BJOG, 2020, 127(9): 1055-1063.

[10] 张春萍, 刘桂莹, 刘永艳, 等. 固肾安胎丸联合烯丙雌醇治疗先兆流产的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(5): 893-897.

[11] 王 岚, 张晓东. 基于网络药理学探究续断-菟丝子药对对复发性流产的作用机制[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(7): 158-161.

[12] 叶彬彬, 黄维洁. 茯苓多糖对复发性流产小鼠细胞免疫及妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(11): 1736-1741.

[13] 肖黎明, 王程荣, 冯 欣, 等. 杜仲安胎的研究进展[J]. 环球中医药, 2020, 13(12): 2189-2192.

[14] 韩荣慧, 张 玲. 参茸保胎丸联合间苯三酚及地屈孕酮片治疗先兆流产的疗效观察[J]. 天津药学, 2018, 30(4): 30-32.

[15] 吴 丹, 楼叶琳. 经阴道超声检测黄体及子宫螺旋动脉血流用于诊断早孕流产的临床价值[J]. 中华全科医学, 2021, 19(5): 830-832.

[16] TAN TC, KU CW, KWEK LK, et al. Novel approach using serum progesterone as a triage to guide management of patients with threatened miscarriage: a prospective cohort study [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 9153.

[17] 韩露秋, 周惠芳, 王小兰. 阿胶在安胎中的临床运用[J]. 吉林中医药, 2020, 40(2): 238-241.

[18] 刘 倩, 田元春, 宾 彬, 等. 菟丝子黄酮对生殖系统的保护作用研究进展[J]. 中医药导报, 2020, 26(12): 148-151.

[19] 冯晓玲, 蒋莎, 陈 璐, 等. 补肾健脾法对PCOS-IR先兆流产者血清IL-6、TNF- α 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1): 423-426.

[20] 郑博弘, 刘少芬, 王红霞, 等. 动态联合监测血清胰岛素样生长因子-II、血管生成素-1、缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮细胞生长因子预测早期妊娠结局的价值[J]. 医疗装备, 2019, 32(18): 3-4.

[21] 焦 伟, 崔红梅, 霍叶琳, 等. 黄芩苷调控活化Toll样受体4/核因子- κ B信号通路对复发性流产小鼠的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(6): 846-849.

(收稿日期: 2021-09-23; 修回日期: 2022-03-10)