

## 孕康颗粒联合阿司匹林和低分子肝素钠治疗复发性流产的临床研究

季清云<sup>1</sup>, 张丽<sup>1</sup>, 申小静<sup>1\*</sup>, 李永乐<sup>1</sup>, 郭伟光<sup>1</sup>, 周艳艳<sup>2</sup>

1. 河南省生殖健康科学技术研究院, 国家卫生健康委员会出生缺陷预防重点实验室, 河南省人口缺陷干预技术研究重点实验室, 河南 郑州 450002
2. 河南省中医院, 河南 郑州 450000

**摘要:** **目的** 探讨孕康颗粒联合阿司匹林及低分子肝素钠治疗复发性流产的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 1 月—2020 年 6 月于河南省生殖妇产医院就诊的 108 例复发性流产患者为研究对象, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 54 例。对照组口服阿司匹林肠溶片, 100 mg/次, 1 次/d, 同时皮下注射低分子肝素钠注射液, 3 200 IU/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服孕康颗粒, 1 袋/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 10 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者激素雌二醇 (E<sub>2</sub>)、孕酮 (P) 和人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 水平, 凝血-纤溶系统指标凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血酶原时间 (APTT)、血清纤溶酶原激活抑制剂 1 (PAI-1) 水平和组织型纤溶酶原激活剂 (t-PA), 细胞因子白细胞介素-17 (IL-17)、白细胞介素-23 (IL-23)、转化生长因子-β (TGF-β) 和白细胞介素-10 (IL-10) 水平。**结果** 治疗后, 与对照组相比, 治疗组临床有效率显著提高, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 E<sub>2</sub>、P 及 HCG、PT、APTT 及 TGF-β 和 IL-10 水平均显著升高 ( $P < 0.05$ ), 而 IL-17、PAI-1 和 IL-23 水平显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组这些指标水平明显好于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 孕康颗粒联合阿司匹林及低分子肝素钠治疗复发性流产的临床疗效显著且安全性高, 其中机制可能与改善复发性流产患者的激素水平、凝血-纤溶系统及调节 Th17/Treg 细胞失衡有关。

**关键词:** 孕康颗粒; 阿司匹林肠溶片; 低分子肝素钠注射液; 复发性流产; 凝血功能; 激素; Th17/Treg 失衡

**中图分类号:** R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)08 - 1808 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.08.022

## Clinical study on Yunkang Granules combined with aspirin and low molecular weight heparin sodium in treatment of recurrent abortion

JI Qing-yun<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>1</sup>, SHEN Xiao-jing<sup>1</sup>, LI Yong-le<sup>1</sup>, GUO Wei-guang<sup>1</sup>, ZHOU Yan-yan<sup>2</sup>

1. Henan Institute of Reproduction Health Science and Technology, NHC Key Laboratory of Birth Defects Prevention, Henan Key Laboratory of Population Defects Prevention, Zhengzhou 450002, China
2. Henan Province Hospital of TCM, Zhengzhou 450002, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Yunkang Granules combined with aspirin and low molecular weight heparin sodium in treatment of recurrent abortion. **Methods** Patients (108 cases) with recurrent abortion in Henan Obstetrics and Gynecology Hospital from January 2019 to June 2021 were randomly divided into control and treatment group, and each had 54 cases. Patients in the control group were *po* administered with Aspirin Enteric-coated Tablets, 100 mg/time, once daily, and they were subcutaneous injected with Low Molecular Weight Heparin Sodium Injection, 3 200 IU/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yunkang Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 10 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the levels of hormone E<sub>2</sub>, P, and HCG, the levels of coagulation-fibrinolysis system indexes PT, APTT and PAI-1, the levels of serum IL-17, IL-23, TGF-α and IL-10 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of E<sub>2</sub>, P, HCG, PT, APTT, TGF-β and IL-10 in two groups were significantly increased, while the levels of IL-17 and IL-23 were

收稿日期: 2022-03-20

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20220268); 河南省基本科研业务费项目 (JBKY2022007)

作者简介: 季清云, 女, 硕士, 研究方向为辅助生殖。E-mail: dr\_jiqy1981@sina.com

\*通信作者: 申小静 E-mail: 779561414@qq.com

significantly decreased in the treatment group ( $P < 0.05$ ), and the level of these indexes in the treatment group was significantly better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Yunkang Granules combined with aspirin and low molecular weight heparin sodium had a significant clinical efficacy and high safety in treatment of recurrent abortion. The therapeutic mechanism may be related to improve the hormone levels, coagulation-fibrinolysis system and regulate the imbalance of Th17/Treg cells in patients with recurrent abortion.

**Key words:** Yunkang Granules; Aspirin Enteric-coated Tablets; Low Molecular Weight Heparin Sodium Injection; recurrent abortion; coagulation function; hormone; Th17/Treg imbalance

复发性流产也称为习惯性流产,是指连续2次及2次以上的自然性流产,属于育龄期妇女常见的妇科疾病之一。复发性流产具体发病机制不清,目前认为染色体异常、母体内分泌紊乱、T淋巴细胞免疫失衡、宫颈解剖及血栓前状态等多种因素均与其发生发展相关<sup>[1]</sup>。近年研究认为<sup>[2]</sup>,妊娠期血液高凝状态易导致子宫胎盘部位血流状态发生改变,当胎盘组织的血液供应下降后引起胚胎缺血缺氧而流产,刘晓菊<sup>[3]</sup>也证实,复发性流产患者在采用阿司匹林联合低分子肝素抗凝治疗后活产率显著升高。研究显示孕康颗粒能显著提高妊娠妇女外周血人绒毛膜促性腺激素(HCG)、雌二醇(E<sub>2</sub>)和孕酮(P)水平而用于治疗复发性流产<sup>[4]</sup>,孕康颗粒是河南省生殖妇产医院常用于治疗复发性流产的复方中药制剂之一,本研究采用孕康颗粒联合阿司匹林及低分子肝素钠治疗复发性流产并取得了良好的治疗效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年1月—2020年6月就诊于河南省生殖妇产医院的复发性流产患者108例作为研究对象。年龄27~35周岁,平均年龄(29.87±4.32)周岁;既往流产次数3~5次,平均流产次数(3.45±0.28)次。

纳入标准:(1)复发性流产诊断符合“复发性流产诊治的专家共识”中标准<sup>[5]</sup>;(2)所有患者均知情同意,自愿加入本研究,并签订知情同意书,且完成随访。排除标准:(1)既往确诊染色体存在异常者、异位妊娠者;(2)短期1个月内服用过保胎药类药物等;(3)合并严重肝肾功能不全、精神障碍性疾病及肿瘤性疾病等;(4)对孕康颗粒及低分子肝素钠药物过敏且难以接受者;(5)失访患者。

### 1.2 药物

孕康颗粒由吉林敖东延边药业股份有限公司生产,规格8g/袋,产品批号180425、190110、191005;阿司匹林肠溶片由Bayer S.p.A公司生产,规格100

mg/片,产品批号180819、190110、191020;低分子肝素钠注射液由ALFASIGMA S.p.A.生产,规格0.3 mL:3200 IUaXa,产品批号180525、190210。

### 1.3 分组和治疗方案

按照随机数字表法将所有研究对象分为对照组和治疗组,每组各54例。对照组年龄27~34周岁,平均年龄(29.15±3.86)岁;既往流产次数3~5次,平均流产次数(3.61±0.14)次;治疗组年龄27~35周岁,平均年龄(30.05±4.12)岁;既往流产次数3~4次,平均流产次数(3.21±0.12)次,两组研究对象在年龄和流产次数等基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

在妊娠4周开始治疗,对照组口服阿司匹林肠溶片,100 mg/次,1次/d,同时皮下注射低分子肝素钠注射液,3200 IU/次,1次/d。治疗组在对照组基础上口服孕康颗粒,1袋/次,3次/d。两组研究对象均连续治疗10周后进行临床疗效评估。

### 1.4 临床疗效评价<sup>[6]</sup>

两组研究对象维持妊娠28周以上并成功分娩定为治愈,本次妊娠未成功定为无效。

总有效率=治愈例数/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 激素水平** 治疗前后均抽取外周静脉血,由河南省生殖妇产医院检验科使用全自动化学发光仪测定E<sub>2</sub>、P及HCG水平。

**1.5.2 凝血-纤溶系统指标** 治疗前后两组凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、血清纤溶酶原激活抑制剂1(PAI-1)和组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)水平由河南省生殖妇产医院检验科采用全自动凝血分析仪测定。

**1.5.3 Th17及Treg细胞相关细胞因子水平** 治疗前后抽取所有研究对象外周静脉血3 mL,离心并获取上清液,两组患者血清中白细胞介素-17(IL-17)、IL-23、转化生长因子-β(TGF-β)和白细胞介素-10(IL-10)水平采用ELISA试剂盒检测,具体操作步骤参考说明书。试剂盒购自于碧云天生物技术

有限公司。

### 1.6 不良反应观察

详细记录两组研究对象治疗期间是否出现胃肠道反应（恶心呕吐）、皮肤过敏反应（皮疹、瘙痒）及神经系统症状（头痛、嗜睡）等。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件处理数据。计量资料符合正态分布，以  $\bar{x} \pm s$  表示，两组间比较采用独立样本  $t$  检验，治疗前后差异采用配对  $t$  检验；计数资料采用频数表示，两组比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，与对照组相比，治疗组总有效率显著升高，两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	54	39	15	72.22
治疗	54	49	5	90.74*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

### 2.2 两组激素水平比较

与治疗前相比，两组治疗后  $E_2$ 、P 和 HCG 水平均显著升高 ( $P < 0.05$ )；且与对照组相比，治疗组  $E_2$ 、P 和 HCG 水平显著升高 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 2.3 两组凝血-纤溶系统指标比较

治疗后，两组 PT 和 APTT 显著升高，PAI-1 降低 ( $P < 0.05$ )；治疗后，与对照组相比，治疗组 PT 和 APTT 显著升高，PAI-1 水平降低 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

表 2 两组  $E_2$ 、P 和 HCG 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on levels of serum  $E_2$ , P and HCG between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	$E_2$ (ng·L <sup>-1</sup> )		P( $\mu$ g·L <sup>-1</sup> )		HCG/(U·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	54	311.24 ± 13.05	415.39 ± 22.25*	8.17 ± 1.29	26.69 ± 3.66*	920.17 ± 30.29	2 416.69 ± 156.66*
治疗	54	313.19 ± 12.84	494.07 ± 21.86*▲	8.69 ± 1.87	35.22 ± 4.45*▲	919.69 ± 32.87	3 015.22 ± 159.45*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组凝血-纤溶系统指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on coagulation-fibrinolysis system indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	PT/s	APTT/s	PAI-1/(U·mL <sup>-1</sup> )	t-PA/(AU·mL <sup>-1</sup> )
对照	54	治疗前	12.86 ± 0.21	29.67 ± 2.58	1.68 ± 0.42	0.68 ± 0.12
		治疗后	14.63 ± 0.56*	32.02 ± 4.14*	1.12 ± 0.15*	0.62 ± 0.15
治疗	54	治疗前	12.91 ± 0.25	30.51 ± 2.36	1.66 ± 0.33	0.71 ± 0.15
		治疗后	15.85 ± 0.43*▲	35.13 ± 5.07*▲	0.70 ± 0.11*▲	0.69 ± 0.23

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.4 两组细胞因子水平比较

与治疗前相比，治疗后，两组 IL-17 和 IL-23 水平显著降低 ( $P < 0.05$ )，TGF- $\beta$  和 IL-10 水平显著升高 ( $P < 0.05$ )；与对照组相比，治疗后，治疗组 IL-17 和 IL-23 水平显著降低 ( $P < 0.05$ )，TGF- $\beta$  和 IL-10 水平显著升高 ( $P < 0.05$ )，见表 4。

### 2.5 两组不良反应比较

治疗期间，两组出现的不良反应主要以恶心、呕吐、头痛及皮肤过敏反应为主，对照组不良反应总发生率为 18.52%，而治疗组不良反应总发生率为

20.37%，两组不良反应总发生率相比差异无统计学意义，见表 5。

## 3 讨论

流产是育龄妇女妊娠时期较为常见的并发症之一，复发性流产发生率为 1%~5%<sup>[7]</sup>。复发性流产不仅严重影响孕妇的婚姻质量及家庭和谐，孕妇还会并发焦虑、抑郁等负性情绪，研究证实复发性流产妇女焦虑及抑郁发生率约为 81.08%、54.05%<sup>[8]</sup>。因此，早期治疗对提高妊娠妇女的身心健康尤其重要。

复发性流产具体病因不清，临床治疗较为困难，

表 4 两组 IL-17、IL-23、TGF- $\alpha$  和 IL-10 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison on levels of serum IL-17, IL-23, TGF- $\alpha$  and IL-10 between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	IL-17/(ng·mL <sup>-1</sup> )	IL-23/(ng·mL <sup>-1</sup> )	TGF- $\beta$ /(ng·mL <sup>-1</sup> )	IL-10/(ng·mL <sup>-1</sup> )
对照	54	治疗前	70.86 $\pm$ 11.21	165.27 $\pm$ 14.58	15.68 $\pm$ 2.62	7.85 $\pm$ 1.23
		治疗后	60.63 $\pm$ 8.14*	95.69 $\pm$ 9.64*	28.42 $\pm$ 5.35*	10.34 $\pm$ 2.33*
治疗	54	治疗前	70.91 $\pm$ 10.25	167.55 $\pm$ 13.36	15.56 $\pm$ 2.73	8.05 $\pm$ 1.75
		治疗后	45.45 $\pm$ 7.12* <sup>▲</sup>	62.89 $\pm$ 10.07* <sup>▲</sup>	40.69 $\pm$ 6.23* <sup>▲</sup>	16.69 $\pm$ 4.51* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 5 两组不良反应发生情况比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心、呕吐/例	头痛/例	肤过敏/例	总发生率/%
对照	54	3	3	4	18.52
治疗	54	2	3	6	20.37*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

目前临床上大多采用抗凝<sup>[3, 5, 7]</sup>、异体淋巴细胞免疫治疗<sup>[9]</sup>等治疗,阿司匹林及低分子肝素因具有抗凝作用,两者联合治疗复发性流产的有效率约为 92.9%<sup>[10]</sup>。近年来发现,复方中药制剂联合抗凝药物治疗复发性流产能显著提高临床疗效,且未增加不良反应发生率<sup>[11]</sup>。孕康颗粒是含有山药、续断、黄芪、当归等多味中药的复方中药制剂,具有健脾固肾及养血安胎之功效,可用于治疗先兆流产和习惯性流产<sup>[4, 12]</sup>。本研究证实,与对照组相比,治疗组有效率显著升高,高达 90.74%,提示孕康颗粒辅助治疗后能显著提高复发性流产患者的分娩率。其他研究也证实孕康颗粒不仅能显著提高先兆流产妇女的分娩率,还能减轻恶心呕吐等临床症状<sup>[12]</sup>。在治疗机制上,孕康颗粒能显著提高复发性流产妇女血清 HCG、E<sub>2</sub> 和 P 的表达水平<sup>[4]</sup>,高水平的性激素对维持妊娠具有重要作用;此外,孕康颗粒治疗后妊娠妇女血清中妊娠相关蛋白 A (PAPP-A) 及人类白细胞抗原 G (HLA-G) 水平显著升高<sup>[13]</sup>,PAPP-A 属于一种糖蛋白,在维持妊娠及胎儿发育过程中具有重要作用,PAPP-A 水平较低时可抑制血管内皮生长因子的促血管生成作用,在一定程度上抑制胎盘绒毛血管的生成而导致流产<sup>[14]</sup>,而 HLA-G 表达水平上调后可介导母-胎免疫耐受,改善妊娠结局<sup>[15]</sup>。

性激素水平对维持妊娠至关重要,孕酮合成及分泌不足是导致流产的重要原因之一,而人绒毛膜促性腺激素是由胎盘的滋养层细胞分泌的一种糖蛋

白,具有刺激孕酮的形成及雄激素转化为雌激素等功能,雌二醇水平在一定程度上可反映胎盘单位功能是否良好及与宫内胎儿正常生长发育密切相关。本研究发现,两组治疗后 E<sub>2</sub>、P 和 HCG 表达水平均显著升高,且治疗组性激素水平显著高于对照组,说明孕康颗粒维持妊娠的功效可能与其能显著提高妊娠患者体内的激素水平有关。血栓前状态也称之为易栓症,正常情况下凝血及纤溶系统处于动态平衡中,血液高凝状态影响子宫胎盘血流速度,易导致局部微循环障碍和血栓的形成从而不利于妊娠状态的维持,因此,当凝血-纤溶系统异常可能促进复发性流产发生<sup>[7]</sup>。多项研究已证实阿司匹林单独或联合低分子肝素钠治疗后能显著改善复发性流产患者的凝血功能,对维持妊娠具有显著的作用<sup>[10-11, 16]</sup>。PT 和 APTT 分别反映外源性和内源性凝血功能,PT 和 APTT 数值低提示血液处于高凝状态,t-PA 和 PAI-1 属于机体重要的纤溶调节因子,研究发现复发性流产患者 t-PA 和 PAI-1 水平显著升高,且随着流产次数的增加其表达逐步升高<sup>[17]</sup>。本研究中治疗后治疗组 PT 和 APTT 显著升高,PAI-1 显著降低,而 t-PA 无明显变化,说明孕康颗粒能显著改善复发性流产患者的凝血-纤溶系统异常状态。妊娠后母胎耐受与诸多免疫细胞及细胞因子的表达有关,研究认为 Th17/Treg 细胞免疫失衡与母胎耐受有关,Th17 细胞主要分泌 IL-17 和 IL-23 等促炎因子,而 Treg 细胞主要分泌 TGF- $\beta$  和 IL-10<sup>[18]</sup>,复发性流产

患者 IL-17 和 IL-23 表达常常显著升高, 而 TGF- $\beta$  和 IL-10 表达显著降低<sup>[19]</sup>, 郑艳萍等<sup>[20]</sup>通过流式细胞仪检测也发现复发性流产患者 Th17 细胞及 Th17/Treg 细胞比值显著升高, 而 Treg 细胞显著降低; 另一方面, 复发性流产患者在经过治疗后 Th17/Treg 细胞失衡现象得以恢复<sup>[10, 20]</sup>。本研究证实, 治疗组治疗后 Th17 细胞分泌的细胞因子水平显著低于对照组, 而 Treg 细胞分泌的细胞因子则显著高于对照组, 这也进一步提示孕康颗粒能显著改善复发性流产患者的 Th17/Treg 细胞失衡现象。用药安全性上, 治疗期间两组出现的不良反应主要为恶心、呕吐, 头痛及皮肤过敏反应等, 但两组不良反应发生率相比无显著差异, 说明孕康颗粒治疗复发性流产的安全性较高。

综上所述, 孕康颗粒联合阿司匹林及低分子肝素钠治疗复发性流产的临床疗效显著, 且安全性较高。孕康颗粒对改善复发性流产患者的性激素水平、凝血-纤溶系统及调节 Th17/Treg 细胞平衡具有一定作用, 值得在临床中进一步推广使用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] 李莉, 乔杰, 王海燕. 不明原因复发性流产免疫学发病机制的研究进展 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(2): 160-165.

[2] Alecsandru D, Klimczak A M, Garcia Velasco J A, et al. Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss [J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(3): 561-566.

[3] 刘晓菊. 阿司匹林联合低分子肝素对复发性流产患者的影响 [J]. 海峡药学, 2018, 30(11): 143-144.

[4] 杨翠荣, 胡豪, 闫炯, 等. 孕康颗粒联合绒促性素治疗习惯性流产的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(9): 2717-2719.

[5] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(1): 3-9.

[6] 吴少祯, 吴敏. 常见疾病的诊断与疗效判定(标准) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 523-524.

[7] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中

国专家共识(2020 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-10905.

[8] 郭冀丹, 李巧平, 宫敏. 复发性流产孕妇的焦虑、抑郁状况与社会支持、家庭功能的关系 [J]. 海南医学, 2020, 31(20): 2651-2654.

[9] 陈雷宁, 裘毓雯, 欧湘红, 等. 异体淋巴细胞免疫治疗不明原因复发性流产巢式病例对照研究 [J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(4): 295-298.

[10] 柯抒晨, 许张晔. 低分子肝素联合小剂量阿司匹林对复发性流产患者凝血指标及 Th17/Treg 细胞因子的影响 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(3): 461-465.

[11] 杨敬敬, 杨春丽, 王宝金. 固肾安胎丸联合阿司匹林治疗复发性流产的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4): 1100-1103.

[12] 张肇桂, 杨淑华, 郑萍萍. 孕康颗粒联合地屈孕酮治疗早期先兆流产的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, 27(23): 3229-3231.

[13] 江少青, 况玉兰, 邱佩嫦, 等. 孕康颗粒联合盐酸利托君治疗先兆流产患者的疗效及对血清 PAPP-A、HLA-G 的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(9): 1471-1475.

[14] 陈汉华. 血管内皮生长因子和妊娠相关蛋白 A 的表达与复发性流产的相关性分析 [J]. 中国性科学, 2018, 27(12): 81-84.

[15] 顾灵, 何晓燕. HLA-G 与复发性流产的相关性研究进展 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(3): 128-129.

[16] 李友云, 张丽, 王永超. 乐孕宁口服液联合低分子肝素钠治疗复发性流产的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(3): 806-809.

[17] 汪艳丽, 熊亮, 张静. D-Dimer、AT-III、t-PA、PAI-1 水平对复发性流产患者血栓前状态的诊断价值 [J]. 微循环学杂志, 2016, 26(3): 27-30.

[18] 方紫璇, 余楠. 不明原因复发性流产中 Th17/Treg 免疫平衡机制研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(21): 2657-2663.

[19] 陶晓玲, 熊俊, 阳艳, 等. 外周血 HMGB1 水平与不明原因复发性流产患者 Th17/Treg 平衡的关系 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(6): 94-97.

[20] 郑艳萍, 杨菁. 原因不明性复发性流产患者 Th17/Treg 细胞失衡及主动免疫治疗效果 [J]. 医学分子生物学杂志, 2015, 37(5): 267-271.

[责任编辑 金玉洁]