

基于网络药理学和分子对接技术探讨杜仲治疗先兆流产的作用机制

叶 宇^{1,2}, 王 玉^{2,3}, 竹 炳^{1,2}, 陈妤恬^{1,2}, 陈 磊^{1,2}, 方可儿^{1,2}, 葛卫红^{1,2*}, 杜伟锋^{1,2,3*}

1. 浙江中医药大学 药学院, 浙江 杭州 311402

2. 浙江中医药大学 中药炮制技术研究中心, 浙江 杭州 311401

3. 浙江中医药大学中药饮片有限公司, 浙江 杭州 311401

摘要: **目的** 采用网络药理学和分子对接技术探讨杜仲治疗先兆流产的潜在作用靶点及其分子机制。**方法** 基于前期的研究成果, 结合中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 和文献报道补充筛选杜仲的活性成分, 从 GeneCards、OMIM 和 DisGeNET 数据库中筛选先兆流产疾病靶点, 利用韦恩图绘制平台获取共有靶点后, 导入 Cytoscape3.9.0 软件和 STRING 在线分析平台, 进行网络拓扑学分析。通过 DAVID 数据库对核心靶点进行基因本体 (GO) 功能分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 信号通路富集分析; 最后采用 AutoDockTools 1.5.6 软件进行分子对接验证, 并将对接结果可视化。**结果** 共筛选得到包括 β -胡萝卜素、绿刺桐灵、山柰酚、丁香黄素、槲皮素等 16 个杜仲潜在活性成分, 通过预测得到的成分靶点 387 个, 疾病靶点 5 287 个, 并得到共同靶点 247 个; 经蛋白质相互作用 (PPI) 分析及网络拓扑分析后, 获取核心靶点 10 个, 包括丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (Akt1)、酪氨酸蛋白激酶转化蛋白 (SRC)、半胱氨酸蛋白酶 3 (CASP3)、表皮生长因子受体 (EGFR)、雌激素受体 (ESR1)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1A)、前列腺素 G/H 合酶 2 (PTGS2)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、热休克蛋白 HSP90- β (HSP90AB1)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK3B)。GO 富集到基因功能 120 个, KEGG 富集到信号通路 53 条, 分析结果表明, KEGG 富集分析关键靶点主要富集在癌症通路、癌症中的蛋白聚糖、雌激素信号通路等信号通路中; 分子对接结果显示核心成分与核心靶点具有较好的构象。**结论** 揭示了杜仲在预防先兆流产中的多成分、多靶点、多通路的作用机制。

关键词: 杜仲; 先兆流产; 网络药理学; 分子对接; β -胡萝卜素; 绿刺桐灵; 山柰酚; 丁香黄素; 槲皮素

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)01-0063-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.01.009

Explore the mechanism of *Eucommiae Cortex* in treatment of threatened abortion based on network pharmacology and molecular docking techniques

YE Yu^{1,2}, WANG Yu^{2,3}, ZHU Bing^{1,2}, CHEN Yutian^{1,2}, CHEN Lei^{1,2}, FANG Keer^{1,2}, GE Weihong^{1,2}, DU Weifeng^{1,2,3}

1. School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311402, China

2. Research Center of TCM Processing Technology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311401, China

3. Zhejiang Chinese Medical University Chinese Medicine Yinpian Co., Ltd., Hangzhou 311401, China

Abstract: Objective To explore the potential targets and molecular mechanism of *Eucommiae Cortex* in treatment of threatened abortion by network pharmacology and molecular docking. **Methods** Based on the research results, combined with the TCMSP, and literature reports, the active components of *Eucommiae Cortex* were screened. And the targets of threatened abortion were screened from the GeneCards, OMIM, and DisGeNET database. The common targets were obtained by using the Venn diagram drawing platform, and the information was imported into Cytoscape 3.9.0 software and STRING online analysis platform for network topology analysis. GO function analysis and KEGG signal pathway enrichment analysis were performed on the core targets through the DAVID database. Finally, AutoDockTools 1.5.6 software was used for molecular docking verification, and the docking results were visualized.

收稿日期: 2024-10-30

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目 (LTGN23H280001); 浙江省中医药科技计划中医药现代化专项项目 (2020ZX006); 杭州市农业与社会发展科研重点项目 (202204A06)

作者简介: 叶 宇, 男, 硕士研究生, 从事中药炮制及质量控制研究。E-mail: yeyutaizhou@126.com

*通信作者: 杜伟锋, 男, 副研究员, 从事中药炮制及质量控制研究。E-mail: duweifeng_200158@sohu.com

葛卫红, 男, 教授, 从事中药药理与新产品开发研究。E-mail: geweihong@hotmail.com

Results A total of 16 potential active components of *Eucommiae Cortex* were screened, such as β -carotene, erythraline, kaempferol, syringetin, quercetin, and 387 component targets, 5 287 disease targets, and 247 common targets were obtained by prediction. After protein interaction analysis and network topology analysis, 10 core targets were obtained, including Akt1, SRC, CASP3, EGFR, ESRI, HIF-1A, PTGS2, MMP9, HSP90AB1, GSK3B. GO was enriched to 120 gene functions, and KEGG was enriched to 53 signaling pathways. The analysis results showed that the key targets of KEGG enrichment analysis were mainly enriched in cancer pathways, proteoglycans in cancer, estrogen signaling pathways and other signaling pathways. The results of molecular docking showed that the core component and the core target had a good conformation. **Conclusion** The multi-component, multi-target and multi-pathway mechanism of *Eucommiae Cortex* in preventing threatened abortion was revealed.

Key words: *Eucommiae Cortex*; threatened abortion; network pharmacology; molecular docking; β -carotene; erythraline; kaempferol; syringetin; quercetin

安胎是使胎儿安然度过妊娠期和针对胎气不安的治疗。西医中将胎动不安称为先兆流产，特指妊娠 28 周前，孕妇出现阴道少量流血、腰酸、小腹坠痛、腰酸背痛等症状，但尚无妊娠物排出的疾病，多见于怀孕 3 个月以上的孕妇，是堕胎和小产的前兆^[1-2]。据统计，其发病率约为 20%，且约有一半的患者可能发展为自然流产^[3]。随着社会的快速发展和生活节奏的加快，女性在工作生活中承受的压力日益增大，加之“三孩”政策的推行，高龄孕妇人数增加，这导致先兆流产的发病率呈上升趋势。临床研究表明，先兆流产的发病机制与免疫、感染、染色体异常、内分泌失调等因素相关。若在妊娠初期进行及时的诊断和治疗，对于提高妊娠的成功率至关重要。现代西医主要通过外源性激素替代治疗和免疫治疗来防治先兆流产，但这些方法的临床疗效不佳^[4-5]。中医则认为先兆流产生理病理机制主要与脾肾肝亏虚有关，治疗时以补肾安胎为总原则。

杜仲为杜仲科植物杜仲 *Eucommia ulmoides* Oliv. 的干燥树皮，其性温，味甘，归肝、肾经，具有补肝肾、强筋骨、安胎的功效，主要用于治疗肝肾不足、腰膝酸痛、筋骨无力、头晕目眩、妊娠漏血、胎动不安。现代药理研究表明，杜仲对于先兆流产的治疗显示出良好的临床效果^[6-12]，但其成分复杂，活性成分和药理机制尚待深入探究。本研究基于 UPLC-Triple-TOF/MS 技术对杜仲的化学成分的分析鉴定^[13]，结合网络药理学及分子对接方法，筛选杜仲治疗先兆流产的有效成分和作用靶点，旨在揭示杜仲安胎的作用机制，为杜仲的临床应用提供科学依据，也为后续的进一步研究奠定基础。

1 材料与方法

1.1 活性成分及靶点预测

为全面探索杜仲化学成分在治疗先兆流产中的潜在应用，本研究结合杜仲的化学成分研究的报

道^[13]，同时查阅杜仲化学成分相关的中英文文献，访问中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP，<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>），以口服利用度（OB） $\geq 30\%$ ，类药性（DL） ≥ 0.18 为筛选条件。借助 Swiss ADME 平台进一步筛选，确保所选化合物胃肠道吸收的得分为“high”，且在 DL 方面至少通过 2 个“yes”。将筛选得到化学成分的 canonical SMILES 输入 SwissTargetPrediction 数据库（<http://swisstargetprediction.ch>）预测它们可能的作用靶点。为确保靶点的准确性和相关性，借助 UniProt 数据库（<https://www.uniprot.org>）对预测的药物靶点蛋白校正，并转化成对应的人类基因名，整合去重。

以“threatened abortion”“threatened miscarriage”“miscarriage, threatened”“threatened miscarriages”为检索词，在 OMIM 数据库（<https://www.omim.org/>）、GeneCards 数据库（<https://www.genecards.org/>）和 DisGeNET 数据库（<https://www.disgenet.org/>）中进行靶点检索，汇总去重，最终确定与先兆流产疾病相关的一系列靶点。

1.2 成分 - 靶点网络构建

运用 Venny 2.1.0 平台（<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>）将杜仲有效成分作用靶点与先兆流产相关的疾病靶点进行映射，获得两者的交集靶点，这些靶点构成杜仲发挥安胎作用的全部潜在靶点基因，分析并绘制韦恩图。将与交集靶点对应的化学成分，预测作为杜仲治疗先兆流产的活性成分，运用 Cytoscape 3.9.0（<https://cytoscape.org/>）软件构建“成分 - 靶点”网络图。

1.3 蛋白互作作用（PPI）网络构建

将交集靶点导入 STRING 平台（<https://cn.string-db.org/>）的“Multiple Proteins”项下，设定物种为“Homo sapiens”，设定最低相互作用阈值为 0.400，构建关键靶点 PPI 网络图。得到的结果保存

为 TSV 文本, 导入 Cytoscape 3.9.0 软件, 利用其中的 centiscape 2.2 插件进行网络拓扑学分析, 结合自由度 (degree) 值、介度 (betweenness)、紧密度 (closeness) 3 个拓扑参数进行筛选。并选取 degree 值排名前 10 作为核心靶点, 再次导入 Cytoscape 3.9.0 软件绘制 PPI 网络图。将核心靶点对应的活性成分预测作为杜仲预防先兆流产疾病的有效成分, 两者重新导入 Cytoscape 3.9.0 软件构建“杜仲有效成分-核心靶点”网络图。

1.4 基因本体 (GO) 功能分析和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 信号通路富集分析

将 1.3 项下筛选出的交集靶点导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 进行 GO 功能分析和 KEGG 信号通路富集分析, 物种设为“Homo sapiens”, 以 $P < 0.05$ 为判定标准, 分析杜仲的潜在生物过程和通路, 根据富集基因数目由多到少进行降序排列, 分别绘制排名前 10 位的 GO 过程和前 20 位的 KEGG 通路。采用 Cytoscape 3.9.0 软件构建“靶点-通路”网络图和“成分-靶点-通路”网络图。

1.5 分子对接验证

根据上述 PPI 网络图中靶点 degree 值的排序, 选取 degree 值排名靠前的核心靶点, 对应“成分-靶点”网络图中的活性化合物, 进行分子对接模拟。从 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 查询并下载核心成分 mol2 格式的文件。从 RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载核心靶点的蛋白结构, 利用 PyMOL 软件进行去除水分子、金属离子、配体等受体预处理。导入到 AutoDock Tools 1.5.6 中将核心成分和靶点蛋白进行对接, 最后利用 PyMOL 软件对最优构象进行可视化分析。

2 结果

2.1 活性成分及靶点预测

基于前期研究, 通过 TCMSP 数据库, 再借助 Swiss ADME 平台进一步筛选得到 16 个活性成分, 分别为 (+)-松脂素、堆心菊内酯、橄榄树脂素、(-)-tabernemontanine、艾脂麻宾素、皮树脂醇、环贝母碱、绿刺桐灵、(+)-表儿茶素、槲皮素、山柰酚、 β -胡萝卜素、 β -谷甾醇、丁香黄素、(+)-桉叶素、去氢双丁香酚, 见表 1。借助 UniProt 数据库将筛选出的名称转化为统一的基因 ID, 预测得到 387 个杜仲主要活性成分的作用靶点。通过 OMIM 数据库、GeneCards 数据库和 DisGeNET 数据库, 检索先兆

表 1 杜仲活性成分的基本信息

Table 1 Basic information of active components of *Eucommiae Cortex*

Mol ID	成分名称	OB/%	DL
MOL009009	(+)-松脂素	87.19	0.62
MOL009042	堆心菊内酯	77.01	0.19
MOL004367	橄榄树脂素	62.23	0.41
MOL009015	(-)-tabernemontanine	58.67	0.61
MOL007563	艾脂麻宾素	57.53	0.81
MOL002058	皮树脂醇	57.20	0.62
MOL009027	环贝母碱	55.42	0.82
MOL000443	绿刺桐灵	49.18	0.55
MOL000073	(+)-表儿茶素	48.96	0.24
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28
MOL000422	山柰酚	41.88	0.24
MOL002773	β -胡萝卜素	37.18	0.58
MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75
MOL011604	丁香黄素	36.82	0.37
MOL009047	(+)-桉叶素	33.29	0.62
MOL009030	去氢双丁香酚	30.10	0.24

流产的潜在基因靶点, 通过中位数进行截取, 合并去重, 得到 5 287 个疾病靶点。

2.2 成分-靶点网络构建

将 387 个杜仲活性成分靶点与 5 287 个先兆流产疾病靶点取交集, 利用 Venny 2.1.0 平台绘制韦恩图, 得到共有靶点 247 个, 见图 1。将关键靶点与其对应的 16 个关键活性成分导入 Cytoscape 3.9.0 软件中, 构建杜仲“成分-靶点”网络, 见图 2。

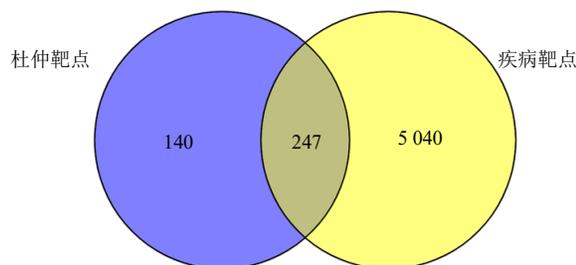


图 1 杜仲成分和先兆流产交集靶点韦恩图

Fig. 1 *Eucommiae Cortex* component and threatened abortion intersection target Venn diagram

2.3 PPI 网络图构建

将 247 个交集靶点导入 STRING 网络平台, 构建 PPI 网络图, 见图 3。该网络涵盖 247 个节点和 2 930 条边, 导入 Cytoscape 3.9.0 软件进行拓扑学分析, 选取 degree、betweenness、closeness 这 3 个参数的中位数作为初步筛选条件。其中 degree 值作为衡量节点在网络中连接度的指标, 1 个节点的 degree 值越高, 表明它与网络中其他节点的连接越多, 其

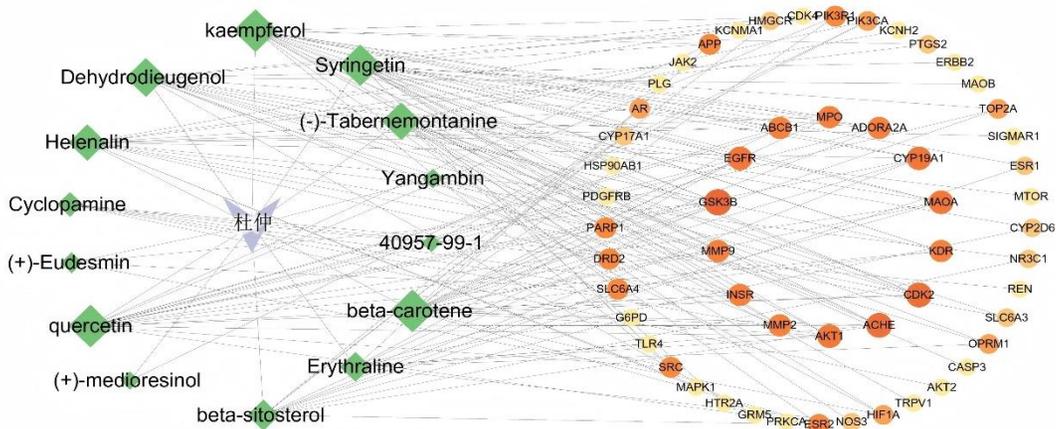


图 2 成分-靶点网络图

Fig. 2 Component-target network diagram

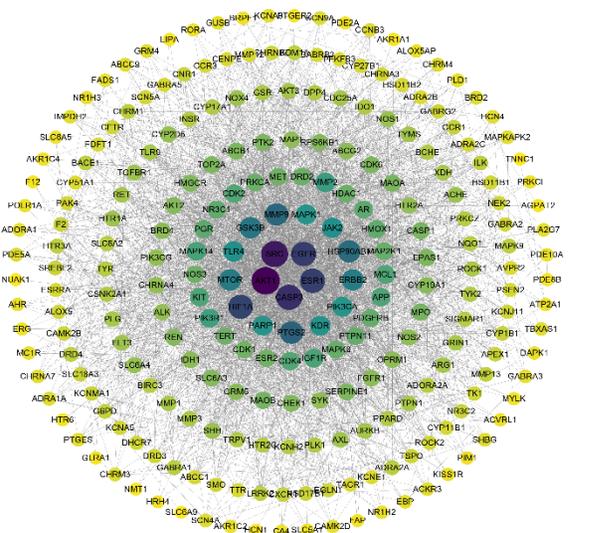


图 3 交集靶点 PPI 网络图

Fig. 3 Intersection target PPI network diagram

在 PPI 网络中作为核心基因的可能性也越大。基于这一理论，挑选 degree 值排名前 10 位节点进行统计分析可视化处理，见图 4。结果显示，杜仲治疗先兆流产的核心靶点主要为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (Akt1)、酪氨酸蛋白激酶转化蛋白 (SRC)、半胱氨酸蛋白酶 3 (CASP3)、表皮生长因子受体 (EGFR)、雌激素受体 (ESR1)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1A)、前列腺素 G/H 合酶 2 (PTGS2)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、热休克蛋白 HSP90- β (HSP90AB1)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK3B)，见表 2。

2.4 GO 功能分析和 KEGG 信号通路富集分析

使用 DAVID 数据库对 10 个核心靶点进行 GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析，筛选出 120 条

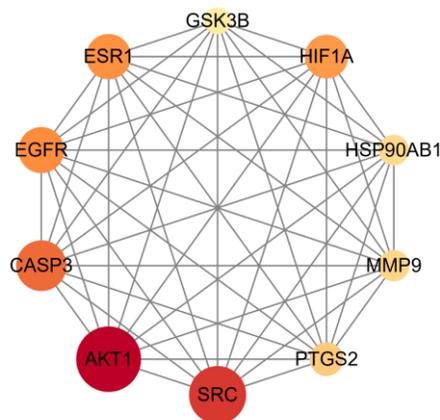


图 4 PPI 网络中筛选的核心网络

Fig. 4 Core network screened in the PPI network

表 2 基于 PPI 拓扑分析的核心靶点排序

Table 2 Core targets ranking based on PPI topology analysis

靶点简称	Uniprot ID	degree 值
Akt1	P31750	124
SRC	P63185	114
CASP3	P42574	105
EGFR	P00533	99
ESR1	P57717	98
HIF-1A	Q0PGG7	96
PTGS2	P35354	83
MMP9	P14780	80
HSP90AB1	P30947	79
GSK3B	P49841	74

GO 分析结果，其中包括生物学过程 (BP) 84 项、细胞组分 (CC) 13 项、分子功能 (MF) 23 项，制作排名前 10 位的柱状图，见图 5。BP 分析显示，

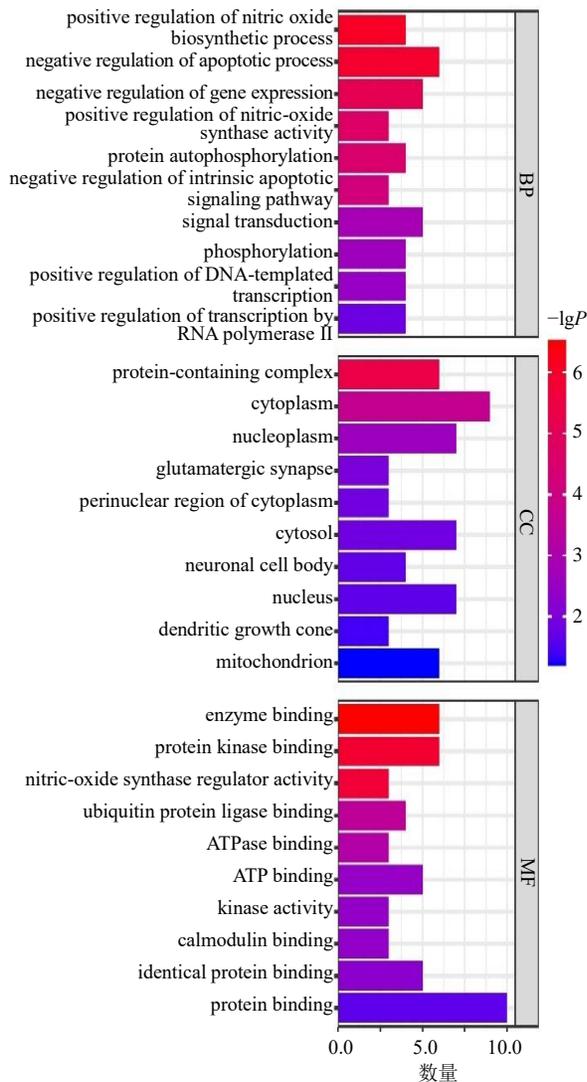


图 5 核心靶点 GO 功能富集

Fig. 5 GO functional enrichment analysis of core targets

杜仲安胎作用靶点主要涉及的生物过程有凋亡过程的负调控、基因表达的负调控、信号转导、DNA 模板转录的正调控等。CC 分析可见，靶点主要涉及细胞质核质、细胞溶质、细胞核、神经元胞体、细胞质的核周区域等。MF 分析表明，靶点主要涉及的分子功能有蛋白激酶结合、酶结合、泛素蛋白连接酶结合、激酶活性、钙调蛋白结合等。

富集得到 53 条 KEGG 信号通路，选取靶点富集数目排名前 20 位的结果绘制气泡图，见图 6，通路信息详见表 3。分析结果表明，杜仲治疗先兆流产的靶点主要涉及的通路有癌症通路、癌症中的蛋白聚糖、雌激素信号通路、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、脂质与动脉粥样硬化、人类巨细胞病毒感染、IL-17 信号通路等。

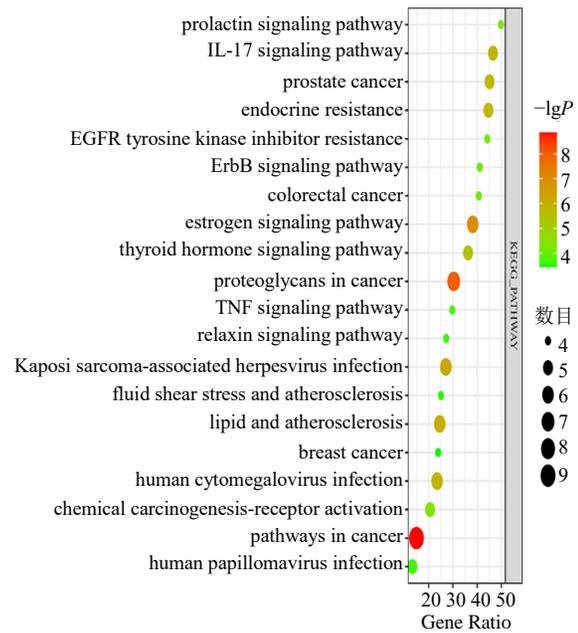


图 6 KEGG 通路富集分析气泡图

Fig. 6 Bubble plot of KEGG pathway enrichment analysis

2.5 成分 - 靶点 - 通路的网络

结合“活性成分 - 靶点”网络图和“靶点 - 通路”网络图（图 7），构建“成分 - 靶点 - 通路”网络图（图 8）。这个网络图涵盖 89 个节点，包括 14 个活性成分、20 个靶点和 55 条生物通路，直观地展示了杜仲的活性成分与生物通路之间的复杂关系。如山柰酚与 20 条信号通路相关，β-胡萝卜素与 20 条信号通路相关，丁香黄素与 20 条信号通路相关等。可见杜仲的活性成分不是孤立地发挥作用，而是通过相互作用于多个靶点，进而影响多条生物通路，体现其多成分、多靶点、多通路的方式治疗先兆流产。

2.6 分子对接

选取“成分 - 靶点 - 通路”网络图中靶点 degree 值排名前 6 位的核心靶点（Akt1、SRC、CASP3、EGFR、MMP9、GSK3B），分别与它们对应的活性成分（β-胡萝卜素、绿刺桐灵、山柰酚、丁香黄素、槲皮素）配对，并进行分子对接验证。结合能小于 0 kcal/mol（1 cal=4.2 J）被认为配体与受体之间存在自发结合的能力。结果显示，杜仲关键活性成分与靶点蛋白之间均有较好的结合能，其中 β-胡萝卜素对 Akt1 之间有较好的结合能，绿刺桐灵与 Akt1、EGFR、GSK3B 之间均有较好的结合能，分子对接结合能热图见图 9，分子对接结果见图 10。

表 3 前 20 条 KEGG 通路富集分析
Table 3 Enrichment analysis of the top 20 KEGG pathways

通路编号	信号通路	P 值	基因数/个
hsa05200	pathways in cancer	1.42×10^{-9}	9
hsa05205	proteoglycans in cancer	1.11×10^{-8}	7
hsa04915	estrogen signaling pathway	1.07×10^{-7}	6
hsa05167	Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	5.97×10^{-7}	6
hsa05417	lipid and atherosclerosis	9.68×10^{-7}	6
hsa05163	human cytomegalovirus infection	1.21×10^{-6}	6
hsa04657	IL-17 signaling pathway	1.51×10^{-6}	5
hsa05215	prostate cancer	1.72×10^{-6}	5
hsa01522	endocrine resistance	1.79×10^{-6}	5
hsa04919	thyroid hormone signaling pathway	4.12×10^{-6}	5
hsa05207	chemical carcinogenesis - receptor activation	3.90×10^{-5}	5
hsa05165	human papillomavirus infection	2.14×10^{-4}	5
hsa04917	prolactin signaling pathway	4.03×10^{-5}	4
hsa01521	EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	5.77×10^{-5}	4
hsa04012	ErbB signaling pathway	7.16×10^{-5}	4
hsa05210	colorectal cancer	7.41×10^{-5}	4
hsa04668	TNF signaling pathway	1.88×10^{-4}	4
hsa04926	relaxin signaling pathway	2.45×10^{-4}	4
hsa05418	fluid shear stress and atherosclerosis	3.11×10^{-4}	4
hsa05224	breast cancer	3.59×10^{-4}	4

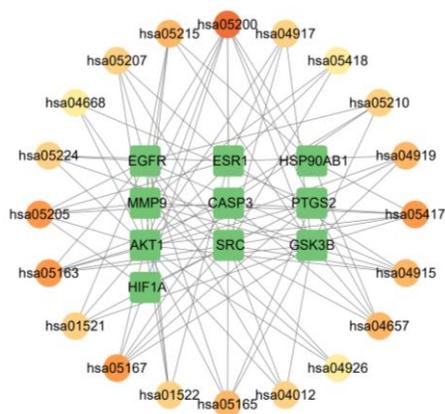


图 7 靶点 - 通路网络图

Fig. 7 Target - pathway network diagram

3 讨论

先兆流产是当今社会威胁孕妇与新生儿生命安全的主要疾病之一。中医从脾肾肝亏虚的角度出发，提出了补脾益肾养肝的治疗原则，并强调“肾主生殖”的重要性。现代药理研究为这一传统理念提供科学依据，证实补肾中药能够显著调节“下丘

脑 - 垂体 - 靶腺”轴，并通过母胎免疫调节增强母体对胚胎的保护作用。

杜仲作为一种传统的安胎药材，在治疗肝肾亏虚引起的胎动不安、妊娠下血等症状方面拥有悠久的历史。根据赵晓宇^[14]对 232 首治疗先兆流产处方进行药物频次统计，发现杜仲使用频率高达 124 次，这凸显其在中医治疗先兆流产中的核心地位。彭红梅等^[15-16]的研究提供了现代临床证据，证实杜仲颗粒在治疗妊娠高血压方面具有显著疗效，能通过调节患者体内一氧化氮合酶及内皮素含量，改善血管内皮细胞的功能，有效降低血压，并保护肾功能。

本研究基于前期 UPLC-Triple-TOF/MS 技术对杜仲的化学成分进行分析和鉴定，结合多种网络药理学在线分析平台和数据库，筛选得到杜仲 16 个活性成分，包括 (+)-松脂素、堆心菊内酯、橄榄树脂素、(-)-tabernemontanine、艾脂麻宾素、皮树脂醇、环贝母碱、绿刺桐灵、(+)-表儿茶素、槲皮素、山柰酚、β-胡萝卜素、β-谷甾醇、丁香黄素、(+)-桉叶素、去氢双丁香酚；通过 PPI 网络分析

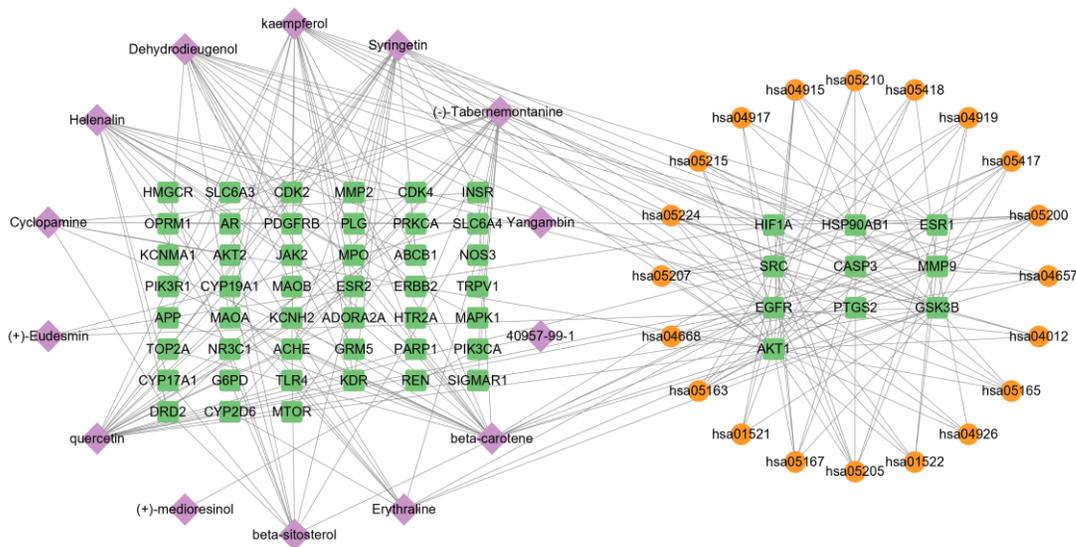


图 8 成分 - 靶点 - 通路网络图

Fig. 8 Component - target - pathway network diagram

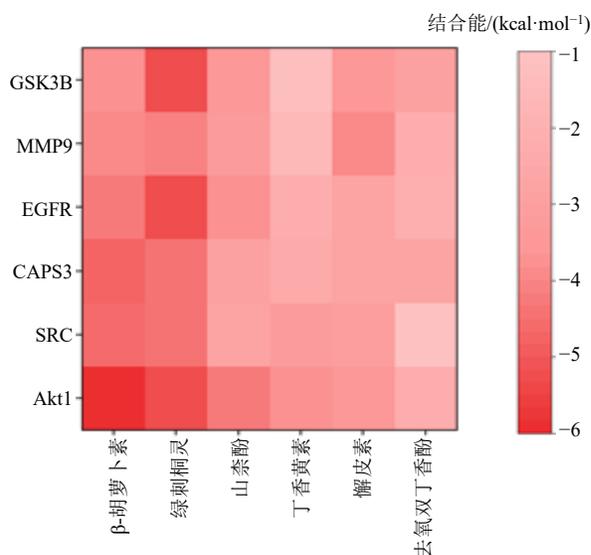


图 9 关键活性成分与靶点蛋白的分子对接结合能热图

Fig. 9 Molecular docking binding energy heat map of key active components and target proteins

得到杜仲可能通过 Akt1、SRC、CASP3、EGFR、ESR1、HIF-1A、PTGS2、MMP9、HSP90AB1、GSK3B 靶点治疗先兆流产；通过 KEGG 信号通路富集分析得到杜仲通过调控癌症通路、癌症中的蛋白聚糖、雌激素信号通路等信号通路治疗先兆流产；分子对接结果揭示 β-胡萝卜素对 Akt1 之间，绿刺桐灵与 Akt1、EGFR 和 GSK3B 之间均有较好的结合活性。

综上所述，本研究应用网络药理学方法及分子对接技术，对杜仲的活性成分、作用靶点、相关疾

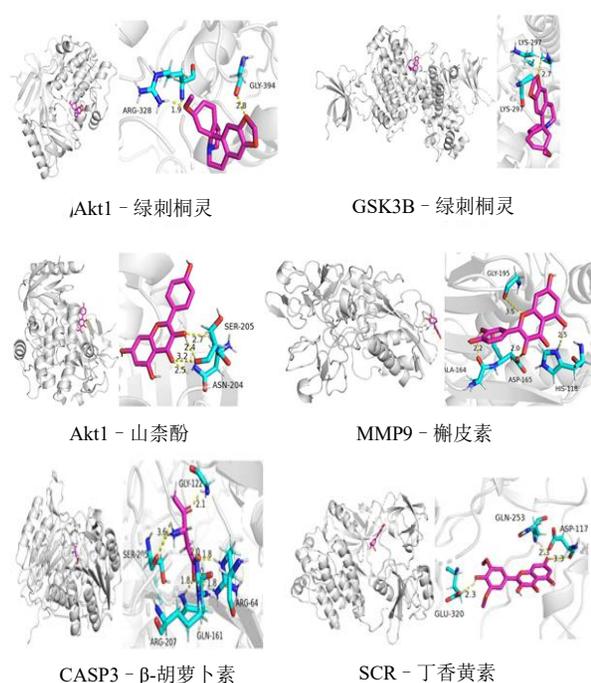


图 10 关键活性成分与靶点蛋白的分子对接可视化

Fig. 10 Molecular docking visualization of some key active components and target proteins

病及其涉及的生物系统和信号通路进行了全面的系统性研究，为杜仲的质量标准研究、药效评价和临床应用提供更为坚实的科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 胡彩萍. 论养胎与安胎的食药宜忌 [D]. 济南: 山东中

- 医药大学, 2008.
- [2] 谢幸, 孔北华. 妇产科学 [M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [3] Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(12): 983-990.
- [4] Kesjin U, Ulubay M, Dede M, *et al.* The relation between the VEGF/sVEGF-R-1 ratio and the treated abortion [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 291(3): 557-561.
- [5] 方家. 滋肾育胎丸对先兆流产止血安胎作用的机理研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [6] 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.
- [7] 宁康健, 熊传敏, 万文琴, 等. 不同炮制方法杜仲对兔离体子宫的影响 [J]. *安徽技术师范学院学报*, 2003(4): 292-295.
- [8] 吕锦芳, 万文琴, 宁康健. 杜仲不同部位对兔离体子宫运动性能的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2004(5): 292-293.
- [9] 王永林, 向文英, 陆苑, 等. 杜仲的血清药物化学研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(7): 1101-1105.
- [10] 李莉, 曾丽, 张丽美. 补肾健脾化瘀安胎法治疗早期先兆流产合并绒毛膜下血肿的临床观察 [J]. *中药材*, 2015, 38(4): 878-880.
- [11] 冯淼, 王超纯, 凌伟红, 等. 基于指纹图谱和化学模式识别评价杜仲叶质量 [J]. *中草药*, 2023, 54(9): 2931-2939.
- [12] 张敏, 梁凤妮, 孙延文, 等. 杜仲化学成分、药理作用和临床应用研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(14): 4740-4761.
- [13] 唐瑞, 吴杭莎, 李亚飞, 等. 基于液质联用技术结合化学计量法分析杜仲盐制前后差异性成分 [J]. *中草药*, 2024, 55(5): 1518-1531.
- [14] 赵晓宇. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中医治疗先兆流产的用药规律和作用机制 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2023.
- [15] 彭红梅, 李小妹. 杜仲颗粒治疗妊娠合并慢性高血压患者胎儿生长受限临床研究 [J]. *中医学报*, 2012, 27(10): 1373-1374.
- [16] 彭红梅. 杜仲颗粒治疗妊娠期高血压疾病的临床研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2012.

[责任编辑 高源]