

双宝煎剂对先兆流产患者内分泌及细胞因子的影响

李艳青¹, 陈璐², 傅金英^{1*}, 杨琦³

(1. 河南省中医院, 郑州 450002; 2. 北京中医药大学, 北京 100029;
3. 睢县中医院, 河南 商丘 450046)

[摘要] **目的:**通过观察双宝煎剂对血清孕酮(progesterone, P), β -人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, β -HCG), 细胞因子 γ -干扰素(interferon- γ , INF- γ), 白细胞介素(IL)-2, IL-4, IL-10 含量的影响, 以及治疗先兆流产的临床疗效, 探讨双宝煎剂对患者内分泌及细胞因子的影响, 从母胎免疫调控及内分泌角度探讨双宝煎剂的安胎机制。**方法:**采用随机对照研究方法, 以2013年4月—2013年11月在河南省中医院妇科门诊就诊的患者为研究对象, 按照纳入、排除标准共纳入140例确诊为先兆流产的患者, 采用SAS 8.2统计软件产生的随机分组表, 将140例患者随机分为两组, 中药组(70例), 西药组(70例)。中药组给予双宝煎剂口服, 西药组给予口服地屈孕酮和肌注HCG针。采用化学发光酶免疫分析法检测P, β -HCG的浓度; 采用酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清中细胞因子INF- γ , IL-2, IL-4, IL-10的浓度。**结果:**中药组血清中P, β -HCG含量明显高于西药组($P < 0.05$); 与西药组比较, 中药组血清中IL-4, IL-10含量明显升高($P < 0.05$), INF- γ , IL-2含量明显下降($P < 0.05$)。**结论:**双宝煎剂能明显改善先兆流产患者内分泌激素及细胞因子的水平, 极大地提高了保胎成功率, 进一步论证了固肾安胎是中医治疗先兆流产的大法。

[关键词] 先兆流产; 内分泌; 双宝煎剂; 血清孕酮; β -人绒毛膜促性腺激素; γ -干扰素; 白细胞介素

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)14-0195-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017170195

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170427.1142.056.html>

[网络出版时间] 2017-04-27 11:42

Effect of Double Treasure Decoction on Endocrine and Cytokines of Patients with Threatened Abortion

LI Yan-qing¹, CHEN Lu², FU Jin-ying^{1*}, YANG Qi³

(1. Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Zhengzhou 450002, China;
2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
3. Suixian Hospital of TCM, Shangqiu 450046, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of double treasure decoction on serum progesterone (P), β -human chorionic gonadotropin (β -HCG), interferon- γ (INF- γ), interleukin (IL)-2, IL-4, IL-10 levels, as well as its clinical efficacy for threatened abortion, investigate its effect on endocrine and cytokines and explore its tocolysis mechanism from the angle of maternal-fetal immune regulation and endocrine. **Method:** This prospective, randomized controlled study was conducted on the patients in Gynecology Outpatient Department of Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine from April 2013 to November 2013. A total of 140 threatened abortion patients were recruited for the study. The volunteers were screened before enrollment and randomly allocated into two groups: 70 cases of Chinese medicine group and 70 cases of western medicine group. Patients in Chinese medicine received oral administration of double treasure decoction, and patients in western medicine group received

[收稿日期] 20170104(005)

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项(2013ZY02058)

[第一作者] 李艳青, 硕士, 副主任医师, 从事中医妇科研究, Tel:18037138087, E-mail:lyq3849@163.com

[通讯作者] * 傅金英, 医学博士, 教授, 主任医师, 从事生殖、内分泌研究, Tel:18503865399, E-mail:fujinying2003@163.com

oral administration of progesterone and intramuscular injection of HCG. Method of chemiluminescence was used to detect the concentration of P and β -HCG; enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the concentration levels of serum cytokines INF- γ , IL-2 and IL-4, IL-10. **Result:** The concentration levels of serum P and β -HCG in Chinese medicine group were significantly higher than those in western medicine group ($P < 0.05$); as compared with western medicine group, the contents of serum cytokines INF- γ and IL-2 were decreased significantly, while the contents of IL-4 and IL-10 were increased significantly in Chinese medicine group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The double treasure decoction can significantly improve the endocrine hormone and the levels of cytokines in patients with threatened abortion, and greatly improve the success rate of preventing miscarriages, further demonstrating that Strengthen Kidney for Fetus-soothing is the major solution of traditional Chinese medicine in the treatment of threatened abortion.

[Key words] threatened abortion; endocrine; double treasure decoction; serum progesterone (P); β -human chorionic gonadotropin (β -HCG); interferon- γ (INF- γ); Interleukin (IL)

自然流产 (spontaneous abortion, SA) 是妇产科常见病之一,是指孕 20 周前胚胎或胎儿因某种原因自动脱离母体而排出者。先兆流产 (threatened abortion, TA) 为 SA 的初始阶段,对 TA 积极有效的诊治对减少 SA 具有决定性作用。临床普遍认为先兆性流产主要与遗传基因缺陷、内分泌异常、全身性疾病、生殖器官异常、免疫功能缺陷、感染等因素有关。随着近代免疫学研究的进展,发现大量流产原因与免疫因素有密切关系。与流产有关的免疫因素有父方的组织相容性抗原、孕期母体封闭抗体不足、抗磷脂抗体产生过多、抗精子抗体的存在、细胞因子失衡等^[1]。目前研究认为母胎免疫-内分泌调控失调是该病发生的重要原因,细胞因子则是将免疫和内分泌因素联系起来的纽带^[2]。中医认为先兆性流产的发病在脏,主要责之于肾、脾、肝,而冲任损伤、胎元不固是其基本病理机制。在临床上多将其分为脾肾两虚,肾阳虚损,气血亏虚,肝郁气滞,血瘀,血热,痰热等不同证型,而以脾虚亏虚最为多见^[3]。

目前临床西医治疗 SA 主要以黄体酮,人绒毛膜促性腺激素(HCG),维生素 E,叶酸为主,而补充孕酮只对黄体功能不全者有效,免疫因素所致 SA 主要以主动免疫法治疗^[4]。单纯西药治疗效果不是十分理想,应用范围局限,有一定副作用如感染、加重自身免疫性疾病等。先兆性流产的现代中医治疗被认为是一种有效、安全、毒副作用较小的方法,故受到当今的重视,在临床上进行了多方面的研究与探讨。多数医家认为补肾健脾安胎是治疗本病的关键^[5]。免疫因素及内分泌因素所致流产中医辨证大多归属于肾虚,而补肾中药可通过调节免疫-内分泌起到安胎的作用,这为中医“肾主生殖”的理论

及中药治疗机制的深入研究提供了理论依据^[1]。笔者经过多年的临床实践,发现双宝煎剂治疗本病临床效果满意。双宝煎剂由河南中医学褚玉霞教授根据《医学衷中参西录》经方寿胎丸加减而成,以补肾安胎,健脾益气,生血为原则,结合自己的用药经验拟成^[6]。为进一步探讨其作用机制,本研究从免疫-内分泌调控的角度出发,进行临床观察,以期为临床制定治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据统计学的一般要求, $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$,结合预试验的中药组有效率、西药组有效率、平均有效率,代入样本量计算公式,得出 $n = 56$,两组患者共计 112 例,加上 20% 的脱落率,共计 140 例。研究对象为 2013 年 4 月至 2013 年 11 月在河南省中医院妇科门诊就诊的先兆流产患者。采用 SAS 8.2 统计软件产生随机分组安排,将符合标准的 140 例患者随机分为两组,在治疗过程中药组脱落 10 例,其中 3 例服药后胃脘部不适退出,4 例不能按时服用中药中途退出,3 例重要资料不全退出;西药组脱落 10 例,其中 2 例对地屈孕酮过敏退出,5 例不能耐受疼痛退出,3 例不能按时服药退出,即各 60 例。中药组,年龄 22 ~ 33 岁,平均 (27.56 ± 5.29) 岁;病程 6 ~ 8 周,平均 (7.01 ± 0.13) 周;孕次 1 ~ 3 次,平均 (2.35 ± 1.05) 次。西药组,年龄 22 ~ 33 岁,平均 (28.64 ± 5.21) 岁;病程 6 ~ 8 周,平均 (7.01 ± 0.12) 周;孕次 1 ~ 3 次,平均 (2.35 ± 1.04) 次。两组患者在年龄、病程、孕次方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准依据《妇产科学》^[7]、《中华妇产科学》^[8] 拟订。① 症状,阴道出血,一般出血量少,或血性白带,可伴有轻度下腹

胀痛或腰背痛;②体征,妇科检查时宫颈口未扩张,子宫体大小与孕周吻和;③尿妊娠试验阳性,B超检查证实宫内早孕,胚胎发育正常,符合孕6~8周。

脾肾亏虚型中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]。主证,孕后阴道有少量出血,色淡黯,或小腹隐痛、下坠,腰酸;次证,头晕耳鸣,神疲纳差,夜尿频数;舌淡或淡黯、苔白,脉沉细滑尺弱或细滑而弱。

1.3 纳入标准 ①符合西医诊断标准;②符合中医脾肾亏虚证辨证标准;③健康状况良好,年龄20~35岁,孕6~8周;④出现先兆流产症状后,加入本课题前未采用西药治疗;⑤自愿参加本研究,本研究经河南省中医院伦理委员会批准通过(批号llky20160806),并在知情同意书上签字,且易于随访;⑥男方精液常规检查正常。

1.4 排除标准 ①经病因筛查,有遗传、感染、生殖器官解剖异常者;②有呼吸、消化、神经、心血管等系统的慢性病患者;③近3个月有服药(中药或西药)者;④不符合纳入标准者。

1.5 剔除、脱落及终止试验标准 ①未按试验方案规定用药的病例;②受试者签署知情同意书后,在用药期间,未完成整个临床试验,研究者也无法联系到本人,或者试验中自行退出者;③发生严重不良反应者;④试验过程中发现所定临床试验方案有重大失误,难以评价药物疗效者;⑤试验中发现治疗药物效果不好,甚至无效,不具有临床价值者。

1.6 治疗方法 中药组给予双宝煎剂口服,药物组成:川续断、杜仲、菟丝子、党参、白术、黄芩、阿胶、砂仁、墨旱莲等。上述药品均由河南省中医院制剂科提供,采购自安徽亳州药材市场,经药剂科主任赵旭鉴定为正品,由河南省中医院制剂室制备,1剂/d,常规水煎煮,分2袋装,每袋200 mL,每次1袋,2次/d。自患者入组后第1天开始口服,连服2周。

西药组口服地屈孕酮(荷兰苏威药业公司,国药准字H20020632),首次40 mg,随后每次10 mg,每8 h/次;同时给予肌肉注射HCG 2 000 U·L⁻¹,隔日1次。连续治疗2周。

两组患者在服药期间停用其他拮抗或协同药物。治疗期间嘱患者禁性生活,卧床休息,勿食辛辣刺激之物,同时给予心理安慰。治疗期间若出现不良反应,可根据病情决定是否终止观察,是否采用相应的治疗措施;如出现先兆流产加重,可视情况决定继续用药或行流产术。

1.7 观测指标及方法 安全性指标,治疗前和治疗

后分别进行一般体格检查,血、尿常规,血凝四项,肝、肾功能以及心电图检查。

检测指标及方法,在治疗前和治疗满2周的当天分别采集肘静脉血,无效者在清宫当天采集肘静脉血。采用化学发光酶免疫分析法检测。仪器,拜尔全自动化学发光ACS 180 β -hCG系统;BHP9504型自动化学发光分析仪(中日合资滨淞光子有限公司);DEM-III型自动酶标洗板机(北京拓普分析仪器有限公司)。血清孕酮(P)采用P试剂盒(北京科美东雅生物技术有限公司), β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)浓度;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(北京东雅生物技术研究所提供,批号041025)检测血清中细胞因子 γ -干扰素(INF- γ),白细胞介素-2(IL-2),白细胞介素-4(IL-4),白细胞介素-10(IL-10)浓度。

临床症状及B超检测,记录患者治疗前后阴道出血、下腹坠痛及腰酸症状变化情况,B超观察胚胎发育情况。

1.8 疗效判定标准 依据《中医病证诊断疗效标准》^[10]和《中药新药临床研究指导原则》制定。

1.8.1 综合疗效评定指标 痊愈,阴道流血停止,腹痛腰痛消失;B超提示胎儿存活,妊娠囊大小与停经天数相符。好转,阴道流血减少,腹痛腰痛缓解;B超提示胎儿存活,妊娠囊大小与停经天数相符或略小。未愈,阴道流血增多,腹痛渐重,甚至有组织物自阴道排出,血清P, β -HCG定量水平下降,B超提示胎儿停止发育;行清宫术者。

1.8.2 证候疗效评定标准 疗效指数=(疗前积分-疗后积分)÷疗前积分×100%。临床治愈,用药前后,症状及体征明显改善(疗效指数≥95%)。显效,用药后,症状及体征明显改善(70%≤疗效指数<95%)。有效,用药后,症状及体征有改善(30%≤疗效指数<70%)。无效,用药后,症状及体征无明显减轻或加重者(疗效指数<30%)。

1.9 统计学方法 采用SPSS 18.0对数据进行统计分析,计数资料采用率或构成比描述,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。治疗前后比较运用t检验;等级资料采用秩和检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 中药组治疗后综合疗效总有效率93.33%,西药组为66.67%,中药组综合疗效高于西药组(P<0.05)。见表1。中药组治疗后中医证候疗效总有效率93.33%,西药组为

表 1 两组患者综合疗效比较 (n = 60)

Table 1 Comparison of comprehensive clinical efficacy between two groups (n = 60)

组别	例 (%)			
	治愈	有效	无效	总有效
中药	36 (60.00)	20 (33.33)	4 (6.67)	56 (93.33) ¹⁾
西药	26 (43.33)	14 (23.33)	20 (33.33)	40 (66.67)

注:与西药组比较¹⁾P < 0.05 (表 2 同)。

83.33%, 中药组中医证候疗效高于西药组 (P <

表 2 两组患者中医证候疗效比较 (n = 60)

Table 2 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome efficacy between two groups (n = 60)

组别	例 (%)				
	治愈	显效	有效	无效	总有效
中药	36 (60.00)	12 (20.00)	8 (13.33)	4 (6.67)	56 (93.33) ¹⁾
西药	12 (20.00)	18 (30.00)	20 (33.33)	10 (16.67)	50 (83.33)

表 3 两组患者治疗前后血清中激素及细胞因子的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3 Comparison of hormone and cytokine levels in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	Th1 型细胞因子		Th2 型细胞因子		P/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	$\beta\text{-HCG}/\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
		IL-2/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	INF- γ / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-4/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	IL-10/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$		
中药	治疗前	123.71 \pm 45.60	118.63 \pm 58.90	118.81 \pm 59.91	105.60 \pm 62.31	24.90 \pm 2.07	16 036.00 \pm 684.05
	治疗后	70.42 \pm 19.71 ¹⁾	85.50 \pm 19.50 ¹⁾	180.00 \pm 70.20 ¹⁾	170.70 \pm 50.41 ¹⁾	44.67 \pm 2.45 ¹⁾	19 273.33 \pm 4 478.46 ¹⁾
西药	治疗前	109.70 \pm 50.31	117.62 \pm 56.80	117.62 \pm 57.53	109.71 \pm 64.30	25.57 \pm 3.62	16 420.00 \pm 641.33
	治疗后	80.62 \pm 26.51 ^{1,2)}	98.61 \pm 29.60 ^{1,2)}	148.00 \pm 65.31 ^{1,2)}	150.61 \pm 30.62 ^{1,2)}	34.90 \pm 2.41 ^{1,2)}	18 496.00 \pm 353.78 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾P < 0.05;与西药组治疗后比较²⁾P < 0.05。

2.3 不良反应 治疗期间 3 例患者服用中药出现胃脘部不适,停药后症状消失,2 例患者服用地屈孕酮过敏,5 例患者服用地屈孕酮腹痛,停药后症状缓解,两组患者未出现严重不良反应。

3 讨论

双宝煎剂是河南省著名中医妇科专家褚玉霞教授的经验方,临床观察疗效显著^[11],被广泛用于先兆流产的治疗。褚玉霞在借鉴前贤经验基础上,结合多年临床实践,认为流产发生的病机为肾虚脾弱。另外,孕妇在妊娠期间阴血下注养胎,机体处于阴血偏虚,阳气偏旺的特殊生理状态,此期易致热扰胎动而出现各种流产先兆,故治疗重在固肾培脾,少佐以养阴清热以防生热动胎,遵此组方制成双宝煎剂。方中川续断,杜仲(炒),菟丝子,党参,白术(炭),黄芩(炭),砂仁,墨旱莲,阿胶。方中川续断、炒杜仲、菟丝子补肾安胎;白术、砂仁健脾益气 and 胃安胎,为保胎要药;黄芩(炭)清热安胎;墨旱莲、阿胶止血安胎。全方共奏补肾培脾,养阴清热安胎之效。

3.1 双宝煎剂对先兆流产患者 IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-10 的影响 IFN- γ , IL-2 主要是由 Th1 (Thelper,

0.05)。见表 2。

2.2 两组患者治疗前后血清中激素及细胞因子的比较 与治疗前比较,两组患者治疗后 IFN- γ , IL-2 含量明显下降,IL-4, IL-10, P, β -HCG 含量明显升高 (P < 0.05)。治疗后与西药组比较,中药组患者血清 P, β -HCG 浓度增高,血清中 IL-4, IL-10 含量明显升高, IFN- γ , IL-2 含量明显降低 (P < 0.05)。见表 3。

Th1) 型细胞介导的细胞免疫因子,对妊娠组织有免疫损伤作用;IL-4, IL-10 主要是由 Th2 (Thelper, Th1) 型细胞介导的体液免疫因子,对妊娠有保护作用^[12]。母体 Th1 型和 Th2 型免疫平衡反映了母胎间的免疫适应关系,对妊娠结局而言,其失衡与妊娠失败有关^[13-14]。如果孕妇 Th1/Th2 高,说明 Th1 型细胞因子占优势,妊娠失败概率增高;比值低,说明 Th2 型细胞因子占优势,妊娠成功可能性高。

本研究结果表明,与西药组比较,中药组治疗后血清中 IL-4, IL-10 含量明显升高, IFN- γ , IL-2 含量明显下降。可见先兆流产的患者经治疗后 Th2 型细胞因子占优势, Th1/Th2 高,先兆流产概率降低。中药组的总有效率高于西药组。可见,在治疗先兆流产时,双宝煎剂的效果优于西药组。由此推测双宝煎剂治疗先兆流产的机制可能为抑制 Th1 型细胞因子分泌 IFN- γ , IL-2, 增加 Th2 细胞因子分泌 IL-4, IL-10, 有利于 Th1/Th2 细胞平衡倾向于 Th2 型发展,利于正常妊娠的建立和维持。

3.2 双宝煎剂对先兆流产患者血清 P 和 β -HCG 的影响 P 能促进子宫内膜的发育为孕卵提供营养,

松弛子宫平滑有利于孕卵着床。同时 P 能调节 Th1/Th2 细胞因子的平衡倾向于 Th2 型发展,从而利于妊娠时母胎的免疫耐受^[15],故一定水平的 P 对妊娠的维持有重要作用,P 水平不足是导致先兆流产或难免流产的原因之一^[16]。HCG 是受精卵着床后人体滋养细胞分泌的一种糖蛋白激素,妊娠早期 HCG 不仅促进卵巢妊娠黄体分泌 P,以支持胚胎发育,还可阻止胎儿滋养层细胞与母体血清的抗体结合或被母体淋巴细胞所识别,使胎儿免遭排斥^[17]。故目前临床将补充黄体酮和 HCG 作为常规治疗先兆流产的方法。

本研究发现,先兆流产的患者经治疗后,P 和 HCG 均升高,中药组高于西药组,双宝煎剂效果优于西药组,其能促进孕早期 HCG 的分泌增加,提高孕激素水平,并使其分泌稳步上升且稳定,促使继续妊娠的良好结局。

3.3 双宝煎剂治疗先兆流产临床应用 根据褚玉霞多年的临床经验对不同情况下的治疗总结如下,用药上应注意,妊娠早期以清热安胎为主;晚期以滋阴安胎为主。止血时忌贯众(炭),三七等逐瘀之品,同时禁用当归、川芎这类活血、行血加强子宫收缩的药。理气时忌用积壳、积实、降香破气、降气,收缩子宫的药物,否则造成流产^[6]。子宫畸形或免疫因素引起先兆流产,临床也按脾肾亏虚论治;感染因素所致先兆流产,在固肾培脾的基础上重用金银花、知母、蒲公英等清热安胎之品;母儿血型不合所致先兆流产,在双宝煎剂的基础上加龙胆草、茵陈、栀子^[4]。此外,对该病预防重于治疗,应在备孕时做好各项筛查,稳定情绪,调节好心态,禁房事,忌辛辣,绝对卧床休息,保持大便通畅。对于有流产病史,易流产体质者在确认妊娠时起,建议口服双保煎剂,对于情绪不稳,压力较大者,在服用双保煎剂的同时可以配合服用酸枣仁(炒),莲子(心),黄连,远志(炙)等安神之品,大便秘结者加用决明子(炒)。

综上所述,双宝煎剂通过整体治疗以改变局部病变,体现了中医药治疗的特色。本研究采用现代化研究方法证实了双宝煎剂能明显改善先兆流产患者内分泌激素水平,并改善先兆流产患者体内 Th1/Th2 细胞失衡,极大地提高了保胎成功率,进一步论证了固肾健脾安胎是中医治疗先兆流产的大法。同时为本方的临床应用提供了科学理论依据。

[参考文献]

- [1] 刘明珠. 助孕 3 号方对自然流产 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞、Fas/FasL 表达干预的研究[D]. 广州:广州中医药大学,2007.
- [2] 于哲. 习惯性流产病因的临床分析[J]. 中国实用医药,2014,9(5):92-93.
- [3] 陈伟仁.“助孕一号方”对先兆流产模型大鼠子宫兴奋性的影响[D]. 广州:广州中医药大学,2005.
- [4] 何春晖,李玲玲,郭瑞,等. 褚玉霞教授治疗先兆流产的经验[J]. 中国民族民间医药,2010,19(23):265-266.
- [5] 刘芳,罗颂平.“助孕 3 号方”对早孕先兆流产患者 Th1/Th2 细胞因子和 P、 β -HCG 影响的研究[J]. 中国免疫学杂志,2008,24(4):332-335.
- [6] 褚玉霞,吴琼,杜少辕.“双宝”煎剂治疗先兆流产 120 例临床观察[J]. 河南中医药学刊,1995,10(2):24-27.
- [7] 丰有吉,沈铿. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:264.
- [8] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1996:321.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,1995:253.
- [10] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:67.
- [11] 褚玉霞. 先兆流产与习惯性流产诊治经验[J]. 河南中医,2013,33(1):90-91.
- [12] 张翠媛,方玲,郑玲芳. 主动免疫联合黄体酮治疗不明原因复发性流产 50 例[J]. 中国药业,2012,21(23):38.
- [13] Chaouat G, Dubanchet S, Ledée N. Cytokines: important for implantation[J]. J Assist Reprod Genet, 2007, 24(11):491-505.
- [14] Raghupathy R, Kalinka J. Cytokine imbalance in pregnancy complications and its modulation[J]. Front Biosci, 2008, 13(13):985-994.
- [15] Naruse K, Innes B A, Bulmer J N, et al. Secretion of cytokines by villous cytotrophoblast and extravillous trophoblast in the first trimester of human pregnancy[J]. J Reprod Immunol, 2010, 86(2):148-150.
- [16] 梁指如,李颖娥. 血清孕酮、HCG 在先兆流产中的临床诊断意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 15(1):65-66.
- [17] 罗丽兰. 不孕与不育[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:286-287.

[责任编辑 张丰丰]