

地屈孕酮联合滋肾育胎丸在早期不明原因复发性流产患者保胎治疗中的效果观察

杨学妞*, 廖会姝, 包华琼, 丁杰, 李璐

作者单位: 400020 重庆, 重庆市人口和计划生育科学技术研究院/国家卫生健康委员会出生缺陷与生殖健康重点实验室
(出生缺陷与生殖健康重庆市重点实验室)

作者简介: 杨学妞, 毕业于重庆医科大学, 本科, 主任医师, 主要研究方向为生殖医学

* 通信作者, E-mail: 785794729@ qq. com

【摘要】目的 观察地屈孕酮联合滋肾育胎丸在早期不明原因复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)患者保胎治疗中的临床效果。**方法** 回顾性分析2018年7月至2019年12月重庆市人口和计划生育科学技术研究院附属医院生殖中心83例早期URSA患者的临床资料,按用药方案分为对照组41例和观察组42例,对照组给予口服地屈孕酮片治疗,观察组给予地屈孕酮联合滋肾育胎丸治疗。比较两组心理状态评分、疗效、血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -hCG)水平、Th1 (IFN- γ 、TNF- α 、IL-2)/Th2 (IL-4、IL-6、IL-10)细胞因子水平及妊娠结局。**结果** 治疗后,两组焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$);观察组总有效率为88.10%,高于对照组的68.29%($P < 0.05$);治疗后,两组血清 β -hCG水平均较治疗前升高,且观察组血清 β -hCG水平高于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组血清IFN- γ 、TNF- α 、IL-2水平均下降,IL-4、IL-6、IL-10水平均升高,且观察组血清IFN- γ 、TNF- α 、IL-2水平均低于对照组,IL-4、IL-6、IL-10水平均高于对照组($P < 0.05$);观察组保胎成功率为88.10%,高于对照组的68.29%($P < 0.05$)。**结论** 地屈孕酮联合滋肾育胎丸治疗早期URSA可进一步提升疗效,缓解焦虑抑郁心理状态,改善 β -hCG水平,恢复Th1/Th2细胞因子平衡,提高妊娠成功率。

【关键词】 地屈孕酮;滋肾育胎丸;不明原因复发性流产;Th1/Th2细胞因子;妊娠成功率

【中图分类号】 R 714.21

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-4020(2021)09-063-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.09.16

Observation on the effect of Dydrogesterone combined with Zishen Yutai Pill in the treatment of fetal preservation in patients with early unexplained recurrent spontaneous abortion

Yang Xueniu*, Liao Huishu, Bao Huaqiong, Ding Jie, Li Lu

Chongqing Population and Family Planning Science and Technology Research Institute/NHC Key Laboratory of Birth Defects and Reproductive Health (Chongqing Key Laboratory of Birth Defects and Reproductive Health), Chongqing 400020, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: 785794729@ qq. com

【Abstract】Objective To observe the clinical effect of Dydrogesterone combined with Zishen Yutai Pill in the treatment of fetal preservation in patients with early unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA). **Methods** A retrospective analysis was performed on 83 patients with early URSA who were diagnosed in Affiliated Hospital of Chongqing Academy of Population and Family Planning from July 2018 to December 2019. Patients were divided into control group ($n = 41$) and observation group ($n = 42$) according to the medication regimen. The control group was treated with oral dydrogesterone tablets alone, while the observation group was treated with dydrogesterone combined with Zishen Yutai Pills. The psychological state score, curative effect, serum β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) level, Th1 (IFN- γ , TNF- α , IL-2)/Th2 (IL-4, IL-6, IL-10) cytokine levels and pregnancy outcome of

the two groups were compared. **Results** After treatment, SAS and SDS scores in both groups were lower than before treatment, and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). The total effective rate was 88.10% in the observation group, which was higher than 68.29% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum level of β -hCG in both groups was higher than that before treatment, and the serum level of β -hCG in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IFN- γ , TNF- α , and IL-2 decreased in both groups, while the levels of IL-4, IL-6 and IL-10 increased, and the serum levels of IFN- γ , TNF- α , and IL-2 in the observation group were lower than those in the control group, and the levels of IL-4, IL-6 and IL-10 were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The success rate of fetal protection in the observation group was 88.10%, which was higher than 68.29% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The treatment of early URSA with Dydrogesterone combined with Zishen Yutai Pills can further improve the efficacy, alleviate anxiety and depression, improve the level of β -hCG, restore the balance of Th1/Th2 cytokine, and improve the pregnancy success rate.

【Key words】 Dydrogesterone; Zishen Yutai Pill; unexplained recurrent spontaneous abortion; Th1/Th2 cytokines; successful pregnancy rate

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指连续发生 ≥ 2 次并于妊娠 28 周内的胎儿丢失, 其中, 发生在妊娠 12 周以内的 RSA 称为早期 RSA, 其为常见的病理妊娠之一, 且 RSA 的复发风险随着流产次数的增加而上升, 曾有 3 次以上连续自然流产史的患者再次妊娠后胚胎丢失率为 40% ~ 80%^[1]。在 RSA 中, 不明原因复发性流产 (unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA) 约占 45% ~ 50%, 其治疗难度较大, 严重危害女性的身心健康^[2]。目前, 临床上早期 URSA 患者的治疗, 主要是妊娠后给予外源性孕激素行保胎治疗^[3-4]。地屈孕酮为临床常用的一种孕激素, 可通过与受体结合, 抑制花生四烯酸的释放, 诱导淋巴细胞生成孕酮阻滞因子 (progesterone induced blocking factor, PIBF), 从而发挥保胎功能, 减少流产风险, 但部分患者的整体疗效仍欠佳^[5]。滋肾育胎丸具有健脾补肾、益气培元、养血安胎之功效。本文重点观察地屈孕酮联合滋肾育胎丸治疗早期 URSA 的临床效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 7 月至 2019 年 12 月于重庆市人口和计划生育科学技术研究院附属医院生殖中心就诊的 83 例早期 URSA 患者的临床资料, 纳入标准: ① 西医诊断参照《复发性流产诊治的专家共识》^[6], 中医诊断参照《中医妇科学》^[7] 中有关 URSA 的诊断标准; ② 自然流产史 ≥ 2 次, 现停经时间 5 ~ 11⁺ 周, 超声检查提示宫内妊娠。排除标准: ① 染色体、内分泌、凝血功能、生殖解剖异常者; ② 合并盆腔病变如宫颈粘连、子宫腺肌病、子宫肌瘤等; ③ 近期有感染、手术史者; ④ 重要脏器功能障碍、自身免疫性疾病、精神异常者。按用药方案分为对照组 41 例和观察组 42 例。观察组年龄 21 ~ 41 岁, 平均 (29.75 ± 3.24) 岁; 流产次数 2 ~ 6 次, 平均 (3.53 ± 0.45) 次; 孕周 5 ~ 12 周, 平均 (9.45 ± 0.86) 周。对照组年龄 21 ~ 39 岁, 平均 (29.72 ± 3.25) 岁; 流产次数 2 ~ 6 次, 平均 (3.50 ± 0.43) 次; 孕周 5 ~ 12 周, 平均 (9.51 ± 0.88) 周。两组年龄、流产次数、孕周比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

对照组口服地屈孕酮片 (Abbott Healthcare Products B. V., 注册证号 H20170221, 规格: 10 mg/片) 治疗, 10 mg/次, 2 次/d。观察组在对照组基础上加服滋肾育胎丸 (广州白云山中一药业有限公司, 国药准字 Z44020008, 规格: 5 g) 治疗, 5 g/次, 3 次/d。两组均连续治疗至孕 12 周。

1.3 观察指标及评价标准

1.3.1 心理状态评分 治疗前后, 采用焦虑自评量表 (self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表 (self-rating depression scale, SDS) 测定患者的焦虑、抑郁心理状态, 根据中国常模结果^[8], SAS 临界值为 50 分, SDS 临界值为 53 分, 大于临界值则表示存在焦虑、抑郁心理状态, 且得分越高, 焦虑、抑郁心理状态越严重。

1.3.2 疗效评定标准 显效: B 超检查孕囊大小、胚胎发育与孕周相符, 阴道出血、腹胀不适、下腹隐痛、腰膝酸软等证候积分减少 $\geq 70\%$; 有效: B 超检查孕囊大小、胚胎发育与孕周基本相符, 证候积分减少 30% ~ 69%; 无效: B 超检查孕囊大小、胚胎发育小于孕周, 胚胎发育不良或停止发育, 甚至流产, 证候积分减少 $< 30\%$ 或增加^[9]。总有效率 (%) = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.3 人绒毛膜促性腺激素水平测定 治疗前、治疗后间隔 4 ~ 7 d 采集空腹静脉血 2 mL 共 3 次, 经 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 采用贝克曼全自动发光化学免疫分析仪及其配套试剂检测 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -human chorionic gonadotropin, β -hCG) 水平。

1.3.4 Th1/Th2 细胞因子水平检测 治疗前后, 采集晨起空腹外周静脉血 5 mL, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清, 采用流式细胞仪 (BD FACS Canto II, 美国) 及细胞因子检测试剂盒 (Z6410087, 同生时代生物, 中国北京) 检测 Th1 [γ -干扰素 (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-2], Th2 (IL-4、IL-6、IL-10) 水平。

1.3.5 保胎结局 统计再次流产率、早产率 (妊娠满 28 周至不足 37 周)^[10]、足月产率, 并计算保胎成功率, 保胎成功的评价标准为: B 超显示胚胎发育良好, 妊娠维持至足月分娩, 或早产但胎儿存活。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组心理状态评分比较

治疗后,两组 SAS、SDS 评分均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1。

2.2 两组疗效比较

观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.790, P = 0.029$),详见表 2。

2.3 两组血清 β -人绒毛膜促性腺激素增长水平比较

治疗后,两组血清 β -hCG 水平均较治疗前提升,且观察组血清 β -hCG 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。

2.4 两组 Th1/Th2 细胞因子水平比较

治疗后,两组血清 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2 水平均下降,IL-4、IL-6、IL-10 水平均升高,且观察组血清 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2 水平均低于对照组,IL-4、IL-6、IL-10 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 4。

2.5 两组保胎结局比较

两组保胎结局比较,观察组保胎成功率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.790, P = 0.029$),详见下页表 5。

表 1 两组心理状态评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SAS 评分		SDS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	53.46 \pm 5.20	40.49 \pm 3.89 *	56.05 \pm 5.54	43.84 \pm 4.06 *
对照组	41	53.37 \pm 5.17	43.58 \pm 4.21 *	55.97 \pm 5.50	46.59 \pm 4.51 *
t 值		0.079	3.474	0.066	2.921
P 值		0.937	0.001	0.948	0.005

注: * 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 两组疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	42	19(45.24)	18(42.86)	5(11.90)	37(88.10)
对照组	41	8(19.51)	20(48.78)	13(31.71)	28(68.29)

表 3 两组血清 β -hCG 水平比较(mIU/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	42	11 315.62 \pm 1 058.54	21 468.26 \pm 2 013.27	28.927	<0.001
对照组	41	11 326.73 \pm 1 063.79	17 253.52 \pm 1 753.58	21.625	<0.001
t 值		0.048	7.750		
P 值		0.962	<0.001		

表 4 两组 Th1/Th2 细胞因子水平比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Th1					
		IFN- γ		TNF- α		IL-2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	18.59 \pm 1.64	8.21 \pm 0.72 *	20.07 \pm 1.96	7.69 \pm 0.52 *	19.13 \pm 1.82	7.23 \pm 7.11 *
对照组	41	18.48 \pm 1.62	13.51 \pm 0.12 *	19.86 \pm 1.94	12.53 \pm 1.20 *	18.92 \pm 1.80	11.63 \pm 1.05 *
t 值		0.307	46.501	0.491	23.940	0.528	3.921
P 值		0.759	<0.001	0.625	<0.001	0.599	<0.001

续表

组别	例数	Th2					
		IL-4		IL-6		IL-10	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	1.81 \pm 0.17	10.77 \pm 1.01 *	0.56 \pm 0.05	1.94 \pm 0.17 *	2.00 \pm 0.19	3.56 \pm 0.34 *
对照组	41	1.83 \pm 0.18	6.30 \pm 0.57 *	0.57 \pm 0.05	1.63 \pm 0.14 *	2.02 \pm 0.20	2.86 \pm 0.27 *
t 值		0.521	24.749	0.911	9.057	0.467	10.371
P 值		0.604	<0.001	0.365	<0.001	0.642	<0.001

注: * 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 5 两组保胎结局比较[例(%)]

组别	例数	再次流产	早产		足月产	保胎成功率
			胎儿死亡	胎儿存活		
观察组	42	5(11.90)	0	5(11.90)	32(76.19)	37(88.10)
对照组	41	12(29.27)	1(2.44)	12(29.27)	16(39.02)	28(68.29)

3 讨论

RSA 的病因十分复杂,主要包括遗传因素、解剖因素、内分泌因素、感染因素、免疫功能异常、血栓前状态、孕妇的全身性疾病及环境、心理等其他不良因素,在排除上述和非免疫因素及自身免疫紊乱后的 URSA,应当考虑是否与同种免疫紊乱有关,其中辅助性 T 淋巴细胞-Th1/Th2 细胞因子异常是同种免疫型 RSA 原因之一^[6]。

研究认为,Th1 型细胞因子和 Th2 型细胞因子参与妊娠免疫微环境调节^[11]。根据妊娠中的 Th1/Th2 模式,Th1 细胞因子主要功能为免疫杀伤作用,Th2 细胞因子主要功能为免疫保护作用。Th2 型细胞因子(如 IL-4、IL-6、IL-9、IL-10 及 IL-13)占主导地位时,则增强母体体液免疫功能,抑制母体细胞免疫发生,促进成功妊娠;但当 Th1 细胞因子(如 IFN- γ 、IL-2 及 TNF- α)占主导地位时,可减少免疫保护因子的产生,抑制胎盘滋养细胞的生长和诱导胎儿-母体界面血栓形成和炎症的发生等,并破坏母体免疫耐受,导致流产的发生^[12]。在正常妊娠过程中,Th2 型细胞因子占优势。本研究结果显示,治疗后,观察组血清 β -hCG 水平高于对照组,血清 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2 水平均低于对照组,IL-4、IL-6、IL-10 水平均高于对照组,且保胎成功率为 88.10%,高于对照组的 68.29%,与既往文献报道一致^[13]。

URSA 治疗难度较大,严重危害女性的身心健康,患者普遍存在焦虑、抑郁等负性心理状态^[14-15]。西医在治疗早期 URSA 上多予以外源性补充孕激素,以提高妊娠成功率。地屈孕酮为天然孕激素经紫外光照射后加工而成,可通过与受体结合,抑制花生四烯酸释放,诱导淋巴细胞生成 PIBF,PIBF 可通过影响 Th1/Th2 平衡、增加 Th2 型细胞因子生成、诱导偏向 Th2 的免疫反应并抑制来促进胚胎存活^[16]。

此外,地屈孕酮的主要代谢产物二氢地屈孕酮(DHD)同样保留了地屈孕酮的免疫调节作用,显著抑制 Th1 细胞因子 IFN- γ 和 TNF- α 的生成^[17]。

除了前述通过 PIBF 途径调节 Th1/Th2 平衡以外,对 RSA 妇女外周血单核细胞的研究表明,孕酮可直接抑制淋巴细胞产生 Th1 细胞因子 IFN- γ 和 TNF- α ,上调 Th2 细胞因子 IL-4 和 IL-6 的产生,导致 Th1 向 Th2 细胞因子的转变,从而调节 Th1/Th2 平衡。另有研究表明,子宫胎盘动脉血流阻力增加可能是流产的一个征兆。一氧化氮可以显著降低子宫动脉阻力指数,增加血流量。

以地屈孕酮为代表的孕激素,可能通过诱导内皮细胞一氧化氮生成,增加子宫血流,起到妊娠保护的作用。此外,子宫收缩异常也可能是自然流产的发生因素之

一,地屈孕酮可快速、直接抑制子宫平滑肌收缩^[17],以此发挥保胎作用,减少流产风险。而且地屈孕酮不具有肾上腺皮质激素、雄激素、雌激素样作用,不影响性腺功能,不会使胚胎双性化^[18]。

祖国医学多将 URSA 归属于“数堕胎”、“屡孕屡堕”、“滑胎”等范畴,病因病机为肾虚则胎失所系,冲任亏虚;脾虚血瘀,血不能入胎胞,则胞宫失于营阴濡养,胞胎无血以生,冲任乏源;脾肾两虚,体内痰湿浊热久蕴不除,可下注冲任胞宫,阻遏胞脉,耗伤精血,损及胞宫,致胎动不安。故而主张以健脾补肾、益气养血、清热活血为治之大法。滋肾育胎丸由“寿胎丸”改良而成,方中人参补气固脱;续断、桑寄生补肝肾、益血安胎、固冲任;巴戟天、鹿角霜补肾助阳;枸杞子、首乌、阿胶补益肝肾、滋阴补血;党参安胎、补中益气、滋阴润燥;白术健脾益气、燥湿利水、安胎;砂仁行气调中、和胃、醒脾;熟地黄补精益髓、滋阴补血;艾叶温经散寒;杜仲固肾安胎。诸药合用,全方共奏健脾补肾、益气培元、养血安胎之功效^[19-20]。本研究结果显示,治疗后,观察组 SAS、SDS 评分均低于对照组,且总有效率高于对照组,与既往文献^[20]报道相吻合。现代药理学研究表明,滋肾育胎丸能够通过增加孕激素、雌二醇水平,抑制不规则宫缩,降低不自主宫缩的频率、力度,使子宫肌纤维松弛,并改善子宫动脉血流及缺血缺氧状态、高凝状态、血栓前状态,改善胎盘灌注及血液循环,使妊娠得以继续^[21];同时,滋肾育胎丸中的菟丝子、桑寄生等可调控活化 T 细胞,促进其分化及免疫耐受,抑制 Th1 细胞增殖并限制其产生 IFN- γ 、IL-2 及 TNF- α 等细胞因子,并诱导 Th2 型细胞因子产生,恢复 Th1/Th2 细胞因子平衡,以维持正常妊娠,防止流产风险,以此提升保胎成功率^[22]。

综上所述,地屈孕酮联合滋肾育胎丸在早期 URSA 患者的保胎治疗,通过中西医结合缓解焦虑抑郁心理状态,抑制子宫收缩,同时共同发挥调节 URSA 患者 Th1/Th2 细胞因子平衡,诱导 Th2 细胞因子的生成并增强其优势作用,并对改善子宫动脉血供、胎盘灌注、母胎介面微循环状态以及改善 β -hCG 增长水平,也发挥了协同增效作用,从而进一步提升疗效及保胎治疗的妊娠成功率。鉴于本研究纳入的样本量较少,对结果的可靠性可能存在一定影响,未来拟增设单用滋肾育胎丸作为对照组,开展多中心、大样本的随机对照研究进一步探索验证。

【参考文献】

[1] 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): 1082-1090.
[2] 张清华,潘静,姚丽艳. 复发性流产患者病因构成分析 [J]. 中国

- 全科医学,2020,23(14):1760-1764.
- [3] 宋艳丽,卫爱武,孙自学,等.寿胎丸合芍药甘草汤加味对复发性流产患者的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(7):36-42.
 - [4] 贾金平,汪莎.补肾健脾方对同种免疫型复发性自然流产患者的疗效分析[J].中国计划生育和妇产科,2020,12(7):55-56,61.
 - [5] 塔拉,张琰,王晓彩,等.地屈孕酮片联合绒毛膜促性腺素治疗原因不明复发性流产及对T淋巴细胞和炎症因子影响[J].中国计划生育学杂志,2020,28(1):32-35.
 - [6] 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.
 - [7] 欧阳惠卿.中医妇科学[M].北京:人民卫生出版社,2002:150.
 - [8] 段泉泉,胜利.焦虑及抑郁自评量表的临床效度[J].中国心理卫生杂志,2012,26(9):676-679.
 - [9] 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,2002:216-218.
 - [10] 王卫平,李廷玉.儿科学[M].第8版.北京:人民卫生电子音像出版社,2013:93-94.
 - [11] 牛明明,郝霞.益肾壮母汤联合地屈孕酮对不明原因复发性流产患者免疫调节失衡的调节作用[J].中华中医药学刊,2020,38(5):224-228.
 - [12] 冯晓玲,贾丹,李杨,等.补肾活血方对不明原因复发性流产患者外周血中辅助性T细胞17/调节性T细胞平衡的影响[J].中国医药,2019,14(11):1699-1702.
 - [13] 华彩虹,郝尚辉,赵淑珍,等.滋肾育胎丸联合烯丙雌醇治疗复发性流产的疗效及其对患者性激素水平的影响[J].新乡医学院学报,2019,36(2):139-142.
 - [14] Hosseini S, Shokri F, Pour SA, et al. Diminished frequency of menstrual and peripheral blood NKT-Like cells in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion and infertile women[J]. Reproductive Sciences,2019,26(1):97-108.
 - [15] Motedayyen H, Rezaei A, Zamani A. Human amniotic epithelial cells inhibit activation and pro-inflammatory cytokines production of naive CD4 + T cells from women with unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Reproductive Biology, 2018, 18(2):182-188.
 - [16] Raghupathy R, Al Mutawa E, Makhseed M, et al. Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage[J]. BJOG-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology,2005,112(8):1096-1101.
 - [17] 田秦杰.流产免疫机制与孕激素保胎机制新进展[J].生殖医学杂志,2020,29(9):1125-1131.
 - [18] 马春燕,张晓勇,丁桂凤.主动免疫联合地屈孕酮治疗复发性自然流产的疗效及对患者血清LP、ADPN水平的影响[J].中国药房,2018,29(20):2836-2839.
 - [19] 贺钱钱.地屈孕酮片联合滋肾育胎丸治疗先兆流产的疗效观察[J].中国医药科学,2019,9(22):94.
 - [20] 钟美华.低分子肝素联合阿司匹林.滋肾育胎丸治疗复发性流产的疗效观察[J].中国现代药物应用,2020,14(15):174-176.
 - [21] 马丹丽,习元堂,蒋凯林,等.滋肾育胎丸联合孕激素治疗先兆流产的Meta分析和间接比较[J].广州中医药大学学报,2018,35(4):751-757.

(收稿日期:2020-12-09 编辑:吕永胜)

(上接第62页)

- [9] Machtinger R, Dor J, Margolin M, et al. Sequential transfer of day 3 embryos and blastocysts after previous IVF failures despite adequate ovarian response[J]. Reproductive BioMedicine Online, 2006, 13(3):376-379.
- [10] Almog B, Levin I, Wagman I, et al. Interval double transfer improves treatment success in patients with repeated IVF/ET failures[J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics,2008, 25(8):353-357.
- [11] Yazbeck C, Ben Jamaa N, Hazout A, et al. Advantages of the two-step embryo transfer strategy in human IVF/ICSI cycles[J]. Zygote (Cambridge, England), 2013, 21(1):77-83.
- [12] Fang C, Huang R, Li TT, et al. Day-2 and day-3 sequential transfer improves pregnancy rate in patients with repeated IVF-embryo transfer failure: a retrospective case-control study[J]. Reproductive BioMedicine Online,2013,26(1):30-35.
- [13] Ismail MA, Noah B, Zaheer H, et al. Does sequential embryo transfer improve pregnancy rate in patients with repeated implantation failure? A randomized control study[J]. Middle East Fertility Society Journal,2015,20(4):255-261.
- [14] 张玲,黄开淑,张文权,等.反复种植失败患者复苏周期不同移植方案的临床结局比较[J].中国医师杂志,2018,20(3):382-385,390.
- [15] 王俊超,马俊芳,耿颖,等.解冻周期序贯移植在反复种植失败患者中的应用[J].天津医药,2017,45(5):514-517.
- [16] 张印峰,罗海宁,史蕊,等.解冻周期序贯移植治疗反复种植失败的临床研究[J].中华生殖与避孕杂志,2020,40(11):893-898.
- [17] Al-Hasani S, van der Ven H, Diedrich K, et al. Effect of sequential embryo transfer on pregnancy following in vitro fertilization[J]. Geburtshilfe Frauenheilkd,1990,50(8):640-643.
- [18] Ashkenazi J, Yoeli R, Orvieto R, et al. Double (consecutive) transfer of early embryos and blastocysts: aims and results[J]. Fertility and Sterility,2000,74(5):936-940.
- [19] Tehraninejad ES, Raisi E, Ghaleh FB, et al. The sequential embryo transfer compared to blastocyst embryo transfer in in vitro fertilization (IVF) cycle in patients with the three repeated consecutive IVF. A randomized controlled trial[J]. Gynecological Endocrinology:the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology,2019,35(11):955-959.
- [20] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Blastocyst culture and transfer in clinical-assisted reproduction[J]. Fertil Steril,2006,86(5 Suppl 1):S89-S92.
- [21] Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure. (RIF)[J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics,2012,29(11):1227-1239.
- [22] Wakuda K, Takakura K, Nakanishi K, et al. Embryo-dependent induction of embryo receptivity in the mouse endometrium[J]. Journal of Reproduction and Fertility,1999,115(2):315-324.
- [23] Blois SM, Klapp BF, Barrientos G. Decidualization and angiogenesis in early pregnancy: unravelling the functions of DC and NK cells[J]. Journal of Reproductive Immunology, 2011, 88(2):86-92.
- [24] Tur-Kaspa I, Yuval Y, Bider D, et al. Difficult or repeated sequential embryo transfers do not adversely affect in-vitro fertilization pregnancy rates or outcome[J]. Human Reproduction, 1998,13(9):2452-2455.

(收稿日期:2021-03-22 编辑:吕永胜)