不明原因复发性流产发病机制及治疗方法的研究进展Δ

陆冬媛[1]*，金建峰[1]，罗伟伟[1]，钱柒雷[2]，温晓雅[2#]（1.宁波市第六医院药学部，浙江 宁波 315040；2.贵阳市第四人民医院药剂科，贵阳 550007）

中图分类号 R969；R714.21　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2024）17-2188-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.17.23

摘　要　自然流产是妊娠最常见的并发症之一，连续发生2次及以上的自然流产被定义为复发性流产（RSA），其中约有50%的患者病因不明。不明原因RSA（URSA）的发病机制尚未阐明，目前也缺乏特效治疗手段，是妇产科学研究的重点难点之一。本文对近年来URSA相关研究进行了文献调研，发现URSA发病机制与母胎界面免疫耐受失衡、滋养层细胞凋亡以及血管生成被抑制、免疫反应被激活有关。临床常采用免疫疗法（包括细胞疗法、细胞因子疗法、免疫抑制剂干预）、激素类药物、抗凝方案、中医疗法干预URSA，但部分疗法的安全性和有效性仍存在争议。

关键词　不明原因复发性流产；发病机制；治疗方法；免疫

Research advances on the pathogenesis and treatment of unexplained recurrent spontaneous abortion

LU Dongyuan[1], JIN Jianfeng[1], LUO Weiwei[1], QIAN Qilei[2], WEN Xiaoya[2]（1. Dept. of Pharmacy, Ningbo Sixth Hospital, Zhejiang Ningbo 315040, China; 2. Dept. of Pharmacy, Guiyang Fourth People's Hospital, Guiyang 550007, China）

ABSTRACT　Spontaneous abortion is one of the most common complications of pregnancy, and two or more spontaneous abortions in a row are defined as recurrent spontaneous abortion (RSA), of which about half of patients have unknown etiology. However, the pathogenesis of unexplained RSA (URSA) has not been elucidated, and the lack of effective treatment has made it one of the key and difficult points in the field of obstetrics and gynecology. This article conducts a literature review of recent research on URSA and finds that the pathogenesis of URSA is related to the imbalance of immune tolerance at the maternal-fetal interface, apoptosis of trophoblast cells, inhibition of angiogenesis, and activation of immune responses. Immunotherapy (including cell therapy, cytokine therapy, and immunosuppressive intervention), hormone drugs, anticoagulant regimens, and traditional Chinese medicine therapies are commonly used in clinical practice to intervene in URSA, but the safety and effectiveness of some therapies are still controversial.

KEYWORDS　unexplained recurrent spontaneous abortion; pathogenesis; therapies; immune

2020年版《自然流产诊治中国专家共识》将连续发生2次及以上的自然流产定义为复发性流产（recurrent spontaneous abortion，RSA），同时强调了“病因筛查”的重要性[1]。除染色体异常、易栓症等可明显归因的RSA外，仍有近50%的RSA患者病因不明，称为不明原因复发性流产（unexplained recurrent spontaneous abortion，URSA）[2-3]。有研究表明，URSA与母胎界面免疫耐受失衡有关，即胚胎受到母体免疫系统攻击导致妊娠丢失，故也有专家将URSA称为同种免疫型RSA[1]。目前，URSA治疗方案的建立依赖于轶闻证据、医师个人看法以及小样本量、证据强度不高的临床试验，尚无有效的治疗手段。因此，深入研究URSA的发病机制，对于研发有效的治疗手段、改善患者不良妊娠结局具有重要意义。本文对近年来URSA相关研究进行了文献调研，综述其发病机制及治疗手段，旨在深入认识疾病，并为促进该病诊疗手段的发展提供参考。

1　URSA的发病机制

1.1　母胎界面免疫耐受失衡

胎盘在妊娠维持与胎儿发育中起到非常重要的作用。其中，胎儿来源（子源）的滋养层细胞的分化受到精确调控，是胎盘功能得以实现的重要结构基础[4]。如图1[5]所示，位于胎盘绒毛的单核滋养层（cytotrophoblast，CT）细胞可发生融合形成多核的合体滋养层（syncytiotrophoblast，ST）细胞，覆盖于绒毛表面；也可分化为绒毛外滋养层（extravillous trophoblasts，EVT）细胞，向子宫蜕膜浸润迁移。EVT对子宫螺旋动脉的重构至关重要，这一特异的动脉结构是保障胎儿与母体气体、营养物质交换的重要生理基础。

正常妊娠状态下，子源的滋养层细胞本身不表达人类白细胞抗原A（human leukocyte antigen A，HLA-A）、HLA-B，可表达HLA-C、HLA-E和HLA-G这些非典型表面抗原。另外，孕早期母源的蜕膜组织中免疫细胞主要

Δ **基金项目**　2023年宁波市鄞州区卫生健康科技计划项目（No. 2023Y20）

* **第一作者**　药师，硕士。研究方向：临床药学、药物分析。E-mail：ludongyuan0730@outlook.com

\# **通信作者**　主管药师，硕士。研究方向：药理学、中成药质量控制。E-mail：2589132844@qq.com

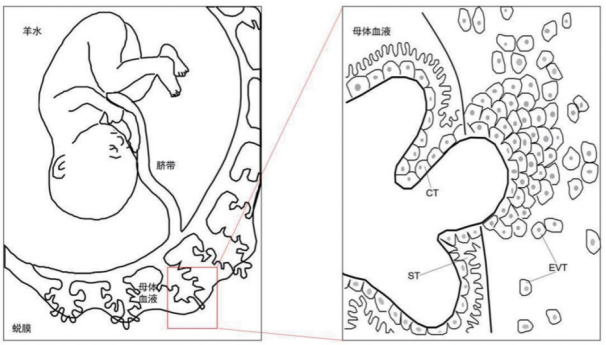


图1　母胎界面示意图

由蜕膜自然杀伤(decidual natural killer,dNK)细胞构成,约占50%～70%;其次为蜕膜巨噬细胞(decidual macrophage,dM)、T淋巴细胞。其中,dNK细胞可释放白细胞介素8(interleukin-8,IL-8)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等,促进滋养层细胞迁移、子宫螺旋血管重构以及子宫脉管系统形成[6]。Crespo等[5]研究表明,dNK细胞可杀伤人类巨细胞病毒感染的母源蜕膜体细胞,却不杀伤被感染的子源EVT细胞,其通过纳米微管将抗微生物多肽颗粒溶素选择性地输送到滋养层细胞中,对细菌进行精准杀伤。

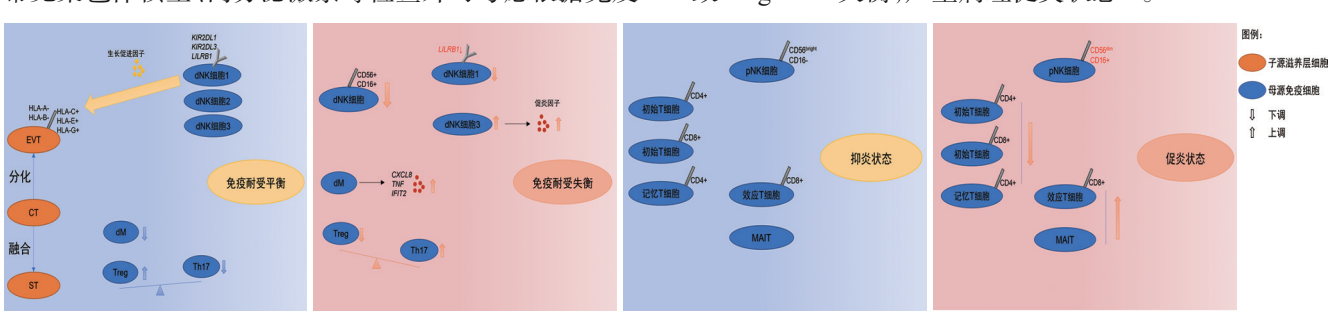
而在RSA患者体内,支持胚胎生长的dNK亚群比例显著降低,具有细胞毒性的$CD56^+CD16^+$的dNK亚群占比显著升高[7]。另外,正常妊娠状态下,调节性T淋巴细胞(regulatory T cell,Treg)的免疫抑制作用占优势,机体免疫微环境的平衡向免疫耐受与抑炎状态移动;而病理状态下,辅助性T淋巴细胞17(helper T cell 17,Th17)功能过度增强,平衡向免疫耐受失衡/免疫激活与促炎状态移动[8]。单细胞RNA测序研究也表明,RSA患者外周血自然杀伤(peripheral natural killer,pNK)细胞、$CD8^+$效应T细胞与黏膜相关恒定T细胞(mucosal-associated invariant T cells,MAIT)呈现出显著的促炎状态,而蜕膜中各亚群白细胞的占比与配体-受体相互作用也呈现出促免疫激活的状态[9]。正常妊娠及病理状态下子宫蜕膜及外周血的免疫与炎症状态如图2所示。因此,临床上除常见染色体核型、内分泌激素等检查外可考虑根据免疫状态进行疾病诊断,且相比于蜕膜组织,外周血样本更具有临床可及性。

1.2　滋养层细胞凋亡,血管生成被抑制

近年来,细胞信号通路研究不断深化,URSA的发生机制得到逐步解释,研究发现,磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B,PI3K/Akt)信号通路、VEGF信号通路、雌激素信号通路等可参与调控滋养层细胞凋亡以及血管生成。

1.2.1　调控PI3K/Akt信号通路

正常妊娠状态下,滋养层细胞可分泌IL-6诱导dM极化为M2型,从而分泌粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor,G-CSF),激活PI3K/Akt信号通路及下游丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)信号通路的关键酶——细胞外信号调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2,ERK 1/2),促进滋养层细胞的上皮-间充质转化(epithelial-to-mesenchymal transition,EMT),进而维持胎儿正常发育;而URSA患者体内EMT被显著抑制,G-CSF的转录与表达也显著降低[10]。研究表明,PI3K/Akt信号通路参与调控了母胎界面基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase-2,MMP-2)和MMP-9水平,进而调控滋养层细胞侵袭;而患者的PI3K、Akt蛋白磷酸化水平均显著降低,磷酸酶基因*PTEN*水平显著升高,这提示PI3K/Akt信号通路在病理妊娠状态下是被抑制的[11－12]。Wu等[13]研究发现,URSA患者滋养层细胞中原癌基因蛋白质C-Myc结合MYC相关因子X(MYC associated factor X,MAX)形成二聚体,调控过氧化物还原酶2(peroxiredoxin 2,Prdx2)水平显著降低,而活性氧(reactive oxygen species,ROS)水平显著升高,从而激活MAPK信号通路关键酶p38、p53、p21,进而促进滋养层细胞凋亡。另有文献报道,在母体淋巴细胞中,URSA患者ROS异常升高,细胞凋亡相关基因19(gene associated with retinoid interferon induced mortality-19,GRIM-19)表达显著下调,从而激活PI3K/Akt及下游哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)信号通路,导致Treg/Th17失衡,产生病理促炎状态[14]。



A.正常妊娠子宫蜕膜免疫与炎症状态　B.病理状态子宫蜕膜免疫与炎症状态　C.正常妊娠外周血免疫与炎症状态　D.病理状态外周血免疫与炎症状态

注:杀伤细胞免疫球蛋白样受体2DL1(killer cell immunoglobulin-like receptor 2DL1,KIR2DL1);白细胞免疫球蛋白样受体B1(leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B1,LILRB1);肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF);CXC趋化因子配体8(CXC chemokine ligand 8,CXCL8);干扰素诱导蛋白2(interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 2,IFIT2)。

图2　正常妊娠及病理状态下子宫蜕膜及外周血的免疫与炎症状态

1.2.2　调控雌激素、VEGF信号通路

雌激素在维持正常妊娠上起到重要作用。*CYP19A1*基因可编码雌激素重要合成酶——芳香化酶，而该基因于rs10046核酸位点上的C/C基因型突变与流产的关联性强[15]，同时也可上调VEGF蛋白的表达[16]。另外，雌激素受体（estrogen receptor，ER）上的基因突变也与URSA显著相关[17]。*VEGF*是微小RNA-16（microRNA-16，miR-16）的潜在靶基因，miR-16可靶向下调VEGF mRNA的表达水平，进而抑制胎盘化与血管生成[18]。

1.3　免疫反应被激活

长链非编码RNA（long noncoding RNAs，LncRNA）是一类长度大于200个核苷酸的非编码RNA。*YY1*基因的表达可促进同源盒（homeobox，HOX）基因的转录反义RNA——HOTAIR的表达，从而激活PI3K/Akt信号通路，促进MMPs表达，保障滋养层细胞的迁移、侵袭能力；而在URSA患者中，这一YY1-HOTAIR-MMP2信号轴显著缺失[12]。Wang等[19]研究发现，LncRNA参与URSA发病的生物过程主要是感染和炎症反应。增强子RNA（enhancer RNA，eRNA）是转录自增强子的一类LncRNA，Huang等[20]研究发现，eRNA Lnc-SLC4A1-1高表达可通过激活免疫反应和调节核因子-κB/CXCL8轴促进滋养层细胞迁移和凋亡。

URSA涉及的主要分子机制示意图如图3所示。

2　URSA治疗方案研究进展

近年临床治疗URSA采用的细胞疗法、免疫抑制剂、孕激素等多为经验性或试验性方案，并不被相关指南推荐进行常规使用，部分疗法的安全性和有效性仍存在争议。因此本文将URSA治疗方案的进展加以阐述，以便为临床实践提供参考。

2.1　采用免疫疗法干预URSA

2.1.1　细胞疗法

Wong等[21]研究发现，丈夫或第三方淋巴细胞免疫疗法、滋养层细胞膜免疫疗法与静脉注射免疫球蛋白免疫疗法并不能降低URSA患者再发流产的风险。但当患者预后较差或免疫失衡，且排除了胚胎异倍体等染色体异常时，免疫疗法对该亚群患者利大于弊[22]。因此，未来尚需开展更严谨的高质量临床及临床前研究探讨免疫疗法的有效性人群。此外，间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）疗法在URSA中的临床应用前景广阔。但目前对于MSCs治疗URSA的临床试验报道缺失，仅有一项动物实验表明，MSCs能够减少自然流产模型小鼠的胎儿死亡[23]，未来仍需高质量临床试验对其有效性和安全性进行阐明。

2.1.2　细胞因子疗法

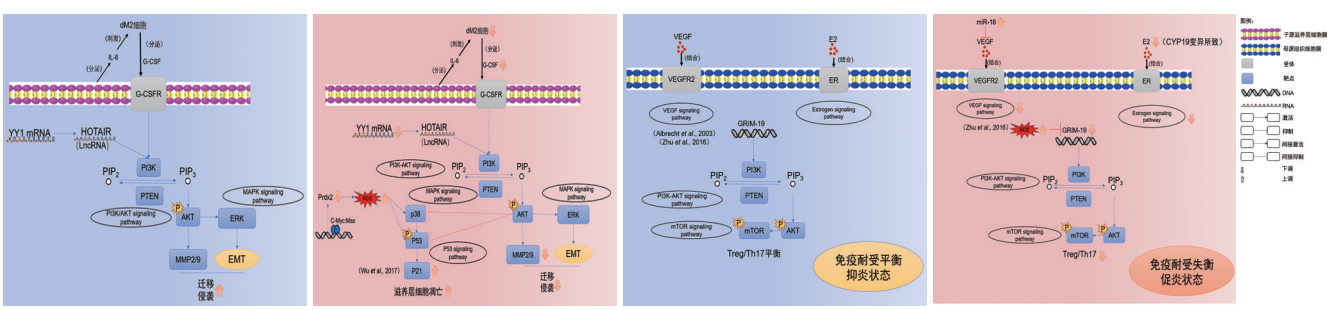
TNF-α是由Th1产生的一种促炎因子，可参与URSA的发生。TNF-α抑制剂依那西普能够通过抑制TNF-α对侵袭因子MMP-2、锌指转录因子Slug及趋化因子受体CXCR4的降调作用来改善对EVT侵袭力的抑制作用[24]。一项样本量为68例、已发生4次及以上URSA患者的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）发现，G-CSF治疗可显著提高患者的活产率[25]。另一项样本量同为68例、关于G-CSF的RCT并未发现妊娠结局指标的提升，不同的是该项研究纳入的是已发生2次流产的患者[26]。因此，需要进一步研究细胞因子疗法对URSA的有效性。

2.1.3　免疫抑制剂干预

80%的URSA与免疫调节紊乱有关。环孢素A（cyclosporin A，CsA）是一种大环内酯类免疫抑制剂，研究显示，CsA可诱导母胎界面免疫耐受，改善自然流产小鼠预后，促进绒毛滋养细胞增殖、迁移及侵袭[27]。一项前瞻性非RCT的临床研究表明，低剂量CsA治疗可提高URSA患者的活产率，且并未观察到母胎不良后果，临床使用安全，因此CsA治疗可能有利于妊娠的成功[28]，但缺乏RCT，其有效性需要进一步验证。

2.2　采用激素类药物治疗URSA

蜕膜化是子宫内膜间质细胞向蜕膜细胞增殖分化的过程[29]。Coomarasamy等[30]发表的一项高质量临床试验探讨了妊娠前3个月使用孕酮对URSA患者活产率的影响，结果发现，孕酮补充疗法并未提高URSA患者的活产率。但不一样的是，有研究发现，地屈孕酮对URSA患者有明显的治疗效果[31]。Di等[29]研究发现，URSA患者蜕膜组织中血清和糖皮质激素诱导蛋白激酶1（serum and glucocorticoid-induced kinase 1，SGK1）表达水平较低，从而影响妊娠；地屈孕酮可上调SGK1/上皮钠离子通道途径相关蛋白、雌激素和孕酮及其受体以及蜕膜化相关分子，诱导蜕膜化，增加蜕膜组织中SGK1蛋白的



A. 正常妊娠子源滋养层分子机制　B. 病理状态子源滋养层分子机制　C. 正常妊娠母源组织分子机制　D. 病理状态母源组织分子机制

注：4,5-二磷酸磷脂酰肌醇（phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate，PIP_2）；3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇（phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate，PIP_3）。

图3　URSA涉及的主要分子机制示意图

表达水平。近年来研究发现，人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin，HCG）联合免疫球蛋白可降低URSA患者Th17/Treg细胞比值，诱导母胎界面免疫耐受微环境形成[32]，从而纠正可能与URSA有关的Th17/Treg平衡障碍，为临床URSA治疗提供用药依据。

2.3 采用抗凝方案治疗URSA

妊娠期女性的血液处于高凝状态，这是促使产后快速止血的重要机制；而病理性高凝状态会导致RSA。已有研究表明，低分子肝素对于遗传性易栓症或抗磷脂综合征引起的RSA具有治疗作用；但对于URSA患者，阿司匹林和肝素在URSA中的疗效和安全性研究数量有限，目前临床证据不支持在URSA妇女中使用抗凝剂[33]。Pasquier等[34]发表的一项高质量RCT表明，依诺肝素并未显著提高非易栓症URSA患者的活产率。因此，抗凝治疗不被推荐作为URSA的常规治疗方案。

2.4 采用中医疗法治疗URSA

中医理论认为，URSA的证候主要表现为脾肾两虚，气虚不能固摄胎元，血虚无以养胎。因此，中医治疗URSA以补肾健脾、益气养血为主。一项RCT发现，相比于口服地屈孕酮组，加用滋肾育胎丸可显著改善URSA患者的妊娠结局[35]。贾金平等[36]报道的一项临床试验严格纳入URSA患者104例，对比了补肾健脾方与淋巴细胞免疫疗法的疗效，结果发现，相比于淋巴细胞免疫疗法，补肾健脾方在纠正患者免疫失调的同时，还能够显著改善患者的妊娠结局。有研究发现，加味寿胎丸可改善子宫内膜脱落，这是改善URSA的潜在治疗方法[37]。一项荟萃分析纳入了12项URSA研究（916例患者），结果表明寿胎丸可降低早期妊娠丢失发生率，活产率较高[38]。由此可知，中医治疗已积累了一定的理论及临床基础，具有较长远的应用前景。

3 结语

URSA是一种发病机制复杂的独立疾病，病因筛查在URSA中的重要性不言而喻，需要全面而系统地筛查病因才能够诊断。URSA的发生是一个多靶点参与的复杂过程，现阶段并未完全阐明其机制；其治疗手段也非常有限，现行的主要治疗手段如淋巴细胞主动免疫治疗、环孢素治疗、性激素治疗等仍需要高质量研究验证。本文通过免疫微环境及分子层面解释了URSA的发生机制，总结了主要治疗方法的有效性，有利于在临床上探索诊疗URSA的新方法。

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.
Writing Group of Chinese Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Spontaneous Abortion. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of spontaneous abortion：2020 edition[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet，2020，36(11)：1082-1090.

[2] RAI R，REGAN L. Recurrent miscarriage[J]. Lancet，2006，368(9535)：601-611.

[3] SHI X，XIE X，JIA Y，et al. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage：a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Genet，2017，91(2)：265-284.

[4] 刘明，王雁玲. 胎儿死亡的胎盘病理[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2017，33(11)：1151-1157.
LIU M，WANG Y L. Placental pathology of the fetal death[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet，2017，33(11)：1151-1157.

[5] CRESPO Â C，MULIK S，DOTIWALA F，et al. Decidual NK cells transfer granulysin to selectively kill bacteria in trophoblasts[J]. Cell，2020，182(5)：1125-1139.

[6] HARRIS L K. Review：Trophoblast-vascular cell interactions in early pregnancy：how to remodel a vessel[J]. Placenta，2010，31(Suppl.)：S93-S98.

[7] WANG F Y，JIA W T，FAN M J，et al. Single-cell immune landscape of human recurrent miscarriage[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics，2021，19(2)：208-222.

[8] 蒋艳萍，曹来英，洛若愚. Th17细胞和Treg细胞与不明原因复发性流产的关系[J]. 武汉大学学报（医学版），2011，32(6)：773-777.
JIANG Y P，CAO L Y，LUO R Y. Relationship between Th17/Treg cells and unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Med J Wuhan Univ，2011，32(6)：773-777.

[9] HUANG C Y，ZENG Y，TU W W. Single-cell RNA sequencing deciphers immune landscape of human recurrent miscarriage[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics，2021，19(2)：169-171.

[10] DING J L，YANG C G，ZHANG Y，et al. M2 macrophage-derived G-CSF promotes trophoblasts EMT，invasion and migration via activating PI3K/Akt/Erk1/2 pathway to mediate normal pregnancy[J]. J Cell Mol Med，2021，25(4)：2136-2147.

[11] 刘丽媛，何俊琳，刘学庆，等. PI3K/Akt信号通路及MMP-2、MMP-9在正常妊娠及自然流产绒毛组织中的表达[J]. 重庆医科大学学报，2014，39(11)：1511-1515.
LIU L Y，HE J L，LIU X Q，et al. Expression of PI3K/Akt signal pathway and MMP-2，MMP-9 in villi tissues of normal pregnancy and spontaneous abortion[J]. J Chongqing Med Univ，2014，39(11)：1511-1515.

[12] ZHANG Y，JIN F，LI X C，et al. The YY1-HOTAIR-MMP2 signaling axis controls trophoblast invasion at the maternal-fetal interface[J]. Mol Ther，2017，25(10)：2394-2403.

[13] WU F，TIAN F J，ZENG W H，et al. Role of peroxiredoxin2 downregulation in recurrent miscarriage through regulation of trophoblast proliferation and apoptosis[J]. Cell Death Dis，2017，8(6)：e2908.

[14] YANG Y，CHENG L Y，DENG X H，et al. Expression of GRIM-19 in unexplained recurrent spontaneous abortion and possible pathogenesis[J]. Mol Hum Reprod，2018，24(7)：366-374.

[15] CUPISTI S, FASCHING P A, EKICI A B, et al. Polymorphisms in estrogen metabolism and estrogen pathway genes and the risk of miscarriage[J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 280(3): 395-400.
[16] ALBRECHT E D, BABISCHKIN J S, LIDOR Y, et al. Effect of estrogen on angiogenesis in co-cultures of human endometrial cells and microvascular endothelial cells[J]. Hum Reprod, 2003, 18(10): 2039-2047.
[17] PAN H, SUO P S, LIU C M, et al. The *ESR1* gene in unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Syst Biol Reprod Med, 2014, 60(3): 161-164.
[18] ZHU Y S, LU H, HUO Z H, et al. MicroRNA-16 inhibits feto-maternal angiogenesis and causes recurrent spontaneous abortion by targeting vascular endothelial growth factor [J]. Sci Rep, 2016, 6: 35536.
[19] WANG H, CAO Q Y, GE J, et al. LncRNA-regulated infection and inflammation pathways associated with pregnancy loss: genome wide differential expression of lncRNAs in early spontaneous abortion[J]. Am J Reprod Immunol, 2014, 72(4): 359-375.
[20] HUANG Z Y, DU G Z, HUANG X M, et al. The enhancer RNA lnc-SLC4A1-1 epigenetically regulates unexplained recurrent pregnancy loss (URPL) by activating CXCL8 and NF-κB pathway[J]. EBioMedicine, 2018, 38: 162-170.
[21] WONG L F, PORTER T F, SCOTT J R. Immunotherapy for recurrent miscarriage[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014(10): CD000112.
[22] CARP H. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2019, 60: 77-86.
[23] LI Y H, ZHANG D, XU L, et al. Cell-cell contact with proinflammatory macrophages enhances the immunotherapeutic effect of mesenchymal stem cells in two abortion models[J]. Cell Mol Immunol, 2019, 16(12): 908-920.
[24] 李昕, 吴培莉, 朱靓雯, 等. TNF-α及其抑制剂依那西普对URSA患者绒毛外滋养细胞侵袭力的调控作用及机制[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(10): 705-711.
LI X, WU P L, ZHU J W, et al. Effect and mechanism of TNF-α and etanercept on the invasion ability of extravillous trophoblast cell in URSA patients[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2021, 56(10): 705-711.
[25] SCARPELLINI F, SBRACIA M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomized controlled trial[J]. Hum Reprod, 2009, 24(11): 2703-2708.
[26] ZAFARDOUST S, AKHONDI M M, SADEGHI M R, et al. Efficacy of intrauterine injection of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) on treatment of unexplained recurrent miscarriage: a pilot RCT study[J]. J Reprod Infertil, 2017, 18(4): 379-385.
[27] 王先利, 曾涛, 杨振宇. 环孢霉素A对妊娠的调节作用[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(5): 629-634.
WANG X L, ZENG T, YANG Z Y. Modulation of cyclosporin A on pregnancy[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2015, 32(5): 629-634.
[28] LING Y, HUANG Y H, CHEN C X, et al. Low dose Cyclosporin A treatment increases live birth rate of unexplained recurrent abortion-initial cohort study[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2017, 44(2): 230-235.
[29] DI X Q, HAO Y Z, DUAN Z B, et al. Activation of SGK1/ENaC signaling pathway improves the level of decidualization in unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Reprod Sci, 2023, 30(11): 3273-3284.
[30] COOMARASAMY A, WILLIAMS H, TRUCHANOWICZ E, et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2141-2148.
[31] GUO H Y, LU Q B. Efficacy of dydrogesterone on treating recurrent miscarriage and its influence on immune factors: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(10): 10971-10985.
[32] SHA J, LIU F M, ZHAI J F, et al. Alteration of Th17 and Foxp3$^+$ regulatory T cells in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion before and after the therapy of hCG combined with immunoglobulin[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1114-1118.
[33] DE JONG P G, KAANDORP S, NISIO M D, et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014(7): CD004734.
[34] PASQUIER E, DE SAINT MARTIN L, BOHEC C, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. Blood, 2015, 125(14): 2200-2205.
[35] 崔彬彬. 滋肾育胎丸在复发性流产中的应用[J]. 中外医学研究, 2021, 19(2): 164-166.
CUI B B. Application of Zishen yutai pill in recurrent miscarriage[J]. Chin Foreign Med Res, 2021, 19(2): 164-166.
[36] 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.
JIA J P, WANG S. Analysis of the therapeutic effect of Bushen Jianpi formula on women with recurrent spontaneous abortion of the same immune type[J]. Chin J Fam Plan Gynecotokology, 2020, 12(7): 55-56, 61.
[37] DI X Q, DUAN Z B, MA Y C, et al. Jiawei shoutai pill promotes decidualization by regulating the SGK1/ENaC pathway in recurrent spontaneous abortion[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt A): 116939.
[38] LI H F, SHEN Q H, LI X Q, et al. The efficacy of traditional Chinese medicine Shoutai pill combined with western medicine in the first trimester of pregnancy in women with unexplained recurrent spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 7495161.

（收稿日期：2024-03-10　修回日期：2024-07-21）
（编辑：唐晓莲）