补肾安胎饮加减联合小剂量阿司匹林治疗复发性流产临床研究

徐颜红，谢文娟，苑帆

河南科技大学附属许昌市中心医院妇科，河南 许昌 461000

［摘要］**目的：**观察补肾安胎饮加减联合小剂量阿司匹林对复发性流产（RA）患者凝血功能、血管生成及成纤维细胞生长因子21（FGF21）表达水平的影响。**方法：**选择82例RA患者，按随机数字表法分为对照组和联合组各41例。对照组口服小剂量阿司匹林进行治疗，联合组在对照组基础上给予补肾安胎饮加减治疗。比较2组治疗前后中医证候积分、凝血功能[血清蛋白S（PS）、蛋白C（PC）、抗凝血酶Ⅲ（AT-Ⅲ）、凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）]、血管生成指标[血清丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶（AKT）、磷脂酰肌醇-3-激酶（PI3K）、血管内皮抑素（ES）]、FGF21，并评价中医证候疗效及保胎成功率。**结果：**联合组中医证候总体疗效优于对照组，保胎成功率高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组腰膝酸软、小腹坠痛、头晕耳鸣、面色无华、阴道出血评分及总积分较治疗前下降，且联合组各项评分低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。2组治疗后血清PS、PC、AT-Ⅲ、AKT、PI3K、FGF21含量较治疗前均明显增加，PT、APTT明显延长，ES水平下降（$P<0.05$），且联合组血清PS、PC、AT-Ⅲ、AKT、PI3K、FGF21含量高于对照组，PT、APTT长于对照组，ES水平低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**补肾安胎饮加减联合小剂量阿司匹林治疗RA可有效改善患者临床症状，改善机体血液流变状态，促进母胎界面血管生成，调节胎盘组织血管内皮功能，提高保胎效果。

［关键词］复发性流产；补肾安胎饮；阿司匹林；凝血功能；血管新生；成纤维细胞生长因子21

［中图分类号］R714.21 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）05-0144-06

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.05.030

Clinical Study on Modified Bushen Antai Decoction Combined with Low-Dose Aspirin for Recurrent Abortion

XU Yanhong, XIE Wenjuan, YUAN Fan

Abstract：Objective：To observe the effect of modified Bushen Antai Decoction combined with low-dose Aspirin on the coagulation function, angiogenesis and the expression level of fibroblast growth factor 21 (FGF21) of patients with recurrent abortion (RA). **Methods：**A total of 82 patients with RA were selected and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 41 cases in each group. The control group was treated with low-dose aspirin, and the combination group was additionally given modified Bushen Antai Decoction based on the treatment of the control group. Before and after treatment, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, coagulation function, including serum protein S (PS), protein C (PC), antithrombin-Ⅲ (AT-Ⅲ), prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT), angiogenesis indexes, including serum serine/threonine protein kinase (AKT), phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) and endostatin (ES), and FGF21 in the two groups were compared. The curative effect of TCM syndrome and the success rate of fetal

［收稿日期］2021-09-28
［修回日期］2022-12-08
［基金项目］2018年许昌市科技攻关项目（20170213258）
［作者简介］徐颜红（1982-），女，副主任医师，E-mail：xuyanhong19820719@163.com。

preseration in both groups were evaluated. **Results**: The total effective rate of TCM syndrome in the combination group was better than that in the control group, and the success rate of fetal preseration in the combination group was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the scores of sore and weak waist and knees, bearing-down pain of lower abdomen, dizziness and tinnitus, white complexion and vaginal bleeding as well as the total scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the above five scores in the combination group were lower than those in the control group, differences being significant ($P<0.05$). After treatment, the contents of serum PS, PC, AT-Ⅲ, AKT, PI3K and FGF21 in both groups were significantly increased when compared with those before treatment, the PT and APTT were obviously extended, and the ES level was decreased ($P<0.05$); the contents of serum PS, PC, AT-Ⅲ, AKT, PI3K and FGF21 in the combination group were higher than those in the control group, the PT and APTT were longer than those in the control group, and the ES level was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: Modified Bushen Antai Decoction combined with low-dose Aspirin for RA can effectively improve the clinical symptoms of patients and hemorheology, promote the angiogenesis of maternal-fetal interface, regulate the vascular endothelial function of placenta tissue, and enhance the effect of fetal protection.

Keywords: Recurrent abortion; Bushen Antai Decoction; Aspirin; Coagulation function; Angiogenesis; Fibroblast growth factor 21

复发性流产(RA)是指3次或3次以上在妊娠28周之前的胎儿丢失。RA临床表现与普通流产相似，且每次流产时妊娠月份相同。RA发病原因多而复杂，主要由内分泌紊乱、免疫异常、生殖道感染、染色体异常、生殖器畸形等致机体纤溶/抗凝系统功能失调引发[1]。同时，随着研究不断深入，越来越多研究证实，母胎界面血管生成不足与RA发生密切相关[2]。成纤维细胞生长因子21(FGF21)属于具有内分泌功能的成纤维细胞因子，可分泌至细胞外，通过与相应受体作用，参与机体多种生物学效应。在胚胎发育中，FGF21主要表达于滋养细胞层，当机体受到某些刺激时，其胎盘组织中的表达水平会迅速升高，且分泌至血液中，通过胎盘屏障进入母体[3]。目前，临床主要采用抗凝药物进行RA的防治，阿司匹林是临床用于RA防治的常用抗凝药物之一。小剂量阿司匹林可通过抑制血小板聚集，调节母体纤溶/抗凝系统功能，增加胎盘和胎儿的血流灌注，但长期单独使用则会影响产程和羊水量，甚至导致胎儿动脉导管狭窄，引发母体产后大出血等不良事件[1,4]。补肾安胎饮具有养血活血功效，能有效改善机体血液循环，降低纤溶/抗凝系统功能障碍所致流产发生率[5]。本研究采用补肾安胎饮联合小剂量阿司匹林治疗RA，观察其对患者凝血功能及FGF21、β-抑制蛋白1(β-arrestin 1)表达水平的影响，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《复发性流产诊治的专家共识》[6]中相关诊断标准。妊娠28周前连续3次及3次以上的胚胎丢失。

1.2 辨证标准 参考《中医妇科学》[7]和《中药新药临床研究指导原则(试行)》[8]辨证为肾虚血瘀型滑胎。主症：屡孕屡堕、腰膝酸软、小腹坠痛、阴道不规则出血；次症：乏力、头晕耳鸣、面色无华；舌苔脉象：舌质淡紫、舌苔薄白，脉象沉涩或沉弦。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准；年龄22～40岁；确定受孕且胚胎位于宫内；无药物过敏史；入组前未接受其他任何治疗。

1.4 排除标准 夫妇染色体或男方精液异常；合并子宫畸型、宫腔粘连、子宫肌瘤、多囊卵巢综合征等疾病；合并心肝肾肺等脏器器质性病变；合并自身免疫系统或血液系统疾病；合并全身感染性疾病。

1.5 一般资料 选择2019年6月—2020年12月于

河南科技大学附属许昌市中心医院接受治疗的82例RA患者为研究对象，按随机数字表法分为对照组和联合组各41例。对照组年龄25～40岁，平均(33.37±4.18)岁；流产次数2～6次，平均(4.00±1.16)次；妊娠时间39～58 d，平均(46.44±5.17)d。联合组年龄24～43岁，平均(34.44±4.11)岁；流产次数2～7次，平均(4.07±1.44)次；妊娠时间39～57 d，平均(46.10±4.36)d。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究通过许昌市中心医院伦理委员会审核通过(批准号：2018-01-002)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予小剂量阿司匹林肠溶片治疗。阿司匹林肠溶片(石药集团欧意药业有限公司，国药准字H20153035)口服，每次25 mg，每天2次，维持用药至妊娠20周。

2.2 联合组 在对照组基础上服用补肾安胎饮加减治疗。处方：菟丝子、桑寄生、山药、党参各15 g，黄芪、白术、茯苓、白芍、黄芩、丹参、阿胶各12 g，炙甘草6 g。随症加减：呕吐严重加竹茹、砂仁各12 g，阴虚有热加生地黄12 g。每天1剂，加水煎煮至250 mL，分早晚2次温服。维持用药至妊娠20周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候评分。评价2组治疗前后中医证候评分，其中腰膝酸软、小腹坠痛、头晕耳鸣、面色无华按无、轻度、中度、重度分别计0、1、2、3分；阴道出血：无计0分，少量计1分，接近月经量计2分，大于正常月经量计3分，评分越高，症状越严重。②凝血功能。分别于治疗前后采集2组空腹静脉血3 mL，离心分离血清，酶联免疫吸附法(试剂盒购自于上海润裕生物科技有限公司)测定血清蛋白S(PS)、蛋白C(PC)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)，仪器为全自动生化分析仪(博科医疗器械有限公司，型号BK-400)；全自动血凝分析仪(上海掌动医疗科技有限公司，型号XL-1000s)测定血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。③血清FGF21、β-arrestin1水平。分别于治疗前后采集2组空腹静脉血3 mL，离心分离血清，酶联免疫吸附法(试剂盒购自于上海江莱生物科技有限公司)测定血清丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)、磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)和血管内皮抑素(ES)、FGF21。

3.2 统计学方法 采用SPSS22.0统计学软件分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)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；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。等级资料采用秩和检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 ①中医证候疗效标准[8]。根据中医证候评分结果进行判断，疗效指数=(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分×100%。痊愈：疗效指数≥90%；显效：70%≤疗效指数<90%；有效：30%≤疗效指数<70%；无效：疗效指数<30%。②保胎成功率。妊娠至20周胎儿发育良好计为保胎成功，妊娠至20周前出现停育、空孕囊、自然流产等不良妊娠结局计为无效。保胎成功率=保胎成功例数/总例数×100%。

4.2 2组中医证候疗效和保胎成功率比较 见表1。联合组中医证候总体疗效优于对照组，保胎成功率高于对照组($P<0.05$)。

表1 2组中医证候疗效和保胎成功率比较 例(%)

组别	例数	中医证候疗效				保胎成功率
		痊愈	显效	有效	无效	
对照组	41	0	17(41.46)	15(36.59)	9(21.95)	33(80.49)
联合组	41	9(21.95)	21(51.22)	9(21.95)	2(4.88)	39(95.12)
Z/χ^2值			3.660			4.110
P值			0.000			0.043

4.3 2组治疗前后中医证候评分比较 见表2。治疗前，2组腰膝酸软、小腹坠痛、头晕耳鸣、面色无华、阴道出血评分及总积分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组腰膝酸软、小腹坠痛、头晕耳鸣、面色无华、阴道出血评分及总积分较治疗前下降，且联合组各项评分小于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

4.4 2组治疗前后凝血功能指标比较 见表3。治疗前，2组血清PS、PC、AT-Ⅲ、PT、APTT比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组血清PS、PC、AT-Ⅲ含量较治疗前均明显增加，PT、APTT明显延长，其中联合组血清PS、PC、AT-Ⅲ含量高于对照组，PT、APTT长于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

4.5　2组治疗前后血清指标比较　见表4。治疗前，2组血清AKT、PI3K、ES、FGF21水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组血清AKT、PI3K、FGF21水平明显升高，ES水平较治疗前均明显下降，其中联合组血清AKT、PI3K、FGF21水平高于对照组，ES水平低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表2　2组治疗前后中医证候评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

组　别	时　间	例数	腰膝酸软	小腹坠痛	头晕耳鸣	面色无华	阴道出血	总积分
对照组	治疗前	41	2.15±0.65	2.08±0.61	1.95±0.59	2.07±0.67	2.07±0.57	8.32±1.62
	治疗后	41	1.29±0.41①	1.36±0.42①	1.54±0.44①	1.22±0.39①	0.98±0.31①	5.24±1.67①
联合组	治疗前	41	2.29±0.64	2.13±0.59	1.80±0.56	2.12±0.64	1.98±0.65	8.51±1.57
	治疗后	41	0.61±0.19①②	0.51±0.15①②	0.98±0.31①②	0.59±0.14①②	0.40±0.13①②	2.78±0.91①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表3　2组治疗前后凝血功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	PS（%）	PC（%）	AT-Ⅲ（%）	PT（s）	APTT（s）
对照组	治疗前	41	75.98±8.75	74.39±7.85	73.10±9.55	9.17±0.74	21.00±1.45
	治疗后	41	84.41±7.94①	83.46±7.82①	83.39±7.85①	9.98±0.61①	23.46±2.45①
联合组	治疗前	41	74.24±8.52	76.07±6.02	71.61±12.57	9.00±0.77	21.44±1.83
	治疗后	41	92.37±4.77①②	93.85±4.50①②	89.80±6.01①②	11.27±0.71①②	25.76±2.06①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表4　2组治疗前后血清指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	例数	AKT（ng/mL）	PI3K（pg/mL）	ES（ng/mL）	FGF21（pg/mL）
对照组	治疗前	41	129.53±31.13	84.20±19.22	64.80±14.40	121.31±35.68
	治疗后	41	151.90±34.46①	103.54±27.49①	37.63±10.65①	142.05±35.54①
联合组	治疗前	41	127.76±30.82	87.20±16.30	66.00±15.64	125.08±28.18
	治疗后	41	172.17±35.96①②	129.12±23.06①②	25.00±7.86①②	158.71±32.67①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

5　讨论

RA严重影响育龄期女性身心健康及家庭和谐稳定。抗凝功能障碍所致机体高凝状态是RA的重要致病因素。血液流速变缓会造成子宫动脉及胎盘动脉出现纤维蛋白沉积，造成胎盘血液灌注量下降，从而影响胎盘供血供氧，最终引发流产[9]。西医主要采用抗凝药物进行RA防治。阿司匹林为环氧酶抑制剂类抗凝药物，可通过抑制环氧酶活性及血环素A2合成释放，限制血小板聚集活化，从而调节机体血凝状态。小剂量阿司匹林应用于RA防治中，可通过增加胎盘血液灌注量，改善子宫内膜容受性，发挥保胎作用[10]，但长期服用会诱发产后出血，损伤胎儿动脉。中医认为，“母有疾以动胎”“胎有不牢固以病母”为RA的主要病因，母体肾虚、气血虚弱、情志异常等导致机体冲任失调，胎失所固，从而出现滑胎，且多由脾肾虚弱、气血不足等所致[11]。肾为元气之根，主藏精，主生殖，肾气不足导致冲任虚衰，胎失所系；肾精亏虚导致精血不足，胎失所荫；加之母体气血两虚，不足以载胎养胎，从而导致滑胎。因此，RA治疗应以温补肾气、养血安胎为基本原则。补肾安胎饮加减方中菟丝子、桑寄生为补肾之良药，共为君药，具有补肾益精、固冲任等功效；山药、党参、白术健脾益气，阿胶滋阴补血、润燥止血、安胎，此四者共为臣药；黄芪补气养血，茯苓健脾利湿、宁心安神，白芍养血敛阴，黄芩止血安胎；丹参活血凉血、祛瘀止痛，共为佐药；炙甘草健脾益气。诸药配伍共奏补肾健脾、养血活血、行滞止血、固冲安胎之功效。

本研究中联合组治疗后腰膝酸软、小腹坠痛、头晕耳鸣、面色无华、阴道出血评分及总积分明显

低于对照组，中医证候总体疗效优于对照组，保胎成功率明显高于对照组。提示补肾安胎饮加减联合小剂量阿司匹林能有效改善RA患者中医证候，提高RA临床保胎效果。从中医角度分析，腰膝酸软有肾虚的症状，小腹坠痛为血瘀凝滞所致，头晕耳鸣与气血亏虚有关，面色无华为脾胃虚弱、气血不足所致。中医治病讲究对证用药，补肾安胎饮加减方中均为补肾补气血、健脾养胃、养血活血之良药，同时，方中所用茯苓、丹参等止血而不留瘀滞，可预防西医抗凝药物及黄芪、白芍等养血类药物所致出血发生。同时现代药理研究证实，菟丝子黄酮具有雌激素样活性，可提高卵巢、子宫和腺垂体质量，诱导早孕绒毛组织分泌人绒毛膜促性腺激素，调节滋养层细胞增殖、凋亡，促使其恢复至正常妊娠状态，从而发挥保胎作用[12]；黄芩、白术配伍可通过上调FUT4和FUT7表达，促进胚胎着床[13]；黄芩苷可通过调节母胎界面免疫状态，抑制RA发生[14]。

母胎界面是早期胚胎生长发育的重要环境，充足的血管网分布及良好胚胎血流灌注可为胚胎提供稳定的生长环境[15]。PS和PC是机体参与补体活化过程的血浆蛋白，前者可消除凝血因子Ⅹa对Ⅶa的保护作用，从而促进Ⅶa水解；同时，可激活PC，活化后的PC具有灭活凝血因子Ⅶa和Ⅴa的作用，从而发挥抗凝作用；AT-Ⅲ属于丝氨酸蛋白酶抑制物家族成员，其抗凝水平可达到机体总体抗凝水平的75%，当机体处于凝血亢进状态时，其被大量消耗，从而表现为外周血中含量低于正常水平[16]。有报道指出RA患者体内PC、PS、AT-Ⅲ水平较正常早孕者明显下降[17]。PT和APTT是临床广泛使用的反应机体凝血状态的筛查试验指标。本研究显示，联合组治疗后血清PS、PC、AT-Ⅲ含量高于对照组，PT和APTT长于对照组。提示补肾安胎饮加减联合小剂量阿司匹林可有效改善个体凝血状态和母胎界面血流灌注水平。

PI3K/AKT信号通路是血管生成因子(TGF-β1)的下游信号通路，PI3K被激活后，可促使下游AKT磷酸化，后者活化后可参与血管形成。PI3K/AKT信号通路参与了妊娠早期胎盘绒毛组织增殖、黏附及子宫内膜侵袭等过程，在妊娠维持发生过程中扮演重要角色[18]。ES是最早分离自鼠血管内皮细胞瘤中的多肽分子，其表面存在一个由11个精氨酸残基组成的区域，该区域可通过竞争性抑制促血管形成因子与肝素结合，从而抑制机体新生血管形成。储继军等[19]通过小鼠的研究证实RA体内ES呈高表达状态。FGFs是与细胞增殖分化及胚胎早期发育相关的蛋白家族，参与包括胚胎发育、器官形成及组织修复等生理过程。FGF21属于FGFs家族重要成员之一，在胎盘组织中主要表达于滋养细胞层，通过调节母体微量营养素和代谢稳态，参与妊娠期间内分泌调节；同时，通过调节胎盘发育和血管生成等作用，参与妊娠维持[20]。本研究显示，联合组治疗后血清AKT、PI3K、FGF21水平高于对照组，ES水平低于对照组。提示补肾安胎饮加减联合小剂量阿司匹林可通过调节机体PI3K/AKT信号通路和ES、FGF21表达，促进机体血管新生重塑。

综上所述，补肾安胎饮加减联合小剂量阿司匹林治疗RA，可有效改善患者肾虚血瘀症状，改善机体血液流变状态，促进母胎界面血管生成，调节胎盘组织血管内皮功能，提高保胎效果。

[参考文献]

[1] 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.

[2] 赵骏达，梁凌云，武欣. 血管生成素和血小板反应蛋白在复发性流产(RSA)患者绒毛组织中的表达及其与血管生成的关系[J]. 复旦学报(医学版)，2020，47(4)：551-553，559.

[3] 张艳伟，岳欣，程迪，等. 胎盘组织和血清FGF21的表达与子痫前期发病的相关性研究[J]. 现代医学，2020，48(8)：990-994.

[4] 廖文彦. 叶酸联合低分子肝素和小剂量阿司匹林治疗复发性流产的临床效果分析[J]. 中国全科医学，2019，22(S1)：139-141.

[5] 谢一红，林雯雯，王玮，等. 益肾活血安胎方在子宫动脉血流异常致复发性流产治疗中的应用价值及对妊娠结局的影响[J]. 中华中医药学刊，2020，38(4)：244-247.

[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] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2002：217-221.

[8] 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，2002：253-258.

[9] WANG P，YANG H，WANG G，et al. Predictive value of thromboelastography parameters combined with antithrombin Ⅲ and D-Dimer in patients with recurrent spontaneous abortion[J]. Am J Reprod Immunol，2019，82(4)：e113165.

[10] WANG T，KANG X，ZHAO A，et al. Low-dose aspirin improves endometrial receptivity in the midluteal phase in unexplained recurrent pregnancy loss[J]. Int J Gynaecol Obstet，2020，150(1)：77-82.

[11] 陈瑞雪，赵双俏，方庆霞. 中医治疗复发性流产的辨证论治[J]. 中国临床医生杂志，2016，44(5)：7-8.

[12] 马红霞，尤昭玲，王小云. 菟丝子总黄酮对大鼠流产模型母-胎界面Fas/FasL，PCNA，HB-EGF表达的影响[J]. 中药材，2008，31(11)：1706-1709.

[13] 张媛媛，张玉梅，燕秋，等. 黄芩、白术通过调节岩藻糖基转移酶Ⅳ、Ⅶ的表达促进胚胎体外黏附[J]. 生殖与避孕，2014，34(11)：875-880.

[14] 杨小颀，马雁南，马晓军，等. 黄芩苷对复发性流产小鼠的保胎作用及子宫免疫微环境的调节[J]. 长春中医药大学学报，2019，35(1)：124-127.

[15] SEGAL T R，PEYVAND A，WANG J，et al. Superovulation with human chorionic gonadotropin(hCG) trigger and gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) trigger differentially alter essential angiogenic factors in the endometrium in a mouse ART model[J]. Biol Reprod，2020，102(5)：1122-1133.

[16] PC A，SYH A，GWO A，et al. Antithrombin III-mediated blood coagulation inhibitory activity of chitosan sulfate derivatized with different functional groups[J]. Int J Biol Macromol，2020，161(1)：1552-1558.

[17] 庞苗苗，谭雯，韩华，等. 早期复发性流产患者血浆D-二聚体、抗凝血酶Ⅲ、蛋白C、蛋白S活性变化及分析[J]. 临床军医杂志，2017，45(9)：908-910.

[18] HU X W，LI J C，ZHANG Q Q，et al. Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) Subunit p110δ Is Essential for Trophoblast Cell Differentiation and Placental Development in Mouse[J]. Sci Rep，2016，6(16)：28201-28206.

[19] 储继军，王瑞雪，余欣慧，等. 滋肾育胎丸对RSA小鼠蜕膜组织VEGF/PI3K/Akt信号通路相关蛋白表达的影响[J]. 中药药理与临床，2018，34(3)：161-165.

[20] NITERT M D，BARRETT H L，KUBALA M H，et al. Increased placental expression of fibroblast growth factor 21 in gestational diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab，2014，99(4)：591-598.

(责任编辑：郑锋玲)