

# 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<sup>A</sup>

马春燕<sup>1\*</sup>, 张晓勇<sup>1</sup>, 丁桂凤<sup>2</sup>(1. 济南市第三人民医院妇产科, 济南 250101; 2. 乌鲁木齐市妇幼保健院, 乌鲁木齐 830004)

中图分类号 R714; R284.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)20-2836-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.20.22

**摘要** 目的: 观察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瘦素(LP)、脂联素(ADPN)水平的影响。方法: 选择2015年11月—2016年11月济南市第三人民医院妇产科收治的103例复发性自然流产孕妇作为试验组, 并按照入院先后顺序分为试验1组( $n=51$ )和试验2组( $n=52$ ); 另选择100例正常妊娠孕妇作为对照组。试验1组受试者给予主动免疫联合地屈孕酮治疗, 即提取患者配偶的淋巴细胞注射到患者皮下, 每次间隔半个月, 主动免疫3次为1个疗程; 妊娠后给予地屈孕酮片10 mg, bid, 服药至妊娠后3个月。试验2组患者给予地屈孕酮片10 mg, bid, 服药至妊娠后3个月。比较入组时试验组与对照组的血清 $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)、LP、ADPN水平及治疗后两个试验组上述血清指标水平和妊娠结局(再次流产、足月妊娠、成功分娩率)。结果: 入组时, 试验组受试者的血清 $\beta$ -HCG、LP、ADPN水平均显著低于对照组; 治疗后, 试验1组的 $\beta$ -HCG、LP、ADPN水平, 足月妊娠率及成功分娩率均显著高于试验2组, 再次流产率显著低于试验2组( $P<0.05$ )。研究中未观察到有明显不良反应发生。结论: 采用主动免疫联合地屈孕酮治疗复发性自然流产, 可显著提高孕妇的血清LP、ADPN水平, 改善妊娠结局, 且安全性较高。

**关键词** 主动免疫; 地屈孕酮; 复发性自然流产; 疗效; 瘦素; 脂联素

## Therapeutic Efficacy of Active Immunization Combined with Dydrogesterone in the Treatment of Recurrent Abortion and Its Effects on Serum Levels of LP and ADPN

MA Chunyan<sup>1</sup>, ZHANG Xiaoyong<sup>1</sup>, DING Guifeng<sup>2</sup> (1. Dept. of Gynecology, Jinan Third People's Hospital, Jinan 250101, China; 2. Urumqi Maternal and Child Health Care Hospital, Urumqi 830004, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the therapeutic efficacy of active immunization combined with dydrogesterone in the treatment of recurrent abortion, and its effects on serum levels of leptin(LP) and adiponectin(ADPN). METHODS: Totally 103 patients with recurrent abortion from department of gynecology, Jinan Third People's Hospital during Nov. 2015 to Nov. 2016 were

protocol versus usual care for management of acute pain in older emergency department patients[J]. *Drugs Aging*, 2013, 30(9):747-754.

[7] LUSSIER D, RICHARZ U, FINCO G. Use of hydromorphone, with particular reference to the OROS formulation, in the elderly[J]. *Drugs Aging*, 2010, 27(4):327-335.

[8] LIUKAS A, KUUSNIEMI K, AANTAA R, et al. Plasma concentrations of oral oxycodone are greatly increased in the elderly[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84(4):462-467.

[9] KUMAR P, SUNKARANENI S, SIROHI S, et al. Hydromorphone efficacy and treatment protocol impact on tolerance and mu-opioid receptor regulation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 597(1/3):39-45.

[10] 范海哲, 张婧杰. 不同剂量地佐辛复合氟比洛芬酯在下肢骨折手术后镇痛的效果[J]. *临床麻醉学杂志*, 2014,

30(10):1001-1004.

[11] 苏毅, 高明. 不同剂量氟比洛芬酯对下肢骨折术后运动镇痛镇痛的临床观察[J]. *吉林医学*, 2013, 34(19):3804-3806.

[12] JIANG J, TENG Y, FAN Z, et al. The efficacy of periarticular multimodal drug injection for postoperative pain management in total knee or hip arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2013, 28(10):1882-1887.

[13] RAPP SE, EGAN KJ, ROSS BK, et al. A multidimensional comparison of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia[J]. *Anesth Analg*, 1996, 82(5):1043-1048.

[14] BREEN D, KARABINIS A, MALBRAIN M, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial[J]. *Crit Care*, 2005, 9(3):R200-R210.

<sup>A</sup> 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No.201442137-18)

\* 主治医师。研究方向: 常见妇产科疾病的中西医结合治疗。电话: 0531-85853295。E-mail: 1240917792@qq.com

(收稿日期: 2018-05-28 修回日期: 2018-08-27)

(编辑: 陈宏)

selected as trial group, and then divided into trial group one ( $n=51$ ) and trial group two ( $n=52$ ) according to admission order. Other 100 normal pregnant women were taken as control group. Trial group one was given active immunization combined with dydrogesterone, including that lymphocytes from the patients' spouse were injected subcutaneously into the patient, every half a month, 3 times of active immunization as a course of treatment, and was given Dydrogesterone tablet 10 mg after pregnancy, bid, until 3 months after the pregnancy. Trial group two was given Dydrogesterone tablet 10 mg, bid, until 3 months after the pregnancy. The serum levels of  $\beta$ -HCG, LP and ADPN were compared between trial group and control group at admission, the serum levels of  $\beta$ -HCG, LP, ADPN and pregnancy outcome (recurrent abortion, full-term pregnancy and successful delivery rate) was compared between 2 trial groups after treatment. RESULTS: At admission, the serum levels of  $\beta$ -HCG, LP and ADPN in trial group were significantly lower than control group. After treatment, the levels of  $\beta$ -HCG, LP and ADPN, successful delivery rate and full-term pregnancy rate in trial group one were significantly higher than trial group two, recurrent abortion rate was significantly lower than trial group two, with statistical significance ( $P<0.05$ ). No adverse reactions were observed in the study. CONCLUSIONS: The use of active immunization combined with dydrogesterone can significantly improve the serum levels of LP and ADPN as well as pregnancy outcome, with good safety.

**KEYWORDS** Active immunization; Dydrogesterone; Recurrent abortion; Therapeutic efficacy; Leptin; Adiponectin

复发性自然流产指的是女性与同一名配偶连续发生2次或2次以上的自然流产。排除感染、外伤等外界因素,大多数复发性自然流产与机体内染色体异常、免疫功能异常、激素水平紊乱明显相关<sup>[1-3]</sup>。对于复发性自然流产的治疗,如何提高妊娠成功率是最重要的治疗目的。有研究认为,通过注射配偶的淋巴细胞形成主动免疫联合地屈孕酮片可以有效改善复发性自然流产者机体的激素水平<sup>[4]</sup>。另有研究认为,复发性自然流产患者除血清 $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)水平明显低于正常妊娠者外,血清中瘦素(LP)及脂联素(ADPN)水平也相对较低<sup>[5-6]</sup>。LP是一种激素样蛋白质,ADPN是一种脂源性激素,均主要由脂肪细胞分泌,在肥胖者体内含量相对较多。LP与ADPN不仅可以调节炎症反应,还可在人体内多种组织中与受体结合发挥生物学效应,并参与女性妊娠的整个生理过程。因此,LP与ADPN在复发性自然流产的发生发展中起着重要的作用,是否可以将这两种血清学指标作为预测复发性自然流产的早期指标及评价治疗效果的客观依据,值得探索<sup>[7]</sup>。本研究选择93例复发性自然流产孕妇为对象,观察采用主动免疫联合地屈孕酮进行治疗的疗效、安全性及对患者血清LP、ADPN水平的影响,为认识复发性自然流产的病理生理过程以及为该病的临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入、排除及脱落标准

纳入标准:(1)连续发生2次或2次以上的自然流产;(2)流产发生在妊娠12周之内;(3)无酗酒、吸毒、抽烟等不良生活嗜好;(4)无自身免疫性疾病;(5)无母儿血型不合因素;(6)无复发性自然流产的家族遗传史。

排除标准:由宫颈疾病、严重感染、事故外伤等导致的流产。

脱落标准:(1)在跟踪随访中,因各种原因无法与患者取得联系;(2)患者主动撤回知情同意书,不再配合后续治疗<sup>[8-9]</sup>。

### 1.2 研究对象

选择在济南市第三人民医院妇产科2015年11月—2016年11月治疗的103例复发性自然流产孕妇作为试验组,并按照入院先后顺序分为试验1组( $n=51$ )和试验2组( $n=52$ );另选择100例正常妊娠孕妇作为对照组。试验组与对照组受试者入组时的孕周、年龄、体质量指数等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,受试者均知情同意并签署了知情同意书。

表1 两组受试者一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	孕周,周	年龄,岁	体质量指数,kg/m <sup>2</sup>
试验组	103	9.37±2.61	31.24±4.32	23.58±3.21
对照组	100	9.48±2.32	31.39±4.51	23.90±3.09
<i>t</i>		0.310	0.236	0.706
<i>P</i>		0.757	0.814	0.481

### 1.3 试验组患者配偶淋巴细胞的提取

提取试验组受试者配偶的淋巴细胞:抽取静脉血2 mL,去掉针头注入含有肝素的无菌试管中,摇匀,加入2 mL Hanks液进行稀释,混匀。用吸管吸取稀释后的血液沿试管壁缓缓加到含有2 mL淋巴细胞分离液的试管中,沿管壁流下的稀释后的血液叠加在分离液之上,并与分离液形成明显的界面。采用水平式离心,以2 000 r/min离心20 min,小心取出试管,用平口吸管小心吸取中层呈白色雾状的淋巴细胞层,用Hanks液洗涤2次,以1 500 r/min离心10 min,弃上清,加RPMI-1640培养液1 mL混匀,取少许进行细胞计数及活性测定。

### 1.4 治疗方法

试验1组受试者给予主动免疫联合地屈孕酮治疗:选用受试者配偶的2 mL血液,按“1.3”项下方法分离淋巴细胞,用0.9%氯化钠注射液稀释至 $2.0\times 10^7\sim 3.0\times 10^7$ 个/mL,抽取1.2 mL注射到受试者皮下,每次间隔半个月,主动免疫3次为1个疗程。在第1个疗程后嘱受试者尽量在3个月内妊娠。妊娠后给予地屈孕酮片(荷兰Abbott Biologicals B.V.公司,注册证号:H20170221)10

mg, bid, 服药至妊娠后3个月。若受试者未能妊娠, 需再行1个疗程的主动免疫。试验2组受试者给予地屈孕酮片10 mg, bid, 服药至妊娠后3个月。

### 1.5 观察指标及测定方法

入组时抽取所有受试者的清晨空腹静脉血2 mL, 以2 500 r/min离心10 min, 取上层血清存放于低温环境中。采用放射免疫法测定 $\beta$ -HCG水平, 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定LP和ADPN水平, 试剂盒均由广州市泓飞生物科技有限公司提供。治疗后, 对试验组患者再按上述操作进行血清学指标测定。比较入组时试验组与对照组的 $\beta$ -HCG、LP和ADPN水平; 比较治疗后试验1组与试验2组的 $\beta$ -HCG、LP和ADPN水平; 比较试验1组与试验2组成功分娩、足月妊娠及再次流产情况; 观察试验中的不良反应发生情况。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行数据处理。计数资料采用例(%)表示, 采用 $\chi^2$ 检验进行比较; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 $t$ 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 脱落情况

试验组共有10例受试者脱落, 有93例受试者完成试验, 其中试验1组脱落4例, 试验2组脱落6例。对照组无脱落情况发生。

### 2.2 入组时两组受试者的血清 $\beta$ -HCG、LP、ADPN水平比较

入组时, 试验组受试者的血清 $\beta$ -HCG、LP、ADPN水平均显著低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 详见表2。

表2 入组时两组受试者的血清 $\beta$ -HCG、LP、ADPN水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of serum levels of  $\beta$ -HCG, LP and ADPN between 2 groups at admission ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	$\beta$ -HCG, mIU	LP, ng/mL	ADPN, $\mu$ g/mL
试验组	93	3 862.94 $\pm$ 1 694.31	794.25 $\pm$ 384.61	19.51 $\pm$ 4.91
对照组	100	8 216.39 $\pm$ 3 579.21	1 314.29 $\pm$ 549.63	31.54 $\pm$ 4.84
<i>t</i>		10.669	7.563	17.134
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 治疗后两个试验组受试者的血清 $\beta$ -HCG、LP、ADPN水平比较

治疗后, 试验1组受试者的血清 $\beta$ -HCG、LP、ADPN水平均显著高于试验2组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 详见表3。

### 2.4 两个试验组受试者的妊娠结局比较

试验1组受试者的再次流产率显著低于试验2组, 足月妊娠率和成功分娩率均显著高于试验2组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 详见表4。

### 2.5 不良反应

所有受试者均未观察到有明显的不良反应发生。

表3 治疗后两个试验组受试者的血清 $\beta$ -HCG、LP、ADPN水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of serum levels of  $\beta$ -HCG, LP and ADPN between 2 trial groups after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	$\beta$ -HCG, mIU	LP, ng/mL	ADPN, $\mu$ g/mL
试验1组	47	7 154.28 $\pm$ 2 014.39	1 218.85 $\pm$ 427.31	30.57 $\pm$ 4.35
试验2组	46	5 321.64 $\pm$ 2 146.32	911.25 $\pm$ 419.38	23.36 $\pm$ 4.50
<i>t</i>		4.247	3.503	7.856
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表4 两个试验组受试者的妊娠结局比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of pregnancy outcome between 2 trial groups [case (%)]

组别	<i>n</i>	再次流产	足月妊娠	成功分娩
试验1组	47	6(12.77)	31(65.96)	41(87.23)
试验2组	46	16(34.78)	19(41.30)	30(65.22)
$\chi^2$		6.240	5.684	6.240
<i>P</i>		0.013	0.017	0.013

## 3 讨论

成功妊娠需要各种细胞因子、生长因子、多肽类激素等相互协调, 形成一个发育良好的胎盘, 并能为胚胎提供必要的血运。有研究表明, LP和ADPN可能是启动和调节胚胎着床的重要细胞因子<sup>[10]</sup>。LP和ADPN均是由脂肪细胞分泌的一类内源性、具有生物活性的多肽或蛋白质。最新研究发现, LP和ADPN在胎盘中具有相应受体的mRNA表达, 参与了胚胎种植的全过程, 可促进 $\beta$ -HCG的产生, 维持妊娠的基本条件, 从而有利于胚胎良好着床; LP及ADPN可在下丘脑中枢系统参与调节女性促性腺激素的分泌, 在妊娠过程中调控卵泡的生长、发育, 调节母体及胚胎所需的激素合成<sup>[11-12]</sup>。ADPN是近年发现的一种激素蛋白, 它不仅与胰岛素抵抗、2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖等有密切的关联性, 而且可以抑制成熟巨噬细胞的功能、脂多糖促发的肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的表达、单核细胞前体细胞的增殖等, 从而抑制炎症反应。在妊娠早期, 胚胎成功着床的关键在于血管的良好形成及其为胚胎发育提供的良好血运<sup>[13]</sup>。本研究发现, 复发性自然流产孕妇的ADPN水平仅为(19.51  $\pm$  4.91)  $\mu$ g/mL, 显著低于正常妊娠者, 这与Maesawa Y<sup>[14]</sup>等的报道结果较为一致, 说明ADPN的高表达有利于抑制体内炎症反应, 对胚胎的良好着床起着积极作用。LP是一种激素样蛋白, 其在体内的作用包括降低体质量、增加热量、存储葡萄糖、促进和刺激青春期的性腺发育等。当机体热量摄入不足、体质量减少的常会引起体内LP分泌不足, 导致不孕; 而热量摄入过多的肥胖者, 其体内LP分泌过多也会影响生育。早期胚胎发育及妊娠的建立是一种较为复杂、变化较为协调的生理过程, LP保持在一定水平对于成功妊娠是十分重要的<sup>[15]</sup>。有学者认为, LP也是一种促血管生成因子, 其可以与成纤维细胞生长因子及血管内皮生长因子发生协同作用, 共同促进血管新生<sup>[16-17]</sup>。LP与ADPN一样, 均可以调节机体炎

症反应及免疫反应的过程,因此LP水平失衡也是导致炎症反应过度、引起流产反复发生的主要原因之一。本研究发现,复发性自然流产孕妇的LP水平为(794.25±384.61)ng/mL,显著低于正常妊娠者,这也证实了上述观点。

地屈孕酮属于口服孕激素,与机体产生的内源性孕激素结构与作用均较为相似,其在体内可通过与受体结合,抑制花生四烯酸的释放,诱导淋巴细胞生成孕酮阻滞因子,从而发挥保胎功能;且地屈孕酮不具有肾上腺皮质激素、雄激素、雌激素样作用,不会使胚胎双性化<sup>[15]</sup>。已有不少研究证实,对于早孕期自然流产者,地屈孕酮可有效地降低流产率<sup>[18-19]</sup>。但其在临床中的治疗效果仍然有限。目前,国外推荐采用主动免疫疗法,提取患者配偶的淋巴细胞注射给患者,提前刺激患者的免疫系统,以提高患者的免疫反应,使机体内预先产生一定量的封闭抗体。当患者妊娠后,这些封闭抗体就能起到补充作用,识别对抗胚胎的抗原,并与之结合,达到不被母体免疫系统识别和杀伤的目的,起到保护胚胎的良好效果,从而有助于减少流产发生<sup>[20-21]</sup>。

本研究结果显示,试验组受试者的血清β-HCG、LP、ADPN水平显著低于对照组,说明复发性自然流产者多伴有血清LP、ADPN水平的不足。采用主动免疫联合地屈孕酮治疗后,该组受试者的血清β-HCG、LP、ADPN水平均显著高于单用地屈孕酮的治疗组,且再次流产率、足月妊娠率和成功分娩率均显著优于单用地屈孕酮的治疗组,说明受试者体内的血清LP、ADPN水平与妊娠成功与否有着较为密切的关系,主动免疫联合地屈孕酮可以显著提高受试者的血清LP、ADPN水平。另外,本研究中未发现不良反应发生,提示该方案的安全性较好。

综上所述,采用主动免疫联合地屈孕酮治疗可显著提高复发性自然流产孕妇的血清LP及ADPN水平,改善妊娠结局,且安全性较高。但本研究纳入样本较少,所得结论还需大样本、多中心研究进一步证实。

## 参考文献

[1] 李军,姚吉龙. 主动免疫联合孕激素治疗封闭抗体阴性所致复发性流产的临床研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016,4(10):63-65.

[2] 张小亚,王玉霞,杨海婷. 脂肪细胞因子在早期自然流产过程中的作用[J]. 国际生殖健康计划生育杂志, 2017,1(9):27-28.

[3] 张艳华,刘梅梅,李佩玲,等. 淋巴细胞主动免疫联合丙种球蛋白治疗复发性流产的研究[J]. 国际免疫学杂志, 2012,35(5):398-402.

[4] 郭义红. 淋巴细胞主动免疫治疗复发性流产的疗效分析[J]. 数理医药学杂志, 2016,29(4):603-604.

[5] BECKER GF, PASSOS EP, MOULIN CC. Short-term effects of a hypocaloric diet with low glycemic index and low glycemic load on body adiposity, metabolic variables, ghrelin, leptin, and pregnancy rate in overweight and obese infertile women: a randomized controlled trial[J].

*Am J Clin Nutr*, 2015, 102(6):1365-1372.

[6] 沈伶,卢焕霞,胡瑞霞,等. 两种免疫治疗方法治疗封闭抗体阴性复发性流产受试者的疗效观察[J]. 新医学, 2011,42(6):402-405.

[7] AMIRCHAGHMAGHI E, REZAEI A, MOINI A. Gene expression analysis of VEGF and its receptors and assessment of its serum level in unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. *Cell J*, 2015, 16(4):538-545.

[8] 李跃萍,闫庆峰,吴小妹,等等. 中孕早期血清载脂蛋白CⅢ、脂联素及瘦素联合年龄对妊娠期糖尿病的预测研究[J]. 实用妇产科杂志, 2016,32(11):839-842.

[9] 杨步琴. 复发性流产(封闭抗体阴性)应用淋巴细胞主动免疫治疗效果研究[J]. 中国医药导刊, 2016,18(9):902-903.

[10] 李维宏,牟晓玲. 脂联素对不明原因复发性流产患者外周血Th17/Treg细胞分群及细胞因子水平的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015,35(7):1004-1009.

[11] 赵静,巩晓芸,胡泊,等. 淋巴细胞主动免疫治疗不明原因复发性流产91例临床研究[J]. 新疆医科大学学报, 2011,34(1):77-80.

[12] 许燕丽,陈婉秋. 地屈孕酮联合β-HCG治疗原因未明复发性流产的临床观察[J]. 中国当代医药, 2014,10(17):82-84.

[13] 杨章莉,周春慧,李新蓉,等. 淋巴细胞主动免疫联合地屈孕酮治疗封闭抗体阴性所致复发性流产的临床观察[J]. 生殖医学杂志, 2014,23(2):128-130.

[14] MAESAWA Y, YAMADA H, DEGUCHI M. History of biochemical pregnancy was associated with the subsequent reproductive failure among women with recurrentspontaneous abortion[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(4):306-308.

[15] 梁毅,张伶俐,王晨露. 地屈孕酮治疗先兆流产的系统评价[J]. 中国药房, 2012,23(38):3613-3618.

[16] 钟金平,刘联斌,黄晶,等. 反复自然流产与血清LP水平的相关性探讨[J]. 江西医药, 2013,15(11):1043-1044.

[17] WÜRFEL W. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor in patients with repetitive implantation failures and/or recurrent spontaneous abortions[J]. *J Reprod Immunol*, 2015. DOI:org/10.1016/j.jri.2015.01.010.

[18] 余宏,胡艳秋,吕芳,等. 复发性自然流产受试者淋巴细胞主动免疫治疗的临床分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志:电子版, 2014,12(5):670-673.

[19] DEMETRIOU C, ABU-AMERO S, WHITE S. Investigation of the Annexin A5 M2 haplotype in 500 white European couples who have experienced recurrent spontaneous abortion[J]. *Reprod Biomed Online*, 2015, 31(5):681-688.

[20] 王健萍. 地屈孕酮联合HCG治疗原因不明复发性流产的临床观察[J]. 当代医学, 2016,22(21):141-142.

[21] 张峰,张国英,徐秀华,等. 主动免疫联合地屈孕酮治疗复发性流产的临床疗效研究[J]. 生殖医学杂志, 2014,23(4):320-323.

(收稿日期:2017-12-21 修回日期:2018-09-08)  
(编辑:孙冰)