

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.11.029

染色体核型异常、Th17/Treg 免疫失衡与复发性流产的关系及其影响因素分析 *

魏淑彦¹ 杨会欣¹ 潘雪娇¹ 文晓燕² 贾立云¹

(1 石家庄市妇幼保健院遗传科 河北 石家庄 050000; 2 石家庄市妇幼保健院产前诊断门诊 河北 石家庄 050000)

摘要 目的:研究染色体核型异常、辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 细胞(Treg)免疫失衡与复发性流产(RSA)的关系及其影响因素。**方法:**选择石家庄市妇幼保健院从 2019 年 2 月~2022 年 2 月收治的 421 例 RSA 患者,记作研究组。另取同期无生殖系统异常女性 400 例作为对照组。比较两组染色体核型异常、Th17/Treg 免疫情况以及各项基线资料。采用多因素 Logistic 回归分析明确 RSA 的影响因素。**结果:**研究组染色体核型异常发生率为 10.21%,高于对照组的 1.50%($P<0.05$)。研究组 Th17、Th17/Treg 比值高于对照组,而 Treg 低于对照组(均 $P<0.05$)。研究组文化程度初中及以下、生殖道感染、难闻性气味以及噪音人数占比均高于对照组(均 $P<0.05$)。经多因素 Logistic 回归分析可得:RSA 的危险因素有文化程度初中及以下、生殖道感染、难闻性气味、噪音、染色体核型异常、Th17/Treg 比值升高(均 $P<0.05$)。**结论:**染色体核型异常以及 Th17/Treg 免疫失衡均会增加 RSA 的发生风险,且文化程度初中及以下、生殖道感染、难闻性气味、噪音亦会增加 RSA 的发生风险,临床工作中可根据上述因素制定针对性干预措施,以达到降低 RSA 发生率的目的。

关键词:复发性流产;染色体核型异常;Th17/Treg 免疫失衡;影响因素

中图分类号:R714.21 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)11-2149-05

Relationship between Chromosome Karyotype Abnormality, Th17/Treg Immune Imbalance and Recurrent Spontaneous Abortion and Analysis of its Influencing Factors*

WEI Shu-yan¹, YANG Hui-xin¹, PAN Xue-jiao¹, WEN Xiao-yan², JIA Li-yun¹

(1 Department of Genetics, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China;

2 Prenatal Diagnosis Clinic, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between chromosome karyotype abnormality, helper T cell 17 (Th17)/regulatory T cell (Treg) immune imbalance and recurrent spontaneous abortion (RSA) and its influencing factors. **Methods:** 421 patients with RSA who were admitted to Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital from February 2019 to February 2022 were enrolled as study group. Another 400 women without abnormal reproductive system in the same period were taken as the control group. The chromosome karyotype abnormality, Th17/Treg immunity and baseline data were compared in the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was used to determine the influencing factors of RSA. **Results:** The incidence of chromosome karyotype abnormality in the study group was 10.21%, which was higher than 1.50% in the control group ($P<0.05$). The Th17 and Th17/Treg ratio in the study group was higher than that in the control group, but Treg was lower than that in the control group (all $P<0.05$). The proportion of people with education level junior high school or below, reproductive tract infection, unpleasant odor and noise in the study group were higher than those in the control group (all $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the risk factors of RSA included education level junior high school or below, reproductive tract infection, unpleasant odor, noise, chromosome karyotype abnormality, and increased Th17/Treg ratio (all $P<0.05$). **Conclusion:** Chromosomal karyotype abnormalities and Th17/Treg immune imbalance all increase the risk of RSA, and the education level junior high school or below, reproductive tract infection, unpleasant odor, noise will also increase the risk of RSA. In clinical work, targeted intervention measures can be formulated according to the above factors, so as to reduce the incidence of RSA.

Key words: Recurrent spontaneous abortion; Chromosome karyotype abnormality; Th17/Treg immune imbalance; Influencing factors

Chinese Library Classification(CLC): R714.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)11-2149-05

* 基金项目:河北省卫健委指导性科技计划项目(20221656)

作者简介:魏淑彦(1970-),女,本科,副主任医师,从事产前诊断二级预防方向的研究,E-mail: wsy8357@163.com

(收稿日期:2023-01-06 接受日期:2023-01-28)

前言

复发性流产(RSA)主要是指连续出现 ≥ 2 次自然流产,其发生率在1%左右,极易导致女性不孕,从而影响其身心健康^[1-3]。RSA病因复杂,且普遍无特异性临床表现,可能和遗传、环境以及生殖道感染等因素有关^[4-6]。有研究表明,染色体异常是RSA的关键性诱发因素之一,主要是有关染色体结构、数目的异常^[7-9]。另有研究表明,辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)免疫失衡会促使Th17偏倚,进而通过调控IL-6以及IL-10等细胞因子的表达,引起母胎界面细胞因子网络的异常变化,进一步在RSA的发生、发展过程中起着至关重要的作用^[10,11]。目前,临床上针对RSA的治疗主要是针对病因开展治疗,但RSA病因复杂,治疗效果并不十分理想。鉴于此,本文通过研究染色体核型异常、Th17/Treg免疫失衡与RSA的关系及其影响因素,以期临床RSA的防治提供参考依据,现将研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择石家庄市妇幼保健院从2019年2月~2022年2月收治的421例RSA患者,记作研究组。年龄21~40岁,平均 (27.35 ± 3.25) 岁;文化程度:初中及以下172例,高中及以上249例;家庭月收入: < 5000 元169例, ≥ 5000 元252例;体质指数 $18 \sim 31 \text{ kg/m}^2$,平均 $(22.10 \pm 1.37) \text{ kg/m}^2$;饮食不规律145例,作息不规律221例;职业:工人165例,农民156例,其他100例。纳入标准:(1)所有患者均发生 ≥ 2 次的流产,且和《复发性流产诊治的专家共识》^[12]中所制定相关诊断标准相符;(2)年龄处于21~42岁之间;(3)临床资料完整;(4)所有患者均知情且签署知情同意书。排除标准:(1)合并糖尿病、心脏病或高血压;(2)存在卵巢功能异常或(和)生殖器官畸形;(3)拒绝接受染色体筛查以及临床资料无染色体筛查结果者;(4)既往有毒物接触史;(5)伴有生殖系统恶性肿瘤;(6)神志异常。另取同期无生殖系统异常女性400例作为对照组。年龄21~41岁,平均 (27.21 ± 3.30) 岁;文化程度:初中及以下114例,高中及以上286例;家庭月收入: < 5000 元150例, ≥ 5000 元250例;体质指数 $18 \sim 31 \text{ kg/m}^2$,平均 $(22.07 \pm 1.34) \text{ kg/m}^2$;饮食不规律122例,作息不规律189例;职业:工人140例,农民144例,其他116例。纳入标准:(1)卵巢功能或(和)生殖器官正常女性;(2)年龄处于20~41岁之间;(3)临床资料完整。排除标准:(1)心、

肝、肺等脏器功能严重不全;(2)神志异常。石家庄市妇幼保健院伦理委员会已批准本研究。

1.2 研究方法

(1)资料采集:采用问卷调查的方式统计所有受试者基线资料,内容包括年龄、文化程度、生殖道感染、难闻性气味(包括油漆、汽油、甲醛以及氧化乙烯等)、噪音(包括嘈杂以及刺耳等)、孕期补充叶酸、家庭月收入、体质指数、饮食不规律、作息不规律、职业。(2)染色体核型检测:常规采集所有受试者的无菌外周血1 mL,置于37℃孵育箱中孵育70 h,滴加秋水仙素,并进行10 min的离心处理,离心条件为1500 rpm,去除培养液。之后滴加0.075%浓度的氯化钾低渗,37℃水浴30 min,采用固定液实施固定处理。预固定10 min后按照上述离心条件进行离心处理,获取上清液。2次固定后进行4 h的60℃烤片处理。最后开展G显带研究,按照人类细胞遗传学国际命名体制有关标准^[13]完成核型命名。(3)Th17/Treg检测:采集所有受试者晨起进食前静脉血5 mL,常规肝素抗凝后滴加相同体积淋巴细胞分离液,进行时长15 min的离心处理,离心条件为1500 r/min,获取外周血单个核细胞(PBM)悬液。将其置于24孔细胞培养板内,滴加10%胎牛血清,每孔滴加低豆蔻酰佛波醇乙酯2.5 mL,离子霉素2 μL 、莫能菌素2 μL ,充分混匀后孵育4 h。之后滴加抗人CD4单抗20 μL ,放置在室温条件下进行避光孵育20 min。继续滴加染色缓冲剂2 mL以及抗IL-17单抗20 μL ,放置在室温条件下进行避光孵育20 min。以1500 r/min离心10 min,去除上清液后滴加1 mL染色固定液。最后上机检测Th17以及Treg细胞含量,并计算Th17/Treg比值。

1.3 观察指标

比较两组染色体核型异常、Th17/Treg免疫失衡情况以及各项基线资料,分析RSA的影响因素。

1.4 统计学分析

以SPSS 24.0软件分析数据。以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示计量资料,检验方法采用t检验。以百分比(%)表示计数资料,检验方法采用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析明确RSA的影响因素。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组染色体核型异常情况对比

研究组染色体核型异常发生率为10.21%,高于对照组的1.50%($P<0.05$),见表1。

表1 两组染色体核型异常情况对比(例,%)

Table 1 Comparison of chromosome karyotype abnormality in the two groups(n,%)

Groups	n	The secondary constriction of No. 1, 9 and 16 staining was increased	The short arm and the accompanying region of chromosome in D/G group were extended	Big Y little Y	No. 9 dyeing interarm inversion	Total
Study group	421	19(4.51)	11(2.61)	8(1.90)	5(1.19)	43(10.21)
Control group	400	2(0.50)	2(0.50)	1(0.25)	1(0.25)	6(1.50)
χ^2	-	-	-	-	-	27.751
P	-	-	-	-	-	0.000

2.2 两组 Th17/Treg 相关指标评价

对照组(均 $P<0.05$),见表 2。

研究组 Th17、Th17/Treg 比值高于对照组,而 Treg 低于对

表 2 两组 Th17/Treg 相关指标评价($\bar{x}\pm s$)Table 2 Th17/Treg related index evaluation in the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg ratio
Study group	421	2.79 $\pm$ 0.61	3.72 $\pm$ 0.56	0.75 $\pm$ 0.11
Control group	400	1.38 $\pm$ 0.27	4.88 $\pm$ 0.39	0.28 $\pm$ 0.07
t	-	42.446	-34.277	72.618
P	-	0.000	0.000	0.000

2.3 两组各项基线资料评价

及噪音人数占比高于对照组(均 $P<0.05$),而两组在其他基线研究组文化程度初中及以下、生殖道感染、难闻性气味以 资料方面比较无差异($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组各项基线资料评价(例,%)

Table 3 Evaluation of baseline data in the groups(n, %)

Factors		Study group(n=421)	Control group(n=400)	χ^2	P
Age(years)	<30	247(58.67)	249(62.25)	1.099	0.294
	≥ 30	174(41.33)	151(37.75)		
Education level	Junior high school or below	172(40.86)	114(28.50)	13.793	0.000
	High school or above	249(59.14)	286(71.50)		
Reproductive tract infection	Yes	231(54.87)	45(11.25)	174.879	0.000
	No	190(45.13)	355(88.75)		
Unpleasant odor	Yes	248(58.91)	152(38.00)	35.887	0.000
	No	173(41.09)	248(62.00)		
Noise	Yes	285(67.70)	135(33.75)	94.595	0.000
	No	136(32.30)	265(66.25)		
Folic acid supplementation during pregnancy	Yes	274(65.08)	280(70.00)	2.260	0.133
	No	147(34.92)	120(30.00)		
Monthly household income (yuan)	<5000	169(40.14)	150(37.50)	0.603	0.437
	≥ 5000	252(59.86)	250(62.50)		
Body mass index(kg/m ²)	≤ 23	271(64.37)	260(65.00)	0.036	0.850
	>23	150(35.63)	140(35.00)		
Irregular diet	Yes	145(34.44)	122(30.50)	1.452	0.228
	No	276(65.56)	278(69.50)		
Irregular work and rest	Yes	221(52.49)	189(47.25)	2.256	0.133
	No	200(47.51)	211(52.75)		
Professional	Workers	165(39.19)	140(35.00)	2.941	0.084
	Farmer	156(37.05)	144(36.00)		
	Other	100(23.75)	116(29.00)		

2.4 RSA 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

无 =0; 噪音: 有 =1, 无 =0; 染色体核型异常 =1, 无 =0;

以 RSA 为因变量,赋值如下:是 =1,否 =0。以受教育程度、生殖道感染、难闻性气味、噪音、染色体核型异常以及 Th17/Treg 为自变量赋值如下:文化程度:初中及以下 =1,高中及高中以上 =0;生殖道感染:有 =1,无 =0;难闻性气味:有 =1,

Th17/Treg 为原值输入。经多因素 Logistic 回归分析可得:RSA 的危险因素有文化程度初中及以下、生殖道感染、难闻性气味、噪音、染色体核型异常、Th17/Treg 比值升高(均 $P<0.05$),见表 4。

表 4 RSA 影响因素的多因素 Logistic 回归分析
Table 4 Logistic regression analysis of influencing factors of RSA

Variable	β	S.E	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Education level junior high school or below	0.321	0.341	7.659	0.000	1.379	1.035~2.305
Reproductive tract infection	0.513	0.216	8.177	0.000	1.671	1.204~2.761
Unpleasant odor	0.452	0.208	10.461	0.000	1.572	1.144~2.016
Noise	0.701	0.266	6.891	0.001	2.016	1.367~3.107
Chromosome karyotype abnormality	0.628	0.316	8.219	0.000	1.874	1.258~3.278
Increased Th17/Treg ratio	0.498	0.369	9.461	0.000	1.646	1.198~2.301

3 讨论

对于育龄期女性而言,妊娠属于相对复杂的生理过程,任何环节出错均可能引起流产,进而对母婴健康安全造成负面影响^[14]。其中 RSA 患者在下次妊娠中发生胚胎流产的风险相较于正常女性显著更高。因此,采取积极有效的干预措施降低 RSA 发生风险显得尤为重要。目前,临床工作中主要是通过健康教育、纠正不良生活习惯以及维持情绪稳定等方式预防 RSA 的发生,但效果难以满足患者需求。有研究表明,RSA 病因和病理机制相对复杂,且不少学者发现该病的发生和母胎界面发生的免疫耐受机制异常密切相关^[15]。而上述免疫耐受机制主要涵盖人类白细胞抗原调控异常以及 T 淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞功能的异常,其中补体系统以及趋化因子表达异常等均可能在上述机制中发挥着至关重要的作用^[16-18]。随着近年来有关研究的日益深入,Th17 细胞以及 Treg 细胞于母胎界面免疫耐受中起到的作用已成为热点问题。另有研究提出^[19-21],染色体异常可能影响减数分裂过程中染色体的配对联会,甚至影响配子形成,最终引起不孕不育。因此,研究染色体核型异常、Th17/Treg 免疫失衡与 RSA 的关系及其影响因素,可为临床 RSA 的防治提供参考依据。

本研究结果显示研究组染色体核型异常发生率比对照组更高。且经多因素 Logistic 回归分析可得:染色体核型异常是 RSA 的危险因素。分析原因,染色次缢痕增加主要是高度重复脱氧核糖核酸(DNA)序列增加的结果,继而可导致细胞分裂,引起同源染色体配对难度的增加,出现不平衡配子,最终促使妊娠早期胚胎停育^[22]。D/G 组染色体短臂和随体区延长可能对配子形成以及细胞分裂、分化产生不同程度的影响,最终引起流产^[23]。大 Y 属于异染色质 DNA 高度重复,从而会导致上述 DNA 量增多,进而易引起有丝分裂的错误,同时可能对基因调控以及细胞分化过程造成一定影响,进一步影响受精能力,增加流产风险^[24]。9 号染色臂间倒位会增加配子二倍体的几率,从而使其受精后容易形成三倍体,最终导致流产。此外,研究组 Th17、Th17/Treg 比对照组更高,而 Treg 比对照组更低。且经多因素 Logistic 回归分析发现:Th17/Treg 比值升高为 RSA 的危险因素。分析原因,Th17 具有促炎作用,而 Treg 具有免疫抑制作用,当两者平衡朝 Th17 方向偏倚时,会导致免疫失衡,进一步促使母体免疫系统对胚胎起到排斥反应,不利于胚胎的着床

和发育,最终引起流产^[25]。另有研究表明^[26],妊娠期母体对胎儿的免疫耐受主要是由 Th17 以及 Treg 共同调控,任何一方的异常均会导致体内免疫功能异常,从而引发 RSA,这为本研究结果提供了佐证。另外,研究组文化程度初中及以下、生殖道感染、难闻性气味以及噪音人数占比相较于对照组更高。经多因素 Logistic 回归分析显示:RSA 的危险因素有文化程度初中及以下、生殖道感染、难闻性气味、噪音。考虑原因,文化程度较低的女性往往对 RSA 的重视程度相对不足,从而忽视了对 RSA 的防治^[27]。生殖道感染往往是由病毒、衣原体以及真菌等病原体侵袭所致,随着致病菌的大量繁殖会对胚胎着床、发育产生负面影响^[28]。难闻性气味往往含有大量的有害化学物质,可能对母婴健康造成直接影响^[29]。而孕妇长期处于噪音环境之下可能出现烦躁情绪,从而不利于健康心态的维持,进一步对胎儿的生长造成负面影响^[30,31]。

综上所述,染色体核型异常以及 Th17/Treg 免疫失衡均在 RSA 的发生过程中起着重要作用,且 RSA 的危险因素有文化程度初中及以下、生殖道感染、难闻性气味、噪音、染色体核型异常、Th17/Treg 比值升高,可为临床防治提供价值参考

参考文献(References)

- [1] Du L, Deng W, Zeng S, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals defective decidua stromal niche attributes to recurrent spontaneous abortion[J]. Cell Prolif, 2021, 54(11): e13125-13126
- [2] Wang XH, Xu S, Zhou XY, et al. Low chorionic villous succinate accumulation associates with recurrentspontaneous abortion risk [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3428-3429
- [3] Ding J, Zhang Y, Cai X, et al. Extracellular vesicles derived from M1 macrophages deliver miR-146a-5p and miR-146b-5p to suppress trophoblast migration and invasion by targeting TRAF6 in recurrent spontaneous abortion[J]. Theranostics, 2021, 11(12): 5813-5830
- [4] 肖润颖,肖建华,王比男,等.基于转录组学的不明原因复发性流产关键基因及机制分析[J].中南医学科学杂志,2021,49(2): 162-168
- [5] 王明远,常青,陈诚,等.环境内分泌干扰物对复发性流产影响的 Meta 分析[J].实用妇产科杂志,2016,32(11): 864-868
- [6] 李柳丽,谭杨波,冯敬华. ACA 阳性复发性流产的作用机制及中西医结合联合治疗的研究现状 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(1): 111-112
- [7] Dong Z, Yan J, Xu F, et al. Genome Sequencing Explores Complexity of Chromosomal Abnormalities in Recurrent Miscarriage [J]. Am J

- Hum Genet, 2019, 105(6): 1102-1111
- [8] Dai R, Xi Q, Wang R, et al. Chromosomal copy number variations in products of conception from spontaneous abortion by next-generation sequencing technology [J]. *Medicine* (Baltimore), 2019, 98 (47): e18041-18042
- [9] Elkarhat Z, Kindil Z, Zarouf L, et al. Chromosomal abnormalities in couples with recurrent spontaneous miscarriage: a 21-year retrospective study, a report of a novel insertion, and a literature review[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(3): 499-507
- [10] Basimi P, Akbari Asbagh F, Yekaninejad MS, et al. Comparing the Frequency of CD4⁺T Cells in Recurrent Spontaneous Abortion Women with and without Anti-thyroid Peroxidase (TPO)[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2020, 19(1): 65-73
- [11] Rafiee M, Gharagozloo M, Ghahiri A, et al. Altered Th17/Treg Ratio in Recurrent Miscarriage after Treatment with Paternal Lymphocytes and Vitamin D3: a Double-Blind Placebo-Controlled Study [J]. *Iran J Immunol*, 2015, 12(4): 252-262
- [12] 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
- [13] Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ. JSCN 2009: An International System of Human Cytogenetic Nomenclature (2009) [M]. Basel: S. Karger AG, 2009: 6-128
- [14] 邵迎春, 赵爱妮, 王晶, 等. 丙种球蛋白联合地屈孕酮治疗复发性流产的效果及对患者免疫功能和血清炎症因子水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(11): 2112-2115
- [15] Wan X, Li L, Liu Z, et al. Correction to: Recurrent spontaneous abortion related to balanced translocation of chromosomes: two case reports[J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 425-426
- [16] 王燕侠, 毛宝宏, 李静, 等. 职业应激对育龄期职业女性复发性流产的影响[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2018, 36(11): 840-843
- [17] 徐红, 赵爱民. 子宫内腺异位症和子宫腺肌病与复发性流产[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(11): 1077-1081
- [18] 肖润颖, 肖建华, 邹冬雪. 不明原因复发性流产(URSA)免疫学机制研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(3): 278-286
- [19] Qian J, Zhang N, Lin J, et al. Distinct pattern of Th17/Treg cells in pregnant women with a history of unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. *Biosci Trends*, 2018, 12(2): 157-167
- [20] Sha J, Liu F, Zhai J, 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
- [21] Li W, Geng L, Liu X, et al. Recombinant adiponectin alleviates abortion in mice by regulating Th17/Treg imbalance via p38MAPK-STAT5 pathway[J]. *Biol Reprod*, 2019, 100(4): 1008-1017
- [22] Wan X, Li L, Liu Z, et al. Recurrent spontaneous abortion related to balanced translocation of chromosomes: two case reports [J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 270-271
- [23] Soltani N, Mirzaei F, Ayatollahi H. Cytogenetic Studies of 608 Couples with Recurrent Spontaneous Abortions in Northeastern Iran [J]. *Iran J Pathol*, 2021, 16(4): 418-425
- [24] Liu XY, Fan Q, Wang J, et al. Higher chromosomal abnormality rate in blastocysts from young patients with idiopathic recurrent pregnancy loss[J]. *Fertil Steril*, 2020, 113(4): 853-864
- [25] Muyayalo KP, Li ZH, Mor G, et al. Modulatory effect of intravenous immunoglobulin on Th17/Treg cell balance in women with unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2018, 80(4): e13018-13019
- [26] Wang S, Li M, Sun F, et al. Th17/Treg-cell balance in the peripheral blood of pregnant females with a history of recurrent spontaneous abortion receiving progesterone or cyclosporine A[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1): 37-38
- [27] 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
- [28] 王文华, 王晨阳, 姜李乐, 等. 复发性流产染色体异常及影响因素分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19(4): 303-306
- [29] 赵一芳, 周涛. 影响育龄期妇女复发性流产的相关危险因素 logistic 回归分析[J]. *现代预防医学*, 2019, 46(7): 1153-1155
- [30] 谭廷廷, 孙秋蕾, 罗莉, 等. 复发性剖宫产瘢痕妊娠发病危险因素分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2019, 35(12): 919-922
- [31] 唐固平, 李昭会, 陈丽融, 等. 四川省达州市育龄女性复发性流产影响因素分析[J]. *华南预防医学*, 2020, 46(5): 481-485