

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.04.013

减味寿胎丸对自然流产模型小鼠子宫蜕膜组织中 FOXO3 及 PR 蛋白表达的影响

周月希¹, 余庆英¹, 罗颂平², 郅洁²✉

1. 广州中医药大学, 广东省广州市白云区机场路 12 号, 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院

摘要 目的 探讨减味寿胎丸治疗自然流产的可能作用机制。方法 实验分为正常妊娠组、流产模型组、地屈孕酮组、减味寿胎丸组, 每组 6 只雌鼠。正常妊娠组交配小鼠品种为 CBA/J 雌性 × BALB/C 雄性, 其余各组交配小鼠品种为 CBA/J 雌性 × DBA/2 雄性构建的小鼠自然流产模型。将小鼠雌、雄按 1:1 比例进行配种, 次日早上查看雌鼠阴栓, 看到阴栓或涂片见精子的雌鼠定为妊娠 0 天。妊娠 0~9 天, 正常妊娠组和流产模型组小鼠予纯水 0.01 ml/g 灌胃, 减味寿胎丸组小鼠予减味寿胎丸 2.72 g/(kg·d) 灌胃, 地屈孕酮组小鼠给予地屈孕酮片 12.3 mg/(kg·d) 灌胃。9 天后取材, 观察小鼠的体质量变化、胚胎淤血及吸收胎个数, 测量胚胎直径; HE 染色观察子宫蜕膜的形态变化; 免疫组化染色法观察蜕膜组织叉头框转录因子 3 (FOXO3) 阳性表达情况; Western blot 法检测子宫蜕膜组织 FOXO3、孕激素受体 (PR) 蛋白表达。结果 各组小鼠体重及胚胎直径比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。流产模型组流产率 (60.98%) 明显高于正常妊娠组 (8.89%, $P<0.017$), 减味寿胎丸组、地屈孕酮组流产率分别为 23.40%、22.92%, 均明显低于流产模型组 ($P<0.017$)。HE 染色结果显示, 正常妊娠组子宫蜕膜柱状上皮完整覆盖宫腔表面, 子宫蜕膜腺体丰富; 流产模型组宫腔内见大量血细胞, 脱落子宫蜕膜组织, 蜕膜层变薄; 减味寿胎丸组和地屈孕酮组较流产模型组腺体减少不明显, 蜕膜结构较规则。流产模型组小鼠子宫蜕膜组织 FOXO3、PR 蛋白表达均较正常妊娠组降低 ($P<0.05$); 减味寿胎丸组和地屈孕酮组小鼠子宫蜕膜组织 FOXO3、PR 蛋白表达均较流产模型组明显升高 ($P<0.05$), 而减味寿胎丸组和地屈孕酮组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 减味寿胎丸可以降低小鼠流产率, 其机制可能与上调子宫蜕膜组织中 FOXO3 和 PR 蛋白表达有关。

关键词 减味寿胎丸; 自然流产; 子宫蜕膜; 叉头框转录因子 3; 孕激素受体

据估计, 有 25% 的女性在尝试妊娠期间, 至少发生过 1 次自然流产, 而在第一个和第二个妊娠周期的孕早期, 发生妊娠胚胎丢失的几率为 10%^[1]。自然流产致病因素复杂, 发病机制也未完全明确。因此, 探求积极有效的治疗方法对于指导临床妊娠具有重要意义。减味寿胎丸是我们对寿胎丸经过临床验证得到的有效安胎组方, 其补肾安胎疗效确切, 可以明显减少流产的发生^[2-3], 但其具体作用机制尚未完全阐明。叉头框转录因子 3 (FOXO3) 是叉头框转录因子 (FOXO) 家族的核心成员, 可调节细胞自噬^[4], 参与糖异生和糖原

分解^[5], 保护细胞增殖分化^[6], 参与细胞凋亡、DNA 修复及氧化应激反应^[7]。孕激素受体 (PR) 在子宫蜕膜组织中的表达丰富, 是孕激素直接作用的靶器官, 对维持妊娠起着重要的作用^[8]。本研究通过观察减味寿胎丸对自然流产模型小鼠流产率的影响, 检测蜕膜组织中 FOXO3、PR 表达的变化, 探讨减味寿胎丸治疗自然流产的可能作用机制。

1 材料及方法

1.1 动物

SPF 级 CBA/J 雌性小鼠 36 只, 雄性 DBA/2 小鼠 10 只, 雄性 BALB/C 小鼠 5 只, 均购自北京华康生物科技股份有限公司, 实验动物许可证号 SCXK (京) 2014-0004, 使用许可证号 SCXK (粤) 2013-0001。小鼠均为 8~10 周龄, 体重 18~22 g, 饲养在广州中医药大学实验动物中心 SPF 级

基金项目: 国家自然科学基金 (81774358, 81373672); 国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程 (岐黄工程); 广州中医药大学科研团队培育项目 (2019KYTD202); 广州中医药大学一流学科建设项目 (XK2019016)

✉ 通讯作者: gjfkts@qq.com

动物实验室。室内温度 20 ~ 25 ℃，自由饮水、进食，采用 12 h : 12 h 昼夜间断照明。

1.2 药物

减味寿胎丸组成：菟丝子（广东天诚中药饮片有限公司，批号：150701）、桑寄生（广东天诚中药饮片有限公司，批号：160601）、续断（康美药业股份有限公司，批号：140705511）组成比例 2 : 1 : 1，混合后加 10 倍量纯净水，煎煮 1 h，趁热过滤，药渣再加 5 倍蒸馏水，煎煮 1 h，趁热过滤，合并两次滤液，浓缩至干粉，保存于 4 ℃ 备用。地屈孕酮片（雅培贸易公司，批号：H20130110）。

1.3 主要试剂和仪器

FOXO3 抗体（货号：ab12162）、PR 抗体（货号：ab32085），Abcam 公司；一抗稀释液（货号：P0256）、RIPA 裂解液（批号：P0013B）、SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液（批号：P0015）、BCA 蛋白浓度测定试剂盒（批号：P0010S），上海碧云天生物技术有限公司；山羊抗兔抗体（四正柏生物科技有限公司，货号：GMG5RG10-0482）；EDTA（货号：ZLI-9066）、DAB 显色剂（货号：ZLI-9017）、免疫组化笔（批号：ZLI-9303）、DAB 显色试剂盒（批号：ZLI-9018），中杉金桥生物技术有限公司；4% 多聚甲醛（美仑生物技术有限公司，批号：MA0192）；戊巴比妥钠（广州瑞舒生物科技有限公司，批号：170108）；HE 染色试剂盒（索莱宝生物科技有限公司，批号：G1120）；过氧化氢（广州市中南化学试剂有限公司，批号：10011208）。

全自动组织脱水机（型号：KD-TR）、石蜡切片机（型号：KD-2258）、组织包埋机（型号：KD-BM3），浙江省金华市科迪仪器设备有限公司；酶标仪（Thermo Fisher Scientific 公司，型号：Multiskan FC）；电泳仪（Bio-Rad 公司，型号：Power-PacTM）；显微镜（OLYMPUS 公司，型号：IX71）；电子天平（美国双杰兄弟集团有限公司，型号：JJ2000）；ChemiDoc 成像仪（Bio-Rad 公司，型号：ChemiDocTMMP）。

1.4 分组及干预方法

小鼠进入实验室后适应性喂养 1 周，观察动情周期正常后纳入实验。每天用蘸有生理盐水的棉签取雌鼠阴道分泌物涂片观察，选择处于动情前期（见大量有核上皮细胞）及动情期（见大量角化上皮细胞）的雌鼠^[9]，将小鼠雌、雄按 1 : 1 比例进行配种，下午 17 : 00 左右合笼，次日早上 7 : 00

查看雌鼠阴栓，未见阴栓的予以阴道涂片查看是否有精子。阴栓或涂片见精子的雌鼠定为妊娠 0 天。将每天检查获得的妊娠鼠按随机区组法进行随机分组，给定随机种子数，采用 SAS 9.4 统计软件，处理分组随机序列。分为正常妊娠组、流产模型组、地屈孕酮组、减味寿胎丸组，直至每组 6 只。正常妊娠组交配小鼠品种为 CBA/J 雌性 × BALB/C 雄性，其余各组交配小鼠品种为 CBA/J 雌性 × DBA/2 雄性。妊娠 0 ~ 9 天每天上午 9 : 00，正常妊娠组和流产模型组小鼠予纯水 0.01 ml/g 灌胃，减味寿胎丸组小鼠予减味寿胎丸 2.72 g/(kg · d) 灌胃，地屈孕酮组小鼠给予地屈孕酮片 12.3 mg/(kg · d) 灌胃。CBA/J 雌性和 DBA/2 雄性均为近交系小鼠，所构建的小鼠自然流产模型基本可以排除胚胎因素，是研究母体因素导致自然流产的理想模型^[10]。

1.5 观察指标及方法

1.5.1 一般情况 于妊娠第 0、3、6、9 天分别测量小鼠的体质量。妊娠第 9 天注射 3% 戊巴比妥钠 6 mg/100 g 麻醉剖检，观察小鼠胚胎淤血及吸收胎个数，测量小鼠的胚胎直径。流产胚胎判定标准：胎盘及子宫蜕膜见明显淤血或胚胎为吸收胎的记为流产胚胎。

1.5.2 子宫蜕膜组织 HE 染色 取小鼠右侧子宫放置 4% 多聚甲醛固定 24 h。清水洗去多余的多聚甲醛，于包埋机中包埋，冷冻机静置后取出蜡块。5 μm 切片，水浴锅展片后，载玻片捞起组织，烤箱烤玻片 2 h。脱蜡复水，苏木素染液染色 3 min，自来水返蓝，必要时 1% 盐酸酒精分化，蒸馏水浸泡 10 s，伊红染色 1 min，70% 乙醇漂洗后，中性树脂封片，显微镜下观察。

1.5.3 免疫组化法检测子宫蜕膜组织 FOXO3 蛋白表达 蜡块 5 μm 切片，水浴锅展片后，防脱载玻片捞起组织，烤箱烤玻片 2 h。脱蜡复水后，EDTA 高压锅内进行抗原修复。3% 过氧化氢去除内源性过氧化酶。免疫组化笔在组织周围画圈，滴加 1 : 1000 稀释过的一抗，放置湿盒中 4 ℃ 孵育过夜。洗去多余的 FOXO3 抗体，加入二抗，37 ℃ 孵育 30 min。DAB 显色，苏木素染核后封片，显微镜下观察染色情况。

1.5.4 Western blot 法检测子宫蜕膜组织 FOXO3、PR 蛋白表达 取小鼠左侧子宫蜕膜组织研磨成浆，4 ℃、12 000 g 离心 20 min 取上清，加入裂解液充分裂解。BCA 试剂盒测定蛋白浓度，加入裂解液配平各组蛋白浓度后，相应体积的溴酚蓝标记。配

置电泳液，SDS 胶，蛋白上样后 70V 30 min + 120V 90 min 条件下电泳，300mA 转膜。5% 脱脂牛奶封闭 2 h，加入 FOXO3 PR 抗体 4℃ 孵育过夜。TBST 洗去多余一抗后加入二抗，室温孵育 90 min，显影曝光后保存曝光条带。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对数据统计分析。计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组比较采用方差分析，两两比较用 SNK 法，检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。计数资料采用 χ^2 检验，两两比较使用调整后的检验水准 $\alpha' = 0.017$ 。

2 结果

2.1 各组小鼠一般情况比较

小鼠剖检后正常妊娠组见胎盘及胚胎发育良好，偶有吸收胎；流产模型组见大量淤血胚胎及吸收胎，伴胎盘坏死出血；减味寿胎丸组及地屈孕酮组外观相似，多数胎盘及胚胎发育良好，可见少量

淤血胚胎及吸收胎，伴胎盘发育不良。图 1、图 2 示，各组小鼠体重及胚胎直径比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。表 1 示，各组小鼠流产率比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，其中流产模型组流产率明显高于正常妊娠组，差异具有统计学意义 ($P < 0.017$)；减味寿胎丸组、地屈孕酮组流产率均明显低于流产模型组，差异具有统计学意义 ($P < 0.017$)。减味寿胎丸组和地屈孕酮组流产率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各组小鼠流产情况比较

组别	鼠数	流产胚胎数 / 个	胚胎总数 / 个	流产率 / %
正常妊娠组	6	4	45	8.89
流产模型组	6	25	41	60.98
减味寿胎丸组	6	11	47	23.40
地屈孕酮组	6	11	48	22.92

2.2 各组小鼠子宫蜕膜组织 HE 染色结果

图 3 示，HE 染色下见正常妊娠组子宫蜕膜柱

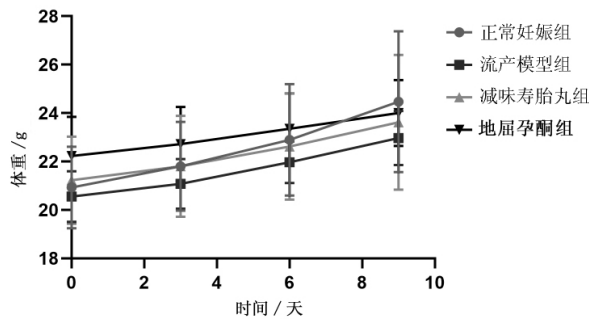


图 1 各组小鼠不同时间体重变化

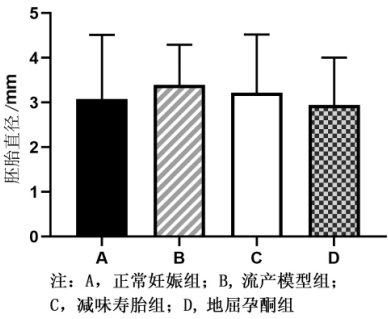
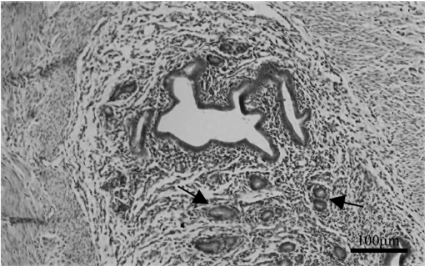
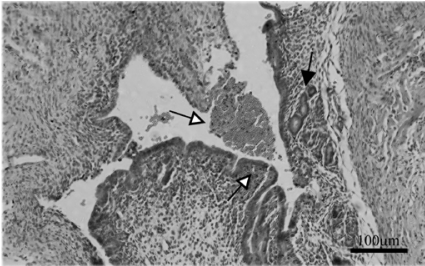


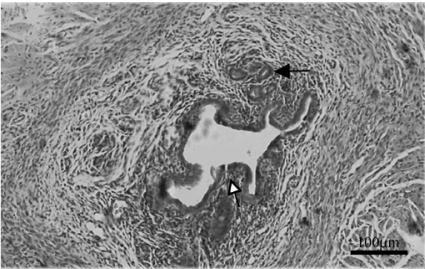
图 2 各组小鼠胚胎直径比较



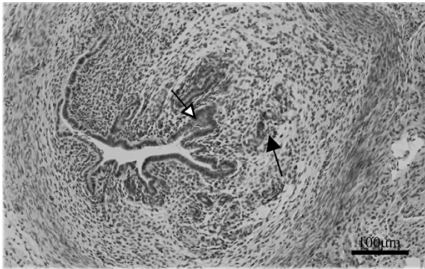
正常妊娠组



流产模型组



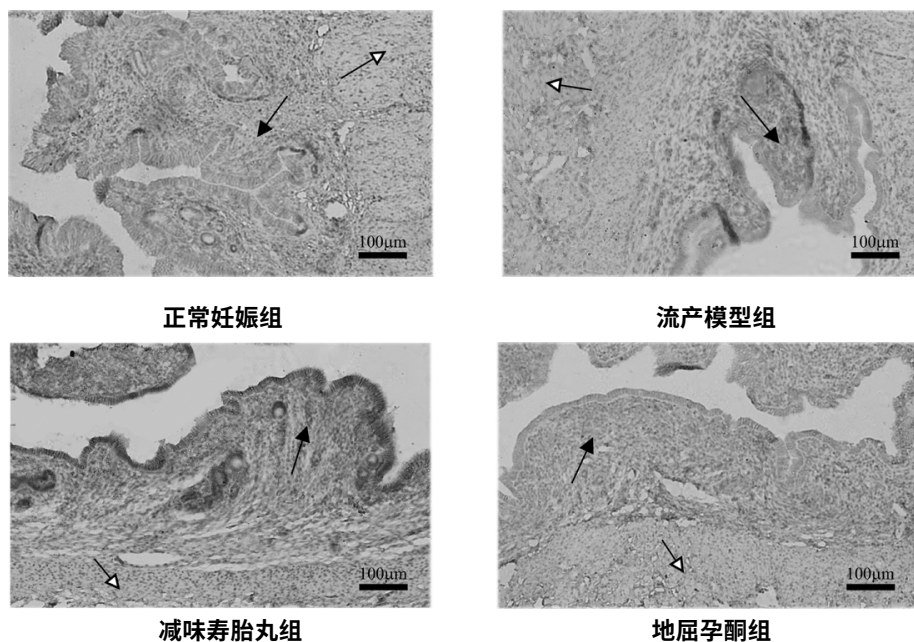
减味寿胎丸组



地屈孕酮组

注：黑色箭头表示子宫蜕膜腺体，白色箭头表示红细胞。

图 3 各组小鼠子宫蜕膜组织横切面 HE 染色结果 (×100)



注：白色箭头表示子宫肌层，黑色箭头表示子宫蜕膜层。

图 4 各组小鼠子宫蜕膜组织中 FOXO3 蛋白免疫组化染色结果 (×100)

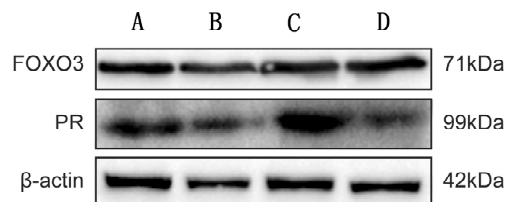
状上皮完整覆盖宫腔表面，子宫蜕膜腺体丰富，宫腔及蜕膜中未见明显红细胞。流产模型组宫腔内见大量血细胞，脱落子宫蜕膜组织，蜕膜层变薄，腺体明显减少，间质疏松且欠连续。减味寿胎丸组和地屈孕酮组较流产模型组见腺体减少不明显，蜕膜结构较规则。

2.3 各组小鼠子宫蜕膜组织中 FOXO3 蛋白免疫组化染色结果比较

图 4 示，正常妊娠组 FOXO3 蛋白在子宫蜕膜及肌层均有丰富表达；流产模型组 FOXO3 蛋白仅在肌层有少量表达，蜕膜组织中几乎无表达；减味寿胎丸组在子宫蜕膜柱状上皮结构中 FOXO3 蛋白呈高表达，其他结构中 FOXO3 蛋白呈低表达；地屈孕酮组 FOXO3 蛋白在子宫蜕膜及肌层中均有少量表达。

2.4 各组小鼠子宫蜕膜组织 FOXO3、PR 蛋白表达 Western blot 检测结果比较

表 2 示，与正常妊娠组比较，流产模型组小鼠子宫蜕膜组织 FOXO3、PR 蛋白表达均明显降低 ($P < 0.05$)；与流产模型组比较，减味寿胎丸组和地屈孕酮组小鼠子宫蜕膜组织 FOXO3、PR 表达均明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。减味寿胎丸组和地屈孕酮组小鼠子宫蜕膜组织 FOXO3、PR 蛋白表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组小鼠子宫蜕膜组织 FOXO3、PR 蛋白表达电泳图见图 5。



注：FOXO3，叉头框转录因子 3；PR，孕激素受体。

A，正常妊娠组；B，流产模型组；C，减味寿胎丸组；D，地屈孕酮组。

图 5 各组小鼠子宫蜕膜组织 FOXO3、PR 蛋白表达电泳图

表 2 各组小鼠子宫蜕膜组织 FOXO3、PR 蛋白表达量比较 (%, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	FOXO3	PR
正常妊娠组	6	1.090 ± 0.104	0.991 ± 0.098
流产模型组	6	0.627 ± 0.140 ^{a)}	0.481 ± 0.059 ^{a)}
减味寿胎丸组	6	1.526 ± 0.176 ^{c)}	0.959 ± 0.330 ^{c)}
地屈孕酮组	6	1.369 ± 0.152 ^{c)}	1.270 ± 0.128 ^{b)}

注：FOXO3，叉头框转录因子 3；PR，孕激素受体。

a) 与正常妊娠组比较， $P < 0.05$ ；b) 与流产模型组比较， $P < 0.05$ ；c) 与流产模型组比较， $P < 0.01$ 。

3 讨论

自然流产属中医学“胎漏”“胎动不安”范畴，肾虚冲任损伤，胎元不固是其基本病机。张锡纯《医学衷中参西录》中的寿胎丸为补肾安胎基本方，是治疗胎元不固的经典方剂，其记载“胎在母腹，若果善吸其母之气化，自无下坠之虞。男

女生育,皆赖肾脏作强”。因此,治疗自然流产首重补肾以固胎。寿胎丸原方重用菟丝子为君药,而以续断、桑寄生、阿胶诸药辅之,全方共奏补肾安胎之效。我们前期研究^[2-3,11]以补肾安胎药效为筛选原则,采用均匀设计对寿胎丸进行了药物配伍规律研究,经临床、动物实验、专用软件模拟计算、实验验证得出减味寿胎丸(菟丝子、桑寄生、续断),经实践其补肾安胎功效与寿胎丸无异,且减味寿胎丸具有药物组成精简、配伍严谨、药性平和的特点。

PR 是类固醇激素核受体的家族成员,在孕早期中参与子宫内膜蜕膜化,有维持和保护妊娠状态的作用,在自然流产患者人群中其血清和蜕膜组织 PR 表达显著降低^[12]。FOXO3 在自噬平衡稳态中发挥着调控作用^[13],可以监测和纠正自噬通量破坏,同时确保自噬不足的细胞进行凋亡,低氧环境下可以被产生的缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 激活以抵抗低氧损伤,FOXO3 的缺失会导致自噬反应减少和低氧损伤增加^[14]。临床研究^[15]发现,FOXO3 可以促进妊娠子宫内膜蜕膜化,介导胎盘重建。经组织测序及生信分析^[16],提示 PR 可能是 FOXO3 潜在的下游靶基因。

本研究结果显示,流产模型组小鼠有大量淤血胚胎及吸收胎,伴胎盘坏死出血,流产率较高,蜕膜细胞不同程度的变性坏死,FOXO3、PR 蛋白表达明显下调,而减味寿胎丸组和地屈孕酮组的胚胎及胎盘出血坏死情况改善,流产率下降,蜕膜形态未见明显破坏,FOXO3、PR 表达较流产模型组上调。以上结果说明减味寿胎丸与地屈孕酮片都能够提升蜕膜组织 FOXO3 和 PR 的表达,改善胎盘状态,降低自然流产的发生率。推测其机制可能是自然流产小鼠 FOXO3 和 PR 蛋白表达降低,引起蜕膜细胞凋亡及自噬异常,影响胎盘功能,最终导致流产发生,而减味寿胎丸可以上调 FOXO3 和 PR 的表达,抑制细胞凋亡,以维持妊娠状态。

综上所述,减味寿胎丸可以降低自然流产模型小鼠的流产率,其潜在的机制可能是通过上调子宫蜕膜组织 FOXO3,增加潜在靶基因 PR 的表达来实现的。但该机制研究尚不够完善,需要进一步验证,以便于为减味寿胎丸的临床应用与推广提供可能的科学依据。

参考文献

[1] MILLER JF, WILLIAMSON E, GLUE J, et al. Fetal loss

after implantation. A prospective study [J]. Lancet, 1980, 2(8194): 554-556.

[2] 冯婷. 减味寿胎丸补肾安胎有效部位对 RU486 诱导滋养细胞损伤模型的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.

[3] 郝晓丽. 减味寿胎丸对 SA 病证结合模型小鼠安胎机理的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.

[4] AUDESSE AJ, DHAKAL S, HASSELL LA, et al. FOXO3 directly regulates an autophagy network to functionally regulate proteostasis in adult neural stem cells [J]. PLoS Genet, 2019, 15(4): e1008097.

[5] LEE JH, PARK JW, KANG KS, et al. Forkhead box O3 promotes cell proliferation and inhibits myotube differentiation in chicken myoblast cells [J]. Br Poult Sci, 2019, 60(1): 23-30.

[6] MAO YQ, LIU JF, HAN B, et al. Longevity-associated forkhead box O3 (FOXO3) single nucleotide polymorphisms are associated with type 2 diabetes mellitus in Chinese elderly women [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 2966-2975. doi: 10.12659/MSM.913788.

[7] SUN W, QIAO W, ZHOU B, et al. Overexpression of Sirt1 in mesenchymal stem cells protects against bone loss in mice by FOXO3a deacetylation and oxidative stress inhibition [J]. Metabolism, 2018, 88: 61-71. doi: 10.1016/j.metabol.2018.06.006.

[8] HOELLER A, EHRLICH L, GOLIC M, et al. Placental expression of sFlt-1 and PlGF in early preeclampsia vs. early IUGR vs. age-matched healthy pregnancies [J]. Hypertens Pregnancy, 2017, 36(2): 151-160.

[9] 闫丽, 温和, 唐桂毅, 等. 大鼠阴道细胞涂片不同染色方法在动情周期判定中的价值 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(1): 72-76.

[10] 陈恒禧, 傅璟, 周敏, 等. 小鼠流产模型的建立及其蜕膜组织中 Yes 相关蛋白表达初探 [J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2017, 13(4): 419-424.

[11] 刘秀明. 减味寿胎丸提取工艺及其有效成分的药动学和血清药理学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.

[12] 周琪, 杜洪灵. 孕激素受体和可溶性血管内皮生长因子受体-1 在自然流产患者绒毛组织中的表达及相关性 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(18): 4271-4273.

[13] FITZWALTER BE, THORBURN A. FOXO3 links autophagy to apoptosis [J]. Autophagy, 2018, 14(8): 1467-1468.

[14] LI L, KANG H, ZHANG Q, et al. FOXO3 activation in hypoxic tubules prevents chronic kidney disease [J]. J Clin Invest, 2019, 129(6): 2374-2389.

[15] OZBILGIN K, KAHRAMAN B, TURAN A, et al. The expression of Forkhead transcription factor in decidua and

placenta in patients with missed abortion [J]. Clin Exp

Obstet Gynecol, 2015, 42(4): 510-514.

[6] CHEN Q, HU H, JIAO D, et al. miR-126-3p and miR-

451a correlate with clinicopathological features of lung ad-

enocarcinoma: the underlying molecular mechanisms [J].

Oncol Rep, 2016, 36(2): 909-917.

Effect of *Jianwei Shoutai Pill* (减味寿胎丸) on FOXO3 and PR Protein Expression in Decidua of Spontaneous Abortion Model Mice

ZHOU Yuexi¹, YU Qingying¹, LUO Songping², GAO Jie²

1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To explore the possible mechanism of *Jianwei Shoutai Pill* (减味寿胎丸) for treating spontaneous abortion. **Methods** Female mice were divided into healthy pregnancy group, spontaneous abortion model group, dydrogesterone group, and *Jianwei Shoutai Pill* group, with six mice in each group. Female CBA/J mice were mated with male BALB/C mice in normal pregnancy group, while in other groups the mating of CBA/J females and DBA/2 males was used to establish the spontaneous abortion model. The mice were bred at a female to male ratio of 1 : 1. The vaginal plug of female mice was checked next morning to see if there was sperm on vaginal plug or the smear, which would be designated as day 0 of pregnancy. From day 0 to day 9, mice in normal pregnancy group and spontaneous abortion model group were administered with 0.01 ml/g pure water by gavage, while mice in *Jianwei Shoutai Pill* group and dydrogesterone group were given 2.72 g/ (kg · d) *Jianwei Shoutai Pill* and 12.3 mg/ (kg · d) dydrogesterone by gavage respectively. After nine days, changes in the mice body weight, the number of congestion or absorbed embryos, and the embryo diameter were measured. Hematoxylin and Eosin (HE) staining was used to assess the morphological changes of decidua. Immunohistochemical staining was used to measure the positive expression of forkhead box transcription factor 3 (FOXO3). Western blot was used to detect the protein expression of FOXO3 and progesterone receptor (PR) in decidua. **Results** There were no significant differences between groups in mice body weight and embryo diameter ($P > 0.05$). The abortion rate of abortion model group was 60.98%, significantly higher than that of normal pregnancy group (8.89%), *Jianwei Shoutai Pill* group (23.40%) and dydrogesterone group (22.92%, $P < 0.017$). HE staining result showed that the decidua columnar epithelium covered all the surface of the uterine cavity, and the decidua glands were abundantly distributed in the normal pregnancy group. In the abortion model group, the uterine cavity contained significant amounts of blood cells, the decidua was shed off, and the decidua layer became thin. Compared to the abortion model group, there were less reduced glands and more regular structure of the decidua in *Jianwei Shoutai Pill* group and dydrogesterone group. The decidua FOXO3 and PR protein expression significantly reduced in abortion model group than in normal pregnancy group ($P < 0.05$); those of *Jianwei Shoutai Pill* group and dydrogesterone group significantly increased when compared to abortion model group ($P < 0.05$); and there was no statistically significant difference between *Jianwei Shoutai Pill* group and dydrogesterone group ($P > 0.05$). **Conclusion** *Jianwei Shoutai Pill* may reduce mice abortion rate by up-regulating FOXO3 and PR protein expression in decidua.

Keywords *Jianwei Shoutai Pill* (减味寿胎丸); spontaneous abortion; decidua; forkhead box transcription factor 3; progesterone receptor

(收稿日期: 2020-03-26; 修回日期: 2020-07-23)

编辑: 邓 媛