

综 述

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.13.016

槲皮素在治疗自然流产中的作用
及其分子机制研究概况周璟¹, 李丽莎¹, 周琦², 王凌^{pk}

1. 复旦大学附属妇产科医院, 上海市黄浦区方斜路 419 号, 200111; 2. 上海市杨浦区中医医院

摘要 中医药保胎治疗多以补肾药物为主, 如菟丝子、桑寄生等, 而槲皮素被证实存在于菟丝子、桑寄生等补肾中药中, 是保胎中药中常见的有效活性成分。综合分析相关研究表明, 槲皮素可改善母胎界面的免疫平衡、改善妊娠中的氧化应激状态以及调控生殖内分泌激素水平, 从而有治疗自然流产的潜在药物价值。母胎界面是妊娠过程中重要且复杂的环境, 母胎界面中各细胞交互“对话”并发挥功能是维持妊娠的重要因素, 因此, 从母胎界面整体网络研究槲皮素的作用机制, 探究槲皮素是否可通过调控母胎界面各细胞的“对话”以维持母胎界面稳态, 将有助于更深入阐明槲皮素的医药价值, 并为自然流产的治疗提供思路。

关键词 自然流产; 槲皮素; 母胎界面; 免疫平衡; 氧化应激

自然流产 (spontaneous abortion) 是指非人为因素引起的流产, 其发生率约占流产的 10% ~ 15%, 其中 80% 发生于妊娠 12 周前, 称为早期自然流产 (early pregnancy loss, EPL)^[1-3]。自然流产的常见原因为胚胎染色体异常, 约占 50%^[4]。其他常见原因包括生殖内分泌紊乱、解剖异常及感染, 但仍有一半以上原因不明^[5-8]。自然流产的发生会给女性带来长期的精神创伤^[9], 因此, 寻找自然流产的有效防治措施是研究关注的重点。西医针对不明原因的自然流产, 多认为与生殖内分泌、免疫、代谢因素相关, 故主要以孕激素、免疫调节剂等进行相应治疗^[10], 也有使用阿司匹林或低分子肝素或两者联合应用进行抗凝治疗^[8-9], 但由于存在出血和胃肠道不适等诸多不良反应^[11], 其临床应用受到了较大限制, 因此, 目前常用的各种保胎方案仍存在较大争议。

临床上中医药保胎方案多以补肾药物为主, 包括菟丝子、桑寄生、淫羊藿、党参等。槲皮素为黄酮类物质, 已被证实存在于菟丝子、桑寄生等补肾

中药中^[11-12]。近年来槲皮素已在消化、呼吸、心血管等疾病中显示出其显著的抗肿瘤、抗炎等功效^[13-17]。由于其良好的医用效果以及广泛分布, 槲皮素在妊娠中的作用也受到重视并发现其潜在药用价值, 本文就近年槲皮素在治疗自然流产方面的作用及研究进展进行综述如下。

1 中医学对自然流产的认识及治疗原则

流产在中医学中属于“滑胎”“堕胎”范畴。中医学认为, 本病的发生与先天不足、后天失养、脾肾两虚、气血不足有关。肾中精气促使机体的生长、发育及生殖功能成熟, 并与气、血相互作用共同维持正常妊娠过程。气血不足, 冲任不固, 虚则血停, 胎失所系, 屡孕屡堕。妊娠有赖于冲任共同作用, 而冲任二脉源于肾, 若母体气血虚、血热、先天不足或孕后房事过频则可导致肾虚冲任失和而胎元不固, 致胎漏、胎动不安。《女科要旨》云: “胎茎之系于脾, 犹钟系于梁也。”脾主健运, 化生精血, 孕后胚胎需要血的濡养才能正常发育, 若血气匮乏, 则血虚不能养胎, 虚则血停, 冲任不足, 胎失所养, 亦会导致流产。近年来通过中西医结合对肾本质的研究发现, 肾虚时具有不同程度的生殖轴功能紊乱^[18]。肾主生殖, 肾精源于脾胃, 脾主生血统血, 为气血生化之源, 且妇人以血为

基金项目: 国家自然科学基金 (31571196, 30801502); 上海市科学技术委员会科研计划项目 (18401902200, 15401932200, 11PJ1401900); 日本学术振兴会 (JSPS) 海外博士后研究员项目 (FY2008); 中国中西医结合学会妇产科专业委员会专项研究基金 (CR1901FC01)

* 通讯作者: dr. wangling@fudan. edu. cn

本，以气为用，气血充盛则血以养胎，气以载胎。因此，脾肾亏虚，气血不足，终致冲任不固，瘀滞胞宫，胎失所系，为本病的主要发病机理。

肾为先天之本，脾为后天之本，维持胎元的健固尚需肾、脾两脏协调一致。其病位在胞宫，治疗关键是固肾健脾，和血安胎。若肾气充盛，精血充足，脾气健固，气血和顺，摄精成孕，则胎有所系，孕而坚壮。宋代齐仲甫在《女科百问》中提出，曾有胎动不安之苦者，可预服杜仲丸（杜仲、川断）以巩固肾气，防治滑胎^[19]。明代张景岳《景岳全书·妇人规》提出“凡胎孕不固，无非气血损伤之病，……故善保胎者，必专固血虚”，如因脾胃气虚者，用五味异功散、六君子汤助其运化；肝肾阴虚者，用理阴煎温补肝肾；脾不摄血者，寿脾煎、四君子汤主之；脾虚血热气滞者，四圣散主之；脾肾俱虚者，五阴煎主之^[20]。近代医家张锡纯认为，保胎重在益肾，肾旺自能固胎，如出现胎动下血，说明胎气已动，应迅速采取益气固摄之救急法，安胎气以防生变，可选用黄芪、生地、白术、山萸肉、龙骨、牡蛎^[21]。现代临床上常用的保胎中药包括益气补肾方、寿胎丸等^[22-23]。罗云恺教授所拟滋肾育胎丸，以菟丝子补肾安胎，桑寄生、续断、杜仲等助菟丝子补肾阳、益肾气，党参、白术补气健脾，熟地黄、枸杞子等养血安胎，其应用可有效改善妊娠期中医症状，提高血清孕酮水平^[24]。根据张锡纯所制寿胎丸制备寿胎加减丸，方中重用菟丝子，以续断、桑寄生、阿胶等予以辅助，可改善孕期孕酮和人绒毛膜促性腺激素（hCG）水平^[25]。

2 槲皮素对自然流产的防治作用

槲皮素已被研究证实是菟丝子、桑寄生等补肾中药中的主要活性成分^[11-12]，而菟丝子、桑寄生等常作为保胎中药复方中的君药发挥主要作用，因此槲皮素是否也能改善妊娠结局受到关注。槲皮素被发现可改善血管内皮细胞，并对心脑血管疾病、肾脏血管疾病有显著功效，因此，槲皮素在妊娠中多被关注的是对血管重塑以及新生儿心脑血管疾病的疗效^[26-28]。有研究显示，使用槲皮素可以降低脂多糖（LPS）诱导的自然流产小鼠模型的流产发生率，改善 LPS 导致的子宫病理学损伤以及蜕膜细胞的损伤，从而改善小鼠的子宫内腔容受性和抑制蜕膜细胞的凋亡^[29]。槲皮素可以抑制 LPS 介导的炎症反应，通过影响 TLR/NF- κ B 信号通路，抑

制肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）、白细胞介素 8（IL-8）等促炎介质的释放^[30]。在免疫方面，槲皮素可作用于辅助性 T 细胞（helper T cell，Th 细胞），调节 Th1/Th2 细胞的平衡，使之向有利于妊娠的 Th2 细胞方向调节，还可促进白细胞介素 10（IL-10）分泌以抑制巨噬细胞过度的作用，从而维持母胎界面适当的免疫微环境^[31-32]。

3 槲皮素防治自然流产的相关机制

3.1 对内分泌-免疫网络的调控

胚胎相对于母体而言为半同种异体移植物，正常情况下，母胎界面的免疫微环境可使母体对胚胎形成免疫耐受，使胚胎可以成功着床并生长发育。但当母体对胚胎这一“异物”产生无菌性的炎症-免疫反应时，机体的炎性因子和免疫防御功能会对胚胎造成攻击，引起自然流产^[33]。子宫树突状细胞（uterine dendritic cell，uDC）在妊娠的窗口期十分丰富，而 uDC 是否将胎儿来源的细胞提呈给免疫细胞并激活免疫系统对妊娠结局有重要意义。uDC 分为成熟树突状细胞（mDC）和未成熟树突状细胞（iDC），iDC 介导免疫耐受，iDC 减少、mDC 过多与复发性流产的发生相关^[34]，因此胚胎植入前蜕膜局部以 iDC 为主，胚胎植入后 iDC 转化为 mDC 以保证母体抵御外界感染是妊娠中的重要事件^[35-36]。妊娠早期子宫 NK 细胞（uNK）增多，并且与外周血 NK 细胞表型不同，uNK 表型为 CD56^{bright}CD16^{dim}，高表达 CD56，具有低细胞毒性和靶细胞杀伤作用，不仅不会杀伤胚胎来源的细胞，还会起免疫保护作用。这一改变受到子宫内白细胞介素 15（IL-15）、白细胞介素 11（IL-11）、转化生长因子 β （TGF- β ）等细胞因子的调控，使母体可以耐受胚胎的植入而不产生免疫排斥^[37]。妊娠期的蜕膜巨噬细胞为表面表达 CD206 的非经典 M2 型巨噬细胞，分泌 IL-10、趋化因子（C-C 基序）配体 2（CCL2）、CCL18 等呈抑制炎症和免疫反应的特点，uNK 和蜕膜巨噬细胞可共同辅助胎盘血管重塑以及调节 T（regulatory T，Treg）细胞的分化^[38]。Treg 作为抑制性 T 细胞也在母胎免疫耐受中起到重要作用，叉头蛋白 3（Foxp3）是 Treg 细胞的特征性转录因子，控制 Treg 细胞的分化及功能，Treg 细胞的主要作用为免疫抑制，其机制包括分泌 IL-10 和 TGF- β 来抑制炎症和免疫反应^[39]，表达细胞毒性 T 淋巴细胞抗原（CTLA-4）来抑制靶细胞功能^[40]，减少 T 细胞的活化和增殖

等。因此,调节母胎界面的内分泌-免疫系统可能有助于避免自然流产的发生。

已在妊娠小鼠中发现,槲皮素的应用可改善妊娠小鼠的免疫环境。白细胞介素 6 (IL-6) 由 Th2 分泌以抵抗外界感染,还可调节 Treg/Th17 平衡,促进细胞向 Th17 分化,此过程与早产、子痫前期、妊娠糖尿病的发生有关^[41]。当妊娠小鼠受到外界刺激,机体原本的免疫平衡被打破,外周血 T 细胞活化, Th1、Th2 增多并分别分泌白细胞介素 2 (IL-2)、IL-6。槲皮素应用后可抑制外周血 Th1、Th2 的数量以及 IL-6、IL-8 的分泌,从而调节被破坏的免疫平衡^[42]。在 LPS 作用下,妊娠小鼠会出现胚胎吸收率升高、流产率增加,并伴随巨噬细胞的增多和 IL-10 分泌减少,而槲皮素的应用可以通过调节巨噬细胞数量和 IL-10 的分泌改善 LPS 的损伤作用^[43]。由此可见,槲皮素对母胎界面的免疫调节可能为其防治自然流产的作用机制之一。

3.2 对氧化应激的调控

血管重塑是成功妊娠的关键事件,异常的血管重塑会导致妊娠高血压、早产、流产等严重妊娠并发症^[44]。研究证实,早期低度的氧化环境有利于滋养细胞植入子宫内膜,并刺激子宫内膜血管重塑,转化为低阻力的血管^[43-44]。但若胎盘局部的氧浓度上升过快,超过胎盘的抗氧化能力,会对局部活性分子造成直接损伤,也会影响子宫螺旋动脉的内皮转化,进一步发生氧化损伤,这一系列氧化应激反应可损伤胚胎滋养细胞和蜕膜基质细胞,使其功能受损而发生自然流产^[45]。因此,干预母胎界面的氧化应激水平是保胎的重要机制。

在妊娠小鼠中,槲皮素可以逆转氧化应激时抗氧化酶 (CAT) 的表达,并进一步升高血红素加氧酶 1 (HO-1) 的表达,从而促进妊娠时的氧化应激反应以减少氧化应激损伤^[42]。此外,在妊娠期使用槲皮素的小鼠中发现,这些小鼠的子代脾脏中 HO-1 的基因表达升高,肝脏中氧化应激导致的 DNA 损伤减少^[46]。在高饱和脂肪酸饮食的妊娠小鼠中,槲皮素可以改善饮食导致的胎盘氧化损伤^[47],说明槲皮素的应用不仅可改善妊娠结局还有可能影响后代的发育。在滋养细胞中,槲皮素可以提高谷胱甘肽 (GSH) 的水平,减少氧化损伤^[47],其可能的机制为抑制氧化应激激活的 p38 MAPK 和 JNK 磷酸化,从而抑制下游的凋亡信号通路对滋养细胞起到保护作用,同时有利于滋养细胞植入子宫内膜^[48]。由上述研究可见,抗氧化作

用是槲皮素发挥保胎作用的重要机制之一。

3.3 对生殖内分泌激素的调控

妊娠时的生殖内分泌激素尤其是雌激素、孕激素对于妊娠的维持有重要作用。在妊娠 8 周前,雌激素、孕激素主要由黄体分泌,妊娠 12 周后,雌激素、孕激素主要由胎盘分泌。在妊娠 8~12 周期间,机体处在由黄体转向胎盘分泌性激素的过程,因此这段时间体内激素水平不稳,常常会出现生理性的降低^[49],同时也易因内分泌紊乱导致自然流产^[50]。hCG 是维持妊娠的另一重要激素,hCG 由绒毛滋养层细胞产生,可维持妊娠黄体分泌孕激素,促进雌激素、孕激素的生成,还可在雌激素、孕激素生理性降低时维持胎盘的功能^[51]。因此,对生殖内分泌激素的调控是保胎治疗作用的重要机制。

槲皮素的化学结构类似于雌激素,有雌激素样作用并且可以调节雌激素受体表达,而槲皮素与雌激素受体的 α 配体结合域有高亲和力,在妊娠期应用可提高雌激素水平,可以改善化学损伤后的子宫内膜细胞^[52-53],同时还可改善子宫血流和子宫内膜容受性,但高剂量的槲皮素有可能降低体内的孕激素水平,并干扰胞饮突的发生从而减低子宫内膜容受性^[54]。另有研究^[57]显示,在猪的卵巢颗粒细胞中,适当浓度的槲皮素可以促进其分泌孕激素,但对雌激素没有显著影响,提示槲皮素的应用可能改善机体的卵巢功能进而促进排卵。上述研究显示,槲皮素的内分泌激素调节作用是其防治自然流产的潜在作用机制之一。

4 小结

尽管槲皮素的作用已在消化、心血管、呼吸系统等疾病中被广泛证实,其机制也逐步被阐明,但对槲皮素在生殖系统尤其是自然流产中的作用尚且关注不足,其具体作用机制仍未充分阐明。在母胎界面,蜕膜基质细胞可通过作用于滋养细胞调控胚胎植入,免疫细胞可调控滋养细胞的入侵和蜕膜细胞的分化,因此,槲皮素是否能在保护滋养细胞的同时有利于蜕膜基质细胞的功能、是否参与子宫内膜蜕膜化的调控、是否可在母胎界面直接调控免疫细胞等均有待进一步研究。从中医学角度看,脾肾亏虚,气血不足,终致冲任不固,瘀滞胞宫,胎失所系,为“滑胎”的主要发病机理,提示槲皮素的保胎作用可能基于其补肾健脾、滋养气血的功效。肾主生殖、脾主运化、气血互根互用,槲皮素

是否参与下丘脑-垂体-卵巢轴的调控、是否调控母胎界面血管重塑、是否可调节细胞代谢等也有待研究。因此,从母胎界面整体网络以及中医学整体观念入手,不仅有助于深入阐明槲皮素的作用机制,还可探究槲皮素在母胎界面的药理和药效,从而发现槲皮素单用或与其他中药配伍后的作用靶点并为自然流产的治疗提供新思路。

参考文献

- [1] TIERNEY JP, WELSH J, OWEN P, et al. Management of early pregnancy loss: a complete audit cycle [J]. J Obstet Gynaecol, 2006, 26(3): 229-232.
- [2] JURKOVIC D, OVERTON C, BENDER-ATIK R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage [J]. BMJ, 2013, 346: f3676. doi: 10.1136/bmj.f3676.
- [3] TOK A, OZER A, KANAT-PEKTAS M, et al. The role of omentin in early pregnancy losses [J]. J Obstet Gynaecol, 2019, 40(1): 107-110.
- [4] PINAR MH, GIBBINS K, HE M, et al. Early pregnancy losses: review of nomenclature, histopathology, and possible etiologies [J]. Fetal Pediatr Pathol, 2018, 37(3): 191-209.
- [5] SONG J, WANG X, GUO Y, et al. Novel high-coverage targeted metabolomics method (SWATHtoMRM) for exploring follicular fluid metabolome alterations in women with recurrent spontaneous abortion undergoing in vitro fertilization [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 10873. doi: 10.1038/s41598-019-47370-7.
- [6] CUMMING GP, KLEIN S, BOLSOVER D, et al. The emotional burden of miscarriage for women and their partners: trajectories of anxiety and depression over 13 months [J]. BJOG, 2007, 114(9): 1138-1145.
- [7] 蒋庆庆,王永刚,马觉,等. 主动免疫联合地屈孕酮治疗复发性自然流产的疗效分析 [J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2019, 6(7): 66-67.
- [8] 李英连,彭李珍,李荣淘. 低分子肝素结合主动免疫治疗复发性自然流产的效果及对患者血流动力学的影响 [J]. 中国当代医药, 2019, 26(19): 161-163.
- [9] 吴淑芬,黄文华,张秀丽. 小剂量阿司匹林联合低分子肝素钠对复发性流产患者预后的影响 [J]. 中国药业, 2017, 26(21): 64-66.
- [10] JACOBSEN AF, QVIGSTAD E, SANDSET PM. Low molecular weight heparin (dalteparin) for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy [J]. BJOG, 2003, 110(2): 139-144.
- [11] 陈蕾,赵陆华,谭喜莹. HPLC 法同时测定菟丝子药材中酚酸和黄酮类成分含量 [J]. 药学与临床研究, 2018, 26(2): 101-103.
- [12] 苏本伟,张协君,朱开昕,等. RP-HPLC 法测定桑寄生中槲皮苷和槲皮素含量的提取方法比较 [J]. 广西中医药, 2012, 35(4): 53-55.
- [13] RIAZ MK, ZHANG X, WONG KH, et al. Pulmonary delivery of transferrin receptors targeting peptide surface-functionalized liposomes augments the chemotherapeutic effect of quercetin in lung cancer therapy [J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 2879-2902. doi: 10.2147/IJN.S192219.
- [14] ZHAO J, FANG Z, ZHA Z, et al. Quercetin inhibits cell viability, migration and invasion by regulating miR-16/HOXA10 axis in oral cancer [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 847: 11-18. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.006.
- [15] CHEN S, JIANG H, WU X, et al. Therapeutic effects of quercetin on inflammation, obesity, and type 2 diabetes [J]. Mediators Inflamm, 2016: 9340637. doi: 10.1155/2016/9340637.
- [16] LI Y, YAO J, HAN C, et al. Quercetin, inflammation and immunity [J]. Nutrients, 2016, 8(3): 167. doi: 10.3390/nu8030167.
- [17] VERA M, TORRAMADE-MOIX S, MARTIN-RODRIGUEZ S, et al. Antioxidant and anti-inflammatory strategies based on the potentiation of glutathione peroxidase activity prevent endothelial dysfunction in chronic kidney disease [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(3): 1287-1300.
- [18] 丘维钰,郅洁,高飞霞,等. “肾-天癸-冲任-胞宫”生殖轴的研究进展 [J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(6): 945-947.
- [19] 岳胜难,卜德艳,姜丽娟,等. 齐仲甫的主要学术贡献探析 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(2): 416-417.
- [20] 王田平,邢霞,曾倩. 浅谈《景岳全书·妇人规》安胎之术 [J]. 新中医, 2015, 47(1): 264-266.
- [21] 谷向向,班光国,孙晓换,等. 张锡纯妇产科用药特点初探 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(5): 609-611.
- [22] 牛甜甜,陈元平,归绥琪,等. 补肾益气方调控 TGF-β1 对反复自然流产患者外周血 Treg/Th17 细胞平衡的影响 [J]. 现代免疫学, 2016, 36(5): 364-368.
- [23] 赖楠楠,李紫薇,王丽,等. 寿胎丸调节树突状细胞功能治疗 URSA 作用与机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(10): 1337-1341, 1346.
- [24] 韩凤娟,李佳,田苗,等. 滋肾育胎丸联合黄体酮注射液治疗先兆流产患者的临床效果 [J]. 世界中医

- 药, 2018, 13(4): 826–829.
- [25] 陈伟艳. 寿胎加味丸治疗复发性自然流产的临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(9): 23–24.
- [26] 黄晶晶, 刘轩, 王兴后, 等. 槲皮素对缺氧缺血性脑白质损伤新生大鼠学习记忆能力的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(6): 454–457.
- [27] TODAKA E, SAKURAI K, FUKATA H, et al. Fetal exposure to phytoestrogens: The difference in phytoestrogen status between mother and fetus [J]. Environ Res, 2005, 99(2): 195–203.
- [28] VANHEES K, GODSCHALK R W, SANDERS A, et al. Maternal quercetin intake during pregnancy results in an adapted iron homeostasis at adulthood [J]. Toxicology, 2011, 290(2/3): 350–358.
- [29] 李云霞. 黄芩苷、槲皮素对 LPS 致小鼠蜕膜细胞损伤的保护作用 [D]. 石家庄: 河北农业大学, 2012.
- [30] 杜西翠. 槲皮素对 LPS 致小鼠胚胎着床障碍及子宫损伤的保护作用 [D]. 石家庄: 河北农业大学, 2014.
- [31] ZHAO YT, WANG XD, SHI WY, et al. Anti-abortive effect of quercetin and bornyl acetate on macrophages and IL-10 in uterus of mice [J]. Afr J Biotechnol, 2011, 10(43): 8675–8682.
- [32] 林燕燕. LPS 致胚胎着床障碍的分子机制及槲皮素的保护作用研究 [D]. 石家庄: 河北农业大学, 2013.
- [33] KWAK-KIM J, YANG K M, GILMAN-SACHS A. Recurrent pregnancy loss: a disease of inflammation and coagulation [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2009, 35(4): 609–622.
- [34] TIRADO-GONZALEZ I, MUNOZ-FERNANDEZ R, BLANCO O, et al. Reduced proportion of decidual DC-SIGN⁺ cells in human spontaneous abortion [J]. Placenta, 2010, 31(11): 1019–1022.
- [35] SCHUMACHER A, SHARKEY DJ, ROBERTSON SA, et al. Immune cells at the fetomaternal interface: how the microenvironment modulates immune cells to foster fetal development [J]. J Immunol, 2018, 201(2): 325–334.
- [36] DAUVEN D, EHRENTAUT S, LANGWISCH S, et al. Immune modulatory effects of human chorionic gonadotropin on dendritic cells supporting fetal survival in murine pregnancy [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2016, 7: 146. doi: 10.3389/fendo.2016.00146.
- [37] KWAK-KIM J, BAO S, LEE SK, et al. Immunological modes of pregnancy loss: inflammation, immune effectors, and stress [J]. Am J Reprod Immunol, 2014, 72(2): 129–140.
- [38] ANDER SE, DIAMOND MS, COYNE CB. Immune responses at the maternal-fetal interface [J]. Sci Immunol, 2019, 4(31): pii: eaat6114. doi: 10.1126/sciimmunol.aat6114.
- [39] BARBI J, PARDOLL D, PAN F. Treg functional stability and its responsiveness to the microenvironment [J]. Immunol Rev, 2014, 259(1): 115–139.
- [40] KUMAR P, BHATTACHARYA P, PRABHAKAR BS. A comprehensive review on the role of co-signaling receptors and Treg homeostasis in autoimmunity and tumor immunity [J]. J Autoimmun, 2018, 95: 77–99. doi: 10.1016/j.jaut.2018.08.007.
- [41] KALAGIRI RR, CARDER T, CHOUDHURY S, et al. Inflammation in complicated pregnancy and its outcome [J]. Am J Perinatol, 2016, 33(14): 1337–1356.
- [42] LIU W, ZHANG M, FENG J, et al. The influence of quercetin on maternal immunity, oxidative stress, and inflammation in mice with exposure of fine particulate matter during gestation [J]. Int J Environ Res Public Health, 2017, 14(6): pii: E592. doi: 10.3390/ijerph14060592.
- [43] JAUNIAUX E, WATSON AL, HEMPSTOCK J, et al. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure [J]. Am J Pathol, 2000, 157(6): 2111–2122.
- [44] CROCKER IP, WAREING M, FERRIS GR, et al. The effect of vascular origin, oxygen, and tumour necrosis factor alpha on trophoblast invasion of maternal arteries in vitro [J]. J Pathol, 2005, 206(4): 476–485.
- [45] SULTANA Z, MAITI K, AITKEN J, et al. Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes [J]. Am J Reprod Immunol, 2017, 77(5): doi: 10.1111/aji.12653.
- [46] LIANG C, OEST ME, JONES JC, et al. Gestational high saturated fat diet alters C57BL/6 mouse perinatal skeletal formation [J]. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2009, 86(5): 362–369.
- [47] EBEGBONI VJ, DICKENSON JM, SIVASUBRAMANIAM SD. Antioxidative effects of flavonoids and their metabolites against hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress in a human first trimester trophoblast cell line [J]. Food Chem, 2019, 272: 117–125. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.03.036.
- [48] EBEGBONI VJ, BALAHMAR RM, DICKENSON JM, et al. The effects of flavonoids on human first trimester trophoblast spheroidal stem cell self-renewal, invasion and

- JNK/p38 MAPK activation: Understanding the cytoprotective effects of these phytonutrients against oxidative stress [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 164: 289–298. doi: 10.1016/j.bcp.2019.04.023.
- [9] SCHINDLER AE, CARP H, DRUCKMANN R, et al. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(6): 447–449.
- [10] XU L, WEI Q, WU Q, et al. Higher human chorionic gonadotropin and estrogen levels during the first 6 weeks of pregnancy are associated with threatened abortion [J]. *Biosci Trends*, 2019, 13(3): 245–252.
- [11] WHITTAKER PG, SCHREIBER CA, SAMMEL MD. Gestational hormone trajectories and early pregnancy failure: a reassessment [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 95. doi: 10.1186/s12958-018-0415-1.
- [12] TERNAUX JP, PORTALIER P. Effect of quercetin on survival and morphological properties of cultured embryonic rat spinal motoneurons [J]. *Neurosci Lett*, 2002, 332(1): 33–36.
- [13] BANDERA EV, WILLIAMS MG, SIMA C, et al. Phytoestrogen consumption and endometrial cancer risk: a population-based case-control study in New Jersey [J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(7): 1117–1127.
- [14] BOVET C, PLET B, RUFF M, et al. Towards high-throughput identification of endocrine disrupting compounds with mass spectrometry [J]. *Toxicol In Vitro*, 2009, 23(4): 704–709.
- [15] XU L, SUN L, LU L, et al. Effects of quercetin on CYP450 and cytokines in Aroclor 1254 injured endometrial cells of the pregnant rats [J]. *Biomed Res Int*, 2014; 497508. doi: 10.1155/2014/497508.
- [16] SHAHZAD H, GIRIBABU N, KARIM K, et al. Quercetin interferes with the fluid volume and receptivity development of the uterus in rats during the peri-implantation period [J]. *Reprod Toxicol*, 2017, 71: 42–54. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.04.004.
- [17] KOLESAROVA A, ROYCHOUDHURY S, KLINEROVA B, et al. Dietary bioflavonoid quercetin modulates porcine ovarian granulosa cell functions in vitro [J]. *J Environ Sci Health B*, 2019, 54(6): 533–537.
- (收稿日期: 2019–10–28; 修回日期: 2020–03–20)
编辑: 焦爽

读者·作者·编者

如何正确引用网络文献

正确引用的参考文献是学术论文的重要组成部分,除传统的印刷版文献外,参考文献还包括了大量的网络文献。常见的网络文献资源包括电子公告 (EB/OL)、电子图书 (M/OL)、电子期刊 (J/OL)、数据库 (DB/OL)、专利文献 (P/OL) 等。根据《GB/T 7714—2015 信息与文献 参考文献著录规则》,不同文献类型有相应的著录格式。以下为电子资源著录格式。

著录格式

主要责任者. 题名: 其他题名信息 [文献类型标识/文献载体标识]. 出版地: 出版者, 出版年: 引文页码 (更新或修改日期) [引用日期]. 获取和访问路径. 数字对象唯一标识符.

著录格式示例

- [1] 北京市人民政府办公厅. 关于转发北京市企业投资项目核准暂行实施办法的通知: 京政办发 [2005] 37 号 [A/OL]. (2005–07–12) [2011–07–12]. http://china.findlaw.cn/fagui/p_1/39934.html.
- [2] 卫生健康委办公厅, 中医药局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知. [EB/OL]. (2020–03–03) [2020–03–17]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03-04/content_5486705.htm.
- [3] 全小林, 李修洋, 赵林华, 等. 从“寒湿疫”角度探讨新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的中医药防治策略 [J/OL]. *中医杂志*. (2020–02–19) [2020–02–26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200217.2034.006.html>.

(本刊编辑部)