参茸保胎丸联合西医常规治疗用于复发性流产合并血栓前状态患者的疗效及对凝血纤溶系统、血清炎症因子的影响Δ

付　淼*,刘　蓬,田　文,王　莎,尹晓梅(保定市第二中心医院产科,河北 保定　072750)

中图分类号　R932　　文献标志码　A　　文章编号　1672-2124(2023)06-0682-04
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.010

摘　要　目的:探讨参茸保胎丸联合西医常规治疗(地屈孕酮+阿司匹林)用于复发性流产(RSA)合并血栓前状态(PTS)患者的临床疗效及对凝血纤溶系统、血清炎症因子水平的影响。方法:选择2015年1月至2021年5月该院收治的RSA合并PTS患者96例,以随机数字表法均分为两组。对照组患者给予地屈孕酮+阿司匹林治疗,观察组在对照组基础上联合参茸保胎丸治疗。连续用药至妊娠12周,观察两组患者的临床疗效;治疗前后检测两组患者凝血与纤溶指标[活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)活性、蛋白C(PC)活性、蛋白S(PS)活性、纤维蛋白原(FIB)和D-二聚体(D-D)]水平,以及血清肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素(IL)1β和IL-17水平;记录两组患者的不良反应发生情况,并随访至妊娠结束,统计两组患者的妊娠结局。结果:观察组患者的总有效率为97.92%(47/48),与对照组(87.50%,42/48)相比显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后的APTT、TT和PT均较治疗前显著延长($P<0.05$),AT-Ⅲ、PC和PS活性均较治疗前显著升高($P<0.05$),FIB、D-D水平均较治疗前显著降低($P<0.05$);且治疗后,观察组患者的APTT、TT和PT显著长于对照组($P<0.05$),AT-Ⅲ、PC和PS活性显著高于对照组($P<0.05$),FIB、D-D水平显著低于对照组($P<0.05$),上述差异均有统计学意义。两组患者治疗后的血清TNF-α、IL-1β和IL-17水平均较治疗前显著降低,且观察组患者降低更显著,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的活产率为89.58%(43/48),与对照组(72.92%,35/48)相比显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的不良反应发生率为6.25%(3/48),与对照组(4.17%,2/48)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:参茸保胎丸联合西医常规治疗(地屈孕酮+阿司匹林)可安全有效地调节RSA合并PTS患者体内凝血纤溶系统失衡,下调血清TNF-α、IL-1β和IL-17的表达,提高临床疗效,并改善妊娠结局。

关键词　参茸保胎丸;地屈孕酮;阿司匹林;复发性流产;血栓前状态;凝血纤溶系统;炎症反应

Effects of Shenrong Baotai Pills Combined with Conventional Western Medicine in the Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion Complicated with Prethrombotic State and Its Effects on Coagulation and Fibrinolysis System and Serum Inflammatory FactorsΔ

FU Miao, LIU Peng, TIAN Wen, WANG Sha, YIN Xiaomei (Dept. of Obstetrics, Baoding the Second Central Hospital, Hebei Baoding 072750, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To probe into the clinical efficacy of Shenrong Baotai pills combined with conventional western medicine (dydrogesterone + aspirin) in patients with recurrent spontaneous abortion (RSA) complicated with prethrombotic state (PTS) and its effects on levels of coagulation and fibrinolysis system and serum inflammatory factors. METHODS: Totally 96 patients with RSA complicated with PTS admitted into the hospital from Jan. 2015 to May 2021 were extracted to be divided into two groups via the random number table method. The control group was given dydrogestrel and aspirin, while the observation group received Shenrong Baotai pills on the basis of the control group. The clinical efficacy of two groups was observed by continuous medication for 12 weeks of gestation. Coagulation and fibrinolysis indexes [activated partial thrombin time (APTT), thrombin time (TT), prothrombin time (PT), antithrombin Ⅲ (AT-Ⅲ) activity, protein C (PC) activity, protein S (PS) activity, fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D)], and levels of tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin (IL)1β, and IL-17 in both groups were detected before and after treatment. Adverse drug reactions of two groups were recorded. Follow-up until the end of pregnancy, and pregnancy outcomes were counted in both groups. RESULTS: The total effective rate of the observation group was 97.92% (47/48), significantly higher than 87.50% (42/48) of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). APTT, TT and PT in both groups were significantly prolonged after treatment compared with before treatment ($P<0.05$), the activities of AT-Ⅲ, PC and PS increased significantly compared with before treatment ($P<0.05$), and the levels of FIB and D-D decreased significantly compared with before treatment ($P<0.05$); after treatment, APTT, TT and PT in the observation group were significantly longer than

Δ 基金项目:河北省重点研发计划项目(No.182777238)
* 副主任医师。研究方向:妇产科。E-mail:houj159@163.com

those in the control group ($P<0.05$), the activities of AT-Ⅲ, PC and PS were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), and the levels of FIB and D-D were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), with statistically significant differences. Serum levels of TNF-α, IL-1β and IL-17 in both groups decreased significantly after treatment compared with those before treatment, and the reduction was more significant in the observation group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The live birth rate in the observation group was 89.58% (43/48), significantly higher than 72.92% (35/48) in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was 6.25% (3/48), compared with 4.17% (2/48) in the control group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Shenrong Baotai pills combined with conventional western medicine (dydrogesterone + aspirin) can safely and effectively regulate the imbalance of coagulation and fibrinolysis system in patients with RSA complicated with PTS, down-regulate the expressions of TNF-α, IL-1β and IL-17, improve the clinical efficacy and pregnancy outcome.
KEYWORDS Shenrong Baotai pills; Didrogestrel; Aspirin; Recurrent spontaneous abortion; Prethrombotic state; Coagulation and fibrinolysis system; Inflammatory response

复发性流产(recurrent spontaneous abortion,RSA)的发病机制复杂,78%的RSA患者血液呈高凝状态,临床上将该病理状态称为血栓前状态(prethrombotic state,PTS)[1-2]。目前,临床关于RSA合并PTS的治疗多为经验性治疗,尚缺乏统一的治疗标准。阿司匹林属于抗血小板聚集药,可抑制血栓形成。地屈孕酮为孕激素药物,可提高子宫内膜容受性,发挥保胎作用,减少流产风险[3-4]。文献报道,采用中医养血安胎法治疗RSA合并PTS能有效改善患者子宫内膜血液循环,增加子宫内膜血流灌注,提高子宫内膜容受性,从而利于受精卵的着床及发育[5]。参茸保胎丸具有滋养肝肾、补血安胎的功效,对于肝肾不足、气血亏虚和胎动不安等均有良好的治疗效果。本研究采用参茸保胎丸联合西医常规治疗用于RSA合并PTS患者,取得了满意疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2015年1月至2021年5月我院收治的RSA合并PTS患者96例作为研究对象。(1)诊断标准:①参照《妇产科学》(第8版)[6]、《复发性流产诊治的专家共识》[7]中RSA的诊断标准,与同一性伴侣连续至少2次自然流产,本次有停经史;少量阴道流血可伴下腹痛;B超检查提示宫内妊娠,子宫大小与妊娠周期相符;尿妊娠试验阳性。②符合RSA诊断标准的同时,经血液检查提示存在PTS,D-二聚体(D-D)>0.5 mg/L,纤维蛋白原(FIB)>4.0 g/L。(2)纳入标准:符合RSA合并PTS的诊断标准;已受孕,B超检查提示宫内单胎妊娠;年龄20~40岁;近3个月内未使用过促纤溶药物、抗凝血药和避孕药;意识清醒,精神尚可;自愿签署知情同意书;既往无血栓性疾病史。(3)排除标准:生殖器官出现器质性病变、微生物感染或有生殖器官解剖结构异常者;夫妻任意一方染色体异常者;对研究药物过敏或过敏体质者;配偶精液异常者;合并心、肺、肝、肾功能障碍者;存在内分泌疾病或炎症免疫性疾病者;精神异常,无法正常沟通者。

按随机数字表法将患者分为观察组48例与对照组48例。观察组患者年龄20~40岁,平均(30.75±4.25)岁;此次妊娠停经35~54 d,平均(42.76±5.24)d;自然流产次数2~6次,平均(3.47±0.73)次。对照组患者年龄21~39岁,平均(30.28±4.07)岁;此次妊娠停经33~57 d,平均(43.24±5.87)d;自然流产次数2~6次,平均(3.35±0.82)次。两组患者基线资料相似,具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会同意。

1.2 方法

观察组患者给予参茸保胎丸联合地屈孕酮片及阿司匹林肠溶片治疗:(1)参茸保胎丸(规格:15 g/袋)1次15 g,口服,1日2次,维持用药至妊娠12周;(2)地屈孕酮片(规格:10 mg)1次10 mg,口服,1日2次,维持用药至妊娠12周;(3)阿司匹林肠溶片(规格:75 mg)1次75 mg,口服,1日1次,维持用药至妊娠12周。对照组患者仅给予地屈孕酮片及阿司匹林肠溶片治疗,规格及用法、用量同观察组。

1.3 观察指标

(1)凝血与纤溶指标:于治疗前和治疗后(妊娠12周时),采用CS-5100型凝血分析仪检测患者活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)活性、蛋白C(PC)活性、蛋白S(PS)活性、FIB和D-D水平,其中APTT、TT、PT、PC、PS和FIB均采用凝固法测定,AT-Ⅲ和D-D分别采用发色底物法与免疫比浊法测定。(2)血清炎症因子:于治疗前和治疗后(妊娠12周时),采集患者空腹静脉血3 mL,离心后吸取上清液,分装后冻存于超低温冰箱中备用。采用酶联免疫吸附试验测定血清肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素(IL)1β、IL-17水平。(3)妊娠结局:随访至妊娠结束,统计两组患者早产(存活、死亡)、足月产和流产等情况,并计算两组的活产率。活产率=(早产存活例数+足月产例数)/总例数×100%。(4)不良反应:治疗过程中记录两组患者药品不良反应发生情况,包括胃肠道反应、头晕头痛等。

1.4 疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[8]等,于妊娠12周时对两组患者的临床疗效进行评价。显效:临床症状体征消失,D-D、FIB等凝血与纤溶指标恢复正常或显著好转,B超检查提示胎儿发育正常;有效:临床症状体征明显缓解,D-D、FIB等凝血与纤溶指标有所好转,B超检查提示胎儿发育良好;无效:未达上述标准。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

运用SPSS 25.0统计软件包处理数据,计量资料如凝血与纤溶指标、血清炎症细胞因子等以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内与组间比较分别行配对与独立样本 t 检验;计数资料如临床疗效、不

良反应等以率(%)表示,行χ^2 检验;$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

观察组患者的总有效率为 97.92%,较对照组(87.50%)显著升高,差异有统计学意义($\chi^2=3.852$,$P=0.049$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例(%)
观察组(n=48)	33	14	1	47(97.92)
对照组(n=48)	22	20	6	42(87.50)

2.2 凝血与纤溶指标水平比较

治疗后,两组患者的 APTT、TT 和 PT 均较治疗前显著延长($P<0.05$),AT-Ⅲ、PC 和 PS 活性均较治疗前显著升高($P<0.05$),FIB、D-D 水平均较治疗前显著降低($P<0.05$);且治疗后,观察组患者的 APTT、TT 和 PT 显著长于对照组($P<0.05$),AT-Ⅲ、PC 和 PS 活性显著高于对照组($P<0.05$),FIB、D-D 水平显著低于对照组($P<0.05$),上述差异均有统计学意义,见表 2。

2.3 血清 TNF-α、IL-1β 和 IL-17 水平比较

治疗后,两组患者的血清 TNF-α、IL-1β 和 IL-17 水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),且观察组患者降低更显著($P<0.05$),差异均有统计学意义,见表 3。

表 2 两组患者治疗前后凝血与纤溶指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of coagulation and fibrinolysis indexes between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	APTT/s		TT/s		PT/s		AT-Ⅲ/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=48)	29.74±3.26	35.74±3.72*#	15.20±0.65	17.78±0.55*#	10.86±0.38	12.96±0.42*#	82.76±7.27	102.12±8.12*#
对照组(n=48)	29.85±3.09	32.12±3.64*	15.17±0.71	16.23±0.62*	10.92±0.35	11.76±0.40*	82.52±7.54	94.17±8.46*
t	0.170	4.819	0.216	12.957	0.805	14.334	0.159	4.697
P	0.866	<0.001	0.830	<0.001	0.423	<0.001	0.874	<0.001

组别	PC/%		PS/%		FIB/(g/L)		D-D/(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=48)	81.23±5.38	96.76±6.23*#	82.17±4.56	94.67±5.92*#	4.74±0.48	2.55±0.32*#	0.62±0.14	0.34±0.05*#
对照组(n=48)	81.15±5.74	90.12±6.54*	82.45±5.24	89.45±6.05*	4.71±0.52	3.68±0.45*	0.60±0.12	0.40±0.08*
t	0.071	5.093	0.279	4.273	0.294	14.178	0.752	4.406
P	0.944	<0.001	0.781	<0.001	0.770	<0.001	0.454	<0.001

注:与本组治疗前相比,*$P<0.05$;与对照组治疗后相比,#$P<0.05$

Note: *vs.* the same group before treatment, *$P<0.05$; *vs.* the control group after treatment, #$P<0.05$

表 3 两组患者血清 TNF-α、IL-1β 和 IL-17 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

Tab 3 Comparison of levels of TNF-α, IL-1β and IL-17 levels between two groups($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	TNF-α		IL-1β		IL-17	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=48)	24.56±3.76	12.23±2.65*#	37.87±4.25	14.56±2.67*#	56.32±4.86	31.26±3.47*#
对照组(n=48)	24.38±4.20	17.18±3.42*	38.12±4.06	22.76±3.22*	55.94±5.34	38.85±4.58*
t	0.221	7.927	0.295	13.582	0.365	9.152
P	0.825	<0.001	0.769	<0.001	0.716	<0.001

注:与本组治疗前相比,*$P<0.05$;与对照组治疗后相比,#$P<0.05$

Note: *vs.* the same group before treatment, *$P<0.05$; *vs.* the control group after treatment, #$P<0.05$

2.4 妊娠结局比较

观察组患者的活产率为 89.58%,与对照组(72.92%)相比显著升高,差异有统计学意义($\chi^2=4.376$,$P=0.036$),见表 4。

表 4 两组患者妊娠结局比较

Tab 4 Comparison of pregnancy outcomes between two groups

组别	早产/例		足月产/例	流产/例	活产/例(%)
	存活	死亡			
观察组(n=48)	4	0	39	5	43(89.58)
对照组(n=48)	8	0	27	13	35(72.92)

2.5 不良反应比较

观察组患者发生恶心呕吐 2 例、头晕头痛 1 例,不良反应发生率为 6.25%(3/48);对照组患者发生恶心呕吐、头晕头痛各 1 例,不良反应发生率为 4.17%(2/48)。两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($\chi^2=0.211$,$P=0.646$)。

3 讨论

PTS 是由多种原因引起的凝血、抗凝及纤溶系统失调的一种病理状态,若不加控制,任其发展,可能进一步形成血栓。目前,西医对于 PTS 所致 RSA 的治疗主要采取抗凝治疗[9]。阿司匹林是最常用的抗血小板聚集药,具有抗凝、抑制血栓形成等作用,可改善胎盘血流状态。洪恩等[10]报道,阿司匹林可缓解早期 RSA 患者的 PTS,提高血清激素水平,提高活产率。RSA 的发生除与 PTS 有关外,也与激素水平异常有关。RSA 患者再次妊娠采用孕激素保胎是常用的治疗方法,在妊娠早期孕激素具有松弛子宫平滑肌、改善子宫血液供应和调节机体免疫等多重作用。地屈孕酮是目前常用的孕激素类药物,可诱导内皮细胞生成一氧化氮,增加子宫血流量,并可对子宫平滑肌收缩起到抑制作用,进而发挥维持妊娠、减少流产的治疗效果。除常规给予抗凝、孕激素治疗外,中医药由于能多环节、多靶点调节机体功能,且不良反应少,因此在 RSA 合并 PTS 的治疗中可发挥明显优势[11-15]。

参茸保胎丸中含有的多种中药成分具有抗凝血、抗血栓形成等药理作用,从而有利于调节 PTS,改善 PTS 所致 RSA 的预后[16]。其中,党参含有的紫丁香苷成分可抑制前列腺素 E2 释放,降低血栓烷 B2(TXB2)水平,党参醚提取液则具有增强纤

溶活性、降低血小板聚集率以及血浆 TXB2 水平的作用;川芎的有效成分川芎嗪、阿魏酸、新绿原酸和川芎三萜等对凝血酶、AT-Ⅲ和凝血因子Ⅹa 等具有较好的调节作用,可与靶蛋白的核心氨基酸相互作用,以抑制血栓形成;当归、川芎等含有的阿魏酸成分还可明显延长大鼠的 APTT、PT 及 TT;白芍含有的白芍总苷、白芍石油醚萃取物和芍药苷代谢素-1 等活性成分可促进血液流动、抑制血栓形成;羌活醇提物能使大鼠颈总动脉血栓形成时间与凝血时间延长,抑制家兔血小板聚集;白术内酯Ⅱ对胶原诱导的小鼠以及人血小板聚集可产生明显的抑制作用;黄芩含有的黄酮类成分可发挥抗凝血、抑制血栓形成的作用,黄芩含有的黄芩苷、黄芩素能抑制 FIB 转化为纤维蛋白,且效果优于阿司匹林;熟地黄水提物可降低红细胞压积与红细胞沉降,延长 TT,降低 FIB 含量,进而促进急性血瘀症大鼠血液流变学与凝血功能的改善[17-19]。

本研究结果显示,观察组患者治疗后的总有效率、活产率分别达 97.92%、89.58%,均显著高于对照组。提示参茸保胎丸联合地屈孕酮及阿司匹林治疗 RSA 合并 PTS 相对于单用西药治疗能更有效地促进患者临床症状、体征的缓解,发挥保胎作用,并改善妊娠结局。近年来的研究结果表明,RSA 合并 PTS 与多种细胞因子异常表达密切相关[20]。TNF-α 是一种涉及系统性炎症的细胞因子,主要由活化的单核细胞、巨噬细胞以及 T 淋巴细胞生成,与自身免疫性疾病、肿瘤和 RSA 等多种疾病易感性相关。高水平 TNF-α 可抑制胎盘滋养层细胞分化,损伤蜕膜血管,TNF-α 在子宫内过度表达可对胚胎产生毒性作用,从而影响胚胎的正常发育。IL-1β 是 IL-1 家族成员,主要由单核细胞、巨噬细胞产生,研究结果表明其可通过增强辅助性 T 细胞(Th)1 优势反应,导致 Th1/Th2 平衡被打破,进而引发 RSA。吴献青等[21]报道,TNF-α 或 IL-1β 干预子宫蜕膜细胞后,可打破母胎界面 Th1/Th2 细胞平衡以及 Th17/调节性 T 细胞的细胞平衡,使其向 Th1、Th17 偏移,从而诱发流产。IL-17 是 Th17 细胞的主要效应因子,可诱导核转录因子 κB 表达,降低孕激素受体表达,导致孕激素与其受体结合受到抑制,从而影响胚胎营养供应与子宫蜕膜发育,进而导致流产风险增加。IL-17 还可通过募集下游炎症细胞,影响受精卵着床,降低胚囊种植子宫内膜的深度,诱发流产。本研究结果显示,两组患者治疗后的血清 TNF-α、IL-1β 和 IL-17 水平均明显低于治疗前,且均以观察组降低更明显。提示在地屈孕酮及阿司匹林治疗基础上联合参茸保胎丸治疗 RSA 合并 PTS 患者,能更有效地下调其血清 TNF-α、IL-1β 及 IL-17 的表达,进而维持和促进胚胎的正常发育,减少流产。

综上所述,与单纯给予地屈孕酮及阿司匹林治疗相比,在此基础上联合参茸保胎丸治疗 RSA 合并 PTS 患者能进一步提高治疗效果,改善妊娠结局,其作用可能与该联合治疗方案能更有效地调节患者体内凝血纤溶系统失衡以及下调血清 TNF-α、IL-1β 和 IL-17 的表达有关。

参考文献

[1] HENNESSY M, DENNEHY R, MEANEY S, et al. Clinical practice guidelines for recurrent miscarriage in high-income countries: a systematic review[J]. Reprod Biomed Online, 2021, 42(6): 1146-1171.

[2] D'UVA M, DI MICCO P, STRINA I, et al. Etiology of hypercoagulable state in women with recurrent fetal loss without other causes of miscarriage from Southern Italy: new clinical target for antithrombotic therapy[J]. Biologics, 2008, 2(4): 897-902.

[3] 陈小佩, 林雯雯. 补肾益精饮辅助治疗黄体功能不全性不孕的疗效观察并超声评估其对子宫内膜容受性的改善作用[J]. 中国中医药科技, 2023, 30(1): 69-72.

[4] 钟松, 常琦, 周楠楠. 补肾保胎助孕汤联合地屈孕酮治疗肾虚型胎动不安效果及对子宫内膜容受性影响[J]. 世界临床药物, 2022, 43(10): 1332-1336.

[5] 武颖, 张莹. 养血安胎方对复发性流产血栓前状态子宫内膜容受性的改善作用研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(2): 383-385.

[6] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 47-51.

[7] 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.

[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: 295.

[9] SCARRONE M, VILLANACCI R, CANTI V, et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 260: 235-236.

[10] 洪恩, 马玉琴, 陈颖. 阿司匹林对早期复发性流产女性血栓前状态、激素水平和妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(2): 281-283.

[11] 李小利, 刘晓燕. 寿胎丸合四物汤用于血栓前状态复发性流产患者的临床观察[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(5): 737-738, 741.

[12] 李晖, 褚玉霞, 孙红. 加味褚氏安胎方联合常规治疗对肾虚血瘀型血栓前状态致复发性流产患者的临床疗效[J]. 中成药, 2022, 44(10): 3170-3174.

[13] 韩雪, 董莉, 黄宏丽, 等. 朱氏补肾活血方治疗血栓前状态早期复发性流产[J]. 吉林中医药, 2022, 42(8): 931-935.

[14] 石玉姣, 谢京红, 李晓俊. 补肾活血中药对血栓前状态复发性流产患者孕前干预的 Meta 分析[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(7): 744-752.

[15] 王思慧, 杨荟璇, 傅萍. 补肾活血中药治疗血栓前状态相关复发性流产[J]. 浙江临床医学, 2022, 24(2): 207-210.

[16] 王月兰,刘旭静. 参茸保胎丸联合烯丙雌醇治疗先兆流产临床研究[J]. 中国药业,2022,31(21):85-88.

[17] 陈一竹, 杨文龙, 郭玲玉, 等. 白术内酯Ⅱ抗血小板作用及对血小板中蛋白激酶 B 磷酸化水平的影响[J]. 中国医药导报, 2016, 13(11): 18-21, 26.

[18] 柏哲, 祝海毅, 何德英, 等. 黄芩有效成分治疗冠心病的实验研究进展[J]. 中国中医急症, 2019, 28(5): 927-929, 937.

[19] 刘若轩, 李常青, 邓志军, 等. 熟地黄对急性血瘀症大鼠血液流变性和凝血功能的改善作用[J]. 广东药学院学报, 2015, 31(5): 621-624.

[20] 钟光芹, 王小红, 顾爱玲. 复发性流产患者血清 IFN-、IL-4、IL-17 变化分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(7): 912-914.

[21] 吴献青, 方小玲, 聂妹芳, 等. IL-1β 或 TNF-α 干预的子宫蜕膜细胞对母胎界面 Th1/Th2 及 Th17/Treg 平衡的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2017, 42(1): 66-71.

(收稿日期:2022-08-09　修回日期:2023-01-11)