固肾安胎丸联合达肝素钠治疗ACA阳性复发性流产的临床观察Δ

张　丽*，董冰莹，袁小丽（三二〇一医院妇科，陕西 汉中　723000）

中图分类号　R984　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）07-0863-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.07.18

摘　要　目的　探讨固肾安胎丸联合达肝素钠对抗心磷脂抗体（ACA）阳性复发性流产患者的临床疗效。**方法**　将ACA阳性复发性流产患者203例随机分为对照组（n=101）和联合治疗组（n=102）。对照组患者在基础治疗的基础上采用达肝素钠治疗，联合治疗组患者在对照组治疗的基础上加用固肾安胎丸治疗。收集患者血清样本，采用酶联免疫吸附试验法检测2组患者血清白细胞介素6（IL-6）、肿瘤坏死因子α（TNF-α）、环氧化酶2（COX-2）、β人绒毛膜促性腺激素（β-HCG）、ACA水平并计算抗体转阴率，观察患者的临床疗效，同时记录不良反应发生情况。**结果**　治疗后，联合治疗组患者的妊娠成功率和抗体转阴率均显著高于对照组（P<0.05），流产率显著低于对照组（P<0.05）；2组患者血清IL-6、TNF-α、ACA水平均较治疗前显著下降（P<0.05），COX-2、β-HCG水平均较治疗前显著升高（P<0.05），且联合治疗组患者上述指标水平变化更显著（P<0.05）。2组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义（P>0.05）。**结论**　固肾安胎丸可通过上调ACA阳性复发性流产患者血清COX-2水平、下调IL-6水平来维持β-HCG的高表达，降低ACA水平，改善免疫微环境，从而提高妊娠成功率。

关键词　复发性流产；固肾安胎丸；达肝素钠；抗心磷脂抗体；临床疗效

Clinical observation of Gushen antai pill combined with heparin sodium in the treatment of anticardiolipin antibody-positive recurrent abortion

ZHANG Li, DONG Bingying, YUAN Xiaoli (Dept. of Gynaecology, No. 3201 Hospital, Shaanxi Hanzhong 723000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the clinical efficacy of Gushen antai pills combined with heparin sodium in the treatment of antiphospholipin antibody (ACA)-positive recurrent abortion. **METHODS** A total of 203 ACA-positive recurrent abortion patients were randomly divided into control group (n=101) and combination treatment group (n=102). Control group was additionally treated with heparin sodium on basis of basic treatment, and combination treatment group was additionally treated with Gushen antai pills on the basis of control group. Serum samples were collected from patients, the levels of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF-α), cyclooxygenase 2 (COX-2), β-human chorionic gonadotropin (β-HCG) and ACA were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The antibody-negative conversion rate was calculated, the clinical efficacy of the patient was observed, and the occurrence of adverse drug reactions was recorded. **RESULTS** After treatment, the pregnancy success rate and antibody-negative conversion rate of combination treatment group were significantly higher than those in the control group (P<0.05), and the abortion rate was significantly lower than that in the control group (P<0.05). Compared with before treatment, serum levels of IL-6, TNF-α and ACA in 2 groups were decreased significantly (P<0.05), while the levels of COX-2 and β-HCG were increased significantly (P<0.05); the changes of above indexes in combination treatment group were more significant (P<0.05). There was no statistical significance in the incidence of adverse drug reactions between 2 groups (P>0.05). **CONCLUSIONS** Gushen antai pills can maintain high expression of β-HCG, reduce the level of ACA and improve immune microenvironment in patients with ACA-positive recurrent abortion by increasing the serum level of COX-2 and decreasing the serum level of IL-6, so as to increase the success rate of pregnancy.

KEYWORDS　recurrent abortion; Gushen antai pill; heparin sodium; anticardiolipin antibody; clinical efficacy

复发性流产常继发于多种疾病，有报道称其与遗传、激素和子宫等因素有关[1]。目前，抗心磷脂抗体（anticardiolipin antibody，ACA）已被确认为复发性流产的重要因素之一，两者之间的关联已得到广泛认证[1]。抗磷脂综合征（antiphospholipid syndrome，APS）是由ACA引起的一组反复动脉或静脉血栓、自然流产、ACA阳性等临床问题的总称，其中产科并发症如胎儿死亡、早产、先兆子痫和反复性流产是APS的特征性表现[2]。在自身免疫因素中，ACA引发的APS在复发性流产女性中的患病率高达40%[3]，目前的治疗方案以免疫抑制和抗凝为主。

固肾安胎丸由制何首乌、地黄、肉苁蓉（制）、续断、桑寄生、钩藤、菟丝子、白术（炒）、黄芩、白芍制成，具有滋阴补肾、固冲安胎的功效，适用于早期先兆流产的治

Δ**基金项目**　陕西省科技发展计划项目（No.2021B00200）

＊**第一作者**　副主任医师，硕士。研究方向：妇科肿瘤、生殖医学。E-mail：zhanglillian3201@126.com

疗[4]。低分子肝素作为目前治疗ACA阳性复发性流产公认的抗凝剂，在临床得到了广泛应用[5]。本研究拟探讨固肾安胎丸联合低分子肝素（达肝素钠）治疗ACA阳性复发性流产的临床疗效，以期为此类疾病提供更好的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象与分组 将2019年3月至2021年3月在本院门诊及住院部治疗、符合ACA阳性复发性流产诊断标准的患者203例作为研究对象，按照随机数字表法分为对照组（n=101）和联合治疗组（n=102）。本研究获本院医学伦理委员会审核通过，伦理审查编号为SYSC-2019-002。

1.1.2 诊断标准 ACA阳性复发性流产诊断标准参考文献[6]。（1）实验室标准：①间隔≥12周，2次及以上血浆狼疮抗凝物呈阳性；②间隔≥12周，2次及以上血浆或血清免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G类或IgM类ACA呈阳性（＞40 U），或抗体滴度达到健康人群的99%以上；③间隔≥12周，2次及以上血浆或血清IgG类或IgM类抗β_2糖蛋白抗体Ⅰ呈阳性，或抗体滴度达到健康人群的99%以上。（2）临床标准：①血管血栓形成——影像学或组织病理学确定的任何组织或器官动/静脉或更小血管的血栓形成（组织病理学诊断为血栓时血管壁必须无明显炎症）；②妊娠丢失——3次以上不明原因的早期自然流产（妊娠＜10周）。

1.1.3 纳入与排除标准 本研究的纳入标准为：（1）符合ACA阳性复发性流产诊断标准；（2）年龄为23～40岁；（3）月经周期为21～35 d；（4）患者及家属均签署知情同意书。本研究的排除标准为：（1）患者母体解剖学异常、激素异常或父母染色体异常；（2）患者丈夫精液异常；（3）对本研究中的药物过敏者；（4）伴有心、肝、肾等严重脏器相关基础疾病者；（5）中途退出研究或研究资料不全者。

1.2 治疗方法

所有患者参考《孕激素维持早期妊娠及防治流产的中国专家共识》[7]进行基础治疗，给予黄体酮注射液（浙江仙琚制药股份有限公司，国药准字H33020828，规格1 mL∶20 mg）20 mg肌内注射，每日1次（注意患者局部皮肤和肌肉的不良反应）和地屈孕酮片（荷兰Abbott Biologicals B.V.，国药准字HJ20170221，规格10 mg）口服治疗，每次10 mg，每日2次（妊娠剧吐者谨慎使用）。对照组患者参考《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》[8]，采用达肝素钠注射液（南京健友生化制药股份有限公司，国药准字H20153024，规格0.2 mL∶5 000 IU）0.2 mL肌内注射，每日1次，连续使用14 d或经B超检查胎儿发育良好时停止给药；治疗时如发生与肝素过量有关的出血应立即减少用量，严重者暂停使用该药。联合治疗组患者在对照组基础上，联合使用固肾安胎丸（北京勃然制药有限公司，国药准字Z20030144，规格6 g）口服治疗，每次6 g，每日3次，持续治疗至孕12周。

1.3 观察指标

（1）一般资料：患者年龄、身高、体质量、月经周期、流产次数、病程、凝血功能相关指标[血小板计数（platelet count，PLT）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）、凝血酶原时间（prothrombin time，PT）]、吸烟史（每日＞10支）、酗酒史（每周喝酒超过8个标准量，1个标准量为18 mL酒精）等。（2）临床疗效：妊娠成功、流产、早产、死胎等情况。（3）ACA水平与抗体转阴率：治疗前后，患者于空腹状态下抽取3～5 mL静脉血，离心分离出血清，采用酶联免疫吸附检测试剂盒检测血中ACA水平，并计算抗体转阴率。转阴标准为2次及以上血浆或血清IgG类或IgM类ACA＜40 U[6]。抗体转阴率＝患者抗体转阴例数/患者总例数×100%。（4）血清免疫因子与激素水平：治疗前后分离出患者血清（方法同前），采用相应的酶联免疫吸附检测试剂盒检测2组患者的白细胞介素6（interleukin 6，IL-6）、肿瘤坏死因子α（tumour necrosis factor α，TNF-α）、环氧化酶2（cyclooxygenase 2，COX-2）、β人绒毛膜促性腺激素（β human chorionic gonadotropin，β- HCG）水平。（5）不良反应：记录2组患者的不良反应发生情况，包括乏力、胃肠道反应、头晕头痛、皮疹等。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用两独立样本t检验或配对t检验；计数资料以例数和率/占比（%）表示，采用χ^2检验或Fisher确切概率法检验。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 患者一般资料结果分析

2组患者年龄、身高、体质量、月经周期、流产次数、病程、凝血功能指标（PLT、APTT、PT）、吸烟史、酗酒史等一般资料比较，差异均无统计学意义（P＞0.05），具有可比性。结果见表1。

表1 2组患者一般资料比较

项目	对照组（n=101）	联合治疗组（n=102）	t/χ^2	P
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	28.16±0.62	28.13±0.67	0.331	0.741
体质量（$\bar{x}\pm s$）/（kg/m^3）	60.62±3.70	59.51±4.83	1.837	0.067
身高（$\bar{x}\pm s$）/cm	158.76±6.32	157.55±7.19	1.273	0.204
月经周期（$\bar{x}\pm s$）/d	28.31±1.07	28.46±1.22	0.931	0.353
流产次数（$\bar{x}\pm s$）/次	3.44±0.81	3.39±0.76	0.454	0.524
病程（$\bar{x}\pm s$）/年	4.24±1.27	4.30±1.48	0.757	0.301
PLT（$\bar{x}\pm s$）/（×10^9 L^{-1}）	221.88±8.47	220.33±9.12	1.254	0.211
APTT（$\bar{x}\pm s$）/s	27.02±0.71	26.93±0.85	0.818	0.414
PT（$\bar{x}\pm s$）/s	12.34±0.24	12.35±0.17	0.343	0.732
吸烟史/例数（占比/%）	6（5.94）	8（7.84）	0.286	0.593
酗酒史/例数（占比/%）	3（2.97）	2（1.96）	0.215	0.643

2.2 临床疗效结果分析

对照组中有74例患者妊娠成功（成功率为73.27%），18例流产，8例早产，1例患者出现死胎。联合治疗组中有88例患者妊娠成功（成功率为86.27%），7例流产，7例早产，未发现死胎。联合治疗组患者的妊娠成功率显著高于对照组，流产率显著低于对照组（$P<0.05$）。结果见表2。

表2 2组患者的临床疗效比较[例数（率/%）]

组别	例数	妊娠成功	流产	早产	死胎
对照组	101	74(73.27)	18(17.82)	8(7.92)	1(0.99)
联合治疗组	102	88(86.27)	7(6.86)	7(6.86)	0
χ^2		6.693	5.397	0.062	0.985
P		0.009	0.020	0.804	0.321

2.3 ACA水平与抗体转阴率结果分析

治疗前，2组患者ACA水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组患者的ACA水平较治疗前均显著下降，且联合治疗组较对照组下降更显著，差异有统计学意义（$P<0.05$）。联合治疗组患者抗体转阴92例（转阴率为90.20%），对照组患者抗体转阴80例（转阴率为79.21%），2组比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。结果见表3。

表3 2组患者ACA水平与抗体转阴情况比较

组别	例数	ACA抗体($\bar{x}\pm s$)/(RU/mL)		抗体转阴[例数（率/%）]
		治疗前	治疗后	
对照组	101	8.90±1.27	3.74±0.82[a]	80(79.21)
联合治疗组	102	8.81±1.13	2.96±0.95[a]	92(90.20)
t/χ^2		0.534	5.457	6.284
P		0.594	<0.001	0.012

a：与治疗前比较，$P<0.05$

2.4 血清免疫因子与激素水平结果分析

治疗前，2组患者血清IL-6、TNF-α、COX-2、β-HCG水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组患者血清IL-6、TNF-α水平均较治疗前显著下降，COX-2、β-HCG水平均较治疗前显著升高，且联合治疗组患者血清IL-6水平较对照组下降更显著，COX-2、β-HCG水平均较对照组升高更显著，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。结果见表4。

2.5 不良反应结果分析

2组出现乏力、胃肠道反应、头晕头痛、皮疹的患者均较少，对治疗进程无影响。其中联合治疗组患者出现不良反应11例，对照组出现不良反应6例，2组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表5。

3 讨论

复发性流产指有3个及以上自然流产或连续流产的妊娠史，目前在我国发病率为0.5%～1%[9－10]。APS是一种自身免疫性疾病，患者易发生血栓形成和（或）反复性流产，是产科患者流产的重要危险因素。APS的特征是阴离子磷脂或与阴离子磷脂结合的血浆蛋白抗体相关的复发性动脉或静脉血栓栓塞或妊娠丢失[11]。也有研究显示，APS可能是由补体激活和中性粒细胞浸润介导的局部急性炎症反应，最终导致胎儿丢失[12]。怀孕期间，胎儿所需要的养分通过母亲的血管输送，而APS患者由于体内有很高的血栓形成倾向，怀孕后血管十分容易发生血栓，一旦血栓形成容易导致胎盘缺血，发生反复性流产、胎儿异常或死亡[13]。最常报道的导致APS的因素是ACA。研究发现，当ACA在复发性流产患者体内被抑制时，患者的妊娠成功率明显升高[14]。另有研究显示，ACA阳性孕妇的胎儿病死率更高，尤其是ACA的IgG亚型9阳性患者[15]。

固肾安胎丸是一种中成药制剂，功效是固冲安胎、滋阴补肾，主要用来治疗肾阴虚型的早期先兆性流产，主要成分包括制何首乌、地黄、肉苁蓉（制）、续断、桑寄生、钩藤、菟丝子、白术（炒）、黄芩、白芍[4]。现代药理研究发现，以上中药可以改善患者的血管功能、调节免疫活性、抑制子宫收缩和改善卵巢内分泌功能，因此固肾安胎丸可能在促进胚胎着床和怀孕方面发挥作用[16]。研究显示，桑寄生中的黄酮类成分可增加子宫内膜厚度、抑制血栓生成、缓解血瘀状况，其中的生物碱成分可增强卵巢黄体与胎盘功能；菟丝子通过显著改善卵巢内分泌功能，促进胎盘分泌HCG，从而促进胚胎发育[17]。史杨等[18]研究发现，固肾安胎丸辅助泼尼松及阿司匹林可通过减少患者子宫内膜下动脉的血流阻力指数、搏动指数，增加子宫内膜厚度，降低自然杀伤细胞、纤维蛋白降解产物、D-二聚体的含量来治疗复发性流产，改善妊娠结局。但固肾安胎丸治疗ACA阳性复发性流产的功效尚未见研究报道。本研究采用固肾安胎丸联合达肝素钠对比单用达肝素钠治疗ACA阳性复发性流产患者，结果显示，联合治疗组患者的妊娠成功率显著高于对照组，流产率显著低于对照组（$P<0.05$）。

APS属于自身免疫性疾病，免疫细胞功能及相关细胞因子的改变是其发病的重要机制之一。根据前期研究结果，固肾安胎丸对免疫细胞具有调节和类激素的作用[4]，因此该药的应用可能会影响ACA阳性复发性流产

表4 2组患者血清免疫因子和激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-6/(pg/mL)		TNF-α/(pg/mL)		COX-2/(U/L)		β-HCG/(U/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
对照组	101	12.27±1.35	7.62±1.01[a]	10.48±2.76	4.85±1.23[a]	50.02±8.97	117.03±10.42[a]	1 675.45±194.26	5 639.44±593.05[a]
联合治疗组	102	12.35±1.22	6.69±1.66[a]	9.92±2.23	4.62±1.79[a]	50.11±8.52	120.14±10.56[a]	1 656.93±199.93	6 783.53±521.05[a]
t		0.443	4.816	1.591	1.066	0.073	2.112	0.669	14.610
P		0.658	<0.001	0.113	0.288	0.942	0.036	0.504	<0.001

a：与治疗前比较，$P<0.05$

表5　2组患者不良反应发生情况比较[例数（率/%）]

组别	例数	乏力	胃肠道反应	头晕头痛	皮疹	合计
对照组	101	4(3.96)	3(2.97)	3(2.97)	1(0.99)	11(10.89)
联合治疗组	102	2(1.96)	2(1.96)	2(1.96)	0	6(5.88)
χ^2						1.659
P						0.197

患者的预后。本研究中，2组患者在治疗前的血清β-HCG水平均较低，说明患者体内激素较低，不利于后期妊娠的进程；治疗后，2组患者血清β-HCG水平均较治疗前显著升高，且联合治疗组显著高于对照组，水平接近正常妊娠者。这提示经过固肾安胎丸治疗后的ACA阳性复发性流产患者在孕早期的激素水平提高，有助于患者妊娠的维系并改善妊娠结局。COX是花生四烯酸合成前列腺素的关键酶，COX-2在免疫细胞和其他组织中受到多种刺激（如有丝分裂原、促炎细胞因子、生长因子和肿瘤促进剂）的诱导，在生殖过程中起重要作用[19]。COX-2抑制剂对排卵有重要影响，可能会损害受精、蜕膜、着床、分娩，以及女性的生育能力[20]。本研究中的患者经固肾安胎丸治疗后COX-2水平显著升高，说明该药对患者妊娠的维系可能是通过对COX-2水平的调节而发挥作用的。IL-6作为介导炎症反应主要的促炎因子之一，参与ACA阳性复发性流产的病理过程[21]。IL-6由绒毛外滋养层和细胞滋养层产生，通过调节胎盘细胞的迁移、侵袭和滋养层的分化、增殖，在正常胎盘发育和妊娠中发挥重要作用[22]，这可能与ACA的产生和ACA诱导的血管内病变、炎症反应、血栓形成有关[23]。

Hua等[24]研究发现，小鼠ACA阳性流产模型滋养层细胞中TNF-α和IL-6的表达水平均显著高于正常妊娠组，说明ACA通过促进血栓形成、破坏滋养细胞，并靶向激活炎症和补体反应来诱导流产。本研究发现联合治疗组患者抗体转阴率高达90.20%，且联合治疗组患者COX-2、β-HCG水平升高较对照组更显著，说明联合治疗方案可通过减轻ACA对流产患者滋养细胞的损害来维持妊娠。TNF-α通过调节母胎界面的免疫平衡在妊娠的生理学和病理学中发挥关键作用，过量的TNF-α导致血栓形成，激活蜕膜基质中的免疫活性细胞，诱导免疫介导的破坏和免疫排斥，阻碍妊娠和胚胎着床的维持，破坏母体子宫环境的稳态，并导致自然流产[25]。尽管本研究中，联合治疗组患者治疗后的TNF-α水平与对照组比较差异无统计学意义，但其IL-6水平显著低于对照组，说明固肾安胎丸可通过减轻炎症反应来维持胚胎发育和妊娠。

综上所述，固肾安胎丸可通过上调ACA阳性复发性流产患者血清COX-2水平、下调IL-6水平来维持β-HCG的高表达，降低ACA水平，改善免疫微环境，从而提高妊娠成功率。

参考文献

[1] YE M, FANG R, LUN S, et al. Effects of Gushen antai decoction on serum homocysteine and anticardiolipin antibodies levels in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Int J Clin Exp Med, 2021, 14(1): 340-346.

[2] FAHIM F, BIN FAHIM W, LAKHTA G, et al. Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant; prevalence in pregnant patients with recurrent miscarriages[J]. Am J Health Med Nurs Pract, 2022, 7(3): 8-15.

[3] YU X M, HE L. Aspirin and heparin in the treatment of recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(1): 57.

[4] 刘羽稀. 固肾安胎丸治疗子宫内膜薄性不孕症的临床疗效分析[J/OL]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2021, 8(7): 74-76[2023-02-25]. https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/syfknfm-e202107022. DOI: 10.16484/j. cnki. issn2095-8803.2021.07.008.

[5] 季清云，张丽，申小静，等. 孕康颗粒联合阿司匹林和低分子肝素钠治疗复发性流产的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(8): 1808-1812.

[6] 林其德，苏小玲. 抗磷脂抗体相关性复发性流产的诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(2): 106-108.

[7] 陈子江，林其德，王谢桐，等. 孕激素维持早期妊娠及防治流产的中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(7): 481-483.

[8] 低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组. 低分子肝素防治自然流产中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(9): 701-708.

[9] HUANG X Q, JU H R, SONG G H. Evaluation of basal hormone levels and androgen receptor gene mutations in individuals with recurrent abortion[J]. Cell Mol Biol, 2022, 67(4): 274-281.

[10] YAO H Z, JI Y M, ZHOU Y R. Analysis of blood coagulation indexes, thromboelastogram and autoantibodies in patients with recurrent pregnancy loss[J]. Pak J Med Sci, 2022, 38(7): 2005-2010.

[11] DEVREESE K M J, ZUILY S, MERONI P L. Role of antiphospholipid antibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome[J]. J Transl Autoimmun, 2021, 4: 100134.

[12] YU X M, HE L. Aspirin and heparin in the treatment of recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(1): 57.

[13] LIU Z L, SUN S, XU H J, et al. Prognostic analysis of antibody typing and treatment for antiphospholipid syndrome-related recurrent spontaneous abortion[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2022, 156(1): 107-111.

[14] COOMARASAMY A, DHILLON-SMITH R K, PAPADOPOULOU A, et al. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action[J]. Lancet, 2021, 397(10285): 1675-1682.

[15] YANG Z Y, SHEN X L, ZHOU C Q, et al. Prevention of recurrent miscarriage in women with antiphospholipid syndrome: a systematic review and network meta-analysis[J]. Lupus, 2021, 30(1): 70-79.

[16] CAO X L, SONG J Y, ZHANG X X, et al. Effects of a Chinese patent medicine Gushen' antai pills on ongoing pregnancy rate of hormone therapy FET cycles: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 581719.
[17] 杨敬敬,杨春丽,王宝金. 固肾安胎丸联合阿司匹林治疗复发性流产的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4): 1100-1103.
[18] 史杨,马万增,冯延红,等. 固肾安胎丸辅助泼尼松及阿司匹林治疗不明原因复发性流产及对外周血免疫细胞、FDP、D-D影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(8): 1734-1739.
[19] ZHOU W J, YANG H L, MEI J, et al. Fructose-1, 6-bisphosphate prevents pregnancy loss by inducing decidual COX-2^{+} macrophage differentiation[J]. Sci Adv, 2022, 8(8): eabj2488.
[20] CAO Y, JIA X T, HUANG Y J, et al. Vitamin D stimulates miR-26b-5p to inhibit placental COX-2 expression in preeclampsia[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 11168.
[21] POURMOGHADAM Z, SOLTANI-ZANGBAR M S, SHEIKHANSARI G, et al. Intrauterine administration of autologous hCG-activated peripheral blood mononuclear cells improves pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure: a double-blind, randomized control trial study[J]. J Reprod Immunol, 2020, 142: 103182.
[22] MIAO L, LU Q B. Anzi heji downregulates DNMT1 to improve anticardiolipin antibody (ACA)-positive abortion by regulating JAK/STAT pathway[J]. Nat Prod Commun, 2022, 17(7): 1934578X2211128.
[23] XIE Y Z, LU Q B. Proteomic analysis of differentially expressed proteins in the placenta of anticardiolipin antibody-(ACA-) positive pregnant mice after anzi heji treatment[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 1967698.
[24] HUA F, LI C H, WANG H, et al. Relationship between expression of COX-2, TNF-α, IL-6 and autoimmune-type recurrent miscarriage[J]. Asian Pac J Trop Med, 2013, 6(12): 990-994.
[25] ELIEH ALI KOMI D, SHAFAGHAT F, HAIDL G. Significance of mast cells in spermatogenesis, implantation, pregnancy, and abortion: cross talk and molecular mechanisms[J]. Am J Reprod Immunol, 2020, 83(5): e13228.

(收稿日期:2022-11-20 修回日期:2023-02-27)
(编辑:舒安琴)

(上接第862页)

[4] BUTT J H, FOSBØL E L, GERDS T A, et al. Ticagrelor and the risk of *Staphylococcus aureus* bacteraemia and other infections[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2022, 8(1): 13-19.
[5] BLASCO-COLMENARES E, PERL T M, GUALLAR E, et al. Aspirin plus clopidogrel and risk of infection after coronary artery bypass surgery[J]. Arch Intern Med, 2009, 169(8): 788-796.
[6] SMITH G D, HEMANI G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(R1): R89-R98.
[7] KHASAWNEH L Q, AL-MAHAYRI Z N, ALI B R. Mendelian randomization in pharmacogenomics: the unforeseen potentials[J]. Biomedecine Pharmacother, 2022, 150: 112952.
[8] VARENHORST C, ERIKSSON N, JOHANSSON Å, et al. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes[J]. Eur Heart J, 2015, 36(29): 1901-1912.
[9] BURGESS S, BUTTERWORTH A, THOMPSON S G. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. Genet Epidemiol, 2013, 37(7): 658-665.
[10] VERBANCK M, CHEN C Y, NEALE B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. Nat Genet, 2018, 50(5): 693-698.
[11] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, BURGESS S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(2): 512-525.
[12] LI H L, FENG Q, TSOI M F, et al. Risk of infections in patients treated with ticagrelor vs. clopidogrel: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2021, 7(3): 171-179.
[13] RAHMAN M, GUSTAFSSON D, WANG Y Z, et al. Ticagrelor reduces neutrophil recruitment and lung damage in abdominal sepsis[J]. Platelets, 2014, 25(4): 257-263.
[14] FONT M D, THYAGARAJAN B, KHANNA A K. Sepsis and septic shock: basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(4): 573-585.
[15] THOMAS M R, OUTTERIDGE S N, AJJAN R A, et al. Platelet P2Y12 inhibitors reduce systemic inflammation and its prothrombotic effects in an experimental human model[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(12): 2562-2570.
[16] ALSHARIF K F, THOMAS M R, JUDGE H M, et al. Ticagrelor potentiates adenosine-induced stimulation of neutrophil chemotaxis and phagocytosis[J]. Vasc Pharmacol, 2015, 71: 201-207.
[17] LANCELLOTTI P, MUSUMECI L, JACQUES N, et al. Antibacterial activity of ticagrelor in conventional antiplatelet dosages against antibiotic-resistant gram-positive bacteria[J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(6): 596-599.

(收稿日期:2022-11-20 修回日期:2022-12-26)
(编辑:舒安琴)