

· 数据挖掘 ·

基于“胞络系肾”“胎茎系脾”研究寿胎丸、举元煎逆转 蜕膜自然流产病理环节的安胎差异网络机制

周航¹, 郑小艳², 王欢³, 曾倩⁴, 邓琳雯^{4*}, 丁维俊^{1*}

(1. 成都中医药大学基础医学院, 成都 611137; 2. 成都中医药大学针灸推拿学院, 成都 611137;
3. 四川中医药高等专科学校, 四川 绵阳 621000;
4. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072)

[摘要] 目的:通过整合药理学方法研究补肾安胎法代表方寿胎丸、健脾安胎法代表方举元煎调控自然流产(SA)蜕膜病理环节靶点逆转妊娠结局的安胎机制差异,初步阐释“胞络系肾”“胎茎系脾”生殖理论科学内涵。方法:运用GeneCards数据库筛选SA的调控靶点进行基因本体-生物学过程(GO-BP)富集分析,结合Cytoscape网络分析、文献引证筛选主要病理环节及核心靶点;利用高效液相色谱-质谱联用(HPLC-MS)筛选并获取寿胎丸、举元煎的潜在活性成分,构建其调控差异网络预测;复制SA大鼠模型进行同单位寿胎丸、举元煎干预,采用苏木素-伊红(HE)染色、透射电镜(TEM)、酶联免疫吸附测定法(ELISA)、免疫组化(IHC)、免疫荧光(IF)等方法进行安胎病理调控机制验证。结果:细胞黏附、炎症反应、细胞死亡、血管生成的调控失常是SA核心病理环节;分别获取寿胎丸潜在特异活性成分13个及举元煎活性成分14个,预测调控网络提示寿胎丸与举元煎的潜在活性成分均能调控血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素(IL)-2、雌激素受体(ESR)-1、基质金属蛋白酶(MMP)-9等靶点从而调控SA病理环节;实验研究提示寿胎丸和举元煎可显著提高SA大鼠妊娠率、蜕膜细胞完整率及血供、有效控制细胞凋亡形态及雌激素(E₂)、孕激素(P)及其受体表达,下调SA大鼠蜕膜组织MMP-2、MMP-9、IL-2、IL-6表达,同时上调抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)及IL-4表达。寿胎丸可显著上调VEGF表达,举元煎可显著下调E-钙黏蛋白(E-Cad)表达。结论:寿胎丸、举元煎均可通过调控SA核心病理过程以安胎,同条件干预下寿胎丸总体疗效优于举元煎,寿胎丸在调控血管生成途径优于举元煎,举元煎在细胞黏附途径优于寿胎丸,该结论可部分阐释“同病异治”生物学基础,为安胎中药质量标志物(Q-marker)识别、进一步方-证代谢组研究提供客观数据参考。

[关键词] 寿胎丸; 举元煎; 生物信息学分析; 蜕膜; 自然流产; 差异机制

[中图分类号] R285;R289;R22;R2-031;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)20-0186-15

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221116 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220704.1007.004.html>

[网络出版日期] 2022-07-04 16:53

Difference in Network Mechanism of Shoutaiwan and Juyuanjian in Reversing Pathology of Decidua of Spontaneous Abortion Patients: Based on "Uterine Collaterals Connecting Kidney" and "Fetal Collaterals Connecting Spleen" Theory

ZHOU Hang¹, ZHENG Xiaoyan², WANG Huan³, ZENG Qian⁴, DENG Linwen^{4*}, DING Weijun^{1*}

(1. School of Basic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM),
Chengdu 611137, China;

[收稿日期] 2022-04-13

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81973901);中国博士后科学基金面上项目(2021MD703798);四川省科技厅计划项目(2021YJ0257);成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划项目(博士后专项)(0300058074)

[第一作者] 周航,在站博士后,助理研究员,E-mail:zh6463@cdu.tcm.cn

[通信作者] * 邓琳雯,在读博士,副主任医师,硕士生导师,从事中医药防治不孕症的研究,E-mail:dlwen1982@163.com;

* 丁维俊,博士,教授,博士生导师,博士后合作导师,从事中医药防治代谢性疾病基础与应用研究,E-mail:dingweijun@cdu.tcm.edu.cn

2. *Acupuncture and Tuina School, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China;*
3. *Sichuan College of TCM, Mianyang 621000, China;*
4. *Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China)*

[Abstract] **Objective:** To explore difference in the mechanism of Shoutaiwan, a representative kidney-tonifying and abortion-preventing formula, and Juyuanjian, a typical spleen-invigorating and abortion-preventing formula in reversing the pathology of decidua of spontaneous abortion (SA) patients and to expound the connotation of "uterine collaterals connecting kidney" and "fetal collaterals connecting spleen" theory. **Method:** The targets of SA were retrieved from GeneCards, followed by gene ontology-biological process (GO-BP) annotation. Based on Cytoscape and previous research, the main processes and core targets were screened out. High-performance liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC-MS) was used to identify the potential active components of Shoutaiwan and Juyuanjian and the regulatory networks were constructed. SA was induced in rats and the model rats were treated with Shoutaiwan and Juyuanjian at the same unit. Hematoxylin and eosin (HE) staining, transmission electron microscopy (TEM), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), immunohistochemistry (IHC), immunofluorescence (IF), and other methods were employed to verify the mechanisms against miscarriage. **Result:** The dysregulation of cell adhesion, inflammatory response, cell death, and angiogenesis was the core pathological process of SA. A total of 13 potential specific active components of Shoutaiwan and 14 active components of Juyuanjian were screened out. The regulatory networks showed that the potential active components of the two prescriptions modulated vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin (IL)-2, estrogen receptor (ESR)-1, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and other targets to regulate the pathological process of SA. The two can significantly improve the pregnancy rate and the integrity rate and blood supply of decidua cells, control the apoptosis morphology and the expression of estrogen (E_2), progesterone (P), and its receptor, and down-regulate the expression of MMP-2, MMP-9, IL-2, and IL-6 in decidua tissue of SA rats. At the same time, they up-regulated the expression of anti-apoptotic protein B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) and IL-4. Shoutaiwan significantly up-regulated the expression of VEGF, and Juyuanjian significantly down-regulated the expression of E-cadherin (E-Cad). **Conclusion:** Both Shoutaiwan and Juyuanjian regulate the core pathological process of SA to prevent miscarriage. At the same unit, Shoutaiwan is overall superior to Juyuanjian. Shoutaiwan is better than Juyuanjian in regulating angiogenesis and Juyuanjian is superior to Shoutaiwan in regulating cell adhesion. This conclusion can partly explain the biological basis of "treating the same disease with different methods", and provide objective data reference for the identification of quality marker (Q-marker) of anti-miscarriage Chinese medicine and further study of formula-syndrome metabolome.

[Keywords] Shoutaiwan; Juyuanjian; bioinformatics analysis; decidua; spontaneous abortion; different mechanisms

目前,我国将妊娠不足28周、胎儿体质量不足1 000 g而妊娠终止者定义为自然流产(SA)^[1]。SA是临床最常见妊娠并发症,育龄期女性发生一次SA的概率约10%,无论是自然妊娠还是通过辅助生殖技术妊娠者,SA发生率近年呈明显上升趋势^[2],SA发展阶段分为先兆流产、难免流产、不全流产及完全流产等,反复SA严重影响到患者身心健康、家庭和睦及社会人口稳定。SA致病因素复杂,现代医学治疗SA主要有纠正内分泌异常、提高黄体功能、平

衡免疫、抗凝治疗及补充维生素等,其有效性及安全性仍缺乏强有力的证据^[1-3]。近年大量文献报道^[4-5]现代医学联合中医药治疗的妊娠结局优于单纯使用黄体酮,更能发挥优势互补的疗效,可明显提高安胎成功率。SA属中医“胎漏”“胎动不安”,课题组四川省名中医曾倩教授基于《黄帝内经·素问·奇病论》“胞络系于肾”,“肾藏精……为胎孕之本”及《胎产遗论》“胎茎系于脾,犹钟之系于梁也”,“其胎即堕……气血又籍脾胃饮食化生”等中医生

殖思想,结合显著的临床疗效^[6-7],提出治疗SA以“系固胞络(补肾)”“稳健胎茎(健脾)”为安胎大法,强调脾、肾在安胎的各自重要性。

虽然近年来多处文献报道指出健脾、补肾法安胎作用确切,且不良反应小、安全性均获认可,且该治法已纳入《中医妇产科学》教材,遗憾的是其疗效差异及药理机制仍未明晰。课题组前期通过挖掘安胎文献,结合临床前期研究成果^[7],筛选总结出补肾法代表方为“寿胎丸”及健脾法的代表方为“举元煎”并以此作为本研究机制探索的前提,见增强出版附加材料。课题组参考ZENG等^[8]方法,以SA病理学视角切入,整合“临床药效-数据挖掘-文献考证-网络分析-机制验证”路径探讨寿胎丸与举元煎拮抗SA的效应及不同生物学异同机制,为中医“同病异治”理论提供病理学客观证据,为挖掘生殖疾病新靶点、安胎中药质量标志物(Q-Marker)识别、协同方-证效应机制研究提供参考数据。

1 材料

1.1 数据库与分析平台 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>); Pubchem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); SwissTargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>); STRING 11.5 平台 (<https://cn.string-db.org/>); 中国知网(CNKI)平台 (<https://gb.global.cnki.net/index/>); PubMed 数据库 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>); Web of Science (WOS) 数据库 (<https://www.webofscience.com/>); Metascape 分析平台 (<https://metascape.org/>); BATMAN 中药预测数据库 (<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>); 微生信平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>)。

1.2 寿胎丸/举元煎药物组成 “胞络系肾”补肾法代表方寿胎丸(张锡纯·《医学衷中参西录》上册)组成为桑寄生(产地四川,批号21080132)10g、续断(产地四川,批号20090013)10g、菟丝子(产地宁夏,批号21080067)20g、阿胶(批号21080037)10g;“胎茎系脾”健脾法代表方举元煎(张介宾·《景岳全书》卷五十一)组成为人参(产地吉林,批号21050001)20g、黄芪(产地甘肃,批号21100167)10g、升麻(产地内蒙古,批号21070166)5g、白术(产地新疆,批号21090076)5g、甘草5g(产地新疆,批号21090076)。以上中药饮片从成都中医药大学附属医院药剂科处购买,由药理科李涓主任药师进行鉴定,质量控制均符合2020年版《中华人民共和国药典》要求,通

过四川绿色药业科技发展股份有限公司(水提-分离-浓缩-干燥-制粒标准法)制备成配方颗粒剂,方法符合国家药监局2021年1月颁布的《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》,编号XLS-09-MP-0013-OR01(05)。

1.3 动物 雌性与雄性SPF级SD大鼠各40只,8周龄,体质量为200~240g,由成都达硕动物实验公司[动物饲养合格证号SCXK(川)2019-028]提供,于达硕动物中心SPF级动物饲养房[动物实验许可证号SCXK(川)2019-189]适应性饲养1周,温度(22±2)°C,湿度(75±5)%,清洁饮水,昼夜控制各12h^[9]。

1.4 主要试剂 雌二醇(E₂)、孕酮(P)、雌激素受体-1(ESR-1)、孕激素受体(PGR)、D二聚体(D-Dimer)、白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-6、IL-18(上海西唐生物科技有限公司,货号分别为F15321、F16576、F15352、F60241、F15300、F15820、F15850、F15870、F15950),苏木素、伊红染色液(武汉塞维尔公司,货号分别为CR2102133、CR2101094),B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)一抗(北京博奥森公司,货号BS-20352),血管内皮生长因子(VEGF)一抗、生物素化山羊抗鼠免疫球蛋白(Ig)G(H+L)(英国Abcam公司,货号Ab40815、Ab6789),基质金属蛋白酶(MMP)-2、E-钙黏蛋白(E-Cad)一抗(美国Proteintech公司,货号分别为66366-1-Ig、20874-1-AP),MMP-9一抗(武汉Abclonal公司,货号A0289);生物素化山羊抗兔IgG(H+L)(美国Affinity公司,货号s0001)。米非司酮(Ru486)(华润紫竹公司,货号43180506),地屈孕酮片(荷兰Abbott Biologicals公司,货号363103)。

1.5 仪器 YZB/USA1802-2009型CO₂恒温培养箱(美国Thermo公司),5424R型高速低温台式离心机(德国Eppendorf公司),Synergy H1MF型酶标仪(美国BioTek公司);ECLIPSE Ci型显微镜(日本尼康株式会社),VS200型数字切片扫描仪(日本Olympus公司);TripleTOF5600型MASS质谱仪(美国AB SCIEX公司),Nexera UHPLC LC-30A型超高效液相色谱(UHPLC)仪(日本Shimadzu公司);Q Exactive UHMR型高分辨质谱仪(美国ThermoFisher公司)。

2 方法

2.1 SA靶点检索 通过GeneCards数据库筛选SA靶点,使用Elasticsearch 7.11进行“Spontaneous Abortion”相关基因检索范式,通过Lucene布尔模型、TF(文档Term词频)/IDF(Term逆文档频率)和

向量空间模型组合分析包,收集匹配的最新文献关键词并随时对其相关性进行评分。设置相关性分数(Score)中位数以上作为SA潜在靶点^[10]。

2.2 SA病理过程筛选 使用Metascape平台通过进行基因本体(GO)分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析(最小重叠数为3; $P \leq 0.01$;最小富集值为1.5)获取SA调控的生物学过程及相关通路Term,根据实验研究文献进行逐步筛选,确定主要SA病理调控表型及相关靶点。将SA病理相关靶点带入STRING平台(最低蛋白互作分数 ≥ 0.7)进行蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)分析后导出TSV格式,通过Cytoscape V3.8.0计算网络节点的连接度(Degree)、介度(Betweenness)和紧密度(Closeness)。根据CNKI、PubMed、WOS数据库平台的相关临床、实验研究报道进行二次筛选并确立SA网络中的核心靶点。

2.3 高效液相色谱-质谱联用(HPLC-MS)检测寿胎丸/举元煎化学成分 选取寿胎丸/举元煎颗粒样本于冰上缓慢解冻;取寿胎丸/举元煎样本50 mg于2.0 mL离心管中,加80%甲醇800 μL ,频率65 Hz,研磨90 s,涡旋振荡充分混匀;4 $^{\circ}\text{C}$ 超声30 min;于-20 $^{\circ}\text{C}$ 静置1 h;于4 $^{\circ}\text{C}$,12 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 下离心15 min,离心半径5 cm;移取上清200 μL ,加入内标二氯苯丙氨酸(0.14 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)5 μL ,混匀后转入进样小瓶中。使用LC-MS技术进行检测。扫描模式一级全扫描(m/z 0~1 050)与数据依赖性二级质谱扫描(参数为dd-MS²,TopN=10);分辨率参数为70 000(一级质谱)及17 500(二级质谱);碰撞模式为高能量碰撞解离(HCD)。

2.4 寿胎丸/举元煎活性成分筛选 通过Analysis Base File Converter软件将LC-MS获得的原始数据转换成ABF格式,将ABF格式文件导入MS-DIAL 4.60软件进行预处理,包括峰提取、去噪音、反卷积、峰对齐,导出CSV格式的原始数据矩阵。提取的峰信息与mz Vault、mz Cloud数据库及参考文献进行比对,对匹配结果进行参数过滤:Area $\geq 80\ 000$,mzCloud Best Match或mzVault Best Match ≥ 90 。成分采用Pubchem数据库获得成分SDF结构参照范芳芳等^[11]方法利用里宾斯基规则(RO5)筛选参数^[12]:相对分子质量(MW) < 500 ,氢键供体数(Hdon) ≤ 5 ,氢键受体数量(Hacc) ≤ 10 ,脂水分配系数(lgP) ≤ 5 和可旋转键数(Rbon) ≤ 10 ,同时结合有效成分结合文献报道进行综合评估,符合条件的作为潜在活性成分。

2.5 寿胎丸/举元煎作用SA靶点预测 通过SwissTargetPrediction数据库(预测值 > 0)、BATMAN数据库(SCORE ≥ 20)结合文献预测寿胎丸/举元煎对SA病理环节靶点进行评估,构建寿胎丸/举元煎的GO及KEGG(方法同2.2项)差异化富集分析,通过Cytoscape构建预测网络。

2.6 寿胎丸/举元煎逆转SA大鼠妊娠结局的安胎差异机制

2.6.1 SA大鼠模型建立 根据阴道涂片选取动情期雌性大鼠与雄性大鼠1:1合笼,第2天行阴道镜检查见精虫记为妊娠第1天(1.0 dpc),建立妊娠模型。于7.0 dpc予以米非司酮(Ru486)灌胃(3.75 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)构建为SA模型^[13],所有动物实验设计和方案均获得成都中医药大学附属医院动物伦理委员会同意和批准(伦理批号2021DL-007)。

2.6.2 分组与干预处理 妊娠模型建立后,分为5组(空白组、模型组、寿胎丸组、举元煎组、地屈孕酮组)。自1.0 dpc开始给药灌胃,给药剂量成人(70 kg)和大鼠(0.2 kg)体表面积折算等效剂量法计算^[9],通过前期预实验筛选最优剂量为临床等效剂量10倍,对SA大鼠分别给予同单位寿胎丸最优剂量(3.21 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)及举元煎最优剂量(3.09 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)配方颗粒药液灌胃处理,地屈孕酮组予以地屈孕酮(3.02 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)灌胃处理^[14],空白组及模型组予以同等体积的0.9%氯化钠溶液进行灌胃处理,从1.0 dpc开始干预各给药组连续用药10 d。末次给药24 h后,处死大鼠并解剖分离各组孕鼠妊娠子宫,称质量并计算子宫脏器比,胚胎-蜕膜位置无菌剥离后,每只孕鼠取5个着床部位。一部分蜕膜组织用预冷的磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗干净后用移液枪吸取装入冻存管-80 $^{\circ}\text{C}$ 保存备用;取相同部位的另一部分蜕膜组织置于4%多聚甲醛溶液或2.5%戊酸乙二醛中固定备用。

2.6.3 胚胎丢失率等级评估 对大鼠子宫进行纵向解剖,并计算胚胎存活率和丢失率,根据赖裕玲等^[15]对子宫妊娠情况进行等级评估,每组胚胎丢失率=各组丢失胚胎数/(各组丢失胚胎数+各组存活胚胎数) $\times 100\%$ 。

2.6.4 苏木素-伊红(HE)染色研究子宫蜕膜病理改变 参照课题组前期方法^[16]进行检测(2.6.4至2.6.8项研究方法同),蜕膜组织于4%多聚甲醛液固定后,石蜡包埋、切片,制成4 μm 厚的组织病理切片,进行HE染色、封片,比较各组大鼠滋养层、蜕膜层组织形态学差异。

2.6.5 透射电镜(TEM)研究蜕膜超微结构 用锋利刀片切取目标病变部位蜕膜组织块约1 mm³,不超过米粒样大小,经2.5%中性戊二醛溶液前固定2 h,按照TEM标准步骤使用电子显微镜观察子宫内膜上皮细胞(EEC)层至基质层结构、调试电镜至图像清晰,采集需要的图像。

2.6.6 酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测外周血E₂、P及蜕膜组织匀浆ESR-1、PGR、IL-2、IL-4、IL-6、IL-18蛋白表达 按照ELISA试剂盒说明书进行操作,计算百分结合率,得出E₂、P、ESR-1、PGR、IL-2、IL-4、IL-6、IL-18浓度。

2.6.7 免疫组化(IHC)检测VEGF、Bcl-2表达 按实验步骤进行组织标本石蜡切片脱蜡至水、使用柠檬酸盐缓冲液抗原修复、阻断内源性过氧化物酶、血清封闭。滴加VEGF(1:400)、Bcl-2(1:200)一抗,4℃过夜;PBS洗3次,每次5 min;滴加二抗,37℃,30 min;PBS洗3次,每次5 min;再依次进行DAB显色、复染细胞核、脱水封片。使用显微摄像系统对切片进行图像采集,每张切片先于100倍下观察全部组织,再分别采集400倍显微图像(统一设置色温6 500,亮度40%。对比度-20%),共采集3张。使用Halo数据分析系统计算每张图像阳性面积占比。苏木素染细胞核为蓝色,DAB显出的阳性表达为棕黄色。

2.6.8 免疫荧光(IF)检测MMP-2、MMP-9、E-Cad表达 参照杨春荣^[17]IF方法进行检测,按实验步骤通过石蜡切片脱蜡至水、抗原修复、血清封闭。加入MMP-2、MMP-9(1:50)和E-Cad(1:100)一抗,4℃过夜;PBS洗3次,每次5 min;滴加二抗,37℃30 min;PBS洗3次,每次5 min;滴加DAPI,室温孵

育10 min;PBS洗3次,每次5 min;使用抗荧光衰减封片剂封片。使用显微摄像系统先于50倍下观察子宫组织整体,采集400倍个视野区3次。采用Image-J分析系统(V1.80)测定采集全部图像荧光强度及面积,并计算每张图像的平均荧光强度(MGV),以3张图像平均荧光强度计样本平均数。

2.7 统计学分析 使用SPSS V25.0软件对数据进行统计学分析,数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,各组样本间计量资料比较采用One-way ANOVA或Kruskal-Wallis检验,事后检验采用最小显著性差异法(LSD)或Tamhane's T2分析方法,计数资料采用卡方检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。生信分析结果根据富集值(Enrichment)、Count值、校正后P值(Q值)通过微生信平台和Graph Pad(V9.0)以条形图或气泡图形式输出。

3 结果

3.1 SA核心病理学环节筛选结果 本研究共获得SA作用靶点424个(检索时间2021年4月3日),通过GO/KEGG富集分析后(检索时间2021年4月4日)获得315条生物学过程、97条分子功能、96条细胞组分、103条相关信号通路。通过CNKI、PubMed、WOS数据库文献逐步筛选考证,确定SA核心病理学过程共4条,分别为细胞黏附(GO:0022407)、细胞死亡调控(GO:1904035)、炎症反应(GO:0050727)及血管生成(GO:0045765)的调控,见表1。根据PPI分析及C-ytoHubba分析结果,剔除文献报道中与SA无关联性靶点,最终获得SA核心靶点包括VEGF-A、IL-6、TNF、MMP-2、MMP-9等共计24个,信息列表见表2,SA病理调控网络详见图1和增强出版附加材料。

表1 SA核心病理生物学过程及解析表

Table 1 SA core pathobiological process and analysis table

GO号	SA病理环节	-lgQ	In/Term	对不良妊娠结局的影响	文献引证
0030155	细胞黏附调控	58.92	96/760	细胞黏附相关因子参与胚胎着床、蜕膜血管新生、滋养细胞侵入、子宫内膜上皮细胞与基质细胞重构等重要进程,细胞间黏附分子基因C469T多态性已明确与SA密切相关	[18-20]
0050727	炎症反应调控	39.65	59/394	炎症反应为母胎界面免疫调节的局部表现,固有免疫系统与特异性免疫系统的稳态失衡造成母胎界面炎症反应变化异常,不利于母胎界面交叉对话,进而导致SA的发生	[21-23]
0010942	细胞死亡正向调控	37.10	67/604	SA末端表型,受相关病理因素诱导后,细胞程序性死亡(PCD)失衡状态影响母胎界面蜕膜重建、血管生成、滋养层侵袭及免疫耐受平衡进而导致SA	[24-26]
0045765	血管生成调控	21.22	39/345	血管生成受母胎界面促血管生成因子、低氧诱导因子、转化生长因子与其抑素网络平衡调控。SA存在蜕膜血管减少、血管内皮细胞结构破坏等重要病理变化	[27-29]

3.2 寿胎丸、举元煎物质鉴定结果及活性成分筛选 通过LC-MS筛选,对寿胎丸、举元煎成分应用ADME性质及里宾斯基五规则进行评估,发现共同

活性成分10个,以黄酮类化合物居多,包括芹菜素、金雀异黄素、柚皮素、腺苷、阿魏酸等,共得到潜在寿胎丸特异活性成分13个,以有机酸类化合物居

表2 参与SA主要病理环节的核心靶点

Table 2 Core targets involved in main pathological links of SA

GC ID	Symbol	相关 SCORE	连接度	介度	紧密度	参与的SA病理环节	文献引证
07P022725	IL-6	6.94	22	0.047 8	0.923 1	①②③④	[22]
06P076864	TNF	6.71	19	0.024 0	0.827 6	①②③④	[13]
06P043770	VEGF-A	6.58	16	0.018 6	0.750 0	①④	[28]
01M206767	IL-10	6.28	21	0.039 5	0.888 9	①②③④	[21]
09P004985	JAK-2	6.19	11	0.005 7	0.648 6	①②③	[30]
11M112143	IL-18	5.10	12	0.001 0	0.666 7	①②	[23]
12M068154	IFNG	4.89	16	0.013 7	0.750 0	①②③	[35]
19M041301	TGF-β ₁	4.89	14	0.009 2	0.685 7	①	[31]
12P112418	PTPN-11	4.52	10	0.011 0	0.631 6	①	[32]
06P151656	ESR-1	4.07	4	0.000 4	0.545 5	②	[31]
02M112829	IL-1β	3.85	20	0.046 8	0.857 1	①②④	[33]
12P006786	CD4	3.53	14	0.007 5	0.705 9	①	[26]
04P073740	CXCL-8	2.88	15	0.008 4	0.727 3	①④	[34]
05P132673	IL-4	2.41	16	0.010 0	0.750 0	①④	[35]
17P034255	CCL-2	2.32	15	0.009 3	0.727 3	①③	[30]
20P046008	MMP-9	2.25	13	0.004 9	0.666 7	②③	[36]
16P055390	MMP-2	2.25	12	0.003 0	0.648 6	①③	[36]
17M042313	STAT-3	2.16	23	0.075 9	0.960 0	④	[37]
06P076821	HLA-A	2.08	2	0.000 0	0.470 6	①	[38]
04M122451	IL-2	2.01	16	0.050 8	0.750 0	①②	[39]
03P159988	IL-12A	1.97	11	0.002 8	0.648 6	①③	[40]
02M190908	STAT-1	1.33	15	0.056 6	0.727 3	④	[41]
04P122826	FGF-2	1.29	14	0.011 0	0.685 7	④	[42]
12P057101	IL23-A	1.24	12	0.009 4	0.666 7	①②	[43]
11P018449	SAA-1	0.98	9	0.000 0	0.600 0	①②	[44]

注:①细胞黏附调控(GO:0022407);②细胞死亡正向调控(GO:1904035);③炎症反应调控(GO:0050727);④血管生成调控(GO:0045765)

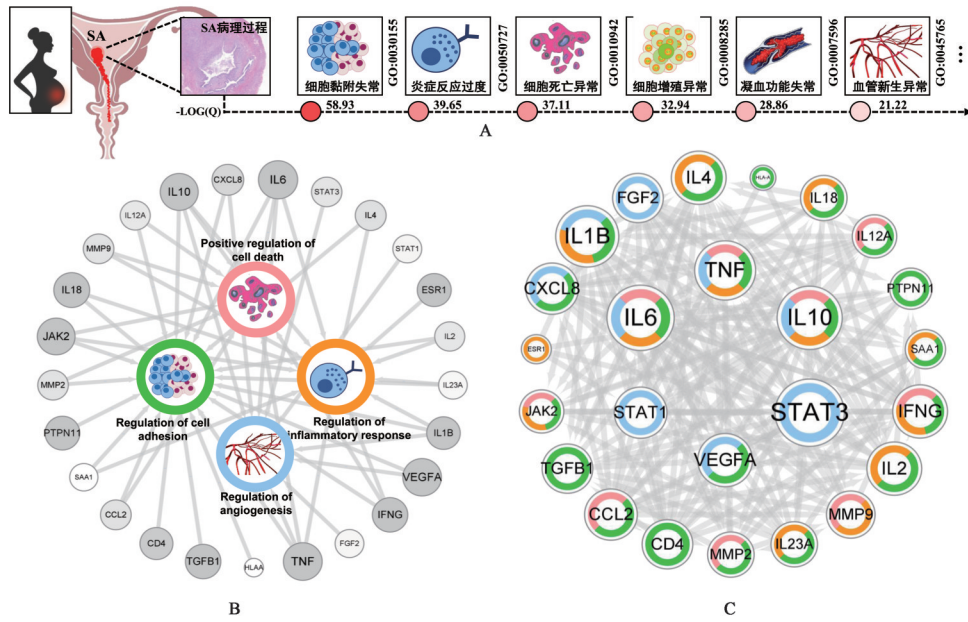
多,包括异鼠李素、槲皮素、杜鹃花酸、L-正亮氨酸、D-(-)-奎宁酸、2-羟基肉桂酸等;健脾安胎代表方举元煎特异活性成分14个,以黄酮类化合物居多,包括白杨素、高良姜素、3,4-二甲氧基肉桂酸、3,7,4'-三羟基黄酮、甘草查尔酮A等,见表3和增强出版附加材料。

3.3 寿胎丸/举元煎活性成分对SA病理环节的预测调控网络 选取寿胎丸与举元煎的特异活性成分,通过BATMAN数据库(检索时间2021年4月22日)、SwissPredictionTarget数据库(检索时间2021年4月23日)结合文献报道分别预测寿胎丸、举元煎作用的核心差异靶点、调控主要的病理过程,绘制方剂-成分-靶点网络框架;通过BATMAN、SwissPredictionTarget数据库预测发现,寿胎丸中13

个潜在成分可预测累计890个靶点,与SA靶点交集为70个靶点,举元煎中14个特异成分可预测累计428个靶点,与SA靶点交集为59个靶点;寿胎丸与举元煎共同10个潜在成分累计270靶点,与SA靶点交集为38个靶点,构健脾、补肾生物学作用差异网络,以上结果证明寿胎丸、举元煎均参与细胞黏附、炎症反应、细胞凋亡、血管生成等过程治疗SA,富集值上举元煎对炎症反应(GO:0050727)的调控远高于寿胎丸,其余富集值差异较少见增强出版附加材料,需动物实验进一步验证与讨论。

3.4 寿胎丸、举元煎可逆转SA模型大鼠病理进程的实验结果

3.4.1 对妊娠丢失率的影响 与空白组比较,模型组大鼠妊娠丢失率显著($P<0.01$),与模型组比较,寿



注:A.SA涉及的主要病理学过程;B.SA靶点-病理过程网络调控图(节点大小代表SA-Score相关性评分,节点越大,相关性越强);C.SA病理学靶点蛋白互作网络[节点大小代表度(Degree)值,节点越大,度值越大],C中各靶点不同颜色代表不同参与的SA病理学过程,与B图病理学过程颜色相一致

图1 SA靶点调控病理网络

Fig. 1 Network diagram of SA target regulating pathology

胎丸组、举元煎组、地屈孕酮组大鼠妊娠丢失率均明显下降($P < 0.01$),其中寿胎丸组、地屈孕酮组与举元煎组比较数值略低,但差异无统计学意义。在子宫脏器比研究中,与空白组比较,模型组大鼠子宫脏器比明显下降($P < 0.05$),与模型组比较,寿胎丸组、举元煎组、地屈孕酮组大鼠子宫脏器比均明显提高($P < 0.05, P < 0.01$),寿胎丸组、地屈孕酮组总体疗效略优于举元煎组。见表4。

3.4.2 对SA大鼠蜕膜血供及细胞微观结构的影响

空白组大鼠蜕膜组织的细胞质染色均匀,细胞界限清晰,可见滋养层细胞(TC)排列紧密、血管丰富。模型组大鼠子宫内膜蜕膜样变,蜕膜细胞变性、失去细胞间连接、部分细胞坏死、间质血管明显减少、细胞形态排列紊乱;与空白组比较,模型组大鼠蜕膜组织在微观结构下可见线粒体膨胀坏死、内质网增粗、有大面积细胞凋亡及坏死情况。寿胎丸、举元煎组、地屈孕酮组蜕膜组织细胞排列紧密、腺体形态完整、间质细胞排列规则、结构清晰、胞质染色均匀、血管生长良好、丰富,微观结构下仍存在内质网增粗、线粒体膨胀等情况,但情况相比模型组有明显好转,地屈孕酮组脂滴增加。寿胎丸、举元煎组、地屈孕酮组蜕膜和绒毛形态均成不同程度改变,血管数量增多,趋向空白组。以上结果证实寿胎丸、举元煎均在一定程度上可逆转SA大鼠蜕膜

组织细胞黏附、连结、程序性细胞死亡以及血管生成等病理环节,见图2。选择空白组、模型组、寿胎丸组、举元煎组进行后续机制比较分析。

3.4.3 对E₂、孕酮及其受体的表达影响 与空白组比较,模型组大鼠外周血E₂、孕酮以及蜕膜组织ESR-1、PGR表达均显著减弱($P < 0.01$),D二聚体显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,寿胎丸组、举元煎组外周血E₂、孕酮表达以及蜕膜组织ESR-1、PGR的表达均显著上调($P < 0.05, P < 0.01$),寿胎丸组D二聚体明显下调($P < 0.05$),而举元煎组差异无统计学意义。见表5。

3.4.4 对MMP-2、MMP-9、Bcl-2、E-Cad、VEGF的表达影响 通过IF及IHC检测显示,与空白组比较,模型组MMP-2($P < 0.05$)、MMP-9($P < 0.01$)、E-Cad($P < 0.01$)蛋白相对表达均明显上调,而Bcl-2、VEGF均显著下调($P < 0.01$);与模型组比较,寿胎丸组、举元煎组MMP-2、MMP-9蛋白表达均明显降低($P < 0.05, P < 0.01$),而Bcl-2表达均明显增加($P < 0.05$);在E-Cad蛋白变化上,相比模型组举元煎组明显(下调 $P < 0.05$),寿胎丸组差异无统计学意义;在VEGF蛋白表达上,相比模型组寿胎丸组上调明显($P < 0.05$),举元煎组差异无统计学意义。见表6和图3。

3.4.5 对IL-2、IL-4、IL-6、IL-18的蛋白表达影响 通过ELISA检测显示,与空白组比较,模型组

表3 寿胎丸/举元煎差异活性成分信息

Table 3 Information list of specific active ingredients of Shoutaiwan/Juyuanjian

序号	CAS号	活性成分		分子结构	m/z	t _R /min	Area 对数	归属 方剂	离子模式
		中文	英文						
1	480-19-3	异鼠李素	isorhamnetin	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	340.23	6.99	6.97	寿胎丸	[M+H] ⁺
2	117-39-5	槲皮素	quercetin	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	303.05	5.67	6.73	寿胎丸	[M+H] ⁺
3	123-99-9	杜鹃花酸	azelaic acid	C ₉ H ₁₆ O ₄	187.09	5.47	8.45	寿胎丸	[M-H] ⁻
4	327-57-1	L-正亮氨酸	L-norleucine	C ₆ H ₁₃ NO ₂	132.10	1.47	7.52	寿胎丸	[M+H] ⁺
5	36413-60-2	D-(-)-奎宁酸	D-(-)-quinic acid	C ₇ H ₁₂ O ₆	191.05	3.75	7.93	寿胎丸	[M-H] ⁻
6	14375-45-2	(±)-脱落酸	(±)-abscisic acid	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	263.13	6.16	7.49	寿胎丸	[M-H] ⁻
7	14641-93-1	α-乳糖	α-lactose	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	387.11	0.84	9.02	寿胎丸	[M-H] ⁻
8	451-13-8	2,5-二羟苯乙酸	homogentisic acid	C ₈ H ₈ O ₄	167.03	2.97	6.87	寿胎丸	[M-H] ⁻
9	39524-08-8	川续断皂苷VI	asperosaponin VI	C ₄₇ H ₇₆ O ₁₈	973.50	6.22	8.76	寿胎丸	[M-H] ⁻
10	23627-87-4	三叶豆苷	trifolin	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	447.09	4.96	8.06	寿胎丸	[M-H] ⁻
11	905-99-7	隐绿原酸	cryptochlorogenic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	176.04	3.81	9.04	寿胎丸	[M-H] ⁻
12	614-60-8	2-羟基肉桂酸	2-hydroxycinnamic acid	C ₉ H ₈ O ₃	117.03	4.81	8.88	寿胎丸	[M-H] ⁻
13	469-83-0	咖啡醇	catechin	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	291.86	4.94	6.67	寿胎丸	[M+H] ⁺
14	480-40-0	白杨素	chrysin	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	255.06	4.42	7.23	举元煎	[M+H] ⁺
15	6665-74-3	高良姜素	galangin	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	271.06	5.25	7.34	举元煎	[M+H] ⁺
16	2316-26-9	3,4-二甲氧基肉桂酸	3,4-dimethyl-caffeic acid	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	190.06	5.94	7.86	举元煎	[M+H] ⁺
17	21913-99-5	3,4',7-三羟基黄酮	3',4',7-trihydroxyflavone	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	273.07	4.67	7.07	举元煎	[M+H] ⁺
18	58749-22-7	甘草查尔酮A	licochalcone A	C ₂₁ H ₂₂ O ₄	339.16	8.91	7.71	举元煎	[M+H] ⁺
19	530-59-6	白芥子酸	sinapinic acid	C ₁₁ H ₁₂ O ₅	175.04	3.84	6.71	举元煎	[M+H] ⁺
20	35825-57-1	隐丹参酮	cryptotanshinone	C ₁₉ H ₂₀ O ₃	297.15	10.67	6.43	举元煎	[M+H] ⁺
21	961-29-5	异甘草素	isoliquiritigenin	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	255.07	6.14	9.40	举元煎	[M-H] ⁻
22	92-61-5	东莨菪内酯	scopoletin	C ₁₀ H ₈ O ₄	191.03	4.94	7.03	举元煎	[M-H] ⁻
23	548-77-6	鸢尾黄素	tectorigenin	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	269.04	7.09	7.66	举元煎	[M+H] ⁺
24	1076-38-6	4-羟基香豆素	4-hydroxycoumarin	C ₉ H ₆ O ₃	163.04	5.10	7.12	举元煎	[M-H] ⁻
25	80952-71-2	人参皂苷R-RH1	20(R)-ginsenoside Rh ₁	C ₃₆ H ₆₂ O ₉	683.44	6.89	7.91	举元煎	[M+H] ⁺
26	84687-43-4	黄芪甲苷IV	astragaloside IV	C ₄₁ H ₆₈ O ₁₄	829.46	7.07	8.31	举元煎	[M+H] ⁺
27	73069-13-3	白术内酯I	atractylenolide I	C ₁₅ H ₁₈ O ₂	231.14	10.84	6.45	举元煎	[M+H] ⁺

表4 各组大鼠妊娠丢失率、体质量、子宫重量及子宫脏器比表达 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

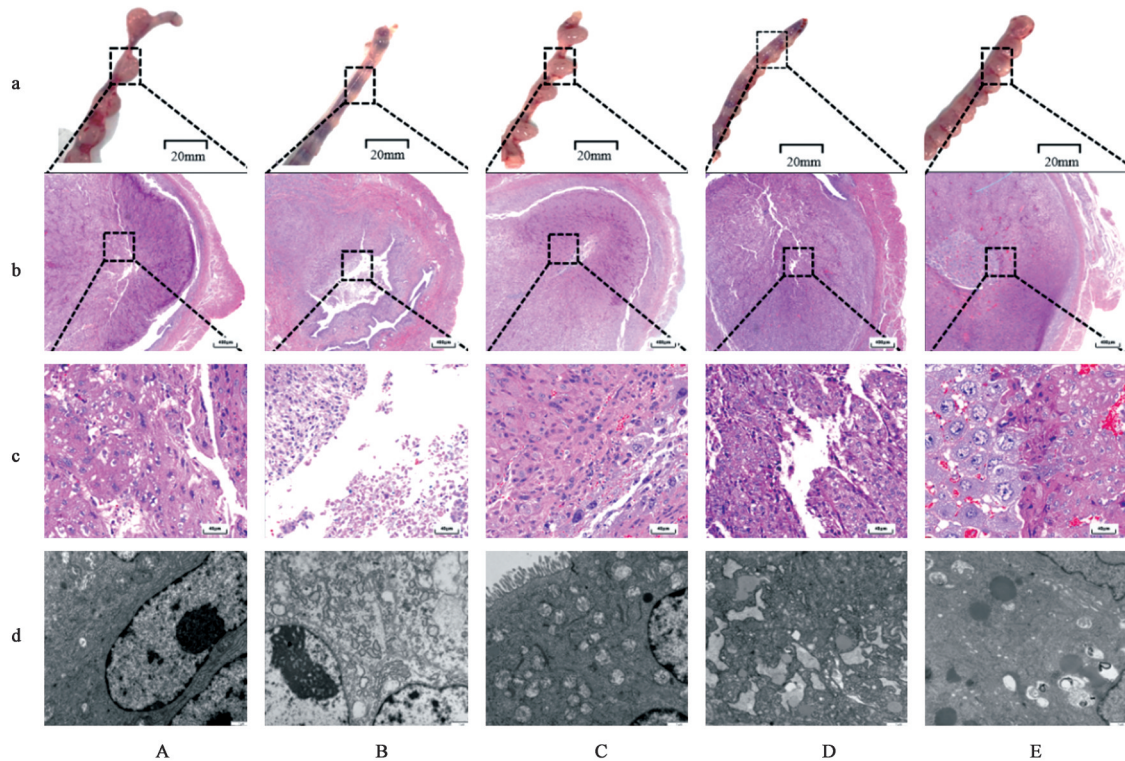
Table 4 Expression of pregnancy loss rate, body mass, ratio of uterine weight and uterine organ of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	各组妊娠丢失率/%	入组体质量/g	处死体质量/g	子宫湿重/g	子宫脏器比/%
空白组		2.59(3/116) ²⁾	203.76±15.17	301.83±12.01	2.85±0.51 ²⁾	0.94±0.16 ²⁾
模型组	0.003 75	84.13(106/126) ⁴⁾	207.04±16.44	300.17±16.42	1.63±0.25 ⁴⁾	0.55±0.11 ⁴⁾
寿胎丸组	3.21	26.47(27/103) ^{2,4)}	199.42±14.03	299.67±12.32	2.35±0.49 ^{2,3)}	0.79±0.17 ^{2,3)}
举元煎组	3.09	37.84(42/111) ^{2,4)}	203.02±18.33	300.83±13.42	2.22±0.40 ^{1,3)}	0.74±0.11 ^{1,3)}
地屈孕酮组	0.003 02	21.66(28/121) ^{2,4)}	197.33±9.97	301.17±12.42	2.42±0.57 ²⁾	0.80±0.19 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01,与空白组比较³⁾P<0.05,⁴⁾P<0.01(表5-表7同)

子宫组织 IL-2 与 IL-6 的蛋白表达均显著上调 ($P < 0.01$), IL-4 蛋白表达明显下调 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 寿胎丸组、举元煎组可明显下调 SA 大鼠 IL-2、

IL-6 蛋白表达 ($P < 0.05, P < 0.01$), 同时上调 IL-4 蛋白表达 ($P < 0.05, P < 0.01$), 从趋势来看, 寿胎丸组在 IL-2 与 IL-6 的蛋白表达值比举元煎组更接近空白



注:A.空白组;B.模型组;C.寿胎丸组;D.举元煎组;E.地屈孕酮组;a.子宫外观(左侧);b.子宫蜕膜光学下形态(HE,×50);c.宫蜕膜光学下形态(HE,×400);d.子宫蜕膜TEM下微观结构(TEM,×25 000)

图2 各组大鼠子宫外观、蜕膜形态、蜕膜微观结构

Fig. 2 Appearance of uterus, decidua morphology, and decidua microstructure of rats in each group

表5 各组大鼠外周血D2聚体、雌孕激素以及蜕膜组织受体功能表达($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 5 Expression of D2 polymer, estrogen, progesterone and decidua tissue receptor in peripheral blood of rats in each group ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	E ₂ /ng·L ⁻¹	孕酮/μg·L ⁻¹	ESR-1/ng·L ⁻¹	PGR/ng·L ⁻¹	D二聚体/μg·L ⁻¹
空白组		67.63±4.48 ²⁾	5.18±0.45 ²⁾	141.17±20.07 ²⁾	144.87±21.99 ²⁾	154.76±45.57 ²⁾
模型组	0.037 5	23.63±1.00 ⁴⁾	3.76±0.94 ⁴⁾	33.59±24.13 ⁴⁾	51.31±33.36 ⁴⁾	245.88±14.09 ⁴⁾
寿胎丸组	3.21	41.62±17.72 ^{2) 4)}	4.69±0.67 ¹⁾	127.62±47.32 ²⁾	119.45±32.85 ²⁾	175.2±57.92 ¹⁾
举元煎组	3.09	37.70±11.34 ^{1) 4)}	4.01±0.40 ⁴⁾	99.36±50.21 ²⁾	104.76±55.78 ¹⁾	222.55±41.63 ³⁾

表6 各组大鼠蜕膜组织MMP-2、MMP-9、Bcl-2、E-Cad、VEGF蛋白相对表达($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 6 Relative expression of MMP-2, MMP-9, Bcl-2, E-Cad and VEGF in decidua of rats in each group ($\bar{x}\pm s, n=6$) %

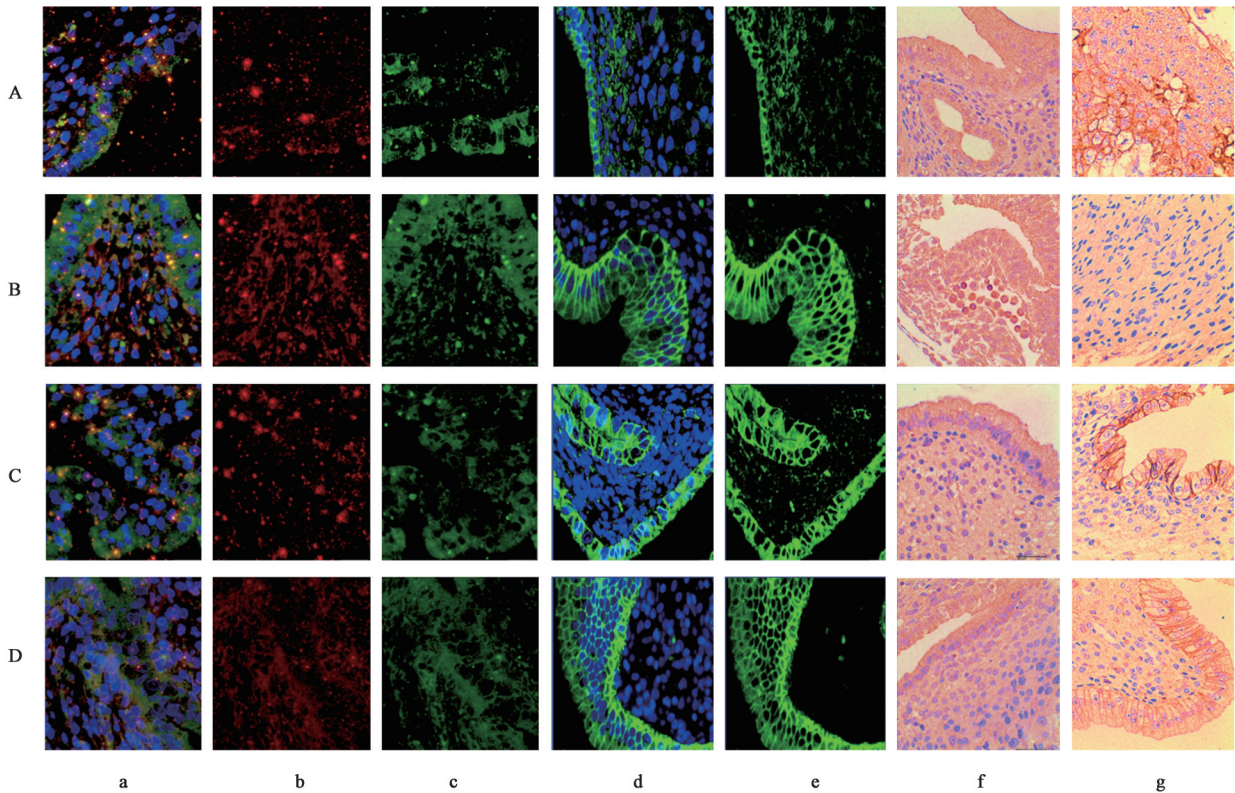
组别	剂量/g·kg ⁻¹	MMP-2	MMP-9	E-Cad	Bcl-2	VEGF
空白组		21.65±2.39 ²⁾	18.9±1.52 ²⁾	30.53±5.14 ²⁾	7.22±4.71 ²⁾	2.59±1.49 ²⁾
模型组	0.037 5	30.08±3.54 ³⁾	27.56±4.43 ⁴⁾	40.02±6.23 ⁴⁾	1.21±1.16 ⁴⁾	0.40±0.21 ⁴⁾
寿胎丸组	3.21	24.67±5.23 ¹⁾	22.45±3.43 ¹⁾	33.68±6.23	5.69±4.26 ¹⁾	1.86±1.23 ¹⁾
举元煎组	3.09	22.98±4.56 ²⁾	22.07±4.02 ¹⁾	31.47±4.47 ¹⁾	6.53±3.00 ¹⁾	1.30±0.35 ³⁾

组,而举元煎组在IL-4的表达相比寿胎丸组更接近空白组;各组IL-18表达中,虽然模型组相比空白组、寿胎丸组、举元煎组有上调趋势,但差异无统计学意义。见表7。

4 讨论

SA属于中医“胎动不安”“胎漏”等范畴,在临

床上多以“健脾法”“补肾法”联合使用,其安胎疗效在既往研究中获得诸多报道^[3-7]。但不同学派对脾、肾在安胎中的定位认识有所差异,如国家名中医尤昭玲教授提出先补肾重在“扎寨”、后健脾重在“安营”的安胎时空功能差异^[6,45],但缺乏生物学基础证据。近年来有学者提出利用网络药理学方法探索



注: A. 空白组; B. 模型组; C. 寿胎丸组; D. 举元煎组; a, d. MERGE (IF, $\times 400$); b. MMP-2 (红色, IF, $\times 400$); c. MMP-9 (绿色, IF, $\times 400$); d, e. E-Cad (绿色) 蛋白, DAPI (蓝色) (IF, $\times 400$); f. Bcl-2 (棕色) 蛋白 (IHC, $\times 400$); g. VEGF (棕色) 蛋白 (IHC, $\times 400$)

图3 各组大鼠子宫组织SA病理相关蛋白定位表达

Fig. 3 Immunohistochemical map of uterine appearance, decidua morphology, decidua microstructure and related proteins of rats in each group

表7 各组大鼠蜕膜组织IL-2、IL-4、IL-6、IL-18的蛋白表达 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/g · kg ⁻¹	IL-2	IL-4	IL-6	IL-18
空白组		49.44 ± 12.91 ³⁾	7.07 ± 3.29 ¹⁾	113.48 ± 42.28 ²⁾	28.55 ± 8.20
模型组	0.037 5	122.3 ± 10.32 ⁴⁾	2.25 ± 0.66 ⁴⁾	178.67 ± 32.70 ⁴⁾	42.32 ± 21.81
寿胎丸组	3.21	63.78 ± 26.15 ²⁾	5.22 ± 1.78 ¹⁾	122.70 ± 23.01 ²⁾	28.37 ± 7.29
举元煎组	3.09	93.12 ± 32.20 ^{1) 4)}	4.15 ± 1.77 ³⁾	136.94 ± 28.09 ¹⁾	35.64 ± 27.31

“同病异治”研究^[46],但其传统研究模式目前存在一定争议:①陈健等^[47]认为物质基础筛选不应该单纯依赖中药数据库,大部分数据库中既无成分含量占比,也易与药物实际成分不符,复方组成并非数据库中单药成分简单叠加,诸多成分缺乏的调控靶点阈值缺乏证据出处;②ZENG等^[8]认为传统网药“药物-疾病”靶点交集方式如过于简易、数据来源缺乏引证,既易造成核心病理靶点丢失,也易忽略中药调控病理演进过程;③课题组前期数据挖掘时发现较多数据库收录靶点与目标疾病关联缺乏临床或实验报道证据支持,与其检索策略算法局限性相关,单纯的靶点并集与交集均存在假阴性/阳性可能。因此,基于以上问题,本研究使用了整合药理

学方法,通过 GeneCards 联合 GO 数据库发现 SA 相关生物学过程有 315 条,利用二次文献引证筛选其核心病理学过程涉及细胞黏附、细胞死亡、炎症反应、血管生成四大类型,进而以此为切入点,应用 LC-MS 技术、网络分析方法及实验验证初步探索补肾法代表方寿胎丸与健脾法代表方举元煎的“同病异治”安胎机制。

4.1 健脾、补肾安胎法的共性机制逆转细胞死亡、过度炎症病理状态 从本次综合药理学研究结果证实,寿胎丸与举元煎均能够逆转 SA 不同病理学环节达到安胎之用。寿胎丸、举元煎均可下调 SA 大鼠 MMP-2、MMP-9、IL-2、IL-6 等表达,上调 ESR-1、PGR、IL-4、Bcl-2 等表达。在 PCD 中,细胞凋

亡在SA作用有大量研究报道,已证实凋亡蛋白Bcl-2家族、Fas/FasL通路、p53以及含胱天蛋白酶(Caspase)与SA有密切关系,在胚胎着床、胎盘的发育老化以及胎儿的生长发育中具关键平衡意义^[24-26]。妊娠过程被认为是一种同种异体移植过程,妊娠初期时,胚泡附着于EEC,随后逐步形成的胎盘涉及滋养层侵入蜕膜的相关结构分解和重组。植入和早期胎盘形成的阶段类似于组织损伤和随后修复的过程,其中间产生剧烈的炎症波动,因此母胎界面抗炎与促炎形成的免疫稳态如辅助性T淋巴细胞(Th)1/Th2、调节性T细胞(Treg)/Th17系统平衡破坏被认为是SA发生的关键节点,SA大鼠模型IL-2、IL-6含量升高、IL-4含量降低,代表着母胎界面炎症平衡被破坏^[21]。本研究发现寿胎丸、举元煎均可逆转Bcl-2遏制细胞凋亡病理状态,恢复正常炎症免疫状态。说明2种治法均参与炎症反应转换、细胞死亡等生物学过程影响SA大鼠子宫内膜蜕膜膜化、滋养层侵袭的调控力度进而安胎。

4.2 健脾、补肾安胎法的差异机制补肾安胎法可能长于调控血管生成,而健脾安胎法长于调控细胞黏附。寿胎丸与举元煎虽均能逆转SA部分病理学状态,但在Ru486诱导的SA总体疗效方面,寿胎丸总体疗效略优于健脾法,证实了“肾主生殖”理论的优势主导型。本结果与宁艳等^[48]结果一致,通过健脾

补肾法进行拆方、合方安胎实验研究,认为补肾药在防治流产过程中起主导作用。此外,本研究进一步阐释了健脾、补肾法的具体生物学异同及相互作用,明晰补肾、健脾安胎法逆转SA病理的作用差异性。

“胞络”出自《黄帝内经·素问·奇病论》:“人有重身,九月而膺……胞之络脉绝也……胞络者系于肾”。胞络乃胞宫之络脉,为运气血之路,纵横交错,网络周身,无处不至。辛明蔚等^[49]认为胞络为胞宫之脉络与微血管类似,见图4;方毅等^[50]认为胞络络体细小迂曲,与肾气相通,“久病及肾”进而发展至“久病入络”造成胞络络气郁滞、瘀阻、绌急、瘀塞、损伤甚至络息成积以及络虚不荣,而肾虚则自然无以维系络脉,使胎无所固。本次研究发现寿胎丸调控血管生成(VEGF表达)优于举元煎,VEGF参与蜕膜血管生成级联反应过程,增加微血管的通透性并与血管内皮细胞受体(VEGF-R)特异性地结合,促进血管内皮细胞的增殖和分裂,进而导致新生血管的生成,影响子宫内膜的蜕膜转换,对妊娠的持续生长具有重要意义^[27-29]。寿胎丸始载于张锡纯《医学衷中参西录》所创,以补肾固冲、养血安胎之功,为系固胞络安胎法代表方,实验结果揭示寿胎丸关键成分在系、固胞宫及血管调控可能起关键生物学作用,与“胞络”理论相契合。

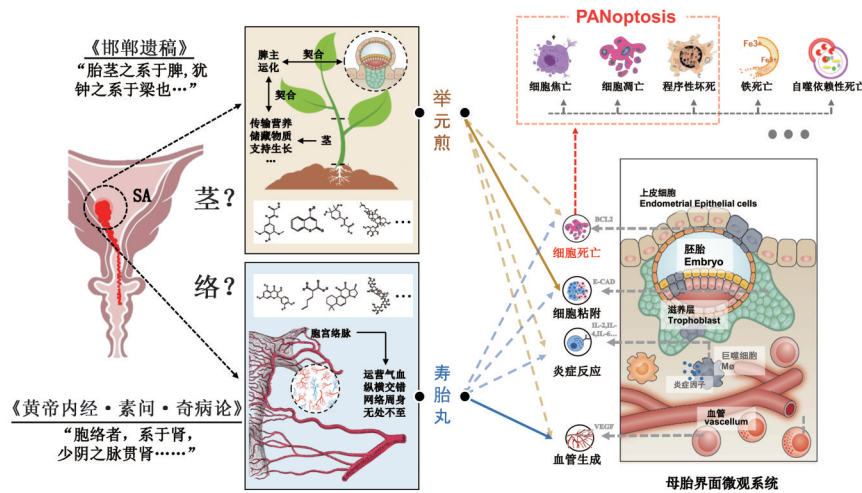


图4 寿胎丸、举元煎逆转蜕膜SA病理环节的安胎差异机制及未来研究趋势

Fig. 4 Differential mechanism of tocolysis and future research trends in reversal of pathological link of decidua SA by Shoutaiwan and Juyuanjian

“胎茎”出自赵献可《邯郸遗稿》,《中华词典》对“茎”的定义为“由胚芽发展而成,下部连根,上部连叶-花-果实……茎能输送……营养到植物体各部分”,具有储藏、传输、光合、支撑、支持生长之用。而脾主“运化传导精微物质吸收传输至全身”功能,

胚膜滋养层与内膜蜕膜联合部分(人体妊娠12~14周发展至胎盘),逐渐形成传输母体营养、合成、储存、防御、支持生长的功能^[3],与“茎”“脾”在功能描述上具有一定契合性。本次研究发现举元煎调控细胞黏附(E-Cad表达)相关作用优于寿胎丸:细胞

黏附以不同的方式连接细胞并可以参与信号转导用于细胞检测和响应周围环境的变化,对妊娠信号传递具有重要意义,E-Cad表达的与细胞间相互聚集和黏附能力的减弱、滋养层细胞浸润、迁移有密切关系。SA模型大鼠上蜕膜细胞胞膜上E-Cad的表达降低,即造成了E-Cad依赖性的上皮之间的黏附疏松,也导致了EEC其相连接的细胞骨架发生结构等方面的变化,子宫内膜蜕膜化能力降低,减少了母胎界面交叉对话机会,最终导致SA的发生^[18-20]。举元煎出自《景岳全书·卷五十一》,主益气升阳,治气虚下陷胎动不安甚滑胎者,脾在五行为土,生发万物,胚胎作为种子,植于胞宫,赖土之性生长发育。本次实验结果可阐释举元煎关键成分“胎茎系脾”的部分功能,本实验研究结果与网络分析差异并不一致,且健脾法是否能对母-胎联合部分具有直接调控作用本实验尚未证实。

4.3 寿胎丸、举元煎安胎的Q-Marker差异识别

2016年刘昌孝院士提出中药质量标志物(Q-Marker)科学概念,对中药质量发展、配伍意义、机制深入挖掘中具有重大意义^[51]。本研究根据Q-Marker“五原则”即有效性、特有性、传递与溯源、可测性和处方配伍的基本思路方法、研究路径进行初步筛选^[52],基于LC-MS结果、“成分-效应”网络拓扑分析参数及已发表文献建立安胎关键成分识别方法,结果提示寿胎丸逆转SA病理的关键Q-Marker可能为寿胎丸中杜鹃花酸、甲亮氨酸、异鼠李素、乳糖等,举元煎逆转SA病理的关键Q-Marker可能为3,4-二甲氧基肉桂酸、3,4',7-三羟基黄烷酮、白芥子酸等(参数详见增强出版附加材料)。本研究结果初步为安胎药物不同治法的质量控制建立及Q-Marker筛选提供参考。

4.4 研究不足与展望 本研究在两方面具有局限性:其一,未考虑方-证多组学联合网络。寿胎丸与举元煎所治疗的自然流产的证型不一致,不同的证型之间相关基因组、蛋白组、代谢物组网络既有差异也有交叉,在本次动物模型的差异研究不能完全反映药物作用于实际人体中相关证型情况,这也是目前网络药理学研究存在的主要问题,因此研究结果在阐释“胎茎系脾”“胞络系肾”理论和临床指导意义有一定局限性^[53];其二,网络预测结果中富集值与实际结果并不匹配,网络分析结果提示健脾中药在调节炎症反应方面更具优势,1990年代沈自尹等^[54]通过实验证实健脾药是对免疫系统的直接作用,而补肾药是先作用于神经内分泌系统,进而间

接影响免疫系统。但实验结果分析提示,2种治法在调节SA蜕膜组织炎症相关因子差异不大,补肾法似乎与血管调控过程更为密切,因此课题组猜测,除上述方-证网络因素以外,还需考虑复方在动物体内代谢作用以及细胞时空改变等生物学复杂问题,例如口服不同配伍的复方后,经过胃肠水解及菌群相关作用后的有效中药成分,其在门静脉血(吸收入血)、肝脏(主要代谢)和全身血(输送至身体各脏器)的原形成分暴露量和代谢产物的种类及数量区别至今尚未研究明晰^[55],因此未考虑证型、治法代谢成分活性程度的强弱改变是目前网络分析的最大瓶颈,同时统计学差异并不能完全代表生物学作用差异,仍然需要从多环节论证。

此外,母胎界面病理状态PCD呈现多种形式,并非只有细胞凋亡。课题组从本研究中结合前沿报道发现蜕膜组织存在细胞焦亡^[56]、自噬、程序性坏死、铁死亡^[15]等PCD同样参与寿胎丸、举元煎的安胎调控模式,早期妊娠中胚胎发育与肿瘤发生时间、空间发展规律高度契合^[57],单一研究某一类PCD形态对中医药机制突破具有局限性,因此“泛凋亡(PANoptosis)”模式^[58]可能是安胎机制研究的下一步重要切入点。同时在后续研究中,笔者猜测在同单位方剂干预作用下,健脾与补肾法合用是否优于单用补肾或者健脾呢。

综上,本研究通过网络预测结合动物实验研究,发现健脾、补肾法治疗SA依靠不同关键成分影响不同靶标形成的复杂网络机制,其结果阐释部分“胎茎系脾”“胞络系肾”生物学基础,但同时本研究也缺乏病证结合、代谢方-证探索,因此针对以上问题与发现,课题组进一步研究思考与规划:①基于“君-臣-佐-使”对寿胎丸、举元煎生物学作用预测进行网络加权^[59];②寿胎丸、举元煎如何各自影响的SA蜕膜细胞空间结构^[60];③脾虚、肾虚型SA各自的证候基因-蛋白-代谢组差异网络如何,寿胎丸、举元煎对不同证型SA作用差异如何;④SA-细胞程序性死亡中死亡方式如何转换?寿胎丸、举元煎对其PCD网络调控模式是什么?本实验乃过渡性研究,为后续的健脾补肾协同效应、中医方证代谢组、时空组学研究提供研究方向和明确研究思路,同时亦为生殖系统新药研发提供重要切入点。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 《自然流产诊治中国专家共识》编写组. 自然流产诊

- 治中国专家共识(2020年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-1090.
- [2] RAI R, REGAN L. Recurrent miscarriage[J]. Lancet, 2006, 368(9535): 601-611.
- [3] 谈勇. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 154
- [4] CHAN D, CHEUNG K W, KO J, et al. Use of oral progestogen in women with threatened miscarriage in the first trimester: A randomized double-blind controlled trial [J]. Hum Reprod, 2021, 36 (3) : 587-595.
- [5] 刘燕, 曹秋雨, 邵芷若, 等. 寿胎丸化裁联合西药治疗复发性流产 Meta 分析[J]. 新中医, 2020, 52(2) : 10-14.
- [6] 曾倩, 尤昭玲, 章刚, 等. 衷中参西论尤氏种子安胎法[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1): 147-149.
- [7] 张佳缘, 夏宛廷, 黄金珠, 等. 674例早期先兆流产患者孕产史中医证型与疗效及安胎切入时机的相关性研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(10): 2452-2454.
- [8] ZENG P, YI Y, SU H F, et al. Key phytochemicals and biological functions of chuanxiong rhizoma against ischemic stroke: A network pharmacology and experimental assessment[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 758049.
- [9] 李焱, 陈学进. 医学实验动物学[M]. 上海: 上海交通大学出版社, 2021: 135-138.
- [10] FISHILEVICH S, NUDEL R, RAPPAPORT N, et al. GeneHancer: Genome-wide integration of enhancers and target genes in GeneCards[J]. Database (Oxford), 2017, doi:10. 1093/database/bax028.
- [11] 范芳芳, 张雯, 余羊羊, 等. 基于网络药理学的藏药红景天功效关联性质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2021, 52(22): 6911-6922.
- [12] LIPINSKI C A. Rule of five in 2015 and beyond: Target and ligand structural limitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2016, 101: 34-41.
- [13] 邹剑芬, 冉添福, 高愉婷, 等. 泰山磐石散对流产模型大鼠母胎界面NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α 表达情况的影响[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(7): 1303-1307.
- [14] 马丽亚, 张大伟, 张颖, 等. 庞氏安胎汤对先兆流产大鼠血清免疫因子及激素水平的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(2): 159-162.
- [15] 赖裕玲, 张莹轩, 曾丽华, 等. 减味寿胎丸对流产模型大鼠子宫蜕膜脂质过氧化及铁死亡蛋白表达的影响[J]. 中医杂志, 2021, 62(21): 1917-1922, 1929.
- [16] 严莉, 郭珮, 周航, 等. 基于Ang/Tie-2信号通路研究补肾活血方导法调控大鼠种植窗期子宫组织血管生成的助孕机制[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(6): 1862-1870.
- [17] 杨春荣. 补肾安胎冲剂对大鼠骨髓来源EPCs细胞增殖、迁移和分化的影响及其治疗肾虚型早期先兆流产的临床观察[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- [18] ZHENG X, SUN Y, ZHANG H, et al. Prospective study evaluating the effect of mifepristone on E-cadherin expression in villi in early pregnancy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 194: 115-118.
- [19] ELSALAM S A, MANSOR A E, SARHAN M H, et al. Evaluation of Apoptosis, proliferation, and adhesion molecule expression in trophoblastic tissue of women with recurrent spontaneous abortion and infected with toxoplasma gondii[J]. Int J Gynecol Pathol, 2021, 40(2): 124-133.
- [20] 李晶晶. Talin1/miR-1285-3p/PIPK1信号轴通过PI3K/Akt通路调控子宫内膜粘附作用的分子机制研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [21] BLOIS S M, FREITAG N, TIRADO-GONZÁLEZ I, et al. NK cell-derived IL-10 is critical for DC-NK cell dialogue at the maternal-fetal interface [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2189.
- [22] FEDORKA C E, SCOGGIN K E, EL-SHEIKH ALI H, et al. Interleukin-6 pathobiology in equine placental infection [J]. Am J Reprod Immunol, 2021, 85 (5) : e13363.
- [23] LÖB S, OCHMANN B, MA Z, et al. The role of Interleukin-18 in recurrent early pregnancy loss [J]. J Reprod Immunol, 2021, 148: 103432.
- [24] SU Y, XU J, GAO R, et al. The Circ-CYP24A1-miR-224-PRLR axis impairs cell proliferation and apoptosis in recurrent miscarriage [J]. Front Physiol, 2022, 13: 778116.
- [25] DEFTEREOU T E, TSOLOU A, LIBERIS A, et al. Differential apoptotic activity in trophoblast of spontaneous abortions and normal pregnancies [J]. Folia Histochem Cytobiol, 2022, 60(1): 24-30.
- [26] WANG S, ZHU X, XU Y, et al. Programmed cell death-1 (PD-1) and T-cell immunoglobulin mucin-3 (Tim-3) regulate CD4⁺ T cells to induce Type 2 helper T cell (Th2) bias at the maternal-fetal interface [J]. Hum Reprod, 2016, 31(4): 700-711.
- [27] 王媛中, 李元琪, 李伟莉. 母胎界面血管生成调控因子与复发性流产的研究[J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33(6): 979-983.
- [28] JING G, YAO J, DANG Y, et al. The role of β -HCG and VEGF-MEK/ERK signaling pathway in villi angiogenesis in patients with missed abortion [J]. Placenta, 2021, 103: 16-23.

- [29] ZHI Z, YANG W, LIU L, et al. Early missed abortion is associated with villous angiogenesis via the HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 298(3):537-543.
- [30] WEI C Y, LI M Q, ZHU X Y, et al. Immune status of decidual macrophages is dependent on the CCL2/CCR2/JAK2 pathway during early pregnancy [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 86(5):e13480.
- [31] YANG D, DAI F, YUAN M, et al. Role of transforming growth factor- β_1 in regulating fetal-maternal immune tolerance in normal and pathological pregnancy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:689181.
- [32] GLORIA-BOTTINI F, NICOTRA M, LUCARINI N, et al. Phosphotyrosine-protein-phosphatases and human reproduction: An association between low molecular weight acid phosphatase (ACP1) and spontaneous abortion [J]. *Dis Markers*, 1996, 12(4):261-269.
- [33] LÖB S, AMANN N, KUHN C, et al. Interleukin-1 beta is significantly upregulated in the decidua of spontaneous and recurrent miscarriage placentas [J]. *J Reprod Immunol*, 2021, 144:103283.
- [34] HUANG Z, DU G, HUANG X, et al. The enhancer RNA lnc-SLC4A1-1 epigenetically regulates unexplained recurrent pregnancy loss (URPL) by activating CXCL8 and NF- κ B pathway [J]. *E Bio Med*, 2018, 38:162-170.
- [35] PENG Y, YIN S, WANG M. Significance of the ratio interferon- γ /interleukin-4 in early diagnosis and immune mechanism of unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 154(1):39-43.
- [36] STAUN R E, GOLMAN S, GABARIN D, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 and 9 and their tissue inhibitors in pituitary adenomas [J]. *Chin J Practical Nervous Dis*, 2007.
- [37] VERMA P, VERMA R, NAIR R R, et al. Altered crosstalk of estradiol and progesterone with Myeloid-derived suppressor cells and Th1/Th2 cytokines in early miscarriage is associated with early breakdown of maternal-fetal tolerance [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 81(2):e13081.
- [38] PAPÚCHOVÁ H, MEISSNER T B, LI Q, et al. The dual role of HLA-C in tolerance and immunity at the maternal-fetal interface [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2730.
- [39] GÜCER F, BALKANLI-KAPLAN P, YÜKSEL M, et al. Maternal serum levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-2 receptor in threatened abortion: A comparison with normal and pathologic pregnancies [J]. *Fertil Steril*, 2001, 76(4):707-711.
- [40] ZENCLUSSEN A C, JOACHIM R, HAGEN E, et al. Heme oxygenase is downregulated in stress-triggered and interleukin-12-mediated murine abortion [J]. *Scand J Immunol*, 2002, 55(6):560-569.
- [41] QIN S, ZHANG Y, ZHANG J, et al. SPRY4 regulates trophoblast proliferation and apoptosis via regulating IFN- γ -induced STAT1 expression and activation in recurrent miscarriage [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2020, 83(6):e13234.
- [42] YILMAZ F, MICILI S C, ERBIL G. The role of FGF-4 and FGFR-2 on preimplantation embryo development in experimental maternal diabetes [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2022, 38(3):248-252.
- [43] MAS A E, DUBANCHET S, BATAILLE N, et al. IL-23, IL-27 and TWEAK: Potential regulators in a murine abortion system? [J]. *J Reproductive Immunol*, 2006, 71(2):156-156.
- [44] IBRAHIM M I, RAMY A R, ABDELHAMID A S, et al. Maternal serum amyloid A level as a novel marker of primary unexplained recurrent early pregnancy loss [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 136(3):298-303.
- [45] 文乐兮, 尤昭玲. 尤昭玲中医安胎思路的构想与实践 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(4):398-399, 415.
- [46] 楼倩颖, 曹程, 王青青, 等. 开心散与生脉散抗阿尔茨海默症“同病异治”作用机制网络药理学分析与中枢神经免疫调控效用验证 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2022, 24(1):98-112.
- [47] 陈健, 陈启龙. 网络药理学在中医药研究中的现状及思考 [J]. *上海中医药大学学报*, 2021, 35(5):1-6, 13.
- [48] 宁艳, 罗颂平, 梁国珍. 补肾健脾中药复方对肾虚黄体抑制妊娠大鼠流产模型的实验研究 [J]. *中国医药学报*, 2000, 15(6):28-30.
- [49] 辛明蔚, 何军琴. 从“胞络者系于肾”探讨温肾养血法提高子宫内腔容受性 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(20):2203-2205.
- [50] 方毅, 张沁舒, 陈蓉. 胞络之理论探析 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(1):28, 32.
- [51] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. *中草药*, 2016, 47(9):1443-1457.
- [52] 许海玉, 侯文彬, 李珂, 等. 基于整合药理学的中药质量标志物发现与应用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(6):1-8.
- [53] 李兵, 韩飞, 王忠, 等. 多组学网络背景下方剂临床价值的考量 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(5):848-851.
- [54] 沈自尹, 蔡定芳, 张玲娟, 等. 补肾和健脾对免疫系统

- 不同作用方式的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1997(6):351-353.
- [55] 曹璐靖, 詹淑玉, 姬翔宇, 等. 近五年中药提取物多成分药代动力学研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(13):3270-3287.
- [56] ZHU D, ZOU H, LIU J, et al. Inhibition of HMGB1 ameliorates the maternal-fetal interface destruction in unexplained recurrent spontaneous abortion by suppressing pyroptosis activation [J]. Front Immunol, 2021, 12:782792.
- [57] ZHOU H, YANG Y, DENG L, et al. A potential mechanism of kidney-tonifying herbs treating unexplained recurrent spontaneous abortion: Clinical evidence from the homogeneity of embryo implantation and tumor invasion [J]. Front Pharmacol, 2021, 12:775245.
- [58] WANG Y, KANNEGANTI T D. From pyroptosis, apoptosis and necroptosis to PANoptosis: A mechanistic compendium of programmed cell death pathways [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19:4641-4657.
- [59] 刘思鸿, 赵汉青, 高宏杰, 等. 一种基于中医“君臣佐使”理论的加权网络模块划分优化方法[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(22):5936-5943.
- [60] 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.
- [责任编辑 顾雪竹]

· 书讯 ·

雷公藤多苷配合小剂量低分子肝素治疗儿童过敏性紫癜性肾炎 ——评《战胜过敏性紫癜》

过敏性紫癜的皮肤表现出现的红色皮疹,是一种较常见的毛细血管变态反应性出血性疾病,其实这是一种全身性的小血管炎症。病变主要累及皮肤、黏膜、胃肠、关节及肾等部位的毛细血管壁,使其渗透性和脆性增加,以致造成出血症状。过敏性紫癜常见于6~14岁儿童,好发于秋冬、冬春交际等季节变换的时候,是儿童一种特征性自限性疾病。开始发病的时候会出现发热、头痛、关节痛、全身不适等症状。皮肤上可以见到针尖样大小的紫红色瘀点,较大的瘀点可以像黄豆粒样大小。通常四肢的伸侧面,也就是外侧容易起皮疹,尤其以双腿和臀部更为多见。小儿过敏性紫癜性肾炎是一种免疫性疾病,使肾小球损害最终造成肾功能被破坏,其以血尿、蛋白尿为主要临床表现,如不及时治疗,能够出现肾小球硬化性病变而发生肾衰竭,从而严重危害患儿生命安全。

《战胜过敏性紫癜》由孙立, 国宝龙主编, 中国科学技术出版社2018年8月出版。是一本有关过敏性紫癜的科普书籍, 采用一问一答的形式, 生动、形象地论述了什么是过敏性紫癜、如何治疗及如何调养与康复。本册共分三章, 第一章讲初识过敏性紫癜, 系统介绍了该病的发病症状、发病信号、诊断方法。第二章过敏性紫癜的治疗, 通过中西医结合和针灸的治疗, 以求达到更好的治疗效果。第三章过敏性紫癜预防与调理, 通过患者疑难杂问详解, 医生与患者的沟通, 了解疾病的预后管理和调理方法, 及饮食调节的方法。本书为科普读物, 使患者了解过敏性紫癜的病情, 为患者家属或有家族遗传史的读者答疑解惑, 一定要在专科医生的指导下进行, 确定治疗方案, 切不可自行调整治疗方案。整本书都是以问答形式, 语言比较口语化, 易于理解的科普知识。介绍了过敏性紫癜的基本常识、诊断技巧和中西医结合治疗本病的方法, 从生活当中注意护理, 可预防疾病的发生和发展。让读者深入认识过敏性紫癜, 科学地使用自然疗法来对抗过敏性紫癜。小儿过敏性紫癜性肾炎是一种自身免疫性疾病, 其发生原因是通过过敏性紫癜波及到了患儿的肾脏, 从而使肾小球损害最终造成肾功能被破坏, 低分子肝素的主要生理功能为抗凝与抗血栓, 他可以起到改善机体的高凝情况、阻碍内皮细胞增殖、并且可以阻止肾小球中微血栓的形成、从而保护肾小球基底膜屏障, 并且在小儿过敏性紫癜性肾炎也有很好的疗效。过敏性紫癜性肾炎是一组以变态反应所致的广泛性毛细血管炎为主要病理基础的临床综合征, 包括特征性皮疹腹部绞痛关节痛及肾小球肾炎, 有时还出现上消化道出血。过敏性紫癜性肾炎的发病机制就和微血管炎、血液状态改变等有关, 因此, 对过敏性紫癜性肾炎应用低分子肝素可以保护血管内皮细胞的完整性、抑制血小板凝集。过敏性紫癜性肾炎属中医发斑、肌衄、尿血、水肿、虚劳的范畴。中医将过敏性紫癜性肾炎的病机归为气阴两虚、邪热内扰、瘀血内阻, 多虚、多瘀贯穿疾病全程, 因此, 应采取扶正祛邪、清热、化瘀、止血之法治疗。雷公藤多苷是从中药雷公藤中提取精制而成, 主要功效为祛风除湿、解毒消肿、舒筋活络。现代药理学研究表明其不仅具有强效抗炎以及免疫抑制的功效, 而且能够影响肾小球毛细血管壁通透性, 具有强效消除尿蛋白和尿红细胞的功效, 能够对肾脏产生类似激素样的影响, 可以减轻肾组织的损伤, 并不会发生激素样副反应。

《战胜过敏性紫癜》可供过敏性紫癜患者、患者家属、有过敏性紫癜家族遗传史及对本病感兴趣的读者阅读。用通俗易懂的语言解读了作者大量的研究成果和临床诊治经验, 适合广大医疗工作者参考阅读。

[基金项目] 河北省邢台市科技计划项目(2019ZC142)

(作者杨文霞¹, 杨鹤松², 郭辉¹, 1. 邢台医学高等专科学校第一附属医院, 河北 邢台 054000; 2. 宁晋县中西医结合医院, 河北 邢台 054000)