

# 玉屏风散加味联合阿司匹林干预 RSA 合并血清阴性 APS 及对 D-二聚体, PagT 的影响

吴诗敏<sup>1</sup>, 谈勇<sup>2\*</sup>

(1. 南京中医药大学, 南京 210029; 2. 南京中医药大学附属医院, 南京 210029)

**[摘要]** **目的:**观察玉屏风散加味联合阿司匹林治疗复发性流产(RSA)合并血清阴性抗磷脂抗体综合征(SN-APS)的临床疗效,为临床治疗提供参考。**方法:**选取2016年12月至2018年3月就诊于南京中医药大学附属医院生殖医学科的109例RSA合并SN-APS的患者进行分组研究,按照随机数字法分为空白组、对照组与观察组。空白组从孕前给予叶酸片安慰治疗,1片/次,1次/d。对照组于孕前给予阿司匹林1片/次,3次/d;丹参片4片/次,3次/d;叶酸片1片/次,1次/d治疗。观察组则于孕前给予玉屏风散加味口服,每次150 mL,2次/d,联合阿司匹林1片/次,3次/d,叶酸片1片/次,1次/d治疗,3组患者均试孕1年,并于妊娠后加用阿司匹林1片/次,3次/d,地屈孕酮1片/次,3次/d,分别观察至孕13周,流产则停药,对3组患者妊娠率、流产率、治疗前后凝血指标、中医证候评分以及流产月份等数据进行统计比较。**结果:**观察组治疗后在凝血指标D-二聚体,血小板聚集率(PagT),中医证候评分(易感冒、自汗、恶风、神疲、乏力、腰膝酸软)较治疗前明显改善,且治疗后观察组凝血指标低于空白组( $P < 0.05$ ),中医证候积分低于对照组与空白组( $P < 0.05$ ),对照组治疗后凝血指标较治疗前明显降低( $P < 0.05$ );观察组治疗后流产率、超出流产月份之流产率低于空白组( $P < 0.05$ ),对照组治疗后流产率明显低于空白组( $P < 0.05$ )。**结论:**西药联合单味中药或中药复方干预均能提高该类患者的保胎疗效,结合中药复方可多靶点地调节机体免疫平衡,减缓血栓形成,改善中医证候,疗效更为突出,但确切疗效需要更大样本验证。而保胎至超过流产月份或许并不能改变妊娠结局,故保胎治疗应至少维持至早孕期结束。

**[关键词]** 玉屏风散加味;血清阴性抗磷脂抗体综合征(SN-APS);复发性流产(RSA);保胎治疗

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)19-0010-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20191126

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190218.1354.014.html>

**[网络出版时间]** 2019-02-19 8:55

## Intervention of Modified Yupingfeng San Combined with Aspirin on D-dimer, PagT Levels of RSA with Seronegative APS

WU Shi-min<sup>1</sup>, TAN Yong<sup>2\*</sup>

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

2. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy of aspirin combined with modified Yupingfeng San on patients with recurrent spontaneous abortion and Seronegative antiphospholipid syndrome. **Method:** From December 2016 to March 2018, 109 cases of recurrent spontaneous abortion patients with seronegative antiphospholipid syndrome in Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine were selected as the study objects. According to the random number table, they were divided into three groups: blank group, control

**[收稿日期]** 20181022(025)

**[基金项目]** 江苏省研究生实践创新计划项目(SJCX18\_0490);江苏省临床医学中心(创新平台)建设项目(YXZXB2016006)

**[第一作者]** 吴诗敏, 硕士, 从事不孕症研究, E-mail: wusm\_2000@sina.com

**[通信作者]** \*谈勇, 博士, 教授、主任中医师, 从事辅助生殖、不孕症研究, E-mail: xijun1025@163.com

group and study group. The blank group was treated with folic acid tablets, 1 pill/time, *qd*, as placebo, the control group was treated with folic acid tablets, 1 pill/time, *qd*, Danshen pills, 4 pills/time, *tid*, and aspirin, 1 pill/time, *tid*, and the study group was treated with folic acid tablets, 1 pill/time, *qd*, aspirin, 1 pill/time, *tid*, and modified Yupingfeng San, 150 mL/time, *bid*. These patients were all asked for pregnancy preparation for 1 year and treated with aspirin, 1 pill/time, *tid*, and progesterone pills, 1 pill/time, *tid*, since the beginning of pregnancy until 13 weeks or abortion. The pregnancy rate, miscarriage rate, coagulation index before and after treatment, traditional Chinese medicine (TCM) symptom score as well as months of abortion were all observed and compared. **Result:** The coagulation index and TCM symptom score of the study group were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the coagulation index of the control group was lower than before treatment. In terms of the coagulation index, the study group was significantly lower than the blank group ( $P < 0.05$ ). In terms of TCM symptom scores, the study group got lower scores than other two groups ( $P < 0.05$ ). Besides, in terms of the total abortion rate and the abortive rate beyond the months of abortion, the study group was significantly lower than the blank group ( $P < 0.05$ ), and the total abortion rate of the blank group was significantly higher than that of control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The data proved that the combination of anti-coagulation medicine with either single herb or herbal compound can improve the curative effect of the patients, and traditional Chinese herbal compound can regulate the immune system, reduce the thrombosis and improve the symptoms of TCM, which made the curative efficacy more prominent. However, more samples were needed for further research. Because the time of fetal protection may not change the outcome of pregnancy, the therapy should be maintained at least until the end of the early pregnancy.

[**Key words**] modified Yupingfeng San; seronegative antiphospholipid syndrome (SN-APS); recurrent spontaneous abortion (RSA); fetal protection

国际上将复发性流产(RSA)定义为与同一性伴侣连续2次或者2次以上出现妊娠丢失。抗磷脂抗体综合征(APS)为抗磷脂抗体(aPL)持续阳性的患者与其自身血栓形成相关联的疾病,是RSA中的常见风险因素。APS现被认为是早孕期反复流产最重要的病因<sup>[1]</sup>,有报道证明在RSA妇女中,仅aPL阳性就高达20%~40%,严重危害了人类的生殖健康<sup>[2]</sup>。随着免疫学研究的进一步深入,诞生了“血清阴性APS(SN-APS)”的概念,即指临床症状强烈怀疑APS而狼疮抗凝物(LA),抗心磷脂抗体(aCL)以及抗 $\beta_2$ 糖蛋白1(抗 $\beta_2$ GP1)持续阴性的患者,该类患者在临床往往占据一席之地,成为治疗盲点。Rodriguez-Garcia等<sup>[3]</sup>评估154例包括血清阳性APS(SP-APS)与阴性APS患者的临床表现,发现在血栓或产科事件发病率等无明显差异,证明临床管理APS患者不应该仅仅基于传统aPL的存在。现阶段实验室诊断更为精细,在常规检测aPL之外,另外纳入非常规的aPL检测方法,如aCL免疫球蛋白(Ig)A, $\beta_2$ GP1 IgA,aPE, $\beta_2$ GP1结构域D<sub>1</sub>(抗 $\beta_2$ GP1-D<sub>1</sub>),APS/PT,aCL/Vim抗体等,该类指标的阳性结果均提示可能存在SN-APS。除此之外,还有抗膜联蛋白A5与抗膜联蛋白2抗体,但尚存争议<sup>[4-5]</sup>,因

仍缺乏足够的研究数据加以确认。有相关研究发现其中以aPE<sup>[6-8]</sup>,抗 $\beta_2$ GP1-D<sub>1</sub><sup>[8-9]</sup>,APS/PT<sup>[10-11]</sup>,aCL/Vim<sup>[12-14]</sup>抗体阳性率最高。引入这些指标将会扩大患者范围,从而引起临床重视,改善治疗结局。治疗方面,Espinosa等<sup>[15]</sup>曾建议血栓形成的SN-APS患者需要长期抗凝治疗,而RSA合并SN-APS的女性应接受抗凝、免疫调节等标准治疗。

迄今为止,国内缺乏指导该类患者治疗的明确共识,多数实验室尚缺乏精细诊断,从而导致大量患者漏诊。另一方面,非标准实验室诊断缺乏明确的定义与分层,对于该类患者的诊断模棱两可,用药或轻或重,一则增加患者负担,二则直接影响治疗结局。临床发现运用西药阿司匹林结合补益肺肾中药对于该类患者的临床结局有所改善,且较为安全,可长期使用。玉屏风散加味出于元代危亦林所著《世医得效方》中之玉屏风散,用意补益肺肾、活血抑抗,对于免疫性不孕患者的治疗成绩斐然。本文旨在探究中药玉屏风散加味对于SN-APS患者的临床疗效,以期唤起对该类患者的重视,指导临床,简化用药并开辟思路。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料 选取2016年12月至2018年3月

就诊于南京中医药大学附属医院生殖医学科门诊的 120 例 SN-APS 合并复发性流产患者作研究对象。本临床观察采用随机、对照的研究方法。采用随机数字法分为空白组、对照组与观察组,每组 40 例。整个研究均在患者知情同意下完成。空白组,剔除 5 例,脱落 1 例,年龄 23 ~ 34 岁;对照组,剔除 3 例,脱落 0 例,年龄 21 ~ 35 岁;观察组,剔除 0 例,脱落 2 例,年龄 22 ~ 35 岁。3 组患者在年龄、不良妊娠次数上无统计学差异,具有可比性。见表 1。该研究已取得南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)伦理委员会审查批准(批准号 2014NL-065-03)。

表 1 3 组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of general data in three groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄/岁	不良妊娠次数/次
空白	34	30.18 ± 2.588	2.68 ± 0.768
对照	37	29.84 ± 3.524	2.65 ± 0.716
观察	38	29.87 ± 2.915	2.63 ± 0.751

## 1.2 临床诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** ①符合美国生殖医学会(ASRM)所定复发性流产定义<sup>[16]</sup>,与同一性伴侣连续 2 次或者 2 次以上出现妊娠失败;②符合 2006 年 Miyakis 等<sup>[17]</sup>所定义 SN-APS 诊断标准,LAC,aCL 以及抗  $\beta_2$ GP1 持续阴性;患者有心脏瓣膜病、网状青斑、血小板减少症、肾脏病变、神经学表现中任一疾病;或是 IgA aCL,IgA 抗  $\beta_2$ GP1,抗磷脂酰丝氨酸抗体(aPS),抗磷脂酰乙醇胺抗体(aPE),抗凝血酶原抗体(APT),抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原(aPS/PT)复合物抗体中任意一项实验室指标提示阳性。

**1.2.2 中医辨证标准** 根据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[18]</sup>及《中医诊断学》<sup>[19]</sup>制定肺肾气虚证型标准,主证符合①易感冒,②自汗,③恶风,④神疲,⑤乏力,⑥腰膝酸软;次证符合舌淡,脉弱。具备主证 3 项以上和 2 项次证即可确诊。

**1.3 纳入标准** ①符合以上所定义诊断标准;②年龄 20 ~ 35 岁;③无药物过敏史及免疫调节药物服用史;④患者及家属签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①双方遗传、内分泌、生殖器官解剖、感染等相关因素所致的复发性流产或不孕症者;②配偶方精液各项化验指标正常者;③生殖器官器质性病变者;④内分泌功能异常者;⑤有感染或外伤致流产者;⑥夫妻双方有染色体异常或男方精液异常者;⑦有原发性心脑血管或管、肝肾、造血系统疾病者。

**1.5 脱落及剔除标准** ①经知情同意、并筛选合格进入随机化试验的受试者,因故未完成本方案所规定的疗程及观察周期,作为脱落病例;②出现病情加重、严重不良事件,根据医生判断应该停止该病例临床试验者、接受其他治疗措施干扰本试验治疗进程者,均视为剔除病例。

**1.6 治疗方法** 参考 2016 年《复发性流产诊治的专家共识》<sup>[20]</sup>,空白组从孕前予叶酸片 1 片/次,1 次/d 安慰治疗,对照组于孕前予丹参片(上海雷允上药业有限公司,国药准字 Z31020192,0.26 g/片)4 片/次,3 次/d,阿司匹林肠溶片(石药集团欧意药业有限公司,国药准字 H13023635,25 mg/片)1 片/次,3 次/d,叶酸片 1 片/次,1 次/d 治疗,观察组则于孕前予玉屏风散加味口服,联合阿司匹林 1 片/次,3 次/d,叶酸片 1 片/次,1 次/d 口服治疗。玉屏风散加味组成:生黄芪 10 g,黄精 10 g,白术 10 g,党参片 10 g,丹参 8 g,徐长卿 10 g,防风 10 g,甘草片 5 g。3 组患者均试孕 1 年,并于确定宫内妊娠后在原药使用基础上加用阿司匹林肠溶片 1 片/次,3 次/d,地屈孕酮片(荷兰 Abbott Biologicals B. V. 公司,进口药品注册证号 H20170221,10 mg/粒)1 片/次,3 次/d,分别观察至孕 13 周,流产则停药,异位妊娠计为未妊娠,对 3 组患者妊娠率、流产率、治疗前后凝血指标、中医证候评分以及流产月份等数据进行统计比较。所有患者均观察到其观察期内保胎成功或失败。

所有药物购自南京中医药大学附属医院药学部,由姚毅主任药师鉴定为正品,并由该院煎药室统一采用煎药机煎煮 2 次,混合药液至 300 mL。每日 1 剂,150 mL/次,早晚分服,连续服用 5 d,停用 2 d 后继服,治疗结束后进行疗效评价。

## 1.7 观察指标

**1.7.1 凝血指标** 检测 3 组患者治疗前与治疗 3 个月后 D-二聚体、血小板聚集率(PagT)水平变化,分别于治疗前后进行无菌采血,共 2 mL 静脉血,胶乳免疫比浊法检测 D-二聚体水平,电极法检测 PagT 水平。

**1.7.2 治疗后妊娠、流产情况以及流产月份** 分别记录每位患者治疗后的妊娠情况,是否流产以及流产月份。

**1.7.3 中医证候积分** 治疗前、治疗后根据肺肾气虚主证证候评分,症状从无、轻、中、重采取 4 等级评分法(0,2,4,6 分),计算中医证候总积分,分数越低提示症状越轻。

**1.7.4 安全性评价** 观察并记录患者的肝肾功能、心电图、血尿粪常规等安全性指标。

**1.8 统计学方法** 采用 SPSS 19.0 统计软件处理,妊娠情况、流产情况等计数资料用  $\chi^2$  检验并采用百分率表示,评分及相关指标水平等计量资料中正态分布数据采用  $\bar{x} \pm s$  描述,采用  $t$  检验、配对  $t$  检验进行治疗前后比较,非正态分布数据采用  $M(P25, P75)$  描述,并采用 Wilcoxon 秩和检验进行治疗前后比较,3 组间比较则采用非参数检验,并进行 Bonferroni 校正。所有的统计检验均采用双侧检验,  $P < 0.05$  为所检验的差别有统计意义。

## 2 结果

**2.1 3 组患者妊娠情况比较** 空白组宫内妊娠 19 例(55.88%),未妊娠 14 例,异位妊娠 1 例;对照组宫内妊娠 27 例(72.97%),未妊娠 10 例;观察组宫内妊娠 28 例(73.68%),未妊娠 10 例。3 组间妊娠率无统计学差异。见表 2。

表 2 3 组患者妊娠情况比较

组别	例数	宫内妊娠	未妊娠	异位妊娠
空白	34	19	14	1
对照	37	27	10	0
观察	38	28	10	0

**2.2 早孕期 3 组患者流产率比较** 早孕期间,空白组未流产 5 例,再次流产 14 例(73.68%);对照组未流产 15 例,再次流产 12 例(44.45%);观察组未流产 20 例,再次流产 8 例(28.57%)。治疗后对照组、观察组与空白组相比流产率明显降低( $P < 0.05$ ),对照组与观察组之间无统计学差异。见表 3。

表 3 3 组患者早孕期流产率比较

组别	例数	再次流产	未流产
空白	34	14	5
对照	37	12 <sup>1)</sup>	15
观察	38	8 <sup>1)</sup>	20

注:与空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.3 3 组患者治疗前后凝血指标比较** 与本组治疗前比较,对照组、观察组的  $D$ -二聚体,  $\text{PagT}$  均显著下降( $P < 0.01$ )。与空白组比较,观察组治疗后  $D$ -二聚体,  $\text{PagT}$  均降低( $P < 0.05$ );对照组治疗后凝血指标虽有降低,但无统计学差异。见表 4。

表 4 3 组患者治疗前后  $D$ -二聚体,  $\text{PagT}$  比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	$D$ -二聚体/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	$\text{PagT}/\%$
空白	34	治疗前	$0.866 \pm 0.663$	$73.059 \pm 10.669$
		治疗后	$0.928 \pm 0.726$	$73.429 \pm 10.489$
对照	37	治疗前	$0.774 \pm 0.421$	$75.249 \pm 9.158$
		治疗后	$0.597 \pm 0.272^{1)}$	$68.535 \pm 6.859^{1)}$
观察	38	治疗前	$0.792 \pm 0.449$	$72.616 \pm 8.746$
		治疗后	$0.516 \pm 0.244^{1,2)}$	$67.074 \pm 6.417^{1,2)}$

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与空白组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

**2.4 3 组患者治疗前后中医证候评分比较** 与本组治疗前比较,观察组治疗后评分下降( $P < 0.05$ );与空白组、对照组治疗后比较,观察组评分降低( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 3 组患者治疗前后中医证候评分( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	中医证候评分/分
空白	34	治疗前	$14.24 \pm 4.397$
		治疗后	$13.71 \pm 4.153$
对照	37	治疗前	$13.03 \pm 3.933$
		治疗后	$12.76 \pm 3.507$
观察	38	治疗前	$13.84 \pm 5.165$
		治疗后	$10.16 \pm 3.673^{1,2,3)}$

注:与本组治疗前<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与空白组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.01$ 。

**2.5 观察组患者治疗前后中医疗效一般资料比较** 观察组患者治疗后易感冒、自汗、恶风、神疲、腰膝酸软症状评分均比本组治疗前减低( $P < 0.05$ ),而乏力的症状未见统计学差异。见表 6。

**2.6 3 组患者流产病例中流产月份比较** 流产病例中,观察保胎治疗对流产月份是否有影响。未及月份亟流产,空白组 7 例,对照组 5 例,观察组 4 例;超出月份流产者,空白组 7 例,对照组 7 例,观察组 4 例,3 组之间均无统计学差异,见表 7。

**2.7 3 组患者保胎超出流产月份后流产率比较** 经过保胎治疗后,超出流产月份在观察期内依然流产,空白组有 7 例(58.33%);对照组有 7 例(31.8%);观察组有 4 例(16.7%)。与空白组相比,治疗后观察组超出流产月份之流产数降低( $P < 0.05$ ),空白组与对照组、对照组与观察组之间均无统计学差异,见表 8。

表 6 观察组患者治疗前后中医疗效各类目评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 38$ )

Table 6 Comparison of TCM symptom scores before and after treatment in study group ( $\bar{x} \pm s, n = 38$ )

时间	易感冒	自汗	恶风	神疲	乏力	腰膝酸软
治疗前	3.11 ± 2.115	2.00 ± 1.860	1.89 ± 1.539	2.21 ± 1.905	2.16 ± 1.882	2.47 ± 2.153
治疗后	2.00 ± 1.395 <sup>2)</sup>	1.32 ± 1.416 <sup>2)</sup>	1.53 ± 1.428 <sup>1)</sup>	1.47 ± 1.370 <sup>2)</sup>	2.11 ± 1.539	1.74 ± 1.483 <sup>2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

表 7 3 组患者流产病例中流产月份比较

Table 7 Comparison of abortive month in three groups

组别	例数	未及月份	超出月份
空白	34	7	7
对照	37	5	7
观察	38	4	4

表 8 3 组患者超出流产月份后流产数

Table 8 Comparison of abortion beyond abortive month in three groups

组别	例数	流产	未流产
空白	34	7	5
对照	37	7	15
观察	38	4	20 <sup>1)</sup>

注:与空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.8 3 组患者安全性评价** 在治疗期间,观察患者的安全性指标,共有 2 名患者出现肝功能异常,其中空白组 0 名,对照组 2 名,观察组 0 名,表现氨基转移酶升高,予保肝药治疗后恢复正常,随访 1 年未复发。另有 1 名空白组患者治疗前后肝功能未变化,1 名观察组患者治疗后心电图显示正常。其余均未见明显不良反应,1 年内亦未对分娩胎儿产生明显影响。

### 3 讨论

RSA 发病机制复杂、相关研究尚未明晰、患病人群基数庞大,逐渐成为全世界共同关注的疑难杂症,而病因之一的 APS 因涉及多学科倍受关注。但由此诞生的 SN-APS 并不为人所熟知,恰恰成为临床治疗的盲区。由于缺乏指南参考,临床医生对于治疗难以把握,用药或轻或重,如低分子肝素的全孕期干预,以及泼尼松或羟氯喹的无指征使用。据报道长期维持常规剂量的泼尼松治疗可增加妊娠期糖尿病、妊高症等产科并发症的风险<sup>[21]</sup>。其余二药的常规使用对母体及胎儿的危害虽未见明确报道,但滥用亦可能存在过度治疗的问题,且加重了患者的经济负担。该现状急需改善。

RSA 在中医学中又作“滑胎”“数堕胎”等,医家

素论“肾水足而胎安,肾水亏而胎动”“女子之肾脉系先于胎,是母之真气,子所系也”。因诞生伊始之胚胎,乃父母双方生殖之精媾和所化生。而肾乃水火阴阳之府,贮藏人之元阴元阳,主人之生殖,故历代医家认为肾虚是复发性流产的根本原因。血乃妇人之本,血瘀则脉络瘀阻,精血凝滞不行,冲任失畅,新血不生,无以供养胎元,则胎元不固,而致滑胎,故临床多辨肾虚血瘀证。然而,免疫型 RSA 并不其然。临床所见血清 APS 阳性或阴性患者多见自身免疫系统紊乱,其人或合并心悸(心痹)、或为青斑(脉痹)、或为肾病(肾痹)等,故考虑从“痹”证论治。其中继发性 APS 症状严重,大抵可随“痹证”分期,但 SN-APS 由于其症状较轻,可认为是痹症的初期。因“良由营卫先虚,腠理不密,风寒湿乘虚内袭”,又因免疫与“正气”“卫气”相类似,虚邪贼风入侵肌体,人身卫气乃拒邪之藩篱,虽感受风寒湿气也不会形成痹证。而卫气为肺所主,可抵御外邪、温养肌肤腠理,肺宣发卫气于体表,肺卫统领全身免疫。肺肾不足则正气不足,故中药拟补肺益肾、扶正固表,稍佐活血药物,脉畅血行,气血周流,正气运行。

玉屏风散加味化裁于经典名方玉屏风散,在祛风、补肺、固表的基础上加补肾、活血的药物,临床上常用于免疫性不孕疾病。其中黄芪、黄精、党参片、白术补肺益肾、振奋卫气,防风祛风抗敏,丹参凉血活血宁心,甘草片调和诸药,共奏补益肺肾、扶正活血之功。肺开水源,肾纳江海,金水相生,肺行肌表,肾走内里,里应外合,相辅相成。历来医家重视从肾论治 APS,殊不知肺气不足则母病传子,可致肾病,而肾气不充则子病及母,亦有肺的损害。故依肺肾同治,匡扶表里之正气,改善机体功能。

国际上广泛认为导致胎盘梗塞的血栓性闭塞是产科 aPL 阳性女性的常见特征,类似的病变也在 aPL 阴性女性的胎盘中发现。相关研究认为产科 APS 中很少观察到双侧螺旋动脉的血栓闭塞<sup>[22]</sup>,而血管 APS 因其血栓状态风险更大<sup>[23]</sup>。可见血栓存在或许是不良妊娠结局的关键点。多项试验<sup>[6,24-25]</sup>表明非常规 aPL 指标与血栓形成有密切关系。

现代药理研究发现补肾类中药可调节下丘脑-垂体-卵巢轴功能失调的内分泌激素样作用,并可促进早期胚胎发育<sup>[26]</sup>,亦可以促使 aCL 转阴,改善患者肾气亏虚的症状,有效预防或改善 PTS。研究发现补肾益精类中药可有效治疗复发性流产<sup>[27]</sup>,而补肺类中药如黄芪可增强免疫耐受,活血中药如丹参能改善血管微循环,延缓血栓的发生,故玉屏风散加味有效缓解母胎界面微血栓状态,促进机体免疫平衡。药理学提示玉屏风散可降低机体内 IgE,抑制免疫亢进<sup>[28]</sup>。相关研究得出玉屏风散能提高小鼠巨噬细胞的吞噬功能、激活补体系统参与免疫反应,并且整体调节免疫应答系统的结论<sup>[29-30]</sup>。中药又可明显缓解患者备孕期间乃至孕期紧张焦虑状态,调节体内激素内环境,改善不适症状,甚至能弥补西药所致副作用,中西药结合能有效平衡人体内异常免疫环境,延长药物作用时效,达到从根本上扭转患者妊娠结局的目的。

本研究通过比较治疗前后 SN-APS 患者血液中 D-二聚体, PagT 指标变化, 数据显示使用抗血小板聚集药物与单味丹参在降低血栓发生、改善易栓状态上与空白组无显著差异。众所周知,丹参具有抗凝、抑制血小板聚集,防止血栓形成的作用。故其原因可能是样本量较小,基础值尚属正常,亦可能存在阿司匹林抵抗<sup>[31]</sup>,或者是存在除血栓之外的如免疫等因素,侧面说明除抗血栓治疗外,或许需要更多的药物干预,譬如泼尼松,或低分子肝素,其中机制有待进一步研究。但中西药的使用相比治疗前均有显著疗效。而中西药联合确实能有效改善其微血栓状态,并且改善妊娠结局,其结果提示反复流产或与该类患者体内血栓状态相关。而对于 SN-APS 患者,无论西药联合单味活血中药抑或复方干预均被证实能提高该类患者的保胎疗效,且较为安全,而中药复方的介入较之单味丹参,降低流产率的效果虽无较大差异,但能在一定程度上可改善中医临床症状,疗效是值得肯定的。本次研究结果显示药物干预对妊娠并无明显改善作用,其原因在于复发性流产患者因反复流产、宫腔操作容易导致宫腔黏连、继发性输卵管不通等疾病干扰备孕进程。3 组患者均未见严重副反应,其不良指标可能存在个体差异性,说明 3 组用药较为安全。

RSA 患者常于固定妊娠月份反复发作流产,其原因尚存争议,不少学者认为保胎超过流产月份即为获得疗效,故逾时便停止观察。本研究通过数据对比,证实保胎药物干预能有效降低 SN-APS 合并

RSA 患者的流产率,但并不能延长流产者的流产月份,而使用西药联合单味中药即使保胎超过流产月份,其流产率并未有所降低,这说明流产月份的延长或与妊娠结局无关,提示保胎治疗不应参照既往流产时间,而至少以早孕期结束时间为终止。有趣的是,加入中药复方后,观察组相对于空白组可在延长流产月份基础上降低流产率,可能表明了中西医结合治疗,尤其是中药复方存在自身的优势,其原因可能与复方靶点众多,中药干预能从根本上解决病情,提高妊娠成功率有关。中药复方结合较之单味中药的优势,或许在于它对机体免疫平衡的整体调控。但由于样本较少,其中机制有待进行更深一步的研究。

结合以上观点,本研究结果充分说明治疗 SN-APS 合并 RSA 患者,中药玉屏风散加味结合阿司匹林能取得更为显著的保胎效果。对于 SN-APS 合并 RSA 患者的保胎治疗不应以超过既往流产时间为终止目标,而应持续保胎至早孕期结束。

#### [参考文献]

- [1] Conti F, Capozzi A, Truglia S, et al. The mosaic of "seronegative" antiphospholipid syndrome [J]. J Immunol Res, 2014, 2014: 389601.
- [2] Mohamed K A A, Saad A S. Enoxaparin and aspirin therapy for recurrent pregnancy loss due to antiphospholipid syndrome (APS) [J]. Middle East Fertil Soc J, 2014, 19 (3): 176-182.
- [3] Rodriguez-Garcia J L, Bertolaccini M L, Cuadrado M J, et al. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS') [J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(2): 242-244.
- [4] Alessandri C, Conti F, Pendolino M, et al. New autoantigens in the antiphospholipid syndrome [J]. Autoimmun Rev, 2011, 10(10): 609-616.
- [5] Cesarmanmaus G, RíosLuna N P, Deora A B, et al. Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexin 2, in antiphospholipid syndrome [J]. Blood, 2006, 107(11): 4375-4382.
- [6] Murthy V, Willis R, Romaypenabad Z, et al. Value of isolated IgA anti- $\beta_2$ -glycoprotein I positivity in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome [J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(12): 3186-3193.
- [7] Otomo K, Atsumi T, Amengual O, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for

- thrombotic events [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(2): 504-512.
- [8] Agmon-Levin N, Seguro L, Rosario C, et al. Anti- $\beta_2$ GPI-D<sub>1</sub> antibodies are a marker of APS severity [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(S10):1.
- [9] Andreoli L, Nalli C, Borghi M O, et al. Domain I is the main specificity of anti-beta2 GPI in systemic autoimmune diseases [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(10):S4.
- [10] Žigon P, Perdan P K, Tomšič M, et al. Anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies are associated with adverse pregnancy outcomes [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015(7):975704.
- [11] Clark C A, Davidovits J, Spitzer K A, et al. The lupus anticoagulant: results from 2257 patients attending a high-risk pregnancy clinic [J]. *Blood*, 2013, 122(3): 341-347.
- [12] Truglia S, Capozzi A, Mancuso S, et al. A monocentric cohort of obstetric seronegative anti-phospholipid syndrome [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1678-1684.
- [13] Zohoury N, Bertolaccini M L, Rodriguez-Garcia J L, et al. Closing the serological gap in the antiphospholipid syndrome: the value of "Non-criteria" antiphospholipid antibodies [J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(11): 1597-1602.
- [14] Ortona E, Capozzi A, Colasanti T, et al. Vimentin/cardioliipin complex as a new antigenic target of the antiphospholipid syndrome [J]. *Blood*, 2010, 116(16): 2960-2967.
- [15] Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11: 586-596.
- [16] Practice Committee of the American Society for Reproductive. Medicine, evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(5): 1103-1111.
- [17] Miyakis S, Lockshin M D, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(2):295-306.
- [18] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 378-380, 390-392.
- [19] 李灿东, 吴承玉. 中医诊断学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 176-177, 194.
- [20] 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.
- [21] 贺晶, 蔡淑萍. 妊娠合并干燥综合征对母胎的影响及妊娠期管理[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(10):942-945.
- [22] Meroni P L, Borghi M O, Gross C, et al. Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: same antibodies but different diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14: 433-440.
- [23] Bramham K, Hunt B J, Germain S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome [J]. *Lupus*, 2010, 19(1): 58-64.
- [24] Laat B D, Groot P G D. Autoantibodies directed against domain I of beta2-glycoprotein I [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2011, 13(1): 70-76.
- [25] Vlaga A, Gil A, Cuesta M V, et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) as potential markers of antiphospholipid syndrome [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2013, 19(3): 289-296.
- [26] 杨桂云, 王佩娟, 贾晓斌, 等. "补肾活血汤"对小鼠早期胚胎发育的作用[J]. *江苏中医*, 2000, 21(11): 50-51.
- [27] 宋艳丽, 孙自学, 门波, 等. 滋肾健脾化痰方对复发性流产患者凝血功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(19): 195-200.
- [28] 许璇璇, 李玲璐, 武彦伶, 等. 从表虚伏邪探讨玉屏风散双向免疫调节机制[J]. *安徽中医药大学学报*, 2015, 34(2): 1-3.
- [29] 李淑贞, 赵温利, 曲迅, 等. 玉屏风口服液对免疫抑制小鼠免疫功能的调节作用[J]. *中成药*, 1992, 14(3): 26-27.
- [30] 陈新, 杨路, 夏志道, 等. 加味玉屏风冲剂对手术患者免疫功能的调节作用[J]. *中国中医药信息杂志*, 1998, 7(5): 22-24, 36.
- [31] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative Meta-analysis of individual participant data from randomised trials [J]. *J Vasc Surg*, 2010, 373(9678): 1849-1860.

[责任编辑 张丰丰]