



文献综述

中医补肾活血法治疗复发性流产的机制研究概述

张婕, 倪爽, 谢源, 陈应超, 李佶

上海中医药大学附属龙华医院

摘要: 复发性流产 (RSA) 病因复杂, 发病率逐年增加, 严重影响家庭、社会的和谐发展。在 RSA 的治疗中, 中医补肾活血治疗大法发挥了独特作用并有重要地位。研究表明补肾活血法可以改善血液高凝状态、调节内分泌激素水平、改善母胎界面免疫失衡、抑制滋养细胞损伤、改善子宫内膜容受性等; 其主要机制与 PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin、TLR4/NF- κ B、ERK、TGF- β /Smad、AMPK/mTOR/ULK1 以及 STAT3 等信号通路密切相关。本文总结概述了补肾活血法治疗 RSA 的理论基础、药理作用及信号途径, 旨在为进一步探讨中医补肾活血法治疗 RSA 的作用机制、优化临床治疗方案提供理论基础和研究思路。

关键词: 补肾活血法; 复发性流产; 理论基础; 药理作用; 信号通路

通讯作者: 李佶: drliji@163.com

Received: 9 September 2024

Revised: 28 November 2024

Accepted: 11 December 2024

前言

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指与同一配偶连续发生 2 次及以上在妊娠 28 周之前的妊娠丢失 (包括生化妊娠), 大多数为早期流产, 少数为晚期流产。^[1] 流行病学调查显示 RSA 的发病率为 1%-5%, 曾有 3 次以上连续自然流产史的患者再次妊娠后胚胎丢失率在 40%-80%,^[2] 不仅给患者及其家庭带来沉重的经济负担, 而且严重影响患者的身心健康。

研究表明, RSA 的病因复杂, 主要包括夫妻双方及胚胎的染色体异常、生殖道解剖结构因素、内分泌因素、感染因素、免疫性因素、血栓前状态等。^[3] 胚胎染色体异常是导致 RSA 的最常见因素; 而母体因素中自身免疫紊乱、血栓前状态 (prethrombotic state, PTS) 占前 2 位原因, 其中 PTS 在早期 RSA 中占较大比重, 此外仍有 40%-50% 为原因不明复发性流产 (URSA)。^[4]

目前西医治疗多以对症治疗为主, 通过控制感染、调节母胎免疫及内分泌治疗, 如低分子肝素、阿司匹林抗凝血, 糖皮质激素、羟氯喹等调节免疫, 黄体酮胶囊、优甲乐等补充激素, 粒细胞集落刺激因子、免疫球蛋白等生物制剂治疗,^[5] 虽取得了一定疗效, 但由于价格昂贵、疗效尚不确切且存在出血、过敏等不良反应, 临床应用受限。中医学认为 RSA 属“滑胎”范畴, 凡堕胎、小产连续发生 3 次或 3 次以上者, 称为“滑胎”, 亦称“数堕胎”、“屡孕屡堕”。导致滑胎的主要病机有两点: 一是母体冲任损伤, 二是胎元不健。历代医家基于“整体观”“辨证论治”等思想, 本病多从肾考虑, 临床上多用补肾活血方药治疗 RSA, 疗效显著。现对补肾活血法治疗 RSA 的研究进展归纳概述如下。

1. 补肾活血法治疗复发性流产的理论基础

1.1 肾主生殖, 肾虚为本

隋代巢元方《诸病源候论》言:“若气血虚损者…所以致胎数堕, 候其妊娠, 而恒腰痛者, 喜堕胎也”。首次提出“妊娠数堕胎候”。^[6] 宋代齐仲甫在《女科百问》云:“假令妊娠三月, 当手心主胞络经养之, 不善摄生伤经, 则堕胎, 后虽有妊, 至其月日, 仍前犯之, 所以复堕胎也”。首次提出数堕胎应时而下的特点, 并提出“若妊娠曾受此苦, 可预服杜仲丸”, 认识到补肾是防治滑胎之关键。^[7] 肾气盛是受孕的根本条件, 《难经》云:“肾有两脏, 左为肾, 右为命门…男子以藏精, 女子以系胞”。《妇人大全良方》云:“夫人冲任荣合, 肾气壮实, 则胎所得, 如鱼处渊”。《女科经纶》云:“女之肾脉系于胎, 是母之真气, 子之所赖也, 若肾气亏损, 便不能固摄胎气”。《傅青主女科》云:“夫妇人受孕, 本于肾气之旺也”。^[8] 说明肾主生殖, 为先天之本、冲任之本, 肾气不足则冲任不固, 胞胎失养, 易造成堕胎、小产, 屡孕屡堕又复损肾气, 故肾虚是导致数堕胎的重要原因。

1.2 瘀血阻滞, 血瘀为标

在古籍中也早有瘀血致滑胎的阐述, 清代王清任在《医林改错》中曰:“不知子宫内, 先有瘀血占其地…血既不入胎胞, 胎无血养, 故小产”。提出瘀血可导致自然流产, 并予少腹逐瘀汤化子宫内瘀血, 使胎儿生长有容身之地, 断不致再小产。现代医学研究表明, 血瘀的病理基础是微循环障碍。中医“久病入络”导致络瘀, 符合微循环障碍的病理实质。^[9] 血瘀是指血液运行不畅或血液瘀滞不通的病理状态。《医宗金鉴》曰:“宿血积于胞中, 新血不能成孕”。^[10] 反复流产更易导致瘀血内阻于胞宫, 伤及冲任胞络, 瘀血不去, 血不能荣胎反而漏下, 致使胚胎发育不良, 甚至于枯萎, 终致胎元难固而流产。由此可见, 瘀血既是反复流产的病理产物, 也是反复流产发生的最主要因素。

1.3 “补肾活血”为复发性流产的基本治则

《素问·奇病论》曰:“胞络者系于肾”。屡孕屡堕则肾气亏损, 伤及冲任胞络, 再孕时精血下聚养胎, 可增加气血运行阻力, 加剧瘀血

形成, 宿血不去、新血难生, 而阻碍新孕, 造成屡孕屡堕, 形成恶性循环。肾虚为本, 血瘀为标, 肾虚血瘀始终贯穿滑胎的全过程。研究表明, 肾虚血瘀是血栓前状态以及不明原因 RSA 的主要证型。^[11] 因此, 对于 RSA 的治疗, 如自身免疫性疾病抗磷脂综合征 (APS) 型、PTS 型和不明原因型 RSA, 应当标本同治, 主要以补肾活血为治疗大法。补肾则肾气充沛, 冲任二脉得以固摄, 孕后胚胎有所系; 活血则可使旧血除, 新血生, 血液运行通畅, 胎自有所养。

2. 补肾活血法治疗复发性流产的主要药理作用 (见图 1)

2.1 改善血液高凝状态

易栓症又称血栓前状态, 与 RSA 关系密切。易栓症是指机体持续高凝状态而致血栓形成倾向。其病理基础是在血管内皮细胞、血小板、凝血、抗凝血及纤溶系统的综合作用下导致的病理性血液凝固度增高。^[12] 高凝状态导致子宫内膜供血不足, 血流灌注下降, 蜕膜、绒毛及脐带血管内微血栓形成, 引起胎盘组织缺血性损害, 导致绒毛梗死及蜕膜血管纤维素样坏死, 胚胎缺血缺氧, 从而引发流产。^[13] 李久现等^[14] 实验证实, 补肾活血方药联合低分子肝素, 在治疗早期 RSA 血栓前状态上可改善患者病情, 进而使患者的保胎成功率升高。揣艳飞等^[15] 分析补肾活血方联合低分子肝素对 RSA 患者凝血功能的影响, 对照组给予低分子肝素治疗, 观察组在对照组基础上联合补肾活血方。治疗后观察组中 D-二聚体 (D-D)、左侧子宫动脉血管阻力指数 (RI)、右侧 RI 均低于对照组, 活化部分凝血活酶时间 (APTT) 明显高于对照组, 证实补肾活血方联合低分子肝素可改善 RSA 患者临床症状, 降低血液黏度。

2.2 调节内分泌激素水平

激素在妊娠维持、胚胎发育过程中发挥重要作用, 胎盘所分泌的孕激素是维持早期妊娠的必需甾体类激素, 可降低子宫对外界刺激的敏感性, 对受精卵生长发育有重要作用。孕激素不足可能导致子宫内膜脱落或胚胎着床失败, 从而引发流产。^[16] 在妊娠过程中, 雌激素促进子宫

内膜增生,而孕酮则维持其稳定和发育,二者的失衡可能是造成子宫内膜异常发生 RSA 的关键。 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)是妊娠的特异性标志, β -HCG 可保证妊娠初期黄体的持续生长,同时促使大量雌激素形成,从而保证妊娠的正常进行。^[17]有学者研究补肾活血方治疗肾虚血瘀型先兆流产的效果,结果证实在常规西药治疗的基础上加用补肾活血方治疗肾虚血

瘀型先兆流产临床疗效显著,能有效升高 P、E2、 β -HCG 水平,改善中医证候。^[18]石明晴等^[19]探讨补肾活血法孕前治疗黄体功能不全(luteal phase defect, LPD)复发性流产患者的疗效,证实补肾活血法孕前治疗 LPD 复发性流产能显著改善其临床症状,调节妊娠激素及转移抑制素水平,健全黄体功能,从而有效改善妊娠结局。

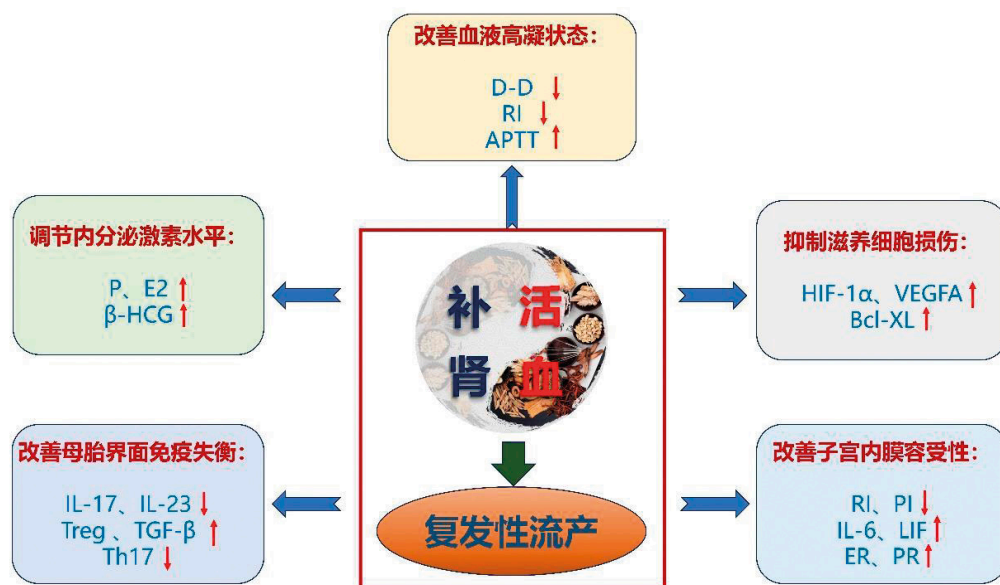


图 1 补肾活血法调控 RSA 的药理作用

2.3 改善母胎界面免疫失衡

URSA 也称同种免疫型 RSA,生殖免疫学研究证据显示,URSA 与母胎界面的免疫失衡有关。母胎界面免疫微环境的稳定对妊娠的维持非常重要,若母胎界面免疫平衡发生异常则会引发流产。研究发现未孕状态下,人胎白蛋白(PP14)、IL-17 及 IL-23 与 URSA 相关,可能是由于三者的表达失衡导致了 URSA 发生。补肾活血方可能通过提高未孕女性血清 PP14 含量,同时降低 IL-17 及 IL-23 的表达,达到改善 URSA 的效果。^[20]陈颖庆等^[21]研究发现补肾活血方可能通过促进免疫抑制因子 Treg 细胞、TGF- β 生成,抑制促炎相关免疫因子 IL-17 及 Th17 细胞生成,维持免疫微环境平衡,诱导母胎免疫耐受,进而改善 RSA 孕鼠妊娠结局。

2.4 抑制滋养细胞损伤

滋养细胞是具有肿瘤侵袭浸润和分化功能

的一种上皮细胞,受精卵着床后胚泡产生的具有特异生物学特性的细胞,其正常的增殖侵袭功能可以促进胚胎生长和胎盘发育,同时通过自分泌和旁分泌方式参与内分泌平衡环节的调控来维持妊娠,^[22]因此滋养细胞增殖与侵袭活动与母胎微环境稳态调节密不可分。研究证实补肾活血方可以提高滋养细胞 HTR-8/SVneo 小管形成能力,其治疗 RSA 的机制可能与上调 HIF-1 α 、VEGFA mRNA 和蛋白表达相关。^[23]刘禹熙等^[24]证明具有补肾活血功效的助孕宁 I 号方能够促进 RSA 小鼠滋养细胞及蜕膜中 Bcl-XL 表达,延缓滋养细胞凋亡进程。

2.5 改善子宫内皮容受性

子宫内皮容受性是指子宫内皮对胚胎黏附、侵入的接受能力,只有在一个特定时期内子宫内皮才允许胚胎着床,这一时期称为“胚胎着床期”,即“种植期”,在人类相当于月经周期第

20-24 日或排卵后的 6-8 天。^[25] 侯梓桐等^[26] 发现补肾助孕方具有明显促进子宫内膜生长、增加子宫内膜血流灌注、降低 RI 和 PI 的作用,验证了补肾助孕方孕前干预可提高子宫内膜容受性治疗 RSA。白血病抑制因子 (LIF) 属于 IL-6 超家族的细胞因子, LIF 具有调节植入期间子宫内膜中存在的免疫细胞的作用,控制蜕膜免疫细胞与囊胚滋养层细胞之间的分子交流,从而促进胚胎的黏附及植入,研究表明补肾活血方可以上调 IL-6 与 LIF 的表达水平来改善子宫内膜容受性来提高妊娠率。^[27,28] 此外,研究证实具有补肾活血功效的增膜助孕汤可改善子宫内膜厚度、类型和血流情况,提高子宫内膜激素受体 (ER、PR) 表达水平,从而改善子宫内膜容受性,提高患者妊娠成功率。^[29]

3. 补肾活血法治疗复发性流产的信号途径 (见表 1)

3.1 补肾活血法激活 PI3K/AKT 信号通路促进母胎界面血管生成

磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine, AKT/PKB) 是一条广泛存在于细胞中的经典信号通路, PI3K/Akt 通路参与调节母胎界面血管生成及妊娠维持,已经成为近年来 RSA 相关领域研究的热点。血管内皮生长因子 (VEGF) 是促进血管生成的主要因子,在妊娠过程中,VEGF 不仅能促使蜕膜及胎盘绒毛滋养细胞侵入螺旋小动脉,建立毛细血管网,实现血管重铸,而且能改善血管的通透性,有助于胚胎着床和生长发育。^[30] 张婕等^[31] 研究发现补肾活血方能上调 RSA 模型小鼠蜕膜组织 VEGFA 及其受体 VEGFR2 的表达,其机制可能与激活 PI3K/Akt 信号通路相关。侯梓桐等^[32] 基于网络药理学研究补肾助孕方治疗 RSA,初步揭示补肾助孕方作用于血管形态发生发育、细胞增殖,明显激活 PI3K/AKT 通路进而上调 VEGFA 的表达,最终促进母胎界面血管生成利于妊娠早期胎盘的形成及早孕的维持,起到治疗 RSA 的作用。

3.2 补肾活血法激活 Wnt/ β -catenin 信号通路改善子宫螺旋动脉重铸

Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 信号是一个进化保守的信号系统,在细胞增殖、存活、器官发育等方面发挥着重要作用,能够影响细胞的增殖、迁移、侵袭等行为,众多研究表明 Wnt/ β -catenin 信号通路参与了 RSA 的发病。子宫螺旋动脉是母体向胎儿输送营养物质的管道。随着妊娠的进行,血管经受着重组过程—子宫螺旋动脉重铸,此过程是妊娠能够正常进行的必要前提和保障,对胎儿的生长发育和良好的妊娠结局起着至关重要的作用。^[33] 研究发现 RSA 存在子宫螺旋动脉重铸障碍,补肾活血方可以通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,增加 VEGF、MMP-2 及 MMP-9 的表达,促进子宫螺旋动脉重铸,从而治疗 RSA。^[34]

3.3 补肾活血法抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路调节蜕膜基质细胞的功能

Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 能够连接膜联蛋白 A2 并启动下游信号转导的衔接体,促使下游核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路的活化,参与炎症、免疫应答、细胞凋亡和增殖等过程从而介导流产的发生。^[35] 有文献报道环氧化酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 受 NF- κ B 调控,且与 RSA 的发生密切相关。^[36] TLR4/NF- κ B 的激活一方面可增加组织因子、细胞黏附分子、细胞因子/趋化因子的表达,促进胎盘微血栓的形成,最后导致胎盘出血甚至坏死,以至流产发生;^[37] 另一方面, NF- κ B 抑制 COX-2 表达,动物实验表明小鼠的 COX-2 基因被敲除后,其排卵、着床以及内膜的蜕膜化功能丧失,证实补肾活血方及其有效药物隐丹参酮基于 TLR4/NF- κ B/COX-2 信号通路调节蜕膜细胞功能,从而对肾虚血瘀型 ACA(+) RSA 发挥治疗作用。^[38]

3.4 补肾活血法激活 ERK 信号通路提高滋养细胞增殖的活性

有研究发现细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular regulated kinases, ERK) 信号通路与早期妊娠滋养细胞的侵袭相关调节包括滋养干细胞在内的细胞增殖、分化与凋亡等多种生物学功能。ERK1/2 信号通路具有调节绒毛滋养

细胞增殖、分化与凋亡等功能, ERK 突变的胚胎外胚层及胎盘锥形成不良, 胚胎着床后出现早期死亡, 转入正常 ERK 基因可拯救突变小鼠胎盘的异常发育, 提示 ERK 对早期胎盘的形

娠的进展有着重要的作用。^[39] 丁超等^[40] 证明安子合剂可以通过 ERK 信号转导通路提高滋养细胞增殖的活性, 改善胎盘功能, 改变妊娠结局。

表 1 补肾活血法治疗 RSA 的主要信号途径

信号途径	作用机制	作用效应	评价模型	参考文献
PI3K/AKT	促进 VEGFA 及其受体 VEGFR2 的表达	促进母胎界面血管生成	RSA 小鼠	30-32
Wnt/ β -catenin	上调 MMP-2、MMP-9、VEGF 的表达	改善子宫螺旋动脉重铸	RSA 小鼠	33-34
TLR4/NF- κ B	抑制 TLR4、NF- κ B 的表达, 提高 COX-2 的表达水平	调节蜕膜基质细胞的功能	Wistar 大鼠、人蜕膜基质细胞	35-38
ERK	提高 ERK1、ERK2 的表达	提高滋养细胞增殖的活性	RSA 小鼠	39-40
TGF- β /Smad	促进 VEGF、TGF- β 、Smad3 蛋白的表达	改善微循环障碍	RSA 小鼠	41-42
AMPK/mTOR/ULK1	提高 p-AMPK/AMPK 和 p-ULK1 S556/ULK1 的水平, 降低 p-mTOR S2448 和 p-ULK1S757/ULK1 的水平, 提高自噬水平	促进自噬改善蜕膜化	人蜕膜组织	43-44
STAT3	上调 VEGFA/FGF2 和激活 AKT/ERK/STAT3 信号, 恢复了 M2 巨噬细胞极化, 促进免疫调节分子 IDO、MCP1 和 CCR2 蛋白的表达	改善细胞免疫微环境	STAT3 缺陷型流产易患小鼠	45-46

3.5 补肾活血法激活 TGF- β /Smad 信号通路改善微循环障碍

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是一种参与胚胎滋养层分化的生长因子; Smad 蛋白是一组独特的细胞内相关蛋白, 负责将 TGF- β 诱导的信号从细胞外传递到细胞核内, 参与调控细胞的增殖、转化、合成、分泌和凋亡。^[41] 武颖等^[42] 研究表明养血安胎方能通过调控 TGF- β /Smad 通路促进子宫内膜 VEGF 表达, 其效果与剂量成正相关, 提示

养血安胎方治疗 RSA 可能与其增加血管通透性、改善微循环障碍、调节胎盘植入作用机制有关。

3.6 补肾活血法调控 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路促进自噬改善蜕膜化

AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是一种关键的能量传感器, 调节细胞代谢以维持能量稳态, 其中一种机制是通过灭活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 复合物-1 或直接磷酸化 UNC-51 样激酶 1 (ULK1) 来激活自噬。

研究证实,蜕膜化伴随着 AMPK 的激活和自噬的增加,而 AMPK 信号通路的信号转导紊乱已被证明与自噬减少和蜕膜化受损有关。因此,对 AMPK 激活的适度自噬对妊娠至关重要。^[43] 研究发现补肾活血方能够通过 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路激活自噬来改善蜕膜化,从而使其有可能成为一种治疗蜕膜化受损和 RSA 的新疗法。^[44]

3.7 补肾活血法激活 STAT3 信号通路改善细胞免疫微环境

蜕膜巨噬细胞作为母胎界面丰富的免疫细胞,参与维持免疫稳态和清除凋亡细胞等多种有利于妊娠的生理过程。蜕膜巨噬细胞中信号转导及转录激活因子 3 (STAT3) 的缺乏与早期自然流产有关。在蜕膜化过程中,IL-6/p-STAT3 信号转导在子宫内膜基质细胞的增殖和分化中至关重要。阻断 STAT3 可导致异常免疫环境和破坏血管形成,不利于胚胎发育。有研究发现滋养层来源的 IL-6 刺激巨噬细胞后可增加 p-STAT3 与 CD206 的表达,通过 STAT3 信号通路促使蜕膜巨噬细胞分化为 M2 型,维护正常的母胎界面免疫微环境。^[45] 研究证实补肾活血方能够增强免疫调节分子的表达,恢复 M2 巨噬细胞的极化,促进了免疫细胞的正常增殖和分化,改善了 STAT3 缺陷型流产小鼠的免疫微环境。^[46]

小结

RSA 的病因复杂,发病率逐年增加,已成为妇产科常见病、疑难病,严重影响家庭、社会和谐发展。中医补肾活血法作为 RSA 的治疗大法,其有效性已得到证实,并在阐明其治疗机制方面取得了一定进展。本文系统阐释了补肾活血类方剂治疗 RSA 的药理作用与主要途径,证实补肾活血法可以改善血液高凝状态、调节内分泌激素水平、改善母胎界面免疫失衡、抑制滋养细胞损伤、改善子宫内膜容受性等;其相关机制主要涵盖了 PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin、TLR4/NF- κ B、ERK、TGF- β /Smad、AMPK/mTOR/ULK1 以及 STAT3 等多条信号通路。这些发现为进一步研究补肾活血法治疗 RSA 多途径、多靶点的作用机制、优化临床治疗方案提供了重要的理论基础和研究方向。

尽管补肾活血方药在调控信号通路治疗 RSA 方面取得了较多的研究成果,但仍然存在一些局限性,如传统的体内外模型往往仅针对单一信号通路,难以全面揭示 RSA 复杂的病理生理机制,传统模型因缺乏特异性而无法准确模拟患者的个体差异带来的独特病理特征,使得研究结果在真实世界的转化受限;补肾活血中药复方或中药有效成分可通过不同通路发挥相同疗效,多条信号通路之间的激活和调控是否具有关联性、时序性等。为了更全面地理解补肾活血法治疗 RSA 的科学内涵以及明确补肾活血中药作用的具体成分,未来研究可采用生物信息学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等多组学联合技术,详细描绘这些通路在不同妊娠阶段的变化,并进行中药活性成分的精准筛选以提升中医药的有效性和安全性,以期 RSA 的防治提供有效策略和方向,同时为中医药创新发展和成果转化提供数据支撑。

致谢

本研究由上海市卫生健康委员会-李佶上海市名老中医学术经验研究工作室(SHGZS-202209),国家自然科学基金面上项目(No. 82174428)共同资助。

References

1. Xie X, Kong BH, Duan T. Obstetrics and gynecology. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House;2018. (in Chinese)
2. Spontaneous Abortion Diagnosis and Treatment of Chinese Expert Consensus Compilation Group. Expert consensus on diagnosis and treatment of spontaneous abortion in China, 2020 edition. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics. 2020;36(11):1082-90. (in Chinese)
3. Liu ZL, Kang XM, Zhang XX, Xu HJ, Wang TF, He LY, et al. Analysis of etiology of 1,101 cases of recurrent spontaneous abortion. Journal of Shanghai Jiao Tong University (Medical Edition). 2015;35(3):396-401. (in Chinese)

4. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1740-7.
5. Chai RF, He YJ. Immunotherapy for recurrent spontaneous abortion and recurrent implantation failure. *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*. 2021;24(11):1041-6. (in Chinese)
6. Chao YF. On the causes and symptoms of diseases (50 volumes). Beijing: People's Medical Publishing House; 1955. (in Chinese)
7. Qi ZF. Hundred questions on gynecology. Shanghai: Shanghai Ancient Books Bureau; 1983. (in Chinese)
8. Jie LF, Ou FW, Chen YJ, Jiang LJ. Research progress in the treatment of prethrombotic state of recurrent spontaneous abortion with method of tonifying the kidney and promoting blood circulation. *Henan Traditional Chinese Medicine*. 2020;40(4):629-32. (in Chinese)
9. Wu Y. Correlation and proteomic study of recurrent abortion prethrombotic state with kidney deficiency and blood stasis syndrome [dissertation]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine; 2016. (in Chinese)
10. Li J, Xue XO, Wang BQ, Guo ZQ. Guo Zhiqiang's experience in treating tubal obstructive infertility. *Chinese Journal of Basic Medicine of Chinese Medicine*. 2012;18(6):633-8. (in Chinese)
11. He PZ, Zeng WW, Shen MJ, Jiang GJ. Research progress on the therapy of promoting blood circulation for removing blood stasis in the treatment of recurrent spontaneous abortion caused by thrombophilia. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2017;51(8): 109-12. (in Chinese)
12. Brenner B. Hypercoagulability and recurrent miscarriages. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2010;8(7):467-9.
13. Zahed LF, Rayes RF, Mahfouz RA, Taher AT, Maarouf HH, Nassar AH. Prevalence of factor V Leiden, prothrombin and methylene tetrahydrofolate reductase mutations in women with adverse pregnancy outcomes in Lebanon. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(4):1114-8.
14. Li JX, Hu XF, Han YM, Wang J, Guo J. Clinical observation of recipes with effects of tonifying kidney and promoting blood circulation combined with low molecular weight heparin on prethrombotic state in early recurrent spontaneous abortion. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2017;51(10): 69-71. (in Chinese)
15. Chuai YF, Wang WJ, Shi YG. Effects of Bushen Huoxue recipe combined with low molecular weight heparin on coagulation function and serum sex hormone in patients with recurrent abortion. *Forum on Traditional Chinese Medicine*. 2024;39(4):26-9. (in Chinese)
16. Raghupathy R, Szekeres-Bartho J. Progesterone: a unique hormone with immunomodulatory roles in pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1333.
17. Wang XM. Clinical value of dynamic monitoring of the levels of estrogen, progesterone, and β -human chorionic gonadotropin of early pregnant women with recurrent spontaneous abortion during for predicting their spontaneous abortion again. *Chinese Journal of Family Planning*. 2022;30(6):1318-22. (in Chinese)
18. Ye Z. Effect of Bushen Huoxue prescription on threatened abortion of kidney deficiency and blood stasis type. *Asia-Pacific Traditional Medicine*. 2016;12(6):152-3. (in Chinese)
19. Shi MQ, Chen LP, Wang J, Jiang WH, Xu XF. Clinical efficacy of Bushen Huoxue therapy in the treatment of patients with LPD-induced recurrent spontaneous abortion before pregnancy. *Chinese Modern Doctor*. 2019;57(27): 42-6. (in Chinese)
20. Feng XL, Liu ZW, Cao WW, Chen L. Effects of Bushen Huoxue prescription on PP14,

- IL-17 and IL-23 in serum of non-pregnant patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine. 2022;40(8):1-5. (in Chinese)
21. Chen YQ, Deng AL, Chen LN, Zhou ZM, Wang YP, Jin J, et al. Effects of Bushen Huoxue decoction on Th17/Treg balance and pregnancy outcome in pregnant rats with recurrent abortion. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. 2022;31(16):2230-5. (in Chinese)
 22. Pang HY, Lei D, Guo YP, Yu Y, Liu TT, Liu YJ, et al. Three categories of similarities between the placenta and cancer that can aid cancer treatment: cells, the microenvironment, and metabolites. Front Oncol. 2022;12:977618.
 23. Zhang J, Ni S, Li J. Effect of Bushen Huoxue recipe lyophilized powder on the expression of HIF-1 α and VEGFA in HTR-8/SVneo trophoblast cells induced by hypoxia. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacology. 2021;27(3): 28-32. (in Chinese)
 24. Liu YX, Chen L, Chen LY, Feng XL. Effect of Zhuyunning I recipe on trophocyte and decidua apoptosis in recurrent spontaneous abortion rats. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine. 2019;39(5): 566-71. (in Chinese)
 25. Zhu XT. Research progress on mechanism of tonifying kidney and activating blood circulation to improve endometrial receptivity. Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine. 2023;35(5):1036-41. (in Chinese)
 26. Hou ZT, Sui J, Ren MX, Qin YL, Bi H, Chen RX. Effect of Bushen Zhuyun decoction on endometrial receptivity and pregnancy outcome for patients with recurrent spontaneous abortion. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine. 2024;51(8): 9-14. (in Chinese)
 27. Van-Mourik MS, Macklon NS, Heijnen CJ. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. J Leukoc Biol. 2009;85(1):4-19.
 28. Tang WW, Zhu L, Huang MH, Liu KL, Wan GP. Influence of Bushen Huoxue decoction on IL-6 and LIF expression in uterine flushing fluid of endometriosis. Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine. 2018;38(11):1285-7. (in Chinese)
 29. Liu Y, Cao JQ, Xue GF. Effects of Zengmo Zhuyun decoction on endometrial receptivity and estrogen and progesterone receptors in patients with infertility. Journal of Hubei University (Medical Edition). 2021;38(2):53-6. (in Chinese)
 30. Shi YJ, Xie JH. Research progress on pathogenesis and treatment of recurrent abortion with unknown reason in traditional Chinese and Western medicine. Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine. 2020;39(7): 771-6. (in Chinese)
 31. Zhang J, Ni S, Li J. Effect of Bushen Huoxue formula on expression of VEGF/PI3K/Akt pathway in decidua of mice with recurrent abortion. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine. 2021;55(2):82-9. (in Chinese)
 32. Hou ZT, Su XH, Sui J, Meng YX, Zhou TY, Qin YL, et al. Network pharmacology-based study of Bushen Zhuyun prescription in treatment of recurrent spontaneous abortion. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae. 2021;27(14):60-9. (in Chinese)
 33. Harris LK. Review: trophoblast-vascular cell interactions in early pregnancy: how to remodel a vessel. Placenta. 2010;31 (Suppl):S93-8.

34. Li JX, Liu YN, Sun S, Sun JH, Li XY, Chen P. Kidney-tonifying and blood-activating prescription regulates Wnt/ β -catenin signaling pathway to improve uterine spiral artery remodeling in mouse model of recurrent miscarriage. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*. 2024;30(3): 37-44. (in Chinese)
35. Ha YM, Chung SW, Kim JM, Kim DH, Kim JY, Lee EK, et al. Molecular activation of NF- κ B, pro-inflammatory mediators, and signal pathways in γ -irradiated mice. *Biotechnol Lett*. 2010;32(3):373-8.
36. Akhlaghi F, Keramati MR, Tafazoli M. Study on antiphospholipid/anticardiolipin antibodies in women with recurrent abortion. *Iran Red Crescent Med J*. 2013; 15(8):718-22.
37. Zhu MZ, Qi YJ, Liu T, Xiao J, Wu L, Hu YY, et al. Effects of Qingre Huayu formula II on the expression of TLR4 and TRIF mRNA in rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*. 2017;32(2):529-32. (in Chinese)
38. Zhao XX, Feng XL, Zhou X, Guo LQ, Li N, Zhang Y, et al. Effects of Bushen Huoxue decoction and its effective components on TLR4/NF- κ B/COX-2 pathway of decidual stromal cells in recurrent spontaneous abortion with positive cardiolipin antibody. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*. 2021;36(8):4658-63. (in Chinese)
39. Liu XJ, Zhao J, Luan XR, Li SS, Zhai JY, Liu JS, et al. SPARCL1 impedes trophoblast migration and invasion by down-regulating ERK phosphorylation and AP-1 production and altering EMT-related molecule expression. *Placenta*. 2020;89(2020):33-41.
40. Ding C, Lu QB. Impact of Anzi Heji against ERK1/2 signaling pathway on the maternal fetal interface of anti-cardiolipin antibody positive miscarriage mice. *Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics*. 2014;34(3):40-3. (in Chinese)
41. Zhu RH, Cheng YX. Research progress of TGF- β superfamily signaling in recurrent miscarriage. *Journal of Medical Research*. 2024;53(4):181-4. (in Chinese)
42. Wu Y, Zhang Y. Study on the mechanism of Yangxue Antai recipe in the treatment of recurrent spontaneous abortion with kidney deficiency and blood stasis through TGF- β /Smad pathway. *Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2020;39(8):828-31+901. (in Chinese)
43. Zhang Y, Gao RF, Zhang L, Geng YQ, Chen QT, Chen XM, et al. AMPK/mTOR downregulated autophagy enhances aberrant endometrial decidualization in folate-deficient pregnant mice. *J Cell Physiol*. 2021;236(11):7376-89.
44. Zhao XX, Jiang YP, Ren JJ, Wang YR, Zhao Y, Feng XL. Deciphering the mechanism of Bushen Huoxue decoction on decidualization by intervening autophagy via AMPK/mTOR/ULK1: A novel discovery for URSA treatment. *Front Pharmacol*. 2022;13:794938.
45. Ding JL, Yang CG, Cheng YX, Wang JY, Zhang SN, Yan SS, et al. Trophoblast-derived IL-6 serves as an important factor for normal pregnancy by activating Stat3-mediated M2 macrophages polarization. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:106788.
46. Liu Z, Song YF, Hu RN, Geng YL, Huang YJ, Li F, et al. Bushen Antai recipe ameliorates immune microenvironment and maternal-fetal vascularization in STAT3-deficient abortion-prone mice. *J Ethnopharmacol*. 2024;318 (Pt A):116889.

บทความปริทัศน์

การทบทวนงานวิจัยเกี่ยวกับกลไกการรักษาภาวะแท้งซ้ำด้วยวิธีบำรุงไตกระตุ้นการไหลเวียนเลือดตามศาสตร์การแพทย์แผนจีน

จาง เจีย, หนึ ชวง, เซี่ย หยวน, เฉิน อิงเซา, หลี่ จี

โรงพยาบาลหลงหัว สังกัดมหาวิทยาลัยการแพทย์แผนจีนเซี่ยงไฮ้

บทคัดย่อ: ภาวะแท้งซ้ำ (recurrent spontaneous abortion, RSA) เป็นปัญหาที่มีสาเหตุซับซ้อนและมีอัตราการเกิดเพิ่มขึ้นทุกปี ส่งผลกระทบต่อความสัมพันธ์ในครอบครัวและสังคมอย่างรุนแรง ในการรักษา RSA โดยวิธีการบำรุงไตและกระตุ้นการไหลเวียนเลือดตามศาสตร์การแพทย์แผนจีนมีบทบาทสำคัญและมีความโดดเด่น จากการศึกษาพบว่าวิธีการดังกล่าวสามารถปรับปรุงสภาวะการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ ปรับสมดุลระดับฮอร์โมนในระบบต่อมไร้ท่อ พื้นฟูสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันในระหว่างแม่และทารก ยับยั้งการทำลายเซลล์โทรโฟบลาสต์ เพิ่มความสามารถในการรับตัวของเยื่อโพรงมดลูก เป็นต้น อีกทั้งยังมีสัมพันธ์หลักเกี่ยวข้องกับเส้นทางการสัญญาณต่างๆ เช่น PI3K/AKT, Wnt/ β -catenin, TLR4/NF- κ B, ERK, TGF- β /Smad, AMPK/mTOR/ULK1 และ STAT3 บทความนี้ได้สรุปพื้นฐานทางทฤษฎี บทบาททางเภสัชวิทยา และเส้นทางการสัญญาณของวิธีการบำรุงไตและกระตุ้นการไหลเวียนเลือดในการรักษา RSA เพื่อเป็นแนวทางในการวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับกลไกการรักษาและการปรับปรุงแผนการรักษาทางคลินิก

คำสำคัญ: วิธีบำรุงไตและกระตุ้นการไหลเวียนเลือด; ภาวะแท้งซ้ำ; พื้นฐานทางทฤษฎี; บทบาททางเภสัชวิทยา; เส้นทางการสัญญาณ

ผู้รับผิดชอบบทความ: หลี่ จี: drlijj@163.com

Review Article

Summary of research on the treatment of recurrent spontaneous abortion by tonifying kidney and activating blood therapy

Zhang Jie, Ni Shuang, Xie Yuan, Chen Yingchao, Li Ji

Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, China

Abstract: Recurrent spontaneous abortion (RSA) has complicated etiology and increasing incidence year by year, which seriously affects the harmonious development of family and society. In the treatment of RSA, TCM tonifying kidney and activating blood therapy has played a unique role and has an important position. Studies have shown that tonifying kidney and activating blood therapy can improve blood hypercoagulability, regulate endocrine hormone levels, improve maternal and fetal interface immune imbalance, inhibit trophoblast injury, and improve endometrial tolerance. The main mechanism is closely related to PI3K/AKT, Wnt/ β -catenin, TLR4/NF- κ B, ERK, TGF- β /Smad, AMPK/mTOR/ULK1 and STAT3 signaling pathways. This article summarizes the theoretical basis, pharmacological action and signal pathway of tonifying kidney and activating blood therapy in the treatment of RSA, aiming to provide theoretical basis and research ideas for further exploring the mechanism of TCM tonifying kidney and activating blood therapy in the treatment of RSA and optimizing the clinical treatment plan.

Keywords: tonifying kidney and activating blood therapy; recurrent spontaneous abortion; theoretical basis; pharmacological effect; signaling pathway

Corresponding author: Li ji: drliji@163.com