

항인지질항체 양성 습관성 유산의 한약 치료에 대한 무작위 대조군 임상 연구 분석

대구의한대학교 한의과대학 부인과학교실
송지윤, 김동철

ABSTRACT

Review of Antiphospholipid Antibody Positive Recurrent Abortion Treated with Herbal Medicine

Ji-Youn Song, Dong-Chul Kim
Dept. of Korean Obstetrics & Gynecology, College of Korean Medicine,
Daegu Haany University

Objectives: This study was performed to analyze randomized controlled trial, which studied the effect of herbal medicine treatment on Antiphospholipid antibody positive recurrent abortion.

Methods: We searched for randomized controlled trial of last 20 years based on Antiphospholipid antibody positive recurrent abortion and herbal medicine. The paper search was conducted through 7 online databases on July 16, 2022.

Results: 9 studies were selected after selection and exclusion criteria. 5 studies compared combined treatment of herbal and western medicine, with western medicine alone. 4 studies compared herbal medicine alone with western medicine. Comparing with control group, the treatment group showed much improvement on conversion rate of anti-phospholipid antibodies, serum hCG and progesterone levels, pregnancy duration or fertility rates, and various symptoms.

Conclusions: In this study, we found out benefit of herbal medicine with Antiphospholipid antibody positive recurrent abortion. For reliable evidence, further research is needed to establish safety of herbal medicines, standardize symptom criteria and specify the treatment course.

Key Words: Antiphospholipid Antibodies, Habitual Abortion, Herbal Medicine, Systematic Review

I. 서 론

유산은 태아가 생존이 가능한 시기 이전에 종결되는 임신을 의미하며, 이는 가장 흔히 볼 수 있는 임신기 합병증 중 하나이다. 임신 20주 이전의 자연 유산이 3회 이상 반복되는 경우를 습관성 유산으로 분류한다¹⁾. 수정 이후 약 30%만이 출생아로 태어나며, 출산기 여성 중 습관성 유산의 발생률은 약 5%임을 감안하면²⁾, 출생률 향상을 위해 습관성 유산 및 가임력 저하에 대한 치료가 요구된다. 습관성 유산의 병인학적 분류는 원인불명이 40~50%, 자가면역인자 20%, 내분비인자 17~20% 순으로, 이 중 자가면역성 인자는 항인지질항체와 가장 밀접한 관계가 있다¹⁾.

항인지질항체는 인지질에 대항하여 후천적으로 획득되는 항체로, 항카디오리핀 항체(Anticardiolipin anticoagulant, ACA), 루푸스 항응고인자(Lupus anticoagulant, LA), 항베타2글리코단백 I 항체(Anti- β 2-glycoprotein I antibody)를 포함한다. 이러한 항체를 가지면서 특정 유산 양상 또는 혈전성 양상 기준에 부합할 경우 항인지질항체증후군으로 분류된다³⁾.

2009년에서 2016년 사이 항인지질항체증후군 환자의 연평균 발생률은 점차 증가하는 추세로, 해당 기간 20세 이상 49세 이하의 가임기 여성 항인지질항체증후군 환자의 36%에서 유산, 사산 진단이 있었던 것으로 확인되었다⁴⁾.

항인지질항체는 조기 유산, 습관성 유산 등의 태아 손실뿐만 아니라 전자간증, 태아성장제한 등의 임신 합병증에 대한 빈번한 위험 인자로 여겨진다⁵⁾. 이러한 산과적 합병증을 감소시키기 위해, 항인지

질항체가 양성으로 확인된 임신부 또는 임신 희망 여성에게는 일차적으로 혈전증 예방 치료를 진행한다. 혈전증 예방 치료에는 항응고제로서 헤파린, 항혈소판제로는 아스피린이 사용되며, 현재 헤파린과 저용량 아스피린이 최우선 치료방법으로 여겨진다⁶⁾. 이 약제들을 복용할 경우 출혈에 주의를 요하며, 장기 복용 시 헤파린은 골다공증 위험이⁷⁾, 저용량 아스피린은 요산 배출 억제로 인한 통풍 발생 위험이 증가할 수 있다⁸⁾.

한의학에서 습관성 유산은 滑胎, 數墮胎, 素慣半產, 屢孕屢墮, 頻慣墮胎, 慣小產, 數落胎 등의 기록으로 찾아볼 수 있다. 《景岳全書》⁹⁾에는 습관성 유산의 원인을 氣脈虧損으로 보았고, 선천적으로 약하거나 나이가 쇠하고 약해진 경우, 감정 또는 육체적 고통으로 精을 지친 경우, 性慾을 삼가지 않거나 음식, 跌撲 등으로 인해 발생할 수 있다고 보았다. 《醫學入門》에는 이전에 임신 3개월에 유산을 하였으면 이후 같은 시기에 유산한다고 하여 현대의 습관성 유산처럼 비슷한 임신 주수에 발생하는 경향이 있음¹⁰⁾을 기록하였고 이를 滑胎라고 하였다. 이러한 유산 후에는 養氣血固胎元 하는 약을 복용하여 허한 것을 보하도록 하였다¹¹⁾.

현대의 국내 습관성 유산 관련 한의학 연구는 김¹²⁾, 정¹³⁾, 조¹⁴⁾, 이¹⁵⁾의 원인 분류가 명확하지 않은 습관성 유산 연구, 김¹⁶⁾, 배¹⁷⁾의 난치성 또는 기저질환 요인의 증례보고가 중심이 되었다. 면역학적 요인의 연구의 필요성은 지속적으로 대두되어 김¹³⁾이 원인별 치료율을 분석하여 면역학적 요인의 치료율을 제고하기 위한 추가적 연구의 필요성을 논하였고, 문¹⁸⁾이 서양의학에서 면역학적 요인, 특

히 항인지질항체증후군에 관한 연구가 다수 행해지고 있어 한의학에서 향후 연구에 대한 기대감을 표하였다. 그러나 이후 면역인자 또는 항인지질항체로 인한 습관성 유산에 대한 국내 연구 진행은 다소 부족한 실정이다. 김¹⁹⁾이 면역 요인 및 항인지질항체에 의한 습관성 유산 실험 연구 경향을 파악하였으나, 이를 바탕으로 한 추가적 연구는 확인할 수 없었다.

이에 저자는 항인지질항체로 인한 습관성 유산의 한약 치료에 대하여 최근 20년간의 무작위 대조군 연구의 한약치료와 양약치료를 비교 분석하여, 향후 한약 치료의 기초를 위한 임상적 근거를 제시하고자 본 연구를 진행하였다.

II. 방 법

1. 데이터베이스 및 검색방법

국내 논문 검색 데이터베이스로 한국학술정보(Korean Studies Information Service System, KISS)), 국가과학기술정보센터(National Digital Science Library, NDSL), 학술연구정보서비스(Research Information Sharing Service, RISS), 전통의학정보포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS)를 사용하였다. 국외 논문 검색 데이터베이스로 Chinese National Knowledge Infrastructure Database (CNKI), Pubmed, Cochrane library를 사용하였다.

2002년부터 2022년간 발표된 국내외 논문을 대상으로, 국내 데이터베이스에서의 검색어는 “항인지질항체” AND “습관성 유산” AND “한방 OR 한약”을 사용하였다. 국외 데이터베이스 중 CNKI에서는 “抗磷脂综合征 OR 抗磷脂抗体综合征”

AND “习惯性流产” AND “中医 OR 中药”, 그 외에서는 “Abortion” AND “Traditional Chinese medicine OR Oriental medicine OR Herbal medicine” AND “Antiphospholipid antibody”을 검색어로 사용하였다.

2. 문헌 선정 기준 및 배제 기준

항인지질항체 양성이 확인된 반복유산 환자를 치료 대상으로 한 연구를 선정하였으며, 항인지질항체와 관련이 없는 반복유산은 대상에서 제외하였다. 항인지질항체의 범주에는 ACA, LA, 항베타당단백 I 항체를 모두 포함하였다. 한약 치료가 아닌 연구는 제외하였으며, 한약 단독치료 또는 한양방 병용치료 여부에는 제한을 두지 않았다. 사람을 대상으로 하지 않은 연구, RCT가 아닌 방식으로 진행된 연구는 배제하였다.

2차 선별에서는 원문을 열람할 수 없는 연구, 평가 항목으로 임신 관련 지표를 확인할 수 없는 연구, 단일 대조군 연구가 아닌 연구는 배제하였다.

3. 최종 논문 선정

1차 검색 후 총 506개의 연구가 검색되었다. 제목과 초록을 검토하여, 주제가 반복유산, 항인지질항체와 무관한 연구 375편, 한약 치료가 아닌 연구 29편, 사람을 대상으로 한 임상 연구가 아닌 연구 27편, RCT가 아닌 연구 42편을 제외하여 33편을 선별하였다. 중복연구는 없었다.

1차로 선별된 연구 중, 원문을 열람할 수 없는 연구가 14편, 임신 관련 평가 지표가 없는 연구 6편, 원문을 확인하였을 때 RCT가 아닌 논문 2편, 단일 대조군 연구가 아닌 논문 2편을 제외하여 최종적으로 9편의 연구가 선정되었다(Fig. 1).

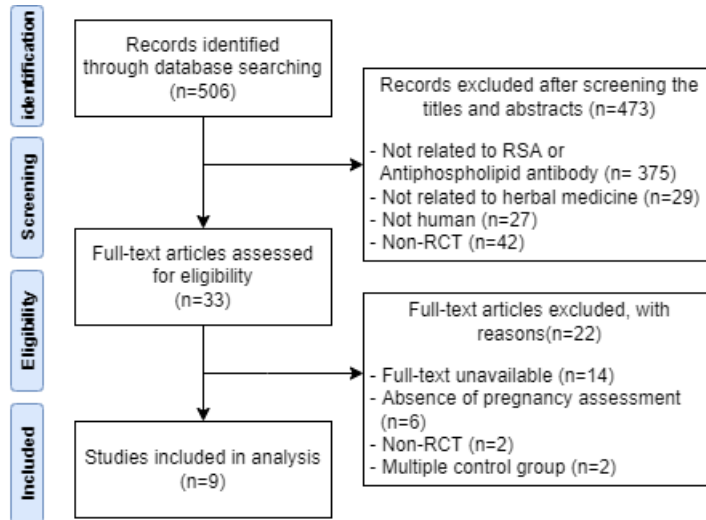


Fig. 1. Flow chart.

4. 자료수집 및 분석

최종적으로 선정된 연구들을 검토하여 연구 대상자의 수, 선정 기준, 나이, 임신력 및 유산력 등의 특성, 시행된 한약 및 양약 치료, 치료기간, 치료 결과 및 평가 지표, 안정성 및 출산 결과를 분석하고 정리하였다.

III. 결 과

1. 선정된 문헌의 일반적 특성

최종적으로 선정된 9편의 연구는 모두 CNKI에서 검색되었다. 연도별 분포를 보면 2021년 2편^{20,21)}, 2020년 1편²²⁾, 2017년 1편²³⁾, 2014년 1편²⁴⁾, 2013년 1편²⁵⁾, 2012년 1편²⁶⁾, 2011년 1편²⁷⁾, 2010년 1편²⁸⁾이 선정되었다. 선정된 연구는 모두 중국에서 연구되었으며, 모두 중국어로 작성되었다.

2. 연구 대상자 분석

1) 연구 대상자 분포

11개 연구에서 총 614명의 대상자가

참여하였으며, 치료군은 329명, 대조군은 285명이었다(Table 1).

2) 연구 대상자 선정 기준

항인지질항체 중 ACA 양성을 연구 대상으로 한 연구가 8편^{20-2,24-8)}으로 이 중 2편^{21,22)}은 항베타당단백 I 항체 양성 또한 연구 대상으로 하였다. LA 양성을 연구 대상으로 한 연구는 1편²³⁾이었다. 임신한 여성을 대상으로 한 연구는 3편^{21,24,27)}으로, 소변 또는 혈청 인간 융모성 생식선 자극 호르몬(Human chorionic gonadotropin, hCG) 양성을 포함한 연구가 2편^{21,27)}, 요 hCG 양성이면서 초음파 상 자궁내 임신을 확인한 연구가 1편²⁴⁾이었다. 변증 분류로는 腎虛血瘀를 대상으로 한 연구가 4편^{23,24,27,28)}, 脾腎兩虛 1편²¹⁾, 脾腎兩虛, 瘀血內阻이 1편²⁶⁾이었다(Table 1).

3) 나이, 유산력

연구 대상자의 평균 나이를 언급한 연구가 8편^{20-2,24-8)}이었다. 1편의 연구에서는²³⁾ 포함기준만 최소 22세, 최대 35세로 명시하였다.

평균 유산 횟수를 언급한 연구는 7편^{20-2.24,25,27,28)}이었다. 1편²⁶⁾에서는 유산 횟수가 2회, 3회 이상인 대상자의 수를 언급하였다. 이전 임신 횟수를 언급한 연구가 1편²⁰⁾, 이전 임신에서의 임신 지속 기간에 대하여 언급한 연구가 1편²⁴⁾이었다(Table 1).

3. 중재의 특성

1) 치료군 및 대조군 치료 중재

치료군에게 한약과 양약을 병용치료한 연구가 5편^{20,23-5,28)}, 치료군에게 한약을 단독으로 복용하도록 한 연구가 4편^{21,22,26,27)}이었다. 대조군은 모두 양약을 단독 복용하도록 하였다²⁰⁻⁸⁾. 양방치료로서 사용된 약제 및 사용 빈도는 아스피린이 5회^{20-2.25,26)}로 가장 많이 사용되었으며, 헤파린 2회^{20,23)}, hCG 2회^{24,28)}, 프로제스틴 1회²⁴⁾, 디드로게스테론 2회^{27,28)}, 저분자량 감마글로불린 1회²⁵⁾, 프레드니손 1회²¹⁾, 비타민 E, C 1회²⁶⁾ 등이 사용되었다.

사용된 아스피린의 용량은 25 mg²⁵⁾, 50 mg²⁰⁾, 75 mg²⁶⁾, 125 mg²²⁾, 1 g²¹⁾으로 다양하였으며 모두 경구로 투여되었다. 사용된 헤파린의 용량은 1일 1회 피하 주사 5000 IU^{20,23)}로 투여되었다. hCG는 격일 2000 U²⁴⁾ 또는 매일 1000 U²⁸⁾로 모두 근육주사로 주입되었다. 프로제스틴은 1일 1회 20 mg 근육주사로 투여되었다²⁴⁾. 디드로게스테론은 1일 1회 10 mg로 경구 투여하였는데, Xuan²⁸⁾의 연구에서는 임상 상황에 따라 1일 2회로 복용법을 조정하였다. 저분자량 감마글로불린은 3일 1회 2.5 g 정맥주사로 투여 되었다²⁵⁾. 프레드니손은 1일 3회 10 mg으로 경구 투여되었다²¹⁾(Table 1).

2) 치료 기간

치료 기간이 명확한 연구는 5편이었다^{20-2.24,27)}. 임신 12주까지 복용한 연구 1편²⁰⁾, 3주간 치료한 연구 1편²³⁾, 2주간 치료한 연구가 1편²⁷⁾이었다. 1개월씩 3개월간 치료하며 월경 5일차부터 복용하고 월경주기 시작 시 복용 중지하는 연구가 2편^{21,22)}이었다. 항체 검사 결과에 따라 결정되는 연구 2편^{23,26)}에서는 30일 또는 1개월을 1개 과정으로 치료하였으나, 1회 치료 과정 이후 항체 검사 상 양성 시 동일한 치료 과정을 추가하였다. Xuan²⁸⁾은 최소 1주일의 치료과정을 정한 후 임상 상황에 따라 추가 치료 여부를 결정하였다(Table 1).

4. 한의학적 치료중재

연구 대상자를 腎虛血瘀로 분류한 연구^{23,24,27,28)}에서는 補腎益氣活血方²³⁾, 補腎調衝祛瘀方²⁴⁾을 각 1회 사용하였고 처방명이 명시되어있지 않은 연구가 2편^{27,28)}이었다. 脾腎兩虛로 분류한 연구²¹⁾에서는 加味當歸散合壽胎丸을 사용했으며, 脾腎兩虛, 瘀血內阻²⁶⁾에는 補腎健脾化瘀湯을 사용하였다. 변증 분류가 되지 않은 연구에서는 補腎養血方²⁰⁾, 補腎保產湯²⁵⁾, 加味當歸散合壽胎丸²²⁾을 사용하였다. 변증 분류와 관계없이 가장 많이 사용된 처방은 加味當歸散合壽胎丸으로 2회^{21,22)} 사용되었다(Table 1).

한약재 중 菟絲子와 桑寄生은 모든 연구에서 사용되었다. 그 외 약재별 빈도는 續斷 8회^{20-4,26-8)}, 丹蔘²¹⁻⁸⁾, 當歸^{20-5,27,28)} 각 8회, 白朮^{20-2.24,26-8)}, 黨參^{20-2.24,26-8)} 각 7회, 阿膠^{20-2.27,28)} 6회, 甘草^{20,24,26-8)}, 黃芩^{21-3,27,28)} 각 5회 순이었다(Table 2).

Table 1. General Characteristics of Included Studies

Author (year)	Inclusion criteria	TCM* pattern	Sample size	Intervention	Treatment periods	Mean age ±SD†	Mean abortion frequency ±SD	Number of pregnancies ±SD	Previous pregnancy period (days)
Qin ⁽²⁰⁾ (2021)	ACA* (+) [§] RSA PW [†]	-	TG ^{**} : 30 CG ^{§§} : 30	Bosinyanghul-bang (補腎養血方) +CG Treatment	until GA ^{§§§} 12 weeks	32.23±4.16	2.27±0.45	3.63±0.96	N/R
Xue ⁽²³⁾ (2017)	LA** (+) RSA	腎虛血瘀	TG : 30 CG : 30	Bosinikihwalhul-bang (補腎益氣活血方)+CG Treatment LMWH SC	30 days	31.50±4.89	2.40±0.62	3.57±0.82	N/R
Wang ⁽²⁴⁾ (2014)	ACA (+) RSA PW	腎虛血瘀	TG : 30 CG : 20	Bosinjochungeoco-bang (補腎調衝祛瘀方)+CG Treatment hCG, Progestin IM ^{†††}	3 weeks	29.23±3.91	2.83±0.75	N/R	46.30±8.38
Yu ⁽²⁵⁾ (2013)	ACA (+) RSA	-	TG : 40 CG : 40	Bosinbosan-tang (補腎保產湯) +CG Treatment Aspirin PO, Low Molecular Weight Gamma Globulin IV ^{††††}	N/R	30.4	3.29	N/R	N/R
Xuan ⁽²⁸⁾ (2010)	ACA (+) RSA	腎虛血瘀	TG : 36 CG : 18	Herbal medicine+CG Treatment Dydrogesterone PO, hCG IM	at least 1 week ^{†††††}	30.69±4.348	2.69±0.98	N/R	N/R
Huang ⁽²¹⁾ (2021)	ACA or anti-β2GPI Ab ^{**} (+) RSA	脾腎兩虛	TG : 49 CG : 48	Gamidanggui-san-hab-Sutae-hwan (加味當歸散合壽胎丸) Prednisone, Aspirin PO	3 months ^{*****}	27.24±2.59	5.39±1.47	N/R	N/R
Li ⁽²²⁾ (2020)	ACA or anti-β2GPI Ab (+) RSA	-	TG : 54 CG : 54	Gamidanggui-san-hab-Sutae-hwan (加味當歸散合壽胎丸) Aspirin PO	3 months ^{*****}	28.86±3.98	4.93±1.04	N/R	N/R
Lei ⁽²⁶⁾ (2012)	ACA (+) RSA	脾腎兩虛 瘀血內阻	TG : 30 CG : 30	Bosinunbeehwao-tang (補腎健脾化瘀湯)	1 month	30.23±5.20	2t 28, >3t 2	N/R	N/R
Bao ⁽²⁷⁾ (2011)	ACA (+) RSA PW	腎虛血瘀	TG : 30 CG : 15	Aspirin, Vitamin E, Vitamin C PO Herbal medicine Dydrogesterone PO	2 weeks	30.50±4.85	2t 26, >3t 4 32.27 32.20	N/R	N/R

*TCM : traditional Chinese medicine, †SD : standard deviation, ‡ACA : anticardiolipin antibody, §(+): positive, ||RSA : recurrent spontaneous abortion, ¶PW : pregnant woman, **LA : lupus anticoagulant, ††anti-β2GPI Ab : anti-β2 glycoprotein I antibody, †††TG : treatment group, §§CG : control group, ||||LMWH : low molecular weight heparin, ¶¶SC : subcutaneous injection, ***po : oral administration, †††IM : intramuscular injection, ††††IV : intravenous injection, §§§GA : gestational Age, |||||If the antibody is still positive after first treatment period, carry out the same treatment period one more time, ¶¶¶Depends on the clinical situation, *****Begin from the 5th day of menstruation, and stop at the beginning of the next menstrual cycle, †††††N/R : not rated

Table 2. Composition of Herbal Medicine

Author (year)	Composition of herbal medicine
Qin ²⁰⁾ (2021)	<i>Root of Astragalus membranaceus</i> Bunge. (黃芪) 20 g, <i>Root of Codonopsis pilosula</i> (Fr.) Nannf. (黨參), <i>Sclerotium of Poria cocos</i> Wolf (茯苓) 各 15 g, <i>Fruit of Ligustrum lucidum</i> Ait. (女貞子), <i>Herb of Eclipta prostrata</i> L. (墨旱蓮) 12 g, <i>Seed of Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟絲子), <i>Leaf, stem, branch of Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生), <i>Root of Dipsacus asperoides</i> Wall. (川續斷), <i>Root of Paeonia lactiflora</i> Pall. (白芍藥), <i>Rhizome of Atractylodes japonica</i> Kodiz. (白朮) 各 10 g, <i>Root of Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. (甘草) 6 g, <i>Asini gelatinum</i> (阿膠) 5 g, <i>Root of Angelica gigas</i> Nakai (當歸) 3 g
Xue ²³⁾ (2017)	<i>Root of Astragalus membranaceus</i> Bunge. (黃芪) 30 g, <i>Seed of Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟絲子) 20 g, <i>Leaf, stem, branch of Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生), <i>Root of Dipsacus asperoides</i> Wall. (川續斷) 各 15 g, <i>Root of Angelica gigas</i> Nakai (當歸), <i>Steamed and dried Rhizome of Rehmannia glutinosa</i> Libosch. (熟地黃) 各 12 g, <i>Root of Scutellaria baicalensis</i> Georgi (黃芩), <i>Fruit of Cornus officinalis</i> Sieb. et. Zucc. (山茱萸) 各 10 g, <i>Root and Rhizome of Salvia miltiorrhiza</i> Bge. (丹參) 9 g
Wang ²⁴⁾ (2014)	<i>Seed of Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟絲子) 20 g, <i>Leaf, stem, branch of Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生), <i>Root of Dipsacus asperoides</i> Wall. (續斷), <i>Pearl of roasted Asini gelatinum</i> (阿膠珠), <i>Root of Codonopsis pilosula</i> (Fr.) Nannf. (黨參) 各 15 g, <i>Rhizome of Atractylodes japonica</i> Kodiz. (白朮), <i>Root of Paeonia lactiflora</i> Pall. (白芍藥) 各 18 g, <i>Root of Angelica gigas</i> Nakai (當歸), <i>Root and Rhizome of Salvia miltiorrhiza</i> Bge. (丹參) 各 12 g, <i>Pericarp of Citrus unshiu</i> Markovich (陳皮) 9 g, <i>Root of Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. (甘草) 6 g
Yu ²⁵⁾ (2013)	<i>Seed of Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟絲子), <i>Top part of Leonurus sibiricus</i> L. (益母草) 各 25 g, <i>Cortex of Eucommia ulmoides</i> Oliv. (杜仲), <i>Steamed and dried Rhizome of Rehmannia glutinosa</i> Libosch. (熟地黃) 各 15 g, <i>Leaf, stem, branch of Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生), <i>Root and Rhizome of Salvia miltiorrhiza</i> Bge. (丹參) 各 12 g, <i>Root of Angelica gigas</i> Nakai (當歸) 8 g, <i>Rhizome of Cnidium officinale</i> Makino (川芎) 6 g
Xuan ²⁸⁾ (2010)	<i>Seed of Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟絲子) 各 20 g, <i>Root and Rhizome of Salvia miltiorrhiza</i> Bge. (丹參), <i>Leaf, stem, branch of Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生), <i>Root of Dipsacus asperoides</i> Wall. (續斷), <i>Melt Asini gelatinum</i> (阿膠(烱化)), <i>Root of Codonopsis pilosula</i> (Fr.) Nannf. (黨參), <i>Rhizome of Atractylodes japonica</i> Kodiz. (白朮), <i>Root of Scutellaria baicalensis</i> Georgi (黃芩), <i>Root of Angelica gigas</i> Nakai (當歸), <i>Stir-Fried Cortex of Eucommia ulmoides</i> Oliv. (炒杜仲) 各 15 g, <i>Root of Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. (甘草) 10 g
Huang ²¹⁾ (2021)	<i>Seed of Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟絲子) 20 g, <i>Cortex of Eucommia ulmoides</i> Oliv. (杜仲), <i>Leaf, stem, branch of Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生), <i>Root of Codonopsis pilosula</i> (Fr.) Nannf. (潞黨參) 各 15 g, <i>Root of Paeonia lactiflora</i> Pall. (白芍藥), <i>Root of Dipsacus asperoides</i> Wall. (川續斷) 各 12 g, <i>Root and Rhizome of Salvia miltiorrhiza</i> Bge. (紫丹參), <i>Root of Boehmeria nivea</i> (L.) Gaudich. (苧麻根), <i>Root of Angelica gigas</i> Nakai (全當歸) 各 10 g, <i>Rhizome of Atractylodes japonica</i> Kodiz. (生白朮), <i>Melt Asini gelatinum</i> (阿膠(烱化)) 9 g, <i>Root of Scutellaria baicalensis</i> Georgi (淡子芩), <i>Rhizome of Ligusticum chuanxiong</i> Hort. (大川芎) 各 6 g
Li ²²⁾ (2020)	<i>Seed of Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟絲子) 20 g, <i>Leaf, stem, branch of Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生), <i>Root of Codonopsis pilosula</i> (Fr.) Nannf. (潞黨參) 各 15 g, <i>Root of Paeonia lactiflora</i> Pall. (白芍藥), <i>Root of Dipsacus asperoides</i> Wall. (川續斷) 各 12 g, <i>Root and Rhizome of Salvia miltiorrhiza</i> Bge. (紫丹參), <i>Root of Angelica gigas</i> Nakai (全當歸) 各 10 g, <i>Rhizome of Atractylodes japonica</i> Kodiz. (生白朮), <i>Melt Asini gelatinum</i> (阿膠(烱化)) 9 g, <i>Root of Scutellaria baicalensis</i> Georgi (淡子芩), <i>Rhizome of Ligusticum chuanxiong</i> Hort. (大川芎) 各 6 g
Lei ²⁶⁾ (2012)	<i>Root of Codonopsis pilosula</i> (Fr.) Nannf. (黨參) 30 g, <i>Seed of Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟絲子), <i>Fruit of Rubus chingii</i> Hu. (覆盆子), <i>Leaf, stem, branch of Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生), <i>Root of Dipsacus asperoides</i> Wall. (續斷), <i>Sclerotium of Poria cocos</i> Wolf (茯苓), <i>Root of Paeonia lactiflora</i> Pall. (赤芍藥), <i>Rhizome of Cnidium officinale</i> Makino (川芎), <i>Root and Rhizome of Salvia miltiorrhiza</i> Bge. (丹參), <i>Tuberous root of Curcuma armatica</i> Salisb. (鬱金) 各 15 g, <i>Rhizome of Atractylodes japonica</i> Kodiz. (白朮) 12 g, <i>Broiled root of Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. (炙甘草) 10 g
Bao ²⁷⁾ (2011)	<i>Seed of Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟絲子) 20 g, <i>Melt Asini gelatinum</i> (阿膠(烱化)), <i>Root of Dipsacus asperoides</i> Wall. (續斷), <i>Leaf, stem, branch of Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生), <i>Root of Codonopsis pilosula</i> (Fr.) Nannf. (黨參), <i>Stir-Fried Cortex of Eucommia ulmoides</i> Oliv. (炒杜仲), <i>Root and Rhizome of Salvia miltiorrhiza</i> Bge. (丹參), <i>Root of Angelica gigas</i> Nakai (當歸), <i>Rhizome of Atractylodes japonica</i> Kodiz. (白朮), <i>Root of Scutellaria baicalensis</i> Georgi (黃芩) 各 15 g, <i>Root of Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. (甘草) 10 g

5. 치료 결과

평가 지표는 크게 객관적 지표와 주관적 지표로 분류할 수 있었다. 객관적 지표로는 임신 및 출산 지표, 항체 검사 지표, 혈청 호르몬과 응고인자 등의 실험실 검사 지표가 있었으며, 주관성 지표로는 임상 증상 및 임상 유효율이 사용되었다.

1) 임신 및 출산 지표

임신 12주 경과 후 임신 지속 여부를 확인한 연구는 3편²⁴⁻⁶⁾, 출산율을 확인한 연구는 5편^{20,21,23,27,28)}이었다. Li²²⁾는 임신 지속 여부가 확인되었거나 출산이 확인된 환자를 모두 포함한 결과를 평가 지표로 활용하였다. Qin²⁰⁾은 임신 지속 여부와 출산율을 모두 확인하였다. 7개 연

구^{21-5,27,28)}에서는 치료군에서 대조군에 비해 임신 지속율 및 출산율이 유효하게 높았다($p < 0.05$). 2개 연구^{20,26)}에서는 치료군과 대조군 모두 임신 지속률 및 출산율이 양호하였으나, 치료군과 대조군 간 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$) (Table 3).

2) 항체 검사 지표

모든 연구에서 항체의 음성 전환율 또는 양성률을 확인하였고, 치료군에서 음성 전환율이 유의하게 높았다($p < 0.05$, $p < 0.01$). Qin²⁰⁾은 항인지질항체가 아닌 기타 자가면역 관련 항체 음성전환율을 함께 확인하였으나 군간 차이는 보이지 않았다($p > 0.05$). 2개 연구^{23,27)}에서는 항체의 역가를 추가로 비교하였으며, 대조군보다 치료군에서 더욱 감소함을 확인하였다($p < 0.05$) (Table 4).

Table 3. Outcome of Pregnancy or Delivery

Author (year)	Outcome measurement	Outcomes		p value
		Treatment group	Control group	
Qin (2021) ²⁰⁾	Delivery rate*	56.67%	36.67%	>0.05
Xue (2017) ²³⁾	Delivery rate	93%	70%	<0.05
Wang (2014) ²⁴⁾	Pregnancy rate [†]	86.7%	55.0%	<0.05
Yu (2013) ²⁵⁾	Pregnancy rate	92.5%	72.5%	<0.05
Xuan (2010) ²⁸⁾	Delivery rate	77.78%	55.56%	<0.05
Huang (2021) ²¹⁾	Delivery rate	85.71%	64.58%	<0.05
Li (2020) ²²⁾	Pregnancy or Delivery rate	81.47%	61.11%	<0.05
Bao (2011) ²⁷⁾	Delivery rate	76.67%	53.33%	<0.05
Lei (2012) ²⁶⁾	Pregnancy rate	23%	13%	>0.05

*Delivery rate : childbirth confirmed by follow-up. †Pregnancy rate : Fetus available at B-mode ultrasonography after 12 weeks.

Table 4. Outcome of Antibody Indicator

Author (year)	Outcome measurement	Outcomes		p value
		Treatment group	Control group	
Qin ²⁰⁾ (2021)	1. ACA [‡] conversion rate	83.33%	60.00%	<0.05
	2. anti-dsDNA [§] conversion rate	50.00%	33.33%	<0.05
	3. ANA conversion rate	40.00%	33.33%	<0.05
	4. Anti-ENA Ab [¶] conversion rate	33.33%	50.00%	<0.05
Xue ²³⁾ (2017)	1. LA ^{**} conversion rate	93.33%	55.33%	<0.05
	2. LA titer (before → after)	48.63±3.21 → 39.03±0.56	48.66±3.18 → 45.95±0.78	<0.05
Wang ²⁴⁾ (2014)	ACA conversion rate	86.7%	60.0%	<0.05
Yu ²⁵⁾ (2013)	ACA positive rate	15%	45.0%	<0.01
Xuan ²⁸⁾ (2010)	ACA conversion rate	91.67%	55.56%	<0.05
Huang ²¹⁾ (2021)	1. ACA conversion rate on the 30th, 60th, 90th day	36.73%	33.33%	>0.05
		→ 61.22%	→ 37.50%	<0.05
		→ 81.63%	→ 56.25%	<0.05
	2. anti-β2GPI Ab ^{††} conversion rate on the 30th, 60th, 90th day	30.61%	29.16%	>0.05
	→ 53.06%	→ 39.58%	<0.05	
	→ 85.71%	→ 60.41%	<0.05	
Li ²²⁾ (2020)	1. ACA conversion rate on the 30th, 60th, 90th day	24.07%	22.22%	>0.05
		→ 61.11%	→ 37.04%	<0.05
		→ 77.78%	→ 55.56%	<0.05
	2. anti-β2GPI Ab conversion rate on the 30th, 60th, 90th day	33.33%	29.63%	>0.05
	→ 65.81%	→ 42.59%	<0.05	
	→ 81.48%	→ 61.11%	<0.05	
Bao ²⁷⁾ (2011)	1. ACA conversion rate	83.33%	40.00%	<0.05
	2. ACA titer (before → after)	6.681±3.197 → 1.012±0.589*	6.073±2.632 → 1.824±0.906*	<0.05
Lei ²⁶⁾ (2012)	ACA conversion rate	80%	53%	<0.05

Before vs After *p<0.01 †p<0.001. ‡ACA : anticardiolipin antibody, §anti-dsDNA : anti double strand DNA, ||ANA : antinuclear antibodies, ¶Anti-ENA Ab : anti extractable nuclear antigen antibodies, **LA : lupus anticoagulant, ††anti-β2GPI Ab : Anti-β2 glycoprotein I antibody

3) 혈액 응고 지표

혈액 응고 지표로는 피브리노겐, D-이량체(D-dimer)를 사용한 연구가 2편^{20,21)}, 활성화부분트롬보플라스틴 시간(Activated partial thromboplastin time, aPTT), 프로트롬빈 시간(Prothrombin time, PT), 트롬빈 시간(Thrombin time, TT), 혈소

판 수를 사용한 연구 1편²⁰⁾이었다. aPTT, PT, TT, 혈소판 수에서는 두 군 모두 치료 후 유의한 감소를 보였으나(p<0.01), 군간 차이는 보이지 않았다(p>0.05). 피브리노겐은 치료군과 대조군 모두에서 감소하였고^{20,21)}, Huang의 연구²¹⁾에서 치료군이 우수한 감소율을 보였다(p<0.05).

D-이량체는 2개 연구^{20,21)} 모두에서 치료군이 높은 감소율을 보였다(p<0.05)(Table 5).

4) 혈청 호르몬 지표

내분비 지표로 hCG, 프로게스테론, 에스트로겐 등의 혈청 호르몬이 사용되었다. 에스트로겐을 사용한 연구는 1편²⁰⁾으로, 임신 주수가 증가함에 따라 두 군 모두 유의하게 증가하였다(p<0.01). hCG는 두 군 모두에서 유의하게 증가하였고,^{20,23,24,27,28)} 일부^{20,23,27)} 연구에서는 치료군이 더욱 우수한 증가율을 보였다(p<0.05). 프로게스

테론은 5편^{20,23,24,27,28)}의 연구에서 모두 유의하게 증가하였고, 이 중 2개 연구^{23,27)}에서 치료군이 높은 증가율을 보였다(p<0.05)(Table 5).

5) 자궁 동맥 혈류 지표

Qin²⁰⁾은 자궁 동맥 혈류 지표로 박동지수(Pulsatility Index, PI), 저항지수(resistance index, RI)를 사용하였다. 치료 후, 두 군 모두 감소하였으며(p<0.05), 치료군에서 더욱 감소함을 확인하였다(p<0.05)(Table 5).

Table 5. Outcome of the Other Indicators

Author (year)	Outcome measurement	Outcomes		p value	
		Treatment group	Control group		
Outcome of Coagulation Indicator					
Qin ²⁰⁾ (2021)	1. aPTT level (s)	38.02±3.05 [†]	37.65±2.15 [†]	>0.05	
	2. PT level (s)	12.34±1.26 [†]	12.63±0.90 [†]	>0.05	
	3. TT level (s)	18.39±1.42 [†]	18.47±1.38 [†]	>0.05	
	4. Platelet count (10 ⁹ /L)	247.57±43.32 [†]	231.17±54.81 [†]	>0.05	
	5. Fibrinogen level (g/L)	3.15±0.55 [†]	3.1±0.07 [†]	>0.05	
	6. D-dimer level (mg/L)	0.41±0.07 [†]	0.46±0.78	<0.05	
Huang ²¹⁾ (2021)	1. Fibrinogen level (mg/dl)	4.97±0.43 → 3.79±0.75 → 3.71±0.74	4.82±0.69 → 4.27±0.89* → 4.16±0.82*	<0.05	
	2. D-dimer level (μg/L)	543.18±56.37 → 496.31±49.93 → 492.24±50.07	514.25±51.16* → 532.28±53.12* → 527.32±52.46*	<0.05	
Outcome of Hormone Indicator					
Qin ²⁰⁾ (2021)	1. Serum hCG level (mIU/ml)	GA 6 w	62689.42±26247.50 [†]	59585.06±27445.96 [†]	>0.05
		GA 8 w	138498.36±19398.65 [†]	108001.14±21387.36 [†]	<0.01
		GA 10 w	221734.07±24130.49 [†]	186601.70±29570.24 [†]	<0.01
	2. Serum P level (ng/ml)	GA 6 w	34.98±10.51 [†]	35.59±3.92 [†]	>0.05
		GA 8 w	43.06±7.19 [†]	44.34±4.13 [†]	>0.05
		GA 10 w	49.02±5.53 [†]	49.56±4.20 [†]	>0.05
	3. Serum E2 level (pg/ml)	GA 6 w	696.91±322.43 [†]	581.60±154.65 [†]	>0.05
		GA 8 w	1198.56±398.21 [†]	1108.56±150.02 [†]	>0.05
		GA 10 w	1599.02±313.85 [†]	1518.63±172.63 [†]	>0.05
Xue ²³⁾ (2017)	1. Serum β-hCG level (mIU/ml)	before → after	21362.73±18396.52 → 313038.56±33793.83*	21373.05±19756.86 → 29048.43±22442.32*	<0.05
	2. Serum P level (nmol/L)	before → after	61.92±3.06 → 122.35±5.42*	60.87±3.12 → 62.32±4.63*	<0.05
Wang ²⁴⁾ (2014)	1. Serum β-hCG level	before → after	16101.80±12460.30 → 77216.60±36689.31*	15828.20±11978.80 → 63942.45±43314.93*	>0.05
	2. Serum P level	before → after	28.22±6.13 → 36.84±3.75*	28.81±6.11 → 35.74±3.95*	>0.05

Xuan ²⁸⁾ (2010)	1. Serum β -hCG level (mIU/ml)	before → after	17217.91±30761.48 → 87505.53±50705.28*	16230.89±33751.59 → 70297.62±58375.61*	>0.05
	2. Cases of Serum P >20 ng/ml	before → after	15 → 31*	8 → 15*	>0.05
Bao ²⁷⁾ (2011)	1. Serum β -hCG level (mIU/ml)	before → after	11362.88±38550.57 → 33066.67±74560.86*	11388.18±29541.91 → 22089.48±68437.51*	<0.05
	2. Cases of Serum P >20 ng/ml	before → after	9 → 25	5 → 10	<0.05
Outcome of Uterine Artery Blood Flow					
Qin ²⁰⁾ (2021)	1. PI	before → after	2.29±0.15 → 1.79±0.17 [†]	2.32±0.13 → 1.92±0.20 [†]	<0.05
	2. RI	before → after	0.78±0.05 → 0.52±0.10 [†]	0.79±0.05 → 0.58±0.11 [†]	<0.05

Before vs after *p<0.05 †p<0.01

6) 주관적 지표

치료 효과에 대한 총 유효율을 확인한 연구가 7편^{20-3,26-8)}으로, 그 기준은 연구마다 상이하였다. Qin²⁰⁾은痊愈, 顯效, 有效, 無效 4가지로 분류하였으며, 그 외 6편은 顯效, 有效, 無效^{23,26)} 또는痊愈, 有效, 無效^{21,22)} 또는治愈, 好轉, 未愈^{26,28)}의 3가지 분류 체계를 사용하였다. 기준에 포함된 항목은 항체 음성 전환 여부^{20,21,22,23,26)} 5회, 한의학적 증상 감소율^{20,23,28)}, 질 출혈 호전도^{23,27,28)} 각 3회, 정상 임신 여부^{23,28)}, 초음파 상 정상 배아 발육 확인^{20,27)}, 임상 지표^{21,22)} 각 2회, 질박유산 증상 감소²⁶⁾, 임신 기간의 연장²⁶⁾ 등이 기준에 포함되었다(Table 6). 모든 연구에서 치료군의 높은 유효율을 보였다(p<0.05).

6편^{20,23,24,26-8)}에서 한의학 증상 점수 평균치를 비교하여 치료군에서 평균 점수가 더 감소한 것을 확인하였다(p<0.05, p<0.01). Qin²⁰⁾은 한의학 증상에 대한 유효율을 확인하였고, 치료군에서 더 높은 유효율을 보였다(p<0.01)(Table 7).

공통적으로 확인한 증상은 요통(腰酸脹痛²⁰⁾, 腰腿酸軟²³⁾, 腰部酸痛²⁴⁾, 腰酸痛不適²⁸⁾, 腰酸痛²⁷⁾, 야간빈뇨(夜尿頻多)^{20,23,24,27,28)}, 질

출혈(陰道流血)^{20,23,24,27,28)}, 頭暈耳鳴^{20,23,24,27,28)}였다. 4개 연구에서 확인한 증상은 복통(小腹疼痛或墜脹²⁰⁾, 下腹墜痛²⁴⁾, 腹痛²⁷⁾, 小腹墜脹痛²⁸⁾, 무릎 시림(兩膝酸軟^{20,24,27,28)}) 이 있었다. 그 외에 Qin²⁰⁾의 연구에서는 口渴咽燥, 小便黃, 大便秘結, 心煩少寐, 舌脈象, 手足心熱 등의 항목을, Xue²³⁾의 연구는 舌, 脈의 항목을 확인하였고, Wang²⁴⁾은 面色暗淡無光, 眼眶黧黑, 舌脈을, Xuan²⁸⁾과 Bao²⁷⁾는 疲倦乏力를 확인하였다.

단일 증상별로 한의학 증상 점수를 확인한 연구는 4편^{20,26-8)}이었다. Qin²⁰⁾의 연구에서는 腰酸脹痛, 小腹疼痛或墜脹, 兩膝酸軟, 口渴咽燥, 夜尿頻多, 小便黃, 大便秘結의 증상은 치료군이 대조군에 비해 유효한 효과를 보였으며(p<0.05) 心煩少寐, 舌脈象에서는 치료군에서만 유효한 효과를 보였다(p<0.01)(p<0.05). 질 출혈 기간을 측정하여 치료군이 2.93±0.80일, 대조군이 3.86±0.77일로 치료군에서 출혈 기간이 유의하게 단축되었다(p<0.01). Xuan²⁸⁾은 陰道流血量, 兩膝酸軟, 疲倦乏力에서만 유효한 효과를 보였다(p<0.05). Bao²⁷⁾는 모든 증상에서 유효한 효과를 보였다(p<0.05).

Table 6. Criteria of Total Effective Rate

Author (year)	Criteria of total effective rate
Qin ²⁰⁾ (2021)	<p>Cured : Normal embryo development checked at 12 weeks of gestation B-Ultrasonography, TCM* syndrome score reduced over 95%, ACA[†] turned negative. Apparently effective : Normal embryo development checked at 12 weeks of gestation B-Ultrasonography, TCM syndrome score reduced $\geq 70\%$, $< 95\%$, ACA conversed negative. Effective : Normal embryo development checked at 12 weeks of Pregnancy B-Ultrasonography, TCM syndrome score reduced $\geq 30\%$, $< 70\%$, ACA turned negative or did not turn negative. Ineffective : Embryo development stopped at 12 weeks of gestation Ultrasonography, TCM syndrome score reduced $\geq 30\%$, $< 70\%$, ACA did not turn negative. (If TCM syndrome score and ACA do not match, embryo development is the main curative effect)</p>
Xue ²³⁾ (2017)	<p>Apparently effective : LA[‡] turned negative or titer decreased rapidly. TCM syndrome improved significantly. Vaginal bleeding completely disappeared. All indicators showed normal. TCM syndrome score reduced more than 70%. Effective : LA turned negative. TCM syndrome improved. Vaginal bleeding relieved. All indicators showed normal pregnancy. TCM syndrome score reduced more than 30%. Ineffective : LA titer decreased or still higher than normal level. Vaginal bleeding did not improved or even worsen. TCM syndrome did not improved and even shows stillbirth or abortion indicators. TCM syndrome score reduced less than 30%.</p>
Xuan ²⁸⁾ (2010)	<p>Cured : Vaginal bleeding completely disappeared. All symptoms disappeared or improved significantly. All indicators confirmed normal pregnancy. Relieved : Vaginal bleeding decreased. Accompanied symptoms improved. All indicators showed normal pregnancy. Not cured : Symptoms improved or worsen, vaginal bleeding did not stop. Indicators showed stillbirth or abortion.</p>
Huang ²¹⁾ (2021)	<p>Cured : All the antibodies turned negative. Clinical indicators recovered as normal. Effective : Only one antibody turned negative and the other was still positive. Clinical indicators improved. Ineffective : Antibodies did not turn negative. Clinical indicators did not improve.</p>
Li ²²⁾ (2020)	<p>Cured : All the antibodies turned negative. Clinical indicators recovered as normal. Effective : Only one antibody turned negative and the other was still positive. Clinical indicators improved. Ineffective : Antibodies did not turn negative. Clinical indicators did not improve.</p>
Lei ²⁶⁾ (2012)	<p>Apparently effective : ACA turned negative. Gestation weeks were significantly longer than the previous pregnancy weeks. During the weeks of previous spontaneous abortion, there were no vaginal bleeding, abdominal pain, abdominal drop sign (小腹下墮) or other symptoms of pre-abortion. Alive fetus checked at B-Ultrasonography. Effective : ACA turned negative. Gestation weeks were slightly longer than the previous pregnancy weeks. During the weeks of previous spontaneous abortion, there were no symptoms of pre-abortion. Alive fetus checked at B-Ultrasonography. Ineffective : ACA remains positive. There were symptoms of pre-abortion such as vaginal bleeding, abdominal pain or abdominal drop sign. Gestation weeks were similar or even less than the previous pregnancy weeks. Stillbirth checked at B-Ultrasonography.</p>
Bao ²⁷⁾ (2011)	<p>Cured : Vaginal bleeding stopped. Accompanied symptoms improved significantly. Indicators showed normal pregnancy. Effective : Vaginal bleeding decreased. Accompanied symptoms improved. Indicators showed normal pregnancy. Not cured : Vaginal bleeding did not stop or even increased. Accompanied symptoms did not improve or even worsen. Indicators showed stillbirth or abortion.</p>

*TCM : traditional Chinese medicine, [†]ACA : anticardiolipin anticoagulant, [‡]LA : lupus anticoagulant

Table 7. Outcome of Objective Indicator

Author (year)	Outcome measurement	Outcomes		p value
		Treatment group	Control group	
Qin ²⁰⁾ (2021)	1. Total effective rate	76.67%	63.33%	<0.05
	2. Mean TCM [‡] syndrome score	7.65±2.10 [‡]	12.33±2.33 [‡]	<0.01
	3. Effective rate of TCM syndrome	93.33%	70.00%	<0.01
Xue ²³⁾ (2017)	1. Total effective rate	93%	57%	<0.05
	2. Mean TCM syndrome score	10.55±3.27 → 2.56±2.32*	10.48±3.42 → 10.48±2.31*	<0.05
Wang ²⁴⁾ (2014)	Mean TCM syndrome score	12.67±3.77 → 4.73±2.41*	14.35±4.16 → 8.40±3.52*	<0.05
Xuan ²⁸⁾ (2010)	1. Total effective rate	88.89%	66.67%	<0.05
	2. Mean TCM syndrome score	11.11±4.984 → 4.75±3.714*	11.83±4.475 → 6.39±3.013*	<0.05
Huang ²¹⁾ (2021)	Total effective rate	89.79%	72.91%	<0.05
Li ²²⁾ (2020)	Total effective rate	85.19%	68.52%	<0.05
Lei ²⁶⁾ (2012)	1. Total effective rate	80%	53%	<0.05
	2. Mean TCM syndrome score	41.90±11.80 → 15.27±10.16*	41.03±12.68 → 40.30±12.29	<0.05
	3. Menstrual symptom improvement rate	70%	13%	<0.05
Bao ²⁷⁾ (2011)	1. Total effective rate	86.67%	66.67%	<0.05
	2. Mean TCM syndrome score	10.53±3.943 → 4.30±2.860*	10.47±3.446 → 6.27±2.246*	<0.05

Before vs After *p<0.05 †p<0.01. ‡TCM : traditional Chinese medicine

7. 안전성 여부

안전성을 평가한 연구는 4편^{20,22,24,28)} 이었다. Qin²⁰⁾은 부작용 관찰 기준으로 간 및 신장 기능, 소화기 궤양, 혈소판수치 30~50% 감소, 기준치 aPTT 대비 1.5배 이상 증가, 알러지 반응 등을 확인하였으나, 이상 반응은 관찰되지 않았다. 기타 부작용으로 hepatin 주사 부위 피하 멍을 호소한 사례가 치료군에서 4례, 대조군에서 6례 발생하였으나 추적조사 결과 소실되었다. 또한 트랜스아미나아제 상승을 보인 사례가 치료군에서 1례, 대조군에서 3례 발생하였으나 hepatin을 동일하게 투여하였으며 간보호제 등의 추

가 처치가 시행되지 않았으나 1주일 후 정상 범위로 회복되었다.

Li²²⁾의 연구에서는 약물 부작용으로 알러지, 소화기 궤양, 혈관신경성 부종, 출혈경향을 관찰하였다. 치료군에서 알러지 반응 3례, 혈관신경성 부종 1례로 7.40%의 부작용 발생률을, 대조군에서는 알러지 반응 5례, 소화기 궤양 3례, 혈관신경성 부종 6례, 출혈경향 5례로 35.16%의 부작용 발생률을 보여, 치료군에서 더욱 낮은 부작용 발생률을 보였다(p<0.05).

Xuan²⁸⁾의 연구에서는 혈액 및 소변검사, 간 및 신장 기능 이상을 관찰하였으나 이상 반응은 관찰되지 않았다. Wang²⁴⁾의 연

구에서는 부작용 확인을 위해 혈액 및 소변검사, 간기능 및 신기능, 심전도검사를 시행하였으나 발견된 이상 작용이 없으며, 추가적인 부작용은 관찰되지 않았다.

Xue²³⁾의 연구에서는 출혈, ALT 상승, 장기복용 시 골다공증의 위험성을 인지하고 이에 따른 처치를 사전에 규정하였으나, 부작용 사례 수 또는 처치 여부는 알 수 없었다.

8. 신생아 및 산모의 예후

Qin²⁰⁾은 출산 여부가 확인된 대상자 중 조산 및 만기출생 여부, 분만 방식에 대한 구간 비교를 시행하였다. 조기 유산 및 후기 유산 발생률, 출산 시 제왕절개 분만 및 질식분만 시행률서 구간 차이는 보이지 않았다($p>0.05$).

Qin(2021)²⁰⁾의 연구에서 치료군 산모의 출산과정은 순조로웠으며, 양수는 맑았다. 치료군 신생아는 남아 7명과 여아 10명으로 평균 Apgar 점수는 10점으로, 출생아들의 선천성 및 신생아기 질환이 발견되지 않았으며 체중은 정상 범위였다. 대조군 산모의 출산 과정은 순조로웠으며 양수는 맑았으나, 1례의 조기 출산 환자에서 24시간 출혈량 530 ml의 산후 출혈을 보였다. 대조군 신생아는 남아 6명과 여아 5명으로 평균 Apgar 점수는 10점으로, 출생아들의 선천성 및 신생아기 질환은 발견되지 않았으나 저체중아가 2례 확인되었다.

Xuan(2010)²⁸⁾의 연구는 치료군의 32례 중 28례에서 양호한 출산 결과를 보였고, 기형아는 관찰되지 않았다. 출생아의 Apgar 점수는 최저 9점, 최고 10점으로 평균 9.75±0.441점으로 나타났다. 대조군의 12례 중 10례에서 양호하게 출산하였고 기형아는

관찰되지 않았다. 출생아의 Apgar 점수는 최저 9점, 최고 10점으로 평균 9.67±0.50점으로 나타났다.

9. 비뿔림 위험 평가

1) 무작위 배정 순서 생성(Random Sequence Generation)

Unclear Risk로 평가한 연구는 2편^{23,25)}으로, 무작위 배정이라는 언급 외에 구체적인 배정 방법에 대한 내용은 없었다. High Risk로 평가한 연구는 3편^{20,26,27)}으로, 진료 및 입원 순서에 따라 무작위 배정을 실시하여 다소 비뿔림이 작용할 수 있을 것으로 평가하였다. Low Risk로 평가한 연구는 4편^{21,22,24,26)}으로, 이 중 3편^{21,22,26)}은 난수표에 따라 무작위 배정을 실시하였으며, 1편²⁴⁾은 cluster sampling 방법을 사용하였다.

2) 배정 순서 은폐(Allocation Concealment)

9편의 연구 모두 배정 순서 은폐에 대한 언급이 없었으므로, Unclear Risk로 평가하였다.

3) 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림(Blinding of Participants and Personnel)

9편의 연구 모두 High risk로 평가하였다. 5편^{20,23,24,27,28)}의 연구는 증상에 따라 약재를 가감할 수 있도록 규정하였기에 연구자의 눈가림이 불충분하였을 것으로 보았다. 또한 4편^{21,22,25,26)}은 증상에 따라 약재를 가감하지는 않았지만, 양약은 정제로 지급하는 반면 한약치료에 당제를 지급하였기에 연구 참여자에 대한 맹검이 불충분했을 것으로 평가하였다.

4) 결과 평가에 대한 눈가림(Blinding of Outcome Assessment)

Low risk로 평가한 연구는 1편으로²⁵⁾ 실험실 지표 및 임신 결과 등, 연구자의

주관이 개입되기 어려운 객관적 평가 지표만을 사용하여 비뚤림의 위험이 다소 낮다고 판단하였다. 8편의 연구^{20-4,26-8)}는 객관적 평가 지표를 사용하였으나, 총유효율 및 증상 점수 총점을 비교하는 등의 일부 주관적 평가를 함께 사용하였기에 비뚤림의 위험을 배제하기 어려워 Unclear Risk로 평가하였다.

5) 불충분한 결과 자료(Incomplete Outcome Data)

9편의 연구 모두 결측치에 대한 언급이 없었으나, 결과 평가 전후의 피험자 수가 동일하여 Low Risk로 평가하였다.

6) 선택적 보고(Selective Reporting)

9편의 연구 모두 프로토콜에 대하여 명시하지 않아, 결과 보고의 누락 여부에 대한 확인이 어려우므로 Unclear Risk로 평가하였다.

7) 그 외 비뚤림(Other Bias)

9편의 연구 모두 기타 비뚤림의 가능성을 배제할 수 없어 Unclear Risk로 평가하였다(Fig. 2, 3).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bao (2011)	⊖	?	⊖	?	+	?	?
Huang (2021)	+	?	⊖	?	+	?	?
Lei (2012)	+	?	⊖	?	+	?	?
Li (2020)	+	?	⊖	?	+	?	?
Qin (2021)	⊖	?	⊖	?	+	?	?
Wang (2014)	+	?	⊖	?	+	?	?
Xuan (2010)	⊖	?	⊖	?	+	?	?
Xue (2017)	?	?	⊖	+	+	?	?
Yu (2013)	?	?	⊖	?	+	?	?

Fig. 2. Risk of bias summary.

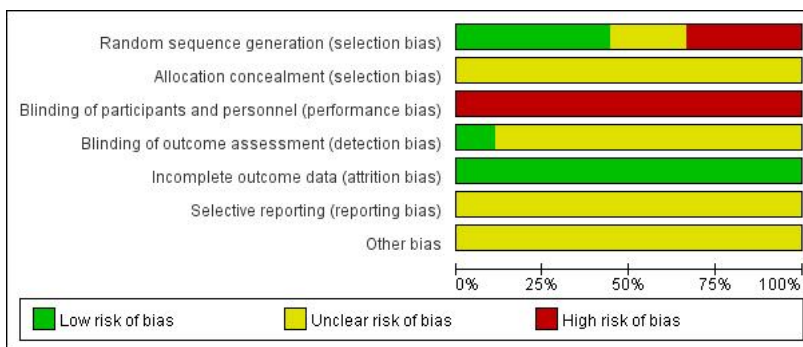


Fig. 3. Risk of bias graph.

IV. 고찰

유산울 겪은 여성은 우울, 상실감, 후

속 임신의 불확실성에 대한 불안감을 경험할 수 있다^{29,30)}. 습관성 유산은 임신 20주 이전의 자연유산이 3회 이상 반복

되는 경우를 말하는데, 임상적으로는 최근 임신 20주 이전의 초음파나 병리 검사를 통한 자연유산이 2회 이상 연속된 경우를 말하기도 한다²⁾. 후속 임신에서의 유산 가능성은 2회 유산 시 30%, 3회 유산 시 33%에 달하며²⁾, 3회 이상에서는 35.4~44.6%까지 증가할 수 있어³¹⁾ 습관성 유산을 겪은 여성의 출산을 향상 위한 치료의 필요성이 대두된다.

본 연구에서는 한약 치료 시 항인지질항체 양성 습관성 유산 환자에게 미치는 영향에 대하여 분석하고, 향후 활용 방안에 대하여 연구하고자 하였다.

논문 선정 기준으로 활용된 임신 지표를 제외하고, 한약 중재의 효과 확인에 가장 많이 사용된 지표는 항인지질항체의 음성 전환율로, 모든 연구에서 사용되었다. 9개 연구 모두에서 한약 단독 복용 또는 양약치료와 병행 시 음성 전환율이 높게 관찰되었다($p < 0.05$). 임신 지속률 또는 출산율에서 9편의 연구 중 7편이 치료군에서 우수한 효과를 보였다.

항인지질항체가 유산을 초래하는 병태생리는 명확히 밝혀지지 않았으나, 극소적인 혈전증으로 인한 자궁 태반의 관류부전³²⁾, 항체의 영양막세포 침입 및 hCG 분비 저해로 인한 태아 손실 촉진³³⁾ 등의 이론이 의학자들의 지지를 받고 있다.

aPTT, PT, TT는 혈액 응고 시간을 확인하는 검사로서, 응고연속단계에서 PT는 외인성 경로, aPTT는 내인성 경로, TT는 외인성 경로와 내인성 경로의 공통 경로에서 혈전이 형성되는 시간을 측정한다. Fibrinogen은 혈액 응고 기전에서 필수적이며, 공통 경로의 1번 응고인자이다. 혈소판은 지혈 작용을 위해 혈액 응고를 발생시키는데, 과도할 경우 체내

혈전을 생성한다. D-이량체는 체내 혈전 용해의 최종 산물로, 체내 혈전에 대한 지표로 사용된다. 본 연구의 치료군에서 이들 지표의 호전과 함께 출혈 기간이 유의하게 단축되었음을 확인하였으며²⁰⁾, 질출혈량 개선에 유효한 효과를 보였다^{27,28)}. 따라서 한약 치료는 체내 혈전 생성을 감소시킬 수 있으며, 질출혈 양상 개선이 가능함을 시사한다.

PI와 RI는 자궁 혈류 순환에 대한 지표로, 정상 임신 중 임신부의 PI와 RI 수준은 임신 주수에 따라 낮아진다. 그러나 습관성 유산 환자에서는 혈류 속도가 느리고 혈류량이 현저히 부족하여 PI, RI가 증가함을 확인할 수 있다. 자궁 혈류 순환은 자궁의 수용력에 영향을 미치는데, 혈류 순환의 저하로 인해 자궁내막과 배아의 성장발육 저해로 인해 유산이 발생할 수 있다³⁴⁾. 본 연구에서 한약 치료를 병행하여 PI와 RI를 감소함을 확인하였다($p < 0.05$). 따라서 한약 치료는 혈액 응고를 억제하고 자궁 혈류 속도와 혈류량 개선을 통해 임신 및 수태율을 증가시킬 수 있을 것으로 생각된다.

임신 초기에는 hCG, 프로게스테론, 에스트로겐의 수준 변화를 모니터링하여 임신의 결말을 예측할 수 있다. 본 연구에서 혈청 호르몬 중 hCG, 프로게스테론, 에스트라디올(Estradiol, E2)은 임신 주수 변화에 따른 유효한 상승을 보였다. hCG는 임신 초기 황체의 기능을 유지하여 프로게스테론 생산을 자극하고, 임신이 정상적으로 유지되도록 한다. 임신 8일 차부터 계속 증가하여 임신 8주에서 10주 사이에 최고치를 나타낸다. 임신 초기 프로게스테론은 태아 영양막세포 침입에 대해 모체의 면역 반응을 억제한다³⁵⁾. 임

신기 에스트라디올의 수준은 난소 황체의 기능 및 난포의 질을 반영하며, E2 수준이 점차 상승하여 배아의 정상 발육을 촉진하므로 임신기 E2 수준의 높낮이를 모니터링하면 태반 기능의 양호 여부 및 태아의 발육 상황을 직접적으로 반영할 수 있다. 따라서 한약 치료는 임신 초기 난소 황체의 기능 및 난포의 질을 유지하면서 태아 영양막세포 침입에 대해 모체의 면역 반응을 억제하여 임신 유지율을 증가시키는 것으로 사료된다.

총 유효율을 확인한 7개의 연구 모두에서 치료군의 유효율이 유효하게 높았다($p < 0.05$). 6개의 연구에서 한의학 증상 점수에서 치료군에서 대조군보다 평균 점수가 유효하게 감소하였다($p < 0.05$, $p < 0.01$). 통상적 양방 치료에서 항인지질항체 양성 습관성 유산에 있어 혈전에 대한 예방적 치료만을 진행하는 데 반해, 한약 치료 시 적절한 변증이 시행될 경우 습관성 유산과 동반되는 기타 제반 증상까지 호전을 가져올 수 있을 것으로 생각된다.

한의학에서 항인지질항체에 대한 문헌을 찾기는 어려우나, 습관성 유산에 관한 기록은 滑胎, 數墮胎, 素慣半產, 屢孕屢墮에서 확인할 수 있다. 滑胎는 腎虛, 氣血虛, 陰虛, 瘀血로 그 원인을 대별할 수 있으며 원인에 따라 補腎健脾, 補氣補血, 滋陰清熱 補血清熱, 活血祛瘀 活血補血 등의 치법이 사용된다³⁶⁾.

본 연구에서 적용된 한의학적 변증 분류는 크게 腎虛, 血瘀, 脾腎兩虛로 구분 가능하였다. 腎虛의 변증은 여성의 습관성 유산을 생식기계의 오래된 병이나 고질병³⁷⁾으로 감안하여 치료한 개념으로 생각된다. 血瘀의 변증은 항인지질항체

의 유산 병리를 국소적인 혈전증으로 생각하는 것과 비슷한 개념으로 생각된다. 脾腎兩虛는 비통혈(脾統血) 기능의 감소로 인한 자궁 태반의 관류 부전의 개념으로 해석할 수 있다.

본 연구에서 가장 많이 사용된 처방은 加味當歸散合壽胎丸으로, 加味當歸散의 본방인 當歸散은 《金匱要略》에 “婦人妊娠 宜常服 當歸散主之 …… 妊娠常服即易產 胎無疾苦”한다고 하였다. 실험 연구에 따르면 當歸散은 자궁 수축을 억제하고, 임신 및 출산을 증가와 자궁 혈액 순환을 촉진, 태반기능 활성화 등으로 임신 유지 조건을 개선시킬 수 있으며, 태아 성장 지연의 치료할 수 있다³⁸⁾. 壽胎丸은 《醫學衷中參西錄》에서 滑胎를 치료하는 처방으로 처음 기술되었으며, 구성 약재인 菟絲子와 續斷은 補腎하여 태아를 기르고, 桑寄生은 養血, 強筋骨하여 安胎, 阿膠는 滋陰補腎하여 安胎한다³⁹⁾.

가장 많이 사용된 약재인 菟絲子の 용량은 최소 10 g에서 최대 25 g까지 사용되었으며, 평균 18.9 g이 사용되었다. 桑寄生の 용량은 최소 10 g에서 최대 15 g까지 사용되었으며, 평균 14.1 g이 사용되었다. 실험 연구⁴⁰⁾에서 菟絲子 추출물이 시상하부-뇌하수체-난소 축에서 에스트로젠 수용체 발현과 난소에서의 황체 형성 호르몬 수용체 발현을 증가시킴이 밝혀졌다. 菟絲子は 항산화 효과를 가지고 있으며, 남성 불임에도 활용할 수 있다⁴¹⁾.

치료에 대한 안전성을 평가한 연구 4편^{20,22,24,28)} 중, 1편²⁰⁾에서 피하멍울 및 트랜스아미나아제 상승을 보였으나 처치 없이 회복되었고, 1편²²⁾에서는 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 낮

은 부작용 발생률을 보였다($p < 0.05$). 신생아와 산모의 예후를 확인한 2편의 연구^{20,28)}에서, 신생아의 출생 결과는 모두 표준 범위 이내였다. 이를 통하여 양방 단독 치료에 비해 한약 치료 시 부작용 발생이 감소하였음을 확인할 수 있었으나, 후속 연구에서 추가적인 안전성 평가가 필요할 것으로 사료된다.

이상의 결과에 의하면, 항인지질항체로 인한 습관성 유산에 대한 한약 치료는 임신 시 내분비 환경을 개선시키고 태반 면역을 증진시켜, 임신과 출산에 양호한 결과를 가져올 것으로 사료된다. 또한 한약 치료 시 적절한 변증이 시행될 경우, 임신 경과뿐만 아니라 제반 증상에 호전을 가져올 수 있다는 이익이 있다. 예후에 있어서, 부작용과 출생 결과 및 산모의 위험도 또한 치료군에서 더욱 양호하였으므로, 한약 단독 치료 또는 한양방 병용치료는 권고할 만한 것으로 생각된다.

본 연구는 항인지질항체 양성 습관성 유산 환자에게 시행된 한약 치료의 활용 가능성을 확인할 수 있었으나, 일부 한계점을 확인하여 해석에 주의를 요한다. 첫째, 총 유효율 및 한의학적 증상의 기준이 연구마다 상이하여, 치료의 효율을 판단하는 지표로 사용하기에 어려움이 있었다. 둘째, 연구 과정에 있어서 치료의 기간이 일정하지 않고 임상 경과에 따라 진행된 연구가 다수 존재하여, 보다 객관적인 평가가 부족했다. 셋째, 부작용 및 출산 예후를 확인한 연구가 일부에 불과하여, 안전성에 대한 신뢰성이 다소 부족하다. 넷째, 연구 시행 시 참여자와 연구자에 대한 맹검이 부족하여 비뚤림의 위험이 있다.

그러나 본 연구는 면역 인자의 습관성 유산에 대한 한약 치료의 가능성을 확인한 체계적 문헌 고찰로, 임신 내분비 환경 개선과 항체 음성 전환 치료에 대한 방향성을 제시한 점, 국내 한의학의 부인과학적 치료 영역을 확장할 수 있을 것이라는 점에서 의의가 있다. 향후 진행될 연구에서 본 연구의 한계점을 보완하여 추가적으로 안전성이 확인되어, 출산을 원하는 항인지질항체 보유자에게 객관성 있는 치료를 제공할 수 있기를 기대한다.

V. 결 론

본 연구는 국내외 데이터베이스에서 항인지질항체 양성 습관성 유산에 대하여 한약 치료 및 한양방 병용 치료를 사용한 무작위 대조군 연구를 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 국내외 데이터베이스에서 검색된 연구는 506편으로, 선정 기준과 제외 기준을 적용하여 9편의 연구가 최종 선정되었다. 총 614명의 대상자가 참여하였으며, 치료군은 329명, 대조군은 285명이었다.
2. 항인지질항체로는 항카디오리핀항체를 대상으로 한 연구가 가장 많았으며, 항베타2당단백1항체, 루푸스 항응고인자 등이 포함되었다. 변증 분류는 腎虛, 血瘀, 脾腎兩虛 형 임상시험이 다수 진행되었다.
3. 치료군 중재는 9편 중 5편에서 한약 치료와 대조군 치료를 병행하였으며, 4편에서 한약 치료를 단독으로 사용

하였다. 대조군은 양약 치료를 단독으로 사용하였다. 방제 구성으로 菟絲子, 桑寄生이 모든 연구에서 사용되었으며, 續斷, 丹蔘, 當歸 순으로 빈용되었다.

4. 평가지표로는 항체 음성전환율이 가장 많이 사용되었으며, 임신 유지율 및 출산율, 총 유효율, 한의학 증상 점수, 혈청 hCG, 프로그스테론, 에스트로겐, aPTT, PT, TT, 혈소판 수, 피브리노겐, D-이량체, 박동지수 및 저항지수 등이 평가 지표로 사용되었다.
5. 연구 결과, 치료군은 대조군에 비해 항체 음성율, 항체의 역가, 총 유효율, 한의학 증상, 박동지수 및 저항지수에 통계적으로 유의한 치료 효과를 보였다.
6. 안정성을 확인한 연구는 4편으로, 치료군은 부작용이 없거나, 대조군보다 유의하게 낮은 발생률을 보였다($p < 0.05$).
7. 출산 예후를 확인한 연구는 2편으로, 산모 및 출생아에 대한 치료군과 대조군간 차이는 없었다($p > 0.05$).

- Received : Dec 28, 2022
- Revised : Jan 16, 2023
- Accepted : Feb 24, 2023

References

1. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2(2):76-83.
2. Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss.

Hum Reprod Update. 2002;8(4):333-43.

3. Miyakis S, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
4. Lee JS, Hwang JJ, Shin SH. An Analysis of Patients with Antiphospholipid Antibody Syndrome in Korea. *HIRA Big Data Brief.* 2018;2(4):30-4.
5. Yasuda M, et al. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995;86(4):555-9.
6. Korean Society of Obstetrics and Gynecology. *Obstetrics.* 6th edition. Seoul:Koonja publishing house. 2019:986.
7. Barbour LA, et al. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(3):862-9.
8. Zhang Y, et al. Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):385-90.
9. Jang JY. *Complete Compendium of Zhang Jingyue(Jing yue quan shu)* 2nd. Seoul: Daesung Munhwasa. 1988:26-40.
10. Heuser C, et al. Idiopathic recurrent pregnancy loss recurs at similar gestational ages. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):343-e1.
11. Li C. *Yi xue ru men(醫學入門)*. Seoul: Hansung Publishing Co. 1984:412-4.
12. Kim KS, Kang MJ. Clinical Study On Oriental Treatment For Habitual Abortion. *The Journal of Korean Obstetrics & Gynecology.* 2000;13(2):452-67.

13. Jung MY, Sohn YJ. A clinical case of habitual abortion. *The Journal of Korean Obstetrics & Gynecology*. 2005; 18(2):203-12.
14. Cho HJ, Lim EM. Recurrent miscarriage overcome 14 case series. *The Journal of Korean Obstetrics & Gynecology*. 2005;18(2):159-68.
15. Lee JE, et al. Obstetric Outcomes in 68 Pregnant Patients with Recurrent Pregnancy Loss on Oriental Treatment and Analysis of Factors Affecting the Success of Birth. *The Journal of Korean Obstetrics & Gynecology*. 2010; 23(3):173-83.
16. Kim SH, Kim DI. Two Cases Report of Recurrent Miscarriage with Old Age and Underlying Diseases. *The Journal of Korean Obstetrics & Gynecology*. 2016;29(3):78-90.
17. Bae KR, et al. One Case of Pregnancy and Delivery in Habitual Abortion by Korean Traditional Medicine. *The Journal of Korean Obstetrics & Gynecology*. 2020;33(4):143-50.
18. Moon HJ, Lim EM. Systemic Review: The Study on Recurrent Miscarriage in PubMed. *The Journal of Korean Obstetrics & Gynecology*. 2004;17(2):78-91.
19. Kim IJ, et al. A study on the latest trend of researches concerning recurrent pregnancy loss, and controlled experiment on animals about antiphospholipid antibody. *The Journal of The Korea Institute of Oriental Medical Informatics*. 2005;11(1):52-7.
20. Qin T. Curative Effect Observation on the Treatment of Anticardiolipin Antibody Positive Recurrent Spontaneous Abortion by Tonifying Kidney and Nourishing Blood. *Guangxi University of traditional Chinese Medicine*. 2021.
21. Huang HA. Effect of Jiaweidangguisan he shoutaiwan on Abnormal Antiphospholipid Antibody in Recurrent Abortion(加味当归散合寿胎丸治疗复发性流产抗磷脂抗体异常的疗效观察). *Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2021;40(2):38-40.
22. Li GX. Effect of Jiaweidangguisan he shoutaiwan on Abnormal Antiphospholipid Antibody in Recurrent Abortion(加味当归散合寿胎丸治疗复发性流产抗磷脂抗体异常的疗效观察). *Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine* 2020;39(4):20-2.
23. Xue WX. Analysis on Therapeutic Effect of Invigorated and Invigorated Qi on the Treatment of Recurrent Abortion of Lupus Coagulation Antibody. *Qingdao University*. 2017.
24. Wang QQ. A intervention effect on bushentiaochongquyu fang combined with human chorionic gonadotropin and progestin for early recurrent spontaneous abortion patients caused by anti cardiolipin antibody positive. *Henan University of Traditional Chinese Medicine*. 2014.
25. Yu Y, Li YH. Clinical Study on Treatment of Recurrent Abortion with Anti-phospholipid Antibody with Aspirin and Bushen Baochan tang(丙种球蛋白, 阿司匹林联合补肾保产汤治疗抗磷脂抗体阳性复

- 发性流产的临床研究). *Seek Medical and Ask the Medicine*. 2013.
26. Lei J. The Exploration of Treatment of The kidney and strengthening the spleen and removing blood stasis for ACA Positive RSA. *yunnan University of TCM*. 2012.
 27. Bao WW. The clinical study on treatment anticardiolipin antibodies positive of early recurrent abortion from nourishing kidney and promoting blood flow therapy of traditional medicine. *Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine*. 2011.
 28. Xuan HY. The clinical study on treatment anticardiolipin antibodies positive of early recurrent abortion from nourishing kidney and promoting blood flow therapy of traditional medicine hCG and dydrogesterone tablets. *Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine*. 2010.
 29. Bennett SM, et al. The scope and impact of perinatal loss: Current status and future directions. *Professional Psychology: Research and Practice*. 2005;36(2):180-7.
 30. Adib-Rad H, et al. Psychological distress in women with recurrent spontaneous abortion: A case-control study. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;16(3):151-7.
 31. Andersen AMN, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320(7251):1708-12.
 32. Rand JH, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome—a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med*. 1997;337(3):154-60.
 33. Di Simone N, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):140-50.
 34. Habara T, et al. Elevated blood flow resistance in uterine arteries of women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2002;17(1):190-4.
 35. Koo BS, et al. *Clinical Gynecologic Endocrinology*. 2nd ed. Seoul:Korea Medical Book Publishing Company. 2001:139-54.
 36. Lee SH, et al. 滑胎(習慣性 流産)에 對한 原因別 治法 處方에 對한 文獻的 考察. *The Journal of Korean Academy of Medical Gi-gong*. 1999;3(1):120-38.
 37. Park MS, Kim YM. Study on Clinical Diseases of Blood Stasis Pattern. *Herbal Formula Science*. 2013;21(1):1-15.
 38. Yoo DY. 妊娠維持에 活用되는 金櫃 當歸散料에 對한 研究. *The Journal of Korean Obstetrics & Gynecology*. 1998;11(2):135-298.
 39. Choi JG, Yoo DY. A Study on Effect of Sutaehwan for treatment of Abortus habitualis. *Journal of Haehwa Medicine*. 2001;10(1):93-108.
 40. Ke J, Duan R. Effects of flavonoids from semen cuscutae on the hippocampal-hypothalamic-pituitary-ovarian sex hormone receptors in female rats exposed

- to psychological stress. Clin Exp Obstet Gynecol. 2013;40(2):271-4.
41. Oh MS, et al. Study on Antioxidant Potency of Cuscutae Semen, Psoraleae Fructus, Cnidii Fructus and Epimedii Herba by DPPH Method. Herbal Formula Science. 2005;13(2):101-10.