

抗磷脂综合征合并妊娠及产科并发症的预防及处理

游文强^{1,2} 杨孜^{2*}

作者单位: 1. 350000 福建 福州 福建省妇幼保健院; 2. 100021 北京 北京大学第三医院妇产科

作者简介: 杨孜, 北京大学第三医院妇产科主任医师, 教授, 博士研究生导师。中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组副组长兼秘书, 第十届中华医学会妇产科分会委员, 第五届和第六届中华医学会围产医学分会委员。在国内外核心专业刊物上发表论文 200 多篇, SCI 文章 20 余篇。

* 通讯作者, E-mail: zi_yang2005@126.com

【关键词】抗磷脂综合征; 妊娠; 抗磷脂抗体; 预防; 处理

【中图分类号】R 714.256

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2020)05-009-05

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2020.05.02

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS) 是一种以抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, aPL) 持续存在、动静脉血栓形成、造成不良妊娠为特征的自身免疫性疾病。APS 可分为原发性 APS、继发性 APS 和灾难性 APS。继发性 APS 多见于系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE) 等自身免疫性疾病。非孕期 APS 临床表现多为血栓形成、血小板减少、心瓣膜赘生物、肾脏病变、网状青斑、溶血性贫血等。若妊娠合并 APS 还可能发生复发性流产、胎死宫内、子痫前期、HELLP 综合征、胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)、早产等。随着对 APS 认识的增加, 临床上发现 APS 合并妊娠的患者越来越多。对妊娠合并 APS 的患者早期诊断及规范治疗, 可减少不良妊娠结局, 获得成功妊娠。本文主要阐述对 APS 的认识和产科并发症的预防及处理。

1 关于抗磷脂综合征诊断的认识

1.1 标准抗磷脂综合征诊断

APS 的最初标准是 1999 年在日本的札幌制定的^[1], 在 2006 年悉尼国际 APS 会议上对标准进行了一次修订是目前诊断 APS 公认的标准^[2]。根据 2006 年悉尼国际 APS 会议修订标准经典的 APS 需同时满足至少 1 项临床标准及 1 项实验室标准。临床标准包括: 任何器官或组织发生 1 次以上的动脉、静脉或小血管血栓, 除外浅静脉血栓; 或 ≥ 1 次不明原因的胎龄 ≥ 10 周的胎死宫内(胎儿形态正常); 或 ≥ 3 次孕 10 周内不明原因的自然流产, 需排除母体解剖、激素异常、双亲染色体异常所致; 或 ≥ 1 次孕 34 周前因严重的子痫、子痫前期或

严重的胎盘功能不全导致的早产(新生儿形态正常)。实验室标准包括: 间隔 12 周的 ≥ 2 次狼疮抗凝物阳性或 ≥ 2 次中/高滴度 IgG/IgM 型抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, aCL) 阳性或中/高滴度 IgG/IgM 型抗 β₂-GP1 阳性。2014 年国际抗磷脂抗体工作组会议对 APS 诊断和 2006 年悉尼国际 APS 会议基本一致。可见除了机体内的抗体存在, 血栓及妊娠期并发症表现是其标志性诊断条件, 从 APS 的诊断标准已经清楚反映出 APS 与妊娠的紧密关联。

1.2 非标准抗磷脂综合征诊断

悉尼分类标准是目前公认的 APS 诊断标准, 临床中满足临床标准不满足实验标准或者满足实验标准不满足临床标准更多见, 比如反复流产患者临床高度怀疑 APS 但其血清 aPL 呈低度阳性或者检测抗体间隔时间小于 12 周。对于这类患者虽不满足标准 APS, 但又能从血清 aPL 呈低度阳性或者检测抗体间隔时间小于 12 周并且经抗凝治疗后也能明显改善不良妊娠结局看到抗体-妊娠并发症-抗凝三者间存在的关系。Arachchilage 等^[3]进行了非标准 APS 定义, 非标准化 APS 需满足 1 条“非标准化”临床标准 + 1 条国际共识的实验室标准, 或满足 1 条“非标准化”实验室标准 + 1 条国际共识标准。非标准临床标准包括 2 次不明原因的流产、3 次及以上不连续的流产、大于 2 次不明原因的体外受精失败、胎盘早剥、晚期早产(孕 34~36 周)、大于 34 周的子痫前期。“非标准化”实验室标准包括标准或非标准 aPL 检测间隔时间小于 12 周、低滴度 aCL 或 β₂-GP1 阳性。目前对于非标准化 APS 诊断及治疗仍有很多争议, 因为妊娠丢失、子痫前期、早产原因复杂, 不仅仅局限于

APS 而且低滴度 aCL 或 β 2-GP 1 阳性不尽然都是妊娠丢失、子痫前期、早产等前因,没有仔细分析病理妊娠的原因以及与母体整体状况分析很容易造成过度诊治、过度治疗。

1.3 关于产科抗磷脂综合征

近来,有将 aPL 持续存在以复发性流产、死胎、子痫、早产等病理妊娠为主要特征伴或不伴有血栓形成者称为产科抗磷脂综合征 (obstetric antiphospholipid syndrome, OAPS)。需要注意的是,无论是标准化还是非标准化 APS 从诊断标准条件本身就与产科并发症关联在一起,纠缠在一起,何以叫做 OAPS。是与非孕期的血栓类型做进一步区别吗?岂不知,此类人如果妊娠,则是病理妊娠的极高危风险人群。此外,确实有很多患者是在孕期发现了 aPL 并出现病理妊娠,那么,这就存在着“首次发现”还是“首次发生”抗体存在的不同的实质性概念问题。确实,在妊娠期“发现”了抗体但并不意味着 aPL 是孕期产生,最可能的是,孕期首诊首次发现了 APS 患者的抗体存在而已。如果孕期产前保健管理不能到位,就最有可能走向 APS 的临床结局,表现出产科并发症。实际上,持续血清 aPL 阳性对非妊娠期女性来说可以无临床症状也可以无血栓表现,但在妊娠期 aPL 可影响胎盘发育,进而导致相关血栓性疾病乃至母胎并发症。

2 关于抗磷脂抗体与妊娠不良并发症的关联

aPL 可分为两大类,一类是经典的 aPL 包括狼疮抗凝物 IgG /IgM (lupus anticoagulant, LA)、抗心磷脂抗体 IgG /IgM (aCL)、抗 β 2 糖蛋白-1 抗体 IgG /IgM (anti- β 2 glycoprotein-1 antibody)。经典的 aPL 与 APS 患者发生不良结局的关系^[4]: ① aPL 阳性数目越多,不良结局发生率越高。3 种抗体均阳性的结局最差,单个抗体阳性妊娠结局相对较好; ② aPL 滴度越高,不良妊娠结局发生率越高; ③ 不同的 aPL 阳性,对不良结局的预测价值: 胎盘滋养层细胞可表达 β 2-GP 1,抗 β 2-GP 1 抗体阳性较其他单一抗体阳性对预测复发性流产、死胎、子痫前期、早产更具有意义^[5]。LA 阳性对血栓形成预测的敏感性较高,导致血栓的风险从高至低依次为 LA > 抗 β 2-GP 1 > aCL; 其次,在同一种 aPL 中导致血栓风险以 IgG 型 aPL 最高, IgA 型最低,多种抗体同时存在高于单种抗体阳性者。如果 3 种抗体均阳性是发生血栓和不良妊娠最强指标。不过,临床也见各种抗体滴度并不高但是出现了严重妊娠期并发症。可见,对于抗体阳性者如何防范妊娠期并发症是产科保健的重要环节,然而,若要防范妊娠期并发症发生,产科保健应该起始于孕前而非仅仅着眼于孕期。

经常见到在临床表现上高度怀疑 APS,但是实验室检查经典 aPL 持续阴性的患者,于是有很多学者在研究非经典的 aPL 旨在想拓宽抗磷脂抗体谱。目前研究的

非经典 aPL 包括抗磷脂酰乙醇胺抗体、抗凝血酶原抗体、抗磷脂酰丝氨酸依赖的抗凝血酶原抗体 (aPS/PT)、抗膜蛋白 A 5 抗体、IgA 型的抗 β 2 糖蛋白 1 等。已经有很多研究发现这些非经典的 aPL 抗体也与产科并发症存在一定的相关性^[6-8],尤其是 aPS/PT。目前越来越多的研究显示,若将 aPS/PT 纳入 APS 诊断标准则有助于更好地发现或确认 APS^[9]。但是,这些非传统抗体的重要性还不完全清楚,因为对于它们的测定方法还没有标准化,某些抗体特异性很差,仍需要更深入研究。

3 抗磷脂综合征合并妊娠相关并发症的认识

3.1 反复流产和妊娠丢失

已有诸多研究显示 aPL 可使胎盘微血栓形成从而导致胎盘供血不足、胎盘功能不良致胎儿丢失,如孕早中期反复自然流产及孕晚期死胎等。APS 是免疫相关性复发性流产中最常见的类型。aPL 持续阳性女性发生不良妊娠的概率是正常人群的 2~3 倍^[10]。5%~20% 的复发性流产患者可以检出 aPL,未经治疗患者再次妊娠的活产率低至 10%^[11]。一项对 582 例死产进行的研究证明 aCL 和抗 β 2-GP 1 与死产密切相关^[12]。

3.2 血栓形成

在非孕妇女,抗体的存在和临床血栓表现是 APS 的诊断依据,而在孕妇本身就是高凝状态,在 aPL 诱导下 APS 患者抑制抗凝物质减少以及纤维蛋白溶解活性降低增加了血管栓塞的风险。最常见的血管栓塞是深静脉血栓形成、肺栓塞、脑栓塞和短暂性脑缺血发作,静脉血栓比动脉血栓常见。发生血栓的危险因素包括 4 个方面^[13]: ① 持续高浓度 aPL 阳性; ② 患者是否合并自身免疫性疾病尤其是 SLE 等; ③ 既往血栓形成史; ④ 是否具有传统心血管危险因素,如高血压、高龄、糖尿病、高血脂、肥胖、长期制动、吸烟等。因 aPL 的存在,APS 合并血栓的患者可能存在凝血功能改变,包括活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 的延长,血小板减少。当伴有 APTT 延长和血小板减少时的血栓形成女性,无论是妊娠还是非妊娠都应考虑合并 APS 可能。

3.3 子痫前期

有研究表明 APS 孕妇的子痫前期发生率为 9.5%^[14]。由 Prado 等^[15]进行的荟萃分析显示,中度至高度 aCL 水平与子痫前期之间存在正相关。各国妊娠期高血压疾病临床指南都将自身免疫性疾病如 SLE、APS 列为子痫前期发病高危因素^[16]。

3.4 胎儿生长受限

aPL 可使胎盘微血栓形成从而导致胎盘功能不良致胎儿生长发育受限。APS 孕妇 FGR 的发生率为 15%~30%。有研究表明高滴度 aPL 与 FGR 密切相关^[17]。

3.5 早产

自身免疫性疾病也可能导致早产尤其 APS 和 SLE。

Micaela Fredi 等^[18]研究了 283 例产科 APS 患者的结局,发现早产率 20.1%。对于 APS 患者早产原因的研究大多限于早发子痫前期或 FGR 导致的医学指征下的终止妊娠。国内宋文惠和杨孜等^[19]对 127 例 APS 患者研究发现 APS 患者存在早产风险,“自发性早产”发生率为 16.5%,因此 APS 妊娠者发生的早产既包含伴发子痫前期或胎儿因素的医学指征性早产,也存在潜在的早产倾向。抗早产不要仅限于考虑宫缩、宫颈管缩短问题,还需要进一步查明病因排除是否有自身免疫性疾病如 APS^[20]。

3.6 灾难性抗磷脂综合征

灾难性抗磷脂综合征 (catastrophic APS, CAPS) 是抗磷脂综合征的一种少见类型。在孕期及产后可因妊娠诱发而出现,以多发血栓形成、多脏器衰竭为主要表现,病死率高^[21]。孕期 CAPS 最常受累的器官为神经系统、皮肤、肝脏、肾脏、心脏^[22]。CAPS 的诱发因素包括停用抗凝药物、感染、外伤、手术、恶性肿瘤、SLE,尤其 APS 患者围手术期的停止使用抗凝药物^[23]。Hanouna 等^[24]回顾性分析了 13 例 CAPS 病例,其中 12 例合并 HELLP 综合征,故认为 APS 孕妇发生 HELLP 综合征是 CAPS 的高危人群,需加强警惕。

4 妊娠期针对抗磷脂综合征的相关药物

目前妊娠合并 APS 一线治疗药物为小剂量阿司匹林 (low dose aspirin, LDA) 和低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 抗凝治疗。二线药物包括糖皮质激素免疫调节及羟氯喹 (hydroxychloroquine, HCQ) 等治疗。

4.1 阿司匹林

属于非甾体类抗炎药,它能抑制血小板聚集,降低前列腺素合成酶的活性,从而有抗血栓形成作用。由于它不通过胎盘,孕期使用安全,小剂量阿司匹林为 50~100 mg/d,使用至分娩前 1 周或孕 36 周停用。

4.2 低分子肝素

是通过与抗凝血酶 III 结合,抑制凝血因子 Xa 活性,从而快速抑制血栓形成。LMWH 使用剂量有预防剂量和治疗剂量两种^[25]。预防剂量那屈肝素钙 2 850 IU 皮下注射, qd, 或达肝素钠 5 000 IU 皮下注射, qd, 或依诺肝素钠 4 000 IU 皮下注射, qd; 治疗剂量一般是 q 12 h, 不除外特例需要一般是 q 8 h, 如那屈肝素钙 95 IU/kg 皮下注射, q 12 h, 或达肝素钠 100 IU/kg 皮下注射, q 12 h, 或依诺肝素钠 100 IU/kg 皮下注射, q 12 h。使用至分娩前 24 h 停药,分娩后 12~24 h 后恢复使用。

4.3 羟氯喹

不仅可以抑制炎症细胞因子的释放、干扰固有免疫反应,而且可以抑制血小板的聚集和活化,它是除阿司匹林和肝素之外的重要治疗。Mekinian A 等^[26]研

究显示经标准抗凝治疗后仍有产科并发症的产妇加用 HCQ 治疗后能提高活产率,减少不良妊娠结局,对这些患者加用 HCQ 治疗活产率达到 78%。虽然 HCQ 可通过胎盘,但大量研究表明 HCQ 200~400 mg/d 在整个孕期都是安全的。建议对于普通抗凝治疗效果欠佳的难治性 APS 患者或合并 SLE 的 APS 患者使用 HCQ。

4.4 糖皮质激素

能抑制抗体的产生和抗原抗体反应,减少血小板破坏。临床上常用的糖皮质激素为泼尼松。有研究表明对于单纯使用抗凝药物效果不明显的 APS 在使用标准抗凝治疗的基础上加用小剂量泼尼松可提高活产率^[27]。APS 伴发血小板明显减少、合并 SLE 一线治疗药物效果欠佳的 APS 患者可考虑使用糖皮质激素。一般在孕早期使用低剂量泼尼松 5~15 mg/d 是安全的。

5 妊娠合并抗磷脂综合征患者预防及处理

对于产科医生来讲,对于 APS 患者的治疗目的就是预防产科并发症的发生,所以医疗过程存在治疗和预防双重效果。

5.1 如何早期发现抗磷脂综合征

在孕前和孕早期筛查和识别 APS,有益于早期启动防范措施。筛查要点:①对孕前或孕早期年轻女性有血栓形成史、反复妊娠丢失史及试管婴儿种植失败史以及反复早产、早发 FGR、子痫前期病史的高危人群,孕前咨询或孕早期初诊时需进行 APS 筛查以及相关抗体监测,从而早发现、早诊断、做出早期干预^[28-29]。②本次妊娠绒毛膜下出血、早发 FGR 或羊水过少、以及早发子痫前期或 HELLP 综合征等高危人群警惕 APS,建议进行 APS 及相关抗体筛查^[28-29]。③产后出现多器官受累以及多发栓塞表现以及子痫和 HELLP 综合征患者终止妊娠后病情仍未好转,需考虑免疫系统疾病甚至 CAPS 可能,建议行 APS 及相关抗体筛查^[28-29]。④不明原因的血小板减少需警惕 APS 可能。⑤ SLE 患者妊娠建议常规行 APS 筛查。⑥对存在糖代谢、脂代谢异常或甲状腺抗体阳性的高危人群可进行必要的 APS 筛查^[28]。

5.2 孕前处理

APS 患者在孕前应就诊妇产科、风湿免疫科,进行多学科充分评估和咨询,明确是否存在妊娠禁忌问题。对于计划妊娠的 APS 患者,建议每天应用 LDA 维持整个妊娠期。对于前次常规治疗失败的 APS 患者,建议在妊娠前开始应用 HCQ。非孕期对于首次血栓形成的 APS 患者,建议使用维生素 K 拮抗剂 (vitamin K antagonist, VKA) 如华法林治疗,治疗目标国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 2-3。

5.3 妊娠期处理

5.3.1 一般处理 妊娠合并 APS 属高危妊娠,孕期应补充优质蛋白,避免高盐、高脂、高糖饮食,避免

劳累。教育孕妇学会饮食和环境调节,学会监测胎动,强调孕期的多学科管理。

5.3.2 早预警早筛查早干预 APS合并妊娠应预防妊娠并发症的发生。对母体-胎盘-胎儿任何一方有异常征象注意查找原因,综合实验室指标及上述的预警信息,深度追查及时发现隐匿的APS合并妊娠妇女,给予及时的干预。注意维护胎盘灌注,补充体液量。注意调整糖脂代谢和甲状腺功能。予针对性抗氧化剂的干预及抗凝剂治疗^[28-29]。

5.3.3 抗凝治疗 LDA和LMWH抗凝治疗对于预防胎儿丢失是最有效的治疗方案。一项对98例诊断为APS患者进行随机对照研究结果显示,单用阿司匹林治疗组活产率达72%,阿司匹林联合LMWH组达78%^[30]。结合2019年欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)成人APS管理推荐方案如下^[12]:

①仅产科病史APS的患者:对仅有流产史或妊娠并发症史建议在妊娠期联合使用LDA和预防剂量肝素。②对有血栓史的APS患者:建议在妊娠期间使用LDA联合治疗剂量肝素,孕前停用华法林抗凝治疗,妊娠期应改用LWMH。③合并SLE的APS患者,在风湿免疫科HCQ治疗的基础上,使用LDA联合预防量肝素在整个妊娠期维持应用,预防产科并发症。④对于“非标准”APS,根据个体化风险(aPL抗体谱、血栓史、流产史、是否合并SLE等风险因素),单独使用LDA或联合预防剂量LWMH。⑤无症状aPL阳性患者:低风险aPL谱的予以观察;高风险谱推荐使用LDA(75~100 mg/d)。高风险aPL谱包括LA阳性、LA合并aCL或抗 β 2糖蛋白抗体阳性、三种抗体阳性、中至高滴度aPL持续存在;低风险aPL谱包括单独aCL或抗 β 2-GP1抗体低度阳性,尤其是暂时阳性者。

5.3.4 免疫调节治疗 对于产科APS标准抗凝治疗后,仍有20%的APS孕妇发生不良妊娠结局,这种情况被称为难治性APS(refractory APS)^[31]。对于这些患者的治疗可考虑将肝素预防剂量增加至治疗剂量或在妊娠早期增加HCQ或低剂量泼尼松免疫调节治疗^[32]。

5.3.5 妊娠期母儿监测及产科并发症防范 妊娠期母儿监测及产科并发症防范是临床处理最为关键的一步,经常会在临床上见到即使用了各种药物或多种药物,仍可见到中期妊娠丢失、或羊水过少和胎盘梗塞、或胎死宫内、或早产或早发子痫前期及HELLP综合征,还可见到妊娠晚期发生的各种严重并发症。所以,对于妊娠合并各种形式的APS管理并非仅仅是用药,而产科医生对各种并发症的早防早识别早干预是重要的临床处理措施。孕期所有APS妊娠妇女系高危妊娠,需要个体化产前检查模式以及相关多学科随诊,严密监测母体变化,严密监测胎盘-胎儿生长发育情况。

对于母体监测:除了常规产检,尤其注意监测孕

期营养、血压、尿蛋白及水肿情况,及时发现有无子痫前期的发生。实验室检查包括血常规、肝肾功能、糖代谢和脂代谢指标、凝血功能和血液流变学指标,以及相关抗体谱监测,严密监测血小板计数变化和下降趋势、注意血小板聚集率、D-二聚体等,以便及时调整药物剂量。妊娠期aPL抗体滴度变化不作为药物剂量调整的依据,并不建议频繁监测aPL抗体。

胎儿监测:临床上通过宫底高度和子宫宽度评估胎儿大小与孕周符合程度,结合超声测量,早期发现宫内生长受限发展趋势,通过调整孕妇饮食、药物等方法早期干预。

胎盘功能检测:源于妊娠早期胎盘形成及发育过程中受到的免疫损害,致使胎盘功能低下。早期胎盘监测包括超声多普勒子宫-胎盘血流改变、胎盘回声变化、羊水量变化以及临床检查与超声检查的胎儿生长发育评估。脐血流阻力增加、舒张期血流消失甚至反向等不同程度的异常,是胎盘功能不足与胎儿缺氧的征象。对临床和超声影像学出现胎盘-胎儿功能和发育异常现象时警惕和筛查母体APS。

6 终止妊娠时机及产后管理

APS合并妊娠非剖宫产指征,可在风湿免疫科和产科医生的共同监控下阴道分娩,出现病情活动和产科并发症时,放宽手术指征及时剖宫产终止妊娠。推荐39周计划分娩。

APS产妇可以进行母乳喂养,口服泼尼松、HCQ、阿司匹林、肝素及华法林的患者也可以正常进行母乳喂养。对于之前无血栓史APS患者建议LMWH使用至产后6周,产后应继续在风湿免疫科就诊。有血栓史APS患者建议LMWH使用至产后6~12周后,尽快恢复华法林治疗,产后应嘱咐患者于血管科就诊。

7 总结

APS是一种对母婴健康有着严重威胁的自身免疫疾病,包括血栓形成、复发性流产、胎死宫内、子痫前期、HELLP综合征、FGR、CAPS等。APS患者若计划妊娠,需要妇产科、风湿免疫科和血液科等多学科医师共同参与管理,严密监测母儿情况。在LMWH联合LDA标准化治疗的基础上,制定个体化治疗方案。目前对APS免疫调节治疗和非标准的APS诊断以及非经典的aPL的临床意义仍存在很大争议,没有统一的标准,因此还需对APS发病机制深入研究,提高诊治水平,最大限度减少母儿并发症。

【参考文献】

- [1] Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop

- [J]. *Arthritis Rheum* 1999, 42 (7): 1309-1311.
- [2] Miyakis S, Lockshin MD, 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.
- [3] Arachchillage DR, Machin SJ, Mackie IJ, et al. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113 (1): 13-19.
- [4] 张文. 抗磷脂综合征治疗进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37 (2): 120-123.
- [5] Saccone G, Berghella V, Maruotti G M, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216 (5): 525. e 1-525. e 12.
- [6] Marchetti T, De Moerloose P, Gris J C. Antiphospholipid antibodies and the risk of severe and non-severe pre-eclampsia: the NOHA case-control study [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 2016, 14 (4): 675-684.
- [7] Salle V, Schmidt J, Smail A, et al. Antibodies directed against annexin A2 and obstetric morbidity [J]. *Journal of Reproductive Immunology*, 2016, 118: 50-53.
- [8] Becarevic M, Stojanovic L, Ignjatovic S, et al. The IgM isotype of anti-annexin A5 antibodies and multiple positivity of conventional antiphospholipid antibodies: increasing the number of clinical manifestations of primary antiphospholipid syndrome [J]. *Clinical Rheumatology*, 2016, 35 (5): 1361-1365.
- [9] Amengual O, Forastiero R, Sugiura-Ogasawara M, et al. Evaluation of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome: results of an international multicenter study [J]. *Lupus*, 2017, 26 (3): 266-276.
- [10] Chighizola CB, Gerosa M, Trespidi L, et al. Update on the current commendations and outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10 (11): 1505-1517.
- [11] 曹向一, 于月新. 低分子肝素在生殖领域的临床应用 [J]. *实用妇产科杂志*, 2019, 35 (8): 584-587.
- [12] Silver RM, Parker CB, Reddy UM, et al. Antiphospholipid antibodies in stillbirth [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122 (3): 641-657.
- [13] Tektonidou MG, Laura Andreoli, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults [J]. *Ann Rheum*, 2019, 78 (10): 1296-1304.
- [14] Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46 (4): 1019-1027.
- [15] Prado AD, Piovesan DM, Staub HL, et al. Association of anticardiolipin antibodies with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116 (6): 1433-1443.
- [16] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 202. Gestational hypertension and preeclampsia [J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133: e 1-e 25.
- [17] Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes [J]. *Reprod Immunol*, 2009, 79 (2): 188-195.
- [18] Micaela Fredi, Laura Andreoli, Elena A, et al. Risk factors for adverse maternal and fetal outcomes in women with confirmed aPL positivity: results from a multicenter study of 283 pregnancies [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 864.
- [19] 宋文惠, 杨孜, 郭宏霞, 等. 抗磷脂综合征合并妊娠不同干预时机及干预方法抗早产效果研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32 (10): 973-978.
- [20] 杨孜. 加深认识和注重防范早产临产因素之自身免疫性疾病 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2018, 10 (11): 3-7.
- [21] Hoayek JG, Moussa HN, Rehman HA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy, a diagnosis that should not be missed [J]. *Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29 (24): 3950-3955.
- [22] 曾桢, 周炜, 等. 妊娠期灾难性抗磷脂综合征一例报告及文献复习 [J]. *中华围产医学杂志*, 2018, 21 (9): 604-609.
- [23] Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13 (7): 699-707.
- [24] Hanouna G, Morel N, LeTHD, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52 (9): 1635-1641.
- [25] 赵爱民. 低分子肝素防治自然流产中国专家共识 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38 (9): 701-708.
- [26] Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: data from a European multicenter retrospective study [J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14 (6): 498-502.
- [27] Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, et al. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss [J]. *Blood*, 2011, 117 (25): 6948-6951.
- [28] 郭宏霞, 杨孜. 妊娠合并自身免疫性疾病临床监察与处理 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2014, 30 (6): 403-406.
- [29] 郭宏霞, 杨孜. 自身免疫性疾病与病理妊娠 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2014, 30 (6): 489-492.
- [30] McNamee K, Dawood F, Farquharson RG. Thrombophilia and early pregnancy loss [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2012, 26 (1): 91-102.
- [31] De Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, et al. International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report On Obstetric Antiphospholipid Syndrome [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13 (8): 795-813.
- [32] Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, et al. Effect of additional treatments combined with conventional therapies in pregnant patients with high-risk antiphospholipid syndrome: a multicentre study [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118 (4): 639-646.

(收稿日期: 2019-12-15 编辑: 杨叶)