

- [34] Greenspan FS. The thyroid gland[M]//Greenspan FS, Gardner DG. Basic and clinical endocrinology. New York: Lange/McGraw-Hill, 2001: 201-272.
- [35] Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypo-thyroidism and pregnancy outcomes[J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 105(2): 239-245.
- [36] Wang S, Teng WP, Li JX, et al. Effects of maternal subclinical hypot-hyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy [J]. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35(3): 322-325.
- [37] Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, et al. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22(6): 775-790.
- [38] Bagis T, Gokcel A, Saygili ES. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion[J]. *Thyroid*, 2001, 11(11): 1049-1053.
- [39] 王娟, 肖璐. 妊娠早期母体甲状腺功能异常对妊娠结局的影响[J]. *新疆医学*, 2019, 49(5): 479-482.
- [40] 周玮, 黄婷. 妊娠期甲状腺疾病监测与处理[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(3): 263-267.
- [41] 宛娜娜, 杨菁. 复发性流产的治疗进展[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38(11): 951-956.
- [42] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum[J]. *Thyroid*, 2017, 27(3): 315-389.
- [43] 朱春兰, 刘玉红, 刘红. 妊娠期糖尿病各孕期血脂水平变化研究进展[J]. *中外女性健康研究*, 2019(15): 25-26.
- [44] Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, et al. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriage and beneficial effect of metformin in these patients: prospective clinical study[J]. *Fetil Steril*, 2008, 90(3): 727-730.

(收稿日期: 2019-12-01)

(本文编辑: 杨倩)

## 血栓前状态与复发性流产

杨小凤, 张颖, 刘芳, 武明莉, 娄欢 (郑州大学附属郑州中心医院 产科, 河南 郑州 450007)

**关键词:** 复发性流产; 血栓前状态; 蛋白S缺乏; 抗磷脂综合征

中图分类号: R714.2 文献标识码: A 文章编号: 1008-1070(2020)03-0248-04

doi:10.3969/j.issn.1008-1070.2020.03.006

复发性自然流产是妊娠期育龄女性常见的并发症之一, 发生率为1%~5%, 尽管进行了多年的研究, 但高达50%的病例仍无法确定病因<sup>[1-2]</sup>。反复流产是高凝状态下可预见的并发症, 遗传性和获得性血栓前状态已被认为是复发性流产发病机制中的高凝因素, 一般人群中血栓前状态的总患病率为3%~8%, 而在1项对反复流产女性的研究中, 在排除其他病因后, 血栓前状态的患病率达到78%<sup>[3]</sup>。

遗传性血栓前状态是静脉血栓形成的遗传易感性, 偶尔也是动脉血栓形成的诱因。遗传性血栓前状态包括凝血因子V Leiden和凝血酶原G20210A突变, 天然抗凝剂抗凝血酶、蛋白C和蛋白S缺乏, 高同型半胱氨酸血症和凝血因子(VIII和XI因子)升高, 可影响3%~11%的人群。

获得性血栓前状态是指抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)以及机体存在各种引起血液高凝状态的疾病如肿瘤、长期制动等。APS是一种获得性自身免疫性血栓形成性疾病, 反复流产是其临床分类标准之一<sup>[4]</sup>。

### 1 复发性流产和蛋白S缺乏症

**1.1 蛋白S的抗凝概况** 蛋白S是维生素K依赖性血浆糖蛋白, 是蛋白C的维生素K依赖性辅因子, 在肝脏中合成, 是一种天然抗凝剂<sup>[5]</sup>。妊娠是生理性高凝状态, 而天然抗凝系统的降低表现为蛋白S、游离

蛋白S含量降低和对活性蛋白C的抵抗力增强。随着孕周的增加, 蛋白S和游离蛋白S水平均下降。据报道, 孕中期蛋白S和游离蛋白S水平继续适度下降达到最低, 然后保持平稳<sup>[6]</sup>。另有研究显示蛋白S的活性从孕早期到孕中期有所下降, 在孕晚期下降至最低<sup>[7]</sup>。当蛋白S的水平在妊娠中期低于30%并且在妊娠晚期低于24%时, 诊断为蛋白S缺乏<sup>[8]</sup>。

**1.2 蛋白S缺乏与复发性流产** 蛋白S缺乏是一种凝血障碍, 与静脉血栓形成的风险增加有关。这种情况通常是遗传性的, 但也可能是后天性的。遗传形式通常以常染色体显性遗传, 并且由蛋白S基因中的突变引起<sup>[7]</sup>。

蛋白S缺乏症较少见, 在普通人群中的患病率为0.03%~1.3%, 在东亚人群中比在白种人群中更为普遍<sup>[9]</sup>。在白种人群中的患病率为0.03%~0.13%, 在静脉血栓栓塞患者中的患病率为1.1%~5%<sup>[10]</sup>。对以色列北部社区转诊的490例复发性流产孕妇进行血栓前状态筛查, 最常见的遗传性血栓前状态疾病是凝血因子V Leiden突变, 患病率为20.9%, 其次是蛋白S缺乏, 患病率为19%<sup>[3]</sup>。

2011年Jyotsna等<sup>[11]</sup>研究了30例不明原因反复流产的印度女性的遗传性血栓前状态发病情况, 发现研究组蛋白C和蛋白S水平降低, 差异有显著性, 并提出对于原因不明的反复流产孕妇, 尤其是在妊

娠中期和晚期, 筛查易栓症可能是合理的。2012年有研究评估了289例女性的860次妊娠中遗传性抗凝血酶、蛋白C和蛋白S缺陷与胎儿丢失的绝对风险, 较高的绝对风险体现为晚期胎儿丢失率, 而不是早期的胎儿丢失率<sup>[12]</sup>。2013年对孕20周前复发性流产的90例女性进行筛查, 发现蛋白S缺乏症发生率明显高于对照组, 说明反复流产患者中蛋白S缺陷有较高发生率<sup>[13]</sup>。另有文献报道母体易栓症与早期妊娠流产之间无关, 但与妊娠晚期流产或死产相关, 同时认为易栓症可能对早期妊娠的存活具有保护性优势, 而使其经常性流产率较低<sup>[14]</sup>。2016年日本对1340例反复流产患者进行了病因筛查, 发现蛋白S缺乏患病率为4.3%<sup>[15]</sup>, 提示这可能是反复流产的危险因素。凝血酶原G20210A杂合性以及凝血因子V Leiden突变与反复早孕流产存在一定关系, 但蛋白S缺乏与妊娠晚期胚胎流产之间存在显著相关<sup>[16]</sup>。有研究发现患有蛋白S缺乏症的孕妇先兆子痫和死产的风险增加<sup>[10, 17-18]</sup>, 但尚无研究发现蛋白S缺乏与早期妊娠流产、宫内生长受限或胎盘早剥有关。有研究认为遗传性血栓症在流产、早发型先兆子痫、胎盘早剥和宫内生长受限的女性群体中更为普遍, 但有令人信服的证据表明, 天然抗凝剂(抗凝血酶、蛋白C、蛋白S)的缺乏是晚期胎儿丢失的危险因素<sup>[10]</sup>。

目前对于蛋白S缺乏和复发性流产的关系依然不明确, 更多的研究显示蛋白S缺乏与流产, 尤其是晚期流产的关系是明确的, 但其与反复早期流产的关系需要进一步的研究和更多的数据支持。

**1.3 蛋白S缺乏的治疗** 尽管不明确遗传性易栓症和不良妊娠之间的关系, 但仍出现了预防性使用低分子肝素的治疗方法, 这是基于低分子肝素的安全性, 有益的生物学合理性和目前缺乏替代的干预措施所决定的。

1项回顾性研究认为对遗传性血栓前状态和有不良围生期结局史的女性应用低分子肝素是合理的, 该研究显示, 遗传性血栓症和妊娠期间接受低分子肝素治疗的女性的围生期结局明显更好( $P = 0.006$ )<sup>[19]</sup>。但尚无证据支持在患有遗传性血栓症的女性中, 单独应用低分子肝素或联用阿司匹林治疗会带来任何增加的益处<sup>[20]</sup>。尽管有一些研究表明低分子肝素对既往有胎盘介导的并发症的女性具有潜在益处<sup>[21]</sup>, 但目前尚无高质量的证据支持低分子肝素在遗传性易栓症患者产前使用。美国胸科医师协会指南不建议在没有既往妊娠并发症的情况下对患有遗传性易栓症的女性使用预防性低分子肝素, 目前缺乏证据证实遗传性易栓症和反复流产的女性可通过低分子肝素改善妊娠结局。但皇家妇产科学院指南建议尽管没有静脉血栓栓塞家族/个人史, 在抗凝血酶、C蛋白或蛋白S缺乏的女性中可以考虑使用

低分子肝素进行预防, 这与美国胸科医师协会的指南有所不同, 主要是基于风险分层和治疗剂量的差异<sup>[16]</sup>。

众多研究显示低分子肝素对遗传性血栓前状态不良妊娠结局的干预试验结果不一致, 尚缺少总体证据证明其有重大益处, 今后需要进一步研究。

## 2 复发性流产与抗磷脂综合征

**2.1 APS的定义** APS又称为休斯综合征, 是一种系统性自身免疫功能紊乱, 由抗磷脂抗体引发的血栓和炎症机制相关的广泛的血管和产科表现, 几乎所有的临床表现都是直接或间接的高凝状态后遗症<sup>[22-24]</sup>。1975年Nilsson等<sup>[25]</sup>首次报道了反复自然流产与循环抗凝物(后来命名为LA)的关系, 而1984年Hughes<sup>[26]</sup>首次将抗心磷脂抗体的存在与流产联系起来, 从那时起, 反复流产被认为是APS的1个特征。抗磷脂抗体的存在与妊娠中晚期的胎儿死亡或妊娠并发症有关, 包括在34周前由于胎盘功能障碍有关的症状, 如重度子痫前期和/或宫内生长受限而分娩者。因此, 产科APS是反复流产最常见的原因中可治疗的获得性危险因素<sup>[27-28]</sup>。

**2.2 APS的流行病学** 每年新发APS病例发生率为5/10万, 每10万人中约有40~50例为APS<sup>[24]</sup>。抗磷脂抗体的患病率可达总人口的5%, APS占比0.5%, 然而抗磷脂抗体常见于15%的复发性流产女性中, 提示APS是反复流产最常见的获得性病因之一<sup>[29]</sup>。在反复流产( $\geq 3$ 次的连续早孕丢失)的女性中, 10%~20%可检测到抗磷脂抗体, 在没有血栓形成或产科疾病的患者中抗磷脂抗体占3%~5%, 且抗体本身往往是短暂的, 与感染或药物有关<sup>[30]</sup>。研究显示, APS主要发生在育龄女性中, 很少发生在儿童中, 50岁后发病的患者仅占12%<sup>[31]</sup>。20%~30%的系统性红斑狼疮患者有持续的中高危抗磷脂抗体谱, 这些抗体谱增加了临床后遗症的风险, 在无自身免疫性疾病的患者中, 妊娠合并症抗磷脂抗体阳性率为6%。

**2.3 APS的病因、发病机制及对妊娠影响** 关于APS的发病机制尚不清楚, 目前存在“二次打击”学说, 其中抗磷脂抗体可以激活内皮细胞、血小板、单核细胞、补体系统和凝血因子, 导致蛋白C活化和凝血、纤溶受损, 随后形成血栓, 这是“第一次打击”, 然后在诸如氧化应激、手术、创伤或感染、女性激素或妊娠本身、涉及全身炎症和组织损伤状态等“第二次打击”下, 扰乱内皮, 引发血栓形成<sup>[32]</sup>。 $\beta_2$ -糖蛋白1是公认的抗磷脂抗体的主要抗原性靶标, 抗磷脂抗体与阴离子表面结合, 使封闭的非免疫原性 $\beta_2$ -糖蛋白1可转变成开放、具有免疫原性的 $\beta_2$ -糖蛋白1。抗磷脂抗体与免疫原性 $\beta_2$ -糖蛋白1结合, 导致内皮细胞、补体、血小板、中性粒细胞和单核细胞活化。抗磷脂抗体促进血凝块形成, 并干扰滋养细胞和蜕膜细胞。基于不互斥的多种相互作用



用机制,抗磷脂抗体可导致炎症、血管病变、血栓形成和妊娠并发症。

妊娠期抗磷脂抗体确实对胎盘、细胞核、子宫内皮细胞产生病理作用<sup>[33]</sup>,在胎盘表面形成血栓,炎症激活补体、抗磷脂抗体介导免疫调节活化Toll样受体4,通过减少白细胞介素-6、STAT3表达来影响滋养细胞的生长和分化,减少整合素表达,造成人绒毛膜促性腺激素 $\beta$ 分泌减少,干扰滋养细胞分化,抑制血管内皮生长因子分泌以及NF- $\kappa$ B激活从而对子宫内皮细胞和血管生成,使蜕膜表型上的子宫内皮分化受损。最终导致胎儿丢失以及不良妊娠结局。

**2.4 APS的临床表现及诊断** 反复流产是APS最常见的产科表现,通常发生在妊娠10周前。妊娠晚期胎盘功能不全也是APS的临床特征。

根据2006年悉尼分类标准<sup>[34]</sup>:患者表现为复发性血栓形成和病理妊娠,并持续检测抗磷脂抗体的存在;至少要满足1项临床(血管血栓形成或病理妊娠)和1项实验室(标准抗体即狼疮抗凝剂阳性、抗心磷脂抗体和/或抗 $\beta_2$ -糖蛋白1抗体的IgG/IgM亚型中、高滴度升高,至少间隔12周重复1次)标准,才能将其归类为APS。

随着对APS认识的不断深入,额外的实验室诊断标准(即非标准抗体)已被提出,以提高诊断和预测能力。目前发现的诊断标准外的抗磷脂抗体有20余种,非标准抗体抗 $\beta_2$ -糖蛋白1-结构域1抗体、抗PS/PT抗体、抗PE抗体以及抗膜联蛋白A<sub>5</sub>抗体是未来研究的热点<sup>[35]</sup>。越来越多的证据表明抗 $\beta_2$ -糖蛋白1-结构域1抗体的IgG抗体主要与APS患者的血管血栓形成有关,在一定程度上与产科APS表现有关<sup>[36]</sup>。抗PS/PT抗体是曾被报道有诊断价值的抗凝血酶原抗体,但不包括在明确的APS分类标准中。抗PS/PT抗体阳性与APS的血栓形成和产科并发症显著相关,给予常规治疗(肝素和/或小剂量阿司匹林)仍不能成功妊娠患者的抗PS/PT抗体阳性率显著高于正常女性<sup>[37]</sup>。APS患者中抗PE抗体阳性率高达43%,特别是反复流产的女性中,抗PE抗体患病率为23%~31.7%<sup>[38]</sup>。有研究使用免疫测定法和免疫印迹法分别检测血清APS阴性且有6次反复流产经历的患者,结果发现这类患者具有针对膜联蛋白A<sub>2</sub>和膜联蛋白A<sub>8</sub>的强IgM同种型抗体反应性,以及针对膜联蛋白A<sub>1</sub>、A<sub>3</sub>和A<sub>5</sub>的中至弱IgM同种型抗体反应性<sup>[39]</sup>。

随着对诊断标准外的抗体的不断研究和发现,临床应考虑对新的血清学标志物进行评级,对现行的分类标准进行更新,才能对APS患者进行更精确地识别和分层,从而促进更有效地治疗和管理。

**2.5 APS的治疗** APS引发的病理妊娠是临床医生面临的真正挑战,成功妊娠的关键应该提前规划备孕,需要详细的多学科咨询和管理。妊娠期APS的一线治疗指南因国家而异,然而,低剂量阿司匹林

和低分子肝素的联合应用已被广泛接受,并显著改善母婴预后。单独使用低剂量阿司匹林的成功率为50%,二者联用的成功率高达70%<sup>[40]</sup>。阿司匹林可以减少血栓素A<sub>2</sub>和前列腺素I<sub>2</sub>,可上调白细胞介素-3(对滋养细胞的侵袭和胎盘的形成为必要的)的产生。低分子肝素可在妊娠期间安全使用,具有抗血栓、抗炎、抗凋亡和免疫调节作用,促进滋养细胞的增殖和侵袭<sup>[29]</sup>。因此,推荐对APS孕妇进行抗血小板和抗凝双重治疗,并在无血栓事件史和有血栓事件史的女性中分别以预防或治疗剂量的低分子肝素联合低剂量阿司匹林进行替代治疗。产后不存在血栓形成危险因素且未接受产前血栓预防的女性可在7~10d内应用低分子肝素;如果存在血栓形成的额外危险因素,或女性在怀孕期间接受过低分子肝素治疗,血栓预防应延长至6周<sup>[24]</sup>。

但该治疗方法也有一定局限性,研究表明肝素和低分子肝素均不能逆转抗 $\beta_2$ -糖蛋白1抗体对滋养细胞迁移的影响,这可以部分解释30%的APS妊娠治疗失败的原因。对于难治性或高度选择的产科APS患者,可以采用泼尼松(10mg/d)治疗至第14周或羟氯喹治疗,一经发现重度胎盘功能不全伴子痫前期并发症给予普伐他汀20mg/d,静脉滴注免疫球蛋白(2g/kg,每月1次)和/或血浆交换<sup>[24]</sup>。孕期应用羟氯喹较为安全,羟氯喹可减少滋养细胞表面抗 $\beta_2$ -糖蛋白1抗体的结合、恢复膜联蛋白A<sub>5</sub>的表达,防止滋养细胞的病理激活,修复抗 $\beta_2$ -糖蛋白1抗体在细胞分化过程中的不足,减轻Toll样受体4表达的下降<sup>[29]</sup>;他汀类药物可降低抗磷脂抗体诱导的内皮细胞活化和组织因子表达,显著降低抗磷脂抗体炎症和血栓前生物标志物;虽然羟氯喹和普伐他汀可能进一步改善妊娠结局,但需要进行前瞻性临床试验来证实。

综上所述,APS是可治疗的复发性流产的最常见获得性危险因素之一,并增加了与缺血性胎盘功能障碍相关疾病的风险,例如胎儿生长受限、先兆子痫、早产和宫内死亡等。而诊断必需的抗磷脂抗体是一组异质性很大的自身抗体,其种类和滴度在复发性流产患者中存在显著差异,诊断标准外的抗体在APS鉴别诊断中扮演着越来越重要的角色,要重新审视其价值和意义。针对APS引发的复发性流产,目前的一线治疗方案主要基于阿司匹林和肝素的抗血小板和抗凝双重治疗,但对于高度选择病例,要基于个体风险,酌情选择泼尼松、羟氯喹、普伐他汀、静脉滴注免疫球蛋白和/或血浆交换等方法,根据病情的复杂性,孕前、孕期以及产后均需要多学科的管理和咨询。

参考文献:

- [1] Düzcan F, Atmaca M, Cetin GO, et al. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent

- miscarriage[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2013, 68(6): 445-466.
- [2] 李欣艺, 赵金霞, 刘湘源. 抗磷脂抗体相关性复发性流产的诊治: 附75例抗磷脂综合征患者妊娠期用药和结局分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2018, 50(6): 956-961.
- [3] Nahas R, Saliba W, Elias A, et al. The prevalence of thrombophilia in women with recurrent fetal loss and outcome of anticoagulation therapy for the prevention of miscarriages[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(1): 122-128.
- [4] Stefanski AL, Specker C, Fischer-Betz R, et al. Maternal thrombophilia and recurrent miscarriage - is there evidence that heparin is indicated as prophylaxis against recurrence?[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2018, 78(3): 274-282.
- [5] Amaral FM, Silva CR, Borém MG, et al. Cerebral venous thrombosis in young adult with familial protein S deficiency[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015, 26(3): 342-345.
- [6] Basaran A, Deren Ö, Buyukasik Y, et al. Free protein S reference ranges in gravidas without hereditary and acquired thrombophilia[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2015, 31(2): 286-291.
- [7] Usui M, Ozawa T, Kim Y, et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with protein S deficiency during pregnancy: a case report[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2020, 40(1): 135-136.
- [8] Dłuski D, Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, et al. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia[J]. *J Perinat Med*, 2018, 46(4): 411-417.
- [9] Ameku K, Higa M. Rivaroxaban treatment for warfarin-refractory thrombosis in a patient with hereditary protein S deficiency[J]. *Case Rep Hematol*, 2018, 2018: 5217301.
- [10] Mitriuc D, Popușoi O, Catrinici R, et al. The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia[J]. *Med Pharm Rep*, 2019, 92(2): 106-110.
- [11] Jyotsna PL, Sharma S, Trivedi SS. Coagulation inhibitors and activated protein C resistance in recurrent pregnancy losses in Indian women[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2011, 54(4): 752-755.
- [12] Korteweg FJ, Folkeringa N, Brouwer JL, et al. Fetal loss in women with hereditary thrombophilic defects and concomitance of other thrombophilic defects: a retrospective family study[J]. *BJOG*, 2012, 119(4): 422-430.
- [13] Parand A, Zolghadri J, Nezam M, et al. Inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss[J]. *Iran Red Cres Med J*, 2013, 15(12): e13708.
- [14] Battinelli EM, Marshall A, Connors JM. The role of thrombophilia in pregnancy[J]. *Thrombosis*, 2013, 2013: 516420.
- [15] Morita K, Ono Y, Takeshita T, et al. Risk factors and outcomes of recurrent pregnancy loss in Japan[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45(10): 1997-2006.
- [16] Ormsher L, Simcox L, Tower C, et al. Management of inherited thrombophilia in pregnancy [J]. *Womens Health (Lond)*, 2016, 12(4): 433-441.
- [17] Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2016, 59(3): 487-497.
- [18] Liatsikos SA, Tsikouras P, Manav B, et al. Inherited thrombophilia and reproductive disorders[J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2016, 17(1): 45-50.
- [19] Sokol V, Ivanišević M, Herman M. The role of low molecular weight heparin in women with hereditary thrombophilia for good patient outcome[J]. *Acta Clin Croat*, 2016, 55(2): 309-315.
- [20] Areia AL, Fonseca E, Areia M. Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293(1): 81-86.
- [21] Karadağ C, Yoldemir T, Karadağ SD, et al. Obstetric outcomes of recurrent pregnancy loss patients diagnosed with inherited thrombophilia[J]. *Ir J Med Sci*, 2017, 186(3): 707-713.
- [22] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 2010-2021.
- [23] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(10): 1296-1304.
- [24] Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, et al. Management of antiphospholipid syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(2): 155-161.
- [25] Nilsson IM, Astedt B, Hedner U, et al. Intrauterine death and circulating anticoagulant ("antithromboplastin") [J]. *Acta Med Scand*, 1975, 197(3): 153-159.
- [26] Hughes GR. The Prosser-White oration 1983. Connective tissue disease and the skin[J]. *Clin Exp Dermatol*, 1984, 9(6): 535-544.
- [27] Rai RS, Regan L, Clifford K, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach[J]. *Hum Reprod*, 1995, 10(8): 2001-2005.
- [28] Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and antiphospholipid syndrome[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(7): 780-788.
- [29] Marchetti T, Cohen M, de Moerloose P. Obstetrical antiphospholipid syndrome: from the pathogenesis to the clinical and therapeutic implications[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 159124.
- [30] Simcox LE, Ormsher L, Tower C, et al. Thrombophilia and pregnancy complications[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12): 28418-28428.
- [31] Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, et al. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome[J]. *BMJ*, 2010, 340: c2541.
- [32] Meroni PL, Chighizola CB, Rovelli F, et al. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(2): 209.
- [33] Proulle V, Furie RA, Merrill-Skoloff G, et al. Platelets are required for enhanced activation of the endothelium and fibrinogen in a mouse thrombosis model of APS[J]. *Blood*, 2014, 124(4): 611-622.
- [34] Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, et al. Diagnosing antiphospholipid syndrome: "extra-criteria" manifestations and technical advances[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(9): 548-560.
- [35] Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, et al. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(6): 330-339.
- [36] Tonello M, Mattia E, Del Ross T, et al. Clinical value of anti-domain -  $\beta_2$  Glycoprotein 1 antibodies in antiphospholipid antibody carriers. A single centre, prospective observational follow-up study[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 485: 74-78.
- [37] Kaneko K, Mishima S, Goto M, et al. Clinical feature and antiphospholipid antibody profiles of pregnancy failure in young women with antiphospholipid antibody syndrome treated with conventional therapy[J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(4): 670-675.
- [38] Staub HL, Bertolaccini ML, Khamashta MA. Anti-phosphatidylethanolamine antibody, thromboembolic events and the antiphospholipid syndrome[J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 12(2): 230-234.
- [39] Scholz P, Auler M, Brachvogel B, et al. Detection of multiple annexin autoantibodies in a patient with recurrent miscarriages, fulminant stroke and seronegative antiphospholipid syndrome[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2016, 26(2): 272-278.
- [40] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy-antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e691S-e736S.

(收稿日期: 2019-12-21)

(本文编辑: 杨倩)