

产科抗磷脂抗体综合征临床观察的研究进展

范洁, 王志梅*

新疆医科大学第一附属医院妇产科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月8日; 录用日期: 2024年3月2日; 发布日期: 2024年3月12日

摘要

抗磷脂抗体综合征(Antiphospholipid syndrome, APS)是一种实验室检查以抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, APL)持续阳性, 临床标准以病态妊娠、血栓形成为主要特征的非炎症自身免疫性疾病。近年来, 随着对APS的逐渐研究及认识的增加, 临床上产科抗磷脂抗体综合征的患者越来越多见, APS孕妇的围产期的不良妊娠结局发生率也越来越高, 早期且全程合理应用药物治疗可以有效改善妊娠结局及胎儿结局, 所以APS患者的妊娠管理问题一直是风湿科和产科的难点和重点。由此可见, 产科APS及其相关临床观察及母婴预后相关研究是临床研究者探讨的热点, 下文就对目前研究进行详细阐述。

关键词

产科抗磷脂抗体综合征, 抗磷脂抗体, 妊娠结局, 用药方案

Research Progress in Clinical Observation of Antiphospholipid Syndrome in Obstetrics

Jie Fan, Zhimei Wang*

Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 8th, 2024; accepted: Mar. 2nd, 2024; published: Mar. 12th, 2024

Abstract

Antiphospholipid syndrome (APS) is a noninflammatory autoimmune disorder characterized by

*通讯作者。

persistently positive laboratory tests of antiphospholipid antibody (APL) and characterized by pathological pregnancy and thrombosis. In recent years, with the gradual research and increasing understanding of APS, there are more and more patients with obstetric antiphospholipid syndrome in clinical practice, and the incidence of adverse pregnancy outcomes in the perinatal period of APS pregnant women is also increasing. Rational application of drug therapy in the early and whole process can effectively improve pregnancy outcomes and fetal outcomes. Therefore, the pregnancy management of APS patients has always been the difficulty and focus of rheumatology and obstetrics. It can be seen that obstetric APS and its related clinical observations and maternal and infant prognostic studies are hot topics discussed by clinical researchers. The current studies are elaborated in the following paragraphs.

Keywords

Obstetric Antiphospholipid Syndrome, Antiphospholipid Antibody, Pregnancy Outcome, Medication Regimen

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

抗磷脂抗体综合征(Antiphospholipid syndrome, APS)是一种实验室检查以抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, APL)持续阳性,临床标准以病态妊娠、血栓形成为主要特征的非炎性自身免疫性疾病[1]。多见于年轻人,男女发病比率为1:9,女性发病年龄为30岁。以血栓形成为主要临床表现时称为血栓性APS(thrombotic APS, TAPS),以病理妊娠为主要临床特征时称为产科APS(obstetric APS, OAPS)[2][3]。OAPS分为典型OAPS和非典型OAPS(non-criteria OAPS, NC-OAPS)[4]。抗磷脂抗体综合征患者,这些患者若是受孕,那么他们就是病理妊娠的高危人群。另外,其实还有较多患者是在孕期产检发现了APL阳性并出现不良妊娠,这就是说,若是孕期孕前保健管理不能到位,就暗示着我们这类人群最终可能走向APS的临床不良结局,表现出母婴的并发症[5][6][7]。实则,对非妊娠期女性来说,持续血清APL阳性可以无临床症状、可以无血栓表现、也可以是一过性的表现,但在妊娠期APL则与胎盘发育功能休戚相关,进而导致相关血栓性疾病乃至母胎并发症。

2. 产科抗磷脂综合征(OAPS)诊断标准

以病理妊娠为主要临床特征时称为产科APS(obstetric APS, OAPS)[2][3]。OAPS分为典型OAPS和非典型OAPS(non-criteria OAPS, NC-OAPS)[4]。

2.1. 典型OAPS诊断标准

至少具有1项病理妊娠和1项实验室标准的APS。

2.1.1. 临床标准

病理妊娠:① 1次及以1次以上10周以上的死胎;② 3次以上的10周以内的不明原因的流产;③ 1次及1次以上孕34周前严重的胎盘功能不全(a 羊水过少; b 胎儿生长受限; c 胎心监护异常; d 脐动脉舒张末期血流缺失)导致的早产(新生儿形态正常);④ 早发型子痫前期。

2.1.2. 实验室标准

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 β_2 糖蛋白-1 抗体(anti β_2 glycoprotein-1 antibody, 抗 β_2 -GP1) 阳性。

2.2. 非典型 OAPS 诊断标准

仅符合 APS 诊断标准中的临床标准或实验室标准。非典型 OAPS 需满足 1 条不典型临床标准 + 1 条国际共识的实验室标准, 或满足 1 条不典型实验室标准 + 1 条国际共识临床标准。

2.2.1. 非标准临床标准

包括① 2 次不明原因的流产; ② 3 次及以上不连续的流产③ 胎盘早剥、晚期早产(孕 34~36⁺6 周); ④ 晚发型子痫前期。

2.2.2. 不典型实验室标准

包括标准或非标准 APL 检测阳性间隔时间小于 12 周、低滴度 ACL 或抗 β_2 -GP1 阳性。

3. 产科抗磷脂抗体综合征不良妊娠结局的发病机制

抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, APL)不仅可用来诊断 APS, 也参与疾病的发生。有研究显示, 不同种类的 APL 可通过不同发病机制致病, 并且有着不同的临床表现; 有些 APL 可能仅与血管事件有关, 而有些 APL 可能与不良妊娠事件[8]。OAPS 不良妊娠事件发病机制的关键是抗磷脂抗体(APL), APLs 是一类异源的自身抗体家族, 针对于带负电荷磷脂及磷脂结合蛋白, 但现有证据表明, 只有与磷脂结合蛋白(phospholipid-binding protein), 如 β_2 糖蛋白(β_2 glycoprotein, β_2 GPI)和凝血酶原(prothrombin, PT)反应的抗原才具有致病性。产科不良妊娠事件其发病机制主要有以下四个方面: 第一 APLs 介导的血栓形成机制, APLs 促凝作用主要是由抗体与不同细胞膜上的磷脂结合蛋白反应所致, 形成抗原抗体复合物, 积聚于血管内, 使血栓形成, 妊娠期血液呈高凝状态, 易出现微血栓, 且易出现胎盘血管内, 直接影响胎盘血供, 最终导致流产等不良妊娠结局[9]。第二, APLs 可以引起有可能引起一些非血栓形成机制——胎盘炎症反应, 有研究表明, APLs 可通过炎症小体诱导孕早期滋养细胞释放促炎细胞因子 IL-1 β , 同时 APLs 阳性女性的胎盘中存在补体沉积[10]。第三, APL 可以直接抑制细胞内途径的传递, 可以明显抑制 TLR4 介导的滋养细胞的侵袭[11]。第四, 二次打击假说(two-hit hypothesis) [12], 这种假说认为 APL 是血栓形成的风险因素(即第一次打击), 但不足以引起血栓形成, 同时需要其他的因素作用(即二次打击), 即在“第一次损伤”的基础上受到感染等“第二次损伤”后导致产科一系列的母胎并发症。目前针对根据 APL 导致产科抗磷脂抗体综合征不良妊娠结局的发病机制治疗方案也是相对应的。

4. 抗磷脂抗体对妊娠结局的影响

抗磷脂抗体(Antiphospholipid antibody, APL)是诊断抗磷脂综合征的必备条件, 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)这三类, 除了典型的这三类, 临床上还有十几种 APL 包括抗磷脂酰乙醇胺抗体、抗凝血酶原抗体、抗膜连蛋白 A2 抗体、抗磷脂酰丝氨酸抗体、抗蛋白 C 抗体、抗蛋白 S 抗体等。我们所关注的即经典的 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)这三类。LA、ACL 和抗 β_2 -GP1 抗体阳性的患者称为三阳性 APS。Laurent 等[13]研究表明产科 APS 的三阳性特征似乎与产科并发症有关, 包括胎儿丢失、胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)和死产, 三阳性患者的先

兆子痫和胎盘早剥明显多于非三阳患者。Simchen 等[14]研究发现患有 APS 且抗磷脂抗体滴度高阳性的孕妇是胎儿/新生儿不良结局的独特且极高风险群体。郑晓娟[15]等一项回顾性研究关于 APS 不良妊娠结局的危险因素中, 仅研究 ACL 和抗 β 2GP1 实验室标准, 双阳较一个抗体阳性的妊娠概率较低, 这提示多个抗体阳性是 APS 不良妊娠结局的危险因素。

5. 产科抗磷脂抗体综合征相关并发症的妊娠及不同用药方案对其的影响

非孕期的 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。产科 APS 还可能发生复发性流产、胎死宫内、子痫前期(preeclampsia, PE)、HELLP 综合征、胎儿生长受限、早产等。妊娠期 APS 患者的药物管理旨在预防产科并发症和避免血栓事件。目前产科抗磷脂综合征标准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[16], 其次包括糖皮质激素免疫调节及羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)等治疗。LDA 和 LMWH 均显示出重要的副作用, 如肝素诱导的血小板减少症和骨质疏松症, 因此建议监测血小板计数和肝功能检查, 并适当补充钙和维生素 D。

5.1. 复发性流产

免疫相关复发性流产最常见的类型是 APS, 肝素和阿司匹林的联合应用一直是反复妊娠丢失和抗磷脂抗体女性的标准治疗, 一项临床试验发现, 与阿司匹林单药治疗相比, 小剂量阿司匹林(75 mg/天)联合普通肝素(5000 IU/12h)治疗的女性妊娠结局更好[17]。Empson 等人[18]考虑了 6 项随机和准随机对照试验, 得出结论: 与阿司匹林单药治疗相比, 肝素和阿司匹林而非单独使用肝素可显著降低流产发生率, 普通肝素和阿司匹林联合使用可减少 54% 的流产。Mak 等人[19]分析了 5 项随机对照试验, 接受肝素和阿司匹林治疗的患者的活产率(RR: 1.301; 95% CI: 1.040, 1.629)显著高于单独使用阿司匹林的患者。

5.2. 子痫前期

有研究表明 APS 孕妇的子痫前期发生率为 9.5% [20], 在考虑 APL 相关 PE 时, Empson 等人[18]在汇总了 3 项肝素试验的数据后仅发现了 7 例病例。Mak 等人[19]未报告单用阿司匹林与肝素和阿司匹林之间 PE、早产和低出生体重发生率的任何显著差异。Rodger 等人[21]进行的一项荟萃分析评价了预防性剂量低分肝素预防胎盘介导并发症(不一定与 APL 相关)的疗效: 在既往有胎盘介导并发症的女性中, 任何严重程度的 PE 的相对风险显著降低 LMWH 在包括任何既往 PE (即轻度或重度)的女性的试验中没有有益效果, 而 LMWH 在仅包括重度或早发性 PE 女性的试验中通常确实有积极作用。

5.3. 胎儿生长受限

APS 孕妇胎儿生长受限的发生率为 10%~30% [22]。Urban 等人[23]在汇总了 8 项关于产科抗磷脂综合征中预防胎儿生长受限的治疗方法比较的实验数据后发现在 FGR 预防方面, 治疗之间没有差异, 但估计在很大程度上是不准确的。与 LDA + 肝素相比, LDA 单药治疗的胎儿或新生儿死亡风险增加, 与 LDA + 皮质类固醇相比, 不治疗的风险增加。

5.4. 早产

妊娠合并抗磷脂抗体综合征这一类自身免疫病也会导致早产。Fredri 等[24]一项关于 283 例产科 APS 患者的结局的回顾性研究, 其表明早产率占 20.1%。早产的原因不仅要考虑胎儿原因、还有考虑母体原因, 其包括宫颈缩短、宫缩、是否有阴道环境的感染这些原因以外, 还需要进一步查明病因排除是否有自身免疫性疾病比如 APS。

国内研究报告, APS 患者发生病理妊娠的概率为 51%~68.4%, 主要表现为胎死宫内和复发性流产[15][25]。约 15%的复发性流产患者持续抗磷脂抗体阳性[26]。如果不给予特定治疗, 抗磷脂抗体阳性患者胎儿丢失率可高达 90% [26]。国外有研究显示抗磷脂抗体存在显著差异, 且阿司匹林在活产、妊娠、动脉和/或静脉血栓的联合低分子肝素方案治疗后未观察到组间差异, 因此符合典型 APS 与非典型 APS 患者之间由于实验室证据不足的比较, 建议修改标准抗磷脂综合征的分类标准(主要是实验室要求) [27]。欧洲的一项回顾性和前瞻性多中心研究显示, 典型 APS 与非典型 APS 存在显著的临床和实验室差异, 但两组母儿在治疗后的结局相似, 提醒临床医师注意对非典型抗磷脂症候群患者的诊断和治疗, 可改善临床结局[28]。对于产科 APS, 小剂量阿司匹林和低分子肝素的作用较受关注[27], 但用药时机和用药时长尚有争议, 由于典型 OAPS 即使积极治疗仍有 20%~30%不良妊娠结局发生, 而未治疗的孕妇也有成功分娩的报道, 临床医生在治疗决策上未能一致; 过早开始用药有人也有人认为过度治疗。陈玥等[29]研究 LDA 联合 LMWH 早孕开始至整个妊娠期用药可显著改善 APS 妇女妊娠结局, 但对于非标准 OPAS 治疗时长报道较少。

6. 结语

临床上对典型 OAPS 和非典型 OAPS 还尚未明确划分, 随着妊娠合并 APS 的患者越来越多, 该研究将这类人群加以区分, 根据临床差异个体化治疗显著改善孕产妇和围产儿的结局, 根据实验室检查来监测其疾病改善, 便可早期预防和管理用药时机, 减少母婴不良结局, 提高分娩后母婴生存质量。现国内外关于典型 OAPS 和非典型 OAPS 母婴的预后的相关研究较少, 且对于研究结果, 国内外的学者对此争议较大。通过对于典型 OAPS 和非典型 OAPS 母婴妊娠结局的分析, 加强对孕产妇孕期的指导, 通过对患者进行健康指导, 让其了解合并 APS 的危害, 做好预防和及时干预的措施。产科医生联合风湿科需要针对两种类型的病例进行密切关注, 根据不同时机个性化治疗, 关注其有无并发症的出现应采取不同应对措施, 提前请相关科室, 如麻醉科、新生儿科、风湿科等科室协助诊治, 做到有预见性便于实施抢救, 从而有效避免或减少严重不良预后的发生, 降低母婴不良妊娠结局的发生率。

参考文献

- [1] 抗磷脂综合征诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011(6): 407-410.
- [2] Tektonidou, M.G., Andreoli, L., Limper, M., Amoura, Z., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Cuadrado, M.J., Dörner, T., Ferrer-Oliveras, R., Hambly, K., Khamashta, M.A., King, J., Marchiori, F., Meroni, P.L., Mosca, M., Pengo, V., Ráio, L., Ruiz-Irastorza, G., Shoenfeld, Y., Stojanovich, L., Svenungsson, E., Wahl, D., Tincani, A. and Ward, M.M. (2019) EULAR Recommendations for the Management of Antiphospholipid Syndrome in Adults. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 1296-1304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>
- [3] Garcia, D. and Erkan, D. (2018) Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 2010-2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705454>
- [4] Pires, D., Rosa, G., Bettencourt, P., Rodríguez-Pintó, I., Cervera, R. and Espinosa, G. (2020) "Non-Criteria" Antiphospholipid Syndrome: A Nomenclature Proposal. *Autoimmunity Reviews*, **19**, Article ID: 102689. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102689>
- [5] Xourgia, E. and Tektonidou, M.G. (2022) An Update on Antiphospholipid Syndrome. *Current Rheumatology Reports*, **23**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01051-5>
- [6] Ambati, A., Knight, J.S. and Zuo, Y. (2023) Antiphospholipid Syndrome Management: A 2023 Update and Practical Algorithm-Based Approach. *Current Opinion in Rheumatology*, **35**, 149-160. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000932>
- [7] Walter, I.J., Klein Haneveld, M.J., Lely, A.T., Bloemenkamp, K.W.M., Limper, M. and Kooiman, J. (2021) Pregnancy Outcome Predictors in Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Autoimmunity Reviews*, **20**, Article ID: 102901. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102901>
- [8] Miyakis, S., Lockshin, M.D., Atsumi, T., Branch, D.W., Brey, R.L., Cervera, R., Derksen, R.H., De Groot, P.G., Koike,

- T., Meroni, P.L., Reber, G., Shoenfeld, Y., Tincani, A., Vlachoyiannopoulos, P.G. and Krilis, S.A. (2006) International Consensus Statement on an Update of the Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **4**, 295-306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
- [9] 孙笑丛, 马红玲, 赵娟. 凝血功能指标及抗磷脂抗体检测在妊娠合并抗磷脂综合征患者诊断中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(21): 4877-4880.
- [10] Li, X., Deng, X., Duan, H., *et al.* (2021) Clinical Features Associated with Pregnancy Outcomes in Women with Positive Antiphospholipid Antibodies and Previous Adverse Pregnancy Outcomes: A Real-World Prospective Study. *Clinical Rheumatology*, **40**, 193-204. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05203-3>
- [11] Brandt, K.J., Fickentscher, C., Boehlen, F., Kruihof, E.K. and De Moerloose, P. (2014) NF- κ B Is Activated from Endosomal compartments in Antiphospholipid Antibodies-Treated Human Monocytes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **12**, 779-791. <https://doi.org/10.1111/jth.12536>
- [12] Sciascia, S., Amigo, M.C., Roccatello, D. and Khamashta, M. (2017) Diagnosing Antiphospholipid Syndrome: “Extra-Criteria” Manifestations and Technical Advances. *Nature Reviews Rheumatology*, **13**, 548-560. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.124>
- [13] Laurent, C., Ricard, L., Nguyen, Y., Boffa, J.J., Rondeau, E., Gerotziafas, G., Elalamy, I., Deriaz, S., De Moreuil, C., Planche, V., Johanet, C., Millot, F., Fain, O. and Mekinian, A. (2023) Triple Positive Profile in Antiphospholipid Syndrome: Prognosis, Relapse and Management from a Retrospective Multicentre Study. *RMD Open*, **9**, e002534. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002534>
- [14] Simchen, M.J., Dulitzki, M., Rofe, G., Shani, H., Langevitz, P., Schiff, E. and Pauzner, R. (2011) High Positive Antibody Titers and Adverse Pregnancy Outcome in Women with Antiphospholipid Syndrome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **90**, 1428-1433. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01236.x>
- [15] 郑晓娟, 邓晓莉, 刘湘源. 54例抗磷脂综合征患者的妊娠结局[J]. 北京大学学报(医学版), 2014, 46(2): 323-328.
- [16] Tao, J.J., Adurty, S., D’Angelo, D. and De Sancho, M.T. (2023) Management and Outcomes of Women with Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **55**, 751-759. <https://doi.org/10.1007/s11239-023-02789-8>
- [17] Rai, R., Cohen, H., Dave, M. and Regan, L. (1997) Randomised Controlled Trial of Aspirin and Aspirin plus Heparin in Pregnant Women with Recurrent Miscarriage Associated with Phospholipid Antibodies (or Antiphospholipid Antibodies). *BMJ*, **314**, 253-257. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7076.253>
- [18] Empson, M., Lassere, M., Craig, J. and Scott, J. (2005) Prevention of Recurrent Miscarriage for Women with Antiphospholipid Antibody or Lupus Anticoagulant. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2005**, CD002859. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002859.pub2>
- [19] Mak, A., Cheung, M.W., Cheak, A.A. and Ho, R.C. (2010) Combination of Heparin and Aspirin Is Superior to Aspirin Alone in Enhancing Live Births in Patients with Recurrent Pregnancy Loss and Positive Anti-Phospholipid Antibodies: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Meta-Regression. *Rheumatology (Oxford)*, **49**, 281-288. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep373>
- [20] Cervera, R., Piette, J.C., Font, J., Khamashta, M.A., Shoenfeld, Y., Camps, M.T., Jacobsen, S., Lakos, G., Tincani, A., Kontopoulou-Griva, I., Galeazzi, M., Meroni, P.L., Derksen, R.H., De Groot, P.G., Gromnica-Ihle, E., Baleva, M., Mosca, M., Bombardieri, S., Houssiau, F., Gris, J.C., Quééré, I., Hachulla, E., Vasconcelos, C., Roch, B., Fernández-Nebro, A., Boffa, M.C., Hughes, G.R., Ingelmo, M. and Euro-Phospholipid Project Group (2002) Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients. *Arthritis & Rheumatology*, **46**, 1019-1027. <https://doi.org/10.1002/art.10187>
- [21] Rodger, M.A., Carrier, M., Le Gal, G., Martinelli, I., Perna, A., Rey, E., De Vries, J.I. and Gris, J.C. (2014) Meta-Analysis of Low-Molecular-Weight Heparin to Prevent Recurrent Placenta-Mediated Pregnancy Complications. *Blood*, **123**, 822-828. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-478958>
- [22] Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists (2012) Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid Syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, **120**, 1514-1521. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000423816.39542.0f>
- [23] Urban, M.L., Bettiol, A., Mattioli, I., Emmi, G., Di Scala, G., Avagliano, L., Lombardi, N., Crescioli, G., Virgili, G., Serena, C., Mecacci, F., Ravaldi, C., Vannacci, A., Silvestri, E. and Prisco, D. (2021) Comparison of Treatments for the Prevention of Fetal Growth Restriction in Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Internal and Emergency Medicine*, **16**, 1357-1367. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02609-4>
- [24] Fredi, M., Andreoli, L., Aggogeri, E., Bettiga, E., Lazzaroni, M.G., Le Guern, V., Lojacono, A., Morel, N., Piette, J.C., Zatti, S., Costedoat-Chalumeau, N. and Tincani, A. (2018) Risk Factors for Adverse Maternal and Fetal Outcomes in Women with Confirmed APL Positivity: Results from a Multicenter Study of 283 Pregnancies. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 864. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00864>

- [25] 吴庆军, 朱燕林, 唐福林. 抗磷脂综合征 100 例临床特征分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2007, 11(11): 675-678.
- [26] Rai, R.S., Regan, L., Clifford, K., Pickering, W., Dave, M., Mackie, I., McNally, T. and Cohen, H. (1995) Antiphospholipid Antibodies and Beta 2-Glycoprotein-I in 500 Women with Recurrent Miscarriage: Results of a Comprehensive Screening Approach. *Human Reproduction*, **10**, 2001-2005. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136224>
- [27] Alijotas-Reig, J., Esteve-Valverde, E., Ferrer-Oliveras, R., LLurba, E., Ruffatti, A., Tincani, A., Lefkou, E., Bertero, M.T., Espinosa, G., De Carolis, S., Rovere-Querini, P., Lundelin, K., Picardo, E., Mekinian, A. and EUROAPS Study Group (2018) Comparative Study between Obstetric Antiphospholipid Syndrome and Obstetric Morbidity Related with Antiphospholipid Antibodies. *Medicina Clínica (Barc)*, **151**, 215-222. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.017>
- [28] Mayer-Pickel, K., Tabacco, S., Arnau, A., TrapÉ, J., Ruiz-Hidalgo, D., Sos, L., Farran-Codina, I. and EUROAPS Study Group (2020) Comparative Study of Obstetric Antiphospholipid Syndrome (OAPS) and Non-Criteria Obstetric APS (NC-OAPS): Report of 1640 Cases from the EUROAPS Registry. *Rheumatology (Oxford)*, **59**, 1306-1314. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez419>
- [29] 陈玥, 王敬民, 李相君, 李晓东, 龙尚琴, 杨晓杰. 小剂量阿司匹林联合低分子肝素治疗时长对产科抗磷脂综合征妊娠结局的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(7): 739-742. <https://doi.org/10.19538/J.Fk2022070115>