

# 抗凝蛋白缺陷与反复妊娠丢失相关性研究

钟兰萍<sup>1,2</sup>, 马蕊<sup>1,2</sup>, 康晓敏<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>云南省第一人民医院, 云南 昆明

<sup>2</sup>昆明理工大学附属医院生殖医学科, 云南 昆明

收稿日期: 2022年3月28日; 录用日期: 2022年4月22日; 发布日期: 2022年4月29日

## 摘要

目的: 探讨中国反复妊娠丢失(Recurrent Pregnancy Loss, RPL)患者血浆抗凝蛋白缺陷的特征。方法: 收集2019年~2021年期间在我院门诊就诊的1604例患者进行回顾性病例对照研究, 其中RPL患者1407例, 非RPL患者200例。抗凝蛋白指标包括: 蛋白S、蛋白C、抗凝血酶III (Antithrombin III, AT-III)。使用SPSS17.0软件进行统计学分析(SPSS Inc, Chicago IL, USA)。结果: 在1407例RPL患者中, 蛋白S缺陷最为常见, 占21.32%, AT-III缺陷发生率为1%, 蛋白C活性低下比例为0.64%。在200例非RPL患者中, 仅10%的患者出现蛋白S活性降低, 蛋白C和AT-III活性均正常。蛋白S活性低下在RPL组和非RPL组之间有统计学差异( $P < 0.001$ ), 蛋白C和AT-III在RPL组和非RPL组之间无统计学差异( $P > 0.05$ )。且随着流产次数的增加, 蛋白S活性低下的发生率显著增加( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ )。有晚期流产史(妊娠 $\geq 12$  w)的RPL患者蛋白S活性低下发生率明显高于有早期流产史(妊娠 $< 12$  w) (22.81% vs 16.88%,  $P < 0.05$ )的RPL患者。另外, 约25%合并自身抗体阳性的RPL患者中出现蛋白S活性低下( $P < 0.05$ ), 继发性APS患者中蛋白S活性异常的发生率高达50% ( $P < 0.001$ )。结论: 中国RPL患者发生血浆蛋白S缺陷的比例增高, 尤其有晚期流产史和自身抗体呈阳性的RPL患者蛋白S缺陷发生比例更高。建议对有晚期流产史和自身抗体阳性的RPL患者进行蛋白S的检测和及早的治疗。

## 关键词

蛋白S, 蛋白C, 抗凝血酶III, 自身抗体, 反复妊娠丢失

# A Study on the Deficiency of Anticoagulant Proteins and Recurrent Pregnancy Loss

Lanping Zhong<sup>1,2</sup>, Rui Ma<sup>1,2</sup>, Xiaomin Kang<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan

<sup>2</sup>Department of Reproductive Medicine, The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming Yunnan

Received: Mar. 28<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 22<sup>nd</sup>, 2022; published: Apr. 29<sup>th</sup>, 2022

\*通讯作者。

## Abstract

**Aim:** To investigate the characteristics of plasma anticoagulant protein deficiency in Chinese patients with recurrent pregnancy loss (RPL). **Methods:** A retrospective and case-control study was conducted of 1407 RPL patients and 200 women without a history of RPL in our Outpatient Clinic during 2019 to 2021 by the following factors: Protein S, protein C, antithrombin III (AT-III). The data were analyzed using SPSS 17.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). **Results:** Of 1407 RPL patients, low protein S activity was the most prevalent (21.32%). ATIII was abnormal in 1% and Protein C was abnormal in 0.64%. 10% non-RPL patients were subjected to reduced activity of Protein S, whereas Protein C and AT-III were normal in all non-RPL cases. Protein S activity was significantly lower in RPL group than in non-RPL Group ( $P < 0.001$ ). Protein C and ATIII had no significant difference between RPL Group and non-RPL Group ( $P > 0.05$ ). With increasing abortions, the incidence of low protein S activity increased significantly ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ), while no significant difference was found between RPL group and non-RPL group for deficiency of protein C and ATIII ( $P > 0.05$ ). The incidence of low protein S activity was significantly higher in RPL patients with late abortion ( $\geq 12$  weeks of gestation) than those with early abortion ( $< 12$  w) (22.81% vs 16.88%,  $P < 0.05$ ). Approximately 25% of RPL individuals who are positive antibodies have reduced activities of protein S ( $P < 0.05$ ). Moreover, the prevalence of low protein S activity goes up to 50% in RPL patients with APS and positive other antibodies ( $P < 0.001$ ). **Conclusion:** Reduced Protein S activity occurs in Chinese women with RPL, especially for those with late abortion and positive for auto-antibodies. We suggest performing the tests of Protein S tests in RPL patients with a history of late abortion and positive auto-antibodies in order to find an early treatment for these disorders.

## Keywords

Protein S, Protein C, AT-III, Auto-Antibodies, Recurrent Pregnancy Loss

Copyright © 2022 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

我国出生人口率连续下降,自然流产发生率逐年上升。连续发生2次或2次以上的妊娠丢失称为RPL,其发生率达1%~5%,如不进行有效干预将严重影响患者的身心健康和家庭幸福,甚至会影响社会人口结构的稳定[1][2]。现有研究表明血栓前状态参与RPL的发生发展[3]。因此,深入解析中国RPL患者血栓前状态的特点,对探索RPL预警和干预手段具有重要的理论和临床实际意义。

血栓前状态是指多种因素引起的凝血、抗凝、纤溶系统功能障碍的一种病理过程,具有易导致血栓形成的多种血液学改变[3]。人体内有许多的天然抗凝物质,其中蛋白C系统和AT-III系统是最为重要的两大系统。蛋白C系统由蛋白C、蛋白S和其他血栓调节蛋白组成[4]。蛋白S是一种维生素K依赖性单链糖蛋白,对控制凝血和抗凝过程之间的平衡非常重要,它是蛋白C的辅助因子,蛋白C在蛋白S的辅助下灭活血小板膜上的FVa和FVIIIa,从而下调凝血反应[5]。蛋白C是维生素K依赖性糖蛋白,大部分蛋白C是以酶原形式存在于血液循环中,未被激活的蛋白C没有任何生物学作用,需要激活形成活化的蛋白C(active PC, APC)后才具有抗凝作用。APC抗凝的途径主要有两条,第一在蛋白S的辅助下灭活血小板膜上的FVa和FVIIIa,下调凝血反应。第二APC可以增强凝血酶III的作用,从而减弱血小板活

性发挥抗凝作用[6]。AT-III 是一种由肝脏产生的丝氨酸蛋白酶抑制剂, 具有天然的抗凝活性。AT-III 是凝血系统的主要生理抑制剂, 它可以使凝血因子 IIa、VIIa、IXa 和 Xa 失去活性。研究显示 AT-III 缺乏的人群终生发生血栓事件的比例高达 70%至 90% [7]。血栓前状态与 RPL 的关系虽然得到普遍的认可, 但不同人群研究结论差异明显。在中国哪种抗凝蛋白缺陷与 RPL 发生最相关? 哪些特征性 RPL 患者更容易发生抗凝蛋白缺陷呢? 这些问题都值得探索和研究。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 研究对象

对 2019 年至 2021 年在我院门诊就诊患者进行回顾性分析, 1607 名患者纳入该项研究中。研究对象被分为 RPL 和非 RPL 两组。RPL 组由 1407 名既往有两次或两次以上连续自然流产史的患者组成, 200 名没有 RRL 病史的妇女为对照组。

### 2.2. 实验室检测

对于所有受试者, 我们进行了以下指标检测: 蛋白 C、蛋白 S、AT-III 和自身抗体。蛋白 C 的活性采用 ELISA 法测定, 正常范围为 70%~140%。蛋白 S 的活性采用 ELISA 法测定, 正常范围为 60%~116%。AT-III 水平采用 ELISA 法测定, 正常范围为 75%~125%。自身抗体包括狼疮抗凝物(Lupus anticoagulant, LA)、抗磷脂抗体(Antiphospholipid antibody, ACA)、抗  $\beta_2$  糖蛋白-1 抗体(抗  $\beta_2$ GP-1)、抗核提取物抗体(anti-ENA)和抗核抗体(anti-ANAs)。采用悉尼的 APS 诊断标准, 进行抗心磷脂综合征诊断。采用 HemosIL dRVVT 筛选和 HemosIL dRVVT 确认试剂盒检测狼疮抗凝物。用 ELISA 法测定 ACA 和抗  $\beta_2$ GP-1 抗体水平(Lübeck, 德国)。采用欧蒙斑点法检测 ENA 谱(Euroimmun)。采用间接免疫荧光法检测 ANAs 浓度(Medical & Biological Laboratories, 日本)。所有检测均按照试剂说明书指示完成。

### 2.3. 统计学分析

采用 SPSS17.0 软件进行数据分析, 计量资料采用均数  $\pm$  标准差或构成比来表示, 组间比较使用 t 检验。计数资料采用率(%)表示, 组间比较采用卡方检验;  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 入组患者基本资料

本项研究共纳入 1607 例患者, 其中 RPL 患者 1407 例, 非 RPL 患者 200 例。两组患者在年龄、分娩次数、体重指数方面均无统计学差异( $P > 0.05$ ), 研究结果见表 1。

**Table 1.** Demographic Characteristic between RPL and non-RPL

**表 1.** RPL 组和非 RPL 组患者基本资料比较

组别	非 RPL 组	RPL 组
年龄	31.97 $\pm$ 4.23	31.31 $\pm$ 4.18
分娩次数	0~1	0~1
妊娠次数	1~2	3~6
流产次数	0	2~5
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	21.87 $\pm$ 2.81	22.71 $\pm$ 4.52

### 3.2. RPL 组和非 RPL 组患者抗凝蛋白缺陷发生率

1407 例 RPL 患者中有 300 例出现了蛋白 S 活性低下, 200 例非 RPL 患者中仅 20 例出现蛋白 S 活性下降(21.3% VS 10%;  $P < 0.001$ )。RPL 组蛋白 C 活性低下发生率(9/1407, 0.94%)高于非 RPL 组(0/200, 0%), 无统计学差异( $P > 0.05$ )。RPL 组 AT-III 缺陷发生率为 1.0%, 非 RPL 组中 AT-III 缺陷发生率为 0%, 两组间无统计学差异( $P > 0.05$ ), 主要研究结果见表 2。

**Table 2.** The incidence of anticoagulant proteins dysfunction in both RPL and non-RPL patients  
**表 2.** RPL 组和非 RPL 组患者抗凝蛋白缺陷发生率

	RPL 组 = 1407	非 RPL 组 = 200	P
	N (%)	N (%)	
蛋白 S	300 (21.32)	20 (10)	<0.001
蛋白 C	9 (0.94)	0 (0)	NS
ATIII	14 (1)	0 (0)	NS

### 3.3. 不同流产次数抗凝蛋白缺陷的发生比率

既往仅有 0~1 次流产史的患者蛋白 S 活性低下的比例低于有 2 次流产史(10% vs 20.7%;  $P < 0.01$ )。0-1 次自然流产患者蛋白 S 活性低下比例(10%)显著低于有过 3 次流产史(10% vs 22.2%)、4 次流产史(10% vs 21.78%) ( $P < 0.001$ )。蛋白 C 和 ATIII 缺陷发生比率在 RPL 组和非 RPL 组间无统计学差异( $P > 0.05$ ), 研究结果见表 3。

**Table 3.** The incidence of anticoagulant proteins dysfunction in RPL patients with different abortion times  
**表 3.** 不同流产次数患者抗凝蛋白活性缺陷的发生率

发生流产的次数	蛋白 S	蛋白 C	ATIII
0/1 (n = 200)	20 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
2 (n = 768)	159 (20.7%)**	3 (0.39%)	6 (0.78%)
3 (n = 437)	97 (22.2%)***	4 (0.92%)	5 (1.14%)
4 (n = 202)	44 (21.78%)**	2 (0.99%)	3 (1.49%)

\*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$  与 0/1 组比较。

### 3.4. 不同流产孕周抗凝蛋白缺陷的发生率

共有 1407 名 RPL 患者, 其中 202 名因流产孕周不详而被排除, 剩余 1205 例根据流产孕周分为 <12 w 和  $\geq 12$  w 两组。孕周 <12 w 的 RPL 患者共 865 例, 其中 146 例 RPL 患者出现蛋白 S 活性低下, 发生率为 16.88%。孕周  $\geq 12$  w 的 RPL 患者共 320 例, 其中 73 例出现蛋白 S 活性低下, 发生率为 22.81%, 两组比较具有统计学差异( $P < 0.05$ )。蛋白 C 和 ATIII 缺陷发生率在 RPL 组和非 RPL 组中无统计学差异( $P > 0.05$ ), 研究结果见表 4。

**Table 4.** Incidence of anticoagulant proteins dysfunction in patients with early and late abortion**表 4.** 早期和晚期流产患者抗凝蛋白活性缺陷发生率

流产孕周	蛋白 S	蛋白 C	ATIII
<12 w (n = 865)	146 (16.88%)	6 (0.69%)	3 (0.34%)
≥12 w (n = 320)	73 (22.81%)*	2 (0.63%)	4 (1.25%)

\*P &lt; 0.05, 与&lt;12 w 比较。

### 3.5. 自身抗体阳性 RPL 患者抗凝蛋白缺陷的发生率

1407 名 RPL 患者中, 1084 例(77.04%) ANA 抗体阴性, 172 例(12.22%) ANA 抗体阳性, 119 例(8.46%) 诊断原发性 APS, 32 例(2.27%) 诊断继发性 APS。与 ANA 抗体阴性的 RPL 相比, ANA 抗体阳性、原发性 APS 及继发性 APS 的 RPL 患者蛋白 S 活性缺陷发生率高, 差异具有统计学差异(P < 0.05, P < 0.01, P < 0.001)。继发性 APS 组蛋白 S 缺陷发生比率最高, 达 50% (P < 0.01)。蛋白 C 和 ATIII 缺陷发生率在各组间无统计学差异(P > 0.05)。研究结果见表 5。

**Table 5.** Incidence of anticoagulant proteins dysfunction in patients with negative or positive for autoantibodies**表 5.** 自身抗体阴性和自身抗体阳性 RPL 患者抗凝蛋白缺陷的发生率

组别	蛋白 S	蛋白 C	ATIII
ANA 抗体阴性(n = 1084)	192 (17.71%)	9 (0.83%)	11 (1.01%)
ANA 抗体阳性(n = 172)	43 (25%)*	10 (0.58%)	2 (1.16)
原发性 APS (n = 119)	45 (37.82%)**	0 (0%)	1 (0.84%)
继发性 APS (n = 32)	16 (50%)***	1 (3.13%)	0 (0%)

\*P &lt; 0.05, \*\*P &lt; 0.01, \*\*\*P &lt; 0.001 与自身抗体阴性组比较。

## 4. 讨论

正常妊娠晚期胎盘绒毛间隙见大量纤维蛋白原的沉积, 主要是为了第三产程预防胎盘剥离出血, 这是一种生理性高凝。血栓前状态是一种病理性高凝, 凝血因子的增加、抗凝蛋白的缺陷及纤溶活性减弱, 造成子宫胎盘局部微血栓形成, 影响子宫胎盘血循环, 流产的发生率很高[8] [9] [10] [11]。

越来越多研究显示抗凝蛋白缺陷与 RPL 的发生密切相关, 但不同国家、地区由于基因及环境差异, 抗凝蛋白缺陷类型及发生比例不同。Vora 等人报道在印度孟买有 17.8% RPL 患者会出现蛋白 S 缺乏[12], 而 Hansda 和 Roychowdhury 报道在印度加尔各答 RPL 患者出现蛋白 S 功能缺陷发生率高达 50% [13]。Sanson 等人研究发现蛋白 S、蛋白 C、ATIII 缺陷的妇女每次妊娠发生流产和死胎的风险是无缺陷妇女的 2.0 倍[14]。Jyotsna 等人研究中显示有流产史的患者蛋白 C、蛋白 S 和 AT-III 的活性发生显著下降, 33.3% 有流产史的患者蛋白 C 水平低于正常标准[15]。来自意大利 D'Uva 等人的研究显示 78% RPL 患者存在血栓前状态, 该研究 RPL 患者未发现 AT-III 蛋白活性异常, 仅 1.7% 的 RPL 患者出现蛋白 C 缺乏, 13% 的 RPL 患者发生蛋白 S 缺乏[16]。Krabbendam I 等人的研究显示蛋白 C 的缺乏会增加晚期流产和死产的风险[17]。Preston FE 等人的研究显示 ATIII 缺陷的妇女死产的风险增高 5.25 倍, 流产的风险增高 1.7 倍[18]。AT-III、蛋白 C、蛋白 S 缺陷是中国人最最常见的遗传性易栓症因素[19]。本研究揭示中国人 RPL 患者

蛋白 S 缺陷比例为 21.32% 明显高于非 RPL 患者。蛋白 C 和 AT-III 缺陷的发生率虽高于非 RPL 组, 但无统计学意义, 我们不能排除 AT-III 和蛋白 C 活性下降与 RPL 发生无关, 考虑目前研究结果与研究样本量小有关, 需进一步扩大样本量来明确。进一步研究发现随着流产次数的增加, 蛋白 S、蛋白 C、ATII 缺陷的发生率显著增加。那么哪些特征性 RPL 患者更容易发生抗凝蛋白缺陷呢?

首先, 根据流产孕周的不同, 可以分为早期流产及晚期流产。早期流产是指胚胎丢失发生于孕 12 周以前, 晚期流产是指胚胎丢失发生于孕 12 周以后。Rey 等人发现蛋白 S 的缺乏与晚期胎儿丢失显著相关 [15]。我们的研究显示蛋白 S 缺陷与晚期流产(>12 周)关系密切, 有晚期流产史 RPL 患者 AT-III 缺陷发生比例明显高于有早期流产史 RPL 患者, 但无统计学差异。因此, 抗凝蛋白缺陷更常见于有晚期流产史的 RPL, 这可能是由于抗凝蛋白缺陷所引发的病理性高凝影响胎盘血流灌注所造成的 [20]。

其次, RPL 患者常常合并自身免疫性疾病, 机体内自身抗体通过抑制纤维蛋白降解、诱发促凝因子合成和抑制抗凝因子的产生共同增加血栓形成的风险 [21]。我们的研究显示自身抗体阳性 RPL 患者蛋白 S 功能缺陷的发生率明显高于自身抗体阴性患者, 其中继发性 APS 患者蛋白 S 功能缺陷发生的比例最高, 这可能源于抗磷脂抗体的影响, 大多数抗磷脂抗体并不是直接与磷脂结合, 而是与血浆中的磷脂-蛋白复合体结合而发挥作用。磷脂结合蛋白主要有  $\beta$ 2GPI、凝血酶原、蛋白 S、蛋白 C 等。抗磷脂抗体和蛋白 S、蛋白 C 结合, 引起蛋白 S 和蛋白 C 活性下降 [22] [23] [24]。另外, 我们的研究结果中并未发现 RPL 患者 AIII 缺陷及蛋白 C 活性低下与自身抗体阳性有关, 但不能排除 AT-III 和蛋白 C 活性下降与自身抗体阳性的相关性, 我们仍然需进一步扩大样本量来明确。

## 5. 结论

总之, 中国 RPL 患者中蛋白 S 缺陷比例增加, 特别是那些有晚期流产史或合并自身抗体阳性的 RPL 患者。建议对有晚期流产病史和自身抗体阳性的 RPL 患者常规进行蛋白 S 的筛查, 同时需进一步扩大样本量来明确 AT-III 和蛋白 C 活性缺陷是否与 RPL 发生相关。

## 基金项目

云南省卫生健康委员会医学后备人才培养计划(H-2019048); 云南省科技厅昆医联合专项(202001AY001(-129)); 云南省生殖妇产疾病临床医学中心开放课题(2019LCZXKF-SZ08), (zx2019-01-01)。

## 参考文献

- [1] Practice Committee of American Society for Reproductive M (2013) Definitions of Infertility and Recurrent Pregnancy Loss: A Committee Opinion. *Fertility and Sterility*, **99**, 63. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.023>
- [2] Hogge, W.A., Byrnes, A.L., Lanasa, M.C. and Surti, U. (2003) The Clinical Use of Karyotyping Spontaneous Abortions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **189**, 397-400. [https://doi.org/10.1067/S0002-9378\(03\)00700-2](https://doi.org/10.1067/S0002-9378(03)00700-2)
- [3] Schafer, A.I. (1985) The Hypercoagulable States. *Annals of Internal Medicine*, **102**, 814-828.
- [4] Lockwood, C.J. (2002) Inherited Thrombophilias in Pregnant Patients: Detection and Treatment Paradigm. *Obstetrics and Gynecology*, **99**, 333-341. <https://doi.org/10.1097/00006250-200202000-00026>
- [5] Dykes, A.C., Walker, I.D., McMahon, A.D., Islam, S.I. and Tait, R.C. (2001) A Study of Protein S Antigen Levels in 3788 Healthy Volunteers: Influence of Age, Sex and Hormone Use, and Estimate for Prevalence of Deficiency State. *British Journal of Haematology*, **113**, 636-641. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02813.x>
- [6] Tait, R.C., Walker, I.D., Reitsma, P.H., Islam, S.I., McCall, F., Poort, S.R., Conkie, J.A. and Bertina, R.M. (1995) Prevalence of Protein C Deficiency in the Healthy Population. *Thrombosis and Haemostasis*, **73**, 87-93. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1653730>
- [7] Tait, R.C., Walker, I.D., Perry, D.J., Islam, S.I., Daly, M.E., McCall, F., Conkie, J.A. and Carrell, R.W. (1994) Prevalence of Antithrombin Deficiency in the Healthy Population. *British Journal of Haematology*, **87**, 106-112. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1994.tb04878.x>

- [8] Bao, S.H., Chigirin, N., Hoch, V., Ahmed, H. and Kwak-Kim, J. (2019) Uterine Radial Artery Resistance Index Predicts Reproductive Outcome in Women with Recurrent Pregnancy Losses and Thrombophilia. *BioMed Research International*, **2019**, 1-11.
- [9] Grandone, E., Margaglione, M., Colaizzo, D., Cappucci, G., Paladini, D., Martinelli, P., Montanaro, S., Pavone, G. and Di Minno, G. (1997) Factor V Leiden, C > T MTHFR Polymorphism and Genetic Susceptibility to Preeclampsia. *Thrombosis and Haemostasis*, **77**, 1052-1054. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1656110>
- [10] Eldor, A. (2001) Thrombophilia, Thrombosis and Pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis*, **86**, 104-111. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1616206>
- [11] Sarig, G., Younis, J.S., Hoffman, R., Lanir, N., Blumenfeld, Z. and Brenner, B. (2002) Thrombophilia Is Common in Women with Idiopathic Pregnancy Loss and Is Associated with Late Pregnancy Wastage. *Fertility and Sterility*, **77**, 342-347. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02971-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02971-5)
- [12] Patil, R., Ghosh, K., Vora, S. and Shetty, S. (2015) Inherited and Acquired Thrombophilia in Indian Women Experiencing Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Blood Cells Molecules & Diseases*, **55**, 200-205. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.06.008>
- [13] Jayasree, H. and Roychowdhury, J. (2012) Study of Thrombophilia in Recurrent Pregnancy Loss. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, **62**, 536-540.
- [14] Sanson, B.J., Friederich, P.W., Simioni, P., Zanardi, S., Hilsman, M.V., Girolami, A., ten Cate, J.W. and Prins, M.H. (1996) The Risk of Abortion and Stillbirth in Antithrombin-, Protein C-, and Protein S-Deficient Women. *Thrombosis and Haemostasis*, **75**, 387-388. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1650282>
- [15] Besharat, M., Tabandeh, A., Keshtkar, A., Mobasheri, E. and Joshaghani, H. (2015) Evaluation of Some Plasma Coagulation Factors in Women with Spontaneous Miscarriage. *International Journal of Fertility & Sterility*, **9**, 309-312.
- [16] D'Uva, M., Micco, P.D., Strina, I. and Placido, G.D. (2010) Recurrent Pregnancy Loss and Thrombophilia. *Journal of Clinical Medicine Research*, **2**, 18-22. <https://doi.org/10.4021/jocmr2010.02.260w>
- [17] Krabbendam, I., Franx, A., Bots, M.L., Fijnheer, R. and Bruinse, H.W. (2005) Thrombophilias and Recurrent Pregnancy Loss: A Critical Appraisal of the Literature. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, **118**, 143-153. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.07.019>
- [18] Preston, F.E., Rosendaal, F.R., Walker, I.D., Briet, E., Berntorp, E., Conard, J., Fontcuberta, J., Makris, M., Mariani, G., Noteboom, W., Pabinger, I., Legnani, C., Scharrer, I., Schulman, S. and van der Meer, F.J. (1996) Increased Fetal Loss in Women with Heritable Thrombophilia. *Lancet*, **348**, 913-916. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)04125-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)04125-6)
- [19] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 胡豫, 赵永强, 唐亮. 易栓症诊断与防治中国指南(2021年版) [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(11): 881-888.
- [20] 淦虹霞. 血栓前状态与妊娠期疾病抗凝治疗的相关问题[J]. 中国妇幼保健, 30(9): 1471-1474.
- [21] Ruiz-Irastorza, G., Crowther, M., Branch, W. and Khamashta, M.A. (2010) Antiphospholipid Syndrome. *Lancet*, **376**, 1498-1509. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60709-X)
- [22] Espinosa, G. and Cervera, R. (2010) Antiphospholipid Syndrome: Frequency, Main Causes and Risk Factors of Mortality. *Nature Reviews Rheumatology*, **6**, 296-300. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.47>
- [23] Meroni, P.L., Borghi, M.O. and Raschi, E. (2011) Tedesco F: Pathogenesis of Antiphospholipid Syndrome: Understanding the Antibodies. *Nature Reviews Rheumatology*, **7**, 330-339. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.52>
- [24] Erkan, D. and Lockshin, M.D. (2004) What Is Antiphospholipid Syndrome? *Current Rheumatology Reports*, **6**, 451-457. <https://doi.org/10.1007/s11926-004-0024-1>