

·规范与标准·

自身免疫性疾病合并不孕症的患者管理
专家共识(2024 年)

中国医师协会生殖医学专业委员会

通信作者:李蓉,北京大学第三医院妇产科生殖医学中心,北京 100191, Email: roseli001@sina.com, 电话: +86-10-82265080

【摘要】 自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AIDs)患者助孕和妊娠均面临较大的风险,对 AIDs 患者在助孕和围妊娠期时进行规范化管理,对降低助孕和妊娠不良风险至关重要。本共识对常见的 AIDs 及自身抗体与不孕症的关系、AIDs 如何影响妊娠、妊娠如何影响 AIDs 病情、如何为 AIDs 合并不孕症的患者提供孕前咨询、AIDs 合并不孕症患者辅助生育过程中如何使用抗凝药物几个方面进行了分析总结,旨在为多学科合作共同管理 AIDs 及自身抗体阳性合并不孕症的患者提供借鉴。

【关键词】 自身免疫性疾病; 自身抗体; 不孕症; 管理

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2700605);北京大学第三医院临床重点项目(BYSYZD2023003)

Expert consensus on autoimmune diseases and infertility management (2024)

Reproductive Medicine Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: Li Rong, Center for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China, Email: roseli001@sina.com, Tel: +86-10-82265080

【Abstract】 Patients with autoimmune diseases (AIDs) face greater risks in assisted reproductive treatment and gestation. Standardized management of AID patients during the assisted reproduction and peri pregnancy period is crucial for reducing the AID assisted pregnancy risk and improving the outcome. This consensus analyzes and summarizes the relationship between several common AIDs and auto-antibodies and infertility, how AIDs affect pregnancy, how pregnancy affects AIDs' condition, how to provide preconception consultation for patients with AIDs and infertility, and how to use antithrombotic drugs in the assisted reproduction process of AID patients with infertility. It aims to provide a reference for multidisciplinary cooperation in the management of patients with AIDs and autoantibody positive and infertility.

【Key words】 Autoimmune disease; Autoantibody; Infertility; Management

Fund program: National Key Research and Development Program (2021YFC2700605); Peking University Third Hospital Clinical Key Project (BYSYZD2023003)

自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AIDs)是由于机体自身免疫应答异常攻击正常细胞,导致自身组织损伤和器官功能障碍的一大类疾病总称。育龄期女性是多种 AIDs 的高发人群,AIDs 可以导致不孕率和妊娠并发症增加,研究显示系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者的不孕率是健康女性的 2.2 倍^[1],妊娠并发症是非 SLE 女性的 2~5 倍^[2],因此生育障碍问题是 AIDs 患者需要关注的问题之一。不孕症指一对夫妇 1 年以上未采取任何避孕措施,性生活正常而没有成功妊娠

的生育障碍状态。据调查,我国育龄期女性不孕症的患病率约为 15.5%^[3]。近年来,随着多学科合作及诊治能力的提升,越来越多 AIDs 合并不孕症的患者在病情稳定的情况下选择辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)助孕。但是,目前对 AIDs 合并不孕症患者的诊疗,仍存在诸多问题尚无明确答案及共识,如 AIDs 是否与不孕症相关、AIDs 与妊娠是否相互影响、如何为 AIDs 合并不孕症的患者提供孕前咨询和治疗以保证母胎安全、AIDs 合并不孕症患者辅助生育过程中如何

DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20230826-00087

收稿日期 2023-08-26 本文编辑 李天琦

引用本文:中国医师协会生殖医学专业委员会.自身免疫性疾病合并不孕症的患者管理专家共识(2024 年)[J].中华生殖与避孕杂志,2024,44(4):337-346. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20230826-00087.



使用抗凝药物等。

为规范此类患者的临床管理,我们对育龄女性常见的 AIDs 和相关自身抗体,包括抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS)、SLE、干燥综合征 (Sjögren's syndrome, SS)、系统性硬化病 (systemic sclerosis, SSc)、未分化结缔组织病 (undifferentiated connective tissue disease, UCTD)、类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、自身免疫性甲状腺疾病 (autoimmune thyroid disease, ATD) 以及抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA) 与不孕症的关系进行文献检索和分析,联合国内妇产科及生殖医学专家、风湿免疫病学专家、流行病学专家,首先由本共识工作组根据最新循证医学证据和临床诊治现状,初步制定该共识的框架、推荐内容和参考证据;接着采用 Delphi 专家函询的方法,邀请相关领域专家针对逐项共识内容进行重要性和适用性进行评价,并根据专家意见进行修改完善,形成共识终稿。此共识旨在为多学科合作共同管理 AIDs 合并不孕症的患者提供借鉴。

一、APS

1. APS 对不孕症的影响: APS 是一种系统性 AIDs,其特征为患者血清中持续存在中高滴度抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibodies, aPLs),且有静脉或动脉血栓形成和/或病理妊娠的临床综合征。APS 可为原发,亦可与 SLE 或其他系统性 AIDs 并发。APS 合并不孕症的报道极少,且 aPLs 对不孕症的影响仍存较大争议。2010 年一项队列研究纳入了 1 325 例不明原因的不孕症患者、676 例反复着床失败 (recurrent implantation failure, RIF) 患者、789 例复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 患者和 205 例正常生育对照者,结果显示 4 组 aPLs 阳性率依次为 8%、9%、11% 和 1.5%,不孕症患者、RIF 患者和 RSA 患者 aPLs 阳性率显著高于正常生育对照者^[4]。2016 年一项系统评价纳入 31 项研究,旨在比较不孕症女性与正常女性中 aPLs 阳性率的差异及对 ART 结局的影响。其中 16 项研究报道不孕症女性 aPLs 阳性率升高;18 项研究中的 5 项研究显示 aPLs 阳性对人类 ART 结局有不良影响;6 项研究中有 1 项研究显示对 aPLs 阳性不孕症患者进行预防性抗凝治疗可改善 ART 结局,ART 并未增加 aPLs 阳性不孕症女性发生血栓的风险^[5]。近期一项研究显示 aPLs 阳性不孕症女性行体外受精-胚胎移植 (*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET) 时,可利用胚胎数、成熟卵母细胞数、囊胚数、植入率、临床妊娠率和活产率均低于 aPLs 阴性对照组^[6]。2022 年一项 meta 分析结果显示,IgG 型抗心磷脂抗体在 RIF 患者中阳性率高于对照组;而多种非标准 aPLs,如 IgA 型抗 β 2 糖蛋白 I 抗体 (IgA-a β 2GP1 抗体)、IgG 和 IgM 型抗磷脂酰甘油酸 (IgG/IgM-aPG) 抗体在 RIF 患者中阳性率亦显著升高^[7]。最新一项 meta 分析显示 2 次 IVF-ET 失败的不孕症女性的多种类型的 aPLs 阳性率均高于成功妊娠的

对照组^[8]。有研究提出 aPLs 可能通过干扰卵子发育、围种植期胚胎形态、子宫内膜容受性以及蜕膜化过程,导致患者生育力下降^[9]。近期一项研究在细胞水平证实,aPLs 可导致内膜间质细胞异常蜕膜化、细胞衰老及炎症反应的发生,而低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 可在一定程度上逆转这一现象^[10]。

2. APS 对妊娠的影响:2019 年一项系统综述研究显示,aPLs 与 IVF-ET 后临床妊娠率和活产率无相关性,但 aPLs 阳性组流产率升高^[11]。2021 年一项 meta 分析表明,与 IVF 助孕成功组相比,失败组 aPLs 阳性率明显升高^[12];此研究还显示,aPLs 阳性的女性流产率高于 aPLs 阴性的女性,而两组活产率、临床妊娠率相似。APS 患者流产等妊娠不良结局和妊娠期血栓风险增加。2021 年一项 meta 分析表明,既往血栓史、两种或三种 aPLs 阳性、高滴度 aPLs、狼疮抗凝物阳性和合并其他 AIDs 均显著增加 APS 患者妊娠并发症的发生风险^[13]。

3. 妊娠对 APS 影响:妊娠需要一个可快速应答且动态平衡的免疫系统,对成功妊娠至关重要。在整个妊娠过程中涉及诸多免疫细胞和免疫分子,它们构成复杂的细胞-分子网络。这张巨大的免疫网络在妊娠期表现为对胎儿这一“同种异体”抗原的识别和耐受,同时保持适度的免疫应答,避免病原体入侵的同时不攻击自体抗原^[14]。对于 APS 等 AIDs,在妊娠中可能会导致血栓加重或血小板进一步减低等情况。另外,在临床中因妊娠期反复出现的病理性妊娠或血栓或血小板减低等情况而去筛查可能的病因,从而发现 APS 疾病的存在,也不在少数^[15]。

4. 治疗和孕前指导:目前产科 APS 患者孕前推荐治疗方案为小剂量阿司匹林 (low dose aspirin, LDA),产后推荐 LDA 联合预防剂量的 LMWH;对于在应用 LDA 联合预防剂量 LMWH 后仍出现产科并发症的 APS 患者,可考虑增加 LMWH 至治疗剂量或加用硫酸羟氯喹 (hydroxychloroquine, HCQ) 和/或孕早期加用小剂量糖皮质激素。如上述治疗方案均失败,也可考虑使用静脉注射用免疫球蛋白^[16-18]。

2017 年一项前瞻性队列研究表明 LDA 治疗可显著提高 APS 患者的活产率^[19]。2017 年欧洲抗风湿病联盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 生育健康管理指南指出,对于 aPLs 阳性或确诊 APS 的患者在进行 ART 治疗过程中,应当予以抗凝和/或抗血小板治疗。2020 年美国风湿病协会 (American College of Rheumatology, ACR) 关于风湿病患者生育健康管理指南指出,对于拟接受 ART 的 APS 患者,首先需经风湿免疫专科医生会诊,以明确其疾病状态是否适宜接受促排卵治疗^[18]。同时,建议风湿免疫专科医生与辅助生殖医生进行多学科会诊,共同制定促排卵方案以期降低患者风险。对于有辅助生育需求的患者,在没有出现并发症、疾病稳定、aPLs 阴性且未使用致畸药物期间,应尽早接受 ART 治疗。而疾病处于活动期的患者应



当推迟 ART 治疗。对于产科 APS 患者或血栓性 APS 患者,指南推荐使用 LMWH。对于无症状的 aPLs 阳性的结缔组织病患者辅助生殖治疗期间,推荐使用预防量的 LMWH^[18]。

专家观点和建议:

(1) 基于 aPLs 及 APS 与不孕症的相关性,建议不明原因性不孕症患者进行 aPLs 筛查;建议对 RIF 患者常规进行 aPLs 筛查。

(2) 对于有辅助生育需求的 APS 患者,在疾病稳定且未使用致畸药物期间,应尽早接受辅助生殖治疗。对于合并产科 APS 患者强烈推荐应用预防剂量 LMWH;对于合并血栓性 APS 患者强烈推荐使用治疗剂量 LMWH。

(3) LMWH 可在刺激周期开始时候使用,取卵前 24~36 h 停药。取卵后 12 h 开始恢复使用。对于备孕期有应用阿司匹林指征的 AIDs 患者,为防止取卵时出血,建议阿司匹林可于取卵后开始使用。阿司匹林推荐剂量为 75~100 mg/d。应用阿司匹林和肝素患者取卵过程中注意穿刺点和腹腔脏器有无出血,在移植胚胎后有无阴道出血和妊娠后有无出现绒毛膜下血肿。

二、SLE

1. SLE 对不孕症的影响:SLE 是多系统的 AIDs,临床表现包括皮疹、关节炎、贫血、肾炎、神经障碍等。一项观察性研究采用调查问卷的方式对 114 例 SLE 患者进行调查,其中超过 60% 的人群无生育计划;而在计划生育患者中,约 64% 未达到预期,提示此类患者存在生育力受损可能^[20]。而在 2020 年一项纳入 75 例非洲裔美国 SLE 患者和 154 例非 SLE 患者作为对照组的研究中,所有患者均未使用环磷酰胺(cyclophosphamide, CYC),研究显示 SLE 患者的不孕率较健康女性增加^[1]。其后一项研究纳入了 64 例 SLE 患者,通过检测患者窦卵泡计数(antral follicle count, AFC)以及血清抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平,进行卵巢功能评估。该研究显示,SLE 患者 AFC 和 AMH 水平较对照组显著下降^[21]。另一项 meta 分析纳入了 19 项研究,共 1 272 例 SLE 患者和 555 例对照患者,结果显示 SLE 患者血清 AMH 水平显著下降^[22]。一项对 SLE 患者行 IVF 的研究显示,SLE 患者的 AMH 水平、可用胚胎率、囊胚及优质囊胚形成率明显低于非 SLE 不孕症患者,着床率和每胚胎移植的临床活产率较非 SLE 不孕症患者也明显降低^[23]。

由于疾病和医源性细胞毒性药物的影响,SLE 患者的生殖系统可能受到损害^[24]。SLE 患者生殖力受损的可能原因包括:①全身慢性炎症状态导致下丘脑-垂体-卵巢轴异常;②自身免疫性卵巢炎导致卵巢储备下降;③狼疮活动导致高泌乳素血症,进而引起排卵障碍;④多种 SLE 相关治疗药物导致患者子宫异常出血;⑤性腺毒性药物作用导致患者卵巢早衰^[25]。

2. SLE 对妊娠的影响:SLE 患者的流产率、先兆

子痫和子痫发生比例较非 SLE 人群增多,SLE 患者妊娠期血栓和急症剖宫产率升高;早产、胎儿发育迟缓和死胎在 SLE 患者中也明显增加。在妊娠时有肺动脉高压或者肺动脉高压病史、活动性狼疮肾炎者是母胎并发症的危险因素。合并 aPLs 或者 APS 也增加流产和先兆子痫的危险;合并抗 Ro/SSA 抗体或/和抗 La/SSB 抗体增加了新生儿狼疮和新生儿心脏传导阻滞的风险^[2]。

3. 妊娠对 SLE 的影响:妊娠对 SLE 的病情可能具有负面影响。由于妊娠期心脏、肾脏等脏器负担加重、性激素水平变化可诱导免疫反应增强从而导致 SLE 病情加重。妊娠会提高 SLE 患者关节炎、发热、皮炎的发生和增加 ANA 的滴度。另外,部分正常孕妇可能在妊娠期初次出现 SLE 症状^[26]。

4. 治疗与孕前指导:HCQ 改善了妊娠结局和预防了新生儿狼疮的发生。一项 meta 分析显示,妊娠应用 HCQ 的 SLE 患者的先兆子痫、妊娠期高血压综合征和早产发生率明显降低^[27]。硫唑嘌呤可用于各种临床表现的 SLE 患者。他克莫司常用于狼疮性肾炎。上述两种药物不是狼疮肾炎的一线药,但对于疾病稳定且有备孕计划或妊娠期女性,硫唑嘌呤和他克莫司无明确致畸作用,较 CYC 或霉酚酸安全^[2]。

在一项 SLE 孕妇的调查中,40% 的妊娠为非计划性,很可能在疾病活动期妊娠。在疾病活动期妊娠,其并发症最高,在疾病稳定期妊娠相对并发症少。非计划性妊娠也是 SLE 患者胎儿丢失的独立危险因素^[2]。

有生育需求的 SLE 患者,首先需要进行孕前咨询和风险分层。2017 年 EULAR 关于 SLE 和/或 APS 生育健康管理指南指出,SLE 活动期(特别是活动期肾炎、既往狼疮肾炎病史以及合并 aPLs/APS)会对母胎结局产生负面影响^[16]。而对于稳定期/非活动期的 SLE 患者,可安全地接受 ART 助孕(包括诱导排卵及 IVF)。该指南也推荐若无禁忌证,所有 SLE 患者孕前及整个孕期应接受 HCQ 治疗。2020 年 ACR 指南强烈推荐对于中重度疾病活动的 SLE 患者予以相应治疗,暂停 ART 助孕^[18]。而在辅助生殖助孕过程中,条件性推荐避免经验性增加泼尼松用量^[18]。

2017 年 EULAR 关于 SLE 和/或 APS 生育健康管理指南中推荐对于拟妊娠的 SLE 患者,鉴于高龄及烷化剂的使用,推荐进行生育相关咨询^[16]。该指南还指出,对于所有接受烷化剂治疗的育龄期 SLE 女性均应考虑生育力保存,特别是促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a)的使用^[16]。2020 年 ACR 关于风湿病患者生育健康管理指南指出,对于每月接受静脉 CYC 治疗的患者,为预防原发性卵巢衰竭,推荐每月使用 GnRH-a 治疗^[18]。

专家观点和建议:

(1) SLE 从多方面影响女性生育,建议有生育需求的 SLE 患者进行生育能力相关的评价和咨询;



但不建议不孕症患者常规进行 SLE 筛查。

(2) SLE 患者考虑妊娠首先应在妇产科和风湿免疫科进行妊娠风险和疾病活动状态评估。SLE 患者若合并 aPLs、抗 Ro/SSA 和/或抗 La/SSB 抗体增加了妊娠期并发症的风险。

(3) SLE 的妊娠指征包括病情稳定半年以上;尿蛋白小于 0.5 g/24 h;至少 3 个月未使用妊娠期避免使用的免疫抑制剂;醋酸泼尼松维持剂量 ≤ 10 mg/d;无重要脏器功能失代偿。

(4) 已经妊娠者应该评估 aPLs、抗 Ro/SSA 和抗 La/SSB 和抗双链 DNA 抗体、C3、C4、血常规、红细胞沉降率、肾功能、肝功能和电解质的情况,以及有无肺动脉高压或既往病史等。根据患者病情进行个体化治疗,必要时进行多学科联合诊治。

(5) 如无 HCQ 的禁忌证,推荐所有 SLE 患者均应在孕前常规使用 HCQ,且维持整个孕期。

(6) SLE 合并产科或血栓性 APS 推荐使用 LDA 联合 LMWH 的治疗方案。但 aPLs 的存在是先兆子病的危险因素,值得密切关注,对高危患者条件性推荐使用 LDA。

三、SS

1. SS 对不孕症的影响:SS 是一种慢性炎症性 AIDs,其发病特征为泪腺和唾液腺功能下降,伴随眼干及口干等外分泌腺或内分泌腺症状,也可出现多种脏器、系统受累。早在 1994 年即有一项观察性研究采用问卷调查的方式探讨 SS 在妊娠方面的情况,结果显示 539 例 SS 女性中不孕症的发生率约为 10%,与普通人群相似^[28]。其后一项病例对照研究纳入了 58 例原发性 SS 患者和 157 例对照女性,结果显示 SS 患者阴道干燥症状、子宫内膜异位症发生率以及月经不调发生率均显著高于对照人群,但暂无证据证实 SS 患者生育力下降^[29]。2017 年一项观察性研究纳入了 24 例 SS 患者及 25 例健康对照,结果显示 SS 患者 AMH 水平和 AFC 均较健康对照显著下降,由于样本量有限,该研究结论仍需进一步验证^[30]。2021 年一项 meta 分析纳入了 20 项 SS 相关研究,其中 2 项探讨患者是否存在生育异常,该 meta 分析结果提示 SS 不影响患者生育力^[31]。

2. SS 对妊娠的影响:SS 的妊娠结局总体良好,但妊娠并发症的发生风险增加^[32]。SS 患者妊娠时,抗 SSA 和抗 SSB 抗体可以在孕期通过胎盘,胎盘组织作为靶器官受到免疫损害,引起流产、早产、胎儿发育迟缓、胎儿心肌炎、胎儿房室传导阻滞等并发症,且剖宫产率升高。先天性心脏传导阻滞(congenital heart block, CHB)是 SS 患者最担心的妊娠并发症,是由于孕 12~24 周抗 Ro/SSA 抗体通过胎盘导致胎儿心肌炎和干扰了心脏传导系统的发育。CHB 导致 17.5% 的胎儿或者新生儿死亡,70% 存活的 CHB 患儿需要安装心脏起搏器。CHB 在抗 SSA 阳性的孕妇中发生率为 1%~2%,但若抗体阳性同时有孕期胎儿 CHB 史的女性,其下次妊娠胎儿 CHB 的再次发生率增加 10 倍^[33]。也有少部分 SS 患

者伴间质性肺病变和/或肺动脉高压,肺部病变在妊娠期和产后加重,导致母亲和胎儿死亡率增高。

3. 妊娠对 SS 的影响:SS 在妊娠期可能加重,尤其在产后容易加重,是由于有些患者伴有肺动脉高压,肺动脉高压经常在妊娠和产后加重^[32]。

4. 治疗与孕前指导:结合 2020 年 EULAR 指南^[34]以及《原发性干燥综合征诊疗规范》^[35],SS 的治疗包括局部症状的治疗和全身系统症状的治疗。资料显示 HCQ 降低了 60% 抗 Ro/SSA 抗体阳性孕妇发生 CHB 的风险^[36]。另有临床试验显示 HCQ 可预防 50% 有新生儿狼疮史孕妇 CHB 的复发^[37]。对于 SS 患者在接受 ART 助孕前,应当监测其抗 Ro/SSA、抗 La/SSB 抗体水平。抗 SSA 和/或抗 SSB 抗体阳性的 SS 患者,尤其伴有 CHB 胎儿生育史的患者,常规使用 HCQ 基础上,应在孕 16~26 周规律监测胎儿超声心动图^[2]。如发现胎儿一度或二度房室传导阻滞者,ACR 条件性推荐可考虑尝试每天口服 4 mg 地塞米松治疗^[2]。

有关药物治疗对 SS 合并不孕症患者 ART 结局影响的研究较少。2001 年一项小样本研究纳入了 7 例接受 IVF 助孕的 SS 患者,其中 5 例接受小剂量泼尼松治疗并获得活产^[38]。该研究提示,泼尼松可能改善 SS 患者妊娠结局。早期药物干预能否提高妊娠率,仍需大样本临床研究来证实。因此 SS 合并不孕症不孕群体应受到生殖医学科、产科和风湿免疫科的共同关注。

专家观点和建议:

(1) 尽管有研究提示 SS 患者卵巢储备功能下降,但目前没有足够充分的证据显示其与不孕症存在直接因果关系。建议有生育需求 SS 患者进行孕前咨询。不建议不孕症患者常规进行 SS 相关筛查。

(2) 有生育需求的 SS 患者应在生殖医学科、产科和风湿免疫科进行妊娠风险评估。停用妊娠有害药物,且病情稳定 3~6 个月的患者能够妊娠和助孕。

(3) 推荐无 HCQ 使用禁忌的 SS 患者,均应在孕前常规使用 HCQ,且维持整个孕期。如有禁忌或不耐受,可考虑小剂量不含氟的糖皮质激素;根据患者病情进行个体化治疗,必要时进行多学科联合诊治。

(4) 推荐妊娠前检测抗 Ro/SSA、抗 La/SSB 抗体和 aPLs。

四、SSc

1. SSc 对不孕症的影响:SSc 是以皮肤及全身组织器官血管炎和纤维化为典型特征的系统性 AIDs,表现为微循环异常和多器官系统损害。早在 1988 年一项问卷调查病例对照研究中,纳入了 115 例 SSc 患者及 115 例对照女性,结果显示 SSc 在发病前即出现自然流产率和不孕率增加^[39]。其后,一项纳入了 214 例 SSc 患者和 105 例对照人群的观察性研究显示,SSc 不孕率偏高,但在校正影响因素后,与对照组之间差异无统计学意义^[40]。同时期一项观察性研究纳入 150 例 SSc 患者,其不孕率与当地普通人群相似^[41]。2021 年一项横断面研究纳入



了 31 例 SSc 患者,其中 3 例(9.7%)患者表现为卵巢早衰;而 CYC 的使用剂量和使用时长是此类患者卵巢早衰发生的高危因素^[42]。

2. SSc 的妊娠结局:已有大量临床证据表明 SSc 对患者妊娠结局存在负面影响。2020 年一项 meta 分析纳入了 16 项研究 461 例患者,结果提示 SSc 患者流产率、胎儿宫内生长发育迟缓、早产和胎儿低出生体质量发生风险均增加;同时 SSc 孕妇患妊娠期高血压疾病、剖宫产风险增加^[43]。而 2022 年一项单中心回顾性研究纳入了 21 例 SSc 患者共计 33 次妊娠,并以 40 例健康女性为对照,发现 SSc 患者发生流产、先兆子痫、早产以及小于胎龄儿风险显著增加^[44]。2012 年一项多中心回顾性研究纳入 99 例患者,发现 SSc 患者中低出生体质量儿、早产、胎儿宫内生长受限风险明显增加^[45]。

3. 妊娠对 SSc 的影响:既往的临床观点不建议 SSc 患者妊娠,认为妊娠使 SSc 病变加重,且疾病本身增加了母胎不良妊娠结局风险。随着临床治疗的发展和多学科合作,越来越多的 SSc 患者成功妊娠,且在妊娠期疾病保持稳定。2020 年一项 meta 分析显示大多数患者疾病稳定或者改善,仅 14.3% (44/307) 的患者妊娠期出现一种或一种以上临床表现加重,主要是关节炎、胃食管反流、肺间质病变,部分患者可能出现肾危象^[43]。此外,10.5% (32/306) 患者产后 6 个月可出现新发症状或原有症状加重,有 2 例患者死亡^[43]。

4. 治疗及孕前指导:对于 SSc 患者,应进行孕前咨询,评估疾病活动程度、血清抗体水平及用药情况。目前的研究还不能确定哪些因素能够预测母儿妊娠结局。有报道早期弥漫型 SSc 及合并内脏器官损伤者的孕妇妊娠风险增加,严重的心肺功能受累,特别是严重的肺部疾病、肺动脉高压和心脏病变应该避免妊娠;SSc 患者妊娠前应该评估是否存在 aPL、抗 SSA 抗体、心肺疾病严重程度以制定预防风险的治疗对策;孕前应计划停用妊娠期禁忌药物包括甲氨蝶呤、霉酚酸酯,调整为妊娠期安全的药物如小剂量的强的松、HCQ 和硫唑嘌呤等,并补充叶酸和维生素 D^[46]。妊娠期可使用强的松 ≤ 10 mg/d、硫唑嘌呤 1.5~2.0 mg/(kg·d) 和 HCQ 400 mg/d 控制病情。

专家观点和建议:

(1) 目前尚缺乏充足证据证实 SSc 与不孕症相关。

(2) 参照《复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识》推荐^[47],SSc 患者合并肺动脉高压(右心导管下测量肺动脉压力 ≥ 25 mmHg)、严重间质性肺病(用力最大吸气流 < 1 L)、心力衰竭、慢性肾功能不全(肌酐 > 2.8 mg/dL)等严重并发症,则建议避孕或尽早终止妊娠。

五、RA

1. RA 对不孕症的影响:RA 是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的全身性 AIDs。我国约有

500 万 RA 患者^[48]。RA 好发于育龄期和围绝经期女性,是育龄妇女常见慢性疾病之一。近年大型综述数据显示,一般人群中不孕症的发生率约 9%,在 RA 女性中,不孕症的发生率可达到 25%~42%^[49]。另有关于 RA 与妊娠的大型前瞻性队列研究结果显示,缓解期 RA 女性中仅 30% 达妊娠时间超过 1 年,而在高活动性 RA 女性中,达妊娠时间超过 1 年的患者比例在高活动性 RA 女性(67%)显著高于缓解期 RA 女性(30%),提示疾病活动的 RA 女性生育能力显著下降^[50]。

早前亦有研究表明,RA 患者担心自身缺乏照顾孩子的能力、担心治疗用药对胎儿产生不良影响、担心 RA 遗传可能而对患者生育意愿产生影响^[50-51]。RA 常用治疗药物如甲氨蝶呤等可影响患者卵巢储备,研究结果表明,RA 女性妊娠潜力较健康女性下降^[50]。一项队列研究对 102 例育龄(18~37 岁)RA 女性数据进行分析,结果显示患者血清 AMH 水平虽随时间而逐渐下降,但其下降曲线与健康女性下降曲线相符,提示 RA 治疗似乎未对生育能力产生不良影响^[52]。另有大型系统性综述评价了改善病情的抗风湿药(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)对生育能力的影响,与既往认知相反,该研究结果显示 DMARDs 对生育力无不良影响,可能因为 DMARDs 更好地控制了疾病活动有关^[53]。因此未来需要提供更多临床循证证据以对具有生育意愿的 RA 患者展开规范的生育指导。

2. RA 的妊娠结局:RA 患者妊娠结局与 RA 活动性相关,研究显示,RA 患者流产、子痫前期、小于胎龄儿及宫内生长受限风险是普通人群的 2 倍,早产、胎膜早破及产前出血风险均较一般人群增加^[50]。丹麦的一项全国性研究纳入进行 IVF-ET 的 1 149 例 RA 患者及 198 941 例非 RA 患者,结果显示,校正后的 RA 患者临床妊娠率与非 RA 患者相似,但该类患者每胚胎移植活产率显著低于非 RA 患者,而移植前糖皮质激素的使用提高了活产率^[54]。与上述研究相似,另有队列研究纳入行鲜胚移植助孕的 1 824 例 RA/慢性炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者及 97 191 例非 RA/IBD 患者,该研究结果同样显示,与接受 ART 治疗的其他患者相比,RA/IBD 患者活产概率较低^[55]。如何进一步提高 RA 患者行 ART 治疗的成功率仍需深入探索。

3. 妊娠对 RA 的影响:有关妊娠与 RA 发生风险的相关性目前尚无定论,回顾性研究显示与未生育的女性相比,曾经妊娠的女性患 RA 的风险显著降低。而其他一些基于人群的队列研究未发现妊娠次数与随后患 RA 的风险之间存在关联^[56]。Meta 分析结果显示,约 60% RA 患者在妊娠期间疾病活动性下降,于妊娠晚期其症状可能减轻甚至消失;而在产后阶段,约有 46.7% RA 患者症状加重^[57]。



4. 治疗及孕前指导

(1) 我国 2020 年《类风湿关节炎患者实践指南》建议妊娠期禁用甲氨蝶呤和来氟米特, 建议备孕前停用甲氨蝶呤 3 个月、血中未检测到来氟米特药物浓度时方可备孕^[48]。

(2) 基于控制疾病症状需求, 可以使用非甾体抗炎药(限孕中期)、小剂量糖皮质激素、HCQ、柳氮磺吡啶和肿瘤坏死因子拮抗剂(除依那西普、培塞利珠单抗外, 其他肿瘤坏死因子拮抗剂孕晚期安全性尚不肯定)。

专家观点和建议:

(1) 心理及生理因素影响育龄 RA 女性的生育意愿及能力, 但 RA 治疗是否影响生育能力目前仍无统一意见。

(2) 妊娠期间大部分 RA 疾病活动性降低, 部分患者产后 RA 病情加重。

(3) 对于有生育计划的 RA 患者, 应多学科联合诊疗调整方案。建议病情稳定期的 RA 患者在甲氨蝶呤停药至少 3 个月、来氟米特停药后经考来烯胺洗脱未检测到血清来氟米特浓度后再行备孕。

(4) 妊娠期可使用 HCQ, 对 HCQ 不耐受可加小剂量的糖皮质激素, 与风湿科共同管理。

六、UCTD

1. UCTD 对不孕症的影响: 目前有关 UCTD 是否是一种独立的疾病尚存争议, 多数情况下认为是一种 AIDs 的早期或顿挫状态。它是一组异质性较强的临床综合征, 表现为存在至少一种结缔组织病的症状或体征, 同时伴有异常自身抗体, 如 ANA 的滴度 $\geq 1:80$, 但 2 年以上均不满足任何其他结缔组织病的诊断标准^[58]。不能将 ANA 阳性等同于 UCTD。目前尚未见 UCTD 与不孕症不孕的相关研究。

2. UCTD 对妊娠的影响: UCTD 与妊娠相互影响。越来越多的研究表明 UCTD 可能参与了自然流产和 RSA 的发生。一项病例对照研究对 41 例明确诊断为 UCTD 的孕妇和 82 例健康孕妇的妊娠结局进行了探究, 结果表明病例组发生早产、子痫等不良妊娠结局的危险性更高^[59]。其中 UCTD 孕妇中有 RSA 病史的患者占 9.5%, 为对照组 (1.2%) 的 8 倍。Radin 等^[60]发表的多中心回顾性队列研究对 133 例 UCTD 孕妇的 224 次妊娠结局进行了分析, 结果显示自然流产发生率为 20.1%, 死产发生率为 0.9%, 先兆子痫发生率为 2.2%, 妊娠期高血压发生率为 4.9%, 早产发生率为 16.8%, 小于胎龄儿发生率为 11.9%, 糖尿病发生率为 5.4%, 且发生自然流产及死产的风险与 aPLs、抗可提取性核蛋白抗体的存在有关。

3. 妊娠对 UCTD 的影响: 妊娠可导致 UCTD 病情活动及进展分化为明确的结缔组织病 (connective tissue disease, CTD)。2011 年一项前瞻性病例对照研究观察了 50 例 UCTD 孕妇和 53 例 UCTD 未孕女性的疾病分化状况, UCTD 孕妇中 16 例 (32%) 在妊娠期或产后 6 个月内出现疾病的进

展, 其中 5 例在产后分化为 CTD, 而相同时间内对照组仅有 1 例分化为 CTD^[61]。另一项回顾性研究观察了 100 例 UCTD 孕妇妊娠期及产褥期疾病进展情况, 其中 13 例疾病复发, 3 例分化为 SLE 并出现肾脏受累^[62]。Radin 等^[60]发表的多中心回顾性队列研究结果显示, 12% 的 UCTD 孕妇平均会在妊娠 (5.3 \pm 2.8) 年内分化为明确分类诊断的 CTD。患者在疾病活动期妊娠或者抗双链 DNA 阳性患者妊娠会增加疾病复发和发展为明确分类诊断的 CTD 的风险^[59]。

4. 治疗及孕前指导: 对于合并流产的 UCTD 患者, 可根据病情需要在孕前、孕期及产后使用小剂量糖皮质激素和妊娠期相对安全的免疫调节剂如 HCQ。研究表明, 4~8 mg/d 的甲泼尼龙和 0.2~0.4 g/d 的 HCQ 可提高受精卵和着床率, 改善妊娠结局, 同时延缓 UCTD 进展为 CTD^[59]。研究显示 HCQ 联合小剂量的强的松和抗凝治疗, 改善了 UCTD 合并 RSA 的妊娠结局^[59]。但 HCQ 起效缓慢, 用药 2~3 个月后才能稳定起效, 故如有必要可在备孕期开始使用 HCQ。2020 年《复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识》指出对于 RSA 合并 UCTD 的患者, 建议患者于计划妊娠前 3~6 个月启用 HCQ, 有转化为 CTD 倾向的 UCTD 患者可酌情加用小剂量糖皮质激素, 并在妊娠期持续使用, 产后可使用至 3 个月^[47]。

专家观点和建议:

(1) 不孕症患者不建议常规进行 UCTD 筛查, UCTD 患者在疾病稳定 3~6 个月后再行助孕治疗。

(2) 对于 RSA/RIF 患者, 且伴 1 种结缔组织病症状或体征, 需重视 UCTD 的筛查和诊断, 并与风湿免疫科协作诊疗, 以预防妊娠并发症和避免疾病在妊娠期或产后进展分化。

(3) 推荐无 HCQ 使用禁忌的 UCTD 患者, 在孕前常规使用 HCQ, 且维持整个孕期。

(4) 对合并多种自身抗体如 aPLs、可溶性核抗原抗体和抗双链 DNA 的患者要警惕其发展为明确 CTD。

七、ATD

1. ATD 对不孕症的影响: ATD 是最常见的一类单器官 AID, 是影响育龄期女性妊娠结局的常见原因, 主要包括桥本甲状腺炎和 Graves' 病, 其中桥本甲状腺炎是导致甲状腺功能减退的主要原因。ATD 患者不仅表现为甲状腺局部免疫应答激活, 其全身血液循环中的淋巴细胞亚群比例紊乱, 多种炎症免疫因子水平明显升高^[63], 因此, ATD 可以被认为是一类器官特异性免疫激活伴发全身免疫状态紊乱的 AID。

甲状腺自身免疫和甲状腺功能紊乱对女性生育力的影响受到广泛关注, 既往研究表明, TPOAb 阳性的女性患不孕症的概率高于阴性对照组 ($RR=2.25$, 95% CI : 1.02~5.12)^[64]; 不孕症女性 ATD 发病率 (19%) 高于对照组 (13%, $P=0.047$)^[65]。研究显示 ATD 女性患多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 风险增高, PCOS 合并 ATD 患者克罗



米芬抵抗风险高于单纯 PCOS 患者 ($OR=7.7, P=0.001$)^[66]。2017 年的一项研究提示 TPOAb 可能直接攻击卵巢组织上的 TPO 抗原, 从而影响卵巢储备功能^[67]。ATD 患子宫内异位症发病率显著增高^[64]。

2. ATD 对妊娠的影响: 一项回顾性研究纳入甲状腺功能正常、接受宫腔内人工授精 (intrauterine insemination, IUI) 女性 3 143 例, TPOAb 阳性较对照组临床妊娠率 ($OR=1.04, 95\% CI: 0.63\sim 1.69$)、流产率 ($OR=0.98, 95\% CI: 0.62\sim 1.55$) 及活产率 ($OR=0.74, 95\% CI: 0.23\sim 2.39$) 差异均无统计学意义^[68]。俄罗斯一项前瞻性队列研究 ($n=497$) 也得出了相似的结论: TPOAb、TGAb 阳性组与对照组行 IUI 助孕后临床妊娠率差异无统计学意义^[69]。2011 年一项小样本 ($n=31$) 前瞻性队列研究显示, ATD 对自然受精过程可能存在影响, 且这种影响可通过卵胞质内单精子注射 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) 消除^[70]。2016 年一项荟萃分析纳入 12 项队列研究 ($n=4\ 876$), 发现 ATD 组行 IVF/ICSI 后, 活产率降低 ($OR=0.73, 95\% CI: 0.54\sim 0.99$), 流产率升高 ($OR=1.44, 95\% CI: 1.06\sim 1.95$), 临床妊娠率未见显著降低 ($OR=0.90, 95\% CI: 0.77\sim 1.06$), 认为 ATD 对辅助生殖结局的影响不通过获卵、受精、胚胎着床等过程影响临床妊娠率, 而是增加了流产率, 从而降低了活产率^[71]。2020 年发表的系统性综述纳入了 26 篇相关文献, 其中 14 篇显示甲状腺抗体阳性与 RSA 有显著相关, 而另外 12 篇未发现差异。对其中 17 篇研究进行 meta 分析后发现甲状腺抗体阳性的女性其 RSA 的发生风险明显增加 ($OR=1.94, 95\% CI: 1.43\sim 2.64$)^[72]。因此, 目前的研究提示甲状腺免疫紊乱可能是导致 RSA 的重要风险因素。

3. 妊娠对 ATD 的影响: 目前认为妊娠后患 ATD 的女性容易发生甲状腺功能减退, 对 ATD 的具体影响未见报道。

4. 治疗及孕前指导: 参照 2021 年欧洲甲状腺协会对于辅助生殖前及过程中甲状腺疾病诊治指南, 建议不孕症女性行辅助生殖助孕前应常规检测促甲状腺激素 (thyroid hormone stimulating hormone, TSH) 水平, 对于 $TSH>2.5\text{ mU/L}$ 者需检测甲状腺自身抗体; 对于 $TSH>4.0\text{ mU/L}$, 无论是否合并 ATD, 均建议 LT4 补充治疗; 对于 $TSH>2.5\text{ mU/L}$ 且 $\leq 4.0\text{ mU/L}$ 的 ATD 患者, 建议低剂量个体化 LT4 补充治疗: 需结合是否伴有卵巢储备功能下降、高龄、RSA 史或甲状腺自身抗体滴度高等因素; 对于 $TSH\leq 2.5\text{ mU/L}$ 患者, 即使合并 ATD, 也建议无需治疗^[73]。

专家观点和建议: ATD 可能引起不孕症和流产, 女性患者孕前 $TSH>4.0\text{ mU/L}$, 建议 LT4 补充治疗; 对于 $TSH>2.5\text{ mU/L}$ 且 $\leq 4.0\text{ mU/L}$ 的 ATD 患者, 建议酌情低剂量 LT4 补充治疗; 对于 $TSH\leq 2.5\text{ mU/L}$ 患者, 无需治疗。

八、单纯 ANA 阳性

1. ANA 阳性与不孕症: ANA 阳性可见于 SLE 等多种 AIDs, 也可见于 1%~3% 的育龄期女性。单

纯 ANA 抗体阳性对不孕症的影响目前尚有争议。研究显示在不孕症患者中抗平滑肌抗体、aPLs 和 ANA 等抗体的阳性率为 10%~20%, 已生育女性为 3%~4%^[74]。而针对辅助生育助孕人群, 多项回顾性研究认为 ANA 阳性的女性胚胎植入率明显低于 ANA 阴性女性^[75-76], 然而, 另有一项回顾性研究认为 ANA 阳性不影响女性生育和助孕结局^[77]。

2. 单纯 ANA 阳性对妊娠的影响: 有研究显示 ANA 阳性组的流产率明显增高^[78-79]。一篇荟萃分析纳入 21 个病例对照研究, 显示 ANA 阳性率在 RSA 组 (591/2 683) 为 22%, 在对照组为 8.3% (196/2 355), RSA 组 ANA 阳性率明显高于对照组 ($OR=2.97, 95\% CI: 1.91\sim 4.64, P<0.000\ 01; I^2=75\%$); 亚组分析显示低滴度 ANA ($1:40<ANA<1:80$) 与 RSA 无关 ($OR=2.44, 95\% CI: 0.42\sim 14.06, P=0.32$); 但高滴度 ANA ($ANA>1:160$) 与 RSA 明显相关 ($OR=45.89, 95\% CI: 8.44\sim 249.5, P<0.000\ 01$)^[80]。另一项前瞻性研究表明妊娠早期 ANA 状态与妊娠的结局相关^[81]。孕前、妊娠后 ANA 持续阳性的患者, 流产率显著高于孕前 ANA 阳性但妊娠后转阴性的患者。

3. 妊娠对 ANA 阳性的影响: 目前尚未见报道。

4. 治疗及孕前指导: 2021 年的一篇文章比较分析了 50 个 ANA 阳性和 100 个 ANA 阴性 IVF-ET 患者的结局, 结果显示 ANA 对获卵数、可用胚胎数、高质量胚胎数和比例没有影响, 但是强的松联合硫酸羟氯喹治疗可提高 ANA 阳性妇女的着床率、生化妊娠率和临床妊娠率, 降低冷冻胚胎移植后的早期流产率^[78]。然而, 两项前瞻性研究得出的结论不同, 认为 ANA 阳性与 IVF 结局无关, 阿司匹林联合肝素治疗未改善 ANA 阳性患者的 IVF-ET 的着床率和妊娠率^[19, 82]。

专家观点和建议: 尽管目前有多项研究认为不孕症女性中 ANA 阳性率增高, 且与 IVF 人群中 ANA 阴性组比较, 阳性组的着床率与临床妊娠率明显降低, 流产率升高, 然而缺乏设计良好的随机对照试验研究, 因此目前暂不推荐不孕症患者常规进行 ANA 的筛查和治疗, 如不孕症患者合并 RSA 可以考虑进行 ANA 的筛查, 是否需要治疗也需要高质量的循证医学的研究。

九、总结

AIDs 与妊娠相互影响, AIDs 疾病本身及其治疗可能影响卵巢功能、子宫内膜功能, 进而导致受孕能力下降。患 AIDs 的不孕症患者在助孕过程中存在着血栓等风险, 妊娠可以诱发疾病复发和病情加重, AIDs 患者妊娠并发症明显上升。因此, AIDs 患者应尽早制定生育计划, 采取适度措施降低母体妊娠风险和胎儿不良结局。不良妊娠风险因素包括疾病活动度、抗体状态、既往心血管疾病、妊娠并发症和用药情况。AIDs 患者在使用烷化剂前建议使用 GnRH-a 保护生育力。疾病稳定期的 AIDs 不孕症患者进行 ART 治疗是安全的, 在 ART 治疗中合理地应用抗栓药物非常重要。AIDs 患者备孕前



建议到风湿免疫科、产科、生殖科等多学科共同评估,针对其疾病程度、妊娠风险、用药情况进行联合决策,这对保证受孕成功和降低妊娠风险及并发症意义重大。AIDs 与不孕症这一领域的研究还需要更高级别的循证医学证据加以完善。

执笔专家(按姓氏汉语拼音排序):迟洪滨(北京大学第三医院)、李常虹(北京大学第三医院)、李莉(北京大学第三医院)、李欣艺(北京大学第三医院)、穆荣(北京大学第三医院)、王海燕(北京大学第三医院)、姚中强(北京大学第三医院)、赵捷(北京大学第三医院)、赵金霞(北京大学第三医院)

参与编写共识的专家组成员

妇产科学及生殖医学专家(按姓氏汉语拼音排序):迟洪滨(北京大学第三医院)、李大金(复旦大学附属妇产科医院)、李莉(北京大学第三医院)、李蓉(北京大学第三医院)、乔杰(北京大学第三医院)、秦朗(四川大学华西第二医院)、谭季春(中国医科大学附属盛京医院)、王海燕(北京大学第三医院)、韦相才(广东省妇幼保健院)、杨蕊(北京大学第三医院)、赵爱民(上海交通大学医学院附属仁济医院)、赵捷(北京大学第三医院)、张翠莲(河南省人民医院)、张建平(中山大学孙逸仙纪念医院)、曾勇(深圳中山妇产医院)

风湿免疫病学专家(按姓氏汉语拼音排序):达展云(南通大学附属医院)、戴冽(中山大学孙逸仙纪念医院)、李春(北京大学人民医院)、李常虹(北京大学第三医院)、李鸿斌(内蒙古大学附属医院)、李欣艺(北京大学第三医院)、吕良敬(上海交通大学医学院附属仁济医院)、穆荣(北京大学第三医院)、任天丽(无锡市第二人民医院)、舒强(山东大学齐鲁医院)、王彩虹(山西医科大学附属第二医院)、杨程德(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、姚中强(北京大学第三医院)、赵金霞(北京大学第三医院)、赵久良(北京协和医院)

流行病学专家(按姓氏汉语拼音排序):王媛媛(北京大学第三医院)、曾琳(北京大学第三医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李蓉负责共识的组织、设计和实施,对文章的知识性内容作批判性审阅及指导;迟洪滨、李常虹、穆荣、姚中强、赵捷、赵金霞负责起草文章、对文章的知识性内容作批判性审阅及指导;李莉、李欣艺负责起草文章、对文章的知识性内容作批判性审阅;王海燕负责参与专家共识的实施,参与起草文章、对文章的知识性内容作批判性审阅及指导;共识编写专家组其他成员均参与共识的讨论和修改

参 考 文 献

- Angley M, Lim SS, Spencer JB, et al. Infertility among african american women with systemic lupus erythematosus compared to healthy women: a pilot study[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2020, 72(9): 1275-1281. DOI: 10.1002/acr.24022.
- Birru Talabi M, Himes KP, Clowse MEB. Optimizing reproductive health management in lupus and Sjogren's syndrome[J]. Curr Opin Rheumatol, 2021, 33(6): 570-578. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000839.
- Qiao J, Wang Y, Li X, et al. A lancet commission on 70 years of women's reproductive, maternal, newborn, child, and adolescent health in China[J]. Lancet, 2021, 397(10293): 2497-2536. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32708-2.
- Sauer R, Roussev R, Jeyendran RS, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure[J]. Fertil Steril, 2010, 93(7): 2441-2443. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.062.
- Chighizola CB, de Jesus GR, Branch DW. The hidden world of anti-phospholipid antibodies and female infertility: a literature appraisal[J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(6): 493-500. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.01.018.
- Wu L, Fang X, Lu F, et al. Anticardiolipin and/or anti- β 2-glycoprotein-I antibodies are associated with adverse IVF outcomes[J]. Front Immunol, 2022, 13: 986893. DOI: 10.3389/fimmu.2022.986893.
- Jarne-Borràs M, Miró-Mur F, Anunciación-Llunell A, et al. Antiphospholipid antibodies in women with recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis[J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(6): 103101. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103101.
- Papadimitriou E, Boutzios G, Mathioudakis AG, et al. Presence of antiphospholipid antibodies is associated with increased implantation failure following *in vitro* fertilization technique and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2022, 17(7): e0260759. DOI: 10.1371/journal.pone.0260759.
- Beltagy A, Trespidi L, Gerosa M, et al. Anti-phospholipid antibodies and reproductive failures[J]. Am J Reprod Immunol, 2021, 85(4): e13258. DOI: 10.1111/aji.13258.
- Tong M, Kayani T, Jones DM, et al. Antiphospholipid antibodies increase endometrial stromal cell decidualization, senescence, and inflammation via toll-like receptor 4, reactive oxygen species, and p38 mapk signaling[J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74(6): 1001-1012. DOI: 10.1002/art.42068.
- Simopoulou M, Sfakianoudis K, Maziatis E, et al. The impact of autoantibodies on IVF treatment and outcome: a systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4): 892. DOI: 10.3390/ijms20040892.
- Gao R, Zeng R, Qing P, et al. Antiphospholipid antibodies and pregnancy outcome of assisted reproductive treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Reprod Immunol, 2021, 86(4): e13470. DOI: 10.1111/aji.13470.
- Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, et al. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(10): 102901. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102901.
- Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(8): 469-482. DOI: 10.1038/nri.2017.64.
- Merz WM, Fischer-Betz R, Hellwig K, et al. Pregnancy and autoimmune disease[J]. Dtsch Arztebl Int, 2022, 119(9): 145-156. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0353.
- Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(3): 476-485. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.
- 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. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
- Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American college of rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(4): 529-556. DOI: 10.1002/art.41191.
- Chen X, Mo ML, Huang CY, et al. Association of serum autoantibodies with pregnancy outcome of patients undergoing first IVF/ICSI treatment: a prospective cohort study[J]. J Reprod Immunol, 2017, 122: 14-20. DOI: 10.1016/j.jri.2017.08.002.
- Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH, et al. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(5): 668-674. DOI: 10.1002/acr.21593.



- [21] Morales-Martínez FA, Salas-Castro C, García-Garza MR, et al. Evaluation of the ovarian reserve in women with systemic lupus erythematosus[J]. J Fam Reprod Health, 2021, 15(1): 38-44. DOI: 10.18502/jfrh.v15i1.6076.
- [22] Luo W, Mao P, Zhang L, et al. Assessment of ovarian reserve by serum anti-müllerian hormone in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(2): 207-215. DOI: 10.21037/apm.2020.02.11.
- [23] Mao R, Wang X, Long R, et al. A new insight into the impact of systemic lupus erythematosus on oocyte and embryo development as well as female fertility[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1132045. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1132045.
- [24] Hickman RA, Gordon C. Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatology (Oxford), 2011, 50(9): 1551-1558. DOI: 10.1093/rheumatology/ker105.
- [25] Oktem O, Yagmur H, Bengisu H, et al. Reproductive aspects of systemic lupus erythematosus[J]. J Reprod Immunol, 2016, 117: 57-65. DOI: 10.1016/j.jri.2016.07.001.
- [26] 宋玛璠, 谈秀娟, 马雯雯, 等. 系统性红斑狼疮患者的围妊娠管理[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(9): 774-778. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2018.09.013.
- [27] Duan JN, Ma D, Wen XT, et al. Hydroxychloroquine prophylaxis for preeclampsia, hypertension and prematurity in pregnant patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis[J]. Lupus, 2021, 30(7): 1163-1174. DOI: 10.1177/09612033211007199.
- [28] Lehrer S, Bogursky E, Yemini M, et al. Gynecologic manifestations of Sjögren's syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol, 1994, 170(3): 835-837. DOI: 10.1016/s0002-9378(94)70294-2.
- [29] Haga HJ, Gjesdal CG, Irgens LM, et al. Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjögren's syndrome: a case-control study[J]. Scand J Rheumatol, 2005, 34(1): 45-48. DOI: 10.1080/03009740510017959.
- [30] Karakus S, Sahin A, Durmaz Y, et al. Evaluation of ovarian reserve using anti-müllerian hormone and antral follicle count in Sjögren's syndrome: preliminary study[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(2): 303-307. DOI: 10.1111/jog.13216.
- [31] Oliveira FR, Valim V, Pasoto SG, et al. Correction to: 2021 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the gynecological and obstetric care of patients with Sjögren's syndrome[J]. Adv Rheumatol, 2022, 62(1): 8. DOI: 10.1186/s42358-022-00242-7.
- [32] Gupta S, Gupta N. Sjögren syndrome and pregnancy: a literature review[J]. Perm J, 2017, 21: 16-047. DOI: 10.7812/TPP/16-047.
- [33] Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, et al. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block[J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(5): 301-312. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.29.
- [34] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(1): 3-18. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216114.
- [35] 张文, 厉小梅, 徐东, 等. 原发性干燥综合征诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(4): 269-276. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200113-00021.
- [36] Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-ssa/ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus[J]. Circulation, 2012, 126(1): 76-82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089268.
- [37] Izmirly P, Kim M, Friedman DM, et al. Hydroxychloroquine to prevent recurrent congenital heart block in fetuses of anti-ssa/ro-positive mothers[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76: 292-302. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.045.
- [38] Ishihara O, Saitoh M, Hayashi N, et al. Successful treatment of embryo implantation failure in patients with the Sjögren syndrome with low-dose prednisolone[J]. Fertil Steril, 2001, 75(3): 640-641. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)01753-2.
- [39] Silman AJ, Black C. Increased incidence of spontaneous abortion and infertility in women with scleroderma before disease onset: a controlled study[J]. Ann Rheum Dis, 1988, 47(6): 441-444. DOI: 10.1136/ard.47.6.441.
- [40] Steen VD, Medsger TA. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis[J]. Arthritis Rheum, 1999, 42(4): 763-768. DOI: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<763::AID-ANR21>3.0.CO;2-V.
- [41] Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. Gynaecologic history in systemic sclerosis[J]. Clin Rheumatol, 2000, 19(3): 184-187. DOI: 10.1007/s100670050152.
- [42] Jutiviboonsuk A, Salang L, Eamudomkarn N, et al. Prevalence and clinical associations with premature ovarian insufficiency, early menopause, and low ovarian reserve in systemic sclerosis[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(6): 2267-2275. DOI: 10.1007/s10067-020-05522-5.
- [43] Blagojevic J, AlOdhaibi KA, Aly AM, et al. Pregnancy in systemic sclerosis: results of a systematic review and meta analysis[J]. J Rheumatol, 2020, 47(6): 881-887. DOI: 10.3899/jrheum.181460.
- [44] Barilaro G, Castellanos A, Gomez-Ferreira I, et al. Systemic sclerosis and pregnancy outcomes: a retrospective study from a single center[J]. Arthritis Res Ther, 2022, 24(1): 91. DOI: 10.1186/s13075-022-02783-0.
- [45] Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, et al. Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(6): 1970-1977. DOI: 10.1002/art.34350.
- [46] Lazzaroni MG, Crisafulli F, Moschetti L, et al. Reproductive issues and pregnancy implications in systemic sclerosis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2023, 64(3): 321-342. DOI: 10.1007/s12016-021-08910-0.
- [47] 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识编写组. 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(7): 527-534. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20200419-00226.
- [48] 方霖楷, 黄彩鸿, 谢雅, 等. 类风湿关节炎患者实践指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(10): 772-780. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200807-00734.
- [49] Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, et al. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(10): 1836-1841. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205383.
- [50] Smeele HTW, Dolhain RJEM. Current perspectives on fertility, pregnancy and childbirth in patients with rheumatoid arthritis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2019, 49(3S): S32-S35. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.010.
- [51] Fattah A, Asadi A, Shayesteh MRH, et al. Fertility and infertility implications in rheumatoid arthritis, state of the art[J]. Inflamm Res, 2020, 69(8): 721-729. DOI: 10.1007/s00011-020-01362-w.
- [52] Valdeyron C, Soubrier M, Pereira B, et al. Impact of disease activity and treatments on ovarian reserve in patients with rheumatoid arthritis in the ESPOIR cohort[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(4): 1863-1870. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa535.
- [53] De Cock D, Brants L, Soenen I, et al. A systematic review on the effect of DMARDs on fertility in rheumatoid arthritis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2020, 50(5): 873-878. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.07.003.
- [54] Nørgård BM, Larsen MD, Friedman S, et al. Decreased chance of a live born child in women with rheumatoid arthritis after assisted reproduction treatment: a



- nationwide cohort study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(3): 328-334. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214619.
- [55] Nørgård BM, Wod M, Larsen MD, et al. The impact of medical therapies and factors related to treatment procedures in women with rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease receiving assisted reproduction: a nationwide cohort study[J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(6): 1492-1500. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.07.1198.
- [56] Marder W, Littlejohn EA, Somers EC. Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2016, 30(1): 63-80. DOI: 10.1016/j.berh.2016.05.002.
- [57] Jethwa H, Lam S, Smith C, et al. Does rheumatoid arthritis really improve during pregnancy? A systematic review and meta analysis[J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(3): 245-250. DOI: 10.3899/jrheum.180226.
- [58] Mosca M, Tani C, Vagnani S, et al. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases[J]. *J Autoimmun*, 2014, 48-49: 50-52. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.019.
- [59] Serena C, Clemenza S, Simeone S, et al. Undifferentiated connective tissue disease in pregnancy: a topic yet to be explored[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 820760. DOI: 10.3389/fphar.2022.820760.
- [60] Radin M, Schreiber K, Cecchi I, et al. A multicentre study of 244 pregnancies in undifferentiated connective tissue disease: maternal/fetal outcomes and disease evolution[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(9): 2412-2418. DOI: 10.1093/rheumatology/kez620.
- [61] Castellino G, Capucci R, Bernardi S, et al. Pregnancy in patients with undifferentiated connective tissue disease: a prospective case-control study[J]. *Lupus*, 2011, 20(12): 1305-1311. DOI: 10.1177/0961203311409610.
- [62] Zucchi D, Tani C, Monacci F, et al. Pregnancy and undifferentiated connective tissue disease: outcome and risk of flare in 100 pregnancies[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(6): 1335-1339. DOI: 10.1093/rheumatology/kez440.
- [63] Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, et al. Population-based national prevalence of thyroid dysfunction in Spain and associated factors: di@bet.es study[J]. *Thyroid*, 2017, 27(2): 156-166. DOI: 10.1089/thy.2016.0353.
- [64] Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women[J]. *Thyroid*, 2002, 12(11): 997-1001. DOI: 10.1089/105072502320908330.
- [65] Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, et al. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment?[J]. *Thyroid*, 2013, 23(8): 1022-1028. DOI: 10.1089/thy.2012.0562.
- [66] Ott J, Aust S, Kurz C, et al. Elevated antithyroid peroxidase antibodies indicating hashimoto's thyroiditis are associated with the treatment response in infertile women with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(7): 2895-2897. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.05.063.
- [67] Monteleone P, Faviana P, Artini PG. Thyroid peroxidase identified in human granulosa cells: another piece to the thyroid-ovary puzzle?[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(7): 574-576. DOI: 10.1080/09513590.2017.1296424.
- [68] Unuane D, Velkeniers B, Bravenboer B, et al. Impact of thyroid autoimmunity in euthyroid women on live birth rate after IUI[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(4): 915-922. DOI: 10.1093/humrep/dex033.
- [69] Pekcan MK, Ozgu-Erdinc AS, Yilmaz N. Impact of subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity on clinical pregnancy rate after intrauterine insemination in euthyroid women[J]. *JBRA Assist Reprod*, 2019, 23(2): 137-142. DOI: 10.5935/1518-0557.20190027.
- [70] Monteleone P, Parrini D, Faviana P, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 66(2): 108-114. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x.
- [71] 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): 793-794. DOI: 10.1093/humupd/dmw034.
- [72] Dong AC, Morgan J, Kane M, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2020, 113(3): 587-600.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.003.
- [73] Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, et al. 2021 European thyroid association guideline on thyroid disorders prior to and during assisted reproduction[J]. *Eur Thyroid J*, 2021, 9(6): 281-295. DOI: 10.1159/000512790.
- [74] Reimand K, Talja I, Metsküla K, et al. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure[J]. *J Reprod Immunol*, 2001, 51(2): 167-176. DOI: 10.1016/s0165-0378(01)00075-4.
- [75] Ando T, Suganuma N, Furuhashi M, et al. Successful glucocorticoid treatment for patients with abnormal autoimmunity on *in vitro* fertilization and embryo transfer [J]. *J Assist Reprod Genet*, 1996, 13(10): 776-781. DOI: 10.1007/BF02066497.
- [76] Ying Y, Zhong YP, Zhou CQ, et al. Antinuclear antibodies predicts a poor IVF-ET outcome: impaired egg and embryo development and reduced pregnancy rate[J]. *Immunol Invest*, 2012, 41(5): 458-468. DOI: 10.3109/08820139.2012.660266.
- [77] Chantilis SJ, Kutteh WH, Blankenship L, et al. Antiphospholipid (apa), antinuclear (ana), and antithyroid (ata) antibodies do not affect pregnancy outcome in oocyte donation recipients[J]. *Fertil Steril*, 2008, 90: S388. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1521.
- [78] Gao R, Deng W, Meng C, et al. Combined treatment of prednisone and hydroxychloroquine may improve outcomes of frozen embryo transfer in antinuclear antibody-positive patients undergoing IVF/ICSI treatment[J]. *Lupus*, 2021, 30(14): 2213-2220. DOI: 10.1177/09612033211055816.
- [79] Li Y, Wang Y, Ma Y, et al. Investigation of the impact of antinuclear antibody on the outcome of *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2015, 54(6): 742-748. DOI: 10.1016/j.tjog.2015.09.001.
- [80] Chen S, Yang G, Wu P, et al. Antinuclear antibodies positivity is a risk factor of recurrent pregnancy loss: a meta-analysis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(4): 534-543. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.016.
- [81] Ticconi C, Pietropolli A, Borelli B, et al. Antinuclear autoantibodies and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 76: 396-399. DOI: 10.1111/aji.12560.
- [82] Stern C, Chamley L, Norris H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with *in vitro* fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies[J]. *Fertil Steril*, 2003, 80(2): 376-383. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00610-1.

