

产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识

中华医学会围产医学分会

通信作者: 王谢桐, 山东第一医科大学附属省立医院 山东省妇幼保健院妇产科, 济南 250021, Email: wxt65@vip.163.com, 电话: 0531-68777896; 杨慧霞, 北京大学第一医院妇产科 100034, Email: yanghuixia@bjmu.edu.cn, 电话: 010-83573246

【摘要】 在抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibodies, aPLs) 持续性阳性情况下, 以病理妊娠为主要临床特征, 伴或不伴血栓形成者, 称为产科抗磷脂综合征 (obstetric antiphospholipid syndrome, OAPS)。OAPS 患者再次妊娠不良结局风险显著增加。妥善管理 OAPS, 可以有效改善妊娠结局。但 OAPS 的诊断和治疗存在诸多争议, 认识不足与过度诊疗现象共存。为规范 OAPS 的临床管理, 中华医学会围产医学分会组织相关专家撰写本专家共识。

【关键词】 抗磷脂综合征; 抗体, 抗磷脂; 妊娠结局; 肝素, 低分子量

DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20200402-00299

Expert consensus on diagnosis and management of obstetric antiphospholipid syndrome

Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association

Corresponding authors: Wang Xietong, Department of Obstetrics and Gynecology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University; Shandong Maternal and Child Health Care Hospital, Jinan 250021, China, Email: wxt65@vip.163.com, Tel: 0086-531-68777896; Yang Huixia, Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China, Email: yanghuixia@bjmu.edu.cn, Tel: 0086-10-83573246

【Abstract】 Obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) refers to pregnancy with persistent positive antiphospholipid antibodies (aPLs), with or without maternal thrombosis. OAPS may increase the risk of adverse pregnancy outcomes in the subsequent pregnancy. Proper management of OAPS can effectively improve perinatal outcomes. However, there are many controversies in the diagnosis and treatment of OAPS at present, and insufficient recognition coexists with overdiagnosis. The Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association proposes this expert consensus to standardize the clinical management of OAPS.

【Key words】 Antiphospholipid syndrome; Antibodies, antiphospholipid; Pregnancy outcome; Heparin, low molecular weight

DOI:10.3760/cma.j.cn113903-20200402-00299

抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是一种系统性自身免疫疾病, 是以血栓形成和 / 或病理妊娠为主要临床特征, 以及实验室检查为持续性抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibodies, aPLs) 阳性的一组症候群^[1]。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)^[1-2]。APS 可以单独发生, 称为原发性 APS; 也可以与其他自身免疫疾病共同存在, 称为继发性 APS^[2]。极少数情况下, 短时间

内发生多部位血栓形成, 造成多脏器功能衰竭, 称为灾难性 APS。灾难性 APS 常病情严重, 病死率高。

OAPS 是导致病理妊娠的原因之一。妥善管理 OAPS, 可以明显改善妊娠结局。然而, OAPS 的诊断和治疗存在诸多争议, 认识不足与过度诊疗现象共存。本专家共识参照欧洲抗风湿病联盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 的“成人抗磷脂综合征管理建议”等^[1,3-4], 通过广泛征求意见和组织专家讨论, 以规范 OAPS 的临床管理。需要强调的是, OAPS 的识别与干预不是单纯的产

科问题,应当由有经验的产科医生与风湿免疫科医生共同管理。

一、诊断标准及分类

(一) APS 诊断标准^[5]

诊断 APS 必须同时具备至少 1 项临床标准和至少 1 项实验室标准。

1. 临床标准: (1) 血管性血栓: 任何器官或组织发生 1 次及 1 次以上的动脉、静脉或小血管血栓事件, 且血栓事件必须有影像学或组织学证实。组织病理学如有血栓形成, 且血栓部位的血管壁无血管炎表现。(2) 病理妊娠: ①在孕 10 周及以后发生 1 次或 1 次以上不能解释的胎死宫内, 超声或外观检查未发现形态学结构异常; ②在孕 34 周之前因子痫或重度子痫前期或严重的胎盘功能不全(包括胎心监护提示胎儿低氧血症、脐动脉多普勒检测发现舒张末期血流缺失、羊水过少、出生体重在同胎龄平均体重的第 10 百分位数以下)所致 1 次或 1 次以上的胎儿形态学结构未见异常的早产; ③在孕 10 周以前发生连续 3 次或 3 次以上不能解释的自发性流产。必须排除遗传(无夫妻及胚胎染色体异常证据)、解剖结构和内分泌等因素异常。

2. 实验室标准: (1) 血浆中狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LA) 2 次检测均阳性, 检测时间间隔至少 12 周。(2) 采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测到血清中的中高滴度 IgG/IgM 型抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, aCL)。IgG 型 aCL > 40 GPL (1 GPL 即 1 μ g/ml 纯化的 IgG 型 aCL 结合抗原的活性), IgM 型 aCL > 40 MPL (1 MPL 即 1 μ g/ml 纯化的 IgM 型 aCL 结合抗原的活性), 或滴度 > 第 99 百分位数; 至少间隔 12 周发现 2 次。(3) 用 ELISA 法检测到血清中的中高滴度 IgG/IgM 型抗 β_2 糖蛋白 I 抗体(anti- β_2 glycoprotein I antibody, anti- β_2 GP I Ab)。滴度 > 第 99 百分位数, 至少间隔 12 周发现 2 次。

(二) OAPS 的分类

1. 典型 OAPS: 至少具有 1 项病理妊娠的临床标准和 1 项实验室标准的 APS。

2. 非典型 OAPS (non-criteria OAPS, NOAPS): 部分 OAPS 仅符合 APS 诊断标准中的临床标准或实验室标准, 被称为 NOAPS^[6]。NOAPS 的分类包括: 具有 APS 中的临床表现与不典型的实验室检查(2 次 aPLs 阳性, 但检测时间间隔小于 12 周;

IgG/IgM 型 aCL 和 / 或 anti- β_2 GP I Ab 为 20~39 GPL/MPL, 或滴度为第 95~99 百分位数); 或不典型的临床表现(连续 2 次不明原因流产; 或 3 次及以上非连续不明原因流产; 或晚发型子痫前期; 或胎盘血肿、胎盘早剥、晚期早产)与 APS 中的实验室标准^[6-9]。

3. OAPS 的特点: β_2 GP I 依赖性 aPLs 被认为是 OAPS 中的主要致病性自身抗体。靶抗原 β_2 GP I 在滋养细胞中高表达。OAPS 患者的胎盘炎症反应比血栓形成或梗死的迹象更常见。临床研究、体外实验及动物模型均提示, 补体激活和 anti- β_2 GP I Ab 在疾病的发病中发挥重要作用。

二、APS 抗体的检测与评估

aPLs 是针对磷脂及磷脂结合蛋白的异质抗体组, 主要靶抗原是 β_2 GP I 和凝血酶原^[10-11]。aPLs 低滴度阳性可见于健康人群以及传染性疾病、药物、恶性肿瘤或病理状态。低滴度的 aPLs 阳性率, 一般人群为 1%~5%, 无不良妊娠史的生育期妇女约为 2%, 复发性流产的女性可达到 15%^[7]。aPLs 持续阳性是 APS 的血清学标志。

实验室检查对于 APS 的诊断至关重要, 但由于 aPLs 的异质性以及不同实验室采用的 aPLs 检测方法的差异, 存在重复性差、标准化困难的问题。2019 年发布的“抗磷脂抗体检测的临床应用专家共识”^[12]建议各实验室统一方法。对于可疑 APS 患者, 建议同时检测 LA、aCL 和 anti- β_2 GP I Ab, 以确定是否有血栓形成或产科并发症的发生风险。

(一) APS 诊断标准中的 aPLs

实验室标准中包括以下 3 个 aPLs 检测。

1. LA: 是针对磷脂结合蛋白的免疫球蛋白 IgG、IgM 或两者混合型的 aPLs, 在体内促进血栓形成, 在体外实验中可以延长凝血时间。通过检测 LA 延长磷脂依赖性凝血反应的能力来判断 LA 的存在。(1) LA 的检测: LA 阳性通常定义为加入磷脂前凝固时间 / 改变磷脂浓度后凝固时间的比值大于 1.3。由于实验室间检测存在误差, 可采用无不良妊娠史、生育期健康妇女的第 99 百分位数为界值, 大于界值者判断为阳性^[12]。(2) LA 假阳性: 常见于使用华法林、肝素或直接口服抗凝剂治疗后^[2], 因此 LA 检测应在抗凝药物治疗前或抗凝药物停用足够时间(至少 1 周)后采集血液标本^[12]。

2. aCL: aCL 抗体检测的靶抗原包括心磷脂和 β_2 GP I。建议检测 aCL-IgG 和 IgM 抗体。aCL

抗体检测对 APS 的诊断具有高度敏感性,但在感染或肿瘤患者中可出现假阳性结果。

3. anti- β_2 GP I Ab: 该抗体检测的靶抗原包括全部氨基酸序列区域(结构域 I ~ V)的人源 β_2 GP I。建议检测 β_2 GP I -IgG 和 IgM 抗体。 β_2 GP I 也被称为载脂蛋白 H, 是一种磷脂结合血浆蛋白。anti- β_2 GP I Ab 会逆转 β_2 GP I 抗凝血活性,并促进血栓形成。 β_2 GP I 是 aPLs 主要的靶抗原。 β_2 GP I 在合体滋养细胞表面上高浓度表达,诱发补体激活,介导炎症反应。

检测 aCL 和 anti- β_2 GP I Ab 不受抗凝剂的影响。采用 ELISA 法检测 aCL 和 anti- β_2 GP I Ab, 存在实验室差异。化学发光免疫分析法、荧光酶免疫法及悬浮微阵列技术等是自动化定量检测 aCL 抗体和 anti- β_2 GP I Ab 的新方法,是今后的发展趋势,已经逐渐应用于国内的实验室^[12]。

(二) 诊断标准外的其他 aPLs

关于这类 aPLs 的临床价值,现有证据仅基于小样本的观察性研究或队列研究。针对不具备 APS 典型临床特征的一般人群或确诊的 APS 患者,一般不推荐进行常规检测。

抗 β_2 GP I 结构域 I 抗体、抗凝血酶原抗体及抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原复合物抗体有作为 APS 的实验室诊断指标的潜在应用前景^[13-14]。

抗磷脂酰乙醇酰胺抗体、抗波形蛋白抗体、抗膜联素 A5 和抗膜联素 A2 抗体、抗蛋白 S 抗体等在 OAPS 的发病中的作用,以及对 OAPS 的诊断和风险评估是否价值,尚待进一步研究。不推荐进行常规临床检测^[10,15]。

(三) aPLs 的临床评估

APS 女性有以下情况更易出现不良结局^[1]:

(1) 高风险的 aPLs 谱;(2) 合并系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)或其他自身免疫性疾病;(3) 既往血栓形成史和病理妊娠史。

持续中高滴度 aPLs, 以及 LA、aCL、anti- β_2 GP I Ab 阳性是影响 APS 预后的主要因素;LA 阳性是影响 APS 预后的独立危险因素,可用于 APS 诊断和风险评估^[1-2]。aPLs 风险具体分类见表 1。

三、OAPS 的妊娠期监测

OAPS 患者妊娠期的监测要强调个体化。

(一) 实验室检查

1. 检测血小板计数及血清肌酐、丙氨酸转氨酶、

表 1 抗磷脂抗体风险分类^[2]

分类	标准
高风险	LA 阳性, 有或无中高滴度 aCL 或 anti- β_2 GP I Ab IgG 或 IgM 阳性
中风险	LA 阴性, 中高滴度 aCL 或 anti- β_2 GP I Ab IgG 或 IgM 阳性
低风险	LA 阴性, 低滴度 aCL 或 anti- β_2 GP I Ab IgG 或 IgM 阳性

注: 低滴度 aCL 是指 IgG 和 / 或 IgM 型 aCL 为 20~39 GPL 或 MPL, 或 > 第 95 ~ < 第 99 百分位数; LA: 狼疮抗凝物(lupus anticoagulant); aCL: 抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody); anti- β_2 GP I Ab: 抗 β_2 糖蛋白 I 抗体(anti- β_2 glycoprotein I antibody)

天冬氨酸转氨酶、促甲状腺素等水平,与其他妊娠并发症/合并症进行鉴别。需要注意,血小板减少的病因复杂,且并不是血栓形成的保护性因素^[16]。

APS 患者中血小板计数减少应被视为预后不良的危险因素^[17]。应该根据血小板计数水平,权衡利弊后给予适当的抗凝治疗。

2. 抗 Ro/SSA 和抗 La/SSB 抗体筛查: 对于继发性 APS 患者,如果抗 Ro/SSA 和抗 La/SSB 抗体阳性,临床应重视两者对胎儿心脏传导系统的影响。

3. aPLs 的监测: 妊娠期 aPLs 会适度降低,但与妊娠结局的相关性尚不明确^[18]。因此,对于孕前或孕早期已确诊的 APS 患者,妊娠期 aPLs 抗体滴度变化不应作为药物剂量调整或停药的依据。

对于 aPLs 阳性但不符合 APS 诊断标准的无症状健康女性,是否会增加病理妊娠的风险尚不明确。但大部分证据表明,此类人群风险并无明显变化。抗体与妊娠结局之间的相关性缺少证据,尤其是对于孕周 < 10 周的自然流产,aCL 或 anti- β_2 -GP I Ab 的预测价值尚不清楚^[19]。

(二) 胎儿监测

早孕期超声检查核准孕周,孕晚期开始每 3~4 周超声评估胎儿生长情况、羊水量、脐动脉血流及胎心监护。

四、OAPS 的治疗

(一) 妊娠前

对于计划妊娠的 OAPS 患者,建议整个妊娠期每天应用小剂量阿司匹林(low dose aspirin, LDA) 50~100 mg。对于常规治疗失败的 OAPS、合并 SLE 或其他全身性自身免疫性疾病的 APS、高风险 aPLs 谱和有血栓形成史的 OAPS 患者,建议妊娠前根据抗体滴度等情况,应用羟氯喹 200~400 mg/d。

(二) 妊娠期^[1]

1. 对于 OAPS 患者,整个妊娠期在继续应用

LDA 的基础上, 加用低分子量肝素 (low molecular weight heparin, LMWH), 剂量和使用时间应根据患者的以下情况进行个体化处理^[19,20-21]。(1) 低风险的 aPLs 谱, 预防剂量 LMWH, 在整个妊娠期维持应用; (2) 中高风险的 aPLs 谱, 预防或中等剂量 LMWH, 在整个妊娠期维持应用; (3) 既往血栓形成史和妊娠合并血栓栓塞性疾病者, 治疗剂量 LMWH, 在整个妊娠期维持应用; (4) 合并 SLE 或其他自身免疫性疾病的 APS 患者, 在风湿免疫科治疗的基础上, 根据患者风险, 预防或治疗剂量 LMWH, 在整个妊娠期维持应用。

2. 对于常规治疗失败的 OAPS (又称难治性 OAPS, refractory OAPS), 目前尚缺乏高级别循证医学证据的二线治疗方案。最常见治疗方案是 LMWH 增加到治疗量; 在妊娠前开始使用 LDA 和羟氯喹的基础上, 妊娠期可考虑加用小剂量泼尼松 (孕早期 ≤ 10 mg/d) 或同等剂量的其他糖皮质激素。静脉注射免疫球蛋白仅可作为非一线药物尝试^[3]。

3. 对于既往无血栓史、无症状、aPLs 阳性的孕妇, 发生不良妊娠结局的风险是不确定的。对于这一部分人群, 是否需要针对性干预尚有争议^[22]。但推荐整个妊娠期应给予 LDA 治疗^[2]。

4. 对于 NOAPS, 建议根据个体化风险 (如 aPLs 谱、伴有 SLE、既往活产、妊娠丢失或血栓形成等), 单独使用 LDA 或联合使用 LMWH^[23]。

5. 治疗药物: (1) LDA^[3,24]: 其作用机制为抑制炎症因子生成和加速灭活, 稳定溶酶体膜; 抑制血小板聚集和血小板环氧化酶, 减少前列腺素的生成。用量为每日 50~100 mg。根据患者的药物耐受、有无阴道出血及体重等情况调整剂量。(2) LMWH^[25]: 除具有抗血栓作用外, 还具有广泛的抗炎和免疫调节特性。给药的起始时间可能是治疗有效性的决定性因素, 应该在确定妊娠后尽早开始给药。(3) 羟氯喹^[26-28]: 具有抗炎、免疫调节和抗血小板等特性, 可降低 LA 活性以及 aPLs 的抗体效应。每日 200~400 mg 口服, 妊娠前开始使用, 对难治性 OAPS 患者可能是好的选择。禁忌证包括过敏、眼底改变等不良反应或不耐受^[21]。(4) 糖皮质激素^[29-30]: 抑制补体途径并控制炎症。早孕期可使用小剂量泼尼松或泼尼松龙, 每日 5~10 mg 口服, 可用于难治性 OAPS, 但不作为一线用药。

建议 LMWH 剂量方案如下^[25]: (1) 预防剂量:

依诺肝素, 4 000 U, 每日 1 次, 皮下注射; 达肝素, 5 000 U, 每日 1 次, 皮下注射; 那屈肝素, 2 850 U, 每日 1 次, 皮下注射。(2) 中等剂量: 依诺肝素, 4 000 U, 每 12 小时 1 次, 皮下注射; 达肝素, 5 000 U, 每 12 小时 1 次, 皮下注射。(3) 治疗剂量 (调整剂量): 依诺肝素, 100 U/kg, 每 12 小时 1 次, 皮下注射; 达肝素, 200 U/kg, 每日 1 次, 皮下注射, 或 100 U/kg, 每 12 小时 1 次, 皮下注射。

6. 停药时机: (1) LMWH 预防剂量至少停药 12 h、中等或治疗剂量停药 24 h 即可保障分娩及麻醉安全。(2) 对于无血栓病史的女性, 孕 36 周后可停用 LDA。分娩前 7~10 d 停用 LDA, 可以最大限度地避免因继续使用 LDA 而引起的围手术期轻微出血。(3) 既往有严重动脉血栓并发症 (如脑卒中或心肌梗死) 病史的女性, 不建议在分娩期停药, 因为与手术切口出血的风险相比, 降低严重血栓并发症发生风险的获益更大。(4) 关于介入性产前诊断操作期间的抗凝治疗, 手术前至少 12 h 停用 LMWH, 穿刺后 6~12 h 后再使用 LMWH, 减少出血风险。

7. 终止妊娠时机: OAPS 并非剖宫产指征, 如果没有其他产科并发症, 推荐孕 38~39 周计划分娩。如果合并子痫前期和胎盘功能不良的临床表现, 可根据产科指征处理。

(三) 产褥期

1. 对于 OAPS 的女性, 分娩后使用预防剂量 LMWH 至少 6 周, 以预防血栓形成。

2. 既往有血栓形成史和妊娠期血栓者, 分娩后使用中等剂量或治疗剂量 LMWH 至少 6~12 周。妊娠前抗凝者, 应当恢复原长期抗凝方案。

3. 对于单纯 aPLs 阳性和 NOAPS, 根据其他血栓高风险因素, 采用个体化预防剂量 LMWH 或其他预防血栓措施。

执笔专家: 王谢桐 (山东第一医科大学附属省立医院 山东省妇幼保健院), 杨慧霞 (北京大学第一医院), 张建平 (中山大学孙逸仙纪念医院), 连岩 (山东省妇幼保健院)

参与编写专家:

产科专家 (按姓氏拼音排序): 陈叙 (天津市中心妇产科医院), 陈敦金 (广州医科大学附属第三医院), 龚云辉 (四川大学华西第二医院), 顾蔚蓉 (复旦大学附属妇产科医院), 贺芳 (广州医科大学附属第三医院), 李笑天 (复旦大学附属妇产科医院), 刘俊涛 (中国医学科学院北京协和医院), 刘兴会 (四川大学华西第二医院), 漆洪波 (重庆医科大学附属第一医院), 邵勇 (重庆医科大学附属第一医院), 宋亦军 (中国医学科学院北京协和医院), 孙敬霞 (哈尔滨医科大学附属第一医院), 魏军 (中国医科大学附

属盛京医院), 辛虹(河北医科大学第二医院), 应豪(同济大学附属第一妇婴保健院), 张龔(北京大学第三医院), 周乙华(南京大学医学院附属鼓楼医院)

风湿免疫科专家(按姓氏拼音排序): 李鸣(山东第一医科大学附属省立医院), 刘冬舟(南方科技大学附属第一医院/深圳市人民医院), 赵久良(中国医学科学院北京协和医院), 周炜(首都医科大学附属北京天坛医院)

实验室专家(按姓氏拼音排序): 胡朝军(中国医学科学院北京协和医院), 李琦(中国中医科学院西苑医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

共识要点

- 对于可疑 APS 患者, 建议同时检测 LA、aCL 和 anti- β_2 GP I Ab, 以确定血栓形成或产科并发症的风险。

- 目前对于标准诊断外的其他 aPLs, 不建议常规检测。

- 持续中高滴度 aPLs, 以及 LA、aCL、anti- β_2 GP I Ab 阳性是影响 APS 预后的主要因素。LA 阳性是影响 APS 预后的独立危险因素, 可用于 APS 诊断和风险评估。

- APS 患者有以下情况更易出现不良结局: 中高风险的 aPLs 谱; 合并 SLE 或其他全身性自身免疫性疾病; 既往血栓形成史和病理妊娠史。

- 对于计划妊娠的 OAPS 患者, 建议每天应用 LDA 50~100 mg 并维持整个妊娠期。对于常规治疗失败的 OAPS、合并 SLE 或其他全身性自身免疫性疾病、高风险 aPLs 谱的 OAPS, 建议在妊娠前开始应用羟氯喹。

- 对于 OAPS 患者, 在继续应用 LDA 的基础上, 妊娠后加用 LMWH。LMWH 剂量和妊娠期维持时间应根据患者临床特征进行个体化处理。

- 对于常规治疗失败的 OAPS, 在妊娠前开始使用 LDA 和羟氯喹的基础上, 在妊娠期间加用小剂量泼尼松(孕早期 ≤ 10 mg/d)或同等剂量的糖皮质激素。

- 对于 NOAPS, 建议根据个体化风险(如 aPLs 谱、伴有 SLE、既往活产、妊娠丢失或血栓形成等), 单独使用 LDA 或联合使用 LMWH。

- 对于妊娠前或妊娠早期已确诊的 OAPS 患者, 妊娠期 aPLs 抗体滴度变化不作为药物剂量调整或停药的依据。

- 关于介入性产前诊断操作期间的抗凝治疗, LMWH 应在手术前至少 12 h 暂停, 并在穿刺后 6~12 h 后恢复, 以减少出血风险。

- OAPS 并非剖宫产指征, 如果没有其他产科并发症, 推荐孕 38~39 周计划分娩。如果合并子痫前期和胎盘功能不良的临床表现, 应根据产科指征处理。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome[J]. N Engl J Med, 2018,378(21):2010-2021. DOI: 10.1056/NEJMr1705454.
- [3] Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome[J]. Obstet Gynecol, 2012,120(6):1514-1521. DOI: 10.1097/01.AOG.0000423816.39542.0f.
- [4] 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.
- [5] 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. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- [6] Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry[J]. Rheumatology (Oxford), 2020,59(6):1306-1314. DOI: 10.1093/rheumatology/kez419.
- [7] Mattuizzi A, Madar H, Froeliger A, et al. [Obstetrics complications of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A multidisciplinary management][J]. Gynecol Obstet Fertil Senol, 2020,48(5):448-452. DOI: 10.1016/j.gofs.2020.03.005.
- [8] Antovic A, Sennström M, Bremme K, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome[J]. Lupus Sci Med, 2018,5(1):e000197. DOI: 10.1136/lupus-2016-000197.
- [9] 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. DOI: 10.1160/TH14-05-0416.

- [10] Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome[J]. *Blood Rev*, 2017,31(6):406-417. DOI: 10.1016/j.blre.2017.07.006.
- [11] Abrahams VM, Chamley LW, Salmon JE. Emerging treatment models in rheumatology: antiphospholipid syndrome and pregnancy: pathogenesis to translation[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017,69(9):1710-1721. DOI: 10.1002/art.40136.
- [12] 国家风湿病数据中心, 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会, 国家免疫疾病临床医学研究中心. 抗磷脂抗体检测的临床应用专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(7):496-500. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.07.003.
- [13] 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. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.124.
- [14] Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid syndrome, "the best prophet of the future"[J]. *Mod Rheumatol*, 2018,28(3):409-416. DOI: 10.1080/14397595.2018.1435988.
- [15] Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends[J]. *Autoimmun Rev*, 2014,13(9):917-930. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.05.001.
- [16] Hisada R, Kato M, Sugawara E, et al. Thrombotic risk stratification by platelet count in patients with antiphospholipid antibodies: a longitudinal study[J]. *J Thromb Haemost*, 2017,15(9):1782-1787. DOI: 10.1111/jth.13763.
- [17] Pontara E, Banzato A, Bison E, et al. Thrombocytopenia in high-risk patients with antiphospholipid syndrome[J]. *J Thromb Haemost*, 2018,16(3):529-532. DOI: 10.1111/jth.13947.
- [18] Yelnik CM, Porter TF, Branch DW, et al. Brief report: Changes in antiphospholipid antibody titers during pregnancy: effects on pregnancy outcomes[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016,68(8):1964-1969. DOI: 10.1002/art.39668.
- [19] Gibbins KJ, Mumford SL, Sjaarda LA, et al. Preconception antiphospholipid antibodies and risk of subsequent early pregnancy loss[J]. *Lupus*, 2018,27(9):1437-1445. DOI:10.1177/0961203318776089.
- [20] van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, et al. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016,197:168-173. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.011.
- [21] 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.
- [22] Amengual O, Fujita D, Ota E, et al. Primary prophylaxis to prevent obstetric complications in asymptomatic women with antiphospholipid antibodies: a systematic review[J]. *Lupus*, 2015,24(11):1135-1142. DOI: 10.1177/0961203315578765.
- [23] Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study[J]. *Blood*, 2014,123(3):404-413. DOI: 10.1182/blood-2013-08-522623.
- [24] Roberge S, Nicolaides K, Demers S, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017,216(2):110-120.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
- [25] ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited thrombophilias in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2018,132(1): e18-e34. DOI:10.1097/AOG.0000000000002703.
- [26] Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-Garcia E, et al. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016,214(2):273.e1-273.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.09.078.
- [27] 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. DOI: 10.1055/s-0038-1632388.
- [28] Mekinian A, Alijotas-Reig J, Carrat F, et al. Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: Features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study[J]. *Autoimmun Rev*, 2017,16(7):730-734. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.05.006.
- [29] 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. DOI: 10.1182/blood-2011-02-339234.
- [30] Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management[J]. *Lupus*, 2013,22(1):6-17. DOI: 10.1177/0961203312465782.

(收稿日期: 2020-04-02)

(本文编辑: 夏乐)