

复发性流产合并抗磷脂综合征超说明书用药 中国专家共识

中国妇幼保健协会生殖免疫专业委员会

基金项目: 国家重点研发计划(项目编号: 2019YFA0801403); 百千万人才工程领军人才(项目编号: XLYC2005008); 辽宁省民生科技计划联合计划项目(项目编号: 2021JH2/10300123); 沈阳市科技计划项目: (项目编号: 20-205-4-004)

通信作者: 陈慧¹, 乔宠² (E-mail: qiaochong2002@163.com) 伍俊妍¹, 赵爱民³, 张建平¹

作者单位: 1. 510120 广东 广州, 中山大学孙逸仙纪念医院; 2. 110136 辽宁 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院;
3. 200120 上海, 上海交通大学医学院附属仁济医院

【关键词】复发性流产; 抗磷脂综合征; 专家共识

【中图分类号】R 714.21 【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2024)05-003-11

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2024.05.01

超说明书用药是指药品使用的适应证、给药方法、剂量、用药途径、适用人群等不在药品监督管理部门批准的说明书之内的用法。2021 年《中华人民共和国医师法》明确超说明书用药管理具体要求, 详见第二十九条: 医师应当坚持安全有效、经济合理的用药原则, 遵循药品临床应用指导原则、临床诊疗指南和药品说明书等合理用药。在尚无有效或者更好的治疗手段等特殊情况下, 医师取得患者明确知情同意后, 可以采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法实施治疗。临床医师、药师及相关护理人员等应在多学科合作的基础上, 根据患者治疗需求和循证医学证据, 从超说明书用药的必要性、有效性、安全性等多维度探讨超说明书用药的合理性, 定期更新调整知情同意书内容, 以确保患者正确理解、明确知情。同时应注意, 超说明书用药是发生药品不良事件的危险因素之一, 临床医生应充分说明相关用药方案及潜在的风险, 同时应掌握不良反应的监测及处理的方法。

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)合并抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)的一线治疗方案为小剂量阿司匹林(low dose aspirin, LDA)联合低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH), 必要时加用羟氯喹或糖皮质激素(glucocorticoid, GC)等药物治疗。但上述药品说明书适应证均不包含 APS, 且提及妊娠期及哺乳期女性慎用, 均属超说明书用药。近年开展的临床研究和不断更新的国内外指南为 RSA 合并 APS 的诊疗提供了依据, 因此有必要对超药品说明书治疗的研究进展进行总结, 并

形成专家共识, 以便临床医师、药师及相关护理人员有所依据, 并对药物应用进行必要的说明及监测。

1 共识涉及的定义及诊断标准

1.1 复发性流产

我国将与同一配偶连续发生 2 次及以上在妊娠 28 周之前的妊娠丢失(早期流产、死胎), 包括生化妊娠定义为 RSA^[1]。目前已知的主要病因包括遗传学因素、解剖因素、自身免疫性疾病、血栓前状态、内分泌因素等。

1.2 APS 及产科 APS(obstetric APS, OAPS)

APS 以血栓形成、病理妊娠为主要临床特征, 伴有实验室检查持续性抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPLs)阳性的自身免疫性疾病, 是复发性流产的重要病因, 在 RSA 人群中发病率约为 15%^[2]。

分类标准: 2006 年悉尼修订标准作为 APS 的分类标准沿用至今, 见下页表 1^[3]。诊断 APS 必须同时具备至少一项临床标准和至少一项实验室标准。APS 按照临床表现不同可分为血栓性 APS(thrombotic APS, TAPS)及 OAPS。典型 OAPS 是指至少具有一项病理妊娠的临床标准和一项实验室标准的 APS。2023 年美国风湿病学会(ACR)/欧洲风湿病学联盟(EULAR)新发布的 APS 标准主要在病理妊娠、血栓事件、血小板减少、瓣膜损害及实验室诊断等方面进行分级聚类、加权和风险分层。目前暂未有根据 2023 年 ACR/EULAR 指南的 APS 分类标准所修订的 OAPS 诊断共识, 因此本共识 OAPS 及相关定义参照 2020 年由中华医学会围产医学分会制订的《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》^[2]。

表 1 2006 年抗磷脂综合征悉尼修订分类标准

临床标准:
1. 血栓形成:
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) 孕 10 周及以后发生 1 次或 1 次以上不能解释的胎儿死亡,超声或外观未发现形态异常;
(2) 孕 34 周以前因子痫或重度子痫前期或胎盘功能不全*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、解剖结构和内分泌等因素异常。
实验室标准(需间隔至少 12 周检测 2 次):
(1) 血浆中狼疮抗凝物阳性。
(2) ELISA 法**检测到血清中的中高滴度(即 >40 GPL/MPL 或 >99 第百分位) IgG/IgM 型抗心磷脂抗体。
(3) ELISA 法检测到血清中的中高滴度(>第 99 百分位) IgG/IgM 型抗 β_2 糖蛋白 I 抗体。

注: * 胎盘功能不全的特征包括胎监提示的胎儿缺氧、脐动脉舒张末期血流消失、羊水过少、小于胎龄儿。 ** ELISA 指酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay)

1.3 难治性 OAPS(refractory OAPS)

难治性 OAPS 是指典型 OAPS 患者既往妊娠发生抗磷脂抗体相关的产科不良结局,在接受阿司匹林和 LMWH 联合治疗后,仍然发生妊娠丢失、子痫前期或 HELLP 综合征及孕 34 周前的早产^[2,4]。

1.4 灾难性 APS(catastrophic APS, CAPS)

CAPS 是 APS 的一种临床罕见特殊类型,病情急骤(1 周内)、广泛的血管内血栓形成、多器官功能衰竭伴系统性炎症反应,死亡率极高,该病由 Asherson 于 1992 年提出,又称为 Asherson 综合征、爆发性抗磷脂综合征、恶性抗磷脂综合征^[4-5]。

注:非典型 OAPS 以及反复种植失败等疾病的超说明书用药因循证医学证据不足,因此不在本共识讨论范围。

2 共识形成方法

本共识的制定参考了美国妇产科医师协会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)、欧洲抗风湿病联盟(European Alliance of Association for Rheumatology, EULAR)、美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)等学术组织的 APS 相关指南,以及最新的基于临床研究的循证医学证据。我们采用两轮德尔菲法进行专家意见征询,形成适合我国国情的 RSA 合并 APS 超说明书用药中国专家共识,详细步骤如下:

本共识由中国妇幼保健协会生殖免疫专业委员会发起,并成立了一个多学科工作组,其中包括产科学、生殖医学、风湿病学、药学等学科的专家。根据共识涉及的关键问题进行了大规模的证据检索,遵循人群、干预、对照和结局的原则。我们使用了多个数据库,包括 PubMed、Embase、Clinical trial、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台、维普资讯网和中国生物医学文献数据库等。根据牛津循证医学中心的标准,我们对所获得的证据进行了评价,并将证据

分为五个级别,分别是 I 级、II 级、III 级、IV 级和 V 级。基于评价结果,提出了推荐意见,分为强推荐和弱推荐。证据的检索与评价工作由中山大学孙逸仙纪念医院和中国医科大学附属盛京医院共同完成。在评价小组提供的国内外证据的基础上,我们同时考虑了符合我国国情的偏好和价值观,以及干预措施的成本和利弊,初步拟定了临床问题的推荐意见。共识工作组通过德尔菲法,先后两次通过问卷星征询专家意见。对推荐意见进行进一步修改后,共识讨论专家于 2023 年 8 月进行面对面评议,并形成最终版共识。本共识的制定过程参考了 2016 年中华医学会发布的《CSRM 指南共识的制定规范(2016)》,我们起草了共识文稿,并在内部进行了审议,形成了征求意见稿。随后通过中国妇幼保健协会生殖免疫专业委员会公开征求意见,并根据反馈结果对草稿进行完善,形成最终稿。

3 超说明书用药推荐意见及循证证据

3.1 阿司匹林

阿司匹林(aspirin)为非甾体抗炎药,属于一种非选择性环氧化酶(cyclooxygenase, COX)抑制剂。它通过减少血小板中血栓素 A₂(thromboxane, TXA₂)的生成,从而抑制血小板聚集,防止血栓形成。国内药品说明书所涉及适应证包括:主要用于抑制血小板黏附和聚集,减少动脉粥样硬化患者心肌梗死、短暂性脑缺血发作或脑卒中的发生。因此,用于 RSA 合并 APS 治疗属超适应证及超人群用药范畴。

【专家建议】

RSA 合并 OAPS 患者既往无血栓病史,对于有计划妊娠的患者,建议整个妊娠期每天口服 LDA 50~100 mg,妊娠 36 周后可停用 LDA,理想情况下建议分娩前 7~10 d 停用 LDA(证据等级 IIa,强推荐)。

RSA 合并血栓病史 APS 患者,建议整个妊娠期每天口服 LDA 50~100 mg(证据等级 IIb,强推荐)。

阿司匹林用于治疗 RSA 合并 APS 的循证证据:

(1) 相关指南及共识:

2018 年 ACOG《LDA 在妊娠期的使用》指南建议: 存在一项及以上子痫前期高危因素(包括既往子痫前期病史,特别是伴有不良妊娠结局、自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮(SLE)或抗磷脂抗体综合征等)的孕妇,应预防性使用 LDA 治疗。从妊娠 12~28 周(最好在 16 周前)开始每日预防性使用 LDA(81 mg/d),持续至分娩^[6]。2019 年 EULAR 指南建议患者在妊娠期间联合使用 LDA 和 LMWH 治疗^[7]。2020 年由中华医学会围产医学分会制订的《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》建议妊娠期每天应用 LDA,个体化调整剂量,无血栓史患者至妊娠 36 周或分娩前 7~10 d 停用^[2]。

(2) 临床研究:

联合多项对 RSA 合并 APS 患者的随机对照试验的荟萃分析显示使用 LDA 加 LMWH 作为一线治疗^[8]。

(3) IBM MICROMEDEX 数据库:

FDA 分级为 B 级,LDA 治疗 APS 推荐级别 IIIb 级,证据强度 B 类。

(4) 母胎安全性及注意事项:

说明书指出妊娠最后三个月的妇女应禁用本品,因阿司匹林可通过胎盘屏障,服用高剂量阿司匹林(>300 mg/d)可能导致产后出血、先天性畸形风险增加。然而,目前多项研究证据提示在妊娠期间 LDA 应用安全性高,既不增加母体并发症的风险,亦不增加胎儿畸形风险,但阴道出血风险增加^[9-11]。APS 指南及共识治疗中提及的治疗剂量均为小剂量。用药期间应监测出血倾向、血小板计数、凝血功能等,可根据血小板聚集功能和血栓弹力图来调整用药。

阿司匹林与 LMWH 等抗凝药联合用药,增加注射部位皮肤瘀斑发生风险;因阿司匹林属非甾体抗炎药,对于重度葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症患者,阿司匹林可能导致溶血或溶血性贫血;哮喘患者慎用,需警惕阿司匹林过敏所致急性呼吸道症状;与胰岛素或口服降糖药物同时应用时,药物降糖效果加强;阿司匹林与糖皮质激素长期联合应用,尤其是大量应用时,需注意消化道溃疡和出血风险。

需要指出的是,当患者尚不明确妊娠部位但有必要用药时,应充分告知患者一旦出现阴道流血、腹痛,应随时就诊,排除异位妊娠风险。

3.2 低分子肝素

LMWH 分子链小于 18 个糖单位,无法结合 FIIa 因而部分丧失了抑制 FIIa 的能力,相对于抗 FIIa,其抗 FXa 活性更高,抗 FXa 与抗 FIIa 效价比约为(2~4):1,具有不通过胎盘屏障、出血率低、对胎儿无致畸等特点,为孕产妇抗凝治疗的首选药物。国内药品说明书中适应证为:用于预防及治疗静脉血栓栓塞性疾病,治疗不稳定

性心绞痛及部分心肌梗死。RSA 合并 APS 妊娠期使用 LMWH,属于超适应证及超人群用药。

【专家建议】

RSA 合并 OAPS 患者既往无血栓病史,建议计划受孕当月经干净开始给予预防剂量 LMWH,孕后口服 LDA 联合皮下注射预防剂量 LMWH(证据等级 Ia,强推荐),分娩前 12~24 h 需停用 LMWH,分娩后使用预防剂量 LMWH 至少产后 6 周(证据等级 IV,弱推荐);

RSA 合并血栓病史 APS 患者,建议计划受孕当月经干净开始给予治疗剂量 LMWH,孕后口服 LDA 联合皮下注射治疗剂量 LMWH(证据等级 Ia,强推荐),分娩前 12~24 h 需停用 LMWH(证据等级 IV,弱推荐)。分娩后使用治疗剂量 LMWH 至少产后 6 周(证据等级 IV,弱推荐)。

注:(1)预防剂量:依诺肝素 4 000 IU,每日一次,皮下注射;达肝素 5 000 IU,每日一次,皮下注射;那曲肝素 2 850 IU,每日一次,皮下注射。

(2)治疗剂量:依诺肝素,100 IU/kg,每 12 h 1 次,皮下注射;达肝素 200 IU/kg,每日一次,皮下注射,或 100 IU/kg,每 12 h 1 次。

LMWH 用于治疗 RSA 合并 APS 的循证证据:

(1) 相关指南及共识:

目前国内外相关指南中均将 LMWH 作为治疗 RSA 合并 APS 患者的常用药物。2016 年 EULAR 关于 SLE 及 APS 患者备孕指南中指出 SLE 相关 APS 或者原发性 APS 推荐联合使用 LMWH 及 LDA 以降低不良妊娠风险^[12]。2018 年《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》对合并典型 APS 的 RSA 患者建议计划受孕当月经干净开始给予预防剂量 LMWH 并持续整个孕期(分娩前 24~48 h 停药,分娩后 12~24 h 继续给药至少至少产后 2 周),期间可根据 D 二聚体水平调节 LMWH 用量^[13]。2020 年《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》建议,OAPS 妊娠期在继续应用 LDA 的基础上,加用 LMWH^[2]。分娩后使用预防剂量 LMWH 至少 6 周,以预防血栓形成。2021 年我国《妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症预防和诊治专家共识》建议存在活动性自身免疫疾病的患者,评估并排除出血风险后,产后 24 h 启用 LMWH 持续用药至产后 6 周^[14]。

(2) 临床研究:

对 APS 患者 RCT 研究的荟萃分析显示,与单独使用 LDA 相比,联合使用 LMWH 可显著降低流产率,增加活产率^[15]。

(3) IBM MICROMEDEX 数据库:

未提及 LMWH 用于 APS 或 RSA 治疗。用于妊娠期血栓形成治疗推荐级别 I 级,证据强度 B 类。

(4) 母胎安全性及注意事项:

目前的临床研究数据未显示 LMWH 具有致畸作用。动物研究未显示致畸性或胚胎毒性。在人体中,没有证据表明 LMWH 可透过胎盘屏障。

对于接受 LMWH 治疗的孕妇,应密切监测出血或过度抗凝的风险,并应告知患者用药期间有出血的风险。严密观察用药过程中患者是否有鼻衄、牙龈出血、皮肤黏膜出血等情况。用药期间每 2~4 周监测凝血功能,每 1~2 月监测肝肾功能。对于肥胖、消瘦或肌酐清除率 $<30 \text{ mL/min}$ 的患者,建议监测抗凝血因子 Xa 活性,依据抗凝血因子 Xa 活性调整 LMWH 剂量,避免剂量不足或过量。治疗期间需监测血小板计数,如检测到血小板数量较给药前下降 30%~50%,要警惕肝素诱导的血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 可能。使用 LMWH 出现 HIT 较为罕见,注意与自身免疫病所致血小板减少相鉴别。因 HIT 常发生在开始治疗后的第 5~21 天,推荐初次使用 LMWH 治疗 2 周内监测血小板数量,若结果稳定,建议每月复查血小板计数。如果存在提示 HIT 的临床症状,如任何新发作的动脉和/或静脉血栓栓塞、过敏反应等,应检查血小板计数。如果观察到血小板计数显著减少,停止使用 LMWH,并可考虑换用磺达肝癸钠等非 LMWH 抗凝药物治疗。

需要指出的是,若患者尚不明确妊娠部位但有必要用药时,应充分告知患者一旦出现阴道流血、腹痛应随时就诊,排除异位妊娠风险。

3.3 磺达肝癸钠

磺达肝癸钠是一种以抗凝血酶肝素结合位点结构为基础人工合成的戊多糖,由抗凝血酶介导对 FXa 发挥抑制作用,进而减少凝血酶产生和纤维蛋白形成。与 LMWH 不同,磺达肝癸钠不与血小板因子 IV 结合,也不与来自 HIT 患者的血浆发生交叉反应,具有更好的抗凝活性和更长的半衰期(17~21 h)^[16]。国内药品说明书适应证为接受重大骨科手术的患者、不稳定性心绞痛/心肌梗死的治疗。RSA 合并 APS 妊娠期使用磺达肝癸钠进行治疗,属超适应证及超人群用药。

【专家建议】

RSA 合并 APS 使用 LMWH 期间如出现重度肝功能异常、严重过敏、HIT 等不良反应,需要停用 LMWH,因抗凝治疗的必要性,可谨慎使用磺达肝癸钠治疗(证据等级 III,弱推荐)。

磺达肝癸钠可用于治疗 RSA 合并 APS 的循证证据:

(1) 相关指南及共识:

2022 年国家妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员会编写的《复发性流产抗血栓药物治疗中国专家共识》中建议,当出现中重度的肝功能受损、HIT、较大的绒毛膜下血肿可使用磺达肝癸钠作为抗凝药物的代替,同时能显著降低出血风险等不良反应^[17]。2022 年中华医学会临床药学分会编写的《磺达肝癸钠药学实践专家共识》推荐对于既往有急性 HIT 病史或血小板计数低于 $50 \times 10^9/\text{L}$ 的妊娠期患者,若必须考虑抗凝用药,可谨慎使用磺达肝癸钠^[16]。RSA 合并血栓前状态患者,在备孕当

月月经结束后开始抗凝治疗,首选 LMWH,若存在 LMWH 使用禁忌,可谨慎使用磺达肝癸钠。磺达肝癸钠在国内外指南中均不作为一线用药应用。

(2) 临床研究:

2023 年一项荟萃分析全面比较 RSA 患者接受磺达肝癸钠和 LMWH 治疗的妊娠结局和不良事件,与 LMWH 相比,磺达肝癸钠在 RSA 患者中的不良事件较少,妊娠结局相似^[18]。

(3) IBM MICROMEDEX 数据库:

未提及磺达肝癸钠用于 APS 或 RSA 治疗。FDA 药物描述中提及一项针对 5 例孕妇的研究,孕妇在妊娠晚期使用磺达肝癸钠治疗,剂量为 2.5 mg/d 。其中 4 例孕妇的脐带血中抗凝血因子 Xa 活性升高,脐带血浆中的磺达肝癸钠浓度约为母体血浆中磺达肝癸钠浓度的 1/10。新生儿未出现不良反应。对妊娠大鼠和妊娠兔在妊娠期第 6~18 天使用磺达肝癸钠(约为人体推荐剂量的 32 倍或 64 倍)进行了胚胎发育研究,没有发现对胚胎发育有不良影响的证据,且药物对其出生前和出生后的发育没有影响。

(4) 母胎安全性及注意事项:

磺达肝癸钠可少量通过胎盘屏障,孕妇使用磺达肝癸钠的临床数据有限。磺达肝癸钠在妊娠期应用的安全性尚缺乏足够证据,因此不推荐将磺达肝癸钠作为 APS 的一线治疗药物。研究证实,磺达肝癸钠可分泌至大鼠乳汁中,关于磺达肝癸钠在人类母乳中的排泄,尚无公开数据,故在使用磺达肝癸钠治疗期间不推荐哺乳。

磺达肝癸钠的清除率随体重减轻而降低,体重小于 50 kg 的患者出血风险增加。磺达肝癸钠主要通过肾脏排出,因此肾功能损害患者,特别是肌酐清除率小于 30 mL/min 者,发生大出血和静脉血栓栓塞的风险均增加。严重肝功能受损的患者存在凝血因子缺乏,出血风险增加,应谨慎使用磺达肝癸钠,若转氨酶持续升高超过正常值 3 倍以上且伴有胆红素升高,考虑停药^[19]。

目前国内有关磺达肝癸钠的研究较少,在临床实践中磺达肝癸钠安全性尚缺乏数据支撑,不作为一线用药。目前临床上使用 LMWH 出现严重过敏如大面积皮疹伴瘙痒,影响休息等症状时可考虑谨慎使用磺达肝癸钠。

2022 年《磺达肝癸钠药学实践专家共识》推荐中指出磺达肝癸钠可作为 LMWH 围手术期预防 VTE 的替代选择^[16]。评估手术风险后,对于区域麻醉患者,磺达肝癸钠通常术前需停用 2~4 d,术后 6~8 h 且导管拔除至少 12 h 后可考虑恢复给药(充分止血后)^[16]。

3.4 羟氯喹

羟氯喹(hydroxychloroquine)作为免疫调节剂,具有抗炎、保护血管内皮和免疫调节作用,通过稳定溶酶体

膜减少炎症因子产生,主要用于类风湿性关节炎、SLE 等自身免疫疾病的治疗。RSA 合并原发性 APS 妊娠期使用羟氯喹进行治疗,属于超人群和超适应证用药。

【专家建议】

羟氯喹可用于难治性 OAPS 患者,或存在抗 Ro/SSA 和(或)抗 La/SSB 抗体患者或合并 SLE 等自身免疫疾病患者,建议妊娠前加用羟氯喹,妊娠期继续使用羟氯喹(证据等级 Ib,强推荐)。

推荐羟氯喹用于治疗 RSA 合并 APS 的循证证据:

(1) 相关指南及共识:

2019 年 EULAR 指南推荐联合 LDA 及 LMWH 用于治疗失败的难治性 OAPS 患者,可考虑在妊娠前 3 个月加用羟氯喹^[7]。2020 年 ACR 指南推荐抗 Ro/SSA 抗体和(或)抗 La/SSB 抗体阳性的风湿免疫疾病女性患者妊娠期使用羟氯喹^[20]。2020 年中华医学会围产医学分会发布的《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》推荐,对于常规治疗失败的 OAPS、合并 SLE 或其他全身性自身免疫疾病、高风险 aPL 谱的 OAPS 患者,建议在妊娠前开始应用羟氯喹^[2]。

(2) 临床研究:

研究发现羟氯喹可降低 aPL 水平^[21],被广泛用于 SLE 等风湿免疫疾病,对于难治性 OAPS 患者可考虑联合 LDA 及 LMWH 的基础上加用羟氯喹。2021 年一项单中心回顾性队列研究纳入了 87 例难治性原发性 OAPS 患者,分别接受 LDA 联合 LMWH 用药或 LDA 联合 LMWH 及羟氯喹用药,结果显示 LDA 联合 LMWH 及羟氯喹用药组活产率明显提高(97.1% vs. 62.5%, $P < 0.001$)^[22]。2020 年一项多中心、开放标签、单臂、2 期临床试验显示,既往妊娠合并先天性心脏传导阻滞(CHB)的抗 Ro/SSA 阳性的女性,在本次妊娠第 10 周结束前,患者每天接受 400 mg 羟氯喹,并在整个妊娠期间维持用药。观察妊娠期间胎儿出现的 II 度或 III 度 CHB,前瞻性数据支持羟氯喹可使 CHB 发生率降低 50%,提示在抗 Ro/SSA 阳性情况下,羟氯喹可作为二级预防胎儿心脏病的药物^[23]。

(3) IBM MICROMEDEX 数据库:

暂无羟氯喹用于 APS 或 RSA 治疗相关数据。FDA 药物描述中指出尚未进行长期动物研究来评估硫酸羟氯喹的致癌潜力。已有文献报道人类怀孕使用羟氯喹并活产的情况,研究证实出生缺陷率并不会增加^[24]。已经证明哺乳妇女使用羟氯喹后会随母乳排出^[25],而且婴儿对 4-氨基喹啉类药物(如羟氯喹)的毒性作用极为敏感,因此,哺乳期妇女服用硫酸羟氯喹时应谨慎。

(4) 母胎安全性及注意事项:

目前已有关于孕期使用羟氯喹治疗风湿免疫疾病安全性的临床研究。羟氯喹在疟疾的女性患者中已应用多年,并无胎儿畸形的报道。2022 年前瞻性队列研究

观察了自身免疫性疾病女性在妊娠中使用羟氯喹,胎儿结构畸形率及不良妊娠结局无明显增加^[24]。

2021 年一项回顾性研究纳入了 2 045 例孕 3 月内开始使用羟氯喹至产后 1 月的患者,与 3 198 589 例未使用羟氯喹的妊娠人群相比,若每日用药剂量小于 400 mg,新生儿畸形率差异无统计学意义(0.95, 95% CI: 0.60-1.50)^[26]。

羟氯喹半衰期较长,具有累积作用。眼科并发症是羟氯喹的主要不良反应,眼毒性呈时间依赖性及剂量依赖性,服用羟氯喹剂量每日不超过 5 mg/kg。超过 5 年的患者视网膜病变总体患病率约为 1%,20 年后这一比例增加至约 20%。2016 年美国眼科学会发布的氯喹/羟氯喹视网膜病变筛查建议推荐剂量每日不超过 5 mg/kg(研究证实羟氯喹不在脂肪中积存)。指南建议对于长期服用羟氯喹或氯喹(chloroquine)的患者,应在使用羟氯喹治疗前进行基线眼科筛查,包括视野检查、色觉、光学相断层扫描等。考虑到服用羟氯喹初期的低风险,在恰当剂量且无危险因素的情况下可在 5 年后再进行每年一次的筛查。如果风险较高应每年进行筛查。视网膜病变危险因素包括:使用羟氯喹每日剂量 > 6.5 mg/kg、用药时间 > 5 年、肥胖、合并肝肾疾病、合并视网膜疾病、超过 60 岁患者等。对于有高危因素的患者,建议眼科专科就诊咨询用药情况并长期随访^[24]。RSA 合并 APS 患者在用药期间自诉有视力、视野、色觉等变化,以及开始使用他莫昔芬时,应及时进行评估。

与氯喹或羟氯喹相关的心脏疾病是一种罕见但严重的不良事件,可导致死亡。羟氯喹的心脏毒性与其在细胞中蓄积后作用于离子通道和受体有关,并且其产生心脏毒性的前提是长期和大剂量使用。文献报道使用羟氯喹 2 年内,长 Q-T 间期综合征发生率为 0.09%,但 Q-T 间期综合征与羟氯喹的使用无关^[27]。2018 年一项关于羟氯喹毒性报告的系统综述调查了氯喹和羟氯喹引起的心脏并发症并明确了其引起的心脏不良反应,包括传导障碍、心力衰竭和心室肥厚,导致 12.9% 的不可逆损伤和 30% 的死亡率,其中传导障碍是报告中的主要不良反应,影响 85% 的患者^[28]。虽然缺乏随机对照试验和观察性研究,氯喹/羟氯喹引起的心脏并发症风险没有被量化,但与氯喹或羟氯喹相关的心脏表现,甚至是无反应的传导障碍,可能是毒性的初始表现,并可能是不可逆的。高危患者需要进行心电图检查,当出现心脏症状时,需要停药。

用药期间尚需监测患者肝肾功能等指标。若有过敏,应减量或停用。其他不良反应有贫血、再生障碍性贫血、中性粒细胞缺乏症、血小板减少症等。羟氯喹过敏的银屑病患者使用羟氯喹后可使银屑病严重发作,应避免使用。

3.5 糖皮质激素

GC 有抗炎和免疫抑制作用,能抑制抗体产生和抗原抗体反应,可用于治疗自身免疫疾病。GC 按作用时间可分为短效、中效与长效三类。短效药物如可的松、氢化可的松,抗炎作用弱,很少用于自身免疫疾病的治疗;长效药物如地塞米松、倍他米松,对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制作用较强,不宜长期口服;若需长期口服,常使用中效药物如泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙。长期口服 GC 适用于器官移植后排斥反应的预防治疗,反复发作、多器官受累的慢性自身免疫病的治疗,如 SLE、溶血性贫血、系统性血管炎、结节病、大疱性皮肤病等。RSA 合并 APS 妊娠期使用 GC 属于超适应证及超人群用药。

【专家建议】

RSA 合并 OAPS 不推荐常规使用 GC,仅考虑用于难治性 OAPS 患者,可考虑用小剂量泼尼松(≤ 10 mg/d)或当量相同的不含氟的 GC(证据等级 V,弱推荐)。

GC 用于治疗 RSA 合并 APS 的循证证据:

(1) 相关指南及共识:

对于难治性 OAPS,GC 是目前尚无高级别循证医学证实其有效性的二线治疗方案。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》建议,若常规治疗方案无效或既往有血栓史(尤其是曾有脑血管意外者)、狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体、抗 β_2 糖蛋白 I 抗体双阳性或三阳性的 APS 患者,可考虑在妊娠早期加用小剂量 GC(如泼尼松 ≤ 10 mg/d 或等效的其它不含氟的 GC 如泼尼松龙、甲基泼尼松龙等)^[29]。2020 年《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》建议,难治性 OPAS 患者在妊娠前使用阿司匹林和羟氯喹的基础上,于妊娠期前 3 个月考虑加用小剂量(≤ 10 mg/d)泼尼松或同等剂量的 GC^[2]。2019 年 EULAR 和第十六届国际 APLs 工作组关于 OPAS 的报告均提到小剂量 GC 对难治性 OAPS 的治疗作用^[7]。

(2) 临床研究:

一项小样本的前瞻性队列研究表明,自妊娠至孕 14 周,加用小剂量泼尼松龙联合标准抗凝治疗(阿司匹林及 LMWH)治疗难治性抗磷脂抗体阳性妊娠丢失女性活产率 61%^[30]。但在两项随机对照试验中,泼尼松联合阿司匹林与阿司匹林相比,额外添加泼尼松没有改善 OAPS 女性的妊娠结局^[31],并且增加了早产的风险(8/12 vs. 3/22, $P = 0.003$)^[32]、与 LMWH 加阿司匹林相比,泼尼松联合阿司匹林没有发现益处($RR: 1.17$, 95% $CI: 0.47-2.93$, $n = 45$)^[33]。一项荟萃研究表明,接受泼尼松和 LDA 治疗的 OAPS 患者的妊娠丢失风险与单独使用 LDA 或安慰剂相当($RR: 0.85$, 95% $CI: 0.53-1.36$, $n = 122$)^[34],但考虑到上述研究纳入的人群均不

属于难治性 OAPS,因此小剂量 GC 在 APS 中的疗效仍不确定。并且由于使用 GC 增加早产、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病等风险,因此不推荐将其常规用于治疗 OAPS,仅可尝试用于难治性 OAPS,且应在风湿免疫科医生、妇产科医生共同管理下使用该药物。

(3) IBM MICROMEDEX 数据库:

FDA 妊娠分级 C 级。暂无 GC 用于治疗 APS 或 RSA 相关数据。

(4) 母胎安全性及注意事项:

GC 的作用广泛而复杂,长期应用可导致诸多不良反应,其严重程度与用药剂量及用药时间呈正比,主要可引起血糖升高、蛋白质分解、血脂升高、水钠潴留,且增加心血管事件、胃溃疡、骨质疏松、白内障、青光眼和精神异常的风险。大剂量 GC 可诱发或加重感染、股骨头坏死、消化道出血或穿孔等严重不良事件。患有糖尿病、高血压的孕妇应尽量避免使用 GC。部分 GC 如地塞米松可通过胎盘屏障。在一项妊娠期使用 GC 的队列研究中,GC 并不增加胎儿死亡的风险($RR: 1.07$, 95% $CI: 0.56-2.05$)^[35]。一项荟萃分析显示,妊娠期间使用 GC,胎儿唇腭裂风险略有增加($OR: 3.4$, 95% $CI: 1.97-5.69$)^[36]。妊娠期间使用 GC 可能会增加胎膜早破、胎儿宫内生长受限、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、骨质疏松和感染的风险,但妊娠期使用低剂量的 GC 已被证实是相对安全的。因此为了避免这些风险,仅推荐难治性 OAPS 患者妊娠期间使用小剂量 GC。由于目前尚未获得关于孕妇使用 GC 的充分研究,只有在仔细评估母儿相对获益和风险后,方可在妊娠期使用 GC。

长期口服 GC,建议均衡饮食、酌情补充钙和维生素 D、根据情况加用胃黏膜保护剂、警惕感染、注意监测血压、血糖、体重的变化。

3.6 环孢素

环孢素(cyclosporin, CsA)是一种免疫抑制剂,可选择性阻滞 T 淋巴细胞的细胞周期,使其停留在 G0 期或 G1 期,还可抑制淋巴因子的产生和释放。国内外说明书表明 CsA 主要用于器官移植领域,预防异体移植、骨髓移植的移植物抗宿主病反应;内源性葡萄膜炎、特应性皮炎、类风湿性关节炎等。RSA 合并 APS 妊娠期使用 CsA 属于超适应证及超人群用药。

【专家建议】

RSA 合并 OAPS 不推荐使用 CsA,如患者明确合并结缔组织病且具有适应证时,应在风湿免疫科、妇产科共同监督管理下合理用药(证据等级 IV,弱推荐)。

CsA 用于治疗 RSA 合并 APS 的循证证据:

(1) 相关指南及共识:

目前国内外指南未提及 CsA 可常规用于 RSA 合并 APS 治疗。中华医学会风湿病学分会、国家皮肤与免疫

疾病临床医学研究中心及中国系统性红斑狼疮研究协作组联合发布的《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》指出,CsA 可用于预防或控制妊娠期间 SLE 复发^[37]。

(2) IBM MICROMEDEX 数据库:

FDA 妊娠分级 C 级。暂无 CsA 用于 APS 或 RSA 治疗的相关数据。FDA 药物描述中动物研究表明,CsA 对大鼠和兔子有生殖毒性。在口服 CsA 的标准试验系统中,大鼠每日口服 17 mg/kg,家兔每日口服 30 mg/kg,没有证据表明存在致突变或致畸作用。在毒性剂量下,大鼠 30 mg/(kg·d),家兔 100 mg/(kg·d),CsA 口服液对胚胎和胎儿都有毒性,表现为产前和产后死亡率增加,胎儿体重减少,并伴有相关的骨骼发育迟缓。在耐受良好的剂量范围内,大鼠高达 17 mg/(kg·d),家兔高达 30 mg/(kg·d),CsA 口服溶液被证明没有任何胚胎致死或致畸作用。

(3) 临床研究:

只有权衡并证明对母亲潜在益处大于对胎儿潜在风险的情况下,才能应用此药,因此大部分临床研究是关于器官移植孕妇用药的^[38-39],目前仅有关于 CsA 用于不明原因 RSA、难治性免疫性 RSA 的小样本病例研究^[40-41],缺乏对 RSA 合并 APS 患者的临床研究。

(4) 母胎安全性及注意事项:

CsA 有肾毒性和肝脏毒性,毒性随剂量增加而增加,长期使用可增加患者感染和罹患肿瘤的风险。CsA 可通过胎盘屏障,由于缺乏充分和良好的随机对照研究,目前关于 CsA 致畸性的数据主要来自于接受器官移植的孕妇。116 例妊娠期间接受 CsA 治疗的移植受者孕妇,唯一的异常情况是早产风险增加和低出生体重儿,其中有 16 例胎儿丢失。大多数孕妇(85%)的妊娠并发症包括子痫前期、子痫、早产、胎盘早剥、羊水过少、胎盘功能障碍等,早产占 47%。有 7 例畸形(5 名存活婴儿及 2 例胎儿死亡)。28% 的新生儿为小于胎龄儿。27% 的婴儿出现新生儿并发症^[42-43]。有研究发现使用 CsA 治疗的孕妇,子代畸形风险没有明显升高,发生早产(< 37 周)和小于胎龄儿的风险有增加,但无统计学意义^[25,44-45]。有研究指出这些情况可能与潜在的身体状况相关,而不是药物所致^[46]。2020 年 ACR 生殖健康指南推荐,妊娠期、哺乳期女性若有用药指征,可使用 CsA,但妊娠期间应使用最低有效剂量^[20]。

CsA 口服吸收慢并且不完全,生物利用度个体差异非常明显,治疗窗较窄,必要时监测血药浓度。CsA 可损害肾功能,在治疗前应至少测量两次血浆肌酐值。在治疗的前三个月,每 2 个星期进行一次血清肌酐的监测。此后,如果血清肌酐的水平在正常范围内或者保持稳定,可以考虑 2~3 个月测定 1 次血药浓度。同时需密切监测孕妇血压、肝功能、胎儿发育情况。

3.7 硫唑嘌呤

硫唑嘌呤是 6-巯基嘌呤的(6-MP)咪唑衍生物,能抑制 DNA 合成,从而抑制淋巴细胞的增殖,产生免疫抑制作用。基于上述作用机制,在用药治疗数周或数月后方见效。本药与 GC 和/或其它免疫抑制剂联用,可防止器官移植(肾移植、心脏移植及肝移植)患者发生排斥反应,并可减少肾移植患者对皮质类固醇的需求。主要用于严重的类风湿性关节炎、SLE 等多种自身免疫性疾病。RSA 合并 APS 妊娠期使用硫唑嘌呤属于超适应证及超人群用药。

【专家建议】

RSA 合并 OAPS 不推荐使用硫唑嘌呤,如患者明确合并结缔组织病且具有适应证时,应在风湿免疫科、妇产科共同监督管理下合理用药(证据等级Ⅲ级,弱推荐)。

硫唑嘌呤用于治疗 RSA 合并 APS 的循证证据:

(1) 相关指南及共识:

目前的国内治疗指南中未提及硫唑嘌呤用于 RSA 合并 APS。中华医学会风湿病学分会、国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心及中国系统性红斑狼疮研究协作组联合发布的《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》指出,硫唑嘌呤可用于中度 SLE 患者维持期治疗;SLE 活动期时,必要时使用硫唑嘌呤控制病情^[37]。

(2) IBM MICROMEDEX 数据库:

暂无硫唑嘌呤用于 APS 或 RSA 治疗相关数据。FDA 中药物描述妊娠 D 类。硫唑嘌呤引起新生儿散发的先天畸形或短暂的免疫系统改变^[25]。硫唑嘌呤片剂在给孕妇服用时可能对胎儿造成伤害。怀孕期间应在仔细权衡风险与收益的情况下服用硫唑嘌呤片。本品不宜用于治疗孕妇类风湿性关节炎。硫唑嘌呤片在给药剂相当于人剂量(每天 5 mg/kg)时,对家兔和小鼠具有致畸性,主要异常包括骨骼畸形和内脏异常。目前还没有对孕妇进行了充分和良好对照的研究。如果在怀孕期间使用该药或患者在服用该药期间怀孕,应告知患者其对胎儿的潜在危害,应建议育龄期女性避孕。

(3) 母胎安全性及注意事项:

2018 年一项前瞻性研究显示,妊娠早期接触硫唑嘌呤与出生缺陷率升高无关,与硫唑嘌呤应用时长无关(至少在妊娠晚期或仅在妊娠早期),早产率与对照组相似^[47]。硫唑嘌呤本身无治疗活性,是一种前体药物,它在体内首先转化为 6-MP。硫唑嘌呤易导致患者出现血液系统损害、感染、胃肠道反应、肝功能异常、头晕、乏力、关节痛和皮疹等不良反应。不良反应的严重程度与药物代谢酶基因的突变状态息息相关。如 TPMT 作为硫唑嘌呤类药物代谢过程中的重要酶,其活性高低可直接影响药物的临床疗效和毒性程度。酶活性偏低会导致代谢产物 6-硫代鸟嘌呤核苷酸(6-TGN)的浓度过高,

后者具有明显的细胞毒效应,易诱导骨髓抑制的发生。有研究显示,TPMT 基因突变发生率为 1%,在接受 6-MP 常规剂量治疗时,100% 出现严重骨髓抑制^[48];NUDT15 在中国人群中杂合突变率 19.95%,纯合突变患者占 1.97%,使用硫唑嘌呤 0.85 mg/(kg·d) 发生严重骨髓抑制达 85.7%^[49-51]。因此,2005 年美国 FDA 将 TPMT 基因型检测列入了 6-MP 的药品说明书中,服用此类药物患者应考虑检测 TPMT 基因型。除此之外,NUDT15 基因突变被认为与不良反应密切相关。因此,TPMT 基因或 NUDT15 基因纯合突变患者禁用硫唑嘌呤。

国际首个与 TPMT 多态性/酶活性相关的用药指南,由美国国立卫生研究院下属的临床药理实施联盟颁布,其中规定携带 TPMT 野生型基因或 TPMT 酶活性正常及高于正常的患者,建议硫唑嘌呤剂量 2.5 mg/(kg·d),用药后最初的 4~8 周内每周进行全血细胞计数和肝功能监测^[52-53]。出于安全性考虑,对于孕妇首次药物使用前建议有检测条件的机构行 TPMT 活性或 NUDT15 基因检测。使用时建议小剂量起始,一般为 25 mg 每天 1 次,逐渐加量至有效剂量,加强监测。如果大剂量给药或病人肝和/或肾功能不全时,应增加全血细胞计数检查的频率,告知接受药物治疗的患者,在出现任何感染、意外损伤、出血或其它骨髓抑制表现时,应立即通知医师。

3.8 静脉输注免疫球蛋白

静脉输注免疫球蛋白(IVIG)是一种由血清制备而来的血液制品,具有免疫调节和抗炎效果,但其机制尚不明确^[54]。在 FDA 及我国国家药品监督管理局说明书中,IVIG 主要用于原发性免疫球蛋白缺乏症(X 连锁低免疫球蛋白血症、常见变异性免疫缺陷病等)、继发性免疫球蛋白缺乏症(重症感染、新生儿败血症等)及自身免疫性疾病(原发性血小板减少性紫癜、川崎病等)。RSA 合并 APS 妊娠期使用 IVIG 属于超适应证及超人群用药。

【专家建议】

难治性 OAPS 患者可考虑使用 IVIG,灾难性 APS 推荐大剂量 GC、LMWH 抗凝、血浆置换和(或) IVIG “三联”疗法(证据等级 IIIb,弱推荐)。

IVIG 用于 RSA 合并 APS 的循证证据:

(1) 相关指南及共识:

2019 年 EULAR 关于成人抗磷脂综合征的管理建议表明,难治性 OAPS 患者可考虑使用 IVIG,灾难性 APS 推荐 GC、LMWH、血浆置换和(或) IVIG “三联”疗法,需积极寻找并控制诱因^[7]。2022 年《抗磷脂综合征诊疗规范》提出上述一致观点^[4]。2020 年中华医学会围产医学分会发布的《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》着重强调 IVIG 可能是难治性 OAPS 有效的治疗手段之一,仅可作为非一线药物治疗尝试应用^[2]。因此,IVIG 治疗 RSA 合并 APS 仍需更多高级别循证医学

证据。

(2) IBM MICROMEDEX 数据库:

FDA 妊娠分级 C 级,目前尚未明确其安全性,除非明确需要,否则不建议使用。暂无 IVIG 用于 APS 或 RSA 治疗相关数据。FDA 药物描述中,尚缺乏有价值的人类临床数据证明是否存在药物相关风险。尚缺乏相关动物实验数据支持。目前尚不明确孕妇使用 IVIG 对生育能力产生影响,或者进一步影响胎儿发育。研究证实,妊娠 32 周后,免疫球蛋白从母体循环中穿过胎盘的数量增加^[55-56]。只有在明确需要的情况下方可用药。

(3) 母胎安全性及注意事项:

一般来说,人体通常对 IVIG 耐受性良好,不良反应通常较轻微且可逆,其中给药期间或随之发生的即时反应较为常见。即时反应包括头痛、恶心不适、肌痛、关节痛、发烧、发冷和胸部不适,多与快速输注有关。因此,建议以较低流速维持 30 min 后,逐渐增加滴速。FDA 药品描述中 IVIG 用于原发性免疫缺陷或成人免疫性血小板减少性紫癜患者使用剂量为每 3~4 周 200~800 mg/kg。在国家药品监督管理局发布的 IVIG 治疗原发免疫性血小板减少症临床试验技术指导原则(试行)中提及目前国内常见的 IVIG 给药方案包括:0.4 g/(kg·d) 给药 5 天;或 1 g/(kg·d) 给药 1~2 天。在既往的灾难性 APS 患者的三联治疗病例报道中,IVIG 使用的剂量包括 30 g/d 连续 3 天、1 g/kg 单次注射或 2 g/kg。

但也有使用 IVIG 后引起血栓栓塞事件和急性肾衰竭的报道,特别是对于那些因出血而必须停止抗凝的 CAPS 患者。血栓形成可能与 IVIG 用药剂量、输注速率、药品浓度以及可触发促凝血剂级联反应的污染物的存在有关。据报道,基于蔗糖的 IVIG 制剂增加了肾功能损害的风险^[57],因此基于无蔗糖的 IVIG 制剂有望降低肾损伤的概率^[54]。目前,尚无 IVIG 相关子代严重不良预后的报道,因此 IVIG 宫内暴露对子代短期及远期的影响仍有待进一步探究^[58]。

在现有病例报道中,2 例结缔组织病患者使用 IVIG 前后检测抗核抗体谱,发现输注 IVIG 后出现一过性自身抗体阳性,表明一定要在 IVIG 输注前或输注后 1~2 个月检验自身抗体,注意检测时机^[59]。

4 用药期间相关监测

超说明书用药在临床治疗过程中虽然不可避免,但应严格把握使用指征,做好用药知情告知,并需加强用药期间的监测。

对于需要超说明书用药的患者,需要在用药前充分评估风险,完善基本检测项目:血常规、尿常规、凝血常规、肝功能、肾功能、血糖、传染病检测等。药物使用过程中比如 LMWH 本身及其代谢产物,可对肝脏造成损害,

导致药源性肝病。部分免疫抑制剂如 CsA 可能导致肾功能受损。在长期应用药物时要注意肝肾功能的评估和监测。若长期应用免疫抑制剂,应密切监测传染病携带病毒复制情况和肝功能变化。需注意休息,重视个人卫生,关注食品和用水安全以及灭毒疫苗接种等,预防感染。

4.1 凝血功能

使用 LDA 需要监测活化部分凝血活酶时间、血小板聚集功能、凝血酶时间、凝血酶原时间、纤维蛋白原、D 二聚体等。使用 LMWH 需要监测抗凝血因子 Xa、抗凝血酶-III、凝血酶时间、纤维蛋白原、D 二聚体等。

4.2 血栓弹力图(TEG)

血栓弹力图是在模拟人体内环境凝血-纤溶的整个过程时,通过物理方法将血块弹性强度转换成图形,直观判断凝血情况并分析成因。检测项目包括:TEG 普通检测、TEG 肝素检测、TEG 血小板图。检测 TEG 的主要目的是对患者凝血状态进行个体化管理,进而预测血栓和出血风险,指导抗凝、抗血小板等药物的使用。

4.3 抗 Xa 活性

常用的抗 Xa 抗凝药物包括普通肝素、LMWH、磺达肝癸钠以及新型口服抗凝药,包括利伐沙班、阿哌沙班等。抗 Xa 活性监测可以评估肝素或 LMWH 对 Xa 因子的抑制程度。英国《肝素使用与监测指南》推荐:抗 Xa 活性监测可以用于 LMWH 和普通肝素的监测。一般情况下,使用预防剂量的 LMWH 抗凝治疗时,不需要常规监测抗 Xa 活性,但对于特殊人群需要监测,如小儿、孕妇、体重过轻(≤ 45 kg)、体重过重(≥ 80 kg)、肾功能异常以及有出血倾向者。《复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识》推荐可依据抗 Xa 活性调整 LMWH 剂量,避免剂量不足或过量^[60]。《依诺肝素在急诊冠状动脉综合征抗凝治疗的中国专家共识》推荐:抗 Xa 活性在 0.5~1.5 U/mL 是 LMWH 作为辅助抗凝治疗的有效范围,缺血、血栓及出血事件的发生率较低^[61]。根据美国胸科医师学会抗栓指南第九版指引^[62],对于每日 2 次皮下注射 LMWH 治疗的患者,可在第 3 次或第 4 次用药后的 4 h 达到稳态血药浓度峰值后采集血浆样本进行药物抗 Xa 活性监测测定。对于每日 1 次皮下注射 LMWH 治疗的患者,可在第 2 次或第 3 次用药后的 4 h 测定抗 Xa 活性。预防性抗凝治疗 Xa 因子水平维持在 0.2~0.4 IU/mL,治疗性抗凝 Xa 因子水平 >0.5 IU/mL。若抗凝 Xa 因子水平 >1.0 IU/mL 提示抗凝过量,随着药物剂量上升出血风险增加。如果在加大 LMWH 剂量后抗 Xa 水平仍然过低,需要考虑肝素抵抗或抗凝血酶-III 缺乏。

5 总结

OAPS 的识别与干预,应当由有经验的妇产科医生与风湿免疫科医生共同管理。未经治疗的 OAPS 妊娠成

功率仅为 10%~30%,经规范治疗后活产率可显著升高至 70%~85%,但早产率仍近 40%,且母亲子痫前期、子痫及围产期血栓事件发生率显著高于健康人,容易出现羊水过少、低出生体重儿等不良事件。

本共识参考了药品说明书、国内外诊疗指南、专家共识及临床研究的结果,从循证医学的角度对 RSA 合并 APS 的超说明书用药进行了详细的评价和分析。本共识的内容仅代表参与制订的专家对 RSA 合并 APS 所达成的共识,尽管专家们进行了广泛的研讨及意见征询,但仍有可能存在不全面或不妥之处,随着更多证据和经验的不断积累,本共识将不断进行修订和更新。

本共识制定专家组成员名单

作者:中国妇幼保健协会生殖免疫专业委员会
通信作者:

陈慧(中山大学孙逸仙纪念医院)、乔宠(中国医科大学附属盛京医院)、伍俊妍(中山大学孙逸仙纪念医院)、赵爱民(上海交通大学医学院附属仁济医院)、张建平(中山大学孙逸仙纪念医院)

执笔专家:

林海燕(中山大学孙逸仙纪念医院)、林芸竹(四川大学华西第二医院)、莫颖倩(中山大学孙逸仙纪念医院)、秦朗(四川大学华西第二医院)、赵久良(北京协和医院)

参与共识制定与讨论专家(按姓氏汉语拼音排序):

鲍时华(同济大学附属第一妇婴保健院)、包洪初(青岛大学附属烟台毓璜顶医院)、蔡雁(哈尔滨医科大学附属第四医院)、迟洪滨(北京大学第三医院)、杜美蓉(复旦大学附属妇产科医院)、甘玉杰(中山市博爱医院)、龚护民(海南省人民医院)、郭义红(东莞市妇幼保健院)、何津(吉林大学第一医院)、黄岭(中国医科大学附属盛京医院)、黄明莉(哈尔滨医科大学附属第一医院)、李晓东(厦门大学附属第一医院)、李宏田(北京大学医学部)、李晨阳(沈阳市妇幼保健院)、孟金来(山东第一医科大学附属省立医院)、祁文瑾(昆明医科大学第一附属医院)、邱凯峰(中山大学孙逸仙纪念医院)、王志坚(南方医科大学南方医院)、王文娟(上海交通大学医学院附属新华医院)、王丽霞(大连医科大学附属第二医院)、吴桂清(陕西省人民医院)、颜军昊(山东大学附属生殖医院)、尹建蓝(中山大学附属第七医院)、张弘(苏州大学附属第二医院)、张雪芹(厦门大学附属妇女儿童医院)、张敬霞(深圳大学附属华南医院)、郑黎强(上海交通大学医学院)、祝丽琼(中山大学孙逸仙纪念医院)

学术秘书:

李佳钊(中国医科大学附属盛京医院)、哈思瑶(中山大学孙逸仙纪念医院)

沈鸿飞(中国医科大学附属盛京医院)、麦卓瑶(中山大学孙逸仙纪念医院)

刘奕霖(中国医科大学附属盛京医院)、汤景(中山大学孙逸仙纪念医院)

万鑫瑶(中国医科大学附属盛京医院)、谢海天(暨南大学附属省二医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

【参考文献】

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 复发性流产诊治专家共识编写组. 复发性流产诊治专家共识(2022) [J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(9): 653-667.
- [2] 中华医学会围产医学分会. 产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识 [J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(8): 517-522.
- [3] 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.
- [4] 赵久良, 沈海丽, 柴克霞, 等. 抗磷脂综合征诊疗规范 [J]. 中华内科杂志, 2022, 61(9): 1000-1007.
- [5] Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciacion-Llunell A, et al. Pathogenesis, diagnosis and management of obstetric antiphospholipid syndrome: a comprehensive review [J]. J Clin Med, 2022, 11(3): 675.
- [6] ACOG Committee Opinion No. 743: Low-dose aspirin use during pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2018, 132(1): e44-e52.
- [7] 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.
- [8] Hamulyak EN, Scheres LJ, Marijnen MC, et al. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 5(5): CD012852.
- [9] Ahrens KA, Silver RM, Mumford SL, et al. Complications and safety of preconception low-dose aspirin among women with prior pregnancy losses [J]. Obstet Gynecol, 2016, 127(4): 689-698.
- [10] Garza-Galvan ME, Ferrigno AS, Campos-Zamora M, et al. Low-dose aspirin use in the first trimester of pregnancy and odds of congenital anomalies: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2023, 160(2): 526-537.
- [11] Turner JM, Robertson NT, Hartel G, et al. Impact of low-dose aspirin on adverse perinatal outcome: meta-analysis and meta-regression [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020, 55(2): 157-169.
- [12] 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.
- [13] 低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组. 低分子肝素防治自然流产中国专家共识 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(9): 701-708.
- [14] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症预防和诊治专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(4): 236-243.
- [15] Empson M, Lassere M, Craig J, et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, 2005(2): CD002859.
- [16] 中华医学会临床药学会《磺达肝癸钠药学实践专家共识》编写工作组. 磺达肝癸钠药学实践专家共识 [J]. 医药导报, 2022, 41(11): 1571-1581.
- [17] 国家妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员会专家共识编写组. 复发性流产抗血栓药物治疗中国专家共识 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2022, 42(12): 1207-1217.
- [18] Mu F, Wang M, Huang J, et al. Pregnancy outcomes and adverse events in patients with recurrent miscarriage receiving fondaparinux versus low molecular-weight heparin: a meta-analysis [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2023, 287: 29-35.
- [19] 静脉血栓栓塞症抗凝治疗微循环血栓防治共识专家组. 静脉血栓栓塞症抗凝治疗微循环血栓防治专家共识 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(4): 241-244.
- [20] 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 Care Res (Hoboken), 2020, 72(4): 461-488.
- [21] Kravvariti E, Koutsogianni A, Samoli E, et al. The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: a pilot open label randomized prospective study [J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(4): 102491.
- [22] Gerde M, Ibarra E, Mac Kenzie R, et al. The impact of hydroxychloroquine on obstetric outcomes in refractory obstetric antiphospholipid syndrome [J]. Thromb Res, 2021, 206: 104-110.
- [23] 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(3): 292-302.
- [24] Chambers CD, Johnson DL, Xu R, et al. Birth outcomes in women who have taken hydroxychloroquine during pregnancy: a prospective cohort study [J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74(4): 711-724.
- [25] Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction [J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(3): 209.
- [26] Huybrechts KF, Bateman BT, Zhu Y, et al. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects [J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 224(3): 290.e1-290.e22.
- [27] Quinones ME, Joseph JK, Dowell S, et al. Hydroxychloroquine and risk of long QT syndrome in Rheumatoid Arthritis: a veterans cohort study with nineteen-year follow-up [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2023, 75(7): 1571-1579.
- [28] Chatre C, Roubille F, Vernhet H, et al. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature [J]. Drug Saf, 2018, 41(10): 919-931.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss [J]. N Engl J Med, 1997, 337(3): 148-153.

- [32] Silver RK, Macgregor SN, Sholl JS, et al. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 169(6): 1411-1417.
- [33] Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 166(5): 1318-1323.
- [34] Empson M, Lassere M, Craig JC, et al. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials [J]. *Obstet Gynecol*, 2002, 99(1): 135-144.
- [35] Chi CC, Wang SH, Mayon-White R, et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids: a UK population-based cohort study [J]. *JAMA Dermatol*, 2013, 149(11): 1274-1280.
- [36] Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszek A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies [J]. *Teratology*, 2000, 62(6): 385-392.
- [37] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(3): 172-185.
- [38] Rayes N, Neuhaus R, David M, et al. Pregnancies following liver transplantation—how safe are they? a report of 19 cases under cyclosporine A and tacrolimus [J]. *Clin Transplant*, 1998, 12(5): 396-400.
- [39] Wu A, Nashan B, Messner U, et al. Outcome of 22 successful pregnancies after liver transplantation [J]. *Clin Transplant*, 1998, 12(5): 454-464.
- [40] Ling Y, Huang Y, Chen C, et al. Low dose cyclosporin A treatment increases live birth rate of unexplained recurrent abortion—initial cohort study [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2017, 44(2): 230-235.
- [41] Fu JH. Analysis of the use of cyclosporin A to treat refractory immune recurrent spontaneous abortion [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2015, 42(6): 739-742.
- [42] Information P, Sandimmune(R) oral soft gelatin capsules oral solution intravenous injection solution, cyclosporine oral soft gelatin capsules oral solution intravenous injection solution. Novartis Pharmaceuticals Corporation (per FDA), East Hanover, NJ, 2015.
- [43] Information P, NEORAL(R) oral soft gelatin capsules oral solution, cyclosporine modified oral soft gelatin capsules oral solution. Novartis Pharmaceuticals Corporation (per FDA), East Hanover, NJ, 2023.
- [44] Cockburn I, Krupp P, Monka C. Present experience of Sandimmun in pregnancy [J]. *Transplant Proc*, 1989, 21(4): 3730-3732.
- [45] Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis [J]. *Transplantation*, 2001, 71(8): 1051-1055.
- [46] Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, et al. National transplantation pregnancy registry—outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients [J]. *Transplantation*, 1994, 57(4): 502-506.
- [47] Alami Z, Agier MS, Ahid S, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to azathioprine: a French comparative observational study [J]. *Thérapie*, 2018, 73(3): 199-207.
- [48] Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(23): 2001-2008.
- [49] Gu J, Lin Y, Wang Y. Case report: NUDT15 polymorphism and severe azathioprine-induced myelosuppression in a young Chinese female with systematic lupus erythematosus: a case analysis and literature review [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1001559.
- [50] Chen ZY, Zhu YH, Zhou LY, et al. Association between genetic polymorphisms of metabolic enzymes and azathioprine-induced myelosuppression in 1,419 chinese patients: a retrospective study [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 672769.
- [51] Yang SK, Hong M, Baek J, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(9): 1017-1020.
- [52] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫病专业委员会. 硫唑嘌呤治疗免疫相关性皮肤病专家建议 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(2): 116-121.
- [53] Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(3): 387-391.
- [54] Tenti S, Choleschi S, Guidelli GM, et al. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: how, when and why? a review of the literature [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(3): 226-235.
- [55] Hammarstrom L, Lonnqvist B, Ringden O, et al. Transfer of IgA deficiency to a bone-marrow-grafted patient with aplastic anaemia [J]. *Lancet*, 1985, 1(8432): 778-781.
- [56] Sidiropoulos D, Herrmann U Jr, Morell A, et al. Transplacental passage of intravenous immunoglobulin in the last trimester of pregnancy [J]. *J Pediatr*, 1986, 109(3): 505-508.
- [57] Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1997, 8(11): 1788-1794.
- [58] Cherin P, Marie I, Michallet M, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: a review of evidence [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(1): 71-81.
- [59] Yang L, Wei X, Li Q, et al. Transient positive antimitochondrial M2 in sera of patients with connective tissue diseases after intravenous immunoglobulin infusions [J]. *Rheumatology & Autoimmunity*, 2022, 2(4): 230-236.
- [60] 国家妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员会专家共识编写组. 复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(10): 861-875.
- [61] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会, 中国医师协会循证医学专业委员会. 依诺肝素在急性冠状动脉综合征抗凝治疗的中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(1): 82-87.
- [62] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e419S-e496S.