



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.11.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.11.002

· 综述与讲座 ·

抗磷脂综合征和妊娠丢失的研究进展

刘梦宇 陈春艳 王莉 路思思 刘琳

【摘要】 抗磷脂综合征 (APS) 是一种与血栓形成和妊娠期并发症相关的自身免疫性疾病,严重影响女性的生育能力和心理健康。近年来,对 APS 与妊娠丢失关系的研究取得了显著进展,但仍存在许多未解之谜。本文对 APS 的病理机制、诊断方法和治疗策略等方面进行综述,重点关注了抗磷脂抗体 (aPL) 的类型与特征、免疫系统的异常反应、血栓形成机制及胎盘功能障碍,并探讨了 APS 未来研究方向与可能的挑战,旨在帮助临床医生更全面的理解 APS,以改善 APS 患者的妊娠结局和整体健康状态。

【关键词】 抗磷脂综合征; 妊娠丢失; 血栓形成; 自身免疫性疾病

【中图分类号】 R563.3 **【文献标识码】** A

1983 年, Hughes^[1] 报道了一组特殊患者,其临床主要表现为血栓事件、流产与脑血管事件,实验室检查结果提示狼疮抗凝物 (LA) 阳性,因而首次提出“抗磷脂综合征 (APS)”的概念。经过四十余年的研究和演变,临床对 APS 有越来越多新的认识,诊治理念也随着研究的进展持续更新。APS 是一种系统性自身免疫性疾病,其特征是血管血栓形成和 (或) 妊娠期并发症,并与持续存在的抗磷脂抗体 (aPL) 密切相关^[2]。APS 的临床表现多样,既包括动脉和静脉血栓形成,也包括妊娠丢失、早产、子痫前期等妊娠相关并发症^[3]。其中妊娠丢失是 APS 患者中最常见的并发症之一,严重影响女性的生育能力及身心健康。

一、APS 导致妊娠丢失的病理特征

aPL 持续存在于 APS 患者体内,其类型主要包括抗心磷脂抗体 (aCL)、抗 β_2 -糖蛋白 I 抗体 (a β_2 GP I) 与 LA^[2,4],但其产生的确切诱因尚不清楚。患者体内的 aPL 可通过异常的免疫反应、血液高凝状态促进血栓形成、影响胎盘功能等病理过程影响胚胎体内发育,导致妊娠丢失。

1. 血栓形成: APS 患者中 aPL 促进血栓形成的机制复杂且多样。首先,这些抗体可以直接与 PLT 表面的磷脂结合,激活 PLT 并促进其聚集和释放促凝物质的功能^[6-7]。其次, aPL 还可以与内皮细胞表面的磷脂结合,诱导其表达组织因子,从而启动外源性凝血途

径^[8]。此外, aPL 还可通过激活补体系统,进一步增强凝血反应^[9]。研究表明,补体系统的激活不仅促进了炎症反应,还通过形成膜攻击复合物直接损伤细胞,进一步加剧了血栓形成的风险^[9-11]。aPL 与内源性抗凝系统的干扰、纤溶抑制、补体激活、内皮细胞和 PLT 的活化、中性粒细胞释放中性粒细胞胞外捕获物和内皮蛋白 C 受体的结合等多个机制有关,上述共同作用导致 APS 患者体内的高凝状态,通常被称为“第一击”,需要炎症反应和其他促进血栓形成的条件作为“第二击”,才能引发临床表现^[10,12]。

2. 炎症反应: 在 APS 的病理机制中,免疫系统的异常反应起着至关重要的作用。患者体内的 aPL 通过与内皮细胞、单核细胞和 PLT 表面的磷脂结合蛋白结合,激活上述细胞并引发一系列的炎症反应和凝血过程。De Wolf 等^[13] 和 Stone 等^[14] 在对 LA 阳性患者的胎盘组织进行检查时,不仅发现了血栓形成的迹象,同时也观察到了急性炎症与慢性炎症的特征,尤其是高敏 C 反应蛋白水平明显升高、巨噬细胞数量显著上升。在胚胎成功植入后,对妊娠期模型小鼠施以高剂量的人 aPL IgG,会在其胎盘中激发出剧烈的炎症反应,从而导致人体 IgG 及多种促炎症介质和细胞,如小鼠补体、肿瘤坏死因子 (TNF) 及中性粒细胞等在胎盘中沉积^[15]。此外,补体系统的激活在 APS 的发病机制中也起着重要作用,并且这一途径可能作用于其他重要效应机制的上游。Shamonki 等^[16] 观察到,输注 aPL 的小鼠蜕膜中补体沉积产物增多,且他们的临床研究发现 APS 患者的胎盘中补体沉积量增加。补体缺失或被阻断的小鼠对 aPL 引起的妊娠期并发症具有抵抗

力,而使用具有抗补体作用的肝素治疗小鼠能够预防这些并发症,但使用无抗补体作用的磺达肝癸则没有这种效果^[17]。这些免疫系统的异常反应共同导致了 APS 患者体内的炎症反应和多种临床表现。

3. 胎盘功能障碍:越来越多的证据表明,血栓形成并不是产科 APS(OAPS)的唯一致病机制,aPL 对胎盘或滋养细胞的直接作用并导致其功能障碍也起着重要作用^[18]。研究表明,aβ₂GP I 可以通过与滋养层细胞表面的 β₂GP I 结合,干扰滋养层细胞的存活、成熟、增殖、分化和其他细胞过程,抑制滋养细胞的侵袭和人绒毛膜促性腺激素(HCG)的分泌,诱导这些细胞发生凋亡和功能障碍,从而影响胎盘的发育,引起妊娠失败^[19]。另一方面,aPL 可以通过干扰血管内皮生长因子和胎盘生长因子的产生而阻碍滋养细胞的生长和功能,从而导致流产和妊娠毒血症等产科疾病^[20]。最近研究还发现,aβ₂GP I/人类白细胞抗原-DR 抗体可能通过诱导胎盘蜕膜血管内皮细胞损伤而在 OAPS 中起致病作用^[10]。aPL 还通过活化 Toll 样受体和微小 RNA(miR)-146a-3p 的上调,诱导滋养细胞产生炎症反应^[21]。此外,aPL 还可通过激活补体系统,导致胎盘局部的炎症反应和血栓形成,进一步损害胎盘功能^[22]。这些机制共同作用,导致胎盘血流减少和功能障碍,从而增加妊娠丢失的风险。此外,研究还发现,aPL 可通过调控非编码 RNA 影响滋养层细胞的功能,进一步加剧胎盘功能障碍^[23]。

二、妊娠丢失的临床表现与 OAPS 的诊断

1. 妊娠丢失的类型:妊娠丢失在 APS 患者中表现

为多种形式,包括早期流产、晚期流产、死胎和新生儿死亡等^[2]。APS 患者发生以上妊娠丢失的疾病发生率显著高于普通人群,且其与 aPL 的类型和滴度密切相关^[4]。此外,APS 患者的妊娠丢失还可能伴随其他并发症,如子痫前期、胎盘早剥和胎儿生长受限等^[24]。

2. OAPS 的诊断标准:近年 OAPS 的概念逐渐普及,目前广泛使用的 APS 诊断标准是 2006 年国际血栓止血学会发表的分类标准,即悉尼标准^[25]。2020 年中华医学会围产医学分会发布了《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》^[26],该共识沿用了悉尼标准,即诊断 OAPS 须同时具备至少 1 项临床标准和至少 1 项实验室检查标准。由于该标准诊断指标要求较严格,中华围产学会还提出了典型 OAPS 和非典型 OAPS 的概念,见表 1^[26]。

三、治疗策略与管理

产前护理的目标是监测妊娠期血栓形成、预防流产、监测子痫前期特征和胎儿生长情况。女性 APS 患者需要在妊娠前、妊娠期间和产后进行密切监测并进行有针对性的治疗。产科医生、风湿病学专家和血液病学专家组成的多学科团队应密切监测孕产妇和胎儿的健康。

1. 抗凝治疗的现状:妊娠期间,女性的生理变化使得血栓形成的风险增加,其高风险因素包括 aPL 阳性。因此抗凝治疗是 APS 患者产前管理的基石,患者需被密切监测并接受有效的预防和治疗以降低静脉血栓形成的风险。低分子量肝素(LMWH)和低剂量阿司匹林(LDA)联用是目前最常用的治疗方案,特别是在妊娠

表 1 产科 APS 的分类标准

分类	临床表现	实验室检查
典型 OAPS ^a	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) 妊娠 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) 妊娠 34 周之前因子痫或重度子痫前期或严重的胎盘功能不全 ^b 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) 妊娠 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 具有 APS 中的临床表现	1. 血浆中 LA 2 次检测均阳性,检测时间间隔≥12 周 2. 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测到血清中的中高滴度 IgG/IgM 型 aCL (1) IgG 型 aCL > 40 GPL(1 GPL 即 1 μg/ml 纯化的 IgG 型 aCL 结合抗原的活性); (2) IgM 型 aCL > 40 MPL(1 MPL 即 1 μg/ml 纯化的 IgM 型 aCL 结合抗原的活性),或滴度 > 第 99 百分位数; (3) 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 aβ ₂ GPI。滴度 > 第 99 百分位数,至少间隔 12 周发现 2 次
	非典型 OAPS ^c	不典型的实验室检查 1. 2 次 aPLs 阳性,但检测时间间隔 < 12 周; 2. IgG/IgM 型 aCL 和(或) aβ ₂ GP I 为 20 ~ 39 GPL/MPL,或滴度为第 95 ~ 99 百分位数 具有 APS 中的实验室标准
非典型 OAPS ^c 不典型的临床表现		
1. 连续 2 次不明原因流产; 2. 3 次及以上非连续不明原因流产; 3. 晚发型子痫前期; 4. 胎盘血肿、胎盘早剥、晚期早产		

注:^a:至少 1 项病理妊娠的临床标准和 1 项实验室标准的 APS;^b: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;^c:包括具有 APS 中的临床表现与不典型的实验室检查与不典型的临床表现与 APS 中的实验室标准 2 类

期间^[2]。其联合使用已被证明可以显著降低妊娠丢失的风险,并改善妊娠结局^[3]。然而对某些难治性患者,常规抗凝治疗可能不足以预防血栓形成和妊娠期并发症,在这些情况下,可能需要添加其他药物,如羟氯喹(HCQ)和低剂量泼尼松。此外,直接口服抗凝剂(如利伐沙班)在某些情况下也显示出潜力,但其在 APS 患者中的应用仍需进一步研究^[27]。总体而言,抗凝治疗在 APS 患者产前管理中起着至关重要的作用,但需要根据个体情况进行调整和优化。

2. 免疫抑制剂的应用:免疫抑制剂在 APS 治疗中的应用主要集中在难治性患者和伴有其他自身免疫性疾病的患者中。HCQ 是一种常用的免疫调节剂,已被证明在减少血栓形成和改善妊娠结局方面具有显著效果^[4]。一些研究发现,HCQ 治疗可以通过减少 aPL 与滋养细胞的结合、抗 PLT、减少炎症反应等来降低流产率,延长妊娠持续时间,并降低妊娠期并发症的发生^[28]。此外,低剂量泼尼松也被用于治疗难治性 OAPS,其在减少妊娠丢失方面显示出一定的疗效^[29]。皮质类固醇是最早与 LMWH 联用治疗复发性妊娠丢失的药物,可通过不同免疫途径发挥作用。Bramham 等^[30]对一组难治性 OAPS 患者进行的研究结果发现,其在使用 LDA 和预防性肝素的基础上接受早期小剂量泼尼松治疗可显著提升活产率。对极端患者[如灾难性 APS(CAPS)],可能需要使用更强效的免疫抑制剂,如 B 细胞清除疗法(包括利妥昔单抗和环磷酰胺)或补体抑制疗法(包括依库珠单抗)^[31]。此外,研究发现预防性静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗、TNF- α 受体阻滞剂治疗、血浆置换甚至脾脏切除术等治疗同样取得了良好的疗效^[32-36]。这些药物通过抑制免疫系统的过度反应,减少炎症反应和血栓形成并改善胎盘血管不良情况,从而改善患者的妊娠结局和预后。

3. 妊娠期间的监测与护理:妊娠期间对 APS 患者的监测和护理至关重要。首先,建议所有已知患有 APS 的女性进行妊娠前咨询。妊娠风险的多样性取决于患者的产科病史和血栓病史。对于既往有血栓或不良妊娠相关事件的患者,最好对 aPL 进行评估。在妊娠前咨询中,需要了解是否有妊娠期并发症和(或)血栓事件、非标准表现以及其他相关自身免疫性疾病史。应鼓励女性戒烟和减少(停止)饮酒。定期的产前检查和实验室监测是管理 APS 妊娠的关键^[3]。这些检查包括血液凝固功能、aPL 水平以及胎儿生长和发育的监测。此外,超声检查和胎儿心率监测也是评估胎盘功能和胎儿健康的重要手段^[4]。在治疗方面,LDA 和 LMWH 的联合使用仍然是标准护理方案。对于高风险患者,可能需要添加 HCQ 或低剂量泼尼松^[29]。

此外,Agmon-Levin 等^[37]发现维生素 D 可以通过抑制内皮细胞发挥抗血栓作用。同样,他汀类药物具有多向抗炎和免疫调节特性,联合使用 LMWH、LDA 和普伐他汀可显著改善 OAPS 女性和小鼠的胎盘血流动力学以及孕产妇和新生儿预后^[38]。

四、未来的研究方向与挑战

1. 新型生物标志物的探索:在 APS 与妊娠丢失的研究中,寻找新型生物标志物是一个重要的研究方向。现有的生物标志物如 aCL 和 a β_2 GP I 等虽然在诊断中起到了关键作用,但其敏感性和特异性仍有待提高。近年来,研究者们开始关注其他潜在的生物标志物,如 aPI 和抗磷脂酰丝氨酸抗体,这些标志物可能在早期诊断和风险评估中发挥更大的作用^[39]。此外,基于高通量测序、蛋白质组学和代谢组学的研究也为发现新的生物标志物提供了新思路,这些技术可以帮助识别与 APS 相关的特定基因、蛋白质和代谢物,从而提高诊断的准确性和早期干预的可能性^[40-42]。

2. 个体化治疗的前景:个体化治疗是未来 APS 管理的重要方向之一。由于 APS 患者的临床表现和病理机制存在显著异质性,传统的“一刀切”治疗方法往往难以达到最佳效果。通过深入研究 APS 的分子机制和患者的基因特征,个体化治疗可以根据每位患者的具体情况制定最适合的治疗方案。例如,基于患者特定抗体谱和基因表达特征的治疗策略,可以更有效地预防妊娠丢失和其他并发症^[43]。此外,个体化治疗还可以减少不必要的药物使用,降低治疗成本和不良反应,提高患者的生活质量。

3. APS 与其他妊娠相关疾病的关联研究:APS 不仅与妊娠丢失密切相关,还可能与其他妊娠相关疾病如先兆子痫、子痫前期、子痫、HELLP 综合征、胎盘早剥、胎盘功能不全和胎儿生长受限、早产和产后心肺综合征等孕产妇并发症密切相关^[44]。在一项欧洲的研究中,研究人员分析了 1 000 例 APS 患者的临床特征,发现在 590 例妊娠期女性中,先兆子痫的发病率为 9.5%、子痫为 4.4%、胎盘早剥为 2.0%、产后心肺综合征为 0.5%^[44]。未来的研究应进一步探讨 APS 与这些妊娠相关疾病之间的关系,以便更全面地理解其病理机制,并开发出更有效的预防和治疗策略。此外,跨学科的研究方法,如结合免疫学、遗传学和生物信息学等多种学科的研究,也将有助于揭示这些复杂疾病的内在联系。

五、总结

APS 是一种血栓-炎症性自身免疫性疾病,其中自

身抗体识别细胞表面磷脂和磷脂结合蛋白,导致增加血栓事件、妊娠问题和其他自身免疫或炎症并发症的风险。APS 对妊娠丢失影响深远,早期诊断与个体化治疗是改善患者妊娠结局的关键。未来的研究应致力于解决现有诊断和治疗的不足,探索新的生物标志物和治疗策略,以全面提升 APS 患者的妊娠结局和整体健康状态。作为临床医生和研究人员,我们需要保持高度关注,不断推进这一领域的科学研究与临床应用,为 APS 患者带来更好的生活质量和生育希望。

参 考 文 献

- [1] Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant[J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1983, 287(6399): 1088-1089.
- [2] Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, et al. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review[J]. J Clin Med, 2022, 11(3): 675.
- [3] Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management[J]. Bmj, 2023, 380: e069717.
- [4] D'ippolito S, Barbaro G, Paciullo C, et al. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: New and Old Pathogenetic Mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3159.
- [5] Parsi M, Rai M, Swaab R. A Rare Case of Catastrophic Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Case Report and Review of Traditional Cardiovascular Risk Factors Implicated in Disease Occurrence[J]. Cureus, 2020, 12(3): e7221.
- [6] Favaloro EJ, Pasalic L, Selby R. Testing for the lupus anticoagulant: the good, the bad, and the ugly[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2024, 8(3): 102385.
- [7] Królik M, Wrzeźniak M, Jezela-Stanek A. Possible effect of the HLA-DQ2/DQ8 polymorphism on autoimmune parameters and lymphocyte subpopulation in recurrent pregnancy losses[J]. J Reprod Immunol, 2022, 149: 103467. (Y)
- [8] Suardi S, Croce J, Colato C, et al. Skin erythematous migrant lesions consistent with histologically confirmed dermal arteriolar thrombosis connected to APS[J]. Lupus, 2024, 33(5): 532-535.
- [9] Arachchillage DRJ, Pericleous C. Evolution of Antiphospholipid Syndrome[J]. Semin Thromb Hemost, 2023, 49(3): 295-304.
- [10] Killian M, Van Mens T E. Risk of Thrombosis, Pregnancy Morbidity or Death in Antiphospholipid Syndrome[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 852777.
- [11] Hubben A, Mcrae KR. How to diagnose and manage antiphospholipid syndrome[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2023, 2023(1): 606-613.
- [12] Mayer-Pickel K, Nanda M, Gajic M, et al. Preeclampsia and the Antiphospholipid Syndrome[J]. Biomedicine, 2023, 11(8): 2298.
- [13] De Wolf F, Carreras LO, Moerman P, et al. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant[J]. Am J Obstet Gynecol, 1982, 142(7): 829-834.
- [14] Stone S, Pijnenborg R, Vercruysee L, et al. The placental bed in pregnancies complicated by primary antiphospholipid syndrome[J]. Placenta, 2006, 27(4-5): 457-467.
- [15] Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, et al. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 213(4 Suppl): S53-S69.
- [16] Shamonki JM, Salmon JE, Hyjek E, et al. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 196(2): 167, e1-e5.
- [17] Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation[J]. Nat Med, 2004, 10(11): 1222-1226.
- [18] Zuo Y, Shi H, Li C, et al. Antiphospholipid syndrome: a clinical perspective[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(8): 929-940.
- [19] Rosina S, Chighizola CB, Ravelli A, et al. Pediatric Antiphospholipid Syndrome: from Pathogenesis to Clinical Management[J]. Curr Rheumatol Rep, 2021, 23(2): 10.
- [20] Carroll TY, Mulla MJ, Han CS, et al. Modulation of trophoblast angiogenic factor secretion by antiphospholipid antibodies is not reversed by heparin[J]. Am J Reprod Immunol, 2011, 66(4): 286-296.
- [21] Gysler SM, Mulla MJ, Guerra M, et al. Antiphospholipid antibody-induced miR-146a-3p drives trophoblast interleukin-8 secretion through activation of Toll-like receptor 8[J]. Mol Hum Reprod, 2016, 22(7): 465-474.
- [22] Kaneko K, Ozawa N, Murashima A. Obstetric anti-phospholipid syndrome: from pathogenesis to treatment[J]. Immunol Med, 2022, 45(2): 79-93.
- [23] Lv Q, Wang Y, Tian W, et al. Exosomal miR-146a-5p derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells can alleviate antiphospholipid antibody-induced trophoblast injury and placental dysfunction by regulating the TRAF6/NF- κ B axis[J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 419.
- [24] Duan H, Li X, Liu C, et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with antiphospholipid antibody positivity and prior pregnancy losses: A retrospective study[J]. J Reprod Immunol, 2020, 141: 103171.
- [25] 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.
- [26] 中华医学学会围产医学分会. 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.
- [27] Arora S, Nair S, Prabhu R, et al. Role of Direct Oral Anticoagulation Agents as Thromboprophylaxis in Antiphospholipid Syndrome[J]. Cureus, 2021, 13(10): e19009.
- [28] Dos Reis Neto ET, Kakehasi AM, De Medeiros Pinheiro M, et al. Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases[J]. Adv Rheumatol, 2020, 60(1): 32.
- [29] Riancho-Zarrabeitia L, Lopez-Marin L, Cacho PM, et al. Treatment with low-dose prednisone in refractory obstetric antiphospholipid syndrome: A retrospective cohort study and Meta-analysis[J]. Lupus, 2022, 31(7): 808-819.
- [30] Ruffatti A, Tonello M, Favaro M, et al. The efficacy and safety of second-line treatments of refractory and/or high risk pregnant antiphospholipid syndrome patients. A systematic literature review analyzing 313 pregnancies[J]. Semin Arthritis Rheum, 2021, 51(1): 28-35.
- [31] Frederick R, Zolio L, Romas E, et al. Eculizumab therapy and complement regulation in a case of resistant catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. BMJ Case Rep, 2024, 17(3): e254449.
- [32] 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.
- [33] Chatzantoni K, Mouzaki A. Anti-TNF-alpha antibody therapies in autoimmune diseases[J]. Curr Top Med Chem, 2006, 6(16): 1707-1714.
- [34] Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Llurba E, et al. Treatment of refractory poor aPL-related obstetric outcomes with TNF-alpha blockers: Maternal-fetal outcomes in a series of 18 cases[J]. Semin Arthritis Rheum, 2019, 49(2): 314-318.
- [35] 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): 1296-304.
- [36] Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases[J]. Int Immunol, 2017, 29(11): 491-498.
- [37] Agmon-Levin N, Blank M, Zandman-Goddard G, et al. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(1): 145-150.
- [38] Lefkou E, Varoudi K, Pombo J, et al. Triple therapy with pravastatin, low molecular weight heparin and low dose aspirin improves placental haemodynamics and pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome in mice and women through a nitric oxide-dependent mechanism[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 182: 114217.
- [39] Ferreira C, Viana SD, Reis F. Gut Microbiota Dysbiosis-Immune Hyper-response-Inflammation Triad in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Impact of Pharmacological and Nutritional Approaches[J]. Microorganisms, 2020, 8(10): 1514.
- [40] Liang Y, Meng Z, Chen Y, et al. A Data Fusion Orientation Algorithm Based on the Weighted Histogram Statistics for Vector Hydrophone Vertical Array[J]. Sensors (Basel), 2020, 20(19): 5619.
- [41] Liu Q, Yang S, Tan Y, et al. High-throughput sequencing technology facilitates the discovery of novel biomarkers for antiphospholipid syndrome[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1128245.
- [42] Anunciación-Llunell A, Miró-Mur F, Esteve-Valverde E, et al. Proteomics and enriched biological processes in Antiphospholipid syndrome: A systematic review[J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(12): 102982.
- [43] 刘琪, 杨硕, 崔丽艳. 高通量测序在抗磷脂综合征中应用的新进展[J]. 中华预防医学杂志, 2023, 57(5): 766-770.
- [44] Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(4): 1019-1027.

(收稿日期: 2024-10-20)

(本文编辑: 李昊阳)