

自身抗体与不良妊娠结局的研究进展

马兰仙, 胡万芹*

昆明医科大学第二附属医院产科, 云南 昆明

收稿日期: 2025年3月24日; 录用日期: 2025年4月19日; 发布日期: 2025年4月27日

摘要

自身抗体异常好发于育龄期女性, 自身抗体异常可增加不良妊娠结局事件风险, 本文就自身抗体的概述、自身抗体与不良妊娠的关系、自身抗体与不良妊娠的发病机制、孕期的管理及临床干预等方面的研究现状综述。

关键词

自身抗体, 不良妊娠结局, 治疗

Research Progress of Autoantibodies and Adverse Pregnancy Outcomes

Lanxian Ma, Wanqin Hu*

Department of Obstetrics, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Mar. 24th, 2025; accepted: Apr. 19th, 2025; published: Apr. 27th, 2025

Abstract

Abnormal autoantibodies are more common in women of childbearing age, and abnormal autoantibodies can increase the risk of adverse pregnancy outcomes. This article reviews the current research status of autoantibodies, the relationship between autoantibodies and adverse pregnancy, the pathogenesis of autoantibodies and adverse pregnancy, the management of pregnancy and clinical intervention.

Keywords

Autoantibody, Adverse Pregnancy Outcomes, Heal

*通讯作者。



1. 概述

自身抗体是针对自身抗原所产生的特异性抗体,在多种自身免疫性疾病中扮演着至关重要的角色。值得注意的是,育龄期女性恰是自身免疫性疾病的主要罹患群体,故而自身抗体与妊娠结局之间的关联备受瞩目。有研究表明,孕妇体内的自身免疫性抗体异常与不良妊娠结局密切相关,如反复流产、死胎、早产、妊高征等[1]。上述发现不仅揭示了自身抗体在妊娠过程中的潜在影响,更为深入理解自身免疫与生殖健康之间的关系提供了重要线索。

2. 自身抗体与不良妊娠结局的关联

2.1. 抗核抗体

抗核抗体(Antinuclear Antibody, ANA)是细胞核内蛋白、DNA 及 RNA 产生的一种自身抗体。ANA 抗体多与自身免疫性疾病密切相关,这也与不良妊娠结局有关[2],有报道指出,ANA 在不良妊娠结局孕妇中 ANA 阳性率可达 57% [3]。ANA 可从多个方面影响妊娠结局:(1) 抗体可破坏免疫耐受机制,有研究表明 ANA 可介导炎症反应产生的细胞因子(如肿瘤坏死因子- α 、 α 干扰素),可激活母胎界面自然杀伤细胞,从而破坏了母胎免疫耐受机制,导致胚胎丢失[4]。(2) ANA 会阻碍子宫内膜的发育影响胚胎的着床核发育导致妊娠丢失[5]-[7],但其明确的机制还需经进一步研究。(3) 抗核抗体与相应抗原结合后,形成免疫复合物,这些复合物沉积于器官与血管之中,致使绒毛内部或大部分血管壁增厚,管腔狭窄,血管内血栓形成,甚者管腔闭塞。此种病理变化进而引发胎盘功能不全,胚胎发育障碍,最终导致妊娠丢失[8] [9]。此外,诸多研究已明确证实,抗核抗体(ANA)阳性对复发性流产(RSA)患者的妊娠结局产生显著影响,AANA 阳性患者的流产率显著高于阴性患者[10] [11]。低滴度的 ANA 在健康女性中颇为常见,而高滴度($\geq 1:100$)的 ANA 则多与自身免疫性疾病紧密相关[12]。有研究表示,合并不同类型自身抗体的复发性流产患者体内免疫功能发生紊乱,主要与细胞因子水平异常以及 CD4+/CD8+比值失衡相[13]。在正常妊娠中,CD4+/CD8+比值一直处于动态平衡体内 CD4+ T 细胞与 CD8+ T 细胞由于此消彼长的动态变化。既往研究显示,CD4+T 细胞、CD4+/CD8+比值介导的免疫应答水平较强,易导致复发性流产[14]。Men 等[15]研究也显示了 ANA 抗体滴度与 CD4+/CD8+比值的相关性,CD4+/CD8+比值和免疫应答随着 ANA 滴度的增加而降低。上述发现凸显了 ANA 在评估妊娠风险中的重要性。

2.2. 抗磷脂抗体

抗磷脂抗体(ACA)一种酸性磷脂类抗体,具有强烈的凝血活性,抗磷脂抗体包括抗心磷脂抗体(aCL)和抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗体(anti- $\beta 2$ GPI)。抗磷脂抗体导致不良妊娠事件发生的机制:(1) 抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗体通过电荷作用和结合细胞表面的 $\beta 2$ 糖蛋白,激活内皮细胞,上调血清组织因子和血栓素引起微血栓形成导致局部炎症,影响胚胎吸收或胎儿生长受限;降低滋养细胞的侵袭能力和人绒毛膜促性腺激素的分泌,减少滋养层细胞的生产,影响子宫对胚胎的接受导致胚胎植入不良[16] [17]。(2) 抗磷脂抗体与负电荷的心磷脂结合,使前列腺素的生成减少,并活化血小板,释放出血栓素 A2。当血栓素 A2 受到血小板的作用凝聚,致使胎盘形成多处血栓、梗死和螺旋动脉血管病变,从而影响造成胎盘功能,进而影响胎儿的血液供应,增加流产、早产、胎儿生长受限和血栓形成的风险[18] [19]。(3) 能够阻碍组织

纤维蛋白纤溶酶原激活剂的释放, 这一作用进而干扰羊膜组织的正常生长发育过程, 并削弱胚胎生长内环境的稳定性[20]。

膜联蛋白 A5 (annexin A5, AnxA5) 是一种胎盘抗凝蛋白, 在维持母血通过胎盘循环中起到调节作用。正常状态下 AnxA5 结合于磷脂酰丝氨酸(PS)表面, 抑制血管内皮表面促凝物形成, 而 ACA 与 $\beta 2$ -GPI 蛋白分子中的特异性表位结合, 破坏 AnxA5 的抗凝作用, 使 PS 暴露, 促进血栓形成[21]。研究表明 TNF- α 在抗磷脂抗体持续阳性患者血栓事件的发病机制中起着重要作用, 与对照组相比, 原发性或继发性抗磷脂综合征患者中 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 和 VCAM-1 的水平显著升高[22], 导致不良妊娠结局的发生。

2.3. 抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体

抗 SS-A、抗 SS-B 属于 IgG 类自身抗体, 可通过胎盘进入胎儿血液循环。其导致不良妊娠结局的机制: (1) 累及胎儿心脏; 抗体可能对胎儿造成短暂或永久性的心脏病变, 主要表现为先天性房室传导阻滞、心内膜弹性纤维增生症、扩张性心肌病、心脏瓣膜病等[23]-[26]。孕期孕妇血清中检测到高滴度的抗 SS-A 抗体会导致新生儿不良事件发生的概率升高[27], 有研究表示高滴度抗 SSA 抗体是胎儿先天性房室传导阻滞的独立危险因素[28]。(2) 抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体可通过胎盘介导炎症反应导致胎盘血管病变和胎盘功能障碍, 进而需要胎儿的吸收和生长发育, 增加胎儿生长发育受限的风险[27]。此外, ANA 阳性合并抗 SSA 抗体阳会导致早产、低出生体重儿发生率更高, 抗 SSA 是发生早产、出生低体重儿的独立危险因素[29]。孕前抗 SSA、SSB 抗体阳性和妊娠期首次发现抗体阳性的孕妇, 经风湿免疫科综合治疗后, 可改善新生儿的预后[27]。

2.4. LA 抗体

LA 是一种针对磷脂的病理性循环抗凝物质, 其可在机体内自然产生、也可以因自身免疫系统异常而产生的自身免疫球蛋白, 与内皮细胞的磷脂相结合, 促进血栓形成[2]。LA 可干扰蛋白 C 系统反应, 可能导致获得性活化的蛋白 C 抵抗, 影响水解、灭活 Fva, 增加凝血酶原酶复合物、凝血酶的生成, 导致微血栓的形成, 从而影响妊娠结局[30]。

2.5. 其他的自身抗体

其余的 nRNP/Sm、抗 Sm、抗 ds-DNA, 抗 Ro52 等属于抗可提取性核抗原(Extractable Nuclear Antigen, ENA)谱考虑与不良妊娠有关, 但其致病机制目前不明朗。目前认为它们的存在预示着机体存在着以免疫激活为特征的自身免疫过程, 易促进免疫复合物沉着于蜕膜血管的表面, 使蜕膜血管受到损伤, 不利于早期胎盘发育, 导致流产[31]。

3. 治疗药物

免疫抑制剂: 针对多项自身抗体异常且临床症状显著的患者, 在孕期应根据自身抗体检测结果及疾病进展的需要, 审慎考虑加用诸如硫唑嘌呤、环孢素或他克莫司等免疫抑制剂。这些免疫抑制剂不仅能有效控制免疫异常, 而且在孕期和哺乳期均展现出良好的安全性[32]。

糖皮质激素: 糖皮质激素具有强大的抗炎作用, 能够有效抑制多种类型的炎症反应, 涵盖感染性、免疫性以及无菌性炎症等。相关研究表明, 受孕前使用皮质激素是预测胎儿先天性心脏房室传导阻滞的独立危险因素。然而, 在受孕后至妊娠 16 周之前, 使用一定剂量(泼尼松龙的等效剂量 $\geq 10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)的皮质激素是预防胎儿先天性房室传导阻滞的独立保护性因素。皮质激素在妊娠不同时期对胎儿心脏发育的复杂影响, 更为临床上在特定情况下合理使用皮质激素以预防胎儿先天性心脏阻滞提供了重要依据, 指导孕前用药起到关键作用[33]。

阿司匹林: 阿司匹林兼具抗炎与抗栓双重功效, 其通过环氧化酶-2 的乙酰化途径, 诱导花生四烯酸触发脂蛋白的生成。花生四烯酸触发脂蛋白不仅发挥抗炎作用, 还兼具抗氧化剂与免疫调节剂的效能, 同时抑制血栓素 A₂ 的合成, 进而有效阻止血小板聚集, 发挥卓越的抗血栓作用[34]。多项研究[35] [36] 明确指出, 小剂量阿司匹林(75~100 mg/d)对复发性流产患者展现出优异的临床效果。它能够抑制妊娠期免疫异常患者的高凝状态, 优化胚胎组织的血氧供应, 确保胎儿安全, 并显著降低流产风险[37]。

羟氯喹: 羟氯喹凭借其抗炎、抑制免疫反应亢进、调节免疫反应、阻断炎症因子合成及抑制补体相关抗原抗体反应的卓越效能, 通过精细的免疫调节机制及其他多重作用途径, 有效发挥抗风湿作用。其药性温和, 不良反应较少, 因不良反应而停药的发生率低, 对妊娠期妇女、胎儿及新生儿均展现出极佳的安全性[38], 适宜长期使用。然而, 羟氯喹的药效发挥需时较长, 通常在服药 3~4 个月后才能达到高峰。鉴于这一特性, 建议免疫异常患者在备孕期间即开始口服羟氯喹, 以确保在孕早期药物浓度已达最佳疗效水平。研究表明, 羟氯喹能够显著降低 20% 的未分化结缔组织病进展为明确风湿免疫病的风险, 并延缓病程进展[39]。此外, 羟氯喹还具有抑制血小板凝集的作用, 能够解聚由二磷酸腺苷诱导的凝集现象, 减少或阻断血浆粘滞度的增加; 对于抗心磷脂抗体阳性的患者, 它能减少血栓形成风险, 并通过缩小血栓大小来降低致命性肺栓塞的发生率。这些综合作用不仅提高了活产率, 还有效降低了不良妊娠事件的发生[40] [41]。羟氯喹的多重效能和安全性使其成为管理妊娠期间免疫相关疾病的有效工具, 体现了精准医疗在优化妊娠结局中的关键价值。

低分子肝素: 低分子肝素作为一种大分子抗凝血剂, 其在注射治疗后不会穿透胎盘屏障进入胎盘, 因此具备较高的药物安全性[42]。研究进一步表明, 低分子肝素能够显著提升滋养细胞的分化与入侵能力, 这一作用机制与患者子宫内膜上皮细胞的互动以及孕囊的植入、黏附过程密切相关[43]。

联合治疗: 低分子肝素联合阿司匹林治疗复发性流产效果理想, 能够改善产妇的妊娠结局, 而且不会增加治疗期间出现的不良反应, 具有较高的安全性[44]; 羟氯喹联合泼尼松可以促进足月妊娠, 降低终止妊娠和早产的风险, 且不增加不良反应[45]。研究表明免疫异常患者孕期每日应用糖皮质激素 + 羟氯喹 + 低剂量阿司匹林 + 预防剂量低分子肝素方案后有效提升活产率和显著减少了其他不良妊娠事件的发生[46]。

4. 孕期管理

因自身抗体异常无明显风湿免疫疾病症状导致患者及医师对其重视度不够, 加之目前对于自身抗体的筛查力度不足, 目前孕前及孕早期对自身抗体的筛查普及度不高, 大多数患者是在发生不良妊娠结局事件后或孕期出现严重症状才完善检查, 导致不良妊娠事件发生的概率升高, 母婴安全得不到保障。因此, 孕前自身抗体阳性的筛查, 孕前应进行全面评估, 包括抗体滴度、疾病活动度等, 以制定个体化的妊娠管理方案。此外我们还应加强对于自身抗体异常对妊娠的影响, 增强患者对抗体筛查的积极性及孕期合理治疗方案的配合度。除了医学干预心理和社会支持也不可或缺。

5. 总结

自身抗体与不良妊娠结局发病机制还尚未完全明确, 但目前研究认为自身抗体异常与不良妊娠结局存在关联, 其机制可能涉及免疫介导的胎盘损伤、影响子宫内膜容受性以及干扰卵子和胚胎发育等。此外, 自身抗体异常患者可能存在免疫失衡和血管损伤, 导致子宫动脉阻力增加, 抑制胎盘发育和重塑, 显著增加了流产、子痫前期等不良妊娠的风险已达成共识。自身抗体异常需要多学科医师共同关注, 临床实践中, 应重视自身抗体的检测和管理, 需要积极的完善自身抗体的检测, 以便于针对患者的病史及自身抗体情况开展对孕期的管理及临床干预, 通过早期的识别、孕期管理、孕期合理使用药物、多学科

协作和个体化治疗,降低不良妊娠结局的发生风险。未来的研究应进一步探索自身抗体导致不良妊娠结局的具体机制,并开发更有效的干预措施,以改善自身抗体阳性患者的妊娠结局。

参考文献

- [1] 夏勇, 吴宗华, 林丽英, 等. 常见自身抗体与不良妊娠的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 263-264.
- [2] 陈晓辉, 崔丽艳. 抗磷脂抗体谱与病理妊娠[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(12): 922-927.
- [3] 余倩, 王露, 王文, 等. 不良妊娠结局的危险因素及血清中抗核抗体和抗心磷脂抗体检测的临床意义[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(3): 454-458.
- [4] Zhao, X., Jiang, Y., Wang, L., Li, Z., Li, Q. and Feng, X. (2018) Advances in Understanding the Immune Imbalance between T-Lymphocyte Subsets and NK Cells in Recurrent Spontaneous Abortion. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, **78**, 677-683. <https://doi.org/10.1055/a-0634-1813>
- [5] 蒋元华, 毛文琪, 曾梅芳, 等. 抗核抗体与体外受精-胚胎移植临床结局的相关性分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(4): 33-36.
- [6] 赵捷, 李小雪, 葛逸盟, 等. 反复着床失败患者预防性免疫治疗后妊娠结局评估[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(23): 2893-2899.
- [7] 何媛. 复发性流产患者抗心磷脂抗体、抗 β_2 糖蛋白 I 抗体、抗核抗体表达及意义[J]. 江西医药, 2020, 55(7): 926-927.
- [8] 张红卫, 陈国强, 陈蔚瑜, 等. 系统性红斑狼疮对妊娠结局影响的病例对照研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2006, 10(5): 293-296.
- [9] 张铭明, 张锐, 徐建华, 等. 三种方法检测抗双链 DNA 抗体的比较及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(5): 411-413.
- [10] 宋园园, 孙秀芹. 抗核抗体与复发性流产的研究进展[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(8): 193-195.
- [11] Ticconi, C., Inversetti, A., Logruosso, E., Ghio, M., Casadei, L., Selmi, C., *et al.* (2023) Antinuclear Antibodies Positivity in Women in Reproductive Age: From Infertility to Adverse Obstetrical Outcomes—A Meta-Analysis. *Journal of Reproductive Immunology*, **155**, Article 103794. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103794>
- [12] Liu, T., Guo, X., Liao, Y., Liu, Y., Zhu, Y. and Chen, X. (2022) Correlation between the Presence of Antinuclear Antibodies and Recurrent Pregnancy Loss: A Mini Review. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 873286. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873286>
- [13] 吴昕雨, 刘道彦, 王真真, 等. 自身抗体阳性复发性流产患者外周血淋巴细胞亚群及细胞因子水平的研究[J]. 生殖医学杂志 2024, 10(33): 1332-1339.
- [14] 杨攀玉, 曲婷, 曾莉, 等. 外周血 TBNK 淋巴细胞亚群和血清 Th1/Th2 细胞因子与不明原因复发性流产的相关性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(6): 729-736.
- [15] Men, K., Chen, Y., Zhang, J. and Wei, D. (2019) The Evaluation of Cellular Immune Function in Elderly Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **34**, 932-937. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.224>
- [16] Di Simone, N., Meroni, P.L., Del Papa, N., Raschi, E., Caliandro, D., De Carolis, S., *et al.* (2000) Antiphospholipid Antibodies Affect Trophoblast Gonadotropin Secretion and Invasiveness by Binding Directly and through Adhered B2-Glycoprotein I. *Arthritis & Rheumatism*, **43**, 140-150. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200001\)43:1<140::aid-anr18>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200001)43:1<140::aid-anr18>3.0.co;2-p)
- [17] 陈芳, 方杰, 王婷, 等. 稽留流产患者抗心磷脂抗体和抗 β_2 糖蛋白 I 抗体的检测及临床意义[J]. 中国综合临床, 2016, 32(4): 304-307
- [18] 郭宏霞, 杨孜. 自身免疫性疾病与病理妊娠[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(6): 489-492.
- [19] Brosens, J.J., Pijnenborg, R. and Brosens, I.A. (2010) Assessment on Immunity Factors and Anti-Immunity Treat Effect of Recurrent Spontaneous Abortion. *Maternal and Child Health Care of China*, **25**, 1118-1119.
- [20] Gezer, S. (2003) Antiphospholipid Syndrome. *Disease-a-Month*, **49**, 696-741. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2003.10.001>
- [21] Wolgast, L.R., Arslan, A.A., Wu, X.-, Beyda, J.N., Pengo, V. and Rand, J.H. (2017) Reduction of Annexin A5 Anticoagulant Ratio Identifies Antiphospholipid Antibody-Positive Patients with Adverse Clinical Outcomes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **15**, 1412-1421. <https://doi.org/10.1111/jth.13699>

- [22] Abd-Elmawla, M.A., Elsabagh, Y.A. and Aborehab, N.M. (2023) Association of XIST/miRNA155/Gab2/TAK1 Cascade with the Pathogenesis of Anti-Phospholipid Syndrome and Its Effect on Cell Adhesion Molecules and Inflammatory Mediators. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 18790. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45214-z>
- [23] 李珊, 李明, 张旭. 19 例新生儿红斑狼疮的心血管表现[J]. 广州医药, 2022, 53(6): 48-51.
- [24] Julkunen, H. and Eronen, M. (2001) Long-Term Outcome of Mothers of Children with Isolated Heart Block in Finland. *Arthritis & Rheumatism*, **44**, 647-652. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200103\)44:3<647::aid-anr113>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200103)44:3<647::aid-anr113>3.0.co;2-j)
- [25] Izmirly, P.M., Saxena, A., Kim, M.Y., Wang, D., Sahl, S.K., Llanos, C., *et al.* (2011) Maternal and Fetal Factors Associated with Mortality and Morbidity in a Multi-Racial/Ethnic Registry of Anti-SSA/Ro-Associated Cardiac Neonatal Lupus. *Circulation*, **124**, 1927-1935. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.033894>
- [26] Saxena, A., Izmirly, P.M., Bomar, R.P., Golpanian, R.S., Friedman, D.M., Eisenberg, R., *et al.* (2020) Factors Associated with Long-Term Cardiac Dysfunction in Neonatal Lupus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 217-224. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215900>
- [27] 张梦莹, 孙笑. 抗 Ro/SSA、抗 La/SSB 抗体阳性孕妇的新生儿结局分析[J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(11): 804-810.
- [28] Tsuboi, H., Sumida, T., Noma, H., Yamagishi, K., Anami, A., Fukushima, K., *et al.* (2015) Maternal Predictive Factors for Fetal Congenital Heart Block in Pregnant Mothers Positive for Anti-SS-A Antibodies. *Modern Rheumatology*, **26**, 569-575. <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1106661>
- [29] 陈洁. 抗 SSA 抗体对抗核抗体阳性孕妇妊娠影响及相关因素分析[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2022.
- [30] 徐勇, 霍梅. 正常妊娠妇女血中活化的蛋白 c 抵抗、狼疮样抗凝物质与血栓前状态分子标志物测定[J]. 中国检验医学与临床, 2000, 1(4): 164-165.
- [31] 王筱. ACA 联合 ANA 及 ENA 测定在复发性流产诊断中的价值[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2017.
- [32] 李常虹, 刘湘源. 妊娠期及哺乳期使用抗风湿病药物的最新英国推荐指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(5): 358-360.
- [33] Anami, A., Fukushima, K., Takasaki, Y., Sumida, T., Waguri, M., Wake, N., *et al.* (2013) The Predictive Value of Anti-Ss-A Antibodies Titration in Pregnant Women with Fetal Congenital Heart Block. *Modern Rheumatology*, **23**, 653-658. <https://doi.org/10.3109/s10165-012-0704-z>
- [34] Cadavid, A.P. (2017) Aspirin: The Mechanism of Action Revisited in the Context of Pregnancy Complications. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 261. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00261>
- [35] 孙思, 赵爱民. 复发性流产常用抗凝及抗血小板药物妊娠期暴露的安全性[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2020, 40(3): 402-407.
- [36] 柯抒晨, 许张晔. 低分子肝素联合小剂量阿司匹林对复发性流产患者凝血指标及 Th17/Treg 细胞因子的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(3): 461-465.
- [37] 李彦东, 董怀民, 张宏伟. 低分子肝素钙对子痫前期大鼠炎症细胞因子的影响[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(9): 4192-4199.
- [38] 国家风湿病数据中心及 CSTAR 专家共识组. 羟氯喹治疗风湿性疾病专家共识[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(3): 148-150.
- [39] Sciascia, S., Hunt, B.J., Talavera-Garcia, E., Lliso, G., Khamashta, M.A. and Cuadrado, M.J. (2016) The Impact of Hydroxychloroquine Treatment on Pregnancy Outcome in Women with Antiphospholipid Antibodies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **214**, 273.e1-273.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.078>
- [40] de Moreuil, C., Alavi, Z. and Pasquier, E. (2019) Hydroxychloroquine May Be Beneficial in Preeclampsia and Recurrent Miscarriage. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **86**, 39-49. <https://doi.org/10.1111/bcp.14131>
- [41] Le, N., Takei, Y., Izawa-Ishizawa, Y., Heo, K., Lee, H., Smrcka, A.V., *et al.* (2014) Identification of Activators of ERK5 Transcriptional Activity by High-Throughput Screening and the Role of Endothelial ERK5 in Vasoprotective Effects Induced by Statins and Antimalarial Agents. *The Journal of Immunology*, **193**, 3803-3815. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400571>
- [42] 郑翠红, 朱文馨, 宋珣璠, 等. 黄光英教授治疗复发性流产的临证经验[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(10): 1260-1262.
- [43] Lecarpentier, E., Gris, J.C., Cochery-Nouvellon, E., Mercier, E., Touboul, C., Thadhani, R., *et al.* (2018) Angiogenic Factor Profiles in Pregnant Women with a History of Early-Onset Severe Preeclampsia Receiving Low-Molecular-Weight Heparin Prophylaxis. *Obstetrics & Gynecology*, **131**, 63-69. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002380>
- [44] 王秀秀, 孙玲. 低分子肝素联合阿司匹林治疗复发性流产的临床效果分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 31(9):

1253-1256.

- [45] 杨凤娜, 李晓凤, 王芳, 等. 羟氯喹联合泼尼松治疗妊娠合并系统性红斑狼疮疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(12): 51-54.
- [46] Ni, R. and Lu, L. (2020) Comment On: Pregnancy and Undifferentiated Connective Tissue Disease: Outcome and Risk of Flare in 100 Pregnancies. *Rheumatology*, **59**, 1457-1458. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa065>