

·综述·

## 抗磷脂综合征对女性不孕及体外受精-胚胎移植助孕结局的研究进展

郎曼凝, 李维宏

(重庆医科大学附属第一医院生殖医学中心, 重庆 400016)

**摘要:** 抗磷脂综合征(APS)是一种与抗磷脂抗体持续存在有关的自身免疫性疾病,其主要特征为血栓形成和妊娠相关疾病的发生。APS可能通过影响卵巢功能、子宫蜕膜化等方式对女性的生殖功能造成不利的影响,并可能在体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗中引起胚胎种植失败、胚胎种植后的妊娠丢失。常规在不孕人群IVF-ET前进行APS的筛查、治疗尚存在争议,应对患者的风险进行个体化评估,采取相应的管理措施,提高患者的助孕成功率,降低妊娠期母胎风险。本文综述了APS对不孕及IVF助孕结局的影响与人群的管理,为临床诊治提供新思路。

**关键词:** 抗磷脂综合征;不孕;体外受精-胚胎移植

中图分类号:R71 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2023)04-0582-05

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0406

### Advances in the Effects of Antiphospholipid Syndrome on Female Infertility and Outcomes of Assisted Reproductive Technologies

LANG Man-ning, LI Wei-hong

(Reproductive Medical Center, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Correspondence to: LI Wei-hong; E-mail: liweihong1211@163.com

**Abstract:** Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease characterized by the persistent presence of antiphospholipid antibodies, which are associated with thrombosis and pregnancy-related complications. APS may have adverse effects on female reproductive function by affecting ovarian function, endometrialization, and other mechanisms, and may lead to embryo implantation failure and pregnancy loss during in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) treatments. The routine screening and management of APS before IVF-ET in infertile populations remains controversial and requires individualized risk assessment and appropriate management measures to improve the success rate of assisted reproductive technologies (ART) and reduce maternal and fetal risks during pregnancy. This review summarizes the effects of APS on female infertility and outcomes of ART, as well as the management of the population affected by APS, providing new insights for clinical diagnosis and treatment.

**Key words:** antiphospholipid syndrome; infertility; in vitro fertilization and embryo transfer

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(4): 582-586]

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种自身免疫性疾病,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阳性的一组症候群,其中产科抗磷脂综合征(obstetric APS, OAPS)的特征包括妊娠10周后胎儿丢失、反复早期流产、宫内生长受限

或严重的先兆子痫<sup>[1-2]</sup>。随着社会结构的变化与经济的发展,越来越多的女性面临着不孕的问题,日渐成熟的辅助生殖技术成为更多不孕女性的选择。抗磷脂综合征与女性生殖功能的关系一直备受关注,其对体外受精-胚胎移植结局的影响更是多有争议。APS可能会对卵泡发育造成不利影

收稿日期:2023-03-19

基金项目:国家自然科学基金(81501335);重庆市自然科学基金(CSTB2022NSCQ-MSX0086)

作者简介:郎曼凝,研究方向:生殖,E-mail:vanc0@foxmail.com;李维宏,通信作者,博士,副教授,E-mail:liweihong1211@163.com

响,以及可能导致胚胎植入失败或者妊娠丢失,从而影响到体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)的成功率<sup>[3]</sup>。有临床研究在IVF失败的妇女中观察到抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPLs)水平高于对照组,并将过高的aPLs浓度视为IVF的暂时相对禁忌症<sup>[4]</sup>。但也有学者持不同观点,一篇综合了18项研究的评论指出,其中只有5项研究(27.7%)涉及aPLs阳性对IVF结局的潜在有害影响,不能认为aPLs和IVF结局之间一定有关联<sup>[5]</sup>。如何提高不孕人群IVF治疗的成功率,一直是业内讨论和关注的焦点。基于以上研究背景,本文综述了国内外相关文献,探讨APS对女性生殖功能、IVF助孕结局造成的可能影响,以期更好的为临床诊断与治疗提供新思路。

## 1 抗磷脂综合征的诊断标准

抗磷脂抗体包括纳入诊断标准的狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LA)、抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACL)、抗 $\beta_2$ 糖蛋白I( $\beta_2$ -glycoprotein I,  $\beta_2$ GPI),以及一些非标准抗体,包括抗磷脂酰丝氨酸、抗 $\beta_2$ 糖蛋白I结构域I抗体等。2006年悉尼APS的诊断标准(表1)目前使用较为广泛,其包括临床标准和实验室标准,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,其中临床标准包括:①血管性血栓:任何器官或组织发生 $\geq 1$ 次的经客观验证(影像学、组织病理学等)的动脉、静脉或小血管血栓形成。组织病理学如有血栓形成,血栓部位的血管壁无血管炎表现。②病理妊娠:妊娠 $\geq 10$ 周, $\geq 1$ 次无法解释的胎儿死亡,且超声或大体提示胎儿形态学正常;妊娠 $< 3$ 周,因子痫或重度子痫前期或严重的胎盘功能不全导致 $\geq 1$ 次早产,且胎儿形态学正常;妊娠 $< 10$ 周,连续 $\geq 3$ 次不能解释的自然流产。实验室标准包括:①血浆中LA检测2次阳性,检测时间间隔至少12周;②采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清或血浆中高滴度的IgG型/IgM型aCL(IgG型和IgM型分别大于40CPL或MPL,或滴度大于第99百分位数)2次阳性,检测时间间隔至少12周;③用ELISA法检测血清中的中高滴度IgG/IgM型抗 $\beta_2$ GP I抗体(滴度 $>$ 第99百分位数)2次阳性,检测时间间隔至少12周<sup>[6-7]</sup>。

由于APS机制及表现具有复杂性,有学者对APS的诊断标准进行了补充,部分aPLs阳性的患者仅符合APS诊断标准中的临床标准或实验室标准,被称为非典型APS。其中产科APS的不典型临床表现包括: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,或胎盘水肿、胎盘早剥、晚期早产<sup>[2]</sup>。许多医生会对因不孕而寻求辅助生殖治疗的女性进行aPLs的筛查,在此人群中非典型APS并不罕见。

## 2 抗磷脂综合征与女性不孕

世界卫生组织将不孕症定义为一年以上未采取任何避

孕措施、性生活正常而没有成功妊娠。我国的不孕症患者率约在15%左右<sup>[8]</sup>。不孕原因主要包括盆腔输卵管因素,排卵障碍,子宫内膜异位症,男方因素,不明原因等,近期免疫因素在不孕症发生中的作用,越来越受到人们的重视。一些临床研究揭示了aPLs与不孕之间存在可能的关联。一篇纳入了31项研究的综述表明,与对照组相比,一些不孕女性aPLs的阳性检出率更高,其中ACL的阳性率在不孕患者组和对照组之间的差异最为显著<sup>[9]</sup>。而最近的一项研究发现,患有特发性/原发性不孕的女性具有较高的aPLs持续阳性率,其中55%的患者有IVF反复失败的历史<sup>[10]</sup>。

虽然aPLs影响生育力的致病机制尚不明确,但一些证据提示,它可能与破坏卵母细胞发育和干扰子宫蜕膜化有关,并且已经在体内模型观察到aPLs与蜕膜组织相互作用的证据<sup>[9]</sup>。此外,患有APS的非妊娠女性可能会出现蜕膜化受损和子宫内膜DAF/CD55表达降低的情况,这可能会引发妊娠期间补体介导的组织损伤<sup>[11]</sup>。aPLs阳性的患者还可能因过强的局部子宫炎症损害生育力<sup>[12]</sup>。此另一项纳入了351名不孕女性的研究发现,至少存在一种异常升高的aPLs与低抗苗勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH)显著相关<sup>[13]</sup>,而一项横断面研究除了观察到APS患者的AMH降低以外,还发现原发性抗磷脂综合征患者的低窦卵泡计数( $\leq 10$ )和极低窦卵泡计数( $\leq 5$ )出现的频率明显高于健康女性<sup>[14]</sup>。这些研究提示了APS可能对卵巢储备产生不利影响。

## 3 抗磷脂综合征对体外受精-胚胎移植结局的影响

### 3.1 APS可能引起胚胎种植失败

IVF-ET助孕治疗包含了诱导排卵、体外受精、胚胎移植、黄体支持等阶段,目前尚不能明确抗磷脂抗体是否以及如何对其中一个或者几个阶段造成了影响。有实验证据表明,aPLs可能直接作用于滋养层,影响滋养层的分化、成熟,并直接引起细胞损伤、细胞凋亡、人绒毛膜促性腺激素降低,导致植入失败<sup>[3]</sup>。aPLs持续阳性的女性可能会出现Th1/Th2和Th17/Treg免疫失衡,具有较低的总胚胎和可用胚胎数量,较低的MII卵母细胞、囊胚形成,妊娠率和着床率也显著降低<sup>[15-16]</sup>。APS可能还与反复胚胎种植失败(repeated/recurrent implantation failure, RIF)有关。Mahdian等发现,3%的RIF患者的ACL-IgG高于正常水平,同时aPLs的血清水平会影响血小板活化因子(被认为是胚胎植入的有效因子)的血清水平<sup>[17]</sup>。ACL-IgG是RIF女性中普遍存在的自身抗体,在非标准aPLs中,抗 $\beta_2$ 糖蛋白I-IgA以及抗磷脂酰甘油-IgG和IgM分别也与RIF有关<sup>[18]</sup>。此外,aPLs阳性可能抑制LIF和HOXA10在子宫内膜的表达并影响胚胎种植<sup>[19]</sup>。

### 3.2 APS可能引起胚胎种植后妊娠丢失

APLs的病理作用包括血栓形成、干扰前列环素/血栓素平衡以及滋养层组分之间粘附分子的改变。aPLs诱导的高

凝状态引起胎盘梗死和血栓形成,以及螺旋动脉血管病变,从而导致子宫胎盘功能不全,减少母体血液流向绒毛内间隙的正常流量,给胎儿的物质交换造成困难,引起胎儿宫内生长受限,羊水过少,胎儿窘迫,早产或流产<sup>[3]</sup>。 $\beta$ 2-糖蛋白 I ( $\beta$ 2GP I)是抗磷脂抗体的主要靶点,此糖蛋白在胚胎的合胞体滋养层和绒毛间质中大量表达。抗 $\beta$ 2GP I自身抗体/ $\beta$ 2GP I复合物与血小板结合,放大血小板活化,血小板是增强抗 $\beta$ 2GP I自身抗体/ $\beta$ 2GP I复合物激活内皮和纤维蛋白生成所必需的<sup>[20]</sup>。当抗原抗体发生反应时,血管内皮细胞、补体、血小板、中性粒细胞和单核细胞活化,作用于滋养细胞使补体系统过度激活、HCG合成减少、滋养细胞凋亡,从而导致妊娠过程被破坏,流产发生<sup>[21]</sup>。抗 $\beta$ 2GP I IgM是复发性流产和APS患者的主要抗体形式,抗磷脂抗体滴度的降低与更好的妊娠结局有关<sup>[22]</sup>。同时,ACL/LAC也可能通过影响D-二聚体,引起母体高凝状态,形成血栓,最终导致不良妊娠<sup>[23]</sup>。

抗磷脂抗体阳性是妊娠丢失的独立危险因素<sup>[24]</sup>。一项针对欧洲1000名产科抗磷脂综合征的女性的报道称,复发性流产是最常见的不良结局<sup>[25]</sup>。Gao等<sup>[26]</sup>发现虽然aPLs对活产率、生化妊娠率、临床妊娠率影响不大,但对助孕后的流产率影响显著。因此,在IVF/ICSI开始之前检测血清中的aPLs对于早期识别有不良妊娠风险的人具有重要意义。最近的一项研究报道称,在与APS相关的复发性流产患者中,原发性APS占比最大。经过治疗后,部分抗体( $\beta$ 2GP I-IgM和LAC)的阴性转化可以显著改善妊娠结局<sup>[27]</sup>。

## 4 如何进行有效管理

### 4.1 IVF-ET助孕前实验室检测

欧洲抗风湿病联盟(EULAR)建议,对于诊断APS的患者妊娠后需要在整个妊娠期间进行随访和干预<sup>[28]</sup>。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。IVF助孕前是否需要常规进行抗磷脂抗体的检测证据并不充分,因此存在争议。临床上应该综合考虑患者的个体情况以及有无反复自然流产等不良妊娠史及有无其他远期产科并发症的风险,特别是对于有过反复自然流产史、反复胚胎种植失败史、自身免疫性疾病家族史、原发不孕时间长或合并其他自身抗体阳性的患者,可以在IVF助孕进行前进行相关抗磷脂抗体的筛选。此外,APS有可能增加卵巢刺激相关风险以及早产、胎儿宫内生长受限(IUGR)、胎盘功能不全和死产等产科风险,aPLs筛查可以作为工具,用于识别接受辅助生殖的不孕妇女中那些可能存在威胁母胎安全的妊娠并发症风险较高的妇女<sup>[5,10,29]</sup>。LA,ACL IgG/IgM和 $\beta$ 2GP I IgG/IgM的三重阳性,可能强烈提示妊娠失败的风险,而仅根据单一阳性检测和/或仅妊娠相关病史诊断的APS患者成功妊娠的概率则较高<sup>[30]</sup>。三重阳性也提示合并风湿免疫性疾病或者有血栓史风险增高。

目前临床上对aPL的检测多集中在LA,aCL和抗 $\beta$ 2GP

I抗体,但一些非标准aPLs同样具有诊断价值。有研究发现,做过两次及以上IVF治疗的患者,三次及以上反复自然流产的患者血清中有着较高的磷脂酰丝氨酸抗体及磷脂酰肌醇抗体<sup>[31]</sup>。一项国内的研究发现高达60.9%的血清学阴性的APS(SNAPS)患者和93.5%的APS患者至少检测出一种非标准aPL,将非标准aPLs纳入APS诊断标准可能会增加APS诊断的准确性。其中,IgG型抗磷脂酰丝氨酸凝血酶原复合物抗体(aPS/PT)和IgG型 $\beta$ 2-GPI结构域I分别是血栓形成和不良妊娠的最重要危险因素<sup>[32]</sup>。除了相关抗体外,妊娠早期测得血管生成因子在排除APS患者发生严重不良结局方面具有较高的阴性预测值,有助于评估患者风险等级<sup>[33]</sup>。因此,对于单一抗体阳性、有APS临床表现但aPLs间断阳性或持续阴性的非标准APS患者,可扩大抗体的检测范围,筛查非标准抗体。

### 4.2 治疗

小剂量阿司匹林(low dose aspirin, LDA)和低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH),在APS引起的产科疾病的治疗中起着举足轻重的作用,它们可以通过抑制胎盘血管中微血栓的形成,抑制炎症反应和促进滋养层细胞的侵袭来改善APS患者的妊娠结局<sup>[26]</sup>。另外,在小鼠模型中,子宫蜕膜化和炎症反应部分由TLR-4和p38 MAPK介导,而蜕膜化和衰老反应具有ROS依赖性,LMWH还降低了aPLs增加细胞基质蜕膜化和炎症改变的能力<sup>[34]</sup>。

APS的药物治疗应该在促排卵阶段开始。血栓性APS患者可以在开始卵巢刺激时从口服抗凝药物转为低分子肝素皮下注射,并在取卵前12~24 h停用以减少出血并发症,取卵6~12 h后,若患者情况稳定即重新开始使用;产科APS表现或无症状aPLs携带者应从胚胎移植时开始接受低分子肝素,因为黄体期血栓形成风险增加<sup>[5]</sup>。IVF促排卵过程引起的多卵泡发育可以导致雌激素水平升高,因此IVF治疗本身也是发生血栓的危险因素。在对合并APS的不孕患者进行IVF助孕治疗的时候,不仅要考虑提高IVF的成功率,还应考虑到安全性问题。有研究证明在IVF手术前三个月使用甲基强的松龙加LDA可以对IVF结果产生积极影响<sup>[35]</sup>。而对于希望进行IVF治疗、仅aPLs增高而无临床表现的女性,尚缺乏系统性的研究和强力的证据,需要根据个体风险情况酌情考虑。有报道称,在IVF周期之前联合应用LDA和硫酸羟氯喹,在胚胎移植当天开始加用LMWH可能会改善治疗结局<sup>[16]</sup>。

自身免疫病患者并不会面临更高的卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulationsyndrome, OHSS)的风险,然而,一旦发生OHSS,相关并发症如血栓形成的风险明显增加<sup>[36]</sup>,并有个案报告了OHSS可能引发灾难性APS<sup>[37]</sup>。因此预防OHSS的发生依然十分重要。可以通过获卵数、总促性腺激素剂量、孕数目来预测迟发性OHSS。尽管新鲜胚胎移植可能会获得较好的妊娠及新生儿结局,但采用拮抗剂方案,使用GnRH-a扳机同时选择冷冻胚胎解冻移植,可能会相对更加安全<sup>[36]</sup>。

在妊娠前及妊娠期内,对于符合APS诊断标准的患者,应该行APS标准治疗。根据我国2020年产科抗磷脂综合

征诊断与处理专家共识,应在妊娠前每天使用小剂量阿司匹林 50~100 mg,根据滴度加用羟氯喹每日 200~400 mg,并在妊娠期根据个体情况加用低分子肝素<sup>[2]</sup>。根据 2022 年我国抗磷脂综合征诊疗规范建议,可考虑单用低剂量阿司匹林治疗(每日 50~100 mg)<sup>[38]</sup>。但也有学者认为与单独使用阿司匹林相比,阿司匹林与低分子肝素联用可以增加持续性 aPLs 阳性患者的活产率,有利于改善此类复发性流产女性的妊娠结局<sup>[39]</sup>。EULAR 推荐具有高风险 aPLs 谱且无血栓形成或妊娠并发症个人史的女性(伴或不伴 SLE)在妊娠期使用 LDA(每日 75~100 mg)进行初级预防,同时建议仅有产科 APS 病史(既往无血栓形成事件)的患者在妊娠期间预防性剂量联合使用小剂量阿司匹林和低分子肝素<sup>[28]</sup>,与我国的专家共识推荐内容相似。

对于导致不良产科结局的难治性 APS 的治疗,目前尚缺乏循证医学证据。有学者认为,在常规应用低分子肝素、阿司匹林并加用羟氯喹无效的情况下,低分子肝素、阿司匹林联合 TNF- $\alpha$  拮抗剂可能有机会改善妊娠结局<sup>[40]</sup>。

## 5 总结与展望

综上所述,APS 对女性生育力、IVF-ET 治疗结局的影响依然存在争议,目前部分研究提示了 aPLs 的升高可能对 IVF 的结局有不利影响,然而这些研究大多存在样本量较小且异质性较高的局限性。在 IVF 治疗前常规进行相关抗体的筛查似乎缺少证据,但患者如果有复发性流产、反复胚胎种植失败及血栓等病史,或者存在发生血栓、不良妊娠的其他危险因素,可行 aPLs 筛查以期改善 IVF 治疗结局。对于典型或不典型的 APS 患者,考虑到可能产生的自然流产、胎死宫内、胎儿生长受限等产科并发症风险,在助孕前及妊娠过程中根据患者具体情况进行单用或联用 LDA 和 LMWH 是有意义的,同时应重视多学科会诊,并在孕期加强随访。未来需要开展更多涉及相关机制的基础实验及更大规模、更高质量的临床研究加深对 APS 与不孕、IVF 治疗结局关系的认识,为临床诊治提供新的依据和指导。

### 参考文献

- [1] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 2010-2021.
- [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, (8): 517-522. Chinese Society of Perinatal Medicine. Expert consensus on the diagnosis and treatment of obstetric antiphospholipid syndrome [J]. *Chin J Perinat Med*, 2020, (8): 517-522.
- [3] Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Pérez-Fernández OM, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(4): 288-295.
- [4] Khizroeva J, Makatsariya A, Bitsadze V, et al. In vitro fertilization outcomes in women with antiphospholipid antibodies circulation [J]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2020, 33(12): 1988-1993.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 抗磷脂综合征诊断和治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2011(6): 407-410. Chinese Rheumatology Association. Diagnosis and treatment guidelines for antiphospholipid syndrome [J]. *Chin J Rheumatol*, 2011(6): 407-410.
- [7] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006, 4(2): 295-306.
- [8] 张嫄, 徐影, 代晓微, 等. 肠道菌群与不孕症相关疾病的研究进展 [J]. *新医学*, 2023, 54(2): 115-119. Zhang Q, Xu Y, Dai XW, et al. Research progress on gut microbiota and infertility-related diseases [J]. *J New Med*, 2023, 54(2): 115-119.
- [9] Chighizola CB, Raimondo MG, Meroni PL. Does APS Impact Women's Fertility? [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(6): 33.
- [10] Del Porto F, Ferrero S, Cifani N, et al. Antiphospholipid antibodies and idiopathic infertility [J]. *Lupus*, 2022, 31(3): 347-353.
- [11] Francis J, Rai R, Sebire NJ, et al. Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome [J]. *Mol Hum Reprod*, 2006, 12(7): 435-442.
- [12] Chaouat G. Inflammation, NK cells and implantation: friend and foe (the good, the bad and the ugly?): replacing placental viviparity in an evolutionary perspective [J]. *J Reprod Immunol*, 2013, 97(1): 2-13.
- [13] Vega M, Barad DH, Yu Y, et al. Anti-mullerian hormone levels decline with the presence of antiphospholipid antibodies [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 76(4): 333-337.
- [14] Yamakami L, Serafini P, De Araujo D, et al. Ovarian reserve in women with primary antiphospholipid syndrome [J]. *Lupus*, 2014, 23(9): 862-867.
- [15] Zhong YP, Ying Y, Wu HT, et al. Impact of anticardiolipin antibody on the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 66(6): 504-509.
- [16] Wu L, Fang X, Lu F, et al. Anticardiolipin and/or anti- $\beta$ 2-glycoprotein-I antibodies are associated with adverse IVF outcomes [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 968693.
- [17] Mahdian S, Pirjani R, Favaedi R, et al. Platelet-activating factor and antiphospholipid antibodies in recurrent implantation failure [J]. *J Reprod Immunol*, 2021, 143: 103251.

- [18] 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.
- [19] Tan X, Ding J, Pu D, et al. Anti-phospholipid antibody may reduce endometrial receptivity during the window of embryo implantation [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(6): 101912.
- [20] Proulle V, Furie RA, Merrill-Skoloff G, et al. Platelets are required for enhanced activation of the endothelium and fibrinogen in a mouse thrombosis model of APS [J]. *Blood*, 2014, 124(4): 611-622.
- [21] Agostinis C, Biffi S, Garrovo C, et al. In vivo distribution of  $\beta$  2 glycoprotein I under various pathophysiologic conditions [J]. *Blood*, 2011, 118(15): 4231-4238.
- [22] Song Y, Wang HY, Qiao J, et al. Antiphospholipid antibody titers and clinical outcomes in patients with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibody syndrome: a prospective study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(3): 267-272.
- [23] 崔佳, 赵培, 马倩, 等. 狼疮抗凝物、抗 $\beta$ 2糖蛋白1抗体及抗心磷脂抗体对妊娠不良事件的影响 [J]. *河北医药*, 2020, 42(24): 3750-3753.
- Cui J, Zhao P, Ma Q, et al. Effects of anticoagulant, anti- $\beta$  2-glycoprotein 1 antibody, and anti-cardiolipin antibody in patients with lupus on adverse pregnancy outcomes [J]. *Hebei Med J*, 2020, 42(24): 3750-3753.
- [24] 崔金晖, 李萍, 李玲, 等. 系统性红斑狼疮合并妊娠的回顾性分析 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2020, 41(03): 473-478.
- Cui JH, Li P, Li L, MENG Zhao-ran, FAN Jian-hui. Retrospective Clinical Analysis of Pregnant Patients With Systemic Lupus Erythematosus [J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2020, 41(3): 473-478.
- [25] Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a survey of 1000 consecutive cases [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(4): 406-414.
- [26] 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.
- [27] Liu Z, Sun S, Xu H, et al. Prognostic analysis of antibody typing and treatment for antiphospholipid syndrome-related recurrent spontaneous abortion [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2022, 156(1): 107-111.
- [28] 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.
- [29] Rodrigues VO, Soligo A, Pannain GD. Antiphospholipid antibody syndrome and Infertility [J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2019, 41(10): 621-627.
- [30] Gris JC, Bouvier S, Nouvellon E, et al. Antiphospholipid antibodies and the risk of pregnancy complications [J]. *Thromb Res*, 2017, 151 Suppl 1: S34-s37.
- [31] Ulcova-Galova Z, Krauz V, Novakova P, et al. Anti-phospholipid antibodies against phosphatidylinositol, and phosphatidylserine are more significant in reproductive failure than antibodies against cardiolipin only [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2005, 54(2): 112-117.
- [32] Liu T, Gu J, Wan L, et al. "Non-criteria" antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort [J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 33.
- [33] Kim MY, Buyon JP, Guerra MM, et al. Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(1): 108.e101-108.e114.
- [34] 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.
- [35] Ying Y, Zhong YP, Zhou CQ, et al. A retrospective study on IVF outcome in patients with anticardiolipin antibody: effects of methylprednisolone plus low-dose aspirin adjuvant treatment [J]. *J Reprod Immunol*, 2012, 94(2): 196-201.
- [36] Vanni VS, De Lorenzo R, Privitera L, et al. Safety of fertility treatments in women with systemic autoimmune diseases (SADs) [J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2019, 18(9): 841-852.
- [37] Giner V, Oltra MR, Esteban MJ, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome related to severe ovarian hyperstimulation [J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26(6): 991-993.
- [38] 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, (9): 1000-1007.
- Zhao JL, Shen HL, Chai KX, et al. Diagnosis and treatment guidelines for antiphospholipid syndrome [J]. *Chin J Intern Med*, 2022, (9): 1000-1007.
- [39] Hamulyák 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.
- [40] Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Llorba 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.