

加深认识和注重防范早产临产因素之自身免疫性疾病

杨孜

作者单位:100191 北京,北京大学第三医院妇产科

作者简介:杨孜,北京大学第三医院妇产科主任医师,教授,博士研究生导师。中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压病学组副组长兼秘书。第十届中华医学会妇产科分会委员,第五届和第六届中华医学会围产医学分会委员。在国内外核心专业刊物上发表论文近200篇,SCI文章20余篇。在国内最早注重防范早期早产和紧急宫颈环扎术等抗早产治疗措施。

【关键词】早产防范;自身免疫性疾病;宫缩;宫颈环扎术

【中图分类号】R 714.2 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2018)11-003-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.11.01

早产临产有诸多发病相关因素,如果不能及时发现和干预,其结果就是早产。早产临产存在的宫缩和宫颈变化是走向早产分娩的最后过程和通路,及时干预避免发生早产临产更优于被动处理。认识早产临产的相关因素和采取针对性防御,是阻抑早产临产和早产分娩的最佳临床手段。早产危险因素包括前次早产或不良妊娠史、子宫/宫颈形态或功能损伤、感染和炎症、子宫张力改变等,其他相关因素还有人工助孕、生活习性/方式和种族等。此外,母体伴发疾病如高血压病、糖尿病、甲状腺疾病、哮喘等,或存在胎盘介导相关产科并发症及胎儿异常,都可以导致早产或成为医疗指征性早产。当谈及早产影响因素时很少有人考虑自身免疫性疾病,但在谈及自身免疫性疾病时会想到早产影响,此间不乏存在如何双向思维的问题。治疗自身免疫性疾病对妊娠的影响已经从复发性流产或早中期妊娠丢失中收获成果,但对于随后妊娠中晚期自身免疫性疾病与早产相互关系还有待加深认识。加深认识自身免疫性疾病是早产临产的危险因素,注重防范和处置因自身免疫性疾病导致的早产临产,是从妊娠全程减少自身免疫性疾病对妊娠不良影响的抗御措施之一。

1 认识早产临产病因和分类,目的是精确应对和干预

1.1 早产是产科特有的不良结局之一

早产是产科特有的不良妊娠结局之一。目前我国早产定义为:发生于妊娠满28~36⁺⁶周的分娩者。各国对于早产的上限孕周都以36⁺⁶周为界定值,但下限定义孕周有20~28周不等。美国研究资料显示约70%的早产发生在妊娠34~36周,约25%是在28~33周,其他约5%发生在28周前。因为不能在母体获得足够的发育而先期出生,早产儿尤其是极其早产儿(<32孕周胎龄儿)和早期早产儿(32~34孕周胎龄儿)存在各种风险甚至致命的威胁。早产儿近期危害主要包括呼吸窘迫综合征、脑室内出血、支气管肺发育不全、呼吸暂停、动脉导管持续开放、坏死性小肠结肠炎、高胆红素血症、低血糖、红细胞减少、酸碱失衡和水电解质紊乱,还有视网膜病变、视觉和听觉障碍,免疫缺陷、感染和喂养困难等。除此之外,早产儿还存在发生远期疾病,如脑瘫、慢性肺部疾病、感知和运动障碍、视力和听力问题、学习能力低下等概率增加,还增加成人高血压、糖耐量受损和胰岛素抵抗等风险。此外,早产儿的危害不仅与胎龄相关,也与出生体重相关,其实更与孕期和出生时母体-胎盘-胎儿存在的病理状况有关^[1]。例如,相同

孕龄和相同救治水平条件下,对于存在宫内缺氧或宫内状况不良、或出生时缺氧窒息的早产儿的救治难于仅仅是早产儿者。可见,为利于儿科的救治和早产儿的预后,要防范早产发生。

1.2 产科医生不能固步自封于现有早产分类中

对于早产的病因可知或尚不知。有些存在自发的无从解释的胎膜完整的早产临产过程,有些有自发的足月前胎膜破裂,有些与子宫张力过大如多胎妊娠或羊水过多有关系,还有的就是存在母体或胎儿医疗指征性终止妊娠的需要,后者与各种母胎的病理状况有关且不宜继续妊娠。与存在母胎病理状况有关且不宜继续妊娠的指征性早产,包括治疗重度子痫前期尤其重度早发子痫前期、胎盘早剥等妊娠并发症,还有诸如妊娠合并严重心脏病等,继续妊娠对母儿不利。也有胎儿因素,如胎儿窘迫和胎儿畸形等。这些早产的因果缘由很明确,也就不可能被冠以“自发的”早产,但多少也会与“医源性”相联系。

如何认识“医源性”问题呢?还有一些是除了感染之外母胎还存在的病理问题进入早产临产致早产分娩,如胎儿异常也会增加流产、妊娠丢失和/或早产,如妊娠期高血压疾病,也会增加早产临产致早产的风险,另外自身免疫性疾病相关问题也会增加除流产和/或妊娠丢失以外的早产临产致早产分娩风险。如果不能及时发现和针对性抗早产,发生的这种早产分娩或许是真正的“医源性”,其实是跳出了医疗指征性终止妊娠的早产,关乎早产诱因认识和医疗干预及时与否的问题。如果在临床上不能及时发现和排查出母胎存在的病理问题并及时给予对应处理,就很有可能将这样的早产分娩结局归类为“自发性”或“原因不明”的早产。

1.3 努力在“自发早产”或“不明原因早产”中探索病因

不能忽视的是,当讲到“自发性”或“不明原因”时,很可能是有因未知,存在尚未查清楚的隐匿的有牵连的各种原因。例如,有些人更愿意将自发早产与感染或亚临床感染、或者炎症应激相联系。对于明确的宫内感染,尤其严重感染,早产或流产的发生更是机体抗御炎症保护机制的启动,如果发现晚或抗感染晚、或者抗感染不利或无效,这种相关于机体炎症防御机制启动的流产/早产对母儿的益处会优于严重感染在宫内持续发展的结局。如果能够及时地医疗干预有效抗感染也还会挽救那些早产临产者避免早产分娩。虽然人们更愿意将感染或炎症反应相关的早产与所谓“自发性”相关联,其实,炎症性反应与感染还有不同,细菌性抑或病毒性感染是一类病因明确的抗感染性早产临产医疗对象,而炎症反应则不同,更可能是与机体全身免疫炎症反应抑或氧化应激等潜在因素介导相关的诸多通路下的妊娠病理反应,只有更深层次的医疗排查才能发现起病原

因。对于这样的早产有些本就存在很明显的起因,只是你能否查到而已。对于这类早产很值得去深层次地追查起因,从而认识更多的潜在致病因素,努力破解所谓的“不明原因性”,从而去缩减“自发性”早产范畴。

2 看早产临产视点不能仅局限在宫缩宫颈变化上

2.1 看宫颈变化,视点不能局限在宫颈单一处

影响早产临产发生的因素很多,如何看目前已知早产临产影响因素很重要,因为,伴随对病因性的探究和对各种疾病认识的提高,在“自发性早产”中会发现更多的病因。看早产临产视点不能仅局限在宫缩或宫颈变化上。

早产临产影响因素在指南和教科书中都有较明确的列举。影响因素包括生活习性、环境、生物学和心理社会因素,也包括遗传因素和医疗条件,还存在明显的个体种族和社会经济学差异,风险增加因素与早产史、早期妊娠出血等有关,后者更是存在个体差异和异源性。查找出存在的不同病理因素和不同问题给予针对性干预属于“有的放矢”。

宫颈功能是很重要的早产临产和早产分娩相关的影响因素。各种手术或创伤损伤宫颈,可以导致宫颈功能削弱或缺陷。除此之外,不能忽略的是,足月前的妊娠期宫颈变化包括宫颈闭合部分缩短或宫口扩展,是早产临产走向早产分娩的最后通路,看宫颈变化视点不能局限在宫颈一处,影响到早产临产的各种因素都可以影响到宫颈变化。影响因素可由各种母体病理因素促发的病理性宫缩造成,也可由各种母体病理因素直接影响宫颈功能、宫颈缩短或宫口的扩张造成。或者有因可查,或者目前原因还不清楚,关键是查找与不查找,不去查找,有因由也会不清楚,还徒增“不明原因”性早产或被归类为“自发性”早产。看宫颈变化视点不能局限在宫颈单一处,应找出目前医疗发展阶段可查清楚者。

2.2 认识早产临产发生发展,标本兼治

认识早产临产的发病因素和分类的目的是提高临床处理的应对性,努力查找引发早产临产的宫缩或宫颈变化的诱因是提高针对性抗早产干预能力的关键,更关键是对各种早产临产影响因素提高警觉性和防御性。注意从“自发性”和“不明原因”中深度查找诱发原因,防范早产临产的发生,针对性医疗干预早产临产,阻抑早产分娩倾向的发展是产科医生“份内工作”。产科医生不能固步自封于现有早产分类中,不能只看早产临产的临床表现,也不能把看宫缩变化只着眼在子宫上,更不能把看宫颈变化的视点局限在宫颈单一处,应从母体因素、胎盘因素及胎儿因素扩展视点查找原因,从母体因素和宫缩及宫颈因素联合阻抑早产分娩,是获取抗早产成功的关键^[2-3],避免或阻抑早产临产需顾及标本兼治。

3 临床视点从结局早产前移到早产临产

谈到早产,严格讲有几个术语需要认识其不同之处,认识的目的是提高临床干预着眼点。早产,可以包括母儿结局,走向这个结局的过程包括早产临产和早产分娩。不知大家是否关注到这样一个细节问题,在《Williams Obstetrics》24版一书中的早产章节的题目“preterm birth”已经悄无声息地改写成了“preterm labour”,这是不是有一个明显的提示,产科医生有必要着眼于早产结局——出生(birth)向前提升到注重早产过程——临产(labour)。是接受不良结局还是前移视点工作在阻抑不良结局发生发展的路上!相似的例子还可见,早前Romero^[4]于2006年也曾经一度提过“preterm parturition syndrome”,在其中的“syndrome”作者其实更着重谈早产临产的多重因素问题。此后随即“短宫颈综合征”——short cervix syndrome^[5]的提出,相类似是在将纠结与结果的视点前移到注重事件发生发展的过程中。需要注意的是,早产临产有诸多风险因素和病理诱因,宫颈变化更是走向早产的最后一步和关口。在临床上,是被动接受母儿的早产分娩及早产的终极结果,还是继续努力抗御在宫颈变化这一最后通路和关口——施予紧急宫颈环扎术,并在追查早产临产的各种起因同时干预,是决定抗早产成败的关键要点之一。不无诧异的是,在25版《Williams Obstetrics》书中,相关章节又被写成preterm birth,尤其是将发病影响因素和在早产构成比的图示中将早产临产与早产再次混淆不清,这不得不说是一种遗憾,是将发生早产的研究视点和认识前移再前移还是后退又后退的问题,是注重结果与成因和发展问题还是只在结果中谈结果的问题。其实,真不需要徘徊在犹疑之中,注重早产临产的多因素和宫颈变化的多因素性质,注重查找宫缩起因和宫颈变化的各种原因,进行病因阻断的同时进行宫缩干预和宫颈功能恢复及保护,是获得抗早产成功的重要手段之一^[2]。

4 自身免疫性疾病是早产临产风险因素之一

4.1 自身免疫性疾病与早产存在正反向思维和视点

自身免疫性疾病尤其是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)和抗磷脂综合征(anti-phospholipid syndrome, APS)是子痫前期的发病风险已经被广泛认知,这在各国相关指南中几乎都已提示。但是,在谈到早产与母体自身免疫性疾病间的关系时,却存在如何正反方向思维和视点的差异问题。更多的是人们在谈自身免疫性疾病对妊娠影响时都会谈到早产问题,但在谈早产时却很少将母体自身免疫性疾病摆在风险因素之列。例如大家虽然可能在某些专业书籍的妊娠合并免疫性疾病章节能看到早产一词,但在早产章节中还不能查到自身免疫性疾病相对于早产的风险告

知。不过,几年前笔者在参编《中华妇产科学》第3版一书主写<早产>中很明确将自身免疫性疾病列入早产的高风险因素中^[6]。在该书的妊娠合并免疫性疾病章节谈到疾病和妊娠的相互影响时也谈到自身免疫性疾病可引起早产。

SLE和APS是妊娠期最多见到的自身免疫性疾病,对早产的影响早有认识。例如谈到APS对妊娠的影响,都会想到妊娠伴APS妇女会增加妊娠丢失(pregnanacy loss)、子痫前期、宫内生长受限(intrauterine growth restriction, IUGR)、死胎和死产(stillbirth)及早产的风险^[7]。其实APS与早产的关联并不是新的认识和发现,更多的可能是将早产看做了自身免疫性疾病的不良结果,只注意治疗自身免疫性疾病,很少想到或忽视了在自身免疫性疾病中如何预防和抗御早产。

4.2 从免疫性疾病看早产认知相向性影响

无论是妊娠对疾病的影响还是疾病对妊娠的影响,都存在互相的相向影响。例如,APS是一种由临床和实验室标准定义的自身免疫性疾病,无论是1998年在日本札幌首次提出的分类标准^[8],还是2006年在澳大利亚悉尼进行的再修订^[9],直到近年的几次修改,其中诊断标准的临床指标中,都与妊娠期间的血栓形成和/或产科严重并发症有密切的关系,最突出的临床特征问题有早期的尤其反复发生的妊娠丢失,除此之外还与中晚孕阶段的早发子痫前期相关及与胎盘功能不全相关的早产密切相关,可以在全身系统性炎症疾病下发展,可以在HELLP综合征背景下走向灾难性APS,可以与SLE同时存在,严重者甚至发展到致命的嗜血细胞综合征阶段或肺栓塞。近年更对抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies)与妊娠期并发症的发生给予了极大的关注^[10]。抗磷脂抗体与复发流产和胎死宫内相关,与早发子痫前期相关也与复发性子痫前期相关,还与早产相关。近期一项评估与特异性抗体谱相关的原发性APS妇女发生并发症的风险研究报道,尽管用了小剂量阿司匹林和低分子肝素治疗,但子痫前期、胎儿生长受限和死胎死产(>22孕周胎儿死亡)并发症仍有发生,总体结果是妊娠丢失(<10w妊娠丢失)率在20%以上,早产率在30%~40.9%,死产率21%~36%,还进一步提示原发性APS妇女不同的特异性抗体谱与发生并发症相关^[11]。SLE也是妊娠期并不少见的免疫性疾病。妊娠合并SLE往往存在糖代谢异常、血栓形成倾向(thrombophilia)、高血压、肾衰及肺动脉高压等,可导致的并发症除了以上内科疾病还包括血小板减少、贫血、血栓性脑卒中(thrombotic-stroke)、肺栓塞、深静脉血栓以及感染性疾病包括肺炎和脓毒症综合征(sepsis syndrome),发生的产科并发症主要有子痫前期、子痫、胎儿生长受限,此外,还与早产有关^[12]。早在2008年

Clowse 等^[13]报道的早产率就有 20 % 多。2015 年来自美国的多中心研究报道的早产率也在 9 %^[14]。可喜的是,及早针对自身免疫性疾病的治疗防范了复发性流产、早期妊娠丢失事件,但如果不继续妊娠期的治疗和监控,还可能会发生胎死宫内、子痫前期还有早产,这就是大众语言描述的“躲过了初一躲不过十五”情形了。此外,如果不针对早发子痫前期史者、早产史者尤其存在胎盘介导的并发症者进行相关的病因筛查,那么与前次子痫前期和早产相关的潜在免疫性疾病相关的复发子痫前期、复发早产在所难免。由此可知,自身免疫性疾病与早产存在相向性影响,早产中有自身免疫性疾病的影响问题,及时排查和发现自身免疫性疾病的存在很重要,给予相应药物干预不仅是控制疾病在妊娠期的发展也是防范造成妊娠并发症包括早产的问题。而对于出现了妊娠并发症,同时也要进行对应性的处理,发生子痫前期要治疗子痫前期,出现早产征象也要相应抗早产。

4.3 在妊娠合并自身免疫性疾病中监控和阻抑早产临产

无论是教科书还是自身免疫性疾病合并妊娠的相关指南中,在谈到孕期自身免疫性疾病的处理时,更多的是谈如何治疗自身免疫性疾病,及治疗中关注内科干预方法。人们已经注意到积极的自身免疫性疾病治疗措施与降低产科不良结局的关系。近期报道在采用常规手段上附加如激素、羟氯喹和免疫球蛋白等措施可以明显提高 APS 患者活产率^[15]。在治疗和改善产科相关并发症方面,对于 APS 患者不仅需注意患者抗体谱的影响^[16],同时也要注意及时给予自身免疫性疾病的针对性治疗时机^[17]。

自身免疫性疾病的不良妊娠结果包括早产,也就不能忽视自身免疫性疾病是早产影响因素之一。防早产,不仅应做好自身免疫性疾病的自身相关治疗,同时还要做好早产临产包括宫缩和宫颈变化的监控,还要对早产临产状况进行阻抑和必要的宫颈功能的维护。我们以往研究显示,在需要进行宫缩抑制时及时用宫缩抑制剂,在需要加固宫颈功能状态时就施行紧急宫颈环扎术,在自身免疫性疾病中同时监控和管理早产临产就可以提高抗早产的效果和减少早产的发生^[18]。

存在自身免疫性疾病,要有防范早产的意识,有些人虽然治疗着自身免疫性疾病,但如果不关注能改变宫颈的宫缩、不管理 < 2 cm 进行性的宫颈持续性变化,不调整自身免疫性疾病的药物治疗,那么,结果就是需要紧急环扎术或早产。如果同时附加药物如激素、羟氯喹和免疫球蛋白等措施可以明显改善结局^[14]。同时抑制管理宫缩,可以看到宫缩的消失及宫颈长度或开大的宫口的回复。避免了早产,也避免了各种“指征性”(如体检或超声指征)的宫颈环扎术,也延长了孕周。

4.4 在早产史和早产临产中注意排查和处理自身免疫性疾病

抗早产临产诱发因素的起始治疗很关键。当我们看到威廉姆斯产科学的早产一章悄无声息地将题头“preterm birth”改写成了“preterm labour”,将注重结果向前提进到注重过程时,那么,临床医生如何改变视点?如何做?是在结果中纠结于结果,还是在过程中研究分析和改变结果呢?大医治未病也好,上医治未病也好,不是发病了才处理,不是不良结果出现了才应对,是中医的久远理论,更是现代医学的宗旨。如果我们更注重疾病发展和异常变化过程,将着眼点从放在不良结果上再向前提进到缘由成因时,不是更能起到阻抑不良进程的效果吗?当我们看到早有人继提出“preterm parturition syndrome”后更进一步地提出了短宫颈综合征“short cervix syndrome”,虽然我们不知道“综合征”是多病因的抑或原因不清的共性临床而已,但都提示了临床实践者应查找病因。是在结局的综合征(preterm parturition syndrome)上矗立分析还是在发展过程或通路的综合征(short cervix syndrome)上分析,决定着能否抓住成因并及时进行阻断。临床医生都希望在各种成因的最后通路前向前不遗余力和不懈的查找原因从而展开层层阻挡,都不希望做事后诸葛亮,需要的是多元化分析发病因素。所以,更需要早产史和早产临产中注意排查自身免疫性疾病的存在与否。

在早产史和早产临产患者中注意排查可以发现潜在的自身免疫性疾病患者,给予监控和处理,可以适时阻抑早产临产的发生。产科医生面对的不是宫缩/宫颈单一处,也不是自身免疫性疾病的单方面,而是机体的整体。我们遇见不少经历了中期妊娠丢失或早产的患者来到面前,哭着要求做“预防性”宫颈环扎术,如果你给她做了宫颈环扎术,她可能会欢欢喜喜,如果没有按她带来的医嘱性“指挥棒”行动拒绝了盲目环扎术,她不仅很低落还有可能对你不满意,对这样的患者的解释是非常费力的。岂不知,没有仔细查找既往早产原因,视点只放在宫颈上,也许这将是一个过度的环扎术,也许是一个仅起到一半抗早产作用的环扎术。往往我会煞费苦心地给孕妇或备孕的妇女讲解千万不要只看到宫颈“一根线”的问题,我们更多时间是需要医学专业基础上做心理医生。不是所有的早产都归结在宫颈机能不全问题上,但所有早产都会走宫颈变化的最后通路。当帮助她们查出还存在宫颈之外的因素并需要干预时,也许就避免了并不需要的“预防性”抑或“紧急性”的环扎。针对早产临产,一方面是应对病理性宫缩,一方面是应对宫颈功能的缺陷。宫颈环扎术是针对宫颈口进行性变化和开大的宫颈功能的机械性加固,宫缩抑制是抗拒子宫的排斥力,这是处理表面的临床现象。最关键

是从母体整体进行检测和相应的处理,即便实施紧急宫颈环扎术后也并非仅仅的只注意宫颈、宫缩和抗感染的问题。

5 治疗自身免疫性疾病与早产临产双管齐下多措并举

诚然,直到目前,相对于各种自身免疫性疾病的药物治疗措施都不是很明确,尤其精准到个体更存在很大差异,而发生产科并发症不仅与治疗 and 病程有关,更存在异质性。产科医生更要知道的是风湿免疫科会帮你用药物治疗自身免疫性疾病,但不会帮你监管早产临产,不会帮你预防子痫前期和胎儿生长受限等等,预防妊娠并发症还要靠产科医生自己。虽然用着低分子肝素和小剂量阿司匹林,虽然用着羟氯喹,也有宫缩抑制或宫颈变化的问题,也有早产临产的问题。而在早产临产者中发现自身免疫性疾病患者产科医生更是第一人。所以,高质量的孕期管理是来自各方面的管理。避免自身免疫性疾病引发早产,如同避免自身免疫性疾病引发子痫前期及 IUGR,对于发生者认真查找缘由有利改善效果。在谈到宫缩抑制剂、宫颈功能不全方面,不是孤立的只看其单方面,而是从母体整体查找原因并矫正,宫缩要抑制、宫颈要加固、母体对妊娠的维持力要保护,双重的、多重的管理,联合管理,妊娠会得以良好的维持和保护,母子结局收效得以最大化。

可见,自身免疫性疾病与早产是双向影响——自身免疫性疾病与早产有关是早产临产因素之一,在早产临产中隐匿着自身免疫性疾病患者,找到原因了,也许,“不明原因”或“自发性”早产就会减少。抗自身免疫性疾病同时注意抗早产,抗早产同时查找自身免疫性疾病是否为早产临产诱因,双管齐下和多措并举,即便宫颈缩短和宫口扩张,在早产临产的最后通路上也可以考虑个体化的紧急宫颈环扎术延缓早产分娩。相对早产临产有了宫缩和宫颈的双重阻断措施,相对母体疾病有了多重阻断措施,也就不会只将眼光放在环扎术后抗感染和宫缩管理上,附加多重又多重的整体管理和措施是将早产临产事件抑阻在起始点或萌芽中的关键。

【参考文献】

[1] 陈蕾,杨孜. 早发型重度子痫前期及保守治疗对早产儿预后影响因素分析 [J]. 中国实用妇科与产科杂志,2009,25 (4):276-279.

[2] 杨孜. 紧急宫颈环扎术在抗早产中的应用价值 [J]. 中国妇产科临床杂志,2008,9 (6):405-407.

[3] 郭艳军,杨孜,刘朝晖,等. 早期早产临产不同干预措施的探讨 [J]. 实用妇产科杂志,2007,23 (10):605-607.

[4] ROMERO R, ESPINOZA J, KUSANOVIC J P, et al. The preterm parturition syndrome [J]. BJOG : an International Journal of

Obstetrics and Gynaecology (20063): 17-42.

- [5] GUIMARÃES FILHO H A, ARAUJO JUNIOR E, PIRES C R, et al. Short cervix syndrome: current knowledge from etiology to the control [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2013, 287 (4): 621-628.
- [6] 杨孜. 早产[M]//曹泽毅主编. 中华妇产科学,上册. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2014:474.
- [7] LEVINE J S, BRANCH D W, RAUCH J. The anti-phospholipid syndrome [J]. New England Journal of Medicine, 2002 (346): 752-763.
- [8] Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop [J]. Arthritis Rheum 1999,42 (7):1309-1311.
- [9] 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.
- [10] GRIS J C, BOUVIER S, NOUVELLON E, et al. Antiphospholipid antibodies and the risk of pregnancy complications [J]. Thrombosis Research, 2017, 151 (Suppl 1): S34-S37.
- [11] SACCONI G, BERGHELLA V, MARUOTTI G M, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017, 216 (5): 525.e1-525.e12.
- [12] WEI S, LAI K, YANG Z, et al. Systemic lupus erythematosus and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. Lupus, 2017, 26 (6): 563-571.
- [13] CLOWSE M E, JAMISON M, MYERS E, et al. A National study of the complications of lupus in pregnancy [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2008, 199 (2): e1-e6.
- [14] BUYON J P, KIM M Y, GUERRA M M, et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study [J]. Annals of Internal Medicine, 2015, 163 (3): 153-163.
- [15] 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 [Z], 2018.
- [16] SACCONI G, BERGHELLA V, MARUOTTI G M, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017, 216 (5): 525.e1-525.e12.
- [17] 宋文惠,杨孜,郭宏霞,等. 抗磷脂综合征合并妊娠于预时机对妊娠结局的影响分析 [J]. 中国妇产科临床杂志,2016,17 (3):200-203.
- [18] 宋文惠,杨孜,郭宏霞,等. 抗磷脂综合征合并妊娠不同于预时机及干预方法抗早产效果研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志,2016,32 (10):973-978.