

易栓症对生育的影响

徐亮,程蔚蔚*

基金项目:2018 年度上海市徐汇区卫健委重要疾病联合攻关项目(项目编号:XHLHGG201805),2018 年度上海市科委创新项目(项目编号:18411963500),2019 年度上海交通大学“转化医学交叉基金”重点项目(项目编号:ZH2018ZDA31)

作者单位:200030 上海,上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院产科

作者简介:徐亮,毕业于上海交通大学医学院,博士,副主任医师,主要研究方向为复发性流产、病理妊娠。程蔚蔚,博士,主任医师,博士生导师,主要研究方向为妊娠期高血压疾病、病理妊娠,现任上海母胎医学医师协会会长,上海产前诊断技术质控中心主任,中国优生科学协会副会长,上海优生优育协会副会长,中华围产医学学会常委委员。

* 通信作者,E-mail:wwcheng29@163.com

【关键词】易栓症;复发性流产;妊娠期高血压疾病;胎儿生长受限;胎死宫内;不孕症

【中图分类号】R 543.6 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)03-003-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.03.01

妊娠是一种获得性的高凝状态,表现为促凝活性增加。妊娠期的生理改变使孕妇的凝血功能处于高凝状态,易发生血栓形成。但是正常的孕妇本身有一定的保护机制来防止血栓形成。如果孕妇本身有某方面的遗传或免疫缺陷,或孕妇存在其他高危因素如高龄、长期卧床、肾病综合征等,均可使其血栓形成倾向增加。良好的妊娠依赖于胎盘循环有足够的血液供应,而易栓症患者体内持续的、异常的高凝血状态可导致胎盘组织出现血栓倾向,其结果是引起胎盘绒毛间隙纤维蛋白的沉积和胎盘血管小血栓形成,胎盘灌注量下降,胎儿供血不足,从而导致流产、妊娠期高血压疾病、胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)、羊水过少、胎儿宫内窘迫甚至胎死宫内等不良妊娠的发生。为此本文就易栓症对生育的影响进行讨论。

1 易栓症概念

1965 年 Egeberg 在报道一个家族性抗凝血酶(antithrombin, AT)缺陷症时首先提出易栓症(thrombophilia)一词,意为血栓形成的倾向性增高。易栓症分为遗传性易栓症和获得性易栓症两类。近年来的研究发现易栓症不是单一疾病,而是指由于抗凝蛋白、凝血因子、纤溶蛋白等的遗传性或获得性缺陷或存在获得性危险因素而容易发生血栓栓塞的疾病或状态。易栓症的主要临床表现为血栓形成,血栓类型以静脉血栓为主,在静脉血栓形成中以深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)的危害较大。肺栓塞(pulmonary

embolism, PE)是 DVT 常见和严重的并发症,也是静脉血栓形成导致死亡的主要原因。由于 DVT 常发生 PE, PE 常源于 DVT,故目前将二者合称为静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)。

2 易栓症的危险因素

其危险因素包括遗传性危险因素和获得性危险因素,每一种易栓因素诱发静脉血栓的危险度不尽相同。通常情况下,仅存在一种血栓危险因素一般不引起静脉血栓,但多种血栓危险因素并存时,静脉血栓形成的危险性大大增加。

获得性危险因素主要包括:高龄、手术和创伤、长时间制动、恶性肿瘤、口服避孕药和激素替代疗法、妊娠和产褥期、抗磷脂抗体综合征、获得性高同型半胱氨酸血症、未分化结缔组织病、自身免疫性疾病、内科合并症(高血压、糖尿病、慢性肾炎等)等。

遗传性危险因素有 V 因子 Leiden(factor-V Leiden, FVL)变异、蛋白 C 缺乏、蛋白 S 缺乏、凝血酶原 G20210A 基因变异、AT 缺乏、高同型半胱氨酸血症及亚甲基四氢叶酸还原酶基因突变等,是基因缺陷导致相应蛋白减少和(或)质量异常所致。

3 易栓症与病理妊娠

近年来随着产科学的发展,发现易栓症与许多妊娠不良结局,如复发性流产、FGR、妊娠期高血压疾病、胎盘早剥、胎死宫内以及不孕症等有着密切的关系。

大量临床资料表明,易栓症与病理妊娠之间具有较强的相关性。伴有易栓症的妊娠患者不仅 VTE 的危险性增加,而且发生病理妊娠的机会增加,发生病理妊娠的患者约 50% ~ 70% 可有不同程度的易栓症发病因素存在。

3.1 易栓症与复发性流产

Santoro R 等^[1]筛查了 99 例不明原因复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)患者,51 例原因不明胎死宫内和 115 例对照妇女,发现 FVL 和凝血酶原 G20210A 突变在对照组均为 2.6%,在 URSA 组的比例为 6.1% 和 8.1%,而在胎死宫内组均为 19.6%,比例显著升高。对 URSA 患者进行 FVL 和凝血酶原 G20210A 突变筛查是十分有必要的。

1998 ~ 2003 年,一个多中心研究包含了 133 例 URSA 患者及 133 例对照妇女,进行高凝风险因素的检测,包括 V 因子 G1691A、凝血酶原 G20210A、MTHFR T677T、I 型纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1)、脂蛋白(lipoprotein, Lp)a、蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶、抗血小板抗体(antiplatelet antibody, APA)/抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)、以及吸烟、肥胖等背景因素。70 例(52.6%) URSA 患者和 26 例(19.5%)对照妇女至少有一项高凝风险因素。单变量分析显示杂合型 FVL 突变、Lp(a) > 30 mg/dL、APA/ACA 阳性、体质量指数(body mass index, BMI) > 25 kg/m² 联合高凝风险因素与 URSA 存在显著相关性。多变量分析显示 Lp(a) (OR: 4.7, 95% CI: 2.0-10.7) 水平升高、FVL 突变 (OR: 3.8, 95% CI: 1.4-10.7)、APA/ACA 阳性与 URSA 存在独立相关性^[2]。

Vora S 等^[3]对 198 例 URSA 患者进行先天性和获得性易栓因素进行检测,其中 79 例仅发生过早期流产,30 例仅发生过晚期流产,89 例发生过早期和晚期流产,对照组包括 100 例健康已产妇女。观察到 ACA 与 URSA 之间存在强相关性 (OR: 22.6, 95% CI: 5.7-89), 其次是狼疮抗凝物(lupus anti-coagulant, LAC)、抗 2-GP-1 抗体、抗膜联蛋白抗体。抗磷脂综合征与早期流产存在着更强的相关性。在先天性易栓症中,蛋白 S 缺陷是流产的最大风险因子,其次是 FVL、内皮细胞蛋白 C 受体、AT-III 缺陷和 β 448 纤维蛋白原多态性。5, 10-MTHFR、PAI-1 4G/5G 多态性和 β 448 纤维蛋白原多态性对于 URSA 具有轻度的风险性。55 例(27.7%)患者联合存在两项及以上的基因风险因素,107 例(54%)患者同时存在先天性和获得性风险因素。易栓症不论对于早期还是晚期流产都是很重要的致病因素,该研究中近 2/3 的 URSA 病例,都存在着先天性和/或获得性易栓症。Kaymaz 等^[4]发现复发性流产患者中 FVL(G1691A)、凝血酶原 G20210A 和 MTHFR C677T 变异者绒毛组织中无血管区域显著多于无变异者(62.9% vs 16.9%),说明先天性

易栓症可影响绒毛组织中的血管分布而导致流产的发生。

3.2 易栓症与妊娠期高血压疾病

Arias 等^[5]对 13 例合并子痫前期、早产、FGR 和胎死宫内的患者进行了研究,10 例患者检测到易栓症,其中 7 例为 FVL 变异,3 例为蛋白 S 缺乏,病理检查显示最显著的胎盘损伤为胎儿血管血栓形成、梗死、发育不良、螺旋动脉血栓形成和绒毛间隙纤维素沉积。Many 等^[6]对合并重度子痫前期、FGR、重度胎盘早剥、死胎死产等病理妊娠患者进行了遗传性易栓症危险因素筛查,包括 FVL 变异、蛋白 C 缺乏、蛋白 S 缺乏、凝血酶原基因变异、AT 缺乏、高同型半胱氨酸血症等,发现易栓症患者的胎盘中绒毛梗死、多发灶梗死、蜕膜血管的纤维素样坏死程度更严重,存在着更严重的血管损害。ACA 综合征患者也多见胎盘血管血栓形成、蜕膜血管病变、绒毛间隙纤维素沉积、胎盘梗死。胎盘血栓形成后引发胎盘的病理改变,损伤了胎盘母儿单位的功能,从而造成胚胎和胎儿的缺血缺氧甚至死亡,并可导致 FGR 和重度子痫前期。

Vollset 等^[7]对 5 883 例孕妇的 14 492 次妊娠进行了血清同型半胱氨酸水平检测,同型半胱氨酸水平上四分位数者与下四分位数者相比较,发生子痫前期的调整风险系数为 1.32 (95% CI: 0.98-1.77),极低出生体重儿为 2.01 (95% CI: 1.23-3.27),胎死宫内为 2.03 (95% CI: 0.98-4.21)。

Berks 等^[8]发现早发型子痫前期,尤其是伴有 FGR 者,与 ACA 显著相关;HELLP 综合征等其他类型的子痫前期与易栓症未见明显相关性。Berks 建议对伴发 FGR 的早发型子痫前期患者应常规筛查 ACA。

Baptista 等^[9]临床研究显示先天性/获得性易栓症患者更容易发生实验室检验指标异常,如天门冬氨酸 \geq 70 mg/dL、丙氨酸转氨酶 \geq 70 mg/dL、血小板 < 100 000/mm³、血清肌酐 \geq 1.1 mg/dL,但对妊娠结局未见明显影响。

3.3 易栓症与胎儿生长受限及胎死宫内

Preston 等^[10]对入选了欧洲易栓症前瞻性组群(the European Prospective Cohort on Thrombophilia, EPCOT)的 1 384 例患者进行了研究,发现易栓症患者发生胚胎丢失的风险明显升高 (OR: 1.35, 95% CI: 1.01-1.82),其中发生死胎、死产的 OR 值要高于流产 [3.6 (1.4-9.4) vs 1.27 (0.94-1.71)]。与单纯 AT 缺乏 [5.2 (1.5-18.1)]、蛋白 C 缺乏 [2.3 (0.6-8.3)]、蛋白 S 缺乏 [3.3 (1.0-11.3)] 或 FVL 变异者 [2.0 (0.5-7.7)] 相比,多个血栓危险因素合并存在者发生死胎、死产的 OR 值更高 [14.3 (2.4-86.0)]; 上述各个易栓症亚组发生流产的 OR 值分别为 1.7 (1.0-2.8)、1.4 (0.9-2.2)、1.2 (0.7-1.9)、0.9 (0.5-1.5) 和 0.8 (0.2-3.6)。该研究结果显示易栓症患者,尤其是多个血栓危险因素合并存在者和

AT 缺乏者发生胚胎丢失(特别是死胎、死产)的风险率显著升高。

Kupfermine 等^[11]研究了 110 例合并重度子痫前期、胎盘早剥、FGR、胎死宫内等病理妊娠的患者,以 110 例健康妊娠妇女作为对照组,检测了 FVL 变异、MTHFR 677T 变异、凝血酶原 G20210A 基因变异、蛋白 C 和蛋白 S 缺乏、AT-III 和 ACA。发现合并 FGR、胎盘早剥和胎死宫内患者发生易栓症的比例分别为 61.4%、70% 和 50%。

Gris 等^[12]病例对照研究收入了 232 例孕中期和孕晚期发生胎儿丢失患者和 464 例正常对照妇女,两者发生易栓症的比例分别是 21.1% 和 3.9%;胎死宫内与易栓症的粗略 OR 值为 5.5,95% CI:3.4-9.0。条件逻辑回归分析显示,蛋白 S 缺乏、抗 2-GP-1 抗体 IgG 阳性、ACA IgG 阳性、FVL 变异是胎死宫内的调整风险因子。MTHFR 基因 677T 变异不是胎死宫内的个体风险因子,但纯合基因型与上述 4 种风险因素存在显著相关性(患者组为 16.8%,对照组为 0.9%)。对于这些患者,胎死宫内常发生于孕期叶酸补充不足者。易栓症患者发生胎盘血管病变的比例显著增高,尤其是 MTHFR 677T 纯合基因型者。Hiltunen 等^[13]对 44 例不明原因胎死宫内患者和 766 例对照妇女进行了 FVL 变异检测,发现 FVL 变异与不明原因胎死宫内的风险系数是 3.8 倍(95% CI: 1.2-11.6),与晚期不明原因胎死宫内(大于或等于孕 28 周)的风险系数是 3.9 倍(95% CI: 1.1-13.9),与伴有胎盘梗死的不明原因胎死宫内的风险系数是 10.8 倍(95% CI: 2.1-55.3);去除多胎妊娠者后,对于单胎妊娠者上述的风险系数分别为 3.1 倍(95% CI: 0.9-10.9)、4.3 倍(95% CI: 1.2-15.3)和 10.6 倍(95% CI: 2.1-54.3)。上述检测结果显示 FVL 变异与不明原因胎死宫内之间存在相关性。

Kocher 等^[14]检测了 32 例胎死宫内患者,发现 FVL 变异与胎死宫内的 OR 值为 10.9 (95% CI: 2.07-56.94),凝血酶原 G20210A 基因变异与胎死宫内的 OR 值为 0.48(95% CI:0.06-4.18)。显示 FVL 变异与胎死宫内之间存在着关联性,而凝血酶原 G20210A 基因变异未见与胎死宫内有任何相关。

Kupfermine 等^[15]的另一项研究也显示,凝血酶原 G20210A 基因变异在 IUGR、胎盘早剥、孕中期流产患者中高发,而在子痫前期、胎死宫内和习惯性流产患者中发生率与健康对照妇女无异。但是 Monari 等^[16]的研究结果得出了相反的结论,他对原因不明胎死宫内患者检测了 AT 活性、FVL、凝血酶原 G20210A 基因变异和获得性易栓症因素,发现原因不明胎死宫内患者的易栓症检出率显著高于正常对照妇女,其中凝血酶原 G20210A 基因变异者发生胎死宫内的风险最高(OR: 3.2, 95% CI: 1.3-8.3),与胎死宫内既往史也存在着显著相关性(OR: 8.9, 95% CI: 1.2-70.5),多变量逻辑回归分析也显示

凝血酶原 G20210A 基因变异是唯一与胎死宫内存在显著相关性的易栓症因素(调整 OR: 3.8, 95% CI: 1.3-13.5)。

Simchen 等^[17]对 67 例胎死宫内患者进行了遗传性和获得性易栓症因素检测,其中胎盘因素胎死宫内者为 33 例,占 49.3%。胎盘因素胎死宫内定义为胎儿外形未见明显异常,但存在 FGR、羊水过少、胎盘早剥和其他胎盘病理情况等。结果显示 36 例患者检测出至少一项易栓症因素,占 53.7%;胎盘因素胎死宫内患者存在易栓症的比例为 63.6%,高于非胎盘因素者,而早产胎盘因素胎死宫内者(<37 周)的比例尤其高,占 69.6%。胎盘因素胎死宫内者中,FVL 变异和凝血酶原 G20210A 基因变异的比率高出非胎盘因素者(OR: 3.06, 95% CI: 1.07-8.7)。Weiner Z 等^[18]的研究显示胎死宫内孕妇和正常分娩孕妇的易栓症检出率分别为 34% 和 20%,两者之间无显著差异;但是低出生体重死胎者显著高于正常出生体重死胎者(73% vs 18.4%)。Weiner Z 认为易栓症与胎死宫内之间无相关性,但与 FGR 的胎死宫内之间有明显的关联性。

3.4 易栓症与不孕症

Cinzia F 等^[19]在 930 例不孕症患者中检测了遗传性易栓症指标,包括凝血酶原 G20210A 基因突变、FVL 变异、蛋白 S 和蛋白 C 缺陷以及 AT。发现遗传性易栓症与不明原因不孕症之间存在着显著相关性(OR:1.97, 95% CI:1.05-3.68, $P=0.03$),尤其是凝血酶原基因突变在不孕症患者中比例最高,其他遗传性易栓症因素也高于对照组。Kydonopoulou K 等^[20]发现 PAI-1 4G/5G 多态性与不明原因不孕症存在相关性,可以作为该疾病的有价值的筛选因子。Carolyn B 等^[21]对 92 例不明原因不孕症患者与 60 例健康对照妇女进行了研究,发现 MTHFR C677T 多态性在不明原因不孕症中有更高的表达率。

Behjati R 等^[22]检测了 36 例不明原因不孕症、65 例 URSA 患者和 62 例对照妇女。FVL G1691A、MTHFR C677T、凝血酶原 G20210A 突变在对照组的比例为 0、38.7% 和 3.2%;FVL 突变在不孕症和 URSA 组比例显著升高,分别为 30.6% 和 20.0%;MTHFR 突变在 URSA 组显著升高,为 63.1%,但在不孕症组为 50.0%,与对照组无明显差异;凝血酶原 G20210A 突变在 3 组之间无显著差异;在不孕症和 URSA 组观察到活化蛋白 C 抵抗水平降低,分别为 25.0% 和 18.9%。研究结果显示 FVL 和 MTHFR 突变在不孕症和 URSA 患者中呈高发,对这类患者有必要进行上述基因的检测。

Zanozin 等^[23-24]发现未分化结缔组织病和先天性易栓症患者的子宫内膜成熟卵泡数量显著减少、内膜成熟进程减慢、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)表达减少、间质内孕酮-雌激素指数异常、胶原蛋白 III 聚集,提示易栓症会导致子宫内膜间质硬化、

内膜容受性降低而引起不孕。

综上所述,母体凝血功能失衡与妊娠不良结局有密切关系,易栓症患者发生自然流产、胎死宫内、子痫前期等病理妊娠以及不孕症的风险显著升高。良好的妊娠依赖于胎盘循环有足够的血液供应,而易栓症患者体内持续的、异常的高凝血状态可导致胎盘组织出现血栓倾向,其结果是引起胎盘绒毛间隙纤维蛋白的沉积和胎盘血管小血栓形成,胎盘灌注量下降,胎儿供血不足,从而导致流产、妊娠期高血压疾病、FGR、羊水过少、胎儿宫内窘迫甚至胎死宫内等不良妊娠的发生。

4 易栓症所致病理妊娠的抗凝治疗

大量的研究结果显示,自然流产、死胎、死产、FGR、胎盘早剥、子痫前期患者的易栓症因素检出率显著升高。对于妊娠期患者,由于血栓形成是导致胎儿丢失的重要原因,所以对既往有上述病理妊娠史、下肢静脉血栓形成、家族性血栓栓塞疾病等病史的患者,应进行凝血功能监测以及抗磷脂综合征、易栓症筛查,对胎盘微血栓易形成者采取预防措施对改善妊娠结局至关重要。

Kupfermine 等^[25]对 33 例既往有重度子痫前期、胎盘早剥、FGR、胎死宫内史的遗传性易栓症患者从 8 ~ 12 周起给予依诺肝素(40 mg/d)和阿司匹林(100 mg/d)抗凝治疗,高同型半胱氨酸血症患者同时补充叶酸。这些患者既往妊娠的分娩孕周为(32.1 ± 5.0)周,出生体重为(1 175 ± 590)g;进行治疗的妊娠分娩孕周为(37.6 ± 2.3)周,出生体重为(2 719 ± 526)g。出生的新生儿均未见出血性并发症,孕产妇在治疗期间仅有 3 例(9.1%)发生妊娠合并症,均未发生重度子痫前期。该非对照临床实验显示低分子肝素 + 阿司匹林联合治疗对既往有妊娠合并症的易栓症患者可改善妊娠结局。所以开展针对胚胎丢失患者的预防性抗凝治疗具有重要的临床意义。

我国《妊娠期高血压疾病诊治指南》^[26]推荐对存在高凝状况等子痫前期高危因素者,可以在妊娠早中期(妊娠 12 ~ 16 周)开始每天服用小剂量阿司匹林(50 ~ 150 mg),依据个体因素决定用药时间,预防性应用可维持到妊娠 26 ~ 28 周。以此来预防子痫前期等妊娠期高血压疾病的发生。

目前预防性抗凝更多地运用在了复发性流产的治疗。《复发性流产诊治的专家共识》^[27]建议对于 ACA 综合征患者、既往无流产史或单次流产发生在妊娠 10 周以前者,可不予特殊治疗,或予小剂量阿司匹林(75 mg/d);对于有复发性流产病史的患者及有 ≥ 1 次妊娠 10 周后流产者,在确诊妊娠后可给予低分子肝素抗凝治疗,5 000 U 皮下注射,每日 2 次,直至分娩前停药;对于有血栓病史的 RSA 患者,应在妊娠前就开始抗凝治疗。《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》^[28]也指出对合并 ACA 综合征、遗传性易栓症、自身免疫性

疾病(如系统性红斑狼疮、干燥综合征、未分化结缔组织病等)的复发性流产患者应给予小剂量阿司匹林和/或低分子肝素治疗,必要时给予羟氯喹和强的松等免疫抑制治疗。《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》^[29]对于以病理妊娠为主要临床特征的产科抗磷脂综合征(obstetric antiphospholipid syndrome, OAPS)患者,建议计划妊娠时每天应用阿司匹林 50 ~ 100 mg 并维持整个妊娠期。对于常规治疗失败的 OAPS、合并系统性红斑狼疮或其他全身性自身免疫性疾病、高风险 aPLs 谱的 OAPS,建议在妊娠前开始应用羟氯喹。在继续应用小剂量阿司匹林的基础上,妊娠后加用低分子肝素。低分子肝素剂量和妊娠期维持时间应根据患者临床特征进行个体化处理。对于常规治疗失败的 OAPS,在妊娠前开始使用小剂量阿司匹林和羟氯喹的基础上,在妊娠期间加用小剂量泼尼松(孕早期 ≤ 10 mg/d)或同等剂量的糖皮质激素。

上海市医学会围产医学分会/妇产科分会产科学组发布的《上海市产科静脉血栓栓塞症防治的专家共识(草案)》^[30]建议,采用《孕产妇静脉血栓栓塞风险因素评分表》对孕妇在孕期、产时和产后进行风险因素评分,根据风险程度分为极高危(4 分以上),高危(产前 3 分或产后 2 ~ 3 分)和低危(0 ~ 1 分)3 个等级。评分 3 分的患者在妊娠 28 周以后开始应用低分子肝素,评分 4 分的患者在评估后即开始应用低分子肝素,持续到分娩前 24 h。针对高危产妇,评分 2 分以上产妇,均应在分娩 12 h 后应用低分子肝素。2 分患者至少持续应用到出院,3 分以上患者应用到产后 7 ~ 10 d。如果风险因素持续存在可以适当延长用药时间。反复 VTE 并长期口服抗凝药、或抗磷脂抗体综合征合并动静脉栓塞史,推荐孕期更高剂量低分子肝素治疗并维持至产后 6 周。特殊的抗凝治疗需要相关专业会诊后进行。

总之,易栓症是导致病理妊娠和不良妊娠结局的重要原因之一,对于既往有不良孕产史、血栓栓塞史以及易栓症高危因素者,需进行系统性的易栓症病因筛查,建议孕前即开始个体化给予小剂量阿司匹林和/或低分子肝素的预防性抗凝治疗,或必要时的免疫抑制治疗,以减少妊娠期并发症,改善母儿预后。

【参考文献】

- [1] Santoro R, Iannaccaro P, Sottilotta G. Prothrombotic gene mutations in women with recurrent abortions and intrauterine fetal death [J]. *Minerva Ginecologica*, 2005, 57(4): 447-450.
- [2] Krause M, Sonntag B, Klamroth R, et al. Lipoprotein(a) and other prothrombotic risk factors in Caucasian women with unexplained recurrent miscarriage [J]. *Results of a Multicentre Case-control Study. Thromb Haemost*, 2005, 93(5): 867-871.
- [3] Vora S, Shetty S, Ghosh K. Thrombophilic dimension of recurrent fetal loss in Indian patients [J]. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: an International Journal in Haemostasis and Thrombosis*, 2008, 19

- (6): 581-584.
- [4] Kaymaz E, Gun B D, Genc G C, et al. May the morphological findings in the first-trimester abortion materials be indicative of inherited thrombophilia? [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020, 46 (11): 2261-2271.
- [5] Arias F, Romero R, Joist H, et al. Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta [J]. The Journal of Maternal-fetal Medicine, 1998, 7(6): 277-286.
- [6] Many A, Schreiber L, Rosner S, et al. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia [J]. Obstetrics and Gynecology, 2001, 98 (6): 1041-1044.
- [7] Vollset S E, Refsum H, Irgens L M, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study [J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2000, 71(4): 962-968.
- [8] Berks D, Duvekot J J, Basalan H, et al. Associations between phenotypes of preeclampsia and thrombophilia [J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2015, 194: 199-205.
- [9] Baptista FS, Bortolotto MRFL, Bianchini FRM, et al. Can thrombophilia worsen maternal and perinatal outcomes in cases of severe preeclampsia? [J]. Observational Study Pregnancy Hypertens, 2018, 11: 81-86.
- [10] Preston F E, Rosendaal F R, Walker I D, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia [J]. Lancet(London, England), 1996, 348(932): 913-916.
- [11] Kupferminc M J, Peri H, Zwang E, et al. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and second trimester loss [J]. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2000, 79 (11): 963-967.
- [12] Gris J C, Quéré I, Monpeyroux F, et al. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent--the Nîmes Obstetricians and Haematologists Study5 (NOHA5) [J]. Thrombosis and Haemostasis, 1999, 81(6): 891-899.
- [13] Hiltunen L M, Laivuori H, Rautanen A, et al. Factor V leiden as risk factor for unexplained stillbirth- a population-based nested case-control study [J]. Thrombosis Research, 2010, 125 (6): 505-510.
- [14] Kocher O, Cirovic C, Malynn E, et al. Obstetric complications in patients with hereditary thrombophilia identified using the LCx microparticle enzyme immunoassay: a controlled study of 5,000 patients [J]. American Journal of Clinical Pathology, 2007, 127 (1): 68-75.
- [15] Kupferminc M J, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy [J]. The New England Journal of Medicine, 1999, 340 (1): 9-13.
- [16] Monari F, Alberico S, Avagliano L, et al. Relation between maternal thrombophilia and stillbirth according to causes/associated conditions of death [J]. Early Human Development, 2012, 88 (4): 251-254.
- [17] Simchen M J, Ofir K, Moran O, et al. Thrombophilic risk factors for placental stillbirth [J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2010, 153(2): 160-164.
- [18] Weiner Z, Beck-Fruchter R, Weiss A, et al. Thrombophilia and stillbirth: possible connection by intrauterine growth restriction [J]. BJOG-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2004, 111(8): 780-783.
- [19] Fatini C, Conti L, Turillazzi V, et al. Unexplained infertility: association with inherited thrombophilia [J]. Thrombosis Research, 2012, 129(5): e185-e188.
- [20] Kydonopoulou K, Delkos D, Rouso D, et al. Association of plasminogen activator inhibitor-type 1 (PAI-1)-675 4G/5G polymorphism with unexplained female infertility [J]. Hippokratia, 2017, 21(4): 180-185.
- [21] Carolyn B, Coulam R, Jeyendran S. Thrombophilic gene polymorphisms are risk factors for unexplained infertility [J]. Fertility and Sterility, 2009, 91(4 Suppl): 1516-1517.
- [22] Behjati R, Modarressi M H, Jeddi-Tehrani M, et al. Thrombophilic mutations in Iranian patients with infertility and recurrent spontaneous abortion [J]. Annals of Hematology, 2006, 85(4): 268-271.
- [23] Zanozin A S, Demura T A, Kolosovsky D Y, et al. Impaired endometrial receptivity in primary infertility in women with undifferentiated connective tissue dysplasia and hereditary thrombophilia [J]. Arkhiv Patologii, 2016, 78(6): 23-29.
- [24] Demura T, Kogan E A, Zanozin A S, et al. The role of inherited thrombophilia and undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome in the pathogenesis of female infertility: A clinical and morphological study [J]. Arkhiv Patologii, 2015, 77(4): 3-10.
- [25] Kupferminc M J, Fait G, Many A, et al. Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias [J]. Hypertension in Pregnancy, 2001, 20(1): 35-44.
- [26] 杨孜, 张为远, 林建华, 等. 妊娠期高血压疾病诊治指南 (2020) [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.
- [27] 杨慧霞, 张建平, 王谢桐, 等. 复发性流产诊治的专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(1): 3-9.
- [28] 赵爱民, 乔杰, 王海燕, 等. 低分子肝素防治自然流产中国专家共识 (2018) [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(9): 701-708.
- [29] 王谢桐, 杨慧霞, 张建平, 等. 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.
- [30] 李笑天, 古航, 程蔚蔚, 等. 上海市产科静脉血栓栓塞症防治的专家共识 (草案). 上海市医学会围产医学分会/妇产科分会产科学组 [Z], 2020.

(收稿日期: 2020-06-26 编辑: 吕永胜)