

妊娠期系统性红斑狼疮综合管理

崔 阳, 张 晓

广东省人民医院 (广东省医学科学院) 风湿免疫科, 广州 510000

通信作者: 张 晓 电话: 020-83824249, E-mail: 13922255387@163.com

【摘要】 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种育龄期, 尤其是 20~40 岁女性高发的疾病。此年龄段患者多有怀孕生子的需求, 但 SLE 患者合并妊娠时不但疾病本身可能反复或加重, 不良妊娠风险亦显著增加, 因此做好 SLE 患者妊娠期综合管理极其重要。本文主要阐述 SLE 与妊娠的相互影响及妊娠期 SLE 患者的综合管理, 以期指导临床更好地认识该问题, 从而改善 SLE 患者的妊娠结局。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 妊娠管理; 孕妇; 胎儿

【中图分类号】 R593.24; R715 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)03-0270-06

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20200026

Comprehensive Management of Systemic Lupus Erythematosus During Pregnancy

CUI Yang, ZHANG Xiao

Department of Rheumatology and Immunology, Guangdong Provincial People's Hospital & Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510000, China

Corresponding author: ZHANG Xiao Tel: 86-20-83824249, E-mail: 13922255387@163.com

【Abstract】 Systemic lupus erythematosus (SLE) is a disease with a high incidence in women of child-bearing age, especially 20–40 years old. Most patients at this age will have the need for pregnancy. However, when SLE combines with pregnancy, pregnant women are facing not only the risk of relapse and aggravation of lupus, but also the increased risk of adverse pregnancies. Therefore, it is very important to do well in the comprehensive management of pregnancy in SLE patients. This paper focused on the interaction between SLE and pregnancy, as well as the management of SLE in pregnant patients, aiming to better understand and improve the pregnancy outcome of SLE patients.

【Key words】 systemic lupus erythematosus; pregnancy management; pregnant women; fetus

Med J PUMCH, 2020, 11(3): 270–275

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 好发于 20~40 岁育龄期妇女, 而妊娠是 SLE 患者的特殊时期, 一方面妊娠可使 SLE 活动或病情加重, 另一方面 SLE 可导致妊娠不良结局。随着风湿免疫科的发展以及与产科交流的增多, 对妊娠合并 SLE 的认识亦逐步加深, 通过充分评估 SLE 患者孕前病情, 掌握好怀孕时机, 做好妊娠期综合管理, 或可

改善 SLE 患者的妊娠结局。

1 系统性红斑狼疮与妊娠

1.1 系统性红斑狼疮对妊娠的影响

SLE 本身并不会损害生育能力, 但狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 和细胞毒性药物的使用可能降

低生育能力。环磷酰胺是 LN 的治疗药物,早在 2004 年, Park 等^[1]评估使用环磷酰胺的 LN 患者的生育率,发现 37% 的患者出现闭经, 15% 的患者持续闭经,原因可能与环磷酰胺导致卵巢早衰有关。与健康人相比,流产、早产、小于胎龄儿、先兆子痫等妊娠并发症在 SLE 中更为常见。Jakobsen 等^[2]回顾了 SLE 患者的妊娠情况,发现先兆子痫的发生率为 8.3%,HELLP 综合征的发生率为 4.8%,明显高于一般孕妇。在另一项回顾性分析中,SLE 患者妊娠时 5.7% 发生流产、24.3% 发生早产、13.2% 胎儿受限,不良妊娠发生率高达 38.9%^[3]。若妊娠前半期内 SLE 病情活动明显,将大大增加胎儿的丢失率^[4],且特定器官/系统活动预示着妊娠期同一器官/系统出现疾病活动的概率增加^[5]。因 Tregs 细胞可促进免疫耐受,正常妊娠时 Tregs 细胞数量增加,而 SLE 患者 Tregs 细胞的数量和功能均下降,故导致 SLE 患者出现不良妊娠^[6]。

抗 SSA/Ro 和抗 SSB/La 抗体在 SLE 患者中阳性率分别是 30% 和 10%^[7],妊娠时抗体能透过胎盘,导致新生儿狼疮综合征 (neonatal lupus syndromes, NLS)。NLS 可表现为心脏 [以先天性心脏传导阻滞 (congenital heart block, CHB) 最常见]、皮肤、血液学和肝功能异常,除 CHB 外,上述症状在胎儿出生 3~6 个月后可随着抗体的消失而消失^[8]。但当出现完全性 CHB 时则不可逆,约有 20% 的患儿在宫内或出生一年内死亡,一半以上患儿需安装起搏器^[9]。此外,低滴度抗体可能与高滴度抗体具有不同的 CHB 风险^[10]。

1.2 妊娠对系统性红斑狼疮的影响

妊娠时体内激素水平发生改变,是引起 SLE 病情复发或加重的主要原因之一。雌激素可调节 B 细胞、T 细胞和树突状细胞的成熟,促进辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 2 细胞分化,产生白细胞介素 (interleukin, IL) -2、IL-10 等细胞因子,而孕激素亦有利于 Th2 细胞的极化,促进体液免疫^[6]。妊娠时雌激素和孕激素均升高,使机体发生“Th1/Th2 漂移”,其中 Th2 占优势,可导致疾病活动^[11]。40%~50% 的患者妊娠期出现不同程度的狼疮活动^[12],其中以皮疹、关节炎和轻度血液系统改变最为常见,而肾脏受累是 SLE 最严重的表现之一,妊娠期 LN 的发病率从 20% 至 55% 不等^[13]。

LN 复发的一部分原因可能与妊娠期肾脏负担增加有关,妊娠期孕激素的明显升高使肾盂和输尿管轻度扩张,且增大的子宫常常压迫输尿管导致生理性肾

积水;同时,孕期母体的血容量增加和滤过功能亢进可能导致潜在的肾损伤^[6]。其他原因可能与药物使用相关。妊娠期控制病情的免疫抑制剂需要转为硫唑嘌呤,而硫唑嘌呤在控制 LN 的效果较环磷酰胺和霉酚酸酯差,且妊娠时必须停止具有减少蛋白尿作用的血管紧张素转化酶抑制剂类和血管紧张素 II 受体拮抗剂类药物^[14],故孕期药物的调整,一定程度上可影响妊娠结局。

1.3 系统性红斑狼疮继发抗磷脂综合征对妊娠的影响

抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是免疫相关不良妊娠的重要原因,除原发性 APS 外,继发于 SLE 的 APS 亦较多见^[15]。在一项基于韩国人口的 APS 流行病学调查发现,27% 的 APS 患者继发于 SLE^[16]。APS 是指以反复的不良妊娠、血小板减少、血栓形成等为主要表现,同时检测到抗磷脂抗体 (antiphospholipid, aPL) 谱阳性的临床综合征。APS 悉尼诊断标准包括血管血栓形成事件或病态妊娠,以及经典的 aPL 间隔 12 周检测到 2 次阳性,其中血管血栓形成事件是指任何器官的动、静脉或小血管血栓形成,而病态妊娠是指妊娠第 10 周前出现连续 3 次以上不明原因的自然流产、妊娠第 10 周后出现一个或多个不明原因死胎或妊娠第 34 周前出现一胎或多胎早产^[17]。

经典的 aPL 主要包括狼疮抗凝物 (lupus anticoagulant, LAC)、抗心磷脂抗体 (anti-cardiolipin, aCL) 和抗 β_2 糖蛋白 I 抗体 (anti- β_2 glycoprotein I, a β_2 GPI)。SLE 患者体内可以检测到 aPL,其中 aCL 阳性率约为 12%~44%,LAC 约为 15%~34%,a β_2 GPI 约为 10%~19%^[18]。妊娠时,aPL 不仅可以 PI3K/AKT 途径和 m-TORC 途径激活内皮细胞,促进胎盘血管内血栓形成^[19],还可降低膜联蛋白 A5 的抗凝作用^[20]。a β_2 GPI 能识别并结合细胞滋养层细胞膜上的 β_2 -糖蛋白 I,使人绒毛膜促性腺激素分泌减少,同时 aPL 也可能触发 TLR4/MyD88 介导的炎症反应导致滋养层受损^[21]。此外,aPL 亦可激活补体系统,促进中性粒细胞介导胎盘损伤^[20]。PROMISSE 研究通过分析妊娠期 SLE 和/或 aPL 阳性患者,发现 LAC 作为预测不良妊娠结局的作用最强^[20]。在一项针对 SLE 合并或不合并 aPL 患者妊娠结局的调查发现,aPL 阴性患者的不良妊娠结局发生率为 15.4%,aPL 阳性患者为 43.8%^[22]。对于具有 APS 典型临床表现、高度怀疑 APS 但经典的 aPL 始终为阴性的患者,称为血清阴性 APS,此类患者应重视对“非经典”

aPL 的检测,包括阴离子型 aPL、磷脂-蛋白复合物、血浆蛋白等。其中抗磷脂酰丝氨酸-抗凝血酶原抗体是公认的 APS 潜在标志物,在血清阴性的 APS 中阳性率达 60.9%^[23],有研究发现其与血栓形成事件有关且与 LAC 具有一定关联^[24-25]。

2019 年欧洲抗风湿病联盟 (the European League Against Rheumatism, EULAR) 建议将 aPL 谱分为高风险和低风险,即高风险 aPL 谱为间隔 12 周出现 2 次或以上 LAC 阳性、经典的 aPL 中有 2~3 个抗体阳性或 aPL 持续高滴度,低风险 aPL 谱为低-中滴度的 aCL 或 a β 2GPI 单独阳性,并根据风险高低对患者进行分层治疗^[26]。

2 妊娠期系统性红斑狼疮的综合管理

2.1 掌握妊娠时机

SLE 患者应在风湿免疫科、产科和生殖科医生的指导下计划妊娠。2015 年《中国系统性红斑狼疮患者围产期管理建议》建议若患者至少 6 个月内未使用甲氨蝶呤、环磷酰胺、霉酚酸酯、来氟米特、雷公藤等免疫抑制剂, SLE 病情稳定半年以上,泼尼松使用剂量 < 15 mg/d, 无重要脏器损害, 24 h 尿蛋白在 0.5 g 以下, 则可考虑妊娠^[27]。

2016 年西班牙风湿免疫科相关专家小组提出,若出现严重的器官损害、肺动脉高压 [> 50 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 或有症状]、限制性肺疾病 (用力肺活量 < 1 L)、心力衰竭、慢性肾脏病 (肌酐 > 2.8 mg/dL)、既往妊娠出现严重并发症、重度子痫, 尽管使用阿司匹林或肝素治疗仍出现 HELLP 综合征, 则患者绝对禁止怀孕, 而孕前 6 个月内出现卒中、严重疾病复发或使用致畸药物为相对禁忌证^[28]。

2.2 重视孕期监测

SLE 患者妊娠属于高危过程, 密切观察患者孕期临床表现及相关指标对于能否成功妊娠至关重要。建议孕 28 周前每 4 周随诊 1 次, 孕 28 周后每 2 周随诊 1 次。若病情复发, 随时就诊。

2.2.1 母体监测

建议 SLE 患者在妊娠前或妊娠早期检测相关自身抗体, 若 aPL、抗 SSA/Ro 抗体、抗 SSB/La 抗体阳性, 应尽早采取干预措施, 以改善母胎结局。考虑到以上抗体的持久度和滴度变化不大, 不建议在怀孕期间重复测试^[29]。

考虑到疾病活动度可影响妊娠结局, 建议患者至少每 3 个月进行一次疾病活动度评估, 包括详细的病

史、体格检查和实验室检查。实验室检查包括血常规、尿常规、肝肾功能、24 h 尿蛋白、红细胞沉降率、补体 C3/C4、抗双链 DNA 抗体、免疫球蛋白定量等, 同时应监测血压、血糖、血脂、尿酸等指标。怀孕期间出现血压和蛋白尿增加时应注意先兆子痫或 LN 发作并进行相应评估。

此外, 因维生素 D 具有免疫调节功能, 维生素 D 缺乏与 SLE、APS 等自身免疫病相关, 可导致患者生育能力下降、疾病活动度增加, 同时与胎盘功能不全及子痫前期相关, 建议孕期监测维生素 D 水平^[30]。

2.2.2 胎儿监测

孕 16 周起每月监测胎儿超声, 评估胎儿生长情况以及是否伴有畸形。孕 28 周后建议每 2 周采用彩色多普勒超声监测胎儿脐动脉血流, 并采用电子胎儿监护评估胎儿宫内情况。对于抗 SSA/SSB 抗体阳性的孕妇, 为了达到早期发现胎儿心脏结构和传导系统异常并进行干预的目的, 建议孕 16~26 周每 2 周监测 1 次胎儿超声心动, 若无异常, 在 26 周后可改为每月 1 次, 若发现异常, 则增加随诊频率。

2.3 治疗

2.3.1 妊娠期 SLE 疾病控制

活动性 SLE 与妊娠结局不良相关, 重视 SLE 患者妊娠期疾病控制, 明确抗 SLE 药物在妊娠期的安全性极为重要。

2016 年英国风湿病学会 (British Society for Rheumatology, BSR) / 英国风湿病卫生专业人员协会 (British Health Professionals in Rheumatology, BHPR) 指南提出羟氯喹是计划妊娠的风湿病孕妇可选择的治疗药物之一^[31]。羟氯喹已被证明可改善妊娠结局, 并可能在预防子痫前期和心脏性新生儿 SLE 方面发挥作用, 在怀孕期间使用绝对安全^[32]。若 SLE 患者已在服用羟氯喹, 建议怀孕期间继续服用, 若未服用羟氯喹, 在无禁忌证的情况下建议开始服用^[29]。

SLE 患者妊娠期容易出现疾病活动或复发。若出现轻度病情活动, 建议给予羟氯喹 (200 mg/次 \times 2 次/d) 及小剂量糖皮质激素 (泼尼松 \leq 15 mg/d)。含氟的糖皮质激素如地塞米松和倍他米松能透过胎盘进而影响胎儿的生长发育, 不建议使用, 但地塞米松可在妊娠后期促胎肺成熟时使用。

当出现中、重度病情活动, 在使用羟氯喹的基础上, 可增加激素的剂量, 通常为泼尼松 0.5~1 mg/(kg \cdot d) 或联合免疫抑制剂。激素会增加妊娠期糖尿病、高血压及感染风险, 因此不建议长期大剂量

使用,应尽快减量至泼尼松 ≤ 15 mg/d。根据2016年BSR/BHPR指南^[31]意见,妊娠期可使用的改善病情的抗风湿病药包括硫唑嘌呤、环孢素、他克莫司,整个妊娠期可使用的硫唑嘌呤剂量不应超过2 mg/(kg·d),环孢素和他克莫司应使用最低有效剂量,而其他的抗风湿病药如环磷酰胺、霉酚酸酯、来氟米特、甲氨蝶呤在妊娠期是禁止使用的。当累及肾脏,尤其是V型LN,可使用环孢素,剂量为3~5 mg/(kg·d),分2次口服。对于重型SLE,可使用大剂量甲泼尼龙冲击治疗、静脉注射大剂量人免疫球蛋白。如果病情危重,危及母体安全,应尽早终止妊娠。

关于SLE妊娠患者生物制剂相关免疫抑制治疗问题,目前被批准用于SLE治疗的生物制剂为贝利木单抗克隆抗体,但其在孕期安全性的数据目前较少,除非获益大于潜在风险,否则建议在怀孕前停止使用^[32]。而抗CD20单抗克隆抗体如利妥昔单抗克隆抗体,建议最好在受孕前6个月停止使用^[33]。

2.3.2 继发性APS合并妊娠疾病控制

妊娠期SLE患者合并APS时,除积极控制SLE病情外,APS的治疗亦非常重要。如按照规律治疗,可极大程度提高妊娠成功率。

有先兆子痫危险因素尤其是合并LN或高风险aPL谱的SLE孕妇,若无血栓形成或妊娠并发症,可于孕16周前开始采用阿司匹林75~100 mg/d治疗^[26]。对于合并APS而无血栓史的患者,建议进行“双抗治疗”,即小剂量阿司匹林联合预防剂量肝素(普通肝素或低分子肝素)治疗,最好在孕前开始服用阿司匹林,一旦确立妊娠应加用肝素。若存在血栓史,则调整为治疗剂量肝素。研究发现,比起单用阿司匹林治疗,“双抗治疗”的活产率更高^[34]。若妊娠前服用华法林抗凝,确立妊娠后应改为肝素抗凝。当采用“双抗治疗”仍出现妊娠并发症时,可联用羟氯喹及小剂量激素。羟氯喹具有抗炎、抗血小板聚集及免疫调节作用,可减少孕期病情活动,增加妊娠分娩成功率^[35-36]。在一项难治性APS的研究中发现,除阿司匹林和肝素治疗外,从确定怀孕到孕14周接受泼尼松10 mg/d治疗,活产率从4%升至61%^[37]。此外,还可采用静脉注射免疫球蛋白+血浆置换联合应用方案^[38]。分娩后3个月内发生血栓风险较大,应继续抗凝治疗6~12周,既往有血栓史的患者,可予华法林治疗。

2.3.3 胎儿/新生儿SLE疾病控制

若超声心动图提示胎儿出现I或II度CHB,可

口服含氟糖皮质激素如地塞米松或倍他米松(均为4 mg/d)、静脉注射免疫球蛋白甚至血浆置换^[39]。若能恢复正常心率或转变为低度CHB,建议含氟糖皮质激素一直使用直至分娩;若进展为完全性CHB(因完全性CHB几乎不可逆转),应减停含氟糖皮质激素。羟氯喹可降低CHB的发生率^[14],建议抗SSA和/或抗SSB抗体阳性的孕妇使用,推荐剂量为200 mg/次×2次/d。对于完全性CHB患儿,绝大多数需在新生儿期植入永久性心脏起搏器。

若新生儿出现皮疹,需避免紫外线照射,亦可局部应用糖皮质激素,多数皮疹能在6~8个月消退。新生儿应密切监测血常规和肝功能变化,轻度损伤者一般不用特殊处理,若出现严重血液系统和肝功能损伤,可给予泼尼松[1~2 mg/(kg·d)]或静脉注射人丙种球蛋白。

新生儿抗体滴度高或产妇既往有SLE新生儿分娩史,即使新生儿出生时无症状,亦应在出生后2周、6个月内每月、出生半年后每3个月随访1次,至少至1岁。

2.3.4 哺乳期建议

2016年EULAR推荐使用小剂量泼尼松、羟氯喹、非甾体类抗炎药、硫唑嘌呤、环孢素、他克莫司的SLE患者均可母乳喂养,而使用甲氨蝶呤、环磷酰胺、霉酚酸酯、来氟米特的患者则不推荐哺乳^[40]。中国系统性红斑狼疮研究协作组建议服用泼尼松剂量>20 mg/d或相当剂量者,服药4 h内的乳汁需弃去并在服药4 h后进行哺乳。

3 小结

尽管通过风湿科和产科医生的共同努力,SLE患者妊娠结局明显改善,但母胎的死亡率仍不可小觑。通过孕前多学科咨询,孕期密切监测SLE患者病情变化,及早发现威胁母婴健康的危险因素并采取有效干预措施,对取得良好的妊娠结局至关重要。

参 考 文 献

- [1] Park MC, Park YB, Jung SY, et al. Risk of ovarian failure and pregnancy outcome in patients with lupus nephritis treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy [J]. *Lupus*, 2004, 13: 569-574.
- [2] Jakobsen IM, Helmgig RB, Stengaard-Pedersen K. Maternal and foetal outcomes in pregnant systemic lupus erythematosus patients: an incident cohort from a stable referral population

- followed during 1990–2010 [J]. *Scand J Rheumatol*, 2015, 44: 377-384.
- [3] Palma Dos Reis CR, Cardoso G, Carvalho C, et al. Prediction of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019. doi: 10. 1007/s12016- 019- 08762- 9. [Epub ahead of print].
- [4] Sammaritano LR. Management of Systemic Lupus Erythematosus During Pregnancy [J]. *Annu Rev Med*, 2017, 68: 271-285.
- [5] Tedeschi SK, Massarotti E, Guan H, et al. Specific systemic lupus erythematosus disease manifestations in the six months prior to conception are associated with similar disease manifestations during pregnancy [J]. *Lupus*, 2015, 24: 1283-1292.
- [6] Kattah AG, Garovic VD. Pregnancy and Lupus Nephritis [J]. *Semin Nephrol*, 2015, 35: 487-499.
- [7] Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, et al. Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects [J]. *Autoimmune Dis*, 2014, 2014: 321359.
- [8] Teng YKO, Bredewold EOW, Rabelink TJ, et al. An evidence-based approach to pre-pregnancy counselling for patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatology*, 2018, 57: 1707-1720.
- [9] Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, et al. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11: 301-312.
- [10] Kan N, Silverman ED, Kingdom J, et al. Serial echocardiography for immune-mediated heart disease in the fetus: results of a risk-based prospective surveillance strategy [J]. *Prenat Diagn*, 2017, 37: 375-382.
- [11] Maynard S, Guerrier G, Duffy M. Pregnancy in Women With Systemic Lupus and Lupus Nephritis [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26: 330-337.
- [12] Nahal SK, Selmi C, Gershwin ME. Safety issues and recommendations for successful pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus [J]. *J Autoimmun*, 2018, 93: 16-23.
- [13] Lazzaroni MG, Dall Ara F, Fredi M, et al. A comprehensive review of the clinical approach to pregnancy and systemic lupus erythematosus [J]. *J Autoimmun*, 2016, 74: 106-117.
- [14] Petri M. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2019, 19: 30133-30136.
- [15] Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11: 586-596.
- [16] Hwang J, Shin S, Kim Y, et al. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in Korea: a Nationwide Population-based Study [J]. *J Korean Med Sci*, 2020, 35: e35.
- [17] Limper M, de Leeuw K, Lely AT, et al. Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome; a consensus paper [J]. *Neth J Med*, 2019, 77: 98-108.
- [18] Lazzaroni MG, Dall Ara F, Fredi M, et al. A comprehensive review of the clinical approach to pregnancy and systemic lupus erythematosus [J]. *J Autoimmun*, 2016, 74: 106-117.
- [19] Cavazzana I, Andreoli L, Limper M, et al. Update on Antiphospholipid Syndrome: Ten Topics in 2017 [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2018, 20: 15.
- [20] Andreoli L, Fredi M, Nalli C, et al. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome [J]. *J Autoimmun*, 2012, 38: J197-J208.
- [21] Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, et al. Antiphospholipid syndrome [J]. *Lancet*, 2010, 376: 1498-1509.
- [22] Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163: 153.
- [23] 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: 33.
- [24] Marchetti T, Ribi C, Perneger T, et al. Prevalence, persistence and clinical correlations of classic and novel antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatology*, 2018, 57: 1350-1357.
- [25] Bertin D, Beziane A, Resseguier N, et al. Interest of IgG and IgM antiprothrombin autoantibodies in the exploration of antiphospholipid syndrome: a 5-year retrospective study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, pii: z453.
- [26] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78: 1296-1304.
- [27] 中国系统性红斑狼疮研究协作组专家组, 国家风湿病数据中心. 中国系统性红斑狼疮患者围产期管理建议 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95: 1056-1060.
- [28] Martínez López JA, García Vivar ML, Cóliz R, et al. Recomendaciones sobre actuaciones a seguir durante la edad fértil, el embarazo, posparto y lactancia en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes [J]. *Reumatología Clínica*, 2017, 13: 264-281.
- [29] Sammaritano L, Bermas B, Chambers C, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. [J]. *Arthritis Care Res*, 2020, 72: 461-488.
- [30] Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, et al. Immunomodulatory

- Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2739.
- [31] Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55: 1693-1697.
- [32] Marder W. Update on pregnancy complications in systemic lupus erythematosus [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31: 650-658.
- [33] Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75: 795-810.
- [34] Liu X, Qiu Y, Yu ED, et al. Comparison of therapeutic interventions for recurrent pregnancy loss in association with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 83: e13219.
- [35] Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-Garcia E, et al. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214: 271-273.
- [36] Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study [J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14: 498-502.
- [37] Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, et al. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss [J]. *Blood*, 2011, 117: 6948-6951.
- [38] Svenungsson E, Antovic A. The Antiphospholipid Syndrome—often overlooked cause of vascular occlusions? [J]. *J Intern Med*, 2020, 287: 349-372.
- [39] Sammaritano LR, Bermas BL. Management of pregnancy and lactation [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32: 750-766.
- [40] Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75: 795-810.

(收稿日期: 2020-02-05)

中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊 收录证书

协和医学杂志

依据文献计量学的理论和方法,通过定量与定性相结合的综合评审,贵刊被收录为中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊,特颁发此证书。

证书编号: CSCD2019-0853

有效期: 2019年-2020年

发证日期: 2019年5月

查询网址: www.sciencechina.cn

中国科学院文献情报中心

中国科学引文数据库

引文数据库