专家述评

自身免疫型复发性流产诊治中的争议与展望

秦　朗[1,2]，高　睿[1,2]
1. 四川大学华西第二医院　妇产科生殖医学中心（成都　610041）；2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室（成都　610041）

【摘　要】复发性流产（recurrent spontaneous abortion，RSA）是一种严重威胁女性身心健康的疾病，也是降低我国育龄期女性生育能力和妇幼健康水平的重要原因。RSA病因复杂，涉及染色体异常、自身免疫异常、同种免疫紊乱、血栓前状态、内分泌功能异常、解剖学异常等多方面，且尚有约25%的患者无法明确病因，故临床诊断和治疗十分困难，诊疗不及和过度诊疗的现象普遍存在。自身免疫异常是RSA最为重要的病因之一，约占RSA全部病因的30%，但自身免疫型RSA存在诊断标准不明确、检查指标不统一、治疗方法不确切等问题，故在临床实践中存在诸多争议。本文就目前自身免疫型RSA临床诊治过程中存在的争议和热点问题及现有研究成果进行了解读与述评、对未来的发展方向进行了展望和提出了自身免疫型RSA的分级筛查策略。

【关键词】复发性流产；自身免疫异常；自身抗体；自身免疫性疾病；争议
【中图分类号】R56　　文献标志码　A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.002

Autoimmune recurrent spontaneous abortion: controversy and outlook

QIN Lang[1,2]，*GAO Rui*[1,2]
1. *The Reproductive Medical Center，Department of Obstetrics and Gynecology，West China Second Hospital，Sichuan University，Chengdu 610041，China*；2. *Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children，Ministry of Education，Chengdu 610041，China*

【**Abstract**】Recurrent spontaneous abortion（RSA）is a disease which seriously threaten the physical and mental health of patients，and it is also an important factor leading to the impairment of fertility in women of childbearing age. The etiology of RSA including chromosomal abnormalities，autoimmune abnormalities，maternal-fetal immune disorders，thrombophilia，endocrine dysfunction and abnormal anatomy of reproductive system，and about 25% of patients have no clear etiology. Therefore，the diagnosis and treatment of RSA are of difficulties，and inadequate or excessive diagnosis and treatment are common. Autoimmune abnormalities are one of the most important causes of RSA，accounting for about 30% of all causes of RSA. However，there are some uncertainties in diagnostic criteria，examination and treatment of autoimmune RSA. This article provided an analysis and commentary on the current controversies and hot topics in the clinical diagnosis and treatment of autoimmune RSA，as well as existing research results. It also provided an outlook on future development directions and proposed a classification and screening strategy for autoimmune RSA.

【**Key words**】Recurrent spontaneous abortion；Autoimmune abnormality；Autoantibody；Autoimmune diseases；Controversy



专家简介：秦朗，生殖医学博士，四川大学华西第二医院主任医师、教授、博士研究生导师，现任资阳市暨雁江区妇幼保健院党委书记、院长（代职）。曾于荷兰格罗宁根大学从事博士后工作。天府英才万人计划天府名医、中国妇幼保健协会生殖免疫分会副主任委员、中华医学会科普医学分会委员、四川省医学会生殖医学分会委员、四川省医学会科普医学分会副主任委员、全国卫生产业企业管理协会生殖免疫专业委员会委员、中国中西医结合会男科专委会委员、中国优生科学协会生殖医学与生殖伦理学分会委员、妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员、四川省科技厅学术和技术带头人后备人选、四川省卫生健康委员会学术和技术带头人后备人选。多次到欧洲和美国进行生殖医学的学术交流和大会发言，作为负责人主持或参与国家级和省级多囊卵巢综合征及复发性流产科研课题多项。参与或执笔多篇复发性流产相关国家级专家共识和指南。2017年获成都“十大青年医生”、2019年获中共团省委“十佳青年思想政治宣讲团”成员、2019年入选“中国复发性流产诊治精英联盟”、2021年获得四川大学“未来名师奖”、2022年获得“资阳市最美科技工作者”及资阳市五一劳动奖章。发表SCI论文30余篇、中文核心论文30余篇，其中多项自身免疫疾病与复发性流产领域的研究发表在*Annals Rheumatic Diseases*、*Chinese Medical Journal*、*European Journal of Cancer*、*Nature Communication*等SCI杂志上。担任《西南医科大学学报》《中国计划生育和妇产科》《西部医学》《*International Journal of Obstetrics and Gynecology*》《*Chinese Medical Journal*》等杂志编委或审稿人。目前专业方向：辅助生育技术、生殖免疫、妊娠免疫、不孕不育、生殖内分泌等。E-mail: cacier@163.com

基金项目：四川省科技厅项目（2022ZYD0067）
并列第一作者：高　睿，E-mail：kaojui@yeah.net
引用本文：秦朗，高睿. 自身免疫型复发性流产诊治中的争议与展望[J]. 西南医科大学学报，2023，46（3）：189-195. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.03.002

复发性流产（recurrent spontaneous abortion，RSA）是一种常见的妊娠并发症，其定义饱受争议。英国皇家妇产科学会（Royal College of Obstetricians and Gynecologists，RCOG）将RSA定义为连续3次及以上妊娠24周前胚胎或胎儿丢失，包括生化妊娠[1]；欧洲人类生殖与胚胎学会（European Society of Human Reproduction and Embryo，ESHRE）将其定义为连续发生2次及以上妊娠22周前的胚胎或胎儿丢失，排除生化妊娠[2]。我国发布的《自然流产诊治中国专家共识（2020版）》和《复发性流产诊治专家共识（2022）》结合国情实际，将RSA定义为与同一配偶连续发生的2次及以上妊娠28周前的胚胎或胎儿丢失，包括连续发生的生化妊娠[3-4]。由于定义不同，世界各地报道的RSA发病率也存在差异，欧洲报道的RSA发病率为1%～2%[2]，而我国报道的数据为1%～5%[3]。由于许多早孕期自然流产难以识别，RSA的实际发病率可能更高[5]。

RSA的病因极具异质性，各国指南往往将其概括为胚胎因素和亲代因素两大方面，前者包括胚胎染色体异常，后者包括夫妻双方染色体异常、母体免疫紊乱、母体血栓前状态、母体内分泌功能异常、母体生殖道解剖异常等[2-3,6-7]。此外，还有约25%的RSA患者无法明确病因，称为不明原因复发性流产（unexplained recurrent spontaneous abortion，URSA）[8]。自身免疫异常是RSA的重要病因之一，约占全部RSA病因的30%，学界将自身免疫异常引起的RSA称为自身免疫型RSA。近年来，越来越多的自身免疫指标异常被发现与RSA有关，这拓宽了自身免疫型RSA的范畴，也带来了诸多争议。本文就目前自身免疫型RSA临床诊治过程中存在的争议与热点问题及现有研究成果进行了解读与述评，以期对未来的发展提供思路与展望。

1 自身免疫型RSA的分类

自身免疫型RSA的病因分为全身性自身免疫异常和器官特异性自身免疫异常两大类，前者包括多种全身性自身免疫疾病，后者包括自身免疫性甲状腺炎等[3,9-11]。目前有循证医学证据支持的、与RSA明确相关的全身性自身免疫疾病包括抗磷脂综合征（antiphospholipid syndrome，APS）、未分化结缔组织病（undifferentiated connective tissue disease，UCTD）、系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）、干燥综合征（sjogren syndrome，SS）、系统性硬化症（systemic sclerosis，SSc）和类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）。其中SLE、SS、SSc和RA的原发表现并非RSA，但妊娠合并SLE、SS、SSc、RA会增加RSA风险，其机制多系全身性疾病的胎盘局部受累，或体内存在胎盘或胎儿的组织特异性致病物质。在临床实践中，与SLE、SS、SSc、RA相关RSA的诊断多依靠生殖医学科、产科与风湿免疫科的多学科协作，其诊断有相应的行业规范、共识和指南，孕期管理也有成熟的临床诊治方案[12-14]，故在本文不作重点讨论。本文重点讨论与APS、UCTD相关RSA临床诊治中的若干问题。

2 APS的临床诊断问题

APS是一类由抗磷脂抗体（antiphospholipid antibody，aPL）引起的的全身性自身免疫疾病，原发表现为动/静脉血栓形成和病理妊娠，后者包括孕10周前RSA、孕10周及以上胎死宫内、子痫前期/子痫或胎盘功能不全所致的早产等[15-16]。以病理妊娠作为临床表现的APS称为产科抗磷脂综合征（obstetric antiphospholipid syndrome，OAPS）[17]。OAPS引起RSA的机制尚不明确，现有研究证据表明，aPL可导致母胎界面血管内皮损伤、局部补体激活、中性粒细胞和单核细胞聚集等，继而引起微血栓形成，影响胚胎血供；此外，aPL中的抗β_2糖蛋白I抗体（anti β_2 glycoprotein I antibody，aβ2GP1）可与滋养细胞表面受体结合，导致滋养细胞增殖、侵袭、分泌激素能力下降，继而引发胎盘功能不全；aß2GP1也可作用于蜕膜基质细胞，引起蜕膜基质细胞的促炎表型[18-21]，此外，还有更多的OAPS发病机制尚待揭示。美国生殖医学会（American Society of Reproductive Medicine，ASRM）、欧洲人类生殖和胚胎学协会（European Society for Human Reproduction and Embryology，ESHRE）、欧洲抗风湿病联盟（European League Against Rheumatism，EULAR）及我国的指南、共识均将OAPS视为RSA最重要的病因之一[2-4,7,9-11,22-25]。

OAPS现行的诊断标准是2006年悉尼大会制定的悉尼标准，近20年未更新[26]。同时满足一条典型临床标准＋一条典型实验室标准可诊断为OAPS，见表1。该标准纳入的临床检测指标包括狼疮抗凝物（lupus anticoagulant，LA）、抗心磷脂抗体（anticardiolipin antibody，aCL）IgG/IgM及aβ2GPⅠIgG/IgM，这三者也被称为“标准aPL”。值得关注的是，由于OAPS的临床及实验室标准均较为严格，许多高度疑似OAPS的患者无法得到早期诊断。为此学界提出了非典型抗磷脂综合征（non-criteria antiphospholipid syndrome，NOAPS）的概念并制定了非典型实验室标准和非典型临床标准，符合OAPS“典型临床标准＋非典型实验室标准”或“典型实验室标准＋非典型临床标准”的患者可以诊断为NOAPS[17,24-25]。不过近年来随着临床中对OAPS和NOAPS认识的逐渐加深，发现NOAPS仍不能涵盖所有患者。许多“标准aPL”低滴度阳性、临床表现达不到NOAPS标准的患者仍然对OAPS的标准治疗具有良好的临床效果。有学者将这些患者诊断为非标准OAPS，可能是NOAPS的早期状态的表现。此外，还有许多标准外的aPL被逐渐发现，部分标准外的aPL已被证实与

不良妊娠有关，但是否应作为OAPS的诊断和治疗依据尚存在争议。

表1 OAPS及NOAPS诊断标准[25-26]

Table 1 Diagnostic criteria of OAPS and NOAPS

临床标准	实验室标准
典型标准： ≥孕10周的≥1次不能解释的胎死宫内，超声或外观检查未发现形态学结构异常。 <孕34周因子痫或重度子痫前期或严重的胎盘功能不全（包括胎心监护提示胎儿低氧血症、脐动脉多普勒检测发现舒张末期血流缺失、羊水过少、出生体重在同胎龄平均体重的第10百分位数以下）所致≥1次胎儿形态学结构未见异常的早产。 <10周连续≥3次不能解释的自发性流产。必须排除遗传（无夫妻及胚胎染色体异常证据）、解剖结构和内分泌等因素异常。	典型标准： 血浆中LA 2次检测均阳性，检测时间间隔≥12周。 血清中存在高滴度aCL IgG/IgM。如采用ELISA法，IgG型aCL > 40GPL（1GPL即1μg/ml纯化的IgG型aCL结合抗原的活性），IgM型aCL > 40MPL（1MPL即1 μg/ml纯化的IgM型aCL结合抗原的活性），或滴度 > 正常人群的第99百分位数；间隔≥12周发现2次。如采用化学发光法，需制定相应的参考值。 检测到血清中的中高滴度aβ2GP I IgG/IgM。滴度 > 正常人群的第99百分位数，间隔≥12周发现2次。需制定相应的参考值。
非典型标准： <10周连续≥2次不能解释的自发性流产。必须排除遗传（无夫妻及胚胎染色体异常证据）、解剖结构和内分泌等因素异常。 <10周不连续≥3次不能解释的自发性流产。必须排除遗传（无夫妻及胚胎染色体异常证据）、解剖结构和内分泌等因素异常。 ≥孕34周因子痫或重度子痫前期或严重的胎盘功能不全（包括胎心监护提示胎儿低氧血症、脐动脉多普勒检测发现舒张末期血流缺失、羊水过少、出生体重在同胎龄平均体重的第10百分位数以下）所致≥1次胎儿形态学结构未见异常的早产。 ≥孕34周因子痫或重度子痫前期或严重的胎盘功能不全所致≥1次胎盘早剥、胎盘血肿。	非典型标准： 同“典型标准”，但间隔<12周。 同“典型标准”，但aCL、aβ2GP I IgG/IgM滴度在正常人群的95～99百分位数之间，需制定相应参考值。

注：需同时满足1条“临床标准”和1条“实验室标准”方可诊断为OAPS。如同时满足1条“临床标准”和1条“非典型的实验室标准”或1条“非典型的临床标准”和1条“实验室标准”可诊断为NOAPS。

争议1 NOAPS之外的“标准aPL”阳性患者诊断争议

近年来，越来越多的RSA患者被诊断为OAPS或NOAPS并接受了规范的治疗，然而尚有很大一部分RSA患者表现为“标准aPL”阳性，但临床表现仍达不到NOAPS的诊断标准。对于这些患者，有学者将其称之为非标准NOAPS，即NOAPS的前状态，如不干预会逐渐进展为NOAPS甚至OAPS。根据临床实践中遇到的情况，按再次发生不良妊娠结局的风险程度，可将非标准NOAPS总结为表2中的6种情况。不过已有部分研究表明，“标准aPL”阳性是病理妊娠的危险因素[27]，不管是高滴度还是低滴度。因此目前有学者提出，对于低滴度“标准aPL”阳性患者，在临床表现符合OAPS或NOAPS诊断标准的情况下，应与高滴度“标准aPL”阳性患者进行同样的管理，甚至有学者建议将低滴度“标准aPL”阳性纳入OAPS的实验室诊断标准。对于明确诊断为RSA或存在多次不明原因自然流产史的非标准NOAPS患者，尽管本次无法诊断为NOAPS，但如果不予治疗，患者再次妊娠出现不良妊娠结局的风险激增[5]，即错过了早期干预的最佳时机。对于这类患者的管理，目前尚未达成共识。但根据国内外专家共识的原则，该类患者的诊治应以患者临床症状为主、“标准aPL”的结果为辅，综合患者的临床表现和抗体的类型、种类、滴度以及孕期的变化趋势，评估再次妊娠时出现病理妊娠的风险，进行早期干预和动态随访[28-29]。此外，有学者建议将连续两次及以上辅助生殖技术反复着床失败也纳入NOAPS的临床标准，但这一点尚存在争议[30]。

表2 NOAPS诊断标准之外的情况

Table 2 Conditions outside of NOAPS

临床表现	实验室结果
<10周不连续≥3次不能解释的自发性流产。排除遗传、解剖结构和内分泌等因素异常。	非典型的实验室标准。
<10周连续≥2次不能解释的自发性流产。排除遗传、解剖结构和内分泌等因素异常。	非典型的实验室标准。
<10周不连续≥2次不能解释的自发性流产。排除遗传、解剖结构和内分泌等因素异常。	典型的实验室标准。
<10周不连续≥2次不能解释的自发性流产。排除遗传、解剖结构和内分泌等因素异常。	非典型的实验室标准。
<10周不连续1次不能解释的自发性流产。排除遗传、解剖结构和内分泌等因素异常。	典型的实验室标准。
<10周不连续1次不能解释的自发性流产。排除遗传、解剖结构和内分泌等因素异常。	非典型的实验室标准。

注：典型的实验室标准与非典型的实验室标准见表1。

争议2 诊断标准外新型aPL的临床应用

aPL是一类靶抗原为磷脂和/或磷脂结合蛋白的自身抗体的总称，目前发现的aPL超过20种。近年研究发现，对于“标准aPL”阴性但临床表现符合OAPS的病人，仍有一部分对OAPS的标准治疗方案效果良好，进一步研究发现，这类病人体内仍存在多种“非标准aPL”。在“非标准aPL”中，抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原复合物抗体（anti-phosphatidylserine/prothrombin antibody，aPS/PT）IgG/IgM、抗β2糖蛋白I结构域1抗体（anti ß2 glycoprotein 1 domain 1 antibody，aβ2GP I D1）IgG、aCL IgA和aβ2GP I IgA显示出相对较好的敏感性和特异性。回顾性研究显示86.0%的APS病人表现为至少1种亚型的aPS/PT阳性，50%的临床表现符合OAPS，但“标准aPL”阴性的病人被检测到至少1种亚

型的aPS/PT阳性，且aPS/PT与病理妊娠密切相关[31]。另一项队列研究显示aβ2GP I D1 IgG增加了病人血栓事件和晚期妊娠并发症的风险，是动静脉血栓和晚期妊娠并发症的高危因素[32]。研究表明aPS/PT与LA存在一定相关性，在LA检测不便开展的情况下可作为LA的替代项目[33]。aCL IgA和aβ2GP I IgA常与其他具有诊断意义的aPL共同出现，可作为OAPS诊断的参考[34]。总之，大量研究均证实aPS/PT IgG/IgM、aβ2GP I D1 IgG、aCL IgA和aβ2GP I IgA在OAPS诊断中的补充价值，有希望在未来纳入OAPS的诊断标准[34-35]。在目前的临床实践中，对于临床表现高度怀疑OAPS或NOAPS的RSA病人，如筛查“标准aPL”阴性，可考虑补充检查aPS/PT IgG/IgM、aβ2GP I D1 IgG、aCL IgA和aβ2GP I IgA，如上述指标阳性且排除其他已知病因，可参考NOAPS的治疗方案启动治疗。

3 UCTD的概念与临床诊治问题

UCTD是人群中发病率最高的全身性自身免疫疾病之一[36-37]，约占全部自身免疫疾病的20%～25%，男女发病率之比为1∶15～1∶17[38-41]；也是妊娠期女性最常发生的全身性自身免疫疾病，在妊娠期妇女中患病率达2.5%[42]。其定义为至少一种结缔组织病的症状或体征+自身抗体检查异常，但不满足任何其他结缔组织病的诊断标准[43-45]。UCTD可累及全身各个系统，临床表现包括关节肿痛、皮肤或黏膜损害、雷诺现象、浆膜腔积液、血液系统病变、心肺血管异常等。50%～60%的病人长期维持疾病的轻度活动状态，20%～40%通常在发病最初的3～5年进展为明确的自身免疫疾病，而10%～20%可逐渐缓解。妊娠可导致25%～30%的UCTD病情复发，可导致5%～10%的UCTD进展。如UCTD病人在出现症状12个月内未进展为某一明确的自身免疫疾病，则大多在10年后仍保持未分化状态。目前认为UCTD是一种独立的自身免疫性疾病。临床上UCTD的诊断需满足如以下两个条件：①以Hep-2细胞作为底物的间接免疫荧光法（indirect immunofluorescence，IIF）检测的外周血抗核抗体（antinuclear antibody，ANA）的滴度≥1∶80，或固相测定法显示某种特定的自身抗体阳性[43,45-46]；②有结缔组织病的症状或体征，但不符合其他结缔组织病的诊断标准[47-48]。一项病例对照研究比较了41名妊娠合并UCTD孕妇与82名健康孕妇的妊娠结局，结果表明UCTD孕妇中9.5%有RSA病史，而健康孕妇中仅1.2%有RSA史[49]。另一项研究观察了133名UCTD孕妇的224次妊娠，发现21%出现了自然流产及死产[50]；类似的研究观察了100名UCTD孕妇的妊娠结局，同样发现11%出现了12周之前的自然流产[51]。这些研究结果均提示应将UCTD作为RSA的病因进行管理。但争议点在于RSA是否属于结缔组织病的症状，仅表现为RSA但无其他结缔组织病症状的自身抗体阳性病人能否诊断为UCTD。

争议3 流产型UCTD的诊治

目前ANA广泛应用于RSA病人的病因筛查，包括IIF检测的ANA、anti-dsDNA和抗可提取核抗原抗体（anti-extracted nuclear antigens，anti-ENA）谱[52-53]。基于病例对照研究的荟萃分析表明RSA病人中ANA的阳性率明显高于健康孕妇[54]；基于回顾性队列研究的荟萃分析也表明，和ANA阴性病人相比，ANA阳性病人发生RSA的风险更高[55]。因此ESHRE和我国共识均推荐对RSA病人进行IFF法ANA检测和固相测定法特异性自身抗体谱检测[2-3]。anti-ENA谱中的抗SSA抗体和抗SSB抗体与RSA的关系也得到了证实，二者的IgG型抗体可在妊娠16～30周穿过胎盘屏障进入胎儿体内并与胎儿心脏组织结合，导致房室结及其周围组织发生自身免疫性损伤[56]，引起胎儿心脏传导阻滞，严重者可导致胎儿死亡，如出现一度或二度胎儿心脏传导阻滞，需要口服地塞米松4 mg q.d.治疗。抗SSA抗体和抗SSA抗体阳性者应在孕16～26周连续进行胎儿超声心动图监测。anti-dsDNA与RSA的关系缺乏研究证实，但anti-dsDNA是SLE的特异性抗体，对RSA病人进行anti-dsDNA筛查可帮助临床医生判断病人合并SLE的风险[57-58]，对RSA病人筛查anti-ENA谱中的其他自身抗体也大多基于此目的。

总之，循证医学证据表明ANA是RSA独立的危险因素，不论是否诊断为其他结缔组织病[54-55]。故本团队此前提出了流产型未分化结缔组织病（pregnancy loss related undifferentiated connective tissue disease，PLUCTD）的概念，并提出了相应的诊断标准：①持续的外周血IIF法检测ANA滴度≥1∶80，或anti-SSA/anti-SSB阳性；②有RSA病史，且排除aPL阳性、胚胎染色体异常、内分泌疾病等其他已知的RSA病因[59-60]。如RSA病人存在其他病因，但同时满足UCTD的诊断标准，可考虑诊断为RSA合并UCTD。对于PLUCTD，广泛接受的治疗方案为妊娠期安全的免疫抑制剂，必要时联合糖皮质激素，同时评估病人凝血状况，必要时辅以抗凝治疗。PLUCTD病人需要在孕前及孕期使用妊娠期安全的免疫抑制剂，代表药物为羟氯喹（hydroxychloroquine，HCQ）[61]，孕期使用HCQ可减少SLE病人出现新生儿心脏传导阻滞的风险[62-63]，HCQ也是妊娠合并SLE、SS等疾病的一线用药，具有良好的安全性。值得关注的是，HCQ起效缓慢，用药2～3个月后才能起作用，如有必要，可在备孕期开始使用HCQ。研究发现，对于孕前未能及时使用HCQ的病人，在早孕期的3个月使用HCQ＋小剂量泼尼松进行桥接治疗也能达到良好的治疗效果[64]。如进行上述治疗后疾病仍出现进展，或存在出现较严重并发症的风险，可以改用环孢素

A、他克莫司等更为强效的、妊娠安全的免疫抑制剂。此外，需在孕期关注病人的凝血指标，如出现“标准aPL”阳性、D-二聚体异常升高等易栓倾向，即引起继发性APS或获得性血栓前状态，需要使用低剂量阿司匹林（low-dose aspirin，LDA）甚至联合低分子肝素（low molechlar weight hearin，LMWH）进行抗凝治疗[24]。

4 器官特异性自身免疫异常相关RSA的诊治问题

器官特异性自身免疫疾病引起RSA的报道较少，现有报道主要为自身免疫性甲状腺疾病。有限的研究证据表明，甲状腺过氧化物酶抗体（anti-thyroid peroxidase antibodies，TPOAb）和甲状腺球蛋白抗体（antithyroglobulin antibody，TGAb）引起的甲状腺功能减退与RSA明确相关，但无甲状腺功能减退表现的TPOAb和TGAb阳性与RSA的关系存在争议。研究显示RSA病人中TPOAb和TGAb的阳性率达28.8%[65]。荟萃分析表明，RSA病人中TPOAb和TGAb阳性率高于健康对照人群，但常规添加左旋甲状腺素治疗对RSA病人妊娠结局无改善[66]；另一项基于随机对照试验的荟萃分析则表明，对于无甲状腺功能减退症的TPOAb和TGAb阳性妊娠期女性，使用左旋甲状腺素干预并不能改善妊娠结局[67]。故对于无甲状腺功能减退表现的TPOAb和TGAb阳性孕妇，目前学界普遍认为，促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）> 2.5 mU/L和TPOAb阳性（两者同时满足）是启动左旋甲状腺素治疗的时机[3]。

其他器官特异性自身免疫疾病对RSA的影响缺乏深入研究，但自身免疫性脑炎、自身免疫性肝炎、1型糖尿病等严重的器官特异性自身免疫疾病无疑会导致机体正常的生理功能紊乱（如代谢紊乱），增加女性妊娠并发症的风险，导致不良妊娠结局的发生。这些疾病不属于RSA的特异性病因，因此不在RSA的病因学中进行讨论。此外，既往对生殖系统特异性自身抗体的研究较多，但大量证据均表明抗精子抗体、抗卵巢抗体、抗子宫内膜抗体、抗滋养细胞抗体、封闭抗体的检测结果与RSA无关，因此不推荐对RSA病人进行上述指标的检测[3]。

5 自身免疫型RSA的分级筛查策略

RSA是一种前沿的疾病，临床工作中对于RSA的病因筛查方案存在广泛的争议。各个国家、地区的指南及专家共识推荐的RSA病因筛查项目均有一定差异。现有研究发现的RSA相关指标中，有些指标的异常可明确导致RSA，而大多数指标的异常只能作为RSA的危险因素，其因果关系尚无高级别证据证实。但RSA又是一种特殊的疾病，限于医学伦理学的要求和实际情况，注定无法开展大样本的病因学前瞻性研究，这提示我们不能过于追求证据级别的“完美”，而忽视对病人临床症状的关注。

自身免疫型RSA检查指标种类繁多、对设备及技术要求高，在基层地区得不到有效的普及推广。ESHRE、ASRM等国外指南对RSA自身免疫异常的筛查推荐内容较为保守，如ESHRE仅推荐对RSA病人筛查LA、aCL IgG/IgM、aβ2GP I IgG/IgM和ANA[2]，而ARSM仅推荐筛查LA、aCL IgG/IgM和aβ2GP I IgG/IgM[7]。我国《自然流产诊治中国专家共识（2020版）》对自身免疫型RSA检查指标的推荐则较为全面[3]，但这些指标侧重不同，很难同时开展。在最新发布的《复发性流产诊治专家共识（2022）》中，对于自身免疫型RSA，专家仅明确推荐了LA、aCL IgG/IgM、aβ2GP I IgG/IgM、ANA、anti-ENA谱和anti-dsDNA[4]。故笔者认为，未来应根据循证医学证据、医生的经验和病人的价值观及卫生经济学效益制定RSA病因分级筛查方案，在对病人进行有效诊疗的基础上最大限度减少医疗资源浪费，实现最大的治疗效益。本团队根据自身免疫型RSA各检查指标与临床表现的相关强度及临床意义，将自身免疫型RSA的筛查项目进行了分级，如对于初诊的RSA病人，均应筛查一级项目；如一级项目为阴性，但仍怀疑自身免疫型RSA，应进一步筛查二级项目。如果病人诊断为自身免疫疾病，可根据各项疾病的诊治指南进行相应的检查，评估妊娠风险、疾病活动度等。表3呈现了本中心自身免疫型RSA的分级筛查方案，供读者参考。

表3 本中心自身免疫型RSA分级筛查推荐表

Table 3 Recommendation form for graded screening of autoimmune RSA

一级项目	二级项目	自身免疫疾病筛查项目
“标准aPL”：LA、aCL IgG/IgM和aβ2GP I IgG/IgM IIF法检测的ANA、anti-ENA谱、antids-DNA TPOAb、TGAb、TSH、T3、T4	“非标准aPL”：aβ2GP I D1 IgG、aPS/PT IgG/IgM、aCL IgA、aβ2GP I IgA	血常规、尿常规、24 h尿总蛋白定量检测、肝肾功能、血沉、C反应蛋白、补体C3、补体C4、免疫球蛋白IgG、IgM、IgA、凝血功能相关检查

注：自身免疫型RSA的筛查遵循逐级递增原则。对于初诊的RSA病人，应优先筛查一级项目；如未发现异常但仍怀疑存在自身免疫因素，则筛查二级项目；如病人已明确诊断为自身免疫型RSA，则根据原发病的类型、结合实际需要筛查自身免疫疾病筛查项目。anti-dsDNA：anti-double stranded DNA antibody，抗DNA双链抗体；T3：triiodothyronine，三碘甲状原氨酸；T4：thyroxine，甲状腺素。

6 小结与展望

RSA是一种异质性极强的疾病，对育龄期女性身心健康影响巨大，严重影响育龄期女性生育水平，既是妇产科领域的热点和难点问题，也是影响人口发展的

社会问题。本文从病因分类的角度总结了目前发现的自身免疫型RSA，重点阐述了OAPS的诊断和流产型UCTD的诊治两大争议问题，包括指南明确推荐的内容及目前尚未纳入指南，但应在临床工作中予以关注的内容。未来该领域的发展应建立在循证医学证据的基础上，但也必须认识到循证医学的历史性与局限性。在有限的证据下，本领域应以病人的临床表现作为医生诊治的核心，找到最优的应对策略，综合基础科研、临床科研与医学管理的成果，进行多学科MDT的联合诊治，并将经验推广于基层医联体进行应用，以让更多RSA患者获益。

7 参考文献

[1] Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage (green-top guideline no. 17)[EB/OL] . (2011-05-19)
[2] ESHRE Guideline Group on RPL, BENDER ATIK R, CHRISTIANSEN OB, *et al*. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss[J]. Hum Reprod Open, 2018, 2018(2): hoy004.
[3] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-1090.
[4] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 复发性流产诊治专家共识编写组. 复发性流产诊治专家共识(2022)[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(9): 653-667.
[5] QUENBY S, GALLOS ID, DHILLON-SMITH RK, *et al*. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss[J]. Lancet, 2021, 397 (10285): 1658-1667.
[6] COOMARASAMY A, DHILLON-SMITH RK, PAPADOPOULOU A, *et al*. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action[J]. Lancet, 2021, 397(10285): 1675-1682.
[7] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2012, 98(5): 1103-1111.
[8] SUGIURA-OGASAWARA M, OZAKI Y, KATANO K, *et al*. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage[J]. Hum Reprod, 2012, 27(8): 2297-2303.
[9] 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识编写组. 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(7): 527-534.
[10] 秦朗, 高睿. 《自然流产诊治中国专家共识(2020年版)》评述[J]. 西部医学, 2021, 33(5): 625-631.
[11] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 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.
[12] SMOLEN JS, LANDEW R, BIJLSMA J, *et al*. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(6): 960-977.
[13] ARINGER M, COSTENBADER K, DAIKH D, *et al*. 2019 european league against rheumatism/american college of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(9): 1151-1159.
[14] RAMOS-CASALS M, BRITO-ZER N P, BOMBARDIERI S, *et al*. EULAR recommendations for the management of Sjgren's syndrome with topical and systemic therapies[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(1): 3-18.
[15] SCHREIBER K, SCIASCIA S, DE GROOT PG, *et al*. Antiphospholipid syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 17103.
[16] SCIASCIA S, AMIGO MC, ROCCATELLO D, *et al*. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances[J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13 (9): 548-560.
[17] 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, 23(8): 517-522.
[18] SEBIRE NJ, BACKOS M, EL GADDAL S, *et al*. Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients[J]. Obstet Gynecol, 2003, 101(2): 258-263.
[19] SEBIRE NJ, REGAN L, RAI R. Biology and pathology of the placenta in relation to antiphospholipid antibody-associated pregnancy failure[J]. Lupus, 2002, 11(10): 641-643.
[20] FIERRO JJ, VEL SQUEZ M, CADAVID AP, *et al*. Effects of anti-beta 2-glycoprotein 1 antibodies and its association with pregnancy-related morbidity in antiphospholipid syndrome[J]. Am J Reprod Immunol, 2022, 87(1): e13509.
[21] MERONI PL, BORGHI MO, RASCHI E, *et al*. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies[J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(6): 330-339.
[22] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces technical bulletin number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2002, 78(2): 179-190.
[23] 低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组. 低分子肝素防治自然流产中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(9): 701-708.
[24] ANDREOLI L, BERTSIAS GK, AGMON-LEVIN N, *et al*. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76 (3): 476-485.
[25] 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.
[26] 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.
[27] XI FF, CAI YL, LV M, *et al*. Anticardiolipin positivity is highly associated with intrauterine growth restriction in women with antiphospholipid syndrome[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2020, 26: 1076029620974455.
[28] GAO R, QIN L. Correspondence on 'EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults'[J]. Ann Rheum Dis, 2021: annrheumdis-2021-220092. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220092. Epub ahead of print
[29] TEKTONIDOU MG, TINCANI A, WARD MM. Response to: 'Correspondence on 'EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults" by Gao and Qin[J]. Ann Rheum Dis, 2021: annrheumdis-2021-220116. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220116. Epub ahead of print.
[30] PIRES DA ROSA G, BETTENCOURT P, RODR GUEZ-PINT I, *et al*. "Non-criteria" antiphospholipid syndrome: a nomenclature proposal[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(12): 102689.
[31] SHI H, ZHENG H, YIN YF, *et al*. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) as potential diagnostic markers and risk predictors of venous thrombosis and obstetric complications in antiphospholipid syndrome[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(4): 614-624.
[32] LIU TT, GU JY, WAN LY, *et al*. Anti-β2GPI domain 1 antibodies stratify high risk of thrombosis and late pregnancy morbidity in a large cohort of Chinese patients with antiphospholipid

syndrome[J]. Thromb Res,2020,185: 142-149.
[33] EGRI N,BENTOW C,RUBIO L,*et al*. Anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies at two points: correlation with lupus anticoagulant and thrombotic risk[J]. Front Immunol, 2021, 12: 754469.
[34] LIU TT, GU JY, WAN LY, *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.
[35] ZHANG SL, WU ZY, ZHANG W, *et al*. Antibodies to phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) enhanced the diagnostic performance in Chinese patients with antiphospholipid syndrome[J]. Clin Chem Lab Med,2018,56(6): 939-946.
[36] BENUCCI M, CAMMELLI E, MANFREDI M, *et al*. Early rheumatoid arthritis in Italy: study of incidence based on a two-level strategy in a sub-area of Florence (Scandicci-Le Signe)[J]. Rheumatol Int,2008,28(8): 777-781.
[37] ELFVING P,MARJONIEMI O,NIINISALO H,*et al*. Estimating the incidence of connective tissue diseases and vasculitides in a defined population in Northern Savo area in 2010[J]. Rheumatol Int,2016,36(7): 917-924.
[38] MOSCA M, NERI R, BOMBARDIERI S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria[J]. Clin Exp Rheumatol,1999,17(5): 615-620.
[39] GUERRERO LF,RUEDA JC,ARCINIEGAS R,*et al*. Undifferentiated connective tissue disease in a rheumatology center in Cali, Colombia: clinical features of 94 patients followed for a year[J]. Rheumatol Int,2013,33(4): 1085-1088.
[40] SPINILLO A, BENEVENTI F, RAMONI V, *et al*. Prevalence and significance of previously undiagnosed rheumatic diseases in pregnancy[J]. Ann Rheum Dis,2012,71(6): 918-923.
[41] VAZ CC, COUTO M, MEDEIROS D, *et al*. Undifferentiated connective tissue disease: a seven-center cross-sectional study of 184 patients[J]. Clin Rheumatol,2009,28(8): 915-921.
[42] SPINILLO A, BENEVENTI F, EPIS OM, *et al*. Prevalence of undiagnosed autoimmune rheumatic diseases in the first trimester of pregnancy. Results of a two-steps strategy using a self-administered questionnaire and autoantibody testing[J]. BJOG, 2008,115(1): 51-57.
[43] MOSCA M,TANI C,BOMBARDIERI S. Defining undifferentiated connective tissue diseases: a challenge for rheumatologists[J]. Lupus,2008,17(4): 278-280.
[44] MOSCA M, TANI C, NERI C, *et al*. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD)[J]. Autoimmun Rev, 2006, 6(1): 1-4.
[45] MOSCA M, TANI C, VAGNANI S, *et al*. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases[J]. J Autoimmun,2014,48-49: 50-52.
[46] SCIASCIA S,ROCCATELLO D,RADIN M,*et al*. Differentiating between UCTD and early-stage SLE: from definitions to clinical approach[J]. Nat Rev Rheumatol,2022,18(1): 9-21.
[47] 杨邵英,吕良敬. 未分化结缔组织病合并妊娠的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志,2021,25(4): 265-269.
[48] 吕良敬,倪若柠. 重视复发性流产患者中未分化结缔组织病的诊断[J]. 诊断学理论与实践,2018,17(3): 235-237.
[49] SPINILLO A, BENEVENTI F, EPIS OM, *et al*. The effect of newly diagnosed undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcome[J]. Am J Obstet Gynecol,2008,199(6): 632.e1-632.e6.
[50] RADIN M, SCHREIBER K, CECCHI I, *et al*. A multicentre study of 244 pregnancies in undifferentiated connective tissue disease: maternal/fetal outcomes and disease evolution[J]. Rheumatology (Oxford),2020,59(9): 2412-2418.
[51] ZUCCHI D, TANI C, MONACCI F, *et al*. Pregnancy and undifferentiated connective tissue disease: outcome and risk of flare in 100 pregnancies[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(6): 1335-1339.
[52] BOSSUYT X, DE LANGHE E, BORGHI MO, *et al*. Understanding and interpreting antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(12): 715-726.
[53] PASHNINA IA, KRIVOLAPOVA IM, FEDOTKINA TV, *et al*. Antinuclear autoantibodies in health: autoimmunity is not a synonym of autoimmune disease[J]. Antibodies (Basel), 2021, 10(1): 9.
[54] CAVALCANTE MB, CAVALCANTE CTDMB, SARNO M, *et al*. Antinuclear antibodies and recurrent miscarriage: Systematic review and meta-analysis[J]. Am J Reprod Immunol, 2020, 83(3): e13215.
[55] CHEN SJ, YANG GM, WU PQ, *et al*. Antinuclear antibodies positivity is a risk factor of recurrent pregnancy loss: a meta-analysis[J]. Semin Arthritis Rheum,2020,50(4): 534-543.
[56] 陈乐锋,戴冽. 妊娠合并未分化结缔组织病的管理[J]. 中华产科急救电子杂志,2019,8(2): 97-102.
[57] KAUL A,GORDON C,CROW MK,*et al*. Systemic lupus erythematosus[J]. Nat Rev Dis Primers,2016,2: 16039.
[58] MEISSNER Y, FISCHER-BETZ R, ANDREOLI L, *et al*. EULAR recommendations for a core data set for pregnancy registries in rheumatology[J]. Ann Rheum Dis,2021,80(1): 49-56.
[59] GAO R, ZENG X, QIN L. Systemic autoimmune diseases and recurrent pregnancy loss: research progress in diagnosis and treatment[J]. Chin Med J (Engl),2021,134(17): 2140-2142.
[60] 高睿,秦朗. 流产型未分化结缔组织病的研究现状及展望[J]. 发育医学电子杂志,2022,10(1): 64-69.
[61] GOMAA MF,ELKHOLY AG,EL-SAID MM,*et al*. Combined oral prednisolone and heparin versus heparin: the effect on peripheral NK cells and clinical outcome in patients with unexplained recurrent miscarriage. A double-blind placebo randomized controlled trial[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 290(4): 757-762.
[62] IZMIRLY PM, KIM MY, LLANOS C, *et al*. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine[J]. Ann Rheum Dis,2010,69(10): 1827-1830.
[63] PONTICELLI C, MORONI G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. Expert Opin Drug Saf,2017, 16(3): 411-419.
[64] GAO R, DENG W, MENG C, *et al*. Combined treatment of prednisone and hydroxychloroquine may improve outcomes of frozen embryo transfer in antinuclear antibody-positive patients undergoing IVF/ICSI treatment[J]. Lupus, 2021, 30(14): 2213-2220.
[65] DHILLON-SMITH RK, COOMARASAMY A. TPO antibody positivity and adverse pregnancy outcomes[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2020,34(4): 101433.
[66] DONG AC,MORGAN J,KANE M,*et al*. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2020, 113(3): 587-600.e1.
[67] WANG X,ZHANG Y,TAN HW,*et al*. Effect of levothyroxine on pregnancy outcomes in women with thyroid autoimmunity: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Fertil Steril,2020,114(6): 1306-1314.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2023-01-09;修回日期:2023-03-10)