

产科非典型抗磷脂抗体综合症的诊断与治疗研究进展

李梦秋 李凤琼 贾艳艳 梁会会 冯琳*
曲靖市妇幼保健院 (昆明理工大学附属医院)

DOI:10.32629/ffcr.v3i8.18365

[摘要] 产科非典型抗磷脂抗体综合征 (NOAPS) 是以抗磷脂抗体 (aPLs) 持续阳性为核心特征, 伴多种病理妊娠表现, 但不完全符合传统抗磷脂综合征 (APS) 诊断标准的疾病。其临床表现异质性强、诊断缺乏统一共识, 临床诊疗问题突出。本文系统综述 NOAPS 的定义演变、流行病学特征、发病机制核心要点, 重点解析 2023 年 ACR/EULAR 分类标准发布后的诊断争议与更新方向, 梳理个体化治疗策略的最新循证证据, 并展望研究热点, 为临床规范疾病识别与管理提供参考。

[关键词] 产科非典型抗磷脂抗体综合征; 诊断标准; 治疗策略; 抗磷脂抗体
中图分类号: R714.2 文献标识码: A

Advances in the Diagnosis and Treatment of Non-criteria obstetric Atypical Antiphospholipid Antibody Syndrome

Mengqiu Li, Fengqiong Li, Yanyan Jia, Huihui Liang, Lin Feng*

Department of Qujing Maternal and Child Health Care Hospital, Kunming University of Science and Technology Affiliated Hospital

Abstract: Non-criteria obstetric atypical antiphospholipid syndrome (NOAPS) is characterized by persistent positive antiphospholipid antibodies (aPLs) and a variety of pathological pregnancy manifestations, but does not fully meet the traditional diagnostic criteria of antiphospholipid syndrome (APS). Its clinical manifestations are highly heterogeneous and the diagnosis lacks a unified consensus, which makes its clinical diagnosis and treatment problems prominent. This article systematically reviews the definition evolution, epidemiological characteristics, and core points of pathogenesis of NOAPS, focusing on the diagnostic controversies and update directions after the release of the ACR/EULAR classification criteria in 2023, sorting out the latest evidence-based evidence of individualized treatment strategies, and looking forward to research hotspots, so as to provide reference for clinical standardized disease identification and management.

Keywords: Non-criteria obstetric Atypical Antiphospholipid Antibody Syndrome; Diagnostic criteria; Treatment strategies; Antiphospholipid antibodies

引言

抗磷脂综合征 (APS) 是一类以 aPLs 阳性为核心实验室标志, 以血栓形成和/或病理妊娠为主要临床表型的非炎症性自身免疫病, 临床分为血栓性 APS (TAPS) 和产科 APS (OAPS) 两大类^[1]。传统 APS 诊断依赖 2006 年修订的 Sapporo 标准, 要求同时满足 1 项临床标准与 1 项实验室标准, 但临床中大量患者存在明确 aPLs 阳性和病理妊娠史, 却因指标不满足经典标准无法确诊为典型 OAPS, 这类疾病被定义为 NOAPS^[2]。

NOAPS 严重威胁育龄期女性生育健康^[3]。由于诊断边界模糊、发病机制未完全阐明, 且治疗方案缺乏统一规范, 临床管理面临诸多挑战。2023 年 ACR/EULAR 新版 APS 分类标准优化了产科评估指标, 为 NOAPS 诊断提供了新参考^[4]。

本文基于最新研究进展, 对 NOAPS 的诊断与治疗进行系统综述, 为临床实践提供借鉴。

1 NOAPS 的定义演变与流行病学特征

1.1 定义演变

NOAPS 概念源于临床对“aPLs 相关但不满足经典 APS 诊断标准”病理妊娠现象的关注, 早期界定模糊, 仅泛指不符合 2006 年 Sapporo 标准的相关病例^[2]。随着研究积累, 2020 年《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》及 2023 年 EULAR 成人 APS 管理建议明确其定义: 仅符合 APS 诊断标准中临床标准或实验室标准的产科相关 APS 类型^[1,4]。

具体包含两类情况: 一是具有典型病理妊娠表现, 但实验室检查不典型; 二是实验室检查符合 APS 标准, 但临床表现不典型^[1]。该定义突破传统标准局限, 核心特征为“非典

型性”,本质仍为 aPLs 介导的免疫性病理妊娠,与典型 OAPS 发病机制具有相似性。

1.2 流行病学特征

NOAPS 的流行病学数据多源于回顾性研究,其在生育期女性中总体发病率约 1%~3%,在有不良妊娠史女性中显著升高,复发性流产人群中达 10%~15%^[3]。其中以连续 2 次不明原因流产为表现的 NOAPS 最常见,占比超 60%。

年龄分布上,NOAPS 多见于 25~35 岁生育高峰期女性,继发性 NOAPS 患者发病年龄更早、病情更复杂^[5]。发病与遗传、感染、环境暴露相关,有自身免疫病家族史者风险更高^[5]。未经治疗的 NOAPS 患者再次妊娠流产与早产率极高,部分可进展为典型 APS,早期识别与规范管理至关重要^[3]。

2 NOAPS 的发病机制要点

NOAPS 发病机制与典型 OAPS 相似,主要涉及 aPLs 介导的免疫反应、凝血异常及胎盘损伤,核心机制如下:

2.1 补体系统激活

aPLs 与磷脂结合形成免疫复合物,激活补体经典途径和旁路途径,产生 C3a、C5a 等片段,吸引炎症细胞聚集于母胎界面,引发局部炎症^[6]。补体激活产生的膜攻击复合物可直接损伤内皮细胞和滋养细胞,促进血栓形成,动物实验证实抑制补体激活可改善 APS 模型小鼠妊娠结局^[6]。

2.2 内皮细胞与血小板活化

aPLs 直接结合内皮细胞表面磷脂,激活细胞内信号通路,导致黏附分子表达增加、抗凝物质分泌减少,打破抗凝-促凝平衡^[5]。同时,aPLs 可激活血小板并释放血栓素 A2 等活性物质,促进血小板聚集黏附,形成血栓^[5]。

2.3 滋养细胞功能障碍

aPLs 直接作用于滋养细胞,抑制其增殖、侵袭和分化能力,影响胎盘血管发育重塑,导致胎盘缺血缺氧,引发不良妊娠结局^[7]。近年研究发现,母胎界面局部炎症反应作用显著,为抗炎治疗提供了理论依据^[7]。

3 NOAPS 的诊断标准更新与争议

3.1 诊断标准的发展与更新

3.1.1 传统标准局限:2006 年 Sapporo 标准要求至少 1 次孕 10 周后胎死宫内、孕 34 周前早产或 3 次以上早期连续流产,实验室需间隔 12 周 2 次 aPLs 阳性^[2]。该标准特异性高但敏感性不足,大量低滴度 aPLs 阳性、2 次连续流产患者被漏诊^[7]。

3.1.2 最新共识与分类标准:2023 年 ACR/EULAR 标准采用加权评分系统,总分 ≥ 3 分方可分类为 APS,孤立 IgM 型 aPLs 阳性权重较低^[4,8]。《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》明确 NOAPS 诊断要点:①无需同时满足“临床+实验室”双阳性,但需排除其他病理妊娠因素;②非典型临

床表现包括连续 2 次流产、晚发型子痫前期等;③非典型实验室表现包括短间隔 aPLs 阳性、低滴度抗体阳性;④推荐检测狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体和抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗体,不常规检测非标准 aPLs^[1]。

3.1.3 诊断流程优化:①采集不良妊娠史、血栓史等;②排查染色体、子宫解剖、内分泌等其他病因;③非孕期检测 aPLs,阳性者间隔 12 周复查,高度怀疑者阴性后 12 周重复检测;④结合临床表现与实验室结果判断^[1,7]。

3.2 当前诊断争议与热点

3.2.1 2023 年 ACR/EULAR 标准应用争议:中国人群研究显示,该标准总体 APS 诊断敏感性降低但特异性提高,产科 APS 敏感性显著降低^[8]。对仅表现为胎儿丢失的患者赋值较低,可能导致部分 NOAPS 患者被排除在干预范围外^[8],且其用于研究标准化而非临床诊断,临床应用需进一步探索^[10]。

3.2.2 临床表现界定争议:“连续 2 次不明原因流产”的孕周界定尚无共识,部分研究认为孕 10 周前流产与 aPLs 相关性较弱,但缺乏充分证据^[3]。晚发型子痫前期等表现病因复杂,需探索特异性生物标志物区分 aPLs 介导与其他因素^[7]。

3.2.3 低滴度 aPLs 临床意义:低滴度抗心磷脂抗体或抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗体阳性的致病性存在争议,部分研究认为其不良妊娠风险仅轻微升高,但若伴随补体激活标志物升高或合并其他自身抗体阳性,风险显著增加^[3],需结合临床特征综合评估^[7]。

3.2.4 实验室检测标准化问题:aPLs 检测方法标准化不足导致结果差异较大,狼疮抗凝物检测受多种因素影响,低滴度抗体检测重复性差^[9]。2019 年《抗磷脂抗体检测的临床应用专家共识》建议统一检测方法和参考范围,但尚未完全实现^[9]。此外,血清阴性 NOAPS 患者经典 aPLs 检测阴性,诊断需排除其他疾病,治疗疗效相对较差^[7]。

4 NOAPS 的治疗策略研究进展

NOAPS 治疗核心目标是抑制免疫反应、预防血栓形成、改善胎盘灌注,遵循个体化原则^[7]。近年基于循证证据,治疗策略在基础治疗、药物选择等方面均有重要更新。

4.1 基础治疗与孕前管理

4.1.1 生活方式干预与健康教育:告知患者疾病知识与孕期注意事项,提高依从性^[1]。避免久坐久站,适度运动预防血栓;均衡膳食,戒烟戒酒,避免感染^[1]。

4.1.2 心理支持:患者常存在焦虑、抑郁,心理压力通过神经-免疫-内分泌轴影响妊娠结局^[3],需重视心理干预,帮助树立妊娠信心^[3]。

4.1.3 孕前评估:评估 aPLs 谱、凝血功能、补体水平、自身抗体谱等,合并高血压、糖尿病者需先控制基础疾病^[1,7]。

4.2 药物治疗进展

4.2.1 抗血小板治疗: 小剂量阿司匹林 (LDA) 为一线药物, 通过抑制血小板聚集改善胎盘微循环^[10]。推荐计划妊娠患者孕前开始每日服用 50~100 mg, 持续至分娩前 1 周^[1,10]。LDA 过敏或不耐受者可考虑氯吡格雷替代, 不建议常规使用大剂量阿司匹林^[7,10]。

4.2.2 抗凝治疗: 低分子量肝素 (LMWH) 为孕期抗凝首选, 对胎儿影响小且不影响母乳喂养^[1]。低风险患者在 LDA 基础上加用预防剂量 LMWH, 持续至产后 6 周; 中高风险患者 (既往晚期流产、子痫前期史等) 加用预防或中等剂量; 有血栓史者加用治疗剂量, 监测抗 Xa 因子活性^[1,10]。华法林孕期禁用, 非孕期有血栓史者计划妊娠前需转换为 LMWH^[2]。

4.2.3 免疫调节治疗: ①羟氯喹: 抑制 aPLs 介导的免疫反应, 推荐常规治疗失败、合并自身免疫病或高风险 aPLs 谱患者孕前开始服用 200~400 mg/d, 持续至产后^[1,6,10]。②糖皮质激素: 仅用于重症患者, 推荐小剂量泼尼松, 避免长期大剂量使用^[1,7]。③静脉注射免疫球蛋白: 用于难治性 NOAPS 或合并严重血小板减少者, 剂量 0.4 g / (kg · d), 连续 3~5 天为 1 疗程, 不建议常规使用^[1,10]。

4.3 孕期监测与分娩管理

4.3.1 母体监测: 定期监测生命体征、血压、血常规、凝血功能、aPLs 滴度及肝肾功能, 重点监测子痫前期相关指标^[1,10]。妊娠期 aPLs 滴度降低不作为药物调整依据^[1]。

4.3.2 胎儿监测: 早孕期超声核准孕周; 孕中期每 4 周超声评估胎儿生长; 孕晚期每 3~4 周超声评估胎儿发育、羊水量及脐动脉血流, 结合胎动计数、胎心监护评估宫内安危^[7,10]。

4.3.3 分娩管理: NOAPS 非剖宫产指征, 无并发症者推荐孕 38~39 周计划分娩; 合并子痫前期等情况需及时终止妊娠^[10]。分娩前 1 周停用 LDA, 预防剂量 LMWH 分娩前 24 小时停用, 治疗剂量根据抗 Xa 因子活性调整^[1]。产后继续抗凝治疗至少 6 周^[10]。

5 研究热点与展望

当前 NOAPS 研究热点包括: ①特异性生物标志物筛选; ②非标准 aPLs 的临床意义与检测价值; ③新型治疗药物研发; ④基于大数据和机器学习的风险分层模型构建^[3,6-7]。

未来需开展更多大样本、多中心前瞻性队列研究, 明确发病机制, 优化诊断标准与治疗方案, 验证 2023 年 ACR/EULAR 标准在不同人群中的适用性^[8], 加强血清阴性 NOAPS 研究, 提高疾病识别率与治疗效果^[7]。

[参考文献]

[1] 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(6): 361-368.

[2] 杨晓曦, 孙伊多, 赵久良, 等. 非标准产科抗磷脂综合征患者的临床特征及妊娠转归[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(9): 812-816.

[3] 刘畅, 刘湘源. 产科抗磷脂抗体综合征临床疗效的监测[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(10): 662-665.

[4] BARBHAIYA M, ZUILY S, NADEN R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. Ann Rheum Dis, 2023, 82(10): 1258-1270.

[5] 冯艳英, 刘秀梅. 抗磷脂综合征相关病态妊娠发病机制的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(6): 426-428.

[6] 陈思运, 蒋慧, 王楚涵, 等. 补体在产科抗磷脂综合征中的作用机制[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2022, 16(5): 511-516.

[7] 高睿, 秦朗. 产科抗磷脂综合征的诊治原则与热点问题述评[J]. 四川大学学报 (医学版), 2024, 55(3): 513-520.

[8] 卢情怡, 甘雨舟, 李春. 《2023 年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会抗磷脂综合征分类标准》解读[J]. 中华风湿病学杂志, 2024, 28(2): 144.

[9] 国家免疫疾病临床医学研究中心. 抗磷脂抗体检测的临床应用专家共识[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(7): 496-500.

[10] 连岩, 王谢桐. 产科抗磷脂综合征的管理[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(12): 893-896.

作者简介:

李梦秋 (1996.09-), 女, 汉族, 云南曲靖人, 本科, 住院医师, 研究方向为产科。