

· 综述 ·

复发性流产与遗传性易栓症的研究进展

张译爻¹, 王玉贤², 崔向荣³

1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西太原 030000; 2. 山西医科大学第一医院, 山西太原 030000;

3. 山西省妇幼保健院, 山西太原 030000

摘要: 复发性流产(RSA)是指3次或3次以上于妊娠28周之前的胎儿丢失,目前认为连续发生2次流产即应重视并予评估。RSA发病机制较为复杂,目前已知的病因包括流行病学因素、子宫结构异常、血栓前状态、遗传因素、内分泌因素、感染因素、免疫因素、其他因素(如不良环境因素、压力因素等),但仍有50%~60%的病例无法解释。近年来RSA与血栓前状态的关系成为国内外的研究热点,遗传性易栓症包括蛋白C、蛋白S和抗凝血酶Ⅲ缺乏、FVL基因突变、HHcy、MTHFR基因突变、凝血酶原基因突变、凝血因子异常等。尽管遗传性易栓症与RSA的相关性备受争议,但有专家建议进行遗传性易栓症的筛查,并进行抗凝治疗,可在一定程度上改善其妊娠结局。本文对RSA与遗传性易栓症关系的研究进展作一综述。

关键词: 复发性流产; 血栓前状态; 抗凝治疗; 低分子肝素

中图分类号: R714.21 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)10-1449-05

Research progress of recurrent abortion and hereditary thrombophilia

ZHANG Yi-yao*, WANG Yu-xian, CUI Xiang-rong

* The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China

Corresponding author: WANG Yu-xian, E-mail: 1610266831@qq.com

Abstract: Recurrent spontaneous abortion(RSA) refers to 3 or more fetal loss before 28 weeks of gestation. Currently, it is considered that the occurrence of 2 consecutive abortions should be valued and evaluated. The pathogenesis of RSA is relatively complex. Currently known etiology includes epidemiological factors, abnormal uterine structure, prethrombotic state (also known as embolism), genetic factors, endocrine factors, infectious factors, immune factors, and other factors (such as adverse environmental factors, stress factors, etc.), but 50%~60% of cases cannot be explained. In recent years, the relationship between RSA and prethrombotic state has become a research hotspot at home and abroad. Hereditary thrombotic syndrome includes deficiency of protein C, protein S and antithrombin III, the coagulation factor V gene mutation, HHcy, MTHFR gene mutation, prothrombin gene mutation, abnormal coagulation factor, etc. The association between inherited thrombophilias and RSA is controversial. Some experts suggest that screening for hereditary embolism and anticoagulant therapy can improve pregnancy outcomes to some extent. This article reviews the research progress on the relationship between RSA and hereditary thrombophilia.

Keywords: Recurrent spontaneous abortion; Prethrombotic state; Anticoagulant therapy; Low molecular weight heparin

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82000722)

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指与同一性伴侣发生3次或3次以上在妊娠28周前的自然流产。美国生殖医学学会和欧洲人类生殖与胚胎学会将2次或2次以上的妊娠失败定义为RSA。我国同时也提出对于发生2次的自然流产应予以重视及评估^[1]。且在3次或3次以上的妊娠丢失之后,流产的风险随着每一次流产从约11%增加到40%^[2]。RSA的发生率在所有夫妇中为1%~5%^[3]。

目前RSA病因复杂,主要包括流行病学因素、子宫结构异常、血栓前状态、遗传因素、内分泌因素、感染因素、免疫因素、

其他因素(如不良环境因素、压力因素等)^[4]。虽然已知的诱因可以解释某些病例,但仍有50%~60%的病例无法解释^[2]。血栓栓塞是全世界孕产妇RSA发病和死亡的主要原因,有研究表明,长期血栓栓塞是RSA发病的独立危险因素^[5],对RSA相关病因进行研究及探讨,通过对这类人群的合理干预和管理,有望降低RSA的发生率。

在妊娠期间,孕妇体内凝血系统发生一些变化,凝血因子I、II、VII、VIII、IX和XII升高,总蛋白和游离蛋白S在妊娠早期降低,活化蛋白C抵抗力也降低,蛋白C活性和抗凝血酶水

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.10.024

基金项目: 国家自然科学基金项目(82000722)

通信作者: 王玉贤, E-mail: 1610266831@qq.com

出版日期: 2022-10-20

平变化不大^[3],呈现出一个高凝状态,使得怀孕期间血栓形成的风险增加。

易栓症(thrombophilia),也称血栓前状态血栓前状态(pre-thrombotic state,PTS),是指存在抗凝蛋白、凝血因子、纤溶蛋白等遗传性或获得性缺陷,或者存在获得性危险因素而具有的高血栓栓塞倾向,血栓形成的类型主要是静脉血栓,其中以深静脉血栓危害最大,肺栓塞常见^[6-7]。易栓症分为遗传性和获得性,遗传性 PTS 包括蛋白 C (protein C, PC)、蛋白 S (protein S,PS)和抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ,AT-Ⅲ)缺乏、凝血因子 V Leiden(factor V Leiden, FVL)基因突变、遗传性同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)和亚甲基四氢叶酸还原酶(5,10-methylenetetrahydrofolate reductase-MTHFR)基因突变、凝血酶原基因突变、凝血因子异常等^[4]。遗传性 PTS 是血栓形成的原因之一,基因突变导致凝血系统中蛋白质的数量或功能发生改变,从而引起血栓形成,若胎盘血管中血栓形成,减少胎儿的氧气输送,影响营养物质的交换,导致流产^[3]。获得性易栓症主要指抗磷脂综合征。本文对 RSA 与遗传性易栓症关系的研究进展进行综述如下。

1 遗传性 PTS 与 RSA

目前许多研究已经揭示遗传性 PTS 与 RSA 的相关性^[8]。一项研究对 129 例 RSA 患者的流产标本进行检测,发现约 40%的血栓形成是遗传性的,根据基因结果分析 FVL(G1691A)、凝血酶原(G20210A)和 MTHFR(C677T)基因突变与血栓形成有着密切联系^[9]。一项荟萃分析表明有遗传性血栓形成的妇女患 RSA 的风险更高,尤其是具有 FVL(G1691A)基因突变、凝血酶原(G20210A)基因突变和 PS 缺乏的妇女^[10],且 PS 缺乏是复发性妊娠丢失(RPL)的独立危险因素^[11]。

同时,不同种族遗传性 PTS 的类型也有所不同。一项对印度 RSA 妇女的 FVL 基因突变与活化蛋白 C(APC)耐药表型的病例对照研究中发现,FVL 基因突变导致的 APC 抵抗是常见的原因,其次是 PS、PC 和 AT 缺乏^[12]。FVL 基因突变在健康白人中非常常见(3%~7%),在非西方国家与 RSA 之间的相关性不一致,Hamed 等^[13]一项荟萃分析显示中东国家 FVL 基因突变与 RSA 有关。一项对波斯尼亚 RSA 妇女进行的研究表明 RSA 与 FVL、MTHFR(C677T)基因多态性显著相关,而凝血酶原(G20210A)和 PAI-1(4G/5G)基因多态性与波斯尼亚 RSA 患者无明显相关性^[14]。而另一项荟萃分析表明在欧洲人,尤其是 29 岁以上的女性中,凝血酶原(G20210A)突变与 RSA 显著相关,并可显著增加 RSA 的风险(81%)^[15]。PC 缺乏在亚洲人群中更常见^[16]。Rai^[17]进行的一项荟萃分析显示在亚洲人群中 MTHFR(C677T)突变与 RSA 有关,在希腊人群中也有同样的发现^[18]。

RSA 也与不同的基因突变类型有关。Bigdeli 等^[19]进行的一项病例对照研究指出,对 FV 的三个基因突变位点进行分析,FV Leiden、FV(A5279G)与 RSA 呈正相关,FV(A4070G)与 RSA 无明显关联。一项对血栓形成相关基因多态性与 RSA

关系的研究中,杂合 FV Leiden H1299R、杂合凝血酶原 G20210A、PAI-1 4G/5G 和 PAI-1 4G/4G 与 RSA 有关($P < 0.01$)^[20]。

RSA 患者发生妊娠丢失的时间与遗传性 PTS 的类型有关,有研究表明,遗传性 PTS 可导致早期和晚期的妊娠丢失^[21]。一项回顾性队列研究表明 FVL(G1691A)基因突变、凝血酶原基因突变、PC 和 PS 缺乏,发生在妊娠中期^[22]。另有研究指出 FVL 纯合子、凝血酶原 20210A 杂合子突变与妊娠早期丢失显著相关。蛋白 S 缺乏、FVL 杂合子、凝血酶原 20210A 突变与晚期妊娠丢失密切相关^[23]。然而研究结果可能受不同种族、样本量大小的影响。

2 遗传性 PTS 的筛查

遗传性 PTS 还会导致其他妊娠并发症的发生,如胎儿生长受限、死产和先兆子痫^[24]。通过对遗传性 PTS 的筛查,尽早进行干预,尽可能的提高活产率,减少妊娠并发症的发生,以及更好的进行下一次妊娠,是努力的方向。目前的研究对 RSA 患者排除了血栓形成以外可能引起 RSA 的病因后,对患者进行与血栓形成有关的筛查,检出一部分患者有血栓形成的易感因素。获得性 PTS 与 RSA 已被大部分专家认可,抗凝治疗可显著改善其妊娠结局,在临床上也广泛应用。而受检出率的影响,对于遗传性 PTS 的筛查意见不一,医疗机构应针对不同种族和地区,结合实际情况,给出筛查建议。对于 RSA 患者,ASRM 及 ESHRE 指南均推荐进行遗传性 PTS 筛查。我国专家共识推荐对常规凝血功能、蛋白 C、蛋白 S、AT-Ⅲ进行筛查,不推荐对 FVL 突变、凝血酶原基因突变、PAI-1 基因突变和 MTHFR 基因突变、凝血因子、异常纤维蛋白原血症进行筛查^[4]。

对于有 RSA 史的妇女,成功的妊娠显得尤为珍贵,且有研究指出,每增加一次流产,女性心肌梗死、脑梗死和肾血管性高血压的发生率分别增加 9%、13% 和 19%,且与年龄小于 35 岁女性的关联性最强,同时 RSA 是长期血栓栓塞发病的独立危险因素^[23]。对于某一个体而言,血栓形成的类型不只一种,有可能是好几种叠加在一起^[25],适当的筛查可提高对 RSA 病因的认识,为治疗提供思路,并且可促进对这一群体的管理更加合理化。

3 遗传性 PTS 的治疗

对于伴遗传性 PTS 的 RSA 患者的抗凝治疗,一线药物有低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)和阿司匹林。对于不同类型的遗传性 PTS,一些研究也提到可以使用凝血因子浓缩物、叶酸等。

3.1 LMWH 和阿司匹林 LMWH 的分子量小于 8 000,具有抗凝、抗炎、促进滋养细胞侵袭、改善子宫内腔容受性等作用。LMWH 主要抑制凝血因子 Xa(FXa),对凝血酶的抑制作用较小,以此来实现其抗凝作用,并表现为较低的出血倾向,临床应用更具安全性。其抗炎作用的机制尚未明确^[26]。

Skeith 等^[27]进行的一项荟萃分析表明,对伴有遗传性血

栓形成的复发性早孕丢失(<10周)的妇女来说,使用LMWH组(用或不用阿司匹林)与未使用LMWH组(用或不用阿司匹林)的活产率差异无统计学意义,认为预防剂量的LMWH对伴遗传性血栓形成的反复早孕丢失的患者没有益处。而另一项回顾性研究表明对遗传性PTS患者妊娠期使用LMWH的围产儿结局明显好于未使用LMWH的妇女($P=0.006$)。接受LMWH治疗的妇女,无RSA史的妇女,有更好的围产儿结局($P=0.088$)^[28]。Aracic等^[29]选取50例患者分为两组,分别给予LMWH及安慰剂,分析其不良妊娠结局的发生,发现LMWH组早期妊娠丢失率明显低于对照组($P=0.002$),提示LMWH可能对遗传性PTS相关的RSA有一定疗效。该研究进一步根据遗传性PTS类型分为26例“传统型”(FVL、凝血酶原G20210A突变、PC、PS缺乏)和24例“新型”(MTHFR突变、PAI-1、血管紧张素转换酶多态性)易栓症,比较两组不良妊娠结局发生率差异无统计学意义。反映出对于合并遗传性PTS的RSA患者,不论何种类型,使用LMWH是合理的。既往有产科病史的妇女,围产儿结局更差,治疗剂量应适当调整。目前的研究大多为回顾性的,正在进行一项ALIFE2试验,该试验是针对妊娠7周内的遗传性血栓形成的孕妇,随机分组进行LMWH治疗,评估对妊娠结局的影响。

阿司匹林抑制血小板环氧合酶活性,从而抑制血小板聚集,达到抗凝作用。对于是否与LMWH联合使用,研究结果不一致^[30]。最近一项前瞻性的研究显示,不论是获得性PTS还是遗传性PTS,抗凝治疗对有血栓形成倾向的RSA患者,不论是否联合使用小剂量阿司匹林,均可提高活产率,且没有记录到严重的药物不良反应,但该项研究未给出具体的治疗方案^[2]。然而,另一些研究表明抗凝治疗可以改善患者的妊娠结局,且两种药物联合使用效果更显著。一项回顾性研究中,将246例携带MTHFR C677T突变的RSA患者分为三组,研究组1($n=123$)在怀孕前至妊娠35周使用阿司匹林(100 mg qd),确认怀孕后给予叶酸(5 mg qd)至胎儿娩出;研究组2($n=123$)在研究组1的基础上,在血HCG阳性后加用依诺肝素(0.4 mg qd)直至分娩;对照组($n=117$)接受医生认为必要的任何抗血栓和维生素治疗。结果显示阿司匹林、叶酸联合依诺肝素可以有效地提高活产率^[31]。PS缺乏是静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的易感因素,杂合性PS缺乏与静脉血栓形成和肺栓塞的风险增加相关,但PS缺乏在动脉血栓形成中的作用尚不确定^[32]。日本一项研究表明凝血因子II缺乏和蛋白S缺乏是RPL的独立危险因素,低剂量阿司匹林(LDA)治疗可能会提高活产儿的出生率^[11]。为了证实这一点,应该进行随机对照研究。

抗凝治疗对妊娠结局的影响,一项将174例FVL突变导致的RSA患者,随机分配到依诺肝素组(40 mg/d)、依诺肝素(40 mg/d)和阿司匹林(100 mg/d)组、阿司匹林(100 mg/d)组,在妊娠第6周B超检测到心跳后开始用药,阿司匹林服用至妊娠第36周,依诺肝素用至分娩,结果显示三组的活产率差异无统计学意义,LMWH降低了先兆子痫的风险。该项研究缺乏未经治疗的对照组,无法明确LMWH对接受FVL基

因突变的RSA患者的活产率和其他不良产科结局的确切疗效^[33]。而Karadağ等^[34]选择206例RSA患者,治疗组108例RPL妇女被诊断为遗传性血栓形成症,对照组98例被诊断为不明原因RPL。治疗组从确定怀孕后给予依诺肝素(40 mg/d)和小剂量阿司匹林(100 mg/d)治疗,对照组没有给予任何药物,结果显示治疗组的活产率为83%,高于对照组的68%,流产率为13%,低于对照组的28%,先兆子痫和早产的风险更高,剖宫产率也增加。抗凝治疗与先兆子痫的关系还需进一步研究。

一项研究结果表明,与无流产史的妇女相比,有反复流产史的妇女处于促炎状态,表明,有反复流产史的女性总体健康状况较差,这可能在一定程度上解释了她们晚年患心血管疾病风险增加的原因;提示给予RSA患者合理的治疗,不仅可以成功妊娠,还对降低心血管疾病的风险有一定益处^[35]。关于LMWH作用机制方面,有研究指出,LMWH治疗期间监测抗FXa水平,发现其与妊娠结局没有关系^[36],根据抗FXa水平来指导肝素的用量,还需进一步大样本的研究,也反映出肝素的治疗不只是由于抗凝活性,可能与其抗炎作用有关,可改善胎盘循环,降低流产率,改善妊娠结局。

Rottenstreich等^[37]发现RSA患者在妊娠期间发生先兆流产时继续服用LMWH(依诺肝素40 mg)会对活产率产生不利影响,有必要进行大型前瞻性研究,以进一步探索关于RSA妇女发生先兆流产,LMWH治疗的最佳策略。

对于抗凝药物的使用时间及剂量,参照《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》,首选治疗为LMWH治疗,本文仅涉及依诺肝素。依诺肝素使用剂量有预防剂量(4 000 IU, qd)和治疗剂量(100 IU/kg皮下注射, q12h)2种^[38],对于阿司匹林和依诺肝素的使用起始时间,一是认为血HCG阳性后就可以开始给药^[31],但忽略了异位妊娠及妊娠滋养细胞疾病等的可能性,建议B超确认有胎心后给药,二是对于既往有血栓栓塞病史或有不良妊娠史的妇女,在临床中孕前就会预防性使用LMWH,尤其是就诊于生殖科门诊的患者。根据有无VTE史、VTE相关临床表现及家族史,建议整个孕期使用预防剂量或治疗剂量的依诺肝素,于分娩前24~48 h停药,分娩后12~24 h给药至产后2周。对妊娠期间发生VTE的患者,建议使用治疗剂量的依诺肝素,与相关学科共同管理,产后依诺肝素的使用根据血栓情况决定^[38]。研究中涉及孕期阿司匹林的使用,一般建议用药后至妊娠36周左右停药。

3.2 其他 对于遗传性PTS涉及到的其他的治疗,一项回顾性研究显示凝血因子XIII(FXIII)缺乏症妇女有较高流产率,主要发生在妊娠的前3个月,治疗选用FXIII浓缩物,每周至少1次输注400 IU可能会提高活产率,需要与血液科医生共同协作,保证成功的妊娠,但缺乏对FXIII水平的测量,从而无法指导替代治疗的频率^[39]。对于所有RSA患者,建议每天服用0.4 mg叶酸,直至怀孕12周^[33, 40]。而对于合并MTHFR基因突变的患者,Aslan等^[41]进行的一项研究表明,携带MTHFR C677C野生型的患者,叶酸(10 mg qd)与LMWH(0.4 ml qd)联合使用可以降低早期和晚期妊娠的损失,15 mg 锌治疗可显著提高妊

娠率和活产率。此外,与 MTHFR A1298C 基因型患者相比,75 mg 阿司匹林治疗可改善妊娠结局。一项小样本的回顾性队列研究发现,单纯蛋白 S 缺乏的 RSA 患者每天 2 次给予 LMWH (1 mg/kg) 治疗,临产前 24 h 停药,活产率高达 94%^[42]。

目前,主要的治疗还是以抗凝治疗为主,从既往的研究中观察到,伴遗传性 PTS 的 RSA 患者,抗凝治疗在一定程度上改善了妊娠结局。有研究提出对患不同类型的遗传性 PTS 的患者,使用不同的药物剂量,这需要进一步基于大样本量的研究来证实 RSA 与不同类型 PTS 的相关性,并且对于 RSA 患者来说,筛查费用也是一个需要考虑的方面,患者能从中受益多少,目前的研究还无法给出答案。在临床中,要考虑到治疗的个体化,有研究指出与有 3 次及 3 次以下流产史的妇女相比,3 次以上流产史的妇女遗传性血栓形成的患病率显著增高^[43],应结合患者的流产次数,评估适当调整药物的剂量。

临床上对于有不良妊娠史的妇女常规给予抗凝治疗,强调个体化治疗,且不论血栓形成的类型如何,接受依诺肝素治疗妇女的活产率都会提高,特别是有 4 次流产史的妇女^[24]。

目前的研究表明遗传性 PTS 的类型与不同的人种、地域有关,但仍受样本量大小的限制,对 RSA 患者应进行遗传性 PTS 的相关筛查,可以更进一步明确 RSA 的病因,而且对今后的治疗有指导意义,也为今后的研究指明了方向。在临床中,对患有遗传性 PTS 的患者,应给予抗凝治疗,在筛查的基础上,针对不同的遗传性 PTS 类型给予相应的治疗,包括药物的选择及使用剂量,是今后的研究需要解决的问题。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 李洁. 2016 年中国“复发性流产诊治的专家共识”与 2017 年欧洲“复发性流产诊治指南”的解读[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(11): 822-825.
- [2] Grandone E, Tiscia GL, Mastroianno M, et al. Findings from a multicentre, observational study on reproductive outcomes in women with unexplained recurrent pregnancy loss: the OTTILIA registry [J]. Hum Reprod, 2021, 36(8): 2083-2090.
- [3] Han AR, Han JW, Lee SK. Inherited thrombophilia and anticoagulant therapy for women with reproductive failure[J]. Am J Reprod Immunol, 2021, 85(4): e13378.
- [4] 国家妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员会专家共识编写组. 复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(10): 861-875.
- [5] Schwarzman P, Paz Levy D, Walfisch A, et al. Maternal history of recurrent pregnancy loss and long-term risk of thromboembolic events [J]. J Reprod Immunol, 2020, 138: 103084.
- [6] 李凡, 乔宠. 复发性流产患者易栓症的筛查[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1054-1057.
- [7] 徐亮, 程蔚蔚. 易栓症对生育的影响[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(3): 3-7.
- [8] 宋金龙, 陈萍萍, 王鹏鲲, 等. 复发性流产患者血栓前状态分析及其与 MTHFR 基因 C677T 位点多态性的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2020, 17(31): 16-20.
- [9] Kaymaz E, Gun BD, Genc GC, 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.
- [10] Liu XL, Chen Y, Ye CX, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod, 2021, 36(5): 1213-1229.
- [11] Morita K, Ono Y, Takeshita T, et al. Risk factors and outcomes of recurrent pregnancy loss in Japan [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(10): 1997-2006.
- [12] Sharma A, Bhakuni T, Ranjan R, et al. Polymorphisms in factor V and antithrombin III gene in recurrent pregnancy loss: a case-control study in Indian population [J]. J Thromb Thrombolysis, 2015, 39(4): 481-488.
- [13] Hamed B, Feulefack J, Khan A, et al. Association between factor V Leiden mutation and recurrent pregnancy loss in the middle east countries: a Newcastle-Ottawa meta-analysis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 302(2): 345-354.
- [14] Jusić A, Balić D, Avdić A, et al. The association of factor V G1961A (factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women [J]. Med Glas (Zenica), 2018, 15(2): 158-163.
- [15] Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update [J]. Thromb Res, 2015, 135(2): 339-346.
- [16] Afghani R, Gharib H, Kor F, et al. Protein C deficiency: report of a challenging case with recurrent multiorgan thrombosis [J]. Int J Surg Case Rep, 2021, 86: 106361.
- [17] Rai V. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and recurrent pregnancy loss risk in Asian population: a meta-analysis [J]. Indian J Clin Biochem, 2016, 31(4): 402-413.
- [18] Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms among Greek women with

- medical history of recurrent pregnancy loss [J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 302(6): 1555-1556.
- [19] Bigdeli R, Younesi MR, Panahnejad E, et al. Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population[J]. Syst Biol Reproductive Med, 2018, 64(4): 274-282.
- [20] Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M, et al. Thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the enigma continues[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 4288-4294.
- [21] Peshkova AD, Safiullina SI, Evtugina NG, et al. Premorbid hemostasis in women with a history of pregnancy loss[J]. Thromb Haemost, 2019, 119(12): 1994-2004.
- [22] Dobson SJA, Jayaprakasan KM. Aetiology of recurrent miscarriage and the role of adjuvant treatment in its management: a retrospective cohort review[J]. J Obstet Gynaecol, 2018, 38(7): 967-974.
- [23] Hamulyák EN, de Jong PG, Scheres LJJ, et al. Progress of the ALIFE2 study: a dynamic road towards more evidence[J]. Thromb Res, 2020, 190: 39-44.
- [24] Voicu DI, Munteanu O, Gherghiceanu F, et al. Maternal inherited thrombophilia and pregnancy outcomes [J]. Exp Ther Med, 2020, 20(3): 2411-2414.
- [25] Nahas R, Saliba W, Elias A, et al. The prevalence of thrombophilia in women with recurrent fetal loss and outcome of anticoagulation therapy for the prevention of miscarriages[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(1): 122-128.
- [26] 曹向一,于月新.低分子肝素在生殖领域的临床应用[J].实用妇产科杂志,2019,35(8):584-587.
Cao XY, Yu YX. Clinical application of low molecular weight heparin in reproductive field[J]. J Pract Obstet Gynecol, 2019, 35(8): 584-587.
- [27] Skeith L, Carrier M, Kaaja R, et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia[J]. Blood, 2016, 127(13): 1650-1655.
- [28] Sokol V, Ivanišević M, Herman M, et al. The role of low molecular weight heparin in women with hereditary thrombophilia for good perinatal outcome[J]. Acta Clin Croat, 2016, 55(2): 309-315.
- [29] Aracic N, Roje D, Jakus IA, et al. The impact of inherited thrombophilia types and low molecular weight heparin treatment on pregnancy complications in women with previous adverse outcome[J]. Yonsei Med J, 2016, 57(5): 1230-1235.
- [30] 徐蓓,王梦婷,靳镭.阿司匹林在围助孕期的应用[J].中国计划生育和妇产科,2021,13(9):42-44.
Xu B, Wang MT, Jin L. The application of aspirin in the perinatal period[J]. Chin J Fam Plan Gynecotokology, 2021, 13(9): 42-44.
- [31] Merviel P, Cabry R, Lourdel E, et al. Comparison of two preventive treatments for patients with recurrent miscarriages carrying a C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation: 5-year experience[J]. J Int Med Res, 2017, 45(6): 1720-1730.
- [32] Majumder R, Nguyen T. Protein S: function, regulation, and clinical perspectives [J]. Curr Opin Hematol, 2021, 28(5): 339-344.
- [33] Karadağ C, Akar B, Gönenç G, et al. Aspirin, low molecular weight heparin, or both in preventing pregnancy complications in women with recurrent pregnancy loss and factor V Leiden mutation [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33(11): 1934-1939.
- [34] Karadağ C, Yoldemir T, Karadağ SD, et al. Obstetric outcomes of recurrent pregnancy loss patients diagnosed with inherited thrombophilia[J]. Ir J Med Sci, 2017, 186(3): 707-713.
- [35] Wagner MM, Jukema JW, Hermes W, et al. Assessment of novel cardiovascular biomarkers in women with a history of recurrent miscarriage[J]. Pregnancy Hypertens, 2018, 11: 129-135.
- [36] Oskovi-Kaplan ZA, Erkenekli K, Oztas E, et al. Do anti-factor Xa levels have any impact on pregnancy outcome in women with previous adverse outcomes? [J]. Z Geburtshilfe Neonatol, 2020, 224(6): 355-359.
- [37] Rottenstreich A, Amsalem H, Kleinstern G, et al. Outcomes of threatened abortions after anticoagulation treatment to prevent recurrent pregnancy loss[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 35(4): 461-467.
- [38] 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.
Chinese expert consensus writing group for the prevention and treatment of spontaneous abortion with low molecular weight heparin.Chinese experts consensus on prevention and treatment of spontaneous abortion with low molecular weight heparin[J]. Chin J Reprod Contracept, 2018, 38(9): 701-708.
- [39] Rugeri L, Martinaud C, Beurrier P, et al. Gynecological and obstetric outcome in the French cohort of women with factor XIII deficiency[J]. Thromb Res, 2020, 191: 22-25.
- [40] Mutlu I, Mutlu MF, Biri A, et al. Effects of anticoagulant therapy on pregnancy outcomes in patients with thrombophilia and previous poor obstetric history [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2015, 26(3): 267-273.
- [41] Aslan I, Ozyigit S, Paul LT, et al. Thrombophilia associated gene polymorphisms: does use of medication, including anti-coagulants, minerals or folic acid, prevent the miscarriages? [J]. J Reproductive Immunol, 2020, 141: 103172.
- [42] Shen MC, Wu WJ, Cheng PJ, et al. Low-molecular-weight-heparin can benefit women with recurrent pregnancy loss and sole protein S deficiency: a historical control cohort study from Taiwan[J]. Thromb J, 2016, 14: 44.
- [43] Ali N, Bhatti FA, Khan SA. Frequency of hereditary thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss in Northern Pakistan[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(6): 1561-1566.