

抗磷脂症候群與懷孕

杜昫真

台安醫院 內科部風濕免疫科

摘要

抗磷脂症候群 (antiphospholipid syndrome, APS) 是一免疫造成的血栓相關疾病，可同時影響任何組織或器官的動靜脈循環。另一個抗磷脂症候群臨床表現是在產科方面。其中包括一或多次懷孕 10 週或 10 週以上不明原因正常胎兒之死胎、34 週內因子癲症或嚴重之子癲前症造成正常胎兒之早產、3 次或更多次 10 週以內不明原因之自然流產。目前抗磷脂症候群之診斷標準是根據 2006 年的抗磷脂症候群分類標準修訂版 (revised Sapporo APS Classification Criteria) (也稱為 Sydney criteria)。目前治療的共識是對於有血栓症狀的病患投以長期口服抗凝血治療，在孕期有產科併發症者則使用阿斯匹林 (aspirin) 和肝素 (heparin)。在此我們回顧抗磷脂症候群與懷孕相關疾病最新的文獻，使內科醫師能夠更加了解此疾病，希望對於日後診斷抗磷脂症候群及其治療上能有所幫助。

關鍵詞：抗磷脂症候群 (Antiphospholipid syndrome, APS)
抗磷脂抗體 (Antiphospholipid antibody, aPL)
產科併發症 (Obstetric morbidity)

引言

抗磷脂症候群 (antiphospholipid syndrome, 抗磷脂症候群) 在 1980 年被提出，認為與習慣性流產和懷孕併發症並行，且血中發現有抗磷脂抗體 (antiphospholipid antibody, aPL) 的疾病¹。它第一次被發現在有全身性紅斑狼瘡 (SLE) 的病患²，但後來發現它可以獨立出現在病患身上，如靜脈或動脈栓塞，也常合併其他免疫疾病。隨著 30 年後對此疾病更多的了解，也就是從最初 1999 年在札幌 (Sapporo) 對此疾病的定義到 2006 年雪梨 (Sydney) criteria 的更新修正³，抗磷脂症候群對個人的影響除了動靜脈血栓，還包括網狀青斑、血小板低下、

腎病症候群等，甚至還包括產科併發症如反覆流產、胎盤血流不足、子癲前症等。多數病人同時有個人血栓和產科併發症，也有病人單獨發生血管栓塞或只有產科併發症。本文將回到最初與產科併發症相關的討論，因為曾有學者將此疾病命名為“免疫不孕症” (reproductive autoimmune failure syndrome)，對懷孕的影響可見一般。此外，臨床上這類病患人數眾多，且橫跨產科和內科問題，卻常被產科和內科醫師忽略，故這類病患常求助無門^{1,3}。

臨床案例

王小姐，35 歲，自結婚後有多次驗到懷孕，卻在還沒有看到胚胎即開始陰道出血，不

久後便流產。產科醫師認為是“自然淘汰”也可能是子宮外孕，建議開始試管治療，以挑選良好胚胎。病人在植入胚胎後仍然在 4-5 週再度流產，不孕症科醫師認為是“機率問題”，希望病人再次嘗試，甚至建議花更多的費用做基因篩選，以排除不良胚胎。病人身心受創，經朋友介紹來免疫科尋求幫助。經抗體檢查和臨床評估，確診病人為抗磷脂症候群。病人在經過抗血小板和抗凝血用藥治療後，順利自然懷孕，且產下一足月嬰孩。

臨床表現

抗磷脂症候群的臨床表現非常多樣性，除了造成全身任何組織或器管的靜脈或動脈栓塞，如深部靜脈栓塞 (deep vein thrombosis) 和大腦動脈栓塞是最常見的栓塞位置⁴，對個人的影響還包括網狀青斑、血小板低下、腎病症候群、瓣膜性心臟病、溶血性貧血、缺血性骨壞死、舞蹈病和脊髓炎等等，通稱為定義外表現。此外，抗磷脂症候群是在所有免疫疾病中與孕育最有相關的免疫問題之一。臨床症狀統稱“產科併發症”，如習慣性流產、胚胎萎縮、胎兒不明原因的早產、胎兒子宮內生長遲滯、子癇前症、HELLP 症候群 (HELLP syndrome) 之妊娠毒血症、胎盤灌注不足、不明原因之胎盤早期剝離、孕中不明原因胎心停和早產、新生兒栓塞型中風^{5,6}等，都與之相關。由於此免疫疾病並非一般醫師以為的常見免疫症狀，如關節疼痛、皮膚發疹等慢性問題，再加上懷孕過程之不正常多以胚胎基因之異常，或是母體之子宮結構異常等其他產科問題為前題或假設，所以沒有發現抗磷脂症候群也可能是造成產科併發症的疾病。

盛行率

自然流產其實在臨床上很常見，有些婦女也許只是以為月經延遲報到，所以沒有意識到自己有早期流產的現象。被確診的早期流產約占有自然流產的 10-12%，且超過 80% 者都是發生在胚胎前期 (<5 週) 或胚胎期 (5-9 週，約占懷孕之 12%)，而胎兒期的流產 (>9 週至生

產) 則只有 1.7%⁷。胚胎前期之流產甚至還常被宣判為子宮外孕，因為超音波之下找不到任何胚胎。另一研究則顯示抗磷脂症候群在懷孕中期 (12-24 週) 的流產可以高達 33%⁸。

抗磷脂症候群最常見的產科併發症為早期流產 (<10 週，占懷孕的 16.5%)。胎兒生長遲滯 (占有活產的 26.3%) 和早產 (占 48.2%) 則為最常見的胎兒併發症⁶。

早發且嚴重的子癇前症、HELLP 症候群也可能與抗磷脂症候群出於同一個病理機轉。其中 HELLP 症候群的發生率為 0.01-0.2%，而子癇前症和子癇症的發生率則為 10-12%。其中災難性抗磷脂症候群 (catastrophic 抗磷脂症候群) 是此疾病最為嚴重的併發症，可發生在孕期與產褥期，約占有抗磷脂症候群的 1%-6%^{9,10}。

其中有 7-25% 不明原因的反覆流產是因為抗磷脂抗體。而這些孕婦體內的抗體變化很大，出現機率為 4.6% -50.7% (平均為 15.5%)。其中狼瘡抗凝血抗體 (Lupus anticoagulant) 出現機率為 0-14% (平均為 8.3%)，但如果發生在 20 週以後才流產者，狼瘡抗凝血抗體出現的機率可高達 30%⁸。不同的抗體檢測結果會因不同廠牌的試劑不同而有所差異，因抗磷脂抗體的抗原種類及結構複雜，缺乏一致的檢驗標準。

歐洲抗磷脂研究團隊曾對 1000 多位抗磷脂症候群的病患做分析⁴，發現有 590 位孕婦曾有子癇前症、子癇症、胎盤灌注不足、產後心肺症候群，分別占 9.5%、4.4%、2.0% 和 0.5%。同樣的一個實驗，有 1580 個孕婦，早期掉胎者 (<10 週) 和晚期掉胎者 (>10 週) 分別占 35.4% 和 16.9%。有 74% 的孕婦能成功受孕和順利產下一或更多胎，可能歸功於對此疾病有更多的認識，有密切的追蹤觀察和有效的使用抗血小板和抗凝血等相關用藥⁴。

病理機轉

抗磷脂症候群是一個血栓相關的後天免疫疾病，可影響動靜脈和微血管。抗磷脂症候群的命名是因為最初發現抗磷脂抗體會結合在細胞表面帶“負電”的磷脂上面，然而抗磷脂抗體也會與其他細胞結合。抗磷脂症候群的

機轉還未完全明了，同一種抗體是否可以同時引發血管栓塞和產科併發症還未可知。甚至有新的理論認為血管性抗磷脂症候群和產科抗磷脂症候群有不同的機轉¹¹，因為出現血管性抗磷脂症候群的病人幾乎沒有發生產科併發症，反之亦然。其中牽涉細胞如血小板、單核細胞、內膜細胞、白血球等。凝血路徑和補體系統的活化加上溶血纖維蛋白受抑制，都涉及在其中。部份抗磷脂症候群也會造成血小板低下。抗磷脂抗體結合的抗原除了 $\beta 2$ -糖蛋白 1 ($\beta 2$ glycoprotein 1, $\beta 2$ GP1) 抗原以外，凝血酶原 (prothrombin) 也可能是另一個抗磷脂抗體結合的抗原。一般普遍認為狼瘡凝血抗體 (lupus anticoagulant) 主要是結合在凝血酶原和 $\beta 2$ -糖蛋白 1 抗原，而抗心抗體 (anticardiolipin antibody, aCL) 則是主要與 $\beta 2$ -糖蛋白 1 抗原結合。然而因為抗磷脂症候群的亞型 (subtype)，即臨床表現太多元，所以對於不同亞型抗磷脂症候群的病理機轉還具爭議¹²。

病理組織的發現：包括胎盤栓塞、螺旋動脈 (spinal artery) 無法重建 (remodeling)、蛻膜

(decidua) 發炎、合胞體結 (syncytial knots，即合胞體滋養層內的細胞核集結) 增加、血管性合胞體膜 (vasculosyncytial membranes) 減少和補體分解產物 C4d 的沉積¹³。

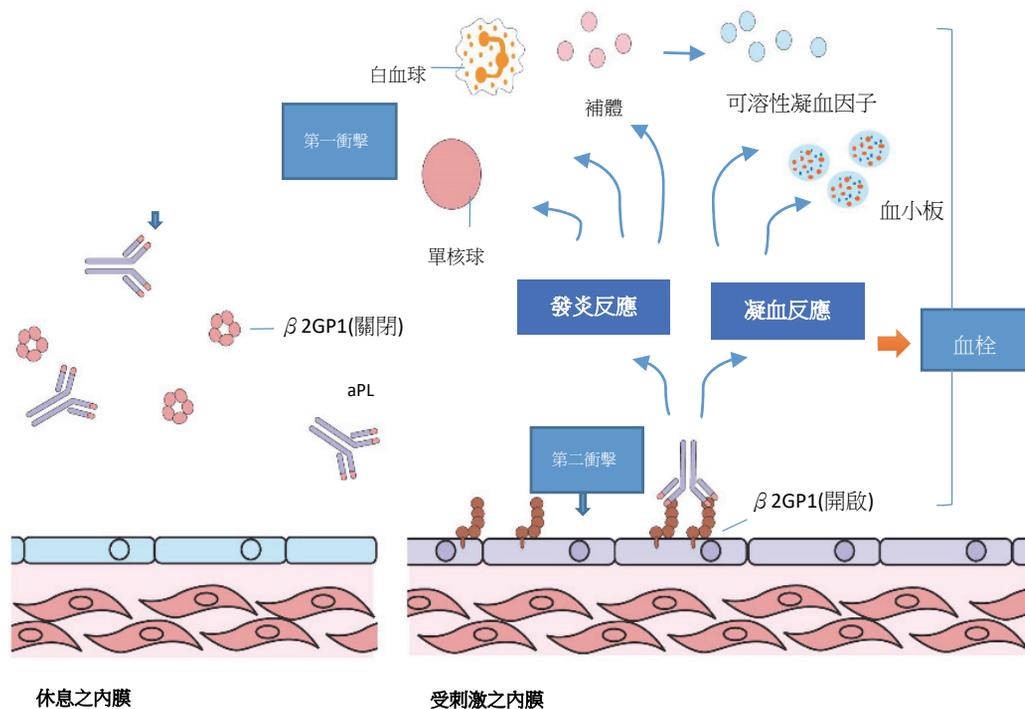
以下為可能造成產科抗磷脂症候群的機轉：

一、血栓形成¹¹(見圖一)

血栓形成需要兩種衝擊：第一種是內膜受損 (手術、外傷、感染、靜脈滯留、懷孕引起賀爾蒙改變等) 裸露血栓附著位置^{1,10} (第一衝擊)。第二種是 aPL 引發凝血和發炎反應 (第二衝擊)。

二、 $\beta 2$ -糖蛋白 1 抗原¹¹(見圖一)

$\beta 2$ -糖蛋白 1 抗原高度分布在內模細胞、滋養層細胞 (trophoblast)、胎盤、單核球、白血球、活化的血小板表面。抗磷脂症候群的病人因氧化壓力 (oxidative stress) 增加， $\beta 2$ -糖蛋白 1 抗原被氧化而結構改變 (鍵結打開，裸露抗體結合位置)，便會與抗磷脂抗體結合。一但



圖一：血栓形成機轉，需要兩種衝擊，第一種是內膜受損，第二種是 aPL 引發凝血和發炎反應¹¹。
(圖像來源：Nature Review Rheumatology 2018;7:433-440:fig 2)

抗磷脂抗體以交叉鏈接 (crosslink) 結合在 β 2-糖蛋白 1 抗原上，隨即刺激上述細胞之細胞核活化，進而使補體系統活化，以致誘發一系列的凝血反應 (如凝血因子、血小板、單核球活化)¹⁰ 和胎盤受損¹。

三、發炎反應

以前以為抗磷脂症候群沒有顯著的發炎反應。近期在體外實驗則發現抗磷脂抗體可以提升內膜細胞粘附分子 (adhesion molecules) 的表現 (如 ICAM1)，利於白血球的粘附。抗磷脂抗體也可以刺激促炎細胞因子 (pro-inflammatory cytokines)，如 IL-6、IL-1 β 、CXCL 10、TNF 和 IFN α 的產生。此外，單核球會釋放 TNF，一潛在的促炎細胞因子，會刺激 β 2-糖蛋白 1 抗原與抗體的複合物。

抗磷脂抗體造成的血栓機轉¹⁴：

破壞凝血

- 干擾抗凝物質
- 干擾 S 蛋白的活化
- 干擾 C 蛋白的活化
- 抑制纖維蛋白分解 (fibrinolysis)

干擾凝血機轉的細胞功能

- 擾動內膜細胞
- 刺激單核球表面的組織因子 (tissue factor) 表現
- 血小板活化

補體活化

抗磷脂抗體相關的流產機轉¹⁴：

與抗 β 2-糖蛋白 1 抗體相關的機轉

- 胎盤血栓
- 急性發炎
- 抑制合胞體滋養層細胞分化
- 引發蛻膜 (著床中的子宮內膜) 細胞發炎
- 補體活化

其他機轉

胚胎和胎盤的凋亡

抗體對懷孕的影響：

胎盤缺陷是抗磷脂症候群之產科併發症的主因。非血栓相關的機轉可能比胎盤堵塞更為重要。

以下是產科併發症之可能機轉¹¹：(見圖二)

診斷標準¹⁵

抗磷脂症候群的確診需要兩個要素：至少一項臨床症狀，再加上其中一種抗體陽性反應才能確診。目前最新的診斷標準是根據 2006 年版本的 revised Sapporo 抗磷脂症候群 classification criteria (也稱為 Sydney criteria)。

臨床症狀：(分血管性 vascular 和產科併發症 obstetric morbidity 兩種情況)

一、血管性：

- (一) 任一器官發生一次或一次以上的動靜脈或微血管血栓。
- (二) 客觀證據證實：如影像學或病理切片 (須排除血管管壁之發炎反應)。

二、產科併發症：

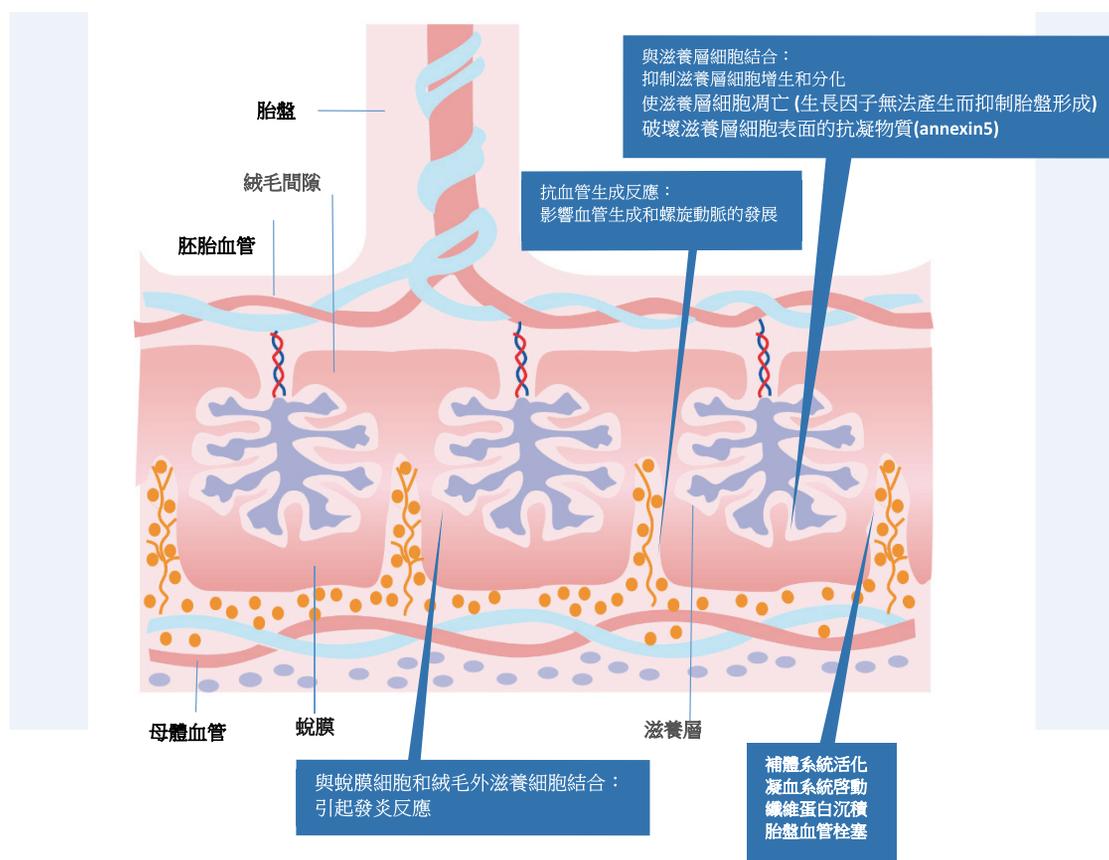
- (一) 一次或至少一次的正常外觀胚胎，不明原因在 10 週或超過 10 週死亡。(超音波證實外觀正常或直接檢查胚胎之染色體乃正常)
- (二) 一次或至少一次外觀正常的胎兒在 34 週內早產，是因為：
 1. 子癇症或嚴重的子癇前症。
 2. 子宮胎盤灌注不足所造成。
- (三) 三次或超過三次在 10 週內的自然流產，已排除子宮結構之不正常、荷爾蒙不正常與父母本身染色體之不正常等其他因素。

三、實驗室診斷：

- (一) 超過一種抗磷脂抗體存在。
- (二) 任何一種抗體必需在 12 週後再次確認才能確診。

四、抗體有：

- (一) 狼瘡抗凝血抗體 (lupus anticoagulant)。
- (二) 抗心抗體 (anticardiolipin) 之 IgG 或 IgM (兩種型態抗體任一之一種)，抗體濃度必需是高或中等濃度 (ELISA)。
- (三) 抗 β 2-糖蛋白 1 (anti- β 2-glycoprotein-1) 之 IgG 或 IgM (兩種型態抗體任一之一種) (ELISA)。



圖二：產科併發症可能之機轉。

(圖像來源：Nature Review Rheumatology 2018;7:433-440:fig 1)

抗體出現的種類越多，除了更加確認有此疾病，臨床上的嚴重性（形成血栓機率）也提高¹⁶，治療困難度也被認為是增加的。然而這類病患是否比單一抗體陽性的病患需要更積極的治療還未可知。抗體必須至少在12週後重新確認抗體的存在，是因為抗體有可能在急性感染期現假陽性。

對於其他與血栓形成有關的抗體，如 phosphatidylethanolamin、prothrombin、protein C、protein S、annexin V、vimentin-cardiolipin complex、phosphatidyl-serine、phosphatidylinositol、phosphatidic acid 等，通稱為非診斷標準 (non-criteria) 抗體，也可以出現在血清陰性的抗磷脂症候群病人中¹⁷。

治療

治療通常以抗血栓藥物的為主。目前抗磷脂症候群的處置大多為觀察性研究 (observa-

tional study)，所以證據力較薄弱，故以下之治療方法多為“臨床建議”。

因有產科併發症的病患可能同時也有母體本身的血管栓塞，對於只發生血管栓塞的病患，建議使用低劑量阿斯匹林和口服抗凝血藥（如 warfarin，凝血功能之國際標準比值控制在 INR:2.0-3.0），但由於口服抗凝血藥不適用於懷孕婦女，所以想要懷孕之病患可以在發現懷孕時盡早將口服抗凝血藥轉換成低分子量肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 或備孕時就當停止使用抗凝血藥，因為口服抗凝血藥在第6-14週孕期有畸胎之風險¹⁸。

以上低劑量阿斯匹林是指 75-100mg / 天。阿斯匹林建議在孕前就開始使用。

對於想懷孕的病患，口服抗凝血藥必須盡早在發現懷孕時停用，懷孕後改用低分子量肝素。低分子量肝素除了有抗凝血之功能，也能部份調控免疫系統，如抑制補體的活化¹⁹。

以下為產科併發症的用藥原則¹⁷：

首次懷孕或之前曾正常懷孕	無需治療：密切監測胚胎和孕婦狀況 或 低劑量阿斯匹林 (LDA)	無可參考之文獻 臨床判斷
無血栓之早期流產	LDA 或 預防性 LMWH	觀察性研究 (無統合分析)
反覆流產或曾有子癲前症或胎盤功能不全	LDA + 預防性 LMWH	觀察性研究 (無統合分析) (1B)
抗磷脂症候群病患曾有血栓病歷 (孕期)	LDA + 預防性 LMWH	無可參考之文獻 臨床判斷
所有抗磷脂症候群女性	產後 6 週預防性 LMWH 對於沒有危險因子且在產程中沒有預防血栓用藥者：產後 7 天 預防性 LMWH 如上述病患患有危險因子，考慮延長 LMWH 至 6 週	病例對照研究和世代研究
臨床部份符合抗磷脂症候群定義	治療需與病患溝通 至少 LDA (子癲前症候群高風險和抗體陽性者)	無可參考之文獻 臨床判斷
血清學部份符合抗磷脂症候群定義	治療需與病患溝通	無可參考之文獻 臨床判斷
血清陰性抗磷脂症候群	比照確診之病患	無可參考之文獻 臨床判斷
確診抗磷脂症候群但之後抗體陰性	可考慮終止抗凝血用藥，但需與病患溝通	2 病例 - 系列研究
反覆性產科併發症 (頑固性抗磷脂症候群)	孕前 >4 週開始使用 LDA 懷孕後盡早使用 LMWH 使用全量 LMWH 外加 hydroxychloroquine 和低劑量類固醇 (於懷孕第一期) IVIg 使用	無可參考之文獻 臨床判斷

* LDA：low dose aspirin 低劑量阿斯匹林。

對於新型口服抗凝血藥，如直接凝血酶抑制劑 (dabigatran) 和活化因子 X 的直接抑制劑 (ribaroxaban、apixaban、edoxaban) 在孕期中治療還在評估中。

對於反覆性 (頑固型) 產科併發症者，IVIg²⁰ (intravenous immunoglobulin)、anti-TNF α ²¹ 或以 Rituximab²² 在孕前控制抗體都可能是後線用藥的選擇。

其中 IVIg 是最常用在反覆性產科併發症的病患。IVIg 如何調控免疫系統和抗發炎反應目前還不完全了解，但它同時可以影響先天性免疫力 (innate immunity) 和適應性免疫力 (adaptive immunity)。可能的機轉包括調控白血球和內膜細胞上的 Fc 接收器、與補體交互作用、調控趨化因子 (chemokine) 和細胞激素 (cytokines)、調控細胞增生和凋亡、中和抗體、與白血球和單核球表面的分子行交互作用等。特別是可抑制

抗磷脂抗體的功能 (如抑制抗磷脂抗體與滋養層細胞結合) 和生成。但由於它價錢昂貴，研究結果也具爭議性，故只能是後線用藥的選擇²⁰。

在非抗凝血用藥中，hydroxychloroquine 特別值得關注。它可以有效降低紅斑狼瘡病患的血栓和心血管死亡率²³。觀察研究顯示其對抗磷脂症候群的病患也有抗血栓的效果²⁴。Hydroxychloroquine 可以降低血小板的活性和抗磷脂抗體引起的凝血反應^{25,26}，也可以抑制抗體複合物與細胞磷脂表面的結合²⁷，甚至可以形成 annexin 5 的保護膜，以防止抗磷脂抗體造成的流產²⁸。所以對於傳統抗凝血用藥反應不佳者，應加上 hydroxychloroquine 合併治療。

無論有沒有血栓相關病史，所有產後抗磷脂症候群的病患都建議繼續使用抗凝血用藥。如有血栓病史者，建議盡早在產後用回 warfarin，而沒有血栓病史者則建議產後預防性

使用 heparin 4-6 週。Warfarin 和 heparin 都是哺乳安全用藥²⁹。

透過良好的監控和用藥，有 70% 的孕婦可以順利足月生產³⁰。孕前諮詢有利臨床醫師了解個別病患的抗體現狀和風險評估。對於計劃懷孕者，需要事前有完整的抗體評估。然而這些抗體不一定需要重覆檢驗，因為即使抗體已經轉陰也不能減少併發症的風險³¹。我們建議懷孕初期至少每 2-4 週回診追蹤，至懷孕第二期開始則至少每 1-2 週回診追蹤評估。在第三孕期主要是密切觀察母體是否有高血壓、蛋白尿或其他子癲前症的症狀。32 週或甚至更早就當以超音波評估胚胎成長速度是否有變慢和羊水量是否有減少，因為這都反映胎盤血流功能不足。如有疑似胎盤血流功能不足，則應改為每週回診直到生產為止。在歐洲，子宮和臍帶動脈血流是廣為用來評估懷孕 20 週以後的子癲前症風險、胎盤血流功能不足和胎兒生長遲滯，檢查結果正常有很高的陰性預測值³²。治療的目標為：減少懷孕併發症，如降低母體血栓、流產、子癲前症、胎盤血流功能不足、胎兒生長遲滯和早產³³。

討論

對於反覆流產等產科相關併發症，大部份產科醫師還未警覺可能是孕婦本身的內科問題，更遑論是內科醫師，都常將此類孕婦拒於門外，所以對於台灣本土的產科抗磷脂症候群病人，缺乏可靠的統計數據可作參考。對於此疾病的診斷標準，也出現太晚確診的問題，如病人必須至少三次早期流產，且血清抗體必須間隔 12 週再確認，才能百分之百確診，讓許多病患錯失早期診斷和治療的機會。對於有臨床症狀，卻只發現非診斷標準抗體者為數也不少，隨著診斷工具越來越發達，是否應將這些非診斷標準抗體納入診斷標準，也是值得討論的議題。另外，對於每種抗體低、中、高濃度會隨不同國家、不同醫療院所而有不同的標準，的確也提高實驗室診斷的難度。而抗體濃度與血栓風險的相關性也沒有可參考的文獻。

此疾病的病理機轉還未明確，如同一種抗

體是否可以同時引發血管栓塞和產科併發症還未可知，甚至有新的理論認為血管性抗磷脂症候群和產科抗磷脂症候群有不同的機轉，且對於目前產科抗磷脂症候群可能的病因也有不同的實驗互相抵觸。這些難題都大幅增加治療的困難度。

對於治療，也缺乏一致的標準與可靠的參考文獻，所以未來還需要進行更多的研究和探討。

結論

抗磷脂症候群還有許多未知的部份，如病理機轉、抗體種類（包抗非診斷標準的抗體）、治療準則等，都需要有更多的研究和探討。

因為此疾病橫跨內科（風濕免疫科）和婦產科領域，所以需要兩方醫師相互配搭，通力合作，才能提供病患最好的治療方針。故病人應密切與風濕免疫科和婦產科醫師討論病情，且詳細觀察腹中胎兒成長狀況是非常重要的。又因目前臨床沒有一致的治療規範，故每位醫師的臨床經驗變得非常重要，包括是否高度警覺到病人或胎兒已有異狀，以便提早做出應變方法。

備註

任何來源之贊助 (financial disclosure)：本篇文章沒有接受任何贊助。

利益衝突 (conflict of interest)：本篇文章沒有任何利益衝突。

參考文獻

1. Savino S, Mary-Carmen A, Dario R, et al. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 548-560.
2. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The 'primary' antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366-374.
3. Wilson W, Gharavi A, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
4. Cervera R, Piette J, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of

- disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-27.
5. Berkun Y, Simchen M., Strauss T, et al. Antiphospholipid antibodies in neonates with stroke--a unique entity or variant of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2014; 10: 986-93.
 6. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel G, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10 year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann. Rheum. Dis* 2015; 74: 1011-18.
 7. Vinatier D, Dufour P, Cosson M, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 37-50.
 8. Drakeley AJ, Quenby S, Farquharson RG, et al. Mid-trimester loss — appraisal of a screening protocol. *Hum Reprod* 1998; 13: 1975-80.
 9. Galarza-Maldonado C1, Kourilovitch MR, Pérez-Fernández OM, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2011; 4: 288-95.
 10. Bill Giannakopoulos, Stevem AK. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 1033-44.
 11. Meroni P, Borghi M, Grossi C, et al. Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: same antibodies but different diseases? *Nat Rev Rheumatol* 2018; 7: 433-40.
 12. Meroni P, Borghi M, Raschi E, et al. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 6: 330-9.
 13. Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placenta of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 446-71.
 14. Meroni P, Borghi M, Raschi E, et al. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome :understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 330-9.
 15. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
 16. Pengo V, Bison E, Zoppellaro G, et al. Diagnostics and challenges for the future. *Autoimmun Rev* 2016; 15:1031-33.
 17. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 586-96.
 18. Walfisch A., Koren G. The “warfarin window” in pregnancy: the importance of half-life. *J Obstet Gynaecol Can*; 2010; 10: 988-9.
 19. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004; 10: 1222-6.
 20. Tenti S, Cheleschi S, Guidelli GM, et al. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev* 2016; 3: 226-35.
 21. Bećarević M. Detrimental roles of TNF-alpha in the antiphospholipid syndrome and de novo synthesis of antiphospholipid antibodies induced by biopharmaceuticals against TNF-alpha. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 44, 65-570.
 22. Al Marzooqi A, Leone A, Al Saleh J, et al. Current status and future prospects for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 927-35.
 23. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 20-8.
 24. Kaiser R, Cleveland C, Criswell L. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 238-41.
 25. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, et al. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2002;87: 518-22.
 26. Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, et al. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation* 1997; 96: 4380-4.
 27. Rand J, Wu X, Quinn A, et al. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-β2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood* 2008; 112: 1687-95.
 28. Rand J, Wu X, Quinn A, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood* 2010; 115: 2292-9.
 29. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 209-27.
 30. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19: 58-64.
 31. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus* 2008; 17: 416-20.
 32. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 332-8.
 33. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: Obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1333-44.

Antiphospholipid Syndrome and Pregnancy

Yun-Chen Toh

*Division of Rheumatology, Immunology, and Allergy,
Taiwan Adventist Hospital, Taipei, Taiwan*

Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disease which can cause prothrombotic disorder and can affect both the venous and arterial circulation in any tissue or organ. Another clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome are obstetrical. They include the unexplained death of one or more morphologically normal fetuses at or beyond the 10th week of gestation, the premature birth of one or more morphologically normal neonates before the 34th week of gestation because of either eclampsia or severe preeclampsia, and three or more unexplained, spontaneous abortion before the 10th week of gestation. Currently, the diagnosis of antiphospholipid syndrome is according to 2006 revised Sapporo Classification Antiphospholipid syndrome Criteria (also known as the Sydney Classification Criteria). The consensus is to treat those who develop thrombosis with long-term oral anticoagulation therapy and to prevent obstetric manifestations by use of aspirin and heparin. In this article, we review recent advances in antiphospholipid syndrome and allow clinical physicians to further understand the disease. This may help clinical physicians to make correct diagnosis and appropriate treatments. (J Intern Med Taiwan 2019; 30: 264-272)