

羟氯喹治疗产科抗磷脂综合征疗效和安全性的Meta分析



张学沛¹, 唐秀能¹, 李娜¹, 廖莎莎¹, 刘云媛¹, 何冠兰¹, 张宏亮²

1. 广西壮族自治区妇幼保健院临床药学科 (南宁 530000)

2. 广西医科大学第一附属医院药学部 (南宁 530021)

【摘要】目的 系统评价羟氯喹 (HCQ) 用于产科抗磷脂综合征 (OAPS) 的疗效及安全性。方法 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 和 Web of Science、SinoMed、WanFang Data、CNKI 和 VIP 数据库, 搜集关于 HCQ 治疗 OAPS 的临床研究, 检索时限均为从建库至 2023 年 1 月 31 日。由 2 名研究员筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.4 和 GRADE profiler 3.6 软件进行 Meta 分析及 GRADE 评价。结果 最终纳入 5 项队列研究, 3 项 RCT, 共 644 例 OAPS 患者 (732 例次妊娠)。Meta 分析结果显示, 与常规治疗相比, 加用 HCQ 能显著提高 OAPS 患者的活产率 [RR=1.29, 95%CI (1.10, 1.51), $P=0.001$] 及狼疮抗凝物转阴率 [RR=1.29, 95%CI (1.13, 1.47), $P < 0.001$]、抗心磷脂抗体转阴率 [RR=1.27, 95%CI (1.12, 1.45), $P < 0.001$]、抗 β_2 糖蛋白 I 抗体转阴率 [RR=1.31, 95%CI (1.12, 1.52), $P < 0.001$]、显著降低早期 (< 10 周) 流产率 [RR=0.31, 95%CI (0.10, 0.93), $P=0.04$]。但在降低早产率、晚期 (> 10 周) 流产率及先兆子痫发生率方面, 2 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。安全性分析, 2 项研究描述了 HCQ 不良反应包括皮肤反应和眼睛干涩, 症状均轻微; 3 项 RCT 比较 2 组患者不良反应发生率, HCQ 组低于对照组 [RR=0.40, 95%CI (0.25, 0.66), $P < 0.001$], 2 组均无严重不良反应发生。敏感性分析显示, 结果稳健可靠。GRADE 评价结果显示, 本研究纳入指标的证质量为低或极低级, 弱推荐。结论 HCQ 能显著提高 OAPS 活产率及抗磷脂抗体转阴率, 降低 10 周前胎儿流产率, 不良反应较少, 但对降低早产、10 周后胎儿流产及先兆子痫发生率证据不足。由于受纳入研究的数量和质量限制, 上述结论尚需更多高质量研究予以验证。

【关键词】羟氯喹; 产科抗磷脂综合征; 活产率; Meta 分析

Efficacy and safety of hydroxychloroquine in the treatment of obstetric antiphospholipid syndrome: a Meta-analysis

ZHANG Xuepei¹, TANG Xiuneng¹, LI Na¹, LIAO Shasha¹, LIU Yunyuan¹, HE Guanlan¹, ZHANG Hongliang²

1. Department of Clinical Pharmacy, The Maternal and Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530000, China

2. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202312014

基金项目: 广西壮族自治区药品临床综合评价中心项目 (22002)

通信作者: 唐秀能, 硕士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: txnyaoshi2008@163.com

张宏亮, 博士, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: 13737143253@163.com

530021, China

Corresponding author: TANG Xiuneng, Email: txnyaoshi2008@163.com; ZHANG Hongliang, Email: 13737143253@163.com

【Abstract】Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of hydroxychloroquine (HCQ) in obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS). **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, SinoMed, Wanfang Data, CNKI, and VIP databases were searched electronically to collect clinical research on HCQ treatment for OAPS from inception to January 31, 2023. Two researchers independently screened the literature, extracted data, and assessed the risk of bias of the included studies. Meta-analysis and GRADE evaluation were performed using RevMan 5.4 software and GRADE Profile 3.6 softwares. **Results** Five cohort studies and three randomized controlled trials (RCTs) were included, with a total of 644 OAPS patients (732 pregnancies). The results of Meta-analysis showed that compared with conventional treatment, HCQ supplementation significantly increased the live birth rate of OAPS (RR=1.29, 95%CI 1.10 to 1.51, $P=0.001$), the negative conversion rate of lupus anticoagulant (RR=1.29, 95%CI 1.13 to 1.47, $P<0.001$), the anticardiolipin antibody negative conversion rate (RR=1.27, 95%CI 1.12 to 1.45, $P<0.001$) and the anti- β_2 glycoprotein I antibody negative conversion rate (RR=1.31, 95%CI 1.12 to 1.52, $P<0.001$), the rate of early abortion (<10 weeks) was significantly reduced (RR=0.31, 95%CI 0.10 to 0.93, $P=0.04$). However, there was no significant difference between the two groups in reducing the rate of premature birth, late abortion (>10 weeks) and the incidence of preeclampsia ($P>0.05$). In terms of safety analysis, two studies described HCQ adverse effects including skin reactions and dry eyes, symptoms are mild. Three RCTs were used to compare the incidence of adverse reactions between the two groups, the incidence of adverse reaction of HCQ group was lower than that of control group (RR=0.40, 95%CI 0.25 to 0.66, $P<0.001$), and no serious adverse reactions occurred in both groups. The sensitivity analysis results were robust and reliable. The results of GRADE evaluation showed that the quality of index evidence included in this study were low or very low, with weak recommendations. **Conclusion** HCQ can significantly improve the live birth rate of OAPS and the negative conversion rate of antiphospholipid antibody, and reduce the fetal abortion rate before 10 weeks with fewer adverse reactions, but there is insufficient evidence to reduce the incidence of premature birth, fetal abortion after 10 weeks and preeclampsia. Due to the limited number and quality of included studies, the above conclusions need to be confirmed by more high-quality studies.

【Keywords】 Hydroxychloroquine; Obstetric antiphospholipid syndrome; Live birth rate; Meta-analysis

抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是一种以血栓形成和 (或) 病理妊娠为主要临床特征, 持续性抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibodies, aPLs) 阳性的系统性自身免疫疾病^[1]。妊娠合并 APS 可导致各种病理妊娠, 包括不明原因反复流产、胎儿宫内生长受限、先兆子痫、胎盘早剥、溶血肝酶升高血小板减少

综合征等, 且再次妊娠不良结局风险显著增加, 严重威胁孕妇和胎儿健康^[1-2]。临床实际工作中, APS 孕妇分为典型产科抗磷脂综合征 (obstetric antiphospholipid syndrome, OAPS) 和非典型 OAPS, 由于 OAPS 的诊断和治疗存在诸多争议, 认识不足与过度诊疗现象共存^[1]。欧洲抗风湿病联盟 (European Alliance of Association

for Rheumatology, EULAR)、美国风湿病学会指南等针对 OAPS 给出的标准治疗方案包括小剂量阿司匹林 (low-dose aspirin, LDA)、普通肝素 (unfractionated heparin, UFH)、低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 等, 但仍有约 20%~30% 的 APS 孕妇妊娠失败^[3-6], 这些患者通常需要二线治疗药物。

OAPS 传统治疗方案重在抗血栓, 随着相关研究不断深入拓展, 新兴二线治疗方案并未局限在抗血栓^[7]。羟氯喹 (hydroxychloroquine, HCQ) 最初被用作抗疟疾药物, 具有抗炎、抗血栓和免疫调节等多效性, 近年来被开发用于治疗 OAPS 可改善妊娠结局^[8-14]。但由于妊娠特殊性, 目前 HCQ 治疗 OAPS 各研究样本量较少, 得出结论参考价值有限, 且缺乏高级别循证医学证据支持。因此, 本研究采用 Meta 方法评价 HCQ 治疗 OAPS 的疗效与安全性, 旨在为临床合理用药提供循证参考。本研究已在 PROSPERO 平台 (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) 完成注册, 注册号为 CRD42022378032。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

队列研究、随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象

诊断符合 2006 年悉尼修订分类标准^[15] 的典型 OAPS 和非典型 OAPS 患者^[1], 孕周、年龄、民族不限。未合并视网膜病变、感染性疾病 (如结核、梅毒)、心血管疾病、肾功能衰竭、严重呼吸系统疾病者等。

1.1.3 干预措施

对照组采用 LDA 和 (或) LMWH 或 UFH 等常规治疗方案; 治疗组在常规治疗基础上加用 HCQ。HCQ 的起始用药时间、剂量、疗程不限。

1.1.4 结局指标

主要结局指标: ①活产率; ②药品不良反应发生率, 主要收集治疗及随访期间监测的 HCQ 常见不良反应, 包括眼底视网膜损害、视力模糊或畏光、胃肠道反应 (如恶心、腹泻) 等, 及随访期间是否发现出生婴儿存在先天性缺陷。次要结局指标: ①早产 (妊娠时间 < 37 周)

率; ②流产率 (妊娠时间 < 10 周早期流产, > 10 周晚期流产); ③胎盘介导的并发症 (先兆子痫) 发生率; ④ aPLs 转阴率, 包括狼疮抗凝物 (lupus anticoagulant, LA)、抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibody, aCL)、抗 β_2 糖蛋白 I 抗体 (anti- β_2 glycoprotein I antibody, anti- β_2 GPIAb) 等转阴率。

1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除: ①无相关产科结局的研究; ②重复发表或雷同的文献; ③无法获取全文、诊断与疗效评价标准不规范等的研究; ④会议论文。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、SinoMed、WanFang Data、CNKI 和 VIP 数据库, 搜集关于 HCQ 治疗 OAPS 的临床研究, 检索时限均为从建库至 2023 年 1 月 31 日。检索方式采取主题词结合自由词, 中文检索词包括: 羟氯喹、抗磷脂抗体、产科抗磷脂综合征、难治性产科抗磷脂综合征; 英文检索词包括: Hydroxychloroquine、Antiphospholipid antibodies、Obstetric antiphospholipid syndrome、OAPS、obstetric APS。以 PubMed 为例, 具体检索策略见框 1。

```
#1 "Hydroxychloroquine"[Mesh]
#2 "Hydroxychloroquine"[Title/Abstract]
#3 #1 OR #2
#4 "Antibodies, Antiphospholipid"[Mesh]
#5 "Antiphospholipid antibodies"[Title/Abstract]
#6 "Obstetric antiphospholipid syndrome"[Title/Abstract]
#7 "OAPS"[Title/Abstract]
#8 "obstetric APS"[Title/Abstract]
#9 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
#10 #9 AND #3
```

框1 PubMed检索式

Box 1. Search strategy of PubMed

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。若出现分歧, 与第 3 名研究者协商解决。文献初步检索结果先采用 EndNote X 软件删除重复文献, 再阅读标题和摘要排除明显不相关文献, 其余文献通过进一步阅读全文,

以确定是否纳入。资料提取内容包括：第一作者、发表时间、研究设计、患者基本信息、干预措施、结局指标等。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用 Cochrane 手册针对 RCT 的偏倚风险评价工具评价 RCT 的偏倚风险，每个条目分为高风险、低风险和不清楚^[16]。采用纽卡斯尔-渥太华量表 (the Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 评价纳入队列研究的偏倚风险，包括研究人群选择 (4 分)、组间可比性 (2 分)、结果测量 (3 分)^[17]。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度 (RR) 及其 95% 的置信区间 (CI) 作为效应指标。采用 Q 检验和 I^2 分析各研究结果间的异质性。若 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50%$ ，采用固定效应模型进行 Meta 分析；反之，则采用随机效应模型进行 Meta 分析。按照纳入研究的类型、APS 孕妇流产孕周 (< 10 周早期流产，

> 10 周晚期流产) 进行亚组分析。Mate 分析的检验水准为 $\alpha=0.05$ 。运用逐一剔除法进行敏感性分析。

1.6 GRADE 证据质量评价

采用 GRADE 证据分级系统对结局指标进行证据质量评价。RCT 研究默认为高级证据，可能降低其证据质量的 5 个因素为偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性、发表偏倚；队列研究被定为低级证据，可能升高其证据质量的 3 个因素为效应量大、剂量-效应关系、负偏倚^[18]。GRADE 将证据质量分为高、中、低和极低 4 个级别。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

初检索共获得相关文献 405 篇，经逐层筛选后，最终纳入 8 项研究^[19-26]，其中 5 项回顾性队列研究^[19-23]，3 项 RCT^[24-26]。文献筛选流程及结果见图 1。

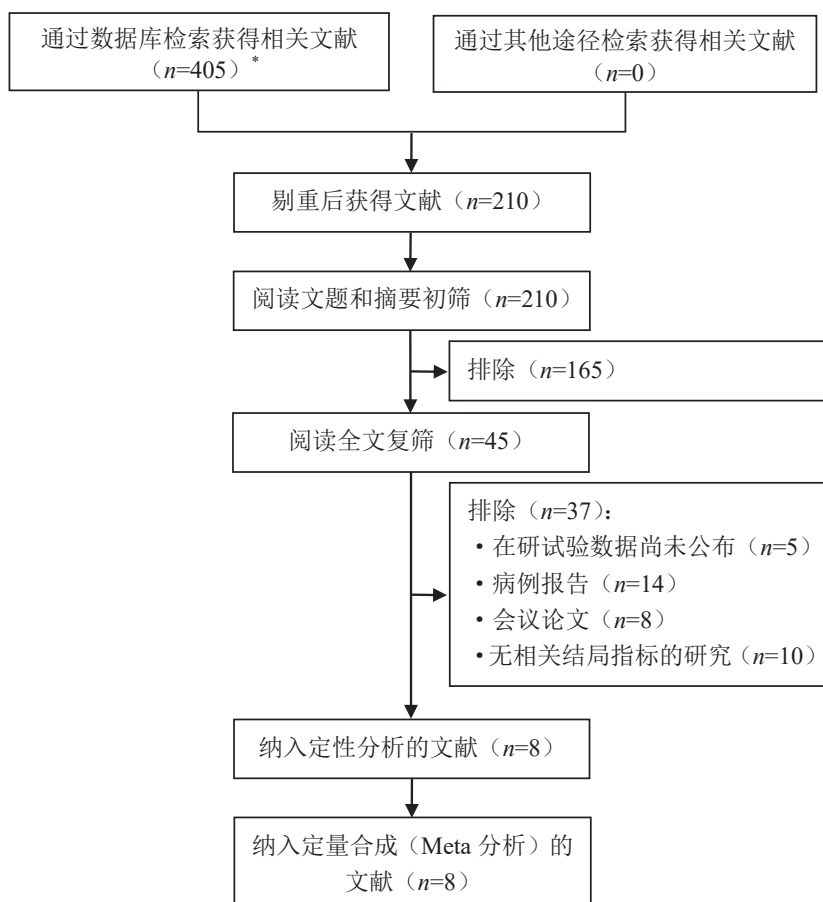


图1 文献筛选流程图

Figure 1. The flow chart of literature screening

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=237)、Embase (n=58)、Cochrane Library (n=33)、Web of Science (n=12)、SinoMed (n=15)、WanFang Data (n=19)、CNKI (n=8)、VIP (n=23)。

2.2 纳入研究的基本信息与偏倚风险评价结果

8项研究包括644例患者，732例次妊娠（其中1项研究^[21]分析了96例患者的170例次妊娠，1项研究^[22]纳入87例患者101例次妊娠），纳入研究的基本特征见表1。

5项回顾性队列研究中，3项^[19,21,23]的NOS评分均≥7分，2项^[20,22]的NOS评分为6分，见表2。纳入的RCT研究中，2项研究^[24-25]采用随机分组，对应的选择偏倚评为低风险，1项研究^[26]

分组方式未报告，对应的选择偏倚评为不清楚；3项研究均未报告分配隐藏、对数据分析者盲法，对应的选择偏倚、测量偏倚均评为不清楚；3项研究中均未对受试者施盲，实施偏倚评为高风险；3项研究无脱落、失访，失访偏倚均评为低风险；3项研究均列出3种aPLs转阴率、不良反应具体类型，报告偏倚均评为低风险；因3项研究中对对照组均联用了糖皮质激素，其他偏倚风险评为高风险，见表3。

表1 纳入研究的基本信息

Table 1. Basic characteristics of the included studies

纳入研究	研究类型	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ 或 M)		患者例数		妊娠例次		干预措施		HCQ剂量	结局指标
		T	C	T	C	T	C	T	C		
Latino 2020 ^[19]	队列研究	31	31	12	30	12	30	HCQ+LMWH+LDA	LDA+LMWH	-	①
Liu 2022 ^[20]	队列研究	31	33	59	37	59	37	常规治疗+HCQ	常规治疗	-	①②③④⑤
Sciascia 2016 ^[21]	队列研究	32.5 ± 4.6	35.6 ± 5.2	31	65	51	119	常规治疗+HCQ	常规治疗	200 mg, qd 或 bid	①②③④⑤
Gerde 2021 ^[22]	队列研究	35.3 ± 3.7	34.4 ± 4.5	56	31	69	32	HCQ+LMWH+LDA	LDA+LMWH	400 mg, qd	①②④⑤
连若纯 2019 ^[23]	队列研究	32.40 ± 3.80	32.75 ± 4.11	48	61	48	61	HCQ+LMWH+LDA	LDA+LMWH	200 mg, bid	②④
陈力 2022 ^[24]	RCT	28.12 ± 4.33	28.08 ± 3.85	46	46	46	46	HCQ+LMWH	LMWH+GC	100 mg, bid	②⑥⑦⑧⑨
丛建萍 2018 ^[25]	RCT	29.12 ± 3.37	28.83 ± 4.12	31	31	31	31	HCQ+LMWH	LMWH+GC	100 mg, bid	②⑥⑦⑧⑨
杨丽娟 2019 ^[26]	RCT	29.17 ± 2.84	29.51 ± 3.02	30	30	30	30	HCQ+LMWH	LMWH+GC	100 mg, bid	②⑥⑦⑧⑨

注：T：治疗组；C：对照组；LDA：小剂量阿司匹林；LMWH：低分子肝素；UFH：普通肝素；HCQ：羟氯喹；GC：糖皮质激素；-：未提及；RCT：随机对照试验；①先兆子痫；②活产率；③早产（<37周）率；④早期流产（<10周）率；⑤晚期流产（>10周）率；⑥狼疮抗凝物（LA）转阴率；⑦抗心磷脂抗体（aCL）转阴率；⑧抗β₂糖蛋白I抗体（anti-β₂GPIAb）转阴率；⑨药品不良反应发生率。

表2 纳入队列研究的偏倚风险评价结果

Table 2. Risk of bias assessment results of cohort study

纳入研究	研究对象选择			研究开始前没有研究对象发生结局事件	可比性 基于设计或分析所得队列的可比性	结果测量			总分
	暴露组的代表性	非暴露组的代表性	暴露因素的确定			结局指标的评价	随访时间足够长	暴露组和非暴露组随访的完整性	
Latino 2020 ^[19]	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Liu 2022 ^[20]	1	1	1	1	1	1	0	0	6
Sciascia 2016 ^[21]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Gerde 2021 ^[22]	1	1	1	1	1	1	0	0	6
连若纯 2019 ^[23]	1	1	1	1	1	1	1	1	8

表3 纳入RCT的偏倚风险评价结果

Table 3. Risk of bias assessment results of RCT

纳入研究	随机分组的方法	分配隐藏	对研究者、患者施盲	对数据分析者施盲	结局数据完整性	选择性报告结果	其他偏倚
陈力 2022 ^[24]	数字随机表法	不清楚	否	不清楚	低风险	否	高风险
丛建萍 2018 ^[25]	数字随机表法	不清楚	否	不清楚	低风险	否	高风险
杨丽娟 2019 ^[26]	不清楚	不清楚	否	不清楚	低风险	否	高风险

2.3 Meta分析结果

2.3.1 活产率

共纳入 7 项研究^[20-26]，其中 HCQ 组 334 例次妊娠，活产 292 例；对照组妊娠 356 例次，活产 226 例。随机效应模型 Meta 分析结果显示，与常规治疗相比，加用 HCQ 能显著提高 OAPS 患者的活产率 [RR=1.29, 95%CI (1.10, 1.51), P=0.001]。按照研究类型不同进行亚组分析，结果显示队列研究中 HCQ 组活产率 [RR=1.21, 95% (1.01, 1.45), P=0.04]、RCT 研究中 HCQ 组活产率 [RR=1.44, 95% (1.20, 1.73), P < 0.001]

均显著高于对照组，见图 2。

2.3.2 早产率

共纳入 2 项队列研究^[20-21]。随机效应模型 Meta 分析显示，两组的早产发生率差异无统计学意义 [RR=0.72, 95%CI (0.14, 3.72), P=0.70]，见图 3。

2.3.3 流产率

共纳入 4 项队列研究^[20-23]。随机效应模型 Meta 分析结果显示，与常规治疗相比，加用 HCQ 能显著降低流产率 [RR=0.32, 95%CI (0.13, 0.77), P=0.01]。按流产孕周不同进行亚组分析，

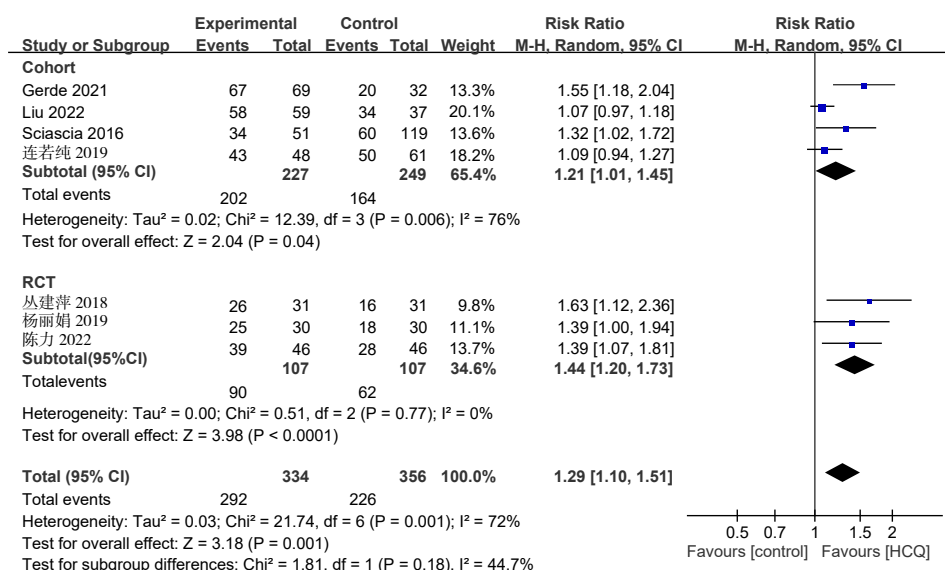


图2 治疗组与对照组活产率比较的Meta分析

Figure 2. Meta-analysis of live birth rate comparing the treatment group with the control group

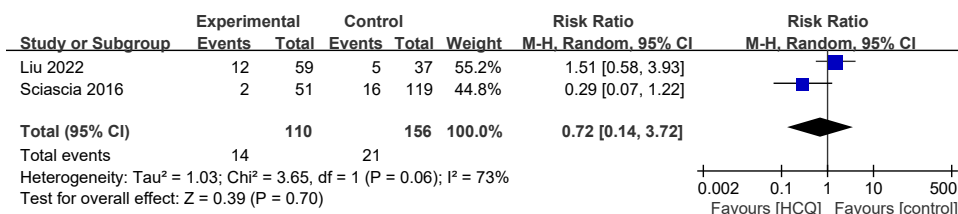


图3 治疗组与对照组早产率比较的Meta分析

Figure 3. Meta-analysis of premature delivery rate comparing the treatment group with the control group

结果显示加用 HCQ 能显著降低早期 (孕周 < 10 周) 流产率 [RR=0.31, 95%CI (0.10, 0.93), $P=0.04$], 但在晚期 (> 10 周) 流产率方面, 2 组差异无统计学意义 [RR=0.29, 95%CI (0.07, 1.31), $P=0.11$], 见图 4。

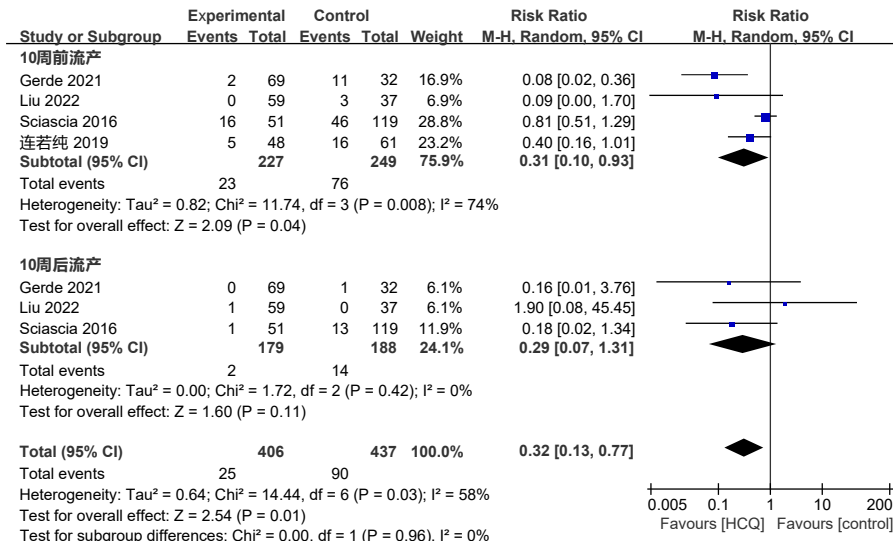


图4 治疗组与对照组流产率比较的Meta分析

Figure 4. Meta-analysis of abortion rate comparing the treatment group with the control group

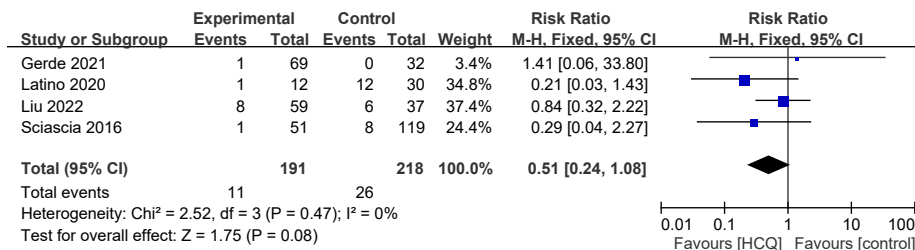


图5 治疗组与对照组先兆子痫发生率比较的Meta分析

Figure 5. Meta-analysis of the incidence of preeclampsia comparing the treatment group with the control group

2.3.5 aPLs转阴率

3 项 RCT^[24-26] 报告了 LA、aCL 和 anti- β_2 GPIAb 等 aPLs 转阴率。固定效应模型 Meta 分析结果显示, 与常规治疗相比, 加用 HCQ 可显著增加 LA 转阴率 [RR=1.29, 95%CI (1.13, 1.47), $P < 0.001$], aCL 转阴率 [RR=1.27, 95%CI (1.12, 1.45), $P < 0.001$], anti- β_2 GPIAb 转阴率 [RR=1.31, 95%CI (1.12, 1.52), $P < 0.001$], 见图 6~8。

2.3.6 安全性分析

1 项队列研究^[22] 描述了 2 例患者在接受 HCQ 治疗的第 1 个月, 出现了轻微的皮肤反应后停止治疗, 其余患者治疗期间整体耐受性良

2.3.4 先兆子痫发生率

共纳入 4 项队列研究^[19-22]。固定效应模型 Meta 分析结果显示, 两组的先兆子痫发生率差异无统计学意义 [RR=0.51, 95%CI (0.24, 1.08), $P=0.08$], 见图 5。

好。1 项队列研究^[23] 描述了 3 例患者出现眼睛干涩, 发生率 6.3% (3/48); 并对治疗组 43 例出生婴儿随访 1 年, 未发现任何先天性缺陷。3 项 RCT^[24-26] 报告了不良反应发生率, 固定效应模型 Meta 分析结果显示, 与常规治疗相比 HCQ 组不良反应发生率更低, 差异有统计学意义 [RR=0.40, 95%CI (0.25, 0.66), $P < 0.001$], 见图 9。

2.4 敏感性分析

以主要结局指标活产率 (纳入文献数最多) 为例, 通过逐一删除纳入研究, 发现 Meta 分析结果未发生方向性变化, 表明研究结果稳健可靠。

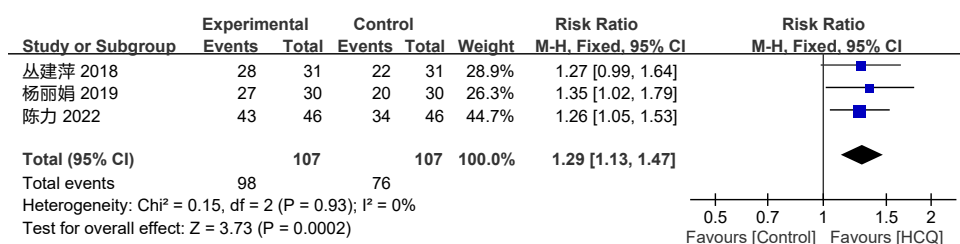


图6 治疗组与对照组LA转阴率比较的Meta分析

Figure 6. Meta-analysis of LA negative conversion rate comparing the treatment group with the control group

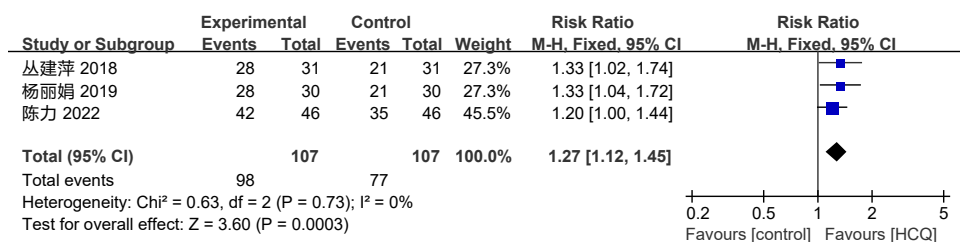


图7 HCQ治疗组与对照组aCL转阴率比较的Meta分析

Figure 7. Meta-analysis of negative conversion rate of ACL comparing the treatment group with the control group

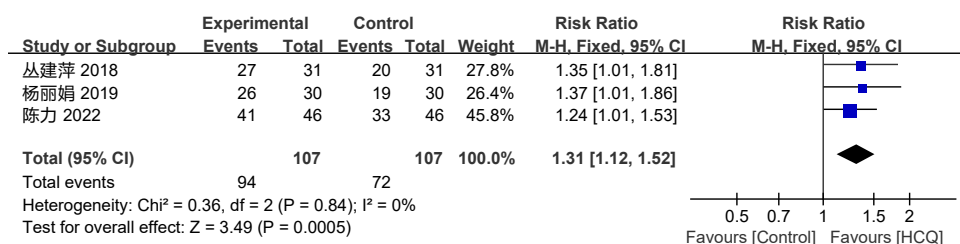


图8 HCQ治疗组与对照组anti-β₂GPIAb转阴率比较的Meta分析

Figure 8. Meta-analysis of anti-β₂GPIAb negative conversion rate comparing the treatment group with the control group

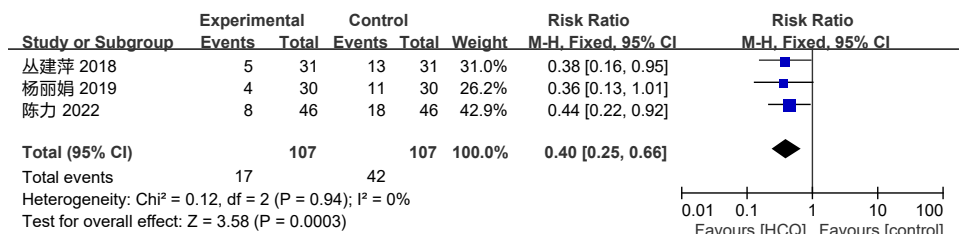


图9 治疗组与对照组不良反应发生率比较的Meta分析

Figure 9. Meta-analysis of the incidence of adverse effects comparing the treatment group and the control group

2.5 GRADE证据质量评价结果

GRADE 证据质量评价结果显示, 5 项队列研究 [19-23] 共纳入 5 个结局指标, 无升级条件, 均为

低质量。3 项 RCT 研究 [24-26] 共纳入 5 个结局指标, 均为极低质量。结果见表 4、表 5。

表4 队列研究的GRADE证据评价结果

Table 4. GRADE summary of evidence

结局指标	纳入研究数	例数	效应量	大效应量	剂量-效应关系	负偏倚	重要系数	证据质量
活产率	4 ^[20-23]	476	RR=1.21, 95%CI (1.01, 1.45)	不升级	不升级	不升级	9	低
早产率	2 ^[20-21]	266	RR=0.72, 95%CI (0.14, 3.72)	不升级	不升级	不升级	7	低
<10周流产率	4 ^[20-23]	476	RR=0.31, 95%CI (0.10, 0.93)	不升级	不升级	不升级	7	低
>10周流产率	3 ^[20-22]	367	RR=0.29, 95%CI (0.07, 1.31)	不升级	不升级	不升级	7	低
先兆子痫发生率	4 ^[19-22]	409	RR=0.51, 95%CI (0.24, 1.08)	不升级	不升级	不升级	7	低

表5 RCT的GRADE证据评价结果

Table 5. Results of GRADE evidence evaluation of RCT

结局指标	纳入研究数	例数	效应量	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	有无升级条件	重要系数	证据质量
活产率	3 ^[24-26]	214	RR=1.44, 95%CI (1.20, 1.73)	降一级 ^①	降一级 ^②	不降级	降一级 ^③	不降级	无	9	极低
LA转阴率	3 ^[24-26]	214	RR=1.29, 95%CI (1.13, 1.47)	降一级 ^①	降一级 ^②	不降级	降一级 ^③	不降级	无	5	极低
aCL转阴率	3 ^[24-26]	214	RR=1.27, 95%CI (1.12, 1.45)	降一级 ^①	降一级 ^②	不降级	降一级 ^③	不降级	无	5	极低
anti- β_2 GPIAb转阴率	3 ^[24-26]	214	RR=1.31, 95%CI (1.12, 1.52)	降一级 ^①	降一级 ^②	不降级	降一级 ^③	不降级	无	5	极低
不良反应发生率	3 ^[24-26]	214	RR=0.40, 95%CI (0.25, 0.66)	降一级 ^①	降一级 ^②	不降级	降一级 ^③	不降级	无	9	极低

注：①盲法风险高；②对照组对照措施合并使用了糖皮质激素；③观察到的事件数较少。

3 讨论

APS是一种在妊娠的任何阶段均有较高发病率的疾病，妊娠合并APS可导致不明原因的复发性流产、早产、严重先兆子痫、宫内生长受限、胎盘早剥等妊娠并发症，且再次妊娠不良结局风险显著增加，妥善管理APS可有效改善妊娠结局^[10,27]。虽APS孕妇采用LDA、LMWH或UFH治疗约70%~80%患者妊娠结局良好，但仍有部分患者妊娠失败。如何改善这些患者妊娠结局，寻求有效二线治疗方案迫在眉睫。

随着对OAPS发病机制的研究不断深入，对OAPS的认识和诊治理念也发生改变。传统治疗策略侧重于抗血栓，但抗栓药物通常对aPLs诱导的微血管和非血栓临床事件无效，新的干预措施也不断被挖掘^[28-29]。近年来，有研究^[8-14]发现加用HCQ对常规治疗失败的OAPS患者可改善妊娠结局。EULAR建议OAPS伴复发性妊娠并发症的妇女在采用LDA联合预防剂量肝素基础上，可考虑在妊娠早期加用HCQ^[3]。Takaki等^[30]报道了阿司匹林/肝素耐药的APS孕妇使用常规治疗联

合HCQ可改善不良妊娠结局。Khizroeva等^[31]观察了41例OAPS患者在先前抗凝治疗失败后接受HCQ治疗，其中32例活产。齐莉等^[32]回顾性分析采用HCQ治疗的12例OAPS患者，均顺利产下活婴，且婴儿Apgar评分良好，随访2~15个月发育正常。现法国等多国已启动了多中心RCT，但结果尚未公布^[33-34]。由于妊娠特殊性，已发表的关于HCQ治疗OAPS的研究样本量较少，使其结论的参考价值有限，且缺乏高级别的循证医学证据。

本研究对HCQ用于OAPS的疗效及安全性进行Meta分析，结果显示，与常规治疗相比，加用HCQ能显著提高OAPS患者活产率及aPLs(LA、aCL、anti- β_2 GPIAb)转阴率，显著降低10周前自然流产率，但在降低早产(<37周)、晚期(>10周)流产率、先兆子痫发生率方面2组无显著差异。在安全性方面，本文纳入的研究结果显示HCQ不良反应主要在皮肤、眼部反应，症状均轻微，总体耐受性良好。HCQ在妊娠期使用的安全性一直是临床关注的焦点，其常见不良反应包括视网膜病变、胃肠道反应和皮肤过敏等，偶见血

液系统异常如贫血、粒细胞缺乏、血小板减少等,但不良反应多呈剂量依赖性,停药后可恢复正常。在美国食品药品监督管理局妊娠药物分级中,HCQ 为 C 级,可少量通过胎盘和乳汁进入胎儿/婴儿体内,其作为系统性红斑狼疮(SLE)妊娠期患者主要治疗药物已使用多年,有大量临床证据表明其对妊娠期妇女和胎儿的安全性^[35-36]。查阅《马丁代尔药物大典》、《临床用药须知》、《新编药理学》及药品说明书发现,HCQ 适应证主要为类风湿性关节炎、青少年慢性关节炎、SLE 等,用于 OAPS 在国内仍属于超说明书用药。建议对 OAPS 患者进行个体化风险评估,对于标准治疗失败的患者,在患者及家属知情同意下可采用二线治疗方案 HCQ,在开始使用前进行眼科检查,包括视敏度、色觉和眼底检查等,此后每年至少检查一次,用药期间避免联用已知可诱导视网膜毒性的药物(如他莫昔芬),密切监测胃肠道、皮肤反应,定期复查血常规并做好随访。

本研究的局限性:① OAPS 患者的临床异质性较高。高风险的 aPLs 谱、合并 SLE 或其他自身免疫性疾病、既往血栓形成史和病理妊娠史的 APS 女性更易出现不良妊娠结局,且研究发现复发性流产、先兆子痫具有不同的危险因素^[1,27]。aPLs 具有多样性,部分患者体内可能合并标准外 aPLs,已知标准外 aPLs 包括 aCL IgA 型、anti- β_2 GPIAb IgA 型等,这些新型 aPLs 与病理妊娠又有一定相关性^[37]。此外,LA、aCL、anti- β_2 GPIAb 三重磷脂抗体阳性导致产科不良结局风险更高,且与 aCL、anti- β_2 GPIAb 相比,LA 与病理妊娠间存在更强的相关性^[1,27,38],故患者 aPLs 阳性种类、滴度水平及 HCQ 治疗起始时间、治疗量、用药疗程等是异质性来源,未来有待进一步排除这些混杂因素影响;② 国内外相关研究较少,纳入的队列研究并非报告所有结局指标导致部分结局指标纳入的研究样本量不足,检验效能有限。多项多中心大样本的 RCT 结果尚未公布,纳入的 RCT 均为国内研究,可能存在地域局限性;③ GRADE 证据质量评价为低或极低等级,弱推荐。

综上所述,OAPS 治疗应个体化,根据不同患者对治疗药物反应制定恰当的治疗方案,二线治疗方案 HCQ 可改善 OAPS 妊娠结局,母亲和胎儿安全性整体耐受性良好。受纳入研究数量和

质量的限制,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

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(8): 517-522. DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20200402-00299.
- 2 Schreiber K, Hunt BJ. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy[J]. *Thromb Res*, 2019, 181(Suppl 1): S41-S46. DOI: 10.1016/S0049-3848(19)30366-4.
- 3 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. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
- 4 Andreoli L, Bertias 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. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.
- 5 Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(4): 529-556. DOI: 10.1002/art.41191.
- 6 Limper M, de Leeuw K, Lely AT, et al. Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper[J]. *Neth J Med*, 2019, 77(3): 98-108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31012427/>.
- 7 Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, et al. Pathogenesis, diagnosis and management of obstetric antiphospholipid syndrome: a comprehensive review[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(3): 675. DOI: 10.3390/jcm11030675.
- 8 Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on antiphospholipid syndrome treatment trends[J]. *Lupus*, 2020, 29(12): 1571-1593. DOI: 10.1177/0961203320950461.
- 9 Zhou Z, Teng J, Sun Y, et al. Characteristics of pregnancy complications and treatment in obstetric antiphospholipid syndrome in China[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(11): 3161-3168. DOI: 10.1007/s10067-019-04670-7.

- 10 Santacruz JC, Mantilla MJ, Rueda I, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome from the perspective of a rheumatologist[J]. *Cureus*, 2022, 14(1): e21090. DOI: [10.7759/cureus.21090](https://doi.org/10.7759/cureus.21090).
- 11 Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome[J]. *Blood Rev*, 2017, 31(6): 406–417. DOI: [10.1016/j.blre.2017.07.006](https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.07.006).
- 12 Schreiber K, Radin M, Sciascia S. Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2017, 29(6): 397–403. DOI: [10.1097/GCO.0000000000000406](https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000406).
- 13 Mayer-Pickel K, Eberhard K, Lang U, et al. Pregnancy outcome in women with obstetric and thrombotic antiphospholipid syndrome—a retrospective analysis and a review of additional treatment in pregnancy[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 53(1): 54–67. DOI: [10.1007/s12016-016-8569-0](https://doi.org/10.1007/s12016-016-8569-0).
- 14 张雪, 李荣, 漆洪波. 产科抗磷脂综合征 [J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(8): 581–583. [Zhang X, Li R, Qi HB. Antiphospholipid syndrome in obstetrics[J]. *Journal of Practical Obstetrics and Gynecology*, 201, 37(8): 581–583.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotalsFCZ202108008.htm>.
- 15 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. DOI: [10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x).
- 16 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)[EB/OL]. (2022–08) [2023–06–05].* <https://training.cochrane.org/handbook>.
- 17 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle–Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603–605. DOI: [10.1007/s10654-010-9491-z](https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z).
- 18 Balshem H, Helfanda M, J. Schunemann H, et al. GRADE 指南: III. 证据质量分级 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(4): 451–455. [Balshem H, Helfanda M, J. Schunemann H, et al. GRADE Guidelines: 3. Rating the Quality of Evidence[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2011, 11(4): 451–455.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-2531.2011.04.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2531.2011.04.017).
- 19 Latino JO, Udry S, Aranda F, et al. Risk factors for early severe preeclampsia in obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment. The impact of hydroxychloroquine[J]. *Lupus*, 2020, 29(13): 1736–1742. DOI: [10.1177/0961203320952850](https://doi.org/10.1177/0961203320952850).
- 20 Liu J, Zhang L, Tian Y, et al. Protection by hydroxychloroquine prevents placental injury in obstetric antiphospholipid syndrome[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(15): 4357–4370. DOI: [10.1111/jcmm.17459](https://doi.org/10.1111/jcmm.17459).
- 21 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(2): 273. e1–273. e8. DOI: [10.1016/j.ajog.2015.09.078](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.078).
- 22 Gerde M, Ibarra E, Mac Kenzie R, et al. The impact of hydroxychloroquine on obstetric outcomes in refractory obstetric antiphospholipid syndrome[J]. *Thromb Res*, 2021, 206: 104–110. DOI: [10.1016/j.thromres.2021.08.004](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.08.004).
- 23 连若纯, 余姝毅, 王晓晖, 等. 硫酸羟氯喹联合抗凝药物治疗抗磷脂综合征的临床研究 [J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(10): 1162–1167. [Lian RC, Yu SY, Wang XH, et al. Effect of hydroxychloroquine combined with anticoagulant in treatment of patients with antiphospholipid syndrome: a retrospective clinical study[J]. *Journal of Reproductive Medicine*, 2019, 28(10): 1162–1167.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-3845.2019.10.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-3845.2019.10.012).
- 24 陈力, 吴海莲, 徐珩. 低分子肝素联合硫酸羟氯喹对妊娠合并 APS 患者 LAC、ACL 及 β_2 -GPI 水平的影响[J]. 系统医学, 2022, 7(10): 152–155. [Chen L, Wu HL, Xu H. Effects of low molecular weight heparin combined with hydroxychloroquine sulfate on the levels of LAC, ACL and β_2 -GPI in pregnant patients with APS[J]. *Journal of Systems Medicine*, 2022, 7(10): 152–155.] DOI: [10.19368/j.cnki.2096-1782.2022.10.152](https://doi.org/10.19368/j.cnki.2096-1782.2022.10.152).
- 25 丛建萍, 李莹莹. 硫酸羟氯喹联合低分子肝素在妊娠合并抗磷脂综合征中的治疗效果分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(1): 44–45. [Cong JP, Li YY. Therapeutic effect of hydroxychloroquine sulfate combined with low molecular weight heparin in pregnancy complicated with antiphospholipid syndrome[J]. *Journal of Qiqihar Medical College*, 2018, 39(1): 44–45.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-1256.2018.01.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-1256.2018.01.018).
- 26 杨丽娟. 两种药物分别联用达肝素钠注射液治疗妊

- 娠合并抗磷脂综合征患者的对比研究[J]. 医学新知杂志, 2019, 29(5): 509-510, 513. [Yang LJ. Comparative study of two drugs combined with dalteparin sodium injection in the treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome[J]. Journal of New Medical Knowledge, 2019, 29(5): 509-510, 513.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-5511.2019.05.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-5511.2019.05.014).
- 27 赵久良, 沈海丽, 柴克霞, 等. 抗磷脂综合征诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(9): 1000-1007. [Zhao JL, Shen HL, Chai KX, et al. Recommendations for management of antiphospholipid syndrome in China[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2022, 61(9): 1000-1007.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112138-20211222-00907](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20211222-00907).
- 28 Kaneko K, Ozawa N, Murashima A. Obstetric antiphospholipid syndrome: from pathogenesis to treatment[J]. Immunol Med, 2022, 45(2): 79-93. DOI: [10.1080/25785826.2021.1969116](https://doi.org/10.1080/25785826.2021.1969116).
- 29 Erton ZB, Erkan D. Treatment advances in antiphospholipid syndrome: 2022 update[J]. Curr Opin Pharmacol, 2022, 65: 102212. DOI: [10.1016/j.coph.2022.102212](https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102212).
- 30 Takaki Y, Daimon A, Nunode M, et al. Efficacy of Hydroxychloroquine for improving pregnancy outcomes in a female with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome[J]. Case Rep Obstet Gynecol, 2022, 2022: 5612091. DOI: [10.1155/2022/5612091](https://doi.org/10.1155/2022/5612091).
- 31 Khizroeva, J, Bitsadze, V, Tincani, A, et al. Hydroxychloroquine in obstetric antiphospholipid syndrome: rationale and results of an observational study of refractory cases[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(25): 6157-6164. DOI: [10.1080/14767058.2021.1908992](https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1908992).
- 32 齐莉, 张晓莉, 王晓非. 羟氯喹联合低分子肝素及糖皮质激素治疗妊娠合并抗磷脂综合征效果分析[J]. 天津医药, 2014(10): 1023-1025. [Qi L, Zhang XL, Wang XF. Clinical analysis of hydroxychloroquine combined with low-molecular-weight heparin and glucocorticoids in treatment of pregnant women with antiphospholipid syndrome[J]. Tianjin Medical Journal, 2014(10): 1023-1025.] DOI: [10.3969/j.issn.0253-9896.2014.10.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.0253-9896.2014.10.018).
- 33 Mekinian A, Vicaut E, Cohen J, et al. Hydroxychloroquine to obtain pregnancy without adverse obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome: french phase II multicenter randomized trial, HYDROSAPL[J]. Gynecol Obstet Fertil Senol, 2018, 46(7-8): 598-604. DOI: [10.1016/j.gofs.2018.06.008](https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.06.008).
- 34 Schreiber K, Breen K, Cohen H, et al. Hydroxychloroquine to Improve Pregnancy Outcome in Women with Antiphospholipid Antibodies (HYPATIA) protocol: a multinational randomized controlled trial of hydroxychloroquine versus placebo in addition to standard treatment in pregnant women with antiphospholipid syndrome or antibodies[J]. Semin Thromb Hemost, 2017, 43(6): 562-571. DOI: [10.1055/s-0037-1603359](https://doi.org/10.1055/s-0037-1603359).
- 35 Frishman M, Radin M, Schreiber K. Hydroxychloroquine and antiphospholipid antibody-related pregnancy morbidity: a systematic review and meta-analysis[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2020, 32(5): 351-358. DOI: [10.1097/GCO.0000000000000649](https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000649).
- 36 Lacroix I, Bénévnt J, Damase-Michel C. Chloroquine and hydroxychloroquine during pregnancy: What do we know?[J]. Therapie, 2020, 75(4): 384-385. DOI: [10.1016/j.therap.2020.05.004](https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.004).
- 37 田园, 徐金凤, 陈代娟. 非经典抗磷脂抗体在产科抗磷脂综合征的诊断价值研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(4): 270-273. [Tian Y, Xu JF, Chen DJ. Research progress on the diagnostic value of non-classical antiphospholipid antibodies in obstetric antiphospholipid syndrome[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2022, 38(4): 270-273.] <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=7107204805>.
- 38 Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 216(5): 525. e1-525. e12. DOI: [10.1016/j.ajog.2017.01.026](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.026).

收稿日期: 2023 年 06 月 16 日 修回日期: 2024 年 02 月 04 日
 本文编辑: 杨燕 洗静怡