

• 专题研究:生殖医学 •

辅助生殖技术中的抗核抗体:临床相关性和治疗启示

丁凯, 李欣, 赵纯*

南京医科大学附属妇产医院(南京市妇幼保健院)生殖医学中心, 江苏 南京 210004

[摘要] 在辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的应用中,抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)对不孕症患者妊娠结果的影响受到关注。ANA作为自身免疫异常的生物标志物,与不明原因不孕症的关联性及其对卵母细胞和胚胎质量的潜在影响已被广泛研究。现有证据表明,ANA阳性可能与卵巢储备功能降低、胚胎发育不良、临床妊娠率下降和流产风险增加相关。卵泡液中的ANA水平被认为是预测自体免疫相关性不孕的敏感指标。特定的ANA亚类,如抗双链DNA抗体和抗着丝点抗体,与卵母细胞成熟障碍和胚胎发育迟缓有关。尽管如此,ANA阳性与女性生育能力下降及不良生殖结果之间的直接联系仍需进一步研究以明确。文章还讨论了针对ANA阳性患者的不同治疗方案,包括糖皮质激素、低剂量阿司匹林和羟氯喹等,旨在为ART的临床实践和研究提供指导。

[关键词] 抗核抗体;辅助生殖技术;不孕症;卵母细胞;胚胎质量;治疗

[中图分类号] R321

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)03-301-10

doi: 10.7655/NYDXBNSN241407

Antinuclear antibodies in assisted reproductive technology: clinical relevance and therapeutic implications

DING Kai, LI Xin, ZHAO Chun*

Center of Reproductive Medicine, Women's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Women and Children's Healthcare Hospital, Nanjing 210004, China

[Abstract] In the application of assisted reproductive technology (ART), the impact of antinuclear antibody (ANA) on the pregnancy outcomes of infertile patients has garnered attention. ANA, as a biomarker of autoimmune abnormalities, has been extensively studied for its association with unexplained infertility and its potential effects on oocyte and embryo quality. Current evidence suggests that a positive ANA status may be associated with reduced ovarian reserve function, poor embryo development, decreased clinical pregnancy rates, and increased risk of miscarriage. The level of ANA in follicular fluid is considered a sensitive indicator for predicting autoimmunity-related infertility. Specific ANA subtypes, such as anti-dsDNA antibodies and anti-centromere antibodies (ACA), are related to oocyte maturation disorder and delayed embryo development. Nevertheless, the direct link between a positive ANA status and the decline in female fertility and adverse reproductive outcomes requires further research for clarification. The review also discusses various treatment options for ANA-positive patients, including glucocorticoids, low-dose aspirin, and hydroxychloroquine, aiming to provide guidance for clinical practice and research in ART.

[Key words] antinuclear antibody; assisted reproductive technique; infertility; oocyte; embryo quality; therapy

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(03): 301-310]

截至2021年,全球不孕症的患病率为12.6%~

17.5%^[1]。作为治疗不孕症的主要方法,辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)治疗的不孕症患者,其活产率约为30%^[2]。这一数据表明,在接受ART治疗的患者中,仍有相当比例的人未能成功怀孕。血液样本中自身抗体的存在而反映出的

[基金项目] 国家自然科学基金(82371670)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhaochun2008@yeah.net (ORCID: 0000-0001-9295-8037)

异常自身免疫状态,已被认为是影响ART结局的重要因素之一^[3-4]。抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)是一类针对细胞内部结构和细胞器的自身抗体,包括细胞核、细胞质成分以及细胞有丝分裂的结构^[5]。作为自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)中最为常见的自身抗体和生物标志物,ANA可能在AID发作前的数年前就已存在,并可能对患者的生育过程产生不同程度的影响,包括但不限于卵巢早衰及胚胎着床失败等问题^[6-7]。

在临床实践中,ANA的常规检测方法是基于人喉癌上皮细胞HEp-2的间接免疫荧光法(indirect immuno-fluorescent assay, IFA)(滴度 $\geq 1:80$)^[8]。尽管HEp-2 IFA可检测出ANA,但能够被准确识别并具有临床意义的特定ANA类别仅占据一小部分^[9-10]。由于许多特异性ANA的具体功能尚未得到充分阐明,将这些特异性抗体与特定疾病之间进行关联变得尤为困难。此外,在实际的临床检测中,常会出现IFA-ANA阳性,但针对靶抗原的抗体检测结果却为阴性的情况^[11]。鉴于ANA在自身免疫异常状态中的特异性和复杂性,一些研究者建议将ANA视为一个整体进行研究,而不是单独关注某一特定抗体,这样可能有助于更全面地理解其在免疫反应中的作用^[12]。

在不孕症患者群体中,ANA阳性的比例大约为20%^[13]。尚未确立AID诊断的ANA阳性状态在这一人群中更为普遍,然而关于其对生育能力影响的研究相对较少。一些研究指出,ANA的存在与不良生殖结局密切相关,具体表现为胚胎着床率和临床妊娠率降低,以及流产率增加^[14-16]。为了深入理解ANA如何影响女性患者的生育能力,研究者对部分ANA中特异性抗体的功能进行了研究。这些特异性抗体包括抗核糖体P蛋白(ribosomal P protein, Rib-P)抗体、抗Jo-1抗体、抗着丝点抗体(anti-centromere antibody, ACA)和抗双链DNA(double-stranded DNA, dsDNA)抗体^[17-18]。尽管如此,目前关于哪种类型的ANA会导致不孕的研究证据仍然有限,部分研究并未发现ANA对生殖结局产生不良影响^[19]。同时,ANA常与其他自身抗体共同存在,这可能引入混杂因素,干扰ANA与不良生殖结局之间的真实联系^[20-21]。因此,ANA阳性状态是否是导致女性生育能力下降及不良生殖结果的关键因素,尚缺乏明确的结论。ANA与ART患者辅助生殖结局之间的关系,以及对ANA阳性患者的治疗是否能改善其临床结局,仍待进一步探讨。

文章旨在系统性梳理近期研究中ANA阳性与女性不孕之间的关联证据,并进一步探讨其可能的作用机制。同时回顾针对ANA阳性患者采取的不同治疗策略的临床效果,旨在为ART的临床实践和研究提供参考。

1 ANA对ART临床结局的影响

1.1 控制性卵巢刺激(controlled ovarian stimulation, COS)和胚胎结局

1.1.1 血清ANA阳性

自身免疫状态的异常会对卵巢储备功能产生不利影响,并与不孕症的发展密切相关^[22]。近期研究进一步探讨了年龄和ANA对卵巢功能减退的交互作用。例如,一项病例对照研究发现,在非高龄的卵巢储备功能减退患者中,ANA阳性率为3.15%(以1:100的滴度阈值计算),而对照组[因男方因素接受体外受精/胞质内单精子注射(*in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI)治疗]的ANA阳性率为1.22%,但该差异无统计学意义^[23]。另一项纳入250例原发性卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI)女性与256例年龄匹配的健康女性的病例对照研究发现,与同年龄的女性相比,POI组中ANA阳性率较高(1.2% vs. 3.6%),但在统计学上同样未表现出显著性差异^[24]。尽管ANA阳性率随年龄增长而增加,但研究结果表明,在控制年龄这个混杂因素后,ANA阳性对卵巢储备功能并未产生影响。不过,由于样本量、研究方法以及ANA阳性滴度阈值等方面的差异,目前关于ANA与卵巢功能衰竭之间的相关性仍存在争议。二者之间的因果关系尚需通过更大样本量的前瞻性研究进一步探讨。

在接受IVF/ICSI治疗的不孕症患者中,ANA阳性对卵子质量和胚胎发育的影响可能会导致不良妊娠结果。一项前瞻性队列研究揭示,ANA阳性患者的卵母细胞成熟率、受精率和优质胚胎率均显著低于ANA阴性患者($P < 0.05$)^[25]。此外,研究报告表明,ANA滴度与AID的活动性之间并无直接相关性,因此不建议将ANA滴度的变化作为评估AID活动性和治疗反应性的指标^[26]。然而,对于卵母细胞或胚胎而言,高滴度ANA似乎预示着较差的COS与胚胎结局^[27]。一项队列研究指出,当不孕症患者的ANA滴度达到或超过1:320时,其获卵数量和可利用胚胎数量显著低于ANA滴度为1:100的患者^[17]。进一步的研究表明,ANA中的某些关键抗体(如抗

dsDNA 抗体和 ACA)与卵母细胞和胚胎发育密切相关。然而,即便在 ANA 阳性且 dsDNA 抗体阴性患者中,其获卵数量、受精率、可利用胚胎数量和优质胚胎数量依然显著低于 ANA 阴性患者^[28]。ANA 阳性但 ACA 阴性同样降低了不孕患者的获卵数和双原核(two pronuclei, 2PN)胚胎的比例^[18]。这表明,在 ANA 阳性患者中,可能存在多种抗体的协同作用或其他未知机制,从而影响卵母细胞和胚胎的发育。因此,鉴于卵母细胞和胚胎质量对不孕患者的重要性,单一自身抗体检测的临床意义可能有限,总 ANA 滴度检测应被视为优先的诊断手段。

然而,部分研究并未发现 ANA 与卵母细胞及胚胎发育之间存在显著关联。一项纳入 818 个 IVF 周期的回顾性队列研究结果显示,ANA 阴性组与阳性组在卵裂率和优质胚胎率方面差异无统计学意义^[29]。不同的 ANA 测定技术(如 IFA 法^[17-29]、酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法^[30])以及 ANA 阳性标准的不同定义,可能导致了这种差异。

1.1.2 卵泡液(follicular fluid, FF)ANA 阳性

FF 为卵母细胞发育提供微环境,直接影响卵母细胞及胚胎质量。研究发现,ANA 不仅广泛存在于血液中,也见于 FF 等多种体液中。一项基于 380 例体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)患者的回顾性队列研究显示,FF 中 ANA 阳性组的获卵数、受精率、2PN 胚胎比例及优质胚胎数均显著低于对照组^[25]。另一项前瞻性队列研究也观察到,在首次接受 IVF 治疗的不孕症患者中,相较于对照组,FF 中 ANA 阳性患者的获卵数、受精卵数和减数第二次分裂中期(metaphase II, M II 卵母细胞)比例均显著降低^[31]。这些发现提示,FF 中的 ANA 可能是自体免疫相关性不孕的一种更为敏感的生物标志物。同时,有研究还观察到血清 ANA 水平与 FF 中 ANA 水平之间存在正相关^[27]。然而,由于血-卵屏障具有选择透过性,血清中的免疫球蛋白 IgG 可能仅有一部分能够通过血液循环进入 FF^[32]。因此,FF 中 ANA 阳性的患者可能表现出更高的血清 ANA 水平。这可能会干扰 FF 中 ANA 与卵母细胞和胚胎发育之间的关系,亟需进一步研究以明确。此外,卵巢的免疫状态在月经周期中存在波动,特别是在排卵期,免疫细胞会进一步被激活^[33]。与持续 ANA 阳性状态的不孕患者相比,那些仅在排卵期间短暂出现 ANA 阳性的患者,其 COS 和胚胎结局的变化同样值得深入探究。

1.1.3 ANA 中与疾病相关的特异性抗体

可提取核抗原(extractable nuclear antigen, ENA)是 ANA 识别的特异性细胞抗原,在多种 AID 的诊断和预后评估中扮演着关键角色^[34]。研究发现,ENA 不仅与系统性红斑狼疮等 AID 的发病机制紧密相关,还可能影响患者的生育能力,表现为卵巢早衰和胚胎着床失败等^[6-7]。

特定抗 ENA 抗体的存在与卵母细胞和胚胎质量下降相关,包括抗 dsDNA 抗体、抗 Scl-70 抗体和 ACA 等。研究表明,抗 dsDNA 抗体进入细胞后可能诱导细胞凋亡,而细胞凋亡对卵母细胞和植入前胚胎的发育至关重要^[30]。在 IVF 治疗过程中,抗 dsDNA 抗体的存在与获卵数和优质胚胎数量的减少相关,并显著降低胚胎着床率和临床妊娠率,而流产率显著增加^[28]。尽管目前尚无其他研究明确证实,但抗 dsDNA 抗体对 IVF 结果的负面影响似乎最为显著。抗 Scl-70 抗体已被证实可能损害 DNA 拓扑异构酶,导致 DNA 复制障碍和胚胎发育受阻,最终导致临床妊娠率下降等不良妊娠结局^[17, 35]。ACA 是另一种显著影响 IVF/ICSI 治疗结果的 ANA。研究显示,在 IVF/ICSI 治疗周期中,ACA 阳性患者的受精率和卵裂率较 ACA 阴性患者下降约 20%,而胚胎着床率降低约 50%^[36]。对相关细胞模型的研究表明,FF 中的 ACA 可能阻碍卵母细胞的成熟,干扰纺锤体与着丝粒的相互作用,并在减数分裂中期导致严重的染色体排列异常^[37-38]。近期研究表明,ACA 可能是预测进行 ART 治疗后活产率降低的最有效 ANA^[18]。此外,抗 Rib-P、抗 Jo-1 和抗 PM-Scl 抗体的存在也与不孕症患者的不良生殖结局密切相关^[17, 31]。然而,目前仍缺乏高质量的前瞻性队列研究和基础研究来进一步验证这些结果。

国内外权威指南和共识建议,对于 ANA 总抗体检测结果阳性的患者,应进一步进行特异性抗 ENA 抗体的检测^[8, 39]。在 ANA 检测的临床实践中,特异性自身抗体的检测结果与 ANA 总抗体检测结果不一致的情况时有发生。具体而言,约 40% 的人群 ANA 检测结果呈阳性,而抗 ENA 抗体为阴性^[12, 40]。这可能是不同临床检测平台在靶抗原的表位选择、敏感性和特异性等方面存在差异造成的。此外,一些具有明确临床意义的抗体如抗致密细颗粒 70(dense fine speckles 70, DFS70)抗体^[41],并未包含在实验室常规检测项目中。目前,尚无研究探讨 ANA 阳性但抗 ENA 抗体阴性的患者与卵母细胞和胚胎质量之间的相关性。对于这一患者群体,在

IVF/ICSI治疗前是否需要免疫调节治疗,也缺乏相关研究结果。

1.1.4 ART中ANA相关的实验室检查建议

鉴于ANA的存在对卵母细胞以及胚胎发育具有显著影响,在ART治疗前进行ANA和特异性抗ENA抗体的实验室检查是非常必要的。由于不同检测中心采取的筛查方法存在差异,基于上述内容,本综述建议在对不孕症患者进行ART治疗时,ANA筛查的阳性标准应遵循基于HEp-2的IFA筛查方法,而不采用固相分析方法(solid phase assays, SPA),如ELISA和荧光酶联免疫分析等^[42]。SPA是将特定抗原固定在固体相(如微孔板、磁珠等)上,使样本中的抗体与固定抗原结合。这导致该方法无法提供抗原定位信息,只能检测特定的ANA亚型,可能会遗漏一些非特异性抗体^[43]。目前,尚无关于与卵母细胞和胚胎质量相关的特定抗体的统一结论。因此,灵敏度更高的HEp-2 IFA筛查结果更有助于指导ANA相关不孕症的治疗。同时,考虑到低滴度(滴度 $<1:80$)的ANA在大部分健康个体(儿童、成人、老年人)中普遍存在,为了兼顾灵敏度与特异度,阳性滴度阈值应遵循2019年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会所规定的 $1:80$ ^[5,8]。此外,ANA测定结果还应包括与自身抗体类型相关(细胞核、细胞质和细胞周期等)的染色模式。这提供了有关样品中自身抗体抗原特异性的间接信息,有助于验证HEp-2 IFA上观察到的染色模式是否与抗原特异性SPA中鉴定的特异性抗体相对应,因此必须将它们作为结果的一部分^[10]。值得注意的是,AC-17中的抗黏着斑蛋白抗体与胚胎发育必需的黏着斑和黏附连接密切相关(AC-代表抗细胞,数字“17”代表胞浆节段型染色模式)^[44]。具体的命名法和代表性染色模式可在国际抗核抗体模式共识网站(www.anapatterns.org)上在线获取。相关研究显示,在ART治疗中,接受COS后的体内激素波动会导致ANA滴度一过性升高^[8]。本综述建议,为了提高ANA检测的可信度,有必要在COS治疗前以及取卵操作前各进行一次ANA筛查。

针对特异性抗ENA抗体的检测,当前临床上常见的方法包括ELISA、线性免疫印迹法(line immunoassay, LIA)和化学发光免疫分析(chemiluminescence immunoassay, CLIA)^[39]。由于ELISA和CLIA存在需要对每个抗体进行逐项检测的缺点,本综述建议采用易操作、易于自动化且能够一次性检测多种自身抗体的LIA,以确认不孕症患者的特异性抗

ENA抗体。如果临床上考虑ART的实验室结果和治疗结果与检测结果不符,ELISA和CLIA可用于进一步确认。现有研究表明,抗dsDNA、抗Scl-70、ACA、抗Rib-P、抗Jo-1和抗PM-Scl抗体的存在与不良生殖结局密切相关^[17,31]。此外,抗干燥综合征相关抗原A(Sjögren's syndrome-related antigen A, SSA)抗体与胎儿心脏发育障碍相关^[45]。考虑到特异性抗ENA抗体对生殖结局的潜在不良影响,本文建议对进行ART治疗的ANA阳性不孕症患者,特别是反复种植失败的患者重点筛查靶抗原,以检测相关抗体。需要注意的是,抗SSA抗体与先天性心脏传导阻滞和新生儿狼疮综合征密切相关^[46],因此最大限度地增加识别抗SSA抗体的机会显得尤为重要。HEp-2000是经过基因修饰的HEp-2细胞,通过转染SSA相关的互补DNA,使其过表达SSA抗原^[47]。因此,对于具有相关先天性心脏传导阻滞或新生儿狼疮综合征等孕产史的不孕症患者,可以考虑采用以HEp-2000为底物的ANA筛查,以提高检测的准确性。

1.2 妊娠结局

关于ANA与不孕患者辅助妊娠结局之间的相关性,现有研究结论并不一致。一项荟萃分析显示,ANA阳性患者的临床妊娠率显著降低(30.6% vs. 47.6% , $RR=0.66$, $95\% CI: 0.56-0.79$; $I^2=60\%$),胚胎着床率同样显著下降(17.2% vs. 28.7% , $RR=0.61$, $95\% CI: 0.49-0.76$; $I^2=75\%$),流产率则显著增加(25.0% vs. 13.5% , $RR=1.81$, $95\% CI: 1.40-2.36$; $I^2=48\%$)^[48]。FF中ANA阳性的患者胚胎着床率和临床妊娠率均低于阴性患者,而早期流产率高于阴性患者^[14,31]。然而,Chen等^[19]和Wu等^[49]的前瞻性队列研究并未发现ANA阳性与阴性患者之间在着床率、临床妊娠率、流产率和活产率方面存在统计学差异。国内研究也支持这一观点,认为ANA与首次接受IVF/ICSI治疗的患者妊娠结局之间没有显著关联^[50]。这些差异可能源于相关研究的回顾性设计、样本量以及ANA阳性血清稀释阈值的变化。

关于ANA在妊娠预后中的价值,研究表明,孕前及妊娠期ANA持续阳性的女性流产率显著高于孕前阳性但在妊娠期转阴的女性^[51]。这提示妊娠期间ANA转阴可能是预后良好的一个指标。然而,有研究认为,在IVF/ICSI治疗的不孕症人群中ANA持续阳性对妊娠结果并未产生负面影响。例如,一项回顾性队列研究指出,在未经治疗的ANA阳性不孕患者中,尽管单次胚胎移植的妊娠率有所降低,

但总体的累积妊娠率与ANA阴性患者相比并无显著差异^[52]。

目前的结果大多来自回顾性研究,无法控制不同组间免疫抑制剂和抗凝药物使用造成的偏倚,这或许是导致研究结果差异的重要原因。此外,当前研究中ANA检测的时机均在取卵操作之前,无法排除妊娠期间ANA阳性对结果的影响。因此,与仅在妊娠时出现的ANA阳性患者相比,两组的妊娠结局是否存在差异仍需进行大样本前瞻性研究来进一步验证。

1.3 产科结局

目前关于不孕症的相关研究中,ANA检测在产科并发症背景下的重要性尚未得到充分评估。现有研究显示,在具有不良产科结局病史的患者中,ANA的阳性率高达28.9%,并且与胎次呈反比关系^[53]。Fukushige等^[54]与Luo等^[55]的队列研究表明,ANA阳性与早产、产后出血的发生呈显著正相关。抗ENA抗体的存在与流产和死产的增加相关联^[56]。进一步分析特定抗ENA抗体表明,抗SSA抗体与胎儿II度房室传导阻滞的发病率增加相关^[57-58];小于胎龄儿的发生则与抗dsDNA抗体、抗史密斯抗体和抗U1小核糖核蛋白抗体的存在相关^[59]。此外,ANA的滴度超过1:160会增加胎儿围产期死亡风险^[60]。因此,早期发现ANA阳性产科并发症患者可以减少对后续妊娠的负面影响^[61]。然而,也有研究未能发现ANA与不良母婴结局之间存在直接联系^[62]。尽管这些研究探讨了ANA与产科结局的潜在相关性,但并未指出ANA存在的具体时期。子宫内膜的容受性、胚胎的正常发育以及胚胎与子宫内膜的相互作用是成功怀孕的关键因素^[63]。在临床妊娠前,ANA的存在可能已经影响了子宫内膜的容受性以及胚胎的正常发育。对于接受ART助孕的不孕症患者而言,移植的胚胎是经过体外培养并筛选出的,具有相对较好的发育潜力。目前尚无研究明确指出,在筛选具有较好发育潜力的胚胎进行移植时,ART是否会排除那些已受到ANA影响的胚胎,从而进一步影响产科结局。此外,从受精卵形成到活产的整个过程中,孕妇可能受到多种不可避免的因素影响,这些因素包括环境、心理、妊娠生理变化以及免疫状态的变化等^[64-66]。因此,如何控制相关混杂因素的干扰,以明确ANA在妊娠期间的确切作用及其与产科结局之间的联系,仍需进一步研究阐明。未来的研究应考虑采用前瞻性设计,以控制潜在的混杂因素,并深入探讨不同妊娠期间ANA的表达水平对不孕症

患者产科结局的影响。

2 ANA影响ART结局的可能机制

ANA可能通过干扰卵母细胞和胚胎中的RNA转录,以及损伤DNA拓扑异构酶,导致DNA复制障碍和胚胎发育受阻^[48]。研究表明,FF中的ANA能够阻碍卵母细胞的成熟,干扰纺锤体与着丝粒的相互作用,并在减数分裂中期导致严重的染色体排列异常^[37-38]。值得注意的是,ANA在小鼠体内诱导产生后,仅在FF和早期胚胎中被发现,而未在卵母细胞内检测到^[38]。这表明ANA能够在不进入卵母细胞的情况下干扰其减数分裂。此外,ANA的作用依赖于细胞周期。如果在第一次减数分裂中期或后期注射ANA,将不会阻断后续的细胞周期进程;但如果是在间期或更早时注射,则会阻碍卵母细胞的成熟^[67]。ANA阳性女性的IgG与胚胎共培养可导致胚胎生长受损或死亡,其作用机制可能涉及对甘油基团或蛋白质辅因子的识别,但确切的抗原表位尚未明确^[68]。

ANA阳性患者中免疫复合物沉积于母体-胎儿界面同样也可导致不孕和流产^[69]。小鼠模型显示,注射复发性流产(recurrent pregnancy loss, RPL)中ANA阳性患者的IgG能够诱导胎儿吸收ANA,并激活补体系统,导致胎盘组织中补体C3的沉积和免疫复合物染色的增加^[70]。进一步研究表明,补体激活的下游效应因子迅速提高了蜕膜和全身肿瘤坏死因子 α 的水平,这导致更多炎症细胞进入胎盘,最终导致不良妊娠结局。这一机制似乎是连接补体激活与胎儿损伤的重要中介^[71]。此外,ANA还可通过Toll样受体-9激活浆细胞样树突状细胞,导致干扰素- α 等炎症因子增多,从而促进体液免疫反应并增加ANA的生成^[48]。

细胞凋亡在胚胎发育中至关重要,尤其是在早期阶段,它有助于清除多余或受损的细胞。但过度的细胞凋亡可能干扰胚胎的正常发育,导致生殖结局不良。研究表明,ANA可能通过抑制滋养细胞的增殖并促进其凋亡,影响着床后滋养细胞对蜕膜和肌层血管的侵袭,进而影响子宫螺旋动脉的血运重建,最终对IVF-ET的结果产生负面影响^[31]。ANA还可能影响子宫内膜和颗粒细胞的功能,导致可溶性凋亡标志物(如BCL-2、Caspase-3、细胞色素C、GAPDH、p53)显著升高^[25]。这些发现提示ANA在子宫内膜血管中的作用可能与降低着床接受性有关,但其具体机制需要进一步研究。

Bruno 等^[72]的一项回顾性研究发现, ANA 可能与子宫和胎盘血流指标的异常相关, 这强调了 ANA 在妊娠早期的潜在作用。研究表明, 自身抗体如抗磷脂抗体可能通过改变母体激素水平和干扰滋养细胞的黏附, 成为胎盘缺陷的潜在致病因素^[73]。然而, ANA 是否同样导致母体内分泌激素的紊乱, 并影响植入前胚胎滋养层细胞的功能, 从而影响胚胎着床, 这一问题需要进一步研究。

3 ANA 阳性的治疗

针对 ANA 阳性患者的治疗方案, 已有研究探讨了多种潜在的方法, 包括糖皮质激素、低剂量阿司匹林 (low-dose aspirin, LDA) 以及糖皮质激素联合 LDA、LDA 联合低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 等^[74]。LMWH 通过预防血栓形成和抑制促凝作用来增加胚胎着床的机会, 但其主要用于预防产科抗磷脂综合征患者的流产和妊娠并发症^[75]。Chen 等^[19]的一项前瞻性研究发现, 在控制其他自身抗体后, 使用阿司匹林联合 LMWH 的治疗并未改善 ANA 阳性患者的 IVF-ET 妊娠结局。ANA 可能引起胎盘血管形成以外的其他变化, 这可能限制了 LMWH 潜在治疗效果的发挥。Taniguchi 等^[76]研究指出, 在取卵后对 ANA 阳性患者单用泼尼松 (15~60 mg/d, 连续 5 d) 治疗, 可以提高着床率和临床妊娠率。另一项研究表明, 从 COS 开始前的 3 个月起, 联合使用泼尼松 (10 mg/d) 和阿司匹林 (100 mg/d) 能够提高受精率、妊娠率和着床率, 同时减少流产发生^[77]。糖皮质激素具有抗炎作用, 能够降低子宫内膜自然杀伤细胞的数量, 而阿司匹林则能降低子宫和卵巢的血管阻力, 从而促进卵母细胞的成熟并提高着床率。因此, 糖皮质激素与 LDA 的联合治疗似乎对 ANA 阳性患者的 ART 结果更有利。

在冷冻胚胎移植周期中, 由于长期使用免疫调节剂有一定的风险, 对于无自身免疫病特征的健康人群进行 ANA 检测和治疗的证据及指南较为有限, 相关研究也相对较少^[78]。羟氯喹 (hydroxychloroquine, HCQ) 作为一种相对安全的免疫抑制剂, 广泛应用于伴有自身免疫性疾病的妊娠女性, 并已显示出在治疗 ANA 阳性 IVF/ICSI 患者中的潜力。一项回顾性队列研究表明, 在首次胚胎移植前联合使用 HCQ (200~300 mg/d) 和泼尼松 (5~10 mg/d) 治疗的 ANA 阳性不孕症患者中, 其单周期和累积临床妊娠率显著提高^[79]。另一项回顾性队列研究显示, 从月经周期第 3 天起, 对 ANA 阳性患者使用泼尼松 (10 mg/d)

和 HCQ (200 mg/d) 联合治疗, 可以显著提高着床率、生化妊娠率和临床妊娠率, 同时降低妊娠丢失率^[80]。值得注意的是, 一项针对 74 例 RPL 患者的前瞻性研究发现, 超过 12 周的持续妊娠发生率在受孕前使用 HCQ 与受孕后使用 HCQ 之间没有显著差异。此外, 即使 HCQ 使用超过 3 个月, 患者的早期流产风险也未见明显降低^[81]。RPL 人群使用 HCQ 治疗未能达到预期效果的原因, 可能与受孕前使用 HCQ 的持续时间相对较短有关。HCQ 达到稳定状态的浓度 (1 000 ng/mL) 通常需要 3~4 个月的时间^[82], 因此最好在受孕前 3 个月开始用药, 以确保达到理想的治疗效果。

目前, 关于 ANA 阳性患者的药物选择、治疗起始时机、药物剂量及治疗周期等方面的看法尚未达成共识。现有研究中, 合理设计的随机对照试验仍明显不足。因此, 需要进行更大样本量的前瞻性研究, 以深入探讨免疫调节剂在新鲜胚胎移植和冻胚移植周期中的具体作用及临床价值。

4 小结与展望

综合分析表明, ANA 与 COS 结局、胚胎结局、妊娠结局及产科并发症之间存在密切关联。然而, 目前尚缺乏多中心的前瞻性研究以及更高质量的基础研究来证实 ANA 与 ART 治疗结局之间的关联。目前各医院 ANA 检测方法存在差异, 未来应致力于统一和标准化检测方法, 以确保结果的一致性和可比性。为提高不孕患者 ART 治疗的成功率, 本综述建议对首次进行胚胎移植的患者实施基于 HEp-2 IFA 的 ANA 筛查。若 ANA 结果为阳性 (滴度 $\geq 1:80$), 则进行基于 LIA 的特异性抗 ENA 抗体确认, 具体包括抗 dsDNA 抗体、抗 Scl-70 抗体、ACA、抗 Rib-P 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 PM-Scl 抗体与抗 SSA 抗体等。

尽管特定 ANA 亚类 (如 ACA、抗 dsDNA 抗体等) 的部分作用机制已通过相关动物或细胞模型被阐明, 但 ANA 阳性且抗 ENA 抗体阴性的患者与 ART 生殖结局的相关性及其确切机制仍需进一步明确。鉴于 ANA 的复杂性, 能够代表 ANA 总体抗体阳性的动物和体外实验模型尚未成功建立, 而基于蛋白质组学和代谢组学的生物信息学分析已广泛应用于临床研究。在 FF 和颗粒细胞等临床样本中应用这些方法, 或许能够深入探究 ANA 总体抗体阳性如何影响卵母细胞和胚胎发育, 从而导致不良生殖结局的机制。

目前, 国内外研究均显示, 使用糖皮质激素和

阿司匹林治疗的ANA阳性患者,其妊娠结局得到了改善,这似乎是目前针对ANA阳性患者的最佳治疗方案。同时,HCQ在治疗ANA阳性IVF/ICSI患者中显示出了巨大的潜力。然而,关于具体的治疗方案和药物选择,目前仍存在争议,需要更多高质量、多中心的研究来明确和统一,从而改善ANA阳性患者的ART治疗结果。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

Conflict of Interests:

All authors declared no conflict of interests.

作者贡献声明:

丁凯负责文献的汇总及文章的起草;李欣负责对文章的知识性内容作批评性审阅;赵纯负责参与论文选题和设计、文章修订与研究经费的支持。

Author's Contributions:

DING Kai was responsible for the compilation of literature and the drafting of the manuscript; LI Xin was responsible for the critical review of the intellectual content of the article; ZHAO Chun was responsible for the participation in the selection and design of the paper, the revision of the article, and the support of research funding.

[参考文献]

- [1] LIANG Y H, HUANG J, ZHAO Q, et al. Global, regional, and national prevalence and trends of infertility among individuals of reproductive age (15-49 years) from 1990 to 2021, with projections to 2040 [J]. *Hum Reprod*, 2025, 40(3): 529-544
- [2] QIAO J, WANG Y Y, LI X H, et al. A Lancet Commission on 70 years of women's reproductive, maternal, newborn, child, and adolescent health in China [J]. *Lancet*, 2021, 397(10293): 2497-2536
- [3] OLSEN N J, OKUDA D T, MICHAEL HOLERS V, et al. Editorial: understanding the concept of pre-clinical autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 983310
- [4] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 自身免疫性疾病合并不孕症的患者管理专家共识(2024年) [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2024, 44(4): 337-346
Reproductive Medicine Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on autoimmune diseases and infertility management (2024) [J]. *Chinese Journal of Reproduction and Contraception*, 2024, 44(4): 337-346
- [5] BONROY C, VERCAMMEN M, FIERZ W, et al. Detection of antinuclear antibodies: recommendations from EFLM, EASI and ICAP [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2023, 61(7): 1167-1198
- [6] MAO R L, WANG X F, LONG R, et al. A new insight into the impact of systemic lupus erythematosus on oocyte and embryo development as well as female fertility [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1132045
- [7] HAN Y F, YAN Y, WANG H Y, et al. Effect of systemic lupus erythematosus on the ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis [J]. *Joint Bone Spine*, 2024, 91(4): 105728
- [8] STARUSZKIEWICZ M, PITUCH - NOWOROLSKA A, SKOCZEN S. Uncommon types of autoantibodies - detection and clinical associations [J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(3): 103263
- [9] FRITZLER M J, CHOI M Y, SATOH M, et al. Autoantibody discovery, assay development and adoption: death valley, the sea of survival and beyond [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 679613
- [10] DAMOISEAUX J, ANDRADE L E C, CARBALLO O G, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(7): 879-889
- [11] BOON L, BELMONDO T, VULSTEKE J B, et al. Anti-Ki/anti-PA28 γ autoantibodies contribute to the HEp-2 indirect immunofluorescence nuclear speckled pattern [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2023, 61(3): 435-441
- [12] PISETSKY D S, LIPSKY P E. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(10): 565-579
- [13] CHEN S J, LI X D, GUO Q W, et al. Association between antinuclear antibody and female infertility: a meta-analysis [J]. *Scand J Immunol*, 2023, 98(1): e13285
- [14] CHEN S J, YANG G M, WU P Q, 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
- [15] MOTAK - POCHRZEST H, MALINOWSKI A. Does autoimmunity play a role in the risk of implantation failures? [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2018, 38(8): 575-578
- [16] LIU T, GUO X, LIAO Y, et al. Correlation between the presence of antinuclear antibodies and recurrent pregnancy loss: a mini review [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 873286
- [17] LI Y, WANG Y P, MA Y M, et al. Investigation of the impact of antinuclear antibody on the outcome of *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2015, 54(6): 742-748
- [18] TERAMOTO S, UENO T, AONO F, et al. Anticentromere antibodies are the most potent antinuclear antibodies in reducing live birth outcomes after ICSI [J]. *Reprod*

- Biomed Online, 2024, 49(1): 103864
- [19] CHEN X, MO M L, HUANG C Y, et al. Association of serum autoantibodies with pregnancy outcome of patients undergoing first IVF/ICSI treatment: a prospective cohort study[J]. J Reprod Immunol, 2017, 122: 14–20
- [20] RICARD L, LAURENT C, PAPO M, et al. Clinical and prognostic significance of antinuclear antibodies in primary antiphospholipid syndrome: a multicenter retrospective study[J]. Joint Bone Spine, 2022, 89(2): 105297
- [21] LERNER L L, UVIN V, BUYL R, et al. Antinuclear antibodies in women with recurrent early pregnancy loss: prevalence and impact on subsequent pregnancy outcome [J]. Hum Reprod, 2024, 39(Supplement 1): deae108.234
- [22] JIAO X, ZHANG X R, LI N Y, et al. Treg deficiency-mediated TH 1 response causes human premature ovarian insufficiency through apoptosis and steroidogenesis dysfunction of granulosa cells[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(6): e448
- [23] 张园, 夏心如, 蒋春艳, 等. 非高龄卵巢功能减退患者血清中抗核抗体、抗心磷脂抗体和抗 β 2糖蛋白1抗体的检测价值[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2020, 39(6): 445–449
- ZHANG Y, XIA X R, JIANG C Y, et al. Detection of antinuclear antibodies, anticardiolipin antibodies, and anti- β 2-glycoprotein 1 antibodies in non-elderly patients with diminished ovarian reserve [J]. International Journal of Reproductive Health/Family Planning, 2020, 39(6): 445–449
- [24] GAO J, JIAO X, DANG Y J, et al. Identification of patients with primary ovarian insufficiency caused by autoimmunity[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 35(4): 475–479
- [25] LI Y, WANG Y P, LAN Y L, et al. Antinuclear antibodies in follicular fluid may reduce efficacy of in vitro fertilization and embryo transfer by invading endometrium and granular cells[J]. Am J Reprod Immunol, 2020, 84(4): e13289
- [26] AGMON-LEVIN N, DAMOISEAUX J, KALLENBERG C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as antinuclear antibodies[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(1): 17–23
- [27] SIMOPOULOU M, SFAKIANOUDIS K, MAZIOTIS E, et al. The impact of autoantibodies on IVF treatment and outcome: a systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4): 892
- [28] FAN J, ZHONG Y P, CHEN C N. Impacts of anti-dsDNA antibody on *in vitro* fertilization-embryo transfer and frozen-thawed embryo transfer [J]. J Immunol Res, 2017: 8596181
- [29] 薛怡靓, 王琮苔, 段文景, 等. 抗核抗体对体外受精-胚胎移植结局的影响研究[J]. 浙江医学, 2024, 46(11): 1135–1141
- XUE Y L, WANG Q T, DUAN W J, et al. The impact of antinuclear antibody levels on pregnancy outcomes of *in vitro* fertilization - embryo transfer [J]. Zhejiang Medical Journal, 2024, 46(11): 1135–1141
- [30] YING Y, ZHONG Y P, ZHOU C Q, et al. Antinuclear antibodies predicts a poor IVF-ET outcome: impaired egg and embryo development and reduced pregnancy rate [J]. Immunol Invest, 2012, 41(5): 458–468
- [31] WU S Q, ZHANG L, LIU X D, et al. Antinuclear antibodies in follicular fluid may be a risk factor *in vitro* fertilization and embryo transfer [J]. Am J Reprod Immunol, 2022, 88(1): e13560
- [32] BJÖRVANG R D, HALLBERG I, PIKKI A, et al. Follicular fluid and blood levels of persistent organic pollutants and reproductive outcomes among women undergoing assisted reproductive technologies [J]. Environ Res, 2022, 208: 112626
- [33] DUFFY D M, KO C, JO M, et al. Ovulation: parallels with inflammatory processes [J]. Endocr Rev, 2019, 40(2): 369–416
- [34] SIEGEL C H, SAMMARITANO L R. Systemic lupus erythematosus: a review [J]. JAMA, 2024, 331(17): 1480–1491
- [35] WANG F Q, LI C, LI X, et al. Autoantibodies in systemic sclerosis overlap syndrome and their correlation with organ damage and survival [J]. Ann Med, 2024, 56(1): 2407526
- [36] 田雨晴, 周易尔, 范宇航, 等. 抗着丝点抗体阳性患者体外受精结局分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2024, 53(3): 342–350
- TIAN Y Q, ZHOU Y E, FAN Y H, et al. Pregnancy outcomes of patients with positive anticentromere antibodies receiving in vitro fertilization-embryo transfer [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), 2024, 53(3): 342–350
- [37] YING Y, LIU S, WU Y X, et al. Anticentromere antibody induced by immunization with centromere protein A and Freund's complete adjuvant may interfere with mouse oocyte meiosis [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2021, 19(1): 50
- [38] LIU H, ZHANG Y, LIU H, et al. Anticentromere antibody induced by immunization with centromere protein and Freund's complete adjuvant may interfere with mouse early-stage embryo [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2021, 19(1): 127
- [39] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会, 上海市医学会检验医学专科分会. 间接免疫荧光法用于抗核抗体实验室检测的中国专家共识(2023年) [J]. 中华检验

- 医学杂志,2023,46(11):1149-1163
China Society of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Testing Medicine Professional Committee, Shanghai Medical Association, Testing Medicine Specialized Committee. The consensus of Chinese experts for antinuclear antibody detection by indirect immunofluorescence assays (2023) [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2023, 46(11): 1149-1163
- [40] YEO A L, OJAIMI S, LE S, et al. Frequency and clinical utility of antibodies to extractable nuclear antigen in the setting of a negative antinuclear antibody test [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2023, 75(7): 1595-1601
- [41] DINSE G E, ZHENG B, CO C A, et al. Anti-dense fine speckled 70 (DFS70) autoantibodies: correlates and increasing prevalence in the United States [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1186439
- [42] VAN BEERS J J B C, SCHREURS M W J. Anti-Sm antibodies in the classification criteria of systemic lupus erythematosus [J]. J Transl Autoimmun, 2022, 5: 100155
- [43] MARTINEZ-MARTINEZ L, IRURE-VENTURA J, JURADO A, et al. Laboratory and clinical practices in antinuclear antibody detection and related antigens: recommendations from a Spanish multicentre survey [J]. Immunol Res, 2023, 71(5): 749-759
- [44] KANCHANAWONG P, CALDERWOOD D A. Organization, dynamics and mechanoregulation of integrin-mediated cell-ECM adhesions [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(2): 142-161
- [45] SAXENA A, IZMIRLY P M, BOMAR R P, et al. Factors associated with long-term cardiac dysfunction in neonatal lupus [J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(2): 217-224
- [46] FREDI M, ARGOLINI L M, ANGELI F, et al. Anti-SSA/Ro positivity and congenital heart block: obstetric and foetal outcome in a cohort of anti-SSA/Ro positive pregnant patients with and without autoimmune diseases [J]. Clin Exp Rheumatol, 2023, 41(3): 685-693
- [47] LEE A Y S, BEROUKAS D, ROBERTS-THOMSON P J. Utility of the HEp-2000 antinuclear antibody substrate [J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6): e67
- [48] ZENG M F, WEN P, DUAN J L. Association of antinuclear antibody with clinical outcome of patients undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment: a meta-analysis [J]. Am J Reprod Immunol, 2019, 82(3): e13158
- [49] WU M L, KANG S, WANG Y Q, et al. Outcomes of first assisted reproductive technology treatment in infertile women with and without antinuclear antibodies: a prospective cohort study [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2025, 304: 85-89
- [50] 林蓉,曾勇,连若纯,等.免疫性不孕症诊治的思考[J].实用妇产科杂志,2020,36(5):341-344
LIN R, ZENG Y, LIAN R C, et al. Thinking on the diagnosis and treatment of immunological infertility [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2020, 36(5): 341-344
- [51] TICCONI C, PIETROPOLLI A, BORELLI B, et al. Antinuclear autoantibodies and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage [J]. Am J Reprod Immunol, 2016, 76(5): 396-399
- [52] KIKUCHI K, SHIBAHARA H, HIRANO Y, et al. Antinuclear antibody reduces the pregnancy rate in the first IVF-ET treatment cycle but not the cumulative pregnancy rate without specific medication [J]. Am J Reprod Immunol, 2003, 50(4): 363-367
- [53] YOSHIHARA H, GOTO S, KITAORI T, et al. Association between antinuclear antibodies and pregnancy prognosis in recurrent pregnancy loss patients [J]. Hum Reprod, 2025, 40(2): 236-243
- [54] FUKUSHIGE M, LU X, SATOH M, et al. Association between antinuclear antibodies status and preterm birth in Japanese pregnant women: a prospective cohort study from Adjunct Study of the Japan Environment and Children's Study [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2024, 24(1): 879
- [55] LUO L, LI X R, YAN R, et al. Risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis and follow-up of their offspring [J]. Clin Rheumatol, 2022, 41(10): 3135-3141
- [56] 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
- [57] BUYON J P, MASSON M, IZMIRLY C G, et al. Prospective evaluation of high titer autoantibodies and fetal home monitoring in the detection of atrioventricular block among anti-SSA/Ro pregnancies [J]. Arthritis Rheumatol, 2024, 76(3): 411-420
- [58] IVANCHENKO M, THORLACIUS G E, HEDLUND M, et al. Natural killer cells and type II interferon in Ro/SSA and La/SSB autoantibody-exposed newborns at risk of congenital heart block [J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(2): 194-202
- [59] CECCARELLI F, PIRONE C, PERRICONE C, et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus patients: a monocentric cohort analysis [J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(4): 1747-1754
- [60] LI X Y, DENG X L, DUAN H J, et al. Clinical features associated with pregnancy outcomes in women with positive

- antiphospholipid antibodies and previous adverse pregnancy outcomes: a real-world prospective study [J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(1): 193–204
- [61] KOUBI M, ROSSI P, ARCANI R, et al. Relevance of systematic anti-nuclear antibodies testing after obstetrical complications [J]. *J Reprod Immunol*, 2021, 148: 103437
- [62] TICCONI C, INVERSETTI A, LOGRUOSSO E, et al. Antinuclear antibodies positivity in women in reproductive age: from infertility to adverse obstetrical outcomes—a meta-analysis [J]. *J Reprod Immunol*, 2023, 155: 103794
- [63] CRACIUNAS L, GALLOS I, CHU J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(2): 202–223
- [64] LI Z H, HU C Y, DAI S W, et al. Sex-specific associations between maternal exposure to metal mixtures and fetal growth trajectories: a prospective birth cohort study [J]. *Sci Total Environ*, 2025, 959: 178291
- [65] MUGLIA L J, BENHALIMA K, TONG S, et al. Maternal factors during pregnancy influencing maternal, fetal, and childhood outcomes [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 418
- [66] WESTERGAARD D, LUNDGAARD A T, VOMSTEIN K, et al. Immune changes in pregnancy: associations with pre-existing conditions and obstetrical complications at the 20th gestational week—a prospective cohort study [J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 583
- [67] CRASKE B, WELBURN J P I. Leaving no-one behind: how CENP-E facilitates chromosome alignment [J]. *Essays Biochem*, 2020, 64(2): 313–324
- [68] STHOEGER Z M, MOZES E, TARTAKOVSKY B. Anticardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(14): 6464–6467
- [69] KAIDER B D, COULAM C B, ROUSSEV R G. Murine embryos as a direct target for some human autoantibodies in vitro [J]. *Hum Reprod*, 1999, 14(10): 2556–2561
- [70] LI Y R, WU I X Y, WANG X, et al. Immunological parameters of maternal peripheral blood as predictors of future pregnancy outcomes in patients with unexplained recurrent pregnancy loss [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2024, 103(7): 1444–1456
- [71] GIRARDI G. Complement inhibition keeps mothers calm and avoids fetal rejection [J]. *Immunol Invest*, 2008, 37(5): 645–659
- [72] BRUNO V, TICCONI C, MARTELLI F, et al. Uterine and placental blood flow indexes and antinuclear autoantibodies in unexplained recurrent pregnancy loss: should they be investigated in pregnancy as correlated potential factors? A retrospective study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1): 44
- [73] KRIVONOS M I, KHIZROEVA J K, ZAINULINA M S, et al. The role of lymphocytic cells in infertility and reproductive failures in women with antiphospholipid antibodies [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(5): 871–877
- [74] KIRIAKIDOU M, CHING C L. Systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(11): ITC81–ITC96
- [75] KNIGHT J S, WARE BRANCH D, ORTEL T L. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management [J]. *BMJ*, 2023, 380: e069717
- [76] BOOMSMA C M, KAMATH M S, KEAY S D, et al. Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 6(6): CD005996
- [77] FAN J, ZHONG Y P, CHEN C N. Combined treatment of prednisone and aspirin, starting before ovulation induction, may improve reproductive outcomes in ANA-positive patients [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 76(5): 391–395
- [78] 周梅颖, 李维宏. 抗核抗体对 ART 助孕结局的影响及研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(18): 3138–3144
- ZHOU M Y, LI W H. The impact of antinuclear antibodies on the outcome of assisted reproductive technology and research progress [J]. *Journal of Modern Medicine & Health*, 2022, 38(18): 3138–3144
- [79] 肖会, 朱雯, 杨帆, 等. 抗核抗体阳性及干预治疗与反复种植失败辅助生殖结局相关性研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(6): 947–951
- XIAO H, ZHU W, YANG F, et al. Study on the correlation between positive antinuclear antibody and intervention therapy and assisted reproductive outcome of repeated implantation failure [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2024, 59(6): 947–951
- [80] 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
- [81] DERNONCOURT A, HEDHLI K, ABISROR N, et al. Hydroxychloroquine in recurrent pregnancy loss: data from a French prospective multicenter registry [J]. *Hum Reprod*, 2024, 39(9): 1934–1941
- [82] DIMA A, JURCUT C, CHASSET F, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2022, 14: 1759720X211073001

[收稿日期] 2024-12-12

(本文编辑: 蒋莉)