

抗磷脂综合征的临床管理

Clinical management of antiphospholipid syndrome

冯莹¹

[关键词] 抗磷脂综合征; 临床管理

Key words antiphospholipid syndrome; clinical management

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2017.01.003

[中图分类号] R554 [文献标志码] C



专家简介:冯莹, 广州医科大学第二附属医院血液内科主任兼输血科主任, 教授, 主任医师, 硕士生导师。国家科技进步奖励项目评审专家, 中华医学会血液分会血栓与止血学组委员, 《血栓与止血学杂志》编委、编辑部主任, 广东省健康管理学会血液病分会副主任委员, 广东省医师协会临床输血分会副主任委员, 广东省医学会血液分会和输血分会常务委员, 广州市医学会血液分会副主任委员, 广东省药学会血液科用药专家委员会副主任委员, 广东省临床输血质控中心专家库成员, 国际血栓与止血协会会员。主要研究方向: 血栓与止血学。近年致力于易栓症、抗磷脂综合征、抗栓药物的临床应用等基础与临床研究, 出版著作 2 部, 以第一作者和通讯作者发表 SCI 收录论文 8 篇, 获得广州市科技进步奖励 2 项。

抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是一种以反复动静脉血栓形成、习惯性流产和血小板减少为主要特征的系统性非炎症性自身免疫病, 其实实验室检查可表现为抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibody, aPL) 单独或同时呈阳性反应。APS 可分为原发性和继发性, 原发性 APS 的病因尚不清楚, 继发性 APS 常继发于其他自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮 (SLE) 或恶性肿瘤。

1 APS 的发病机制

近年对 APS 发病机制的研究, 主要围绕抗 $\beta 2$ 糖蛋白 (anti $\beta 2$ -glycoprotein- I antibodies, $\beta 2$ -GP I)/ 磷脂抗体在促凝作用方面的基础研究, $\beta 2$ -GP I 是一种有弱抗凝活性的磷脂结合血浆蛋白, 能与磷脂酰丝氨酸、心磷脂等酸性磷脂结合, 当 $\beta 2$ -GP I 与其抗体形成抗原抗体复合物后可增加与带负电荷磷脂的亲合力, 在体外凝血试验中干扰依赖磷脂的凝血过程。目前认为 $\beta 2$ -GP I 可能与磷脂结合时暴露了隐蔽抗原, 也可能是 $\beta 2$ -GP I 与磷脂结合后, 促进抗原位点与二价抗体结合。无论哪种机制, 当 $\beta 2$ -GP I 与其他阴性物质表面相互作用时, 均能发挥抗凝作用^[1-2]。aPL 是一组能与多种磷脂结构的抗原物质发生免疫反应的抗体, 包括抗心磷脂抗体 (aCL)、狼疮抗凝物 (LA) 以及 $\beta 2$ -GP I、抗磷脂酰丝氨酸抗体等, $\beta 2$ -GP I 是 aCL 的主要靶抗原, 当它与磷脂结合后可触发过程复杂、

且互为因果的病理学循环。aPL 介导血栓形成的机制包括血小板病理激活、抑制内皮前列腺素的生成、降低纤维蛋白溶解、干扰抗凝蛋白 S 和蛋白 C 途径、诱发内皮细胞和 (或) 单核细胞的促凝血活性、破坏膜联蛋白 V 的细胞屏障作用和造成女性妊娠期黏附分子在滋养细胞层的异常表达。现有的研究显示, APS 的致血栓效应可能是多因素共同作用的结果^[3], 临床表现不同的患者个体间存在差异, 已发现的各种 aPL 和磷脂结合蛋白对 APS 具有诊断和判断预后的作用。尚存的疑问是, aPL 如何介导血栓形成的确切机制仍不清楚。有部分 aPL 阳性的患者并不产生血栓, 对始终无症状的 APS 患者发生血栓形成的触发因素究竟是什么? 为什么有的发生动脉血栓, 而有些发生静脉血栓, 其机制究竟如何? 这些问题均需要更多的研究深入探讨。

2 APS 的发病情况

我国目前还没有确切的 APS 流行病学资料。依据 2000 年以来国内较大宗病例报告的荟萃分析^[4-12], 我国 APS 多发生于年轻女性, 男: 女发病率为 1: (3~6); 女性中位年龄 37 岁; 其中原发性 APS 占 38%, 继发性 APS 占 62%, 约 2/3 的患者继发于 SLE。血栓发生率为 70% 左右, 原发性 APS 的血栓发生率高于继发性 APS, 血栓类型: 约 57% 为静脉血栓 (发生率依次为下肢深静脉血栓、肺栓塞、腹腔内脏器静脉血栓、颅内静脉窦血栓), 约 33% 发生动脉血栓事件 (包括脑卒中、冠状动脉

¹ 广州医科大学附属第二医院血液科 (广州, 510260)
通信作者: 冯莹, E-mail: fyzlply@163.com

血栓、下肢动脉闭塞等,有部分活检结果证实为微血管血栓),血栓复发率为 41.5%~62.0%。发生病理妊娠者占 APS 女性患者的 43%~51%,另有 32%~71%的患者伴有血小板减少。以上结果与欧洲数据组比较相仿^[13]。

3 关于 APS 存在的争议和临床管理的难点

多年来,围绕 APS 的发病机制、诊断标准和血栓事件的预防性治疗等讨论一直存在争议,由于诊断方法或手段不统一、缺乏高质量的随机对照临床试验,即使已经公布的治疗指南也很少得到来自随机试验的强有力的证据支持。

3.1 关于诊断标准

根据 2006 年更新的 APS 悉尼诊断标准^[14],诊断 APS 必须至少有 1 项临床标准和 1 项实验室标准才能成立,对首次 aPL 检验阳性者必须在 12 周后进行复查,仍为阳性者方可确诊 APS。该标准对 APS 重新界定,新增加了抗 $\beta 2$ -GP I 抗体的实验室标准和更为严格的并发症标准,强调了动脉粥样硬化危险因素和血栓形成倾向性疾病等其他危险因素在促进 APS 患者血栓形成中发挥的重要作用。争议的焦点在实验室方法学的差异和怎样解读实验室检查结果。悉尼诊断的实验室标准要求高滴度的 aCL 或 $\beta 2$ -GP I 相关性 IgG/IgM 抗体或 LA 必须持续超过 12 周。但目前的实验室检查所提供的结果始终缺乏理想的敏感性和特异性,aPL、LA 与其他自身免疫指标一样容易发生改变。如某些患者在早期为阴性,后期则呈阳性反应。某些早期滴度较低的患者复查时可升高,或早期很高,后来又很低。检测 aPL 的实验室方法和试剂尚缺乏标准化,据报道不同实验室之间的变异系数超过 50%,因此易造成误判。如果患者具备典型的临床特征、又符合悉尼标准的实验室检查结果,APS 的诊断应无异议。然而,临床上经常面对的现实是,一些患者要么具备典型的 APS 临床特征,但却不能满足 APS 诊断标准中的实验室确诊条件;要么 aPL 检查结果阳性,却不能满足确诊 APS 的临床标准。针对上述情况,笔者在诊断上提出改进的建议是:一方面,需要不断完善和提高实验室检查的精确性,改进实验方法,建立室间质控体系,同时应开展更深入的实验研究,提供更多实验室结果与临床特征确实存在密切关联的证据。另一方面,对那些临床疑似 APS 的患者,需要重复检测方能确诊;对任何检查阳性的患者都需要在 12 周内进行超过 2 次的复查,特别是那些 LA 疑似阳性的患者更需最终确认。健康人偶尔也可检测到 aPL,临床评估时需排除 SLE、感染和使用某些药物(如氯丙嗪)引起的一过性 aPL 阳性反应。同时,需排除其他抗凝物质存在,如肝素样抗凝物、获得性的凝血因子抑制物等。持续的 aPL 阳性也可能由慢

性感染引起,如梅毒、丙型肝炎及 HIV 感染等。抗 $\beta 2$ -GP I 抗体诊断 APS 的特异性高于其他 aCL,文献报道联合检测 aPL 可提高 APS 的检出率^[15]。对任何一项结果不仅需要正确的判读,而且需要在有效的临床研究结果的指导下选择。aCL 和 LA 与血栓形成的相关性已得到公认,在临床事件的预测方面,LA 比 aCL 更为有效。Galli 等^[2]发现,复发血栓形成和流产与 $\beta 2$ -GP I 抗体有关。另外,研究发现抗膜联蛋白 V 抗体可能成为预测血栓形成或流产的强有力证据。

3.2 关于误诊和漏诊

由于 APS 临床表现复杂,症状多样化,累及多系统、多器官,致使部分患者确诊时间较长,误诊、漏诊率较高。笔者对部分文献和本院的 APS 患者进行复习,发现在确诊 APS 前,有 40%左右的患者仅被诊断为血栓事件,约 30%的患者仅被诊断为自身免疫性疾病,约 10%仅被诊断为血小板减少症,从初始症状到确诊 APS 所需的中位时间为 30 个月,其中 >5 年的患者有 28%。Donnan 等^[16]报道英国的一项调查同样显示,初始症状到确诊 APS 所需的中位时间为 30 个月,甚至有些患者的误诊时间长达 50 年。近年我院接受了不少从基层医院转诊、诊断为免疫性血小板减少症(ITP)的患者,其血小板计数降低但无任何出血表现,长期使用免疫抑制剂治疗无效,反而出现多部位血栓形成,最后经过详细的鉴别诊断和检查才确诊为 APS,但因延迟治疗而造成静脉血栓后遗症。因此,应切实提高对 APS 的认识与诊断水平,对单纯血小板减少而无出血表现或伴血栓形成的患者诊断 ITP 应非常慎重,这类患者需要重点排查 APS、抗凝剂导致的假性血小板减少症、血栓性血小板减少性紫癜等疾病,在使用免疫抑制剂治疗前要进行相关抗体检测。另外,APS 是一种牵涉到如血液科、风湿科、妇产科、神经科、心血管科、血管外科、内分泌科、皮肤科等多学科的疾病,如果建立多学科诊治平台(如 MDT),对 APS 的诊治是合适的。

最有助于 APS 诊断的临床表现通常是血栓事件和习惯性流产,网状青斑也可作为 APS 的重要特征,APS 患者也常发生心瓣膜异常,包括无菌性心内膜炎。APS 的血栓形成可发生于全身各部位,所有血管(动脉系统、静脉系统、微血管系统)均可累及,且容易复发。对于无明显诱因、反复、罕见部位(肾与肾上腺、颅内静脉窦)的血栓形成,无法解释的、尤其是年青人的血栓,反复(尤其其中晚期妊娠)自发性流产,反复血小板减少,持续性 aPL 抗体滴度增高者,均需高度警惕 APS。如果患者在就诊时已发生典型的血栓事件或病理妊娠,3 种 aPL 同时表达阳性,排除其他原因造成的血栓性疾病,APS 的诊断已可成立,可决定采用及时与长期

的治疗。这对于育龄妇女尤为重要,因 APS 而发生习惯性流产的妇女妊娠失败率达到 90%,故建议所有习惯性流产妇女都应进行 aPL 检测,并及时采取治疗措施争取顺利分娩。

临床上管理难度较大的是患者随访困难,尤其是没有发生血栓事件的患者,由于 12 周后需要对患者进行再次追踪和抗体检测,故首诊医师要将随访的必要性及时告知患者,并预约门诊和建立相应的就诊手册,通知患者及时复诊。诊断 APS 应同时进行分型,临床评估应包括提示 APS 或 SLE 及相关疾病特征的详细病史、药物接触史、有无存在其他高危因素,如恶性肿瘤(尤其是淋巴系统肿瘤)等,后者引起继发性 APS 近年报道逐渐增多。药物引起的 aPL 可以无发生血栓的危险,当检测到阳性结果时在临床表现的关系评估中用药史具有重要价值。

3.3 关于治疗和疗效监测

APS 目前无标准化治疗方案,治疗主要原则是防治血栓、对症处理、控制出血、治疗并发症和改善预后。血小板计数正常、有高危因素而无症状者可使用抗血小板药物如阿司匹林 75~100 mg/d 预防,已发生静脉血栓患者可选择使用低分子肝素、华法林以及新型口服抗凝药物(如利伐沙班、达比加群等)抗凝治疗,抗凝疗程依据血栓事件严重程度、是否存在高凝复发因素以及潜在的出血风险等综合权衡,推荐长期甚至终生抗凝治疗。糖皮质激素与免疫抑制剂仅在灾难性 APS(CAPS)时应用,一般不作为常规治疗。自身免疫性疾病继发的 APS 应针对原发病给予系统治疗。目前争议较大的是预防性抗凝治疗与抗血小板治疗能否给 APS 患者带来获益? 由于不同的临床研究所采用的设计方法不同,缺乏对并存变量的分层,特别是缺乏设计良好的前瞻性随机对照试验,故所得出的结论常互相矛盾,致使预防治疗的确切效果尚无定论。加拿大研究和 WAPS 试验显示,在预防血栓形成复发方面,高强度抗凝治疗并无优势,且轻度出血并发症发生率增高。采用抗凝+抗血小板联合治疗,也许比单纯抗凝治疗静脉血栓形成能获得更多的益处,但鉴于这种双重治疗可显著增加出血风险,故需谨慎地选择应用。此外,抗凝治疗的监测非常重要,使用肝素或低分子肝素抗凝治疗可选用抗 Xa 活性取代 APTT 进行监测,避免由于 LA 存在对结果产生影响。对需要终生使用华法林抗凝治疗的 aPL 阳性的血栓形成患者,由于监测指标国际标准比率(INR)结果可能受到磷脂底物相互作用的干扰,必须使用低国际敏感指数(ISI)的凝血活酶试剂以及进行 PT 检测时要对方法与仪器进行校正,才能获取可靠的 INR 值。应用利伐沙班抗凝预防剂量(10 mg/d)无需监测,使用治疗剂

量利伐沙班(15 mg bid 或 20 mg qd),对老年、肾功能减退、高出血风险的患者必要时也可采用抗 Xa 活性监测。

3.4 关于 CAPS 的治疗

CAPS 是 APS 的一种特殊类型,表现为多发小血管内血栓形成,可在短期内进展为多器官功能衰竭,其发病隐匿,进展迅速,死亡率高。2002 年国际上制定了 CAPS 的分类标准^[17]:①3 个以上器官、系统受累;②同时多器官系统受累或在 1 周内相继出现;③病理证实小血管内血栓形成;④aPL 阳性。Kitchens^[18]提出“血栓风暴”的假说:首发的血栓持续产生凝血酶促进凝血,而纤溶酶原激活物抑制剂增加和抗凝蛋白消耗导致纤溶停滞,出现持续血栓形成的恶性循环。一旦病情进展,急速发生致命性的多器官衰竭。由于 CAPS 发病隐匿,很难发现前驱期,以致临床症状显性后治疗十分被动,而且病例数较少,探讨合理治疗的资料主要来自系列病例报道而非随机对照临床试验,故目前尚未有统一应对策略。笔者根据国外文献^[19-20]和个人经验,提出以下建议:①预防性治疗,针对感染、创伤等诱因采取预防措施,尽量避免手术、介入操作和血管内操作,以免诱发血栓风暴;②特异性治疗,一旦怀疑 CAPS,应立即开展有效的抗凝治疗+糖皮质激素,抗凝药物首选低分子肝素,但如果伴有血小板减少或不能排除肝素诱导的血小板减少症(HIT)的患者则不宜采用肝素或低分子肝素,可使用其他直接抗凝血酶或抗 Xa 抑制剂(如阿加曲班、达比加群和利伐沙班等),糖皮质激素可抑制炎症反应,其他二线治疗还包括血浆置换、静脉注射丙种球蛋白、利妥昔单抗、环磷酰胺等免疫抑制方案,目前尚未有更多证据支持上述哪一种方案更为有效,在有效抗感染基础上必要时可采用多种方案联合治疗;③非特异性治疗,包括对症支持治疗、脏器功能保护等措施。总之,早期识别和早期诊断对于有效治疗、降低 CAPS 的死亡率非常重要。

4 结语

APS 以血栓事件、病理妊娠为主要临床表现,可累及全身多个系统器官,以高滴度的 aPL 免疫学特征,临床上常因对 APS 症状的复杂性、多样性认识不足而导致误诊和漏诊。因此,需要临床医师关注这类疾病,提高诊断水平,发展更多特异性的实验技术来帮助诊断,并进一步开展前瞻性治疗研究,使 APS(尤其是危及生命的 CAPS)患者早期得到诊治。

参考文献

- [1] Baker WF Jr, Bick RL, Fareed J. Controversies and unresolved issues in antiphospholipid syndrome pathogenesis and management [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2008, 22: 155-174.

- [2] Galli M, Ruggeri L, Barbui T. Differential effects of anti-beta2-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies on the anticoagulant activity of activated protein C [J]. *Blood*, 1998, 91:1999-2004.
- [3] Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368:1033-1044.
- [4] 陈晓微, 申艳, 孙传银, 等. 抗磷脂综合征 174 例临床特点及与欧洲数据的比较分析 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(6):394-397.
- [5] 李茹, 周云杉, 贾园, 等. 抗磷脂综合征患者血栓事件的危险因素分析 [J]. *北京大学学报*, 2012, 44(5):788-791.
- [6] 谭立夫, 邱茜, 梁柳琴, 等. 抗磷脂综合征 55 例临床分析 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(15):2789-2791.
- [7] 张悦, 朱德生, 管阳太. 抗磷脂综合征 18 例临床分析 [J]. *中国神经免疫性和神经病学杂志*, 2013, 20(3):156-159.
- [8] 许蕊苒, 赵伟, 胡红, 等. 抗磷脂综合征 57 例临床分析 [J]. *解放军医学院院报*, 2014, 35(6):541-544.
- [9] 冷晓梅, 刘晓敏, 艾脉兴, 等. 抗磷脂综合征 61 例临床分析 [J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(16):1367-1370.
- [10] 吴庆军, 朱燕林, 唐福林, 等. 抗磷脂综合征 100 例临床特征分析 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2007, 11(11):675-678.
- [11] 徐娜, 张尧, 张文, 等. 抗磷脂综合征 165 例临床特征与分型 [J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(11):904-907.
- [12] 徐瑞焱, 高瑞通, 郭立琳, 等. 抗磷脂抗体综合征合并急性心肌梗死 10 例分析 [J]. *中国心血管病杂志*, 2010, 15(2):113-115.
- [13] Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1 000 patients [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46:1019-1027.
- [14] 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, 4:295-306.
- [15] Gardiner C, Hills J, Machin SJ, et al. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice [J]. *Lupus*, 2013, 22:18-25.
- [16] Donnan PT, McDonald MJ. Patients experiences of a diagnosis of Hughes' syndrome [J]. *Clin Rheumatol*, 2009, 28:1091-1100.
- [17] Asherson RA, Cervera R, Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines [J]. *Lupus*, 2003, 12:530-534.
- [18] Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis [J]. *J Am Med*, 1998, 104:381-385.
- [19] Sciascia S, Lopez-Pedreria C, Roccatello D, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2012, 26:535-541.
- [20] Aguiar CL, Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome: how to diagnose a rare but highly fatal disease [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2013, 5:305-314.

(收稿日期:2016-11-21)

(上接第7页)

- [9] Cosmi B. Current management of heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Expert Rev Hematol*, 2015, 8:837-849.
- [10] Goel R, Ness PM, Takemoto CM, et al. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality [J]. *Blood*, 2015, 125:1470-1476.
- [11] Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition [J]. *Br J Haematol*, 2012, 159:528-540.
- [12] Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368:737-744.
- [13] Bain J, Meyer A. Comparison of bivalirudin to lepirudin and argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2015, 72:S104-S109.
- [14] Joseph L, Casanegra AI, Dhariwal M, et al. Bivalirudin for the treatment of patients with confirmed or suspected heparin-induced thrombocytopenia [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12:1044-1053.
- [15] Skrupky LP, Smith JR, Deal EN, et al. Comparison of bivalirudin and argatroban for the management of heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30:1229-1238.
- [16] Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Annu Rev Med*, 2010, 61:77-90.
- [17] Warkentin TE. Agents for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2010, 24:755-775, ix.
- [18] Parlar AI, Sayar U, Cevirme D, et al. Successful use of fondaparinux in a patient with heparin-induced thrombocytopenia while on extracorporeal membrane oxygenation after mitral valve redo surgery [J]. *Int J Artif Organs*, 2014, 37:344-347.
- [19] Mavranakas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130:46-58.
- [20] Skelley JW, Kyle JA, Roberts RA. Novel oral anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 42:172-178.

(收稿日期:2016-11-11)