

抗磷脂综合征治疗现状*

上海交通大学医学院附属瑞金医院 石慧 杨程德*, 上海 200025

关键词 抗磷脂综合征; 治疗

中图分类号 R593.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200205

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种累及全身多系统、器官和组织的复杂的疾病。主要临床表现为血栓事件及产科事件,与抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPL)介导的血栓和炎症机制相关。根据目前流行病学数据提示,APS 的人口患病率为每 100,000 例 50 例,年发病率为每 100,000 例 2.1 例^[1]。APS 可以累及全身任何组织器官的血管,包括动脉、静脉及微血管,其中下肢深静脉和大脑动脉是最常见的血栓形成部位^[2, 3]。APS 引起的产科并发症目前也得到了很好的认识,主要临床表现包括子痫或严重子痫前期,妊娠 10 周前的早产以及中晚期的胎儿死亡^[2, 4]。除了血栓形成和妊娠并发症外,其他临床特征如持续性血小板减少、溶血性贫血、网状青紫、APS 肾病和认知功能障碍也与 APS 相关。这些与 APS 相关但不符合诊断标准的临床表现被称为“非标准”或“标准外”表现^[5]。恶性抗磷脂综合征(catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS)是 APS 中一种严重的亚型,以短期内出现的多发血栓性微血管病、多发的血管堵塞和高滴度 aPL 为特征,累及肾、肺、脑、心、皮肤和胃肠道等器官,可引起多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),同时细胞因子的释放导致非血栓性的临床表现如全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),约 1/4 的 CAPS 患者可以观察到弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),预后较差,据国外报道死亡率可高达 50%^[6]。本文主要根据国际上的 APS 治疗相关的指南、文献以及临床实践,对 APS 的治疗概述如下。

aPL 阳性个体中的一级血栓预防

APS 管理中最重大的挑战之一是无症状 aPL 阳性个体的治疗策略。众所周知,aPL 持续阳性会增加动脉和静脉血栓形成的风险^[7],但是,由于 aPL

实验室标准的应用不一致,加上血栓形成风险的各种混杂因素(如潜在的自身免疫性疾病和药物作用)难以准确量化,所以是否对无症状的 aPL 携带者进行常规血栓预防存在争议^[7~9]。而对 aPL 阳性个体进行风险分层的第一步应该是确定 aPL 检测阳性是否具有临床意义。短暂的 aPL 阳性很常见,尤其是在合并感染期间,并且通常与血栓形成无关^[10]。确定 aPL 阳性是否具有临床意义应遵循 2006 年修订的 APS 分类标准中的实验室标准^[11]。首先,aPL 阳性需要处于中等/高滴度;其次,aPL 阳性至少应持续存在 12 周;再次,狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LAC)的检测应严格基于国际血栓形成和止血协会(ISTH)的建议^[12]。只有在明确 aPL 是有意义的前提下才可以进一步考虑相关治疗。关于无症状 aPL 携带者,目前的药物主要考虑阿司匹林和羟氯喹。

小剂量阿司匹林(low dose aspirin, LDA)是该类患者目前临床首选的血栓预防治疗药物,但是相关研究的等级证据并不是很高,主要是一些荟萃分析^[8, 9]。而唯一的随机对照试验(randomised controlled trial, RCT)研究发现每日 LDA 治疗在预防血栓形成方面并未优于安慰剂^[13]。笔者认为,虽然我们尚无令人信服的证据支持所有 aPL 持续阳性患者使用 LDA,然而,权衡风险和获益后,在高危 aPL(持续阳性 LAC,双阳性和三阳性 aPL)患者中可以使用 LDA 进行一级预防。另一方面,值得重视的是使用 LDA 同时也会增加出血风险。一项心血管疾病预防研究的数据(尽管参与者的年龄比许多 aPL / APS 患者大很多)表明,长期使用 LDA 与增加重大胃肠道出血的风险和出血性脑梗死相关^[14]。另一项基于人群的 10 年观察结果显示,接受 LDA 的 3 166 名患者,使用阿司匹林的患者年平均出血风险为 3.36%。这种年度出血风险随着年龄的增长而增加,在 85 岁或更高年龄时达到 4.1%^[15]。这些研究提醒临床医生将 LDA 用作主要预防剂时,需要充分权衡出血与血栓形成的风险。

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81871272)

*通信作者:杨程德, E-mail: yangchengde@sina.com

羟氯喹(HCQ)是重要的免疫调节剂,在 APS 中的使用同样存在争议。一项临床研究表明^[16],与使用 HCQ 的 APS 患者相比,未使用 HCQ 的 APS 患者中单核细胞的 I 型干扰素相关基因表达显著增加。而另一项对 144 名 aPL 阳性的系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者和 144 名性别和年龄相匹配的无 aPL 的 SLE 患者进行的前瞻性随访表明,使用 HCQ 可以降低 aPL 阳性 SLE 患者血栓形成的风险^[17]。所以目前虽没有足够的证据支持在无症状的 aPL 携带者中使用 HCQ,但是在有其它系统性自身免疫性疾病的 aPL 携带者中还是强烈建议使用 HCQ。

血栓性 APS 患者的二级预防

二级血栓预防是指在无明显诱发因素导致的动脉和/或静脉血栓事件形成后对 APS 患者的治疗。无明显诱发因素的血栓事件被定义为与任何主要的短暂血栓风险无关的凝血事件,例如使用含雌激素的口服避孕药,长期制动或肿瘤^[3, 18]。APS 二级血栓预防的当前主要治疗手段是终身使用维生素 K 拮抗剂抗凝,而对于有禁忌证或不耐受维生素 K 拮抗剂,可根据患者情况使用低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)。最近,直接口服抗凝剂(direct oral anticoagulation, DOAC)已被评估为 APS 患者中二级血栓预防的二线药物。

维生素 K 拮抗剂(如华法林)历史上一直是血栓性 APS 的主要治疗药物。多项研究证实了其预防复发性血栓形成的临床效果。而关于 APS 患者中维生素 K 拮抗剂治疗的强度,一直存在大量争论。一项针对 114 名 APS 患者的随机双盲试验将患者分配到接受维生素 K 拮抗剂以达到国际标准化比值(INR)为 2.0~3.0(中等强度)和 3.1~4.0(高强度)2 组,结果表明高强度维生素 K 拮抗剂在二级血栓预防方面并不优于中等强度^[19]。一项针

对 109 位患者的第二项试验也证实了这一点,并且发现高强度抗凝与出血并发症的发生率增加有关^[20]。根据以上二项试验的证据,笔者建议目前血栓性 APS 初始治疗的标准是使用中等治疗强度的维生素 K 拮抗剂。当然,基于研究中持续维持较高 INR 目标的受试者比例很低,并且很少招募有动脉血栓形成的 APS 患者,所以许多专家继续支持在复发性血栓形成的 APS 患者中使用高强度维生素 K 拮抗剂。最近的一项回顾性观察支持 LDA 联合维生素 K 拮抗剂治疗作为动脉血栓栓塞事件患者的二级预防^[21]。

直接口服凝血酶或因子 Xa 抑制剂(利伐沙班或阿哌沙班)最近虽然在房颤患者和接受髋关节或膝关节置换的患者中被广泛用于预防血栓形成,并用于治疗深静脉血栓形成^[22],但是在 APS 患者中的治疗效果却并不乐观。迄今为止,已有 3 项随机对照试验评估了 DOAC 在 APS 患者中预防二次血栓形成的有效性^[23~25]。比较重要的是利伐沙班在高风险 APS 中的临床试验(TRAPS)研究,它是一项由研究者发起的随机、开放、多中心、终点盲法评价的研究,将利伐沙班与华法林治疗有抗磷脂综合征和既往血栓病史,且具有血栓栓塞事件高风险的患者(3 项抗磷脂实验均呈持续阳性)的结果进行比较。最终,因利伐沙班组患者的动脉血栓事件过多,该试验在入组了 120 名患者后被提前终止。总之,笔者目前不建议将 DOAC 用于治疗血栓性 APS 尤其是高风险 APS 患者的首选药物。

产科 APS 管理

aPL 或 APS 患者的妊娠管理策略主要基于小样本临床试验、观察性研究和专家意见。我们总结了当前推荐的治疗策略,见表 1。考虑到妊娠期的用药安全,对于产科 APS 的治疗主要是 2 种药物,即 LDA 和肝素。

表 1 产科 APS 管理

临床分类	治疗建议
A. 无症状 aPL 携带者	目前的专家共识建议对胎儿和母亲进行密切监测,考虑针对高风险抗体(三阳性或 LA 持续阳性)的携带者使用 LDA
B. aPL 阳性,伴有反复发作的早期流产史(无血栓形成史)	LDA 联合肝素/LMWH
C. aPL 阳性,伴有先兆子痫和/或中晚期胎儿死亡(无血栓形成史)	LDA 联合肝素/LMWH
D. aPL 阳性,有血栓病史	LDA 联合治疗剂量肝素/LMWH
E. aPL 阳性妇女产后管理	无血栓史: 6 周 LMWH 有血栓史: 立即恢复华法林或 LMWH 抗凝

注: LDA: 75 mg to 81 mg

CAPS 患者的管理

CAPS 是一种可以危及生命的自身免疫性疾病,以短期内出现弥散性微血管内血栓形成为特点,可以进展为多脏器功能衰竭,预后很差,因此对于临

床上有血栓或复发性流产史的患者若再次出现多个部位的血栓及微血管血栓,需要考虑 CAPS 的可能,对可疑患者尽早诊断,尽早联合治疗从而阻断血栓风暴,改善预后。临床上对于可疑 CAPS 的患者首先参考 2003 年的分类标准进行诊断,见表 2。

表 2 2003 年恶性抗磷脂综合征分类标准^[26]

- ①累及 3 个或以上的器官、系统和/或组织^a
- ②各临床表现同时或一周内相继出现^b
- ③至少有 1 个器官或组织的小血管阻塞的组织病理依据
- ④抗磷脂抗体(LAC 和/或 aCL)阳性的实验室依据^c

确诊 CAPS:符合 4 条;

CAPS 可能:①符合 4 条,除了累及组织、器官为 2 个以外;②符合 4 条,除了实验室检查 aPL 阳性 2 次间隔 < 6 周(患者短期内死亡)以外;③符合 1、2 和 4 条;④符合 1、3 和 4 条,3 中的时间 > 1 周,但在 1 月内。

注:a)临床血管阻塞的证据,影像学确认;肾脏累及定义为血肌酐水平增加 50% 以上,严重高血压(> 180/100 mmHg)和/或蛋白尿(> 500 mg/24h);b)组织病理学必须有血栓的证据,血管炎可共存;c)若患者之前没有诊断为 APS,实验室抗体阳性必须满足两次检测至少间隔 6 周

临床上遇到可疑 CAPS 患者要高度重视,首先针对性地治疗可疑诱因(如感染,坏疽,恶性肿瘤)。对于 aPL 抗体三阳性的所有患者需及时治疗感染,并且尽可能的避免抗凝治疗的中断以及对抗凝治疗的干扰。进一步全面评估目前疾病是否已严重威胁到患者生命,若是,则直接使用 CAPS 一线治疗:大剂量糖皮质激素,肝素和血浆置换或静脉注射免疫球蛋白的三联疗法,而不是单药治疗;若病情尚未严重到威胁生命,可使用大剂量糖皮质激素联合肝素治疗。治疗后进行疾病评估,若病情缓解可逐渐激素减量联合口服抗凝剂。若无缓解,可加用二线药物如环磷酰胺,美罗华,依库单抗或去纤肽,见图 1。笔者曾报道了 APS 上海队列中 14 例 CAPS 患者,其中 11 例均选用“抗凝药物 + 激素 + 静脉免疫球蛋白和/或血浆置换”的三联治疗,并根据原发病及合并肾功能损害情况加用免疫抑制剂,1 例使用“抗凝药物 + 激素”二联治疗,2 例单独使用抗凝药物的患者为急性期已过的转诊患者。抗凝药物首选低分子量肝素,急性期过后可调整低分子肝素为华法林联合或不联合阿司匹林和/或氯吡格雷。14 例患者中有 6 例在 1 周内相继出现心、肺、肾等多器官功能衰竭导致死亡,占 42.86%,均为确诊 CAPS 患者,死亡患者的治疗中 4 例选用“抗凝药物 + 激素 + 静脉免疫球蛋白”,1 例选用“抗凝药物 + 激素 + 静脉免疫球蛋白 + 1 种免疫抑制剂”,1 例选用“抗凝药物 + 激素 + 静脉免疫球蛋白 + 血浆置换 + 1 种

免疫抑制剂”。其余 8 例患者随访至今,最长随访时间 16 年,在充分抗凝治疗后病情稳定,没有出现复发。所以对于 CAPS 的尽早诊断,联合治疗是改善 CAPS 预后重要的策略。



图 1 CAPS 治疗流程图

结 语

APS 是一种复杂的多系统疾病。最近的病理生理研究表明许多非血栓形成途径可导致各种 APS 临床表现,所以一些抗凝以外的药物也提供了治疗 APS 的证据,比如利妥昔单抗,依库单抗,贝利木单抗,去纤肽和腺苷受体激动剂,辅酶 Q10 等^[27~33]。靶向 B 细胞和补体激活的药物已在临床

上用于治疗“非标准”APS 临床表现,如难治性血小板减少,APS 肾病和血栓性微血管病变的治疗和评估。当然在正式使用这些药物之前,我们需要更多高质量的临床研究来支撑。目前 APS 的治疗仍以抗凝为主,希望今后在对 APS 的发病机制进一步认识的基础上有更多的药物可以“靶向”治疗不同特点的疾病亚型。

参考文献

- Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, et al. The epidemiology of antiphospholipid syndrome: a population-based study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(9):1545-1552.
- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(11):1033-1044.
- Schreiber K, Sciascia S, De Groot PG, et al. Antiphospholipid syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1):1-20.
- de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(8):795-813.
- Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th international congress on antiphospholipid antibodies technical task force report on antiphospholipid syndrome clinical features [J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(5):401-414.
- Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry" [J]. *J Autoimmun*, 2009, 32(3-4):240-245.
- Barbhaiya M, Erkan D. Primary thrombosis prophylaxis in antiphospholipid antibody-positive patients: where do we stand [J]? *Curr Rheumatol Rep*, 2011, 13(1):59-69.
- Arnaud L, Conti F, Massaro L, et al. Primary thromboprophylaxis with low-dose aspirin and antiphospholipid antibodies: Pro's and Con's [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(11):1103-1108.
- Crowther M, Legault KJ, Garcia DA, et al. Prevention and treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome. In: *Antiphospholipid Syndrome*. ed; Springer. 2017; 223-233.
- Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo M, Pinto-Patarroyo G, et al. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection [J]. *Lupus*, 2016, 25(14):1520-1531.
- 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.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(10):1737-1740.
- Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals [J]. *Arthritis Rheum* 2007, 56(7):2382-2391.
- Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, et al. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the US Preventive Services Task Force [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(12):826-835.
- Li L, Geraghty OC, Mehta Z, et al. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study [J]. *Lancet*, 2017, 390(10093):490-499.
- van den Hoogen LL, Fritsch-Stork RD, Versnel MA, et al. Monocyte type I interferon signature in antiphospholipid syndrome is related to proinflammatory monocyte subsets, hydroxychloroquine and statin use [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(12):e81.
- Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(1):29-36.
- Kearon C, Ageno W, Cannegieter S, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(7):1480-1483.
- Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(12):1133-1138.
- Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS) [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(5):848-853.
- Jackson WG, Oromendia C, Unlu O, et al. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis on antithrombotic therapy [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(25):2320-2324.
- Cohen H, Efthymiou M, Gates C, et al. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid syndrome [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2018, 44(5):427-438.
- Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial [J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(9):e426-e436.
- Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome [J]. *Blood*, 2018, 132(13):1365-1371.
- Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial [J]. *Ann Intern Med*, 2019. Online ahead of print.
- Asherson R, Cervera R, De Groot P, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines [J]. *Lupus*, 2003, 12(7):530-534.
- Girardi G, Berman J, Redecha P, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(11):1644-1654.
- Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends [J]. *Auto Immun Rev*, 2014, 13(6):685-696.
- Erkan D, Vega J, Ramón G, et al. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(2):464-471.
- Eissner Gn, Multhoff G, Gerbitz A, et al. Fludarabine induces apoptosis, activation, and allogenicity in human endothelial and epithelial cells: protective effect of defibrotide [J]. *Blood*, 2002, 100(1):334-340.
- Zhou Q, Chu X, Ruan C. Defibrotide stimulates expression of thrombomodulin in human endothelial cells [J]. *Thromb Haemost*, 1994, 71(4):507-510.
- Bianchi G, Barone D, Lanzarotti E, et al. Defibrotide, a single-stranded polydeoxyribonucleotide acting as an adenosine receptor agonist [J]. *Eur J Pharmacol*, 1993, 238(2-3):327-334.
- Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Avila M, et al. Clinical applications of coenzyme Q10 [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2014, 19(4):619-633.