



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.11.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.11.001>

· 综述与讲座 ·

抗磷脂综合征的诊断及治疗进展

步金 刘宇宏

[摘要] 抗磷脂综合征 (APS) 是以血管血栓形成、病理妊娠等为主要临床表现,伴有持续中、高滴度抗磷脂抗体 (aPL) 阳性的获得性、系统性自身免疫性疾病。了解 APS 的发病机制、特异性分类标准和最佳治疗方案一直是临床医生和研究人员工作的重点。随着相关研究的不断深入,2023 年美国风湿病协会 (ACR)/欧洲抗风湿联盟 (EULAR) 有关 APS 新分类标准的推出显著提高了 APS 诊断特异性。但由于患者临床表现、潜在的血管风险因素和抗磷脂抗体检测方法存在显著的异质性,APS 诊断和最佳治疗仍面临挑战。本文对 APS 目前的诊断及治疗进展作一综述。

[关键词] 抗磷脂综合征; 血栓事件; 病理妊娠; 分类标准; 治疗

[中图分类号] R593.2

[文献标识码] A

抗磷脂综合征 (APS) 是一种以动脉、静脉或微血管血栓形成、妊娠期并发症、PLT 减少、心瓣膜病等为主要临床表现,伴有持续性抗磷脂抗体 (aPL) 阳性的复杂血栓性炎症性疾病。APS 通常分为原发性和继发性,后者多继发于系统性红斑狼疮 (SLE)。APS 的发病机制是由循环中的 aPL 与细胞表面磷脂和磷脂结合蛋白结合,激活内皮细胞、PLT 和 WBC,从而导致血管性血栓事件和产科并发症,并促进其他自身免疫和炎症并发症的发生^[1]。虽然 aPL 具有致病源性,但血栓形成只是偶尔发生,表明短暂的“二次打击”,如感染、炎症、手术、妊娠等触发因素在参与血栓形成过程中必不可少。APS 实际上并不少见,但由于患者的临床表现、潜在的血管风险因素和实验室 aPL 检测方法存在显著的异质性,APS 的诊断和治疗一直是困扰临床医生的一个棘手问题。加之缺乏随机对照试验的数据,尤其是对那些患有动脉疾病的患者,最佳治疗策略至今仍存在不确定性。此外,二次甚至三次打击的诱因仍是学者们不断探究的热点。近年随着相关研究不断深入拓展,对 APS 的病因、发病机制、临床表现、分类标准和诊治理念已发生显著改变。本文对 APS 目前的诊断及治疗进展作一综述,以期提高临床医师的认识与理解,从而实现早期诊断、早期干预,最终改善患者预后。

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (82301782); 湖北省自然科学基金资助项目 (2023AFB494)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院风湿免疫科

通讯作者:刘宇宏, E-mail: yuhonglz@163.com

一、APS 的流行病学特点

尽管 APS 最早是在 SLE 患者中被发现,且可影响 1/3 的 SLE 患者,随病程进展可导致多器官损伤,但单独出现 APS 的情况也同样常见。有研究显示,APS 的患病率为 40~50/10 万人,发病率约为每年 5 例/10 万人,男女比为 1:9,好发于中青年,但亦有 12.7% 的患者发病年龄 >50 岁^[2]。尽管通常认为儿童 APS 是一种罕见的情况,但其实际可能更为常见。一项包含 121 例儿童的研究显示,APS 的平均起病年龄为 10.7 岁^[3]。非血栓性 APS 的表现,如 PLT 减少和自身免疫性溶血性贫血,在儿科人群中可能更为常见^[4]。

二、APS 的临床表现

1. 血栓事件: APS 血管性血栓形成的临床表现取决于受累血管种类、部位及大小,可表现为单一或多血管受累。静脉血栓栓塞 (VTE) 在 APS 中更常见,最常见为下肢深静脉,亦可累及颅内静脉窦、视网膜、锁骨下、肝脏、肾脏以及上腔和下腔静脉等。APS 动脉血栓形成 (AT) 最常见于颅内动脉,亦可累及肾动脉、冠状动脉、肠系膜动脉等。此外,APS 患者还可能出现皮肤、眼睛、心脏、肺脏、肾脏和其他器官的微血管血栓。少数 APS 患者可同时或在短时间 (<1 周) 内出现多个 (≥3 个) 器官进行性血栓栓塞,累及肾脏、肝脏、心脏或脑部等重要脏器,并有组织病理学证实小血管内血栓形成,造成患者器官功能衰竭和死亡,称为灾难性 APS (CAPS)。一项 Meta 分析发现,狼疮抗凝物 (LAC) 阳性比抗心磷脂抗体 (aCL) 阳性有更大的血栓

栓塞风险^[5]；临床研究显示，aPL 三项阳性[即 LAC、aCL、 β_2 糖蛋白 I 抗体(a β_2 GP I)阳性]APS 患者显示出与血栓相关的高风险性，包括 10 年内血栓发生率为 44.2%，在未服用抗凝剂的亚组患者中，该风险是正常人群的 2 倍以上^[6]。此外，有研究报道，在合并初始 AT 的 APS 患者中，复发部位为动脉的占 90% 以上，而在合并初始 VTE 的 APS 患者中，复发部位为静脉的占 76%^[7]。这种对特定血管床的明显偏好是否归因于当前临床检测未能揭示的自身抗体特异性或是其他内在个体差异，值得进一步探索。

2. 病理妊娠：APS 导致的病理妊娠是少数可以预防 and 治疗的病因，恰当管理可有效改善妊娠结局。2023 年美国风湿病协会 (ACR)/欧洲抗风湿联盟 (EULAR) 提出了 APS 新分类标准^[8]，确定与 APS 相关的病理妊娠主要包括四种情况，具体内容见表 1。

2009 年发表的一项 Meta 分析结果发现，LAC 和 aCL 的存在与妊娠 > 10 周的胎儿死亡显著相关，但未发现足够的证据证明 a β_2 GP I 与妊娠发病率间存在显著联系^[9]；最近的系统综述和 Meta 分析也发现缺乏 a β_2 GP I 与胎儿死亡相关的证据，他们发现 LA 阳性与胎儿死亡密切相关^[10]。在已知患有 APS 的患者中，即使接受肝素和小剂量阿司匹林标准治疗，胎儿死亡的风险仍高达 10% ~ 12%。对于伴有严重症状的子痫前期或胎盘功能不全的 APS 患者，2011 年的一项 Meta 分析发现，LAC 和 aCL 的存在与子痫前期显著相关^[9]；2022 年的一项 Meta 分析显示，aCL 与胎儿生长受限有关，但与 LAC 阳性无关^[11]。此外，前瞻性观察研究发现，尽管进行了标准治疗，仍有 9% ~ 10% 的 APS

妊娠女性会发展为重度子痫前期。复发性早期流产 (妊娠 < 10 周) 是一种产科并发症，常会考虑 APS 可能，但对 aPL 的作用尚未明了。一项 Meta 分析结果发现，复发性早期流产患者中 LAC 阳性和 aCL 阳性率的范围很广，分别为 1.8% ~ 36.5% 和 2.0% ~ 88.1%^[12]；近期一项单中心回顾性队列研究和系统性分析得出结论，复发性早期流产患者的 aPL 发生率与普通人群相似^[13]。因而需要设计良好的研究方案以更准确地定义 aPL 与早期流产的相关性。

3. CAPS：是一种罕见的、可危及生命的疾病，其特征是少数 APS 患者可在短时间 (≤ 7 天) 内出现多次 (≥ 3 次) 血管栓塞，通常为高滴度、影响小血管，并有组织病理学证实小血管内血栓形成，在 12 周内持续存在 aPL 阳性，造成多器官功能衰竭和死亡风险^[14]。2023 年 ACR/EULAR APS 分类可能会有助于修订 CAPS 分类标准，从而更好地理解 APS 及其各种临床和生物学表型^[14]。幸运的是，CAPS 仅发生于一小部分 APS 患者中。有研究显示，CAPS 仅占已报告 APS 患者的 1%，其中 60% 为原发性 APS，30% 为继发性，鉴于在除 SLE 外的 APS 患者中 CAPS 极为罕见，继发性 CAPS 通常是指 SLE 相关 APS 患者中的 CAPS^[15]。在早期发表的系列研究中，CAPS 死亡率高达 50%^[16]。近年来尽管对 CAPS 发病机制有了更好的了解 (如 CAPS 患者血管性血友病因子和 p-选择素水平升高、补体活化等) 和更积极的治疗，但其死亡率仍高达 37%，其中 SLE 相关 CAPS 的死亡率接近 48%^[15]。可见目前 CAPS 的诊断和治疗仍面临挑战。值得注意的是，CAPS 是一种全身性血栓-炎症状态，须

表 1 2023 年 ACR/EULAR APS 分类标准

临床领域与标准		权重	临床领域与标准		权重
D1. 大血管 (VTE)	VTE 伴高危 VTE 特征	1	D2. 大血管 (AT)	AT 伴高危 CVD 特征	2
	VTE 不伴高危 VTE 特征	3		AT 不伴高危 CVD 特征	4
D3. 微血管	怀疑 ($\geq$ 以下一项)：网状青斑 (检查)；青斑样血管病变 (检查)；急性/慢性 aPL 肾病 (检查或实验室检查)；肺出血 (症状和影像学)	2	D4. 病理妊娠	≥ 3 次连续胚胎前 (妊娠 10 周内) 和 (或) 早期胎儿 (妊娠 10 周 ~ 妊娠 15 周 6 天) 死亡	1
	确定 ($\geq$ 以下一项)：青斑样血管病变 (病理)；急性/慢性 aPL 肾病 (病理)；肺出血 (支气管肺泡灌洗或病理)；心肌疾病 (影像学或病理)；肾上腺出血 (影像学或病理)	5		无重度先兆子痫或重度胎盘功能不全的胎儿 (妊娠 16 周 ~ 妊娠 33 周 6 天) 死亡	1
D5. 瓣膜病变	增厚	2	D6. 血液学	有 (无) 胎儿死亡的重度先兆子痫或重度胎盘功能不全 (妊娠 34 周 0 天内)	3
	赘生物	4		有 (无) 胎儿死亡的终于先兆子痫和重度胎盘功能不全 (妊娠 34 周 0 天)	4
实验室 (aPL) 领域和标准		权重	实验室 (aPL) 领域和标准		权重
D7. 基于凝血功能测定的 aPL 检测 (LAC)	LAC 阳性 (单次)	1	D8. aPL 固相检测 [aCL ELISA 和 (或) a β_2 GP I ELISA (持续)]	中度或高度阳性 (IgM) [aCL 和 (或) a β_2 GP I]	1
	LAC 阳性 (持续)	5		中度阳性 (IgG) [aCL 和 (或) a β_2 GPI]	4
				重度阳性 (IgG) (aCL 或 a β_2 GPI)	5
				重度阳性 (IgG) (aCL 和 a β_2 GPI)	7

注：若总临床标准分 ≥ 3 分且总实验室标准分 ≥ 3 分，则可归类为用于研究目的 APS

与诸如血栓性 PLT 减少性紫癜、溶血尿毒综合征、肝素诱导性 PLT 减少症等其他全身性血栓性疾病区分。虽然并非普遍存在,但通常可以识别出一些 CAPS 触发因素,如感染、肿瘤、手术或抗凝剂撤除等。此外,人们还注意到补体基因突变亦可能是潜在的风险因素。

4. 其他:APS 与多种自身免疫和炎症表现相关。因为不够特异,这些特征有时被称为“非标准”表现。2023 年 ACR/EULAR APS 分类标准中纳入了 2006 年的分类标准中未被提及,但在临床实践中常被认可的非标准表现,包括瓣膜增厚(20~40 岁:4 mm;≥40 岁:5 mm;任何年龄:>3 mm),粗糙、分叶、圆形团块状、无法解释的 PLT 减少症(最低值 $20 \sim 130 \times 10^9/L$)、与瓣膜破坏无关且可能与瓣膜功能障碍相关的瓣膜赘生物^[8]。

三、实验室检查

2023 年 ACR/EULAR APS 分类标准包括临床和实验室两个方面,如果临床标准≥3 分并且实验室标准≥3 分,则可归类为用于研究目的 APS^[8]。需要指出的是,aPL 三种抗体(LAC、aCL、aβ₂GP I)检测应同时进行,并在至少 12 周的最小间隔后重复 1 次。尽管在某些情况下,临床决策不必等待第二轮检测的结果(低阳性抗体最有可能在 12 周内消失)。

1. aCL:目前标准检测方法是 ELISA 法,持续中、高滴度的 aCL 与血栓形成、中晚期流产、子痫前期及胎盘功能不全相关或密切相关,但目前 IgM 型 aCL 临床重要性存在争议。

2. aβ₂GP I:中、高滴度的 aβ₂GP I 用于 APS 的诊断和分类,但 IgG 型比 IgM 型抗体具有更好的临床相关性。

3. LAC:LAC 与 aCL 相比具有更高的血栓风险,且与妊娠>10 周的流产密切相关。值得注意的是,LAC 的理想样本应从未接受抗凝治疗的患者中采集,因为接受华法林、肝素及新型口服抗凝剂(如利伐沙班)治疗的患者可能出现 LAC 检测结果假阳性;因此,对接受抗凝剂治疗患者的 LAC 检测结果,应谨慎解读。此外,LAC 检测在急性临床环境中也应谨慎解释,因为急性 C 反应蛋白水平升高亦会干扰检测结果。

总之,持续阳性的 LAC 是血栓风险和妊娠发病率最有效的单一预测因子;而 3 项抗体(aCL、aβ₂GP I、LA)检测结果均为中/高滴度阳性的患者发生血栓形成和产科并发症的风险最高^[17];孤立、间歇性阳性或低滴度的 aCL 和 aβ₂GP I 与较低的风险相关;IgG 抗体比 IgM 抗体与更高的血栓形成风险相关,IgM 阳性可能与妊娠期发病率有更强的相关性;与维生素 K 拮

抗剂相比,三项阳性患者在接受直接口服抗凝剂治疗时似乎更容易发生血栓事件。

4. 新型 aPL:随着新的生物标志物不断被研究发现,极大拓展了临床对 aPL 的认识。许多新型 aPL 已证实可存在于 APS 患者中,且这些新型 aPL 与患者血栓事件或病理妊娠等临床表现具有一定相关性,亦被称为标准外 aPL。目前已知的新型 aPL 主要包括抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原(PS/PT)复合物抗体、抗膜联蛋白抗体(主要为 A5)、抗波形蛋白抗体、抗蛋白 C/S 抗体、抗 β₂GP I 结构域 I 抗体和抗中性粒细胞胞外诱捕网抗体等。当临床高度疑诊 APS,但 LAC、aCL、aβ₂GP I 检测均为阴性时,可考虑检测新型 aPL 以协助诊断。但其临床意义仍有待长期、前瞻性研究及临床实践深入探讨并验证。

5. 与血栓事件和妊娠相关 aPL 的检测时机:由于 APS 抗体检测并非常规检测,患者通常在临床事件发生后不久才进行初步 aPL 检测,然后在至少 12 周后进行确认性检测,但有一些细微的差别仍应该分类讨论。在急性血栓栓塞事件发生时,急性期反应物如 C 反应蛋白、Ⅷ因子和纤维蛋白原水平可能显著增加,这会改变 LAC 检测结果,因此,一旦患者病情稳定,重复检测 LAC 尤为重要。此外,急性事件亦可触发短暂 aCL 的出现,特别是低效价 aCL。有报道称 aPL 水平在妊娠期间会波动,目前的国际血栓和止血学会指南建议妊娠期间获得的 aPL 结果应谨慎解释,并建议在产后予以确认或排除 aPL 阳性(虽然此类测试的最佳时机尚未确定)^[18]。

四、APS 的预防与治疗

APS 的治疗目的主要包括预防血栓形成、避免妊娠丢失及心血管风险管理。治疗应根据不同患者的不同临床表现、病情轻重及对治疗药物的反应等制定适当的个体化预防和治疗策略。除药物治疗外,其还应加强患者教育、提高患者依从性及患者生活方式调整。

1. 降低危险因素

(1)一级预防:在无症状人群中偶然发现 aPL 阳性并不少见,提示需考虑是否对该类人群进行预防性抗凝治疗。两项较早的人群研究发现,无症状 aPL 携带者与血栓形成风险增加无关^[19]。然而最近的数据显示,aPL 携带者血栓风险过高,特别是对于三项阳性 aPL 患者^[20]。在一项针对三项阳性 aPL 携带者的多中心前瞻性研究中,观察到每年首次血栓发生率为 5.3%,静脉和动脉发生的比例大致相等,10 年后累计血栓发生率为 37.1%^[20]。在随后的研究中,首次血栓性事件的发生率为每年 2.3%,与三项阳性 aPL 有更强的

相关性^[21]。有 Meta 分析结果发现,接受 LDA 治疗的 aPL 携带者,AT 发生率减少,但 VTE 发生率未见降低^[22];但亦有 Meta 分析显示,没有足够的证据证明使用抗凝剂或阿司匹林(单独或联用)对初级血栓预防有益或有害。

目前,关于首选预防性治疗的决定仍然是个性化的,并应考虑其他血栓性风险因素。英国血液学学会指南建议,除非是在风险增加时期(如术后),否则对于无症状的 aPL 携带者,即使他们有三项阳性 aPL,也不要使用抗凝或抗 PLT 初级治疗。而欧洲指南则建议对三项阳性 aPL 携带者提供 LDA 预防性治疗^[23]。此外,患者进行定期锻炼、健康饮食和戒烟等生活方式的改变、避免使用雌激素疗法、识别和处理心血管风险因素(如高血压、高脂血症和肥胖)亦非常重要。

(2) 二级预防

①VTE 的二级预防:使用维生素 K 拮抗剂(如华法林)抗凝通常被认为是 APS 合并 VTE 患者抗血栓治疗的主要方法。若服用维生素 K 拮抗剂的患者出现血栓事件,可以选择其他备选治疗方法,如添加阿司匹林、转换为低分子量肝素,或予以强化抗凝治疗[国际标准化比值(INR)目标值 >3.0]^[24]。值得注意的是,目前尚无一种抗凝剂可以完全预防 APS 患者血栓复发。之前的 2 项华法林试验分别报告了平均 2.7 年和 3.6 年随访期间,患者血栓复发的风险分别为 7% 和 8%^[25]。直接口服抗凝剂治疗可能不适用于任何血栓性 APS 患者的二级预防,即使是没有三项阳性 aPL 或既往 AT 事件史的低风险患者。在获得进一步的数据之前,目前的做法是对所有血栓性 APS 患者均使用华法林治疗,直接口服抗凝剂仅用于不能耐受华法林治疗或不希望服用华法林患者^[26]。

②AT 的二级预防:目前还不清楚 APS 患者的 AT 是否最好采用单独抗 PLT 治疗、单独抗凝治疗还是联合治疗。近期一项纳入了 13 项研究的 Meta 分析结果显示,与单独使用抗 PLT 治疗相比,使用抗 PLT 治疗加用华法林可显著降低血栓复发的风险,且出血发生率无显著差异,但该研究并未单独进行抗凝治疗和抗凝联合抗 PLT 治疗的疗效比较^[27]。关于华法林治疗的合适强度(INR 目标值设定为 2.5 或 3.5)也存在争议。虽然前瞻性随机对照试验得出的结论是,INR 目标值设定为 2.5(范围 2.0~3.0)对于预防 VTE 和 AT 均合适,但其研究中 AT 患者数量较少^[25]。目前常规的做法是将 APS 合并 AT 患者的 INR 目标值设定为 2.5,并在所有三项阳性患者中开始使用羟氯喹(HCQ)作为辅助治疗,前提是患者无相关禁忌症。如果患者在使用 HCQ 后仍出现血栓,则加强华法林治疗

或在治疗方案中增加抗 PLT 药物^[28]。

③免疫调节治疗的二级预防:由于 APS 是免疫介导的,临床对使用免疫调节剂如 HCQ、利妥昔单抗和维生素 D 作为标准抗凝的辅助治疗以降低血栓风险的认可度逐渐增加。HCQ 已经在炎性风湿病管理中使用了多年,其具有多向性效应,可抑制促炎细胞因子的释放,提高一氧化氮的可用性,防止 aPL 介导的膜联蛋白 A5 屏蔽层的破坏,并减少抗体产生和抗原呈递。在小鼠 APS 模型中,HCQ 被证实具有抗血栓作用;在 APS 患者中,HCQ 被证实可降低 aPL 滴度;华法林单用或与 HCQ 合用,在 6~36 个月的随访中,华法林组有 6 例患者发生血栓形成,HCQ 组无患者发生血栓形成^[29-31]。利妥昔单抗是一种抗 CD20 单克隆抗体,可耗竭 B 淋巴细胞。几项小型研究表明,利妥昔单抗可降低血栓复发率,改善 APS 的非标准临床表现,尤其是 PLT 减少症,并提高 CAPS 患者的生存率^[32]。然而,利妥昔单抗并不能降低 APS 患者的 aPL 滴度和 LA 活性。通常的做法是将利妥昔单抗用于对其他措施无效或伴有显著 PLT 减少患者的复发性血栓进行挽救性治疗^[33]。维生素 D 具有免疫调节功能,与多种自身免疫性疾病的发病机制有关。即使在没有明显危险因素的情况下,APS 患者的维生素 D 缺乏率也较高。临床研究结果显示,49.5% 的 APS 患者存在维生素 D 缺乏症,而健康对照组这一比例为 30.0%^[34]。体外研究结果表明,维生素 D 是 $\alpha\beta_2$ GP I 介导的内皮组织因子表达的有效抑制剂^[34]。考虑到补充维 D 风险很小,目前的做法是鼓励所有没有禁忌症(如高钙血症)的维生素 D 缺乏(血清水平 <50 nmol/L) APS 患者每天服用 800~1 000 IU 的维生素 D。

2. 心血管风险管理

包括戒烟、减肥、运动、血压和血糖控制在内的有助于降低心血管风险的措施对所有伴有或不伴血栓形成的 aPL 患者都很重要。他汀类药物可降低内皮功能障碍,增强动脉粥样硬化斑块的稳定性,减少炎症和氧化应激,也可降低冠心病患者的 aPL 滴度。最近一项对 184 例 APS 患者的回顾性队列研究发现,在标准治疗之外使用他汀类药物与较低的血栓复发风险相关,如果没有禁忌症,则建议所有 APS 患者均考虑使用他汀类药物^[35]。目前有关药物治疗是否对 aPL 相关心瓣膜病变有效尚不清楚,有研究报道联合免疫抑制和抗血栓治疗能使 76% 的瓣膜赘生物在数量和大小方面得到解决或改善,24% 的瓣膜赘生物保持不变或大小增加^[36]。

3. 复发性血栓治疗

即使进行了充分的抗凝治疗,复发性血栓也是

APS 患者面临的主要问题, aPL 三项阳性患者 10 年内复发的风险高达 30%。复发性血栓的处理主要是经验性的。对于那些在直接口服抗凝剂期间复发血栓的患者, 标准做法是将华法林的 INR 目标值改为 3.0 (2.5~3.5); 对于使用华法林的患者, 应采取措施确保 INR 在事件发生时具有治疗作用; 对于经华法林标准治疗 (INR 目标值设定为 2.5) 仍出现复发性血栓的患者, 可选方案包括华法林强化治疗至 INR 值为 3.5 (3.0~4.0), 初始治疗可辅以短时间低分子肝素, 直到达到所需 INR 目标值, 叠加抗 PLT 治疗或免疫调节治疗。对于那些在 INR [目标值设定为 3.5 (3.0~4.0)] 强化治疗后仍出现复发性血栓的患者, 可供选择的治疗方法有限。这些方法包括加用抗 PLT 药物, 或使用高强度低分子肝素替代华法林。免疫调节剂如利妥昔单抗、补体抑制剂和雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂也可能有效。

4. CAPS 治疗

(1) CAPS 的一线治疗: CAPS 的诊断和紧急治疗目前仍面临挑战。除识别和治疗任何潜在的触发因素 (如感染) 外, 通常用于 CAPS 患者的一线治疗是所谓的“三联疗法”, 包括治疗剂量的肝素 (通常是普通肝素)、大剂量皮质类固醇、血浆置换和 (或) 静脉注射免疫球蛋白, 其有利于提高患者生存率。利妥昔单抗有时被用作 CAPS 的辅助治疗。此外, 虽然补体抑制治疗可能会使具有补体介导的血栓性微血管病变特征的 CAPS 患者受益, 但目前的临床经验尚未发现这种治疗普遍有效^[37]。因此, 需要更多的研究来确定其最有可能受益的患者。

(2) 难治性 CAPS 的治疗: 鉴于补体参与了 APS 和 CAPS 的病理生理进程, 对那些常规治疗无反应的患者可试用依库珠单抗治疗; 考虑到其快速起效的特点, 有人建议依库珠单抗还可用于预防 CAPS (如在移植前使用)^[14]。西罗莫司可抑制与 APS 肾病相关血管病变的 mTOR 信号通路, 其在 CAPS 中已显示出有希望的疗效, 但目前仍缺乏足够的数据来支持其在临床上被推荐使用。其他治疗如去纤维蛋白多核苷酸, 因可调节肿瘤坏死因子 (TNF)- α 活性、抑制中性粒细胞外诱捕网形成, 亦可试用于难治性 CAPS 治疗^[6]。

(3) SLE 相关 CAPS 的治疗: 由于 SLE 患者的 CAPS 预后较差, 因此一线附加疗法可能是改善预后的治疗选择。对活动性 SLE 相关的难治性 CAPS 患者, 推荐使用环磷酰胺, 利妥昔单抗也是一个可能的选择。除上述 2 者外, HCQ 可降低 PLT 活化, 减少 aPL- β_2 GP I 复合物与膜磷脂的结合, 降低血栓和心血管风险。其他在 SLE 中已得到充分证明的治疗方式 (如贝

利尤单抗、针对 I 型干扰素受体亚基 1 的单克隆抗体及阿尼鲁单抗等) 也可在与 SLE 相关的 CAPS 中提供潜在的治疗选择。然而, 这些药物在 SLE 相关 CAPS 患者中的有效性和安全性从未得到评估。

5. 产科 APS 的治疗

产科 APS 治疗的目的是尽可能降低对母体 (如血栓形成和子痫前期) 和胎儿 (流产、宫内死亡和生长受限) 的不良影响。有血栓病史、既往晚期产科并发症、合并自身免疫性疾病和 aPL 三项阳性的女性面临较高的并发症风险。患有产科 APS 并反复发生早期妊娠丢失患者的标准治疗是用于预防子痫前期 (妊娠 12 周起) 的低剂量阿司匹林, 及在确定妊娠时开始使用预防性剂量低分子肝素^[38]。有研究报道, 对女性 APS 患者使用低剂量阿司匹林联合低分子肝素可提高活产率^[39]。需要指出的是, 尽管采用了标准治疗方案, 部分患有 APS 妊娠女性的预后仍不理想, 尤其是那些具有高危表型的妊娠女性。在一项针对 750 例患有 APS 妊娠女性进行的调查研究中发现, 尽管使用了低分子肝素联合低剂量阿司匹林进行治疗, 但三项阳性患者分娩成功率仅为 30%^[17]。遗憾的是, 目前仍缺乏证据为此类高风险患者的管理决策提供信息。

所有合并 APS 的妊娠都应被视为高风险, 因此应由具有 APS 专业知识的产科医生和风湿免疫科医生共同管理; APS 患者中子痫前期的发生率较高, 建议定期筛查高血压和蛋白尿, 在妊娠开始时预防性使用低分子肝素, 并在妊娠 12 周开始服用低剂量阿司匹林。由于存在血栓形成的风险, 除非存在出血高风险, 否则无论患者既往是否有产科 APS 史, 均应为 aPL 持续阳性的女性提供产后血栓预防, 直至产后 6 周。此外, 欧洲药品管理局有条件地推荐妊娠期 HCQ 治疗 (妊娠期间使用 HCQ 有很小的致畸性风险)^[40]。由于任何药物在妊娠前 6~12 周使用的致畸性最高, 因此在妊娠 12 周后开始使用 HCQ 是合理的。

五、总结与展望

总之, APS 是一种由识别细胞表面磷脂和磷脂结合蛋白的自身抗体驱动的血栓炎性自身免疫性疾病, 其结果是血栓事件、妊娠期发病率和其他自身免疫或炎症并发症的风险增加。其诊断和治疗复杂, 尚有许多未解之谜。现有的证据表明, 维生素 K 拮抗剂仍然是大多数血栓性 APS 患者最合适的治疗方法, 似乎优于直接口服抗凝剂; 目前尚不清楚低风险患者是否可以安全使用直接口服抗凝剂; 同样, AT 最佳治疗方案 (单用抗凝剂、抗凝剂加用抗 PLT、双重抗 PLT 治疗) 亦不明确; 产科 APS 首先应采用预防性低分子肝素和

低剂量阿司匹林进行治疗,但对于采用这种方案后仍出现复发性并发症的女性患者,尚不清楚如何治疗;越来越多的证据表明免疫调节剂可用于治疗血栓性 APS,但这一领域的临床试验数据仍较为缺乏^[41];最近的研究还发现了固有免疫系统中的其他潜在治疗靶点,包括补体系统和中性粒细胞外诱捕网^[41]。

生物医学和临床科学的最新进展为我们更深入地了解 APS 的成因创造了前所未有的研究机会,并最终通过个性化治疗来改善每个 APS 患者的治疗结局。在未来十年,引入个体化和多组学方法研究精细分型的患者群体将是至关重要的。除对细胞因子、代谢、微生物组学以及其他领域的研究外,剖析循环细胞和组织驻留细胞特征对确定下一代更安全、有效的治疗方法很可能也必不可少。

参 考 文 献

- [1] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21):2010-2021.
- [2] Tian J, Zhang D, Yao X, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: A comprehensive systematic analysis and modelling study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(3):351-356.
- [3] Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry[J]. *Pediatrics*, 2008, 122(5):e1100-e1107.
- [4] Madison JA, Gockman K, Hoy C, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical features and therapeutic interventions in a single center retrospective case series[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2022, 20(1):17.
- [5] Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al. Lupus antiphospholipids are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature[J]. *Blood*, 2003, 101(5):1827-1832.
- [6] Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(2):237-242.
- [7] Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(15):993-997.
- [8] Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(10):1687-1702.
- [9] Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, et al. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thromb Res*, 2011, 128(1):77-85.
- [10] Xu J, Chen D, Duan X, et al. The association between antiphospholipid antibodies and late fetal loss: A systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(12):1523-1533.
- [11] Xu J, Chen D, Tian Y, et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of fetal growth restriction: a systematic meta-analysis[J]. *Int J Clin Pract*, 2022, 2022:4308470.
- [12] Santos TDS, Ieque AL, de Carvalho HC, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Reprod Immunol*, 2017, 123:78-87.
- [13] Shehata H, Ali A, Silva-Edge M, et al. Thrombophilia screening in women with recurrent first trimester miscarriage: is it time to stop testing? — a cohort study and systematic review of the literature[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(7):e059519.
- [14] Jacobs L, Wauters N, Lablad Y, et al. Antibodies (Basel) [J]. Diagnosis and Management of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome and the Potential Impact of the 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria, 2024, 13(1):21.
- [15] Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, et al. CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(12):120-124.
- [16] Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome Clinical and laboratory features of 50 patients[J]. *Medicine*, 1998, 77(3):195-207.
- [17] 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-e12.
- [18] Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(11):2828-2839.
- [19] Girón-González JA, García del Río E, Rodríguez C, et al. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals[J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(8):1560-1567.
- [20] Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study[J]. *Blood*, 2011, 118(17):4714-4718.
- [21] Yelnik CM, Urbanski G, Drumez E, et al. Persistent triple antiphospholipid antibody positivity as a strong risk factor of first thrombosis, in a long-term follow-up study of patients without history of thrombosis or obstetrical morbidity[J]. *Lupus*, 2017, 26(2):163-169.
- [22] Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(3):281-291.
- [23] 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.
- [24] Cohen H, Isenberg DA. How I treat anticoagulant-refractory thrombotic antiphospholipid syndrome[J]. *Blood*, 2021, 137(3):299-309.
- [25] 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.
- [26] Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, et al. Direct oral anticoagulants vs vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndromes: meta-analysis of randomized trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(1):16-30.
- [27] Attachaipanich T, Aungusirirong A, Piriyakuntorn P, et al. Antithrombotic therapy in antiphospholipid syndrome with arterial thrombosis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10:1196800.
- [28] Arachchillage DRJ, Laffan M. What is the appropriate anticoagulation strategy for thrombotic antiphospholipid syndrome? [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(2):216-227.
- [29] Arachchillage DJ, Laffan M, Pericleous C. Hydroxychloroquine as an immunomodulatory and antithrombotic treatment in antiphospholipid syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2):1331.
- [30] Nuri E, Taraborelli M, Andreoli L, et al. Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome[J]. *Immunol Res*, 2017, 65(1):17-24.
- [31] Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(10):1927-1929.
- [32] Agmon-Levin N, Berman M, Harel L, et al. Rituximab for refractory manifestations of the antiphospholipid syndrome: a multicentre Israeli experience[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 39(5):1049-1055.
- [33] Sayar Z, Burke S, Mittal P, et al. The use of fondaparinux and rituximab for recurrent thrombotic events in antiphospholipid syndrome[J]. *Lupus*, 2022, 31(12):1485-1490.
- [34] Agmon-Levin N, Blank M, Zandman-Goddard G, et al. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(1):145-150.
- [35] Kwon OC, Park YB, Park MC. Effect of statins on the prevention of recurrent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(4):1548-1555.
- [36] Roldan CA, Sibbitt Jr WL, Greene ER. Libman-Sacks endocarditis and associated cerebrovascular disease: The role of medical therapy[J]. *PLoS One*, 2021, 6(2):e0247052.
- [37] López-Benjume B, Rodríguez-Pinto I, Amigo MC, et al. On behalf the CAPS Registry Project Group/Euroforum Forum on Antiphospholipid Antibodies. Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the "CAPS Registry" [J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(4):103055.
- [38] Branch DW. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2019, 2019(1):421-425.
- [39] Alalaf S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(3):641-647.
- [40] Russell MD, Dey M, Flint J, et al. British Society of Rheumatology guideline working group response to European Medicines Agency safety update on hydroxychloroquine[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(2):e37-e38.
- [41] Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management[J]. *BMJ*, 2023, 380:e069717.

(收稿日期:2024-10-20)

(本文编辑:李昊阳)