

# 2011 抗磷脂综合征诊断和治疗指南

中华医学会风湿病学分会

来源：中华风湿病学杂志 2011 年 6 月第 15 卷第 6 期

## 1 概述

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种非炎症性自身免疫病,临床上以动脉、静脉血栓形成,病态妊娠(妊娠早期流产和中晚期死胎)和血小板减少等症状为表现,血清中存在抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, aPL),上述症状可以单独或多个共同存在。

APS可分为原发性APS和继发性APS,继发性APS多见于系统性红斑狼疮(SLE)或类风湿关节炎(RA)等自身免疫病(悉尼标准建议不用原发性和继发性APS这一概念,但目前的文献多仍沿用此分类)。此外,还有一种罕见的恶性APS(catastrophic APS),表现为短期内进行性广泛血栓形成,造成多器官功能衰竭甚至死亡。原发性APS的病因目前尚不明确,可能与遗传、感染等因素有关。多见于年轻人。男女发病比率为1:9,女性中位年龄为30岁。

## 2 临床表现

2.1 动、静脉血栓形成：APS 血栓形成的临床表现取决于受累血管的种类、部位和大小，可以表现为单一或多个血管累及，见表 1。APS 的静脉血栓形成比动脉血栓形成多见。静脉血栓以下肢深静脉血栓最常见，此外还可见于肾脏、肝脏和视网膜。动脉血栓多见于脑部及上肢，还可累及肾脏、肠系膜及冠状动脉等部位。肢体静脉血栓形成可致局部水肿，肢体动脉血栓会引起缺血性坏疽，年轻人发生脑卒中或心肌梗死应排除原发性 APS 可能。

表 1 APS 血栓的临床表现

累及血管		临床表现	
静脉	肢体	深静脉血栓	
	脑	中枢静脉窦血栓	
	肝脏	小静脉	肝肿大;转氨酶升高
		大静脉	Budd-Chiari 综合征
	肾脏	肾静脉血栓	
	肾上腺	中央静脉血栓;出血、梗死,艾迪生病	
	肺		肺血管栓塞;毛细血管炎;肺出血;
			肺动脉高压
		大静脉	上/下腔静脉综合征
	皮肤	网状青斑;皮下结节	
	眼	视网膜静脉血栓	
	动脉	肢体	缺血性坏死
		脑	大血管
小血管			急性缺血性脑病;多发性脑梗死性痴呆
心脏		大血管	心肌梗死;静脉搭桥后再狭窄
		小血管	急性 循环衰竭;心脏停搏
		慢性	心肌肥厚;心律失常;心动过缓
肾脏		大血管	肾动脉血栓;肾梗死
		小血管	肾血栓性微血管病
肝脏		肝梗死	
主动脉		主动脉弓	主动脉弓综合征
		腹主动脉	附壁血栓
皮肤		指端坏疽	
眼		视网膜动脉和小动脉血栓	

2. 2 产科表现：胎盘血管的血栓导致胎盘功能不全，可引起习惯性流产、胎儿宫内窘迫、宫内发育迟滞或死胎。典型的 APS 流产常发生于妊娠 10 周以后，但亦可发生得更早，这与抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibody, aCL) 的滴度无关。APS 孕妇可发生严重的并发症，早期可发生先兆子痫，亦可伴有溶血、肝酶升高及血小板减少，即 HELLP 综合征。

2. 3 血小板减少：是 APS 的另一重要表现。

2. 4 APS 相关的肾病：主要表现为肾动脉血栓 / 狭窄、肾脏缺血坏死、肾性高血压、肾静脉的血栓、微血管的闭塞性肾病和相关的终末期肾病统称为 APS 相关的肾病。

2. 5 其他：80% 的患者有网状青斑，心脏瓣膜病变是晚期出现的临床表现，严重者需要做瓣膜置换术。此外，APS 相关的神经精神症状包括偏头痛、舞蹈病、癫痫、吉兰-巴雷综合征、一过性球麻痹等，缺血性骨坏死极少见。

### 3 实验室检查

#### 3. 1 aPL 的血清学检查

3. 1. 1 狼疮抗凝物(LA): LA 是一种 IgG / IgM 型免疫球蛋白。作用于凝血酶原复合物(Xa、Va、Ca<sup>2+</sup>及磷脂)以及 Tenase 复合体(因子 IXa、Via、Ca<sup>2+</sup>及磷脂),在体外能延长磷脂依赖的凝血试验的时间。因此检测 LA 是一种功能试验,有凝血酶原时间(PT)、激活的部分凝血活酶时间(APTT)、白陶土凝集时间(KCT)和蛇毒试验,其中以 KCT 和蛇毒试验较敏感。

3. 1. 2 aCL: 目前标准化的检测方法是以前磷脂为抗原的间接酶联免疫吸附试验(ELISA)法,国际上对 IgG 和 IgM 型的 aCL 的检测结果的表述单位为 GPL(1ug/ml 纯化的 IgG 型 aCL 的结合抗原活性)和 MPL(1ug/ml 纯化的 IgM 型 aCL 的结合抗原活性)。

3. 1. 3 抗  $\beta$  2-糖蛋白 1( $\beta$  2-GPI)抗体: 用纯化的  $\beta$  2-GPI 为抗原的 ELISA 法检测抗  $\beta$  2-GPI 抗

体，该抗体与血栓的相关性比 aCL 强，假阳性低，对诊断原发性 APS 的敏感性与 aCL 相近。

3. 1. 4 其他：如血、尿常规，红细胞沉降率 (ESR)，肾功能等常规检查，此外检查抗核抗体、抗可溶性核抗原 (ENA) 抗体和其他自身抗体以排除其他结缔组织病。

### 3. 2 其他检查

3. 2. 1 超声检查：血管多普勒超声有助于外周动、静脉血栓的诊断；M 型超声、切面超声则有助于心瓣膜结构和赘生物的检测；B 超还可监测妊娠中、晚期胎盘功能和胎儿状况。

3. 2. 2 影像学检查：影像学检查对血栓评估最有意义，动静脉血管造影可显示阻塞部位，磁共振成像 (MRI) 有助于明确血栓大小和梗死灶范围。

3. 2. 3 组织活检：皮肤、胎盘和其他组织活检表现为血管内栓塞形成，一般无淋巴细胞或白细胞浸润，同样肾活检也表现为肾小球和小动脉的微血栓形成。

## 4 诊断要点

原发性 APS 的诊断主要依靠临床表现和实验室检查,还必须排除其他自身免疫病和感染、肿瘤等疾病引起的血栓。至今国际上无统一的诊断标准。

4. 1 分类标准: 目前诊断 APS 最常用的分类标准,见表 2,抗 $\beta$  2-GPI 抗体已被列入 2006 年悉尼标准。悉尼 APS 分类标准为了提高诊断特异性,对血栓和病态妊娠的临床表现进行了定义:血管栓塞需影像学的依据,如为小血管的栓塞,组织学还必须证实血管壁附有血栓,但没有显著炎症反应;对于病态妊娠有了明确的定义,同时要排除母亲解剖,激素异常及双亲染色体异常。

表 2 2006 年悉尼国际 APS 会议修订的分类标准

诊断 APS 必须具备下列至少 1 项临床标准和 1 项实验室标准*	
<b>临床标准</b>	
1 血管栓塞 <sup>†</sup>	任何器官或组织发生 1 次以上的‘动脉、静脉或小血管血栓’,血栓必须被客观的影像学或组织学证实。组织学还必须证实血管壁附有血栓,但没有显著炎症反应
2 病态妊娠	①发生 1 次以上的在 10 周或 10 周以上不可解释的形态学正常的死胎,正常形态学的依据必须被超声或被直接检查所证实,或②在妊娠 34 周之前因严重的子痫或先兆子痫或严重的胎盘功能不全‘所致 1 次以上的形态学正常的新生儿早产,或③在妊娠 10 周以前发生 3 次以上的不可解释的自发性流产,必须排除母亲解剖、激素异常及双亲染色体异常
<b>实验室标准<sup>†</sup></b>	
1 血浆中出现 LA,至少发现 2 次,每次间隔至少 12 周	
2 用标准 ELISA 在血清中检测到中~高滴度的 IgG/IgM 类 aCL 抗体 (IgG 型 aCL >40 GPL; IgM 型 aCL >40 MPL; 或滴度 >99 的百分位数);至少 2 次,间隔至少 12 周	
3 用标准 ELISA 在血清中检测到 IgG/IgM 型抗 $\beta$ 2-CPI 抗体,至少 2 次,间隔至少 12 周(滴度 >99 的百分位数)	



注：<sup>a</sup>APS 的诊断应避免临床表现和 aPL 阳性之间的间隔<12 周或>5 年。<sup>b</sup>当共存遗传性或获得性引起血栓的因素时也能诊断 APS，但应注明 (A) 存在；(B) 不存在其他引起血栓的因素。危险因素包括：年龄(男性>55 岁，女性>65 岁)；存在已知的心血管危险因素(如高血压、糖尿病、低密度脂蛋白升高、高密度脂蛋白降低、胆固醇降低、吸烟、心血管病早发的家族史、体质量指数 $\geq 30\text{kg} / \text{m}^2$ 、微量蛋白尿、肾小球滤过率<60ml / min)、遗传性血栓倾向、口服避孕药、肾病，恶性肿瘤、卧床和外科手术。因此，符合 APS 分类标准的患者应该按照血栓发生的原因分层。<sup>c</sup>过去发生的血栓可以认为是 1 项临床标准，但血栓必须是经过确切的诊断方法证实的，而且没有其他导致血栓的病因。<sup>d</sup>浅表静脉血栓不包括在临床标准中。<sup>e</sup>通常可普遍接受的胎蕊功能不全包括以下 4 个方面：①异常或不稳定的胎儿监护试验。如：非应激试验阴性提示有胎儿低氧血症；②异常的多普勒流量速度波形分析提示胎儿低氧血症，如：脐动脉舒张末期无血流状态；③羊水过少，如：羊水指数 $\leq 5\text{cm}$ ；④出生体质量在同胎龄儿平均体质量的第 10 个百分位数以下。<sup>f</sup>强烈推荐研究者对 APs 患者进行分型：I，1 项以上(任意组合)实验室指标阳性；IIa，仅 LA 阳性；IIb，仅 aCL 阳性；IIc，仅抗  $\beta_2$ -GPI 抗

体阳性。

4. 2 鉴别诊断：单从临床表现或实验室检查很难确诊原发性 APS。一个有中高滴度 aCL 或 LA 阳性的患者，并有以下情况应考虑 APS 可能：①无法解释的动脉或静脉血栓；②发生在不常见部位的血栓（如肾或肾上腺）；③年轻人发生的血栓；④反复发生的血栓；⑤反复发作的血小板减少；⑥发生在妊娠中晚期的流产。静脉血栓需与蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶 III 缺陷症、血栓性血小板减少性紫癜、纤溶异常、肾病综合征、阵发性夜间血红蛋白尿、白塞病及与口服避孕药相关的血栓等疾病相鉴别。

需要注意的是 aPL 的出现并不一定发生血栓，约 12% 的健康人中可以出现 IgG 或 IgM 类 aCL 抗体阳性。梅毒和艾滋病、Lyme 病、传染性单核细胞增多症、结核等疾病分别有 93%、39%、20%、20% 的 aPL 阳性率。一些药物如酚噻嗪、普鲁卡因酰胺、氯丙嗪、胍苯达嗪、苯妥英钠、奎宁、普萘洛尔和口服避孕药也可以诱导出 aPL；另外，有一

些恶性肿瘤如黑色素瘤、肾母细胞癌、肺癌、淋巴瘤和白血病等亦可出现 aCL 或抗  $\beta_2$ -GPI 抗体阳性。

## 5 治疗方案及原则

### 5.1 一般原则

对原发性 APS 的治疗主要是对症处理、防止血栓和流产再发生。一般不需用激素或免疫抑制剂治疗，除非对于继发性 APS。如继发于 SLE 或伴有严重血小板减少 ( $<50 \times 10^9/L$ ) 或溶血性贫血等特殊情况。抗凝治疗主要应用于 aPL 阳性伴有血栓患者。或抗体阳性又有反复流产史的孕妇。对无症状的抗体阳性患者不宜进行抗凝治疗，见表 3。常用抗凝药物用法如下。

表 3 APS 伴中-高滴度 aPL 患者的治疗方案

临床情况	治疗
无症状	不治疗, 或阿司匹林 75 mg/d
可疑血栓	阿司匹林 75 mg/d
反复静脉血栓	华法令, 国际标准比率 (INR) 2.0-3.0, 无限期
动脉血栓	INR 3.0, 无限期
初次妊娠	不治疗, 或阿司匹林 75 mg/d
单次流产, <10 周	不治疗, 或阿司匹林 75 mg/d
反复流产, 或 10 周以后流产, 无血栓	妊娠全过程及产后 6-12 周小剂量肝素 (5000 U, 每日 2 次)
反复流产, 或 10 周以后流产, 血栓形成	妊娠全过程肝素治疗, 产后用华法令
网状青斑	不治疗, 或阿司匹林 75 mg/d
血小板 $>50 \times 10^9/L$	不治疗
血小板 $<50 \times 10^9/L$	泼尼松 1-2 mg/kg

注: 参考 Lockshin MD. Antiphospholipid syndrome (Kelley 风湿病学第 8 版)

5. 1. 1 肝素及低分子量肝素(LMWH)：肝素是未分层的混合物，相对分子质量在 3000~57000，LMWH 是指用化学和酶学方法将肝素裂解并提纯的一组相对分子质量在 4000~6000 的葡胺糖。LMWH 与肝素相比有以下特点：①半衰期长，肝素为 1h(0.4~2.5 h)，而 LMWH 是它的 2 倍；②抗血栓的作用强，而抗凝作用弱；③对血小板作用小；④不易引起骨质疏松。

近年来肝素用量趋小剂量化，成人每日用量 <15000U。临床上静脉或皮下注射使用。LMWH 可以皮下注射。剂量为 2500~3000 U。一般每日 1 次；剂量较大时亦可 1 次 / 12 h。

监测肝素治疗的实验室指标，通常用 APTT，使肝素剂量控制在健康对照的 1.5—2.0 倍为宜。肝素过量引起出血，可以用鱼精蛋白中和，1mg 鱼精蛋白可中和 100U 肝素，鱼精蛋白宜缓慢滴注。

5. 1. 2 华法令：华法令的抗凝机制是抑制维生素 K 依赖的凝血因子的合成，因此由华法令过量

引起的出血。可以用维生素 K 拮抗治疗。本药有致畸作用，孕妇禁忌。本药半衰期是 33 h，一般要服 12-24 h 才能起作用，要从小剂量逐渐增加，初期给 2.5-5mg / d，维持量因人而异，一般<7.5-10 mg/d，平均 4-6mg / d。

华法令用 PT 监测，用国际标准比率 (INR) 评估。INR=患者 PT/标准 PT，如 INR>3.0 出血风险加大，INR>5 出血风险极大。

5. 1. 3 抗血小板药物：抗血小板药物能抑制血小板的黏附、聚集和释放功能。防止和抑制血栓形成。可以选用：①阿司匹林抑制血栓素 (TXA<sub>2</sub>) 的产生，用法 50-300mg/d，或磺吡酮 0.2g，每日 3 次；②双嘧达莫抑制 Ca<sup>2+</sup> 活性，增高血小板内 cAMP 的浓度，可与阿司匹林合用，用法 25~50mg，每日 3 次；③噻氯匹定通过 ADP 受体抑制血小板和纤维蛋白原连接，用法 0.25 g，每日 1~2 次。④氯吡格雷可以抗血栓形成和纤维溶解，与阿司匹林、肝素、非载体解热镇痛药和华法令等药物同时使用

存在协同，需谨慎。剂量 75mg/d，每日 1 次。

5. 1. 4 羟氯喹：可以减少 aPL 的生成，有抗血小板聚集作用，近期有研究提示它可以保护患者不发生血栓。不良反应有头晕、肝功能损害、心脏传导系统抑制、眼底药物沉着等，但不良反应比氯喹轻，发生率低。用法 0.2-0.4g / d。

### 5. 2 急性期治疗

急性期血栓可行取栓术，静脉血栓在 72h 内手术，动脉血栓在 8-12h 内行取栓术或血管旁路术。有手术禁忌者可以溶栓，国内常用的药物有尿激酶、链激酶，溶栓后用肝素或华法令抗凝治疗。但是临床经验提示溶栓药物对 APS 无助，因为很快能发生再栓塞。

### 5. 3 慢性期治疗

在慢性期以口服抗凝治疗为主，长期抗凝治疗会降低血栓的复发率，但亦会增加出血机会，应特别注意。抗凝治疗应监测 INR，对动脉血栓应控制在 2.5~3.0，静脉血栓则宜在 2.0~3.0。一般认为

经良好抗凝治疗仍有血栓发生的患者，可加用羟氯喹。

#### 5. 4 妊娠期治疗

APS 孕妇应按以下情况处理：①既往无流产史，或妊娠前 10 周发生的流产，通常以小剂量阿司匹林治疗；②既往有妊娠 10 周后流产病史，在确认妊娠后，皮下注射肝素 5000U，每天 2 次，直至分娩前停用；③既往有血栓史，在妊娠前就开始用肝素或 LMWH 抗凝治疗，在妊娠期不用华法令；④产后治疗，由于产后 3 个月内发生血栓的风险极大，故产后应该继续抗凝治疗 6-12 周；如果可能，在产后 2-3 周内可以把肝素改为华法令。

#### 5. 5 血小板减少的治疗

对血小板  $>50 \times 10^9$  的轻度血小板减少而不合并血栓的患者，可以观察；对有血栓而血小板  $<100 \times 10^9 / L$  患者要谨慎抗凝治疗；血小板  $<5 \times 10^9 / L$  禁止抗凝，可以用泼尼松  $1-2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，大剂量静脉丙种球蛋白注射， $400\text{m}/\text{kg}$ ，待血小板上升后

抗凝治疗。

### 5. 6 恶性 APS

本综合征常是骤然起病。原因可能与停用抗凝治疗、感染和疾病活动所诱发。一般主张抗凝并同时使用较大剂量激素，必要时联合血浆置换、免疫吸附和静脉注射免疫球蛋白。其他治疗如抗 CD20 抗体也可以使用。