

抗磷脂综合征诊断和治疗指南

中华医学会风湿病学分会

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。

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

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	脑卒中;短暂性脑缺血发作;Sneddon 综合征
	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	肾血管性微血管病
	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

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、Ca²⁺及磷脂)以及 Tenase 复合物(因子IXa、VIIIa、Ca²⁺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心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(1 μg/ml 纯化的 IgG 型 aCL 的结合抗原活性)和 MPL(1 μg/ml 纯化的 IgM 型 aCL 的

结合抗原活性)。

3.1.3 抗 β_2 -糖蛋白 1 (β_2 -GP1) 抗体: 用纯化的 β_2 -GP1 为抗原的 ELISA 法检测抗 β_2 -GP1 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

β_2 -GP1 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。

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。动脉血栓需与高脂血症、糖尿病血管病变、血栓闭塞性脉管炎、血管炎、高血压等疾病相鉴别。

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

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 ^a	
临床标准	
1 血管栓塞 ^b	
任何器官或组织发生 1 次以上 ^c 的动脉、静脉或小血管血栓 ^d , 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 ^e 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	
实验室标准^f	
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 β_2 -GP1 抗体, 至少 2 次, 间隔至少 12 周 (滴度 >99 的百分位数)	

注: ^aAPS 的诊断应避免临床表现和 aPL 阳性之间的间隔 <12 周或 >5 年。 ^b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、体质指数 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 、微量白蛋白尿、肾小球滤过率 <60 ml/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。 ^c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。 ^d浅表静脉血栓不包括在临床标准中。 ^e通常可普遍接受的胎盘功能不全包括以下 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。 ^f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; II a, 仅 LA 阳性; II b, 仅 aCL 阳性; II c, 仅抗 β_2 -GP1 抗体阳性

$\beta 2$ -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。

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 3000~57 000。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 1 h(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。

近年来肝素用量趋向小剂量化,成人每日用量 $<15\ 000\ U$,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,1 mg 鱼精蛋白可中和 100 U 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 2.5~5 mg/d,维持量因人而异,一般 $<7.5\sim 10\ mg/d$,平均 4~6 mg/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,当 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(TXA₂)的产生,用法 50~300 mg/d,或磺吡酮 0.2 g,每日 3 次;②双嘧达莫抑制 Ca²⁺活性,增高血小板内 cAMP 的浓度,可与阿司匹林合用,用法 25~50 mg,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、非甾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 75 mg/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,发生率较低。用法 0.2~0.4 g/d。

5.2 急性期治疗

急性期血栓可行取栓术,静脉血栓在 72 h 内手术,动脉血栓在 8~12 h 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 5000 U,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

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)

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;对血栓而血小板 $<100\times 10^9/L$ 患者要谨慎抗凝治疗;血小板 $<50\times 10^9/L$ 禁止抗凝,可以用泼尼松 $1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,大剂量静脉丙种球蛋白注射,400 mg/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。

(收稿日期:2011-03-08)

(本文编辑:臧长海)

原发性痛风诊断和治疗指南

中华医学会风湿病学会

1 概述

痛风(gout)是一种单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)沉积所致的晶体相关性关节病,与嘌呤代谢紊乱及(或)尿酸排泄减少所致的高尿酸血症直接相关,属于代谢性风湿病范畴。痛风特指急性特征性关节炎和慢性痛风石疾病,可并发肾脏病变,重者可出现关节破坏、肾功能受损,也常伴发代谢综合征的其他组,如腹型肥胖、高脂血症、高血压、2 型糖尿病以及心血管疾病。

原发性痛风由遗传因素和环境因素共同致病,具有一定的家族易感性,但除 1% 左右由先天性嘌呤代谢酶缺陷引起外,绝大多数病因未明。继发性痛风发生在其他疾病(如肾脏病、血液病等)过程中,或由服用某些药物、肿瘤放射治疗、化学治疗等多种原因引起。本章主要介绍原发性痛风。

痛风见于世界各地、各民族,患病率有所差异,在我国的患病率约为 0.15%~0.67%,较以前有明显升高。

2 临床表现

95% 的痛风发生于男性,起病一般在 40 岁以后,且患病率随年龄而增加,但近年来有年轻化趋势;女性患者大多出现在绝经期以后。痛风的自然病程可分为急性发作期、间歇发作期、慢性痛风石病变期。

2.1 症状和体征

2.1.1 急性发作期

发作前可无先兆,典型发作者常于深夜被关节痛惊醒,疼痛进行性加剧,在 12 h 左右达到高峰,呈撕裂样、刀割样或咬噬样,难以忍受。受累关节红肿灼热,皮肤紧绷,触痛明显,功能受限。多于数天或 2 周内自行缓解,恢复正常。首次发作多侵犯单关节,50% 以上发生在第一跖趾关节,在以后的病程中,90% 患者累及该部位。足背、足跟、踝、膝等关节也可受累。部分患者可有发热、寒战、头痛、心悸、恶心等全身症状,可伴有白细胞升高、红细胞沉降率(ESR)增快。

2.1.2 间歇发作期

急性关节炎缓解后一般无明显后遗症状,有时仅有患部

皮肤色素沉着、脱屑、刺痒等。多数患者在初次发作后 1~2 年内复发,随着病情的进展,发作次数逐渐增多,症状持续时间延长,无症状间歇期缩短,甚至症状不能完全缓解,且受累关节逐渐增多,从下肢向上肢、从远端小关节向大关节发展,出现指、腕、肘等关节受累,少数患者可影响到肩、髋、髌髻、胸锁或脊柱关节,也可累及关节周围滑囊、肌腱、腱鞘等部位,症状和体征渐趋不典型。

2.1.3 慢性痛风石病变期

皮下痛风石和慢性痛风石性关节炎是长期显著的高尿酸血症未获满意控制,体内尿酸池明显扩大,大量 MSU 晶体沉积于皮下、关节滑膜、软骨、骨质及关节周围软组织的结果。皮下痛风石发生的典型部位是耳廓,也常见于反复发作的关节周围,以及鹰嘴、跟腱、髌骨滑囊等处。外观为皮下隆起的大小不一的黄白色赘生物,皮肤表面菲薄,破溃后排出白色粉状或糊状物,经久不愈。皮下痛风石常与慢性痛风石性关节炎并存。关节内大量沉积的痛风石可造成关节骨质破坏、关节周围组织纤维化、继发退行性改变等。临床表现为持续关节肿痛、压痛、畸形、功能障碍。慢性期症状相对缓和,但也可有急性发作。

2.1.4 肾脏病变

2.1.4.1 慢性尿酸盐肾病:微小的尿酸盐晶体沉积于肾间质,特别是肾髓质部乳头处,导致慢性肾小管-间质性肾炎,引起肾小管萎缩变形、间质纤维化,严重者可引起肾小球缺血性硬化。临床表现为尿浓缩功能下降,出现夜尿增多、低比重尿、小分子蛋白尿、白细胞尿、轻度血尿及管型等。晚期可致肾小球滤过功能下降,出现肾功能不全及高血压、水肿、贫血等。

2.1.4.2 尿酸性尿路结石:尿中尿酸浓度增加呈过饱和状态,在泌尿系统沉积并形成结石,在痛风患者中的发生率在 20% 以上,且可能出现在痛风关节炎发生之前。结石较小者呈砂砾状随尿排出,可无明显症状;较大者可阻塞尿路,引起肾绞痛、血尿、排尿困难、泌尿系感染、肾盂扩张、积水等。

2.1.4.3 急性尿酸性肾病:血及尿中尿酸水平急骤升高,大量尿酸结晶沉积于肾小管、集合管等处,造成急性尿路梗阻。临

抗磷脂综合征诊断和治疗指南

作者: [中华医学会风湿病学分会](#)
作者单位:
刊名: [中华风湿病学杂志](#) 
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY](#)
年, 卷(期): 2011, 15 (6)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhfsbx98201106012.aspx

医脉通
www.medlive.cn