

# 动静脉血栓伴抗磷脂综合征初始抗栓治疗失败原因分析与抗栓路径建立<sup>△</sup>

管 玉\*,沈 珠,朱 珠<sup>#</sup>(苏州大学附属第二医院药学部,江苏苏州 215004)

中图分类号 R969.3;R973+.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)20-2582-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.20.17



**摘要 目的** 探讨动静脉血栓伴抗磷脂综合征(APS)患者初始抗栓治疗失败的可能原因,并建立抗栓路径,为优化临床治疗提供参考。**方法** 回顾性分析3例动静脉血栓伴APS患者的临床资料,结合其实验室检查、影像学结果及治疗过程,总结初始抗栓治疗失败的关键因素;通过文献回顾,建立动静脉血栓伴APS的抗栓路径。**结果与结论** 3例患者初始抗栓治疗失败的原因包括:将直接口服抗凝药作为抗栓首选药物、阿司匹林等抗血小板药物单用、将标准抗栓方案用于合并系统性红斑狼疮等免疫性疾病的难治性APS患者。所建抗栓路径的应对策略包括:对于静脉血栓栓塞事件,以血栓二级预防为核心,以华法林为首选;对于动脉血栓栓塞事件,单用抗血小板药物效果有限,应联合维生素K拮抗剂抗凝;对于合并血管危险因素但无高出血风险者,倾向于华法林联合抗血小板药物;对于难治性APS,应采用“优化华法林方案-使用治疗剂量的低分子肝素-无效或合并肝素诱导的血小板减少症时换用磺达肝癸钠”的阶梯式治疗方案。

**关键词** 动静脉血栓;抗磷脂综合征;抗栓;初始治疗失败;路径

## Analysis of causes for initial antithrombotic therapy failure and the establishment of an antithrombotic pathway in arterial and venous thrombosis complicated with antiphospholipid syndrome

GUAN Yu, SHEN Zhu, ZHU Zhu (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215004, China)

**ABSTRACT OBJECTIVE** To investigate the potential causes of initial antithrombotic therapy failure and establish an antithrombotic pathway in arterial and venous thrombosis complicated with antiphospholipid syndrome (APS), aiming to optimize clinical treatment. **METHODS** A retrospective analysis was conducted on three patients with arterial and venous thrombosis accompanied by APS; by integrating clinical data, laboratory tests, imaging findings, and treatment processes, key factors contributing to initial antithrombotic therapy failures were summarized. The antithrombotic pathway in arterial and venous thrombosis complicated with APS was established through a review of relevant literature. **RESULTS & CONCLUSIONS** The causes of initial antithrombotic treatment failure in 3 patients included selecting direct oral anticoagulants as the first choice for antithrombotic therapy, using antiplatelet drugs such as aspirin alone, and applying standard antithrombotic regimens to patients with refractory APS complicated by immune diseases like systemic lupus erythematosus. The coping strategies in the established antithrombotic pathway are as follows: for venous thromboembolic events, secondary prevention of thrombosis is the core and warfarin is the first choice; for arterial thromboembolic events, single use of antiplatelet drugs has limited efficacy and vitamin K antagonists should be used in combination for anticoagulation; for patients with combined vascular risk factors but without high bleeding risk, warfarin combined with antiplatelet drugs is preferred; for refractory APS, a stepped treatment regimen should be adopted, which involves first optimizing warfarin, then switching to therapeutic-dose low-molecular-weight heparin, and switching to fondaparinux if the treatment is ineffective or the patient is complicated by heparin-induced thrombocytopenia.

**KEYWORDS** arterial and venous thrombosis; antiphospholipid syndrome; antithrombosis; initial treatment failure; pathway

<sup>△</sup>基金项目 苏州市药学会-江苏恒瑞医药临床药学科研基金研究项目(No.Syhky202309, No.Syhky202404)

\*第一作者 主管药师,硕士。研究方向:免疫临床药学。电话:0512-67783646。E-mail:guanyu0513@126.com

#通信作者 副主任药师,硕士。研究方向:抗凝临床药学。电话:0512-67783646。E-mail:wwdz\_@126.com

不明原因血栓是指在没有明确诱因(如手术、创伤、长期卧床等)的情况下发生的血栓事件。临床实践表明,部分不明原因血栓患者的抗栓治疗效果不佳,甚至出现初始治疗失败的情况<sup>[1]</sup>。研究指出,在不明原因静脉血栓患者中,抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody,

aPL)的检出率约为25%,提示抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome,APS)可能是引起不明原因血栓形成的重要因素<sup>[2]</sup>。APS作为自身免疫性疾病,以持续aPL阳性、动静脉血栓形成及妊娠并发症为特征,可累及单一或多血管系统;同时,APS重症患者可在1周内发生多器官血栓栓塞,死亡率较高<sup>[3]</sup>。尽管抗栓、调节免疫是APS治疗的核心策略<sup>[4]</sup>,但仍有20%~30%的产科APS患者和30%以上的血栓性APS患者对常规抗栓治疗反应不佳,其中难治性APS患者的治疗面临更大挑战<sup>[5]</sup>。这种治疗困境既源于APS的异质性(如患者血栓类型不同),也与临床认知不足(如部分患者因症状非典型,易被临床误诊为特发性血栓,故而错失早期干预时机)密切相关。本文以3例初始抗栓治疗失败的动静脉血栓伴APS患者为例,探讨治疗失败的可能原因,并提出应对策略,为该类患者的抗栓治疗提供参考。

## 1 临床资料

### 1.1 病例1

男性患者,37岁,体重为75 kg,体重指数(body mass index,BMI)为25.35 kg/m<sup>2</sup>;既往无高血压、糖尿病等慢性病史,否认吸烟、饮酒史。2022年1月,患者因“双下肢肿胀”就诊,超声检查示股静脉血栓形成,计算机层成像(CT)静脉造影检查示下腔静脉狭窄伴侧支循环开放。患者行下腔静脉滤器置入术+置管溶栓术+下腔静脉球囊扩张成形术,术后予依诺肝素钠注射液4 000 A X aIU,q8 h抗凝。治疗期间,患者出现血小板计数下降(降幅>50%),4T's评分为4分,疑似肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia,HIT),遂换用阿加曲班注射液20 mg,qd。治疗10 d后出院。出院后,临床团队将其抗凝方案调整为利伐沙班片20 mg,qd。2022年6月,临床团队将患者利伐沙班片减量至10 mg,qd,要求其规律服药,并于门诊定期随访。2023年2月,患者突发左侧肢体无力伴意识障碍,诊断为右额颞顶叶脑出血伴脑疝,急诊行开颅血肿清除术+去骨瓣减压术。术后,患者血小板计数持续降低(最低45×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>),免疫球蛋白G(IgG)型抗心磷脂抗体(anti-cardiolipin antibody,aCL)>110 GPLU/mL,IgG型抗β<sub>2</sub>糖蛋白I抗体(anti-β<sub>2</sub> glycoprotein I antibody,aβ<sub>2</sub>-GP I)>200 AU/mL,经风湿免疫科会诊后确诊为APS。临床因出血风险暂停抗凝治疗,予康复支持。2023年7月,患者复查示IgG型aCL、IgG型aβ<sub>2</sub>-GP I持续高滴度,临床启动调节免疫联合抗凝方案——甲泼尼龙片20 mg,qd+硫酸羟氯喹片0.1 g,bid+华法林钠片2.5 mg,qd治疗,病情稳定后出院。门诊定期随访,未再有血栓、出血事件。

### 1.2 病例2

男性患者,41岁,体重为65 kg,BMI为22.49 kg/m<sup>2</sup>;既往无慢性病史,但有吸烟史20余年(每天15支);2018年曾行右下肢静脉曲张手术。2022年12月,患者因急性脑梗死(表现为口齿不清、右侧肢体乏力)于外院接受注射用阿替普酶70 mg静脉溶栓,症状部分缓解后转入我院。溶栓后24 h,患者经CT检查排除出血,临床启动阿司匹林肠溶片100 mg,qd+阿托伐他汀钙片20 mg,qn治疗,病情稳定后出院。出院后,患者规律用药并定期随访。随访期间,患者脑梗死复发,实验室检查示IgG型aCL>110 GPLU/mL,IgG型aβ<sub>2</sub>-GP I>200 AU/mL、狼疮抗凝物(lupus anticoagulant,LA)阳性,发泡试验阴性,自身抗体初筛、抗中性粒细胞胞浆抗体未见明显异常,凝血因子Ⅷ、Ⅸ活性分别为20%、15%,无出血性疾病家族史。临床团队考虑其为动脉血栓性APS,遂停用阿司匹林,调整为华法林钠片2.5 mg,qn抗凝,联合甲泼尼龙片20 mg,qd+硫酸羟氯喹片0.2 g,bid调节免疫,监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)为1.25,症状好转后出院,要求其定期于门诊复查INR值,以及时调整华法林剂量。

### 1.3 病例3

女性患者,33岁,体重为51 kg,BMI为18.73 kg/m<sup>2</sup>。2024年5月,患者因“左下肢深静脉血栓(deep venous thrombosis,DVT)伴髂静脉闭塞”入院,急诊行下腔静脉滤器置入术+机械清除术+置管溶栓术+(左侧)髂静脉支架置入术,并于术后接受如下抗栓治疗方案:注射用尿激酶10万单位,q12 h+肝素钠注射液6 250单位,qd。治疗期间,患者出现血小板减少(最低118×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>),4T's评分为5分,疑似HIT,遂换用阿加曲班注射液20 mg,qd。实验室检查示患者抗核小体抗体、抗组蛋白抗体、抗核糖体P蛋白抗体阳性(主要核型滴度1:320),抗干燥综合征抗原A(60 kDa)(简称“SSA/Ro60”)抗体阳性,抗SSA/Ro52抗体阳性,抗双链DNA抗体138 IU/mL;IgG 28.50 g/L,补体C3/C4正常,aPL两项显著升高(IgG型aCL>110 GPLU/mL,IgG型aβ<sub>2</sub>-GP I>200 AU/mL),诊断为系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)继发APS。临床停用阿加曲班,予华法林钠片抗凝(INR目标值为2.0~3.0,总体达标率为67.44%)联合甲泼尼龙片8 mg,qd+吗替麦考酚酯胶囊0.75 g,bid+硫酸羟氯喹片0.2 g,bid调节免疫,治疗8 d后出院。出院2个月后,患者发生右下肢DVT,再次接受右髂静脉下腔静脉置管溶栓术+右髂静脉球囊扩张术。临床团队改用依诺肝素钠注射液4 000 A X aIU,q12 h抗凝,病情好转后出院,并要求其于门诊定期复查凝血功能。

3例患者的临床信息及治疗方案见表1。

表1 3例患者临床信息及治疗方案

| 对比维度    | 病例1  | 病例2   | 病例3  |
|---------|--|---|--|
| 血栓类型与部位 | 静脉血栓:双下肢 DVT   | 动脉血栓:急性脑梗死  | 静脉血栓:左下肢 DVT 伴髂静脉闭塞  |
| aPL谱    | IgG型aCL>110 GPLU/mL<br>IgG型a $\beta_2$ -GP I>200 AU/mL<br>LA阴性 | IgG型aCL>110 GPLU/mL<br>IgG型a $\beta_2$ -GP I>200 AU/mL<br>LA阳性    | IgG型aCL>110 GPLU/mL<br>IgG型a $\beta_2$ -GP I>200 AU/mL<br>LA阴性       |
| 初始治疗方案  | 抗凝:依诺肝素钠4000 U/d, qd+利伐沙班20 mg, qd<br>手术:滤器置入术+置管溶栓术+球囊扩张成形术   | 抗凝:阿替普酶70 mg溶尿激酶10万单位→阿加曲班20 mg, qd<br>手术:滤器置入术+机械清除术+置管溶栓术+支架置入术 | 抗凝:肝素钠6 250单位, qd+尿激酶10万单位→阿加曲班20 mg, qd+华法林<br>手术:滤器置入术+置管溶栓术+支架置入术 |
| 复发情况    | 出血事件:脑出血(重大复发)   | 血栓复发:脑梗死  | 血栓复发:右下肢 DVT(间隔2个月)  |
| 治疗难点    | 抗凝与出血风险矛盾突出  | 抗栓强度不足  | 标准抗凝治疗仍复发血栓  |
| 调整后治疗方案 | 抗凝暂停+华法林<br>调节免疫:甲泼尼龙+羟氯喹                                      | 抗凝:华法林<br>调节免疫:甲泼尼龙+羟麦氯喹  | 抗凝:华法林(总体达标率67.44%)→依诺肝素钠<br>调节免疫:甲泼尼龙+吗替麦考酚酯+羟氯喹                    |
| 临床结局    | 门诊定期随访,未再有血栓、出血事件  | 门诊定期随访,未再有血栓复发  | 门诊定期随访,未再有血栓复发   |

## 2 病例及治疗对策分析

### 2.1 APS 病因分析及防治措施

本文3例APS患者均表现为年轻(年龄<50岁)起病,以静脉血栓(下肢静脉血栓)和动脉血栓(脑梗死)为主要临床特征,其血栓形成机制符合“Virchow三要素”理论,即血流瘀滞(如静脉曲张术后制动)、血管内皮损伤(aPL介导)、血液高凝状态(遗传性或获得性)<sup>[6]</sup>。结合病例特点,笔者对其病因进行分层分析——(1)遗传性因素:凝血因子异常、抗凝蛋白缺陷、纤溶功能障碍以及其他先天性代谢缺陷引起的遗传性高凝状态都可能引发血栓;对于反复发生血栓的遗传性易栓症高风险人群,应同时检测因子V莱登突变、凝血酶原G20210A突变和蛋白S、蛋白C、抗凝血酶水平。病例1、3无明确获得性危险因素,需重点排除遗传性易栓症的可能;病例2虽检出凝血因子VIII、IX活性降低,但无出血倾向,提示可能由aPL干扰检测所致,而非真正的血友病。(2)获得性因素:①可干预因素,包括吸烟、饮食与肥胖、久坐不动、手术和创伤、女性特发因素(包括处于妊娠和产褥期、使用口服避孕药)等。例如,病例2的长期吸烟史(20年)是动脉血栓的独立危险因素。②疾病相关因素,包括自身免疫性疾病(SLE、APS等)、急性肺部感染及其他感染性疾病。上述疾病均可能诱发全身炎症反应,从而刺激血栓形成;此外,颈动脉或椎动脉夹层、血管病及血管炎相关性疾病也需纳入考虑<sup>[7]</sup>。例如,病例3合并SLE继发APS,其抗核抗体谱呈阳性,抗双链DNA抗体为138 IU/mL,提示其存在活动性免疫炎症,可能进一步增加血栓形成的风险;病例2的发泡试验结果为阴性,可排除常见的隐源性卒中病因(如卵圆孔未闭)。(3)APS特异性风险评估:APS是年轻患者发生血栓的重要原因,尤其是反复发生的动静脉血栓,故对疑似或确诊的APS患者

进行危险分层至关重要<sup>[8]</sup>。国际APS评分(Global Antiphospholipid Syndrome Score, GAPSS)可用于评估患者血栓形成和(或)病理妊娠的发生风险,计算指标包括aCL、a $\beta_2$ -GP I、LA、抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原抗体以及传统心血管血栓危险因素(高脂血症和高血压),而改良GAPSS评分(the Adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score, aGAPSS)不包括抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原抗体这一指标<sup>[9]</sup>。现有研究认为,当aGAPSS≥5分时,患者存在高血栓事件发生风险;当aGAPSS≥13分时,患者具有很高的临床复发风险<sup>[9-10]</sup>。本文中,病例1、2、3均检出aPL阳性,其aGAPSS分别为9、13、9分,提示其均存在高血栓事件发生风险。

对于无症状aPL阳性的血栓预防(即一级预防),需通过药物干预、生活方式调整及定期监测进行综合管理,其中生活方式调整具体措施包括——(1)避免心血管危险因素:戒烟、改善高血压/高血脂/糖尿病,保持体重在正常范围(BMI 18.5~24.9 kg/m<sup>2</sup>)内;(2)避免静脉血栓栓塞危险因素:长途旅行时穿弹力袜并定时活动下肢、适度运动(如快走、游泳),并避免久坐或长期卧床。欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)建议,对无症状aPL阳性、高风险aPL谱患者(包含合并SLE)或仅具产科APS病史的非孕妇实施低剂量阿司匹林(75~100 mg/d)一级预防。同时,羟氯喹是一种潜在的血栓预防药物,对SLE伴aPL阳性的患者具有一定的血栓预防作用,但其对非SLE、无症状aPL阳性的预防作用尚需进一步证实<sup>[11]</sup>。参照Depietri等<sup>[12]</sup>的经验,在手术、妊娠或制动等高危情况下,可以考虑使用低分子肝素进行短暂的血栓预防。

### 2.2 APS 初始抗栓治疗失败的原因分析

针对患者的静脉或动脉血栓形成,临床抗栓治疗方案有所不同。病例1、3发生静脉血栓栓塞事件,其抗栓方案应以血栓性APS二级预防方案为主,即首选华法林,通常需终身治疗;病例2发生动脉血栓栓塞事件,其抗栓方案应避免单一抗血小板药物治疗,倾向于华法林联合抗血小板药物<sup>[13]</sup>。

病例1首次发生静脉血栓,经治疗后出院,出院后转为利伐沙班抗凝,后又发生脑出血。有研究者通过荟萃分析对比了维生素K拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA;如华法林)与直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants, DOACs;如利伐沙班、阿哌沙班)用于APS患者的抗凝效果,结果显示,在血栓性APS患者中,与VKA相比,DOACs使用者动脉血栓事件的发生风险增加,而两者静脉血栓栓塞症、大出血的发生风险无明显差异;亚组结果表明,与VKA相比,DOACs使用者发生后续动脉血栓事件(特别是卒中的)的风险增加,且与患者血栓性APS类型、性别和既往动脉血栓病史无关<sup>[14]</sup>。

TRAPS 试验评估了利伐沙班与华法林在高危 APS (LA、aCL、 $\alpha\beta_2$ -GP I 三重阳性) 患者中的疗效和安全性,结果显示,与华法林组相比,利伐沙班组患者因出现了更多的血栓栓塞、出血事件而提前终止治疗,提示利伐沙班治疗无益且会增加患者的血栓/出血风险;该试验结束后为期 2 年的随访也进一步证实了上述结论<sup>[15]</sup>。基于现有证据可知,在 APS 抗栓治疗中,DOACs 尚无法完全取代华法林。

病例 2 以急性脑梗死为首发表现,自首次脑梗死至复发期间仅接受低剂量阿司匹林单药抗血小板,并辅以阿托伐他汀稳定斑块。现有证据表明,aPL 介导的血小板活化是动脉血栓形成的关键机制,而单一抗血小板药物在 APS 治疗中的效果有限<sup>[16]</sup>。对于动脉血栓性 APS 患者,VKA 联合抗血小板药物可能更具临床价值,联合治疗可通过多靶点干预(抑制凝血因子+活化血小板)协同降低血栓复发风险。一项纳入 139 例动脉血栓性 APS 患者的国际多中心研究结果显示,接受低剂量阿司匹林(75~100 mg/d)联合 VKA (INR 目标值为 2.0~3.0) 治疗的患者,其血栓年复发率(6.9%)低于 VKA 组(23.7%)或抗血小板单药治疗组(37.2%),联合治疗可使患者复发风险降低 70%<sup>[17]</sup>。另一项包含 719 例患者的网状 Meta 分析进一步证实,与单用抗血小板药物相比,抗血小板药物联合华法林治疗可显著减少患者血栓复发(相对危险度为 0.41, 95% 置信区间为 0.20~0.85),且双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)也有降低患者血栓复发风险的趋势(相对危险度为 0.29, 95% 置信区间为 0.08~1.07),但该研究并未直接比较单纯抗凝方案与抗血小板+抗凝联合方案的疗效差异<sup>[18]</sup>。基于最新证据,《2024 英国血液病学学会指南:APS 的调查和管理》明确提出:(1)所有 APS 合并卒中的患者应使用 VKA 抗凝;(2)合并血管危险因素但无高出血风险者,应联合 VKA+抗血小板药物;(3)存在 VKA 禁忌证时,应避免单纯使用抗血小板药物,可考虑使用 DAPT 方案(证据等级 2C)<sup>[13]</sup>。结合上述证据,本文病例 1、2 的诊治过程提示,对于年轻(<50 岁)的不明原因血栓患者,需常规筛查 aPL 以排除 APS;对于动脉血栓患者,应避免单一抗血小板药物治疗,并尽早启动规范抗凝治疗。

病例 3 符合难治性 APS 的诊断标准,即在接受标准抗栓治疗(华法林, INR 目标值为 2.0~3.0)期间仍出现血栓复发。对于此类初始抗栓治疗失败患者,需考虑以下关键因素——(1)检测干扰因素:LA 可能导致 INR 假性降低,临床应采用 LA 不敏感的凝血活酶试剂进行检测。(2)治疗管理因素:临床需评估药物相互作用(如与抗菌药物联用)、维生素 K 摄入波动及患者依从性等因素的影响。(3)疾病活动因素:临床需评估患者是否存在未控制的血管危险因素(如高血压、高脂血症)或合并其他促血栓疾病(如恶性肿瘤)。根据 2019 EULAR 指南

对难治性 APS 的处理建议,临床应采取阶梯式治疗策略:第一步,优化华法林治疗,将 INR 目标上调至 3.0~4.0,或联合低剂量阿司匹林。第二步,转换为治疗剂量的低分子肝素,如依诺肝素(1 mg/kg, q12 h)。该患者为 DVT 复发,术后予依诺肝素钠 4 000 A X aIU, q12 h 抗凝,笔者认为其抗凝强度不足,应将剂量增加至 5 100 A X aIU, q12 h。第三步,对于低分子肝素无效或合并 HIT 者,宜换用磺达肝癸钠(7.5 mg/d)<sup>[5]</sup>。磺达肝癸钠具有独特的药理学优势,可选择性抑制凝血因子 Xa,不与血小板因子 IV 结合,HIT 风险极低;该药半衰期长达 17~21 h,可实现每天给药 1 次;抗凝效果可预测,无需常规监测。该患者出现 HIT 可疑表现时,笔者建议可将磺达肝癸钠作为优选替代方案。

### 2.3 血栓性 APS 的多靶点抗凝治疗策略

血栓性 APS 的治疗需采取多靶点综合干预策略,即应在抗栓治疗基础上联合调节免疫及抗炎治疗。根据第 16 届 aPL 国际共识会议建议,羟氯喹和/或他汀类药物可作为难治性 APS 的辅助治疗方案<sup>[19]</sup>。本文的 3 例患者均采用了羟氯喹作为基础免疫调节药物。2017 年欧洲药品管理局已批准将羟氯喹作为孤儿药,用于在充分抗栓治疗下仍有顽固性或复发性血栓形成的 APS 患者。2019 年一项纳入 50 例原发性 APS 患者的前瞻性、临床随机试验结果显示,与单独的标准抗栓方案(VKA、DOACs 或低分子肝素)相比,羟氯喹联合标准抗栓治疗可明显降低患者的血栓事件发生率;但经多因素校正后,上述差异并无统计学意义(可能受限于样本量)<sup>[20]</sup>。更早的一项前瞻性非随机对照研究结果显示,接受羟氯喹(400 mg/d)联合 VKA 治疗的患者在随访期内无血栓复发,而单用 VKA 组有 6 例血栓复发(每组 20 例患者)<sup>[21]</sup>。

在 APS 患者的诊疗过程中,血小板减少是一种复杂且需要谨慎评估的临床症状。对于病例 1、3 在治疗过程中出现的血小板减少,临床需结合相关指南、研究证据及患者个体特征,从以下方面进行综合评估和管理:首要任务是排除 HIT,同时需考虑 APS 本身致血小板减少的可能性。根据 2023 年美国风湿病学会联合 EULAR 共同发表的最新分类标准,血小板减少已被列为 APS 患者的重要非标准表现<sup>[22]</sup>,这进一步强调了临床关注 APS 患者血小板减少的必要性。从免疫学机制来看,IgG 型  $\alpha\beta_2$ -GP I 抗体的存在与患者较低的平均血小板计数和较高的血小板减少发生率有关<sup>[23]</sup>。此外,目前关于 APS 患者 HIT 发生率的报道有限,一项小型单中心回顾性研究显示,在 23 例 APS 或 SLE 携带 aPL 的患者中,暂未发现肝素导致的血小板减少<sup>[24]</sup>。本文中,病例 1、3 均为 IgG 型  $\alpha\beta_2$ -GP I 抗体阳性,其 4T's 评分分别为 4、5 分,HIT 临床可能性为中度;但需要明确的是,4T's 评分仅为初步筛查工具,临床需联合 HIT 抗体检测和血小板功能评价才能明确 HIT 诊断。因此,笔者认为病例 1、3 的血小

板减少可能由APS基础病因主导,同时不排除HIT的潜在风险。研究表明,APS患者的血小板减少与更严重的疾病表型和更高的血栓风险相关联<sup>[25]</sup>。因此,即使是在血小板计数减少的情况下,抗栓治疗对于预防患者血栓事件的发生仍是十分必要的。然而,目前尚缺乏APS患者血小板减少情况下使用抗栓药物的具体指南。笔者参考肿瘤伴血小板减少和VTE相关指南认为,血小板计数大于 $50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的患者,应接受全剂量肝素治疗;血小板计数为( $25 \sim 50$ ) $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的患者应接受半剂量肝素治疗;血小板计数低于 $25 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的患者,不应接受肝素治疗;对于低分子肝素治疗无效或合并HIT者,可以考虑换用磺达肝癸钠(7.5 mg/d)<sup>[26]</sup>。研究提出,合并标准外临床表现(皮肤表现、心脏病变、肾脏损害、血液系统异常以及神经系统症状等)的APS患者预后明显变差,单纯抗栓治疗无法改善其预后,可能需要同时联合糖皮质激素及免疫调节药物治疗<sup>[27]</sup>。APS患者的HIT通常是轻度至中度的,很少出现血小板计数低于 $50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的情况,临床通常不需要紧急治疗;此外,临床可使用免疫抑制剂(例如环磷酰胺、硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯)或利妥昔单抗治疗难治性重度HIT<sup>[28]</sup>。研究还指出,潜在靶向治疗措施还包括补体抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂、腺苷受体激动剂、靶向干扰素、靶向CD38或嵌合抗原受体T细胞免疫疗法等,但上述治疗方法的有效性及安全性尚需进一步确认<sup>[29]</sup>。APS抗栓治疗路径见图1。

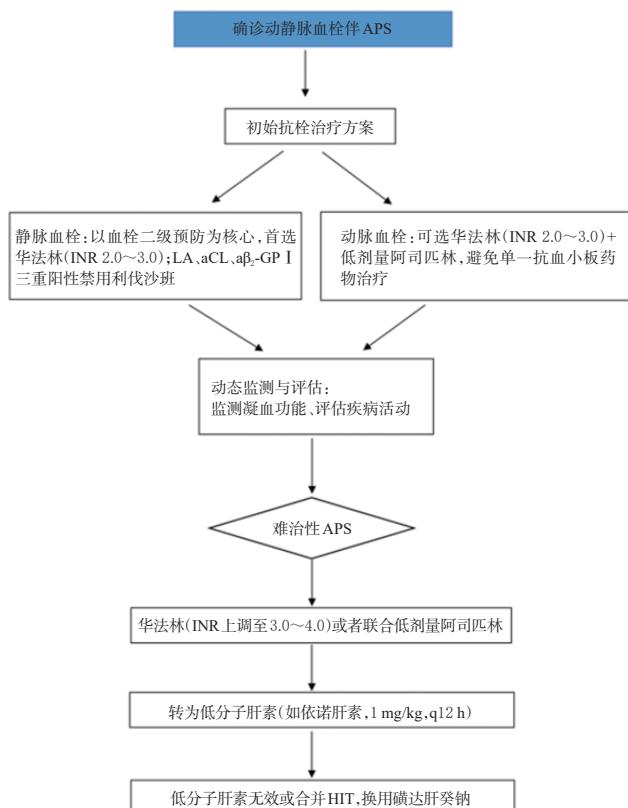


图1 APS抗栓治疗路径

### 3 结语

APS的临床表现复杂且个体差异显著,其诊断和治疗仍面临诸多挑战。本文动静脉血栓伴APS患者初始抗栓治疗失败原因包括:将DOACs作为抗栓首选药物、阿司匹林等抗血小板药物单用、将标准抗栓方案用于合并SLE等免疫性疾病的难治性APS患者。基于上述病例和现有证据,本文建立了抗栓治疗路径以供临床参考:对于静脉血栓栓塞事件,以血栓二级预防为核心,以华法林为首选;对于动脉血栓栓塞事件,单用抗血小板药物的效果有限,应联合VKA抗凝;对于合并血管危险因素但无高出血风险者,倾向于华法林联合抗血小板药物(如低剂量阿司匹林);对于难治性APS(使用标准抗栓方案时复发),应采用阶梯式治疗,先优化华法林方案(上调INR目标值或联合低剂量阿司匹林),再转换为治疗剂量的低分子肝素,无效或合并HIT时换用磺达肝癸钠。此外,患者往往还需联合使用辅助治疗药物以及免疫调节药物等。总的来说,华法林已被确认为治疗APS的传统药物,对于高风险患者,通常建议接受终身抗凝治疗。尽管DOACs(如直接Xa因子抑制剂)在减少药物交互作用和不需要频繁监测方面具有显著优势,但其与华法林相比的长期疗效和安全性仍需进一步验证。

### 参考文献

- [1] MAY J E, MOLL S. How I treat unexplained arterial thrombosis[J]. Blood, 2020, 136(13):1487-1498.
- [2] KEARON C, PARPIA S, SPENCER F A, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism[J]. Blood, 2018, 131(19):2151-2160.
- [3] 赵久良,沈海丽,柴克霞,等.抗磷脂综合征诊疗规范[J].中华内科杂志,2022,61(9):1000-1007.
- [4] SCIASCIA S, BARILARO G, RADIN M, et al. Is it time for treat-to-target in antiphospholipid syndrome[J]. Autoimmun Rev, 2025, 24(1):103690.
- [5] COHEN H, ISENBERG D A. How I treat anticoagulant-refractory thrombotic antiphospholipid syndrome[J]. Blood, 2021, 137(3):299-309.
- [6] BAGOT C N, ARYA R. Virchow and his triad: a question of attribution[J]. Br J Haematol, 2008, 143(2):180-190.
- [7] EKKER M S, BOOT E M, SINGHAL A B, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(9):790-801.
- [8] TEKTONIDOU M G, 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.
- [9] BARILARO G, DELLA ROCCA C, ESTEVES A, et al. The adjusted global anti-phospholipid syndrome score as

- predictor of damage accrual measured by damage index for APS: a longitudinal study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 62(6):2211-2219.
- [10] MOSTEIRIN N F, COMET L S, OSUNA C S, et al. Independent validation of the adjusted GAPSS: role of thrombotic risk assessment in the real-life setting[J]. *Lupus*, 2017, 26(12):1328-1332.
- [11] SAMMARITANO L R. Antiphospholipid syndrome[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020, 34(1):101463.
- [12] DEPIETRI L, VEROPALUMBO M R, LEONE M C, et al. Antiphospholipid syndrome: state of the art of clinical management[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2025, 39 (2) : 385-404.
- [13] ARACHCHILLAGE D J, PLATTON S, HICKEY K, et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome[J]. *Br J Haematol*, 2024, 205 (3):855-880.
- [14] KHAIRANI C D, 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.
- [15] PENGO V, HOXHA A, ANDREOLI L, et al. Trial of rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (TRAPS) : two-year outcomes after the study closure[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(2):531-535.
- [16] OKUMA H, KITAGAWA Y, YASUDA T, et al. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome[J]. *Int J Med Sci*, 2009, 7(1):15-18.
- [17] JACKSON W G, 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.
- [18] ATTACHAIPANICH T, AUNGUSUSIRIPONG A, PIRIYAKHUNTORN 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.
- [19] COHEN H, CUADRADO M J, ERKAN D, et al. 16th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends[J]. *Lupus*, 2020, 29(12):1571-1593.
- [20] KRAVVARITI E, KOUTSOGIANNI A, SAMOLI E, et al. The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: a pilot open label randomized prospective study[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19 (4) : 102491.
- [21] 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.
- [22] BARBHAIYA M, ZUILY S, NADEN R, et al. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(10):1687-1702.
- [23] GRIEM K, FALTER T, HOLLERBACH A, et al. Association of specific antiphospholipid antibodies to platelet count and thrombocytopenia[J/OL]. *Thromb Haemost*, 2025[2025-03-25]. <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2510-6147>.
- [24] TRAN V, SCHMITT A, KASTURI S. Prevalence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized patients with antiphospholipid syndrome or lupus with antiphospholipid antibodies[J]. *Am J Med*, 2025, 138 (9) : 1304-1307.
- [25] ERTON Z B, LEAF R K, DE ANDRADE D, et al. Thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia in antiphospholipid antibody-positive patients: descriptive analysis of the antiphospholipid syndrome alliance for clinical trials and international networking (APS ACTION) clinical database and repository ("Registry") [J]. *Lupus*, 2025, 34(6):617-625.
- [26] ZUILY S, CERVERA R, FORET T, et al. Thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome: is anticoagulation and/or antiaggregation always required? [J]. *Autoimmun Rev*, 2024, 23(1):103417.
- [27] SUN Y, ZHAO J, ZHANG P, et al. Clinical characteristics and risk factors of microvascular involvement in primary antiphospholipid syndrome: a longitudinal single-center study in China[J]. *Lupus*, 2019, 28(13):1558-1565.
- [28] XOURGIA E, TEKTONIDOU M G. Management of non-criteria manifestations in antiphospholipid syndrome[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(9):51.
- [29] RUIZ-IRASTORZA G, TEKTONIDOU M G, KHAMASHTA M. Anticoagulant and non-anticoagulant therapy in thrombotic antiphospholipid syndrome: old drugs and new treatment targets[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63 (SI) : SI96-SI106.

(收稿日期:2025-04-08 修回日期:2025-08-21)

(编辑:张元媛)