

血栓性抗磷脂综合征的治疗进展

吴迪,李英豪,赵宁,刘斌

(吉林大学第二医院 心内科,吉林 长春 130000)

[摘要] 抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种全身性的自身免疫性疾病,以血管血栓形成或妊娠并发症为特征,伴有持续阳性的抗磷脂抗体(aPL),包括狼疮抗凝物(LA),抗心磷脂抗体(aCL)和抗 $\beta 2$ -糖蛋白 I($\beta 2$ GPI)抗体。目前血栓性 APS 的治疗包括血栓事件的一级及二级预防、复发血栓、产科并发症以及灾难性抗磷脂综合征的治疗。本文对血栓性 APS 治疗方案的更新及主要研究进展进行综述。

[关键词] 血栓性;抗磷脂抗体;抗磷脂综合征

[中图分类号] R593.2 **[文献标志码]** A **文章编号:**1671-7295(2020)03-0262-08

Update on the treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome

WU Di, LI Yinghao, ZHAO Ning, LIU Bin

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China)

[Abstract] Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease characterized by vascular thrombosis, complications during pregnancy, and persistent positive antiphospholipid antibodies (APL) including lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin antibodies (ACL) and anti $\beta 2$ -glycoprotein I ($\beta 2$ GPI). At present, the treatment for thrombotic APS includes primary and secondary thromboprophylaxis and treatment for recurrent thrombus, obstetric complications and catastrophic antiphospholipid syndrome. The purpose of this article is to review updated treatment for thrombotic APS, focusing on the research progress in recent years.

[Keywords] thrombotic; antiphospholipid antibody; antiphospholipid syndrome

1 概述

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种全身性的自身免疫性疾病,以血管血栓形成或妊娠并发症为特征,伴有持续阳性的抗磷脂抗体(aPL)[包括狼疮抗凝物(LA),抗心磷脂抗体(aCL)和抗 $\beta 2$ -糖蛋白 I($\beta 2$ GPI)抗体]。据估计,APS在普通人群中的患病率为40~50/10万。APS可独立存在(原发性抗磷脂综合征)也可继发于系统性红斑狼疮等结缔组织病(继发性抗磷脂综合征)^[1-4]。

一般人群血栓形成的风险是多因素的,包括吸烟、高血压、糖尿病、自身免疫性疾病等,而这些血栓高危因素可在APS患者中共同存在,相互作用。血

栓性 APS 是年轻人发生血栓事件的常见病因。2015年,有一项以50岁以下人群为研究对象的回顾性分析中发现有17.4%的心血管事件患者、17.2%的卒中患者和11.7%的短暂性脑缺血发作患者的aPL检测呈阳性^[5]。另外一项研究提示aPL在脑血管系统有特殊的倾向性表现:13%的病例以卒中为临床表现,而7%的APS患者在发病时出现短暂性脑缺血发作。深部静脉血栓形成是APS最常见的表现形式,占31.7%^[6-7]。

血栓性 APS 治疗首要是减少心血管危险因素,控制潜在疾病的活动。目前血栓性 APS 的治疗方案是长期(通常是终生)使用维生素 K 拮抗剂(主要是华法林)抗凝,同时使用或不使用阿司匹林^[8]。这些推荐来自于先前临床经验和/或非常低质量的试

第一作者简介:吴迪(1994-),男,硕士研究生。E-mail:wudi023@foxmail.com

通信作者:刘斌,教授。E-mail:liubin3333@vip.sina.com

验,因此,抗凝是否可以短期使用,长期抗凝需要持续多长时间,最佳的抗凝强度,以及添加阿司匹林是否有益,仍存在许多疑问。

2 血栓性抗磷脂综合征的治疗

APS 的治疗包括血栓事件的一级及二级预防、复发血栓、产科并发症以及灾难性抗磷脂综合征 (catastrophic APS, CAPS) 的治疗。最近,包括英国血液学标准委员会的止血和血栓形成工作组和国际抗磷脂抗体大会在内的国际工作组对 APS 的治疗均更新了相关指南,综述如下。

2.1 一级预防

2.1.1 阿司匹林

鉴于证据的质量较低以及缺乏有效的前瞻性数据,对于使用小剂量阿司匹林预防一级血栓形成仍有争议^[9]。2007 年,一项名为抗磷脂抗体乙酰水杨酸 (APLASA) 的随机对照试验表明,在分析急性动脉/静脉血栓形成、短暂性缺血发作或同时发生时,使用低剂量阿司匹林 (LDA, 每日 81 mg) 与安慰剂没有区别^[10]。此外,那些服用阿司匹林的患者出血事件发生率更高。除了这项试验,还有一项前瞻性观察研究,通过将每天服用 81 mg 阿司匹林的人与未服用阿司匹林的人进行比较,获得了非常相似的结果。两项研究均未显示大出血事件,尽管在 APLASA 研究中发现了轻微出血和瘀伤事件,但发生率较低,且组间相似。然而,APLASA 由于需要大量的参与者 ($n = 30363$) 来检验假设而提前终止^[10]。一项包括 103 例 aPL 阳性患者的回顾性队列研究表明,LDA 可有效预防无症状 aPL 阳性患者血栓形成^[11]。在同一队列的后续研究中,对 103 例患者中 98 例进行了随访,但未能证实阿司匹林预防的益处^[12]。一项前瞻性队列研究显示,低剂量阿司匹林,100 mg,每天 4 次,在高危人群 (aPL 抗体三重阳性) 中没有确切的疗效。多因素分析显示阿司匹林无明显的预防作用^[13]。在另一项前瞻性队列研究中,接受 100 mg 阿司匹林作为血栓预防的患者显示每年每 100 例患者血栓形成的发生率为 1.86%,与其他人报告的血栓形成的数据相似^[14]。一项包括 1208 名 aPL 患者的 Meta 分析报告称,持续 LDA 对原发性血栓预防有显著疗效。亚组分析显示,虽然阿司匹林对动脉血栓形成有保护作用 [OR 0.59 (95% CI 0.28—0.082)],但对静脉血栓形成没有保护作用。这项 Meta 分析显示阿司匹林有很好的应用前景,但进一步的分析发现了一些缺陷,累积 Meta 分析显示,连续添加低质量的研究使

OR 从 5.70 降低到 0.50,而对上半部分研究 (高质量的研究) 进行的敏感性分析显示阿司匹林根本没有疗效。亚组分析在回顾性而非前瞻性研究中更有意义,Meta 分析未能调整血栓形成的其他风险或保护因素。这些缺陷局限了阿司匹林的有效性^[9]。对一项 497 名参与者参与的研究进行 Meta 分析证实,LDA 的使用对 aPL 患者血栓形成具有保护作用,但这一次是在调整了心血管危险因素、aPL 患者情况以及羟氯喹 (HCQ) 等其他药物的治疗之后。与之前的研究一样,亚组分析显示阿司匹林对动脉血栓形成有保护作用,但对静脉血栓形成没有保护作用^[15]。

2.1.2 华法林

华法林是既往有血栓病史的 APS 患者预防性治疗的首选治疗方法。然而,华法林在原发性血栓预防中的疗效仍存在争议。一项研究对比了 LDA (75 mg) 或 LDA (75 mg) 联合低强度华法林 (国际标准化比值 (INR) 1.5) 作为 aPL 阳性患者的主要血栓预防的疗效^[16]。在这项随机研究中,LDA+华法林组检测到更多的出血事件,然而血栓形成方面没有发现差异。因此,在决定任何治疗方案之前,有必要仔细估计血栓形成和出血风险的大小。

2.1.3 羟基氯喹 (HCQ)

对于 APS 合并 SLE 的患者,羟基氯喹已被证明是主要的预防措施,可减少血栓栓塞事件,因此值得推荐^[17]。但目前不建议羟基氯喹在原发性 APS 中使用^[18]。少数研究评估了羟基氯喹对 aPL 阳性患者原发性血栓预防的疗效。一项包括 18 例 aPL 阳性的高危血栓形成患者 (aPL 三重阳性) 的研究显示了在 HCQ 治疗下只有 2 例患者发生血栓栓塞事件^[13]。随后的 Meta 分析显示 HCQ 对 aPL 合并 SLE 患者第一次血栓事件的发生没有独立的保护作用^[15]。一项包括 20 例 aPL 持续阳性患者的随机对照试验表明,在随访期间,没有发现两组 (LDA 或 LDA+HCQ 组) 出现血栓形成或严重不良事件。由于 HCQ 的研究招募率低、制造短缺、价格大幅上涨,此研究提前终止,难以对 HCQ 在该人群中的有效性进行有意义的评估。总的来说,目前尚无有关 HCQ 在原发性血栓预防中疗效的临床试验报道,大多数只是经验性用药^[19]。由于上述研究结果不具有结论性,尚需设计完善的 HCQ 疗效和安全性临床试验^[13,15,19]。

2.2 二级预防

2.2.1 阿司匹林

目前关于阿司匹林在预防二次血栓事件,尤其

是在动脉事件中应用的研究已取得实质性进展^[20-21]。关于 APS 和中风的研究显示^[8,20,22],通过比较 1770 名受试者(720 名为 aPL 阳性的患者,1050 名为 aPL 阴性的患者)接受华法林(靶向 INR 1.4~2.8)或阿司匹林(每日 325 mg)治疗的数据,并调查缺血性卒中患者血栓的复发情况^[8]。研究发现,无论采用何种治疗方法,血栓的复发率均无统计学差异,且 aPL 阳性和 aPL 阴性患者的总体事件发生率相似^[20]。一项随机对照试验表明,在既往缺血性卒中的 APS 患者中($n=20$),100 mg 阿司匹林单抗血小板治疗的效果明显低于以 INR 2~3 为靶点的抗凝药物和抗血小板药物联合治疗,尽管其存在类似的出血风险^[23]。总的来说,这些研究表明,阿司匹林不足以对 APS 中发生动脉事件的患者进行二级预防。

2.2.2 肝素

APS 患者即使只出现单一血栓事件也需要终生抗凝,因为存在 20%~70% 的血栓复发风险^[24]。最初的治疗方法是应用普通肝素(UFH)或低分子肝素(LMWH),随后可改用华法林等药物。此外,对于需要进行手术(尤其是髋关节手术)、需要长时间卧床或产褥期的 APS 患者,推荐使用 LMWH^[25]。由于华法林在妊娠 6~12 周直接具有较强致畸作用,因此应用肝素对于 APS 患者来说是更好的治疗选择。如果使用 UFH,则应根据 aPTT (在应用 UFH 之前)调整剂量,以维持 aPTT 水平为平均对照值或患者基线 aPTT 值的 1.2~1.5 倍。一般而言,UFH 的剂量在妊娠进程中逐渐增加,而低分子肝素的剂量(以怀孕时母亲的体重计算)在整个妊娠期间保持不变^[26]。与 UFH 相比,LMWH 具有较少的不良反应(如血小板减少症和骨质疏松症),因此逐渐取代 UFH 被广泛使用^[27]。

2.2.3 华法林

既往研究已经证实华法林对 aPL 患者继发性血栓预防的疗效^[28-29]。一项对 23 例 APS 患者的首次回顾性队列研究显示,高强度华法林(INR > 2.9)联合阿司匹林 75 mg/d 作为血栓事件的二级预防,明显优于单独服用阿司匹林,与低强度华法林(INR 2~2.9)联合阿司匹林 75 mg/d 同样有效。低强度抗凝与单独使用阿司匹林之间相比无显著差异,但华法林联合阿司匹林组出血更频繁,可能是高 INR (INR 3.8~15)导致^[28]。华法林被证明能有效地预防接受肾移植的终末期肾病合并 APS 患者的肾血栓形成^[30]。一项研究显示,7 名未服用华法林的参与者全部在 1 周内肾移植失败,而 4 名服用华

法林的参与者中只有 1 人移植失败。这些发现支持了华法林在 APS 肾移植患者中的应用。一项随机、双盲试验,在既往有静脉或动脉血栓形成病史的 aPL 患者中,分别给予中等强度华法林(INR 2.0~3.0)或高强度华法林(INR 3.1~4.0)治疗,结果显示高强度华法林治疗并不比中等强度华法林更能有效预防复发性血栓形成。在接受高强度华法林治疗的患者中,血栓事件更为常见。同时,高强度组的参与者有 43% 的时间低于目标 INR,且处于中等强度治疗参数范围内,这表明中等强度适合于 APS 的继发性血栓预防。这两组在出血方面,包括两支手臂的大出血,到目前为止没有差异^[31]。对 67 例原发性 APS 患者(静脉血栓 50 例,动脉血栓 17 例)的前瞻性队列研究表明,高强度口服抗凝(INR 3.0~4.0)治疗在预防二次血栓形成方面不优于常规强度(INR 2.0~3.0),且高强度组每年发生出血事件为 10.5/100 例,而常规强度组为 0.57/100 例。此外,INR 3~4 组的死亡率也高于 INR 2~3 组(每年 5.2 vs 1.1/100 患者)^[25]。在不增加出血风险的前提下,进一步的随机对照试验以确定强化抗凝治疗在预防症状性血栓栓塞方面是否优于标准治疗。该研究纳入 54 例患者使用高强度华法林(INR 3.0~4.5),52 名患者接受标准的抗血栓治疗(华法林,INR 2.0~3.0),3 名患者仅服用阿司匹林,每天 100 mg。在这项研究中,高强度华法林在预防复发性血栓形成方面并不优于标准治疗,且与较高的出血并发症率相关^[32]。这项研究提前终止,因为未能招募到预期的参与者人数,结果也不够有说服力。

2.2.4 直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants, DOACs)

DOACs 广泛应用于接受髋关节置换术的原发性静脉血栓形成的预防,以及非瓣膜性心房颤动的静脉血栓形成和卒中的预防^[33]。与维生素 K 拮抗剂(VKA)相比,DOACs 在以下几个方面具有优势:对其他药物的干扰较小,不受饮食影响,不需要常规的 INR 评估^[34]。一项关于 122 名接受 DOACs 治疗的 APS 患者的系统回顾性研究中,19 例经抗凝治疗后仍出现静脉或动脉血栓形成^[35]。在 9 例静脉血栓复发患者中,有 8 例曾有静脉事件。在 9 例动脉血栓复发患者中,有 6 例曾有动脉事件。随后发表了许多病例报告、病例系列和非对照试验,共有 238 例使用 DOACs 的 APS 患者(209 例利伐沙班、11 例阿哌沙班和 19 例达比加群;1 名患者同时使用利伐沙班和阿哌沙班)^[36],但总的来说,由于缺乏令人信服的疗效和安全性数据,因此在 APS 中使用

DOACs 时仍需谨慎。关于选择性抗 Xa 抑制剂利伐沙班在 APS 中的使用,只有两项随机对照试验。首次在 APS 中使用利伐沙班的试验是一项对照、随机、开放、非劣效试验,比较了 54 例接受利伐沙班治疗的 APS 患者与 56 例接受华法林治疗的 APS 患者,结果表明,利伐沙班可能是一种有效、方便的替代华法林治疗单静脉血栓栓塞性 APS 患者的方法。在此研究中,两组在第 230 天均未出现血栓形成或大出血,两组间轻微出血的差异不显著,且无治疗导致的死亡^[37]。另一项利伐沙班治疗抗磷脂综合征的疗效试验包括 120 例高危(三重 aPL 阳性)血栓性 APS 患者,并将 20 mg 利伐沙班每日 1 次与华法林的靶向 INR 2.5 进行比较。本试验显示,接受利伐沙班治疗的患者明显比华法林组经历更多的事件,包括大出血、动脉血栓形成、静脉血栓栓塞和死亡。由于利伐沙班组的不良事件(19% vs. 3%),该试验提前终止,研究者认为该药在 APS 组无任何益处,且在人群中风险过高^[21]。虽然临床研究试图明确 DOACs 是否对 APS 有效,但应尽量避免应用于动脉事件的 APS 患者,并将其应用限制在静脉血栓事件和 VKA 绝对禁忌症患者。

2.2.5 羟氯喹(HCQ)

鉴于最近发表的证据,具有免疫调节特性的抗疟药 HCQ 是最有前途的辅助治疗药物。在一小群患有静脉血栓形成的 APS 患者中,HCQ 显著降低了血栓复发的风险。意大利 2017 年的一项研究发现,长期使用 HCQ 可显著降低 aPL 水平和动脉事件发生率(从 1.14 降至 0)。HCQ 治疗组和非治疗组的年复发率分别为 1.16% 和 1.71%;但由于样本量较小,无统计学意义^[38]。

2.2.6 他汀类药物

考虑到他汀类药物对单核细胞和淋巴细胞的抗炎作用以及对血管的保护作用,他汀类药物可能对血栓性 APS 患者有益。2014 年的一项关于他汀类药物在有症状的 aPL 携带者中作用的研究,证实了其抗炎和抗血栓形成的作用^[39]。

2.2.7 维生素 D

根据最近的一篇综述,APS 患者经常表现出维生素 D 缺乏。维生素 D 是一种脂溶性非甾体类激素,其免疫调节特性已逐步被破译^[40]。此外,血清维生素 D 水平与动脉和静脉血栓形成相关^[41-42],因此支持了在标准治疗之外加用维生素 D 的合理性。

2.2.8 西罗莫司

西罗莫司是哺乳动物雷帕霉素(mTOR)靶标的

抑制剂,它是一种调节细胞生长、增殖和凋亡的激酶,可被 aPL 所吸收。西罗莫司最近被认为是一种潜在的血栓性 APS 的辅助药物,尽管在日常临床实践中提倡使用它还过早。在一项包括需要肾移植的肾病合并 APS 患者的试验中,与标准方案组^[43]相比,西罗莫司治疗可提高同种异体移植物的功能,活检显示减少血管增生。最近,西罗莫司已应用于一个 APS 患者植入的两个冠状动脉支架涂层上,该患者术前冠状动脉血管狭窄程度达 70%^[44]。

2.3 复发血栓的治疗

尽管有足够的抗凝治疗,APS 患者仍可能会出现血栓复发。在一个包括 115 名原发性 APS 患者的 2017 年多中心队列研究中,44 名患者出现血栓复发,口服抗凝剂患者的血栓复发年发生率为 3%,非抗凝患者为 5%^[45]。治疗第一步应该是评估血栓形成时的 INR,因为许多事件发生时,INR 处于低于目标值。但目前临床医生所采取的抗凝治疗方案是根据 INR 值逐渐增加抗凝强度,但此治疗方案未曾进行有效评估。另外,正如第 15 届国际抗磷脂抗体特别工作组关于治疗趋势的报告所建议的那样,免疫调节疗法如利妥昔单抗、依库珠单抗、静脉注射免疫球蛋白(IvIg),和/或替代口服抗凝治疗,可能是难治性 APS 患者的一种选择^[46]。

2.3.1 依库珠单抗

关于使用依库珠单抗(一种抑制末端补体激活的人源化抗 C5 单克隆抗体)的最有效证据是关于灾难性抗磷脂综合征(CAPS)的治疗^[47]。关于依库珠单抗在血栓形成性 APS 中的报道有限。它多用于接受肾移植的 APS 患者,且在 4 个月到 4 年的随访中没有发生系统性血栓事件或早期移植丢失^[48]。

2.3.2 静脉免疫球蛋白(IvIg)

IvIg 靶向天然免疫和适应性免疫的多种途径发挥免疫调节和抗炎作用。两项研究提示了 IvIg 在难治性血栓性 APS 中的潜在疗效:第一项研究在 5 年随访中未发现新的血栓事件^[49];第二项研究表明,在 2 年随访中,7 例难治性 APS 的患者在常规治疗中加入 IvIg 后无复发^[50]。

2.4 产科并发症的治疗

在产科 APS 中,目前预防妊娠并发症的治疗标准是使用低剂量阿司匹林和预防剂量的普通肝素或低分子肝素,然而,这是基于低质量的证据^[51]。第十届 aPL 抗体国际会议咨询委员会的大多数成员建议,对偶然发现持续阳性的 aCL 或 LA、既往无妊娠并发症或血栓形成的孕妇使用低剂量阿司匹

林^[52]。有血栓性 APS 的妇女没有怀孕的绝对禁忌症,然而,建议在发生血栓事件后至少 6 个月以后受孕^[47]。一旦怀孕,患有血栓性 APS 的妇女应根据欧洲风湿病联盟(EULAR)最近发布的指南^[53]的建议,在治疗剂量上从口服抗凝药物转向低剂量的阿司匹林加低分子肝素。事实上,在妊娠的前 3 个月应避免使用华法林,因为它在器官发生过程中有致畸性和较高的胎儿出血风险。华法林可在妊娠中期用药,直至接近分娩。全抗凝血剂量的低分子肝素应在硬膜外麻醉前 24 小时停用,或在硬膜外麻醉前 12 小时改用预防血栓剂量,术后不迟于 24 小时恢复。分娩后,接受长期抗凝治疗的妇女可安全改用华法林,可在母乳喂养期间继续使用。

2.5 灾难性抗磷脂综合征(CAPS)的治疗

CAPS 的特点是多发性血栓,具有全身性炎症反应,死亡率很高^[54]。由于这种疾病的罕见性和高死亡率,目前尚无评价最佳治疗方法的对照试验。国际灾难性 APS 患者登记处的回顾性研究发现^[55],应用抗凝、高剂量类固醇、血浆置换和/或免疫球蛋白(三联疗法)的存活率最高^[56],尽管确定性较低,但仍被推荐作为 CAPS 的治疗方法^[57]。

3 小结

近年来,血栓性 APS 的治疗仍以 VKA 抗凝为主,并未发生根本性改变。目前所采用的中等强度抗凝治疗方案具有显著的复发率,而其替代方案包括高强度抗凝和 VKA 联合抗血小板药物等,目前尚无任何新研究确定动脉血栓形成患者的最佳抗凝强度,进而导致目前仍不清楚哪种方案是最佳选择。

现阶段关于 DOACs 在血栓性 APS 中的有效性研究仍寥寥无几。但是当这类药物在市场上推出时,仍然在 APS 世界中引起了相当大的热情:患者的生活质量,尤其受限于 VKA 治疗弊端的年轻人,会有很大的改善。然而,DOACs 或许并不能满足这些高期望。现在,越来越多的证据表明,与华法林的标准治疗方案相比,DOACs 上肢血栓形成的风险更高,尤其是动脉血栓。

目前,关于血栓性 APS 的治疗所采用的 VKA 联合 HCQ、他汀类药物、维生素 D 和西罗莫司等药物的治疗方案可能有助于明显降低整体血管实践风险。而关于这些药物的有益作用仍需要进一步的研究证实。对于难治性 APS,由于临床数据较少限制了临床研究,目前仍是一种极难处理的临床病症。在这种情况下,往往选择利妥昔单抗、依库珠单抗和 IvIg 等治疗方案,但这取决于临床医生的经验治疗。

由于 APS 患者的预后与受血栓及血栓复发风险密切相关,因此迫切需要强有力的实验研究,指导选择治疗方案,从而显著改善血栓性 APS 治疗效果。

参考文献:

- [1] Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1989, 68(6):366-374.
- [2] Alarcón-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome[J]. *J Rheumatol*. 1989; 16(4):482-488.
- [3] Mackworth-Young CG, Loizou S, Walport MJ. Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder[J]. *Ann Rheum Dis*, 1989,48(5):362-367. DOI: 10.1136/ard.48.5.362.
- [4] Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. a prospective analysis of 500 consecutive patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1989, 68(6): 353-365. DOI: 10.1097/00005792-198911000-00003.
- [5] Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, et al. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015,74(11):2028-2033. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205663.
- [6] Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 1011-1018. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204838.
- [7] Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(4): 1019-1027. DOI:10.1002/art.10187.
- [8] Vadgama TS, Smith AE, Bertolaccini ML. Treatment in thrombotic antiphospholipid syndrome: a review: [J]. *Lupus*, 2019, 28(10): 1181-1188. DOI: 10.1177/0961203319864163.
- [9] 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. DOI:10.1016/j.autrev.2013.10.014.

- [10] 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. DOI:10.1002/art.22663.
- [11] Hereng T, Lambert M, Hachulla E, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients [J]. *Lupus*, 2008, 17(1): 11-15. DOI:10.1177/0961203307084724.
- [12] Yelnik C, 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. DOI:10.1177/0961203316657433.
- [13] 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. DOI: 10.1182/blood-2011-03-340232.
- [14] Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(6): 1083-1086. DOI:10.1136/ard.2010.142042.
- [15] Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies [J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(3): 192-200. DOI:10.1016/j.autrev.2014.10.019.
- [16] Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed PT, et al. Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALI-WAPAS) [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(2): 275-284. DOI:10.1093/rheumatology/ket313.
- [17] Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies [J]. *Lupus*, 2011, 20(2): 206-218. DOI:10.1177/0961203310395803.
- [18] Wang TF, Lim W. What is the role of hydroxychloroquine in reducing thrombotic risk in patients with antiphospholipid antibodies? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 2016(1): 714-716. DOI:10.1182/asheducation-2016.1.714.
- [19] Erkan D, Unlu O, Sciascia S, et al. Hydroxychloroquine in the primary thrombosis prophylaxis of antiphospholipid antibody positive patients without systemic autoimmune disease [J]. *Lupus*, 2018, 27(3): 399-406. DOI:10.1177/0961203317724219.
- [20] 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. DOI:10.7150/ijms.7.15.
- [21] 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. DOI:10.1182/blood-2018-04-848333.
- [22] Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(20): 1444-1451. DOI:10.1056/NEJMoa011258.
- [23] Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke [J]. *JAMA*, 2004, 291(5): 576-584. DOI:10.1001/jama.291.5.576.
- [24] Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview [J]. *J De L'association Med Can*, 2003, 168(13): 1675-1682.
- [25] Cervera R. Antiphospholipid syndrome [J]. *Thromb Res*, 2017, 151 (Suppl 1): S43-S47. DOI:10.1016/S0049-3848(17)30066-X.
- [26] Lopes MRU, Danowski A, Funke A, et al. Update on antiphospholipid antibody syndrome [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2017, 63(11): 994-999. DOI:10.1590/1806-9282.63.11.994.
- [27] Noureldine MHA, Nour-Eldine W, Khamashta MA, et al. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 48(5): 860-866. DOI:10.1016/j.semarthrit.2018.08.004.
- [28] Rivier G, Herranz MT, Khamashta MA, et al. Thrombosis and antiphospholipid syndrome: a preliminary assessment of three antithrombotic treatments [J]. *Lupus*, 1994, 3(2): 85-90. DOI:10.1177/096120339400300205.
- [29] Ames PR, Ciampa A, Margaglione M, et al. Bleeding and re-thrombosis in primary antiphospholipid syn-

- drome on oral anticoagulation: an 8-year longitudinal comparison with mitral valve replacement and inherited thrombophilia[J]. *Thromb Haemost*, 2005, 93(4): 694-699. DOI:10.1160/TH04-11-0723.
- [30] Vaidya S, Sellers R, Kimball P, et al. Frequency, potential risk and therapeutic intervention in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome: a multicenter study[J]. *Transplantation*, 2000, 69(7): 1348-1352. DOI:10.1097/00007890-200004150-00023.
- [31] 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. DOI:10.1056/NEJMoa035241.
- [32] 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. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01340.x.
- [33] 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. DOI:10.1055/s-0036-1597902.
- [34] Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(1): 206-232. DOI:10.1007/s11239-015-1310-7.
- [35] Dufrost V, Risse J, Zuily S, et al. Direct oral anticoagulants use in antiphospholipid syndrome: are these drugs an effective and safe alternative to warfarin? a systematic review of the literature[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2016, 18(12): 74. DOI:10.1007/s11926-016-0623-7.
- [36] Signorelli F, Balbi GGM, Domingues V, et al. New and upcoming treatments in antiphospholipid syndrome: a comprehensive review[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 133: 108-120. DOI:10.1016/j.phrs.2018.04.012.
- [37] 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. DOI:10.1016/S2352-3026(16)30079-5.
- [38] 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. DOI:10.1007/s12026-016-8812-z.
- [39] Erkan D, Willis R, Murthy VL, et al. A prospective open-label pilot study of fluvastatin on proinflammatory and prothrombotic biomarkers in antiphospholipid antibody positive patients[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(6): 1176-1180. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203622.
- [40] Riancho-Zarrabeitia L, Cubería M, Muñoz P, et al. Vitamin D and antiphospholipid syndrome: a retrospective cohort study and meta-analysis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 47(6): 877-882. DOI:10.1016/j.semarthrit.2017.10.007.
- [41] Agmon-Levin N, Blank M, Zandman-Goddard G, et al. Vitamin D: an instrumental factor in the antiphospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(1): 145-150. DOI:10.1136/ard.2010.134817.
- [42] Piantoni S, Andreoli L, Allegri F, et al. Low levels of vitamin D are common in primary antiphospholipid syndrome with thrombotic disease [J]. *Reumatismo*, 2012, 64(5): 307-313. DOI:10.4081/reumatismo.2012.307.
- [43] Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(4): 303-312. DOI:10.1056/NEJMoa1312890.
- [44] Mora-Ramírez M, González-Pacheco H, Amezcua-Guerra LM. Stents coated with mammalian target of rapamycin inhibitors (mTOR) appear to be the best choice in patients with antiphospholipid syndrome and myocardial infarction[J]. *J Clin Rheumatol*, 2016, 22(5): 281. DOI:10.1097/RHU.0000000000000409.
- [45] Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, et al. Long-term outcome of patients with primary antiphospholipid syndrome: a retrospective multicenter study[J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(8): 1165-1172. DOI:10.3899/jrheum.161364.
- [46] Chighizola CB, Raimondo MG, Meroni PL. Management of thrombotic antiphospholipid syndrome[J]. *Semin Thromb Hemostasis*, 2017, 44(5): 419-426. DOI:10.1055/s-0036-1597282.
- [47] Chighizola CB, Andreoli L, Gerosa M, et al. The treatment of antiphospholipid syndrome: a comprehensive clinical approach[J]. *J Autoimmun*, 2018, 90:

- 1—27. DOI:10.1016/j.jaut.2018.02.003.
- [48] Chighizola CB, Ubiali T, Meroni PL. Treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome: the rationale of current management—an insight into future approaches [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 951424. DOI:10.1155/2015/951424.
- [49] Sciascia S, Giachino O, Roccatello D. Prevention of thrombosis relapse in antiphospholipid syndrome patients refractory to conventional therapy using intravenous immunoglobulin[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2012, 30(3): 409—413.
- [50] Tenti S, Chelleschi S, Guidelli GM, et al. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: how, when and why? a review of the literature[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(3): 226—235. DOI:10.1016/j.autrev.2015.11.009.
- [51] Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: antiphospholipid syndrome[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 120(6): 1514—1521. DOI:10.1097/01.AOG.0000423816.39542.0f.
- [52] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 2010—2021. DOI: 10.1056/NEJMra1705454.
- [53] Andreoli L, Bertias GK, Agmon—Levin N, et al. Eular recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(3): 476—485. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.
- [54] Cervera R, Rodríguez—Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: a comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2018, 92: 1—11. DOI:10.1016/j.jaut.2018.05.007.
- [55] Cervera R. Caps registry[J]. *Lupus*, 2012, 21(7): 755—757. DOI:10.1177/0961203312436866.
- [56] Rodríguez—Pintó I, Espinosa G, Erkan D, et al. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(7): 1264—1270. DOI:10.1093/rheumatology/key082.
- [57] Legault K, Schunemann H, Hillis C, et al. McMaster RARE—Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16: 1656—1664. DOI:10.1111/jth.14192.

(收稿日期:2019-11-19;修回日期:2020-05-25)

(上接第 251 页)

- [32] Cai XJ, Yao ZG, Li L, et al. Role of DKK4 in tumorigenesis and tumor progression [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(6): 616—621. DOI:10.7150/ijbs.24329.
- [33] Chouhan S, Singh S, Athavale D, et al. Glucose induced activation of canonical Wnt signaling pathway in hepatocellular carcinoma is regulated by DKK4[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27558. DOI:10.1038/srep27558.
- [34] Fatima S, Lee NP, Tsang FH, et al. Dickkopf 4 (DKK4) Acts on Wnt/ β -catenin pathway by influencing β -catenin in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2012, 31(38): 4233—4244. DOI:10.1038/onc.2011.580.
- [35] Chi HC, Liao CH, Huang YH, et al. Thyroid hormone receptor inhibits hepatoma cell migration through transcriptional activation of Dickkopf 4 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 439(1): 60—65. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.08.028.
- [36] Liao CH, Yeh CT, Huang YH, et al. Dickkopf 4 positively regulated by the thyroid hormone receptor suppresses cell invasion in human hepatoma cells[J]. *Hepatology*, 2012, 55(3): 910—920. DOI:10.1002/hep.24740.

(收稿日期:2019-11-05;修回日期:2020-06-01)