

## • 综述 •

## 恶化型抗磷脂综合征与多器官衰竭

顾菲菲, 邹阳春

【关键词】 多器官衰竭; 抗磷脂综合征

【中图分类号】 R593.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)03-03

抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是一种非炎症性自身免疫性疾病, 临床上以反复发生动脉或静脉血栓栓塞、反复妊娠失败 (流产、早产、死胎) 及血小板减少为主要表现, 血循环中出现抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibodies, aPL)。恶化型抗磷脂综合征 (catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS) 又称作 Asherson 综合征, 是 APS 的一种加速进展的少见类型, 最早于 1992 年由 Asherson 提出<sup>[1]</sup>, 其病理特点为多发性小血管闭塞, 导致快速、进行性多器官衰竭, 早期文献报道死亡率约为 50%, 近来随着早期抗凝、皮质类固醇、血浆置换及静脉应用免疫球蛋白等治疗措施的应用, CAPS 患者预后得到明显改善, 死亡率下降至 20% 左右<sup>[2]</sup>。对于 APS 患者出现不明原因多器官衰竭应警惕该病的可能, 临床上需要高度重视。

### 1 CAPS 的流行病学及临床特点

APS 患者中发生 CAPS 者不足 1%<sup>[3]</sup>, CAPS 患者女性多见, 发病率约为男性的 2.3 倍<sup>[4]</sup>。Cervera 等<sup>[5]</sup>在 CAPS 注册研究中对 280 例 CAPS 患者分析显示, 129 例 (49.6%) CAPS 患者既往存在原发性 APS, 112 例 (40%) 患有系统性红斑狼疮, 其余患者大多数存在其他潜在风湿性疾病, 如系统性硬化、风湿性关节炎、Behcet 病及炎症性肠病等。患者的临床表现取决于发生血栓的部位, 大多数病变是由于小血管闭塞所致, 少数患者表现为大血管闭塞, 约占 1/3<sup>[6]</sup>。临床上腹腔内脏器受累最多见<sup>[5]</sup>, 主要包括肾脏 (71%), 肝脏 (33%), 胃肠道 (25%), 脾脏 (19%), 肾上腺 (13%) 及胰腺 (8%), 其次易受累及的器官为肺脏, 占 66%, 其中 21% 发生急性呼吸窘迫综合征, 脑部疾病占 60%, 心脏疾病占 52%, 皮肤表现占 47%<sup>[7]</sup>, 比较少见的表现包括骨髓坏死、局灶性肝坏死、多发性神经病及脾或肾上腺梗死。胰腺、视网膜、外周神经受累导致局

部神经炎也有报道。Garcia, Carrasco 等<sup>[9]</sup>对 250 例 CAPS 患者分析发现, 71% 患者有明确死因, 主要包括: 脑卒中 (19.5%)、心脏疾病 (14.1%)、感染 (13.3%)、肺部疾病 (7.1%)、腹部疾病 (4.5%), 多器官衰竭 (12.4%)。高龄及受累器官数目与死亡相关, 心脏和肺部合并症与不良预后和死亡的相关性更为密切<sup>[6,8]</sup>。Cervera 等<sup>[9]</sup>发现, 肾脏、脾脏、肺或肾上腺受累与不良预后也存在相关性。

### 2 CAPS 的发病机制

血栓形成是 APS 的主要病理基础, 也是导致患者死亡的重要原因。aPL 和血栓形成之间存在显著相关性, 随抗体滴度升高血栓风险提高, aPL 导致血栓形成倾向的机制尚未完全清楚, 目前认为可能与 aPL 致自身免疫反应、血管内皮细胞受损、血小板消耗、补体水平降低及凝血纤溶系统异常有关<sup>[10,11]</sup>。

CAPS 的病理生理机制尚不清楚, 虽然有学者提出一些理论<sup>[12]</sup>, 但未被明确证实。CAPS 的发病与多种因素有关, 53% 患者存在触发因素<sup>[5]</sup>, 其中感染最常见, 占 35%, 其次是手术、外伤和侵入性操作, 占 13%, 肿瘤相关占 8%, 抗凝药物中断占 8%, 产科合并症占 6%<sup>[13]</sup>, 还有许多患者找不到明确的触发因素<sup>[9,14]</sup>。1998 年 Kitchens 等<sup>[15]</sup>提出在 CAPS 患者血凝块继续产生凝血酶、纤溶酶原激活物抑制剂增加、凝血激活产物增加以及自身抗凝蛋白如蛋白 C、蛋白 S 及抗凝血酶 III 消耗, 从而引起进行性凝血反应, 被称作“血栓风暴”。Vega Ostertag I 等<sup>[16]</sup>提出 aPL, 特别是抗  $\beta_2$  糖蛋白 I ( $\beta_2$ -GPI), 在内皮细胞激活中的作用可能是 APS 患者血栓形成的病理机制。Asherson 和 Shoefeld 等<sup>[17]</sup>提出“分子模拟”理论, 一些感染过程中产生的物质引起抗  $\beta_2$ -GPI 合成, 导致内皮细胞激活和发生凝血过程<sup>[18]</sup>。另外, CAPS 的发生可能与患者的遗传易感性有关, 近来发现了一些与 aPL 产生和活性相关的

作者单位: 100028, 北京市, 煤炭总医院心脏中心

通讯作者: 邹阳春, E-mail: springzou99@126.com

遗传因素,如 Val 247 $\beta$ 2-GPI 等位基因<sup>[19]</sup>。

### 3 CAPS 分类标准<sup>[20]</sup>

2003年公布的关于CAPS分类标准及治疗指南的国际共识声明中指出:(1) $\geq 3$ 个器官、系统和(或)组织受累的证据;(2)临床表现同时或在1周内出现;(3)至少1个器官或组织的组织病理学证实存在小血管闭塞;(4)实验室证实出现抗磷脂抗体(LA和(或)aCL抗体)。如果患者符合以上四项诊断标准称为“明确的”CAPS;如果出现下列情况称为“可能的”CAPS:(1)四项标准中仅有2个器官和(或)组织受累;(2)缺少至少相隔6周的实验室证据;(3)符合1、2、4项;(4)符合1、3、4项,尽管给予抗凝治疗,第3个器官/系统受累发生在1周以后且在1个月之内。该标准的敏感性为90.3%,特异性为99.4%。需要强调的是,上述标准大部分是经验性的,用于进行分类,而不是用来对患者进行严格诊断。

### 4 CAPS 治疗及预后

即使对CAPS患者进行积极治疗,其短期预后仍然难以确定,但对于度过急性期而存活的患者远期预后良好。由于缺少前瞻性研究,目前尚无CAPS的最佳治疗方案。联合应用抗凝治疗、皮质类固醇及血浆置换或静脉应用 $\gamma$ 球蛋白者生存率最高,约为70%。目前可推荐的治疗指南建议如下<sup>[4,20]</sup>:

**4.1 首先处理触发因素** 充分应用抗生素治疗相关感染;迅速切除坏死器官;对于接受侵入性操作的APS患者应高度警惕CAPS发生,无论进行多么轻微的操作都应保证充分的胃肠外抗凝药物覆盖全程。

**4.2 如果患者的情况未危及生命,应用有效抗凝和大剂量类固醇治疗** 抗凝治疗静脉肝素通常应用7~10d,随之口服抗凝药物,使INR在3左右。皮质类固醇通过抑制过度的细胞因子炎症反应,主要用于治疗广泛组织坏死引起的全身性炎症反应综合征,推荐应用甲泼尼龙(甲基强的松龙)1000mg/d,至少3d,根据患者的反应决定是否继续应用。

**4.3 如果患者情况危急,需加用血浆置换和(或)静脉输注 $\gamma$ 球蛋白** 血浆置换能够改善经典APS患者预后,也用于治疗小血管闭塞引起的血栓性血小板减少,在血浆置换过程中,同时去除aPL、细胞因子或其他炎性介质至关重要。需要强调的是,替

换血浆的最佳液体目前尚存争议,根据指南推荐,CAPS注册研究中大多数使用新鲜冰冻血浆,但由于新鲜冰冻血浆不仅含有天然的抗凝物质(如抗凝血酶III及蛋白C),而且含有和一些凝血因子,可能加重CAPS血栓风暴<sup>[16,22,23]</sup>。近来研究发现,白蛋白溶液能够减少输注血浆导致的变应性反应,可以用来替换血浆<sup>[23,24]</sup>。

静脉注射免疫球蛋白对于严重血小板减少的患者尤其有益,应在停用血浆置换后,推荐剂量0.4mg/(kg·d),应用4~5d。有报道大剂量、快速输注免疫球蛋白时发生血栓形成,特别是在合并糖尿病、高血压或高胆固醇血症的老年患者,但考虑到大多数CAPS患者同时接受抗凝治疗,免疫球蛋白成为一项主要的治疗措施<sup>[22]</sup>。

#### 4.4 如果临床症状无改善,其他治疗包括

**4.4.1 环磷酰胺:**CAPS注册研究显示应用环磷酰胺与不良预后相关,因此不推荐常规应用,但可用于血浆置换后出现系统性红斑狼疮突发时预防 $\alpha$ PL反跳<sup>[20,22]</sup>。

**4.4.2 利妥昔单抗:**是近来使用的生物制剂抗CD-20分子,主要应用于CAPS引起的严重血小板减少<sup>[22,25]</sup>。利妥昔单抗可使多数CAPS患者血液方面指标改善,但由于CAPS患者同时接受抗凝及多种免疫抑制药物,无法评估其抗血栓效应<sup>[22]</sup>。

**4.4.3 其他药物:**如前列环素、重组蛋白C、达那唑、环孢素A、硫唑嘌呤、纤溶药物、蝮蛇抗栓酶及去纤维蛋白多核苷酸<sup>[9]</sup>。理论上对于难治性CAPS的治疗可能有重要作用。在APS实验模型显示,羟氯喹、他汀类药物、补体抑制剂、细胞因子拮抗剂及其他靶向治疗对于aPL持续阳性的患者可能有益<sup>[22,26]</sup>。

**4.5 支持治疗** 如血液透析、机械通气、血管活性药物及抑制全身炎症反应综合征的皮质类固醇等。

CAPS在临床上表现为恶化进展,死亡率高且无标准化的治疗方案,造成CAPS的诊断及治疗具有挑战性,因而常常被忽视。作为多器官衰竭的病因之一,临床医师,特别是肾病专业医师应警惕该综合征的可能性,早期诊断及早期严密治疗是提高CAPS患者生存率的关键,因此临床医师应该提高对这一少见疾病的认识。

#### 【参考文献】

- [1] Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. J Rheumatol, 1992, 19(4): 508-512.
- [2] Espinosa G, Bucciarelli S, Asherson RA, et al. Mor-

- bidity and mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: pathophysiology, causes of death, and prognostic factors[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2008, 34(3): 290-294.
- [3] Garcia Carrasco M, Escarcega RO, Mendoza Pinto C, *et al.* Preventing death in the catastrophic antiphospholipid (Asherson) syndrome[J]. *Isr Med Assoc J*, 2007, 9(8): 628-629.
- [4] Asherson RA. Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome[J]. *Immunobiology*, 2005, 210(10): 727-733.
- [5] Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, *et al.* Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry"[J]. *J Autoimmun*, 2009, 32(3-4): 240-245.
- [6] Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome[J]. *Autoimmun Rev*, 2006, 6(2): 64-67.
- [7] Incalzi RA, Gemma A, Moro L, *et al.* Catastrophic antiphospholipid syndrome presenting with multiorgan failure and gangrenous lesions of the skin[J]. *Angiology*, 2008, 59(4): 517-518.
- [8] Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, *et al.* Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(8): 2568-2576.
- [9] Cervera R, Font J, Gomez Puerta JA, *et al.* Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(8): 1205-1209.
- [10] Ortega Hernandez OD, Agmon Levin N, Blank M, *et al.* The physiopathology of the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome: compelling evidence [J]. *J Autoimmun*, 2009, 32(1): 1-6.
- [11] Forastiero R, Martinuzzo M. Prothrombotic mechanisms based on the impairment of fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome [J]. *Lupus*, 2008, 17(10): 872-877.
- [12] Cervera R, Asherton RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2006, 35(1-2): 181-186.
- [13] Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson RA, *et al.* The acute respiratory distress syndrome in catastrophic antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 47 patients[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(1): 81-86.
- [14] Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome in 2004 — a review[J]. *Autoimmun Rev*, 2005, 4(1): 48-54.
- [15] Kitchens CS. Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis[J]. *Am J Med*, 1998, 104(4): 381-385.
- [16] Vega Ostertag ME, Pierangeli SS. Mechanisms of aPL-mediated thrombosis: effects of aPL on endothelium and platelets[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2007, 9(3): 190-197.
- [17] Asherson RA, Shoenfeld Y. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome-molecular mimicry[J]? *J Rheumatol*, 2000, 27(1): 12-14.
- [18] Kajiwara T, Yasuda T, Matsuura E. Intracellular trafficking of beta2-glycoprotein I complexes with lipid vesicles in macrophages: implications on the development of antiphospholipid syndrome[J]. *J Autoimmun*, 2007, 29(2-3): 164-173.
- [19] Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, *et al.* Significance of valine/leucine247 polymorphism of beta2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti-beta2-glycoprotein I autoantibodies to the valine 247 beta2-glycoprotein I variant [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(1): 212-218.
- [20] Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, *et al.* Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines [J]. *Lupus*, 2003, 12(7): 530-534.
- [21] Uthman I, Shamseddine A, Taher A. The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome [J]. *Transfus Apher Sci*, 2005, 33(1): 11-17.
- [22] Erkan D. Therapeutic and prognostic considerations in catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. *Autoimmun Rev*, 2006, 6(2): 98-103.
- [23] Bortolati M, Marson P, Fabris F, *et al.* Recovery from catastrophic antiphospholipid syndrome by a plasma exchange procedure: report of four cases and review of the literature[J]. *Autoimmun Rev*, 2009, 8(4): 297-301.
- [24] Marson P, Bagatella P, Bortolati M, *et al.* Plasma exchange for the management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: importance of the type of fluid replacement[J]. *J Intern Med*, 2008, 264(2): 201-203.
- [25] Rubenstein E, Arkfeld DG, Metyas S, *et al.* Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome[J]. *J Rheumatol*, 2006, 33(2): 355-357.
- [26] Erkan D, Lockshin MD. New approaches for managing antiphospholipid syndrome [J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2009, 5(3): 160-170.

(收稿日期:2009-02-19;修回日期:2009-04-27)