

• 点石成金 •

青少年继发性抗磷脂综合征导致急性脑多部位梗死*

王晓琳, 李 蕾, 张雁冰, 孙健武, 张 驰, 王培昌[△]

首都医科大学宣武医院检验科, 北京 100032

关键词: 系统性红斑狼疮; 抗磷脂综合征; 急性脑梗死; 抗磷脂抗体

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.11.003

中图法分类号: R593.2; R446.6

文章编号: 1673-4130(2025)11-1294-04

文献标志码: B



点评专家 陈振萍



第一作者 王晓琳

抗磷脂综合征(APS), 又称休斯综合征, 是一种以反复动脉、静脉及微血管血栓形成、病理妊娠事件、血小板减少及抗磷脂抗体(aPL)持续阳性为主要特征的非炎性自身免疫性疾病, 可分为原发性抗磷脂综合征(PAPS)和继发性抗磷脂综合征(SAPS), SAPS多继发于系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征等结缔组织病^[1-2]。少数 APS 患者可以在 1 周内由于出现多个(3 个及以上)器官血栓形成而造成重要脏器功能衰竭甚至死亡(如心、脑、肾等), 称为灾难性抗磷脂综合征(CAPS)^[1-2]。儿童 APS 患病率通常较低, 但其血栓相关性疾病的发病率、复发率及发展为 CAPS 的概率反而高于成年 APS 患者^[3]。在非成年患者群体中, APS 可发生于任何时期, 新生儿可通过胎盘从母体获得 aPL, 儿童及青少年则可能由于原发性或继发性原因导致 aPL 阳性^[4]。aPL 持续阳性是最常见的获得性免疫介导的高凝状态原因^[1-2]。欧洲流行病学调查研究显示, 超过 16% 的 APS 患者出现了血栓及复发性血栓事件, 其中以脑卒中最为常见(发病率为 2.4%), 未成年则较为罕见(发病率 < 1/10 000)^[3-4], 目前我国鲜见类似案例分析。现就 1 例青少年患者由于 aPL 持续阳性而导致急性脑多部位梗死病例进行报道。

1 案例经过

1.1 临床资料 患者, 女, 14 岁。2022 年 11 月无明显

诱因因出现间断发热伴全身多关节疼痛及脱发, 至当地医院就诊, 完善相关检查后, 诊断为系统性红斑狼疮, 予以甲泼尼龙治疗(最大剂量 40 mg, 每天 1 次, 静脉输注), 同时予口服羟氯喹、氨甲蝶呤治疗原发病。经治疗后患者体温恢复正常, 关节疼痛好转, 出院后甲泼尼龙规律减量, 风湿免疫科门诊规律随诊, 至 2023 年 5 月甲泼尼龙减量至 2 mg(每天 1 次)维持治疗。2024 年 11 月 14 日, 患者无明显诱因突发左侧肢体无力, 表现为行走略拖地但可自行行走、左上肢可抬举但抓握费力并伴有恶心呕吐, 无头晕头疼、视物旋转及肢体抽搐, 就诊于当地医院, 血液生化检测结果示血钾偏低, 予以补钾治疗症状好转后回家。1 d 后(2024 年 11 月 15 日), 患者晨起发现左侧肢体无力较前明显加重, 至当地医院复查血钾为 3.8 mmol/L, 主要表现为左侧肢体无力, 不能抬举及平移、疼痛刺激无反应, 言语含糊欠清晰, 无恶心、呕吐、神志不清、肢体抽搐及大小便失禁, 症状持续无缓解, 行头颅 CT 检查未见出血, 考虑为急性脑梗死, 予以阿司匹林肠溶片 0.1 g、阿托伐他汀 20 mg。为进一步治疗转至本院急诊就诊, 后于本院神经内科收治入院。

1.2 实验室及影像学检查 实验室检查结果显示, 动态红细胞沉降率(ESR)48 mm/h、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)4.77 mg/L, 活化部分凝血活酶时间(APTT)56 s 均有明显升高, 神经元特异性烯醇化酶(NSE)及白细胞介素 6(IL-6)升高, 狼疮抗凝物质(LA)阳性, 抗血浆蛋白 β 2-糖蛋白 I(β 2GPI)抗体阳性, 抗心磷脂抗体(ACA)阳性, 抗核抗体阳性, 抗双链 DNA(ds-DNA)抗体阳性, 抗核小体抗体及抗阻蛋白抗体弱阳性。脑灌注(急诊溶栓前): 脑内多发梗死灶, 双侧上颌窦炎, 右侧大脑前、中动脉供血区灌注时间延迟, 右侧额叶局部灌注减低; 彩色多普勒经颅血

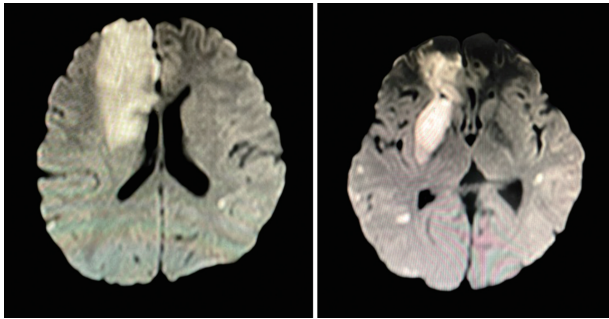
* 基金项目: 北京市自然科学基金重点研究专项(L246009)。

点评专家简介: 陈振萍, 女, 研究员/教授, 博士生导师, 首都医科大学附属北京儿童医院检验中心, 作为项目负责人主持国家及省部级自然科学基金项目 7 项; 以第一作者/通信作者发表论文 50 余篇, 其中 SCI 论文 40 篇, 主要从事儿童出血性疾病的实验室诊断与临床基础研究。

作者简介: 王晓琳, 女, 主管技师, 主要从事出血性疾病相关实验室检测与临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: pcw1905@126.com。

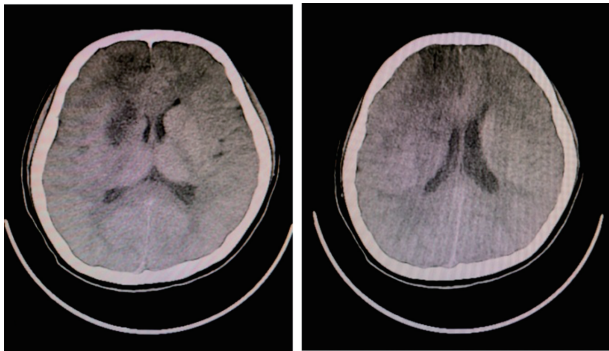
网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20250519.1851.002.html\(2025-05-21\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20250519.1851.002.html(2025-05-21))

管检查(TCCD):双侧大脑中动脉狭窄(右侧重度,左侧中重度);头颅平扫+DWI[磁共振成像(MRI)]:右侧基底节及侧脑室旁、右侧额顶颞枕叶、左侧颞顶叶、双侧放射冠、半卵圆中心新发梗死,鼻窦炎(图 1);头颅平扫(CT):脑内多发梗死灶(图 2);颅内动脉血管高分辨平扫+增强:双侧大脑前、中动脉多发节段性管壁增厚、强化,官腔中重度狭窄、闭塞,血管炎可能;双侧颈动脉、双侧肾脏及双下肢深静脉超声均未见明显异常。



注:右侧基底节及侧脑室旁、右侧额顶颞枕叶、左侧颞顶叶、双侧放射冠、半卵圆中心新发梗死。

图 1 头颅平扫+DWI(MRI)检查结果



注:可见脑内多发梗死灶。

图 2 头颅平扫(CT)检查结果

1.3 诊断和治疗该患者诊断为 SLE、SAPS 和急性脑梗死,急诊予以溶栓治疗、转入神经内科后予以甲泼尼龙 40 mg(每天 2 次)静脉输注、羟氯喹治疗原发病,同时辅以抗凝、抗板、补钙、护胃、抗感染等,治疗后左侧肢体无力、言语不清症状较前明显好转,办理出院。

2 案例分析与讨论

本例患者 2 年前诊断为 SLE,其间规律随诊及治疗,本次因急性脑梗死收入本院,实验室多次检测 LA、抗 β 2GPI 抗体及 ACA 均为阳性,并结合其脑多部位梗死的影像学检查结果及左半侧出现偏瘫的临床表现,根据 2022 年我国最新 APS 诊疗规范^[2],考虑患者为继发于 SLE 的 SAPS,且由于 aPL 持续阳性而导致急性脑血栓性疾病。

APS 是一种以反复动脉、静脉及微血管血栓形成、病理妊娠事件、血小板减少及 aPL 持续阳性为主要特征的非炎性自身免疫性疾病,其抗体 aPL 为一组包含多种特异性不同的、靶抗原为带负电荷阴离子磷

脂(包括磷脂-蛋白复合物及磷脂结合蛋白)的自身抗体,其抗原还涉及部分血浆蛋白及凝血因子^[1-2]。按照国际分类标准,目前 aPL 主要分成三类:一类是抗 β 2GPI 抗体;一类是 ACA;还有一类可延长体外凝血时间,即 LA^[2,5]。此外,抗凝血酶原(PT)抗体、抗 β 2GPI 特殊结构域抗体、抗蛋白 S 抗体、抗膜连蛋白 A5 抗体等均被证实与 ASP 相关,但尚未被正式列入 aPL 国际分类标准中^[1-2]。在体外实验中,aPL 表现为延长磷脂依赖的凝血时间,具有“抗凝”作用,但在体内,aPL 持续阳性常与血栓形成相关,这种现象并非单因素作用的结果,目前研究进展包括但不限于如下几方面:(1)经典的凝血途径包括由凝血因子 FⅡ、FⅢ、FⅤ、FⅧ组成的内源性凝血途径,由 FⅢ、FⅤ组成的外源性凝血途径,以及由 FⅡ、FⅢ、FⅤ、FⅧ组成的共同途径组成。在共同途径中,由 FⅤa 和 FⅢa 组成的凝血酶原酶复合物通过 Ca^{2+} 离子与细胞膜上的 PL 相结合,继而使 PT 激活为凝血酶原(TT)即 FⅡa,TT 将纤维蛋白原激活为纤维蛋白即 FⅢa,从而产生凝血作用,LA 和 ACA 可通过与凝血因子竞争性结合于细胞膜上的 PL 而产生抗凝作用,抗 PT 抗体通过其上带负电荷的 PS 及 Ca^{2+} 离子而与细胞膜上的 PL 产生高亲和性,从而与 FⅤa 和 FⅢa 产生竞争性抑制作用而延长凝血时间,抗 β 2GPI 抗体可通过 β 2GPI 的结构域 V 与细胞膜上的 PL 相结合而与凝血酶原酶复合物产生竞争性抑制作用而延长凝血时间^[6]。(2)FⅤ在凝血途径中发挥了双重作用。一方面 FⅤ参与组成凝血酶原酶复合物,具有促凝特性,另一方面 FⅤ是组织因子途径抑制物(TFPI)- α 的结合位点,还可以与蛋白 S 一起作为蛋白 C 的辅因子存在,具有抗凝特性。有研究发现,抗 β 2GPI 抗体及其复合物可以直接与 FⅤ产生相互作用从而抑制凝血酶原酶复合物中 FⅤ活化为 FⅤa,但其与出凝血之间的关系仍有待研究^[7]。(3)aPL 与细胞表面的 β 2GPI 结合可以激活内皮细胞、单核细胞及血小板等一系列细胞,进而激活补体、产生炎症反应及形成血栓前状态,同时还可能对滋养层细胞及蜕膜细胞产生影响,造成滋养层细胞凋亡、HCG 合成减少,最终导致血栓形成及不良妊娠事件,aPL 与血小板表面的 PL 相结合导致可以使血小板活化聚集而导致微血栓及血栓形成,循环血液中的血小板因大量消耗及脾脏内清除和滞留增加而减少,进而又可能产生出血倾向^[7-8]。(4)活化的中性粒细胞通过向细胞外释放由解聚的染色质和细胞内颗粒蛋白组成的细胞捕获网(NETs)以捕获和杀死病原体,在 NETs 形成过程中伴随着中性粒细胞炎性死亡(NETosis),NETosis 参与了组织因子的释放、表达及上调内皮细胞雷帕霉素靶点(mTOR)的表达^[9]。近期有研究发现,LA 通过与相应抗原结合可以激活 NETosis 并刺激炎症介质释放,而这可能导

致 aPL 相关的血管病变^[9]。aPL 体外实验结果与其临床表现相悖,目前对此有诸多猜想,但均尚未得到确切证实。

LA、抗 β 2GPI 抗体或 ACA 至少进行两次检测且两次检测中间至少间隔 12 周均为阳性,才可判定为 aPL 实验室检测阳性^[2,5]。本例患者为 LA、抗 β 2GPI 抗体及 ACA 均阳性的“三阳”患者。研究发现,aPL 检查呈多项阳性的患者尤其是“三阳”患者是各种动静脉血栓发生及反复发生的高危人群,并且“三阳”血栓患者的治疗周期通常较 aPL 阴性的血栓患者要长,部分患者需要终生服药^[10]。APS 主要临床表现为动脉、静脉、微血管血栓,病理妊娠(不明原因反复流产、妊娠晚期胎停育及重度子痫前期等),不典型临床表现主要包括血小板减少症(发病率为 20%~53%)、心脏瓣膜病(瓣膜增厚、瓣膜赘生物及瓣膜功能异常如狭窄、反流等,发病率最高可达 30%)、APS 相关肾脏病变(急性 APS 肾脏损伤、慢性进展性肾脏血管病变及肾脏大中小血管栓塞等)、浅表性静脉炎、网状青斑、认知功能障碍、舞蹈症及溶血性贫血等^[2,11]。本例患者主要受累部位为双侧大脑前中动脉,其中以右侧更为严重,其他脏器及深静脉未见明显异常。

随着研究的逐步深入,APS 诊断标准也在进行不断进行修订,2023 年美国风湿病协会(ACR)/欧盟风湿病协会(EULAR)联合发布的最新指南中将诊断标准内容更新如下。临床表现:(1)血栓形成。①静脉血栓栓塞症(VTE),有其他高风险 VTE 致病因素计 1 分、无其他高风险 VTE 致病因素计 3 分;②有其他高风险脑血管疾病(CVD)致病因素计 2 分,无其他高风险 CVD 致病因素计 4 分;③微血管血栓,出现以下任何一项包括皮肤葡萄状青斑、网状青斑,aPL 相关性肾部病变、肺部病变及凝血功能障碍疑似计 2 分,确证(如组织学、影像学等)计 5 分,确诊肾上腺出血/微血管性心肌病计 5 分。(2)病理妊娠。①连续 3 次及以上(胎龄 <10 周)流产和(或)胎龄 10~ <16 周胎儿死亡计 1 分;②妊娠 34 周之前,在无重度先兆子痫和严重胎盘功能不全的情况下胎儿死亡计 1 分;③妊娠 34 周之前,因重度先兆子痫、重度子痫或严重胎盘功能不全的情况下胎儿发育不良/死亡计 3 分;④妊娠 34 周之前,因重度先兆子痫、重度子痫和严重胎盘功能不全的情况下胎儿发育不良/死亡计 4 分。(3)其他。①心脏瓣膜,增厚计 2 分,赘生物计 4 分;②血液系统疾病,血小板减少症计 2 分。实验室检测:(1)LA 检测。1 次阳性计 1 分,持续阳性计 5 分;(2)aCL 和(或)抗 β 2GPI 抗体检测持续阳性。aCL 和(或)抗 β 2GPI 抗体中/高滴度 IgM 阳性计 1 分,aCL 和(或)抗 β 2GPI 抗体中等滴度(40~ <80 U/mL)IgG 阳性 4 分,aCL 和(或)抗 β 2GPI 抗体高效价(≥ 80 U/mL)IgG 阳性计 5 分,aCL 和抗 β 2GPI 抗体高效价(≥ 80

U/mL)IgG 阳性计 7 分。3 年内至少同时符合 1 项临床表现标准 ≥ 3 分且 1 项实验室检测标准 ≥ 3 分才可诊断为 APS^[11]。

目前我国临床上广泛应用的是 2006 年国际血栓止血协会提出的 2006 APS 悉尼修订诊断标准,内容如下。临床表现:(1)血栓形成。任何器官、组织发生 1 次及 1 次以上动、静脉或小血管血栓形成(浅表静脉血栓不作为诊断指标),必须有明确客观证据(如组织病理学、影像学等),组织病理学如有血栓形成,必须是血栓部位血管壁无血管炎表现;(2)病理妊娠。①1 次或多次无法解释的形态学正常胎龄 ≥ 10 周的胎儿死亡,必须经超声检查或对胎儿直接大体检查表明胎儿形态学正常;②妊娠 34 周之前,因重度先兆子痫、重度子痫或严重胎盘功能不全所致 1 次或多次形态发育正常的新生儿早产;③连续 3 次或 3 次以上无法解释的胎龄 <10 周的自然流产,需除外孕妇由于激素水平异常、生殖系统解剖学异常或由于父、母亲染色体异常等因素所致。实验室检测:(1)2 次检测血浆中 LA 均阳性且 2 次检测中间至少间隔 12 周。(2)采用标准化酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清或血浆中 aCL(IgG 型/IgM 型中高效价阳性抗体)2 次检测均阳性且 2 次检测中间至少间隔 12 周;(3)采用标准化 ELISA 法检测血清或血浆中抗 β 2GPI 抗体(IgG 型/IgM 型阳性抗体)2 次检测均阳性且 2 次检测中间至少间隔 12 周。至少同时符合 1 项临床表现标准及 1 项实验室检测标准才可诊断为 APS^[2]。

APS 主要治疗目的为预防血栓形成和避免妊娠失败,建议根据不同患者、不同临床表现及对药物的不同反应采取治疗方案的个体化定制,长期充分抗凝是治疗血栓性 APS 的关键^[2,11]。APS 患者整体预后相对良好,长期生存率较高可达 90%,主要死亡原因为血栓事件、出血事件及合并感染。血栓性 APS 如未经过长期规范化治疗,5 年内血栓事件再发风险可超过 50%,长期规范化抗凝治疗能显著降低血栓事件再发风险^[2,11]。诊疗方法除目前较为广泛使用的抗凝剂及抗血小板药物外,尚处于研究阶段的 APS 靶向治疗如 B 细胞耗竭法、补体抑制法、mTOR 抑制法、NETs 靶向治疗及腺苷受体激动剂等个性化及精准化治疗方法仍需要深入探索与合作研究^[12]。

【案例点评】

APS 是一种临床和实验室诊断,特征为持续存在 aPL 实验室证据且有相关并发症,包括静脉/动脉血栓形成、不良妊娠结局和非血栓形成表现(如心脏瓣膜增厚、网状/葡萄状青斑)。APS 可为原发性疾病,也可在有基础疾病的情况下发生,后者通常是 SLE。在青少年中,其继发于 SLE 的病例极为罕见。本文报道的 14 岁女性患者因 SLE 继发 APS 导致急性脑多

部位梗死,不仅凸显了青少年 APS 的复杂性与危害性,也为临床诊疗提供了重要参考。以下从病理机制、诊断难点、治疗策略等方面进行阐述。

1 病例的临床特点与病理机制分析

该患者最初以 SLE 起病,治疗期间病情稳定,但 2 年后突发急性脑梗死,实验室检测显示 LA、抗 $\beta 2$ GPI 抗体及 ACA 均呈阳性,符合“三阳”APS 的诊断标准。这一病例进一步验证了 SLE 与 APS 的密切相关,凸显了青少年 SLE 患者发生 SAPS 的高危性。aPL 是 SLE 患者血栓风险的最重要标志物,可通过多种机制促进血栓形成,但其促栓作用通常依赖“二次打击”机制:aPL 需在血管内皮损伤或炎症触发的基础上,通过激活凝血级联反应、促进血小板聚集及中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)释放等途径,最终引发血栓形成。本例患者在 SLE 慢性病程中,自身免疫性炎症持续损伤血管内皮,为 aPL 促进血栓形成提供了“第一次打击”。患者多支脑动脉狭窄及广泛脑梗死可能与此类机制密切相关,提示 aPL 的“二次打击促栓效应”在青少年中同样明显。

2 青少年 APS 的诊断挑战

本例患者的诊断过程体现出青少年 APS 的诊断面临两大难点:非典型临床表现与实验室检测的复杂性。首先,青少年 APS 可能以孤立性神经症状(如肢体无力、认知障碍)或轻微血小板减少为首表现,易被误诊为感染或代谢性疾病。本例患者突发左侧肢体无力,初诊时因低血钾干扰诊疗思路,直至影像学证实脑梗死才考虑 APS,反映了早期识别的重要性。其次,APS 诊断需满足必有至少间隔 12 周的 2 次实验室检查为阳性,才可确认持续存在,但青少年患者依从性较差,可能延误诊断。临床医生需提高对青少年 APS 的警惕性,尤其对 SLE 患者应定期筛查 aPL,必要时结合影像学及临床表现综合判断,以降低漏诊误诊风险。

3 治疗策略:平衡抗凝与免疫调节

SAPS 引发的血栓治疗涉及抗凝治疗与免疫抑制治疗,本例患者的成功治疗得益于多学科协作与个体化方案:溶栓治疗迅速恢复脑血流,甲泼尼龙联合羟氯喹控制 SLE 活动,同时长期抗凝预防血栓再发。值得注意的是,青少年长期抗凝可能增加出血风险,需密切监测并辅以钙剂、胃黏膜保护剂。此外,免疫调节治疗(如利妥昔单抗)在难治性 APS 中展现潜力,但其在青少年中的安全性仍需更多证据支持。

总之,青少年 SAPS 致脑梗死病例罕见却极具警示意义,其诊断和治疗具有一定的挑战性,需综合临床表现、实验室检测和影像学证据进行综合判断。临床医生需深入理解其病理机制,强化早期诊断意识,并制订个体化治疗方案,以有效控制病情,改善患者

的生活质量。

(点评专家:陈振萍 首都医科大学附属北京儿童医院)

参考文献

- [1] SAMMARITANO L R. Antiphospholipid syndrome[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2020, 34(1):101463.
- [2] 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.
- [3] ZAJC AVRAMOVIC M, AVCIN T. Antiphospholipid syndrome in children[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2024, 38(3):101986.
- [4] NAFTALI J, BARNEA R, ELIAHOU R, et al. Significance of cerebral microinfarcts in antiphospholipid syndrome: a population-based study[J]. Int J Stroke, 2025, 20(2):186-195.
- [5] 中国研究型医院学会血栓与止血专业委员会.狼疮抗凝物检测与报告规范化共识[J]. 中华检验医学杂志, 2024, 47(2):129-135.
- [6] EFTHYMIU M, BERTOLACCINI M L, COHEN H. Viewpoint: lupus anticoagulant detection and interpretation in antiphospholipid syndrome [J]. Rheumatology (Oxford), 2024, 63(SD):SI54-SI63.
- [7] NOORDERMEER T, MOLHOEK J E, SCHUTGENS R E G, et al. Anti- $\beta 2$ -glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies cause lupus anticoagulant through different mechanisms of action[J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(4):1018-1028.
- [8] BELHADJ M, CHEIKHROUHOU M, GUERMAZI S. Difficulties in laboratory diagnosis of coexistent lupus anticoagulant and factor VIII inhibitors: case report and review of literature[J]. Ann Biol Clin (Paris), 2023, 81(4):417-423.
- [9] ITAKURA A, MCCARTY O J. Pivotal role for the mTOR pathway in the formation of neutrophil extracellular traps via regulation of autophagy[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2013, 305(3):C348-C354.
- [10] KNIGHT J S, BRANCH D W, ORTEL T L. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management[J]. BMJ, 2023, 380:e069717.
- [11] BARBHAIIYA M, ZUILY S, NADEN R, et al. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria[J]. Arthritis Rheumatol, 2023, 75(10):1687-1702.
- [12] XOURGIA E, TEKTONIDOU M G. An update on antiphospholipid syndrome[J]. Curr Rheumatol Rep, 2022, 23(12):84.

(收稿日期:2025-03-04 修回日期:2025-05-09)

(本文编辑:宣艳艳 张耀元)