

狼疮抗凝物二例报告并文献复习

李洋 吕明恩 薛峰 刘文洁 郝亚婷 关悦 孙博洋 吕翠翠 顾雪萍
付荣凤 黄月婷 刘葳 陈云飞 刘晓帆 张磊 杨仁池

【摘要】 目的 加深对狼疮抗凝物所致凝血异常的认识。方法 回顾性分析2例狼疮抗凝物患者的临床特征、实验室检查指标、诊治经过及转归,并进行相关文献复习和讨论。结果 例1,女,31岁,因月经量多4年入院;PT、APTT延长,血浆蝰蛇毒时间(dRVVT)筛选试验(LA1)195.5 s,确诊试验(LA2)57.4 s,LA1/LA2=3.4,抗心磷脂抗体IgG阳性,凝血因子Ⅱ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ活性下降(经稀释后均恢复正常),抗核抗体1:1 000阳性(均质型核仁型),抗双链DNA阳性;诊断:凝血功能异常(狼疮抗凝物),结缔组织病;予以糖皮质激素、白芍总苷及对症治疗,凝血功能恢复。例2,女,59岁,因牙龈出血、血尿1个月入院;dRVVT试验LA1/LA2=2.0,凝血因子Ⅱ活性13%,凝血因子Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ活性均下降(稀释后凝血因子Ⅱ活性8%,其他凝血因子活性恢复正常);抗核抗体1:1 000阳性(胞质颗粒型),ENA抗体谱均阴性;诊断:低凝血酶原血症-狼疮抗凝物综合征;应用甲泼尼龙40 mg/d联合小剂量环磷酰胺并间断输注凝血酶原复合物治疗,出血症状改善,凝血因子Ⅱ活性仍低于正常,仍有关节肿痛反复发作。结论 狼疮抗凝物所致凝血异常患者的临床表现具有异质性;诊断依赖病史和实验室检查;治疗包括控制出血和治疗原发病。

【关键词】 狼疮凝固抑制物; 血液凝固障碍; 免疫抑制法; 糖皮质激素

基金项目:国家自然科学基金(81270581、81300385、81470286);天津市应用基础与前沿技术计划(14JCZDIC35100);高等学校博士学科点专项科研基金(新教师类)(20131106120039);北京协和医学院协和青年基金(332015129)

Lupus anticoagulant: two cases report and literature review Li Yang, Lyu Ming'en, Xue Feng, Liu Wenjie, Hao Yating, Guan Yue, Sun Boyang, Lyu Cuicui, Gu Xueping, Fu Rongfeng, Huang Yueting, Liu Wei, Chen Yunfei, Liu Xiaofan, Zhang Lei, Yang Renchi. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Yang Renchi, Email: rcyang65@163.com

【Abstract】 **Objective** To deepen the understanding of clinical manifestations and treatment of patients with positive lupus anticoagulant (LAC). **Methods** The clinical data of 2 patients were analyzed and related literature were reviewed. **Results** Case 1, a 31-year-old female, diagnosed as lupus anticoagulant positive, secondary to undifferentiated connective tissue disease, was presented with menorrhagia and thrombocytopenia. Anti-nuclear antibody (ANA) was positive 1:1 000 (homogeneous type) with anti-double stranded DNA positive, and dRVVT LA1/LA2 was 3.4. Coagulation function was alleviated after treatment with glucocorticoid and total glucosides of paeony. Case 2, a 59-year-old female was presented with gingival bleeding, hematuria with the level of FⅡ:C 13%. dRVVT LA1/LA2 was 2.0. Anti-nuclear antibody (ANA) was positive 1:1 000 (type of cytoplasmic granule), anti-double stranded DNA was positive. The patient was diagnosed as hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome (LAHS) and acquired coagulation factor deficiency. The signs of hemorrhage were alleviated after treatment with methylprednisolone 40 mg/day and cyclophosphamide, while the level of FⅡ:C was below normal. **Conclusion** Symptoms of patients with positive LAC are variable. The diagnosis relies on history of disease and laboratory test. Currently, there is no standardized treatment. Cases of LAHS should be thoroughly investigated for any known causes and related disorder.

【Key words】 Lupus coagulation inhibitor; Blood coagulation disorders; Immunosuppression; Glucocorticoids

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81270581, 81300385, 81470286); Tianjin Municipal Science and Technology Commission (14JCZDJC35100); Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education (20131106120039); PUMC Youth Fund and the Fundamental Research Funds for the Central Universities(332015129)

狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LAC)是抗磷脂抗体(aPL)家族成员之一,其靶位点是 β 2-糖蛋白 I 抗体(β 2-GP I)、凝血酶原(凝血因子 II)、蛋白 C、蛋白 S 及膜联蛋白 V 等 20 余种磷脂结合蛋白^[1-3]。近年来,LAC 被认为是重要的获得性凝血抑制物。LAC 所致凝血异常临床表现具有异质性,以血栓表现为主,出血表现较少见^[4]。现报道我院近期诊治的 2 例狼疮抗凝物所致凝血异常患者并进行相关文献复习。

病例资料

例 1,女,31 岁。4 年前因月经量过多在当地医院就诊时发现凝血功能异常:凝血酶原时间(PT)17.2 s、部分激活的活凝血活酶时间(APTT)50.5 s;血常规示 PLT $10 \times 10^9/L$;骨髓象:增生活跃,全片巨核细胞 326 个,其中颗粒巨核细胞占 0.920、产板巨核细胞占 0.080;应用糖皮质激素治疗 1 年后血小板计数恢复正常,但 PT、APTT 仍延长;否认家族出血性疾病及结缔组织病史。查体:周身皮肤无瘀点、瘀斑,浅表淋巴结无肿大,肝脾肋缘下未触及,双下肢无水肿。血常规:WBC $6.75 \times 10^9/L$,RBC $5.25 \times 10^{12}/L$,HGB 150 g/L,PLT $254 \times 10^9/L$;PT 16.4 s(正常对照 10.1 s),APTT 85.8 s(正常对照 28.9 s),凝血酶时间(TT)18.3 s(正常对照 17.2 s),纤维蛋白原 4.0 g/L(正常参考值 2.0~4.0 g/L),狼疮抗凝因子 195.5 s(正常对照值 37.0 s);血浆蝰蛇毒时间(dRVVT)筛选试验(LA1)195.5 s,确诊试验(LA2)57.4 s,LA1/LA2=3.4(正常参考值 0.8~1.2);凝血因子 II 活性(F II:C)、凝血因子 VIII 活性(F VIII:C)、凝血因子 IX 活性(F IX:C)、凝血因子 XI 活性(F XI:C)、凝血因子 XII 活性(F XII:C)下降,凝血因子 V 活性(F V:C)、凝血因子 VII 活性(F VII:C)、凝血因子 X 活性(F X:C)均正常;以咪唑缓冲液对患者血浆进行稀释试验(去除抑制物对凝血因子的影响):1:5 比例稀释后 F XII:C 32%,F XIII:C、F IX:C、F XI:C 正常;F VIII 抑制物 0.7 BU/ml;抗核抗体阳性(1:1 000,均质型核仁型),抗双链 DNA 阳性;IgA 4.83 g/L(正常参考值 0.82~4.53 g/L),补体 C4 0.12 g/L(正常参考值 0.16~

0.38 g/L),补体 C3、IgG、IgM、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗链球菌溶血素 O、蛋白 C 活性、蛋白 S 活性、血管性血友病因子抗原均正常;抗心磷脂抗体 IgG 阳性,抗心磷脂抗体 IgM 阴性。诊断:凝血功能异常(LAC),结缔组织病。予以糖皮质激素、白芍总苷胶囊治疗。入院第 13 天复查:PT 17.3 s,APTT 79.1 s,TT 17.6 s,纤维蛋白原 3.56 g/L,患者无出血表现,好转出院。

例 2,女,59 岁。因反复发作牙龈出血、肉眼血尿 1 个月入院。既往患 II 型糖尿病 20 年(口服二甲双胍治疗),近期无手术及抗生素应用史,无出血性疾病家族史。查体:轻度贫血貌,双下肢散在陈旧性瘀斑(最大 3 cm \times 3 cm),浅表淋巴结未触及;心、肺及腹部未见明显异常;血常规:WBC $4.84 \times 10^9/L$,PLT $188 \times 10^9/L$,RBC $3.35 \times 10^{12}/L$,HGB 103 g/L;PT 20.1 s(正常对照 10.9 s),APTT 89.9 s(正常对照 29.0 s),TT 17.1 s(正常对照 17.1 s),纤维蛋白原 2.0 g/L(正常参考值 2.0~4.0 g/L);F II:C、F VII:C、F VIII:C、F IX:C、F XI:C、F XII:C 均下降,F V:C、F X:C 均正常;患者血浆按 1:5 稀释后 F II:C 8%,按 1:20 稀释后 F XI:C 46%、F VIII:C 66%,按 1:30 稀释后 F IX:C 27%;F VIII 抑制物 19.2 BU/ml,F IX 抑制物 20.8 BU/ml;dRVVT 试验:LA1 147.1 s,LA2 73.8 s,LA1/LA2=2.0(正常参考值 0.8~1.2);抗核抗体 1:1 000 阳性(胞质颗粒型),ENA 抗体谱:抗 nRNP/Sm、抗-Sm、抗 SSA、抗 SSB、抗 RO-52、抗 scl-70、抗 Jo-1、抗双链 DNA、抗核小体、抗组蛋白、抗核糖体 P 蛋白、抗着丝粒抗体均阴性;IgG 23.1 g/L(正常参考值 7.5~15.6 g/L),IgA 0.73 g/L(正常参考值 0.82~4.53 g/L),补体 C4 0.02 g/L(正常参考值 0.16~0.38 g/L),IgM 及补体 C3 正常;抗心磷脂抗体 IgM 阳性,抗心磷脂抗体 IgG 阴性;肝肾功能、溶血相关检查、尿常规均正常。诊断:低凝血酶原血症-狼疮抗凝物综合征(HLAS)。予甲泼尼龙 40 mg/d 联合小剂量环磷酰胺(CTX)治疗。入院第 50 天患者出现左手掌指关节肿胀伴青紫瘀斑,考虑为局部出血,输注凝血酶原复合物 1 200 U,即刻复查狼疮抗凝因子 152 s、F II:C 42.9%,隔日复查 F II:C 4.5%,出血症

状好转出院。出院后继续甲泼尼龙联合 CTX 治疗, 关节血肿仍反复发作, 间断输注凝血酶原复合物 (每次 1 200 U)。

2 例患者确诊时凝血功能检测结果见表 1、表 2。

讨论及文献复习

LAC 是病理性循环抗凝物质, 为 IgG、IgM 或两者混合型。LAC 识别磷脂结合凝血酶原, 阻断活化的凝血因子 V 与凝血酶原作用, 抑制纤维蛋白的形成, 在体外干扰 APTT、PT、dRVVT 凝血试验, 致使凝血时间延长^[1-3]。在体内, LAC 可激活血小板和 (或) 通过 β 2-GPI 结合, 诱导黏附分子、组织因子表达及补体活化而产生血栓前状态, 促进血栓形成^[2]。成人 LAC 多见于女性自身免疫性疾病患者, 系统性红斑狼疮患者 LAC 阳性率高达 30%~40%, 老年人 LAC 常与药物 (氯丙嗪、普鲁卡因胺、奎尼丁、胍屈嗪、苯妥英钠、干扰素和可卡因等) 相关, LAC 还见于免疫性血小板减少症、真性红细胞增多症、恶性肿瘤、肝炎及正常人^[4-5]。本研究中, 例 1 为青年女性, 原发病为未分化结缔组织病; 例 2 为老年女性, 无明确病因, 仅有抗核抗体增高, 尚不能诊断自身免疫性疾病, 需密切随访观察。

LAC 所致凝血异常临床表现具有异质性, 主要为血栓栓塞倾向 (动静脉血栓、胎盘梗死及中风等), 少数有出血表现, 可仅为实验室指标异常, 非典型表现包括皮肤网状青斑及心瓣膜、中枢神经系统、肾脏等受累表现^[6-10]。

LAC 引起出血的原因可能为: ①血小板减少; ②血小板功能降低; ③出现 FVIII 抑制物; ④凝血酶原缺乏, 即 HLAS^[5,10]。我们收治的 2 例患者均以出血表现为主, 例 1 有血液系统受累 (既往曾有血小板减少), 例 2 伴有凝血酶原活性低下 (表现为泌尿系大量出血和关节腔出血)。2 例患者临床表现的差异反映了 LAC 所致凝血异常患者临床表现的异质性。

表 2 2 例狼疮抗凝物患者确诊时血浆纠正试验结果 (s)

| 例号 | 即刻 APTT | | | 37 °C 2 h APTT | | |
|----|---------|------|-------|----------------|------|-------|
| | 患者 | 对照 | 对照+患者 | 患者 | 对照 | 对照+患者 |
| 1 | 95.2 | 29.0 | 77.1 | 147.5 | 29.4 | 105.7 |
| 2 | 89.5 | 24.9 | 77.8 | 103.0 | 33.5 | 96.6 |

2009 年国际血栓和止血学会 (ISTH) 建议对怀疑抗磷脂抗体综合征或常规实验室检查发现不能解释的 APTT 延长患者进行 LAC 检查, 推荐 dVRR 作为首选方法, 硅或低浓度磷脂作为激活剂的 APTT 检测作为次选方法^[11]。部分患者仅有 APTT 延长而无临床症状时, 依赖实验室检查鉴别获得性血友病及 LAC。本研究 2 例患者均无肝素类药物应用史, APTT、PT 均延长, 血浆多种凝血因子活性下降, 不排除体内存在凝血因子抑制物或抗凝物。例 1 及例 2 凝血因子抑制物定性试验提示存在非时间依赖性抗体。FVIII 或 FIX 抗体为时间和温度依赖性, 而 LAC 为时间和温度非依赖的^[12]。稀释试验原理: 凝血因子的促凝过程是一系列酶促反应的过程, 反应的速度和强度在一定范围内与凝血因子活性线性相关, 故稀释后各浓度血浆的凝血因子促凝活性通过乘以稀释倍数, 可回归为相同 (相近) 的结果。而凝血因子抑制物与凝血因子之间是特异性的抗原抗体反应, 如血浆中存在抑制物, 稀释后随着凝血因子与凝血因子抑制物浓度的同时下降, 失去了抗原抗体反应的最适浓度, 其反应强度迅速下降, 抑制物活性迅速下降, 因此得到的 FVIII:C 乘以稀释倍数后是增高的^[13]。经稀释试验, 例 1 凝血因子活性恢复, 考虑为 LAC 干扰因素所致, 故例 1 诊断为凝血功能异常 (LAC)。例 2 稀释试验中 FVIII:C 恢复, 但 FII:C 仍降低, 故诊断为 HLAS。

LAC 合并血小板减少的患者若无出血表现, 可严密观察。若 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 伴有出血表现, 治疗原则与免疫性血小板减少症相同。目前对于获得性 HLAS 尚无标准治疗方案, 以积极治疗原发病、对

表 1 2 例狼疮抗凝物患者确诊时凝血指标检测结果

| 例号 | PT (s) | APTT (s) | LA1/LA2 | FII:C (%) | FV:C (%) | FVII:C (%) | FVIII:C (%) | FIX:C (%) | FX:C (%) | FXI:C (%) | F XII:C (%) | FVIII 抑制物 (BU/ml) | FIX 抑制物 (BU/ml) |
|-------|--------|----------|---------|-----------|----------|------------|-------------|-----------|----------|-----------|-------------|-------------------|-----------------|
| 1 | 16.4 | 85.8 | 3.4 | 44.6 | 62 | 54.6 | 39.7 | 22.7 | 97.3 | 18.2 | 10.8 | 0.7 | 0.2 |
| 2 | 20.1 | 89.9 | 2.0 | 13.0 | 58 | 46.6 | 0.3 | <1.0 | 52.3 | <1.0 | 0.2 | 19.2 | 20.8 |
| 正常参考值 | 10~14 | 23~33 | 0.8~1.2 | 50~120 | 50~120 | 50~120 | 50~150 | 50~120 | 50~120 | 50~120 | 50~120 | <0.6 | <0.6 |

注: FII:C、FV:C、FVII:C、FVIII:C、FIX:C、FX:C、FXI:C、FXII:C 分别为凝血因子 II、V、VII、VIII、IX、X、XI、XII 促凝活性; LA1: 狼疮抗凝物筛选试验, LA2: 狼疮抗凝物确诊试验。例 1、例 2 凝血因子抑制物均为非时间依赖性抗体

症控制出血症状为主,轻微出血者可予以血制品输注及凝血酶原复合物等。出血明显者可应用免疫抑制剂、糖皮质激素(泼尼松起始剂量60 mg/d或 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),对于糖皮质激素耐药、严重致命性大出血或多系统出血的患者,可给予糖皮质激素联合CTX以及利妥昔单抗,必要时可应用血浆置换^[3,9-10,14-15]。病毒感染所致HLAS有自发缓解可能,因此若无症状或仅为轻微出血,无需特殊治疗^[16-17]。此外,出血改善后LAC仍可在循环内存在数月,因此,监测LAC及免疫指标,寻找原发病尤为重要^[18]。例2无明确病因,明确诊断为HLAS,予甲泼尼龙40 mg/d联合小剂量CTX及间断输注凝血酶原复合物,出血改善,但FⅡ:C仍低于正常水平。

LAC阳性患者临床表现具有异质性,掌握此病的临床特点有利于早期诊断并合理治疗。LAHS发病率较低,诊断较困难,易发生误诊。对于LAC阳性的出血原因不明患者,应警惕HLAS。

参考文献

- [1] Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism [J]. *Blood*, 1995, 86 (10):3685-3691.
- [2] Bevers EM, Galli M, Barbui T, et al. Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin [J]. *Thromb Haemost*, 1991, 66 (6):629-632.
- [3] Fleck RA, Rapaport SI, Rao LV. Anti-prothrombin antibodies and the lupus anticoagulant [J]. *Blood*, 1988, 72(2):512-519.
- [4] Clark CA, Davidovits J, Spitzer KA, et al. The lupus anticoagulant: results from 2257 patients attending a high-risk pregnancy clinic [J]. *Blood*, 2013, 122 (3):341-347. doi: 10.1182/blood-2013-02-485839.
- [5] Triplett DA. Many faces of lupus anticoagulants [J]. *Lupus*, 1998, 7 Suppl 2:S18-S22. doi: 10.1177/096120339800700205.
- [6] Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, et al. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3 (6):1231-1238. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01295.x.
- [7] Mustonen P, Lehtonen KV, Javela K, et al. Persistent antiphospholipid antibody (aPL) in asymptomatic carriers as a risk factor for future thrombotic events: a nationwide prospective study [J]. *Lupus*, 2014, 23 (14):1468-1476. doi: 10.1177/0961203314545410.
- [8] 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.
- [9] Gebhart J, Posch F, Koder S, et al. Increased mortality in patients with the lupus anticoagulant: the Vienna Lupus Anticoagulant and Thrombosis Study (LATS) [J]. *Blood*, 2015, 125 (22):3477-3483. doi: 10.1182/blood-2014-11-611129.
- [10] Forastiero R. Bleeding in the antiphospholipid syndrome [J]. *Hematology*, 2012, 17 Suppl 1:S153- S155. doi: 10.1179/102453312X13336169156654.
- [11] Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7 (10):1737-1740. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x.
- [12] 张利铭,熊涛,梁艳,等.系统性红斑狼疮患者APTT明显延长的临床分析[J]. *临床血液学杂志*, 2015, 28(4): 612-614. doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2015.07.016.
- [13] 赵威.凝血因子平行稀释试验在筛选凝血因子Ⅷ抑制物中的应用[J]. *实用医学杂志*, 2006, 22(2): 217-218. doi: 10.3969/j.issn.1006-5725.2006.02.047.
- [14] Mazodier K, Arnaud L, Mathian A, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of 8 cases and review of the literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91 (5):251-260. doi: 10.1097/MD.0b013e31826b971f.
- [15] Keeling D, Mackie I, Moore GW, et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome [J]. *Br J Haematol*, 2012, 157 (1):47- 58. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x.
- [16] Pierangeli SS, Vega-Ostertag ME, González EB. New targeted therapies for treatment of antiphospholipid syndrome [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2007, 9 (30):1- 15. doi: 10.1017/S1462399407000506.
- [17] Knobe K, Tedgård U, Ek T, et al. Lupus anticoagulants in two children--bleeding due to nonphospholipid- dependent antiprothrombin antibodies [J]. *Eur J Pediatr*, 2012, 171(9):1383-1387. doi: 10.1007/s00431-012-1737-1.
- [18] Pengo V, Bison E, Denas G, et al. The Paradox of the lupus anticoagulant: history and perspectives [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2014, 40(8):860-865. doi: 10.1055/s-0034-1395158.

(收稿日期:2015-08-12)

(本文编辑:徐茂强)