

伴血小板减少原发性抗磷脂综合征的临床特征及相关因素分析

李森 蓝夏璐 蔡华聪 朱铁楠 王书杰 赵永强

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液科 100730

通信作者:朱铁楠, Email: zhutn@pumch.cn

【摘要】 目的 分析伴血小板减少原发性抗磷脂综合征(PAPS)的临床特征、与血小板减少相关的危险因素以及疾病复发风险。方法 回顾性分析2009年至2019年间于北京协和医院住院治疗的PAPS患者,比较血小板减少($PLT < 100 \times 10^9/L$)和血小板正常患者的临床和实验室检查结果,分析血小板减少患者的临床特征和未来症状再发风险,并应用单因素和多因素Logistic回归分析筛选血小板减少的危险因素。结果 纳入127例PAPS患者,其中36例(28.3%)合并血小板减少,中位年龄38.0(28.5,51.5)岁,女性占63.9%(13/23),平均血小板计数为 $(58.9 \pm 27.0) \times 10^9/L$ 。与血小板正常组(91例)相比,血小板减少组血栓及病理性妊娠发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),自身免疫性溶血性贫血(19.4%对3.3%)、网状青斑(16.7%对3.3%)、慢性肾脏病变(25%对8.8%)、抗磷脂(aPL)抗体三阳性(61.1%对37.4%)发生率均显著增加($P < 0.05$),补体C3、C4水平显著降低(C3 0.87 g/L对1.07 g/L, C4 0.12 g/L对0.18 g/L, P 值均 < 0.05),中位改良APS总体评分(aGAPSS)显著升高(13分对9分, $P = 0.037$)。多因素Logistic回归分析显示,低补体血症($OR = 5.032, 95\% CI 3.118 \sim 22.095$)是发生血小板减少的危险因素。结论 PAPS患者血小板减少多为轻中度降低。低补体血症是血小板减少的危险因素。伴血小板减少的PAPS患者再发风险较高。

【关键词】 原发性抗磷脂综合征; 血小板减少; 低补体血症

基金项目:北京市自然科学基金(7192167)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.007

The clinical manifestations and risk factors in primary antiphospholipid syndrome with thrombocytopenia

Li Sen, Lan Xialu, Cai Huacong, Zhu Tienan, Wang Shujie, Zhao Yongqiang

Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medicine Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhu Tienan, Email: zhutn@pumch.cn

【Abstract】 Objectives To cross-sectionally analyze the clinical characteristics of primary antiphospholipid syndrome (PAPS) patients with thrombocytopenia, risk factors associated with thrombocytopenia, and risk of symptom recurrence in these patients. **Methods** The inpatients with PAPS were retrospectively analyzed in Peking Union Medical College Hospital from 2009 to 2019. Using the collected clinical and laboratory data, the clinical characteristics and risk of symptom recurrence in the PAPS patients with thrombocytopenia were compared with those in the PAPS patients with normal platelet counts. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to screen the risk factors for thrombocytopenia. **Results** In this study, 127 patients with PAPS were enrolled, of which 36 (28.3%) had thrombocytopenia, with a median age of 38 years, and 63.9% were female. In the thrombocytopenia group, the average platelet count was $(58.9 \pm 27.0) \times 10^9/L$, and the prevalence of thrombosis and morbid pregnancy was not significantly different from that in the normal platelet group. However, the thrombocytopenia group had higher incidence rate of autoimmune hemolytic anemia (19.4% vs 3.3%), livedo reticularis (16.7% vs 3.3%), chronic kidney disease (25% vs 8.8%) and antiphospholipid antibodies triple positiveness (61.1% vs 37.4%), lower complement levels (C3 of 0.87 g/L vs 1.07 g/L, C4 of 0.12 g/L vs 0.18 g/L, $P < 0.05$), and higher adjusted Global APS Score (median score of 13 vs 9, $P = 0.037$) than the normal platelet group. In multivariate logistic regression analysis, hypocomplementemia (OR value 5.032, 95% CI 3.118 - 22.095) is an independent risk factor for thrombocytopenia. **Conclusions**

In patients with PAPS, thrombocytopenia is mostly mild to moderate. Hypocomplementemia may be the independent risk factor for thrombocytopenia in PAPS patients. The PAPS patients with thrombocytopenia may have a higher risk of symptom recurrence.

【Key words】 Primary antiphospholipid syndrome; Thrombocytopenia; Hypocomplementemia
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.007

抗磷脂综合征(APS)是由抗磷脂(aPL)抗体引起的一种临床综合征,可继发于系统性红斑狼疮(SLE)或其他自身免疫性疾病,亦可单独发生,后者称为原发性APS(PAPS)^[1]。目前APS的诊断广泛采用2006年的悉尼分类标准,在其临床标准中虽然只纳入了血栓事件和病理性妊娠这两项相对特异的临床表现,在APS患者中仍可观察到多种诊断标准外的表现,包括(但不限于)肾脏病变、心脏瓣膜受累、神经系统并发症(舞蹈样运动、癫痫发作、认知功能障碍)、皮肤表现(网状青斑、炎症性皮肤病)和血液系统受累(溶血性贫血、血小板减少)^[1-3]。约1/3的PAPS患者可见血小板减少,在SLE等继发性APS(SAPS)中则更为常见^[4]。在一些队列研究中,血小板减少的发生率甚至比临床诊断标准中的两项临床表现还要高^[3]。因此,对于血小板减少是否应纳入分类标准一直是学界讨论的焦点。虽然近期有越来越多学者支持将血小板减少加入即将更新的APS分类标准中^[5],仍然有些重要问题未能定论:血小板减少与APS临床表现及aPL抗体是否具有特异相关性?伴有血小板减少的APS患者未来发生血栓的风险如何?

本研究回顾性建立血小板减少和血小板正常的PAPS患者队列,横断面分析伴血小板PAPS减少患者的临床特点、与血小板减少相关的危险因素以及这部分患者APS症状再发风险。

病例与方法

1. 研究对象:2009年至2019年北京协和医院连续住院治疗的APS患者共892例,按照以下纳入、排除标准,最终127例纳入分析。纳入标准:符合2006年修订的APS分类诊断标准^[1]。排除标准:①存在明确原发病因(包括其他结缔组织病、感染、炎症性肠病、恶性肿瘤、药物相关等因素);②合并其他血栓高危因素(高同型半胱氨酸血症、雌激素替代治疗、口服避孕药等);③继发性血栓性微血管病和(或)灾难性APS;④临床资料不完整。

2. 临床资料:对纳入患者的临床资料进行回顾性分析,包括性别、年龄、血栓栓塞史、病理性妊娠、

血液系统表现、肾脏受累表现、皮肤表现、神经系统表现等。本研究仅录入初次就诊时的临床资料。

3. 实验室资料:通过回顾性查询患者电子病历记录获得。本研究仅录入初次就诊检测结果,包括血常规、肝肾功能、血清aPL抗体和补体。血常规采用电阻抗法检测(日本希森美康公司全自动血液分析仪)。血小板减少定义为 $PLT < 100 \times 10^9/L$;血小板正常定义为 $PLT (100 \sim 300) \times 10^9/L$ 。血清aPL抗体包括狼疮抗凝物(LA)、抗心磷脂(aCL)抗体和抗 β_2 糖蛋白I(β_2 GPI)抗体,具体检测方法如下:①LA:为改良Russel蟒蛇毒稀释试验,应用血凝仪(法国Stago公司STAR Max系统)进行LA筛选和确诊试验,阳性定义为两者比值 > 1.2 ^[6];②aCL、抗 β_2 GPI抗体:采用ELISA法检测(德国AESKU公司试剂盒),同时包括IgG、IgM和IgA型抗体,aCL和抗 β_2 GPI抗体的阳性临界值分别为12 PLIgG-U/ml、20 RU/ml。血清补体采用免疫透射比浊法检测(德国德赛诊断系统有限公司全自动生化分析仪)。

4. 症状再发风险评估:采用改良的APS总体评分系统(aGAPSS)对纳入患者进行评分,以比较血小板减少和血小板正常PAPS患者症状复发风险。aGAPSS计分项目包括高脂血症(3分)、动脉性高血压(1分)、aCL-IgG/IgM阳性(5分)、抗 β_2 GPI-IgG/IgM阳性(4分)和LA(4分),总分为各阳性项目分数之和^[7]。

5. 统计学处理:统计学软件采用SPSS 25.0。分类变量以频率表示,组间比较行卡方检验。符合正态分布的连续变量以“均值±标准差”表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的连续变量以“中位数(四分位数)”表示,组间比较采用Mann-Whitney检验。血小板减少相关危险因素分析采用多因素Logistic回归,结果以比值比(OR)和95%置信区间(CI)表示。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 伴血小板减少PAPS患者的临床特征:在纳入的127例PAPS患者中,36例(28.3%)合并血小板

减少,中位年龄38.0(28.5,51.5)岁,女性占63.9%(13/23),与血小板正常组差异无统计学意义($P=0.141$)。44.4%(16例)合并血小板减少的PAPS患者在病程中有出血表现,较血小板正常组显著升高,但绝大多数仅为皮肤黏膜出血,仅1例为严重出血事件(眼玻璃体出血)。

在诊断标准内的临床表现上,伴血小板减少PAPS患者的血栓、病理性妊娠发生率与血小板正常组相比并无显著差异。而在诊断标准外的临床表现中,伴血小板减少PAPS患者中自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、网状青斑、慢性肾脏病变的比例分别为19.4%、16.7%、25%,显著高于血小板正常PAPS患者(比例分别为3.3%、3.3%、8.8%)(表1)。

2. 伴血小板减少PAPS患者的实验室检查:如表2所示,血小板减少组患者的血小板减少程度多为轻中度,LA、aCL抗体、抗 β_2 GPI抗体均阳性的患者占61.1%,显著高于血小板正常的患者(37.4%,

$P=0.015$),补体C3、C4则显著低于血小板正常组[C3分别为(0.87 \pm 0.34)、(1.07 \pm 0.26)g/L, $P=0.028$;C4分别为0.12(0.08,0.17)、0.18(0.15,0.25)g/L, $P<0.001$]。

3. 血小板减少相关危险因素分析:在单因素Logistic回归分析中,将性别、血栓、诊断标准内外临床表现及实验室检查指标纳入分析,结果显示,AIHA、网状青斑、慢性肾脏病变、aPL三阳性和低补体血症与PAPS患者的血小板减少相关。将上述指标进行顺向条件多因素Logistic回归分析,结果显示低补体血症可能是PAPS患者出现血小板减少的危险因素($OR=5.032$,95% CI 1.404~18.036, $P=0.013$)(表3)。

4. PAPS患者症状复发风险评估:血小板减少组、血小板正常组aGAPSS评分中位数分别为13(8,13)、9(5,13)分($z=-2.091$, $P=0.037$),提示伴血小板减少PAPS患者未来症状再发的风险显著增高。

表1 血小板减少与血小板正常原发性抗磷脂综合征患者的临床特征比较

指标	血小板减少组(36例)	血小板正常组(91例)	统计量	P值
性别[例,男/女]	13/23	46/45	$\chi^2=2.162$	0.141
年龄[岁,M(P25,P75)]	38.0(28.5,51.5)	34.0(26.0,48.0)	$Z=-1.052$	0.293
血栓[例(%)]	33(91.7)	83(91.2)	$\chi^2=0.007$	0.934
动脉血栓	15(41.7)	44(48.4)	$\chi^2=0.463$	0.496
静脉血栓	25(69.4)	47(51.6)	$\chi^2=3.183$	0.074
小血管血栓	9(27.3)	20(24.1)	$\chi^2=0.127$	0.722
病理性妊娠[例(%)]	11(47.8)	16(35.6)	$\chi^2=0.957$	0.328
早期妊娠丢失	9/11(81.8)	12/16(75)	$\chi^2=0.175$	0.675
死胎	3/11(27.3)	10/16(62.5)	$\chi^2=3.240$	0.072
早产	1/11(9.1)	0/16(0.0)	$\chi^2=1.852$	0.174
出血[例(%)]	16(44.4)	8(8.8)	$\chi^2=21.394$	<0.001
自身免疫性溶血性贫血[例(%)]	7(19.4)	3(3.3)	$\chi^2=7.180$	0.007
皮肤表现[例(%)]				
网状青斑	6(16.7)	3(3.3)	$\chi^2=5.120$	0.024
指端坏疽	1(2.8)	4(4.4)	$\chi^2=0.179$	0.673
下肢溃疡	1(2.8)	2(2.2)	$\chi^2=0.038$	0.846
肺部表现[例(%)]				
肺动脉高压	2(5.6)	6(6.6)	$\chi^2=0.047$	0.828
肺泡出血	3(8.3)	8(8.8)	$\chi^2=0.007$	0.934
神经系统表现[例(%)]				
认知功能障碍	2(5.6)	2(2.2)	$\chi^2=0.170$	0.680
舞蹈样运动	2(5.6)	1(1.1)	$\chi^2=0.709$	0.400
癫痫发作	2(5.6)	6(6.6)	$\chi^2=0.047$	0.828
心脏瓣膜增厚或赘生物[例(%)]	5(13.9)	7(7.7)	$\chi^2=0.547$	0.460
慢性肾脏病变[例(%)]	9(25.0)	8(8.8)	$\chi^2=4.531$	0.033

表2 血小板减少与血小板正常原发性抗磷脂综合征患者的实验室检查特点

指标	血小板减少组(36例)	血小板正常组(91例)	统计量	P值
LA 阳性[例(%)]	29(80.6)	59(64.8)	$\chi^2 = 2.996$	0.083
aCL 抗体阳性[例(%)]	26(72.2)	55(60.4)	$\chi^2 = 1.550$	0.213
抗 β_2 GP I 抗体阳性[例(%)]	32(88.9)	76(83.5)	$\chi^2 = 0.585$	0.444
aPL 双阳性[例(%)]	7(19.4)	31(34.1)	$\chi^2 = 2.630$	0.105
aPL 三阳性[例(%)]	22(61.1)	34(37.4)	$\chi^2 = 5.902$	0.015
PLT($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	58.9 \pm 27.0	228.0 \pm 89.5	$t = 10.952$	<0.001
HGB[g/L, $M(P25, P75)$]	110(88,134)	130(118,145)	$z = -3.007$	0.003
C3(g/L, $\bar{x} \pm s$)	0.87 \pm 0.34	1.07 \pm 0.26	$t = 3.255$	0.028
C4[g/L, $M(P25, P75)$]	0.12(0.08,0.17)	0.18(0.15,0.25)	$z = -3.91$	<0.001

注:LA:狼疮抗凝物;aCL 抗体:抗心磷脂抗体;抗 β_2 GP I 抗体:抗 β_2 糖蛋白 I 抗体;aPL 双阳性:LA、aCL、抗 β_2 GP I 抗体其中2个阳性;aPL 三阳性:LA、aCL、抗 β_2 GP I 抗体均阳性

表3 原发性抗磷脂综合征患者发生血小板减少的危险因素

因素	单因素回归分析		多因素回归分析	
	OR值(95% CI)	P值	OR值(95% CI)	P值
女性	1.809(0.817 ~ 4.003)	0.144		
血栓	1.060(0.265 ~ 4.243)	0.934		
自身免疫性溶血性贫血	7.080(1.718 ~ 29.179)	0.007	1.444(0.236 ~ 8.839)	0.691
网状青斑	5.867(1.381 ~ 24.923)	0.017	2.838(0.548 ~ 14.682)	0.214
指端坏疽	0.621(0.067 ~ 5.757)	0.675		
下肢溃疡	1.271(0.112 ~ 14.472)	0.847		
肺动脉高压	0.833(0.160 ~ 4.335)	0.828		
认知障碍	2.618(0.354 ~ 19.330)	0.346		
舞蹈样运动	5.294(0.465 ~ 60.296)	0.179		
癫痫发作	0.833(0.160 ~ 4.335)	0.828		
心脏瓣膜增厚或赘生物	1.935(0.572 ~ 6.551)	0.288		
慢性肾脏病变	3.458(1.214 ~ 9.850)	0.020	1.645(0.476 ~ 5.688)	0.432
LA 阳性	2.247(0.886 ~ 5.700)	0.088		
aCL 抗体阳性	1.702(0.733 ~ 3.949)	0.216		
抗 β_2 GP I 抗体阳性	1.579(0.486 ~ 5.127)	0.447		
aPL 抗体双阳性	0.467(0.184 ~ 1.187)	0.110		
aPL 抗体三阳性	2.634(1.192 ~ 5.824)	0.017	1.607(0.656 ~ 3.937)	0.300
补体降低	8.300(3.118 ~ 22.095)	0.000	5.032(1.404 ~ 18.036)	0.013

注:LA:狼疮抗凝物;aCL 抗体:抗心磷脂抗体;抗 β_2 GP I 抗体:抗 β_2 糖蛋白 I 抗体;aPL 抗体双阳性:LA、aCL、抗 β_2 GP I 抗体其中2个阳性;aPL 三阳性:LA、aCL、抗 β_2 GP I 抗体均阳性

讨 论

作为 APS 最常见的分类标准外表现,血小板减少症的发生率为 20% ~ 53%^[4],可能与不同研究中血小板减少症的定义不同(PLT < 100 $\times 10^9/L$ 或 < 150 $\times 10^9/L$)和纳入研究对象中 SAPS 与 PAPS 的比例存在差异相关。在 PAPS 患者中,血小板减少症的发生率为 21% ~ 27.7%^[7-9],与本研究的发生率大致

相同。也就是说,在 PAPS 患者中,有近 1/3 的患者出现血小板减少,其比例不容小觑,而目前关于这部分患者的临床特点和发病机制仍知之甚少,需要引起临床医师及研究学者的更多关注。

除血栓性微血管病导致的血小板减少外,APS 相关血小板减少通常为轻度,很少发生严重出血事件^[7]。在本研究中,出血表现大部分为皮肤黏膜出血,仅 1 例为严重出血事件(右眼玻璃体出

血)。意大利IR-APA研究回顾性分析了319例APS患者,其中仅4例出现严重出血事件^[8]。Cuadrado等^[10]在一项研究中纳入了40例APS伴血小板减少患者,在随访中有患者发生重度血小板减少,但未发生严重出血事件。

血小板减少与APS临床表现的相关性研究目前仍然不多,且存有争议。血栓事件方面,本研究中PAPS伴血小板减少患者血栓的发生率与血小板正常组大致相同,该结果与Krause等^[9]的研究结果一致。而Krause等研究结果则与本研究相反,造成差异的原因可能是研究对象不尽相同,在Krause等的研究中还纳入了SAPS患者。病理性妊娠方面,本研究中血小板减少组的发生率有升高趋势。在Deguchi等^[11]对有妊娠史的女性APS患者研究中也发现,血小板减少与孕10周以前3次及以上的不可解释的自然流产相关。有关血小板减少与APS其他诊断标准外表现的相关性研究目前仍十分有限,且结果多有出入。在早期研究中,并未发现血小板减少与其他APS表现的临床相关性^[10]。而后研究发现,血小板减少与心脏瓣膜增厚、癫痫、舞蹈样运动、网状青斑和皮肤溃疡相关^[9]。在本研究中,血小板减少组中AIHA、网状青斑、慢性肾脏病变发生率显著升高,提示合并血小板减少的PAPS患者更易表现为经典临床表现之外的临床亚型,包括微血管病变、其他血液学改变(如AIHA)。三项研究结果有一定的出入,可能与纳入的患者不同、检查方法不一以及分析方法有差异相关。

血小板减少与aPL抗体的特异相关性一直以来都是学界争论的焦点,也是血小板减少能否列入APS诊断标准中很重要的一个参考因素。在本研究中,两组的单一aPL抗体阳性率与双阳性率均无显著差异;单因素分析中,aPL抗体三阳性与血小板减少相关,而多因素分析则无显著意义。提示aPL抗体与血小板减少具有一定相关性,但其特异性尚待商榷。既往有研究表明,aCL抗体在免疫性血小板减少症(ITP)患者中有较高的阳性率^[12],且与血小板膜磷脂存在相互作用^[13]。Atsumi等^[14]亦发现aPL抗体阳性患者中血小板减少发生率显著高于aPL抗体阴性患者。但是Pontara等发现,在aPL抗体三阳性的PAPS患者中,仅7%合并血小板减少,该比例明显低于总PAPS患者水平,血小板减少与aPL抗体间可能没有相关性^[15]。

本研究表明,补体降低为PAPS患者血小板减少发生的独立危险因素。在2004年,Ramos-Casals

等^[16]发现47%的PAPS患者合并低补体血症,且低补体血症与网状青斑、血小板减少和aPL抗体阳性显著相关;在单因素回归分析中,仅血小板减少为补体降低的独立危险因素。Tabacco等^[17]在2019年也发现在PAPS患者中低补体血症与病理性妊娠、血栓、网状青斑和血小板减少有相关性。这些结果都提示补体的活化可能参与了PAPS患者血小板减少的发生。遗憾的是,目前有关补体在血小板减少PAPS患者中的作用机制研究主要集中在CAPS方向,在慢性血小板减少PAPS中尚无报道。未来亟需开展更多的研究来确证补体与PAPS继发性血小板减少的关系及其对应的作用机制。

近年来,血小板减少的预测价值是PAPS相关血小板减少的研究重点之一。aGAPSS是一种评估患者未来发生APS相关临床表现风险高低的简易评分系统,对识别需要密切监测及治疗的高危患者有重要预测价值^[18-19]。本研究中,血小板减少组的aGAPSS评分显著高于血小板正常组,提示血小板减少PAPS患者症状再发风险显著增高,与Radin等研究结果一致。因条件限制本研究没有对纳入对象进行随访以验证血小板减少的预测价值。以往多项研究结果已证实,APS伴血小板减少患者血栓发生风险增加^[20-21]。

作为首个国内PAPS伴血小板减少患者横断面研究,本研究揭开了国内PAPS伴血小板减少患者临床特点的一角,对于在临床实践中制订具体治疗措施提供了一定的诊疗思路。本研究也存在一定局限性:作为单中心回顾性横断面分析,不可避免地存在选择偏倚,造成结果误差。此外,对于二分类Logistic回归分析来说,本研究的样本量仍偏少。在抗磷脂综合征中,由SLE等因素继发导致的占多数。本研究中,虽然回顾性分析的病例就诊时间跨度有10年,但通过纳入和排除标准筛选后,最终仅有127例PAPS患者纳入分析。再往前回溯扩大纳入范围也会因本中心aPL抗体检测方法更换而对数据可比性造成影响。因此结合临床实际,补充例数可能会存在较大难度。随着对疾病认识的不断提高,未来亟需开展多中心、前瞻性、大规模的临床队列研究,为探讨其临床特点及其发病机制提供更多、更高质量的证据。

综上所述,血小板减少是PAPS患者的常见临床表现,降低程度多为轻中度。AIHA、网状青斑、慢性肾脏病变、aPL抗体三阳性、补体降低发生率在血小板减少组中显著增多。低补体血症可能是

PAPS患者血小板减少发生的危险因素。伴血小板减少PAPS患者aGAPSS评分明显升高,提示未来存在较高APS症状再发风险。

参考文献

- [1] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(2): 295-306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- [2] 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.
- [3] Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1992, 21(5): 275-286. DOI: 10.1016/0049-0172(92)90021-5.
- [4] Artim-Esen B, Diz-Küçükaya R, İnanç M. The significance and management of thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2015, 17(3): 14. DOI: 10.1007/s11926-014-0494-8.
- [5] Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(5): 401-414. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.01.002.
- [6] Urbanus RT, de Groot PG. Antiphospholipid antibodies--we are not quite there yet[J]. *Blood Rev*, 2011, 25(2): 97-106. DOI: 10.1016/j.blre.2010.12.001.
- [7] Radin M, Ugolini-Lopes MR, Sciascia S, et al. Extra-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome: Risk assessment and management[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 48(1): 117-120. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.006.
- [8] Thrombosis and thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome (idiopathic and secondary to SLE): first report from the Italian Registry. Italian Registry of Antiphospholipid Antibodies (IR-APA)[J]. *Haematologica*, 1993, 78(5): 313-318.
- [9] Krause I, Blank M, Fraser A, et al. The association of thrombocytopenia with systemic manifestations in the antiphospholipid syndrome [J]. *Immunobiology*, 2005, 210(10):749-754. DOI: 10.1016/j.imbio.2005.10.005.
- [10] Cuadrado MJ, Mujic F, Muñoz E, et al. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 1997, 56(3): 194-196. DOI: 10.1136/ard.56.3.194.
- [11] Deguchi M, Yamada H, Sugiura-Ogasawara M, et al. Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with antiphospholipid syndrome: A multicenter study [J]. *J Reprod Immunol*, 2017, 122: 21-27. DOI: 10.1016/j.jri.2017.08.001.
- [12] Harris EN, Gharavi AE, Hegde U, et al. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura [J]. *Br J Haematol*, 1985, 59(2): 231-234. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1985.tb02989.x.
- [13] Galli M, Finazzi G, Barbui T. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome: pathophysiology, clinical relevance and treatment [J]. *Ann Med Interne (Paris)*, 1996, 147 Suppl 1: 24-27.
- [14] Atsumi T, Furukawa S, Amengual O, et al. Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis [J]. *Lupus*, 2005, 14(7): 499-504. DOI: 10.1191/0961203305lu2145rr.
- [15] Pontara E, Banzato A, Bison E, et al. Thrombocytopenia in high-risk patients with antiphospholipid syndrome [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(3): 529-532. DOI: 10.1111/jth.13947.
- [16] Ramos-Casals M, Campoamor MT, Chamorro A, et al. Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical significance in 667 patients [J]. *Lupus*, 2004, 13(10): 777-83. DOI: 10.1191/0961203304lu1080oa.
- [17] Tabacco S, Giannini A, Garufi C, et al. Complementemia in pregnancies with antiphospholipid syndrome [J]. *Lupus*, 2019, 28(13): 1503-1509. DOI: 10.1177/0961203319882507.
- [18] Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(8): 1397-1403. DOI: 10.1093/rheumatology/kes388.
- [19] Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(1): 134-138. DOI: 10.1093/rheumatology/keu307.
- [20] Hisada R, Kato M, Sugawara E, et al. Thrombotic risk stratification by platelet count in patients with antiphospholipid antibodies: a longitudinal study [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(9): 1782-1787. DOI: 10.1111/jth.13763.
- [21] Pablo RD, Muñoz P, López-Hoyos M, et al. Thrombocytopenia as a thrombotic risk factor in patients with antiphospholipid antibodies without disease criteria [J]. *Med Clin (Barc)*, 2017, 148(9): 394-400. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.11.026.

(收稿日期:2020-07-14)

(本文编辑:徐茂强)