

# 抗磷脂抗体与抗磷脂综合征

安徽省立医院血液科 吴竞生

# 易栓症（Thrombophilia）定义

1965年Egeberg描述一例自幼反复静脉血栓的AT缺陷挪威家系血栓形成的倾向。

广义：

由于遗传性或获得性抗凝蛋白、凝血因子、纤溶蛋白缺陷或代谢障碍所致的易发生血栓栓塞疾病的倾向。

涉及多学科，主要为原因不明年轻人血栓。

# 易栓症的分类

## 遗传性（基因突变）

抗凝蛋白缺陷

抗凝血酶AT 缺陷（1965年）

蛋白C缺陷（1981年）

蛋白S缺陷（1984年）

凝血因子缺陷

FV Leiden FII 20210A

异常纤维蛋白原血症

纤溶蛋白缺陷

异常纤溶酶原血

tPA缺乏/PAI-1增加

代谢缺陷

高同型半胱氨酸血症

## 获得性

恶性肿瘤（Trousseau综合征）

抗磷脂抗体综合征(APS)

凝血因子增加（FVIII、FIX、Fg）

创伤与围手术期

PNH、MPD

妊娠与产褥期

制动、经济舱综合征

避孕药、激素、老龄

# 一、抗磷脂抗体与抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS)

新定义：

APA抗体：能与多种含磷脂的抗原(靶蛋白)发生免疫反应的抗体  
(LA、ACL、抗 $\beta_2$ GPI抗体)。

APS：由APA抗体引起的一组临床症状：

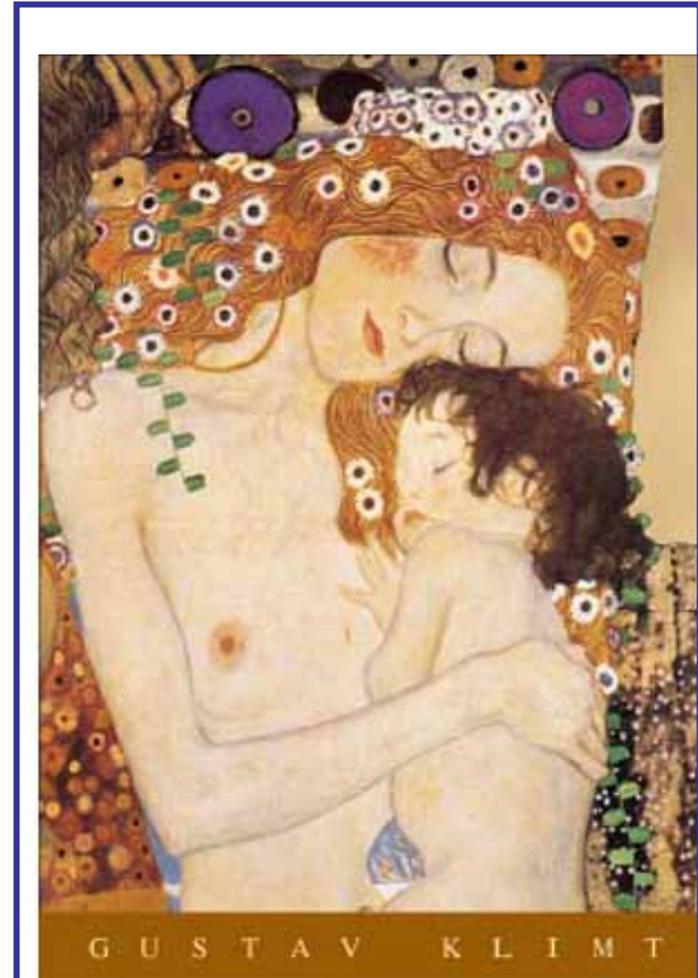
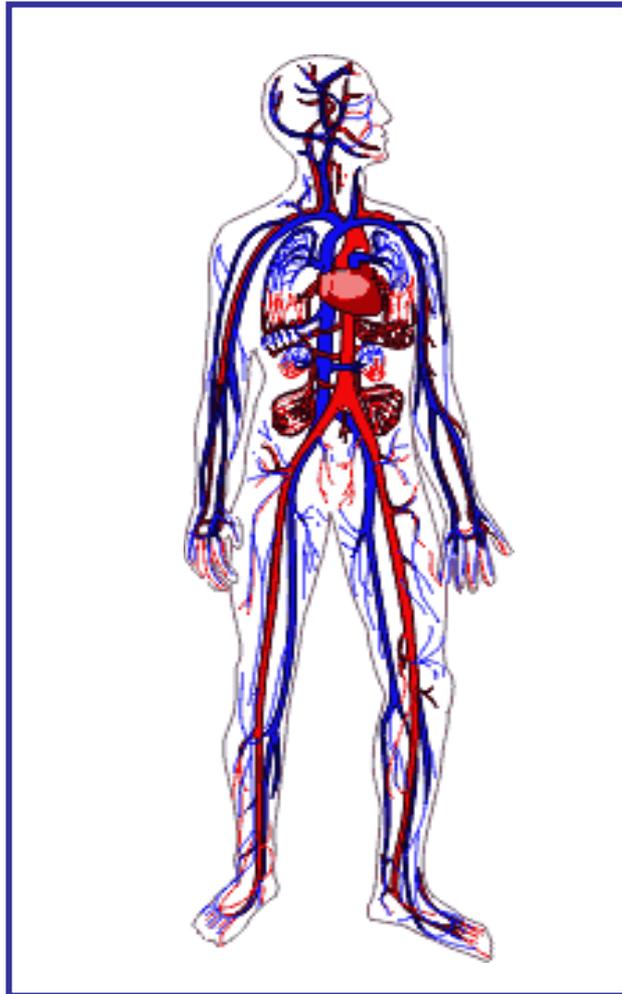
动脉或静脉血栓及/或妊娠并发症为主要临床表现，

且患者血浆中存在抗磷脂-蛋白自身抗体的自身免疫性疾病。

## 二、APS: 伴APA的自身免疫性疾病

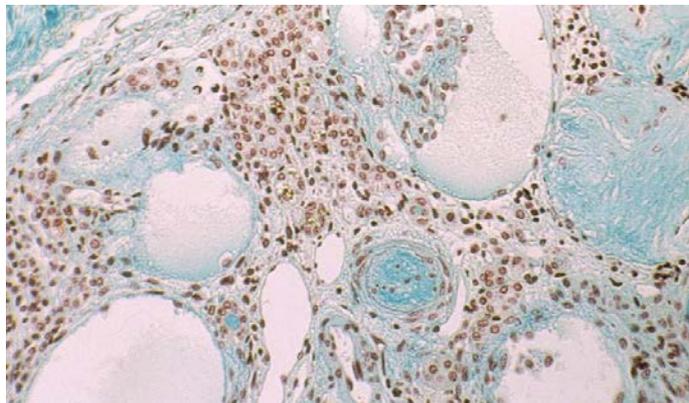
血栓  
任何血管, 包括卒中

产科并发症

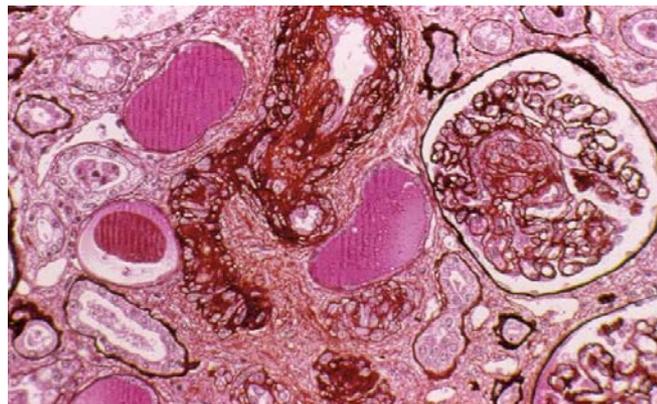


# APS 病理

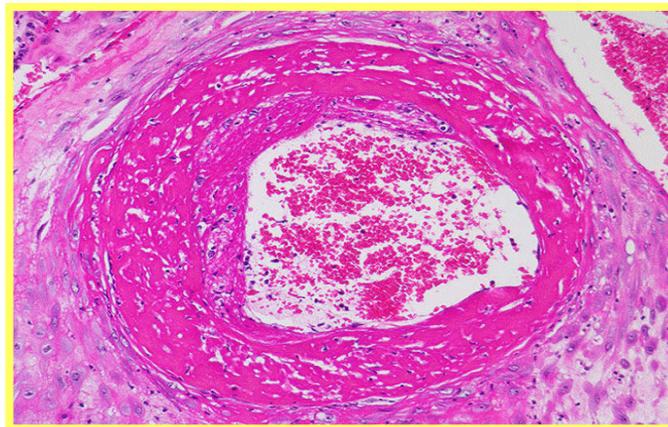
小叶间动脉闭塞,  
纤维蛋白血栓



微血管血栓



胎盘梗塞



## 三、APS发病情况

发病率不清。

1%-5%健康人APA抗体.

30%~40%APA阳性→APS;

SLE患者约30-40%APA, 10%~15% 合并APS。

多发生于年轻女性。

多系统受累；症状复杂，

涉及多学科（风湿、血液、**妇产**、神经、心血管、皮肤等科）

易漏诊与误诊。

**\*获得性易栓症最主要原因。应提高对APS的认识与诊断水平。**

## 四、APA生物学特性

### 新观念：

针对各种负电荷磷脂-蛋白复合物的自身抗体，通过其识别的抗原性（靶蛋白）不同，与磷脂-蛋白复合物结合，干扰各种依赖磷脂的凝血和抗凝因子发挥作用。

### 共同特点：

干扰体外依赖磷脂凝血试验（APTT↑，少数PT↑）

与出血无关（除非FII抗体→FII↓）

与A/V血栓明确相关

### 包括：

抗心磷脂抗体（ACA, aCL）； 狼疮抗凝物（LA）

## (一) ACA (aCL) -IgG、M、A

Harris/Coworkers (1983年) :

无梅毒感染患者血清中与磷脂起反应的抗体，引起假阳性反应。

ACA存在于狼疮/非狼疮患者中，且伴有A/V血栓栓塞，反复流产及血小板减少，称“抗磷脂综合征” (APS)。

ACA识别磷脂结合蛋白 $\beta_2$ -GPI糖蛋白I ( $\beta_2$ -GPI)，非心磷脂本身，多数患者Anti- $\beta_2$ GPI与ACA水平显著相关。

抗 $\beta_2$ -GPI 依赖性aCL：与血栓，病理妊娠有关；

非抗 $\beta_2$ -GPI 依赖性aCL：与感染有关，一过性

## (二) LA

1952年Conley/ Hartmann:

SLE患者血清中延长依赖磷脂的凝血试验的Ig;

其他免疫性、肿瘤、淋巴增生性疾病、感染、药物，健康人也存在，称“狼疮样抗凝物”（LA）。

结合蛋白-磷脂复合物及抑制磷脂表面凝血反应干扰依赖磷脂的凝血过程在体外产生抗凝效应；

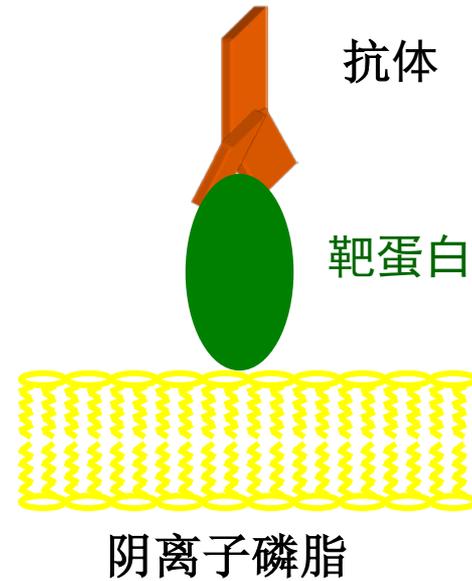
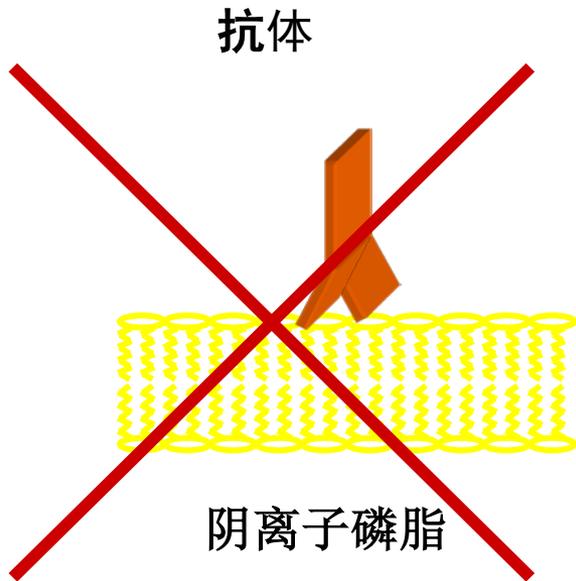
LA抑制依赖磷脂的抗凝过程，促进血栓形成。

**LA结合抗 $\beta_2$ -GPI**：与血栓相关

LA结合凝血酶原：与出血有关？

### (三) 抗磷脂抗体的特异性

(Galli et al. Lancet 1990; Mc Neil et al. 1990)



# APA辅因子-结合阴离子磷脂的靶蛋白

$\beta_2$ -糖蛋白I (glycoprotein I)

factor XII

强联蛋白-V (Annexin V)

HMWK

凝血酶原 (prothrombin)

TFPI

蛋白S (protein S)

补体因子H

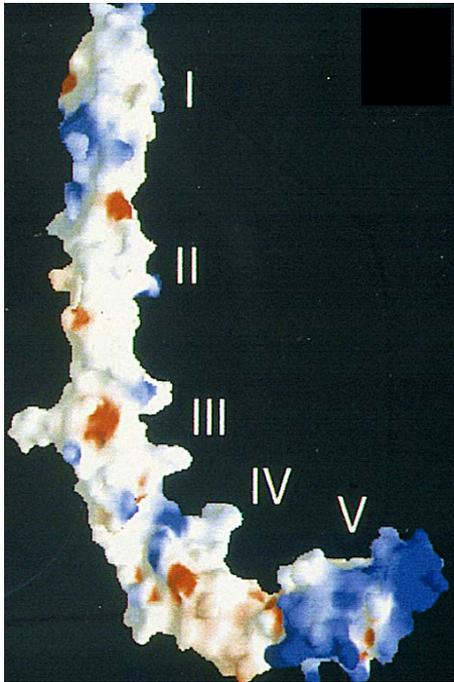
蛋白C (protein C)

phospholipases

EPCR (内皮细胞蛋白C受体)

tPA ...

# 1、 $\beta_2$ -glycoprotein I ( $\beta_2$ -GPI)



$\beta_2$ -glycoprotein I

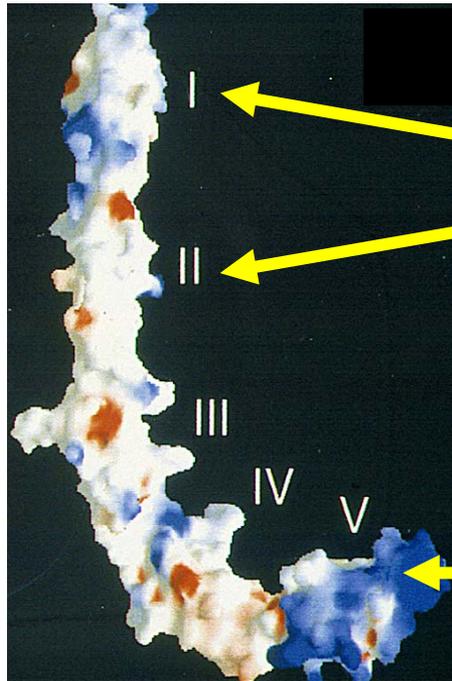
补体控制家族非补体成分，载脂蛋白H (apoH)

体内天然抗凝物

ACA辅因子

V区281-288位半胱氨酸区中带正电荷精氨酸与带负电荷磷脂结合后构象改变，暴露与磷脂结合位点，形成  $\beta_2$ GPI-FXa-Va- $Ca^{++}$ -磷脂复合物，抑制依赖磷脂的凝血酶原 $\rightarrow$ 凝血酶，具抗凝作用。

# 抗 $\beta_2$ -GPI 抗体



$\beta_2$ -GP I



特异性抗体识别  
1Domain 40-43AA

抗1Domain抗体  
与血栓密切相关  
(OR18.9)

结合阴离子磷脂  
(磷脂酰丝氨酸, PS部位)

$\beta_2$  GPI 抑制凝血酶原激活起抗凝作用,

$\beta_2$  GPI-抗  $\beta_2$  GPI 抗体结合  $\rightarrow$  抗凝  $\downarrow$   $\rightarrow$  血栓  $\uparrow$

## 2、Annexin-V (胎盘抗凝蛋白)

存在人类胎盘与血管(27种)，  
与阴离子磷脂有高度亲和性，在暴露的磷脂表面聚集，  
形成保护屏障，阻止细胞膜磷脂表面的凝血反应。

APA通过与磷脂-蛋白或磷脂高亲和力的作用，干扰AnnexinV  
在磷脂表面的聚集，使其无法发挥抗凝作用。

## 四、APS发病机制

机体遗传基因易感性基础上，外界因素作用。

### 1、家族倾向，有遗传基因易感性

仅某些LP阳性患者出现临床症状，提示疾病的发生与抗体特异性有关；  
与宿主易感性有关。

### 2、HLA抗原相关性：

APS患者DR4、DRw53、DR7出现频率较高，SLE患者DR4、DRw53表型往往APS

### 3、免疫球蛋白基因异常：

编码Ig可变区基因的胚系基因突变。

### 4、补体C4等位基因缺陷

# （一）APA引起血栓的机制

确切机制尚未完全清楚。

APA可引起动物血栓或流产。

APA持续(+) : 30%血栓栓塞； 40%APS。

血栓: 60%以上APA(+) 。

涉及血管内皮，血小板，凝血与抗凝，纤溶等多个病理环节。

**特点：血管内皮免疫损伤；**

**APA结合依赖磷脂的抗凝蛋白（ $\beta_2$ GPI；Annexin），促进凝血。**

## (二) 抗Annexin V抗体引起病理妊娠机制

5%–38%习惯性流产者APA(+), 正常妊娠妇女0.5%–2% 阳性。

抗Annexin V抗体→妊娠动物模型胎盘坏死。

APA流产者胎盘合体滋养层膜表面AnnexinV↓↓

→胎盘血管血栓、胎盘梗死→胎盘功能下降。

## (二) 抗 $\beta_2$ GPI 抗体引起病理妊娠机制

$\beta_2$ GPI-抗  $\beta_2$ GPI 抗体 → 胎盘血管栓塞.

抗  $\beta_2$ GPI 抗体 → 前列环素 (PGI<sub>2</sub>) 合成 ↓ → 血栓素 (TXA<sub>2</sub>) ↑ → PGI<sub>2</sub> / TXA<sub>2</sub> ↓

$\beta_2$ GPI 五区连接滋养层, 被抗  $\beta_2$ GPI 抗体识别 → 滋养层细胞 HCG 合成/分泌 ↓,

→ 胎盘功能 ↓ → 流产;

竞争性拮抗活化 PC → PC 灭活 FVa ↓

绒毛微血管栓塞 → 胎盘发育不良 → 胎儿发育 ↓ → 流产。

## (二) ACAb引起病理妊娠的机制

病理: 胎盘滋养细胞胞浆和绒毛膜壁存在免疫复合物沉积.

干扰细胞滋养层向合体滋养层细胞转化;

滋养体结合, 抑制滋养体细胞功能, 影响胎盘着床;

ACAb是反复自然流产与不孕不育的重要原因(36.7%),

正常育龄妇女6.7% ( $P < 0.05$ ),

# 女性不孕不育血清相关自身抗体检测的分析

谢美华, 罗燕春, 郑惠兰

(福建医科大学临床教学专业基地三明市第二医院检验科)

表 1 各组患者及对照组相关自身抗体的检出率比较  $n(\%)$

	原发性不孕组 ( $n=149$ )	继发性不孕组 ( $n=466$ )	习惯性流产组 ( $n=320$ )	对照组 ( $n=45$ )
AsAb	39(26.17)	135(28.97)	61(19.06)	1(2.22) *
EmAb	26(17.45)	94(20.17)	29(9.06)	0(0.00) *
ACA	19(12.75)	89(19.10)	90(28.12)	1(2.22) *

注:与不孕不育各组比较, \*  $P < 0.05$ 。

# APA与习惯性流产

## Antiphospholipid Antibodies (2)

Abnormality	Recurrent Loss <sup>1</sup>		
	All	<13 weeks	<24 weeks
Pooled OR (95% CI)			
NSI/LA	9.6 (3.3-27.9)	NA	7.8 (2.3-26.5)
ACA (moderate/high titre)	5.4 (3.7-7.8)	NA	NA
• IgG ACA	NA	3.6 (1.5-8.6)	3.6 (2.3-5.6)
– moderate/high titre	NA	NA	4.7 (3.0-7.4)
• IgM ACA	NA	NA	5.6 (1.3-25.0)
– moderate/high titre	NA	NA	4.0 (0.8-19.3)
$\beta_2$ GP1	NA	2.1 (0.7-6.5)	NA

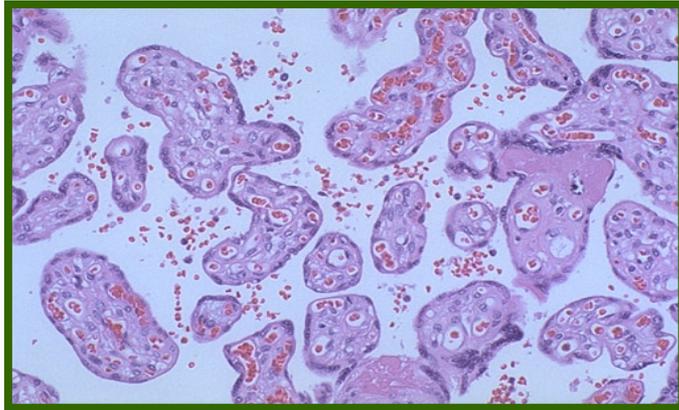
1.  $\geq 2$  or  $\geq 3$  consecutive losses (depending on study)

Opatrny. J Rheumatol 2006

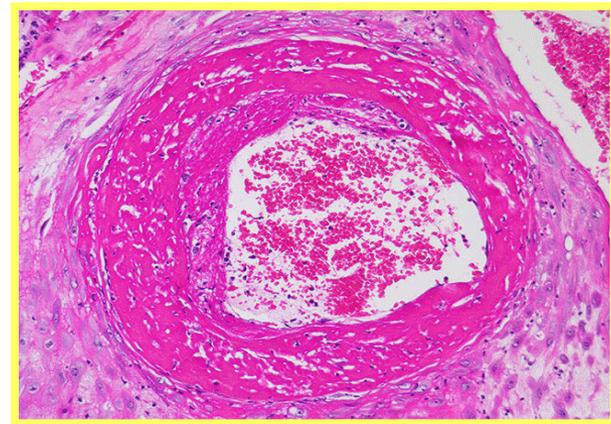
少数非APS孕妇高滴度IgG-APA流产风险增加。

多数非APS孕妇虽APA阳性，但无并发症，能正常妊娠。

# 胎盘后血栓或胎盘剥离



正常



梗塞

## 五、病因

感染：病毒（巨细胞，细小病毒19）。

梅毒（93%），HIV（80-93%），Lyme（39%）

传单（20%），结核（20%），

疟疾，寄生虫，卡氏肺孢虫. Syphilis

HCV

细菌性败血症

自身免疫性疾病：

SLE：25-50%，LA阳性10%-20%，ACA阳性30%-50%。

干燥综合征42%，类风湿33%，混合结缔组织病等。

# 其他原因

药物:氯丙嗪, 奎尼丁, 奎宁, 普鲁卡因酰胺, 本妥英钠、干扰素, 可卡因, 青霉素等。

肿瘤:黑色素瘤、肺癌、淋巴瘤、白血病, 淋巴增生性疾病(淋巴瘤, 毛白, 华氏巨球蛋白血症), 浆细胞病。

HLA连锁遗传因素: 某些家族APA与HLA连锁, 与HLA-DR53、DQ7、DR4密切相关。C4A和 C4Bnull等位基因发生率较高。

健康人, 老年人抗体一过性、低滴度, 多IgM, 一般不引起血栓。

## 六、临床表现

临床症状取决受累血管种类、部位、大小及血栓形成急慢性过程。

（一）静脉 / 动脉血栓：DVT、PE/脑血栓

（二）病理妊娠（胎盘血栓）：习惯性流产、死胎

（三）其他：血小板减少、溶贫、网状青斑、瓣膜性心脏病、  
神经系统异常等

# (一) 血栓栓塞

## 1、静脉血栓

最常见

反复下肢深静脉血栓 (DVT, 25%-59%): 局部水肿。

肺栓塞 (PVE, 50%): 肺动脉高压, 成人呼吸窘迫综合征。

肝脏: 布加氏征。

视网膜静脉: 失明。

其他: 肾脏、腹腔、盆腔、胸腔: 相应症状。

## 2、动脉血栓栓塞

约28%，

脑动脉（50%）：脑梗塞，脑卒中，TIA，

冠状动脉（23%）：心肌梗死、缺血

肾脏：肾功能衰竭。

视网膜：视力减退，

足动脉：缺血性坏疽

其他；肠系膜、上肢动脉等相应症状

## (二) 病理产科表现

早孕期反复自发性流产； 1/2 APS, 中晚妊, 与Ig-G型密切相关；

死胎；胎儿窘迫；

早产；

先兆子痫；妊娠高血压；

胎儿宫内发育迟缓；

HELLP综合征 (hemolysis elevated liver enzymes low platelets syndrome)

生殖技术失败

### (三) 其他临床特点 (不包括在诊断标准)

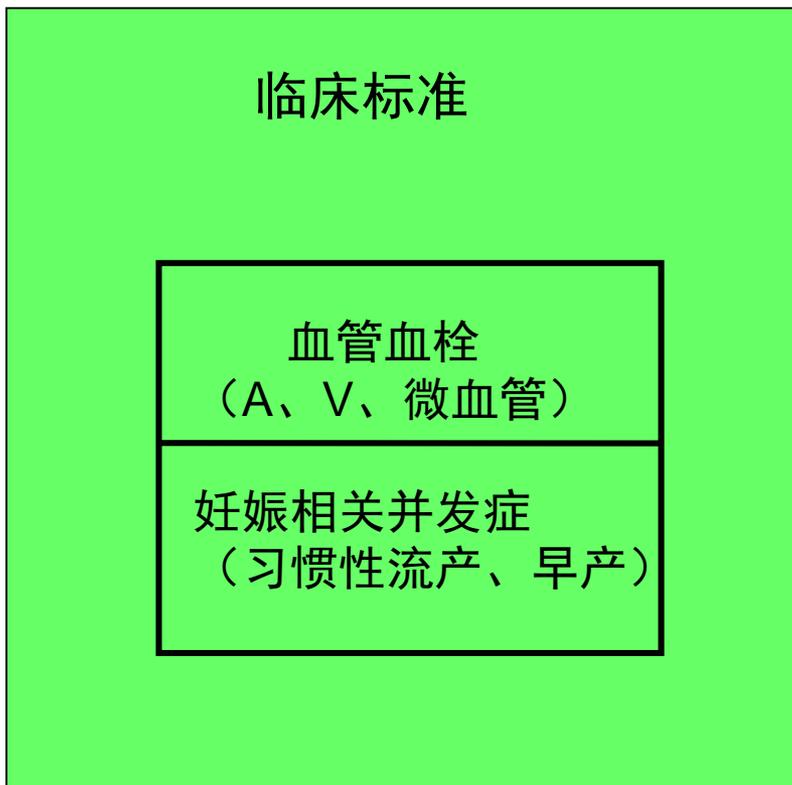
心脏瓣膜病变、网状青斑  
肾脏病、神经系统表现

矢状窦静脉  
腹腔内静脉  
肾静脉血栓

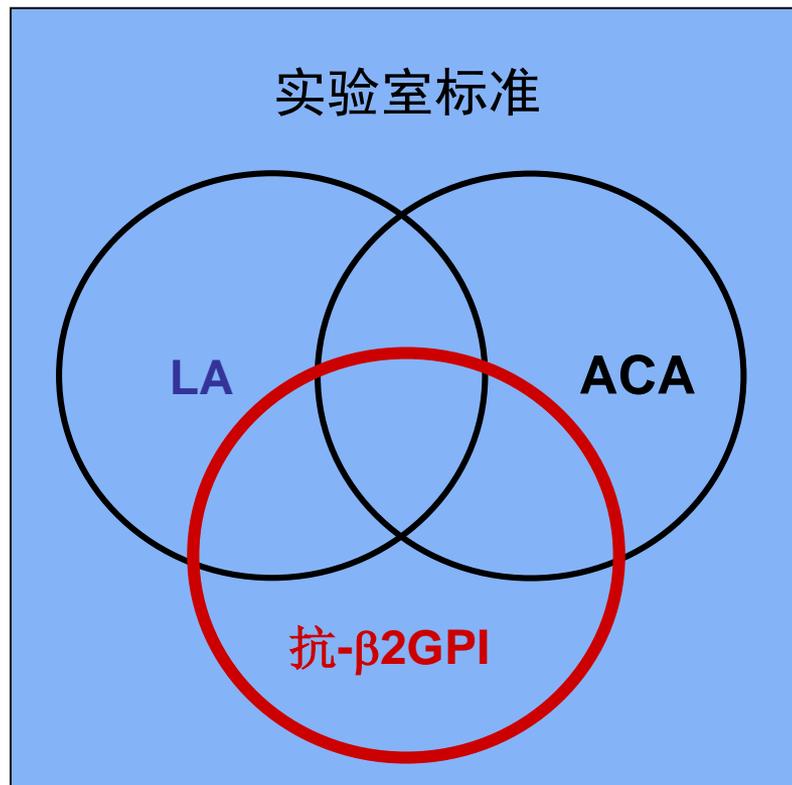
血小板减少(40%-50%)  
呈周期性、急性发作。  
低凝血酶原血症  
Evans 综合征, 白细胞减少。

# 七、诊断（Sapporo+Sydney 标准）

(Miyakis et al. J. Thromb. Haemost. 2006)



+



APS

\*临床表现与阳性实验室结果相隔  
<12周，或 >5年，不宜诊断APS

# (一) Sapporo临床诊断标准

具有至少下列一种临床表现及一项试验异常

临床标准

## 1、血管血栓

≥1 任何组织或器官，≥1次的动、静脉或小血管血栓。

血栓须经影像学证实，组织学证实的血栓部位的血管壁无炎症

## 2、病理妊娠

≥妊10周，≥1次不能解释的形态学正常的死胎（特异）

≤妊34周，≥1次形态学正常的早产（子痫或胎盘功能不全引起）

<妊10周，≥3次不能解释的自发性流产（敏感）

排除母体、染色体、激素异常

心脏瓣膜病变、网状青斑、肾脏病、血小板减少不纳入诊断标准  
APS相关性。。。

## (二) Sapporo 实验室标准

(Miyakis et al. J. Thromb. Haemost. 2006)

**LA :**

和/或

- 血浆
- $\geq 2$ 次, 间隔 $\geq 12$ 周
- 按照 ISTH 指南测定

**ACA :**

和/或

- 血浆或血清 IgG 和/或 IgM
- 滴度  $> 40$  GPL (或 MPL单位) 或  $>$  第99 百分位数
- $\geq 2$ 次, 间隔12周 (持续性)
- 标准 ELISA

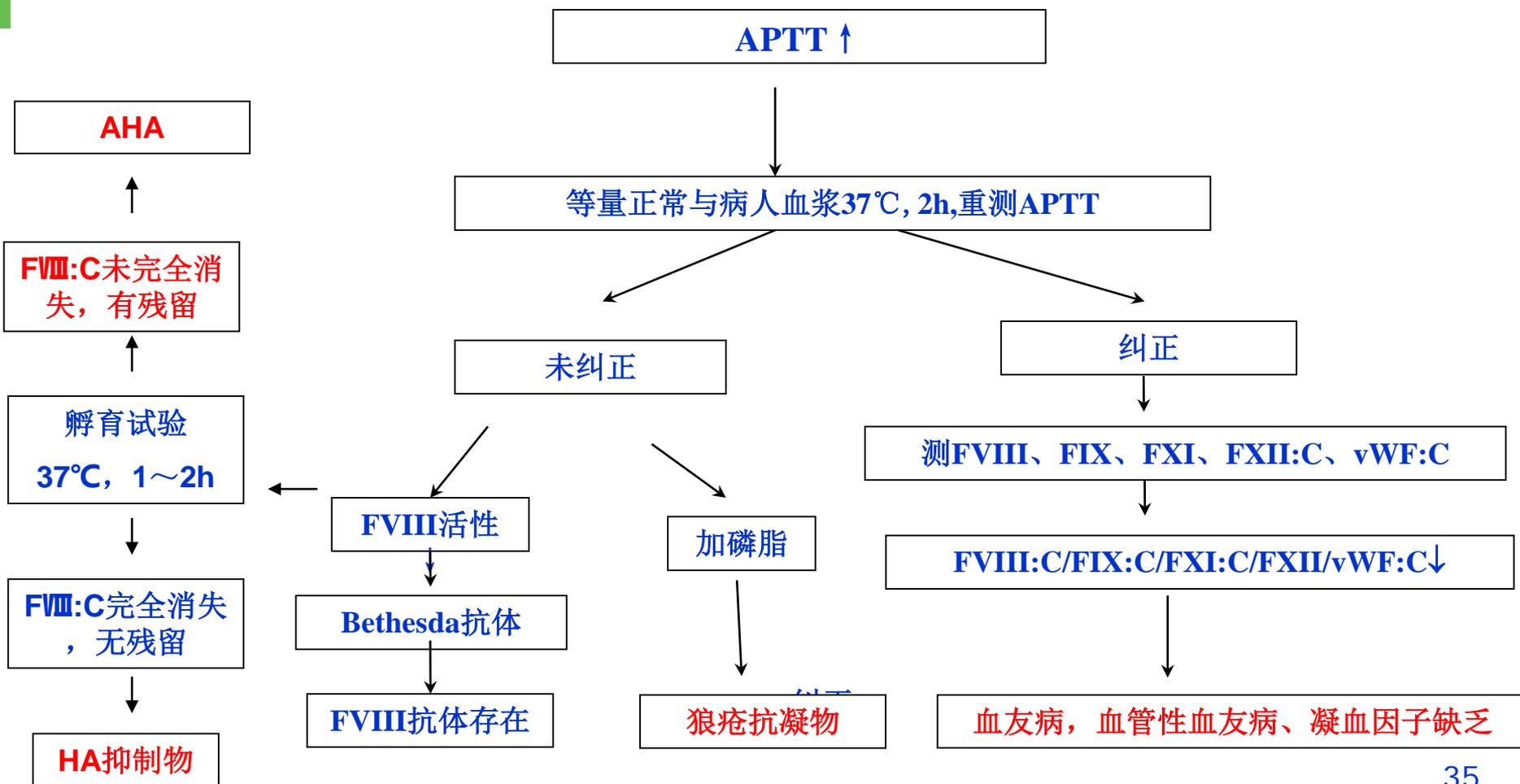
**anti- $\beta 2$ GP1 :** 血浆或血清 IgG 和/或 IgM

- 滴度  $>$  第99 百分位数
- $\geq 2$ 次, 间隔  $\geq 12$  周
- 标准 ELISA

# 1、LA诊断流程(WFH)

- 1、**依赖磷脂的凝血试验延长**；
  - 2、混合试验证实有抑制物存在—**混合血浆不能纠正**；
  - 3、确认该抑制物具有依赖磷脂的特异性—**加磷脂可以纠正**；
  - 4、**排除**其他凝血因子特异性抑制物（FVIII:C, FIX:C）
  - 5、由于抗体异质性，APTT敏感性不同，建议2次以上，2种方法确定LA
- ISTH推荐**：LA-PTT+稀释蝰蛇毒时间（DRVVT）

# APTT延长实验室分析



## 2、稀释鲁塞尔（Russell）蝰蛇毒时间（DRVVT）

RVV直接激活FX→凝血酶原；

LA干扰凝血酶激酶复合物形成→DRVVT↑；

DRVVT比值（患者血浆：正常混合血浆 DRVVT）↑：

APA（+）或FII/FV/FX/Fg↓

延长的DRVVT比值纠正或正常→LA存在：

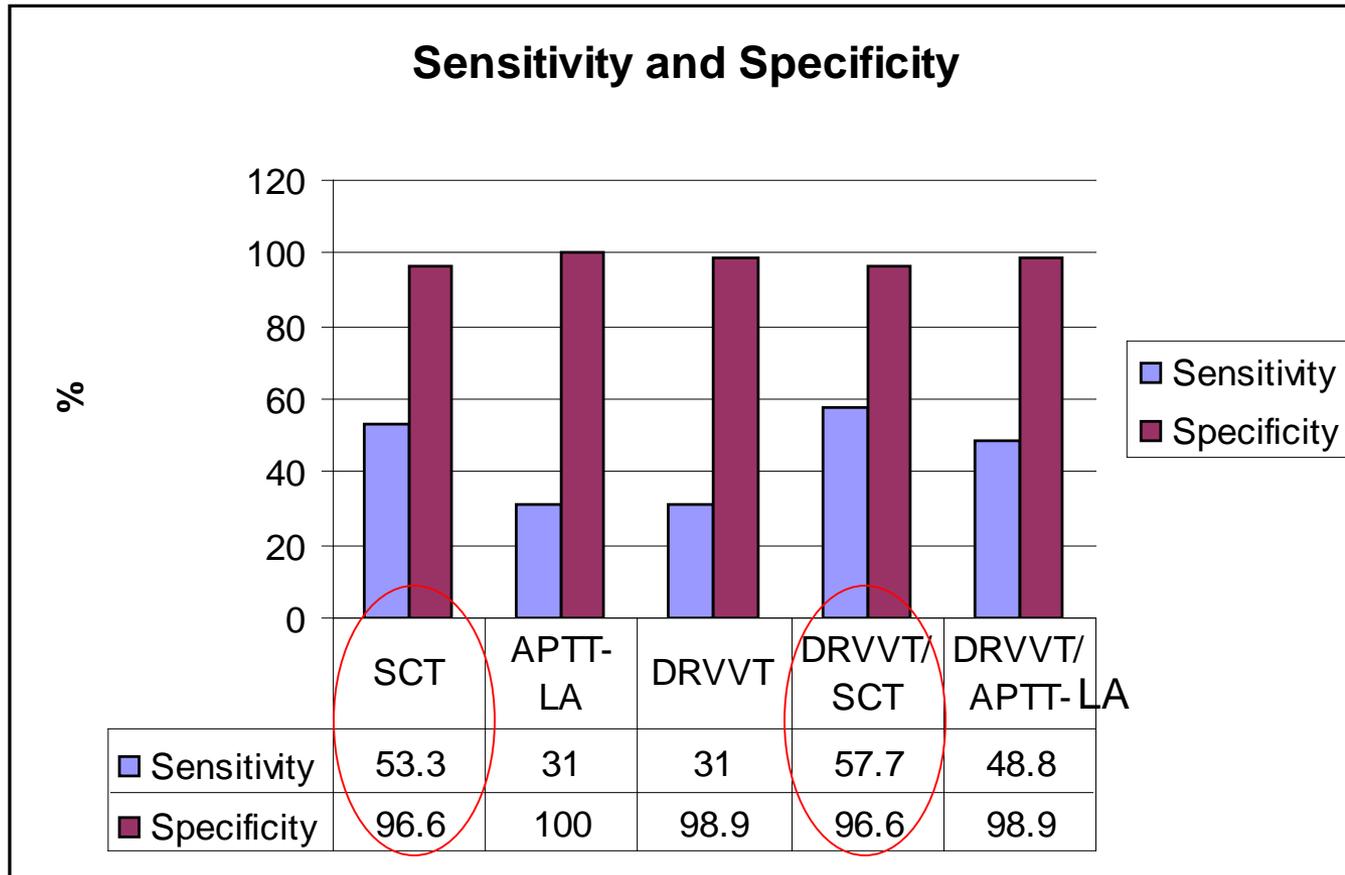
如较本实验室正常时间延长，用洗涤的冷冻/解冻裂解BPA取代磷脂

重复DRVVT，若纠正，→APA。

凝血因子↓：DRVVT↑+PNP比值↑；

APA：比值↑+PNP比值↓或被纠正

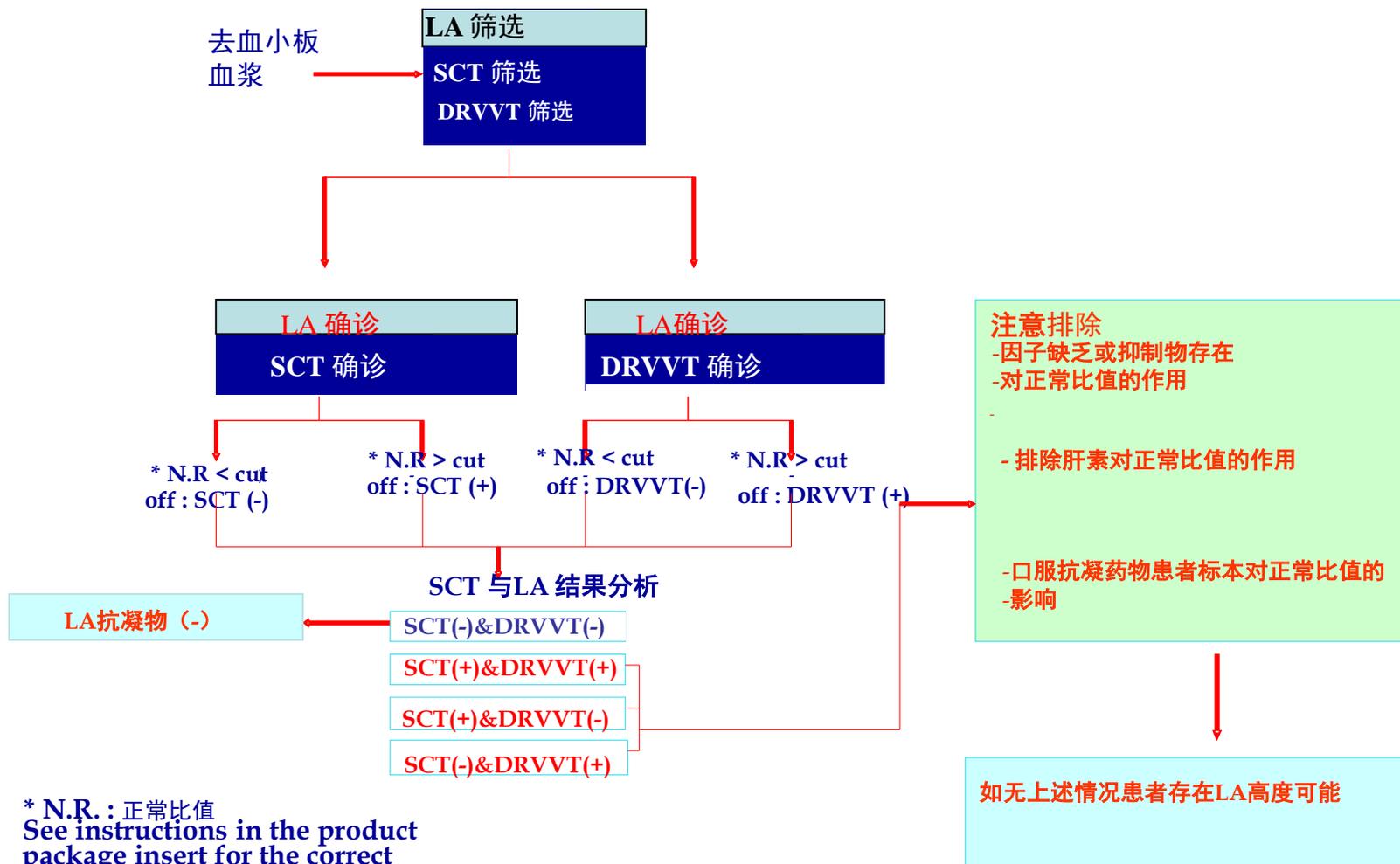
# SCT 联合DRVV 筛选 LA



Staclot® LA敏感性与特异性接近100%，对LA敏感、特异，可诊断低滴度LA；排除假阳性  
 结合DRVVT，敏感性增加57.7%。DRVVT比APTT对确定APA更具特异性。但确诊试验以确认  
 抑制物的磷脂依赖性仍十分重要。

**证明:**联合2个不同原理的检测扩大检测范围。

# LA 实验流程 (ISTH, 2009)



\* N.R. : 正常比值  
See instructions in the product  
package insert for the correct  
procedure to calculate N.R.

# 抗磷脂抗体（APA）的评价

抗体	敏感性 (%)	特异性	临床意义
LA	6~34 (SAPS)	79 (SAPS)	APS诊断、分类
	20~60 (SLE)	77.3 (SLE)	SLE分类、SLE与APS关系
ACA	21~63 (SAPS)	86 (SAPS)	筛选APS
	20~60 (SLE)	94.8 (SLE)	SLE分类、SLE与APS关系
$\beta_2$ -GPI	90~100 (SAPS)	80 (SAPS)	APS分类, 与血栓相关
	20~40 (SLE)	75 (SLE)	

\* SAPS: 继发性抗磷脂综合征; SLE: 系统性红斑狼疮

$\beta_2$ -GPI与临床相关性72%; 较ACA、LA为佳

# 多项指标检测的意义

单一中、高度aCL：与血栓无关；

单一抗 $\beta$  2GPI抗体：与血栓和异常妊娠无明显相关。

$\beta$  2GPI和LA同时阳性：血栓风险增加(OR=4.1, APS华发林研究组)：

三项阳性：血栓和异常妊娠风险均增高, 其中血栓ORs5~33.

**建议：至少两项，有条件同时开展三项aPLs检测，以提高诊断率。**

# 注意事项

尽量去除BPC：血浆(FFP)中残余BPC含磷脂，影响依赖磷脂的试验；

抗凝治疗可导致LA假阳性；

感染, 药物：APA一过性增高；

老年人：可低滴度抗体，

新标准强调反复检测的重要性，并规定抗体滴度。

复发性流产排除感染等因素后，1次/3周×5次，有助于提高检出率。

## 八、鉴别诊断

(一) 其他原因引起的各种动静脉血栓

1、蛋白C、蛋白S和抗凝血酶缺乏症

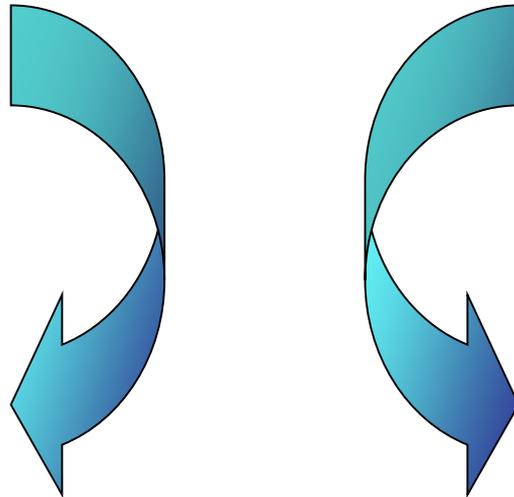
2、血栓性血小板减少性紫癜

(二) 其他原因的习惯性流产等病理妊娠；

## 九、APS临床分型

原发性  
(PAPS)

继发性



独立

**\*专家建议：**

**不采用继发性APS**

**采用 APS合并SLE...**

### 3、灾难性APS (恶性血管阻塞综合征, 1992年) (Catastrophic APS, CAPS)

短期内全身广泛微血栓形成→多脏器栓塞, 损害与功能衰竭 (如肾衰、呼衰)。

发生率 $<1/100$  APS,  $2/3$ 女性, 死亡率30%, 国际CAPS注册350例。

诱因: 感染、手术、肿瘤、停抗凝药、口服避孕药、产科并发症

诊断标准 (Asherson et al, 2003)

- 1、 $<7$ 天, 累及  $\geq 3$ 器官, 系统和/或组织。
- 2、同时出现临床症状或 1 周内。
- 3、组织病理 : 微血管阻塞  $\geq 1$  器官或组织。
- 4、APA ( + ) 。

# 病例1、原发性抗磷脂抗体综合征



# 病例1、原发性APS伴双侧耳廓坏死一例

(中华耳鼻咽喉杂志 2001, 36(2):93)

女, 30岁. 妊20周伴双侧耳廓和面颊红肿, 疼痛, 发黑6天入院.

既往史: 一年前妊20周时有类似症状, 胎死后, 皮肤发黑加剧.

妊6一女, 2次死胎, 3次自然流产.

查体: 双侧耳廓和面颊红肿, 皮肤发黑, 有渗液.

实验室: Hg 105g/L, BPC  $55 \times 10^9/L$ , KPTT, FVIII:C,

LA(+), ACA-Ig(+), ANA(-), 病理: 变性坏死

诊断: 原发性APS伴双侧耳廓坏死.

治疗: DXM (30mg/d); 阿司匹林100mg/d; 尿激酶(10万U/d); .

疗效: 1周后双侧耳廓和面颊红肿, 疼痛减轻, 2个月后结痂, 脱落.

## 病例2. 原发性APS (多发性血栓)

男性，29岁，因“左下肢肿胀14年，右下肢肿痛3天”入院。

14年前诊断(B超)：左下肢V血栓伴曲张，V成型术后弹力袜。

查体：双下肢肿胀，左下肢散在陈旧性瘀斑，双侧足背动脉可触及搏动。

B超：左股/腘V陈旧性血栓，部分再通，右侧腘V血栓。

CT肺A造影(CTPA)：肺A血栓。

实验室：APTT148s；PT：17.3s；FV111 90.6%。

血小板： $55 \times 10^9/L$ 。ANA(-)

$\beta 2$ -GP1抗体 $>200.00$  RU/ml，ACA-IgG132.62GPL U/ml。

诊断：原发性APS (多发性A/V血栓, APS相关性血小板减少)

# APS总结

抗磷脂抗体引起的自身免疫性疾病；

获得性血栓；病理妊娠最常见原因；

涉及多学科；

易漏诊与误诊；

联合敏感、特异的 APA 试验，提高诊断率。

提高认识，早期诊断与治疗 → 改善预后



谢谢大家!

欢迎指教!