抗磷脂综合征合并肾静脉血栓形成青春期女性患儿 1 例并文献复习

贾 纳[1,2]，宝 山[2]，赵一鸣[1*]，王晓玲[1]
（1. 首都医科大学附属北京儿童医院药学部，北京 100045；2. 内蒙古国际蒙医医院药学部，内蒙古自治区呼和浩特 750306）

摘要：通过对 1 例抗磷脂综合征（antiphospholipid syndrome）合并肾静脉血栓形成（renal venous thrombosis）的青春期女性患儿实施用药监护，结合文献复习，阐明月经期使用抗凝药物的注意事项及药物相互作用等因素对抗凝效果的影响。同时，对抗凝药物剂量的调整提供合理建议，促进更安全、有效地用药，为个体化用药提供一定参考。

关键词：抗磷脂综合征；肾静脉血栓形成；儿童；抗凝治疗
中图分类号：R593.2；R364.1+5 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188（2022）07-0922-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.07.019

A case analysis of antiphospholipid syndrome complicated with renal venous thrombosis in an adolescent female child

JIA Na[1,2], BAO Shan[2], ZHAO Yiming[1*], WANG Xiaoling[1]
（*1. Department of Pharmacy, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China;*
2. Department of Pharmacy, Inner Mongolian International Mongolia Hospital, Hohhot 750306, Inner Mongolia Autonomous Region, China）

Key words: antiphospholipid syndrome; renal venous thrombosis; child; anticoagulant therapy

抗磷脂综合征（antiphospholipid syndrome，APS）是一种自身免疫性多系统疾病，是由抗磷脂抗体（antiphospholipid antibody，aPL）引起的一组临床征象，主要表现为动静脉血栓形成（thrombosis）、血小板减少（thrombocytopenia）等。治疗手段主要包括预防血栓形成、抗凝治疗等。患儿平均发病年龄为 10.7 岁，合并静脉血栓形成（phlebothrombosis）发生率为 60%，以下肢深静脉血栓（deep vein thrombosis，DVT）最为常见（40%），肾静脉血栓形成（renal venous thrombosis，RVT）较少见[1-2]。首都医科大学附属北京儿童医院收治 1 例 APS 合并 RVT 的青春期女性患儿，现将其实施个体化用药决策的案例报道如下，以期为临床类似病例的诊治提供参考。

收稿日期：2021-02-18；**修回日期**：2022-03-01
作者简介：贾纳，硕士研究生，主管药师，研究方向：临床药学相关工作。
通信作者：赵一鸣，副主任药师，研究方向：临床药学相关工作。

1 病历资料

患儿，女，10 岁 3 个月，身高 145 cm，体质量 62 kg，体质量指数 29.4 kg/m^2。患儿个人史、家族史无异常，否认食物、药物过敏史。因“发现皮肤出血点 2 个月余，腹痛 4 d”于 2020 年 12 月 12 日在北京儿童医院急诊检查。当日检查结果示：血小板 94×10^9/L，凝血酶原时间（prothrombin time，PT）12.6 s，纤维蛋白原定量 6.77 g/L，凝血活酶时间 13.4 s，D- 二聚体 4.891 mg/L，余指标正常。腹部（急腹症）超声显示，左肾 RVT，未见明显血流信号。诊断为 APS 合并左肾 RVT。12 月 13 日入住院部查体：体温 36.5 ℃，脉搏 100 次 /min，呼吸 20 次 /min，血压 120/88 mmHg。神清，精神反应好。双眼睑及颜面部无浮肿，腹膨隆，触软，肝脾肋下未及，无肌紧张，左下腹深压痛，无反跳痛，余全腹无压痛、反跳痛，听诊肠鸣音正常。左侧肋腰点叩击痛阳性，右侧肋腰点无叩击痛。神经系统查体

未见明显异常，双下肢不肿。

2 诊治经过

入院后针对原发病进行积极治疗。12 月 13 日，针对 RVT 给予那屈肝素钙注射液（nadroparin，0.4 ml ： 4 100 IU/ 支，H20181136，Aspen Pharma Trading Limited）皮下注射，每次 0.5 ml，一日 1 次。当日晚月经来潮，阴道少量鲜红色血性液体流出，生理期于 12 月 20 日结束。患儿既往存在血小板减少，目前血常规提示血小板正常低限，左肾静脉血栓，完善 aPL 检查。12 月 16 日检查结果示，aPL 中抗心磷脂抗体免疫球蛋白 M（immunoglobulin M，IgM）36.4 U/ml（正常值≤ 12 U/ml），抗 β_2- 糖蛋白 - Ⅰ抗体 IgM 116.1 RU/ml（正常值＜ 20 RU/ml），狼疮抗凝物 1.5（正常值≤ 1.2），临床诊断 APS。12 月 17 日，行注射用甲泼尼龙琥珀酸钠（methylprednisolone，40 mg/ 支，DD3865，辉瑞制药有限公司）静脉滴注，每次 520 mg，一日 1 次，连用 3 d，加用阿司匹林肠溶片（100 mg/ 片，DJ53907，拜耳医药保健有限公司）口服，每次 100 mg，一日 1 次，硫酸羟氯喹片（0.1 g/ 片，200751，上海上药中西制药有限公司）口服，每次 0.2 g，一日 1 次。12 月 19 日，改为醋酸泼尼松片（5 mg/ 片，2008231，山东新华制药股份有限公司）口服，每次 20 mg，一日 3 次。12 月 21 日双肾静脉超声示，左肾静脉官腔内未探及明显血流信号，血栓较 12 月 12 日略缩小。12 月 24 日，加用华法林钠片（3 mg/ 片，1990999，Orion Corporation Orion Pharma）口服，每次 3 mg，一日 1 次。那屈肝素与华法林联用 4 d 后，停那屈肝素，患儿精神状态佳，国际标准化比值（international normalized ratio，INR）为 1.8 ～ 2.4。2021 年 1 月 14 日，抗心磷脂抗体 IgM 36.4 U/ml（正常值≤ 12 U/ml），抗 β_2- 糖蛋白 - Ⅰ抗体 IgM 99.6 RU/ml（正常值＜ 20 RU/ml），狼疮抗凝物 1.2（正常值≤ 1.2），复查的 aPL 三项指标中，抗 β_2- 糖蛋白 - Ⅰ抗体 IgM 和狼疮抗凝物数值较入院时降低。当日双肾静脉超声示，左肾静脉主干内仍未见血流信号填充，未见新发血栓形成，左肾的静脉血栓较前略缩小。1 月 17 日，血小板 379×10^9/L，PT 17.8 s，抗凝血酶Ⅲ活性 160%，余指标正常。患儿病情平稳，于住院 D36（1 月 18 日）出院继续治疗。

3 用药分析及文献复习

3.1 APS 的治疗

APS 是一种全身性自身免疫性疾病，特点是在阳性 aPL 存在的情况下，血栓事件和妊娠期发病率增加。目前，对于儿童 APS 治疗进展的研究数据相当有限，大多数来自小型观察研究、成人数据推断及专家意见。结合成人 APS 治疗共识，该病主要治疗原则为对症治疗和预防血栓生成。对于静脉血栓形成的治疗，低分子肝素和维生素 K 拮抗剂是 APS 相关静脉血栓形成的一线治疗方案，因血栓形成复发率较高，建议对多数患者进行无限期华法林治疗 [1]。此外，中华医学会风湿病学分会发布的相关指南 [4] 提到，可采用小剂量阿司匹林抗血小板，采用羟氯喹减少 aPL 生成。

3.2 经期抗凝药物管理

根据文献 [5]，选择那屈肝素作为初始治疗药物。基于患儿当天月经来潮，临床医生向临床药师咨询是否需加用鱼精蛋白（protamine）拮抗那屈肝素的部分效应。文献检索结果显示，在接受维生素 K 拮抗剂治疗的妇女中，月经严重出血发生率为 22% ～ 71%。而那屈肝素对月经出血的影响尚未见报道，可能与疗程较短有关。

临床药师进一步检索目前可用于评估个体抗凝出血风险的指标，评分表包括出血风险系统评分及 HEMORR2 HAGES 评分等，但这些评分工具均未在抗静脉血栓栓塞（venous thromboembolism，VTE）的抗凝患者中得到验证，且没有一项指标能够可靠地预测特定患者的出血风险。因此，根据第 9 版美国胸科医师学会循证临床实践指南 [6]，对出血风险进行分层：低危（0 个危险因素，前 3 个月 1.6%，后每年大出血风险 0.8%）；中危（1 个危险因素，前 3 个月 3.2%，后每年大出血风险 1.6%）；高危（≥ 2

个危险因素，前 3 个月 12.8%，后每年大出血风险 6.5%）。患儿包含血小板减少（thrombopenia）和蛋白尿（proteinuria）的危险因素，属于高危人群，出血风险为 12.8%。后续治疗过程中血小板恢复正常，转为中危人群。

上述提示，一旦发生月经异常出血可采取口服避孕药物的治疗措施。口服避孕药物给药方案包含仅孕激素和孕激素与雌激素联用给药这两种类型。研究显示，对于服用抗凝剂的青少年，控制月经最常见的避孕药给药方案是雌、孕激素联合给药（含 20/30 mg 炔雌醇和 125 μg 左炔诺孕酮），可使月经过多的患者经量减少 43%[7]。虽然包含雌激素的避孕药物可能会增加血栓复发风险，但亦有研究表明，抗凝药物可以中和血栓复发的风险，若发生异常出血未采取激素治疗，而是减少或中断抗凝治疗，亦会增加血栓复发风险[8]。另有研究显示，在抗凝期间接受激素（复合避孕药和仅含孕激素的避孕药）治疗组与未用激素组相比，两者 VTE 复发风险相当[5]，故可酌情使用性激素。此外，aPL 阳性患儿禁用含雌激素的避孕药物，或可在权衡利弊后选用单纯孕激素治疗；当患儿病情平稳，aPL 阴性时，方可考虑加用含雌激素的混合制剂[6]。

3.3 华法林给药时机及剂量调整

对于首次发生 VTE 的 APS 患者，华法林起效需等待维生素 K 依赖性凝血因子的耗竭，故不作为初始抗凝药物使用。低分子肝素半衰期相对较短，可作为初始治疗。指南[9]建议在低分子肝素治疗的 D1 及 D2 启动维生素 K 拮抗剂治疗，加用 2 ～ 3 d 后开始每日或隔日监测 INR，两药合用至少 4 ～ 5 d。不同剂量的华法林在口服 2 ～ 7 d 起效[10]。

该患儿在使用那屈肝素 D11 加用华法林，初始剂量为 3 mg，一日 1 次，在联合用药 D4 停用那屈肝素。尽管研究显示，较短疗程的肝素疗法（通常为 4 ～ 5 d）联合 D1 开始使用华法林，与延迟开始使用华法林（D5 ～ D10 开始）的较长疗程的肝素治疗（D10 ～ D14）效果相当[11-13]。但使用较短疗程那屈肝素的患儿可早出院，节省相关费用。其次，华法林较肝素服药方便，可减少患儿皮下注射的痛苦。

临床调整华法林的剂量为 1 ～ 3 mg，INR 波动在 1.43 ～ 3.08。患儿每日检测，每日更换剂量，不仅增加抽血频次，且不利于病情的控制。因此，临床药师利用群体药代动力学软件 Warfarin Dose Calculator1.0.1，根据患儿 INR 基础值，预测 INR 在 2 ～ 3 的华法林剂量为一日 1.98 mg，指导医生及患儿家长 INR 轻微波动，属正常现象，偶尔升高或降低不应急于调整剂量，当 INR 连续测得结果位于目标范围之外再开始调整剂量。最终医生采纳 2 mg 和 1.5 mg 每日交替服用，出院继续治疗。出院后，定期复查凝血和肾静脉超声，评估抗凝疗效。根据共识推荐，若血栓复发则考虑终生抗凝治疗[14]。患儿于出院后的 D50 行肾静脉超声，无新发血栓，且边缘可见点状血流，较前好转，继续当前治疗。

3.4 华法林影响因素

华法林的疗效易受多种因素影响，药物相互作用、饮食及疾病状态等均可干扰华法林的效果。

3.4.1 药代动力学相互作用

药代动力学相互作用是指华法林在吸收、分布、代谢及排泄过程中受其他药物影响而产生相互作用。华法林在体内血浆白蛋白结合率高达 99%，与同为有血浆蛋白高结合率的阿司匹林、磺胺甲噁唑（sulfamethoxazole）联用，可使华法林从血浆蛋白结合部位释放，增加药物游离浓度，进而增加出血风险。

为预防肺孢子菌肺炎（pneumocystis carinii pneumonia，PCP），给予复方磺胺甲噁唑 0.48 g，一日 2 次，每周五、六及日服用，连服 3 d。泼尼松治疗原发病，一日 3 次，每次 20 mg。华法林经细胞色素（cytochrome，CYP）P450 家族成员 2C9（CYP2C9）和 CYP3A4 代谢。复方磺胺甲噁唑为 CYP2C9 抑制剂，与华法林联用可抑制华法林代谢[15]，增加抗凝效果。泼尼松为 CYP3A4 代谢底物，通过竞争拮抗作用抑制华法林代谢，增强华法林抗凝作用，另一个理论机制是泼尼松可引起血清 pH 短暂升高，而碱中毒可

减少华法林的蛋白结合，从而增加其血清利用率[16]。根据 Lexicomp 药物相互作用工具的提示，华法林与磺胺类药物相互作用等级为 D 级，与泼尼松是 C 级，作用强度虽有差异，但都可增强华法林疗效，需密切关注出血不良事件的发生[17]。此外，考虑复方磺胺甲噁唑每周给药 3 d，可能会造成抗凝疗效的不平稳，药师根据指南建议复方磺胺甲噁唑调整为每日给药，进而提高 INR 稳定性[18]。

3.4.2 药效学相互作用

药效学相互作用是指华法林与其他药物合用并不影响其血浆药物浓度，但会改变抗凝作用（INR 值）。阿司匹林通过抑制环氧合酶，减少血小板聚集，增强华法林的抗凝作用。另外，阿司匹林还会破坏胃黏膜的屏障功能，增加水杨酸诱导的胃肠道出血风险[19]。

3.4.3 其他影响因素

食物、疾病状态等因素都可能影响华法林疗效。富含维生素 K 的食物会降低华法林的抗凝效果，如豆类、绿茶等，为保持稳定的血药浓度，建议避免食用大量该类食物，应每日均衡饮食。华法林在体内与血浆白蛋白具有较高的结合率，患儿入院时血浆白蛋白为 26 g/L，出院时恢复至 34.8 g/L，血浆白蛋白的升高可能导致游离药物浓度降低。华法林的需求量随着体力活动的增加而增加，随着患儿病情好转，精神状态逐步恢复，活动量较前增多，亦可能影响华法林疗效。此外，糖尿病（diabetes mellitus）与华法林血药浓度不稳定相关，患儿在入院后出现多次糖尿，末梢随机血糖＞ 11.1 mmol/L，增加了血药浓度不稳定性。性别、年龄亦会影响华法林的作用效果，女性较同龄男性以维持治疗 INR 的华法林需求量更少。伴随着年龄增长，可能需增大给药剂量[19]。

3.5 不良反应监测

在使用抗凝药物期间，需加强不良反应监测，避免出血事件发生。首先，通过对 PT、INR 及活动度的监测以控制华法林摄入量，以实现抗凝和预防出血的平衡。其次，医生还需特别注意让患儿及其家属了解预防性措施以减少出血风险，注意观察有无瘀斑（ecchymosis）、紫癜（purpura）、消化道及牙龈出血倾向表现，若发生应立即向医生报告出血迹象和症状，以便对症治疗，迅速降低 INR 水平至正常范围，同时及时寻找原因[20]。另外，使用泼尼松期间须定期进行血压、血糖、电解质，并行眼科检查。泼尼松和羟氯喹均可引起眼部不良反应，前者会引发高眼压症（ocular hypertension），后者可导致视野缺损（defect of visual field），一旦出现要及时就医并立即停药[21-22]。

临床药师参与的 1 例 APS 合并 RVT 的青春期女性患儿的诊治过程，在多个环节均体现了临床药师的积极作用。在后续治疗中，应对生理期出血还需根据患儿具体情况进行评估。在华法林与其他药物联用的抗凝治疗过程中，需密切监测出血倾向，利用药学知识辅助医生指导个体化用药。此外，药师应多关注药物不良反应的发生，做到早发现、早治疗。

参考文献：

[1] Madison JA, Zuo Y, Knight JS. Pediatric antiphospholipid syndrome[J]. Eur J Rheumatal, 2019, 7(Suppl 1): 1-10.

[2] Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, *et al*. The epidemiology of antiphospholipid syndrome: a population-based study[J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(9): 1545-1552.

[3] 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.

[4] 中华医学会风湿病学分会. 抗磷脂综合征诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(6): 407-410.

[5] Boonyawat K, O'Brien SH, Bates SM. How I treat heavy menstrual bleeding associated with anticoagulants[J]. Blood, 2017, 130(24): 2603-2609.

[6] Holbrook A, Schulman S, Witt DM, *et al*. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141(Suppl 2): e152S-e184S.

[7] Peake LJ, Grover SR, Monagle PT, *et al*. Effect of warfarin on menstruation and menstrual management of the adolescent on warfarin[J]. J Paediatr Child Health, 2011, 47(12): 893-897.

[8] Klok FA, Barco S. Optimal management of hormonal contraceptives after an episode of venous thromboembolism[J]. Thromb Res, 2019, 181(Suppl 1): S1-S5.

[9] Huq FY, Tvarkova K, Arafa A, *et al*. Menstrual problems and contraception in women of reproductive age receiving oral anticoagulation[J]. Contraception, 2011, 84(2): 128-132.

[10] 孙艺红. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1): 76-82.

[11] Leroyer C, Bressollette L, Oger E, *et al*. Early versus delayed introduction of oral vitamin K antagonists in combination with low-molecular-weight heparin in the treatment of deep vein thrombosis. A randomized clinical trial. The ANTENOX Study Group[J]. Haemostasis, 1998, 28(2): 70-77.

[12] Gallus A, Jackaman J, Tillett J, *et al*. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism[J]. Lancet, 1986, 2(8519): 1293-1296.

[13] Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, *et al*. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis[J]. N Engl J Med, 1990, 322(18): 1260-1264.

[14] Limper M, de Leeuw K, Lely AT, *et al*. Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper[J]. Neth J Med, 2019, 77(3): 98-108.

[15] 郑必龙, 刘俊. 华法林抗凝血作用及影响因素分析[J]. 安徽医药, 2013, 17(11): 1975-1977.

[16] Hazlewood KA, Fugate SE, Harrison DL. Effect of oral corticosteroids on chronic warfarin therapy[J]. Ann Pharmacother, 2006, 40(12): 2101-2106.

[17] 李峥嵘, 张宗林, 欧知宏, 等. 与华法林联用致住院患者INR异常升高药物分析[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(4): 260-266.

[18] Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, *et al*. An official American thoracic society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(1): 96-128.

[19] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, *et al*. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141(Suppl 2): e44S-e88S.

[20] 朱丹, 李雪丽, 黄秀兰, 等. 华法林临床应用及出血不良反应介绍[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(12): 737-740.

[21] 莫梅英, 冷扬. 泼尼松长期应用的不良反应及合理应用[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(18): 2588-2589.

[22] Buckley L, Guyatt G, Fink HA, *et al*. 2017 American college of rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(8): 1521-1537.

(编辑：虞 瑛)