抗磷脂综合征肺栓塞患者抗凝治疗选择及文献回顾

张丽新，梁永利，任璐彤，刘　阳，斯日古楞*
（内蒙古自治区人民医院药学处，内蒙古呼和浩特 010017）

摘要：临床药师参与肺血管多学科团队药学服务实践，为 1 例肺栓塞合并抗磷脂综合征患者抗凝治疗方案提出建议，患者抗心磷脂抗体、β2- 糖蛋白 1 抗体均阳性，建议 12 周后复查抗磷脂抗体，后续抗凝治疗不建议选择直接口服抗凝药物，使用证据更充分的华法林。抗凝药物可能影响抗磷脂抗体中狼疮抗凝物的检测结果，若检测需注意提前停药。临床药师进行随访，患者于外院复诊将抗凝药物调整为利伐沙班，临床药师通过出院追踪随访及时提醒患者调整为华法林抗凝治疗更佳，患者接受建议，从而避免或减少远期血栓再发的严重不良事件。抗凝药师可以从抗凝药物的专业知识角度为患者制定个体化抗凝治疗方案，为临床提供合理用药建议。

关键词：抗磷脂综合征；肺栓塞；药学服务实践
中图分类号：R593.2；563.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2025）04-0407-004
引用：张丽新, 梁永利, 任璐彤, 等. 抗磷脂综合征肺栓塞患者抗凝治疗选择及文献回顾[J]. 世界临床药物, 2025, 46(4): 407-410. DOI：10.13683/j.wph.2025.04.014

Anticoagulation treatment for patients with antiphospholipid syndrome with pulmonary embolism and literature review

ZHANG Lixin, LIANG Yongli, REN Lutong, LIU Yang, Siri Guleng*
(*Department of Pharmac, Inner Mongolia People's Hospital, Huhehaote 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China*)

Key words: antiphospholipid syndrome; pulmonary embolism; pharmaceutical service practice

抗磷脂综合征（antiphospholipid syndrome，APS）是一种以反复血管性血栓事件、复发性自然流产及血小板减少等为主要临床表现的自身免疫性疾病[1]。狼疮抗凝物（lupus anticoagulant，LA）、抗心磷脂抗体（anti-cardiolipin antibody，ACA）及抗 β2- 糖蛋白 1 抗体（anti-β2 glycoprotein 1 antibody，β2-GP1）作为 APS 分类标准中重要的实验室指标，在临床被广泛应用。LA 检测受多种因素影响，抗凝药物是其中之一[2]。一旦确诊 APS 或疑诊 APS 且伴有高血栓风险，均应积极给予抗凝治疗，以预防血栓形成，降低血栓事件的发生风险。本文以临床药师参与 1 例肺栓塞合并 APS 患者的会诊为例，探讨其抗凝药物治疗方案及院外的远期随访，并进行相关文献分析，为此类疾病的抗凝治疗提供参考。

1　病例资料

患者，男，70 岁，70 kg，主因腹痛、咯血 1 周于 2024-03-19 收入院。患者 1 周前无诱因出现腹痛、腹胀，中上腹为著，无恶心、呕吐，就诊于外院，查腹部 CT 示肠梗阻，给予输液治疗 3 d（具体用药不详），灌肠、留置胃管、禁食后腹痛、腹胀较前略缓解。住院期间出现咯血，一日咳 3 ～ 5 口鲜红色血痰；感胸痛，右侧为著；感气短，活动后加重。为进一步治疗收入院。

入院时体格检查：体温 37.5 ℃，心率 85 次 /

收稿日期：2024-10-07
作者简介：张丽新，副主任药师，研究方向：临床药学。
通信作者：斯日古楞，主任药师，研究方向：临床药学。
基金名称：内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目（2024GLLH0069）

分，呼吸 28 次 / 分，血压 143/85 mmHg。发育正常，安静面容，轮椅推入病房，四肢活动自如，双下肢无凹陷性浮肿。

辅助检查结果显示，2024-03-20 血常规：C 反应蛋白 146.76 mg/L，中性粒细胞比值 80.5%；血糖 8.99 mol/L；凝血指标：凝血酶原时间 15.870 s（正常值 9.2 ～ 13.9 s），国际标准化比值（international normalized ratio，INR）1.37（正常值 0.8 ～ 1.2），D-二聚体 1.76 μg/mL（正常值 0 ～ 0.55 μg/mL）。抗核抗体 1 ： 80，ACA18.9 AU/mL（正常值 0 ～ 16 AU/mL），β2-GP1 抗体 51 AU/mL（正常值 0 ～ 16 AU/mL）。2024-3-20 肺动脉 CTA 结果考虑肺动脉栓塞；心脏超声显示三尖瓣轻中度反流、重度肺动脉高压、左心室舒张功能减低。CT 检查结果考虑肝脏 S5 段被膜下血管瘤；小肠气粪征阳性，胃管置入术后。患者平素健康、否认既往病史。

入院诊断：①急性肺栓塞（右肺动脉干、右肺下叶肺动脉，中低危）。②重度肺动脉高压。③肠梗阻。④凝血功能异常。⑤肝血管瘤。

2 诊疗经过

该患者于 2024-03-19 入院后诊断为肺栓塞，诊断明确且有胸痛、呼吸困难及咯血等症状，评估为中低危，无抗凝禁忌证，权衡出血与血栓风险，2024-03-20 临床药师会诊建议给予依诺肝素钠皮下注射（12 h 1 次，每次 6 000 U），同时提醒医生留意患者咯血量是否增加，注意患者出血风险，尤其是消化道出血风险，观察有无黑便、皮肤黏膜、鼻及口腔等出血情况。患者免疫检验 ACA、β2-GP1 抗体均阳性，不除外 APS。待确诊期间，抗凝药物不建议选择直接口服抗凝剂（direct oral anticoagulants，DOAC）。2024-03-26 患者出院，药师查阅相关文献[3—4]，建议使用证据更充分的华法林，无咯血后加用华法林（一日 1 次，每次 2.5 mg），重叠用药 3 d 后查 INR，根据 INR 调整华法林剂量，INR 达 2 ～ 3 后改为华法林单药治疗。考虑抗凝药物可能导致 LA 假阳性，加之患者肾功能正常，建议华法林停用 1 周，期间桥接低分子肝素，并于低分子肝素注射前复查 LA。

药师于患者出院 1 个月后随访，得知患者已于外院就诊，2024-04-01 更改抗凝方案，将依诺肝素钠调整为利伐沙班一日 2 次、每次 15 mg，2024-04-22 调整为一日 1 次、每次 20 mg。药师告知该患者服用华法林更佳，建议其就诊时告知医生 ACA、β2-GP1 抗体阳性情况。患者接受药师意见就诊于我院风湿免疫科，复查 ACA 为 17.60 AU/mL、β2-GP1 抗体为 56.8 AU/mL，确诊 APS，将抗凝方案调整为华法林。转诊药学门诊后药师对患者进行华法林用药教育，并根据 INR 值指导患者调整华法林剂量。华法林剂量调整幅度较小时，可采用计算每周剂量方案。INR 如超过目标范围，可升高或降低原剂量的 5% ～ 20%，调整剂量后注意加强监测。根据患者目标 INR 范围 2 ～ 3 药师给出华法林服用剂量，并提醒患者坚持记录 INR，详见表 1。

表 1 华法林剂量调整表

Table 1 Table of warfarin dose adjustment

日期	华法林剂量（规格：每片 3 mg）	INR
2024-07-17	一日 1 片	3.55
2024-07-24	0.5 片与 1 片交替服用	3.50
2024-07-30	0.5 片与 0.25 片交替服用	3.20
2024-08-10	0.5 片与 0.25 片交替服用	3.05
2024-08-16	0.5 片与 0.25 片交替服用	2.22
2024-08-24	0.5 片与 0.25 片交替服用	1.46
2024-08-31	0.5 片与 1 片交替服用	1.75
2024-09-07	0.5 片与 1 片交替服用	2.83
2024-09-14	0.5 片与 1 片交替服用	2.90
2024-09-28	0.5 片与 1 片交替服用	3.13
2024-10-06	0.5 片与 0.75 片交替服用	2.08
2024-10-14	0.5 片与 0.75 片交替服用	2.51
2024-10-27	0.5 片与 0.75 片交替服用	2.33
2024-11-17	0.5 片与 0.75 片交替服用	2.43

3 讨论

APS 是一种以反复血管性血栓事件、复发性自

然流产及血小板减少等为主要临床表现，伴有抗磷脂抗体谱持续中、高滴度阳性的自身免性疾病[1]。APS 病因未明，病理特点为非炎性、节段性、阻塞性血管病变。基于现有循证证据，对于存在血栓高危因素或有动脉血栓形成事件的 APS 患者不推荐应用 DOAC，其抗凝治疗仍首选维生素 K 拮抗剂。研究[5]显示，接受 DOAC 治疗的患者复合动脉血栓栓塞事件发生率及脑卒中发生风险均高于接受华法林治疗者。TRAPS 研究[6]结果显示，在 APS 患者中，DOAC 组累积不良事件及血栓事件发生风险高于华法林组（$P < 0.05$）。此外，在 APS 患者中开展的 ASTRO-APS 研究[7]因阿哌沙班组过高的脑卒中发生率而被提前终止，提示阿哌沙班无法替代华法林用于 APS 患者的抗凝治疗。因此，欧洲风湿病学联盟就 APS 成年患者血栓的二级预防给出建议：首次发生静脉血栓事件的 APS 患者建议使用维生素 K 拮抗剂，控制 INR 在 2 ～ 3；对于 3 项抗磷脂抗体均为阳性的静脉血栓患者不推荐使用利伐沙班[3]。综合上述因素，药师建议本例患者抗凝治疗使用华法林。

LA 是抗磷脂抗体之一，其持续存在常见于 APS。目前指南推荐的 LA 检测方案主要有两种[2]，一种为整体试验：同时进行 LA 筛查和确证试验，必要时进行混合试验；另一种为序列试验：先进行 LA 筛查，若结果为阳性，再行混合和确证试验。筛查试验检测值与确证试验检测值的比值即为 LA 比值，正常为 0.8 ～ 1.2，LA 比值＞ 1.2 为 LA 阳性。影响 LA 检测结果的因素较多，抗凝药物是其中之一。LA 阳性患者大多伴有血栓，而诊断血栓后常需服用抗凝药物，鉴于此，实验室与临床医生应及时沟通，减少干扰因素对结果的影响，尤其是使用抗凝药物者，其 LA 检测结果应谨慎解读，以免误诊为 APS 而接受不必要的长期抗凝治疗。研究[8]显示，华法林及低分子肝素均会干扰 LA 检测结果，接受华法林、肝素及低分子肝素治疗的患者可能出现 LA 假阳性或假阴性。APS 患者血栓复发风险高，需长期接受抗凝治疗，维生素 K 拮抗剂是其预防血栓的首选药物[9]。在 APS 患者中，LA 的存在也可能会干扰 INR 检测结果[10]。服用华法林的患者凝血因子Ⅹ可能减少，这是导致 LA 假阳性的重要原因，华法林导致凝血时间延长与 LA 所致的凝血时间延长叠加，增加了 LA 的检测难度。故应在未给予抗凝治疗的情况下进行 LA 检测。对于已接受治疗的患者，根据所用药物的不同选择合适的检测方案。如应用维生素 K 类抗凝药物的患者建议停药 1 ～ 2 周后检测 LA；应用低分子肝素的患者，建议在最后给药 12 h 后检测 LA，如可能，实验室可通过抗Ⅹ a 检测明确是否有低分子肝素残余[11]。

不同 DOAC 对 LA 的影响有所不同。一项回顾性队列研究[12]显示，服用利伐沙班的患者 LA 比值异常率显著高于未服用抗凝药物的患者（88% vs. 6%）。利伐沙班对筛查试验的影响大于确证试验，会导致 LA 比值偏高；而阿哌沙班对确证试验的影响大于筛查试验，会导致 LA 比值偏低。现有证据表明，利伐沙班、艾多沙班可能导致 LA 检测的假阳性，阿哌沙班则可能导致假阴性结果[13—14]。达比加群酯对 LA 筛查和确证试验的影响相似[15]。

减少抗凝药物对 LA 检测结果影响的最佳方案是避免服用抗凝药物，若无法停用药物，可通过其他策略尽可能减少影响。GORALCZYK 等[16]研究发现，服用利伐沙班后 24 h 后再检测 LA 可避免假阳性结果。但也有学者指出，对于应用利伐沙班或阿哌沙班的患者，即使在药物低谷浓度水平检测 LA，其结果可信度仍存疑[17]。因部分商品化 LA 试剂含有肝素中和剂[2]，可中和 1.0 U/mL 以下的普通肝素或低分子肝素，故对于采用利伐沙班或阿哌沙班进行抗凝治疗的患者，若需进行 LA 检测，也可考虑暂时从 DOAC 切换到低分子肝素，以减轻影响。国际血栓与止血学会指南建议，如果可短暂中断 DOAC 治疗，在测定 DOAC 水平后进行 LA

检测；若无法中断治疗，可在末次给药后至少 48 h 进行 LA 检测，肾功能不全患者需更长间隔时间，且同时也应检测 DOAC 水平[11]。

近年来国内外均有研究专注于探索如何减少 DOAC 对 LA 检测结果的影响，并研发设计了某些试剂或仪器。DOAC 过滤器设备能有效地从血浆中去除 DOAC[18—19]，从而减少 DOAC 对 LA 检测的干扰。两种基于活性炭开发的 DOAC 中和剂（DOAC-Stop 和 DOAC-Remove）已被证实能在体外中和 DOAC，以减少 DOAC 干扰[20—21]，且其本身也不会影响 LA 检测结果。研究[22]表明，DOAC 吸附剂能将 DOAC 水平降低至定量下限以下，并可明显去除抗凝剂对 LA 检测的干扰。LU 等[23]的研究获得类似结论。由此可见，中和 DOAC 或能有助于提高 LA 诊断的准确性。

本研究中该例患者为肺栓塞合并 APS，临床医生申请多学科团队药学会诊，临床药师为患者提出抗凝治疗方案建议，并对患者进行全程药学监护及出院后追踪随访，为患者合理使用抗凝药物提供建议，以尽可能减少患者远期血栓再发的严重不良事件。药师多维度开展以及全程化参与抗凝药学服务模式，可有效提高抗凝治疗的规范性和依从性，促进抗凝药物的合理使用。

参考文献：

[1] 赵久良, 沈海丽, 柴克霞, 等. 抗磷脂综合征诊疗规范（2022）[J]. 中华内科杂志, 2022, 61（9）: 1000-1007.

[2] 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.

[3] TEKTONIDOU MG, ANDREOLI L, LIMPER M, *et al*. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78（10）: 1296-1304.

[4] PENGO V, DENAS G, ZOPPELLARO G, *et al*. Rivaroxaban *vs* warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome[J]. Blood, 2018, 132（13）: 1365-1371.

[5] KHAIRANI CD, BEJJANI A, PIAZZA G, *et al*. Direct oral anticoagulants *vs* vitamin-k antagonists in thrombotic antiphospholipid syndrome: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am Coll Cardiol, 2023, 81（1）: 16-30.

[6] PENGO V, HOXHA A, ANDREOLI L, *et al*. Trial of rivaroxaban in antiphospholipid syndrome（TRAPS）: two-year outcomes after the study closure[J]. J Thromb Haemost, 2021, 19（2）: 531-535.

[7] WOLLER SC, STEVENS SM, KAPLAN D, *et al*. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial[J]. Blood Adv, 2022, 6（6）: 1661-1670.

[8] 靳岩, 张凤华, 曹盛吉, 等. 华法令和低分子肝素对狼疮抗凝物检测的干扰研究[J]. 重庆医学, 2019, 48（6）: 990-992.

[9] CHATURVEDI S, MCCRAE KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome[J]. Blood Rev, 2017, 31（6）: 406-417.

[10] JEPSEN SY, LARSEN JB, CHRISTENSEN TD, *et al*. Warfarin monitoring and interference by lupus anticoagulant in patients with antiphospholipid syndrome[J]. Thromb Res, 2022, 211: 127-132.

[11] TRIPODI A, COHEN H, DEVREESE KMJ. Lupusanticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupusanticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18（7）: 1569-1575.

[12] REDA S, BRUGELMANN A, MULLER J, *et al*. Functional lupus anticoagulant testing in a large retrospective cohort of thrombosis patients with direct oral anticoagulants[J]. Sci Rep, 2020, 10（1）: 12221.

[13] FAVALORO EJ, MOHAMMED S, CURNOW J, *et al*. Laboratory testing for lupus anticoagulant（LA）in patients taking direct oral anticoagulants（DOACs）: potential for false positives and false negatives[J]. Pathology, 2019, 51（3）: 292-300.

[14] HILLARP A, STRANDBERG K, BAGHAEI F, *et al*. Effects of the oral direct factor Ⅹa inhibitor edoxaban on routine coagulation assays, lupus anticoagulant and anti-Ⅹa assays[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2018, 78（7-8）: 575-583.

（下转第 428 页）

文版)医药卫生, 2023, 3: 43-46.
[8] 侯幸赟, 陈燕红, 陈溪, 等. 非住院患者用药监护体系的建设与应用[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(18): 1821-1832.
[9] 邓开琴, 王艳平, 邓夏康. 基于智能系统下优化PHQ-9量表在临床中的应用效果[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2023, 5: 47-51.
[10] MOON SJ, LEE WY, HWANG JS, *et al*. Accuracy of a screening tool for medication adherence: a systematic review and meta-analysis of the morisky medication adherence scale-8[J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0187139.
[11] SUNDARESH V, BRITO JP, WANG Z, *et al*. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 98(9): 3671-3677.
[12] 李燕, 邓丽娜, 艾凌艳. 《甲状腺疾病防治指导》出版: 甲状腺手术护理中给予患者针对性护理模式的应用价值及对生活质量的影响[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31(6): 635.
[13] 蒋亚男, 侯幸赟, 郑骄阳. 甲泼尼龙静脉冲击治疗甲状腺相关眼病合并2型糖尿病2例的药学监护[J]. 世界临床药物, 2022, 43(9): 1181-1187.
[14] 张杏平. 桥本甲状腺炎患者血清甲状腺过氧化物酶抗体表达水平的变化及意义[J]. 医学食疗与健康, 2022, 20(24): 179-181.
[15] 殷玉姣, 孙倩, 韩晶, 等. 甲状腺功能亢进患者的焦虑、抑郁情绪及相关因素分析[J]. 现代医学, 2022, 50(12): 1507-1511.
[16] 金杭玮. 甲状腺功能亢进症患者用药依从性现状调查及影响因素研究[J]. 当代护士(上旬刊), 2018, 25(2): 29-31.

(编辑：虞 瑛)

(上接第410页)

[15] ANTOVIC A, NORBERG EM, BERNDTSSON M, *et al*. Effects of direct oral anticoagulants on lupus anticoagulant assays in a real-life setting[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(9): 1700-1704.
[16] GORALCZYK T, IWANIEC T, WYPASEK E, *et al*. False-positive lupus anticoagulant in patients receiving rivaroxaban: 24 hsince the last dose are needed to exclude antiphospholipid syndrome[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2015, 26(4): 473-475.
[17] Gay J, Duchemin J, Imarazene M, *et al*. Lupus anticoagulant diagnosis in patients receiving direct oral FⅩa inhibitors at trough levels: a real-life study[J]. Int J Lab Hematol, 2019, 41(6): 738-744.
[18] FARKH C, ELLOUZE S, GOUNELLE L, *et al*. A diagnostic solution for lupus anticoagulant testing in patients taking direct oral FⅩa inhibitors using DOAC filter[J]. Front Med(Lausanne), 2021, 31(8): 683357.
[19] SEVENET PO, CUCINI V, HERVE T, *et al*. Evaluation of DOAC filter, a new device to remove direct oral anticoagulants from plasma samples[J]. Int J Lab Hematol, 2020, 42(5): 636-642.
[20] BAKER SA, JIN J, PFAFFROTH C, *et al*. DOAC-stop in lupus anticoagulant testing: direct oral anticoagulant interference removed in most samples[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2021, 5(2): 314-325.
[21] SKAUGEN JM, SAYRE C, HASSETT AC, *et al*. Performance characteristics of DOAC-remove for neutralization of the effects of apixaban and rivaroxaban in lupus anticoagulant assays[J]. Am J Clin Pathol, 2021, 157(3): 457-469.
[22] NOVELLI C, PRADELLA P, PAPANDREA M, *et al*. Direct oral anticoagulant adsorption and laboratory detection of lupus anticoagulant[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2023, 34(3): 199-205.
[23] LU SS, HUERMAN N, LI M, *et al*. Evaluation of activated carbon treatment on overcoming the interference of rivaroxaban on the detection of functional lupus anticoagulant[J]. Acta Haematol, 2022, 145(4): 430-439.

(编辑：王 佳)