

系统性红斑狼疮继发抗磷脂综合征致多发性血栓 1 例

曾雪丽¹, 郑盛^{2*}

¹大理大学临床医学院 云南大理

²大理大学第二附属医院 云南昆明

【摘要】 系统性红斑狼疮 (Systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种以多系统受累和自身抗体形成为特征的自身免疫性疾病。抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是一种血栓炎症性疾病, 以血栓形成、病态妊娠和抗磷脂抗体阳性为特征, 多达三分之一的 SLE 患者会继发 APS。APS 可引发动脉、静脉和微血管的血栓形成, 常见部位包括下肢深静脉和脑动脉, 也可发生在特殊部位如内脏动脉和脑静脉窦, 微血管血栓还可累及皮肤、眼、心、肺、肾等多个器官。二者重叠出现时往往导致病情更为复杂, 诊治难度显著增加。本文报道 1 例以咳嗽、痰中带血为首发症状, 病程中相继出现血小板减少、颅内静脉窦血栓、肺栓塞等多系统损害表现的 SLE, 旨在强调早期识别、多学科协作的重要性, 以免造成漏诊、误诊, 为类似病例的诊治提供参考。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 抗磷脂综合征; 多发性血栓; 重叠综合征; 早期识别

【基金项目】 云南省地方高校 (部分) 基础研究联合专项面上项目 (编号: 202301BA070001-029, 202301BA070001-044); 云南省高层次科技人才及创新团队选拔专项-中青年学术和技术带头人后备人才项目 (编号: 202405AC350067)

【收稿日期】 2025 年 5 月 18 日

【出刊日期】 2025 年 6 月 24 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20250276

A case of systemic lupus erythematosus secondary to antiphospholipid syndrome resulting in multiple thrombosis

XueLi Zeng¹, Sheng Zheng^{2*}

¹School of clinical medicine, Dali University, Dali, Yunnan

²The Second Affiliated Hospital of Dali University, Kunming, Yunnan

【Abstract】 Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease characterized by multiple organ involvement and the formation of autoantibodies. Antiphospholipid syndrome is a thrombotic inflammatory disease, characterized by thrombosis, pathological pregnancy and positive antiphospholipid antibodies. Up to one-third of SLE patients will develop APS secondary to the disease. APS can cause thrombosis in arteries, veins and microvessels, and common sites include deep veins of the lower extremities and cerebral arteries. It can also occur in special sites such as visceral arteries and cerebral venous sinuses. Microvascular thrombosis can also affect multiple organs such as skin, eyes, heart, lungs and kidneys. When both conditions occur simultaneously, they often lead to more complex conditions and significantly increase the difficulty of diagnosis and treatment. This article reports a case of SLE with cough and blood in sputum as the initial symptoms, followed by multiple system damage manifestations such as thrombocytopenia, intracranial venous sinus thrombosis and pulmonary embolism during the course of the disease. The aim is to emphasize the importance of early identification and multidisciplinary collaboration to avoid missed diagnosis and misdiagnosis, and to provide a reference for the diagnosis and treatment of similar cases.

【Keywords】 Systemic lupus erythematosus; Antiphospholipid syndrome; Multiple thrombosis; Overlap syndrome; Early identification

第一作者简介: 曾雪丽 (2000-) 女, 云南省昭通市, 硕士研究生;

*通讯作者: 郑盛

1 病例摘要

患者, 女性, 22 岁, 因“反复咳嗽、痰中带血 1 月余”于 2025 年 02 月 05 日入院。患者自诉 1 月前无诱因出现牙痛, 服用罗红霉素、止痛药 (具体不详) 1 周后牙痛症状缓解, 开始出现咳嗽、咳痰伴晨起痰中带血, 自行前往诊所就诊, 输液 (具体不详) 治疗 2 天后无缓解, 遂至当地州医院就诊, 查血小板 $90 \times 10^9/L$, 肺部 CT 提示肺部感染, 后转至当地县中医院老年病科住院治疗, 予激素、抗感染、升血小板等治疗 (具体不详) 后咳嗽、咳痰较前稍缓解, 但仍有痰中带血, 并逐渐出现头痛、头皮紧绷感及视物模糊, 于 1 月 22 日至上级医院呼吸科住院治疗, 完善检查提示: 血小板 $45 \times 10^9/L$, D2 聚 6.116 mg/l , 颅脑 CT 未见异常, 予抗感染等治疗 (具体不详), 1 月 25 日复查血小板 $17 \times 10^9/L$, 遂转院治疗, 予免疫球蛋白冲击 5 天、输注血小板、海曲泊帕乙醇胺片促血小板生成、抗感染、伏立康唑抗真菌等治疗后血小板较前升高, 已无头痛, 但仍有头皮紧绷感、视物模糊, 眼底检查提示眼底缺血, 末次住院复查血小板 $56 \times 10^9/L$, 诊断为“免疫性血小板减少”, 为求进一步治疗来我院, 门诊以“1. 免疫性血小板减少; 2. 肺部阴影性质待查; 3. 社区获得性肺炎”收入我科。病程中精神、睡眠、饮食可, 大小便尚正常, 体重无明显变化。既往史: 否认既往疾病史, 否认传染病史, 否认外伤史、手术史, 否认药物、食物过敏史, 预防接种史不详, 2025 年 1 月输注血小板, 无输血反应。查体: T: 37.1°C , P: 92 次/分, R: 20 次/分, BP: 132/88 mmHg, 神志清, 浅表淋巴结未触及肿大, 颈静脉无充盈, 肝颈静脉回流征阴性, 心尖搏动正常, 心界无扩大, 心律齐, 心音正常, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音, 双肺呼吸音粗, 可闻及双肺散在湿性啰音, 无胸膜摩擦音, 腹软, 无腹部压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及, 移动性浊音阴性, 双下肢无水肿。

入院后完善相关辅助检查示: 2025 年 2 月 5 日血常规: 白细胞计数 $6.69 \times 10^9/L$, 红细胞计数 $4.03 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 114 g/L , 血小板计数 $45 \times 10^9/L$ 。血生化: 丙氨酸氨基转移酶 46 U/L , 天冬氨酸氨基转移酶 41 U/L , 乳酸脱氢酶 293 U/L , 白蛋白 37.7 g/L , 球蛋白 50.4 g/L , 肌酐 45 umol/L , C 反应蛋白 4.22 mg/L , 降钙素原 0.038 ng/mL 。凝血功能: APTT 60.6 秒, PT 14.1 秒, INR 1.08 , FDP 18.56 ug/mL , DD2 6.29 ug/mL 。2025 年 2 月 6 日淋巴细胞亚群及计数: CD3+绝对计数 167 个/ μL , CD3+CD4+绝对计数 51 个/ μL , CD3+CD8+绝对计数 96 个/ μL , B 淋巴细胞计数 192 个/ μL , NK 细胞

计数 79 个/ μL 。免疫球蛋白、补体测定: 免疫球蛋白 G 31 g/L , 免疫球蛋白 A 1.98 g/L , 免疫球蛋白 M 1.42 g/L , 补体 C3 1.27 g/L , 补体 C4 0.36 g/L , 抗链球菌溶血素 O 177 IU/mL 。真菌 (1-3) - β -D-葡聚糖定量 G 试验: 118.5 pg/mL 。红细胞沉降率: 77 mm/h 。尿常规: 尿蛋白 2+, 隐血 3+, 红细胞 $78/\mu\text{L}$, 透明管型 $3.80/\mu\text{L}$ 病理管型 $1.82/\mu\text{L}$ 。曲霉菌抗原检测: 阴性。抗核抗体谱: 抗核抗体阳性, 核颗粒型, 抗核抗体滴度 1: 1000, 抗 ENA (+), 抗 Ro-60kd 抗体 (+), 抗 Ro-52 抗体 (+), 抗 SSB 抗体 (+), 类风湿因子 IgM 63.043 U/mL , 血清抗环瓜氨酸肽抗体 24.327 U/mL , 抗心磷脂抗体 IgG 24.935 GPL/mL , 抗心磷脂抗体 IgM 50.118 MPL/mL , 抗 $\beta 2$ 糖蛋白抗体 IgG 43.125 U/mL , 抗 $\beta 2$ 糖蛋白抗体 IgM 48.369 U/mL 。自免肝抗体谱: 阴性。coombs 试验: 阳性。结核感染 T 细胞 γ -干扰素释放试验: 不确定。2025 年 2 月 7 日 APTT 纠正实验: APTT 56.8 秒, PT 16.8 秒, INR 1.35 , APTT (正常血浆) 33.9 秒, APTT (正常血浆/2h) 37.3 秒, APTT (患者血浆/秒) 65.1 秒, APTT (1: 1 混合血浆/即刻) 49.2 秒, APTT (1: 1 混合血浆/2h) 55.4 秒, APTT (分别孵化 2h/混合血浆) 54.8 秒, Rosner 指数 (1: 1 纠正/即刻) 26.94 , Rosner 指数 (1: 1 纠正/2h) 27.80 。APTT 时长未纠正, 不考虑凝血因子缺乏。脑脊液生化: 葡萄糖 4.9 mmol/L , 氯 130 mmol/L , 脑脊液蛋白定量 204 mg/L 。脑脊液常规: 未见异常。2025 年 2 月 8 日狼疮抗凝物检测: 狼疮抗凝物筛查试验 82.7 秒, 狼疮抗凝物筛查试验比值 2.30 , 狼疮抗凝物确认试验 40.4 秒, 狼疮抗凝物确认试验比值 1.18 , 狼疮抗凝物标准化比值 1.95 。墨汁染色查隐球菌: 未检出隐球菌。脑脊液免疫球蛋白测定: 脑脊液免疫球蛋白 G 35.4 mg/L , 脑脊液免疫球蛋白 A $<1.32 \text{ mg/L}$, 脑脊液免疫球蛋白 M 0.4 mg/L 。脑脊液抗核抗体: 阴性。痰培养: 未见异常。2025 年 2 月 10 日尿蛋白定量: 24 小时尿量 1000 mL , 24 小时尿蛋白定量 77 mg/24h 尿。动脉血气分析: pH 7.47 , PO₂ 104 mmHg , PCO₂ 28 mmHg , HCO⁻ 20.4 mmol/L , AG 13 mmol/L , 乳酸 2.6 mmol/L 。2025 年 2 月 11 日尿红细胞形态分析: 红细胞 (高倍视野) $1-3/\text{HP}$, 粘液丝 ++, 草酸钙结晶 +。2025 年 2 月 12 日结核分枝杆菌 DNA 定性检测: 阴性。住院期间多次复查血小板 (见图 1)、APTT (见图 2)、INR (见图 3) 指标变化情况。

影像学检查: 眶区+颅脑 MRI: ①右侧颞叶见脑白质高信号。②三维容积增强扫描是双侧颈内静脉 (右侧

明显)、右侧乙状窦、横窦见底薪高充盈缺损,考虑血栓形成可能(见图4)。(3)扫描范围内双侧视神经乳突炎;右侧下鼻甲增厚;鼻中隔偏屈。(4)脑实质内危机爱你扩散受限表现。(5)考虑双侧视神经鞘内少许积液,请结合临床。2025年2月7日肺通气灌注扫描:①右肺下叶背段、基底段及左肺上叶尖后段、前段、下叶基底段肺栓塞。②双肺支气管血管束稍增多、增粗。③双肺可见多发团片状密度增高影,其内见小空洞形成,邻进胸膜增厚、粘连,多考虑感染性病灶。④心影不大。胸部CTA:①左肺下叶背段、右肺下叶外基底段、后基底段见充盈缺损影,左肺上叶尖后段肺动脉分支充盈不佳,考虑肺栓塞可能(见图5);肺动脉主干、左右肺动脉干及其余各叶、段、亚段肺动脉形态走形未见异

常,管腔显影良好,未见确切充盈缺损病灶。②双肺支气管血管束增多。③左肺上叶尖后段、右肺下叶各基底段多发片状高密度影,感染性病变与其他待鉴别,请结合临床。④心影不大。⑤右侧胸膜增厚、粘连。双下肢静脉超声:左侧髂外静脉显示段、股总静脉、股深静脉起始段、股静脉、股静脉膝降段、腘静脉、腓静脉、小腿多发肌间静脉血栓,髂外静脉显示段、股总静脉可见条状贴边血流,其余上述未见血流信号。双眼B超:双眼视盘水肿。胸部CT:①双肺支气管血管束增多;②左肺上叶尖后段、右肺下叶各基底段多发片状高密度影,以胸膜下分布为主,较前片变化不大,结合前片考虑肺梗死与感染待鉴别;③心影不大;④右侧胸膜增厚、粘连。

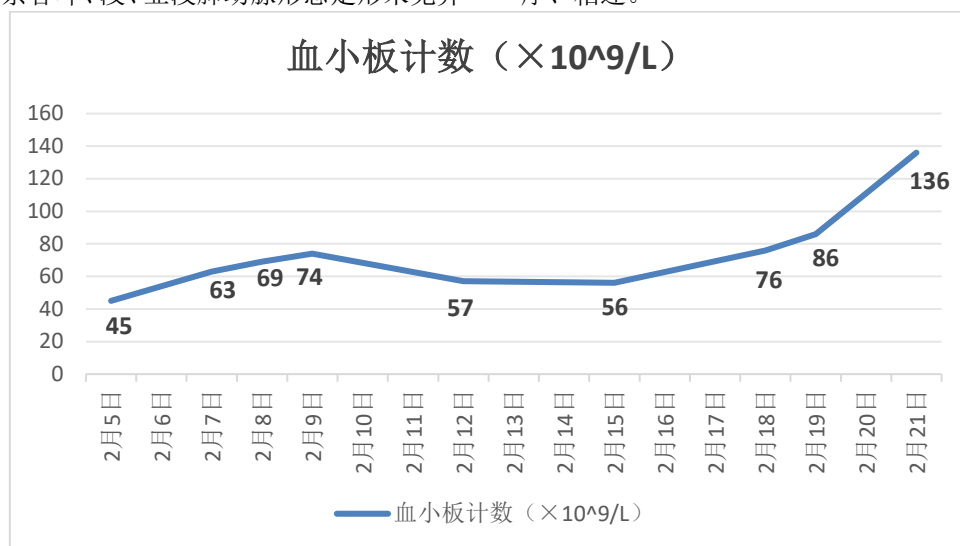


图1 住院期间血小板变化趋势

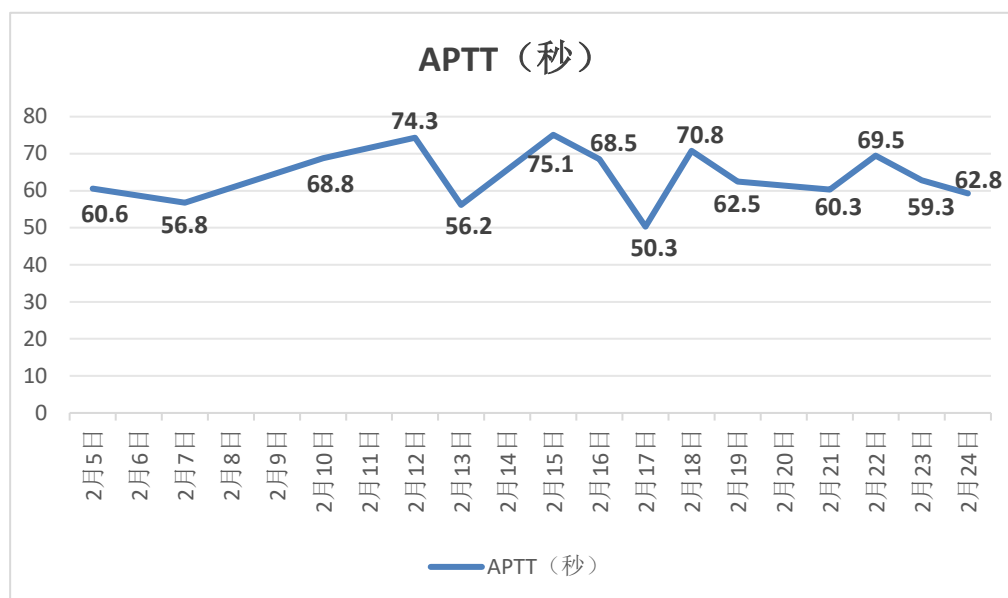


图2 住院期间 APTT 变化趋势

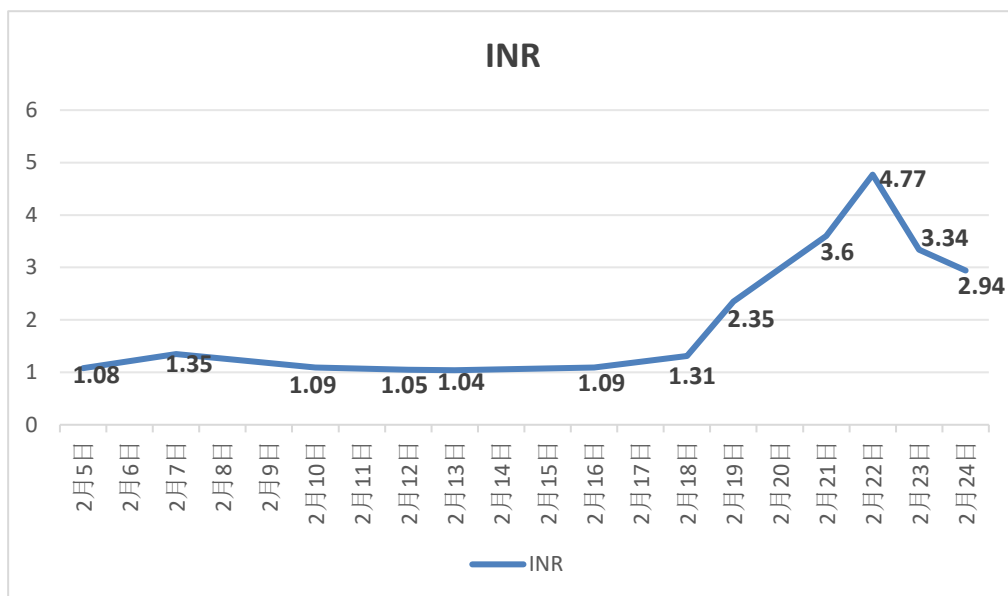


图 3 住院期间 INR 变化趋势

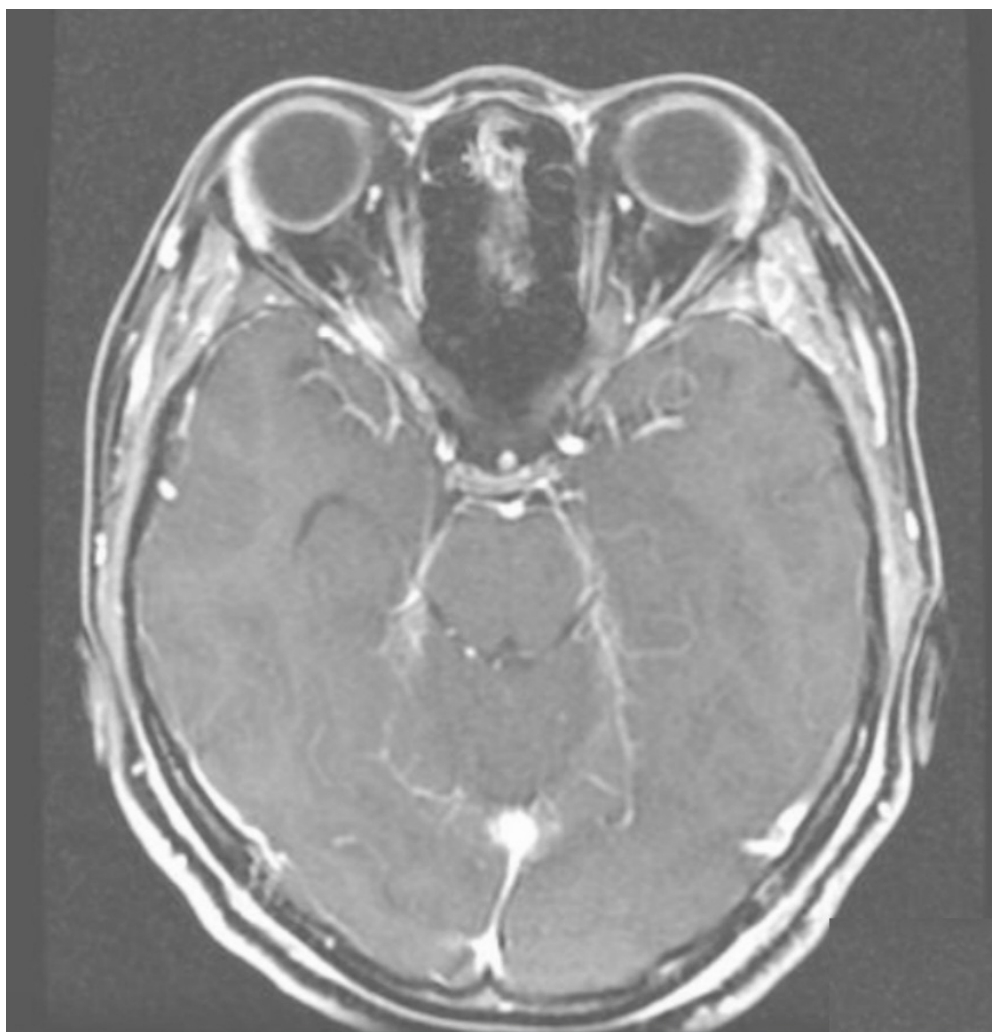


图 4 患者头颅增强 MRI 表现

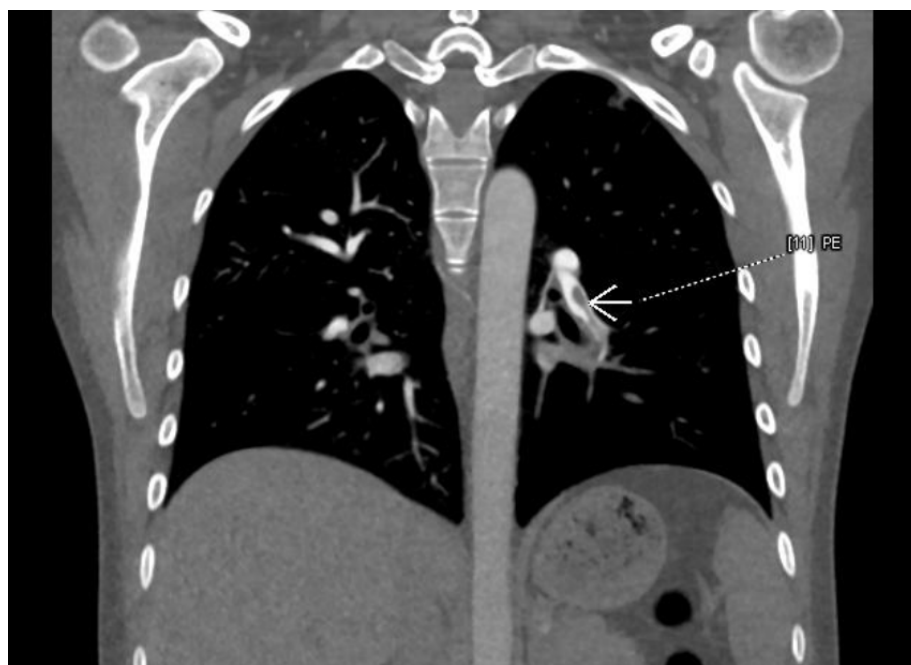


图 5 患者胸部 CTA 表现

根据患者临床症状及辅助检查结果诊断为：①系统性红斑狼疮；②继发性抗磷脂综合征；③肺栓塞；④颅内静脉窦非脓性血栓形成；⑤免疫性血小板减少；⑥下肢静脉血栓形成；⑦社区获得性肺炎；⑧视盘水肿伴眼底出血；⑨肝损伤；⑩良性颅内高压；⑪肺部阴影（真菌感染？）；⑫凝血功能异常（体外检测 APTT 延长）。

2 住院期间治疗

原发病治疗：甲泼尼龙 80mg qd 静滴治疗 10d，甲泼尼龙 40mg qd 静滴、泼尼松片 35mg qd 口服治疗 3d，甲泼尼龙 40mg qd 静脉点滴、泼尼松片 30mg qd 口服治疗 4d，后序贯泼尼松片 60mg qd 口服，并加用环孢素软胶囊 75mg q12h 口服治疗，环磷酰胺 0.2g 静滴 2 次。颅内静脉窦血栓、肺栓塞、下肢静脉血栓治疗：甘露醇降颅压、那曲肝素、华法林抗凝。肺部阴影治疗：头孢哌酮舒巴坦抗感染、伏立康唑片、复方磺胺甲恶唑片抗真菌。其余治疗予利尿、预防出血、升血小板、保护胃黏膜、补钙、营养支持等治疗。

3 治疗结果、随访及转归

经上述治疗后，患者已无咳嗽、咳痰、痰中带血，无头痛、头皮紧绷感，无视物模糊，血小板升高，病情好转后出院。出院后继续服用泼尼松片、环孢素软胶囊，华法林抗凝治疗，其余予预防性抗真菌、护胃、补钙等对症支持治疗。

4 讨论

系统性红斑狼疮（Systemic lupus erythematosus, SLE）是一种自身免疫性疾病，可累及皮肤、肾脏、心肺、肌肉骨骼、神经、血液等多个系统。与一般人群相比，SLE 患者的血栓发生率是一般人群的 25-50 倍，静脉或动脉血栓的发生率超过 10%，高危患者的血栓发生率超过 50%^[1]。抗磷脂综合征（antiphospholipid syndrome, APS）是一种以血栓形成、病态妊娠和抗磷脂抗体（aPLs）阳性为特征的获得性易栓症^[2]。大约 30% 的系统性红斑狼疮患者携带 aPLs^[3]，aPLs 阳性的狼疮患者更易出现深静脉血栓、肺栓塞等血栓栓塞症^[4]。这是因为 aPLs 会引发血小板活化、凝血级联反应和内皮功能障碍，同时阻碍纤维蛋白的分解，促进血栓形成^[5]。

高达 30%-40% 的 SLE 患者伴有继发性 APS，这表示两种疾病可能存在共同的发病途径^[2]。中性粒细胞活化是其发病的一个重要机制，中性粒细胞胞外陷阱（NET）是活化的中性粒细胞形成的网状结构，NETs 激活补体系统，诱导干扰素- α 的合成，激活免疫炎症细胞，激活凝血系统并导致血栓的形成，导致内皮功能障碍和组织损伤^[6]。最近的一项荟萃分析发现，系统性红斑狼疮患者静脉血栓栓塞症（Venous Thromboembolism, VTE）的发生风险在统计学上明显高于普通人群，此外，与 41-64 岁的患者相比，小于 40 岁的年轻 SLE 患者发生 VTE 的风险更高^[7]。SLE 患者静脉血栓栓塞症的累积发生率为 7.29%^[8]，而颅内静脉窦血栓形成在 SLE 中发病率约为 0.36%^[9]。本病例

患者在短期内同时出现颅内静脉窦血栓、肺栓塞及下肢深静脉血栓, 形成罕见的多系统血栓事件, 具有重要的临床意义。

回顾本例患者病史, 患者初始症状以呼吸道表现为主, 初期易误诊为感染性疾病, 随着病情的进展, 出现头痛、视物模糊等颅内静脉窦血栓形成表现, 病程中伴有血小板减少, 提示多系统受累, 但缺乏典型的 SLE 特征 (如蝶形红斑或关节炎)。入院后完善检查提示抗核抗体高滴度阳性 (1: 1000), 缺乏典型的抗 ds-DNA 抗体、抗 sm 抗体阳性, 对于非专科医生来说, 极易漏诊。患者 coombs 阳性、狼疮抗凝物的检出为诊断提供了关键线索, 但早期未进行相关检查, 导致诊断延迟。影像学检查发现多部位血栓形成, 提示血液高凝状态。然而, 患者同时存在血小板减少, 使得抗凝治疗的风险-收益评估尤为棘手。糖皮质激素因其强大的抗炎作用和免疫抑制特性常用作 SLE 的一线治疗。糖皮质激素成功升高大约 2/3 患者的血小板计数, 并且在治疗后 2 至 5 天观察到血小板升高^[10]。该患者入院接受大剂量甲泼尼龙静滴治疗 2 天后血小板升至 $63 \times 10^9/L$ 便开始启动抗凝治疗。然而, 糖皮质激素可能会破坏狼疮患者的凝血系统稳态, 并增加血栓形成的风险, 积极予以免疫抑制剂控制疾病活动, 以利于糖皮质激素的减量^[1]。针对 APS 首次出现血栓事件后建议使用维生素 K 拮抗剂长期抗凝治疗 (国际标准化比值为 2-3), 本例抗凝治疗采用那曲肝素钙针过渡至华法林, 并联合免疫抑制治疗 (激素+环孢素软胶囊), 最终患者症状好转, 血栓稳定且血小板回升至 $136 \times 10^9/L$, 验证了该方案的有效性。

SLE 和 APS 都可能隐匿发病, 延误诊断和治疗可能会导致不可逆的器官损伤。对于年轻患者出现多系统损伤伴无法解释的血栓事件, 应高度警惕 SLE 继发 APS 的可能, 抗磷脂综合征可能是潜在的系统性自身免疫疾病 (通常是系统性红斑狼疮) 的首发症状。本例体现了 SLE 的异质性和诊疗复杂性, 强调了多学科协作与动态评估的重要性, 为类似病例的早期识别与个体化治疗提供了参考。

参考文献

- [1] Yuan W, Guan F. Thrombosis and Anticoagulation Therapy in Systemic Lupus Erythematosus[J]. Autoimmune Dis, 2022, 2022: 3208037.
- [2] Ibrahim, A.A.G., Shadi, H.W.E., Elamin, A.A.Y. et al. Retrospective cohort study of thromboembolic events in systemic lupus erythematosus with or without secondary antiphospholipid syndrome and their correlation to lupus activity and dyslipidemia[J]. Egypt Rheumatol Rehabil, 2023, 50:10.
- [3] Nikolopoulos D, Loukogiannaki C, Sentis G, et al. Disentangling the riddle of systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome: blood transcriptome analysis reveals a less-pronounced IFN-signature and distinct molecular profiles in venous versus arterial events[J]. Ann Rheum Dis, 2024, 83(9):1132-1143.
- [4] Nagy N, Papp G, Gáspár-Kiss E, et al. Changes in Clinical Manifestations and Course of Systemic Lupus Erythematosus and Secondary Antiphospholipid Syndrome over Three Decades[J]. Biomedicines, 2023, 11(4):1218.
- [5] Larsen ML, Nørgaard L, Linge P, et al. Molecular mechanisms underlying thrombosis in systemic lupus erythematosus - A Systematic review[J]. Semin Arthritis Rheum, 2025, 72:152707.
- [6] Reshetnyak T, Nurbaeva K. The Role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17):13581.
- [7] Bello N, Meyers KJ, Workman J, et al. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Venous Thromboembolism Events in Systemic Lupus Erythematosus[J]. Rheumatol Ther, 2023, 10(1):7-34.
- [8] Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases[J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16(5):435.
- [9] Li J, Meng H, Jiang W, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and subdural hematoma in a female patient with systemic lupus erythematosus: a case report and literature review[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(7):8454-8459.
- [10] Santacruz JC, Mantilla MJ, Rueda I, et al. A Practical Perspective of the Hematologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus[J]. Cureus, 2022, 14(3):e22938.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS