

结缔组织病相关静脉血栓栓塞症的临床特征和诊治进展

Clinical features and progress in diagnosis and treatment of venous thromboembolism associated with connective tissue disease

李玉婷^{1,2},熊明秀²,王璐^{1,2},张静^{1,2}[△]

LI Yu-ting, XIONG Ming-xiu, WANG Lu, ZHANG Jing

1. 成都中医药大学医学与生命科学院, 四川 成都 610075; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) 呼吸与危重症医学科, 四川 成都 610072

【摘要】 结缔组织病(CTD)相关静脉血栓栓塞(VTE)增加疾病不良预后及死亡风险,为进一步深入认识和重视 CTD-VTE,尽早防治减少并发症的发生。本文对 VTE 发病率最高的四类结缔组织病相关 VTE 的文献进行总结和综述,发现与普通人群相比,CTD 患者 VTE 的发病风险明显高于非 CTD 患者,这可能与 CTD 免疫介导的炎症反应与凝血系统失衡有关,此外,CTD 治疗中的一些药物也有潜在的血栓形成风险,比如糖皮质激素,阿司匹林等;但并不是所有治疗药物都会增加 VTE 风险,如抗风湿药物(DMARDs),但 Jak 抑制剂的 VTE 风险还需进一步研究。

【关键词】 系统性红斑狼疮;类风湿性关节炎;白塞病;抗磷脂抗体综合征;静脉血栓栓塞症;发病机制;治疗

【中图分类号】 R593.2

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2024)06-0192-05

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺血栓栓塞(pulmonary thromboembolism, PTE),是导致心血管死亡的第三大危险因素^[1],其死亡率在确诊后的前 3 个月高达 15%^[2]。VTE 的易患因素除了高龄、外伤、手术、制动、妊娠和服用避孕药、恶性肿瘤、长期卧床等危险因素外,此外,继发 VTE 的重要高危因素还有结缔组织病(connective tissue disease, CTD)^[3]。研究发现 CTD 患者 VTE 发生率明显高于非 CTD 患者,高凝状态和炎症是 CTD-VTE 的主要发病机制^[1,4]。近年来,VTE 的发病率较前升高,但死亡率有所下降,其中重要原因之一是来源于医务人员对 VTE 尤其是 PTE 的严重不良预后的重视,规范化的防治措施使得 VTE 能够早预防、早发现、及时和规范治疗。CTD 是临床多学科会诊患者中的重点人群,其基础疾病的复杂性是 CTD 合并 VTE 患者中独特的一部分,因此为进一步早期识别不同的 CTD 发生 VTE 的临床特点和诊治,我们回顾文献总结 CTD-VTE 的流行病学特点、发病机制及治疗。

1 临床特征

1.1 系统性红斑狼疮相关 VTE 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是以一种自身抗体广泛、临床表现多样的自身免疫性疾病^[4]。随

着医疗技术及医疗条件的发展其死亡率有所下降,但仍然比普通人群高 2~3 倍^[5],其死因除了疾病本身活动、恶化、继发感染,还有血栓事件的发生。VTE 的发生率约为 1/1000^[6],PTE 为 0.38/1000^[7],然而,SLE 患者 VTE 的发生率是普通人群的 3~4 倍^[4],特别是在 SLE 诊断后的第一年。此外,SLE 患者中出现抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPLs)的阳性率为 10%~40%^[8],aPLs 的出现也会增加血管事件的风险^[9]。

SLE 发病的临床表现多样,病程是不可预测的,了解 SLE-VTE 的发病机制能够更好的指导我们去识别及通过临床可检测指标去评估 SLE 发生血栓事件的风险,对于早期预防与治疗,改善疾病的预后、降低疾病死亡率具有重大意义。SLE 疾病的高活动性与血栓形成的高风险密切相关,免疫系统和凝血系统相互联系,具有共同的进化起源。活动期 SLE 患者,由免疫介导的炎症状态可影响血管稳态,或通过血管内皮功能障碍、血流速度减慢和炎症相关的发病机制提高血液凝固性从而促进 VTE 的发生^[10]。

SLE 合并 VTE 的机制可能与超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、低白蛋白浓度、aPLS 有关,一项关于 SLE 患者肺栓塞的特点和危险因素队列研究中发现高水平的 hsCRP 是 SLE 患者发生 PTE 的独立危险因素^[10]。此外,低白蛋白浓度已被很好地证明与静脉血栓栓塞相关^[11]。在以往的研究中有报道,aPLs 阳性与 PTE 的高风险相关^[12],aPLs 致血栓形成的发病机制复杂,涉及血小板、中性粒细胞的活化和

【基金项目】 四川省科技厅重点研发项目(编号:2022YFS0107);四川省医学会青年创新基金资助项目(编号:SI9011)

[△]通讯作者

内皮细胞的损伤,最终导致凝血级联异常。SLE 合并 PTE 患者还可能出现血小板减少,但对于血栓形成并没有积极的保护作用,相反,血小板减少是 SLE 患者疾病活动性的表现^[13]。这意味着出血和高凝性同时存在,是血栓发生及复发的高危因素,因此在临床实践中需要引起更多的重视。同时这些临床检验指标都有望成为预测 VTE 形成及评估疾病预后的生物学标志物。

1.2 类风湿关节炎相关 VTE 类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性炎症性关节疾病,发病机制复杂,涉及遗传、环境和免疫等多种因素,可累及关节和关节外器官。血栓事件增加 RA 死亡率,包括心血管事件和静脉血栓栓塞。与普通人群相比,RA 患者发生 VTE 的风险是普通人的 2~3 倍,特别是在疾病活动期。此外,在 RA 诊断后的第一年,静脉血栓栓塞症的风险最高,此后逐渐下降^[14],这可能与 RA 的炎症得到控制有关。

RA 发生 VTE 的机制是自身抗体的存在导致免疫复合体的形成和大量的补体激活,引发炎症级联反应,炎症因子、细胞因子以及腔内纤维蛋白的过量产生,共同介导了内皮功能障碍、血管浸润和血液高凝^[15],从而促进 VTE 形成。在最近的研究中表明,由于促炎状态,在 RA 疾病的早期阶段,内皮功能受损,导致内皮细胞活化,内皮通透性改变,白细胞和血小板黏附增加,单核细胞与内皮相互作用增强^[16]。在炎症期间,由促炎因子诱导单核细胞表达细胞间黏附分子,内皮源性凝血因子增加,共同促进 VTE 形成^[17]。

1.3 白塞病相关 VTE 白塞病,又被称做贝赫切特综合征 (behcet syndrome, BS),是一种病因不明的多系统血管炎,白塞病患者中 VTE 发生率在 15%~40%^[18]。白塞病对静脉血管的影响大于动脉血管,其中以下肢静脉血栓形成更常见^[19]。然而,白塞病的静脉血栓发生率很高,但 PTE 的发生并不常见,其发生率不到 5%^[20],这可能与本身疾病特点相关,血栓易紧密附着在血管壁上,不容易发生栓子脱落造成肺动脉栓塞,但慢性血栓后遗症的风险增加,与血栓导致血管狭窄甚至闭塞有关^[19]。白塞病是一种复发性炎症性疾病,因此血栓反复形成也是白塞病的特点,血栓复发率为 19.7%^[21]。在白塞病与血管受累关系和时间进程的回顾性分析中发现复发血管事件的累积风险在 2 年时为 23%,在 5 年时为 38.4%^[22]。白塞病本身就是一种炎症诱导血栓形成的免疫疾病,血管周围以中性粒细胞为主的血管炎是典型的病理表现,自身免疫反应激活淋巴细胞,产生一系列细胞因子,激活中性粒细胞释

放出杀死细胞外微生物的颗粒或结构^[23]。因此白塞病患者需要免疫抑制治疗而不是抗凝治疗,免疫抑制治疗可以有效的减少 VTE 发生和血栓后综合征,并且尚无研究证明抗凝剂在这类患者中的作用^[24]。但另一方面,缺乏抗凝剂可能会增加血栓后综合征的风险^[25]。白塞病患者的抗凝剂使用仍然是一个有争议的问题,需要更多的研究来证明。

1.4 抗磷脂抗体综合征相关 VTE 抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是一类复杂的自身免疫疾病,反复出现静脉和/或动脉血栓形成和病态妊娠是其重要特征,并且伴有抗磷脂抗体 (aPLs) 阳性,包括抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibody, ACL)、抗 β 2-糖蛋白 I 抗体 (anti β 2GPI antibody, β 2GPI) 和狼疮抗凝物 (lupus anticoagulant, LA)^[26]。APS 多继发于 SLE,据估计,大约有 50% aPLs 阳性的 SLE 患者最后会发展为 APS^[27]。APS 患者在其病程中约 40.1% 发生 DVT,约 6.7% 发生 PTE^[28]。aPLs 是 APS 的标志抗体,其存在往往和血栓形成高风险相关,Petri 发现 LA 与血栓事件最密切相关^[27],LA 有两种亚型,其中一种靶向 β 2GPI,与血小板上的 β 2GPI 受体结合,导致其活化和聚集^[29]。APS-VTE 的发病机制十分复杂,与细胞应激反应、MAPK 信号通路调控和细胞通讯相关的基因上调有关^[30]。有研究表明,抗凝脂抗体亚型阳性数量与 VTE 发生率呈正相关,因而,即使在抗凝治疗下,仍约有 44% 的“三阳性”APS 患者在 10 年随访期间会复发血栓形成^[31]。aPLs 三个抗体阳性的患者因血栓复发风险高,不推荐 aPL 三重阳性的患者使用直接口服抗凝药,维生素 K 拮抗剂仍然是 APS 的主要口服抗凝药物^[32,33]。

2 治疗

CTD 患者的血栓形成是免疫系统与炎症通路的异常激活,炎症通路通过上调促凝剂、下调抗凝剂和抑制纤溶来调节血栓形成。结缔组织病患者的血栓形成的风险与炎症活跃密切相关^[2,4]。预防 CTD 相关 VTE 的关键就在于调节免疫功能、控制炎症,延缓本病的进展。结缔组织病药物治疗包括非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、糖皮质激素、抗风湿药物 (DMARDs),然而这些药物也在 CTD-VTE 中发挥不同作用。

2.1 NSAIDs NSAIDs 主要的作用机制是抑制体内环氧酶 (cyclooxygenase, COX) 活性而减少前列腺素的生物合成。一项 NSAIDs 与静脉血栓风险的荟萃分析认为,与未使用 NSAIDs 药物者比较,NSAIDs 药物的使用与静脉血栓栓塞症显著相关,是未使用 NSAIDs 药物的 1.80 倍,并且在选择性 COX-2 抑制

剂使用者中, VTE 风险似乎更高, 风险增加 1.99 倍^[34]。此外, 阿司匹林作为一种特异性和不可逆转的 COX-1 抑制剂已被证明对预防 VTE 有效, 这可能提供进一步证据, 证明 VTE 风险的增加主要来自 COX-2 的抑制^[35,36]。

2.2 糖皮质激素 糖皮质激素广泛用于自身免疫性疾病。一项对照研究中发现, 当糖皮质激素-最高剂量 $>0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 是 SLE 发生静脉血栓的独立危险因素^[10], 特别是在大剂量使用激素的前 30 天, 但由于炎症本身可以增加 VTE 风险, 所以血栓风险的增加是由于疾病本身还是由于糖皮质激素的使用引起的, 还尚不清楚^[37]。有研究认为, 糖皮质激素主要影响止血系统, 增加血浆中活性凝血因子 VIII 和血管性血友病因子水平, 导致血流平衡向高凝状态转变, 在短期内大量使用糖皮质激素确实会增加 VTE 风险, 但长期使用这种血栓前状态可能被其他机制所抵消, 如抑制血小板聚集或降低组织因子介导的白细胞促凝活性^[38]。

2.3 DMARDs 抗风湿药物分为三类, 传统合成 DMARDs (csDMARDs)、生物制剂 DMARDs (bDMARDs) 及靶向合成 DMARDs (tsDMARDs)。多项研究报道, csDMARDs 羟氯喹在 VTE 事件中有着保护作用^[39-42], 其通过抑制血小板聚集和粘附, 降低胆固醇的机制和阻断 aPLs 的产生来帮助减少 VTE 事件发生^[42]。Kaiser 的队列研究中发现环磷酰胺是血栓形成的重要危险因素^[43]。甲氨蝶呤在控制 RA 疾病活动性方面比羟氯喹更有效, 因此使用甲氨蝶呤发生静脉血栓栓塞率更低^[44], 但在甲氨蝶呤与羟氯喹治疗类风湿关节炎相关的静脉血栓栓塞风险的队列研究中发现, 与使用羟氯喹患者相比, 使用甲氨蝶呤的患者 VTE 发生率更高。与羟氯喹起始剂相比, 每年 VTE 的相对风险高于 2/1000, 绝对风险增加约 4/1000^[45]。可能原因在于甲氨蝶呤被认为在控制类风湿性关节炎疾病活动方面更有效, 与羟氯喹相比, 可能用于更严重的类风湿性关节炎患者^[44]。

目前国内外有关使用 bDMARDs 导致血栓事件发生的报道十分少。生物制剂 DMARDs 包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 抑制剂、白介素-6 (IL-6) 拮抗剂、共刺激因子调节剂^[44]。TNF- α 、IL-6 在大多炎症状态中升高, 所以是炎症控制治疗的目标, TNF- α 抑制剂、IL-6 拮抗剂通过抑制其活性, 来阻断炎症反应^[46]。Bollen 等在一项前瞻性研究中调查了英夫利昔单抗治疗对促凝血功能的影响, 结果显示使用英夫利昔单抗并不会增加 VTE 风险^[47]。

靶向合成 DMARDs 是一种在炎症级联反应中

针对特定细胞因子和细胞因子受体的蛋白质分子。JAK 抑制剂, 即针对 JAK-STAT 信号通路的小分子, 已被开发为针对免疫介导性炎症性疾病的靶向合成抗风湿药物, 主要用于 RA 治疗, 包括 tofacitinib、baricitinib、upadacitinib 和 peficitinib^[48]。一项基于 Jak 抑制剂治疗的荟萃分析, 发现接受 Jak 抑制剂治疗的患者合并 VTE、PE 和 DVT 的相对危险度分别为 0.68、0.44 和 0.59, 这项荟萃分析确定了大量随机对照试验中使用 Jak 抑制剂静脉血栓栓塞术的风险^[44]。但在 Mucke 的研究中并没有发现 Jak 抑制剂与血栓形成有明确信号^[49]。应考虑到与 RA 本身的血栓形成倾向相关, Jak 抑制剂的 VTE 风险仍需要进一步的研究。

CTD 活跃所致炎症反应是 VTE 发生的始动因素, CTD 患者发生 VTE 往往提示预后不良, 死亡风险增加, 我们总结 CTD 相关 VTE 的临床特征, 炎症反应在其中的重要作用, 以及相关治疗药物对 CTD 相关 VTE 发生发展的影响。以利于重视和早期识别高血栓风险的 CTD 患者的 VTE 发生。并为寻找 CTD 患者发生 VTE 的早期预测生物标志物提供研究背景和依据。

【参考文献】

- [1] 洪昭光, 张维君, 房芳. 肺栓塞的流行病学[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(5): 260-261.
- [2] Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden[J]. Lancet, 2012, 379(9812): 244-249.
- [3] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. European heart journal, 2014, 35(43): 3033-3069k.
- [4] Aviña-Zubieta JA, Vostretsova K, De Vera MA, et al. The risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in systemic lupus erythematosus: A general population-based study[J]. Semin Arthritis Rheum, 2015, 45(2): 195-201.
- [5] Lee YH, Choi SJ, Ji JD, et al. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis[J]. Lupus, 2016, 25(7): 727-734.
- [6] Lutsey PL, Neil AZ. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism[J]. Nature reviews Cardiology, 2023, 20(4): 248-262.
- [7] Alotaibi GS, Wu C, Senthilselvan A, et al. Secular Trends in Incidence and Mortality of Acute Venous Thromboembolism: The AB-VTE Population-Based Study[J]. The American journal of medicine, 2016, 129(8): 19-25.
- [8] Misra DP, Ahmed S, Goyal M, et al. Venous Thromboembolism in the Inflammatory Rheumatic Diseases[J]. Rheumatic diseases clinics of North America, 2023, 49(1): 97-127.
- [9] Lundström E, Gustafsson JT, Jönsen A, et al. HLA-DRB1 * 04/* 13 alleles are associated with vascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus[J]. Annals of the rheumatic

- diseases,2013,72(6):1018-1025.
- [10] You H,Zhao J,Wang Q, et al. Characteristics and risk factors of pulmonary embolism in patients with systemic lupus erythematosus; a case control study [J]. *Clinical and experimental rheumatology*, 2020,38(5): 940-948.
- [11] Moghadamyeghaneh Z,Hanna MH,Carmichael JC, et al. A nationwide analysis of postoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism in colon and rectal surgery[J]. *Journal of gastrointestinal surgery*,2014,18(12): 2169-2177.
- [12] Choojitarom K,Verasertniyom O,Totemchokchyakarn K,et al. Lupus nephritis and Raynaud's phenomenon are significant risk factors for vascular thrombosis in SLE patients with positive antiphospholipid antibodies[J]. *Clinical rheumatology*,2008,27(3): 345-351.
- [13] Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2013, 368(11): 1033-1044.
- [14] Hoisnard L,Pina Vegas L,Dray-Spira R,et al. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab; a nationwide cohort study[J]. *Annals of the rheumatic diseases*,2023, 82(2): 182-188.
- [15] Lin YJ,Anzaghe M,Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis [J]. *Cells*, 2020,9(4):880.
- [16] Marneli A, Barcellona D, Marongiu F. Rheumatoid arthritis and thrombosis [J]. *Clinical and experimental rheumatology*, 2009, 27(5): 846-855.
- [17] Wällberg-Jonsson S,Cvetkovic JT,Sundqvist KG, et al. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *The Journal of rheumatology*,2002,29(5): 875-882.
- [18] Özgüler Y, Hatemi G, Cetinkaya F, et al. Clinical course of acute deep vein thrombosis of the legs in Behçet's syndrome [J]. *Rheumatology*,2020,59(4): 799-806.
- [19] Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, et al. Vascular Behçet's syndrome; an update [J]. *Internal and emergency medicine*, 2019, 14(5): 645-652.
- [20] Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome [J]. *The American journal of medicine*,2004, 117(11):867-870.
- [21] Sengül N, Demirel S, Yerdel MA, et al. Comparison of coagulation parameters for healthy subjects and Behçet disease patients with and without vascular involvement [J]. *World Journal of Surgery*, 2000, 24(12): 1584-1588.
- [22] Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, et al. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course [J]. *Rheumatology*, 2014, 53(11): 2018-2022.
- [23] Toledo-Samaniego N, Oblitas CM, Peñaloza-Martínez E, et al. Arterial and venous involvement in Behçet's syndrome; a narrative review [J]. *Journal of thrombosis and thrombolysis*,2022,54(1): 162-171.
- [24] Toledo-Samaniego N, Galeano-Valle F, Pinilla-Llorente B, et al. Clinical features and management of venous thromboembolism in patients with Behçet's syndrome; a single-center case-control study [J]. *Internal and emergency medicine*,2020,15(4): 635-644.
- [25] Seyahi E,Cakmak OS,Tutar B, et al. Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Lower-extremity Vein Thrombosis in Behçet Syndrome: An Observational Study [J]. *Medicine*, 2015, 94(44): e1899.
- [26] Xourgia, E, Tektonidou MG. An Update on Antiphospholipid Syndrome [J]. *Current Rheumatology Reports*,2022,23(12): 84.
- [27] Petri M. Antiphospholipid syndrome [J]. *Translational Research: the Journal of Laboratory and Clinical Medicine*,2020,225: 70-81.
- [28] Shi H,Teng JL,Sun Y, et al. Clinical characteristics and laboratory findings of 252 Chinese patients with anti-phospholipid syndrome: comparison with Euro-Phospholipid cohort [J]. *Clinical Rheumatology*, 2017,36(3): 599-608.
- [29] Zhang W, Gao F, Lu D, et al. Anti-β2 glycoprotein I antibodies in complex with β2 glycoprotein I induce platelet activation via two receptors: apolipoprotein E receptor 2' and glycoprotein I βα [J]. *Frontiers of Medicine*, 2016,10(1): 76-84.
- [30] Ripoll VM,Pregolato F,Mazza S, et al. Gene expression profiling identifies distinct molecular signatures in thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome [J]. *Journal of Autoimmunity*, 2018, 93: 114-123.
- [31] Mori S,Ogata F,Tsunoda R. Risk of venous thromboembolism associated with Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis: case presentation and literature review [J]. *Clinical Rheumatology*, 2021, 40(11): 4457-4471.
- [32] 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.
- [33] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2019,78(10): 1296-1304.
- [34] Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis [J]. *Rheumatology*, 2015, 54(4): 736-742.
- [35] Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty; a randomized trial [J]. *Annals of internal Medicine*,2013,158(11): 800-806.
- [36] Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide [J]. *Blood*,2012,119(4):933-1093.
- [37] Simion C, Campello E, Bensi E, et al. Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism: A Narrative Review [J]. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 2021,47(6): 654-661.
- [38] Squizzato A, Gerdes VE, Ageno W, et al. The coagulation system in endocrine disorders: a narrative review [J]. *Internal and Emergency Medicine*,2007,2(2): 76-83.
- [39] Shapiro M, Levy Y. The association between hydroxychloroquine treatment and cardiovascular morbidity among rheumatoid arthritis patients [J]. *Oncotarget*, 2017,9(5):6615-6622.
- [40] He M, Pawar A, Desai RJ, et al. Risk of venous thromboembolism associated with methotrexate versus hydroxychloroquine for rheumatoid arthritis; A propensity score-matched cohort study [J]. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*,2021,51(6): 1242-1250.
- [41] Petri M, Konig MF, Li J, et al. Association of Higher Hydroxychloroquine Blood Levels With Reduced Thrombosis Risk in Systemic