

• 综 述 •

非标准抗体在血清阴性抗磷脂综合征中的诊断价值*

安 然¹, 杨树艳¹, 刘 磊¹综述, 李佩玲^{2△} 审校

1. 哈尔滨医科大学附属第四医院妇产科, 黑龙江哈尔滨 150001;

2. 哈尔滨医科大学附属第二医院妇产科, 黑龙江哈尔滨 150001

摘 要: 抗磷脂综合征(APS)是以血栓形成、病态妊娠为主要临床表现的自身免疫性疾病, 实验室检测抗心磷脂抗体(aCLs)、抗 β_2 -糖蛋白-I 抗体(抗 β_2 -GP I)和狼疮抗凝物(LA)。一些患者有 APS 临床表现, 但典型抗磷脂抗体呈间断阳性或持续阴性, 称之为血清阴性 APS(SN-APS)。现阶段研究发现 SN-APS 患者可检出其他诊断标准外的抗体, 如 IgA 型抗磷脂抗体、抗凝血酶原抗体、抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原复合物抗体、抗磷脂酰乙醇胺抗体等, 故本文探讨此类抗体在血清阴性抗磷脂综合征中的诊断价值。

关键词: 抗磷脂综合征; 抗磷脂抗体; 诊断标准

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.01.018

中图法分类号: R593.2

文章编号: 1673-4130(2023)01-0095-06

文献标志码: A

Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis*

AN Ran¹, YANG Shuyan¹, LIU Lei¹, LI Peiling^{2△}

1. Department of Obstetrics and Gynecology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical

University, Harbin, Heilongjiang 150001, China; 2. Department of Obstetrics and

Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University,

Harbin, Heilongjiang 150001, China

Abstract: Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease with thrombosis and morbid pregnancy as the main clinical manifestations of the diagnostic value of non-standard antibodies in serum negative antiphospholipid syndrome. Laboratory tests mainly include anticardiolipin antibodies (aCLs), β_2 Glycoprotein I antibody (β_2 -GP I) and lupus anticoagulant (LA). In some cases, patients may present with clinical features of APS but with temporary positive or persistently negative titers of aPLs. For these patients, the definition of seronegative APS (SN-APS) has been proposed. At this stage, it is found that SN-APS patients can detect antibodies beyond other diagnostic criteria, such as IgA type antiphospholipid antibody, antithrombin antibody, antiphospholipid serine/prothrombin complex antibody, antiphospholipid ethanolamine antibody, and so on. Therefore, this article discusses the diagnostic value of these antibodies in serum negative antiphospholipid syndrome.

Key words: antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; diagnostic criteria

抗磷脂综合征(APS)由 HUGHES 在 1983 年首次提出。APS 病因复杂, 可能与免疫、感染、遗传等因素相关。关于 APS 血栓形成的机制, 目前医学界提出了“二次打击学说”^[1]。抗磷脂抗体激活血管内皮细胞、血小板、单核细胞及中性粒细胞, 形成“一次打击”, 手术、感染、制动等因素为“二次打击”, 从而诱发血栓形成。APS 病理妊娠发病机制复杂, 其发病机制可能为: (1) 抗磷脂抗体(aPLs)可使胎盘血管收缩, 减少胎盘血供。 (2) aPLs 抑制胎儿血管内皮细胞前列环素释放, 胎儿血管收缩导致循环障碍。 (3) aPLs 直接与妊娠滋养细胞表面磷脂结合, 破坏滋养细胞引起流产、子痫、胎儿生长受限、死胎等。抗磷脂抗体介导

的免疫炎症反应是发病的主要机制。

1 抗磷脂综合征的诊断

当前 APS 的诊断标准采用 2006 年札幌国际分类标准悉尼修订版^[2]。APS 诊断需满足至少 1 项临床标准及至少 1 项实验室标准, 且中高抗体滴度测定需间隔 12 周及以上。临床标准包含血管性血栓: 任何组织器官出现 ≥ 1 次动脉、静脉或小血管血栓形成(影像学或组织病理明确发现), 且血栓部位的血管壁无血管炎表现; 病理妊娠: (1) ≥ 1 次孕 10 周后不明原因胎停(需经超声或直接检查证实); (2) ≥ 1 次孕 34 周前因子痫/重度子痫前期或重度胎盘功能不良所致正常胎儿早产。 (3) 连续 ≥ 3 次孕 10 周前原因不明流产

* 基金项目: 国家自然科学基金(82072864)。

△ 通信作者, E-mail: peiley@126.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1176.R.20221214.1243.001.html\(2022-12-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1176.R.20221214.1243.001.html(2022-12-15))

(排除女方激素水平、解剖异常及男女双方染色体异常)。实验室标准包含(1)≥2 次狼疮抗凝物阳性;(2)≥2 次血清或血浆中/高滴度 IgG 和/或 IgM 型 aCL (数值>40 GPL/MPL 或滴度>99%普通人群);(3)≥2 次血清或血浆中/高滴度 IgG 和/或 IgM 型抗 β_2 糖蛋白-I 抗体(抗 β_2 -GP I 抗体(滴度>99%普通人群)。抗体滴度存在时间应在血栓事件发生后持续 12 周至 5 年^[3]。抗体滴度持续存在的原因不明,考虑可能与感染、氧化应激有关。APS 临床表现主要为血栓和/或病理妊娠。在对 160 例确诊 APS 患者的回顾性分析中,47.5% 出现深静脉血栓,43.1% 出现动脉血栓,9.7% 出现产科并发症,2.5% 出现灾难性 APS^[4]。此外,APS 还可表现为网状青斑、血小板减少症、溶血性贫血、心脏瓣膜病、肾病及神经系统病变。目前临床常规检测的 aPLs 分别是抗 β_2 -GP I、aCL 和狼疮抗凝物(LA)。aCL 和抗 β_2 -GP I 需用酶联免疫吸附试验检测(ELISA),分为 IgG 型和 IgM 型。狼疮抗凝物是功能性凝血试验,不区分抗体同种型。

LA 表现为体外低凝,体内高凝。相较于 aPLs,与血栓及妊娠并发症相关性更强。LA 是 APS 诊断最特异的检测方法^[5],无单一试验对 LA 完全敏感,建议同时选择两种不同分析原理试验(硅化凝血时间和稀释蛙蛇毒时间试验),验证狼疮抗凝物的存在。

抗 β_2 -GP I 是含有 5 个结构域(DI-DV)的高度糖基化蛋白,存在于血浆中,具有强亲脂性,参与脂代谢。抗 β_2 -GP I 主要由肝细胞合成,胎盘绒毛也可合成。抗 β_2 -GP I 优先结合并清除带负电荷的磷脂。这使得其与磷脂疾病及脂代谢疾病相关。抗 β_2 -GP I 的 DI、DII 是其与抗体或其他蛋白结合的主要位点,在系统性自身免疫疾病和 APS 中,自身抗体主要识别抗 β_2 -GP I 的 DI。抗 β_2 -GP I 构象由闭合型改变为活性开放鱼钩结构,暴露 DI 与抗体结合、作用。抗 β_2 -GP I 参与凝血、纤溶系统调节,同时作为一种生物性蛋白,参与卵巢颗粒细胞的增殖分化,调控精子生成及精子活力,与不孕及流产相关。

2 抗磷脂综合征的分类

不合并其他免疫系统疾病,以 APS 为首发疾病的为原发性 APS(P-APS);继发于其他免疫系统疾病的为继发性 APS(SAD-APS),30.0%~40.0% 狼疮患者合并 APS^[6],APS 还可继发于其他免疫系统疾病。以血栓为主要表现的为血栓性 APS(TAPS),以反复流产、子痫、胎盘功能不全等病理妊娠为主要临床表现的称为产科 APS(OAPS)。一些 OAPS 患者,仅符合 APS 诊断标准中的临床标准或实验室标准,或抗体间断性阳性,称为非典型 OAPS(NOAPS)^[7]。多部位、多脏器迅速血栓形成,造成多器官衰竭称为灾难性 APS(C-APS)。C-APS 多由外科手术或感染引起。手术或感染诱发过度的促炎细胞因子、凝血级

联反应和血小板活化,导致多器官、多系统血栓形成和微血管病性溶血性贫血^[8]。

3 血清阴性抗磷脂综合征的定义和非标准抗磷脂抗体的临床应用

一些患者临床表现高度提示 APS,但典型的 aPLs,包括 aCL,抗 β_2 -GP I,LA 均为阴性,称之为血清阴性 APS(SN-APS)。2003 年首次提出 SN-APS 的概念。SN-APS 为排除性诊断,患者需除外遗传性血栓性疾病(如凝血因子突变、蛋白 S 缺乏、蛋白 C 缺乏、抗凝血酶缺乏)、活动性癌症、创伤、遭受大手术或长期卧床等。近年研究发现多种抗磷脂抗体,为 SN-APS 的诊断提供了更好的依据。

一项中国队列研究^[9],实验纳入 192 例 APS、90 例 SN-APS、193 例自身免疫性疾病对照组和 120 例健康人群对照组进行评估,研究发现 60.9% SN-APS 和 93.5% APS 患者至少检测到一种非标准 aPLs。

一项英-美联合研究分析了一例系列“非标准”aPLs,包括 175 例 APS 患者和 68 例 SN-APS 患者,研究发现,1/3 的 SN-APS 患者“非标准”aPLs 呈阳性。研究结论为,具有 APS 临床特征但常规典型标记物阴性的患者应接受额外的非标准抗体检测^[10]。

GABRIELA^[11]对 70 例原发性 APS 患者进行了回顾性分析,当典型抗磷脂抗体转阴 5 年后再次检测抗体,70 例患者中有 24 例 aPLs 持续阴性。自 aPLs 消失并随访 60 个月后,24 例患者中有 11 例(45.8%)在接受抗凝治疗后出现血栓复发。COMARMOND 等^[12]研究了 10 例 aPLs 转阴的 APS 患者,在停止口服抗凝剂后平均随访 19 个月,其中 1 例患者发生肺栓塞。故研究建议对于 APS 治疗后 aPLs 持续阴性的患者,应在停止抗凝治疗之前对患者进行非典型抗体二级筛查,同时进行彻底的心血管风险因素评估^[13]。

3.1 IgA 型抗磷脂抗体 IgA 型 aPLs 分为 IgA 型 aCL 和 IgA 型抗 β_2 -GP I。与 IgG/IgM 型 aPL 比,IgA-aPL 的研究较少。但近年研究发现,SLE 患者(伴或不伴 APS)会出现 IgA-aCL 和 IgA-抗 β_2 -GP I 水平升高。IgG/IgM 型 aPL 阴性的患者,IgA 型抗 β_2 -GP I 水平升高与血栓形成以及妊娠并发症相关^[14],IgA 型抗 β_2 -GP I 在体内具有促血栓形成作用。有研究^[15]评估 430 例患者的 IgA、IgM、IgG 型 aPL。研究包含 230 例患者(111 例 APS 患者和 119 例不合并 APS 的 SLE 患者)及 200 例健康对照组患者。APS 患者中,IgG 型 aPL 抗体阳性率(41.0%~74.0%)高于 IgA、IgM 型 aPL。APS 患者中,抗 β_2 -GP I 3 种抗体灵敏度,IgG 型(64.8%)高于 IgA 型(40.5%)高于 IgM 型(33.3%);抗 β_2 -GP I 3 种抗体特异度 IgM 型(97.5%)高于 IgA 型(97.2%)高于 IgG 型(95.6%)。APS 患者中 IgG 型 aCL、IgG 型抗 β_2 -GP I 与血栓性并发症相关,与产科并发症无关。

一项病例对照研究^[16]包括 244 例 IgA 型抗 β_2 -GPI 阳性且 IgG、IgM 型阴性的患者和 221 例抗体均阴性的健康对照组患者,随访 5 年,结果表明 IgA 型抗 β_2 -GPI 的存在与血栓性 APS 事件风险增加相关($OR: 5.15; P < 0.001$)。因此,在其他 aPL 阴性的无症状患者中,IgA 型抗 β_2 -GPI 的孤立阳性似乎是发生 APS 事件的独立风险因素。第 13 届国际抗磷脂抗体大会(2010 年)^[17],建议对伴有 APS 症状的 IgG 和 IgM 阴性患者进行 IgA 型抗 β_2 -GPI 检测。

3.2 抗磷脂酰乙醇胺抗体 磷脂酰乙醇胺(PE)构成细胞膜磷脂,主要存在于线粒体中,是一种不带电荷,数量较小的两性磷脂分子。它通过增强活性蛋白 C 活性而起到抗凝的作用。PE 可诱导被抗磷脂酰乙醇胺抗体(aPE)识别的激肽原发生特定的构象变化,影响激肽释放酶-激肽原-激肽系统增强凝血酶诱导的血小板聚集,进而影响血栓形成及凝血功能。

一些研究发现,aPE 与胎儿丢失、血栓形成显著相关,且主要存在于缺乏 APS 实验室标准的情况下。SANMARCO 等^[18]进行了研究:(1)选择 98 例不明原因血栓形成患者与 142 例血栓形成倾向患者(67 例 APS,75 例遗传性凝血功能障碍)进行对比实验,(2)对 110 例无血栓患者(60 例 SLE,50 例患感染性疾病)与健康献血者对比。本研究发现,与无血栓患者相比,APS 患者(43.0%; $P < 0.0001$)和不明原因血栓形成患者(18.0%; $P = 0.001$)的 aPE 检出率显著升高。一项大型多中心研究(包括 317 例深静脉血栓患者和 52 例动脉血栓患者)发现^[19],15.0%的血栓患者检出 aPE。GRIS 等^[20]检测了 518 例不明原因早期胎儿丢失的女性和一组健康母亲的对照组中的各种 aPLs。IgM-aPE 被发现是不明原因孕早期流产的独立危险因素。在一项大型多中心研究中(包含 317 例深静脉血栓患者和 52 例动脉血栓患者),15.0%的血栓患者中发现了 aPE,其中大多数仅 aPL 阳性。aPE 可被视为 SN-APS 潜在标志物。

3.3 抗凝血酶原抗体及抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原复合物抗体 凝血酶原(PT)参与凝血级联反应,由肝脏合成,是一种血浆蛋白。在凝血的第二阶段由外源性凝血活酶转化为凝血酶,介导高凝状态,与血栓形成密切相关。抗凝血酶原抗体(aPT)的靶点是磷脂结合蛋白 β_2 糖蛋白 I 和 PT。磷脂酰丝氨酸(PS)参与细胞膜磷脂组成,带负电荷。磷脂酰丝氨酸与凝血酶原组成磷脂-磷脂结合蛋白复合物。ELASA 可检测到抗凝血酶原抗体和抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原复合物抗体(aPS/PT)。临床大量回顾性研究印证了 aPT 的临床意义。aPT 在 SLE 患者中检出率约 50.0%~60.0%,在一些研究中,其检出率甚至高于 aCL、抗 β_2 -GPI。aPT 增高的患者心血管意外增高 5 倍。aPT 是诱发动脉或静脉血栓的独立风险因素。一项 15 年纵向研究发现,抗凝血酶原抗体是系统性红斑狼

疮患者血栓形成的预测因子^[21]。有研究发现^[22],血栓患者的 IgG-aPT 水平高于 IgM-aPT。血栓患者 IgG-aPT、IgG-aPS/PT 和 IgM-aPS/PT 水平高于无血栓患者。48.0%标准抗心磷脂抗体阴性患者中可检出 aPT。有研究发现^[23],包含 191 例抗磷脂抗体阳性携带者,40 例(20.9%)中检测到 IgG-aPS/PT,102 例(53.4%)中检测到 IgM-aPS/PT。在 IgG-aPS/PT 阳性携带者中,血栓性事件的累积发生率显著较高($P = 0.035$),但在 IgM-aPS/PT 阳性携带者中则没有。有研究发现^[9],aPS/PT-IgG 对 APS 和 SN-APS 诊断价值最高。IgG-aPS/PT 是血栓高风险因素。ZIGON 等^[24]研究发现 aPS/PT 在抗磷脂综合征相关妊娠并发症患者中的检出率及临床相关性。结果发现 24.3%的患者至少有一项抗磷脂抗体阳性,aPS/PT 和 aCL 的检出率最高(分别为 13.0%和 12.4%),其次是 LA(7.7%)和抗 β_2 -GPI(7.1%)。169 例有 APS 相关不良妊娠表现的患者中,11 例仅检出 aPS/PT。17.8%的患者 LA 或 aCL 和/或抗 β_2 -GPI 阳性,然而,当增加检测 aPS/PT 时,另外 7.0%的患者可以考虑 APS。故 aPS/PT 与孕早期复发性流产或晚期妊娠丢失以及早产有关,aPS/PT 现已被认为 APS 的高效潜在标记物,并被纳入了全球 APS 评分系统(GAPSS),用于患者血栓风险评估。aPT 多与血栓形成相关,在 APS 患者中 aPS/PT 比 aPT 更多见。

3.4 抗波形蛋白/心磷脂复合物 波形蛋白(Vimentin)是一种 III 型细胞骨架中间丝蛋白,波形蛋白形成抗原后暴露,并与抗波形蛋白抗体(AVA)结合。波形蛋白还可以与凋亡细胞表面的心磷脂相互作用,产生波形蛋白/心磷脂复合物(AVA/CL)。该复合物的抗体,波形蛋白/心磷脂复合物抗体,导致内皮细胞释放促炎因子和促凝因子,诱导血小板聚集和激活凝血级联,在动脉血栓形成中起关键作用。TRUGLIA 等^[25]研究发现,93.9%APS 患者 AVA/CL 阳性,31.5%SN-APS 患者 AVA/CL 阳性,SN-APS 患者和 APS 患者的 AVA/CL 中位数显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.0001$),APS 患者的 AVA/CL 中位数也显著高于 SN-APS 患者($P < 0.0001$)。原发性 SN-APS 和继发性 SN-APS 患者的 AVA/CL 水平差异无统计学意义,且 AVA/CL 阳性几乎持续存在。另一项对 61 例产科 SN-APS 患者回顾性分析中发现,76.0%患者的 AVA/CL 呈阳性^[26]。这种抗体的监测对 SN-APS 患者意义重大。AVA/CL 检测灵敏度很高,但特异度差。类风湿性关节炎及系统性红斑狼疮患者也携带此种抗体。

3.5 β_2 -GPI 结构域 I 抗体 抗 β_2 -GPI 含有 5 个结构域(DI-DV),研究发现针对抗 β_2 -GPI 所有结构域抗体,其中抗 DI 的 IgG 抗体与 APS 关系最密切^[27]。小鼠注射单克隆 DI-IgG,可诱发血栓以及妊娠丢失^[28]。第 14 届国际抗磷脂抗体大会上,专家认为

APS 患者中,合并血栓病史者,其抗 β_2 -GP I 结构域 I (抗 β_2 -GP I D1) 抗体阳性率高于无血栓者。血栓形成与结构域 I 抗体相关性较强,该抗体检测有助于患者风险分层及管理。血栓性 APS 比产科 APS 的抗 β_2 -GP I 结构域 I 抗体阳性率高^[29]。aCL 和/或抗 β_2 -GP I 阳性患者中,抗 β_2 -GP I 结构域 I 抗体存在使 APS 血栓风险增加 3~5 倍。诊断 APS 时 IgG-抗 β_2 -GP I D1 抗体特异度高于 IgG-抗 β_2 -GP I 及 IgG-aCL (分别为 100.0%、96.0%、30.0%)。其灵敏度与 IgG-抗 β_2 -GP I 及 IgG-aCL 相似 (分别为 61.0%、63.0%、65.0%)。有研究发现,同时联合检测 IgG-抗 β_2 -GP I D1 抗体及 IgG-aPS/PT、IgM-aPS/PT 将提高 APS 诊断的阳性预测值,并可提高发现 APS 血栓高风险人群^[30]。另一项多中心研究 31,包含抗 β_2 -GP I 阳性患者 442 例,其中结构域 I 抗体阳性患者 243 例,研究发现 IgG-aD1 阳性与孕 10~34 周的流产、早产显著相关。故抗 β_2 -GP I 结构域 I 抗体有潜力成为 APS 血栓及不良妊娠风险评估工具。

3.6 抗膜联蛋白 A5 抗体 膜连蛋白是能与带负电荷的磷脂在钙离子存在时相结合的糖蛋白,分为 A, B, C, D, E, 5 组,有 60 个成员,膜连蛋白 A5 (Annexin A5) 目前研究较多。研究发现,膜连蛋白 A5 能影响花生四烯酸的代谢,阻止血栓形成,它在血管内皮细胞表面可形成保护性抗凝屏障,维持血液流通。在人内皮细胞和胎盘滋养层中高度表达。抗 β_2 -GP I 抗体与抗 β_2 -GP I 结合可破坏屏障,内皮细胞“抗栓”特性消失,转而聚集前炎症因子、前凝血因子等进而导致患者易栓症。SINGH 等^[32]将 112 例 APS 患者与 40 例健康对照组进行比较,发现 69 例 APS 患者抗膜连蛋白 A5 抗体(aANX)阳性,对照组中只有 3 例 aANX 阳性。另一项研究发现 IgG-aANX 与孕早期不明原因复发性流产密切相关^[33],研究尚未发现 IgM 亚型 aANX 与产科并发症的独立相关性。当 IgG-aANX 与多种抗磷脂抗体同时出现时,阳性抗体种类越多临床症状发生率越高。

3.7 抗膜联蛋白 A2 抗体 膜连蛋白 A2 是 A 亚族成员,越来越多的研究发现膜联蛋白 A2 可以活化内皮细胞,聚集前炎症因子启动凝血瀑布反应,膜连蛋白 A2 同时参与纤溶活动,若受到病理因素影响,使内皮细胞表面膜连蛋白 A2 的表达降低,就会破坏纤溶,诱导血栓形成。膜连蛋白 A2 表达于内皮细胞、胎盘合体滋养层刷状缘、肾小球系膜细胞^[34]。敖文^[35]研究 IgG 型抗膜连蛋白 A2 抗体在 APS 患者、SLE 合并血栓患者、无血栓 SLE 患者及在健康人群中的水平,研究发现 APS 组 IgG 型膜连蛋白 A2 抗体阳性率为 21.8%,SLE 合并血栓组 IgG 型抗膜连蛋白 A2 抗体阳性率 26.8%,均显著高于无血栓的 SLE 组 (6.5%) (均 $P < 0.01$)。膜连蛋白 A2 抗体 IgG 阳性的患者血栓和/或不良妊娠的概率显著高于 A2 抗体阴性者

($P < 0.01$)。故抗膜连蛋白 A2 抗体与血栓及不良妊娠相关,且有助于 APS 诊断。

3.8 抗磷脂酸、磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇抗体 磷脂酸(PA)、磷脂酰丝氨酸(PS)和磷脂酰肌醇(PI)均为带负电荷的磷脂,对血清阴性抗磷脂综合征的诊断作用存在争议。一项中国地区研究发现 IgG 型抗磷脂酰肌醇抗体(aPI)与动脉血栓显著相关,IgG 和 IgM 型抗磷脂酰丝氨酸抗体(aPS)均与动脉血栓显著相关,但与静脉血栓无关^[36]。体外模型中研究发现,PS 可抑制胎盘滋养层的发育和侵袭,延缓合体滋养层的形成,降低 HCG 水平^[37]。一项对 866 例抗心磷脂抗体阴性的复发性流产患者的研究发现,10.1% 的患者存在其他抗磷脂抗体阳性,其中包括抗磷脂酰丝氨酸(PS)。此类患者应用低分子肝素或普通肝素治疗后分娩率升高^[38]。另一项对 872 例复发性流产的研究发现,49 例患者 (3.6%) aCL 及 LA 均阴性,但 aPS 阳性,aPS 的存在与复发性流产呈正相关。

4 总结和展望

抗磷脂综合征的尽早诊断及治疗对预防不良妊娠及血栓性疾病的发生极其重要。临床表现满足 APS 而三大血清学抗体阴性的患者,亟需新的检测方法。对 SN-APS 患者的研究,促进了新的特异性标记物的发现,越来越多的临床研究证明新标记物的临床价值。本文发现,IgA 型抗磷脂抗体与血栓相关;抗磷脂酰乙醇胺抗体与孕早期不明原因流产、血栓及产科并发症相关;抗凝血酶原抗体与血栓形成相关,是静脉或动脉血栓形成的独立风险因素;抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原复合物抗体与孕早期复发性流产或晚期妊娠丢失以及早产相关,并且与血栓相关;抗波形蛋白/心磷脂复合物与血栓及产科并发症相关;抗 β_2 -GP I 结构域 I 抗体与血栓形成相关性较强,有助于风险分层和患者管理,且与妊娠 10~34 周流产、早产相关,抗 β_2 -GP I 结构域 I 抗体有潜力成为 APS 血栓及不良妊娠风险评估工具;抗膜联蛋白 A5 抗体与血栓及不明原因复发性流产相关;抗膜联蛋白 A2 抗体与血栓及不良妊娠相关;抗磷脂酰丝氨酸 IgG/IgM 型抗体与动脉血栓显著相关,可能与不良妊娠相关;抗磷脂酰肌醇 IgG 型抗体与动脉血栓显著相关,可能与不良妊娠相关;抗磷脂酸抗体可能与不良妊娠相关。

对反复出现不明原因血栓形成、不明原因复发性流产或反复妊娠相关并发症的女性,临床高度怀疑 APS,但 aPLs 滴度间断阳性或持续阴性,考虑可能为 SN-APS 的患者,可行相关非标准抗体检查,且检查发现的非标准抗体数目越多,血栓、不良妊娠等疾病发病风险越高。APS 患者典型抗体持续阴性,在中断抗凝治疗之前,强烈建议对患者进行非典型抗体二级筛查,同时进行彻底的心血管风险因素评估。对于 APS 的诊断,非标准抗磷脂抗体是对现行 aPLs 标准的重要补充。但由于各实验室检测方法及标准不同,导致

非标准抗磷脂抗体实验结果偏差,这就需要将实验室检测方法标准化,同时需要开展多中心、不同种族、大样本、更规范的临床研究。非标准抗体存在巨大潜在价值。

参考文献

- [1] SCIASCIA S, AMIGO M C, ROCCATELLO D, et al. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances [J]. *Nature Reviews Rheumatol*, 2017, 13(9): 548-560.
- [2] MIYAKIS S, LOCKSHIN M D, ATSUMI T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 4(2): 295-306.
- [3] PIGNATELLI P, ETTORRE E, MENICHELLI D, et al. Seronegative antiphospholipid syndrome: Refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management [J]. *Haematologica*, 2020, 105(3): 562-572.
- [4] PENG V, RUFFATTI A, LEGNANI C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(2): 237-242.
- [5] 翟晓丹, 杨硕, 崔丽艳. 未纳入分类标准的抗磷脂抗体或可提高抗磷脂综合征诊断准确率 [J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(4): 347-351.
- [6] LIMPER M, DE LEEUW K, LELY A T, et al. Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper [J]. *Neth J Med*, 2019, 77(3): 98-108.
- [7] ALIJOTAS-REIG J, ESTEVE-VALVERDE E, FERRE R-OLIVERAS R, et al. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(6): 1306-1314.
- [8] ESPINOSA G, I RODRÍGUEZPINTÓ, CERVERA R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: an update [J]. *Panminerva Med*, 2017, 59(3): 254-268.
- [9] LIU T, GU J, WAN L, et al. "Non-criteria" antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort [J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 33.
- [10] ZOHOURY N, BERTOLACCINI M L, RODRIGUEZ-GARCIA J L, et al. Closing the serological gap in the antiphospholipid syndrome: the value of "non-criteria" antiphospholipid antibodies [J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(11): 1597-1602.
- [11] GABRIELA M, EDUARDO B, MARÍA P C, et al. Antiphospholipid antibodies disappearance in primary antiphospholipid syndrome: Thrombosis recurrence [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(4): 352-354.
- [12] COMARMOND C, JEGO P, VEYSSIER-BELOT C, et al. Cessation of oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome [J]. *Lupus*, 2017, 26(12): 1291-1296.
- [13] RADIN M, CECCHI I, PÉREZ-SÁNCHEZ C. Antiphos-

pholipid antibodies negativization: time for testing for non-criteria aPL? [J]. *Lupus*, 2017, 26(13): 1457-1458.

- [14] ANDREOLI L, FREDI M, NALLI C, et al. Clinical significance of IgA anti-cardiolipin and IgA anti- β 2 glycoprotein I antibodies [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2013, 15(7): 343.
- [15] PERICLEOUS C, FERREIRA I, BORGHI O, et al. Measuring IgA anti- β 2-glycoprotein I and IgG/IgA anti-domain I antibodies adds value to current serological assays for the antiphospholipid syndrome [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0156407.
- [16] CARLOS T, OSCAR C M, MANUEL S, et al. Incidence of thromboembolic events in asymptomatic carriers of IgA anti 2 glycoprotein- I antibodies [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0178889.
- [17] LAKOS G, FA VALORO E J, HARRIS E N, et al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein I testing: report from the 13th international congress on antiphospholipid antibodies [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(1): 1-10.
- [18] SANMARCO M, ALESSI M C, HARLE J R, et al. Antibodies to phosphatidylethanolamine as the only antiphospholipid antibodies found in patients with unexplained thromboses [J]. *Thromb Haemost*, 2001, 85(5): 800-805.
- [19] MARIELLE S, GAYET STÉPHANE, MARIE-CHRISTINE A, et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis. A multicenter study with the participation of the European Forum on antiphospholipid antibodies [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97(6): 949-954.
- [20] GRIS J C, I QUÉRÉ, SANMARCO M, et al. Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent early foetal loss [J]. *Thromb Haemost*, 2000, 84(2): 228-236.
- [21] BIZZARO N, GHIRARDELLO A, ZAMPIERI S, et al. Anti-prothrombin antibodies predict thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a 15-year longitudinal study [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 5(6): 1158-1164.
- [22] BERTOLACCINI M L, ATSUMI T, KOIKE T, et al. Antiprothrombin anti-bodies detected in two different assays systems. Prevalence and clinical significance in systemic lupus erythematosus [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 93(2): 289-297.
- [23] TONELLO M, MATTIA E, FAVARO M, et al. IgG phosphatidylserine/prothrombin antibodies as a risk factor of thrombosis in antiphospholipid antibody carriers [J]. *Thromb Res*, 2019, 177: 157-160.
- [24] ZIGON P, PERDAN PIRKMAJER K, T OMSIC M, et al. Anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies are associated with adverse pregnancy outcomes [J]. *Immunol Res*, 2015, 2015: 975704.
- [25] TRUGLIA S, MANCUSO S, CAPOZZI A, et al. 'Non-criteria antiphospholipid antibodies': bridging the gap between seropositive and seronegative antiphospholipid

syndrome[J]. Rheumatology(Oxford), 2022, 61(2): 826-833.

[26] TRUGLIA S, CAPOZZI A, MANCUSO S, et al. A mono-centric cohort of obstetric seronegative anti-phospholipid syndrome[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1678.

[27] MARIA L B, AMENGUAL O ANDREOLI L, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force. report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(9): 917-930.

[28] AGOSTINIS C, DURIGUTTO P, SBLATTERO D, et al. A non-complement-fixing antibody to β_2 glycoprotein I as a novel therapy for antiphospholipid syndrome[J]. Blood, 2014, 123(22): 3478-3487.

[29] ANDREOLI L, NALLI C, BORGHI M O, et al. Domain I is the main specificity of anti-beta2 GPI in systemic autoimmune diseases[J]. Arthritis Rheumatol, 2013, 65: S4.

[30] NAKAMURA H, OKU K, AMENGUAL O, et al. First-line, non-criterial antiphospholipid antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in clinical practice: a combination of anti- β_2 -glycoprotein i domain i and anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies tests[J]. Arthritis Care Res(Hoboken), 2018, 70(4): 627-634.

[31] COSTELLO M F. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2004, 44(2): 93-102.

[32] SINGH N K, YADAV D P, GUPTA A, et al. Role of anti-annexin A5 in pathogenesis of hypercoagulable state in patients with antiphospholipid syndrome[J]. Int J Rheum Dis, 2013, 16(3): 325-330.

[33] GRIS J C, QUÉRÉ I, SANMARCO M, et al. Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent early foetal loss[J]. Thromb Haemost, 2000, 84(2): 228-36.

[34] CESARMAN-MAUS G, RÖÖS-LUNA N P, DEORA A B, et al. Autoantibodies against the fibrinolytic receptor, annexin 2, in antiphospholipid syndrome[J]. Blood, 2006, 107(11): 4375-4382.

[35] 敖文. 抗膜联蛋白 II 抗体的检测及其在抗磷脂综合征致病机制中的意义[D]. 上海: 上海交通大学, 2009.

[36] ZHANG S, WU Z, ZHANG W, et al. Clinical performance of non-criteria antibodies to phospholipids in Chinese patients with antiphospholipid syndrome[J]. Clin Chim Acta, 2019, 495: 205-209.

[37] KATSURAGAWA H, KANZAKI H, INOUE T. Monoclonal antibody against phosphatidylserine inhibits in vitro human trophoblastic hormone production and invasion[J]. Biol Reprod, 1997, 56(1): 50-58.

[38] YETMAN D L, KUTTEH W H. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies[J]. Fertil Steril, 1996, 66(4): 540-546.

(收稿日期: 2022-04-16 修回日期: 2022-08-18)

• 综 述 •

血清 HE4 在慢性肾脏病中的表达水平及机制研究进展*

高冉冉¹, 胡洪贞², 韩 聪², 宋慧慧², 申 振¹, 艾珊珊¹综述, 李 伟^{2△}审校
1. 山东中医药大学, 山东济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东济南 250014

摘 要:慢性肾脏病(CKD)具有发病率高、知晓率低、起病隐匿的特点。早期诊断和治疗对延缓其进展起着至关重要的作用。目前诊断 CKD 常用的生物学标志物受多种因素影响,具有一定的局限性,需进一步寻求 CKD 早期阶段敏感且准确的生物学标志物。血清人附睾蛋白 4(HE4)是一种相对分子质量较小的、酸性的、半胱氨酸含量丰富的分泌性糖基化蛋白,具有抑制蛋白酶、参与炎症反应和促进细胞增殖、黏附的作用,在慢性肾脏病早期阶段即呈现高表达水平,与肾功能受损及肾脏纤维化程度密切相关,有望成为 CKD 和肾脏纤维化早期诊断和评估预后的潜在生物学标志物。因此该文从 CKD 和肾脏纤维化两个角度入手阐述了血清 HE4 的表达水平与慢性肾脏病和肾脏纤维化的关系及其表达水平的影响机制,进一步探究其临床意义,以期提高其临床应用价值并为临床研究提供新的思路。

关键词:血清人附睾蛋白 4; 慢性肾脏病; 肾脏纤维化
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 01. 019 **中图法分类号:**R692
文章编号:1673-4130(2023)01-0100-05 **文献标志码:**A

Research progress on the expression and mechanism of serum HE4 in chronic kidney disease*
GAO Ranran¹, HU Hongzhen², HAN Cong², SONG Huihui², SHEN Zhen¹, AI Shanshan¹, LI Wei^{2△}

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82004282、82174179); 中国博士后科学基金项目(2021M702039)。
△ 通信作者, E-mail: lweidw@163. com。
网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50. 1176. R. 20221214. 1442. 005. html\(2022-12-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50. 1176. R. 20221214. 1442. 005. html(2022-12-15))