

• 论 著 •

某院狼疮抗凝物检测阳性人群分布特征分析^{*}

姜 华,黎浩然,王 丹,孙越红,韩 平,张晨曦,龚 晨,李 琥,李芬芬,张丽敏[△]
首都医科大学附属北京天坛医院实验诊断中心/北京市免疫试剂临床工程技术研究中心/
国家药监局体外诊断试剂质量控制重点实验室,北京 100070

摘 要:**目的** 分析首都医科大学附属北京天坛医院狼疮抗凝物(LA)检测阳性人群分布特征。**方法** 回顾性收集 2016 年 1 月至 2022 年 10 月于该院就诊并行实验室 LA 检测人群的信息,根据患者年龄、性别、疾病谱及阳性检出情况进行分类汇总,共纳入 3 403 例患者(观察组)。另选取同期来该院进行体检的健康人群作为对照组。LA 检测分别采用二氧化硅凝固时间(SCT)法和改良的稀释蛇毒时间(dRVVT)法并根据其阳性检出情况分为 dRVVT 阳性,SCT 阳性及双阳。**结果** 两组 LA 检测人群平均年龄比较差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组检出 LA 阳性患者 384 例,检出率为 11.28%,对照组检出 LA 阳性患者 146 例,检出率为 13.33%,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组 LA 阳性患者的男性占比为 45.57%,低于对照组 LA 阳性患者的男性占比(87.67%),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 分析 LA 检测阳性人群分布特征对患者病因学探索及进一步预防血栓事件的发生具有重要的意义。

关键词:狼疮抗凝物; 脑梗死; 血栓; 凝血

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.15.011

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2023)15-1848-05

文献标志码:A

Analysis of the distribution characteristics of positive lupus anticoagulant test population in a hospital^{*}

JIANG Hua, LI Haoran, WANG Dan, SUN Yuehong, HAN Ping, ZHANG Chenxi,
GONG Chen, LI Xiao, LI Fenfen, ZHANG Limin[△]

Laboratory Diagnosis Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University/Beijing
Engineering Research Center of Immunological Reagents Clinical Research/NMPA Key Laboratory
for Quality Control of In Vitro Diagnostics, Beijing 100070, China

Abstract:**Objective** To analyze the distribution characteristics of lupus anticoagulant (LA) positive population in Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University. **Methods** The information of patients admitted to a Hospital from January 2016 to October 2022 for laboratory LA testing was retrospectively collected, and classified and summarized according to age, gender, disease spectrum and positive detection of patients. A total of 3 403 patients (observation group) were included. The subjects who came to a hospital for physical examination during the same period were included as the control group. LA was tested by silica clotting time (SCT) or diluted improved russell viper venom time (dRVVT) method respectively. LA positive results were divided into three subgroups as follow: dRVVT positive group, SCT positive group and double positive group. **Results** There was significant difference in average age between the two groups ($P<0.05$). There were 384 LA positive patients in the observation group, the detection rate was 11.28%, and 146 LA positive patients in the control group, the detection rate was 13.33%, with no statistical significance ($P>0.05$). The male proportion of LA positive patients in the observation group was 45.57%, lower than that in the control group (87.67%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** It is of great significance to analyze the distribution characteristics of LA positive population for etiology exploration and further prevention of thrombotic events.

Key words: lupus anticoagulant; cerebral infarction; thrombosis; coagulation

^{*} 基金项目:北京天坛医院青年科学基金(2016-YQN-09);首都医科大学科研培育基金(PYZ2017067)。

作者简介:姜华,女,主管技师,主要从事临床血液学检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhanglimin525@163.com。

狼疮抗凝物(LA)是抗磷脂抗体的一种,是一种针对各种负电荷磷脂-蛋白质复合物的自身抗体,能够干扰依赖磷脂的凝血反应^[1]。LA 在体外能延长磷脂依赖的凝血试验时间,而在体内则会增加血栓形成的风险^[1-2]。首都医科大学附属北京天坛医院具有丰富的血栓性疾病相关的病例资源,实验诊断中心自 2016 年开展 LA 检测以来,积攒了丰富的 LA 检测结果数据,但目前尚未针对本院 LA 检测人群进行系统性的总结分析。因此,有必要探讨本院 LA 检测阳性人群分布特征及检出情况,一方面从实验室角度可总体把控检测的稳定性,另一方面可以帮助临床进一步了解本院患者人群血栓相关实验室检查特点,对疾病的总体认识提供实验室的数据支持。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 1 月至 2022 年 10 月于本院就诊并行实验室 LA 检测的患者信息,回顾性分析这些患者 LA 检测结果的分布情况,共纳入 3 403 例患者(观察组)。查询病例并记录患者的一般情况,包括年龄、性别及诊断等信息。根据患者的年龄、性别、疾病谱及阳性检出情况进行分类汇总。同时纳入同期来本院进行健康体检的体检人群 1 095 例作为对照组。纳入标准:所有受试者均同时进行了两种试剂的 LA 检测,未服用明确影响凝血功能的药物。排除标准:年龄、性别及诊断信息任意一项不明者予以排除。本研究经首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会批准(伦理编号:KY2020-076-02)。

1.2 方法 LA 检测采用全自动凝血分析仪(美国 IL 公司,ACL-TOP700)及其配套商品试剂盒(美国 IL 公司,Hemos IL 凝血试剂)。LA 分别采用二氧化硅凝固时间(SCT)法和改良的稀释蝰蛇毒时间(dRV-VT)法进行检测。

1.3 LA 阳性判断标准 dRVVT 采用 LA 标准化比值>1.20 判断为阳性,SCT 采用 LA 标准化比值>1.16 判断为阳性。LA 持续阳性定义为至少间隔 12 周检测 LA 阳性≥2 次^[3]。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS26.0 进行数据分析。计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。组间中位数比较采用非参数秩和检验。计数资料计算构成比,组间构成比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 LA 检测人群的年龄及性别分布特征 观察组 LA 检测人群的年龄为 4~92 岁,平均 37.0 (30.0,50.0)岁,对照组 LA 检测人群的年龄为 16~85 岁,平均 52.0(44.5,59.0)岁,两组 LA 检测人群平均年龄比较差异有统计学意义($P<0.05$)。从年龄分布来看,观察组 30~<45 岁占比最高,为 42.52%,而对照组 ≥45 岁占比最高,为 73.06%。在性别分布上,观察组男性占比为 39.73%,低于对照组男性占比(61.55%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 观察组 LA 检测人群在不同疾病中的分布情况 观察组 LA 检测人群根据诊断信息分为 7 大类疾病:脑血管疾病患者最多,为 1 180 例,其次为风湿免疫性疾病 881 例、癫痫 291 例、妇产科疾病 143 例、血液系统疾病 62 例、肺栓塞及静脉血栓(非颅内)33 例和其他类疾病 813 例。每大类疾病又根据其内部疾病谱进行划分。见表 2。风湿免疫性疾病患者中其他类型共 130 例,主要包括免疫性血管炎、大动脉炎、自身免疫性脑炎、吉兰-巴雷综合征、多发性硬化等。妇产科疾病患者 143 例中不良妊娠共 83 例,其他类型共 60 例,主要包括月经紊乱、不孕咨询等。血液系统疾病 62 例,主要诊断包括白细胞减少、全血细胞减少、贫血及凝血功能异常等。33 例肺栓塞及静脉血栓(非颅内)患者中肺栓塞 27 例,静脉血栓栓塞症 4 例,下肢静脉血栓形成 2 例。此外,其他类疾病 813 例,主要诊断以症状类描述居多,如头痛、头晕、乏力、心悸、腹痛、肢体疼痛、颅内压增高、蛋白尿、肝/肾功能不全、睡眠障碍、认知障碍等,每类病例数较少,因此表 2 中未进行分布特征的具体描述。

表 1 两组 LA 检测人群的年龄及性别分布特征

组别	n	平均年龄	年龄[n(%)]				性别[n(%)]	
		[M(P ₂₅ ,P ₇₅),岁]	<18 岁	18~<30 岁	30~<45 岁	≥45 岁	男	女
观察组	3 403	37.0(30.0,50.0)	125(3.67)	732(21.51)	1 447(42.52)	1 099(32.30)	1 352(39.73)	2 051(60.27)
对照组	1 095	52.0(44.5,59.0)	1(0.09)	19(1.74)	275(25.11)	800(73.06)	674(61.55)	421(38.45)
Z/χ ²		24.52			58.999			26.364
P		<0.001			<0.001			<0.001

2.3 LA 检测阳性人群分布特征分析 LA 检测阳性人群分布特征见表 3、4。观察组检出 LA 阳性患者

384 例,检出率为 11.28%,对照组检出 LA 阳性患者 146 例,检出率为 13.33%,差异无统计学意义($P>$

0.05)。观察组 LA 阳性患者的男性占比为 45.57%， 异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。
低于对照组 LA 阳性患者的男性占比(87.67%)，差

表 2 观察组 LA 检测人群在不同疾病中的分布情况								
疾病类型	<i>n</i>	平均年龄	性别[<i>n</i> (%)]		年龄[<i>n</i> (%)]			
		[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),岁]	男	女	<18 岁	18~<30 岁	30~<45 岁	≥45 岁
脑血管疾病								
合计	1 180	42.00(34.00,51.00)	737(62.46)	443(37.54)	31(2.63)	166(14.08)	490(41.53)	493(41.78)
脑梗死	584	46.00(37.00,54.00)	437(74.83)	147(25.17)	7(1.20)	36(6.16)	226(38.70)	315(53.94)
脑出血	75	44.00(34.50,55.50)	50(66.67)	25(33.33)	2(2.67)	15(20.00)	28(37.33)	30(40.00)
缺血性脑血管病	148	42.00(36.00,52.00)	86(58.11)	62(41.89)	0(0.00)	14(9.46)	57(38.51)	77(52.03)
颅内静脉窦血栓形成	275	35.00(28.00,46.00)	126(45.82)	149(54.18)	16(5.82)	79(28.73)	104(37.82)	76(27.64)
颅内静脉窦狭窄、烟雾病及动脉瘤	98	38.00(30.25,47.75)	38(38.78)	60(61.22)	5(5.10)	20(20.41)	43(43.88)	30(30.61)
风湿免疫性疾病								
合计	881	32.00(29.00,37.00)	59(6.70)	822(93.30)	6(0.68)	286(32.46)	468(53.12)	121(13.73)
结缔组织病	502	32.00(29.00,35.00)	9(1.79)	493(98.21)	1(0.20)	180(35.86)	303(60.36)	18(3.59)
抗磷脂综合征	111	31.00(28.00,34.00)	1(0.90)	110(99.10)	0(0.00)	55(49.55)	55(49.55)	1(0.90)
系统性红斑狼疮	62	40.00(28.50,52.50)	9(14.52)	53(85.48)	1(1.61)	18(29.03)	23(37.10)	20(32.26)
关节痛及类风湿性关节炎	48	37.00(33.00,52.25)	5(10.42)	43(89.58)	0(0.00)	6(12.50)	25(52.08)	17(35.42)
干燥综合征	28	40.00(36.75,59.25)	1(3.57)	27(96.43)	0(0.00)	3(10.71)	13(46.43)	12(42.86)
其他	130	40.00(31.00,58.75)	34(26.15)	96(73.85)	4(3.08)	24(18.46)	49(37.69)	53(40.77)
癫痫	291	32.00(22.00,48.00)	161(55.33)	130(44.67)	48(16.49)	85(29.21)	78(26.80)	80(27.49)
妇产科疾病								
合计	143	32.00(29.00,35.00)	0(0.00)	143(100.00)	2(1.40)	56(39.16)	85(59.44)	0(0.00)
不良妊娠	83	32.00(29.00,35.00)	0(0.00)	83(100.00)	1(1.20)	34(40.96)	48(57.83)	0(0.00)
其他	60	32.50(29.00,35.00)	0(0.00)	59(100.00)	1(1.67)	22(36.67)	37(61.67)	0(0.00)
血液系统疾病	62	48.00(31.25,62.00)	23(37.10)	39(62.90)	0(0.00)	12(19.35)	18(29.03)	32(51.61)
肺栓塞及静脉血栓(非颅内)	33	64.00(33.00,72.00)	19(57.58)	14(42.42)	0(0.00)	2(6.06)	10(30.30)	21(63.64)

表 3 LA 检测阳性人群分布特征分析[<i>n</i> (%)]				
疾病类型	所有阳性 (<i>n</i> = 384)	SCT 阳性 (<i>n</i> = 182)	dRVVT 阳性 (<i>n</i> = 296)	双阳 (<i>n</i> = 94)
脑血管疾病	151(39.32)	61(33.52)	117(39.53)	27(28.72)
脑梗死	53(35.10)	30(49.18)	33(28.21)	10(37.04)
脑出血	13(8.61)	6(9.84)	12(10.26)	5(18.52)
缺血性脑血管病	14(9.27)	3(4.92)	12(10.26)	1(3.70)
颅内静脉窦血栓形成	59(39.07)	17(27.87)	52(44.44)	10(37.04)
颅内静脉窦狭窄、烟雾病及动脉瘤	12(7.95)	5(8.20)	8(6.84)	1(3.70)
风湿免疫性疾病	103(26.82)	45(24.73)	87(29.39)	29(30.85)
结缔组织病	44(42.72)	13(28.89)	40(45.98)	9(31.03)
抗磷脂综合征	8(7.77)	2(4.44)	7(8.05)	1(3.45)
系统性红斑狼疮	21(20.39)	17 (37.78)	15(17.24)	11(37.93)

续表 3 LA 检测阳性人群分布特征分析[n(%)]

疾病类型	所有阳性 (n=384)	SCT 阳性 (n=182)	dRVVT 阳性 (n=296)	双阳 (n=94)
关节痛及类风湿性关节炎	8(7.77)	2(4.44)	6(6.90)	0(0.00)
干燥综合征	4(3.88)	4(8.89)	2(2.30)	2(6.90)
其他	18(17.48)	7(15.56)	17(19.54)	6(20.69)
癫痫	17(4.43)	9(4.95)	15(5.07)	7(7.45)
妇产科疾病	18(4.69)	9(4.95)	12(4.05)	3(3.19)
血液系统疾病	18(4.69)	9(4.95)	12(4.05)	3(3.19)
肺栓塞及静脉血栓	3(0.78)	0(0.00)	3(1.01)	0(0.00)
其他类疾病	74(19.27)	49(26.92)	50(16.89)	25(26.60)

注:所有阳性是指 SCT 单阳、dRVVT 单阳及双阳的患者;双阳是指 SCT、dRVVT 均为阳性。

表 4 两组 LA 阳性人群分布特征

组别	n	平均年龄 [M(P ₂₅ ,P ₇₅),岁]	年龄[n(%)]				性别[n(%)]	
			<18 岁	18~<30 岁	30~<45 岁	≥45 岁	男	女
对照组								
所有阳性	146	50(42,56)	0(0.00)	5(3.42)	47(32.19)	94(64.38)	128(87.67)	18(12.33)
SCT 阳性	36	52.50(41.75,58.25)	0(0.00)	4(11.11)	11(30.56)	21(58.33)	26(72.22)	10(27.78)
dRVVT 阳性	115	50(41,54)	0(0.00)	3(2.61)	38(33.04)	74(64.35)	107(93.04)	8(6.96)
双阳	5	39(30,45)	0(0.00)	3(60.00)	2(40.00)	0(0.00)	5(100.00)	0(0.00)
观察组								
所有阳性	384	36(30,47)	18(4.69)	85(22.14)	172(44.79)	102(26.56)	175(45.57)	209(54.4)
SCT 阳性	182	37.00(31.25,48.00)	9(4.95)	31(17.03)	86(47.25)	56(14.58)	72(39.56)	110(60.44)
dRVVT 阳性	296	35(30,45)	14(4.73)	66(22.30)	139(46.96)	77(26.01)	144(48.65)	152(51.35)
双阳	94	35(29,45)	6(6.38)	12(12.77)	52(55.32)	24(25.53)	41(43.62)	53(56.38)

注:所有阳性是指 SCT 单阳、dRVVT 单阳及双阳的患者;双阳是指 SCT、dRVVT 均为阳性。

表 5 两组 LA 阳性人群性别占比及检出率比较

组别	LA 阳性 (n)	检出率 (%)	性别[n(%)]	
			男	女
观察组	384	11.28	175(45.57)	209(54.43)
对照组	146	13.33	128(87.67)	18(12.33)
χ ²		3.347	76.563	
P		0.067	<0.001	

3 讨 论

因 LA 首先在系统性红斑狼疮患者中发现而命名。现已发现它可存在于多种疾病中。LA 持续存在被认为是不明原因的习惯性流产、胎儿发育迟滞、动静脉栓塞、各种易栓性疾病及某些自身免疫性疾病的危险信号^[4-8]。而本院的患者人群以脑卒中、脑肿瘤、癫痫及自身免疫性神经系统疾病为主,此外风湿免疫性疾病、不良妊娠患者也居多,这些患者都是不良血管事件的高危人群^[9-12]。而 LA 在体内具有血栓形成倾向,因此对本院部分患者进行 LA 的筛查十分必要。

本研究结果显示,观察组平均年龄为 37(30,50)岁,提示总体偏年轻化。既往研究发现,青年卒中患者 LA 阳性检出率高于中老年卒中患者^[9],这提示 LA 导致的脑卒中发病年龄较早,与本研究结果具有一致性。此外,观察组女性占比为 60.27%,这一方面与纳入的妇产科疾病患者均为女性有关,另一方面研究显示,风湿免疫性及自身免疫性疾病在女性发病率更高,而 881 例风湿免疫性疾病患者中女性为 822 例(93.30%),这在一定程度上也导致了整个患者人群女性占比较高。因脑血管疾病和风湿免疫性疾病患者最多,也最具有代表性,因此对其内部的主要病种也进行了分类统计描述。而癫痫、妇产科疾病及血液系统疾病等因总体例数较少,未再进行详细分类。其他类疾病患者中虽然总体例数较多,但其所包含的疾病种类繁多,每一类疾病只有几例至几十例不等,因此并未对其分布特征做进一步描述。

对照组平均年龄 52.0(44.5,59.0)岁,年龄≥45 岁患者占比为 73.06%。这可能与本院体检套餐的项目定制有关。本院不同年龄段的体检套餐不同,LA

检测主要针对 ≥ 45 岁人群开展,如果体检人群年龄小于 45 岁,需要体检者本人提出申请才可检查。在性别分布上,观察组男性占比为 39.73%,低于对照组男性占比(61.55%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。这可能是由于老年人群因动脉粥样硬化导致的脑卒中风险在男性人群更高,而 LA 作为脑卒中的风险因素之一,为了排除是否合并有 LA 的存在,而对体检人群开展了此项目的筛查。

观察组检出 LA 阳性患者 384 例,检出率为 11.28%,对照组检出 LA 阳性患者 146 例,检出率为 13.33%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。也就是观察组与对照组相比,LA 阳性患者的检出率并无增高趋势。其可能原因如下:观察组患者人群进行此检查的基数过大,因为患者具有比较明确的疾病或症状来就诊,均是具有血栓或自身免疫性疾病的高风险人群,因此为了明确病因,或排除是否有 LA 参与其中,而进行了较为广泛的筛查,这样会在一定程度上导致 LA 阳性患者检出率的下降;另一方面,对照组进行 LA 筛查的人群仅占较小比例,对照组选择体检套餐时,工作人员会根据其既往史、家族史及目前的健康状况综合评估,决定是否开具 LA 检测,筛查人群的把控会使其检测基数缩小,进而导致其检出率相对升高。

本研究还对两组来源的 LA 阳性人群的性别及年龄进行了比较。观察组 LA 阳性患者的男性占比为 45.57%,低于对照组 LA 阳性患者的男性占比(87.67%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。这与其所来源的总体人群的性别构成具有一致性。此外,观察组脑血管疾病、风湿免疫性疾病 LA 阳性患者年龄分布与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

本研究结果还显示,两组人群 dRVVT 阳性检出率均高于 SCT 阳性检出率,也就是说两种试剂的检出一致性存在较大差异。这与两种试剂激活凝血途径的方式不同有关。dRVVT 主要通过凝血因子 X、V、II 和 I 发挥作用,而 SCT 则是通过接触性激活凝血因子 XII 启动凝血过程。这也是本研究同时开展两种不同检测试剂的原因之一。此外,SCT 结果更容易受抗凝药物的影响,导致其阳性检出率下降,同时 SCT 对血浆质量的变化敏感性更高。这些因素均在一定程度上导致了两种试剂的 LA 阳性检出率的不一致性。

综上所述,分析 LA 检测阳性人群分布特征不仅为整个检测流程的稳定性提供了数据支撑,还为临床医生对患者及体检人群的病因学分析、诊疗提供了实

验室的数据支持,且对进一步预防血栓事件的发生具有重要的意义。

参考文献

- [1] RASOOL Z S, TIWARI V. Biochemistry, lupus anticoagulant[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [2] FAVALORO E J, PASALIC L. Lupus anticoagulant testing during anticoagulation, including direct oral anticoagulants[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2022, 6(2): e12676.
- [3] 张丽敏,赵可欣,王丹,等.狼疮抗凝物阳性脑梗死患者实验室检查及临床特点分析[J].中国综合临床,2022,38(6):515-521.
- [4] AHUJA A, TYAGI S, PATI H P, et al. Utility of lupus anticoagulant assays (APTT-LA, KCT, DPT and DRV-VT) in detection of antiphospholipid syndrome (APS) in high risk pregnancy cases[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2019, 35(3): 478-484.
- [5] LETTAU M, SCHREZENMEIER E V, SPECKER C, et al. Lupus and thrombophilia: antiphospholipid syndrome[J]. Z Rheumatol, 2020, 79(4): 332-341.
- [6] YIN D, DE GROOT P G, NINIVAGGI M, et al. Clinical relevance of isolated lupus anticoagulant positivity in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome[J]. Thromb Haemost, 2021, 121(9): 1220-1227.
- [7] TAY ZA K, JAYARANEE S, SHANMUGAM H. Practice and performance of lupus anticoagulant tests: a single centre experience[J]. Malays J Pathol, 2020, 42(1): 51-57.
- [8] CECCARELLI F, NATALUCCI F, OLIVIERI G, et al. Development of systemic autoimmune diseases in healthy subjects persistently positive for antiphospholipid antibodies: long-term follow-up study[J]. Biomolecules, 2022, 12(8): 1088.
- [9] 张丽敏,史一凡,王丹,等.青年缺血性脑卒中的临床特点及危险因素分析[J].中国综合临床,2022,38(2): 146-151.
- [10] 崔雪,周颖,张璐,等.妊娠合并抗磷脂综合征不良妊娠结局危险因素分析[J].大连医科大学学报,2022,44(1): 18-23.
- [11] 翟会民,聂贝贝,孙冬丽.颅脑肿瘤患者术后下肢深静脉血栓相关危险因素分析[J].实用癌症杂志,2022,37(5): 833-835.
- [12] 马睿,任静,张珠博,等.狼疮抗凝物阳性患者临床数据横断面研究[J].临床检验杂志,2020,38(7): 503-507.