

· 论 著 ·

子痫前期患者血清中 aD1 和 aANXA5 效价与炎症和凝血指标的相关性*

刘 洪¹, 魏 敏^{2,3,4△}, 王 焱¹, 吴 颖¹, 罗彩霞³, 单燕丽³, 卡迪丽亚³, 江雅丽³, 王晓玉³, 路宗林³

1. 徐州医科大学研究生院, 江苏徐州 221000; 2. 徐州医科大学附属医院妇产科, 江苏徐州 221000; 3. 伊犁哈萨克自治州友谊医院产科, 新疆伊犁 835000; 4. 伊犁哈萨克自治州临床医学研究院, 新疆伊犁 835000

摘 要: **目的** 检测非传统型抗磷脂抗体中抗 $\beta 2$ -糖蛋白 1-D1 抗体(aD1)和抗膜联蛋白 A5 抗体(aANXA5)在子痫前期患者血清中的表达情况,分析其与炎症及凝血功能相关指标的相关性。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月于徐州医科大学附属医院妇产科收治的子痫前期重度患者 50 例(子痫前期重度组)和子痫前期非重度患者 50 例(子痫前期非重度组)共 100 例子痫前期患者(子痫前期组)为研究对象。另同期选取在该院产检正常的孕妇 50 例作为正常对照组。检测各组白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NC)、淋巴细胞计数(LY)、C 反应蛋白(CRP)、血小板计数(PLT)及凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D),同时采用化学发光免疫分析法检测 aD1 效价,用酶联免疫吸附试验法检测 aANXA5 效价,分析 aD1 和 aANXA5 效价与炎症及凝血指标的相关性。**结果** 子痫前期重度组血清中 aANXA5 效价均较子痫前期非重度组及正常对照组升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析结果显示,子痫前期患者血清 aD1 效价与 D-D 呈正相关($P<0.05$),与 APTT、TT 呈负相关($P<0.05$);子痫前期患者血清 aANXA5 效价与 WBC、NC、LY、CRP、TT、FIB、D-D 呈正相关($P<0.05$),与 PLT、PT、APTT 呈负相关($P<0.05$)。对影响子痫前期重度的多因素 Logistic 回归分析结果显示, aANXA5 效价、CRP、APTT、FIB 为子痫前期重度的独立影响因素。Logistic 回归模型对发生预测价值的初步评价结果显示,受试者工作特征曲线下面积为 0.919($P<0.001$)。**结论** 子痫前期孕妇血清中 aANXA5 效价与炎症和凝血功能相关指标密切相关,其可能通过加重孕妇血液内炎症反应及血栓前状态促进子痫前期的发生发展。

关键词: 抗 $\beta 2$ -糖蛋白 1-D1 抗体; 抗膜联蛋白 A5 抗体; 子痫前期; 炎症; 凝血

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.15.017 **中图法分类号:**R714.244

文章编号:1673-4130(2023)15-1877-06 **文献标志码:**A

Serum titers of aD1 and aANXA5 in patients with preeclampsia and their correlation with inflammatory and coagulation indexes*

LIU Hong¹, WEI Min^{2,3,4△}, WANG Yan¹, WU Ying¹, LUO Caixia³, SHAN Yanli³, Kadiliya³, JIANG Yali³, WANG Xiaoyu³, LU Zonglin³

1. Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China; 3. Department of Obstetrics, the Firendship Hospital of Ili Kazakh Autonomous Prefecture, Ili, Xinjiang 835000, China; 4. Ili and Jiangsu Joint Institute of Health, Ili, Xinjiang 835000, China

Abstract: **Objective** To detect the titers of non-traditional antiphospholipid antibodies including domain 1 of anti-beta2-glycoprotein I (aD1) and anti-annexin A5 antibodies (aANXA5) in serum of patients with preeclampsia, and to analyze the correlation of their relationship with inflammation and coagulation indexes. **Methods** A total of 100 patients with preeclampsia (preeclampsia group) were selected from the Obstetrics and Gynecology Department of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2021 to January 2022, including 50 patients with severe preeclampsia (severe preeclampsia group) and 50 patients with non-severe preeclampsia (non-severe preeclampsia group). In the same period, 50 pregnant women with nor-

* **基金项目:**新疆维吾尔自治区伊犁哈萨克自治州临床医学研究院江苏联合项目(YL2020LH07);伊犁哈萨克自治州科技计划项目(YZ2021YD008)。

作者简介:刘洪,女,硕士研究生在读,主要从事妇产科围产医学相关研究。△ **通信作者,**E-mail:656700520@qq.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230524.1806.002.html\(2023-05-26\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230524.1806.002.html(2023-05-26))

mal birth examination in a hospital were selected as normal control group. Detection of white blood cell count (WBC), neutrophil count (NC), lymphocyte count (LY), C-reactive protein (CRP), platelet count (PLT), prothrombin time (PT), activated partial coagulation activity Enzyme time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), D-Dimer (D-D) was performed. Furthermore, chemiluminescence analysis (CLIA) was used to detect aD1 titer and enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect aANXA5 titer of each group. The correlation between titers of aD1 and aANXA5 and inflammatory and coagulation indexes was analyzed.

Results The titer of aANXA5 in serum of severe preeclampsia group was higher than that of non-severe preeclampsia group and normal control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of correlation analysis showed that aD1 titer in preeclampsia patients was positively correlated with D-D ($P < 0.05$), negatively correlated with APTT and TT ($P < 0.05$); aANXA5 titer in preeclampsia patients was positively correlated with WBC, NC, LY, CRP, TT, FIB, D-D ($P < 0.05$), was negatively correlated with PLT, PT and APTT ($P < 0.05$). Multivariate Logistic stepwise regression analysis revealed that the levels of aANXA5 titer was an independent influencing factor of severe preeclampsia. The preliminary evaluation of the value of Logistic regression model in predicting the occurrence of severe preeclampsia showed that the area under the receiver operating characteristic curve was 0.919 ($P < 0.001$). **Conclusion** The titer of aANXA5 in serum of pregnant women with preeclampsia is closely related to indicators of inflammation and coagulation function, which may promote the occurrence and development of preeclampsia by increasing the inflammatory response and prothrombotic state in pregnant women's blood.

Key words: domain 1 of anti- β 2-glycoprotein I; anti-annexin A5 antibodies; preeclampsia; inflammatory; coagulation

子痫前期是妊娠期特有的疾病,其发病原因及机制尚不明确,但可导致全身重要脏器的损伤,严重危及母婴健康和生命。抗磷脂综合征(APS)是一种自身免疫性血栓性疾病,其特征为复发性血管血栓形成和(或)妊娠并发症^[1]。抗磷脂抗体的存在是 APS 的标志性特征,也是病理妊娠诊断的重要指标^[2]。研究显示抗磷脂抗体与子痫前期关系密切,APS 也被公认为导致子痫前期的高危因素^[3]。目前研究集中于传统型抗磷脂抗体如抗心磷脂抗体、抗 β 2 糖蛋白 I 抗体(a β 2GP I)及狼疮抗凝物,而对于非传统型抗磷脂抗体与子痫前期关系的研究相对较少。同时在临床上会遇到临床表现符合 APS 但传统型抗磷脂抗体持续阴性的患者,被称之为血清阴性抗磷脂综合征^[4],以及由抗磷脂抗体引发的一系列特异性的临床症状的病态妊娠称为产科抗磷脂综合征。非传统型抗磷脂抗体检出率较高,且按 APS 治疗后的妊娠结局多得到明显改善。作为非传统型抗磷脂抗体的代表—抗 β 2-糖蛋白 1-D1 抗体(aD1)和抗膜联蛋白 A5 抗体(aANXA5)在既往相关研究中表明与晚期病态妊娠、血管血栓之间有显著相关性,但是与子痫前期的关系仍在探讨中^[5-6]。除血栓形成外,由抗磷脂抗体介导的免疫及炎症反应也是病理妊娠发病的主要机制^[7]。本研究旨在探讨子痫前期患者血清中非传统型抗磷脂抗体 aD1 和 aANXA5 效价与炎症及凝血指标相关性,进一步探讨其与子痫前期病情严重程度的相关性及其临床意义,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月于

徐州医科大学附属医院(简称“本院”)妇产科收治的子痫前期重度患者 50 例(子痫前期重度组)和子痫前期非重度患者 50 例(子痫前期非重度组)共 100 例子痫前期患者(子痫前期组)为研究对象,研究对象均符合第 9 版《妇产科学》的子痫前期诊断标准^[8]。其中子痫前期伴有下面任何一种表现纳入子痫前期重度组:(1)收缩压 ≥ 160 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 110 mmHg;(2)血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$;(3)肝或肾功能受损;(4)肺水肿;(5)新发中枢神经系统异常或视觉障碍。排除标准:(1)既往高血压病史;(2)多胎妊娠;(3)合并其他妊娠期疾病;(4)肝肾功能不全;(5)免疫系统疾病;(6)心血管系统疾病;(7)内分泌系统疾病;(8)有过抗凝治疗。另同期选取在本院产检正常的孕妇 50 例作为正常对照组。正常对照组孕妇均无妊娠合并症和并发症,血压在 140/90 mmHg 以下,尿蛋白阴性,排除既往不良妊娠史。本研究通过本院医学伦理委员会审批(伦理审批号:XYFY2022-KL042-01),所有研究对象均知情同意。

1.2 仪器与试剂 BH-5360CRP 型全自动血液细胞分析仪(桂林优利特医疗电子有限公司)、TEK8520 型全自动凝血分析仪(江西特康科技有限公司)、aD1 试剂盒购自美国依诺瓦诊断公司、aANXA5 试剂盒购自江苏博深生物科技公司。

1.3 方法 抽取 3 组孕妇产前空腹肘静脉血 3 mL,置于含有抗凝试管中,静置、凝血后进行离心,设定离心机 3 000 r/min,离心 10 min,收集血清后置于-80℃冰箱统一保存备用,待血液标本收集完后,采用化学发光免疫分析法检测待检者 aD1 效价,用酶联免疫

吸附试验法检测待检者 aANXA5 效价。均严格按照抗体相应试剂盒说明书进行操作;另同时抽取所有入组孕妇 4 mL 肘静脉血,分别应用 BH-5360CRP 型全自动血液细胞分析仪检测血液指标[白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NC)、淋巴细胞计数(LY)、C 反应蛋白(CRP)、血小板计数(PLT)]及 TEK8520 型全自动凝血分析仪检测凝血指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。计量资料若服从正态分布或者近似正态分布时,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料若服从非正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;多组计量资料之间的比较采用单因素方差分析,多组计量资料之间的两两比较采用 SNK-*q* 检验;采用 Pearson 相关分析研究各参数之间的相关性。单因素卡方检验有统计意义的因素纳入多因素 Logistic 回归分析,建立预测模型,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC),检验检

测指标预测子痫前期重度的价值。统计结果的检验标准为 $\alpha=0.05, P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组孕妇一般资料比较 3 组孕妇一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

2.2 3 组孕妇血清中各指标水平比较 3 组孕妇血清中 aD1 效价比较差异无统计学意义($P>0.05$);子痫前期重度组血清中 aANXA5 效价、WBC、NC、LY、CRP、TT、FIB、D-D 水平均较子痫前期非重度组及正常对照组升高,而 PLT、PT、APTT 水平低于其他两组,差异均有统计学意义($P<0.05$);子痫前期非重度组血清中 aANXA5 效价、WBC、NC、LY、FIB 水平较正常对照组升高,而 PT、APTT 水平低于正常对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);子痫前期非重度组血清中 CRP、PLT、TT 水平与正常对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 3 组孕妇一般资料比较[$\bar{x} \pm s/M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕次(次)	产次(周)	孕周(周)
子痫前期重度组	50	29.18±5.50	2(1,3)	1(0,1)	36.50±1.75
子痫前期非重度组	50	30.56±4.01	2(1,3)	1(0,1)	36.68±1.65
正常对照组	50	29.00±3.37	2(1,3)	1(0,1)	37.16±0.47
<i>F</i>		1.893	0.627	0.070	2.909
<i>P</i>		0.154	0.535	0.933	0.058

表 2 3 组孕妇血清中各指标水平比较[$\bar{x} \pm s/M(P_{25}, P_{75})$]

项目	子痫前期重度组(<i>n</i> =50)	子痫前期非重度组(<i>n</i> =50)	正常对照组(<i>n</i> =50)	<i>F/H</i>	<i>P</i>
aD1(CU)	3.6(3.6,5.6)	3.6(3.6,4.8)	3.6(3.6,3.6)	0.124	0.883
aANXA5(μg/mL)	8.650(6.630,10.970) ^{ab}	5.365(3.788,6.705) ^a	3.015(1.248,4.560)	59.190	<0.001
WBC(×10 ⁹)	10.670±3.975 ^a	9.708±2.788 ^a	8.312±2.307	7.296	0.001
NC(×10 ⁹)	8.178±3.409 ^a	7.264±2.460 ^a	5.508±1.841	13.123	<0.001
LY(×10 ⁹)	2.034±0.718 ^{ab}	1.700±0.506 ^a	1.280±0.325	24.427	<0.001
CRP(mg/L)	6.100(2.975,7.850) ^{ab}	2.800(1.400,4.675)	2.250(1.100,5.500)	15.407	<0.001
PLT(×10 ⁹)	155.700±67.592 ^{ab}	192.856±0.336	206.020±46.836	9.819	<0.001
PT(s)	9.788±0.340 ^{ab}	10.014±0.559 ^a	10.442±0.656	18.340	<0.001
APTT(s)	23.936±2.325 ^{ab}	25.734±2.015 ^a	27.110±2.764	22.218	<0.001
TT(s)	15.246±0.810 ^a	14.960±0.634	14.249±1.490	12.050	<0.001
FIB(g/L)	4.565±0.855 ^{ab}	3.918±0.720 ^a	3.358±0.892	26.753	<0.001
D-D(μg/mL)	3.625(2.555,5.973) ^{ab}	2.125(1.218,3.190)	2.370(0.870,2.370)	15.219	<0.001

注:与正常对照组比较,^a $P<0.05$;与子痫前期非重度组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 子痫前期患者血清中 aD1 和 aANXA5 效价与炎症及凝血指标的相关性 子痫前期患者血清中 aD1 效价与 D-D 呈正相关($P<0.05$),与 APTT、TT 呈负相关($P<0.05$);子痫前期患者血清中 aANXA5 效价与 WBC、NC、LY、CRP、TT、FIB、D-D 呈正相关

($P<0.05$),与 PLT、PT、APTT 呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

2.4 影响子痫前期重度的多因素 Logistic 回归分析 先以子痫前期组患者各观察指标的中位数为分界标准,采用“先单因素分析后多因素分析法”纳入单

因素分析差异有统计学意义的指标(aANXA5 效价、LY、CRP、PLT、PT、APTT、TT、FIB、D-D)作为自变量,以子痫前期作为因变量(子痫前期重度=1,子痫

前期=0),进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 aANXA5 效价、CRP、APTT、FIB 为子痫前期重度的独立影响因素($P<0.05$)。见表 4、5。

表 3 子痫前期患者血清中 aD1 和 aANXA5 效价与炎症及凝血指标的相关性										
项目	WBC	NC	LY	CRP	PLT	PT	APTT	TT	FIB	D-D
aD1										
<i>r</i>	0.069	0.096	−0.005	0.520	−0.930	−0.080	−0.192	−0.211	0.530	0.175
<i>P</i>	0.400	0.245	0.948	0.528	0.257	0.330	0.019	0.010	0.523	0.032
aANXA5										
<i>r</i>	0.361	0.422	0.406	0.354	−0.326	−0.382	−0.322	0.168	0.483	0.347
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.039	<0.001	<0.001

表 4 影响子痫前期重度的单因素分析					
项目	<i>n</i>	子痫前期重度 患者例数(<i>n</i>)	子痫前期重度 患者发生率(%)	χ^2	<i>P</i>
aANXA5					
<6.661 μg/mL	50	13	26.00	23.040	<0.001
≥6.661 μg/mL	50	37	74.00		
WBC					
<9.4×10 ⁹	47	25	53.19	0.361	0.548
≥9.4×10 ⁹	53	25	47.17		
NC					
<7.2×10 ⁹	49	22	44.90	1.000	0.317
≥7.2×10 ⁹	51	28	54.90		
LY					
<1.8×10 ⁹	46	16	34.78	7.890	0.005
≥1.8×10 ⁹	54	34	62.96		
CRP					
<3.9 mg/L	47	15	31.91	11.602	0.001
≥3.9 mg/L	53	35	66.04		
PLT					
<168×10 ⁹	49	31	63.27	6.763	0.009
≥168×10 ⁹	51	19	37.25		
PT					
<10 s	45	30	66.67	9.091	0.003
≥10 s	55	20	36.36		
APTT					
<24.6 s	50	34	68.00	12.960	<0.001
≥24.6 s	50	16	32.00		
TT					
<15 s	48	18	37.50	5.769	0.016
≥15 s	52	32	61.54		
FIB					
<4.215 g/L	50	18	36.00	7.840	0.005
≥4.215 g/L	50	32	64.00		
D-D					
<2.94 μg/mL	50	23	46.00	7.840	0.005
≥2.94 μg/mL	50	27	54.00		

2.5 Logistic 回归模型对子痫前期重度发生预测价值的初步评价 ROC 曲线以子痫前期重度为研究对

象,以 1-特异度作为横坐标,以灵敏度作为纵坐标绘制曲线。见图 1。ROC 曲线分析结果显示 Logistic 回归模型预测子痫前期重度的曲线下面积为 0.919 ($P<0.001$)。

表 5 影响子痫前期重度的多因素 Logistic 回归分析							
变量	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI	
						下限	上限
aANXA5	1.534	0.672	5.209	0.022	4.638	1.242	17.319
LY	0.884	0.625	1.997	0.158	2.420	0.710	8.247
CRP	1.979	0.692	8.183	0.004	7.234	1.865	28.066
PLT	−0.107	0.648	0.027	0.868	0.898	0.252	3.198
PT	−1.046	0.730	2.051	0.152	0.351	0.084	1.470
APTT	−1.653	0.734	5.077	0.024	0.192	0.045	0.806
TT	1.247	0.694	3.233	0.072	3.481	0.894	13.557
FIB	1.883	0.746	6.368	0.012	6.573	1.523	28.370
D-D	1.193	0.749	2.540	0.111	3.298	0.760	14.306

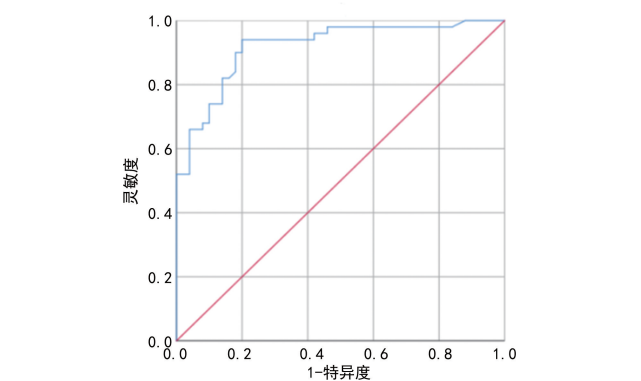


图 1 Logistic 回归模型预测子痫前期重度发生的 ROC 曲线

3 讨 论

子痫前期是妊娠期常见的并发症之一,其发病机制复杂,目前还不是很明确。现有研究认为子痫前期的发病与免疫反应异常、炎症反应和血管内皮损伤相关^[9]。而抗磷脂抗体是一组以血小板和内皮细胞膜

上负电荷磷脂作为靶抗原,识别磷脂或磷脂结合蛋白并与其结合的自身免疫性抗体^[10]。研究提示抗磷脂抗体通过相关机制可致内皮细胞功能受损,从而活化血管内皮细胞、血小板、中性粒细胞等,使血液凝固性增加;可直接作用于滋养细胞,从而改变其分化和成熟,可导致胎盘病理改变和功能损伤,以及螺旋动脉的血管病变,进而参与相关病理妊娠的进展^[9,11]。

既往研究提示,膜联蛋白 A5 (ANXA5) 是一种胎盘抗凝蛋白,能与活化细胞(血小板、内皮细胞等)或凋亡细胞的质膜外层暴露的磷脂酰丝氨酸(PS)结合形成屏障以防止促凝剂复合物的活化,从而发挥抗凝、抗炎、抗凋亡的作用^[12]。aANXA5 是妊娠期间暴露于循环免疫细胞中 ANXA5 产生的自身抗体,两者相结合会破坏抗凝血剂屏障,暴露前凝血 PS,从而易使血栓形成。本研究结果显示,子痫前期组孕妇血清中 aANXA5 效价显著高于正常对照组,其中,子痫前期重度组孕妇的 aANXA5 效价显著高于子痫前期非重度组,提示 aANXA5 在子痫前期患者中呈高表达水平,且可能参与病情发展。aD1 是 $\alpha 2$ GP I 氨基末端的 D1 结构域,与 APS 发病机制密切相关^[13]。有研究显示,aD1 可抑制凝血酶原活性及二磷酸腺苷介导的血小板聚集,并且在体外激活单核细胞并增加其细胞因子的表达,并且激活自然杀伤细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞,进而引起血栓形成及病理妊娠的发生^[14]。本研究中 3 组孕妇血清中 aD1 效价比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

结合抗磷脂抗体的“一击再击”模型解说^[15],当机体局部或全身发生炎症或者损伤时,细胞表面的磷脂成分发生结构的改变,隐蔽的磷脂分子便会暴露于免疫系统,致使机体免疫系统产生抗磷脂抗体,机体在受到抗磷脂抗体的“攻击”时会产生一系列病理改变,进而导致疾病的发生,会加重血栓前状态。WBC、NC、LY、CRP 都是机体炎症反应即免疫防御重要组成部分^[16]。另外子痫前期患者往往存在血小板减少、凝血功能异常等情况,从而导致血液高凝容易发生血栓事件^[17]。本研究结果显示,子痫前期重度组患者的 WBC、NC、LY、CRP、TT、FIB、D-D 水平均较子痫前期非重度组及正常对照组高,而 PLT、PT、APTT 低于其他两组。这与已有相关研究结果一致^[18-20]。本研究中虽然子痫前期组有些指标水平与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),但是并没有超过正常检验范围,例如 WBC、LY、PLT、TT,这可能是由于妊娠妇女体内原本就存在着非感染性炎症反应,整体数据偏态分布所致,但结合结果来看,子痫前期会加重孕妇体内炎症反应和凝血功能指标的异常变化,且与疾病严重程度有关。本研究将 aD1 和 aANXA5 效价与炎症和凝血相关指标进行相关性分析,结果显示,子痫前期患者血清 aANXA5 效价与 WBC、NC、LY、CRP、TT、FIB、D-D 呈正相关,与 PLT、PT、

APTT 呈负相关。提示 aANXA5 在血清中的高表达可能加重全身炎症反应及血栓高凝状态,这可能是因为 aANXA5 破坏抗凝血剂屏障,同时促进母体发生免疫炎症反应及加重血栓前状态,从而加速子痫前期病情的进展。回归分析结果也显示,aANXA5 是影响子痫前期重度病情的独立危险因素。ROC 曲线分析结果显示 Logistic 回归模型预测子痫前期重度的曲线下面积为 0.919,提示该回归模型对预测子痫前期重度的发生具有较高价值,但 Logistic 回归模型对子痫前期重度预测有一定的局限性和漏诊率,所得结果仍需后期更多数据验证。3 组孕妇血清中 aD1 效价没有可比性,但进行相关性分析结果显示子痫前期患者血清 aD1 效价与 D-D 呈正相关,与 APTT、TT 呈负相关。虽然 DE LAAT 等^[21]的多中心研究发现 aD1 与产科并发症显著相关,尤其是在妊娠 10 周后。而文献^[22-23]研究显示,aD1 是血栓事件和病理妊娠显著的危险因素,特别是妊娠晚期。但本研究显示,aD1 与子痫前期没有相关联系,但是 aD1 的高表达使 APTT、TT 缩短,D-D 升高,加速了血栓形成。这也与 ZHANG 等^[24]研究结果一致,即 aD1 与血栓形成有一定的相关性,但与病理妊娠无关。在 aD1 与产科合并症的研究中仍存在较多争议,结合既往相关研究不排除地区地域及种族所造成的这种结果差异。同时这也可能与各研究纳入标准、检测时机不完全一致有关。

综上所述,子痫前期组孕妇血清中 aANXA5 水平明显高于正常对照组,是影响子痫前期重度病情的独立危险因素,同时在临床上加强炎症和凝血指标的检测,对评估子痫前期病情有一定的帮助。但目前 aD1 与病理妊娠的相关性尚无定论,其在临床上的应用价值亟需更多的临床证据及进一步的实验研究来证实。

参考文献

- [1] COHEN H, CUADRADO M J, ERKAN D, et al. 16th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends[J]. *Lupus*, 2020, 29(12):1571-1593.
- [2] 朱丹, 阮加里, 李阳阳, 等. 低分子肝素在反复生化妊娠合并抗磷脂抗体阳性患者中的队列研究[J]. *现代妇产科进展*, 2019, 28(1):13-16.
- [3] HEYDARLOU H, EGHABL-FARD S, AHMADI M, et al. Investigation of follicular helper T cells, as a novel player, in preeclampsia[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3):3845-3852.
- [4] FERREIRA T G, DELHOMMEAU F, JOHANET C, et al. Annexin-A5 resistance and non-criteria antibodies for the diagnosis of seronegative antiphospholipid syndrome[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(4):1167-1171.
- [5] 杨小凤, 张颖, 刘芳, 等. 血栓前状态与复发性流产[J]. *中国医刊*, 2020, 55(3):248-251.

[6] PENG V, RUFFATTI A, TONELLO M, et al. Anti-phospholipid syndrome: antibodies to Domain 1 of β 2-glycoprotein 1 correctly classify patients at risk [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(5):782-787.

[7] ERKAN D, SALMON J E. The role of complement inhibition in thrombotic angiopathies and antiphospholipid syndrome[J]. *Turk J Haematol*, 2016, 33(1):1-7.

[8] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018:83-91

[9] 张晨露, 蒋敏, 罗健英. 抗磷脂抗体和子痫前期的研究进展[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2020, 14(2):140-143.

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

[11] GERARDI M C, FERNANDES M A, TINCANI A, et al. Obstetric anti-phospholipid syndrome: state of the art [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2018, 20(10):59.

[12] BEČAREVIĆ M. The IgG and IgM isotypes of anti-annexin A5 antibodies: relevance for primary antiphospholipid syndrome [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 42(4):552-557.

[13] BERTOLACCINI M L, 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.

[14] 谢晓旦, 季兰岚, 张卓莉. 抗磷脂综合征分类标准之外的抗磷脂抗体[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2022, 14(8):11-16.

[15] MERONI P L, CHIGHIZOLA C B, ROVELLI F, et al. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(2):209.

[16] 魏军, 王伟, 唐欢, 等. 重度子痫前期患者外周血中性粒细胞表面黏附分子 LFA-1 水平变化的研究[J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44(3):263-266.

[17] 徐畅, 李昀晖, 张文. 子痫前期患者凝血功能变化检测指标及其防治[J]. *实用妇产科杂志*, 2019, 35(2):113-116.

[18] 孟荔, 史爱武, 黄欣慰, 等. 子痫前期患者血小板水平和凝血功能变化及其与疾病严重程度的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(6):1231-1233.

[19] 徐振华, 马廷学, 王永红. 中性粒细胞活化导致血管内皮功能损伤在子痫前期发病中的作用研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47(4):365-368.

[20] BLACK K D, HOROWITZ J A. Inflammatory markers and preeclampsia: a systematic review [J]. *Nurs Res*, 2018, 67(3):242-251.

[21] DE LAAT B, PENG V, PABINGER I, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(11):1767-1773.

[22] CHIGHIZOLA C B, PREGNOLATO F, ANDREOLI L, et al. Beyond thrombosis: anti- β 2GP I domain 1 antibodies identify late pregnancy morbidity in anti-phospholipid syndrome[J]. *J Autoimmun*, 2018, 90(1):76-83.

[23] 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.

[24] ZHANG S, WU Z, CHEN S, et al. Evaluation of the diagnostic potential of antibodies to beta2-glycoprotein 1 domain 1 in Chinese patients with antiphospholipid syndrome[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):23839.

(收稿日期:2022-11-05 修回日期:2023-05-02)

(上接第 1876 页)

[14] 马琼, 何国民, 刘红, 等. 错译表达髓系和淋系相关抗原急性白血病患者异质性生物学特征和预后的相关因素分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(5):1263-1268.

[15] FANG H, WANG W, EL HUSSEIN S, et al. B-cell lymphoma/leukaemia 11B (BCL11B) expression status helps distinguish early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma (ETP-ALL/LBL) from other subtypes of T-cell ALL/LBL[J]. *Br J Haematol*, 2021, 194(6):1034-1038.

[16] DE REZENDE M M, FERREIRA A T, PAREDES-GAMERO E J. Leukemia stem cell immunophenotyping tool for diagnostic, prognosis, and therapeutics [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(6):4989-4998.

[17] LONG N A, GOLLA U, SHARMA A, et al. Acute myeloid leukemia stem cells: origin, characteristics, and clinical implications[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(4):1211-1226.

[18] 刘晓红. 白血病干细胞相关抗原在急性髓系白血病表达的相关性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.

[19] CHOPRA M, BOHLANDER S K. The cell of origin and the leukemia stem cell in acute myeloid leukemia [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2019, 58(12):850-858.

[20] CHEN C, CHIO C L, ZENG H, et al. High expression of CD56 may be associated with favorable overall survival in intermediate-risk acute myeloid leukemia[J]. *Hematology*, 2021, 26(1):210-214.

[21] SUN Y, WAN J, SONG Q, et al. Prognostic significance of CD56 antigen expression in patients with non-M3 acute myeloid leukemia[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021(1):1929357.

[22] 张霞, 付笑迎, 覃文琪, 等. 多参数流式细胞术检测儿童急性 B 淋巴细胞白血病免疫表型与预后分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(12):1430-1434.

[23] 王伟伟, 徐元宏. 免疫表型及非髓系分化抗原表达分析: 对急性髓细胞白血病的诊断和预后判定有应用价值[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(11):1639-1644.

(收稿日期:2023-01-11 修回日期:2023-05-04)