

非标准抗磷脂抗体对抗磷脂综合征的临床应用价值

孟菁菁, 白伊娜, 赵久良, 李梦涛, 曾小峰, 胡朝军

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科, 风湿免疫病学教育部重点实验室, 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 (孟菁菁、白伊娜、赵久良、李梦涛、曾小峰、胡朝军); 450000 郑州, 郑州大学第五附属医院检验科 (孟菁菁)

通信作者: 胡朝军, E-mail: huchaojun818@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2023.01.001

【摘要】 目的 探讨抗磷脂酰胆碱抗体 (aPC)、抗磷脂酰甘油抗体 (aPG) 和抗鞘磷脂抗体 (aSM) 检测在抗磷脂综合征 (APS) 的临床应用价值。方法 共纳入 98 例原发性 APS 患者 (PAPS 组), 41 例继发性 APS 患者 (SAPS 组), 138 例系统性红斑狼疮患者 (SLE 组) 和 55 例健康体检者 (HC 组)。采用化学发光免疫试验 (CLIA) 检测血清抗心磷脂抗体 (aCL)、抗 β_2 糖蛋白 I 抗体 ($\text{a}\beta_2\text{GPI}$); 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 aPC、aPG 和 aSM。比较分析组间各指标的差异以及其与临床表现的相关性。结果 PAPS 组的 aPC IgM (1.47 U/mL)、aPG IgM (1.82 U/mL)、aSM IgM (20.97 U/mL)、aPC IgG (1.22 U/mL)、aSM IgG (14.56 U/mL) 浓度高于 SLE 组 (0.91、0.67、10.83、0.88、9.54 U/mL), 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$); SAPS 组 aPC IgM (2.00 U/mL)、aPG IgM (1.59 U/mL)、aSM IgM (17.29 U/mL)、aPC IgG (3.30 U/mL)、aPG IgG (2.81 U/mL) 浓度较 SLE 组高 (0.91、0.67、10.83、1.42、0.88 U/mL), 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$); PAPS 组 aPC IgG (1.39 U/mL)、aPC IgM (1.47 U/mL)、aPG IgG (1.22 U/mL)、aPG IgM (1.82 U/mL) 和 aSM IgG (14.56 U/mL) 浓度高于 HC 组 (0.44、0.70、0.57、0.64 和 6.22 U/mL), 差异有统计学意义 (均 $P = 0$); SAPS 组 aPC IgG (3.30 U/mL)、aPC IgM (2.00 U/mL)、aPG IgG (2.81 U/mL)、aPG IgM (1.59 U/mL) 和 aSM IgG (9.84 U/mL) 浓度均较 HC 组高, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。非标准 aPLs 在 APS 患者的阳性率分别为 IgG/M aPC 23.00%, IgG/M aPG 25.90%, IgG/M aSM 61.20%。aPC IgG 和 aPG IgG 与卒中事件 (均 $P = 0.009$)、子痫前期早产 ($P = 0.034$ 和 $P = 0.021$) 相关; aPG IgG 与血小板减少 ($P = 0.025$) 相关; aPC IgM 和 aPG IgM 与溶血性贫血相关 ($P = 0.008$ 和 $P = 0.004$); IgG 型和 IgM 型 aSM 与病态妊娠相关 ($P = 0.012$ 和 $P = 0.018$); aCL IgA 和 $\text{a}\beta_2\text{GPI}$ IgA 与子痫前期早产相关 ($P = 0.007$ 和 $P = 0.006$)。结论 增加 aCL IgA、 $\text{a}\beta_2\text{GPI}$ IgA、aPC IgG/M、aPG IgG/M/A 和 aSM IgG/M 检测不能进一步提高 APS 的实验室诊断价值, 但是非标准 aPLs 与卒中、子痫前期早产、血小板减少等临床症状密切相关。

【关键词】 抗磷脂综合征; 抗磷脂抗体; 抗磷脂酰胆碱抗体; 抗磷脂酰甘油抗体; 抗鞘磷脂抗体; 诊断

基金项目: 国家重点研发计划 (2019YFC0840603); 中央高水平医院临床科研业务费 (2022-PUMCH-A-039)

Diagnostic value of non-criteria antibodies for antiphospholipid syndrome MENG Jing-jing, BAI Yi-na, ZHAO Jiu-liang, LI Meng-tao, ZENG Xiao-feng, HU Chao-jun

Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College; Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Ministry of Education; State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases; National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases (NCRC-DID), Beijing 100730, China (MENG Jing-jing, BAI Yi-na, ZHAO Jiu-liang, LI Meng-tao, ZENG Xiao-feng, HU Chao-jun); Department of Clin-

ical Laboratory, Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China (MENG Jing-jing)

Corresponding author: Hu Chao-jun, E-mail: huchaojun818@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical application value of antiphosphatidylcholine (aPC), antiphosphatidylglycerol (aPG), and antisphingomyelin (aSM) for antiphospholipid syndrome (APS). **Methods** Ninety-eight patients with primary APS (PAPS), 41 patients with secondary APS (SAPS), 138 patients with SLE, and 55 healthy people were enrolled. Anticardiolipin antibodies (aCL) and anti- β_2 glycoprotein I antibodies (a β_2 GPI) were detected by chemiluminescent immunoassay. aPC, aPG, and aSM were detected by ELISA. The differences in indicators between groups, and the correlation with clinical manifestations was analyzed. **Results** The concentrations of IgM aPC (1.47 U/mL), IgM aPG (1.82 U/mL), IgM aSM (20.97 U/mL), IgG aPG (1.22 U/mL), and IgG aSM (14.56 U/mL) in PAPS were higher than those in SLE (0.91, 0.67, 10.83, 0.88, and 9.54 U/mL, respectively) ($P < 0.05$). The concentrations of IgM aPC (2.00 U/mL), IgM aPG (1.59 U/mL), IgM aSM (17.29 U/mL), IgG aPC (3.30 U/mL), and IgG aPG (2.81 U/mL) in SAPS were higher than those in SLE (0.91, 0.67, 10.83, 1.42, and 0.88 U/mL, respectively) ($P < 0.05$). As well, the concentrations of IgG aPC (1.39 U/mL), IgM aPC (1.47 U/mL), IgG aPG (1.22 U/mL), IgM aPG (1.82 U/mL), and IgG aSM (14.56 U/mL) in PAPS were higher than those in healthy people (0.44, 0.70, 0.57, 0.64, and 6.22 U/mL, respectively) ($P = 0.000$). The concentrations of IgG aPC (3.30 U/mL), IgM aPC (2.00 U/mL), IgG aPG (2.81 U/mL), IgM aPG (1.59 U/mL), and IgG aSM (9.84 U/mL) in SAPS were higher than those in healthy people ($P < 0.05$). In the APS patients, the positive rate of IgG/M aPC, IgG/M aPG, and IgG/M aSM was 23.00%, 25.90%, and 61.20%, respectively. IgG aPC was associated with stroke, preeclampsia premature birth, and APS nephropathy ($P = 0.009, 0.034, \text{ and } 0.021$, respectively). IgG aPG was associated with thrombocytopenia ($P < 0.05$). IgM aPC and IgM aPG were associated with hemolytic anemia ($P < 0.05$). IgG aSM and IgM aSM were associated with abnormal pregnancy ($P < 0.05$). **Conclusion** Based on the existing serological markers, testing aCL IgA, a β_2 GPI IgA, aPC IgG/M, aPG IgG/M/A, and aSM IgG/M cannot further improve the predictive value of APS. However, non-standard aPLs are associated with clinical manifestations of APS, including stroke, preeclampsia premature birth, and thrombocytopenia.

【Key words】 antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; antiphosphatidylcholine; antiphosphatidylglycerol; antisphingomyelin; diagnosis

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2019YFC0840603); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-A-039)

抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是一种以血栓形成和/或病态妊娠为主要特征的系统性自身免疫性疾病, 主要与持续性存在中高滴度抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibodies, aPLs) 有关^[1]。APS 分类诊断标准包括至少一项临床表现 (血管血栓形成或病态妊娠) 和一项实验室标准 [即间隔 12 周仍复现的狼疮抗凝物 (lupus anticoagulant, LAC) 阳性, 或中高滴度的 IgG/IgM 型抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibodies, aCL) 和 (或) IgG/IgM 型抗 β_2 糖蛋白 I 抗体 (anti- β_2 glycoprotein I antibody, a β_2 GPI)]^[2]。APS 的临床表现复杂多样且缺乏特异性, 疾病诊断和鉴别诊断主要依赖于 aPLs 的血清学检测。APS 的明确诊断并及时采取相应的干预措施对于避免血栓反复发

生、减轻患者痛苦、节约医疗资源具有重要的意义。

目前非标准 aPLs 检测虽然暂时未纳入分类标准, 但这些新的 aPLs 有望成为现行实验室标准的补充, 从而提高 APS 的诊断能力以及更好的进行病情评估和预后判断^[3-4]。本研究旨在分析 IgA 型 aCL、IgA 型 a β_2 GPI、抗磷脂酰胆碱抗体 (antiphosphatidylcholine, aPC)、抗磷脂酰甘油抗体 (antiphosphatidylglycerol, aPG) 和抗鞘磷脂抗体 (antisphingomyelin, aSM) 在 APS 患者, 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者和健康人群中的分布, 评估非标准 aPLs 对 APS 的附加诊断价值以及与血栓事件、产科并发症和血小板减少等临床特征的相关性研究。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2018 年 1 月至 2021 年 12 月在北京协和医院就诊的 APS 患者 139 例,包括原发性 APS (PAPS 组) 患者 98 例,继发于 SLE 的 APS (SAPS 组) 患者 41 例;同期 SLE 患者 (SLE 组) 138 例,健康体检者 (HC 组) 55 例。其中 APS 的诊断基于 2006 年悉尼国际会议 APS 分类标准, SLE 的诊断基于 2019 年 EULAR/ACR 标准。本研究为回顾性病例对照研究,由北京协和医院伦理委员会批准通过。

1.2 研究方法

采集待检者清晨空腹静脉血 2 mL,经 4 000 r/min 离心 15 min 后收集血清,并保存于 -70°C 。IgG/M/A 型 aCL 和 $\text{a}\beta_2\text{GPI}$ 采用化学发光免疫分析法 (CLIA) 检测 (iModules 全自动免疫分析仪,深圳亚辉龙生物科技股份有限公司); IgG/M 型 aPC, IgG/M/A 型 aPG 和 IgG/M 型 aSM 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测 (德国 AESKU 公司)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分类变量比较采用卡方检验 (理论频数 $T < 5$ 时,采用 Fisher 精确检验)。APS 诊断的敏感性、特异性和准确性比较采用 McNemar 分析。采用 Logistic 回归分析抗磷脂抗体检测结果与临床表现的关系。双侧检验,取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

PAPS 组中女性患者占 58.2%,明显低于 SAPS 组 (85.4%, $\chi^2 = 9.558$, $P = 0.002$) 和 SLE 组 (89.9%, $\chi^2 = 32.20$, $P = 0$)。PAPS 组、SAPS 组和 SLE 组年龄无差异 ($P > 0.05$),但均小于 HC 组 ($P = 0.007$, 0.004 , 0)。SAPS 组和 SLE 组抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA) 的阳性率显著高于 PAPS 组,差异有统计学意义 ($P = 0$)。APS 患者以血栓形成事件最为常见。SAPS 组血小板减少症和溶血性贫血的患病率高于 PAPS 组 ($P = 0.005$, 0) 和 SLE 组 (均 $P = 0$),差异有统计学意义 (表 1)。

2.2 aPLs 在不同人群中的分布特征

PAPS 组与 SAPS 组比较, SAPS 组 aCL IgG、aPC IgG、aPG IgG、 $\text{a}\beta_2\text{GPI}$ IgA、aPG IgA 水平高于 PAPS 组 (均 $P < 0.05$)。与 HC 组比较显示, PAPS 组仅 aPG IgA 和 aSM IgM 与 HC 组无差异 (P 分别为 0.226 , 0.388),其余组均明显高于 HC 组 (均 $P < 0.05$); SAPS 组仅 aCL IgM、 $\text{a}\beta_2\text{GPI}$ IgM、aSM IgM 与 HC 组无差异 (P 分别为 0.378 , 0.953 , 0.411),其余组均明显高于 HC 组 (均 $P < 0.05$)。与 SLE 组比较显示, PAPS 组 IgM 型 aPLs (aCL、 $\text{a}\beta_2\text{GPI}$ 、aPC、aPG 和 aSM) 水平均高于 SLE 组 (均 $P < 0.05$), IgG 型 aPLs 仅 aPG 和 aSM 水平高于 SLE 组 ($P = 0.043$ 和 $P = 0.037$),其余各

表 1 受试者人口统计学和临床相关资料
Table 1 Demographic and clinical variables of subjects

组别		基础资料			相关临床表现 [n (%)]		
		性别 (女/男)	年龄 [M (P ₂₅ , P ₃₅)]ANA [n (%)]	病态妊娠	血栓形成	卒中	
APS	PSAP 组 (98)	57/41	35 (31 ~42)	24 (24. 49)	31 (54. 39)	74 (75. 51)	21 (21. 43)
	SAPS 组 (41)	35/ 6 ^a	35 (30 ~39)	40 (97. 56) ^a	15 (42. 86)	27 (65. 85)	9 (21. 95)
	SLE 组 (138)	124/14	32 (27 ~41)	137 (99. 28) ^a	5 (4. 03) ^{ab}	0	0
	HC 组 (55)	37/18	40 (34 ~52) ^{abc}	0	NA	NA	NA
相关临床表现 [n (%)]							
组别		认知功能障碍、 癫痫或舞蹈症	瓣膜增厚或赘生物	APS 相关肾病	血小板减少症	溶血性贫血	
APS	PSAP 组 (98)	2 (2. 04)	0 (0. 00)	6 (6. 12)	30 (30. 61)	3 (3. 06)	
	SAPS 组 (41)	9 (21. 95)	10 (24. 39)	4 (9. 76)	23 (56. 10) ^a	10 (24. 39) ^a	
	SLE 组 (138)	0	0	0	37 (26. 81) ^b	3 (2. 17) ^b	
	HC 组 (55)	NA	NA	NA	NA	NA	

APS: 抗磷脂综合征; PAPS: 原发性 APS; SAPS: 继发性 APS; SLE: 系统性红斑狼疮; HC: 健康对照; ANA: 抗核抗体; NA: 表示不适用; ^a表示与 PAPS 组比较, $P < 0.05$; ^b表示与 SAPS 组比较, $P < 0.05$; ^c表示与 SLE 组比较, $P < 0.05$

组无差异 (均 $P > 0.05$)。SAPS 组 aPC IgM, aPG IgM, aSM IgM 水平较 SLE 组高 (P 分别为 0.002, 0.001, 0.045); aPC IgG 和 aPG IgG 水平较 SLE 组高 (均 $P = 0.000$)。IgA 型 aPLs 检测浓度在 APS 组与 SLE 组间无差异 (均 $P > 0.05$) (表 2)。

2.3 aPLs 在 APS 诊断中的预测能力

aCL、a β_2 GPI 和 aPG 两种抗体亚型 IgG 或 IgM 型联合 IgA 型检测对 APS 诊断的敏感性、特异性和准确性均无显著提高 (P 分别为 1, 1, 0.754)。在 IgG 或 IgM 的联合检测中, aPC 和 aPG 检测的敏感性、准确性均低于 aCL 和 a β_2 GPI (均 $P = 0$); aPG 检测的特异性与 aCL 和 a β_2 GPI 无差异 ($P = 0.625$ 和 $P = 0.375$); aSM 检测的敏感性与 aCL 和 a β_2 GPI 无显著差异 ($P = 0.545$ 和 $P = 0.899$), 但特异性和准确性均明显低于 aCL 和 a β_2 GPI (P 均 $= 0.000$)。在 aCL 和 a β_2 GPI 的联合检测中, 增加 aPC 或 aPG 检测均不能提高 APS 诊断的敏感

性 ($P = 0.500$ 和 $P = 0.125$)、特异性 (均 $P = 1$)、准确性 ($P = 0.500$ 和 $P = 0.375$); aSM 联合 aCL 和 a β_2 GPI 检测能够提高 APS 诊断敏感性 ($P = 0$), 但是特异性明显降低 ($P = 0$) (表 3)。

2.4 aPLs 在 APS 患者中的交叉阳性

在 aCL、a β_2 GPI 和 aPG 阳性患者中, 仅 IgA 型阳性分别为 1、1 和 2 例。APS 患者中 IgG 型阳性率最高为 aCL、a β_2 GPI, 其中单独 IgG 型 aSM 阳性 24 例 (17.27%), 单独 IgG 型 aPG 阳性 1 例 (0.72%)。IgM 型阳性率最高为 aSM 阳性率 (54.68%); aPC IgM、aPG IgM 和 aSM IgM 均阳性患者 10 例 (7.2%) (图 1)。标准 aPLs 阴性时, 单纯 aPC IgG/M 阳性 2 例 (1.44%), aPG IgG/M 阳性 4 例 (2.88%), aSM IgG/M 阳性 28 例 (20.14%) (图 2)。仅一种非标准 aPLs 阳性患者, aSM IgM 阳性 13 例 (15.83%), aSM IgG 阳性 1 例 (0.72%), aPG IgG 阳性 1 例 (0.72%)。

表 2 各组抗磷脂抗体浓度比较 [$M (P_{25}, P_{75})$]

Table 2 Comparison of antiphospholipid antibody concentrations in each group [$M (P_{25}, P_{75})$]

组别	aCL IgG (AU/mL)	aCL IgM (AU/mL)	aCL IgA (AU/mL)	aβ ₂ GPI IgG (GPLU/mL)	aβ ₂ GPI IgM (MPLU/mL)
PSAP 组 (<i>n</i> =98)	5. 38 (2. 74 ~ 80. 75)	3. 98 (2. 00 ~ 7. 38)	2. 50 (2. 50 ~ 5. 84)	6. 02 (2. 29 ~ 92. 20)	3. 87 (2. 00 ~ 17. 85)
SAPS 组 (<i>n</i> =41)	17. 95 (6. 46 ~ 41. 95) ^a	2. 01 (2. 00 ~ 4. 34) ^a	3. 67 (2. 50 ~ 12. 98)	13. 55 (7. 16 ~ 59. 97)	2. 04 (2. 00 ~ 10. 20) ^a
SLE 组 (<i>n</i> =138)	4. 91 (3. 16 ~ 17. 28)	2. 48 (2. 00 ~ 4. 87) ^a	2. 50 (2. 50 ~ 5. 50)	4. 05 (2. 12 ~ 8. 23)	2. 03 (2. 00 ~ 9. 83) ^a
HC 组 (<i>n</i> =55)	3. 57 (3. 04 ~ 4. 09) ^{abc}	2. 47 (2. 00 ~ 5. 12) ^a	2. 50 (2. 50 ~ 2. 50) ^{abc}	2. 89 (2. 50 ~ 3. 58) ^{abc}	2. 19 (2. 00 ~ 6. 62) ^a
组别	aβ ₂ GPI IgA (APLU/mL)	aPC IgG (U/mL)	aPC IgM (U/mL)	aPG IgG (U/mL)	aPG IgM (U/mL)
PSAP 组 (<i>n</i> =98)	2. 00 (2. 00 ~ 5. 43)	1. 39 (0. 86 ~ 4. 36)	1. 47 (0. 69 ~ 3. 30)	1. 22 (0. 59 ~ 3. 26)	1. 82 (0. 78 ~ 4. 74)
SAPS 组 (<i>n</i> =41)	3. 11 (2. 00 ~ 11. 01) ^a	3. 30 (1. 67 ~ 7. 67) ^a	2. 00 (0. 79 ~ 3. 52)	2. 81 (1. 04 ~ 10. 8) ^a	1. 59 (0. 51 ~ 5. 06)
SLE 组 (<i>n</i> =138)	2. 00 (2. 00 ~ 3. 34)	1. 42 (0. 91 ~ 2. 22) ^b	0. 91 (0. 48 ~ 1. 90) ^{ab}	0. 88 (0. 58 ~ 1. 59) ^{ab}	0. 67 (0. 33 ~ 1. 60) ^{ab}
HC 组 (<i>n</i> =55)	2. 00 (2. 00 ~ 2. 00) ^{abc}	0. 44 (0. 31 ~ 0. 69) ^{abc}	0. 70 (0. 33 ~ 1. 00) ^{abc}	0. 57 (0. 37 ~ 0. 92) ^{abc}	0. 64 (0. 42 ~ 1. 10) ^{ab}
组别	aPG IgA (U/mL)	aSM IgG (U/mL)	aSM IgM (U/mL)		
PSAP 组 (<i>n</i> =98)	1. 56 (0. 97 ~ 2. 61)	14. 56 (6. 98 ~ 25. 91)	20. 97 (11. 51 ~ 71. 82)		
SAPS 组 (<i>n</i> =41)	2. 11 (1. 28 ~ 4. 17) ^a	9. 84 (5. 07 ~ 24. 25)	17. 29 (5. 44 ~ 44. 36)		
SLE 组 (<i>n</i> =138)	1. 79 (1. 12 ~ 2. 74)	9. 54 (5. 25 ~ 20. 87) ^a	10. 83 (4. 14 ~ 22. 33) ^{ab}		
HC 组 (<i>n</i> =55)	1. 32 (1. 00 ~ 2. 06) ^{bc}	6. 22 (4. 05 ~ 11. 86) ^{abc}	20. 27 (13. 56 ~ 32. 57) ^c		

PAPS: 原发性 APS; SAPS: 继发性 APS; SLE: 系统性红斑狼疮; HC: 健康对照; ^a 与 PAPS 组比较, $P < 0.05$; ^b 与 SAPS 组比较, $P < 0.05$; ^c 与 SLE 组比较, $P < 0.05$

表 3 不同 aPLs 在 APS 诊断中的预测价值
Table 3 The predictive value of different aPLs in APS diagnosis

抗磷脂抗体		敏感性 (%)	特异性 (%)	准确性 (%)	约登指数	P 值	OR (95% CI)
aCL	IgG	46.00	96.40	60.31	0.424	0	22.61 (5.30 ~ 96.47)
	IgM	15.80	98.20	39.18	0.14	0.007	10.15 (1.33 ~ 77.30)
	IgA	13.70	100.00	38.14	0.137	0.004	NA
	IgG or IgM	56.80	94.50	67.53	0.513	0	22.82 (6.80 ~ 76.63)
	IgG or IgM or IgA	57.60	94.50	68.04	0.521	0	23.5 (7.00 ~ 78.93)
aβ ₂ GPI	IgG	43.50	100.00	59.59	0.435	0	NA
	IgM	33.30	92.70	50.26	0.26	0	6.38 (2.17 ~ 18.73)
	IgA	15.20	100.00	39.38	0.152	0.002	NA
	IgG or IgM	59.70	92.70	69.07	0.524	0	18.90 (6.47 ~ 55.24)
	IgG or IgM or IgA	60.40	92.70	69.59	0.531	0	19.47 (6.66 ~ 56.94)
aCL or aβ ₂ GPI	IgG or IgM	65.50	89.10	72.16	0.546	0	15.48 (6.19 ~ 38.73)
	IgG or IgM or IgA	66.20	89.10	72.68	0.553	0	15.99 (6.39 ~ 40.02)
aPC	IgG	17.30	100.00	40.72	0.173	0.001	NA
	IgM	7.90	100.00	34.02	0.079	0.071	NA
	IgG or IgM	23.00 ^{ab}	100.00	44.85 ^{ab}	0.23	0	NA
aCL or aβ ₂ GPI or aPC	IgG or IgM	66.90	89.10	73.20	0.56	0	16.51 (6.59 ~ 41.36)
aPG	IgG	17.30	98.20	40.21	0.155	0.004	11.27 (1.49 ~ 85.49)
	IgM	10.80	100.00	36.08	0.108	0.025	NA
	IgA	6.50	100.00	32.99	0.065	0.12	NA
	IgG or IgM	25.90 ^{ab}	98.20	46.39 ^{ab}	0.241	0	18.87 (2.52 ~ 141.44)
	IgG or IgM or IgA	24.50	100.00	45.88	0.245	0	NA
aCL or aβ ₂ GPI or aPG	IgG or IgM	68.30	87.30	73.71	0.556	0	14.81 (6.20 ~ 35.33)
aSM	IgG	38.10	90.90	53.09	0.29	0	6.16 (2.31 ~ 16.44)
	IgM	54.70	40.00	50.52	-0.053	0.501	0.80 (0.43 ~ 1.52)
	IgG or IgM	61.20	38.20 ^{ab}	54.64 ^{ab}	-0.006	0.931	0.97 (0.51 ~ 1.85)
aCL or aβ ₂ GPI or aSM	IgG or IgM	85.60 ^c	36.40 ^c	71.65	0.22	0.001	3.40 (1.65 ~ 7.02)

OR (95% CI): 比值为和 95% 置信区间; NA: 表示不适用; ^a 与 aCL IgG/M 比较, $P < 0.05$; ^b 与 aβ₂ GPI IgG/M 比较, $P < 0.05$; ^c 与 aCL IgG/M 和 aβ₂ GPI IgG/M 联合检测比较, $P < 0.05$

2.5 aPLs 与 APS 不同临床表现的相关性

卒中事件与 aCL IgG (OR 2.96, $P = 0.01$)、aβ₂ GPI IgG (OR 2.82, $P = 0.013$)、aPC IgG (OR 3.39, $P = 0.009$) 和 aPG IgG (OR 3.39, $P = 0.009$) 呈正相关。瓣膜病变与 aβ₂ GPI IgG 呈正相关 (OR 5.85, $P = 0.037$); APS 相关肾病与 aβ₂ GPI IgG (OR 5.85, $P = 0.037$) 和 aPC IgG (OR 5.79, $P = 0.016$) 呈正相关; 非中风神经系统症状与 aβ₂ GPI IgG 呈正相关 (OR 15.40, $P = 0.003$), 与 aSM

IgM 呈负相关 (OR 0.16, $P = 0.027$)。aCL (IgG、IgM 和 IgA) 与血小板减少呈正相关 (OR 分别为 3.34、2.47 和 3.30, P 分别为 0.001、0.047 和 0.016); 血小板减少还与 aβ₂ GPI IgG、aPG IgG 呈正相关 (OR 分别为 4.06 和 2.73, P 分别为 0 和 0.025)。溶血性贫血与 aCL IgM、aPC IgM 和 aPG IgM 呈正相关 (OR 分别为 5.50、7.56 和 7.25, P 分别为 0.009、0.008 和 0.004)。病态妊娠与 aSM IgG 和 aSM IgM 呈正相关 (OR 分别为 2.94 和 2.83, P 分别为 0.012 和 0.018),

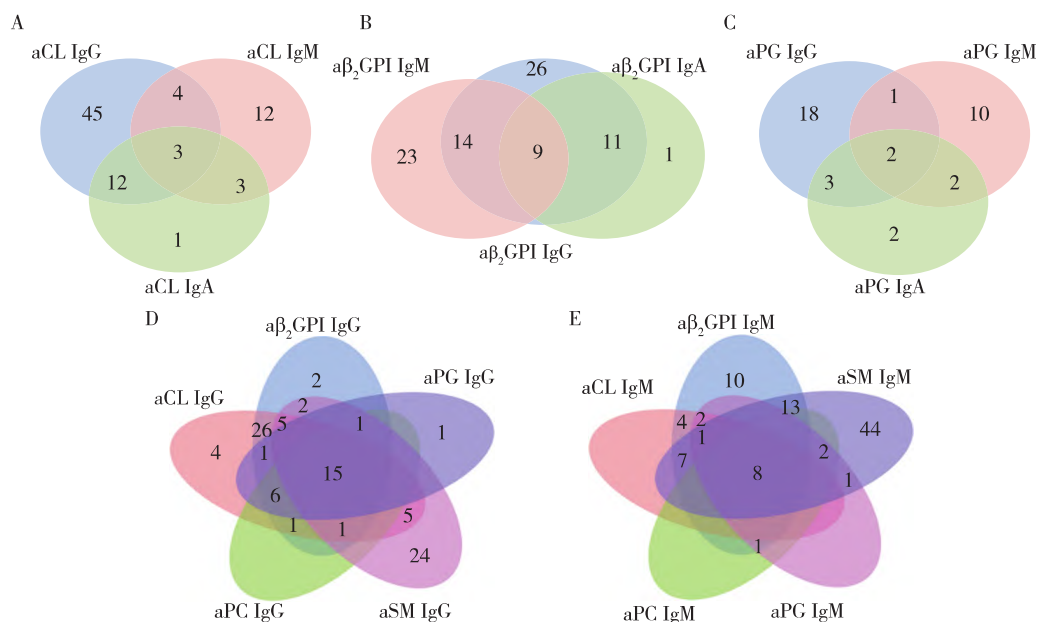


图 1 APS 组 aPLs 交叉阳性分析维恩图 ($n = 139$)

Fig 1 Venn diagram of aPLs cross-positivity analysis in the APS group ($n = 139$)

A. aCL 交叉阳性; B. a β_2 GPI 交叉阳性; C. aPG 交叉阳性; D. IgG 交叉阳性; E. IgM 交叉阳性; 图中数字代表特定 aPLs 阳性患者数

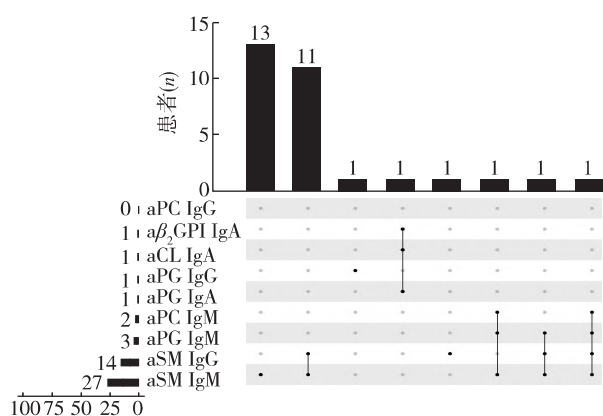


图 2 标准抗磷脂抗体阴性时非标准 aPLs 交叉阳性

Fig 2 Non-standard aPLs cross positive when the standard antiphospholipid antibody was negative

图中柱上方数字代表 aPLs 阳性的患者数, 图下方左侧柱数字代表特定 aPLs 阳性患者数

与 aPC IgM ($OR\ 0.22$, $P = 0.044$) 呈负相关; 子痫前期早产事件与 aCL IgA、a β_2 GPI IgA、aPC IgG、aPG IgG 呈正相关 (OR 分别为 6.00、5.60、4.01 和 4.53, P 分别为 0.007、0.006、0.034 和 0.021) (表 4)。

3 讨论

APS 是一种系统性自身免疫性疾病, 主要特征为血清中持续存在高水平的 aPLs, 临床表现以动

脉/静脉血栓形成和/或相关妊娠并发症为主^[5], 其发病率约为 50/10 万^[6]。APS 分为原发性 APS (primary APS, PAPS) 和继发性 APS (secondary APS, SAPS)^[7], 其中 SAPS 最常见继发于 SLE^[8]。部分 APS 患者还会出现涉及多个器官和系统的非标准临床表现, 如浅静脉血栓、血小板减少、肾微血管病、心脏瓣膜病、网状青斑、舞蹈病和癫痫等^[9]。目前对于非标准 aPLs 缺乏全面的、系统性的认识, 以及其与 APS 各种临床症状之间的关系尚未明确。

本研究主要探讨 IgA 型 aCL、IgA 型 a β_2 GPI 以及 aPC、aPG 和 aSM 对 APS 的临床应用价值。通过分析不同人群非标准 aPLs 分布发现, 与 SLE 组相比较 PAPS 组 IgM 型 aPLs 以及 aPG IgG、aSM IgG 浓度较高 ($P < 0.05$), SAPS 组 IgM 型 aPLs 和 aPC IgG、aPG IgG 浓度较高 ($P < 0.05$), IgA 型 aPLs 则无差异。由此可见, 抗体类型的不同导致其在组间分布也不相同。研究表明约 40% 的 SLE 患者存在 aPLs, 其中 50% ~ 70% 的患者可能会发展为 APS^[10]。SLE 组与 APS 组在年龄上相匹配, 性别差异由于不同疾病本身特征所造成^[11], 本研究结果反映了 aPLs 在人群中分布的独特性。同时 APS 组非标准 aPLs (除外 aPG IgA 和 aSM IgM) 抗体水平均显著高于 HC 组, 表明非标准 aPLs 抗体在 APS 诊断中仍然具有一定价值。

表 4 各型 aPLs 与 APS 患者临床表现的相关性 (n = 139)

Table 4 Correlations between different aPLs and clinical manifestations among APS patients (n = 139)

抗磷脂抗体	动脉事件	静脉事件	卒中	瓣膜增厚或赘生物	APS 肾病
aCL IgG	1.99 (0.99 ~ 3.99)	0.88 (0.46 ~ 1.70)	2.96 (1.26 ~ 6.91) *	NA	5.21 (1.07 ~ 25.52)
IgA	1.18 (0.43 ~ 3.22)	NA	0.96 (0.30 ~ 3.15)	NA	1.65 (0.32 ~ 8.42)
IgM	1.33 (0.53 ~ 3.34)	0.78 (0.32 ~ 1.92)	1.77 (0.65 ~ 4.80)	NA	0.54 (0.07 ~ 4.49)
aβ ₂ GPI IgG	1.93 (0.96 ~ 3.88)	1.07 (0.55 ~ 2.08)	2.82 (1.22 ~ 6.53) *	5.85 (1.19 ~ 28.64) *	5.85 (1.19 ~ 28.64) *
IgA	1.29 (0.50 ~ 3.37)	0.75 (0.30 ~ 1.91)	2.66 (0.98 ~ 7.19)	1.43 (0.28 ~ 7.28)	0.60 (0.07 ~ 5.00)
IgM	1.70 (0.82 ~ 3.52)	0.94 (0.47 ~ 1.88)	2.08 (0.91 ~ 4.76)	NA	3.30 (0.88 ~ 12.34)
aPC IgG	2.19 (0.90 ~ 5.35)	0.55 (0.22 ~ 1.36)	3.39 (1.32 ~ 8.72) *	2.20 (0.53 ~ 9.22)	5.79 (1.53 ~ 21.93) *
IgM	1.09 (0.30 ~ 3.93)	1.86 (0.52 ~ 6.68)	1.40 (0.35 ~ 5.65)	NA	1.32 (0.15 ~ 11.52)
aPG IgG	2.19 (0.90 ~ 5.35)	0.68 (0.28 ~ 1.65)	3.39 (1.32 ~ 8.72) *	2.20 (0.53 ~ 9.22)	3.63 (0.94 ~ 14.04)
IgM	0.94 (0.30 ~ 2.93)	1.60 (0.54 ~ 4.77)	1.37 (0.40 ~ 4.67)	NA	0.91 (0.11 ~ 7.75)
IgA	0.94 (0.23 ~ 3.96)	1.29 (0.33 ~ 5.02)	0.44 (0.05 ~ 3.63)	NA	NA
aSM IgG	0.96 (0.47 ~ 1.97)	0.75 (0.38 ~ 1.50)	1.32 (0.58 ~ 3.00)	0.68 (0.17 ~ 2.74)	0.17 (0.02 ~ 1.34)
IgM	0.66 (0.33 ~ 1.33)	0.92 (0.47 ~ 1.79)	0.93 (0.42 ~ 2.10)	0.33 (0.08 ~ 1.33)	0.53 (0.14 ~ 1.96)
抗磷脂抗体	非中风 神经系统症状	血小板减少	溶血性贫血	病态妊娠	子痫前期早产
aCL IgG	NA	3.34 (1.63 ~ 6.83) *	1.01 (0.32 ~ 3.16)	0.65 (0.28 ~ 1.47)	1.91 (0.66 ~ 5.46)
IgA	0.61 (0.07 ~ 5.07)	3.30 (1.21 ~ 9.03) *	1.17 (0.24 ~ 5.72)	2.00 (0.61 ~ 6.49)	6.00 (1.76 ~ 20.46) *
IgM	0.48 (0.06 ~ 3.96)	2.47 (1.00 ~ 6.13) *	5.50 (1.65 ~ 18.33) *	1.16 (0.40 ~ 3.32)	0.84 (0.21 ~ 3.32)
aβ ₂ GPI IgG	15.40 (1.91 ~ 124.04) *	4.06 (1.96 ~ 8.40) *	1.59 (0.50 ~ 4.99)	0.56 (0.25 ~ 1.29)	2.08 (0.72 ~ 5.98)
IgA	1.26 (0.25 ~ 6.31)	2.47 (0.96 ~ 6.35)	1.01 (0.21 ~ 4.94)	1.51 (0.52 ~ 4.39)	5.60 (1.75 ~ 17.91) *
IgM	0.18 (0.02 ~ 1.47)	1.38 (0.67 ~ 2.83)	1.82 (0.58 ~ 5.77)	0.97 (0.40 ~ 2.32)	0.72 (0.23 ~ 2.26)
aPC IgG	NA	1.81 (0.74 ~ 4.38)	0.86 (0.18 ~ 4.15)	0.87 (0.30 ~ 2.48)	4.01 (1.29 ~ 12.78) *
IgM	NA	3.12 (0.87 ~ 11.23)	7.56 (1.86 ~ 30.73) *	0.22 (0.04 ~ 1.08) *	0.42 (0.05 ~ 3.53)
aPG IgG	1.91 (0.47 ~ 7.80)	2.73 (1.11 ~ 6.70) *	0.86 (0.18 ~ 4.15)	0.74 (0.25 ~ 2.18)	4.53 (1.40 ~ 14.68) *
IgM	NA	2.73 (0.91 ~ 8.17)	7.25 (1.99 ~ 26.35) *	0.33 (0.08 ~ 1.34)	0.37 (0.04 ~ 3.10)
IgA	NA	2.14 (0.55 ~ 8.34)	3.09 (0.57 ~ 16.73)	0.73 (0.16 ~ 3.47)	1.70 (0.30 ~ 9.57)
aSM IgG	0.15 (0.02 ~ 1.18)	0.75 (0.37 ~ 1.53)	1.02 (0.31 ~ 3.28)	2.94 (1.25 ~ 6.88) *	2.25 (0.78 ~ 6.48)
IgM	0.16 (0.03 ~ 0.78) *	0.69 (0.35 ~ 1.38)	1.37 (0.42 ~ 4.40)	2.83 (1.18 ~ 6.80) *	1.81 (0.59 ~ 5.63)

以比值比 (OR) 和 95% 置信区间 (CI) 表示各型 aPLs 与临床表现的相关性; * P < 0.05; NA: 不适用

在 139 例 APS 患者中, 非标准 aPLs 阳性率分别为 IgG/M aPC 23.00%, IgG/M aPG 25.90%, IgG/M aSM 61.20%。通过对 aPLs 预测能力的分析发现联合 IgA 型 aPLs 检测并不能有效提高 APS 诊断的敏感性、特异性和准确性, 这与以往的研究结果^[12-13]一致。本研究 aPC 检测阳性率仅为 23.00%, 明显低于其他非标准 aPLs。尽管 PC 是细胞膜的主要脂质成分, 但它是一种中性磷脂^[14], 而 aPLs 主

要与带负电荷的磷脂和辅因子反应, 这可能是造成 aPC 阳性率较低的原因。虽然联合 IgA 型 aPLs 检测不能进一步提升 APS 的诊断效能, 但是有部分 APS 患者体内仅存在 IgA 型 aPLs。此外部分 APS 患者仅非标准 aPLs 检测结果为阳性, 如仅 aPC IgG/M 阳性 (1.44%), aPG IgG/M 阳性 (2.88%) 等。由此可见, 非标准 aPLs 检测对于 APS 的诊断具有重要意义, 尤其对识别血清学阴性 APS 患者

提供了特异的诊断价值。

APS 患者通常以静脉血栓最为常见,而动脉血栓主要为中风、心肌梗死等^[15]。与其他研究结果不同^[16-17],本研究未发现 aPLs 与动脉事件和静脉事件有显著的关联。IgG 型 aPLs (aCL、a β_2 GPI、aPC 和 aPG) 的存在与卒中事件关联。年轻心脑血管疾病患者 (<50 岁) 的 aPLs 阳性率为 17%, 卒中的发生率为 12%, 并且 aPLs 的存在导致心脑血管疾病的风险增加 5 倍^[18]。虽然单独检测 aPC 或 aPG 的临床价值可能不高,但它在不良临床事件的风险预测和预防方面仍有价值。在产科相关事件中, aSM IgG/M 与病态妊娠呈正相关; aCL IgA、a β_2 GPI IgA、aPC IgG、aPG IgG 与子痫前期早产呈正相关。既往研究表明, 尽管在普通人群和 APS 患者中单纯 IgA 型 aPLs 阳性较为罕见, 但 IgA 型 aPLs 仍与产科并发症显著相关, 其中 IgA 型 a β_2 GPI 是无血栓形成史患者发生产科并发症的独立危险因素^[12, 19]。部分自身免疫性疾病患者常以血液系统受累表现为首发症状, 同时生物制剂的使用也可能导致血细胞减少。APS 患者血小板减少的发生率大约为 16%–53%, 尤其是 SAPS^[20-21]。本研究发现 aCL IgG/M/A、a β_2 GPI IgG 和 aPG IgG 与血小板减少密切相关, 这可能是由于 aPLs 会促进血小板激活和消耗。据报道 LAC 和 a β_2 GPI 阳性患者更有可能发生肾小球微血栓形成^[22], 本研究观察到 a β_2 GPI IgG 和 aPC IgG 是 APS 相关肾病的危险因素, a β_2 GPI 和 aPC 或可成为预测疾病发展的指标。APS 患者最常见的神经系统症状为认知功能障碍^[23], 但本研究仅观察到 a β_2 GPI IgG 与非中风神经系统症状 (认知障碍、癫痫、舞蹈症等) 呈正相关, aSM IgM 与之呈负相关。

综上, 本研究对非标准 aPLs 在 APS 诊断中的评价以及临床相关性进行了分析。研究结果表明, 尽管增加非标准 aPLs (aCL IgA、a β_2 GPI IgA、aPC IgG/M、aPG IgG/M 和 aSM IgG/M) 的检测不能进一步提高 APS 的实验室诊断价值, 但是非标准 aPLs 与 APS 的临床症状密切相关, 如 aPC IgG 和 aPG IgG 与卒中、子痫前期早产显著相关; aPC IgM 和 aPG IgM 与溶血性贫血密切相关; aSM IgG/M 与病态妊娠密切相关。非标准 aPLs 检测有助于在临床工作中进行相关的风险评估和预后监测。本研究属于小样本病例对照研究, 需进一步扩大样本量, 从而验证本研究的结论以及完善非标准 aPLs 在 APS 中的诊断价值, 更有效地发挥 aPLs 检测

在临床诊断和治疗中的价值。

参 考 文 献

- [1] Sayar Z, Nallamilli S, Efthymiou M, et al. Coexistent antiphospholipid syndrome and myeloproliferative neoplasm [J]. *Lupus*, 2021, 30: 1502–1508.
- [2] Barbhaiya M, Zuily S, Ahmadzadeh Y, et al. Development of a New International Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria Phase I/II Report: Generation and Reduction of Candidate Criteria [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2021, 73: 1490–1501.
- [3] Ferreira TG, 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: 1167–1171.
- [4] Chighizola CB, Sciascia S, Andreoli L, et al. Beyond current concepts in anti-phospholipid syndrome: The 16th International Congress on Anti-phospholipid Antibodies (ICAPA) in Manchester [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19: 102615.
- [5] Noureldine MHA, Nour-Eldine W, Khamashta MA, et al. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 48: 860–866.
- [6] Mezhev V, Segan JD, Tran H, et al. Antiphospholipid syndrome: a clinical review [J]. *Med J Aust*, 2019, 211: 184–188.
- [7] Sangli SS, Ryu JH, Baqir M. Diffuse alveolar hemorrhage in primary versus secondary antiphospholipid syndrome [J]. *J Clin Rheumatol*, 2021, 27: e297–e301.
- [8] Limper M, de Leeuw K, Lely AT, et al. Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper [J]. *Neth J Med*, 2019, 77: 98–108.
- [9] Xourgia E, Tektonidou MG. Management of non-criteria Manifestations in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* [J], 2020, 22: 51.
- [10] Paule R, Morel N, Le Guern V, et al. Classification of primary antiphospholipid syndrome as systemic lupus erythematosus: Analysis of a cohort of 214 patients [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17: 866–872.
- [11] Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcon GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13: 799–814.
- [12] Hu C, Li X, Zhao J, et al. Immunoglobulin A isotype of antiphospholipid antibodies does not provide added value for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in a Chinese Population [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 568503.
- [13] Samarkos M, Davies KA, Gordon C, et al. Clinical significance of IgA anticardiolipin and anti-beta2-GPI antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome [J]. *Clin Rheumatol*, 2006, 25: 199–204.
- [14] Korematsu S, Yamada H, Miyahara H, et al. Increased levels of anti-phosphatidylcholine and anti-phosphatidylethanolamine anti-

- bodies in pediatric patients with cerebral infarction [J]. *Brain Dev*, 2017, 39: 542-546.
- [15] Huang S, Ninivaggi M, Chayoua W, et al. VWF, platelets and the antiphospholipid syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 4200.
- [16] 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.
- [17] Tektonidou MG. Cardiovascular disease risk in antiphospholipid syndrome: Thrombo-inflammation and atherothrombosis [J]. *J Autoimmun*, 2022, 28: 102813.
- [18] Sciascia S, Sanna G, Khamashta MA, et al. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74: 2028-2033.
- [19] Zigon P, Podovsovnik A, Ambrozic A, et al. Added value of non-criteria antiphospholipid antibodies for antiphospholipid syndrome: lessons learned from year-long routine measurements [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38: 371-378.
- [20] Vreede AP, Bockenstedt PL, McCune WJ, et al. Cryptic conspirators: a conversation about thrombocytopenia and antiphospholipid syndrome [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31: 231-240.
- [21] Deak M, Bocskai M, Burcsar S, et al. Non-thromboembolic risk in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid syndrome [J]. *Lupus*, 2014, 23: 913-918.
- [22] Zheng H, Chen Y, Ao W, et al. Antiphospholipid antibody profiles in lupus nephritis with glomerular microthrombosis: a prospective study of 124 cases [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11: R93.
- [23] Unlu O, Erkan D, Barbhaiya M, et al. The impact of systemic lupus erythematosus on the clinical phenotype of antiphospholipid antibody-positive patients: results from the antiPhospholipid syndrome alliance for clinical trials and international clinical database and repository [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019, 71: 134-141.
- (收稿日期: 2022-08-29)